

MAKSİLLER SİNÜS TABANI  
YÜKSELTMESİNDE  
KONVANSİYONEL  
GREFTLEME İLE MİNERALİZE  
PLAZMATİK MATRİKSİN  
HİSTOMORFOMETRİK  
OLARAK KARŞILAŞTILIMASI

*Yazar Hatice Özlem İrdem*

---

**Gönderim Tarihi:** 11-Oca-2018 10:06AM (UTC+0200)

**Gönderim Numarası:** 901779411

**Dosya adı:** zlem\_tez.docx (13.25M)

**Kelime sayısı:** 22785

**Karakter sayısı:** 157308

1  
T. C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MAKSİLLER SİNÜS TABANI YÜKSELTMESİNDE  
KONVANSİYONEL GREFTLEME İLE MİNERALİZE  
PLAZMATİK MATRİKSİN HİSTOMORFOMETRİK OLARAK  
KARŞILAŞTILIMASI**

**Hatice Özlem İRDEM**

7  
**UZMANLIK TEZİ**

**AĞIZ DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Doğan DOLANMAZ**

**KONYA-2018**

T. C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MAKSİLLER SİNÜS TABANI YÜKSELTMESİNDE  
KONVANSİYONEL GREFTLEME İLE MİNERALİZE  
PLAZMATİK MATRİKSİN HİSTOMORFOMETRİK OLARAK  
KARŞILAŞTILIMASI**

**Hatice Özlem İRDEM**

**UZMANLIK TEZİ**

AĞIZ DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI <sup>15</sup>

**Danışman**

**Prof. Dr. Doğan DOLANMAZ**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15102043  
proje numarası ile desteklenmiştir

**KONYA-2018**

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Hatice Özlem İRDEM tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: <sup>7</sup> Unvanı Adı SOYADI  
Selçuk Üniversitesi İmza

Danışman: Prof.Dr.Doğan DOLANMAZ <sup>7</sup>  
Selçuk Üniversitesi İmza

Üye: Unvanı Adı SOYADI  
Süleyman Demirel Üniversitesi İmza

Üye: Unvanı Adı SOYADI  
Selçuk Üniversitesi İmza

Üye: Unvanı Adı SOYADI  
Selçuk Üniversitesi İmza

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Unvanı Adı SOYADI

Enstitü Müdürü

## i. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini, tecrübelerini, zamanını ve desteğini benden esirgemeyen, bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli her türlü yardımı yapan ve kişisel imkanlarını kullanmaktan çekinmeyen, çalışmanın planlanmasından sonuçlandırılmasına kadar geçen sürede desteğini esirgemeyen, kendisine her zaman saygı ve sevgi duyduğum, öğrencisi olmaktan her zaman gurur ve mutluluk duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Doğan DOLANMAZ'a

Histolojik incelemelerimde, istatistiksel yöntem ve analizlerin belirlenmesinde değerli zamanını ayırıp bana yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim dalından başta Prof. Dr. Ender ERDOĞAN ve Uzm. Dr. Nejat ÜNLÜKAL olmak üzere bütün çalışanlarına,

Engin bilgi ve tecrübesiyle bana her alanda yol gösteren, deneyimlerini paylaştan, samimiyetini ve şevkatini her daim hissettiğim ve bana her zaman göstermiş olduğu anlayış, hoşgörü ve desteğinden dolayı değerli hocam Sayın Prof.Dr.Hanife ATAÖĞLU'na,

Varlığı ve desteği ile bana güven veren, bilgi ve deneyimlerini sabır ve içtenlikle paylaştan, sevgisini ve ilgisini her zaman hissettiğim, bana bir hocadan daha yakın olan, yeri geldiğinde benimle ağlayıp beni gülen değerli hocam Sayın Prof.Dr.Gülsün Yıldırım'a,

Eğitimim boyunca moral, sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim, değerli bilgi ve deneyimleriyle bana her daim yol gösteren Sayın Prof.Dr.Ercan DURMUŞ'a,

Eğitim sürecime pratik ve teorik olarak katkıda bulunan tecrübe ve deneyimlerini benimle paylaştan değerli hocam Prof.Dr.Hasan KÜÇÜKKOLBAŞI'na,

Akademik, bilimsel ve manevi katkılarıyla bana güç veren, beraber çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum Sayın Prof.Dr.Abdullah KALAYCI'ya,

Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında geçirdiğim süre içinde beraber çalıştığım, bana destek olan tüm çalışma arkadaşlarıma ve bölümümüz personellerine ayrı ayrı,

Tüm eğitim yaşamım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen ve benim bu günlere gelmemi sağlayan kıymetli aileme ve akrabalarım,

Hayatımın anlamına anlam katan, varlığıyla her daim bana huzur, güç ve güven veren, iyi günümde kötü günümde beni hiç yalnız bırakmayan, sevgisini ve ilgisini her zaman hissettiğim sevgili eşim Salih İRDEM'e

15

*sonsuz teşekkürlerimi sunarım...*

## ii. İÇİNDEKİLER

iii. SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
1. GİRİŞ.....	Error! Bookmark not defined.
1.1. Maksiller Sinüs .....	3
1.2. Maksiller Sinüs Ogmentasyonu ve İmplant Cerrahisi.....	6
1.2.1. Lateral Pencere Tekniği .....	7
1.2.2. Transkrestal Teknik .....	9
1.2.3. Lateral Pencere Tekniği ile Transkrestal Sinüs Tabanı Yükseltme Tekniğinin Karşılaştırılması .....	10
<sup>32</sup> 1.3. Komplikasyonlar .....	Error! Bookmark not defined.
1.3.1. Cerrahi Komplikasyonlar .....	Error! Bookmark not defined.
1.3.2. Postoperatif Komplikasyonlar .....	12
1.4. Greft Materyalleri.....	13
1.4.1. Greft Materyallerinin İyileşmesi .....	16
1.5. Greft Materyallerinin Sınıflandırılması .....	20
1.5.1. Otojen Greftler .....	22
1.5.2. Allogreftler.....	25
1.5.3. Ksenogreftler.....	27
1.5.4. Sentetik Greftler .....	28
1.6. Kan Kaynaklı Ürünler .....	29
1.6.1. Trombositler .....	29
<sup>4</sup> 1.6.2. Trombositten Zengin Fibrin (TZF) / Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF) Allogreftler.....	30
1.6.3. Lökositten Fakir ya da <sup>56</sup> Saf Trombositten Zengin Fibrin (S- TZF).....	32

1.6.4. Gelişmiş Trombositten Zengin Fibrin G-TZF (Advanced Platelet Rich Fibrin A- PRF) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.6.5. Enjekte Edilebilir / Likid Trombositten Zengin Fibrin (Injectable platelet rich fibrin I-PRF ) .....	34
1.6.6. Trombositten Zengin Plazma .....	35
1.6.7. Mineralize Plazmatik Matriks (MPM) .....	37
<b>25</b> <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>39</b>
2.1. Hasta Seçimi .....	39
2.2. Mineralize Plazmatik Matriksin Hazırlanması .....	40
2.3. Cerrahi Prosedür .....	42
2.4. Biyopsilerin Alınması ve İmplant Yerleştirilmesi .....	44
2.5. Histolojik Kesitlerin Hazırlanması .....	45
2.6. Görüntü Analizi .....	45
2.7. Osteokalsin Skorlaması .....	<b>19</b> 47
2.8. İstatistiksel Analiz .....	47
<b>3. BULGULAR</b> .....	<b>48</b>
3.1. Histolojik ve Histomorfometrik Bulgular .....	49
3.2. Osteokalsin Boyama Sonuçları .....	57
<b>26</b> <b>4. TARTIŞMA</b> .....	<b>59</b>
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER</b> .....	<b>76</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	<b>78</b>
<b>7. EKLER</b> .....	<b>86</b>
<b>35</b> EK-A. Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurul Kararı .....	<b>7</b> 86
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>87</b>

### iii. SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACD</b>	: Asit Sitrat Dekstroz
<b>AKG</b>	: Anorganik Kemik Grefti
<b>AKS</b>	: Absorbe Olabilen Kollajen Sponge
<b><math>\beta</math> TCP</b>	: $\beta$ Trikalsiyum Fosfat
<b>BMP</b>	: Kemik Morfojenik Proteini
<b>BHF</b>	: Bölgesel Hızlanma Fenomeni
<b>CaCl<sub>2</sub></b>	:Kalsiyum Klorür
<b>CHBG</b>	: Kolajenize Heterelog Kemik Grefti
<b>CJD</b>	: Creutzfeldt- Jakob Hastalığı
<b>DBB</b>	: Deproteinize Sığır Kemığı
<b>DBBM</b>	: Deproteinize Sığır Kemik Minerali
<b>DDKKA</b>	: Demineralize Dondurulmuş-Kurutulmuş Kemik Allogrefti
<b>EDTA</b>	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
<b>EGF</b>	: Epidermal Büyüme Faktörü
<b>e-PTFE</b>	: Genişletilmiş Poly Tetra Fluoro Ethylene
<b>FDBA</b>	: Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti
<b>FGF</b>	: Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>G-TZF</b>	: Geliştirilmiş Trombositten Zengin Fibrin
<b>HA</b>	: Hidroksiapatit
<b>HIV</b>	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
<b>IGF</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>MPM</b>	: Mineralize Plazmatik Matriks
<b>MSTO</b>	: Maksiller Sinüs Taban Ogmenasyonu
<b>mRNA</b>	: Mesajcı RNA
<b>PDGF</b>	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>PLGA</b>	: Poly (lactic-co-glyolic) acid
<b>PPP</b>	: Trombositten Fakir Plazma
<b>RBC</b>	: Kırmızı Kan Hücresi
<b>RFA</b>	: Rezonans Frekans Analizi
<b>RPM</b>	: Bir Dakika İçerisinde Gerçekleştirilen Dönüş
<b>rhBMP</b>	: Rekombinant Kemik Morfogenetik Protein
<b>STY</b>	: Sinüs Taban Ogmentasyonu

<b>SKKG</b>	: Sığır Kaynaklı Kemik Grefti
<b>TMB</b>	: Temel Multisellüler Birim
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
<b>TZF</b>	: (PRF) Trombositten Zengin Fibrin, Platelet-Rich Fibrin
<b>TZFM</b>	: Trombositten Zengin Fibrin Matriks
<b>TZP</b>	: Trombositten Zengin Plazma
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

## ÖZET

T. C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### Maksiller Sinüs Tabanı Yükseltmesinde Konvansiyonel Greftleme İle Mineralize Plazmatik Matrisin Histomorfometrik Olarak Karşılaştırılması

Hatice ÖZLEM İRDEM

20

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2018

Sinüs ogmentasyonu dişsiz posterior maxillada en çok uygulanan cerrahi işlemlerden biridir. Sinüs membranı elevasyonundan sonra hangi greft materyalinin kullanılacağı ise hala tartışmalıdır. Büyüme faktörlerinin greft materyalleri ile karıştırılması, sert dokunun iyileşmesini güçlendirmek için tercih edilmektedir. Bu çalışma, maksiller sinüs ogmentasyonunda Mineralize Plazmatik Matris (MPM) ile deproteinize sığır kemik minerali (Bio-Oss) arasındaki kemik rejenerasyon kapasitesini karşılaştırmayı amaçlamıştır.

Yaşları 31 ile 63 arasında değişen (ort. 49) olan 7 hastada (5 kadın ve 2 erkek) toplam 14 sinüs ogmentasyonu yapıldı. Çalışma için splitmouth tasarım kullanıldı. Bu nedenle bilateral posterior maksiller sinüs ogmentasyon ihtiyacı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalarda lateral pencere tekniği kullanılarak membran elevasyonu yapıldı. Ardından greft materyali olarak rastgele seçilen bir tarafa MPM diğer tarafa Bio-Oss uygulandı. Sinüs pencereleri rezorbe olabilen kollajen membranla kapatıldı. Dört aylık iyileşme periyodunun ardından trefan frezle biyopsi örnekleri alındı.

Histolojik ve histomorfometrik değerlendirmenin ardından her iki materyalde de greftin tam rezorbe olmadığı görüldü. MPM grubunda yeni kemik oluşumu % 45, olgun kemik % 14, fibröz matris % 29 ve rezidüel greft % 10 bulundu. Bio-Oss grubunda ise yeni kemik oluşumu % 39, olgun kemik % 15, fibröz matris % 28 ve rezidüel greft % 15 bulundu. Gruplar arasında herhangi bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışma sonucunda yeni kemik oluşumu açısından MPM yüzdesel olarak daha iyi çıkmıştır ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Uygulanan greft materyaliyle ilgili daha ayrıntılı ve kesin yargılara varabilmek için bu konuyla ilgili daha çok sayıda çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Bio-Oss, Greft materyalleri, Mineralize plazmatik matris, Trombositten zengin fibrin.

REPUBLIC of TURKEY  
SELÇUK UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

## Histomorphometrically Comparison of Conventional Grafting and Mineralized Plasmatic Matrix in Maxillary Sinus Augmentation

Hatice ÖZLEM İRDEM

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

### MASTER THESIS / KONYA-2018

45  
Sinus augmentation is one of the most predictable procedure to increase the amount of bone in posterior edentulous maxilla. One key question that remains is to define the best filling material for the subsinus cavity after lifting the sinus membrane. Using growth factors mixed with bone grafting particles may be a promising procedure to improve the healing of the hard tissue. This study aims to compare the capacity of bone regeneration between the Mineralized Plasmatic Matrix (MPM) and deproteinized bovine bone mineral (Bio-Oss) in sinus lifting.

33  
A total amount of 14 sinus augmentations were performed in 7 patients, 5 women and 2 men, with an age range between 31 and 63 years and a mean age of 49 years. The (splitmouth) design was used for the study. Hence, a bilateral sinus floor augmentation (SFA) was required in all patients in order to facilitate dental implant placement in the posterior maxilla. Sinus elevation procedure was carried out following the antero-lateral approach. In one of the sinus cavities, augmentation was done by using Mineralized Plasmatic Matrix (MPM) prepared with Bio-Oss (Fig.4) and the other sinus cavity grafted with deproteinized bovine bone mineral (Bio-Oss). After 4 months, biopsies were taken using a trephine bur.

23  
Histomorphometric analyses were performed on sections. Complete resorption of the grafting materials, i.e. Bio-Oss or MPM, did not occur within 4 months after SFA. Residual particles were partially embedded in newly formed bone, which was predominantly lamellar bone. In the MPM group, new bone formation was observed in 45%, mature bone 14%, fibrous matrix 29% and graft 10%. In the Bio-Oss group, new bone formation was observed in 39%, mature bone 15%, fibrous matrix 28% and graft 15%. No statistically significant difference was found in any parameters.

The results of the study showed that those advantages of MPM served well for sinus augmentation. Although MPM caused more new bone production in 4 months, both material displayed similar healing patterns for sinus augmentation.

Key Words: Bio-Oss, Bone substitute materials, Mineralized plasmatic matrix, Platelet rich fibrin.

## 1. GİRİŞ

Çeşitli nedenlerle diş kayıpları olan hastalara, diş ve dişi çevreleyen yumuşak dokularının, konuşma fonksiyonlarının, diş görünümünün ve beslenme fonksiyonlarının geri kazandırılması için total veya parsiyel protezler uygulanmaktadır. Fakat ağızda kalan diş sayısının yetersiz olması nedeniyle yapılan hareketli protezlerden çoğu zaman hastalar pek memnun olmamaktadır. Bu nedenle günümüzde parsiyel ya da total dişsizliklerin rehabilitasyonu amacıyla dental implant tedavisi standart olarak kabul edilmektedir (Esposito ve ark 2007). (Esposito ve ark 2007)

İmplantın tutunması ve uzun dönem fonksiyon görebilmesi için alveol kemik miktarı yeterli ve mevcut kemiğin implant yerleşimi için uygun dansitede olması gerekmektedir. Posterior maksilladaki diş kaybı sonucu periodontal ligaman liflerinin intraosseöz uyarım eksikliğinden dolayı, hem yatay hem de dikey yönde alveoler kemikte hızlı rezorpsiyon meydana gelir. Üst molarların bulunmaması, Schneider membranında artmış osteoklast aktivitesine yol açarak birkaç ay içinde kemikte rezorpsiyona ve beraberinde sinüsün pnömatizasyonuna neden olur (Tatum 1986, Chanavaz 1990).

Agresif periodontal hastalıklar alveolar kemiğin rezorpsiyonuna ve diş kayıplarına sebep olur. Maksiller sinüsün tabanı, uzun süredir dişsiz olan hastalarda alveoler kemik yüksekliğini kısaltmak için aşağıya doğru genişleme eğilimindedir. Lekholom ve Zarb indeksine göre ciddi derecede atrofik maksillalar genellikle tip IV kemik kalitesi ve D veya E kemik miktarı gibi istenmeyen kemik koşullarına sahiptir. Bu durumda maksilla posterior bölgeye implant yerleştirilebilmesi için ileri cerrahi tekniklere ihtiyaç vardır (Hieu ve ark 2010).

Maksiller sinüs ogmentasyonu ilk olarak 1976 yılında Tatum tarafından tanımlanmıştır. Uzun dönem sonuçları bu tekniğin etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir (Tatum 1986, Mangano ve ark 2007). Teknik, sinüs membranına ulaştıktan sonra membranla maksiller alveoler kemiğin arasında bir boşluk yaratılarak bu boşluğun greft materyaliyle doldurulması olarak özetlenmektedir. Ancak günümüzde kullanılan greft materyali, sinüs boşluğuna giriş noktası, metodu,

membranın kaldırılma miktarı ve benzeri detaylar oldukça değişkenlik göstermektedir (Lazzara 1996, Triplett ve Schow 1996).

Sinüs ogmentasyonunda; otolog kemik, ksenogreft, mineralize veya demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti, biyoglass, polilaktid-polyglicolide malzemeler, sentetik polimerler, kalsiyum sülfat ve hidroksiapatit gibi bazı greft materyalleri kullanılmaktadır (Jensen ve ark 1998, Tong ve ark 1998, Mangano ve ark 2007). Otojen greftler, bireyin kendisinden elde edilen ve osteogenez ile kemik oluşumunu sağlayan greftlerdir. Biyouyumluluğu yüksektir ve hastalık bulaştırma riskleri yoktur. Osteojenik aktivitelerinin yüksek olması nedeniyle hala altın standart olarak kabul edilseler de bazı dezavantajları bulunmaktadır. Ağız boşluğında sınırlı miktarda kemik kaynağı olduğu için ekstraoral bir bölgeden greft almak gerekebildiğinden genel anestezi ihtiyacı duyulabilmektedir. Bu durum hastanın komforunu olumsuz etkilemekle birlikte donör sahada morbiditeye neden olabilir. <sup>1</sup> Operasyon süresinin uzaması, kan kaybının ve postoperatif ağrının artması gibi dezavantajları da vardır oyne(Boyne 1980, Martinez ve ark 2010).

Anorganik kemik greftleri (AKG) tüm organik kompanenti alınmış, genellikle sığır kaynaklı greftlerdir. Bu materyal ve insandaki kansellöz kemiğin yapısı çok benzerdir. %75-%80 gözenekli yapıya ve yaklaşık 10 nm kristal boyutuna sahiptirler (Mangano ve ark 2007, Martinez ve ark 2010). Makro gözeneklerin, mezo gözeneklerin ve mikro gözeneklerin birbirine bağlı gözenek sistemi vasküler kolonizasyonu ve osteoblastların apozisyonel büyümesini kolaylaştırır. AKG, sinüs ogmentasyon prosedürlerinde kullanıldığında yüksek biyouyumluluk ve osteokondüktivite gösterir (Piattelli ve ark 1999, Martinez ve ark 2010). Bununla birlikte, rezorpsiyon ve yeni kemik oluşum kinetiği konusunda bazı tartışmalar vardır. Birçok yazar yavaş rezorpsiyonu nedeniyle AKG uzun ömürlü bir materyal olduğunu düşünmektedir (Arrington ve ark 1996, Mangano ve ark 2007, Martinez ve ark 2010). Dolayısıyla AKG uygulanan alanlarda yeni kemik ile kalan greft materyali arasında, tartışmalı mekanik etkileri olan bir kompozit bileşik oluşmaktadır. Sinüs ogmentasyon prosedürlerinde uzun süreli volumetrik stabilite göstermeleri AKG parçacıklarının uzun süreli varlığını doğrulamıştır (Sartori ve ark 2003, Martinez ve ark 2010).

Diş hekimliğinde kemik yerine en çok kullanılan greftlerden biri olan Bio-Oss, sığır kaynaklı anorganik kemik mineralidir. Tek başına ya da karışım halinde

kullanılmaktadır. Ogmentasyon yapılan alanda iskelet görevi görerek yeni kemik dokunun büyümesi ve biyolojik olarak eklenmesi için alan oluşturmaktadır (Oliveira ve ark 2015). Biyouyumlu, osteokondüktif özelliklere sahip olduğu ve yavaş rezorbe olduğu kanıtlanmıştır (Artzi ve ark 2001). Son zamanlarda kemik rejenerasyonunu artırmak için büyüme faktörleri kullanılmaktadır. Greft partikülleri ile karıştırılmış büyüme faktörlerinin kullanılması, sert dokunun iyileşmesini geliştirmek için umut verici bir prosedür olmuştur (Zhang ve ark 2012).

Mineralize Plazmatik Matriks (MPM), mineral faz ve plazma fazının karıştırılması ile elde edilecek grefttir. Bu karışımın sonucunda, homojen tek bileşenli, kompakt ve stabil, yoğun bir fibrin ağ ve iyileşmeyi hızlandıran bileşenleri içeren materyal elde edilir (Mohamed 2014a).

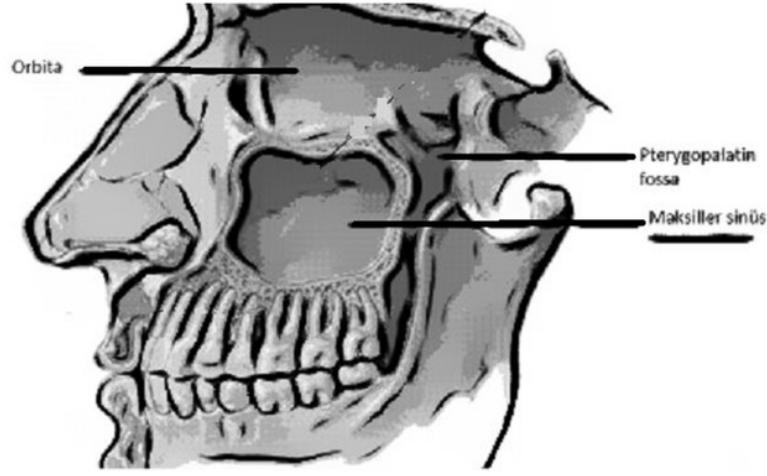
Bu çalışmada; maksiller sinüs boşluğuna yerleştirilen sığır kaynaklı deproteinize kemik minareli olan Bio-Oss ile MPM' in yeni kemik oluşumuna etkisinin histolojik ve histomorfometrik olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### 1.1. Maksiller Sinüs

Maksilla içinde piramit şeklindeki boşluğa maksiller sinüs adı verilir (Şekil 1.1.). '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 Boslugu" denilmiştir (Harorlı 1980).

Maksiller sinüs, fetal yaşamın 3. ayında embriyolojik meatus medianın infundibulum bölgesinde konka nazalis inferior ve konka nazalis medium arasından köken alır. Yeni doğanda orta konka seviyesinde küçük bir invajinasyon biçimindedir. Zamanla maksilla gövdesinde genişler ve maksiller kemiğin büyük kısmını kaplayacak hale gelir. Komşulukları:

- Yukarıda –orbita
- Medialde – nazal kavite
- Posteriorde –pterygopalatin fossa
- Aşağıda –alveolar proses
- Lateralde –zigomatik proses (Chanavaz 1990, Bergh ve ark 2000)



Şekil 1.1. Maksiller sinüs

<sup>9</sup> Doğum anında maksiller sinüsün hacmi 6-8 ml.'dir. Maksiller sinüs radyolojik olarak, 4.-5. aya kadar üçgen şeklinde görülür. Birey üç yaşına geldiğinde, orbital basınç azalır ve kaslar maksiller kemiği çift taraflı olarak aşağı yönde çekmeye başlar. Bu arada maksillanın yukarı yönde büyümesi de devam eder. Böylece nasal fossa ve maksiller sinüs uzar (Chanavaz 1990).

<sup>9</sup> Maksiller sinüs 12 yaşından sonra orbital duvara doğru genişler, böylece sinüs tabanı ile burun tabanı aynı seviyeye gelir. Konjenital veya kazanılmış etkenlerden dolayı bireyler arasında hacim farklılıkları görülebilir. <sup>9</sup> Daimi dişler çıkana kadar maksiller sinüs, boyutsal olarak önemli bir değişiklik göstermemekle birlikte, 18 yaşında maksimum büyüklüğe ulaşır. Maksiller sinüs maksimum büyüklüğe ulaştığında hacmi 10-15 ml.'ye çıkar. Bu da doğumdaki hacminin iki katı kadardır (Wallace ve ark 2012).

Maksiller sinüs, paranasal sinüslerin en büyüğüdür ve yetişkinlerde kabaca 12-15 ml hava içerir. Ostium, medial duvarın üst kısmında yer alan ve bir dren görevi gören oval veya yarık biçimli bir drenaj portudur. Burun zemini ile semilunar hiatus arasındaki mesafe 18 ile 35mm arasında değişir (ortalama 25,6 mm). Medial duvarda ostiumun yüksek olması, ogmentasyon sırasında tıkanma ihtimalini azaltır (Danesh-Sani ve ark 2016). Ayrıca insanların %10-30'unda aksesuar ostium da bulunmaktadır.

Pek çok sinir ve kan damarı ostium veya nazoantral duvarın membranöz kısmı aracılığıyla sinüs içine girer (Graney DO 1993).

Maksiller sinüsün en derin yeri molar diş bölgesinde lokalizedir. Maksiller sinüs zemini, posterior bölgede diş olan hastalarda en kalın duvardır ve burun zemini ile hemen hemen aynı seviyededir. Dişsiz bir hastada burun zeminden 1 cm aşağıdadır. Sinüs içerisinde hem vertikal hem horizontal uzanan kortikal kemik yapısında septalar olabilir (Danesh-Sani ve ark 2016). Krennmair ve ark. (1999) yaptığı çalışmada maksiller sinüslerin % 25-31,7' sinde septanın varlığını fark etmişlerdir, septaların uzunluğu ise 2,5 ila 12,7 mm arasında değişebileceğini ve maksiller sinüsün herhangi bir bölgesinde bulunabileceğini belirtmişlerdir. Dişsiz ya da atrofik alveol kreterlerde, parsiyel dişsiz ya da atrofik olmayan kreterlere göre maksiller sinüs içerisinde septa görülme oranı daha fazla bulunmuştur (Krennmair ve ark 1999, Ferrín ve ark 2010, Danesh-Sani ve ark 2016).

Maksiller sinüsün anatomisi karmaşık olabilir ve sadece iki boyutlu radyograflara dayalı bir cerrahi öncesi tanı özellikle sinüs septumlarının varlığında yetersiz kalabilir. Bu gibi durumlarda sinüs membran perforasyonu gibi komplikasyonların oluşma riski artabilmektedir. Bu tip komplikasyonlardan kaçınmak ve sonuçta oluşabilecek başarısızlıkları önlemek adına ayrıntılı bir tanı ve dikkatli bir tedavi planlaması şarttır. Literatür göstermektedir ki septumlar ve sinüs tabanı düzensizlikleri genellikle iki boyutlu radyografik değerlendirmelerde gözden kaçmaktadır (Krennmair ve ark 1999). BT tarama işlemlerindeki son gelişmeler, cerrahların STY öncesi sinüsün iç anatomisi hakkında ayrıntılı bilgi edinebilmelerini mümkün kılmaktadır.

Maksiller sinüs boşluğunun boyutu simetrik değildir ve her iki yanda birbirinden farklılık gösterebilir. Maksiller sinüsün arterleri :

- Maksiller arter
- İnfraorbital arter
- Palatinal arter
- Fasiyal arter (Carrao ve DeMatteis 2015)

Maksiller sinüsün venleri:

- Sfenopalatin ven
- Pterigoid pleksus
- Fasiyal ven

Maksiller sinüsün innervasyonu:

- N. maksillaris`in nn.posterior superior alveolar dalları
- N. infraorbitalis`in nn.anterior superior alveolar dalları
- N. nasopalatinus breves`in nn. sinus maksillaris (Bergh ve ark 2000, Danesh-Sani ve ark 2016)

Maksiller sinüsün lenf drenajı:

- İnfra- orbital foramen ve ostium yolu ile gerçekleşir (Bergh ve ark 2000).

Maksiller sinüs ve diğer paranazal sinüslerin epitel, respiratuar epitel tipindedir. Ancak Maksiller sinüs psödostrafiye kolumnar epitelyum ile çevrilidir ve bu epitele *schneiderian membran* adı verilmektedir. Maksiller sinüsün epiteli diğer respiratuar epitele oranla daha incedir ve daha az sayıda tubuloalveoler gland ve goblet hücresi içerir. Bunlar çoğunlukla ostium çevresinde yerleşmiş olup mukoprotein ve mukopolisakkarid içeren mukusun salgılanmasından sorumludurlar (Taylor 1986).

Solunum yollarını döşeyen mukoza geniş bir yüzeyde sürekli olarak hava ile temasta bulunmaktadır. Solunan havada partiküler halinde bulunan bakteri, virüs, mantar bünyeleri ve sporları, muhtelif tabiatlı tozlar, çeşitli organik ve inorganik maddeler ve muhtelif gazlar; özellikle burun mukozasında derecesine göre değişik şiddette antijenik stimuluslar doğururlar. Sürekli olarak hava tesirine maruz kalan mukoza, değişik tabiatlı irritasyonlara cevap vermek ve hastalık amillerinin invazyonunu önlemek durumundadır (Stammberger ve Posawetz 1990).

## 1.2. Sinüs Ogmentasyonu ve İmplant Cerrahisi

Dişsiz rezorbe maksiller alveoler kret, azalmış vestibüler derinlik ve geniş maksiller sinüs bir araya geldiğinde gerek klasik, gerekse implant destekli protetik tedavi planlamalarında önemli zorluklar ortaya çıkmaktadır. Sinüs ogmentasyon prosedürü yetersiz alveol krete sahip posterior maksillanın güçlendirilmesi için başarılı ve öngörülebilir bir yaklaşımdır (Mohamed 2014a). Atrofik üst çene arka bölgede

implant tedavisi planlandığında, kemik yüksekliği, en önemli diagnostik faktördür. Standart boyutlu implantlar için yüksekliğin yetersiz olmasına, sinüs pnömatizasyonu ya da alveolar kretin rezorpsiyonu neden olabilir. Üst çene bölgesinin rezorpsiyonu genellikle her üç düzlemde de ilerler ve bu nedenle sadece dikey olarak değil yatay olarak da kısıtlı bir kemik hacmi söz konusu olur (Chiapasco ve ark 2008). İmplant cerrahisinde maksiller sinüs ogmentasyonu Tatum tarafından çeşitli klinik demonstrasyonlarla gösterilmesine rağmen konuyla ilgili ilk yayın Boyne ve James tarafından 1980'de gerçekleştirilmiştir (Boyne 1980).

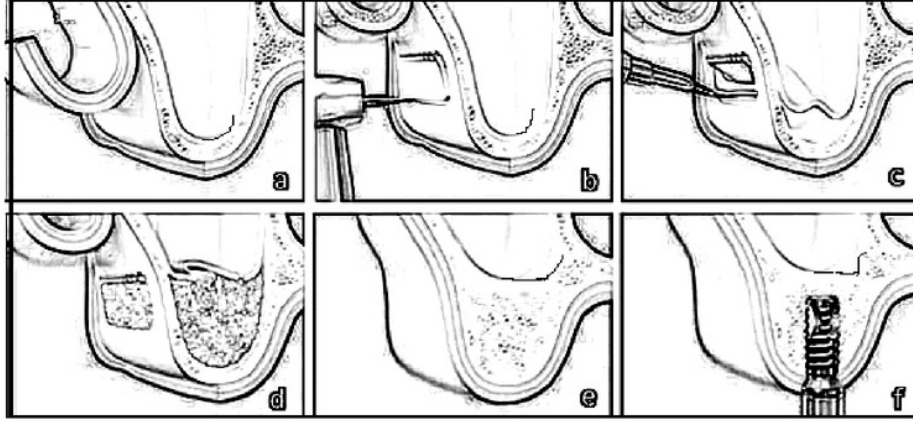
İki ana teknik vardır: trans alveoler (krestal) ve lateral pencere tekniği. Bununla birlikte, birkaç yazar bu tekniklerin modifikasyonlarını yayınlamışlardır.

### **1.2.1. Lateral Pencere Tekniği**

İmplant yerleştirilecek dişsiz boşluğun kemik genişliği yeterli, fakat uzunluğu 4-5mm den kısa ise, lateral pencere tekniği kullanılarak sinüs tabanı yükseltilmesi (STY) tercih edilmektedir.

Lokal infiltratif anestezi ile posterior superior alveoler sinir ile platin sinir anestezisi yapılır. Bukkalden tam kalınlıklı flep kaldırıldıktan sonra rond frez, elmas uçlu frez ya da piezo cerrahi aparatları kullanılarak bukkalden pencere açılır (Wallace ve ark 2012). Pencerenin hazırlanması sadece kemiğin ince olduğu sinüsün lateral duvarında mümkündür. Eğer lateral sinüs duvarı kalın kemikten oluşuyorsa tüm lateral sinüs duvarı inceltilmelidir. Aksi takdirde, derin yarığa bağlı olarak dokulara enstrümanlar rahat ulaşamayacağından, sinüsün iç kısmındaki Schneiderian membranı serbestleştirmek oldukça güç olacaktır. Pencerenin arka uzantısı tüberosite üzerinde olabilirken ön sınırı sinüs ön duvarından yaklaşık 3 mm önünde olmalıdır. Bu sırada sinüs mebranını perfore etmemek için dikkatli olunmalıdır. Açılan pencere, kenarlarından gevşetilerek çıkarılabilir ve serbest greft olarak kullanılabilir. Bu konuda başka bir alternatif de pencerenin çıkarılmayarak membran elevasyonu sırasında yukarı döndürülmesidir. Sinüs membranı, künt uçlu bir elevatörle tabandan itibaren yukarı doğru eleve edilir (Şekil 1.2). Membranda çok küçük bir yırtık olursa; rezorbe olabilen bir membranla onarılır. Yırtık büyük olursa dikilmeye çalışılır; ancak sağlıklı bir membranı dikmek zordur. Yırtık 5mm'den büyükse operasyondan vazgeçilmesi gerekebilir. Greft partiküllerinin sinüse kaçması halinde hastada sinüzit

gelişme riski vardır. Bu nedenle büyük miktarda membran perforasyon varsa blok greftler uygulanabilir (Khatiblou 2005, Balaji 2013). Bu teknikte sinüs perforasyonu oluşma oranını Jensen ve Terheyden (2009) yaptıkları çalışmada %10 ile %20 arasında değiştiğini belirtmişlerdir (Jensen ve Terheyden 2009, Carrao ve DeMatteis 2015).



Şekil 1.2. a. Lateral STY işlemi için flep kaldırılması b. Pencere preperasyonu c. Kapağın ve sinüs membranının kaldırılması d. Graft materyali ile doldurulmuş sinüs kavitesi e. İyileşme sonrası greftlenmiş bölge f. İyileşme sonrası implant uygulama.

Sinüs membranı elevasyon miktarı da araştırmacılar arasında değişiklik gösteren bir olgudur. **Cerrahların bir kısmı antral kavitenin yarısından az seviyede eleve etmeyi tercih ederken, diğer bir grup sinüs membranının tamamını medial ya da nazal duvardan kaldırmayı tercih eder** (Ackermann 1999). Konuyla ilgili olarak Tepper ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre membranın gerektiğinden fazla kaldırılarak sinüs içinde büyük bir boşluk yaratılması ve bu boşluğun greft materyaliyle doldurulduğunda genel sinüs hacminin üçte birinden daha fazlasının ogmente edilmesi hastada ses değişikliklerine yol açabilmektedir (Tepper ve ark 2003).

Maksiller sinüs ogmentasyonunda kemik yüksekliği en az 12-15 mm olacak şekilde greft kullanılmalıdır. Eğer 10 mm'lik implant yerleştirilmesi planlanıyorsa, iyileşme safhasındaki yükseklik kaybı nedeniyle istenilenden 2 mm daha fazla greft uygulanmalıdır (Carrao ve DeMatteis 2015). Greftleme sonrası iyileşme süresi yaklaşık 6 aydır.

Alveolar kret yüksekliği 4 mm'den az olduğu durumlarda implantların uzun dönem başarısı ve osseointegrasyonu için iki aşamalı cerrahi işlem tercih edilir. İlk aşamada sinüs membranı eleve edilir ve altına greft yerleştirilir. Uygulanan greftin kemik oluşumunu teşvik etmesi ve yerini kemiğe bırakması için yaklaşık 4-6 ay beklenir. İkinci aşamada ise gerftlenen sahada istenilen yere implant uygulanır (Martinez ve ark 2010). Tek aşamalı uygulamada sinüs lift ve implant cerrahisi aynı seansta yapılmaktadır. Ancak bunun başarıyla gerçekleşmesi için rezidüel kemik yüksekliği 5-6 mm'den az olmamalıdır (Carrao ve DeMatteis 2015). İmplantların tek seansta yerleştirilmesi tedavi süresini kısaltmanın yanı sıra hastayı ikinci bir cerrahi girişimden uzak tutmaktadır (Khatiblou 2005).

Maksiller sinüste vaskülarizitede ve havalanmada azalma, oro-antral basınçtaki değişiklikler bölgeye konulan greftin iyileşmesini etkilemektedir (Butterfield ve ark 2005).

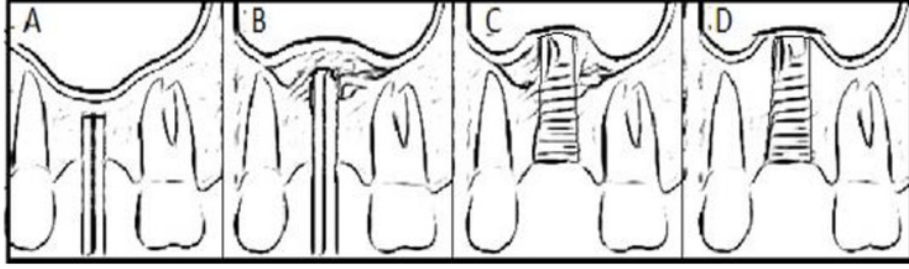
### **1.2.2. Transkrestal Teknik**

Kapalı sinüs elevasyonu ilk olarak Bruschi ve ark. (1990) tarafından tanımlanan, kemik greftleri veya membranlar kullanılmadan kret tepesinden implant için açılan yuva etrafındaki rezidüel alveol kemiğin genişletilmesi, sinüs tabanının fraktürü ve elevasyonu ile birlikte implant yerleştirme işlemleriyle rezorbe posterior maksillanın rehabilitasyonunu hedefleyen bir tekniktir.(Bruschi ve ark 1990, Bruschi ve ark 1998).

Günümüzde osteotomi tekniği olarak adlandırılan yöntem implant soketinde özel enstrumanların yavaşça ittirilmesi ile komşu kemik katmanının sıkıştırıldığı ve sinüs membranın yükseltilecek kemik greftinin uygulanabildiği Summers Osteotomisi olarak da tanımlanmaktadır (Summers 1996).

Lokal infiltratif anestezi ile posterior superior alveoler sinir ile platin sinir anestezisi yapılır. Horizontal insizyon yapıldıktan sonra tam kalınlıklı flep kaldırılarak alveol krete ulaşılır. İmplant yerleştirilmesi planlanan yer rond frezle işaretlenir. Mevcut alveol kretin yüksekliğinden daha kısa olmak koşuluyla implant frezleri sırasıyla girilir. Ardından işleme milimetrik derinlik ölçerleri üzerinde olan osteotomlarla devam edilir. Kullanılan implant çapları, implant osteotomisinde kullanılan dril çaplarına uygun olmalıdır. Sırasıyla osteotomlar uygulanarak kemik

yapı sıkıştırılır. Osteotomlar mevcut kret yüksekliğinden 2-3 mm daha derine gönderilir. Yerleştirilecek implant çapına uygun son osteotom kullanıldıktan sonra implant yerleştirilir (Şekil 1.3) (Khatiblou 2005, Balaji 2013, Carrao ve DeMatteis 2015). Bu tekniğin uygulanabilmesi için kemik yüksekliğinin en az 6-7 mm olması gerekmektedir.



Şekil 1.3 Transkrestal sinüs tabanı elevasyonunun şematik gösterimi. A. Sinüs tabanına kadar frezle girilir. B. Osteotom sinüs tabanını kırmak ve kaldırmak için kullanılır. C. Uygun boy ve çapta implant yerleştirilir. D. Kemik oluşumu ve implantın osseointegrasyonu.

Summers ve ark. (1999) bu teknikle sinüs tabanı altındaki kemik yüksekliğinin 6 mm olduğu vakalarda 10 mm'lik, 9 mm olan vakalarda 13 mm'lik implantlar yerleştirebildiklerini yaptıkları retrospektif çalışmayla sunmuşlardır (Rosen ve ark 1999).

### 1.2.3. Lateral Pencere Tekniği ile Transkrestal Sinüs Tabanı Yükseltme Tekniğinin Karşılaştırılması

Geniş kemik hacimlerini greftleyebilen lateral pencere tekniği, sinüs anatomisinden bağımsız olarak uygulanabilen bir işlemdir. Transkrestal teknik ancak 2-3 mm ilave kemik yüksekliği kazandırabilme kapasitesindedir (Jensen ve Terheyden 2009, Pjetursson ve ark 2009). 10 mm ve daha uzun implantların genellikle tercih edildiğini kabul edersek bu yaklaşım başlangıç kemik yüksekliği 7 mm ve üzerinde olan vakalarda sınırlıdır. Bir sistematik derlemede, başlangıç kemik yüksekliği eğer 5 mm ya da daha az ise transkrestal STY işlemleri sonrası implant başarısının azaldığı sonucuna varılmıştır (Tan ve ark 2008).

Diğer bir kısıtlama olarak transkrestal teknik, sinüs tabanının neredeyse horizontal seyrettiği olgularla sınırlı kalmaktadır. Oblik seyreden sinüs tabanını kırmak için osteotom kullanıldığında sinüs zarını perforare etme riski ciddi anlamda arttıracaktır. Eğer perforasyon olursa lateral pencere tekniğine dönülmesi önerilir. Ancak bu sayede açılan pencereden perforasyon onarılabilir. Membran perforasyonu transkrestal STY sırasında nadiren meydana gelen bir komplikasyon olarak değerlendirilmekle birlikte vakaların %10-26 'sında meydana geldiği bildirilmiştir (Gabbert ve ark 2009, Pjetursson ve ark 2009). Lateral pencere tekniğinde ise perforasyon oranları %10-20 arasında dökümante edilmiştir (Jensen ve Terheyden 2009). Transkrestal STY'nin başlıca avantajı postoperatif şişlik ve ağrı açısından lateral pencere tekniğine göre daha düşük morbiditeye sahip olmasıdır.

Transkrestal teknikle lateral pencere tekniğinin karşılaştırıldığı 25 makaleyi içeren bir çalışmada 6 yıllık implantın başarısı, transkrestal yaklaşımda % 97,2, lateral pencere tekniğinde ise % 93,7 olarak bulunmuştur (Del Fabbro ve ark 2008, Lundgren ve ark 2017). Lateral pencere tekniğinde başarının yüzdesel olarak daha düşük bulunması, cerrahisinin daha zor olmasına dayandığı düşünülmektedir. Sonuçta lateral yaklaşım daha fazla rezorpsiyonu olan ve rezidüel kemiğin daha az olduğu kretlerde uygulanmaktadır ve dolayısıyla daha fazla implant başarısızlığı söz konusu olabilmektedir (Lundgren ve ark 2017)

### **1.3. Komplikasyonlar**

Cerrahi prosedürleri uygularken, hekim her zaman en iyi sonuçları planlar ama en iyi ellerde ve en iyi ameliyat ortamında da daima bir komplikasyon gelişme olasılığı söz konusudur. Komplikasyonlar ameliyat sırasında ve / veya ameliyat sonrası iyileşme aşamasında ortaya çıkabilmektedir.

#### **1.3.1. Cerrahi Komplikasyonlar**

##### **Membran Yırtığı / Perforasyonu**

Schneiderian membranın ince olması, sinüs tabanının düzensiz ve septalı olması nedeniyle sinüs ogmentasyonu sırasında membran perforasyonları meydana gelebilir. Bir yırtık ortaya çıkarsa rezorbe olabilen membran ile onarılabilir ve sinüs kavitesine doldurulan greftin birarada kalması sağlanabilir. Eğer perforasyon gözden

kaçırılmış ya da uygun şekilde kapatılmamışsa, ameliyat sonrası görüntülemeye, maksiller sinüs içine partiküller greft ekstrasvazasyonu görülür ve bu da istenen ogmentasyon alanında zayıf greft retansiyonuna neden olur. Bu durum aynı zamanda yakın takip gerektiren maksiller sinüsün enfeksiyonuna da neden olabilir. Reçete edilen antibiyotik respiratuvar floraya etkili olmalıdır. Membrandaki yırtık büyükse ve rezorbe olan bir membranla veya rhBMP'yi vererek düzeltilemiyorsa, prosedür durdurulmalıdır (Wang ve Yeung 2017).

### **Antral septa**

Maksiller sinüslerin yaklaşık % 20'sinde antral septa bulunur. Bu septalar uzun ya da kısa olabilir ve schneiderian membranını yırtmadan septadan kaldırmak teknik olarak zordur. Perforasyon oluşmaması için dikkatli ve titiz çalışmak gerekir. Sinüs kavitesinde görüşü artırmak ve ogmentasyonu kolaylaştırmak için sinüs membranını lateral duvarlardan da eleve etmek gereklidir. Ameliyat öncesi sinüs kavitesinin radyografik değerlendirilmesi, septaların varlığının belirlenmesinde önemli bir faktördür. Radyograflar cerrahiye karar vermede yardımcı olur ve uygulayıcının pencereyi nereden açacağına ve prosedür sırasında neler bekleyebileceğini planlamasına imkân tanır (Wang ve Yeung 2017).

### **Kanama**

Sinüs tabanı yükseltmesi sırasında cerrahi alanın görünürlüğüne tehlikeye atan önemli kanamalarla karşılaşılabilir. Bu durum, greftin yerleştirilmesini zorlaştıran membran perforasyon olasılığını artırabilir. Şiddetli kanama durumunda sinüs, kanamayı kontrol etmek için ambalaj şeritleri ile paketlenir. Ambalaj çıkarıldığında eğer kanama kontrol edilemezse, planlanan işlemin iptal edilmesi gerekebilir (Wang ve Yeung 2017)

### **1.3.2. Postoperatif Komplikasyonlar**

#### **Enfeksiyon / Akut Sinüzit (%3)**

Yabancı cisim ya da greft olsun ya da olmasın herhangi bir cerrahi işlem, postoperatif enfeksiyon gelişme riski taşır. Sinüs ogmentasyonu sonrası gelişen akut sinüzit için respiratuvar mukozaya etkili antibiyotikler endikedir. Eğer insizyon bölgesinden gelişen bir sinüs yoluyla spontan drenaj yoksa cerrahi drenaj

kullanılabilir. Postoperatif enfeksiyon greftin iyileşmesini olumsuz etkileyerek başarısızlığa sebep olabilir. Hatta bazı durumlarda enfeksiyonun geçmesi için greft materyalini almak gerekebilir (Misch 1999).

### **Hapşırma - Sinüslerde Basınç Artışı**

Ameliyat sonrası hastaya sinüs önlemleri hakkında bilgi vermek gereklidir. Burun tıkalıyken burun deliklerinden üflemeden ve sinüslerde basınç artışına sebep olduğu için ağız kapalıyken hapşırmaktan kaçınılmalıdır. Sinüs ogmentasyonu yapıldıktan sonra membranda zayıf alanlar ve yeni onarılmış yırtıklar olabilir. Eğer sinüs basıncında bir artış olursa, bu noktalardan perforasyon oluşabilir ve bu da greft partiküllerinin yer değiştirmesine sebep olur (Misch 1999).

### **Greft Rezorpsiyonu**

Her greft materyalinde, greftin muhafaza edilmesi ve yeniden rezorbe olmaması için beklenilmesi gereken bir dönem vardır. STY işlemlerinde bu süre yaklaşık 6 aydır. Bu süre sonunda greft materyali yeniden şekillenir ve istenilen sertliğe ulaşır. Eğer implant yerleştirilerek stimüle edilmezse rezorbe olmaya başlar ve ikinci kez ogmentasyon yapmak gerekebilir (Wang ve Yeung 2017).

### **1.4. Greft Materyalleri**

Tarihte ilk kez 1200'lerde Arap tıbbında balık kemikleri greft amacıyla kullanılmış, daha sonra Aztekler burun kırıklarında yine greftlerden yararlanmışlardır. 1700'lerden itibaren ise, kemik greftlerinin gelişim süreci hızlanmıştır. 19. yüzyıl başlarında Merrem, hayvanlarda ilk başarılı kafa kemiği otogreftlerini uygulamış, Von Walter ise bunu insanlarda başarmıştır (Urist ve ark 1994).

<sup>1</sup> Oral ve maksillofasial cerrahi uygulamalarında rekonstrüktif amaçla en sık kullanılan biyomateryal, kemik greftleridir. Araştırmacılar; travma, enfeksiyon, konjenital patolojiler, maligniteler, fizyolojik rezorpsiyon ve atrofi nedeniyle kaybedilen sert dokuların yerini alabilecek en uygun biyomateryali elde etmek amacıyla yıllardır süre gelen çalışmalar yapmaktadırlar ve bu amaçla bir çok kemik greft materyali geliştirilmiştir (Bernard 1991).

Greft seçiminde bazı faktörler önemlidir; greftin başarı oranı, ne kadar greft gerektiği, donör sahanın kullanılabilirliği, maliyet ve medikal komorbiditeler başlıcalarıdır (Carrao ve DeMatteis 2015). Seçilen greftin;

-revaskülarize olabilmesi,

-uzun süre saklanabilir olması,

-kolay şekil alması,

-osteoadüktif ve osteokondüktif olması,

-osteogenezisi kolaylaştırması,

-antijenik özelliğinin olmaması,

-defekte destek sağlaması gibi özellikler taşıması istenir (Chalmers ve ark 1975).

<sup>3</sup> Greftin kendi niteliklerinin yanı sıra, greft uygulanan bölgenin vaskülaritesi ve greftin mekanik stabilitesi de oldukça önemlidir. Greftin ideal bütünleşmesi için, greft uygulanan bölgede yeterince preosteojenik ya da osteojenik hücreler bulunmalı veya bu hücrelerin kaynağı olan otogreft ya da otojen kemik iliği ile zenginleştirilmelidir (Ulukan ve Göktürk 2011).

<sup>1</sup> Kemik greft materyalleri üç farklı mekanizma ile kemik oluşumunu sağlar; osteogenezis, osteoadüksiyon, osteokondüksiyon.

<sup>3</sup> Osteogeneziste greft ya da konaktan köken alan ve yeni kemik oluşturma yeteneği olan osteojenik öncül hücrelerin transplantasyonu söz konusudur. Greft içindeki hücresel elemanların, kemiksel inkorporasyon (bütünleşme) sağlanıncaya kadar canlılıklarını korumaları ve alıcı bölgede yeni kemik oluşturmaları gerekmektedir. Bir kemik grefti, kemik oluşturan canlı hücreleri içermesi halinde osteojenik olarak değerlendirilir (Beaman ve ark 2006). İdeal bir greft materyali hızlı bir şekilde rezorbe olmalı, aynı zamanda osteogenezisi uyarmalıdır. Bu da osteoblastların yüzeyindeki osteoprogenitör hücrelerin farklılaşmasıyla oluşur (Knabe ve ark 2008).

<sup>3</sup> Osteoindüksiyonda konak dokusundan gelen farklılaşma özelliğine sahip mezenkimal hücreler osteoblastlara dönüşür. Bu dönüşümde büyüme faktörleri görev alır. Bunlardan en önemlisi kemik matrikste bulunan ve glikoprotein olan kemik morfojenik proteinler (BMP) dir.

Osteokondüksiyonda greft bir yapı iskelesi görevi yapar ve damarların kemik doku içine ilerlemesini ve osteogenezis yeteneğine sahip konak hücrelerinin migrasyonunu kolaylaştırır. Yeni kemik oluşumuyla birlikte greft kısmen ya da tümüyle rezorbe olur (Beaman ve ark 2006).

*Creeping substitution* ise yeni dokuların transplante bir kemiğe kan damarları tarafından kanallar vasıtasıyla hareketi anlamına gelir. Bu terim 1907' de Axhausen tarafından, kemik transplantasyonunda dinamik iyileşme ve rekonstrüktif süreci anlatmak için tanımlanmıştır. Axhausen, kemik naklinin nekroza uğradığını ve nekrotik kemiğin yerini *creeping substitution* yoluyla yeni kemiğe bıraktığını tespit etmiştir (Cypher ve Grossman 1996). Kullanılan greft ile kemik dokusunun temasta olduğu alandan başlayarak tabakalar halinde yeni kemik oluşumu meydana gelir.

Bunların yanı sıra, fibröz doku oluşturulmadan kemik-implant ara yüzünde implant etrafında kemik dokusunun oluşumu ile bir implant sabitleme kabiliyeti olarak tanımlanan osteointegrasyon da kemik iyileşmesinin sonucunun değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir. Yaygın olarak kullanılan bazı kemik greftleri ve ikame edicilerinin biyolojik özellikleri Tablo 1.1' de listelenmiştir (Wang ve Yeung 2017).

Tablo 1.1. Klinik uygulamada kemik greftleri ve kemik yerine kullanılan maddelerin biyolojik özelliklerinin özeti

		Osteokon- düksiyon	Osteo- indüksiyon	Osteo- genезis	Osteo- integrasyon	Yapısal destek	Dezavantaj	Klinik Uygulama
Otojen Kemik Grefti	Kansellöz	+++	+++	+++	+++	-	Sınırlı kullanılabilirlik ve verici bölge morbiditesi	Kemik defekti, gecikmiş iyileşme/ birleşme, dissektomi,
	Kortikal	+	+	+	+	+++	Yukarıdaki ile aynı	Kemik defekti, dissektomi
Allojenik Kemik Grefti	Kansellöz	+	+	-	++	-	Hastalık bulaşma ve immün reaksiyon riski	Kemik defekti, gecikmiş iyileşme/ birleşme, dissektomi, artroplasti
	Kortikal	+	-	-	+	+++	Yukarıdaki ile aynı	Kemik defekti, dissektomi
	DKM	+	++	-	++	-	Donör ve işleme yöntemleri ile bağlantılı deşiken	tek defekt, dissektomi, artroplasti
Sentetik Kemik Grefti	Kalsiyum sülfat	+	-	-	++	+	Hızlı rezorpsiyon, sadece osteokondüktif	Kemik boşluğu doldurucu, kemik greft genişletici
	Hidroksi-apatit	+	-	-	-	++	Yavaş rezorpsiyon, sadece osteokondüktif	Yukarıdaki ile aynı
	Kalsiyum fosfat	+	-	-	+	++	Sadece osteokondüktif	Yukarıdaki ile aynı
	Kalsiyum fosfat	+	-	-	+	+	Sadece osteokondüktif	Yukarıdaki ile aynı
	Bioaktif cam	+	-	-	-	-	Bioaktif sadece osteokondüktif	Yukarıdaki ile aynı
	PMMA	-	-	-	-	+++	İnert, ekzotermik, monomer-mediate toksik	Segmental kemik defekti, artroplasti, vertebroplasti ve kifoplasti

Kısaltmalar: DKM: Dondurulmuş kemik minerali, PMMA: Polimetilmetakrilat

#### 1.4.1. Greft Materyalinin İyileşmesi

<sup>1</sup> Greftin konak kemik dokusunun fonksiyonel bir parçası olması için; birbirini takip eden birleşme, yer değiştirme, şekillenme ve bölgesel hızlanma fenomeni olmak üzere 4 iyileşme fazının başarıyla tamamlanması gerekmektedir. Küçük greftlerle karşılaştırıldığında bu olay genellikle büyük greftlerde daha fazla zaman alır ve bu aşamalardan herhangi birinde oluşan başarısızlık, greft başarısızlığına neden olur (Alan ve Unlu 2011).

#### Birleşme

Alıcı sahadaki ölü grefti çevreleyen konak doku canlı ve iyi bir kan desteğine sahip olmalıdır. Greftleme işleminden sonraki birkaç hafta içerisinde alıcı sahada yeni damarlar, interstisyel hücreler ve materyaller ve osteoblastlar üremeye başlar. Böylece, greft-örgü kemik kompleksi meydana gelir. Mekanik destek için greft, örgü kemik ve alıcı kemik arasında sıkı bir bağlantı olmalıdır. Sement çizgileri greft ve yeni oluşan kemiği bir arada tutmaktadır ve konak kemiğe mekanik destek sağlamaktadır. Otojen kansellöz kemik bu açıdan bakıldığında halen en iyi greft materyalidir. Bu süreç, hücresel proliferasyon, migrasyon, diferensiyasyon, fonksiyon, gen salınımı, adezyon ve apoptozis için gerekli olan birçok mekanik olmayan faktörlere bağlıdır. Bu faktörler, kemik matriksinden, lokal hücrelerden ve kandan sağlanır. Bu birleşim fazı 4 aydan daha uzun sürede oluşabilir (Ackermann 1999, Frost 1999).

### Yer Değiştirme

Birleşme fazı biterken temel multisellüler birimlerin (TMB) yeniden şekillenmesi greft-kemik doku kompleksinin lameller kemik ile yer değiştirme sürecini başlatır. Yer değiştirmenin tamamlanması bir yıldan fazla zaman alabilir. Yeniden şekillenme, genellikle mekanik kuvvetlere maruz kalmayan birleşik grefti yavaşça uzaklaştırır (Ackermann 1999).

### Şekillenme

Biraz fazla kuvvet verilmesi ile şekillenme başlayarak greft-örgü kemik kompleksini internal ve eksternal olarak yeniden şekillendirir. Bu işlem yeni lameller kemik parçalarını yerel mekaniksel ihtiyaçlara göre sıraya dizer ve kompleksin trabeküllerini ve korteksini de şekillendirir, güçlendirir. Burada da sement çizgileri yeni lameller kemiği önceden var olan kemiğe, greft materyaline ve konak kemiğe birleştirmiştir. Bu fazın tamamlanması bir yıldan fazla zaman alır ve yaşlı hastalarda genç hastalara kıyasla daha uzun sürer (Ackermann 1999).

### Bölgesel Hızlanma Fenomeni

Greftleme işlemi sırasında oluşan cerrahi travma, normal olarak alıcı sahadaki tüm bölgesel doku sürecini hızlandırır. Bu reaksiyona, bölgesel hızlanma fenomeni (BHF) adı verilir. Bu süreç, cerrahi işlem sırasında başlar ve 2 yıldan daha fazla

sürebilir. BHF kemik grefti iyileşme fazlarının tümünü hızlandırır. BHF'nin başarısızlığı iyileşme hızını düşürür ve enfeksiyona direnci azaltır. Bu başarısızlık, kronik ciddi hastalıklar (Tip I diyabet, pulmoner yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, hepatik siroz vb) varlığında ortaya çıkabilir. Bu hastalıklar, kemik iyileşmesinin “biyolojik başarısızlığına” (atrofik nonunion) neden olur (Ackermann 1999). Bazı nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar BHF'yi baskılayabilir ve greft iyileşmesindeki yer değiştirme ve şekillenme fazlarını yavaşlatabilir (Altman ve ark 1995).

Kemik greftinin alıcı bölgede bütünleşmesi iki temel adımdan oluşur: ilk önce greft kenarları ile alıcı bölgedeki kemik segmentlerinin kenarları arasındaki kaynaşma, ikincisi greftin yeniden şekillenmesi veya greft materyalinin kademeli rezorpsiyonu, bunun yerine yeni kemik ile replasmanı. Greftin implantasyon anından itibaren vaskülarize olması ve canlı kalması gerekmektedir (Dell ve ark 1985, Stevenson ve ark 1997). Greftin yeniden şekillenmesi ikinci plandadır. Yeniden şekillendirme sürecinin normal kemikle benzer olması beklenir.

İdeal olarak, tüm kemik grefti alıcı bölgeyle bütünleşmelidir. Başka bir deyişle, greftin başlangıçta kapladığı alan nihayetinde fizyolojik yeniden şekillendirme mekanizmalarına kalıcı olarak ulaşılabilen canlı bir kemik haline gelmelidir. Bu süreç genellikle çok yavaştır ve mükemmel sonuca her zaman ulaşamaz. Birçok faktör, birleşme sürecinin ne derece ilerleyeceğini belirler. Bu faktörler greftin kendisi, greft yatağı (alıcı bölge) veya aradaki ara yüz ile ilgili olabilir. Greftle ilgili faktörler; greft tipi, gözeneklilik ve etki mekanizmasıdır. Otojen kansallöz ve kortikokansellöz greftler gözenekli mimarisi nedeniyle kolaylıkla hücrel ve vasküler invazyona izin verirler. Greft trabekülleri, osteoblastlarla kaplı geniş bir yüzey alanına sahiptir ve bu da üç boyutlu kemik büyümesi için grefti osteojenik ve osteoconductive hale getirir. Ek olarak, yaygın vasküler invazyon nedeniyle, kemik matrisi kolayca demineralize edilebilir ve proteinleri osteoklastların etkisiyle açığa çıkarılır. Bu, osteoindüktif matris proteinlerinin salınmasına yol açar (Elsalanty ve Genecov 2009).

Buna karşılık, otojen kortikal kemik greftleri daha katıdır. Bu tür greftlerin hücrel ve vasküler invazyona erişilebilmesi için komşu kemik segmentleri ile birleşmesi gerekmektedir. Bu entegrasyon süreci yavaş ve nadiren tamamlanmaktadır. Bu eksiklik, alıcı bölgedeki büyük defektlerde bile canlılığı sağlayan vaskülarize

kemik kullanılarak ortadan kaldırılabilir (Dell ve ark 1985). Aslında, canlı bir vaskülarize greftin entegrasyonu ile ilgili kaygılanacak tek faktör mekanik stablitedir.

Kırık onarımında olduğu gibi greftin alıcı sahaya rijid fiksasyonu şarttır. Buna ek olarak, greft boyutu ile dolaşımdaki temas alanı arasındaki oran, greftin ne kadar hızlı birleşebileceğinin önemli bir belirleyicisidir. Büyük greftlerde canlı kemikle teması az olduğunda birleşmesi zaman almaktadır. Greft çekirdeğinin dolaşıma daha fazla maruz kalmasının yollarından biri, grefti bir kemik değirmeninde kestirmektir (Elsalanty ve Genecov 2009).

Greft katılımını belirlemedeki diğer bir önemli faktör vaskülaritedir ve greft yatağının canlılığıdır. Kemik greftinin tipik olarak uygulanabilir, kanayan kemik kenarlarına tutturulması gerekir. Testere / frezle kesme işlemi sırasında çok fazla reçene veya aşırı ısı oluşması, kemik kenarlarının nekrozuna neden olabilir ve greftle birleşmeyi geciktirir (Elsalanty ve Genecov 2009). Radyoterapi doku vaskülaritesini tehlikeye atabilir ve vaskülarize olmayan kemik grefti kullanılarak rekonstrüksiyon opsiyonunu ortadan kaldırabilir. Bu gibi durumlarda, makul derecede canlı kemik kenarlarının grefte bağlanabildiği göz önüne alındığında, güvenilir vasküler damarların mikrovasküler anastomoz için kullanılabilceği göz önüne alındığında, vaskülarize bir kemik grefti kullanılmalıdır. Bazı raporlar, rekonstrüksiyon öncesinde doku perfüzyonunu hızlandırmak için hiperbarik oksijen tedavisinin kullanımını önermektedir (Stevenson ve ark 1997, Elsalanty ve Genecov 2009). Ayrıca, greftin birleşmesi vücudun genel fizyolojik iyileştirme kapasitesine de bağlıdır.

Greft birleşmesine yol açan biyolojik süreç, kırık onarımına yol açan biyolojik süreçle çok benzerdir. Kısacası, kaskad, trombositlerin ve beyaz kan hücrelerinin alınmasını ve ardından gerekli büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınmasını içeren cerrahi hematoma ile başlar. Monositler osteoklastlara ayrılır ve matriksin demineralizasyonu ve kemik arttırıcı faktörlerin salınması ile birlikte nekrotik kemik kenarları çıkarılmaya başlanır. Bu, osteoblastların farklılaşmasına ve greft ve doğal kemik kenarları arasındaki birleşmeyi tetiklemesine yol açar. Bu arada, yeni kan damarları granülasyon dokusunda oluşur ve greft içerisine ilerlemeye başlar (Elsalanty ve Genecov 2009).

Kemik transplantasyonuna karşı erken dönemde yapılan çalışmalara dayanarak, transplantasyon işleminde en azından bazı otogreft taşıyan osteoblastların hayatta kaldığı düşünülmektedir (Stevenson ve ark 1997). Hücre sağkalımının vaskülarize otogreftlerde, nonvaskülarize otogreftlere ve sintigrafik olarak da kortikal otogreftlerden daha fazla olduğu düşünülmektedir. Greft kurulumu Bauer ve Muschler tarafından beş ana adımda özetlenmiştir (Elsalanty ve Genecov 2009).

1. Hematom oluşumu, kemik indükleyici faktörlerin salınması ve hücre alımı
2. Grefti bitişik kemiğe bağlayan inflamasyon ve fibrovasküler doku gelişimi
3. Greftin vasküler invazyonu
4. Greftin osteoklastlar tarafından fokal rezorpsiyonu
5. Yeni kemik oluşumu, greft ve çevreleyen kemik arasındaki birleşme ve greftin yeniden şekillenmesi

#### **1.5. Greft Materyallerinin Sınıflandırılması**

STY işlemleri için kullanılacak farklı greft materyalleri üzerinde kapsamlı çalışmalar yapılmış ve greftleme protokollerinin büyük kısmı iyi dökümanite edilmiştir. Burada verilmesi gereken ilk karar herhangi bir greft materyalinin kullanılmasının gerektiği mi yoksa sadece sinüs membranının kaldırılıp implantın çadır direği gibi kullanarak membran altında oluşacak boşluğun koagulum ile dolmasına izin vermek mi olduğudur. Literatürde bu şekilde 2-3 mm kemik yüksekliği elde edilebildiğine dair sağlam bulgular mevcuttur. Yine de yeterli uzunlukta bir implantın stabilitesi için 3 mm den fazla kemik gerekli ise ya da implantın apeksi etrafında çepeçevre kemik formasyonu arzulanıyorsa bir greft materyali konulması tavsiye edilir (Chiapasco ve ark 2009).

Kemik greft materyalleri temel olarak, şu şekilde sınıflandırılır (Constantino PD 1994):

- A. Otogreftler
- B. Allogreftler

C. Ksenogreftler

D. Kemik esaslı olmayan sentetik biyomateryaller (alloplastlar).

Yapılan daha detaylı bir sınıflama ise şöyledir (Constantino PD 1994, Bauer ve Muschler 2000).

A-Otogreftler (otojen kemik grefti)

- a. Kortikal kemik
- b. Kansellöz kemik
- c. Kortiko-kansellöz kemik

<sup>13</sup>  
B-Allogreftler

- a. Taze dondurulmuş kemik
- b. Dondurulmuş kurutulmuş kemik
- c. Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik

C-İzogreft: Taze kansellöz kemik iliği

D-Ksenogreftler (Heterojen kemik grefti)

- a. Demineralize edilmiş kemik
- b. Proteini çıkarılmış kemik

E- Biyomateryaller (alloplastlar) (Constantino PD 1994, Bauer ve Muschler 2000)

- a. Doku kaynaklılar
  - Dentin
  - Sement
  - Kıkırdak
  - Sklera
  - Duramater vs.

b. Metaller

c. Jelatin film

d. Polimerler

- Polimetilmetakrilat
- Proplast
- Polyalioxanone
- Poliamide Metch
- Polyglactin 910
- Sert doku replasmanı
- Polietilenler
- Polipropilen
- Silikonlar
- Politetrafluoroetilen (Teflon)

e. Kalsiyum Sülfat

f. Kalsiyum Karbonat

g. Kalsiyum Fosfatlar

- Rezorbe olanlar
- Rezorbe olmayanlar

### <sup>2</sup>1.5.1. Otojen Greftler

<sup>3</sup>Donörün ve alıcının aynı birey olduğu greft tipidir. Osteokondüksiyon için bir iskelete (kemik mineral ve kollajen), osteoindüksiyon için büyüme faktörlerine (kollajen olmayan kemik matriks proteinleri) ve osteogenezis için öncül kök hücrelere sahiptir (Betz 2002). <sup>2</sup>Otojen greftlerde, alıcı kemik yüzeyine yakın olan hücreler difüzyon yoluyla veya vasküler reanastomoz yoluyla canlılıklarını korurlar ve böylece osteogenezise aktif olarak katılırlar. Transplantasyonu takiben ilk birkaç gün içerisinde gözlenen non-spesifik enflamatuar reaksiyon yerini 1 hafta sonra

fibrovasküler reaksiyona bırakır. Kan damarları ve osteojenik hücreler grefte taşınır (Marx 1993).

<sup>31</sup> Osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özellikte olmaları, çok sayıda canlı hücre içermesi <sup>34</sup> (osteoblast, farklılaşmamış mezenkimal hücreler), büyüme faktörlerinden; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ), kemik morfogenetik proteinlerinden (BMP) zengin olması, immünolojik reaksiyon ya da hastalık taşıma riski olmaması, yeni kan damarlarının nüfuzunda ve osteoprogenitör hücrelerin göçünde en uygun koşulları sağlaması nedeniyle “altın standart” olarak kabul edilmektedir (Tiwana 2006, Nkenke ve Stelzle 2009, Stavropoulos ve ark 2012).

Otojen kemik grefti yerleştirilen bölgede <sup>1</sup> canlı hücreler osteogenez ile osteoid yapımından sorumludurlar. Greft uygulamasından sonraki dört hafta içerisinde bu hücreler en aktif düzeydedir. <sup>2</sup> Osteoindüktif etkileri greft uygulamasından 2-6 hafta sonra başlar ve 6. ayda en üst seviyeye ulaşır. Kemiğin anorganik componentleri, <sup>1</sup> matriks ve minerallerin kaynağını oluşturarak, osteokondüksiyon sayesinde, apozisyon ile kemik oluşumunu başlatır (Tuskan ve Yaltırık 2002)

Otojen greftin elde edildiği intraoral donör sahalar;

- Simfiz
- Ramus ve retromolar bölge
- Maksiller tüberosite
- Koronoid proses
- Mandibular ve maksiller toruslar
- Zigomatik kemik

Otojen greftin elde edildiği ekstraoral donör sahalar;

- İlium
- Kosta
- Kafatası
- Proksimal tibia
- Proksimal ulna
- Vaskülarize fibula ( büyük defektler için)

Maksiller sinüs ogmentasyonunda otojen kemik greft kullanılmak istendiğinde bazen ekstra insizyona gerek olmadan ameliyat bölgesinden bile elde edilebilmektedir. Cerrahi kolaylığı nedeniyle intraoral donör sahalar daha çok tercih edilmektedir ancak cerrahi sırasında dişte yaralanmalara ve çenede kırığa sebep olmamak için dikkat edilmelidir (Tiwana 2006, Carrao ve DeMatteis 2015). İntraoral otojen greftin mandibula anterior bölgeden alınması daha kolaydır. Mandibula embriyojenik dönemde membranöz kemikten gelişir. İntramebranöz kemik, defektin direk kemikle iyileşmesini sağlar. İntaramebranöz kemikte revaskülarizasyon endrokondral kemikten daha önce olur ve greft rezorpsiyonu daha yavaştır (Rabie ve ark 2000).

Posterior mandibulada eğer varsa eksternal oblik sırt tercih edilir. Ancak bu bölgede sinir hasarı ve mandibula fraktürü oluşturma riski söz konusudur. Maksilla tüberosite bölgesinden greft elde edilmesi teknik olarak oldukça zordur ve sadece yaklaşık 2-3 cc kemik grefti elde edilebilir. Bu durumda toplanan grefti alloplastik ya da ksenojenik greftlerle karıştırmak gerekebilir. Buna ek olarak biraz yağlı olması da istenmeyen bir durumdur. Cerrahi sırasında tüber bölgesinden greft alınırken pterygomaksiller fissür korunmalı ve posterior maksillada fraktür oluşturmamak için dikkatli olunmalıdır (Tiwana 2006, Carrao ve DeMatteis 2015).

Otojen greft kullanımının bazı dezavantajları vardır (Young ve Chapman 1989).

11

- Greftin elde edilmesi hastanın postoperatif dönemdeki rahatsızlığını arttıran ikinci bir cerrahi işlem gerektirir.

- Greftin alındığı alanda, enfeksiyon veya morbidite riskini arttıran osseöz defekt oluşturulur.

- Özellikle iliak greftler intraoral alana yerleştirildiğinde, aşırı greft rezorpsiyonu meydana gelebilir. Mandibuler greftler, yerleştirilecekleri bölge ile aynı embriyonik orijinden olduğundan daha az rezorpsiyon gözlenir.

- İntraoral donör alanlardan sınırlı miktarda greft materyali elde edilebilir.

- Çene ucu greftlerinde, apikal kök yaralanması ve duyuşal sinir yaralanması riski vardır.

İntraoral alanda alınacak greft miktarı sınırlı olduğu için büyük miktarda otojen kemik greftine ihtiyaç duyulduğunda ekstraoral sahalara yönelinir. İliak kemik iyi bir ekstraoral otojen kemik kaynağıdır. Endokondral orijinli olan iliak kemik greftinde, defekt kartilajın formasyon fazı aracılığıyla iyileşir (Rabie ve ark 2000). Anterior iliak krestten daha az greft elde edilirken posterior iliak krestten daha fazla greft elde edilebilmektedir. Sinüs ogmentasyonunda greft gereksinimi çok önemli olmadığında, süngerimsi kemik özelliği taşıyan tibia grefti istenilen yüksekliğe ulaşmak için donör olarak kullanılabilir (Tiwana 2006). Bu durumda genel anesteziye ihtiyaç duyulması, donör sahadada sıklıkla morbidite meydana gelmesi ve artan maliyet ekstraoral alınan greftlerin dezavantajıdır (Martinez ve ark 2010).

Donör sahanın seçiminde genellikle gerekli olan greft miktarı ve tipi belirleyici olmaktadır. Ekstraoral otojen kemik grefti alınmasını istemeyen hastalarda intraoral olarak alınan kemik greftinin miktarını arttırabilmek için alınan otojen kemiğin allogreftler veya alloplastik materyallerle kombine kullanımı tercih edilebilir (Block ve ark 1998).

STY işlemlerinde, sadece partikül halindeki otojen greftler kullanılması ile otojen dışı greftlerin kullanılması durumunun eşit derecede yüksek implant başarı oranları elde edebildiğine dair yeterince klinik bulgu söz konusudur (Chiapasco ve ark 2009, Jensen ve Terheyden 2009). Ancak bu farklı greft materyallerinin aynı biyolojik cevabı oluşturacağını göstermez. Otojen kemik transplantasyonu yapıldığı zaman kemik morfojenetik proteinler ve osteojenik hücreler gibi osteondüktif moleküller greftlenen bölgeye gelir. Bu yüzden otojen dışı greftlerin tek başlarına kullanıldığı olgularla karşılaştırıldıklarında kemik oluşumu da belirgin derecede hızlıdır (Jensen ve Terheyden 2009). Bu nedenle yüksek otojen içerikli greft materyalleri kullanılarak iyileşme süresi kısaltılabilir.

16

### 1.5.2. Allogreftler

Alıcı ile aynı türden olan, ancak genetik olarak farklı bireylerden elde edilen greftlerdir. Kadavralardan alınırlar ve daha sonra doku bankalarında sterilize edilerek depolanırlar. Osteojenik değildirler. Allogreftler asıl olarak osteokondüktif ya da strüktürel matriks özelliği taşırlar. Osteoindüktif özellikleri yoktur. Kemik allogrefti kullanımının amacı, konakta bir iyileşme yanıtı başlatarak, konak-greft ara yüzeyinde

ve greft materyalinin gözenekli gövdesi içinde yeni kemik üretiminin sağlanmasıdır (Ulukan ve Göktürk 2011).

<sup>13</sup> Kemik kaynaklı biyomateryallerin vericiden alıcıya geçebilecek HIV, Jakob-Creutzfeldt hastalığı (CJD) ve hepatit gibi önemli virütik hastalıklar vardır (Delloye ve ark 2007). Allogreftler <sup>1</sup> immunolojik komplikasyonlarını ve hastalık taşıma potansiyellerini ortadan kaldırılması için bazı işlemlerden geçirilirler; dondurma, dondurup kurutma ya da radyasyona tabi tutulma (Tuskan ve Yalırık 2002). Ancak greftin hücreleri canlı olmadığı için, alıcı bölgede osteojenik yapılanmaya desteği pasif olur. Ekstrasellüler matriksleri alıcı bölgede yeni kemik oluşumunda kullanılır (Buck ve Malinin 1994). Allogreftlerin avantajları arasında, ikinci bir cerrahi alan gerektirmemesi, intraoperatif kan kaybının ve posoperatif ağrının olmaması, uygulama kolaylığı ve istenilen miktarlarda elde edilebilmesi sayılabilir (Moore ve ark 2001).

### Taze Donmuş Kemik

<sup>1</sup> Allogreftler, vericiden, ölümden sonraki 12 saat içinde steril bir şekilde alınır. <sup>3</sup> Taze donmuş greft yönteminde greft elde edilip antibiyotikli <sup>1</sup> solüsyonda yıkandıktan sonra -70 °C'de dondurulur. En çok antijenik olan formudur. Alınan kemik multiple bakteriyolojik çalışmalarla işlem öncesi ve sonrası periferik ve kemik iliği kültürüne tabi tutulur. Genelde onarıma katılır ve maksillofasial alandaki onarımın fonksiyonunu sınırlar. Preparasyon yapışık dokunun ayrılması ile yumuşak dokunun kaldırılmasını içerir. Yapışık kapsüller kesilir. Bu da intrakapsüler yolun donmasına izin verir. Donma biyolojik olarak kanamada hücre ölümüne ve doku hasarına yol açar. Dokunun donma oranının belirlenmesi ve soğutma ajanlarına maruz bırakılması kontrollü şekilde yapılır (Tuskan ve Yalırık 2002).

### Dondurulmuş – Kurutulmuş Kemik

En çok tercih edilen allogreftlerdendir. Otojen kemiğe göre revaskularizasyonu daha uzun sürer ve rezorptif etkisi daha fazladır. <sup>1</sup> Kemik -76°C 'de dondurulur ve sonra çeşitli kurutma işlemlerinden geçirilir ve yavaş yavaş ısı artırılır, böylece <sup>1</sup> tutulmuş suyun dışarı çıkması sağlanır. Dehidrasyon için iki hafta gereklidir. Mikrobiyolojik örnekler dondurma işlemi öncesinde ve sonrasında alınır. Nakil <sup>3</sup> ve depolama steril biçimde yapılır (Tuskan ve Yalırık 2002). Dondurularak kurutulan ve sterilize edilen kemiğin mekanik desteği kısmen azaldığından, bu kemiklerin mekanik olarak korunan

bölgeye uygulanması daha uygundur (Betz 2002, Ulukan ve Göktürk 2011). Allogreftin bu mineralize formu sinüs ogmentasyonunda çok tercih edilmez. Bunun nedeni sinüs çevresindeki hipovasküler alanda kemik formasyonun uzun sürmesidir (Tiwana 2006). <sup>1</sup> Revaskülarizasyon mekanizması akut inflamasyon yanıtı ile başlar ve uzun sürer, sonra kronik nflamasyon gözlenir. Bu kronik inflamasyon bir kaç ay predominant durumdur ve fibroz doku besiyeri gelişebilir, grefti kapsülle çevrilebilir (Tuskan ve Yalırık 2002).

### **Demineralize Dondurulmuş - Kurutulmuş Kemik Allogreftleri**

<sup>1</sup> DDKKA elde edilme kolaylığı, güvenilirliği ve ileri sürülen osteoindüktif özellikleri nedeniyle en çok kullanılan allogreftlerdir. Elde edilirken greft önce kuvvetli asit banyosundan geçirilir. Sonra etanol ve kloroform uygulaması ile yağlar eritilir. Bu işlemler ile proteinlerin % 90'ı yok edilir. Yoğun bir şekilde yıkandıktan sonra dondurulup kurutulur (Amler 1987).

<sup>1</sup> Hidroklorik asit ile demineralizasyon işlemi inorganik kemik matriksi içindeki kemik oluşumunu uyarıcı proteinlerin açığa çıkmasını sağlar. Kemik oluşumunu uyaran bu proteinlerin tümü birden “kemik morfojenetik protein” (BMP) olarak adlandırılabilir. BMP proteinleri, komşu differansiye olmamış hücreleri kemik oluşturmak üzere uyarak bir osteoindüktif greft oluşturmaya çalışırlar. Kortikal kemik allogreftleri daha fazla BMP içerirler ve antijenik özellikleri daha azdır. <sup>1</sup> Bu nedenle DDKKA'lerinden kortikal kemikten elde edilenleri tercih edilmelidir (Caranza FA 2002, Alan ve Unlu 2011).

### **1.5.3. Ksenogreftler**

Bu tür kemik greftlerinde alıcı ile vericinin türleri birbirlerinden farklıdır. Sığır kaynaklı greftler daha çok tercih edilir. Antijenlerinin insan türünden farklı olmasından dolayı yabancı cisim reaksiyonuna neden olurlar. Bu reaksiyonu azaltmak için uygulanan agresif yöntemlerden dolayı, osteojenik kapasiteleri de düşük seviyelerde kalmaktadır (Bauer ve Muschler 2000). Alınan <sup>16</sup> kemikler etilen diamin gibi organik çözücülerde bekletilerek organik bileşiklerinden <sup>16</sup> arındırılırlar. Daha sonra geride kalan inorganik matriks sterilize edilerek kullanıma hazırlanır. İnorganik ve proteinsiz olan bu yapı <sup>1</sup> yeni kemik oluşumu için matris oluşturur (Lynch ve ark 1999). Hazırlanan kemik düşük derecedeki sıcaklıklarda prepare edildiği için ksenogreftler

daha küçük kristaller içerir. Daha iyi bir osteointegrasyon sağladığı için bu özellik tercih edilir (Grageda 2004).

**Ksenogreftler** osteokondüktif özellik gösterirler. İyapılarının doğal kemiğe benzemesi damarlanmayı kolaylaştırır. Çevre dokudan gelen osteoklastlar tarafından rezorbe edilerek ortamdaki uzaklaştırılırlar. Sığır kaynaklı kemik greftlerinin büyük porlu sisteme sahip olmasının anjiyogenezi ve osteblastların migrasyonunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Yildirim ve ark 2000). Ksenogreftler, klinisyenlerin sinüs içindeki materyali tanımlamasına yardımcı olan yüksek radyopasite gösterirler (Danesh-Sani ve ark 2016).

SKKG' lerinden günümüzde en sık tercih edileni deproteinize sığır kemiği olan Bio-Oss'tur. Protein yapıları uzaklaştırıldığı için sadece osteokondüktif etki gösterir. Bio-Oss'un, karbonat apatit içeren doğal bir greft materyali olduğu ve morfolojik olarak doğal kemik ile karşılaştırıldığında daha fazla poroziteye sahip olmasına rağmen doğal kemik ile benzer bir kristal yapıya, elastikiyete sahip olduğu bildirilmektedir. Bio-Oss'un yavaş rezorpsiyon gösteren bir materyal olduğu ve kemik grefti uygulamasından yıllar sonra bile kemik dokuda kalıntılara rastlandığı bildirilmektedir (Orsini ve ark 2006).

#### **1.5.4. Sentetik Greftler**

Sentetik (alloplast) kemik greftleri, canlı dokulardan elde edilmeyen, sentetik olarak üretilen maddelerdir. Allogreft ve ksenogreftlerin hastalık transfer riski taşıması, otogreftlerin sınırlı miktarda elde edilmesinden dolayı, günümüzde araştırmacılar sentetik yolla üretilmiş greft materyallerine yönelmiş ve birçok sentetik materyal kemik defektlerinde kullanılmak üzere üretilmiştir (Tuskan ve Yaltırık 2002). İkinci cerrahi alan morbiditesi oluşturmaz ve kullanımları kolaydır (Tiwana 2006).

Alloplastik greftler osteokondüktiftir. Bağ dokusunun kemik dokusuna dönüşmesini stimüle etmedikleri için osteoindüktif etkileri yoktur. Alloplastik greftlerin tamamen rezorbe olmadığı ve zayıf kemik formasyonu nedeniyle sinüs ogmentasyonu için çok uygun olmadıkları ileri sürülmektedir. Bazı araştırmacılar, greftin sadece %20' sinin sonunda kemik oluşturduğunu ve bu kemiğin, greft boyunca

tek yönlü olmaktan ziyade sinüs zemini boyunca yoğun biçimde oluştuğunu söylemektedir (Tiwana 2006).

Bu greftler, proteinlerin ve hücrelerin greft yüzeyine ankratlanmasını kolaylaştıran mikro gözenekli bir yüzey sergilerler. Partiküllü alloplastik greftleri, parçacıklar arası boşluklar içindeki bir vasküler ağın büyümesi ve gelişmesinden dolayı iyi bir davranış sergilemekte ve kök hücreleriyle veya kök hücreler olmaksızın kemik replasman prosedürlerinde başarıyla kullanılmaktadır. Greft blokları implante edilmeden önce cerrahi sahaya göre uyarlanmalıdır yoksa kötü revaskularizasyon nedeniyle reddedilebilir, oysa partikül greftler defekti kolayca doldurabilir (Martinez ve ark 2010). Makroporöz yapısının başarılı bir osteogenezis için 50 nm'den büyük olması, ideal olarak 300 nm olması gerekmektedir (Karageorgiou ve Kaplan 2005).

Ogmentasyon için kullanılan alloplastik materyaller; kalsiyum sülfat, kalsiyum fosfat seramik (hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat), kalsiyum fosfat sement, polimetilmetakrilat ve biyoaktif cam gibi sentetik materyallerden oluşmaktadır (Wang ve Yeung 2017). Sinüs ogmentasyonunda tek başına kullanılabildiği gibi diğer greft materyalleri ve kan ürünleriyle karıştırılarak da kullanılabilirler.

## 1.6. Kan Kaynaklı Ürünler

### 1.6.1. Trombositler

Trombositler, kemik iliği içindeki megakaryositlerin sitoplazmik kısımlarından köken alırlar. Trombositler sadece pıhtıyı şekillendirerek lokal kan ve lenf kaybını önlemekle kalmaz; aynı zamanda yara iyileşmesi sırasında degranülasyona uğrayarak hücre çoğalması, matriks remodelasyonu, anjiyogenezin uyarılması kabiliyetine sahip kilit roldeki büyüme faktörleri ve sitokinlerin de esas kaynağını oluştururlar (Marx 2005, Sezgin ve Taner 2012). Trombositlerden salınan büyüme faktörleri; Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü – (Platelet Derived Growth Factor - PDGF), Dönüştürücü Büyüme Faktörü beta - (Transforming Growth Factor beta - TGF $\beta$ ), Damarsal Endotelial Büyüme Faktörü – (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF), Epidermal Büyüme Faktörü – (Epidermal Growth Factor - EGF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – (Insulin Like Growth Factor – IGF) (Sezgin ve Taner 2012). Yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemek için büyüme faktörlerinin

kullanımı oldukça ilgi çekici bulunmuş ve farklı teknikler kullanılarak birçok trombosit kaynaklı kan ürünü geliştirilmiştir.

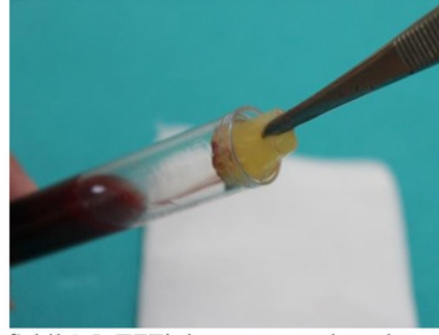
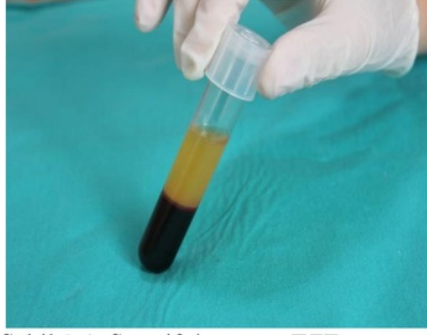
#### 4 1.6.2. Trombositten Zengin Fibrin (TZF) / Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF)

Son yıllarda, TZF'nin diş hekimliği ve tıpta kullanımı oldukça artmıştır. Dental alanda TZF, çekim yuvalarında, diş eti çekilmelerinde, palatal fistül onarımında, periodontal defektlerin rejenerasyonunda ve hiperplastik dişeti dokularının tedavisinde kullanılmaktadır. Tıpta, diyabetik ayak ülseri, venöz bacak ülseri ve kronik bacak ülserleri de dahil olmak üzere iyileşmesi zor bacak ülserlerinin başarıyla yönetilmesi için kullanılmaktadır. Ayrıca, el ülseri, fasiyal doku defekti, laparoskopik kolesistektomi, derin nazolabial katlar, yüz kusurları, yüzeysel ritidler, akne izleri, lipostalji cerrahi prosedürleri, kronik rotator manşet yırtıkları ve akut travmatik kulak zarı perforasyonları da TZF ile tedavi edilmektedir (Miron ve ark 2017).

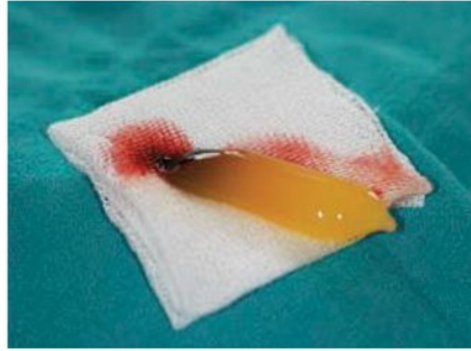
5  
L-TZF, yara iyileşmesi ile bağışıklıkta görev alan ve kana ait tüm bileşenleri içeren bir trombosit konsantrasyonudur. İlk defa Choukroun ve ark. tarafından 2001 yılında, Fransa'da geliştirilmiştir. L-TZF'nin hazırlanmasında herhangi bir antikoagülan ajana gerek duyulmadığından, 2. nesil trombosit konsantresi olarak da kabul edilebilir. L-TZF'nin elde edilmesi için, kan antikoagülan içermeyen 10 m'lik tüplere alındıktan sonra, bekletilmeden yaklaşık 3000 RPM'de 10 dakika ya da 2700 RPM'de 12 dakika boyunca santrifüj edilir. Santrifüj sonucunda tüpte 3 katman oluşur (Şekil 1.4.).

- 2  
1. Tüpün alt kısmında toplanan kırmızı kan hücreleri katmanı.
2. Trombositten fakir asellüler plazma, tüpün üst kısmında toplanır.
3. Tüpün orta kısmında ise oluşan trombositten zengin fibrin yani TZF pıhtısı oluşur (Mohamed 2014a).

13  
TZF, steril bir penset yardımıyla tüpün uç kısmına doğru çekilir ve kırmızı kan hücresi tabakasından ayrıldıktan sonra steril bir metal kabın içerisine ya da spanç üzerine aktarılır (Şekil 1.5. ve Şekil 1.6.).



Şekil 1.4. Santrifüj sonrası TZF görünümü. Şekil 1.5. TZF'nin penset yardımıyla tüpten çıkartılması



Şekil 1.6. Trombositten zengin fibrin

<sup>5</sup> Kandaki <sup>8</sup> trombositler tüpün duvarı ile temas ettiğinde, antikoagülan olmadığından, trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu hızla başlar. Fibrinojen ilk başta dolaşımdaki trombin onu fibrine çevirmeden önce tüpün başlangıç kısmında oluşur. Daha sonra ortada toplanır. Trombositler teorik olarak fibrin ağ içinde hapsolmuştur. <sup>5</sup> Kanın alınması için geçen süre ve santrifüje aktarma süresi uzar ise, fibrin dağınık bir şekilde polimerize olur ve kıvamı olmayan az miktarda kan pıhtısı oluştuğu gözlenir (Dohan Ehrenfest ve ark 2006a)

<sup>5</sup> L-TZF santrifüj sırasında doğal ve yavaş bir şekilde polimerize olma özelliğine sahiptir. Bu teknikte trombosit ve lökositler yüksek verimde elde edilir ve lökositler her aşamada korunur. L-TZF eldesi sırasında trombositlerin aktive olması, trombosit ve lökosit büyüme faktörlerinin fibrin matrisi içine gömülmesini sağlar (Dohan Ehrenfest ve ark 2006c). <sup>5</sup> L-TZF'nin kanda bulunan trombosit sayısının neredeyse tamamını içerdiği ve trombositlerin L-TZF içerisinde homojen dağılmadığı, tüpte kırmızı kan hücrelerinin biriktiği alt tabakaya komşu fibrin tarafında bu hücrelerin

yoğunlaştığı görülmüştür (Dohan Ehrenfest ve ark 2010).<sup>2</sup> Bu sebeple membranlar cerrahi uygulama için elde edildiğinde bir miktar kırmızı tabakanın da membran üzerinde bulunması önemlidir (Dohan Ehrenfest ve ark 2006b).

<sup>8</sup> Yöntemin başarısı tamamen kanın toplanma ve santrifüj edilme hızına bağlıdır. Klinik olarak kullanılabilir bir TZF elde etmenin tek yolu hızlı davranmaktır. Yeterince hızlı davranılmazsa fibrin polimerize olacaktır ve sonuçta elde edilen ürün çok düşük miktarda fibrin ağı içerecektir. Klinik olarak kullanılabilir bir TZF' de serum ve fibrin ağıda hapsolmuş trombositler vardır. İki spanç arasında fibrin pıhtının serumu alınırsa geriye oldukça dirençli otolog bir fibrin membran kalacaktır (Dohan Ehrenfest ve ark 2006a).

<sup>4</sup> Standart 10 ml enjektörle alınan kanın santrifüjüyle elde edilen TZF' de 10 ml kanda bulunan tüm bileşenler vardır. Bunlar başlıca;

- Trombositler
- Trombosit büyüme faktörleri
- Lökositler
- Sitokinler
- Fibrin
- Dolaşımdaki kök hücrelerdir (Balcı ve Toker 2012).

<sup>4</sup> TZF oluşum sürecinde kanda antikoagülan olmaması cam tüp içinde yoğun bir trombosit aktivasyonu sağlar. Aktivasyon sonucu trombosit sitokin ve büyüme faktörleri açığa çıkar. Açığa çıkan bu sitokinler yavaş polimerizasyon sonucu oluşan esnek fibrin ağı içinde hapsolür. TZF matrikste glikozaminoglikanlar (heparin, hyaluronik asit) da gömülmüş halde bulunurlar. Histolojik olarak fibrinin fibriler yapısına bağlanmışlardır. Glikozaminoglikanların dolaşımdaki küçük peptitlere bağlanma gücü çok güçlüdür ve hücre göçünü ve iyileşme sürecini destekleme kapasiteleri oldukça yüksektir (Dohan Ehrenfest ve ark 2006b, Dohan Ehrenfest ve ark 2006c).

### 1.6.3. Lökositten Fakir ya da Saf Trombositten Zengin Fibrin (S-TZF)

Yoğun fibrin ağı içermekle beraber lökositler olarak elde edilirler. Tanım olarak, bu ürünler sadece güçlü aktif jel formunda bulunurlar ve enjekte edilemez ya da geleneksel fibrin yapıştırıcıları gibi kullanılamazlar. Bununla birlikte, güçlü fibrin matrislerinden ötürü, diğer uygulamalar için solid bir materyal gibi ele alınabilirler.

Bu ailenin ticari adı Fibrinet TZFM (Platelet-Zengin Fibrin Matrix, Cascade Medical, Wayne, NJ, ABD, Vertical Spine, Marconi Road Wall, NJ, ABD tarafından ortopedi uygulamaları için pazarlanmaktadır) olarak bilinen tek bir üründür. Bu tekniğin diğerlerine göre dezavantajı pahalı olması ve hazırlanışının karmaşık olmasıdır (Ehrenfest ve ark 2014).

Tüp, ayırıcı jel ve antikoagülan olarak tri-sodyum sitrat içermektedir. Santrifüj sonrası tüp içinde 3 katman oluşur; kırmızı kan hücrelerinden oluşan katman (RBC), buffy coat ve trombositten fakir plazma (PPP). Buffy coat ve PPP hemen özel olarak tasarlanmış bir boru bağlantı sistemiyle CaCl<sub>2</sub> içeren ikinci bir tüpe transfer edilir. Pıhtılaşma süreci CaCl<sub>2</sub> varlığıyla tetiklenir ve tüp hemen 15 dk santrifüje tabi tutulduktan sonra kararlı bir TZFM pıhtısı elde edilir. Trombin kullanılmadığı için şirket doğal bir platelet konsantransı ürettiğini iddia etmektedir fakat kanın antikoagülan ve ayırıcı jel içeren tüpe alınması işlemin doğal koşullar altında olmadığını göstermektedir (Ehrenfest ve ark 2009a).

Yöntemde kullanılan özel ayırıcı jel sayesinde çok az lökosit toplanmaktadır. Trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu sadece kalsiyum klorid kullanılarak tetiklenir (Ehrenfest ve ark 2009a).

#### **1.6.4. Gelişmiş Trombosit Zengin Fibrin G-TZF (Advanced Platelet Rich Fibrin A- PRF)**

Birçok yeni araştırma, inflamatuarda rol alan beyaz hücrelerin uyarılan osteoprogenitör hücrelerinin ilk günlerinde etkin rol aldığını ortaya koymuştur (Kawazoe ve Kim 2012). Bu nedenle, kemik greftlerini stimüle etmek için TZF'de daha fazla monosit yakalamaya çalışmak, aynı zamanda kemik stimülasyonunu arttırmak için monositlerin makrofajlara daha hızlı dönüşmesini kolaylaştıran G-TZF kullanılabilir (Choukroun 2014).

G-TZF elde edilirken hastadan alınan kan, antikoagülan içermeyen 10 ml'lik cam tüplere alındıktan sonra, bekletilmeden yaklaşık 1500 RPM'de 14 dakika boyunca santrifüj edilir. G-TZF grubundaki santrifüj süresini arttırırken rpm'in düşürülmesi pıhtının distal kısmında nötrofilik granülositlerin varlığını arttırmaktadır (Ghanaati ve ark 2014).

Nötrofilik granüositler monositlerin makrofajlara farklılaşmasına katkıda bulunur. Buna göre, bu hücrelerin daha yüksek varlığı, implantasyondan sonra pıhtı içindeki konakçı makrofajları ve makrofajların farklılaşmasını etkileyebilir. Böylece, G-TZF, özellikle monosit / makrofajların ve bunların büyüme faktörlerinin varlığı sayesinde, kemik ve yumuşak doku rejenerasyonunu etkilemektedir (Ghanaati ve ark 2014).

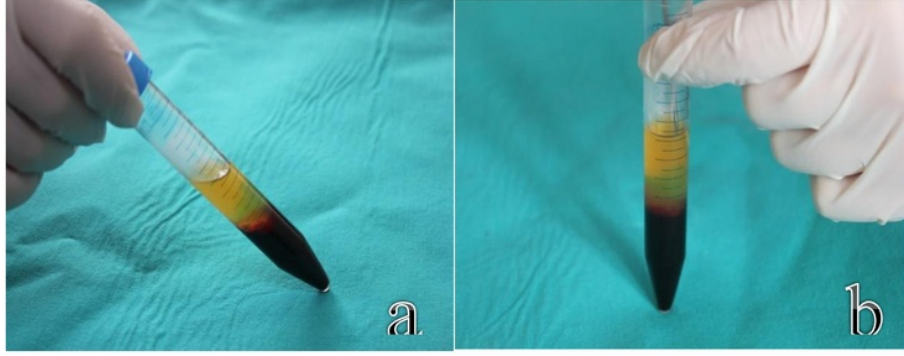
Yapılan çalışmalar monositlerde BMP reseptörleri olduğunu ve G-TZF ile BMP-2, BMP-4, BMP-7 ve VEGF'nin daha çok salındığını göstermiştir. G-TZF'de vaskülarizasyonun ve yumuşak doku büyümesinin daha hızlı olduğu ve klasik TZF'ye göre daha fazla sitokin içerdiği görülmüştür (Choukroun 2014, Ghanaati ve ark 2014).

Fujioka ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada G-TZF'nin L-TZF'ye göre insan fibroblast göçünün ve proliferasyon düzeyinin daha fazla olduğunu bulmuştur. Ayrıca yapılan kültürlerde 3. ve 7. günde PDGF, TGF- $\beta$  ve kollajen I'in belirgin olarak daha yüksek haberci RNA (mRNA) düzeylerine sahip olduğunu belirtmiştir (Fujioka-Kobayashi ve ark 2017).

#### **1.6.5. Enjekte Edilebilir / Likid Trombositten Zengin Fibrin (Injectable platelet rich fibrin I-PRF )**

Trombosit kontrastlarının koagüle edilmeden sıvı haldeki formu tek başına ya da diğer biyomateryallerle birlikte kullanımı çeşitli tıbbi alanlarda ve diş hekimliğinde endikasyon haline gelmiştir. Daha kısa ve daha yavaş santrifüj hızı sayesinde diğer TZF çeşitleri ile kıyaslandığında daha çok büyüme faktörü içeren rejeneratif hücrelere sahip olduğu düşünülmektedir.(Ghanaati ve ark 2014, Miron ve ark 2017).

Likid TZF elde edilmesi sırasında kullanılan tüplerde herhangi bir antikoagülan ya da ayırıcı jel bulunmamaktadır. Hastadan venöz kan, antikoagülsüz tüplere alınır. 700 rpm'de 3dk santrifüj edilir. Üstteki portakal renkli (enjektabl) kısım 20 ml'lik enjektörle alınır ve istenilen alana uygulanır.(Miron ve ark 2017). Bir başka protokolda ise venöz kan antikoagülsüz tüplere alındıktan sonra 3300 rpm 'de 2 dk santrifüj edilir (Şekil 1.7) (Miron ve ark 2017).



Şekil 1.7. a ve b Enjekte edilebilen TZF

Geleneksel TZF' ye çok benzer şekilde, likid TZF, lökositten zengindir ve büyüme faktörü salınımını uyarır. Likid TZF hidrojel yapısında bulunan hücrelerle birlikte dinamik bir jel olarak işlev görerek 10 gün sonra bile büyüme faktörü salınımı yapmaktadır. TZF'nin enjekte edilebilir olması, belirli alanlara uygulamamıza yardımcı olmaktadır. Periodontolojide dişeti biyotipinin değiştirilmesinde ve implant cerrahisinde rejeneratif özelliğinden yararlanılmaktadır.(Choukroun 2014, Miron ve ark 2017). Enjekte edilebilir trombosit agregatları ortopedide ve plastik cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır (Fernando ve ark 2015)

Bu konseptte kandaki tüm hücreler elde edilmektedir; beyaz hücreler, trombositler, kök hücreler ve endotelial hücreler. Bu nedenle likid TZF ve G-TZF'ye platelet konsantratu değil de kan konsantratu denilmektedir (Choukroun 2014).

Yapılan bir çalışmada, trombositten zengin plazma (TZP)' ye kıyasla likid TZF' de hücre göçünün ve PDGF, TGF- $\beta$ , kollajen1 ve fibronektinin salınması için gerekli messenger RNA (mRNA) düzeyinin fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, likid TZF grubunda kollajen1 sentezinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Miron ve ark 2017).

#### 1.6.6. Trombositten Zengin Plazma

<sup>10</sup> TZP, tam kanın santrifüjü ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek platelet konsantrasyonu içeren hücresel plazma komponentidir. Normalde plazmanın hücresel komponenti; %93 eritrosit, %6 platelet ve %1 lökositten oluşur. TZP'de ise normal tam kana göre 3-5 kat daha yüksek oranda platelet bulunur. TZP olarak tanımlanabilecek plazma için, genel kabul görmüş net bir platelet konsantrasyonu değeri yoktur. Ancak tam kanda 150 000/ $\mu$ l ile 350 000/ $\mu$ l kadar bulunan plateletlerin

sayısının, 5ml plazmada 1 000 000/ $\mu$ l üzerinde olduğu zaman iyileşmeyi arttırıcı etkisinden bahseden çalışmalar mevcuttur (Marx 2001).

<sup>10</sup> TZP, sahip olduğu yüksek platelet konsantrasyonu nedeniyle hiperfizyolojik oranda büyüme faktörü içerir. TZP'nin, dokuların hücre proliferasyonu, kollajen sentezini ve vaskularizasyonunu artırarak tedavi edici etki gösterdiği düşünülmektedir (Yılmaz ve Kesikburun 2013).

<sup>6</sup> Çeşitli TZP hazırlama yöntemleri olsa da bunların çok azı FDA tarafından onaylanmıştır (Örn: Smart PReP ve trombosit konsantrasyon toplama sistemi:PCCS). <sup>6</sup> TZP hazırlamak için hastadan asit sitrat dekstroz (ACD) içeren antikoagülanlı tüplere venöz kan(antikoagülan/kan oranı: 1/10 olacak) alınır, 10 saniye birbiriyle karışması sağlanacak şekilde çalkalanır. Düşük devirde (3000 rpm, 3 dakika) santrifüje edildiğinde tüpte üç kısım ayırt edilir. Alt kısımda eritrositler, orta kısımda *buffy coat* adı verilen trombosit-lökosit karışımı, en üstte ise plazma bulunur. *Buffy coat* dikkatlice çekilerek konsantre TZP kullanılabilir veya *buffycoat* ve üstteki trombositlerden fakir plazma yeniden 4000 rpm' de 3 dakika santrifüje edilince konsantre TZP elde edilmiş olur. Elde edilen plazma alınan kanın sadece %10' udur. Buna trombin, kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorid gibi trombosit agonistleri eklenerek aktive edilir. Böylece trombositler degranüle olur ve büyüme faktörleri ortama verilir. Bu faktörlerin salınması kanın pıhtılaşmasından 10 dakika sonra başlar ve %95'i ilk bir saat içinde salgılanmış olur. Trombositlerin in vivo ömrü yaklaşık 9–10 gündür, oda sıcaklığında belli şartlarla 5 gün saklanabilir ama büyüme faktörü salınımı zaten çok azdır (Marx 2001).

TZP'nin kemik rejenerasyonuna olan etkisini Marx ve arkadaşları mandibula defektlerinde TZP ile birlikte uyguladıkları medüller kemik greftinde saptadıkları büyüme faktörlerinin fonksiyonları ile açıklamıştır. TZP içerdiği büyüme faktörlerine rağmen tek başına osteoindüktif özellik göstermemektedir. TZP uygulanan sahada trombosit sayısında %338 oranında artış saptanmıştır. Dolayısıyla artan trombositlerden salgılanan büyüme faktörlerinin de sayısının arttığı düşünüldüğünde TZP'nin çok az sayıda bulunan kök hücrelerinin sayısını artırarak ve mitogenezini stimüle ederek kemik rejenerasyonuna etki ettiği ve kemik yapımını hızlandırdığı düşünülmektedir (Marx ve ark 1998).

### 1.6.7. Mineralize Plazmatik Matriks (MPM)

Mineralize plazmatik matriks (MPM), iki fazın karıştırılmasının bir ürünüdür: mineral faz ve plazma fazı. Santrifüj işleminden sonra, beyaz kan hücreleri (plazma fazı) toplanır ve otojenik, alloplastik, allojenik kemik grefti veya ksenojenik grefti (mineral faz) ile karıştırılır. Bu birleşme sonucu homojen, kompakt, stabil, şekil verilebilen bir greft materyali elde edilir (Mohamed 2014a, 2014b).

MPM, doku rejenerasyonu veya onarımı sırasında spesifik hücrelerin migrasyonu için gerekli olan ekstrasellüler matriks olan fibrin ağı içerir. Ayrıca hücrelerin farklılaşması veya migrasyonunun uyarılması için gerekli büyüme faktörleri içerir. Fibrin ağı, kanda bulunan çözünür dimer olan fibrinojenin aktivasyonu ile elde edilir. Onarım işlemi sırasında hücre göçü için önemli olan hücre dışı matriksi oluşturur (Perisse 2011, Mohamed 2014a, 2014b).

MPM' in içinde aynı zamanda kan damarlarında dolaşan enükle unsurların bulunduğu trombositler de bulunur. Trombositler megakaryositlerin parçalanmasıyla kemik iliğinde taşınır. 5 - 9 günlük yaşam süresi vardır. Geleneksel olarak trombosit aktivasyonu, birtakım granüllerin serbest kalmasına yol açar. Bunlar iyileşme sürecinde önemli bir rol oynayan TGF, PDGF'ler ve IGF' ler gibi sitokinlerdir. Sitokinler trombosit salınımı, onarım veya rejenerasyon işlemi için gerekli olan diğer hücrelerin kolonizasyonunu ve proliferasyonunu uyarabilir (Mohamed 2014a).

MPM, ayrıca kemik oluşumu için çok önemli bir element olan monositleri de içerir. Monositler, kemik oluşumunda çok önemli protein olan BMP üretiminin düzenlenmesine izin verdiklerinden, kemik oluşumunda çok önemlidir (Mohamed 2014b).

Hazırlanması oldukça basittir. Hastadan 9 <sup>40</sup> ml'lik antikoagülsüz boş tüplere venöz kan alınır ve hızlıca santrifüj cihazına yerleştirilir. 2300-2500 RPM hızda 15 dk santrifüj edilir. Santrifüj işlemi bittiğinde tüpün üst kısmındaki sarı, sıvı haldeki plazma enjektörle alınarak boş bir kaba konur ve içine kitin içerisinden çıkan trikalsiyum fosfat (TCP) grefti eklenerek saat yönünde birkaç dakika karıştırılır. Greft parçaları fibrin ağ sayesinde birarada durarak homojen, kompakt, şekil verilebilen greft haline gelir (Mohamed 2014a).

**7**  
**2.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma “Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri” tarafından desteklenmiştir. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (EK-A). Operasyonlar S.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı’nda, elde edilen örneklerin histolojik ve histomorfometrik incelemeleri S.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı’nda yapılmıştır.

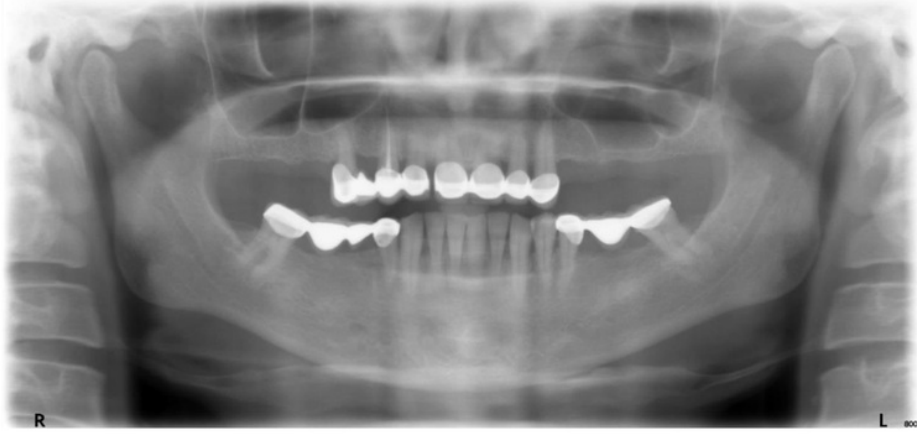
## 2.1. Hasta Seçimi

Sunulan çalışma S.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniği’ne başvuran, dental implant uygulaması için bilateral sinüs tabanı yükseltilmesi ihtiyacı olan hastalardan (Şekil 2.1.) , dahil edilme kriterlerine sahip ve çalışmaya katılmaya gönüllü, yaş aralığı 31 ile 63 (ortalama yaş 49) olan, 2’si erkek, 5’i bayan olmak üzere toplam 7 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Bilateral posterior maksiller diş eksikliği olan ve radyografik olarak rezidüel kret yüksekliği implant yerleştirilmesi için yetersizlik,
2. Akut veya kronik sinüziti ve alerjik riniti olmamak,
3. Uzun süre kortikosteroid kullanmamış olmak ve iyileşmeyi geciktiren diyabet gibi herhangi bir sistemik hastalığı olmamak ve sigara kullanmamak,
4. İmplant uygulaması için posterior maksillada sinüs tabanı yükseltilmesi dışında ogmentasyon ihtiyacı olmamak,
5. Periodontal olarak sağlıklı olmak ve
6. Maksiller sinüslerinde geçirilmiş herhangi bir cerrahi operasyon ve/veya herhangi bir patoloji bulunmamaktır.

Hastalara yapılacak olan işlemler ve komplikasyonlar hakkında detaylı bilgi verilerek gönüllü onam formu imzalatılmıştır.



Şekil 2.1. Üst çene posterior bölgede diş eksikliği olan ve implant cerrahisi öncesi sinüs ogmentasyonu gereken hastanın panoramik görüntüsü

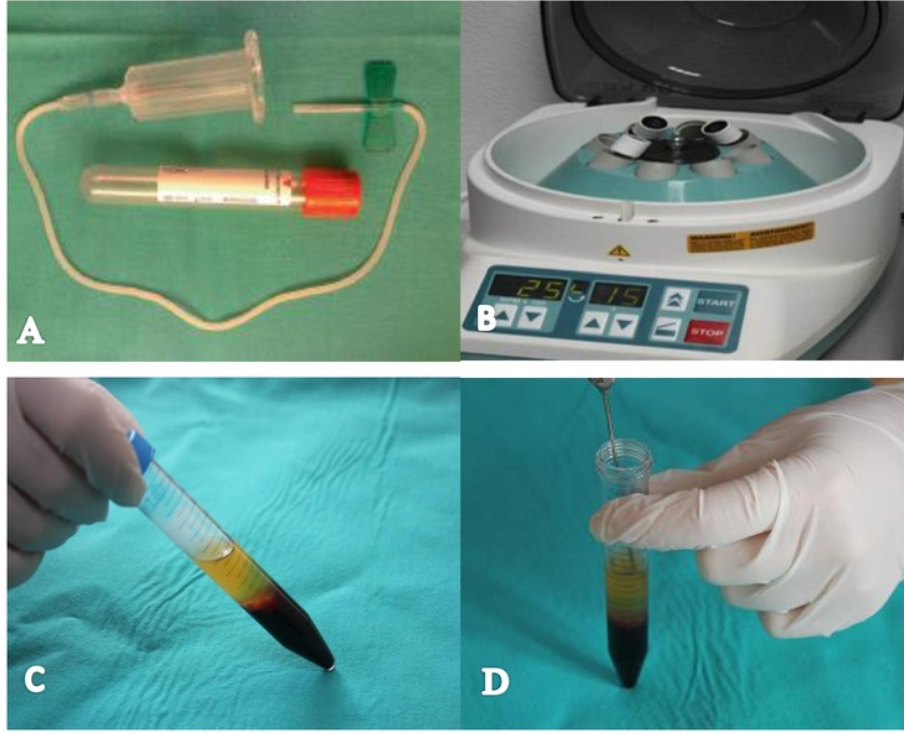
Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik dataları, ağız içi ve sistemik muayene, intraoperatif ve postoperatif bulguları kaydedildi. Hastaların 7'sine de bilateral lateral pencere tekniği ile sinüs yükseltme operasyonu yapıldı. Sinüs kavitelerinden birine greft materyali olarak deproteinize sığır kemik minerali (Geistlich Bio-Oss) uygulanırken, diğer kaviteye ise aynı greft materyali ile hazırlanmış mineralize plazmatik matriks (MPM) uygulandı.

## 2.2. Mineralize Plazmatik Matriksin Hazırlanması

Mineralize Plazmatik Matriks'in hazırlama kiti aşağıdaki tıbbi cihazları içeren ve kullanıldıktan sonra atılan bir kittir.

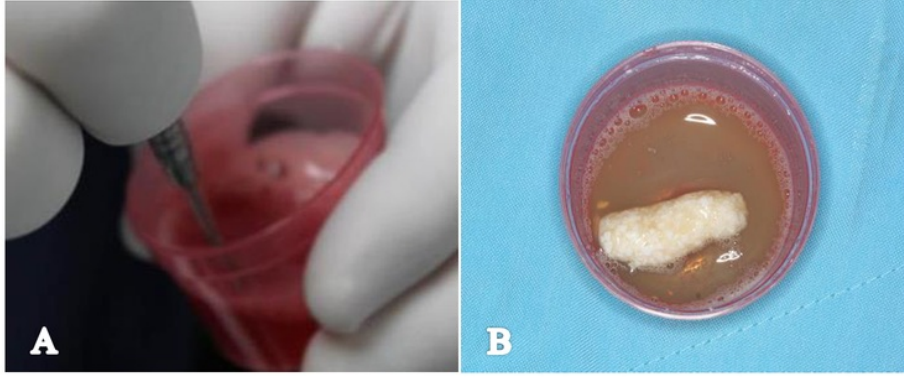
- 1 set örnek Vacuette,
- 15ml iğneli şırınga
- 4 örnek tüp Vacuette
- 2 ölçü MPM
- 1 tüp spesifik MPM
- Greft kapları

Hastalardan operasyon öncesi 9ml'lik 4 tüp venöz kan antikoagülansız tüplere alındı. Hızlıca santrifüj cihazına (Ample Scientific Champion F-33D ) yerleştirilen tüpler 2300 devir/dk da 15 dakika santrifüj edilerek kanın trombositlerini de içeren serum katmanı ile diğer şekilli elemanlarının ayrılması sağlandı (Şekil 2.2.A ve B).



Şekil 2.2. A.Hastadan venöz kan almak için kullanılan kelebek iğne ve MPM kitinden çıkan antikoagülansız tüp. B. Santrifüj cihazı C. Santrifüj sonrası elde edilen sıvı formdaki trombositten zengin fibrin. D. Enjektörle üstteki sarı kısmın alınması

MPM kitinin içinden çıkan pembe steril kapta yaklaşık 2,5ml serum ile Bio-Oss greft karıştırıldı. Santrifüj işleminden sonra tüplerde <sup>1</sup> üstte açık sarı renkli, altta ise kırmızı renkli iki ayrı katman oluştu (Şekil 2.2.C). Tüplerden ikisinin içinden üstteki sarı renkli kısım enjektörle alınarak pembe kapta serumla ıslatılmış ksenogreft (Bio-Oss) üzerine döküldü (Şekil 2.2.D). Ardından bir spatula ile birkaç dakika karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra elle şekil verilebilen, katı kıvamlı MPM elde edildi (Şekil 2.3.A ve B). Diğer iki tüpteki açık renkli kısım enjektörle alınarak MPM kitinin içinden çıkan sarı renkli kaba alınarak kapağı kapatıldı. Ayrıca pembe kapta topaklanmamış çözelti de sarı kaba ilave edildi. Bu kaptaki karışım 5 dk içinde fibrinojenin fibrine dönüşümü ile aktive olan trombositten zengin fibrin haline geldi. Çalışmamızda MPM kitinin içinden çıkan  $\beta$ -TCP greftleri yerine deproteinize sığır kemik minerali (Bio-Oss) kullanılmıştır.

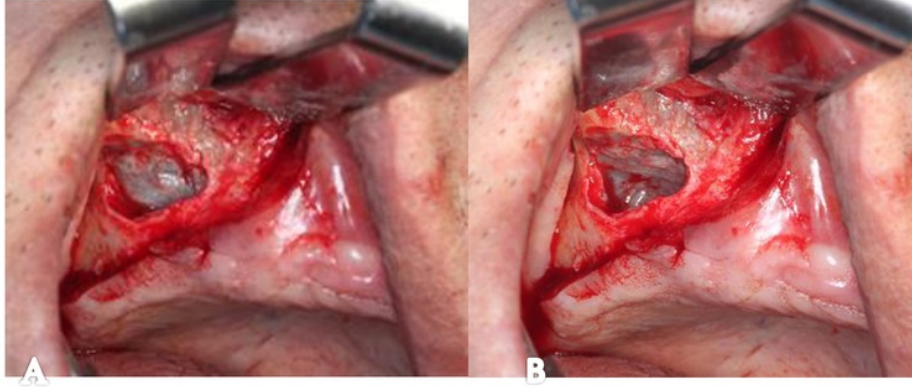


Şekil 2.3. A. Tüpten alınan sarı kısım ile greftin karıştırılması B. Elde edilen mineralize plazmatik matriks

### 2.3. Cerrahi Prosedür

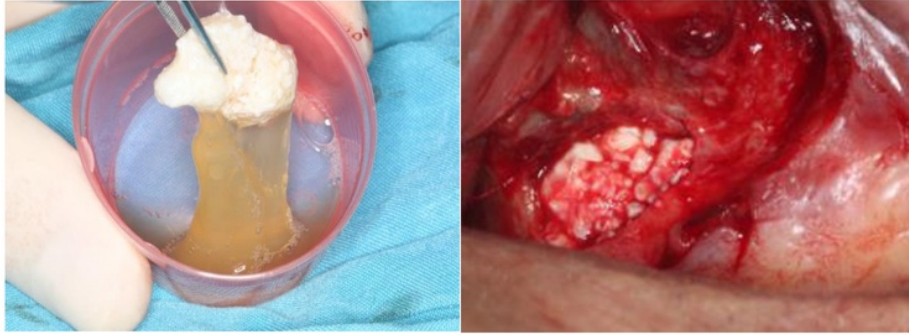
Operasyon öncesi tüm hastalara oral kavite antisepsisi olarak 1 dakika boyunca % 0,2'lik klorheksidin glukonat solüsyonu ile gargara yaptırıldı. Lokal anestezi için, 80 mg artikain hidroklorür ve 0,020 mg epinefrin içeren anestetik solüsyon (Maksicaine Fort, VEM İlaç San.) ile posterior süperior alveoler sinirin blokajı, lokal infiltratif anestezi ve palatinalde anestezi kullanıldı.

Kret tepesinden horizontal yönde yapılan insizyon, anteriorda uygun olan bir bölgeden bir vertikal insizyon ile birleştirildi. Mukoperiostal flep zigomatikomaksiller birleşim görünecek şekilde süperior yönde eleve edildi. Lateral sinüs duvarı çelik rond frez ile bir pencere oluşturulacak şekilde kaldırıldı. Membran aks edecek şekilde transparan bir görüntü oluştuğunda pencere hazırlama işlemine elmas frezle devam edilerek membran korundu. Sinüs membranı sinüs tabanından başlanarak palatal duvarı içine alacak şekilde superior yönde diseke edildi (Şekil 2.4. A). Hastaya nasal yoldan solunum yaptırılarak membran hareketliliği izlendi ve valsalva manevrası ile perforasyon kontrol edildi (Şekil 2.4. B).

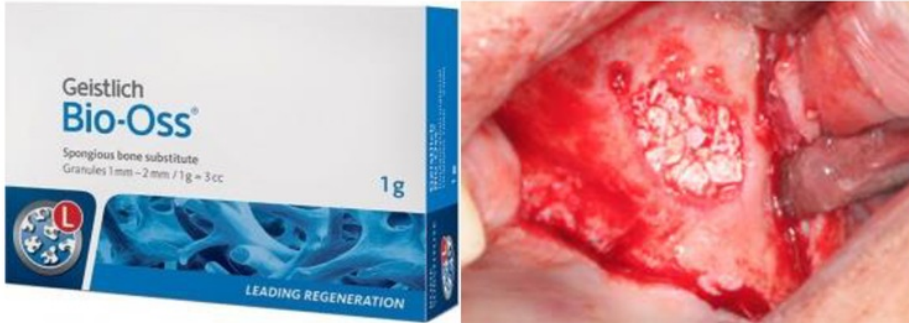


Şekil 2.4. A Lateral pencere tekniği ile maksiller sinüs membranına ulaşılması. B. Hastaya nazal yoldan solunum yaptırılarak membran hareketinin izlenmesi

Rastgele seçilen sinüs kavitelerinden birine hazırlanan mineralize plazmatik matriks (Şekil 2.5.) diğer tarafına da sadece kemik grefti uygulandı (Şekil 2.6.). Greftleme işlemi takiben bölgeler rezorbe olabilen kollajen membran (Bio-Gide, Geistlich, Wolhusen, İsviçre) ile örtüldü ve mukoperiostal flepler primer olarak sütüre edildi (Şekil 2.7.).



Şekil 2.5. Elde edilen MPM'in rastgele seçilen sinüs kavitesine uygulanması



Şekil 2.6. Demineralize sığır kemik greftinin diğer sinüs kavitesine uygulanması



Şekil 2.7. Sinüsün ön duvarının kollajen membran ile örtülmesi

<sup>12</sup> Operasyondan sonra tüm hastalar; amoksisilin + klavulanik asit 1000 mg tablet 2x1 (Augmentin®, Glaxo Smithkline), flurbiprofen 100 mg tablet 2x1 (Majezik®, Sanovel), cetirizine 10 mg tablet 1x1 (Zyrtec®, UCB), , xylometalozine sprej 3x1 (Otrivine®, Novartis) ve clorhexidine glukonate oral gargara 3x1 (klorhex®, Drogosan) ile reçetelendirildi. Operasyon sonrasında 1. hafta, 1. ay, 3. aylarda hastaların klinik takipleri yapıldı.

#### 2.4. Biyopsilerin Alınması ve İmplant Yerleştirilmesi

İlk operasyondan 4 ay sonra klinik ve radyografik olarak bölge tekrar değerlendirildi. İyileşme bölgelerinden biyopsilerin alınması ve implantların yerleştirilmesi için hastalara randevu verildi. Bölgeler lokal anestezi altında açılarak 3mm çapında trefan frez ile serum soğutması altında biyopsi materyalleri alındı. Biyopsiler implant yerleştirilecek alanlardan alınarak ayrıca bir defekt oluşturulmadı. Biyopsilerin alınması sırasında rezidüel alveol ile greftlenen alanın biyopsi materyalinin içinde olmasına özellikle dikkat edildi. Trefan frez içerisinden bütünlüğünün bozulmamasına dikkat edilerek çıkarılan blok parça %10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonu içerisine alındı ve histolojik inceleme için saklandı. Temel prensiplere uyularak implant kavitesi hazırlığına devam edilerek bu bölgelere uygun çap ve boyda implantlar yerleştirildi.

Operasyon sonrası hastaya 7 gün kullanmak üzere antibiyotik (1000 mg amoksisilin ve klavulanik asit içeren tablet, günde 2 adet), ağrı kesici (100mg flurbiprofen içeren tablet, günde 2 adet) ve % 0,2 Klorheksidin diglukonat içeren ağız gargarası (Klorhex, günde 3 kez) reçete edildi. Dikişler 1 hafta sonra alındı.

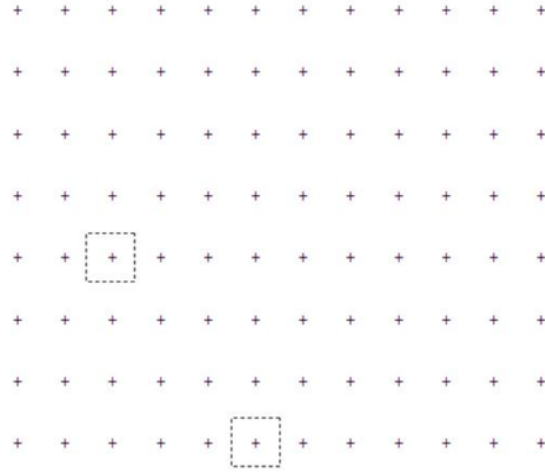
## 2.5. Histolojik Kesitlerin Hazırlanması

Fikse edilen kemik doku örnekleri histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeleri Selçuk Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilimdalı laboratuvarında yapıldı. En az 48-96 saatlik ön fiksasyon işlemi sonrası, dekalsifikasyon esnasında da tespit işleminin de verimliliği ve sürekliliğini sağlamak üzere %10'luk formaldehit solüsyonunda hazırlanmış %10'luk EDTA (Etilen diamin tetra asetik asit, [CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>) (pH 7,4) solüsyonunda yavaş, uzun süreli dekalsifikasyon prosedürüne tabi tutuldu. Solüsyon birer haftalık aralıklarla yenilenerek EDTA'nin dekalsifikasyon verimliliği sağlanmaya çalışıldı. Ayrıca gūnaşırı dekalsifikasyon etkinliği manuel olarak doku sertliği kontrol edildi. Dekalsifikasyon işlemi birkaç kez tekrar edildi. Son defasında %10'luk EDTA+%1 NaOH solüsyonunda birkaç gün daha tutuldu. Günlük olarak palpasyonla yeterli yumuşaklığa eriştiği belirlenen örnekler rutin histokimyasal takip işlemine alındı. Absolüye kadar artan dereceli etil alkol serilerinden ve ksilolden geçirilen örnekler parafine dik olarak gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan rotary mikrotomla 4 µm'lik transvers (enine) kesitler poly-L lysine kaplı lamlara alındı. Deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemlerini takiben kesitler rutin Masson trichrome boyaları ile histokimyasal olarak boyandı. Ayrıca osteoblast aktivitesini görmek için osteokalsin antikorunu kullanıldı. <sup>14</sup> Artık boyalar temizlendikten ve kurutulduktan sonra lamel ile kapatılan preparatlar, mikroskopik incelemeye hazır hale geldi.

## 2.6. Görüntü Analizi

Kesitler Olympus BX51 Trinoküler mikroskopta incelendi. DP72 kamera ile çeşitli objektif büyütmelerinde dijital olarak görüntülendi. 10X,20X,40X objektif büyütmeleri ile elde edilen dijital resimler monitör üzerinde nokta sayım cetveli kullanılarak analiz edildi (Şekil 2.8.).

Nokta sayım cetveli, bir asetat üzerinde eşit aralıklarla işaretlenmiş + işaretlerinden oluşmaktadır. Her bir + kendi etrafındaki birim alanı temsil etmektedir. Dolayısı ile her parametre için elde edilen nokta sayısı yüzdeye çevrilerek yüzde oranları belirlendi. Ayrıca, her referans noktasının temsil ettiği birim kare alan: <sup>44</sup> Image J 1.46r (Wayne Rasband, National Institute of Health, USA) java programı ile bilgisayarda hesaplanarak tüm parametreler için toplam alanlar analiz edildi.



Şekil 2.8. Nokta sayım cetveli: Kare alanlar + işaretinin temsil ettiği birim alanı göstermektedir.

Analiz işlemleri için aşağıdaki parametrelerin birim alanları çift kör olarak, iki araştırmacı tarafından farklı zamanlarda değerlendirildi.

- <sup>12</sup> Yeni kemik formasyonu (yeni kemik oluşan alanın tüm ölçüm yapılan alana olan oranı)
- Olgun kemik varlığı ( olgun kemik gözlenen alanın tüm ölçüm yapılan alana olan oranı)
- Greft partiküllerinin varlığı (greft partikülü gözlenen alanın tüm ölçüm yapılan alana olan oranı)
- <sup>12</sup> Fibröz doku varlığı (Fibröz doku gözlenen alanın tüm ölçüm yapılan alana olan oranı)

## 2.7. Osteokalsin Skorlaması

Hazırlanan preparatlar, osteoblast yüzeyindeki reseptörlere bağlanan osteokalsin antikoruna ile boyanarak florasan ışık altında incelendi. Boyanma derecelerine göre bir skor oluşturuldu ve 4 araştırmacı tarafından bağımsız olarak değerlendirildi.

• Çok kuvvetli	++++	42 4 puan
• Kuvvetli	+++	3 puan
• Orta	++	2 puan
• Zayıf	+	1 puan
• Yok	-	0 puan

## 2.8. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için <sup>48</sup> SPSS for Windows 15.015 programı kullanıldı. Çalışmanın osteokalsin dışındaki verileri değerlendirilirken gruplarda dağılımın normalliğini test etmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. <sup>24</sup> Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında *Independent Student's t-testi* kullanıldı.

Osteokalsin verilerinin istatistiksel analizlerinde, gruplarda dağılımın normalliğini test etmek için <sup>24</sup> *Shapiro-Wilk* testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında *Independent Student's t-testi* kullanıldı.

Alveolar kret yüksekliklerinin istatistiksel analizlerinde, gruplarda dağılımın normalliğini test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. <sup>21</sup> Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney testi kullanıldı.

Sonuçların değerlendirilmesinde anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 3. BULGULAR

Hastalara ait demografik, uygulama alanları ve preoperatif subantral kemik yüksekliğe ait veriler Tablo 3.1.' da gösterilmiştir. Hastaların %28,57'si erkek, %71,42'si kadındı. Sinüs ogmentasyonu yapılan hastaların 5'i parsiyel dişsiz, 2'si total dişsizliğe sahipti.

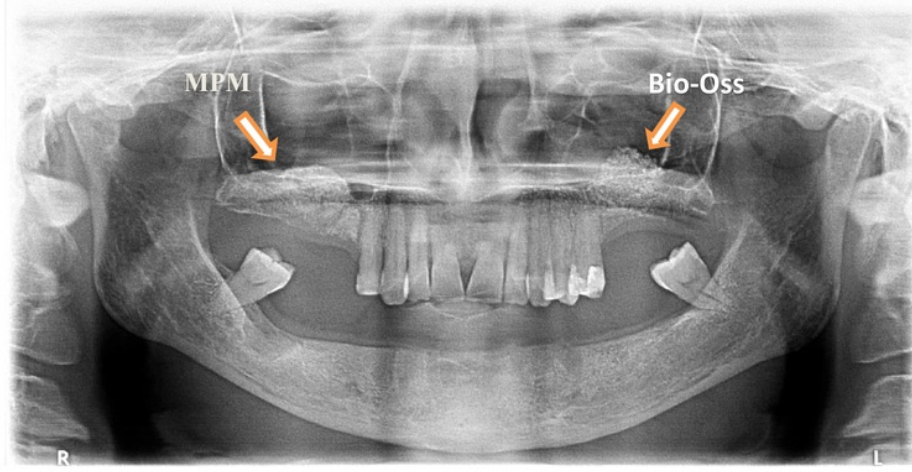
Panoramik radyografi üzerinde subantral kemik yüksekliğinin en düşük olduğu yerlerde yapılan ölçümlerde MPM uygulanan grupta ortalama rezidüel kret yüksekliği 3,62 mm konvansiyonel olarak greftlenen grupta rezidüel kret yüksekliği 3,26 mm olarak belirlendi. Her iki grubun rezidüel kret yükseklikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Mann-Whitney Test  $p>0,05$ ).

Tablo 3.1. Hastaların verileri ve çalışmanın tasarımı

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Uygulanan greft materyali		Alveol kret yüksekliği	
			MPM	Bio-Oss	Sağ	Sol
1	K	31	Sağ	Sol	4,20mm	5,37mm
2	E	63	Sağ	Sol	3,80mm	4,00mm
3	E	55	Sol	Sağ	5,40mm	4,90mm
4	K	52	Sağ	Sol	4,50mm	1,80mm
5	K	38	Sağ	Sol	3,60mm	2,20mm
6	K	55	Sağ	Sol	1,30mm	1,20mm
7	K	60	Sağ	Sol	3,10mm	2,90mm

K: Kadın, E: Erkek, MPM: Mineralize Plazmatik Matriks, Bio-Oss: Deproteinize Sığır Kemik Minerali

Membran elevasyonu sırasında 2 hastada operasyonun başarısını etkilemeyecek boyutta minör perforasyonlar gözlemlendi. Perforasyon alanları kollajen membran ile onarıldı. Postoperatif dönemde ödem ve hafif ağrı dışında majör bir komplikasyon görülmedi. Dört aylık iyileşme periyodunun ardından alınan panoramik grafilerde her iki grupta iyileşme benzer görüldü (Şekil 3.1.).



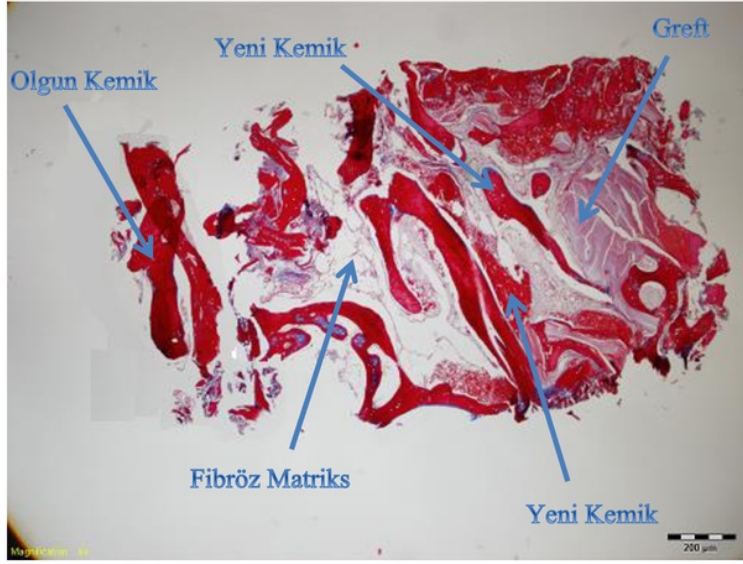
Şekil 3.1. İyileşme periyodunun ardından alınan radyografik görüntü

Tüm hastalarda implant cerrahisi sırasında ogmentasyon yapılan alanların sorunsuz olarak iyileştiği klinik olarak gözlemlendi. Hastalara toplam 47 adet implant yerleştirildi. Bunların 14 tanesi ogmentasyon bölgesine uygulandı. Bir hastada MPM uygulanan tarafta, 1 adet implant üst yapının torklanması aşamasında başarısız oldu.

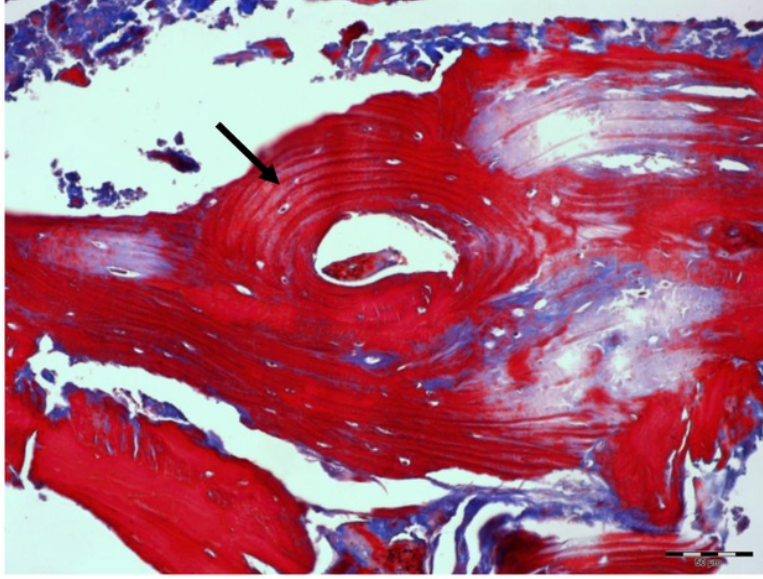
### 3.1. Histolojik ve Histomorfometrik Bulgular

Her grup için hastalardan elde edilen histolojik örnekler tek tek değerlendirildi. Trefan frezle alınan biyopsi materyalinin frez içerisinden çıkarılırken dağılması nedeniyle 1 hastada Bio-Oss uygulanan tarafta biyopsi materyali histolojik incelemeye alınamadı. MPM grubunda 7, Bio-Oss grubunda 6 biyopsi materyali değerlendirildi. Her iki grupta da takip edilen 4 aylık süre sonunda greft partiküllerinin varlığı gözlemlendi. Alınan biyopsi örneklerinde, greft materyali çevresinde yabancı cisim reaksiyonu şeklinde bir reaksiyon veya anlamlı bir inflamatuvar reaksiyon saptanmadı. Yeni kemik oluşum alanlarında içeride osteositler ile periferde osteoblastik hücreler tespit edildi. Greft çevresindeki osteoklastik hücrelerin, yeni kemik oluşumu için greftin rezorpsiyonunu sağladığı görüldü. Yeni oluşan kemik dokusu dens, kortikal nitelikteki kemik dokusu yapısındaydı. Bununla birlikte, bazı trabeküller kemik alanları daha az masif, daha aralıklı ve yağlı doku ile çevrelenmişti. Bu gözlemler özellikle örneklerin apikal kısımlarında görüldü. Bu fenomen cerrahi sırasında tüm sinüs boşluğunda kemik greft parçacıklarının doğru bir şekilde birarada tutmanın zor olması ile açıklanabilir. Bu alanların daha az yoğun olsa bile, güçlü bir matris turnover

aktivitesi gösterdiği söylenebilir. <sup>14</sup> Greft çevresindeki ve içindeki bağ dokusu, vasküler yapılardan zengin, lif yapısı gelişmiş fibröz bağ dokusu niteliğindedir (Şekil 3.2.). Her iki grupta greft içerisine ilerleyen kemik dokusu hücreden zengin olup lamelasyonu bazı alanlarda izlenirken, bazı alanlarda ise yeni örgü kemik yapısı şeklinde görüldü (Şekil 3.3.).

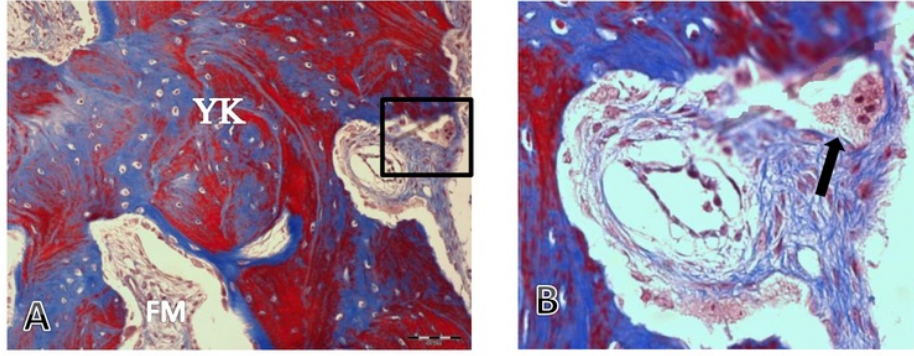


Şekil 3.2. Alınan biyopsi örneğinin histolojisi ve histomorfometrik değerlendirmesi. Olgun kemiğin görüldüğü kısım kret tepesi olup orta üçlüde fibröz matriks, yeni kemik oluşumu ve greft iç içe görünmektedir. Apikal üçlüde de greft ile birlikte yeni kemik oluşumu görünmektedir.

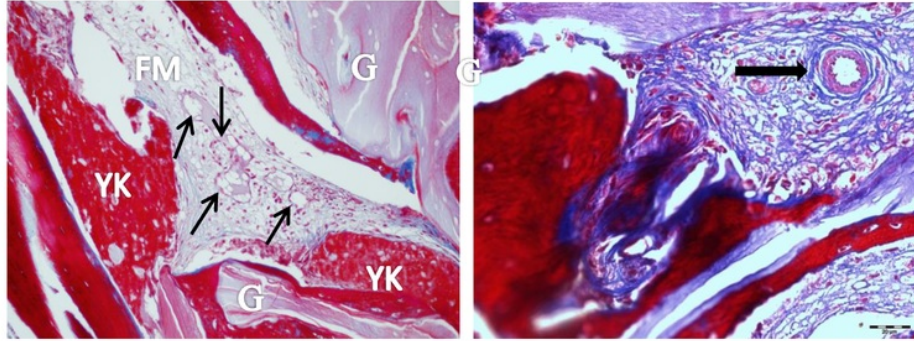


Şekil 3.3. Yeni kemik oluşumu sırasında meydana gelen lamelasyon çizgileri

Gruplar tek tek değerlendirildiğinde; konvansiyonel greftleme grubundan elde edilen kesitlerin histolojik incelenmesi sonucu greft materyaline ait geniş rezorpsiyon alanları gözlemlendi. Rezorbe olan bu bölgelerin bir kısmında fibröz dokuyla çevrili greft partiküllerine ve partiküllerin etrafında osteoklastik dev hücrelere ve howship lakünlerine rastlandı (Şekil 3.4.). Bazı bölgelerde ise yeni oluşmuş kemiğin greft partiküllerini sardığı görüldü (Şekil 3.5.). Yeni oluşmuş kemik ve greft materyali arasında rezorpsiyon-apozisyon alanları saptandı. Biyopsi materyalinin alveol kretine komşu olan bölgelerinde, kemik iliği aralığında fibrotik dokuların göze çarptığı doğal yapıda kemik trabekülleri izlendi. Fibröz dokuda damarlanmalar tespit edildi (Şekil 3.5. ve Şekil 3.6.). Kesitlerin histomorfometrik değerlendirmesinde, yeni oluşan kemik oranı %39,49, matur kemik oranı %15,66 rezidüel greft oranı %15,62, fibröz doku oranı ise %28,59 olarak hesaplandı.



Şekil 3.4. A. Bio-Oss grubu histolojik görüntüsü. Yeni kemik dokusu içinde osteositler görünmektedir. Yer yer fibröz doku mevcuttur. B. Yeni kemik üzerindeki çok çekirdekli osteoklast hücresi ve howship lakünası. YK. Yeni kemik, FM. Fibröz matriks

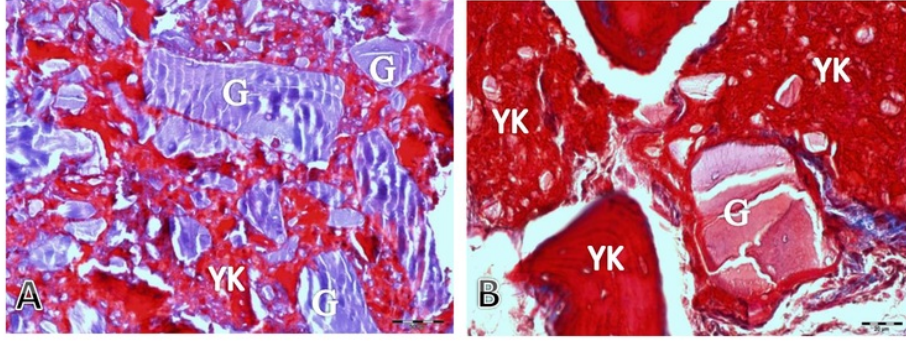


Şekil 3.5. Yeni kemik dokusu grefti sarmıştır. Yer yer fibröz matriks ve içindeki damarlanmalar görünmektedir. ↗

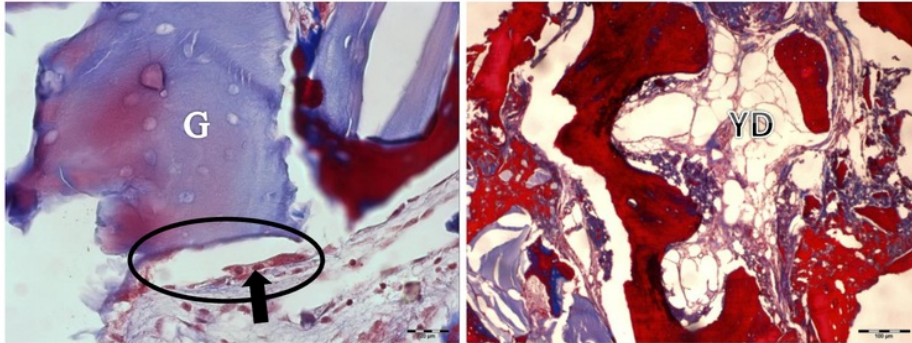
Şekil 3.6. Fibröz matriks içinde görülen arter.

Mineralize plazmatik matriks uygulanan grupta elde edilen kesitlerin histolojik değerlendirmesinde, biyopsi materyaline ait kesitlerin orta üçlüsünde greft materyallerinin yerlerini büyük oranda yeni kemik dokusuna bıraktığı gözlemlendi. Yeni kemik dokusu greft materyallerini çevrelemekte ve greft materyallerinden rezorpsiyon-apozisyon çizgileri ile ayrılmaktaydı. Greft partikülleri ile yeni kemik arasında yer yer temassızlıklar olmasına rağmen çoğu yerde yeni kemik ile iç içe görüntülendi (Şekil 3.7.). Bazı alanlarda greft partiküllerinin, bazı alanlarda ise yeni kemik trabeküllerinin etrafında osteoklastik dev hücrelere ait Howship lakünlerine rastlandı (Şekil 3.8.). Çevrede aktif, damardan zengin fibröz doku, dar alanlarda bantlar biçiminde görüldü. Bazı kesitlerde greft ile yeni kemik arasında fibröz dokunun olduğu görüldü. Trabeküler kemiğin zayıf olduğu alanlarda yağ dokusu tespit edildi

(Şekil 3.9.). Histomorfometrik değerlendirmede, yeni oluşan kemik oranı %45,95, olgun kemik oranı % 14,40, rezidüel greft oranı %10,32, fibröz doku oranı ise %29,31 olarak ölçüldü.

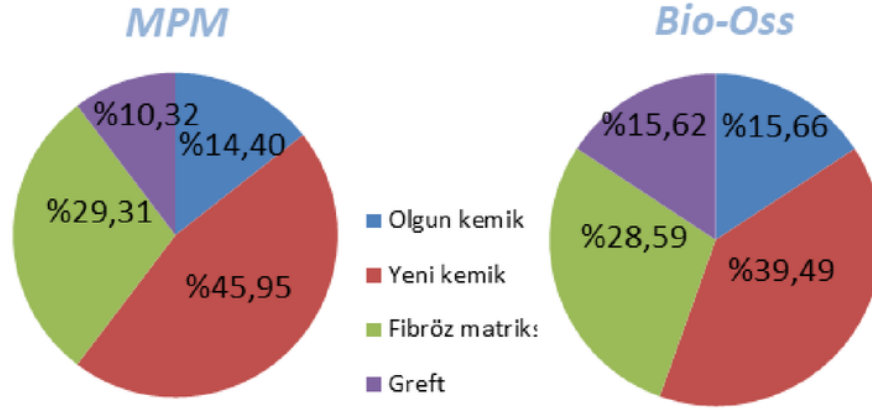


Şekil 3.7. MPM grubu histolojik görüntüsü. A. Graft partikülleri ile yeni kemik arasında yer yer temassızlıklar olmasına rağmen çoğu yerde yeni kemik ile iç içe görüntülenmiştir (Mavi renkte boyanan hücresiz alanlar greft materyali, kırmızı boyanan alanlar yeni kemik dokusu). B. Yeni kemik içine gömülmüş greft materyali. FM: Fibröz matriks YK: Yeni oluşan kemik G: Graft



Şekil 3.8. Graft partiküllerinin etrafında çok çekirdekli osteoklastik hücre ve Howship lakünü. G:Graft

Şekil 3.9. Trabeküler kemiğin zayıf olduğu alanlarda yağ dokusu görünmüştür. YD: Yağ dokusu



Şekil 3.10. Histomorfometrik verilerin şematik görünümü

Histomorfometrik değerlendirmede, her iki grupta toplam alan, yeni oluşan kemik, olgun kemik, rezidüel greft partikülleri ve fibröz doku miktarlarına ait alanlar mm<sup>2</sup> cinsinden hesaplandı ve bu değerlerin görüntü alanına göre yüzde oranları yapıldı (Şekil 3.10. ve Tablo 3.2.). Elde edilen bu oranların ortalama değerleri, standart sapmaları ve medyan değerleri Tablo 3.3.' te gösterilmektedir.

Tablo 3.2. Olgun kemik, yeni kemik alanı, fibröz matris ve rezidüel greft verilerinin inceleme alanına göre yüzdeleri

Hasta	Sağ maksiller sinüs					Sol maksiller sinüs				
	GM	OK	YK	FM	G	GM	OK	YK	FM	G
		(%)	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	(%)	(%)
1	MPM	23	37	30	10	Bio-Oss	12,6	23,2	36,8	27,4
2	MPM	15,8	40,8	38,1	5,3	Bio-Oss	12,4	63	16	8,6
3	Bio-Oss	16,3	53,8	26,3	3,75	MPM	6	57,6	28,8	7,6
4	MPM	18,2	52,7	20	9,1	Bio-Oss	11,3	47,5	31,3	10
5	MPM	14,6	47,6	20,8	17	Bio-Oss	24	17	40	19
6	MPM	11,6	55,8	14	18,6	Bio-Oss	17,5	32,5	21,3	3,75
7	MPM	11,6	30,2	53,5	4,7	Bio-Oss				

Kısaltmalar: GM: Kullanılan greft materyali, OK: Olgun kemik, YK: Yeni kemik, FM: Fibröz matris, G: Rezidüel greft

Tablo 3.3. Histomorfometrik parametrelerin, incelenen tüm örneklere ait ortalama değerleri, standart sapmaları ve medyan değerleri

	GRUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
OK	BIO	6	15,6667	4,74823	1,93846
	MPM	7	14,4000	5,42586	2,05078
YK	BIO	6	39,4917	18,11216	7,39426
	MPM	7	45,9571	10,29334	3,89052
FM	BIO	6	28,5917	9,19268	3,75290
	MPM	7	29,3143	13,27057	5,01580
GR	BIO	6	15,6233	9,35739	3,82014
	MPM	7	10,3286	5,46129	2,06417

İncelenen parametrelerin istatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 3.4.' te verilmiştir. Olgun kemik, yeni kemik alanı, fibröz matris ve rezidüel greft <sup>22</sup> ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $p > 0.05$ ).

Tablo 3.4. İncelenen parametrelerin istatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırılması

## Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
	F	Sig.	t	df	Sig. (2- taile d)	Mean Differen ce	Std. Error Differen ce	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
O K	Equal variances assumed	,061	,809	,444	11	,666	1,26667	2,8534 9	-5,01382	7,54715
	Equal variances not assumed			,449	10,987	,662	1,26667	2,8219 4	-4,94529	7,47862
YK	Equal variances assumed	4,35 2	,061	-,808	11	,436	-6,46548	8,0026 5	-24,07919	11,1482 4
	Equal variances not assumed			-,774	7,662	,462	-6,46548	8,3553 1	-25,88171	12,9507 5
F M	Equal variances assumed	,341	,571	-,112	11	,913	-,72262	6,4515 0	-14,92227	13,4770 3
	Equal variances not assumed			-,115	10,609	,910	-,72262	6,2643 9	-14,57276	13,1275 2
G R	Equal variances assumed	2,19 8	,166	,421	11	,682	1,75476	4,1658 9	-7,41430	10,9238 3
	Equal variances not assumed			,404	7,792	,697	1,75476	4,3421 5	-8,30489	11,8144 1

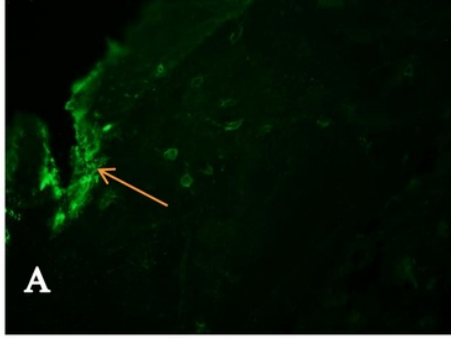
### 3.2. Osteokalsin Boyama Sonuçları

Osteokalsin boyamalarından elde edilen skorların gruplara göre dağılımı Tablo 3.5.' te verilmiştir. Yeni kemik çevresinde osteoblast hücreleri her iki grupta da görülmüştür (Şekil 3.11. ve Şekil 3.12.). Bio-Oss uygulanan grupta ortalama osteokalsin skoru  $2,70 \pm 0,39$  iken MPM uygulanan grupta ise  $2,81 \pm 0,36$  bulunmuştur. Grupların osteokalsin skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

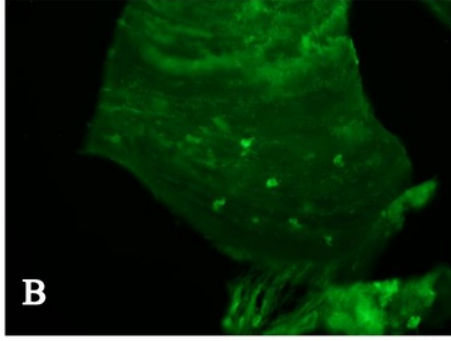
Tablo 3.5. Osteokalsin boyamada elde edilen skorlar

MPM	Osteokalsin	Bio-Oss	Osteokalsin
1	2,70	1	2,39
2	2,44	2	2,12
3	3,50	3	2,90
4	3,12	4	2,74
5	2,66	5	3,21
6	2,62	6	2,82
7	2,65	7	

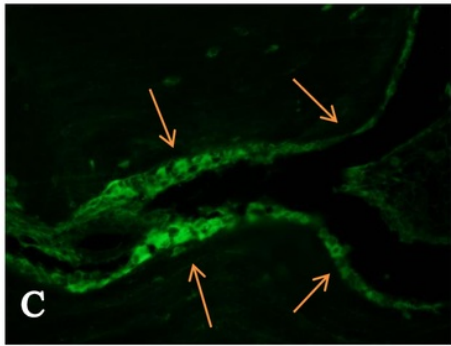
Şekil 3.11. Bioss grubundaki floresans boyama



Osteoblastlar yeni kemik dokusu üzerinde osteoid doku birikimi sağlamaktadır.

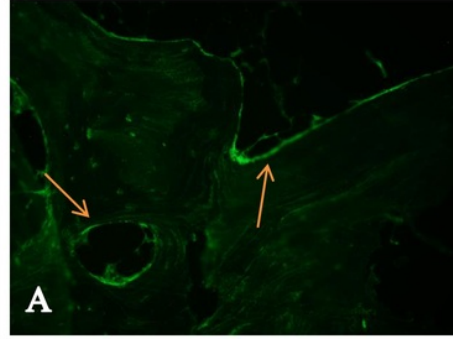


Açık yeşil görünen alanlar osteoblast hücresi

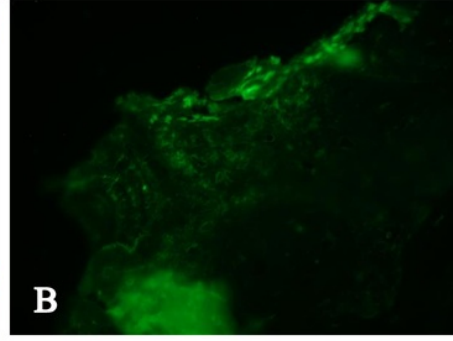


Kemik trabekülü boyunca periferde uzanan osteoblastların görüntüsü

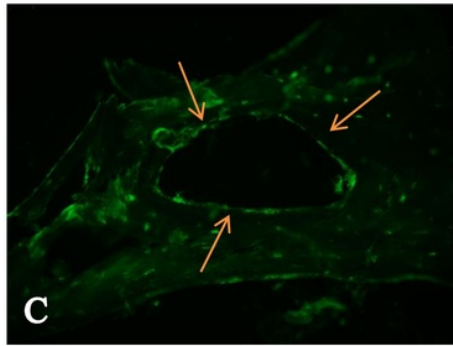
Şekil 3.12. MPM grubundaki floresans boyama



Yeni kemik yüzeyinde ve kemik iliği çevresindeki osteoblast dizini



Yeni kemik yüzeyindeki osteoblast hücreleri



Kemik trabekülü içinde görünen kemik iliği ve çevresindeki osteoblast dizini

#### 4. TARTIŞMA

Posterior maksillada kemik kalitesinin iyi olmaması, doğal dişlerin kaybı sonucu gelişen fizyolojik rezorpsiyon, maksiller sinüslerin pnömatizasyonu nedeniyle yeterli rezidüel kret yüksekliğinin ve kemik hacminin bulunmaması implant uygulamalarını kısıtlamaktadır. Bununla birlikte, posterior maksiller bölgede gerekli kortikal kemiğin yokluğuna ve genellikle tip IV spongios kemiğe bağlı olarak implantın primer stabilitesini sağlamak da oldukça güçtür (Scarano ve ark 2006). Günümüzde pnömatize maksiller sinüslerin bulunduğu posterior maksillada 1977 yılında Tatum tarafından tanımlanan ve 1986 yılında modifiye edilen maksiller sinüs taban ogmentasyonu (MSTO) tekniği sıklıkla başvurulan ve güvenilirliği kabul edilen bir uygulamadır (Fürst ve ark 2003).

Maksiller sinüs ve alveolar kret arasındaki kemik kalınlığı 10 mm 'den az ise kemik grefti ile alveolar sinüs tabanının ogmentasyonu implantları ve dolayısıyla protetik restorasyonu destekleyecek tedavi seçeneklerinden biridir. Bu amaçla otojen kemik ya da hazır greft materyallerinin kullanımı gerekmektedir (El-Chaar 2013). Son yıllarda maksiller sinüs ogmentasyonu için kullanılan greft materyalleri hakkında çok fazla araştırma yapılmıştır. Sinüs ogmentasyonunda ve diğer kemik defektlerinin tadavisinde kullanılan otogreftlerin, allogreftlerin, ksenogreftlerin ve alloplastik materyallerin ve bunların birbirlerine göre avantaj ve dezavantajlarının değerlendirildiği çalışmalar mevcut olup, literatürlerde bunlara ilişkin yayımlara sıklıkla rastlanmaktadır (Boyne 1980, Fürst ve ark 2003, Velich ve ark 2004).

Otojen kemik greftleri osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özellikler gösterdiği için altın standart olarak görülmektedir. Çok sayıda canlı hücre içermesi, büyüme faktörlerinden zengin olması, immünolojik reaksiyon ya da hastalık taşıma riski olmaması, yeni kan damarlarının nüfuzunda ve osteoprogenitör hücrelerin göçünde en uygun koşulları sağlaması en önemli avantajlarından. Otojen kemik greftleri avantajlarının yanında, ikinci cerrahi işlem gerektirmesi, donör alanda enfeksiyon ve morbidite riski taşıması, rezorbe olması gibi dezavantajları da söz konusudur (Tiwana 2006, Nkenke ve Stelzle 2009, Stavropoulos ve ark 2012).

Allogreftler, alıcı ile aynı türden olan, ancak genetik olarak farklı bireylerden elde edilen greftlerdir. İkinci bir cerrahi alan gerektirmemesi, intraoperatif kan

kaybının ve postoperatif ağrının olmaması, uygulama kolaylığı ve istenilen miktarlarda elde edilebilmesi gibi avantajlara sahiptir (Moore ve ark 2001). Ancak canlı hücre içermemelerinden dolayı osteojenik özellikleri yoktur ve daha çok osteokondüktif etki gösterirler (Ulukan ve Göktürk 2011).

Ksenogreftlerde alıcı ile vericinin türleri birbirlerinden farklıdır. Sığır kaynaklı olanları daha çok tercih edilmektedir. Osteokondüktif özellik gösterirler. İyapılarının doğal kemiğe benzemesi damarlanmayı kolaylaştırır (Bauer ve Muschler 2000).

<sup>27</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalar allojenik ve ksenojenik greft materyallerinin önemli dezavantajları olan immünolojik reaksiyonlar oluşturma ve viral patojenlerin transferi problemlerini elimine etmek için demineralizasyon işlemi üzerine durmaktadır. Bu gelişmeler doğrultusunda demineralizasyon işleminin kemik morfojenetik proteinlerini açığa çıkarması ile yüksek osteoindüktif özellikler kazandığı belirtilen demineralize kemik grefti çalışmalara konu olmuştur (Chen ve Wang 2002, Elsalanty ve Genecov 2009).

Alloplastik kemik greftleri ise canlı dokulardan elde edilmeyen, sentetik olarak üretilen maddelerdir. Allogreft ve ksenogreftlerin hastalık transfer riski taşıması, otogreftlerin sınırlı miktarda elde edilmesinden dolayı, günümüzde araştırmacılar sentetik yolla üretilmiş greft materyallerine yönelmiş ve birçok sentetik materyal kemik defektlerinde kullanılmak üzere üretilmiştir. Alloplastik greftler osteokondüktiftir. Bağ dokusunun kemik dokusuna dönüşmesini stimüle etmedikleri için osteoindüktif etkileri yoktur (Tuskan ve Yalıtırık 2002).

Maksiller sinüs ogmentasyonunda geleneksel greft materyallerine alternatif olarak kemik morfojenik proteinleri de kullanılmaktadır. BMP'ler transformasyon büyüme faktörleri ailesinin üyeleridir. rhBMP-2 ve rhBMP-7 olmak üzere şuanda 2 rekombinant insan proteini (rh) kullanılabilir durumdadır. BMP-2, mezenkimal kök hücrelerden osteoblastik farklılaşmayı indükleyebilmekte ve BMP-7 doğrudan anjiyogenezi teşvik edebilmektedir. rhBMP-2 implant cerrahisinde osseointegrasyonun daha iyi ve daha hızlı oluşmasını sağlamak ve implant çevresinde oluşan defektleri tedavi etmek için kullanılmıştır (Block 2014). Yapılan bir klinik çalışmada, 2 aşamalı maksiller sinüs ogmentasyonunda BMP-2 ile absorbe olabilen kollajen sponge (AKS), otojen kemik greftiyle karşılaştırılmıştır. 160 hasta üzerinde

yapılan ogmentasyon prosedürlerinden <sup>2</sup> 6 ay sonra implantlar yerleştirilirken alınan biyopsi örnekleri histolojik olarak incelenmiştir. Yeni kemik oluşumu ve kemik yoğunluğu bakıldığında rhBMP-2/AKS grubunun daha iyi olduğu görülmüştür (Triplett ve ark 2009).

Kemik rejenerasyonunu arttırmak için son yıllarda oral ve maksillofasiyal cerrahide otojen trombosit konsantrasyonlarından faydalanılmaktadır. TZF, büyüme faktörlerinin yavaş serbest bırakılmasını sağlayan güçlü bir fibrin matrisi içeren umut verici bir biyomalzeme olarak kabul edilmekte ve TZF membranından 7 gün boyunca <sup>5</sup> transforme edici büyüme faktörü (TGF- $\beta$ 1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF) salınmaktadır (Ehrenfest ve ark 2009a, Zhang ve ark 2012). Yavaş salınan ve hemen ekstrakte edilen büyüme faktörleri arasındaki oranlardaki dikkate değer farklılık göz önüne alındığında, lökositlerin TGF- $\beta$ 1 ve VEGF'nin yavaş salınımında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (Zhang ve ark 2012). In vitro olarak, TZF'nin, insan osteoblastlarının çoğalmasını geliştirdiği ve alkalik fosfataz ekspresyonunu doza bağımlı olarak artırdığı bulunmuştur (Ehrenfest ve ark 2009b). Fibrin, doku mühendisliğinde büyüme faktörlerinin bir dağıtım sistemi olarak uygulanmıştır. Fibrinin taşıyıcı olarak BMP-2 salınımını uzattığı da bildirilmiştir (Schmoekel ve ark 2004). Ayrıca fibrinin, osteoblast benzeri hücrelerin kolajen sentezi üzerinde belirgin etkisi söz konusudur (Kawase ve ark 2003). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, yaralarda büyüme faktörlerinin bozunması tripsin tedavisi ile taklit edilmiş ve fibrin korumasının TGF- $\beta$ 1 ile PDGF-AB'nin sınırlı proteolizisine neden olabileceği gösterilmiştir (Lundquist ve ark 2008).

Sinüs ogmentasyonunda greft tercihini belirleyen en önemli unsur rezidüel alveolün miktarı ve kalitesidir. Genellikle yeterli primer stabilitenin sağlandığı durumlarda greftin sağlayacağı kazanım ikinci planda kalmaktadır. Önemli olan eşzamanlı implant yerleştirilmesinin mümkün olmadığı yetersizliklerde hızlı ve kaliteli kemik elde edilmesidir. En yaygın kullanılan hazır greft materyali deproteinize kemik greftleridir (Liu ve ark 2014). Tek başına kullanıldıklarında özellikle 3 mm'nin altında şiddetli yetersizlik varlığında istenilen kalitede kemiğin oluşması bir yıla yakın bir süre gerektirebilmektedir. İyileşme hızını arttırmanın en yaygın yöntemlerinden biri otojen kemik greftlerinin hazır greft materyalinin içerisine karıştırılmasıdır. Bu uygulama istenilen seviyede bir iyileşme için süreyi 4-6 ay arasında kısaltabilmektedir

(Chiapasco ve ark 2009). Bununla birlikte, otojen kemik grefti yukarda bahsi geçen dezavantajlara sahiptir. Bu çalışmada sahip olduğu büyüme faktörleri ile iyileşme hızına katkı sağladığı iddia edilen trombositen zengin fibrinin deproteinize greft materyali ile kullanımının konvansiyonel uygulamaya üstünlüğü olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Sinüs ogmentasyonunda kullanılması olası greft materyallerini veya çeşitli biyolojik materyallerin kemikleşmeye katkısını değerlendirmek amacıyla çok çeşitli deney hayvanları kullanılarak farklı tipte çalışmalar dizayn edilmiştir. Klinik çalışmalar daha az yapılmakla birlikte daha değerlidir. Yaptığımız klinik çalışmada bireysel farklılıkları elimine etmek için bilateral sinüs ogmentasyonuna ihtiyacı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Moy ve ark. (1993) bilateral MSTO'larda planlanan çalışmaların aynı ortamı sağlaması nedeniyle farklı kemik grefti materyallerinin kemik iyileşmesine etkilerinin incelenmesinde en güvenilir yöntem olduğunu bildirmiştir (Moy ve ark 1993).

Anorganik sığır kemik mineralleri tüm organik komponentleri alınmış ksenogreftlerdir. İnsan kansellöz kemiğine çok benzer bir yapısı vardır. % 75-80 porözdür ve kristal çapı yaklaşık 10 nm'dir (Martinez ve ark 2010). Morfolojik olarak doğal kemik ile karşılaştırıldığında daha fazla poroziteye sahip olmasına rağmen doğal kemik ile benzer bir kristal yapıya ve elastikiyete sahip olduğu için ksenogreftler içinde en çok tercih edilen Bio-Oss kemik mineralidir. Bio-Oss, düşük ısı altında (300 °C) kimyasal ekstraksiyon işlemine tabi tutulan, tüm organik bileşenlerin alınmasıyla elde edilen ve doğal kemik yapısını koruyan sığır cinsinden bir kemik türevidir (Gross 1997). Biyoyumlu, osteokondüktif olduğu gösterilmiş ve yavaş rezorbe olduğu bilinmektedir (Zhang ve ark 2012). Hui-ying Liu ve ark (2014) yaptığı bir çalışmada Bio-Oss'un osseointegrasyona olan etkisini araştırmıştır. Sağlıklı erkek/dişi köpeklerde bilateral olarak üçüncü ve dördüncü premolar dişler çekilmiştir. Her köpekte rastgele seçilen iki çekim soketi Bio-Oss ile doldurulurken diğer soketlere hiçbir tedavi uygulanmamıştır. Dental implantlar 3 ay sonra yerleştirilmiştir. İmplant çevresindeki osteojenik aktivite 3 ve 6 ay sonra histolojik olarak değerlendirilmiştir. Goldner'in trikrom boyama analizinde 3 ay sonra, kemik ve implant arasındaki bağlantının ve implantın etrafındaki mineralize kemik alanının Bio-Oss uygulanan grupta belirgin bir şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Bunun yanında 6 ay sonra

yaptığı analizde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Liu ve ark 2014).

Başka bir çalışmada maksiller sinüs ogmentasyonu sonrası uygulanan partikül büyüklükleri farklı Bio-Oss greft materyalinin implant stabilitesine olan etkisine bakılmıştır. Çalışmaya bilateral parsiyal dişsiz yaş ort. 48,34 olan 10 hasta (6 erkek, 4 kadın), dahil edilmiştir. Rezidüel alveol kret yükseklikleri 2-4 mm arasında olup iki aşamalı cerrahi işlem gerektirmektedir. İlk aşamada sinüs membran elevasyon sonrası rastgele seçilen bir tarafa 0,25-1 mm boyutunda Bio-Oss uygulanırken diğer tarafa 1-2mm boyutunda Bio-Oss uygulanmıştır. İkinci aşama 8 ay sonra yapıp toplam 25 implant yerleştirilmiştir. İmplantların primer stabilitesi hemen cerrahi sonrası tork denetleyicisi ve rezonans frekans analizi (RFA) ile ölçülmüştür (T0). İkinci ölçümler ise 6 ay sonra yapılmıştır (T1). İki grupta da herhangi bir postoperatif komplikasyon görülmemiş, implantların sağkalımları %100 olmuştur. Her iki grupta da implant yerleştirilmesi için gerekli olan yüksek tork ve primer stabilite görülmüştür. RFA her iki grupta T0 ve T1'de tüm implantlar için yüksek ISQ değerleri vermiştir. Bu sonuçlar Bio-Os parçacıklarının (küçük ve büyük) boyutunun maksiller sinüsteki implant stabilitesini etkilemediğini göstermektedir (dos Anjos ve ark 2016).

Indovina ve Block (2002) yaptıkları bir çalışmada 3 farklı greft materyalinin köpeklerde yapılan çekim soketlerindeki iyileşmeye olan etkisini karşılaştırmıştır. Dört köpeğin maksiller ve mandibuler premolar dişleri genel anestezi altında atravmatik olarak çekilmiştir. Rastgele seçilen soketlerden bir kısmına Bio-Oss greft materyali, bir kısmına Bone Source ( kalsiyum fosfat), bir kısmına Embarc (sentetik kalsiyum fosfat) uygulanmış bir kısmı da tedavi edilmeden bırakılmıştır (kontrol grubu). Dört ve altıncı haftalarda alınan radyografilerde Bio-Oss uygulanan soketler ile kontrol grubunun benzer radyoopasite gösterdiği, Bone Source ve Embarc uygulanan soketlerde ise greftin daha intakt olduğu görülmüştür. Klinik ve radyolojik olarak hayvanlar 8 hafta takibin sonucunda sakrifiye edilmiştir. Maksiller ve mandibular kemikler blok halinde rezeke edildikten sonra histolojik ve histomorfometrik incelemeye alınmıştır. Kontrol grubu ve Bio-Oss alanlarında yeni kemik oluşumunun Bone Source ve Embarc alanlarına göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunda soketlerin örgü kemik içerdiği, Bio-Oss grubunda biraz greft kalıntıları olmakla birlikte kontrol grubuna benzer kemik

yapısına sahip olduğu görülmüştür. Bone Source ve Embarc alanlarında materyalin rezorbe olmadığı, ağırlıklı olarak greft materyali ile dolu olduğu minimal kemik oluşumu görülmüştür. Bu nedenle bu iki greft materyalinin çekim soketlerinde 8 haftada implant yerleştirecek kadar iyileşmediği söylenmiştir. Bu çalışmada 4 duvarlı defektler oluşturulmuştur. Bio-Oss kemik greftinin kontrol grubuna benzer bir iyileşme göstermesinden dolayı 3 duvarlı defektlerde de kullanılabilceği belirtilmiştir (Indovina ve Block 2002).

Kemik grefti, uygulanacağı bölgeye blok ya da partikül formda yerleştirilebilmektedir. Blok kemik greftlerinin yapısal bütünlüklerinin iyi olması, stabilizasyon sağlamaları ve korteks yapısının greftleme sonrası gelişecek rezorbsiyona karşı koyması gibi avantajları söz konusudur (Lundgren ve ark 1997). Bu avantajlarına rağmen blok kemik greftlerinin içerisinde yeni kan damarı oluşum hızı partikül kemik greftlerine göre daha yavaştır. Bu nedenle partikül kemik greftleri blok kemik greftlerine göre daha hızlı olgunlaşmaktadır (Felice ve ark 2009). Birçok çalışmaya Bio-Oss greft materyali konu olmuştur ve biyoyumlu, osteokondüktif bir materyal olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda maksiller sinüs augmentasyonu için 1-2 mm partikül boyutunda Bio-Oss, greft materyali olarak tercih edilmiştir.

Çalışmada kullanmış olduğumuz MPM, plazma ve mineral faz olmak üzere 2 fazdan oluşmaktadır. Plazma fazını hastadan almış olduğumuz venöz kandan hazırladığımız TZF, mineral fazı da Bio-Oss oluşturmaktadır. MPM içerdiği fibrin ağ sayesinde uygulaması ve kullanımı kolay olan bir greft materyalidir. Fibrin ağ, kanda bulunan çözünür dimer olan fibrinojenin aktivasyonu ile elde edilir. MPM içeriğindeki fibrin ağ hücre penetrasyonunu kolaylaştırır. Doku rejenerasyonunda ve onarımında gerekli olan spesifik hücrelerin salınımını sağlamaktadır. Aynı zamanda hücrelerin farklılaşması veya migrasyonunun uyarılması için gerekli büyüme faktörleri içerir. Hazırlanması sırasında herhangi bir kimyasal adeziv kullanılmamaktadır ve hazırlanması oldukça kolaydır (Mohamed 2014a, 2014b).

MPM ile ilgili literatürde çok az çalışma görülmektedir. El Moheb (2014) yaptığı bir çalışmada 24 numaralı diş ekşiğine ve yetersiz kret kalınlığına sahip olan hastaya implant cerrahisi planlamıştır. Cerrahi işleme başlamadan önce hastadan venöz kan alınarak santrifüj cihazına yerleştirilmiştir. İmplant cerrahisi standart bir

şekilde istenilen yere yapılmış, bölgeye 4.1mm çapında 10mm'lik implant yerleştirilmiştir. İşlem sonrası implantın bukkal yüzeyinde daha önceden öngörülen bir dehissens meydana gelmiştir. Santrifüj cihazından alınan tüplerden TZF' leri bir kap içerisinde kitten çıkan greft ( $\beta$  TCP) ile karıştırarak MPM elde etmiştir. İmplantın bukkal yüzeyini tamamen MPM ile kapatmış ve herhangi bir kolajen membran kullanmadan suture etmiştir. Bir yıl sonra alınan bilgisayarlı tomografide uygulanan implantın bukkal yüzeyinde yeterli miktarda kemik elde edildiği görülmüştür (Mohamed 2014b).

Alveolar kret yüksekliğinin 4mm'den az olduğu durumlarda implantların uzun dönem başarısı ve osseointegrasyonu için iki aşamalı cerrahi işlem tercih edilir. Çalışmamızda rezidüel kret yüksekliklerinin çoğu 4 mm'nin altındaydı. Bazı hastalarda rezidüel kret yüksekliği tek aşamalı cerrahi işlem için uygun olmasına rağmen tüm hastalara standardizasyon amacıyla iki aşamalı cerrahi yapılmıştır. İlk aşamada sinüs membran elevasyonundan sonra rastgele seçilen bir tarafa MPM, diğer tarafa Bio-Oss greft materyali uygulanmıştır. Her iki grupta da sinüs pencerelerinin ön duvarı kollajen membran ile kapatılmıştır.

Maksiller sinüslerde kemik iyileşmesinde mezenkimal kök hücrelerinin, alveol kemiğinden ve cerrahi sırasında kemikten gelen hücrelerden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Cordioli ve ark. (2001) osteoprogenitör hücrelerin kaynağının rezidüel kemik ve maksiller sinüsün lateral kemik duvarları olduğunu bildirmiştir (Cordioli ve ark 2001). Sinüs greftlerinin başarısında vaskülarizasyonun temel faktörlerden biri olduğu ve vaskülarizasyonun da en fazla sinüs tabanında olduğu gösterilmiştir. Jensen ve ark. (1998) yaptıkları çalışmada vaskülarizasyonun sinüs tabanının 5 mm etrafındaki bölgelerde %30 fazla olduğu ve yeni kemik miktarının sinüs tabanına komşu bölgelerde daha fazla olduğunu görmüşlerdir (Jensen ve ark 1998).

Defekt bölgesinden partikül formundaki greftin migrasyonu, yetersiz rejenerasyona yol açması ve ektopik kemik oluşumuna meydan vermesi nedeniyle greftin başarısını tehlikeye atmaktadır. Maksillofasiyal cerrahide bu durumun elimine edilmesi amacıyla membran kullanımı hayli yaygındır (Tawil ve Mawla 2001, Zhang ve ark 2012). Tarnow ve ark. (2000) yaptığı bir çalışmada maksiller sinüs ogmentasyonunda membran kullanımının kemik oluşumuna etkisine bakmıştır. Bilateral sinüs elevasyon ihtiyacı olan 12 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki

tarafa da aynı greft materyali uygulandıktan sonra sinüs penceresi bir tarafta e-PTFE ile kapatılırken diğer tarafta herhangi bir membran kullanılmamıştır. Çalışmanın sonucunda bariyer membran yerleştirmenin vital kemik oluşumunu artırma eğiliminde olduğu ve implant sağkalımı üzerinde olumlu etki yaptığı görülmüştür (Tarnow ve ark 2000). Başka bir çalışmada bariyer membran kullanıldığında implant başarısı %93,1 ile %100 arası bildirilirken bariyer membran kullanılmayanlarda ise %78,1 ile %96,3 arasında bildirilmiştir (Tawil ve Mawla 2001). Bu çalışmada da tüm maksiller sinüs ogmentasyonu operasyonlarında lateral pencerenin açıldığı bölgelerde yumuşak doku migrasyonunun engellenmesi ve kullanılan kemik greftlerinin konsolidasyonunu artırmak amacıyla rezorbe olabilen kollajen membran kullanılmıştır. Hiç bir vakada membran ekspozisyonuna rastlanmamıştır.

Literatürlerde ksenogreft kullanıldığında araştırmacılar iyileşme süresini 4-9 ay olarak değerlendirmektedir (Babbush 2003, El-Chaar 2013). Yeni kemik oluşumu zamana bağlı olarak daha yüksek olmasına rağmen, hasta konforu açısından tedavi süresini kısaltan daha kısa bir iyileşme periyodu tercih edilir.

Yapılan hayvan çalışmalarında 12. haftada önemli derecede iyileşmenin gerçekleştiği görülmüştür. Einhorn ve ark. (1984), rat femurlarından blok şeklinde kemik çıkararak demineralize kemik matriksi yerleştirmişler ve 12. haftada iyileşme gözlemişlerdir. Yeni oluşan kemiğin normal kemik sertliğinde olduğunu, bükülme ve direncinin ise normal kemiğin % 35'ine ulaştığını rapor etmişlerdir (Einhorn ve ark 1984).

Zhao ve ark. (1999) tavşanların tibiasında oluşturdukları defektlerde deproteinize sığır kemik grefti (SKKG) kullanımını araştırdığı çalışmada greftin 3., 4., 5., 6., ve 12. haftada iyileşme sürelerinde yapılan histolojik değerlendirmede 12 hafta sonunda diğer evrelere göre anlamlı bir şekilde fazla kemik formasyonu gözlediğini bildirmiştir. Kemik formasyonunda bekleme süresi ile birlikte kemik formasyonunda önemli bir artış gerçekleştiğini rapor etmiştir (Zhao ve ark 1999).

Literatüre bakıldığında bazı klinik çalışmalar 4 aylık iyileşme süresinin yeterli olduğunu göstermektedir. E. Doğan ve ark. (2017) yaptıkları bir klinik çalışmada hyaluronik matriksin maksiler sinüs ogmentasyonunda kullanılan grefte etkisini değerlendirmiştir. Çalışmaya bilateral maksiller sinüs ogmentasyon ihtiyacı olan

(rezidüel kret < 4 mm) 8 kadın, 5 erkek olmak üzere 13 hasta dahil edilmiştir. İlk aşamada lateral pencere tekniği ile sinüs membran elevasyonu yapılmış ve rastgele seçilen bir tarafa kolajenize heterolog kemik grefti (CHBG, kontrol grubu), diğer tarafa hyaluronik matriksle birlikte CHBG (test grubu) uygulanmıştır. Sinüs pencereleri kollajen mebranla kapatılmıştır. Biyopsi örnekleri 4 aylık iyileşme periyodunun ardından iç çapı 2 mm olan trefan frez kullanılarak implant yapılacak alanlardan alınmıştır. Histolojik ve histomorfometrik değerlendirmenin sonucunda kontrol grubunda yeni kemik oluşumu %24,24, rezidüel greft %12,07, fibröz doku %55,67 görülürken test grubunda yeni kemik oluşumu %30,99, rezidüel greft %13,15, fibröz doku %47,85 bulunmuştur. CHBG + hyalüronik matris grubunda, daha fazla yeni kemik trabekülleri, bağ dokusu ve daha fazla kan damarı tespit edilmiştir (Dogan ve ark 2017).

Corinaldesi ve ark (2013) maksiller sinüs ogmentasyonunda rhBMP-7' nin kemik oluşumuna etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya bilateral sinüs ogmentasyonu yapılacak, rezidüel kret yüksekliği 5 mm'den daha az olan, yaş ort. 50, 9 hasta (3 erkek 6 kadın) dahil edilmiştir. Sinüs membran elevasyonundan sonra rastgele seçilen bir tarafa deproteinize kemik grefti (Bio-Oss) diğer tarafa da rhBMP-7 (Osigraft) ile birlikte deproteinize kemik grefti (test grubu) uygulanmıştır. Her iki taraftaki sinüs penceresi rezorbe olabilen kollajen membran (Bio-Guide) ile kapatılmıştır. Postoperatif 4. ayda implantlar yerleştirilirken 3 mm'lik trefan frezle bukkal alandan girilerek kemik biyopsileri alınmıştır. Histolojik incelemenin ardından yeni kemik oluşumunun kontrol grubunda %19,9 (6,8%), test grubunda %6,6 (4,8%), rezidüel greft miktarını test gurubunda %27,66 (%4,74), kontrol grubunda %43 (%4,89), yumuşak dokunun ise test grubunda %65,77 (%6,9), kontrol grubunda %37,11 (%5,03) olduğunu bulmuşlardır. Bu pilot çalışmanın, histolojik örneklerin sınırlı boyutundan ve kadın hastaların prevalansından dolayı, hormonlarının etkisiyle rejeneratif kabiliyetlerin azalması nedeniyle dikkatli yorumlanması gerektiği belirtilmiştir. Sonuç olarak, rhBMP-7'nin maksiller sinüs ogmentasyonunda kullanılması, inorganik sıgır hidroksiapatitten daha az yeni kemik oluşumu gösterdiği görülmüştür. Her ne kadar hayvan deneylerinde 2,5 mg rhBMP-7' nin kemik iyileşmesine katkıda bulunduğu kanıtlanmış olsa da, rhBMP-7' nin dozunun ve doğru kullanımının, insan sinüslerinin ogmentasyonunda kullanılmadan önce iyi değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (Corinaldesi ve ark 2013).

Shirmohammadi ve ark (2014) yaptıkları çalışmada sinüs ogmentasyonunda nanokristalin hidroksiapatit (Ostim) ile anorganik sığır kemiğinin (Bio-Oss) etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışmaya bilateral sinüs lifting ihtiyacı olan yaş ortalaması 54, 10 hasta (8 erkek 2 kadın) dahil edilmiştir. Çalışmaya rezidüel kret yüksekliği 5 mm'den az olanlar dahil edilmiştir. Panaromik ve tomografik görüntüleri alınan hastaların cerrahiden 2-3 hafta önce periodontal tedavileri yapılmıştır. Birinci cerrahi aşamasında laterel pencere tekniği ile hazırlanan sinüslerden rastgele seçilen bir tarafa % 80 Ostim + % 20 otojen greft, diğer tarafa % 80 Bio-Oss + % 20 otojen greft uygulanmıştır. Otojen greftler maksilla tüberosite bölgesinden alınmıştır. Sinüs pencereleri rezorbe olan kollajen membran ile kapatılmıştır. Beş aylık iyileşme süresinin ardından hastalara ikinci cerrahi işlem yapılmıştır. Öncelikle hastalardan implant yapılacak yerlerden iç çapı 2 mm olan trefan frezlerle kemik biyopsileri alınmış ardından implantlar hazırlanan yuvalara yerleştirilmiştir. Histolojik ve histomorfometrik değerlendirmenin sonucunda Bio-Oss partiküllerinde rezorpsiyon Ostim ve otojen grefte göre daha az bulunurken, aktif rezorpsiyon ve yeni kemik ile replasman görülmüştür. Rezidüel greft miktarı Bio-Oss grubunda %33,13 iken Ostim uygulanan grupta %20,8 bulunmuştur. Biyopsi örneklerinde Ostim grubunda, yeni kemik oluşumu ve kemik remodelasyonunun daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Yeni kemik oluşumu Ostim uygulanan grupta %25,3 iken Bio-Oss grubunda %21,9 bulunmuştur. Bio-oss'un daha yavaş rezorbe olmasından dolayı rezidüel greftin fazla, yeni kemik oluşumunun Ostim' a göre daha az olduğu düşünülmüştür. Ayrıca Ostim grubunda greft parçacıklarının daha ince olmasının temas alanını artırdığı için yeni kemik oluşumunu olumlu etkilediği belirtilmiştir (Shirmohammadi ve ark 2014).

Portelli ve ark (2017) posterior dişsizliği olan hastalarda sinüs ogmentasyonunda deproteinize sığır kemiği (DBB) ile tam sentetik kemik yerine kullanılan, poly (lactic-co-glycolic) acid/hydroxyapatite (PLGA/HA) histomorfometrik verilerini karşılaştırmıştır. Çalışmaya rezidüel kret yüksekliği 5 mm'den az ve en az 4mm olan, yaş ort.  $56 \pm 13,8$  hasta dahil edilmiş 12 tane maksiller sinüs ogmentasyonu yapılmıştır. Birinci cerrahi aşamasında lateral pencere tekniği ile sinüs membran elevasyonu yapıp rastgele seçilen bir taraf PLGA/HA ReOss (test grubu) ile diğer taraf DBB, Bio-Oss (kontrol grubu) ile ogmente edilmiştir. Altı aylık iyileşme periodunun ardından implantların yerleştirileceği bölgelerden 3,5 mm çapındaki trefan frezle biyopsi örnekleri alınmıştır. PLGA/HA grubunda 2 hastada

kötü kemik kalitesi nedeniyle biyopsi örneği alınamamıştır. Histolojik ve histomorfometrik değerlendirmenin sonucunda kontrol grubunda rezidüel greft oranı %16,60 görülürken test grubunda hiç rezidüel greft görülmemiştir. Yeni kemik oluşumuna bakıldığında PLGA/HA grubunda %44,45 görülürken DMM grubunda %27,51 bulunmuştur. Toplam kemik hacmi yüzdesi 2 grup için anlamlı bir fark göstermemiştir. PLGA / HA için ortalama toplam kemik hacmi yüzdesi % 44,45 iken DBB için % 44,11 bulunmuştur. Ancak numunelerin eksikliğinden ya da yetersizliğinden dolayı bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Deproteinize sığır kemiğinin konak dokuya iyi entegre olduğu ve çeşitli noktalarda osteokondüktivite özelliği göstererek yeni oluşan kemikle doğrudan temasta olduğu belirtilmiştir. Buna karşılık, PLGA / HA materyali 7 ay içinde tamamen rezorbe olmaktadır. Test grubunda greftin hızlı rezorbe olması yeni kemik oluşumunun daha fazla olmasına neden olmuştur. Kontrol grubunda greft yavaş rezorbe olduğu için çok fazla boşluk oluşmadığından yeni kemik oranı fazla değildir fakat kalsifiye dokunun toplam yüzdesi benzerdir (Portelli ve ark 2017).

Kemik greft materyallerinde 12. haftada alıcı bölgedekine benzer kemik yapısı oluşmaya başlar ve bekleme süresi arttıkça daha kaliteli bir kemik yapısı oluşur. Birçok çalışmada biyopsi örnekleri 4., 5., 6., 8. aylarda alınmaktadır. Bizim çalışmamızda ortalama rezidüel alveol miktarının erken implant yerleştirilmesine imkan vermesi sayesinde iyileşmenin erken döneminde greft materyalinin kemik oluşumuna etkisini görmek için biyopsi örnekleri 4. ayda alınmıştır.

Oral ve maksillofasiyal cerrahide biyopsi alınımında trefan frezlerin kullanımının güvenli ve morbiditesinin düşük olduğu bununla birlikte alınan kemik miktarının histolojik ve histomorfometrik incelemeler için yeterli olduğu bildirilmiştir (Caminiti ve ark 1999). Suba ve ark. (2006) biyopsi örneklerinin büyüklüğünün farklı olmasının, örneklerin homojen olmaması nedeniyle kemik greftlerinin karşılaştırılmasını etkileyebileceğini bildirmiştir (Suba ve ark 2006). Meijndert ve ark. (2005) biyopsi örneklerinin implant bölgesinden alınmasının önemli bir kriter olduğunu, implant bölgesinin yanından veya implantın uzun eksenine dik alınan biopsilerin yanıltıcı olabileceğini bildirmiştir. Bu nedenle biopsiler implant yapılacak bölgede implantla aynı uzunlukta ve çapta alınmalıdır. Ancak implantla aynı çapta alınacak biopsilerin implantın primer stabilitesini azaltabileceği ileri sürülmüştür (Meijndert ve ark 2005).

Çalışmamızdaki biyopsi örnekleri, rezidüel alveol kretini ve greft uygulanan bölgeyi içerisine alacak şekilde implant çapından daha küçük bir trefan frezle implantların yapılacağı bölgelerden alınmıştır.

<sup>12</sup> iyileşme sürecinin tam olarak anlaşılabilmesi ve oluşan canlı kemiğin yoğunluk ve stabilitesinin tam olarak değerlendirilebilmesi histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler ile mümkün olmaktadır. Çalışmamızda alınan biyopsi örneklerinde total volüme göre matür kemik, yeni kemik oluşumu, fibröz matriks ve rezidüel greft oranlarına bakılmıştır. Dokuların boyanmasında osteokalsin antikoru ve bağ dokusu için spesifik olan Masson trikrom kullanılmıştır.

Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenen bir matriks proteindir. Kemikte en bol bulunan nonkollajenöz protein olup kemiğe oldukça spesifiktir. Olgun osteoblast oluşumunun bir göstergesi olduğu için farklılaşmanın geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda yeni kemikteki osteoblastları görebilmek için osteokalsin antikoru kullanılmıştır. Yapılan değerlendirmede kesitlerdeki yoğunluklarına göre skorlama yapılmıştır. Bio-Oss uygulanan grupta ortalama osteokalsin skoru orta ağırlıklı olup  $2,70 \pm 0,39$  iken MPM uygulanan grupta ise  $2,81 \pm 0,36$  bulunmuştur. Grupların osteokalsin skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Masson trikrom boyama yapılan kesitlerin histomorfometrik değerlendirmesinde, konvansiyonel greftleme uygulanan grupta yeni oluşan kemik oranı  $\%39,49 \pm 18,11$ , matür kemik oranı  $\%15,66 \pm 4,74$  rezidüel greft oranı  $\%15,62 \pm 9,35$ , fibröz doku oranı ise  $\%28,59 \pm 9,19$  olarak hesaplanmıştır. Mineralize plazmatik matriks uygulanan grupta ise, yeni oluşan kemik oranı  $\%45,95 \pm 10,29$ , olgun kemik oranı  $\%14,40 \pm 5,42$ , rezidüel greft oranı  $\%10,32 \pm 5,46$ , fibröz doku oranı ise  $\%29,31 \pm 13,27$  olarak ölçülmüştür.

Çalışmamızda elde edilen histolojik verilere dayanarak SKKG'nin uygulanmasından 4 ay sonra farklı oranlarda rezorbe olarak yeni kemikle yer değiştirdiği tüm örneklerde görülmüştür. Rezidüel greft partikülleri ile yeni oluşan kemik dokunun teması ölçülmemekle birlikte tüm örneklerde yeni oluşan kemik dokusu ile greft partiküllerinin entegre olduğu izlenmiştir. Bu bulgulara göre

deproteinize SKKG'nin bir hacim oluşturarak yeni kemik oluşumu için iskelet görevi gördüğünü söyleyebiliriz.

Histolojik olarak, ogmentasyonda kullandığımız Bio-Oss greft materyali her iki grupta da yeni oluşan kemik ile hem iyi temas hem de zayıf temas alanları göstermiştir. Yeni oluşan kemik ve Bio-Oss'ler arasında iyi temas gelişen bölgelerde, iyi vaskülarize olmuş yer yer kemik iliğine rastlanmıştır. Zayıf temas alanlarında ise, Bio-Oss parçacıkları, az sayıda kan damarı içeren fibröz doku ile çevrelenmiştir.

Yu Zhang ve ark. (2012), 10 hastada (2 kadın 8 erkek) 11 maksiller sinüs ogmentasyonu yapmıştır. Çalışmaya posterior maksiller atrofi olan rezidüel kemiği 5 mm'nin altındaki hastalar dahil edilmiştir. Test grubunda (yaş ort.43,5) 6 sinüs ogmentasyonunda greft materyali olarak ksenogreft ( Bio-Oss) ile jelöz kıvamdaki TZF karışımı, kontrol grubunda (yaş ort.46,2) 5 sinüs ogmentasyonunda sadece Bio-Oss kullanmışlardır. Test grubunda sinüs pencerelerini TZF membranla kapatırken kontrol grubunda herhangi bir membran kullanılmadan mukozal flep suture edilmiştir. 6 aylık iyileşme periodundan sonra implant yerleştirecekleri bölgelerden, 2mm çapında ve 13 mm uzunluğunda trefan frezle biyopsi örnekleri almışlardır. Örnekleri histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirdiklerinde benzer morfolojik özellikler gösterdiklerini görmüşlerdir. TZF grubunda yeni kemik oluşumu %18,35 iken kontrol grubunda %12,95, rezidüel greft TZF grubunda %19,16 iken kontrol grubunda %28,54 ölçülmüştür (Zhang ve ark 2012). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. TZF kullandığımız grupta yeni kemik dokusu yüzdesel olarak daha fazla görülürken rezidüel greft miktarı daha azdır.

Choukroun ve ark. (2006) hastalarda 9 maksiller sinüsün 6 tanesini dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (FDBA) ve 2,500 rpm/10dk'da hazırladığı jelöz kıvamdaki TZF karışımı ( test grubu ) ile diğer 3 tanesini sadece FDBA ( kontrol grubu ) ile ogmente etmiştir. Test grubunda 4 aylık iyileşmenin, kontrol grubunda ise 8 aylık iyileşmenin ardından, ogmentasyon yapılan yerlerden 3 mm çapındaki trefan frezle biyopsi örnekleri alınmıştır. Kret tepesindeki matur kemiği elimine etmek için trefan frezden önce rond frezle giriş yuvası yapılmıştır. Test grubunda 4 ay sonra alınan biyopsi örneklerinin histolojik ve histomorfometrik değerlendirmesinde non-vital kemik oranı ortalama % 10,93, vital kemik oranı ise ortalama %20,30 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda 8 ay sonra alınan biyopsi örneklerinin

değerlendirilmesinde non-vital kemik oranı ortalama %9,41, vital kemik oranı ise %20,95 olarak tespit edilmiştir. Test grubunun 4 ay sonraki sonuçları ile kontrol grubunun 8 ay sonraki sonuçları birbirine benzerlik göstermektedir. Sinüs ogmentasyonunda FDBA ve TZF'nin birlikte kullanımı kemik rejenerasyonunu hızlandırmakta ve 4 ay sonra implant yerleştirilebilmeyi sağlamaktadır. TZF kullanılan grupta yarı yarıya daha hızlı iyileşme elde edilmiştir. Ayrıca TZF ilavesinin daha az FDBA kullanıldığında da yeterli kemik oluşumu sağladığı bildirilmiştir (Choukroun ve ark 2006d). Bizim çalışmamızda da her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasada 4 ay sonra alınan biyopsi örneklerinde yeni kemik oluşumu TZF uygulanan grupta yüzdesel olarak daha fazla bulunmuştur.

Xuan ve ark (2014) köpeklerde yaptığı bir çalışmada Bio-Oss ve jelöz TZF karışımı ile Bio-Oss ve ticari fibrin (Tisseel) karışımının maksiller sinüs ogmentasyonunda yeni kemik oluşumu ve osseointegrasyon açısından karşılaştırmıştır. Çalışmaya 6 tane dişi melez köpek dahil edilmiştir. Genel anestezi altında köpeklerin hepsine bilateral maksiller sinüs elevasyonu yapılmıştır. Ardından rastgele seçilen bir tarafa Bio-Oss/jelöz TZF diğer tarafa Bio-Oss/ (Tisseel) kompozit materyal konulmuştur. Aynı seansta ogmentasyon sahalarına 10mm uzunluğunda ve 4mm çapında implantlar yerleştirilmiştir. Cerrahiden 6 ay sonra hayvanlar sakrifiye edilip, içinde implantların olduğu kemik blokları alınmıştır. Histolojik ve histomorfometrik değerlendirmenin sonucunda Bio-Oss/jelöz TZF grubunda ortalama osseointegrasyon oranı  $43,5 \pm 12,4$ , yeni kemik oluşumu  $41,8 \pm 5,9$ , Bio-Oss/ (Tisseel) grubunda ise, ortalama osseointegrasyon oranı  $30,7 \pm 7,9$ , yeni kemik oluşumu  $31,3 \pm 6,4$  olarak bulunmuştur. Farkın sebebinin Tisseel'in greft materyalinin vaskülarizasyonunu bozarak yeni kemik oluşumunu zorlaştırması olarak yorumlamıştır. TZF'de fazla çıkmasının sebebi ise trombosit zengin fibrinin iyileşmeyi hızlandıran büyüme faktörlerini içermesi olarak açıklanmıştır (Xuan ve ark 2014). Bio-Oss/jelöz TZF grubunun elde edilen yeni kemik oranı bizim çalışmamıza benzerlik göstermektedir.

Nizam ve ark (2017) yaptıkları benzer bir çalışmada 13 (9 erkek,4 kadın) hastada bilateral maksiller sinüs ogmentasyonu yapmışlardır. Hastaların yaş ort.49,9 olup çalışmaya dahil edilen test grubundaki hastaların rezidüel kret yüksekliği ortalama  $2,45 \pm 0,79$ mm, kontrol grubunda  $2,53 \pm 0,61$ mm ölçülmüştür. Test grubunda

sinüs ogmentasyonunda jelöz kıvamdaki L-TZF'yi parçalayarak deproteinize kemik grefti Bio-Oss ile karıştırarak elde ettiği materyali, kontrol grubunda ise yalnızca Bio-Oss kullanmıştır. Sinüs pencereleri rezorbe olan kollajen membran ile kapatılmıştır. 6 aylık iyileşmenin ardından 3mm çapında trefan frezle implant uygulanacak alanlardan biyopsi örnekleri alınmıştır. Biyopsi alınan yuvalara <sup>19</sup> 4,1-6 mm çapında ve 10-13 mm uzunluğunda implantlar yerleştirilmiştir. Yapılan histolojik ve histomorfometrik değerlendirme sonucunda total volüme göre yeni kemik oluşumu test grubunda %  $21,38 \pm 8,78$ , kontrol grubunda %  $21,25 \pm 5,59$  bulunmuştur. Residüel greft oranlarına bakıldığında ise test grubunda % $25,95 \pm 9,54$ , kontrol grubunda % $32,79 \pm 5,89$  ölçülmüştür. Her iki parametrede de <sup>15</sup> gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Nizam ve ark 2017). Bizim çalışmamızda yeni kemik oluşumu her iki grupta da bu çalışmaya göre yaklaşık 2 kat daha fazla bulunmuştur ve rezidüel greft oranları da yarı yarıya daha az ölçülmüştür. Hastanın yaşı, cinsiyeti ve rezidüel kemik yüksekliği ogmentasyon alanından elde edilen kemiğin kantitatif olarak değerlendirilmesini etkileyen faktörlerdir. Bizim çalışmamıza ve bu çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları benzerdir. Yapılan çalışmalar sinüs zemininin öncü hücrelerin kaynağı olarak kemik rejenerasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda ortalama rezidüel kret yüksekliği Nizam ve ark. çalışmasından daha fazladır. Bu nedenle yeni kemik oluşumu yüzdesel olarak daha fazla bulunmuş olabilir, aynı zamanda bu çalışmaya dahil edilen erkek hastalar fazlayken bizim çalışmamızda kadın hasta oranı daha fazladır.

Tanaka ve ark (2015) yaptıkları çalışmada 4 hastada 4 maksiller sinüs ogmentasyonu yapmıştır. Hastalarda rezidüel kret yüksekliği ortalama  $6,2 \pm 1,8$ mm olup yaş ortalamaları 48,5'tir. İki aşamalı cerrahi işlem planladıkları hastalardan cerrahi sırasında venöz kan alınarak 3000 rpm/ 10dk'da likid formda TZF elde etmiştir. Maksiller sinüs ogmentasyonunda greft materyali olarak Bio-Oss/TZF karışımını kullanmıştır. Sinüs pencereleri yine TZF membranlarla kapatılmıştır. Hastaların 3 tanesinden 7, 1 tanesinden 10 ay sonraki iyileşme süresinin ardından implant yapılacak yerlerden trefan frezle biyopsi örnekleri alınmıştır. Hazırlanan yuvalara 4,1 mm çapında-10 mm uzunluğunda implantlar yerleştirilmiştir. Alınan örneklerin histolojik ve histomorfometrik değerlendirilmesinde yeni kemik oluşumu ortalama % $34,5 \pm 5,7$ , rezidüel greft % $33,4 \pm 5,2$ , fibröz doku % $32,1 \pm 13,4$  bulunmuştur (Tanaka ve ark 2015). Bizim çalışmamızda biyopsi örnekleri 4 ay sonra

alınmış ve likid TZF/Bio-Oss kullandığımız grupta yeni oluşan kemik oranı %45,95, rezidüel greft oranı %10,32, fibröz doku oranı ise %29,31 bulunmuştur. Çalışmamızda TZF grubundaki yeni kemik oranı yüzdesel olarak daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada tespit edilen fibröz doku oranı benzerlik gösterirken rezidüel greft oranı ise bizim çalışmamızdan daha fazladır. Bunun nedeni değişken çalışma koşulları ve hastaların farklı karakteristik özellikleri olabilir. <sup>4</sup> Yöntemin başarısı tamamen kanın toplanma ve santrifüj edilme hızına bağlıdır. Kanın toplanma hızını karşılaştırmamız zor ama santrifüj hızını karşılaştırabiliriz. Bizim çalışmamızda TZF'ler daha düşük bir santrifüj hızında elde edilmiştir. Bu da daha esnek bir fibrin ağ olmasını, daha fazla sitokin ve hücre göçü elde edilmesini sağlamış olabilir.

<sup>4</sup> Greft materyali ile kombine edildiğinde fibrin pıhtı greftin farklı elemanları arasında biyolojik bir bağlayıcı görevini görür ve neo-anjiogenez, kök hücrelerinin tutulması ve greft merkezine osteoprogenitör hücrelerin göçünü <sup>4</sup> sağlayan bir matriks görevi görür (Choukroun ve ark 2006d, Balcı ve Toker 2012). Bu da TZF'nin oluşan kemiğin daha çok revaskülarizasyonunu sağladığı ve kemik hacmini artırdığı şeklinde açıklanmıştır.

<sup>53</sup> Greft iyileşmesi sırasında <sup>53</sup> fibrin pıhtı önemli bir mekanik rol oynamaktadır. <sup>2</sup> TZF membranının direnci orta şiddetli değişken kuvvetlere karşı koruma sağlamaktadır. Greftle karıştırıldığında TZF fragmanları biyolojik bir bağlayıcı görevi görmektedir (Simonpieri ve ark 2009). <sup>2</sup> Fibrin ağ fragmanlarının greft materyaliyle bütünleşmesi hücre göçü ve neoanjiogenezi, vaskülarizasyonu ve greftin sağ kalımını kolaylaştırmaktadır. İçeriğindeki <sup>4</sup> DGF, TGFβ1 ve IGF-1 gibi trombosit ürünleri, fibrin matriks rezorbe olurken hızlı bir iyileşme sağlarlar (Hinsbergh ve ark 2001). Tüm bunların yanı sıra <sup>2</sup> TZF'nin postoperatif ağrı ve ödemi azalttığı, <sup>2</sup> minör enfeksiyöz durumları bile sınırlandırdığı bilinmektedir. Bu nedenle enflamasyon kontrolü ve greftte sepsis riskini azaltmak için bile TZF kullanımı tercih edilebilmektedir (Simonpieri ve ark 2009).

Çalışma sonucunda elde edilen verilere göre, maksillofasiyal cerrahide sıklıkla kullanılan deproteinize sığır kemik mineralinin uygulandığı bölgede iyi bir şekilde kemikleştiği ve TZF karıştırılarak elde edilen greft materyali ile arasında kemikleşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşılmamıştır.

Uygulanan greft materyaliyle ilgili daha ayrıntılı ve kesin yargılara varabilmek için bu konuyla ilgili daha çok sayıda çalışmalar yapılmasına gereksinim vardır.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmanın sonuçları da literatürdeki diğer deneysel ve klinik çalışmalara benzer olarak DBBM'nin maksiller sinüs ogmentasyonu için güvenilir bir greft materyali olduğunu göstermiştir.

2. Greft materyalinin trombositten zengin fibrin ile kombine edilmesi dört aylık iyileşmeye kısmi katkı sağlamıştır fakat bu katkı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

3. Subantral kemik yüksekliğinin 3 mm'nin üzerinde olması greftlenen alanın iyileşme potansiyelini artıran bir unsurdur. Bu çalışmada da ortalama yüksekliğin her iki grupta da 3 mm'nin üzerinde olması dört aylık dönemde benzer bir iyileşmeye yol açmış olabilir.

4. Daha uzun bir iyileşme süresinin gerektiği 3 mm'nin altındaki residüel kemik varlığında trombositten zengin fibrinle kombine edilmiş greft materyallerinin iyileşme potansiyelleri sahip oldukları sitokinler ve büyüme faktörleri sebebiyle konvansiyonel uygulamalara göre daha iyi olabilir. Bu değerlendirmenin uygun çalışma modellerinde yapılmasında yarar vardır.

5. TZF'nin içerdiği büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımının 10 gün boyunca var olduğu düşünüldüğünde iyileşmenin erken döneminin incelenmesi daha anlamlı olabilir fakat bunun klinik çalışmada yapılması mümkün değildir. Bu nedenle çalışmamızda olabilecek en erken dönem olarak 4 ay belirlenmiştir.

6. Greft materyalinin trombositten zengin fibrinle karıştırılması uygulanabilirliğini oldukça kolaylaştırmaktadır. Aynı zamanda greftin migrasyon ihtimalini ortadan kaldırmaktadır. Bu durum hem klinik hem de radyografik olarak tespit edilmiştir.

7. Greft materyalinin TZF ile karıştırılması aynı zamanda kullanılan greft miktarını da azaltmaktadır. Bu durum histomorfometrik incelemede residüel greft miktarının az olarak tespit edilmesinin muhtemel sebebidir. Herhangi bir dezavantaj oluşturmadığı görülmüştür.

8. Kemik iyileşmesinin temeli bir matriks üzerinden gerçekleşir. Bu matriks membranöz kemiklerde genellikle kollajendir. Greft partiküllerini çevreleyen bu yapı kemik ya da periost kaynaklı iyileşme hücrelerinin bölgeye gelmesi için bir kaide oluşturur. Greftin yerleştirilmesi aşamasında fibrin bir ağ ile çevrelenmiş olması hem bu matriksin oluşmasına hem de hücre migrasyonuna olumlu katkı sağlayabilir. Bu durum daha az greft materyali varlığında benzer bir iyileşme miktarının elde edilmesini de açıklayan faktörlerden biri görünmektedir.

9. Greft materyaline likid TZF <sup>1</sup> karıştırılmasıyla operasyon sırasında greftin daha kolay maniple edildiği gözlenmiştir. Sadece deproteinize kemik grefti kullanılan sinüslerde ise greftin kaviteye uygulanması sırasında partiküllerin dağıldığı gözlenmiştir. Bunun

**nedeni** TZF içerisindeki fibrinin **greft parçacıklarını** bir arada tutarak şekil verilebilen bir form haline getirmesi olarak düşünülmüştür.

10. Histolojik değerlendirme sonucunda tüm biyopsi örneklerinde yeni kemik alanları ile birlikte rezidüel greft materyalleri tespit edilmiştir. Deproteinize kemik greftinin yerini tamamen yeni kemiğe bırakması için dört aylık iyileşme periyodunun yeterli olmadığı görülmüştür. Ancak uygulanan implantların başarılı olması greftin, implant yerleştirmek için yeterli sertliğe ulaştığını göstermiştir.

## **6.KAYNAKLAR**

- Ackermann K, 1999. The Sinus Bone Graft, Jensen OT, Chicago, Quintessence Publishing, p. 1-45.
- Alan H, Unlu G, 2011. Graft Materials Used in Oral and Maxillofacial Surgery. Journal Of International Dental And Medical Research, 4, 3, 150-4.
- Altman R, Latta L, Keer R, Renfree K, Hornicek F, Banovac K, 1995. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. Journal of orthopaedic trauma, 9, 5, 392-400.
- Amler MH, 1987. Osteogenic potential of nonvital tissues and synthetic implant materials. Journal of periodontology, 58, 11, 758-61.

- Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA, 1996. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clinical orthopaedics and related research*, 329, 300-9.
- Artzi Z, Tal H, Dayan D, 2001. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets: 2. Histochemical observations at 9 months. *Journal of Periodontology*, 72, 2, 152-9.
- Babbush CA, 2003. Histologic evaluation of human biopsies after dental augmentation with a demineralized bone matrix putty. *Implant dentistry*, 12, 4, 325-32.
- Balaji S, 2013. Direct v/s Indirect sinus lift in maxillary dental implants. *Annals of maxillofacial surgery*, 3, 2, 148.
- Balcı H, Toker H, 2012. Trombositten zengin fibrin: Özellikleri ve diş hekimliğinde kullanımı. *Acta Odontologica Turcica*, 29, 3, 183.
- Bauer TW, Muschler GF, 2000. Bone graft materials: an overview of the basic science. *Clinical orthopaedics and related research*, 371, 10-27.
- Beaman FD, Bancroft LW, Peterson JJ, Kransdorf MJ, 2006. Bone graft materials and synthetic substitutes. *Radiologic clinics of North America*, 44, 3, 451-61.
- Bergh J, Bruggenkate CM, Disch FJ, Tuinzing DB, 2000. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clinical oral implants research*, 11, 3, 256-65.
- Bernard G, 1991. Healing and repair of osseous defects. *Dental Clinics of North America*, 35, 3, 469-77.
- Betz RR, 2002. Limitations of autograft and allograft: new synthetic solutions. *Orthopedics*, 25, 5, S561-S70.
- Block MS, 2014. *Color Atlas of Dental Implant Surgery-E-Book 2*, Elsevier Health Sciences, p. 127-131.
- Block MS, Kent JN, Kallukaran FU, Thunthy K, Weinberg R, 1998. Bone maintenance 5 to 10 years after sinus grafting. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 56, 6, 706-14.
- Boyne PJ, 1980. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J. Oral Surg.*, 38, 613-6.
- Bruschi G, Calesini G, D'Ambrosio F, Scipioni A, 1990. Programization for insertion of osseointegrated implants. *Attualita dentale*, 6, 40, 10-2, 4-5.
- Bruschi GB, Scipioni A, Calesini G, Bruschi E, 1998. Localized management of sinus floor with simultaneous implant placement: a clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 13, 2.
- Buck B, Malinin TI, 1994. Human Bone and Tissue Allografts: Preparation and Safety. *Clinical orthopaedics and related research*, 303, 8-17.
- Butterfield KJ, Bennett J, Gronowicz G, Adams D, 2005. Effect of platelet-rich plasma with autogenous bone graft for maxillary sinus augmentation in a rabbit model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63, 3, 370-6.
- Caminiti MF, Sándor GK, Carmichael RP, 1999. Quantification of bone harvested from the iliac crest using a power-driven trephine. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 57, 7, 801-5.
- Caranza FA NM, Takei HH, 2002. *Carranza's Clinical Periodontology*, 9. Edition, USA WB. Saunders Co, p. 812-19.
- Carrao V, DeMatteis I, 2015. Maxillary sinus bone augmentation techniques. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 27, 2, 245-53.
- Chalmers J, Gray D, Rush J, 1975. Observations on the induction of bone in soft tissues. *Bone & Joint Journal*, 57, 1, 36-45.
- Chanavaz M, 1990. Maxillary sinus: anatomy, physiology, surgery, and bone grafting related to implantology--eleven years of surgical experience (1979-1990). *The Journal of oral implantology*, 16, 3, 199-209.
- Chen TM, Wang HJ, 2002. Cranioplasty using allogeneic perforated demineralized bone matrix with autogenous bone paste. *Annals of plastic surgery*, 49, 3, 272-9.

- Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M, 2009. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24, 237-59.
- Chiapasco M, Zaniboni M, Rimondini L, 2008. Dental implants placed in grafted maxillary sinuses: a retrospective analysis of clinical outcome according to the initial clinical situation and a proposal of defect classification. *Clinical Oral Implants Research*, 19, 4, 416-28.
- Choukroun J, 2014. Advanced TZF, &i-TZF: platelet concentrates or blood concentrates. *J Periodont Med Clin Practice*, 1, 3.
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM, 2006d. Platelet-rich fibrin (TZF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of TZF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101, 3, 299-303.
- Constantino PD FC, 1994. Synthetic bone graft substitutes. *Otolaryngol Clin North Am*, 27, p. 1037-73.
- Cordioli G, Mazzocco C, Schepers E, Brugnolo E, Majzoub Z, 2001. Maxillary sinus floor augmentation using bioactive glass granules and autogenous bone with simultaneous implant placement. *Clinical Oral Implants Research*, 12, 3, 270-8.
- Corinaldesi G, Piersanti L, Piattelli A, Iezzi G, Pieri F, Marchetti C, 2013. Augmentation of the floor of the maxillary sinus with recombinant human bone morphogenetic protein-7: a pilot radiological and histological study in humans. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51, 3, 247-52.
- Cypher TJ, Grossman JP, 1996. Biological principles of bone graft healing. *The Journal of foot and ankle surgery*, 35, 5, 413-7.
- Danesh-Sani SA, Loomer PM, Wallace SS, 2016. A comprehensive clinical review of maxillary sinus floor elevation: anatomy, techniques, biomaterials and complications. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54, 7, 724-30.
- Del Fabbro M, Rosano G, Taschieri S, 2008. Implant survival rates after maxillary sinus augmentation. *European Journal of Oral Sciences*, 116, 6, 497-506.
- Dell P, Burchardt H, Glowczewskie JF, 1985. A roentgenographic, biomechanical, and histological evaluation of vascularized and non-vascularized segmental fibular canine autografts. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 67, 1, 105-12.
- Delloye C, Cornu O, Druetz V, Barbier O, 2007. Bone allografts: what they can offer and what they cannot. *Bone & Joint Journal*, 89, 5, 574-80.
- Dogan E, Dursun E, Tosun E, Bilgic E, Akman A, Orhan K, Celik H, Korkusuz P, Caglayan F, 2017. Evaluation of hyaluronic matrix efficacy in sinus augmentation: a randomized-controlled histomorphometric and micro-computed tomography analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46, 7, 931-7.
- Dohan Ehrenfest DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, B G, 2006a. Platelet-rich fibrin (TZF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101, 37-44.
- Dohan Ehrenfest DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, B G, 2006c. Platelet-rich fibrin (TZF): a second generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101(3), 51-5.
- Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier J-B, 2010. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of periodontology*, 81, 4, 546-55.

- Dohan Ehrenfest DM, J C, Diss A, SL D, AJ D, Mouhyi J, B G, 2006b. Platelet-rich fibrin (TZF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101, 45-50.
- dos Anjos T, de Molon R, Paim P, Marcantonio E, Marcantonio Jr E, Faeda R, 2016. Implant stability after sinus floor augmentation with deproteinized bovine bone mineral particles of different sizes: a prospective, randomized and controlled split-mouth clinical trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45, 12, 1556-63.
- Ehrenfest DMD, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T, 2014. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-TZF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, ligaments and tendons journal*, 4(1), 3-9.
- Ehrenfest DMD, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte M-P, Charrier J-B, 2009b. In vitro effects of Choukroun's TZF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 108, 3, 341-52.
- Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T, 2009a. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-TZF). *Trends in biotechnology*, 27, 3, 158-67.
- Einhorn TA, Lane JM, Burstein AH, Kopman CR, Vigorita VJ, 1984. The healing of segmental bone defects induced by demineralized bone matrix. A radiographic and biomechanical study. *JBJS*, 66, 2, 274-9.
- El-Chaar ES, 2013. Demineralized bone matrix in extraction sockets: a clinical and histologic case series. *Implant dentistry*, 22, 2, 120-6.
- Elsalanty ME, Genecov DG, 2009. Bone grafts in craniofacial surgery. *Craniofacial Trauma and Reconstruction*, 2, 03, 125-34.
- Esposito M, Grusovin MG, Willings M, Coulthard P, Worthington HV, 2007. The effectiveness of immediate, early, and conventional loading of dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 22, 6.
- Felice P, Iezzi G, Lizio G, Piattelli A, Marchetti C, 2009. Reconstruction of atrophied posterior mandible with inlay technique and mandibular ramus block graft for implant prosthetic rehabilitation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67, 2, 372-80.
- Fernando C, Helder valense, Elias rodrigues melo, Natália belmock mascarenhas freitas mourão, maia Md-c, 2015. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-TZF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev. Col. Bras. Cir.* , 42(6), 421-42.
- Ferrín LM, Gil SG, Serrano MR, Diago MP, Oltra DP, 2010. Maxillary sinus septa: A systematic review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. Ed. inglesa, 15, 2, 18.
- Frost H, 1999. Vital Biomechanics of bone-grafted dental implants. In: Jensen OT Ed *The Sinus Bone Graft*, London: Quintessence Publishing Co, , p. 17-30.
- Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J, 2017. Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response. *Journal of periodontology*, 88, 1, 112-21.
- Fürst G, Gruber R, Tangl S, Zechner W, Haas R, Mailath G, Sanroman F, Watzek G, 2003. Sinus grafting with autogenous platelet-rich plasma and bovine hydroxyapatite. *Clinical Oral Implants Research*, 14, 4, 500-8.
- Gabbert O, Koob A, Schmitter M, Rammelsberg P, 2009. Implants placed in combination with an internal sinus lift without graft material: an analysis of short-term failure. *Journal of clinical periodontology*, 36, 2, 177-83.

- Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick C, Choukroun J, 2014. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *Journal of Oral Implantology*, 40, 6, 679-89.
- Grageda E, 2004. Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol. *Implant dentistry*, 13, 4, 301-9.
- Graney DO RD, 1993. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*, Baltimore, Mosby Year Book, 2nd, p. 901-6.
- Gross JS, 1997. Bone grafting materials for dental applications: a practical guide. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*, 18, 10, 1013-8, 20-2, 24, passim; quiz.
- Harorlu A, 1980. Maksiller sinüs patolojilerinde ortopantomografinin tanı değeri ve bulguların Waters pozisyonunda çekilen paranazal sinüs radyogramı ile karşılaştırılması, Atatürk Üniversitesi.
- Hieu P-D, Chung J-H, Yim S-B, Hong K-S, 2010. A radiographical study on the changes in height of grafting materials after sinus lift: a comparison between two types of xenogenic materials. *Journal of periodontal & implant science*, 40, 1, 25-32.
- Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P, 2001. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936, 1, 426-37.
- Indovina A, Block MS, 2002. Comparison of 3 bone substitutes in canine extraction sites. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 60, 1, 53-8.
- Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacono VJ, 1998. Report of the sinus consensus conference of 1996. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 13, 11-45.
- Jensen SS, Terheyden H, 2009. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24, 218-36.
- Karageorgiou V, Kaplan D, 2005. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*, 26, 27, 5474-91.
- Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H, 2003. Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *Journal of periodontology*, 74, 6, 858-64.
- Kawazoe T, Kim HH, 2012. Tissue augmentation by white blood cell-containing platelet-rich plasma. *Cell transplantation*, 21, 2-3, 601-7.
- Khatiblou FA, 2005. Sinus floor augmentation and simultaneous implant placement, part I: the 1-stage approach. *Journal of Oral Implantology*, 31, 4, 205-8.
- Khatiblou FA, 2005. Sinus floor augmentation technique and simultaneous implant placement, part II: the 2-stage approach. *Journal of Oral Implantology*, 31, 4, 209-12.
- Knabe C, Koch C, Rack A, Stiller M, 2008. Effect of  $\beta$ -tricalcium phosphate particles with varying porosity on osteogenesis after sinus floor augmentation in humans. *Biomaterials*, 29, 14, 2249-58.
- Krennmair G, Ulm CW, Lugmayr H, Solar P, 1999. The incidence, location, and height of maxillary sinus septa in the edentulous and dentate maxilla. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 57, 6, 667-71.
- Lazzara RJ, 1996. The sinus elevation procedure in endosseous implant therapy. *Current opinion in periodontology*, 3, 178-83.
- Liu H-y, Zheng H, Hou X-p, Zhong W-j, Ying X-x, Chai S-l, Ma G-w, 2014. Bio-Oss® for delayed osseointegration of implants in dogs: a histological study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52, 8, 729-34.
- Lundgren A, Sennerby L, Lundgren D, 1997. An experimental rabbit model for jaw-bone healing. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 26, 6, 461-4.

- Lundgren S, Cricchio G, Hallman M, Jungner M, Rasmusson L, Sennerby L, 2017. Sinus floor elevation procedures to enable implant placement and integration: techniques, biological aspects and clinical outcomes. *Periodontology 2000*, 73, 1, 103-20.
- Lundquist R, Dziegiel MH, Ågren MS, 2008. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound repair and regeneration*, 16, 3, 356-63.
- Lynch SE, Genco RJ, Marx RE, 1999. *Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics*, Quintessence Publishing (IL), p. 83-103.
- Mangano C, Scarano A, Perrotti V, Iezzi G, Piattelli A, 2007. Maxillary sinus augmentation with a porous synthetic hydroxyapatite and bovine-derived hydroxyapatite: a comparative clinical and histologic study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 22, 6.
- Martinez A, Franco J, Saiz E, Guitian F, 2010. Maxillary sinus floor augmentation on humans: Packing simulations and 8months histomorphometric comparative study of anorganic bone matrix and  $\beta$ -tricalcium phosphate particles as grafting materials. *Materials Science and Engineering: C*, 30, 5, 763-9.
- Marx R, 1993. Philosophy and particulars of autogenous bone grafting. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 5, 599-612.
- Marx RE, 2001. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry*, 10, 4, 225-8.
- Marx RE, 2005. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma, Quintessence Publishing (IL), p. 3-30.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR, 1998. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 85, 6, 638-46.
- Meijndert L, Raghoobar G, Schüpbach P, Meijer H, Vissink A, 2005. Bone quality at the implant site after reconstruction of a local defect of the maxillary anterior ridge with chin bone or deproteinised cancellous bovine bone. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 34, 8, 877-84.
- Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, Choukroun J, 2017. Injectable platelet rich fibrin (i-TZF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical Oral Investigations*, 1-9.
- Misch C, 1999. *Contemporary Implant Dentistry*. 2nd ed. St Louis, MO: Mosby Inc. 469-70; 77-84.
- Mohamed EM, 2014a. Growth Factors and fibrin network to improve the particles bone grafting. Case report. *International Journal of oral care and research*, 2(3), 23-6.
- Mohamed EM, 2014b. The Use of Growth Factors Fibrin Network to Enhance Architecture, Mechanical and Biological Aspect of the Graft Particles. *I J Pre Clin Dent Res* 1(2), 41-4.
- Moore WR, Graves SE, Bain GI, 2001. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ journal of surgery*, 71, 6, 354-61.
- Moy PK, Lundgren S, Holmes RE, 1993. Maxillary sinus augmentation: histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51, 8, 857-62.
- Nizam N, Eren G, Akcalı A, Donos N, 2017. Maxillary sinus augmentation with leukocyte and platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone mineral: A split-mouth histological and histomorphometric study. *Clinical oral implants research*, 1-9.
- Nkenke E, Stelzle F, 2009. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clinical oral implants research*, 20, s4, 124-33.
- Oliveira M, Ferreira S, Avelino C, Garcia I, Mariano R, 2015. Influence of the association between platelet-rich fibrin and bovine bone on bone regeneration. *A*

- histomorphometric study in the calvaria of rats. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 44, 5, 649-55.
- Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A, 2006. Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. *Journal of periodontology*, 77, 12, 1984-90.
- Perisse J, 2011. Du TZF et PRP vers les Matrices Plasmiques Mineralisees (MPM) en implantologie. *Revue d'Implantologie*, 63-9.
- Piattelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G, Piattelli A, 1999. Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: a histologic long-term report of 20 cases in humans. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 14, 6, 835-40.
- Pjetursson BE, Ignjatovic D, Matulienė G, Brägger U, Schmidlin K, Lang NP, 2009. Transalveolar maxillary sinus floor elevation using osteotomes with or without grafting material. Part II: Radiographic tissue remodeling. *Clinical oral implants research*, 20, 7, 677-83.
- Portelli M, Cicciù M, Lauritano F, Cervino G, Manuelli M, Gherlone EF, Lucchese A, 2017. Histomorphometric Evaluation of Two Different Bone Substitutes in Sinus Floor Augmentation Procedures. *The Journal of craniofacial surgery*.
- Rabie ABM, Chay SH, Wong AM, 2000. Healing of autogenous intramembranous bone in the presence and absence of homologous demineralized intramembranous bone. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 117, 3, 288-97.
- Rosen PS, Summers R, Mellado JR, Salkin LM, Shanaman RH, Marks MH, Fugazzotto PA, 1999. The bone-added osteotome sinus floor elevation technique: multicenter retrospective report of consecutively treated patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 14, 6, 853-8.
- Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro Cornaglia A, Tesei P, Cattaneo V, 2003. Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. *Clinical oral implants research*, 14, 3, 369-72.
- Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Pecora G, Piattelli M, Orsini G, Caputi S, Perrotti V, Mangano C, Piattelli A, 2006. Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: a comparative histologic and histomorphometric study in man. *Implant dentistry*, 15, 2, 197-207.
- Schmoekel H, Schense JC, Weber FE, Grätz KW, Gnägi D, Müller R, Hubbell JA, 2004. Bone healing in the rat and dog with nonglycosylated BMP-2 demonstrating low solubility in fibrin matrices. *Journal of orthopaedic research*, 22, 2, 376-81.
- Sezgin DY, Taner İL, 2012. Trombositten Zengin Fibrin Ve Dental Uygulamalarda Kullanımı. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 22(3), 325-33.
- Shirmohammadi A, Roshangar L, Chitsazi MT, Pourabbas R, Faramarzie M, Rahmanpour N, 2014. Comparative Study on the Efficacy of Anorganic Bovine Bone (Bio-Oss) and Nanocrystalline Hydroxyapatite (Ostim) in Maxillary Sinus Floor Augmentation. *International scholarly research notices*, 2014, 7.
- Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Ehrenfest DMD, 2009. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: a new grafting protocol. *Implant dentistry*, 18, 2, 102-11.
- Stammberger H, Posawetz W, 1990. Functional endoscopic sinus surgery. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, 247, 2, 63-76.
- Stavropoulos A, Sima C, Sima A, Nyengaard J, Karring T, Sculean A, 2012. Histological evaluation of healing after transalveolar maxillary sinus augmentation with bioglass and autogenous bone. *Clinical oral implants research*, 23, 1, 125-31.

- Stevenson S, Li XQ, Davy DT, Klein L, Goldberg VM, 1997. Critical biological determinants of incorporation of non-vascularized cortical bone grafts. Quantification of a complex process and structure. *JBJS*, 79, 1, 1-16.
- Suba Z, Takács D, Matusovits D, Barabás J, Fazekas A, Szabó G, 2006. Maxillary sinus floor grafting with  $\beta$ -tricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly formed bone. *Clinical oral implants research*, 17, 1, 102-8.
- Summers R, 1996. Conservative osteotomy technique with simultaneous implant insertion. *Dental implantology update*, 7, 7, 49-53.
- Tan WC, Lang NP, Zwahlen M, Pjetursson BE, 2008. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation Part II: transalveolar technique. *Journal of clinical periodontology*, 35, s8, 241-54.
- Tanaka H, Toyoshima T, Atsuta I, Ayukawa Y, Sasaki M, Matsushita Y, Hiraoka R, Koyano K, Nakamura S, 2015. Additional effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in sinus augmentation with deproteinized bovine bone mineral: preliminary results. *Implant dentistry*, 24, 6, 669-74.
- Tarnow DP, Wallace SS, Froum SJ, Rohrer MD, Cho S-C, 2000. Histologic and clinical comparison of bilateral sinus floor elevations with and without barrier membrane placement in 12 patients: part 3 of an ongoing prospective study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 20, 2.
- Tatum JH, 1986. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dental Clinics of North America*, 30, 2, 207-29.
- Tawil G, Mawla M, 2001. Sinus floor elevation using a bovine bone mineral (Bio-Oss) with or without the concomitant use of a bilayered collagen barrier (Bio-Gide): a clinical report of immediate and delayed implant placement. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 16, 5.
- Taylor M, 1986. Physiology of the nose, paranasal sinuses, and nasopharynx. *Otolaryngology*, 2, 1-75.
- Tepper G, Haas R, Schneider B, Watzak G, Mailath G, Jovanovic SA, Busenlechner D, Zechner W, Watzek G, 2003. Effects of sinus lifting on voice quality. *Clinical oral implants research*, 14, 6, 767-74.
- Tiwana P, 2006. Maxillary sinus augmentation. *Dent Clin North Am* 50, 409-24.
- Tong DC, Rioux K, Drangsholt M, Beirne OR, 1998. A review of survival rates for implants placed in grafted maxillary sinuses using meta-analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 13, 2.
- Triplett RG, Nevins M, Marx RE, Spagnoli DB, Oates TW, Moy PK, Boyne PJ, 2009. Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67, 9, 1947-60.
- Triplett RG, Schow SR, 1996. Autologous bone grafts and endosseous implants: complementary techniques. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54, 4, 486-94.
- Tuskan , Yaltrık M, 2002. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller, İstanbul, İstanbul Üniv. Yayınları, p. 1-60.
- Ulukan İ, Göktürk E, (2011). Allogreftler. . *TOTBİD Dergisi*. **10(2)**: 168-73.
- Urist MR, O'Connor BT, Burwell RG, 1994. Bone grafts, derivatives, and substitutes Company, Oxford Butterworth-Heinemann, p. 3-80.
- Velich N, Németh Z, Tóth C, Szabó G, 2004. Long-term results with different bone substitutes used for sinus floor elevation. *Journal of Craniofacial Surgery*, 15, 1, 38-41.
- Wallace SS, Tarnow DP, Froum SJ, Cho S-C, Zadeh HH, Stoupe J, Del Fabbro M, Testori T, 2012. Maxillary sinus elevation by lateral window approach: evolution of technology and technique. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12, 3, 161-71.

- Wang W, Yeung KW, 2017. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive Materials*, 1-24.
- Xuan F, Lee C-U, Son J-S, Jeong S-M, Choi B-H, 2014. A comparative study of the regenerative effect of sinus bone grafting with platelet-rich fibrin-mixed Bio-Oss® and commercial fibrin-mixed Bio-Oss®: an experimental study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42, 4, e47-e50.
- Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D, 2000. Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss® in combination with venous blood. *Clinical Oral Implants Research*, 11, 3, 217-29.
- Yilmaz B, Kesikburun S, 2013. Plateletten Zengin Plazma Uygulamaları. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi*, 59, 4.
- Young E, Chapman M, 1989. Morbidity at bone graft sites. *J Orthop Trauma*, 3, 192-5.
- Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X, 2012. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40, 4, 321-8.
- Zhao YF, Mendes M, Symington JM, Listrom RD, Pritzker KP, 1999. Experimental study of bone growth around a dental implant after Surgibone grafting. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 14, 6.

## 7. EKLER

36

**EK-A: Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu Etik Kurulu Onayı**



SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

Toplantı Sayısı : 2015/07 Toplantı Tarihi : 09.03.2015

Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim dalından Prof.Dr.Doğan DOLANMAZ ve aynı Anabilim Dalından Dt.Hatice Özlem İRDEM tarafından sunulan "**Maksiller Sinüs Tabanı Yükseltmesinde Konvansiyonel Greftleme ile Mineralize Plazmatik Matrisin Histomorfometrik Olarak Karşılaştırılması**" araştırma projesi 10 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Değerlendirme sonucunda, Projenin, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Yönergesi İlkelerine uygun olduğundan "**kabulüne**" oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Bora ÖZTÜRK  
Üye

Prof.Dr.Nilgün ÖZTÜRK  
Üye

Doç.Dr.Faruk ÖLKER  
Üye

Prof.Dr.Doğan DOLANMAZ  
Katılmadı

Prof.Dr.Sema ŞAHKİ  
Üye

Prof.Dr.Ölçü FİNDİK  
Üye

Prof.Dr.Ender ERDOĞAN  
Katılmadı

Prof.Dr.Ayçe ELDENİZ  
Üye

Prof.Dr.Faruk AKGÜNLÜ  
Üye

Doç.Dr.Gül TOŞUN  
Üye

Yrd.Doç.Dr.Zehra İLERİ  
Katılmadı

Yrd.Doç.Dr.Hüsamettin VATANSEV  
Üye

Doç.Dr.Hakan DOĞAN  
Üye

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1989 tarihinde Zonguldak' ta doğdu. İlk öğrenimini Şehit H. 43 İlköğretim Okulunda, lise öğrenimini ise Bartın Anadolu Öğretmen Lisesinde tamamladıktan sonra, 2007 yılında İstanbul 52 Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi' ne başlama hakkı kazandı. 2012 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi' ni bitirerek diş hekimi ünvanını aldı. 2014 yılında Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız,

Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladı. Yabancı dili İngilizcedir.

# MAKSİLLER SİNÜS TABANI YÜKSELTMESİNDE KONVANSİYONEL GREFTLEME İLE MİNERALİZE PLAZMATİK MATRİKSİN HİSTOMORFOMETRİK OLARAK KARŞILAŞTILIMASI

## ORIJINALLIK RAPORU

% **16**  
BENZERLİK ENDEKSİ

% **13**  
İNTERNET  
KAYNAKLARI

% **6**  
YAYINLAR

% **5**  
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

**1** [acikerisim.dicle.edu.tr:8080](http://acikerisim.dicle.edu.tr:8080) %2  
İnternet Kaynağı

**2** [www.dent.ege.edu.tr](http://www.dent.ege.edu.tr) %2  
İnternet Kaynağı

**3** [www.totbid.org.tr](http://www.totbid.org.tr) %1  
İnternet Kaynağı

**4** [dergipark.ulakbim.gov.tr](http://dergipark.ulakbim.gov.tr) %1  
İnternet Kaynağı

**5** [www.journals.istanbul.edu.tr](http://www.journals.istanbul.edu.tr) %1  
İnternet Kaynağı

**6** [hayriyesaricaoglu.com](http://hayriyesaricaoglu.com) %1  
İnternet Kaynağı

**7** Submitted to Selçuk Üniversitesi %1  
Öğrenci Ödevi

**8** [dent.ege.edu.tr](http://dent.ege.edu.tr)

İnternet Kaynağı

% 1

9

Submitted to Istanbul Aydın University

Öğrenci Ödevi

% 1

10

[www.ftrdergisi.com](http://www.ftrdergisi.com)

İnternet Kaynağı

<% 1

11

[library.cu.edu.tr](http://library.cu.edu.tr)

İnternet Kaynağı

<% 1

12

Submitted to Marmara University

Öğrenci Ödevi

<% 1

13

Submitted to Istanbul University

Öğrenci Ödevi

<% 1

14

[angora.baskent.edu.tr](http://angora.baskent.edu.tr)

İnternet Kaynağı

<% 1

15

[acikerisim.selcuk.edu.tr:8080](http://acikerisim.selcuk.edu.tr:8080)

İnternet Kaynağı

<% 1

16

Submitted to Cumhuriyet University

Öğrenci Ödevi

<% 1

17

"Histomorphometrically comparison of conventional grafting and mineralized plasmatic matrix in maxillary sinus augmentation", Clinical Oral Implants Research, 2017

Yayın

<% 1

18

[docslide.com.br](http://docslide.com.br)

İnternet Kaynağı

&lt;% 1

19

[acikarsiv.ankara.edu.tr](http://acikarsiv.ankara.edu.tr)

İnternet Kaynağı

&lt;% 1

20

[taoms2015.org](http://taoms2015.org)

İnternet Kaynağı

&lt;% 1

21

Submitted to Inonu University

Öğrenci Ödevi

&lt;% 1

22

[www.istanbulsaglik.gov.tr](http://www.istanbulsaglik.gov.tr)

İnternet Kaynağı

&lt;% 1

23

Stiller, M.. "Quantification of bone tissue regeneration employing @b-tricalcium phosphate by three-dimensional non-invasive synchrotron micro-tomography - A comparative examination with histomorphometry", Bone, 200904

Yayın

&lt;% 1

24

SARGIN, Mehmet Akif, ASAR CANAZ<sup>2</sup>, Emel, GEDİKBAŞI<sup>3</sup>, Ali, TOZKIR, Hilmi and CEYLAN<sup>3</sup>, Yavuz. "Preeklampside Genetik Trombofilik Belirteçler", Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2012.

Yayın

&lt;% 1

25

[docs.com](http://docs.com)

İnternet Kaynağı

&lt;% 1

---

26 [www.selcuk.edu.tr](http://www.selcuk.edu.tr) İnternet Kaynağı <% 1

---

27 [ado.org.tr](http://ado.org.tr) İnternet Kaynağı <% 1

---

28 Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi <% 1

---

29 Alain Simonpieri. "Simultaneous Sinus-Lift and Implantation Using Microthreaded Implants and Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin as Sole Grafting Material: A Six-Year Experience :", Implant Dentistry, 02/2011  
Yayın <% 1

---

30 [www.ado.org.tr](http://www.ado.org.tr) İnternet Kaynağı <% 1

---

31 [library.neu.edu.tr](http://library.neu.edu.tr) İnternet Kaynağı <% 1

---

32 Submitted to University of Toronto Öğrenci Ödevi <% 1

---

33 Jesús Torres. "Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical trial", Journal Of Clinical Periodontology, 08/2009  
Yayın <% 1

---

34 [www.vetcer.org](http://www.vetcer.org) İnternet Kaynağı <% 1

35

METİN, Bayram, ALTINOK, Tamer, MENEVŞE, Esmâ and ESEN, Hasan. "Pulmoner parenkim hasarı yapılan tavşanlarda ankaferd blood stopper uygulamasının etkileri: Deneysel bir çalışma", Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derneği, 2013.

Yayın

&lt;% 1

36

AKIN, Mehmet, TEZCAN, Mücella and İLERİ, Zehra. "Konvansiyonel ve dijital sefalometrik ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması", Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2014.

Yayın

&lt;% 1

37

[dspace.baskent.edu.tr:8080](http://dspace.baskent.edu.tr:8080)

İnternet Kaynağı

&lt;% 1

38

[tipdergisi.ibu.edu.tr](http://tipdergisi.ibu.edu.tr)

İnternet Kaynağı

&lt;% 1

39

[www.acbiderciyes2013.org](http://www.acbiderciyes2013.org)

İnternet Kaynağı

&lt;% 1

40

[journals.istanbul.edu.tr](http://journals.istanbul.edu.tr)

İnternet Kaynağı

&lt;% 1

41

Zhang, Y.. "Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: A histological and histomorphometric study", Journal of Cranio-

&lt;% 1

# Maxillofacial Surgery, 201206

Yayın

---

42 [www.resimupload.com](http://www.resimupload.com) <% 1  
İnternet Kaynağı

---

43 [simetridis.com](http://simetridis.com) <% 1  
İnternet Kaynağı

---

44 Donato Di Iorio. "Quantitative evaluation of the fibrin clot extension on different implant surfaces: An in vitro study", Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials, 07/2005 <% 1  
Yayın

---

45 [archive.org](http://archive.org) <% 1  
İnternet Kaynağı

---

46 y Baena, Ruggero Rodriguez, Saturnino Marco Lupi, Roberta Pastorino, Carlo Maiorana, Alessandra Lucchese, and Silvana Rizzo. "Radiographic Evaluation of Regenerated Bone Following Poly(Lactic-Co-Glycolic) Acid/Hydroxyapatite and Deproteinized Bovine Bone Graft in Sinus Lifting :", Journal of Craniofacial Surgery, 2013. <% 1  
Yayın

---

47 [fizyoterapirehabilitasyon.org](http://fizyoterapirehabilitasyon.org) <% 1  
İnternet Kaynağı

---

48 [www.turkarchotolaryngol.net](http://www.turkarchotolaryngol.net)

49

COŞKUNER, Şadiye and ALPTEKİN, Nilgün Özlem. "Agresif periodontitis hastalarında periodontal doku yıkımının dişeti oluğu sıvısı hacmi üzerine etkisi", Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2016.

Yayın

<% 1

50

KARAKAPLAN, Mustafa, GÜLABİ, Deniz, TOPGÜL, Haldun and ELMALI, Nurzat. "Trombositten zengin plazmanın tavşan modelinde steroide bağlı ", Türkiye Eklem Hastalıkları Tedavi Vakfı, 2017.

Yayın

<% 1

51

[www.kibarlidogalsaglik.com](http://www.kibarlidogalsaglik.com)

İnternet Kaynağı

<% 1

52

ALLA, Şeyma, CANSIZ, Erol, İŞLER, Sabri Cemil and ERDEM, Mehmet Ali. "Odontojenik miksoma operasyonu sonrası oluşan patolojik fraktürün tedavisi: Olgusu sunumu", Yeditepe Üniversitesi Rektörlüğü, 2016.

Yayın

<% 1

53

BALCI, Hatice and TOKER, Hülya. "Trombositten zengin fibrin: Özellikleri ve diş hekimliğinde kullanımı", Gazi Üniversitesi, 2012.

Yayın

<% 1

54

Oliveira, M.R., A. deC. Silva, S. Ferreira, C.C. Avelino, I.R. Garcia, and R.C. Mariano.

"Influence of the association between platelet-rich fibrin and bovine bone on bone regeneration. A histomorphometric study in the calvaria of rats", International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2015.

Yayın

<% 1

55

Emeka Nkenke. "Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review", Clinical Oral Implants Research, 09/2009

Yayın

<% 1

56

EREN, Gülnihal and ATILLA, Gül. "LÖKOSİT VE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN ÖZELLİKLERİ VE DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIM ALANLARI", İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2014.

Yayın

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde