

138402

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

**KEMİK DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİNDE HETEROJEN
KEMİK GREFTİNİN VE YÖNLENDİRİLMİŞ KEMİK
REJENERASYONU YÖNTEMİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ
VE KARŞILAŞTIRILMASI**

138402

Dt.Muzaffer ASLAN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİSTON MERKEZİ

**Tez Yöneticisi:
Prof.Dr.Ertunç DAYI**

**Doktora Tezi
Erzurum-2002**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI

KEMİK DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİNDE HETEROJEN KEMİK GREFTİNİN
VE YÖNLENDİRİLMİŞ KEMİK REJENERASYONU YÖNTEMİNİN ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Dt. Muzaffer ASLAN

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 27.11.2002

Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 10.12.2002

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ertunç DAYI

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ömer KAYA

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Cemal GÜNDOĞDU

Jüri Üyesi : Doç.Dr. Hakan ÖZYUVACI

Jüri Üyesi : Yrd.Doç.Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ

Enstitü Müdürü : Doç. Dr. Adnan TEZEL

Aralık 2002

ERZURUM

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFANO</u>
1- ÖZET.....	II
2- SUMMARY.....	III
3- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
4- GENEL BİLGİLER.....	2
A- Kemik.....	2
- Kemik Yapısı.....	2
- Kemik Hücreleri.....	3
- Kemik Matriksi.....	4
- Periosteum ve Endosteum.....	5
- Kemik Tipleri.....	6
- Kemik Oluşumu.....	7
- Kemik Onarımı.....	9
B- Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu.....	10
C- Kemik Greftleri.....	13
5- GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
- Gereçler.....	17
- Yöntem.....	20
- Histopatolojik Çalışmalar.....	23
6- BULGULAR.....	25
7-TARTIŞMA.....	41
8- SONUÇLAR.....	51
9- KAYNAKLAR.....	53

ÖZET

Kemik greftleri, biyolojik kemik tamirini artırmak ve destek sağlamak için kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır. Özellikle otogreftin alternatif olmadığı durumlarda, allogreftler primer olarak kullanılmaktadır

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda esas; kemik defektiyle üzerini örten yumuşak doku arasında fiziksel bir bariyer oluşturmak suretiyle epitel ve bağ dokusu hücrelerinin kemik kavitelere girişini engellemektir. Böylece daha yavaş hareket eden ve iyileşmede rol oynayan öncü kemik hücreleri defekt yüzeyinde toplanmış olur.

Çalışmamızda 30 adet yetişkin tavşanın sağ tibialarına genel anestezi ve cerrahi prensipleri altında 3mm çapında, 3 ayrı defekt açıldı. Defektlerden birincisinin üzeri rezorbe olabilen membranla kapatıldı, ikinci defekte cips formunda spongioz kemik grefti dolduruldu. Üçüncüsü de kontrol amacıyla boş bırakıldı.

Tavşanlar 10., 20. ve 30. günlerde eşit sayıda sakrifiye edildi. Elde edilen örnekler histopatolojik incelemeye alındı ve kemik kaynaması, spongioza, korteks ve kemik iliği oluşumu yönünden skorlandı.

Sonuç olarak, iyileşmenin ilk dönemlerinde kemik cipsinin bulunduğu defekt kontrol grubuna göre hızlı bir ilerleme göstermiş ancak sonraki alınan örneklerde istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunamamıştır. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu uygulanan defekt her dönemde kemik grefti uygulanan gruptan ve kontrol grubundan daha iyi sonuçlar vermiştir.

SUMMARY

Bone grafts are usually used to support, fill the gaps and increase the biologic repair of bones. Allografts have been used primarily, in case autograft was not an alternative.

Guided Tissue Regeneration involves placing a mechanical barrier in such a way that a secluded space is achieved into which only cells with an osteogenic potential can migrate. Thus, ingrowths of connective tissue into the bone defects are prevented.

In our study, 30 mature albino rabbits were used. Three cavities were carved on the right back tibia of the rabbits in accordance with the principles of general surgery. One of the cavities was filled with spongioisa bone-graft, the second was close with resorbable membrane. Other cavity was left empty for the purpose of control.

After 10, 20 and 30 days histo-pathological cross-sections from the materials were examined microscopically for bone healing and formation of spongiosa bone, cortex and bone marrow.

Spongiosa bone chips had a positive and accelerating influence on the healing of bone defects in the 10-day period after transplantation, but no significant differences were observed between the treated and control groups 20 and 30 days after transplantation. The defects that were performed with membrane have shown better healing in every period of study than bone-chips and control group.

GİRİŞ VE AMAÇ

Ağız ve çeneler bölgesindeki patolojilerin tanı ve tedavisi ile uğraşan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi'de kemik iyileşmesi, üzerinde durulan önemli bir konudur. Müdahalelerin büyük kısmını kemik cerrahisi oluşturur. Kist veya tümör cerrahisinde, çene kırıklarında, rekonstrüktif cerrahide ve implant cerrahisinde sert doku iyileşmesinin çabuk ve iyi olması istenen bir durumdur. Bu açıdan araştırmalar kemik iyileşmesini olumlu etkileyen faktörler üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Kemik greftleri sert doku tamirinde sıklıkla kullanılmaktadır. Tümör ve kist ameliyatlarından sonra ortaya çıkan defektleri doldurmada, alveoler yıkımın tamirinde ve maksillofasiyal bölge rekonstrüksiyonunda genelde kullanılırlar.

Kemik defektlerinin iyileşmesinde kullanılan bir başka yöntem de Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (Guided Tissue Regeneration) adı verilen ve defektin üzerinin bir membranla örtülerek mekanik bir bariyerin oluşturulduğu yöntemidir. İyileşme süresince defektin içerisine bağ dokusunun migrasyonu engellenir ve osseoz hücrelerin proliferasyonu için avantaj sağlanmış olur.

Çalışmamızdaki amacımız;

- * Allojenik kemik greftinin, defekt iyileşmesi üzerine etkisini histopatolojik olarak inceleyip, kontrol grubuyla karşılaştırmak,
- * Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu yöntemiyle sağlanan iyileşmeyi histopatolojik olarak inceleyip kontrol grubuyla karşılaştırmak,
- * Kemik grefti kullanılarak oluşturulan iyileşme ile, Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu yöntemindeki iyileşmeyi karşılaştırmak,
- * Birlikte de uygulanabilen bu iki yöntemin gerek uygulama gerekse iyileşme aşamalarında, avantaj ve dezavantajlarını ayrı ayrı saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

A- KEMİK

Kemik, yetişkin iskeletin en önemli yapı taşıdır. Yumuşak dokulardan meydana gelmiş yapıları destekler. Kafatası ve toraks boşluklarında yer alan yaşamsal organları korur. Aynı zamanda kan hücrelerinin yapıldığı kemik iliğinin de yatağıdır. Ayrıca kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarını sabit düzeyde tutabilmek için, bu önemli iyonların kontrollü olarak salıverilmelerini ya da depolanabilmelerini sağlar.^{1,2}

Bu işlevlerine ek olarak, bir kaldıraç sistemi oluşturup, çizgili (iskelet) kas kasılmalarının doğurduğu kuvvetleri artırarak bunları bedensel hareketlere dönüştürür.¹

Kemiğin Yapısı:

Kemik, özel bir bağ dokusudur. Kemik matriksi denilen hücrelerarası madde kalsifiye olmuştur. Üç hücre tipi içerir; bu hücreler matriksin *laküna* adı verilen kavitelerinde yerleşmiş olan *osteositler*, matriksin organik kısımlarının sentezini yapan *osteoblastlar* ve kemik dokusunun rezorpsiyonu ve yeniden modellenmesini sağlayan çok çekirdekli dev bir hücre olan *osteoklastlardır*.

Metabolitler kalsifiye kemik matriksinden diffüzyonla geçmezler; dolayısıyla osteositler ile kan kapillerleri arasındaki madde alışverişi, matriksi ince ve silindirik olarak delip geçen kanalcıklar (kanalikuli) içindeki hücresel iletişim sayesinde sağlanır.

Bütün kemikler iç yüzeylerinde *endoosteum* ve dış yüzeylerinde de *periosteum* adı verilen osteojenik hücrelere sahip zarlar ile örtülüdür.¹

Kemik Hücreleri:**Osteoblastlar:**

Osteoblastlar kemik matriksinin organik bileşenlerinin sentezinden sorumludur ve kemik yüzeylerinde epitel hücrelerini andıran şekilde yan yana dizilirler. Matriks sentezini yapmaya başladıklarında şekilleri kübikten prizmatiğe kadar değişebilir. Alkali fosfataz aktivitesi artar ve stoplazma bazofilik hale gelir. Sentez faaliyetleri azaldıkça yassılaşırlar. Osteoblastlar yeni sentez edilmiş matriks ile sarıldığında, *osteosit* adını alırlar. Hücrenin ve stoplazmik uzantıların etrafında matriksin oluşması laküna ve kanalcıkları belirgin hale getirir. Matriks sekresyonu, daha önce yapılmış kemik matriksi ile temas halinde olan osteoblast yüzeylerinden olur. Böylece osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında *osteoid* adını alan yeni ancak henüz kalsifiye olmamış matriks yer alır. Bu olaya *kemik apozisyonu* denir ve zamanla kalsiyum tuzlarının çökmesi ile işlem tamamlanır.¹⁻³

Osteositler :

Osteoblastlardan köken alan osteositler, matriks lamelleri arasında bulunan lakünalar içinde yerleşmişlerdir. Her lakünada sadece bir osteosit vardır. Komşu osteositler stoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile temas oluşturup, besin maddelerinin bu yapılar aracılığıyla hücreden hücreye geçişini sağlarlar. Osteositler, osteoblastlara kıyasla yassı elips şeklindedir. Bu hücreler kemik matriksinin devamlılığı için aktif rol alırlar.¹⁻³

Osteoklastlar :

Osteoklastlar çok büyük, ileri derecede dallanmış olan hareketli hücrelerdir. Hücre gövdesinin genişlemiş kısmında 5-50 sayıda çekirdeği vardır. Hücrelerin dalları oldukça düzensiz, farklı biçimde ve kalınlıktadır. Bu hücreler kemik rezorbsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış, *Howship lakünası* adı verilen çukurcuklarda bulunurlar. Osteoklastlar kökenini kandan alan monositlerin birleşmesi ile oluştuğu için *mononükleer fagositik sistem*'in kapsamı içinde yer almaktadır. Osteoklastlar kemik matriksini etkileyen, asit, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Böylece kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirirler ve kemik rezorbsiyonu sırasında meydana gelen artıkların ortadan kaldırılmasında aktif olarak rol alırlar.^{1,2,3}

Osteoprogenitor Hücre:

Bu hücreler periosteumun iç hücre katmanına, Havers kanallarına ve endosteuma yerleşmişlerdir. Embriyonal olarak mezenşimden gelişirler. Mitozla çoğalarak osteoblastlara farklılaşırlar. Osteoprogenitor hücreler iğ şeklinde ve oval çekirdekli dirler. Sitoplazma açık renk boyanır. Endoplazmik retikulum gelişmiştir. Golgi kompleksi az gelişmiştir. Buna karşın serbest ribozomlar çok sayıdadır. Bu hücreler kemik büyümesi sırasında son derece aktif olurlar.²

Kemik Matriksi :

İnorganik maddeler, kemiğin kuru ağırlığının %50'sini oluşturur. İçeriğinde özellikle kalsiyum ve fosfat çöktür. Ayrıca bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da bulunur. Röntgen ışını difraksiyon yöntemi ile yapılan çalışmalarda

kalsiyum ve fosforun hidroksiapatit kristalleri meydana getirdiği görülmüştür. Kemik hidroksiapatit kristalleri kollajen liflerin yanında amorf madde ile çevrili halde yerleşmişlerdir. Hidroksiapatitin yüzeyindeki iyonlar suya doyurulduğu için kristalin etrafı su ve iyonlardan oluşmuş bir tabaka ile kaplanmıştır. *Hidrasyon kabuğu* adı verilen bu tabaka vücut sıvıları ile kristal arasındaki iyon alışverişinin gerçekleşmesini kolaylaştırır.

Hidroksiapatit ile kollajen lifleri arasındaki ilişki, kemiğin özelliği olan sertliğinden ve dayanıklılığından sorumludur. Kemik dekalsifiye edildikten sonra şeklini korur, ancak bir tendon kadar esnek hale gelir. Çoğunluğu kollajenden oluşan matriksin organik kısımlarının ortadan kaldırılması halinde de kemiğin orijinal şekli bozulmaz, ancak kolayca kırılabilir hale gelir.¹

Periosteum ve Endosteum :

Kemiğin iç ve dış yüzeyleri, kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan tabakalarla örtülüdür. Dıştakin *periosteum* içtekin *endosteum* denir.

Periosteumun dış tabakası kollajen lifler ve fibroblastlardan oluşmuştur. Demetler halinde periostal kollajen liflerden oluşan *sharpey lifleri*, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar. Hücreden daha zengin olan periosteum'un iç tabakası, bölünüp farklılaşarak osteoblastları oluşturabilme potansiyeline sahip olan, yassı hücrelerden yana zengindir. Bu *osteoprogenitor hücreler*, konumları, yassı şekilleri, çok az miktardaki granüllü endoplazma retikulumları ve az gelişmiş golgi kompleksleriyle özellik kazanırlar. Bu hücreler kemiğin büyümesi ve onarımında başlıca rolü oynarlar.

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

Periosteum ve endosteumun temel işlevleri, kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüyebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız olarak sağlamaktır. Bu nedenle kemik cerrahisinde periosteum ve endosteumun korunmasına çok dikkat edilir.^{1,2}

Kemik Tipleri :

Kemiğin mikroskopik olarak incelenmesi sonucu, iki farklı tip kemik bulunduğu ortaya konmuştur. Bunlar; *primer*, olgunlaşmamış yada kaba lifli kemik ve *sekonder*, olgun yada lameller kemiktir. Primer kemik embriyolojik gelişim sürecinde, kırık ve diğer nedenlerle ilişkili onarım işlemlerinde ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Geçicidir ve yetişkinlerde, kafadaki yassı kemik eklemleri, diş alveolleri ve tendonların kemiğe tutunduğu yerler gibi birkaç yer dışında, yerini sekonder kemiğe bırakır. Sekonder kemiğe oranla daha az mineral ve daha fazla osteosit içerir.

Sekonder kemik dokusu genellikle yetişkinlerde bulunan bir çeşittir. Kan damarlarını, sinirleri ve gevşek bağ dokusunu içeren bir kanal etrafını saran, dairesel lamellerin meydana getirdiği bütünlüğe *havers sistemi* ya da *osteon* denir. Sekonder kemiğin lameller halinde organize olmuş kollajen lif dağılımının aksine, primer kemik, rastgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifleri ile özellik kazanmaktadır.

Enine kesilmiş kemik kesitleri kabaca incelendiğinde, çok sayıda birbiriyle ilişkili boşluklardan oluşan alanlar *süngerimsi kemiği*, boşluksuz yoğun sahalar ise *kompakt kemiği* oluşturur. Bununla birlikte mikroskopik olarak gerek kompakt kemiğin

gerekse süngerimsi kemiğin boşluklarını birbirinden ayıran trabeküllerin histolojik yapısı aynıdır. Kompakt kemikte lameller, havers sistemleri, dış dairesel lameller, iç dairesel lameller ve intertisyel lamellerden ibaret tipik bir düzenlenim gösterirler. Her havers sistemi, uzun sıkça dallanan ve diyafizin uzun eksenine paralel olan bir silindirdir. Havers kanalları, yatay ya da oblik seyreden *Volkman kanalları* aracılığıyla kemik iliği boşlukları, periosteum ve kendi aralarında iletişim kurmaktadır. Volkman kanallarının dairesel lamelleri yoktur, lamelleri delerek geçerler. Kemik önce var olan kan damarlarının etrafına matriksin çökmesi ile meydana gelir.¹

Uzun kemiklerin şişkince olan uç kısımlarına *epifiz* denir. Epifizler ince bir kompakt kemik tabakasıyla kaplanmış süngerimsi kemikten oluşmuştur. *Diyafiz* adı verilen silindirik kısmın hemen hemen tümü kompakt kemikten oluşur ve kemik iliği boşluğuna bakan yüzeylerinde çok az süngerimsi kemik vardır.

Kemik Oluşumu (Histogenez) :

Kemik iki yolla oluşur:

- * Osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonu (intramembranöz kemikleşme).
- * Daha önce var olan kıkırdak matriks üzerine kemik matriksinin çökmesi (endokondral kemikleşme).

Intramembranöz kemikleşme mezenkimal doku yoğunlaşmaları içinde olduğu için bu adı almıştır. Mezenkim yoğunlaşması içinde kemikleşmenin başladığı ilk noktaya *primer kemikleşme merkezi* denir. Olay bir grup mezenkimal hücrenin osteoblasta dönüşmesi ile başlar. Yeni kemik matriksinin oluşmasını, kalsifikasyon takip eder. Bunun sonucunda bazı osteoblastların etrafı sarılır ve daha sonra bu hücreler

osteosit haline gelir. Gelişmekte olan bu kemik adacıklarına *spikül* (iğnecik) adı verilir. Kemikleşme merkezinde hemen hemen aynı zamanlarda böyle birkaç grup ortaya çıkar ve bunlar birleşerek, zamanla süngerimsi yapıyı meydana getirirler. Kemik spikülleri arasındaki bağ dokusuna, kan damarları ve kemik iliği hücrelerini oluşturacak olan fazla sayıda farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin girmesi ile, kemik iliği hücreleri de meydana gelir. Bağ dokusunun kemikleşmeye katılmayan bölümleri ise, intramembranöz kemiğin periosteum ve endosteumunu meydana getirir.

Endokondral kemikleşme, meydana getirilecek kemiğin şekline benzeyen hiyalin kıkırdaktan oluşmuş küçük bir model içinde cereyan eder. Temel olarak endokondral kemikleşme iki aşamadan ibarettir. İlk aşama kemik modelindeki kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyetidir. Geriye, kalsifiye kıkırdak matriksi septalarının birbirinden ayırdığı genişlemiş lakünalar kalır. İkinci aşamada, osteoprogenitor hücreler ve kan kapillerlerinden oluşan *osteojenik tomurcuk*, dejenere olmuş kıkırdak hücrelerinden geriye kalan alanlara girer. Osteoprogenitor hücreler, kıkırdağımsı septumun üstünü kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüşür. Böylece kalsifiye kıkırdak dokusu septumları, kemikleşmenin başlamasına destek olur. Yeni meydana gelen kemik yapısının içinde kalan kondrositler dejenere olur, kıkırdak matriksinin devamlılığını sağlama yetenekleri de ortadan kalkar; kalsiyum çökmeye başlar ve kıkırdak matriksi kalsifiye olur.¹

Her iki yolla da, ilk ortaya çıkan kemik dokusu, primer ya da olgunlaşmamış kemik dokusudur. Bu geçicidir ve kısa bir süre sonra yerini sekonder kemik dokusu alır. Kemiğin sentezi ve ortadan kaldırılışı sadece büyüyen kemiklerde olmayıp, yetişkinlerde de hızını oldukça azaltarak hayat boyu devam eder.

Kemik Onarımı :

Kemik kırığında ve defektinde, defekt bölgesindeki matriks yıkılır ve buradaki kemik hücreleri ölür. Tahrip olan kan damarlarından lokal olarak kanama meydana gelir ve kan pıhtılaşır.¹

Onarım sırasında kan pıhtısı, hücreler ve harap olmuş kemik matriksi makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Defekt bölgesindeki periosteum ve endosteumdaki osteoprogenitor hücreler hızla proliferasyon olarak defektli sarıp hücreden zengin bir doku oluşturur.^{1,4}

Daha sonra, etraf bağ dokusunda ortaya çıkan küçük kırık parçacıklarının endokondral kemikleşmesi yoluyla primer kemik oluşur. Ayrıca kemik intramembranöz kemikleşme ile de oluşur. Böylece kırık veya defekt bölgesindeki kırık alanları ile intramembranöz ve endokondral kemikleşmenin görülmesi aşağı yukarı aynı zamana rastlar. Primer kemiğin düzensiz dizilmiş trabekülleri gelişir ve *kemik kallus* oluşur.^{1,4}

Kemik onarımı sırasında üzerine etki eden kuvvetler kallusun yeniden şekillenmesine yardım eder. Kallusun primer kemik dokusu zamanla rezorbe olur ve yerini sekonder kemiğe bırakır ve böylece kemiğin özgün yapısı yeniden oluşur.¹

Kemik dokunun onarımında; büyüme hormonunun, anabolizan, kalsiyum, C ve D vitaminlerinin de olumlu etkisi olmaktadır ve tamiri artırmaktadır.^{5,6}

Kemik Dokusunun İncelenmesi:

Kemik dokusu sert bir doku olduğundan, diğer dokulardan farklı incelenir.

Bunun için iki yöntem vardır:

* *Dekalsifikasyon yöntemi:* Kemik dokusunu kimyasal maddelerle, özellikle asitlerle, kesilebilir düzeyde yumuşatan yöntemdir. Yumuşamadan sonra, bilinen yöntemlerle kesilerek inceleme yapılır.

* *Masserasyon yöntemi:* Kemığın kurutularak incelenmesi yöntemidir. Kemikte kuruma evresinde organik maddeler çürütülür. Daha sonra kemikten kesilen küçük parçalar bileme yada zımpara ile iyice inceltir. İnceltilen parça lam-lamel arasına konur ve incelenir. Çürüten organik maddelerin yerleri (kanalcıklar ve lakunalar) boş olacağından, buralar siyah renkte görülürler.²

B- YÖNLENDİRİLMİŞ DOKU REJENERASYONU YÖNTEMİ

Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (GTR=Guided Tissue Regeneration), özellikle periodontal defektlerin tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bariyer materyal, defektin üzerine yerleştirilmesiyle dişeti bağ dokusu hücrelerini engelleyerek periodontal ligamentten organize olan hücrelerin gelişmesine yardımcı olur.⁷⁻⁹

Aynı prensiple, kemik defektlerinin üzerine de membran bariyer yerleştirilerek yeni kemik rejenerasyonu oluşturma çalışmaları yapılmıştır. Bu yöneme Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu (GBR=Guided Bone Regeneration) denmektedir. Bu teknikle, mekanik bariyer sayesinde sadece osteojenik hücrelerin migrasyonu sağlanır. dolayısıyla kemik defektinin içine bağ dokusu büyümesi önlenmiş olur. Son yıllarda bu teknik klinik olarak; augmentasyonda ve implant çevresi kemik rejenerasyonu için kullanılmaktadır. Bu membran tekniğinin potansiyel özellikleri tavşanlarda ve diğer hayvanlarda test edilmiş, birbirine benzer sonuçlar alınmıştır. Daha başka endikasyonlarda da kullanılmaktadır. Örneğin; tümör ve kistlerin oluşturduğu kemik defektlerinde, kranial ve maksillofasial konturların düzeltilmesinde olduğu gibi.

Yeni kemik rejenerasyonu oluşturabilmek için rezorbe olabilen membranların kullanılması daha caziptir.⁸

İyileşmekte olan kemik defektine osteojenik olmayan hücrelerin girişinin engellenmesiyle vücudun daha iyi yeni kemik oluşturduğu bilinmektedir. GBR prosedürünün etkinliği klinik ve histolojik olarak, hem insan hem de hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. İlâveten, bu oluşan kemik implant çevresinde osteointegrasyon oluşturmakta ve uzun süre fonksiyonel kuvvetlere karşı koyabilmektedir. GBR prosedürü şimdilerde dehiscence ve fenestrasyon oluşmuş implantlarda kemiğin yeniden oluşumunda, atrofik alveolün yeniden inşasıyla sabit ve hareketli protezlerin sert doku desteğini artırmada ve hastanın estetiğini sağlamada kullanılmaktadır.¹⁰

İntraosseoz bir yaraya fibroblastların invaze olması kaynamanın olmamasıyla (non-union) sonuçlanabilir. Eğer implant maddesinin etrafındaki aralık genişse fibroz bağ dokusu hücreleri bu aralıkta proliferasyon olarak implant etrafında fibroz kapsül oluşturabilir. GBR yöntemi, bu tür klinik komplikasyonları önlemek için önerilebilir. Periodontal cerrahide bu teknik, epitel ve dişeti hücrelerinin engellenerek kök yüzeyine periodontal bağ dokusunun büyümesinin sağlanması amacıyla kullanılmaktadır. Bu aynı zamanda kemik içine alloplastik implant etrafına daha iyi bir osseoz kaplama oluşturmakta, implant etrafında fibroz kapsül oluşumunu önlemekte ve klinik tedaviyi zorlaştıran primer rezorbsiyonun oluştuğu yerde ilave kemik dokusu oluşturmaktadır.¹¹

Maksillofasial cerrahide; özellikle geniş rekonstrüktif cerrahiyi de içine alan vakalarda fibroz dokunun sebep olduğu kaynamama (non-union) kabul edilemeyen bir sonuçtur. Kaynamanın olmaması fibroblastik hücrelerin, pıhtıda, osseoz hücrelerden daha önce organize olmasıyla oluşmaktadır. Bu durumun kabul gören bir açıklaması;

fibroblastların osteoblastlara göre migrasyon hızının daha fazla olmasıdır. GTR, fibroblastların pıhtıda organize olmasını engelleyip, daha yavaş olan osteoblastların organizasyonuna imkan sağlayarak osseoz iyileşmeyi oluşturur.¹¹

GBR yönteminde sentetik membranlar da kullanılmaktadır. Poliglolikolik Asit (PGA) ve polilaktik asit (PLA), sutür materyali olarak ve çene kırıklarında plak olarak kullanılmaktadır. Kimyasal yapıları alfa-polyester-homopolimer şeklindedir. Minimal enflamasyon gösterir ve kemik dokusu bu materyali iyi tolere eder. Bu özelliğinden dolayı blow-out fraktürlerinin tamirinde ve kemik lezyonların tedavisinde mekanik bariyer olarak kullanılmaktadır.^{8,9}

GBR bariyeri olarak rezorbe olmayan membranlar da bu rolü iyi yapar. Ancak rezorbsiyon oluşmadığı için iyileşme tamamlandıktan sonra cerrahi olarak çıkarılması gerekmektedir. Rezorbe olabilen membran kullanmak; doku sıvısı geçişine izin verip arzu edilmeyen hücrelerin pıhtıya geçişini engellemesi ve cerrahi olarak çıkarılmasının gerekmemesi açısından avantajlıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, rezorbe olabilen membranların GBR'de kullanılmasının hem epitelyal hücrelerin engellenmesi hem de alveol sırtı augmentasyonunun sağlanması açısından başarılı sonuçlar vermektedir.¹¹

Rezorbe olabilen membranlar, kemik oluşumu süresince fiziksel bariyer özelliğini korumalı ve osteoblastlara sağladığı boşluğu muhafaza etmelidir. Bu periyot boyunca rezorbe olmadığı sürece en avantajlı GBR maddesi rezorbe olabilen membranlardır.⁹

C- KEMİK GREFTLERİ

Kemik, vücutta kandan sonra en fazla transplante edilen dokudur. Yaralanma, neoplazmlar, malformasyonlar veya enfeksiyonlar sonucu oluşan defektlerde rutin olarak kemik transplantasyonu uygulanmaktadır.^{12,13}

Kemik greftleri sert doku defektlerinde biyolojik tamiri artırmak ve destek sağlamak amacıyla kullanılmaktadır.¹³⁻¹⁶ İskeletsel eksikliklerin tamamlanması veya tamiri büyük oranda kemik greftleriyle sağlanabilmektedir.^{13,15,17,18}

Kemik greftleri maksillofasiyal cerrahide başlıca dört fonksiyonda kullanılırlar¹⁹:

- * Osteogenezisi sağlamak amacıyla gecikmiş kemik iyileşmelerinde, kemik kaviterinde ve devamlılığı olmayan defektlerde,
- * Kırık tedavilerinde, osteotomiye takiben rekonstrüksiyon amacıyla fiksasyonu sağlamak için,
- * Konturları düzeltmede, alveol augmentasyonu ve genioplastide,
- * Patolojik fraktür durumlarında veya başka nedenlerle kemiğe kuvvet ilave etmek gerektiğinde.

Terminolojide greftler şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

Greft aynı kişinin bir yerinden başka bir yerine naklediliyorsa *otogreft* (otojen greft), genetik olarak farklı aynı tür iki kişi arasında naklediliyorsa *allogreft* (allojenik greft), bir türden başka bir türe nakil söz konusuysa *xenogreft* (xenojenik greft) adını alır. Tek yumurta ikizleri arasında nakledilen greftlere ise *izogreft* denmektedir.^{12,15,20}

Alloplastik kemik greftleri denince hidroksilapatit, trikalsiyum fosfat, siman, mercan ve polimetilmetakrilat gibi kimyasal olarak elde edilen materyaller akla gelir.^{12,20-23}

Optimal kemik grefti maddesi şu gerekli özelliklerden birine veya daha fazlasına sahip olmalıdır:^{13,24}

- * Kemik rejenerasyonunu teşvik eden osteoindüktif faktörler içermesi,
- * Tamir sürecini yönlendiren ve fiziksel destek sağlayan osteokondüktif matrikse sahip olması,
- * Kemik formasyon sürecini kolaylaştıran osteojenik hücrelere sahip olması.

Otojen kemik greftleri bu özelliklere sahiptir. En başarılı materyal olduğu bilinen otogreftler için donör bölgeler iliak kemik, kostalar, kranium, skapula, temporal kemik, nasal septum, fibula, mandibuler simfiz ve uzun kemiklerdir.^{15,25-30} Ancak değişik klinik durumlarda dezavantaj oluşturabilmektedir. Otogreftlerin başlıca dezavantajları şunlardır^{12-15,17,24,26-29,31-41} :

- * İkinci bir operasyon gerektirmesi,
- * Sınırlı miktarlarda elde edilebilmesi,
- * Donör bölgedeki kemik yapısının zayıflatılması,
- * Hastane şartları gerektirmesi,
- * Anestezi süresinin uzaması,
- * Kan kaybının artması,
- * Huzursuz post-operatif dönem,
- * Post-operatif morbiditenin artması.

Genel olarak otogreftlerin etkili klinik kullanımı hastanın yaşına bağlıdır. Otogreftler gençlerde daha iyi sonuçlar vermektedir. Ayrıca alınan kemiğin üzerinde periosteumunun bulunması da başarısını artırmaktadır.²⁶ Bununla birlikte, greftin alındığı ve uygulandığı zaman aralığında canlı ve nemli kalması gerekmektedir.¹⁴

Periodontistler ve oral cerrahlar kemik allogreftlerini otogreftlere göre daha çok tercih etmektedirler. Çünkü intra-oral donör bölgeler otogreft alımı için genellikle yetersiz kalmaktadır.⁴²

Otojen greftlerdeki bu dezavantajlar çalışmacıları allojen kemik greftlerine yöneltmiştir.^{12-15,17,24,31,39,40,43} Tarihte allogreftler otogreftin alternatif olmadığı durumlarda primer olarak kullanılmıştır. Son yıllarda cerrahların düşüncelerinde belirgin değişiklik oluşmuş ve alternatif olan allogreftlerin kullanımı artmıştır.¹⁴

Kemik grefti için endikasyonlar değişkendir. Bazı vakalarda geniş hacimli greft gerekirken bazılarında küçük miktarlar yeterli olmaktadır.⁴³ Mekanik performansına ilaveten mineralize allogreftlerin çeşitli biyolojik fonksiyonları da vardır. Remodeling için osteokondüktif yüzey oluşturması, ev sahibi doku tarafından kabul edilmesi bunlardan en başta gelenleridir.¹⁴ İdeal greft uygulamasında önemli olan materyalin biyoyumlu olması, osteokondüktivite özelliğinin yeterli olması ve defekt boyunca kemik köprüsü oluştuktan sonra rezorbe olmasıdır.⁴³

Allojenik ve xenojenik kemik greftleri canlılardan ve kadavralardan elde edilip, dondurma, dondurarak kurutma, kaynatma, otoklavlama, dekalsifikasyon, deproteinizasyon işlemlerine tabi tutulurlar.^{40,44-46}

Dondurulup kurutulmuş kemik greftlerinin kan ve hücre içeriğinin uzaklaştırılmasıyla antijenitesinin azaltılması greftin başarısını etkiler.^{14,47,48} Greftin başarılı olmasını sağlayan bir diğer faktörde sterilizasyondur.¹⁴

Dondurularak kurutulmuş kemik allogreftlerinin demineralize ve demineralize olmayan iki tipi mevcuttur. Demineralize olmayan kemik allogreftleri osteoindüktif özelliği daha fazla olduğu için oldukça başarılıdır.⁴²

Allojenik yollarla elde edilmiş kollajenler de tamir ve büyüme için matriks oluşturmaları sebebiyle, kemik defektlerinin iyileşmesinde kullanılmaktadır.⁴⁹



GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇLER:

Spongioz kemik cipsi:

Piyasa ismi Tutoplast Spongiosa olan kemik allogrefti, Tutogen (Germany) firması tarafından üretilmiştir. Çalışmamızda 3 cc.lik mikrogranül formu kullanılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1: Spongioz kemik greftinin ticari şekli.

Rezorbable membran:

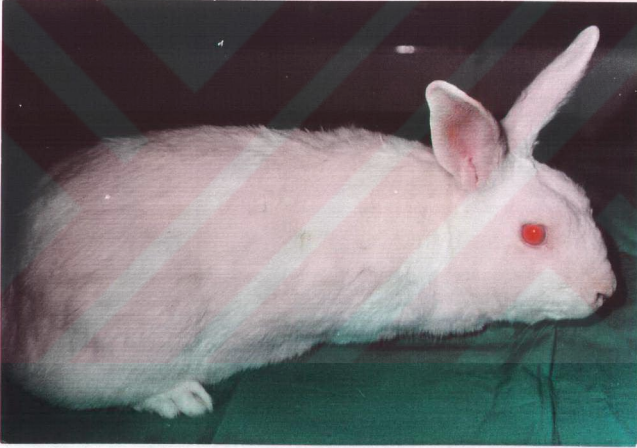
Çalışmamızda Tutogen (Germany) firmasının sığır pericardından imal ettiği 4x5cm. ebadındaki Pericardium Bovin isimli ürününü kullandık. Bu ürün liyofilize durameter membranının endikasyon muadilidir (Şekil 2).



Şekil 2: Rezorbe olabilen membranın ticari formu.

Deney hayvanları:

Çalışmamızda 30 adet, ağırlıkları 2.0-2.2 kg. arasında değişen, matür albino cinsi tavşan kullanıldı. Tavşanlar taze yeşillik ve sanayi yemi ile beslendi ve şehir suyu içirildi. Çalışma süresi boyunca tavşanlar Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı'nda, oda sıcaklığında tutuldu (Şekil 3).



Şekil 3: Çalışmalarımızda kullandığımız yetişkin erkek bir tavşan.

YÖNTEM:

Anestezileri 50mg/ml'lik Ketalor (Parke Davis, USA) 'dan, 1ml/kg dozda IM yoldan enjekte edilerek sağlanan tavşanlar genel cerrahi prensipleri altında operasyona alındı. Tavşanların sağ arka tibialarının orta bölümüne 5cm.lik bir cilt insizyonu yapıldı. Cilt altı ve periost geçilerek kemik açığa çıkarıldı (Şekil 4). Kemik üzerinde, aralarında 1'er cm.'lik mesafe bulunan, herbiri 3mm. çapında, 3 adet kavite açıldı (Şekil 5). Bu işlem çelik ront frezle ve serum fizyolojik irrigasyonu altında gerçekleştirildi.

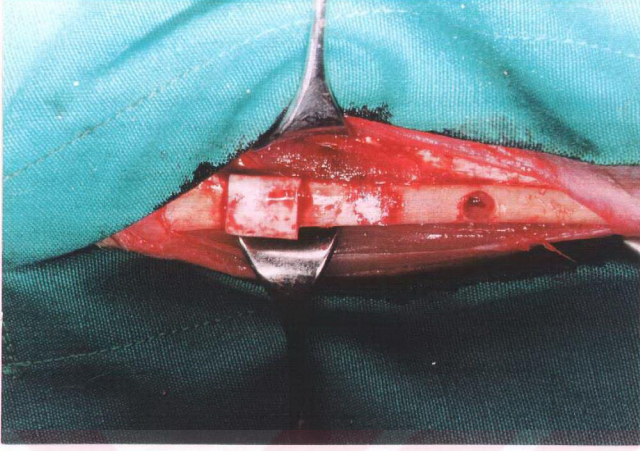


Şekil 4: Operasyon bölgesinin traş edilip hazırlanmasından sonra ciltaltı dokuların geçilip kemiğe ulaşılması.

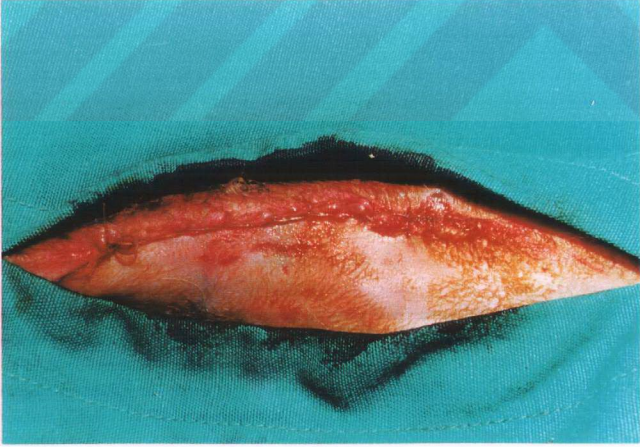


Şekil 5: Mikromotor yardımıyla 3mm.'lik standart kavitelerin açılması.

Birinci kavitenin üzeri, 1 saat öncesinden ampisilin/sulbaktamli serum fizyolojik içerisinde bekletilen rezorbable membranla, defekt sınırlarını 2mm. geçecek şekilde örtüldü. İkinci kavite yine aynı tür antibiyotikli solusyonda 1 saat bekletilmiş spongios kemik cipsi ile dolduruldu. Üçüncü kavite ise kontrol amacıyla boş bırakıldı (Şekil 6). Periost ve ciltaltı dokular 3-0 cat-gut ile, cilt ise 3-0 atravmatik ipekle suture edildi (Şekil 7). Operasyonu takiben tavşanlara, 1 hafta süreyle hergün yara bakımı ve pansumanı yapılarak 800.000 IU prokain penisilinden 0,25 cc. profilaktik amaçlı IM yolla enjekte edildi.



Şekil 6: Kavitelere materyalin uygulanması.



Şekil 7: Cilt ve cilalı dokuların suture edilmesi.

Tavşanlar 10., 20. ve 30. gün takipleri sonunda eşit sayıda gruplandırılıp, yüksek doz ketalar verilerek sakrifiye edildi. Çalışmanın bulunduğu kemik segmentleri çıkarıldı ve % 10 luk formalinde fikse edildi.

Histopatolojik çalışmalar:

Formalin içerisinde 1 hafta fikse edilen kemik segmentleri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı'nda histopatolojik incelemeye alındı. Kemik segmentleri % 5 lik formik asitte dekalsifiye edildikten sonra kademeli alkollerden geçirilerek dehidrate edilip parafin bloklara gömüldü. Blokların ilgili lezyon bölgelerinden mikrotom yardımıyla 5 mikronluk sagittal kesitler alınıp hematoksil-eozin ile boyandı ve ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirme kriteri:

Çalışmamızdaki veriler Heiple ve arkadaşlarının sunduğu, Lane ve Sandhu'nun geliştirdiği histopatolojik değerlendirme kriterlerine göre skorlandı.^{13,50} (Tablo 1). Elde edilen bu verilere Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U istatistik analizleri uygulandı.

Tablo 1: Heiple ve arkadaşlarının sunduğu, Lane ve Sandhu'nun geliştirdiği modifiye histopatolojik skorlama sistemi tablosu.

A-Kaynama (kemikleşme)		D-Kemik iliği	
Kaynama belirtisi yok	0	Hiç bulunmaması	0
Fibröz kaynama	1	Görülmece başlamışsa	1
Osteokondral kaynama	2	Defektin yarısından fazlasını kaplaması	2
Kemiksel kaynama	3	Kırmızı kemik iliği ile tam kaplanması	3
Kemiğin tam reorganizasyonu	4	Olgun yağlı ilik	4
B-Spongioza		Her bir kategori için mümkün olan maksimum puanlar:	
Kemikte hücrel aktivite yok	0	-Proksimal kaynama	4
Erken yeni kemik oluşum devresi	1	-Distal kaynama	4
Aktif yeni kemik oluşum devresi	2	-Spongioza	4
Reorganize spongioza oluşumu	3	-Korteks	4
Tam olarak reorganize spongioza	4	-Kemik iliği	4
C-Korteks		Toplam	20
Korteksin yokluğu	0		
Erken görülmesi	1		
Şekillenmeye başlamışsa	2		
Çoğu yeniden organize	3		
Tam şekillenme	4		

Not: Bu tabloda hem proksimal hem de distal kemikleşme ayrı ayrı alınarak toplam puanlar hesaplanıp maksimum puan 20 puan üzerinden işlem yapılmıştır. Fakat bizim olgularımız iki uçlu bir kemik uzaması olmayıp tek bir bölgede oluşturulan kemik defekti olmasından dolayı proksimal ve distal değerlerden bir tanesi çıkarılarak maksimum toplam puan 16 üzerinden skorlandırılıp, elde edilen verilerin buna göre istatistiki analizleri yapılmıştır.

BULGULAR

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR:

Postoperatif 10.gün örnekleri:

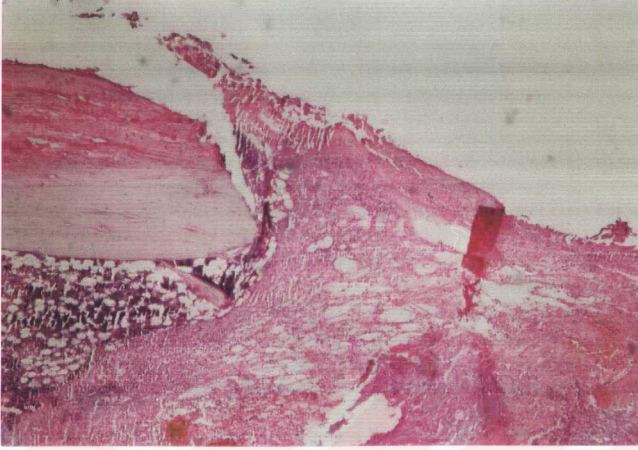
Kontrol grubunda; defektin kenarında ve tabanında ince bir yeni kemik oluşumu izlenmekte olup, bu ince kemik bağ dokusunun ipsi nükleusları olan spindle şekilli hücre yapılarında oluşmuş, fibroz bağ dokusu ile dolu olduğu ve üzerinde hafif fibröz ve hafif bir enflamasyon olduğu gözlenmiştir (Şekil 8).

Kemik greftinde; genel olarak kontrol grubunda olduğu gibi fibroz bağ dokusu oluşumu gözlenmekte ve bir olguda tabanda ve kenarda spongiöz kemik oluşumu görüldü. Aktif kemik iliği oluşumu ve korteks oluşumu görülmedi (Şekil 9).

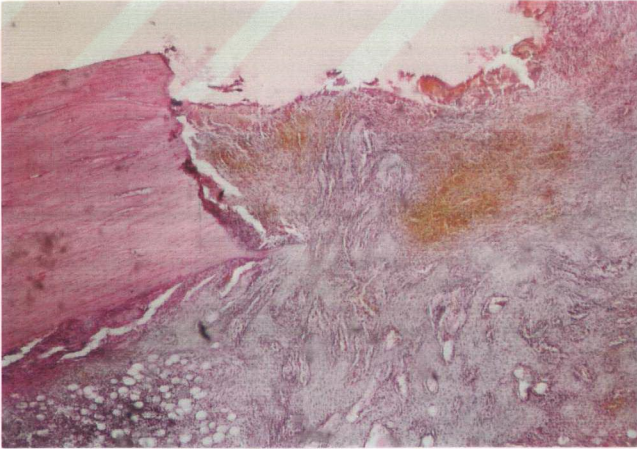
Membranda; defektin tabanında ve kenarlarında spongiöz kemik oluşumu ve üzerinde fibroz bağ dokusu izlenmektedir. Spongiöz kemikte aktif kemik iliği yapımı ve korteks oluşumu görülmemektedir (Şekil 10).

Tablo 2: 10. gün histopatolojik değerleri. K: Kontrol Grubu G:Kemik Grefi M:Membran

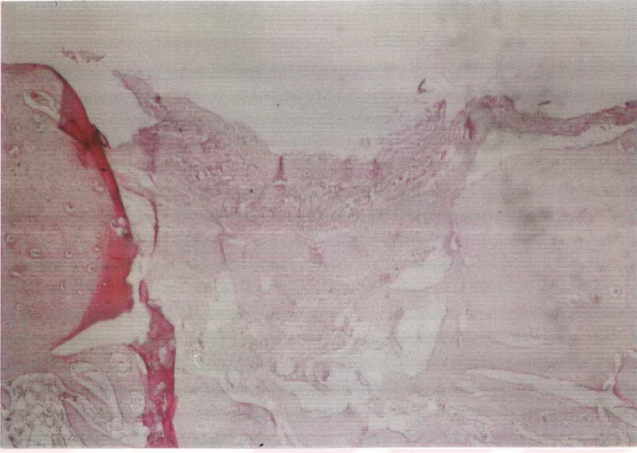
	Kaynama	Spongioza	Kortex	Kemik İliği	Toplam
K 1	1	0	0	0	1
K 2	1	0	0	0	1
K 3	1	0	0	0	1
K 4	1	0	0	0	1
K 5	1	0	0	0	1
K 6	1	0	0	0	1
K 7	1	0	0	0	1
K 8	1	0	0	0	1
K 9	1	0	0	0	1
K 10	1	0	0	0	1
G 1	2	1	0	0	3
G 2	2	1	0	0	3
G 3	2	1	0	0	3
G 4	1	1	0	1	3
G 5	1	1	0	1	3
G 6	2	1	0	0	3
G 7	2	0	0	0	2
G 8	1	1	0	0	2
G 9	1	1	0	1	3
G 10	1	1	0	1	3
M 1	2	1	0	0	3
M 2	2	1	0	0	3
M 3	2	2	0	0	4
M 4	2	2	0	0	4
M 5	2	2	0	0	4
M 6	2	1	0	0	3
M 7	2	1	0	0	3
M 8	2	2	0	0	4
M 9	2	2	0	0	4
M 10	2	2	0	0	4



Şekil 8: 10. Günde kontrol grubu kavitesi (H&E x100). Defekt tabanında ince yeni kemik oluşumu olduğu ve defektin fibröz doku ile dolu olduğu görülmektedir.



Şekil 9: 10. günde kemik grefti uygulanan deney grubu kavitesi (H&E x100). Defekt içerisinde fibröz doku mevcut olduğu, tabanında da sponjöz kemik formasyonu başladığı görülmektedir.



Şekil 10: 10. günde membran uygulanan deney grubu kavitesi (H&E x100). Defekt tabanında ve kenarlarında spongioza oluşumu mevcuttur ve fibröz doku defekt üzerinde sınırlı kalmıştır.

Postoperatif 20.gün örnekleri:

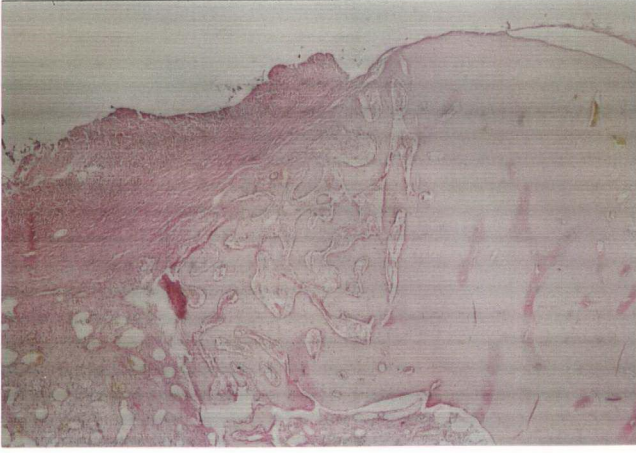
Kontrol grubunda; 6 olguda osteokondral kaynama mevcut olup diğer olgularda fibroz kaynama devam etmekteydi. 1 olguda erken yeni kemik oluşumu şeklinde spongioza formasyonu izlenmiş, korteks ve kemik iliği oluşumu görülememiştir (Şekil 11).

Kemik greftinde; 4 olguda fibröz kemikleşme devam etmekteydi ve 2 olguda hiç aktif kemikleşme belirtisi izlenmedi. Diğer 6 olguda spongioz kemikleşme indirekt oluşmuştur. 2 olguda erken yeni kemik oluşumu şeklinde spongioza formasyonu belirlendi. 4 olgunun fibröz dokusunda kemik iliği gelişimi görüldü. Korteks oluşumu gözlenmedi (Şekil 12).

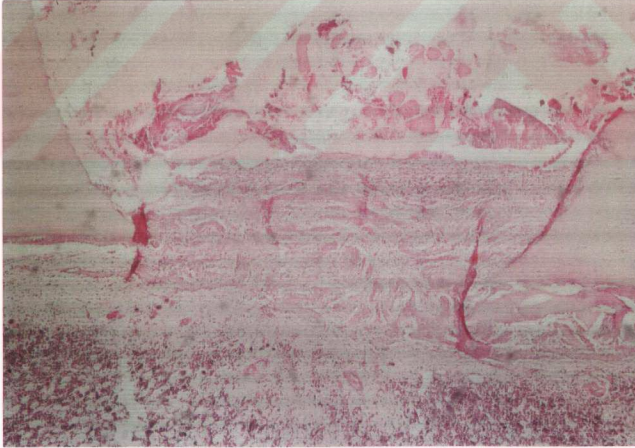
Membranda; 9 olguda osteokondral kemikleşme izlenmektedir. Spongiozanın şekillenmesi erken yeni kemik oluşumu evresi şeklinde olup yine bir olguda hiçbir hücrel aktivite gözlenmedi. Bu olgularda da korteks ve kemik iliği hiç oluşmamıştı (Şekil 13).

Tablo 3: 20.gün histopatolojik değerleri. K: Kontrol Grubu G:Kemik Grefti M:Membran

	Kaynama	Spongioza	Kortex	Kemik İliği	Toplam
K 1	2	0	0	0	2
K 2	2	0	0	0	2
K 3	1	0	0	0	1
K 4	2	0	0	0	2
K 5	2	1	0	0	3
K 6	2	0	0	0	2
K 7	1	0	0	0	1
K 8	1	0	0	0	1
K 9	1	0	0	0	1
K 10	2	0	0	0	2
G 1	1	0	0	0	1
G 2	1	0	0	0	1
G 3	1	0	0	0	1
G 4	1	1	0	1	3
G 5	2	1	0	1	4
G 6	2	0	0	0	2
G 7	2	0	0	0	2
G 8	2	0	0	0	2
G 9	2	0	0	1	3
G 10	2	0	0	1	3
M 1	1	0	0	0	1
M 2	2	1	0	1	4
M 3	2	1	0	1	4
M 4	2	1	0	1	4
M 5	2	1	0	1	4
M 6	2	1	0	1	4
M 7	2	1	0	0	3
M 8	2	1	0	0	3
M 9	2	1	0	0	3
M 10	2	1	0	0	3



Şekil 11: 20 Günlük kontrol grubu kavitesi (H&E x100). Fibröz kaynamanın devam ettiği görülmektedir.



Şekil 12: 20 Günlük kemik grefli uygulanan deney grubu kavitesi (H&E x100). İndirekt spongiöz kemikleşme görülmektedir.



Şekil 13: 20 Günlük membran uygulanan deney grubu kavitesi (H&Ex100). Erken yeni kemik oluşumu şeklinde spongioza formasyonu görülmektedir.

Postoperatif 30. gün örnekleri:

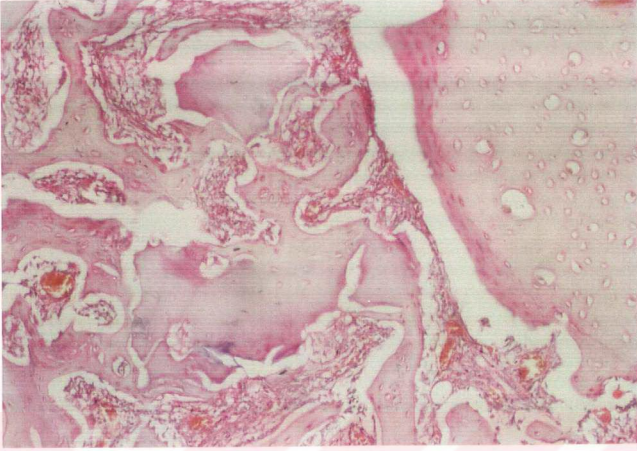
Kontrol grubunda; 6 olguda osteokondral kemikleşme izlenmekte olup 4 olguda fibroz kaynama mevcuttu. 6 olguda spongiöz kemik formasyonu belirlendi. Bunların birinde aktif yeni kemik oluşumu vardı. Korteks hiç oluşmamıştı. 1 olguda kemik iliği oluşumu vardı (Şekil 14).

Kemik greftinde; 3 olguda fibroz kaynama diğerlerinde osteokondral kaynama görüldü. Spongioza oluşumu gözlenen 8 olgunun birinde aktif yeni kemik oluşumu belirlendi. Korteks hiç oluşmamıştı. 5 olguda kemik iliği oluşumu görüldü (Şekil 15).

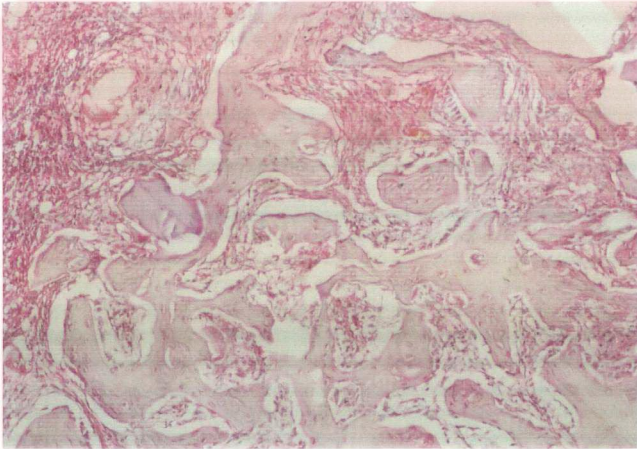
Membranda; tüm olgularda osteokondral kemikleşme görüldü. 6 olguda aktif yeni kemik oluşumu görüldü ve 4 olguda erken yeni kemik oluşumu tesbit edildi. Korteks oluşumu görülemezken, 7 olguda kemik iliği oluşumu tesbit edildi (Şekil 16).

Tablo 4: 30. gün histopatolojik değerleri. K: Kontrol Grubu, G: Kemik Grefli, M: Membran

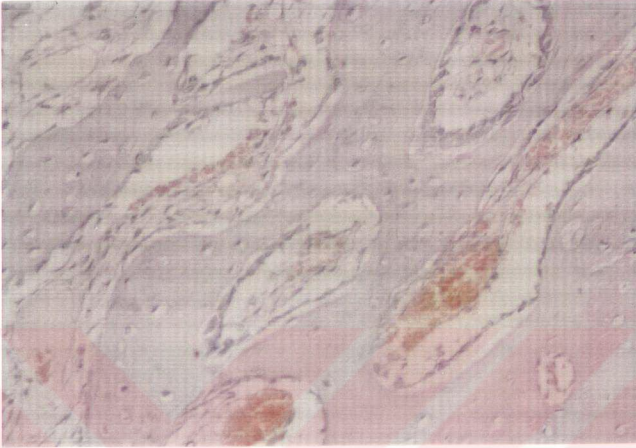
	Kaynama	Spongioza	Kortex	Kemik İliği	Toplam
K 1	2	1	0	1	4
K 2	1	0	0	0	1
K 3	1	1	0	0	2
K 4	1	0	0	0	1
K 5	1	1	0	0	2
K 6	2	0	0	0	2
K 7	2	2	0	0	4
K 8	2	1	0	0	3
K 9	2	0	0	0	2
K 10	2	1	0	0	3
G 1	2	2	0	1	5
G 2	2	1	0	0	3
G 3	1	1	0	0	2
G 4	1	1	0	1	3
G 5	2	1	0	1	4
G 6	2	0	0	0	2
G 7	1	1	0	0	2
G 8	2	0	0	0	2
G 9	2	1	0	1	4
G 10	2	1	0	1	4
M 1	2	2	0	1	5
M 2	2	2	0	1	5
M 3	2	2	0	1	5
M 4	2	2	0	1	5
M 5	2	2	0	1	5
M 6	2	2	0	1	5
M 7	2	1	0	1	4
M 8	2	1	0	0	3
M 9	2	1	0	0	3
M 10	2	1	0	0	3



Şekil 14: 30 Günlük kontrol grubu kavitesi (H&E x100). Osteokondral kemikleşme görülmektedir.



Şekil 15: 30 Günlük kemik grefli uygulanan deney grubu kavitesi (H&E x100). Osteokondral kemikleşmeye ilaveten çok az aktif yeni kemik oluşumu mevcuttur.



Şekil 16: 30 Günlük membran uygulanan deney grubu kavitesi (H&E;x100). Osteokondral kemikleşme ile birlikte aktif yeni kemik formasyonu görülmekte ve kemik iliği oluşumunun başladığı tesbit edilmektedir.

Örnekleri aldığımız her üç peryotta da membran uygulanan olgularda membranın yer yer incelendiğini ancak rezorbe olmadığını tesbit ettik. Oluşan fibröz doku membranın üzerinde ve membranla periost arasında sınırlı kalmış, kavite içine girememiştir. Ayrıca membran uygulanan kavitelerden alınan örneklerde kavite içerisinde kartilaj doku adacıklarına rastlanamamıştır.

Kemik grefti uygulanan olgulardan alınan örneklerde 30. günde bile greftin rezorbe olmadığını, greft partikülleri ile fibröz iyileşme dokusunun içiçe geçmiş bir görünüm sergilediğini gördük.

Kemik grefti ve membran uygulanan deney kavitelerinden alınan örneklerde multinükleer dev hücreler, nötrofiller görülememiştir.

Bulguların İstatistiksel Analizi:

10.Gün Analizleri:

Deney grupları ve kontrol grubu arasında yapılan Kruskal-Wallis analizinde, kaynama değeri bakımından gruplar arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=19.333$, $p<0.0001$). Gruplar arasındaki bu farkın da, yapılan analizinde (Mann-Whitney U), kemik grefti uygulanan grupla kontrol grubu arasında ($z= -2.517$, $p<0.01$), membran uygulanan grupla kontrol grubu arasında ($z= -4.359$, $p<0.01$) ve membran uygulanan grupla kemik grefti uygulanan grup arasında ($z= -2.517$, $p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı olmasından kaynaklandığı tesbit edilmiştir.

Spongioza oluşumu bakımından üç grup arasında yapılan analizde fark anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=23.820$, $p<0.0001$). Bu farkın, kemik grefti uygulanan grupla kontrol grubu arasında ($z= -4.119$, $p<0.01$), membran uygulanan grupla kontrol grubu arasında ($z= -4.119$, $p<0.01$) ve membran uygulanan grupla kemik grefti uygulanan grup arasında ($z= -2.891$, $p<0.01$) anlamlı farklar olmasından kaynaklandığı istatistiksel olarak belirlenmiştir.

Korteks oluşumu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

Gruplar arası yapılan analizde kemik iliği bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=8.923$, $p<0.01$). Bu farkın, kemik grefti uygulanan grupla kontrol grubu arasında ($z= -2.179$, $p<0.05$) ve membran uygulanan grupla kemik grefti uygulanan grup arasında ($z=-2.179$, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklar olmasından kaynaklandığı belirlenmiştir.

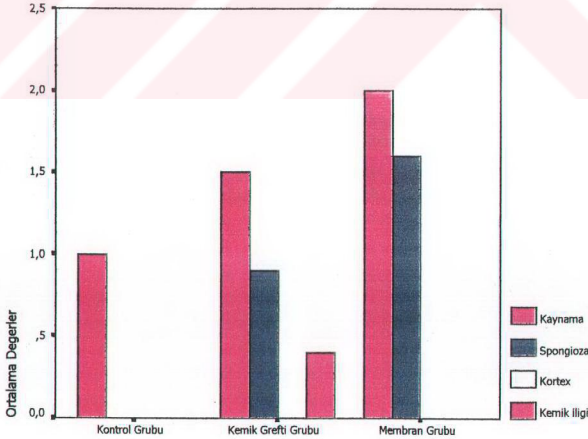
10.günde her üç grubun toplam değerleri bakımından aralarındaki fark anlamlıdır ($\chi^2=25.052$, $p<0.0001$). Bu farkın, kemik grefti grubuyla kontrol grubu

arasında ($z = -4.194$, $p < 0.01$) ve membran uygulanan grupta kontrol grubu arasında ($z = 4.119$, $p < 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı fark olmasından kaynaklandığı tesbit edilmiştir (Tablo 5,6,11,12).

Tablo 5: 10. gün verilerinin istatistiksel analiz tablosu.

	Kaynama		Spongioza		Korteks		Kemik İliği		Toplam	
	Ort.	SD	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD
Kontrol	1,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	1,000	,000
K.Grefti	1,500	,527	,900	,316	,000	,000	,400	,516	2,800	,421
Membran	2,000	,000	1,600	,516	,000	,000	,000	,000	3,600	,516
Kruskal-Wallis Analizi	$X^2=19,333$ SD=2 $p < 0,0001$		$X^2=23,820$ SD=2 $p < 0,0001$		$X^2=0,000$ SD=2 $p > 0,05$		$X^2=8,923$ SD=2 $p < 0,01$		$X^2=25,052$ SD=2 $p < 0,0001$	

Tablo 6: 10. günde kemik iyileşmesi kriterlerinin gruplara göre incelenmesi.



10. Gün

20.Gün Analizleri:

Kaynama değeri bakımından gruplar arası istatistiksel fark anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Spongioza oluşumu bakımından gruplar arası yapılan analizde fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=15.306$, $p<0.0001$). Bu farkın, membran uygulanan grupla kontrol grubu arasında ($z=-3.487$, $p<0.01$) ve membran uygulanan grup ile kemik grefti uygulanan grup arasındaki farkın ($z=-3.067$, $p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı olmasından kaynaklandığı belirlenmiştir.

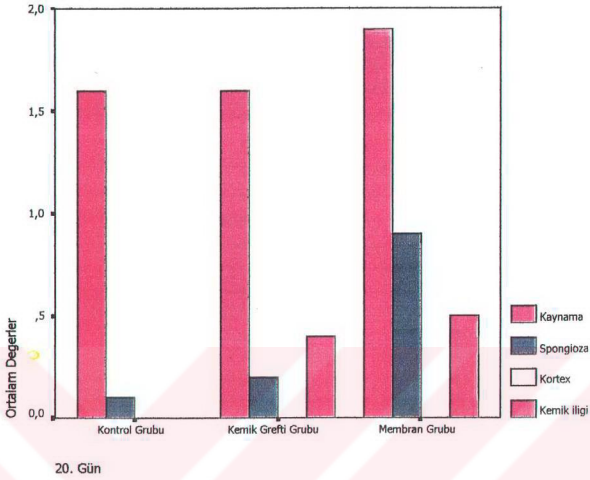
Korteks ve kemik iliği oluşumunun 20.gün verileri üzerinde yapılan gruplar arası Kruskal-Wallis analizinde fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Her üç grubun toplam değerleri bakımından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2=12.226$, $p<0.01$). Bu farkın, membran uygulanan grupla kontrol grubu arasında ($z=-3.082$, $p<0.01$) ve membran uygulanan grupla kemik grefti uygulanan grup arasında ($z=-3.048$, $p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı farklar olmasından kaynaklandığı tesbit edilmiştir (Tablo 7,8,11,12).

Tablo 7: 20. gün verilerinin istatistiksel analiz tablosu.

	Kaynama		Spongioza		Korteks		Kemik İliği		Toplam	
	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD
Kontrol	1,600	,516	,100	,316	,000	,000	,000	,000	1,700	,674
K.Grefti	1,600	,516	,200	,421	,000	,000	,000	,000	2,200	,032
Membran	1,900	,316	,900	,316	,000	,000	,000	,000	3,300	,948
Kruskal-Wallis Analizi	$\chi^2=2,762$ SD=2 $p>0,05$		$\chi^2=15,306$ SD=2 $p<0,0001$		$\chi^2=0,000$ SD=2 $p>0,05$		$\chi^2=0,000$ SD=2 $p>0,05$		$\chi^2=12,226$ SD=2 $p<0,01$	

Tablo 8: 20. günde kemik iyileşmesi kriterlerinin gruplara göre incelenmesi.



30.Gün Analizleri:

Kaynama değeri bakımından 30.günde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Spongioza oluşumu bakımından gruplar arası yapılan analizde fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=9.428$, $p<0.01$). Bu farkın, membran uygulanan gruba kontrol grubu arasında ($z= -2.690$, $p<0.01$) ve membran uygulanan grup ile kemik grefti uygulanan grup arasında ($z= -2.464$, $p<0.01$) istatistiki olarak anlamlı farklar bulunmasından kaynaklandığı tesbit edilmiştir.

Korteks ve kemik iliği oluşumu verileri üzerinde yapılan gruplar arası Kruskal-Wallis analizinde fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

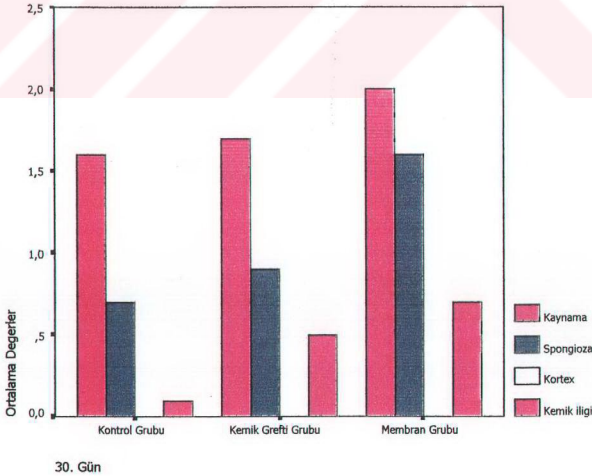
Toplam değerler bakımından gruplar arasındaki fark 30.günde istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2=10.426$, $p<0.01$). Bu farkın, kemik grefti grubuyla kontrol grubu arasında

($z = -2.700$, $p < 0.01$), membran uygulanan grupla kontrol grubu arasında ($z = -2.791$, $p < 0.01$) ve membran grubuyla kemik grefti grubu arasında ($z = -2.700$, $p < 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı farklar olmasından kaynaklandığı belirlenmiştir (Tablo 9,10,11,12).

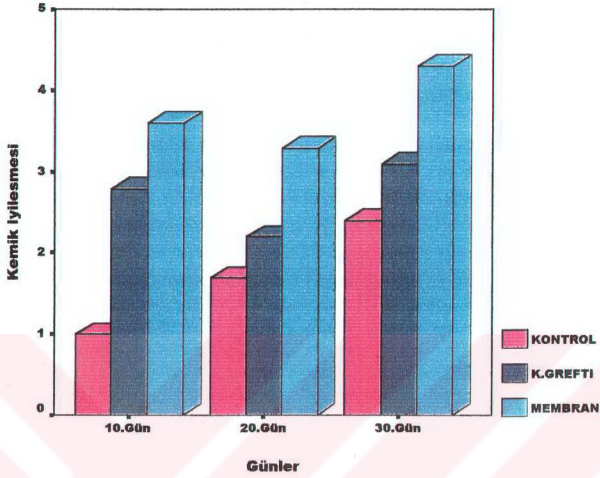
Tablo 9: 30. gün verilerinin istatistiksel analiz tablosu.

	Kaynama		Spongioza		Korteks		Kemik İliği		Toplam	
	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD
Kontrol	1,600	,516	,700	,674	,000	,000	,100	,316	2,400	1,075
K.Grefti	1,700	,483	,900	,567	,000	,000	,100	,316	3,100	1,100
Membran	2,000	,000	1,600	,516	,000	,000	,400	,516	4,300	0,948
Kruskal-Wallis Analizi	$X^2=4,683$ SD=2 $p>0,05$		$X^2=9,428$ SD=2 $p<0,01$		$X^2=0,000$ SD=2 $p>0,05$		$X^2=3,625$ SD=2 $p>0,05$		$X^2=10,426$ SD=2 $p<0,01$	

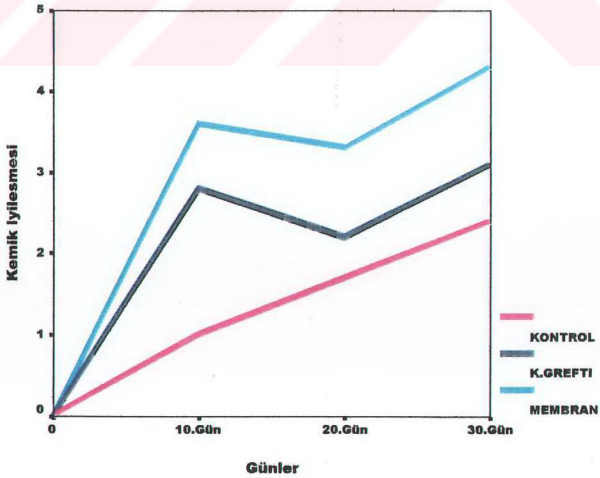
Tablo 10: 30. günde kemik iyileşmesi kriterlerinin gruplara göre incelenmesi.



Tablo 11: Gruplardaki kemik iyileşmesinin toplam değerleri bakımından günlere göre karşılaştırmalı sütun grafiğinde incelenmesi.



Tablo 12: Gruplardaki kemik iyileşmesinin toplam değerleri bakımından günlere göre karşılaştırmalı çizgisel grafiği.



TARTIŞMA

Osteotomi bölgelerinde ve kemik defektlerinde iyileşme boyunca, matür fibröz doku oluşumu sonucu klinik olarak kaynamama (non-union) ve enkapsülasyon gibi istenmeyen durumlar oluşabilmektedir. *GTR (Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu)* tekniği fiziksel bariyer oluşturmak suretiyle fibröz doku elementlerinin yara bölgesine girişini engellemekte ve bu problemleri ortadan kaldırmaktadır.^{8,9,11}

GTR çalışmalarında kullanılan bariyer membranlar genelde mevcut mesafenin korunması amacıyla etrafındaki dişlere veya dokulara sütürlerle sabitlenir. Hidroliz süreciyle rezorbe olduğu için rezorbable membranların tekrar çıkarılması gerekmez ve bu şekilde planlanır. Membranın yapısı rezorbe olabilen sentetik sütür materyallerindeki polimer yapısında olduğu için aynı güvenlik ve biyoabsorpsiyon değerine sahiptir.⁷

Yara iyileşmesinin erken dönemindeki olaylar rejenerasyonun başarısı için kritik rol oynar. Oluşan pıhtının korunması, iyileşen doku ile mukoperiostal flap arasındaki GTR bariyeri tarafından sağlanır.⁷

Sandberg ve ark.⁸, rat mandibulasına lingual ve bukkalden, iki taraflı standardize 5mm.'lik defektler açmışlar ve iki taraflı rezorbe olabilen membran uygulamışlardır. Membranları sütürlerle fikse etmelerine rağmen bir olguda membranın pozisyonunun bozulduğunu saptamışlardır.

Polson ve ark.⁷ çalışmalarında; mandibular ve maksiller molar dişlerin klas II furkasyon defektlerinde rezorbe olabilen membran kullanmışlardır. Fikse etmelerine rağmen membran dislokasyonu tesbit etmişlerdir. Dislokasyonun görüldüğü olgularda, kemik yüzeyi ile membran arasında granülasyon dokusunun oluştuğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda, biz membranı defekt sınırlarından 2mm. taşacak şekilde yerleştirdik, fiksasyon için sütür kullanmadık. Membran dislokasyonu hiçbir olgumuzda görülmedi. Bu durum membran uygulanan bölgenin anatomik özelliği ve hareketliliğiyle ilgili olduğunu düşünüyoruz.

Başarısızlığı arttıran bir başka faktörde enfeksiyondur. Bakteriyel kontaminasyona maruz kalan yara optimal seviyede iyileşmeyecektir.⁷

Polson ve ark.'nın çalışmasında⁷ enfeksiyon görülen olgularda, yara içine epitel invaginasyonunun daha hızlı olduğu ve kemik iyileşmesinin azaldığı görülmüştür. Çalışmalarında ayrıca, enfeksiyon sebebiyle rejenerasyonun hızla durduğu rapor edilmiştir. Sistemik antibiyotik uygulaması primer enfeksiyon riskini önlemektedir. 3 hafta sonra oluşabildiği rapor edilen sekonder enfeksiyon problemlerinde rejeneratif bölgenin iyileşme maturasyonunu kötü etkilemektedir.

Çalışmamızda post-operatif sistemik antibiyotik uygulamasına ilaveten, kullanılan materyal de operasyondan önce antibiyotikli solusyonda bekletilmiştir. Olgularımızın hiçbir periyodunda primer ve sekonder enfeksiyon görülmemiştir.

Mundell ve ark.¹¹ tavşan zigomatik arkusunda oluşturdukları defektlere membran uygulamışlar ve 4 hafta boyunca incelemişlerdir. Membran uygulanan defektlerde reorganizasyon ve ossifikasyon oluştuğunu, aynı süre içinde kontrol grubunda ise fibröz doku invazyonu gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda membran kullanılan defektlerde ossifikasyon, iyileşmenin ilk döneminde olduğu gibi, 30. gün sonunda da açıkça görülmüştür. Herhangi bir fibröz doku kaynaklı non-union (kaynamamanın olmaması) bölgesi görülmemiştir.

Mundell ve ark.'nın¹¹ yaptıkları çalışmalarda olguların 2. haftasında defekt tabanında yeni kemik oluşumunu gözlemlemişlerdir. 4. haftanın sonunda ise defektin

tamamen uniform yeni kemikle dolduğunu rapor etmişlerdir. Bariyer membranla örtülmüş osteotomi bölgelerinde periostun ve oluşan kemiğin kontrol grubuna göre daha kalın olduğunu tesbit etmişler ancak bu fenomene sebep bulamamışlardır.

Çalışmamızın bulguları ile Mundell ve ark.'nın 2. ve 4. hafta verileri paralellik göstermesine rağmen, aynı post operatif süreye karşılık gelen bulgularımızda ise gerek periostta gerekse yeni oluşan kemikte anlamlı bir kalınlaşma görülememiştir.

Mundell ve ark.¹¹ nin verilerinde olduğu gibi, çalışmamızda da, membran uygulanan grupta fibröz bağ dokusu defektin üzerinde sınırlı kalmış ve invazyon göstermemiştir.

Belirli koşullarda alçak oksijen basıncında osteoprogenitor hücreler kondrojenik hücrelere dönüşebilirler.²

Sandberg ve ark.⁸ rat mandibulasında yaptıkları deneyde, rezorbe olmayan membran uygulanan defektlerde küçük kartilaj adalarına rastlamışlardır. Kartilaj dokunun görülmesi oksijenlenmenin azaldığını göstermektedir. Rezorbe olmayan membranlarda periosteumdan gelen kanlanma engellenmektedir. Oksijenlenmenin azalması bu sebeptir. Rezorbe olabilen membranlarda geçiş olmakta ve kartilaj doku görülmemektedir. Sandberg'in rezorbable membran kullandığı diğer deney gruplarında kartilaj doku sadece ilk 3 hafta içinde ve eser miktarda görülmüştür.

Çalışmamızın herhangi bir döneminde kartilaj dokuya rastlanılmamıştır.

Sandberg ve ark.'nın⁸ 1.hafta bulgularında herhangi bir kemik oluşumu görülmemiştir. Ancak 2. haftada bol miktarda osifikasyonun görüldüğünü rapor edilmiştir. 3. haftada çeşitli seviyelerde matürasyon gösteren kemikleşme gözlemlenmiştir. Bazı örnekler de osteojenik hücre aktivitesi saptamışlardır.

Çalışmamızda membran uyguladığımız olgularımızın 10. gün bulgularında defekt tabanında ve kenarlarında yeni kemik oluşumu görülmüştür. 20. gün bulgularımızda kemikleşmeler artmış ve spongioza şekillenmeye başlamıştır. 30. gün verilerimizde ise kemikleşme ve spongioza oluşumu artmıştır. Ayrıca 30. günde olgularımızın % 30'unda (3 olguda) kemik iliği gelişimi tesbit edilmiştir.

Batista ve ark.,⁵¹ molar dişler bölgesinde furkasyon defektleri olan 11 hastaya cerrahi debridmanı takiben rezorbe olabilen membran uygulamışlardır. 10. gün sonunda 4 olguda membranda 1 mm.'den küçük delinmeler tesbit etmişlerdir. 15. günün sonunda da bu delinmelerin % 76-80 civarında olduğunu bildirmişlerdir.

Membran uyguladığımız kemik kavitelerinde 30.gün sonunda da membranın rezorbe olmaya başladığını gösteren incelmeler ve açıklıklar tesbit edemedik. 30. günde aldığımız kemik segmentlerinde membranın yerinde ve rezorbe olmadığını gördük.

Hanson ve ark.⁵² evcil koyunların orbita tabanında defekt oluşturmuşlar ve rezorbe olabilen membran uygulamışlardır. Yaptıkları deneyin 1, 2, 4 ve 6 aylık sonuçlarında hiçbir enflamatuvar reaksiyonun oluşmadığını rapor etmişlerdir.

Hanson ve ark.'nın⁵² sonuçlarında olduğu gibi ,bulgularımızda da, yabancı doku reaksiyonunun belirtisi olan multinükleer dev hücreler ve enflamatuvar reaksiyonun habercisi olan nötrofiller görülmemiştir.

Machtei ve ark. da⁵³ erken membran açıklığı (dehiscence) oluşmasını kontaminasyona ve bakteri enfeksiyonuna bağlamaktadırlar. Bu durum, membranın rejeneratif kapasitesini de azaltmaktadır. Çalışmalarında iki yarık damaklı hastayı GTR yöntemiyle tedavi etmişlerdir. Anti-infektif tedavinin kemik rejenerasyonunu artırdığını göstermişlerdir.

Gotfredsen ve ark.⁵⁴ köpeklerde çekim soketlerine immediat implant uygulamışlar ve implant çevresine de membran uygulayarak GBR yöntemiyle kemik rejenerasyonunu incelemişlerdir. Mukoperiosteum komşuluğu membran tarafından engellendiği için implant etrafında yeni kemik oluşumunun daha başarılı olduğunu rapor etmişlerdir. Sonuç olarak, GBR yönteminin alveolar kemiğin implant etrafına yerleşmesini kolaylaştırdığını belirtmişlerdir.

Majaoub ve ark.⁵⁵ hem klinik hem de deneysel çalışmalarında GBR yöntemini kullanmışlardır. Rezorbe olmuş alveolar kemiklerin augmentasyonunda başarılı sonuçlar rapor etmişlerdir. Tavşan kalvaryumunda yaptıkları deneysel çalışmalarında ise 21. günde %29 oranında yeni oluşmuş kemik tesbit etmişlerdir. Aynı periyotta kontrol grubunda bu oranı %9 olarak bulmuşlardır. Ayrıca tüm olgularında yeni oluşan kemiğin dansitesi, GBR yönteminde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Otogreftler, biyouyumlu ve hızlı revaskülarize olmaları sebebiyle Oral ve Maksillofasial Cerrahi'deki kemik defektlerinde sıklıkla kullanılırlar. Ancak ikinci bir operasyona gerek olması, donör sahadaki morbidite ve sınırlı miktarda elde edilebilmeleri gibi dezavantajları da vardır.^{12,14,17,24,31-38,41,43}

Otogreft alınan donör bölgelerde %8-25 arasında değişen oranda infeksiyon, ağrı, hemoraji ve sinir zedelenmesi gibi komplikasyonlar rapor edilmiştir.^{24,28}

1999 yılında A.B.D.'de, iliak kemikten greft alınması ve donör bölgenin iyileşmesi işleminin maliyetinin 5000 \$'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Amerika 'da yılda ortalama 500 bin otogreft alınmakta ve diğer ülkelerde de bunun iki katı kadar operasyon yapılmaktadır.⁴³ Maliyet faktörü sebebiyle otogreftte alternatif olan kemik greftlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ekonomik motivasyonla araştırmacılar ve medikal malzeme üreticileri ideal greft üretimine yönelmişlerdir.^{12-15,17,24,31,39,43,56,57}

Allojenik greftlerin biyouyumluluğu çok iyi olmamasına rağmen, ikinci bir cerrahi işlem gerektirmemeleri ve istendiği miktarda temin edilebilmeleri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır.^{14,20,43}

Otogreft alımı ile 200-400 ml kadar ekstra kan kaybının olması, hastanede yatma süresinin çoğu vakada uzaması, ikinci bir operasyon sahası oluşması ile hastanın rahatsız olması gibi dezavantajlardan dolayı allojenik kemik greftlerine talep artmıştır.^{12,13,15,17,31,39,40}

Çocuklarda ve osteoporoz şüphesi olan yaşlılarda otogreft elde etmek mümkün olmamaktadır. Bu durumda greft gereksinimi ancak allogreftlerle sağlanabilmektedir.⁵⁸

Allojenik kemik greftleri üzerinde yapılan araştırma sonuçları bu materyallerin kullanılmasındaki en büyük sorunun donörden hastalık taşınabilme riski olduğunu göstermiştir. Yapılan incelemeler sonunda dondurulup-kurutulma yöntemi ve doku bankalama standartlarına uyulması ile bu sorunun büyük ölçüde aşıldığı belirtilmiştir. Doku bankalama standartları ile hazırlanmış dondurulup-kurutulmuş kemik allogreftlerinin otogreftlerden daha avantajlı olduğu belirtilmektedir. Allojenik kemik grefti yeni oluşmakta olan kemiğe yapı iskelesi oluşturmakta ve kapiller ile fibroblastların içine doğru büyümesine izin vermektedir. Böylece fibroblastların farklılaşması ve kemik komponent hücreleri tarafından kemik yapımı oluşabilmektedir. Allojenik kemik greftleri kullanımıyla (büyük kemik kavileri hariç) stabilite oluşmakta, istenmeyen hareketleri oluşturacak kuvvetler durdurulmaktadır. Ayrıca uygulandıkları kemik segmentleri arasında yeni kemik formasyonu için matriks rolü de oynamaktadır.⁴⁰

Tutoplast-Spongiosa (Biodynamics,Germany) kemik greftleri Almanya ve Amerika'da doku bankalama standartlarına göre hazırlanmaktadır. Donor seçimindeki

yaş sınırlaması erkeklerde 18-55, kadınlarda 18-45 arasındadır. Donorlerin özgeçmiş, alışkanlıkları (uyuşturucu bağımlılığı, homoseksüellik), soygeçmiş, ölüm nedeni ve serolojik testleri kayıtlı tutulmaktadır. Dokular kurutulup sterilize edilmekte ve hipertonic tuz solusyonuna tabi tutulmaktadır. HIV ve Hepatit virüslerinin eliminasyonu için H₂O₂, CJD (Creutzfeldt-Jakob Disease) virüsü için de NaOH kullanılmaktadır. Daha sonra virüs serolojik testleri tekrarlanmakta ve dokular 1,5 megaradlık gama ışınlarıyla tekrar sterilize edilmektedir. Bütün bu uygulamalar boyunca osteoindüktif protein kaybı minimumdur.⁵⁸

Akal ve Cambazoğlu,²⁵ cips formundaki dehidrate kemik greftini apikal rezeksiyon sonunda oluşan defektlerde kullanmışlar, uygulama kolaylığı ve partikül migrasyonu açısından oldukça başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Çalışmamızda kullandığımız spongios kemik greftini partikül migrasyonu açısından bizde başarılı bulduk.

Marx ve ark.⁴⁰ 36 klinik vakada heterojenik kemik greftini kullanmışlar ve çok düşük komplikasyon değeri ile mükemmel klinik sonuçlar almışlardır. Kemik greftlerini implant etrafında, osteotomilerde, protez altı yapılarda kullanmışlar ve oldukça fonksiyonel bulmuşlardır. 36 vakada sadece 4 komplikasyon görmüşler ve bunların da uygulama tekniği ve planlama hatasından kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Grimes,⁴² geniş mandibuler kemik lezyonunun tedavisinde küretajı takiben kemik allogreftini kullanmış ve 6. ayın sonunda başarılı sonuç almıştır. Greftin yeni oluşan kemiğe matriks oluşturarak gelişmesine yardımcı olduğunu rapor etmiştir.

Çalışmamızın verilerinde; kemik grefti uygulanan grubun kontrol grubuna göre özellikle ilk 10. günde yüksek değerler vermesi, greftin yeni kemiğe matriks oluşturduğunun ve osteokondüktif etki yaptığının ispatıdır.

Petri çalışmasında,⁴⁴ antibiyotik ilave edilmiş kemik allogreftlerinin normal allojenik kemik greftlerine göre osteogenezisi artırıcı özelliğinin fazla olduğunu ve daha başarılı sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bakteri koloni üniteleri ilave ederek enfekte ettiği kemik defektlerinde antibiyotik ilave edilmiş kemik allogreftleri kullanmış ve postoperatif 4. günde vasküler yapıların oluştuğunu, 12. günde de osteogenezisin başladığını göstermiştir. Petri, maksillofasiyal bölgede kemik kaybına neden olmuş enfekte açık fraktürlerde ve ateşli silah yaralanmalarında antibiyotik ilave edilmiş allojenik kemik greftlerinin kullanılabilceğini vurgulamaktadır.

Schuster ve ark.²⁷ 47 adet spinal osteomyelit vakasında agresif doku debridmanını takiben antibiyotik destekli allogreftleri kullanmışlardır. Çalışmalarının 6 aylık sonuçlarında başarılı sonuçlar almışlardır.

Biz de hem kemik grefti materyalini, hem de membranı, uygulamadan önce 1 saat antibiyotikli solusyonda beklettik. Uygulanan bölgede daha önce bir enfeksiyon yoktu, çalışmamız boyunca da enfeksiyonun neden olduğu herhangi bir başarısızlığa rastlamadık.

Friedleander ve ark.¹⁷ nın yaptığı bir çalışmada 29 hastaya allogreft uygulanmış 23'ünde klinik başarı görülürken 6'sında komplikasyonla karşılaşılmıştır. Bu komplikasyonlar allogreft fraktürü, derin enfeksiyon ve kaynamanın olmayışı şeklinde rapor edilmiştir.

Olgularımızın hiçbir döneminde non-union (kaynamama) ve enfeksiyona rastlamadık.

Burchardt ve ark.⁴¹ köpek fibulasında oluşturdukları defektlerde kemik allogreftlerini test etmişler, histolojik ve radyolojik olarak gözlemlemişlerdir. Greftin

doku ile birleşmesinin başarılı olduğunu ve kötü iyileşme yada greft rezorbsiyonunun görülmediğini rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda kaydedilen iyileşme verileri, süre yönünden oldukça kabul edilir değerlerdedir. Olgularımızda takip ettiğimiz periyotlar boyunca greft rezorbsiyonu da görülmemiştir.

Moy ve ark.³⁸ sinüs augmentasyonu vakalarında kemik grefti maddelerini karşılaştırmışlardır. Ototogreft, HA, otogreft ile karıştırılmış HA ve demineralize kemik allogreftleri kullandıkları 4 ayrı grubun ortalama 7 ay sonraki kemikleşme oranlarını sırasıyla; % 59.4, % 20.3, % 44.4, % 4.6 olarak bulmuşlardır.

GBR yöntemini ve kemik greftlerini birlikte kullanan Persson ve ark.⁵⁹ çalışmalarında, GBR yöntemini kemik içi defektlerin tedavisinde başarılı bulmuşlardır. Özellikle derin kemik kavitelerinin GBR tedavisi için uygun olduğunu rapor etmişlerdir. Kemik grefti uygulanan kavitelerde yeni kemik oluşumu kontrol grubuna göre daha fazla olmasına rağmen klinik olarak iki grup arasında bariz bir fark görülememiştir. Buna karşın GBR prosedüründe iyileşme değeri daha yüksek bulunmuştur.

Çalışma verilerimizde de membran uyguladığımız deney grubu kemik grefti grubuna göre histopatolojik olarak daha iyi kemikleşme değerleri göstermiştir.

Harrel ve ark.⁶⁰ dondurularak kurutulmuş kemik allogreftlerini periodontal defektlerde başarıyla kullanmışlar ve geleneksel yöntemlerden daha iyi sonuçlar almışlardır. Rezorbe olabilen membran kullanımıyla bu başarının daha da arttığını gözlemlemişlerdir.

Gauthier ve ark.⁶¹ periodontal uygulamalarda en sık kullanılan kemik greftlerinin dondurularak kurutulmuş allogreftler, otogreftler ve hidroksilapatitler

olduğunu söylemiş ve bu maddelerin çekim soketlerine GBR yöntemi ile beraber veya ayrı olarak uygulanabileceğini çalışmalarında göstermişlerdir.

Sepe ve ark.⁵⁵ yaptıkları çalışmada GBR yönteminin dondurularak kurutulmuş allogreftlerle kombine uygulandığında daha başarılı olduğunu göstermişlerdir. Olgularında enflamasyona ve patolojik süreçlere rastlamamışlardır. Deney grubunda daha erken ve daha fazla yeni kemik oluşumu gözlenirken dansitesini de kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır.

Alberius ve ark.¹⁸ rat mandibulasında ve kalvaryumunda oluşturdukları kemik defektlerinde allogreftlerle membranları birlikte kullanmışlar, kemik-greft birleşmesi komplikasyonlarının oluşmadığını göstermişlerdir. Bağ dokusunun greft etrafında kapsül oluşturmasının kaynamayı kötü etkilediğini vurgulamışlardır. Osteopromotif membran tekniğinin osteojenik hücrelerin hareketine imkan sağlamasıyla greft etrafında yeni kemik oluşumunun hızlandığını da rapor etmişlerdir.

Machtei ve ark.⁵³ çalışmasında membran başarısızlığının diğer bir sebebi olarak da membran sertliğinin kaybolması, katlanması ve boşluk oluşması sonucu olduğunu rapor etmişlerdir. Buna istinaden kemik desteğinin olmadığı büyük defektlerde titanyumla desteklenmiş membran kullanımını tavsiye etmişlerdir.

Sandberg ve ark.⁸ vakalarının bazılarında membran stabilizasyonunun bozulduğunu ve yer yer çökmelerin oluştuğunu bildirmişlerdir.

Persson ve ark.,⁵⁹ lokal kemik içi defektlerin tedavisinde Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (GTR) yönteminin ve kemik grefti prosedürünün beraber uygulanmasını önermişlerdir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, deneysel olarak oluşturulan kemik defektlerinin iyileşmesi üzerine kemik greftlerinin ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yönteminin etkilerini inceledik.

Kemik greftleri destek oluşturması, devamlılığı sağlaması ve biyolojik tamire yardımcı olması gibi özelliklerinden dolayı iyileşmeyi artırmaktadır. Bulgularımızda da kemik iyileşmesi kriterleri açısından kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Ancak bu farkın iyileşmenin ilk dönemlerinde daha fazla olması sonrasında da farkın azalması dikkat çekicidir.

Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu yönteminde yerleştirilen membran bariyer, periosttan gelen bağ dokusu hücrelerinin girişini engelleyerek osteojenik hücrelerin migrasyon şansını artırmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarında da kemik iyileşmesi kriterleri membran uygulanan grupta hem kontrol grubuna hem de kemik grefti uygulanan gruba göre oldukça yüksek bulunmuştur.

Maksillofasiyal Cerrahi'de tümör, kist operasyonlarında, fraktürlerde ve deformitelerin tedavisinde oluşan kemik defektlerinin tamirinde bu yöntemler kullanılmaktadır. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu yönteminin daha başarılı olduğu çalışmamızda açıkça görülmektedir.

Ancak büyük kemik defektlerinde membran stabilizasyonu açısından problemler oluşmaktadır. Defekt büyük olduğunda yüzeye uygulanan membranda çökmeler, dislokasyonlar ve katlanmalar oluşabilmektedir. Membran, defekt kenarlarından sabitlense bile çökme sonucu başarısızlık görülebilmektedir. Bu sebepten dolayı membranı kemik grefti ile beraber kullanmak en doğru yöntem olacaktır. Özellikle büyük defektlerde membranın çökmesini engelleyip stabilizasyonunu sağlayacak destek

oluřturmak amacıyla kemik greftlerinin de kullanılması yerinde olduđunu dūřünüyoruz.



KAYNAKLAR

1. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. Basic histology. Tercüme: Aytekin Y, Temel histoloji, İstanbul, Barış Kitabevi, 1998: 132-146.
2. Erdoğan D, Hatiboğlu M, Görgün M, Ilgaz C. Genel Histoloji. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi 1999: 107-117.
3. Clara M, Maskar Ü. Histoloji. İstanbul, Sermet Matbaası 1961: 274-306.
4. Guyton AC. Textbook of medical physiology. Philadelphia, London, Toronto, WB Saunders Co 1976: 1058-1060.
5. Kaya Ö. Anabolizan, Kalsiyum, C ve D Vitaminlerinin Kırıklarda Kallus Teşekkülüne Etkisi Üzerinde Eksperimental Bir Araştırma. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Cerrahi Bölümü, Doktora Tezi. Erzurum, 1974.
6. Ertaş Ü. Biyosentetik Büyüme Hormonu ve Oktreotid Asetat'ın Tavşanlarda Oluşturulan Kemik Defektlerinin İyileşmesi Üzerine Olan Etkilerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi. Erzurum, 1999.
7. Polson MA, Garrett S, Stoller NH, Greenstein G, Polson AP, Harrold CQ, Laster L. Guided tissue regeneration in human furcation defects after using a biodegradable barrier: A multicenter feasibility study. J Periodontology 1995; 377-385.
8. Sandberg E, Dahlin C, Linde A. Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: An experimental study in rats. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51: 1106-1114.

9. Zellin G, Linde AG, Linde A. Healing of mandibular defects with different biodegradable and non-biodegradable membranes: An experimental study in rats. *Biomaterials* 1995; 16: 601-609.
10. Fugazzotto AP. Maintenance of soft tissue closure following guided bone regeneration: Technical considerations and report of cases. *J Periodontol* 1999; 1085-1097.
11. Mundell RD, Mooney MP, Siegel MI, Losken A. Osseous guided tissue regeneration using a collagen barrier membrane. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 1004-1012.
12. Levin LM, Barber HD, Betts NJ, MacAfee KA, Feinberg SE, Fonseca RJ. Bone induction and the biology of grafting. In Fonseca RJ, Davis WH, eds. *Reconstructive Preprosthetic Oral and Maxillofacial Surgery*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders, 1995: 41-72.
13. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am* 1987; 18: 213-225.
14. Boyce T, Edwards J, Scarborough N. Allograft bone, the influence of processing on safety and performance. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 571-581.
15. Tuncay Ü. Dişhekimliği cerrahisinde kullanılan kemik greftleri. *Ege Ü Diş Hek Fak Dergisi* 1989; 10: 159-163.
16. Reddi AH, Wientroub S, Muthukumaran N. Biologic principles of bone induction. *Orthop Clin North Am* 1987; 18: 207-212.
17. Friedlander GE, Strong DM, Tomfort WW, Mankin HJ. Long-term follow-up of patients with osteochondral allografts. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 583-588.

18. Alberius P, Dahlin C, Linde A. Role of osteopromotion in experimental bone grafting to the skull: A study in adult rats using a membrane technique. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 829-834.
19. Davy DT. Biomechanical issues in bone transplantation. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 553-563.
20. Stevenson S. Biology of bone grafts. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 543-552.
21. Bell R, Beirne OR. Effect of hydroxylapatite, tricalcium phosphate and collagen on healing of defects in the rat mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1988; 46: 589-594.
22. Chao SY, Poon CK. Histologic study of tissue response to implanted hydroxylapatite in two patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45: 359-362.
23. El Deeb M, Holmes RE. Tissue response to facial contour augmentation with dense and porous hydroxylapatite in rhesus monkeys. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 1282-1289.
24. Khan SN, Tomin E, Lane JM. Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am* 2000; 31: 389-398.
25. Akal Ü, Cambazoğlu M. Kistektomi, kronik enfeksiyon bölgelerinin küretajı ve apikal rezeksiyon operasyonları sonucunda oluşan kemik defektlerinde solventlerle dehidrate edilmiş spongiöz kemik çipslerinin kullanılması. *A.Ü. Diş Hek Fak Derg* 1995; 22: 103-108.
26. Kornblut AD, Stark TW, Vap JG, Fries HO. The role of autografts, homografts, heterografts, and alloplastik implants in reconstructive head and neck surgery. *Otolaryngologic Clin of North Am* 1982;15: 147-160.

27. Schuster JM, Avellino AM, Mann FA, Girouard AA, Grady MS, Newell DW, Winn HR, Chapman JR, Mirza SK. Use of structural allografts in spinal osteomyelitis: A review of 47 cases. *J Neurosurg* 2000; 93: 8-14.
28. Gazdag AR, Lane JM, Glaser D, Forster RA. Alternatives to autogenous bone graft: Efficacy and indications. *J Am Academy of Orthopaedic Surgeons* 1995; 3: 1-8.
29. Mellonig JT. Alveolar bone induction: Autografts and allografts. *Dental Clin of North Am* 1980; 4: 719-737.
30. Löfgren H, Johannsson V, Olsson T, Ryd L, Levander B. Rigid fusion after Cloward operation for cervical disc disease using autograft, allograft, or xenograft. *Spine* 2000; 25: 1908-1916.
31. Cornell CN. Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 591-598.
32. Kamakura S, Sasano Y, Hamma H, Suzuki O, Kagayama M, Motegi K. Implantation of octacalcium phosphate (OCP) in rat skull defects enhances bone repair. *J Dent Res* 1999; 78: 1682-1687.
33. Sandhu HS, Greval HS, Parvataneni H. Bone grafting for spinal fusion. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 685-698.
34. Behairy Y, Jasty M. Bone grafts and bone substitutes in hip and knee surgery. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 661-671.
35. Ludwig SC, Boden SD. Osteoinductive bone graft substitutes for spinal fusion. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 635-645.
36. Tay BKB, Patel VV, Bradford DS. Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 615-623.

37. Klinge B, Alberius P, Isaksson S, Jönsson J. Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxylapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 241-249.
38. May PK, Lundgren S, Holmes RE. Maxillary sinus augmentation: Histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 857-862.
39. Fonseca RJ, Nelson JF, Clark PJ, Frost DE, Olson RAJ. Revascularization and healing of onlay particulate allogenic bone grafts in primates. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41: 153-162.
40. Marx RE, Kline SN, Johnson RP, Malinin TI, Matthews JG, Gambil V. The use of freeze-dried allogenic bone in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Surg* 1981; 39: 264-274.
41. Burchardt H. Biology of bone transplantation. *Orthop Clin North Am* 1987; 18: 187-196.
42. Grimes EW. A use of freeze-dried bone in endodontics. *J Endodontics* 1994; 20: 355-356.
43. Shors EC. Coralline bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 599-613.
44. Petri III WH. Evaluation of antibiotic supplemented bone allograft in a rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 392-396.
45. Hosny M, Sharawy M. Osteoinduction in rhesus monkeys using demineralized bone powder allografts. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 837-844.
46. Pinholt EM, Solheim E, Bang G, Sudmann E. Bone induction by composites of bioresorbable carriers and demineralized bone in rats: A comparative study of

- fibrin collagen paste, fibrin sealant and polyorthoester with gentamycin. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 1300-1304.
47. Friedlander GE, Strong DM, Sell KW. Studies on the antigenicity of bone. *J Bone and Joint Surgery* 1976; 58; 6: 854-858.
48. Langer F, Czitrom A, Pritzker KP, Gross AE. The immunogenicity of fresh and frozen allogeneic bone. *J Bone and Joint Surgery* 1975; 57: 216-220.
49. Güngörmüş M. Tavşanlarda Oluşturulan Kemik Defektlerinin İyileşmesi Üzerine Heterolog Tip I Kollajenin Etkisinin Histopatolojik ve Radyolojik Olarak İncelenmesi. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi. Erzurum, 1996.
50. Heiple KG, Goldberg UM, Powell AE, Bos GD, Zika JM. Biology of cancellous bone grafts. *Orthop Clin North Am* 1987; 18: 179-185.
51. Batista EL, Novaes AB, Simonpietri JJ, Batista FC. Use of bovine derived anorganic bone associated with guided tissue regeneration in intrabony defects six-month evaluation at re-entry. *J Periodontol* 1999; 70: 9: 1000-1007.
52. Hanson LJ, Donovan MG, Hellstein JW, Dickerson NC. Experimental evaluation of expanded polytetrafluorethylene for reconstruction of orbital floor defects. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 1050-1055.
53. Machtei EE, Peled M, Aizenbud D, Laufer D. Guided bone regeneration for the treatment of cleft palate defects: A report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 604-608.
54. Gotfredsen K, Nimb L, Buser D, Hansen EH. Evaluation of guided bone generation around implants placed into fresh extraction sockets: An experimental study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 879-884.

55. Majaoub Z, Berengo M, Giardino R, Aldini NN, Cordioli G. Role of intramarrow penetration in osseous repair: A pilot study in the rabbit calvaria. *J Periodontol* 1999; 70: 1501-1510.
56. Narang R, Wells H, Laskin DM. Experimental osteogenesis with demineralized allogenic bone matrix in extraskeletal sites. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40; 3: 133-141.
57. Tauro JC, Parsons JR, Ricci J, Alexander H. Comparison of bovine collagen xenografts to autografts in the rabbit. *Clin Orthopaedics and Related Research* 1991; 266: 271-284.
58. Kutlu H. Tutoplast kemik greftlerinin hazırlanması aşamaları ve standartları. www.batisaglik.com.tr adresinden alınmıştır. Mayıs, 2001.
59. Harrel SK, Nunn ME, Belling CM. Long-term results of minimally invasive surgical approach for bone grafting. *J Periodontol* 1999; 70: 1558-1563.
60. Gauthier O, Boix D, Grimandi G, Aguado E, Bouler JM, Weiss P, Daculsi G. A new injectable calcium phosphate biomaterial for immediate bone filling of extraction sockets: A preliminary study in dogs. *J Periodontol* 1999; 70: 375-383.
61. Gauthier O, Boix D, Grimandi G, Aguado E, Bouler JM, Weiss P, Daculsi G. A new injectable calcium phosphate biomaterial for immediate bone filling of extraction sockets: A preliminary study in dogs. *J Periodontol* 1999; 70: 375-383.