



**SİNÜS TABANI YÜKSELTİLMESİ UYGULAMASINDA DEMİNERALİZE KEMİK
MATRİKSİ VE KOLLAJENİZE HETEROLOG KEMİK GREFTİNİN TEK BAŞINA VE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN İLE BİRLİKTE KULLANIMININ KEMİK
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

Elif PEKER

DOKTORA TEZİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ARALIK 2014

Dt. Elif PEKER tarafından hazırlanan "Sinüs Tabanı Yükseltilmesi Uygulamasında Demineralize Kemik Matriksi ve KollajenizeHeterolog Kemik Greftinin Tek Başına ve Trombositten Zengin Fibrin ile Birlikte Kullanımının Kemik İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. İnci Rana KARACA

Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Başkan: Prof. Dr. İnci Rana KARACA

Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye: Prof. Dr. Sedat ÇETİNER

Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye: Yrd. Doç. Dr. Benay YILDIRIM

Oral Patoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

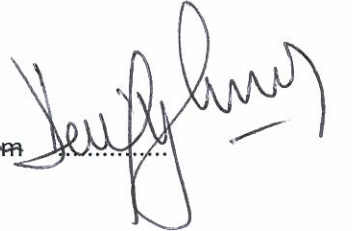
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye: Prof. Dr. Derviş YILMAZ

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye: Prof. Dr. Nuray ER

Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Tez Savunma Tarihi: 19/12/2014

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Dt. Elif PEKER



19/12/2014

SİNÜS TABANI YÜKSELTİLMESİ UYGULAMASINDA DEMİNERALİZE KEMİK MATRİKSİ VE KOLLAJENİZE HETEROLOG KEMİK GREFTİNİN TEK BAŞINA VE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN İLE BİRLİKTE KULLANIMININ KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

(Doktora Tezi)

Elif PEKER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2014

ÖZET

Maksiller posterior bölgenin dental implantlar ile restorasyonu, bazı anatomik kısıtlamalar nedeniyle zor olmaktadır. Uygulanacak dental implantlar için yeterli kemik yüksekliğinin sağlanması açısından maksiller sinüs tabanı yükseltilmesinin bu bölge için uygun bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmanın amacı, maksiller sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında demineralize kemik matriksi ve kollajenize heterolog kemik greftinin tek başına ve trombositten zengin fibrin ile birlikte kullanımının kemik iyileşmesi üzerine etkilerini histolojik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirmektir. Bu çalışmada 36 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Tavşanlarda bilateral sinüs tabanı yükseltilmesi yapılarak oluşturulan 72 adet defekt, defektlerin doldurulduğu malzemelere göre; demineralize kemik matriksi (DBM), DBM ile trombositten zengin fibrin (PRF) kombinasyonu, kollajenize heterolog kemik grefti (CHBG) ve CHBG ile PRF kombinasyonu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Operasyon sonrası dönemde tavşanlar, 2., 4. ve 8.haftaların sonunda sakrifiye edilmiştir. Elde edilen örnekler histolojik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda kullanılan tüm materyallerin biyouyumlu olduğu belirlenmiştir. 2.haftada PRF’li çalışma gruplarında inflamasyonun daha yoğun olduğu gözlenmiştir. DBM’li gruplarda CHBG’li gruplara göre daha yoğun izlenen inflamasyon, 2.haftadan itibaren azalmıştır. DBM partikülleri çalışma süresi boyunca rezorbe olmuş ve kalan DBM partikül miktarı 2.haftadan 8.haftaya azalmıştır. CHBG partikül miktarı ise 4.haftaya kadar azalmış, bu haftadan itibaren sabit kalmıştır. Tüm gruplarda 2.haftada yeni kemik oluşumunun başladığı, ilerleyen haftalarda da bu oluşumun arttığı görülmüştür. 2.haftada CHBG ile kombine PRF’nin kullanıldığı gruptaki osteoblastik proliferasyonun sadece CHBG’nin kullanıldığı gruba göre daha fazla olduğu izlenmiştir. Çalışma süresinin sonunda en fazla kemik oluşumu, DBM ve DBM ile kombine PRF’nin kullanıldığı gruplarda meydana gelmiştir. PRF’nin kullanılan greft materyalleri üzerine kemik iyileşmesi açısından etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak CHBG ile birlikte kullanılmasının erken dönem kemik iyileşmesi üzerine pozitif bir etkisi olabileceği görülmüştür.

Bilim kodu : 1003

Anahtar kelimeler : Sinüs tabanı yükseltilmesi, trombositten zengin fibrin, demineralize kemik matriksi, kollajenize heterolog kemik grefti, kemik iyileşmesi

Sayfa adedi : 128

Danışman : Prof. Dr. İnci Rana KARACA

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF DEMINERALIZED BONE MATRIX
AND COLLAGENATED HETEROLOGOUS BONE GRAFTS USED ALONE OR IN COMBINATION
WITH PLATELET RICH FIBRIN ON BONE HEALING IN SINUS FLOOR AUGMENTATION

(Ph. D. Thesis)

Elif PEKER

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

December 2014

ABSTRACT

Restoration of the edentulous posterior maxilla with dental implants is difficult due to some anatomical limitations. Maxillary sinus augmentation has been proposed as an appropriate treatment option for providing adequate bone height for dental implant placement in posterior maxilla. The aim of the present study was histologic, histomorphometric and immunohistochemical evaluation of the effectiveness of demineralized bone matrix and collagenated heterologous bone grafts used alone or in combination with platelet rich fibrin on bone healing in sinus floor augmentation. In this study 36 New Zealand rabbits were used. 72 bone defects were obtained by performing bilateral sinus floor augmentation and they divided into 4 groups according to the grafting materials employed: demineralized bone matrix (DBM), platelet rich fibrin (PRF) combined with DBM, collagenated heterologous bone graft (CHBG) and PRF combined with CHBG groups. The rabbits were sacrificed at 2,4 and 8 weeks after surgery. All samples were evaluated by histological, histomorphometrical and immunohistochemical examinations. According to these examinations, all materials were biocompatible. Inflammation was observed to be more intense in PRF used study groups at the 2nd week. Inflammation degree was higher in DBM groups than CHBG groups and it decreased beginning from the 2nd week. DBM particles were resorbed during the study period and the amount of DBM particles decreased from 2 to 8 weeks. The amount of CHBG particles decreased from 2 to 4 weeks and remained stable in the next 4 weeks. New bone formation was started by the 2nd week and increased from 2 to 8 weeks in all groups. Osteoblastic proliferation was observed to be higher in CHBG combined with PRF group than CHBG-only group at the 2nd week. More bone formation occurred in the DBM-only and DBM combined with PRF groups at the end of the study period. The effect of PRF on graft materials used for bone healing was not statistically significant but it was thought to be a positive influence on early bone healing when it is used together with CHBG.

Science Code : 1003

Key Words : Sinus floor augmentation, platelet rich fibrin, demineralized bone matrix, collagenated heterologous bone graft, bone healing

Page Number : 128

Supervisor : Prof. Dr. İnci Rana KARACA

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerlerini örnek almaya çalıştığım, her konuda her zaman yanımda olan ve ayrıca tecrübelerini aktarırken sonsuz hoşgörü ve sabır gösteren değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. İnci Rana KARACA'ya,

Tez çalışmam esnasında önerileri ve bilimsel desteği ile bana yardımcı olan Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji A.D. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Benay YILDIRIM'a,

Tez çalışma sürecimin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile desteğini esirgemedi bana yardımcı olan Oral Patoloji A.D. Öğretim Üyesi Dr. Emre BARIŞ'a,

Doktora eğitimim boyunca bütün bilgi birikimlerini benimle paylaşan Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D. Öğretim Üyelerine,

Destek ve sevgilerini benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olan tüm değerli arkadaşlarıma ve Gazi Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D. asistanlarına,

Tez çalışmamın aşamalarında bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm GÜDAM veteriner hekimlerine ve çalışanlarına, tezimin oluşmasına maddi olarak destek veren Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri ve Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı Koordinatörlüğüne,

Ayrıca hayatım boyunca bana her konuda destek olan, karşılıksız sevgileri, sonsuz hoşgörü, sabır ve emekleriyle beni bugünlere getiren sevgili annem Süheyla PEKER, babam Mehmet PEKER, ablam Afife Esra ERDOĞAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xiii
KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kemik Dokusu	3
2.1.1. Kemik dokusu hücreleri.....	3
2.1.2. Kemik matriksi.....	4
2.1.3. Kemik tipleri	5
2.1.4. Kemik Yapımı (Osteogenezis)	5
2.1.5. Kemiğin şekillenme ve yeniden şekillenmesi (modeling ve remodeling safhaları)	6
2.1.6. Kemik iyileşmesi	6
2.2. Maksiller Sinüs.....	12
2.2.1. Maksiller sinüsün embriyolojisi.....	12
2.2.2. Maksiller sinüs anatomisi	13
2.2.3. Maksiller sinüsün fizyolojisi.....	15
2.2.4. Maksiller sinüsün histolojisi	16
2.3. Posterior Maksillada Oluşan Anatomik Değişiklikler.....	16
2.4. Maksiller Kemiğin Sınıflandırılması	17
2.5. Dişsiz Posterior Maksillanın Dental İmplantlar ile Rehabilitasyonu.....	18
2.6. Sinüs Tabanı Yükseltilmesi Uygulamaları	19
2.6.1. Endikasyonlar	19

2.6.2. Kontrendikasyonlar	20
2.6.3. Sinüs tabanı yükseltilmesinde cerrahi yaklaşımlar	21
2.6.4. Sinüs tabanı yükseltilmesi komplikasyonları.....	22
2.7. Sinüs Tabanı Yükseltilmesinde Kullanılan Biyomateryaller	23
2.7.1. Greft materyalleri.....	24
2.7.2. Bariyer membranlar	31
2.7.3. Trombosit konsantreleri.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Deneysel Çalışma ve Kontrol Grupları.....	40
3.2. Trombositten Zengin Fibrin'in Elde Edilmesi	42
3.3. Cerrahi Protokol	43
3.4. Histolojik ve Histomorfometrik Yöntem	46
3.4.1. İmmünohistokimyasal yöntem	47
3.5. İstatistiksel Yöntem.	48
4. BULGULAR.....	51
4.1. Histolojik Bulgular	51
4.2. Yeni Oluşan Kemik Dokunun Değerlendirilmesi.....	63
4.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	66
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇ.....	89
KAYNAKLAR	91
EKLER.....	107
EK-1 Etik Kurul Onayı.....	108
ÖZGEÇMİŞ	109

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Maksiller sinüsün beslenmesi ve innervasyonu.....	15
Çizelge 2.2. Kemik hacminin sınıflaması ve tedavi seçenekleri.....	18
Çizelge 2.3. Sinüs tabanı yükseltilmesi komplikasyonları.....	23
Çizelge 3.1. Değişkenler arası ilişkinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	49
Çizelge 4.1. Trombositten zengin fibrin uygulanan grupların değerlendirilmesi	64
Çizelge 4.2. Grupların kullanılan greft materyaline göre değerlendirilmesi	65
Çizelge 4.3. Grupların BMP1(+) hücre yüzdesi açısından değerlendirilmesi.....	66
Çizelge 4.4. Yeni kemik alanı yüzdesi ile BMP1(+) hücre yüzdesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	70

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kemik yoğunluğu sınıflaması	17
Şekil 2.2. Misch'in kemik sınıflaması.....	18
Şekil 2.3. Trombositten zengin fibrinin elde edilmesi	35
Şekil 4.1. Grupların yeni kemik oluşum alanı yüzdelerinin karşılaştırılması.....	63
Şekil 4.2. Grupların kalan greft alanı yüzdelerinin karşılaştırılması.....	63
Şekil 4.3. Çalışma ve kontrol gruplarının BMP1(+) hücre yüzdelerinin karşılaştırılması	70

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Demineralize kemik matriksi.....	40
Resim 3.2. Kollajenize heterolog kemik grefti	40
Resim 3.3. Rezorbe olabilen kollajen membran	40
Resim 3.4. Trombositten zengin fibrinin elde edilme aşamaları	43
Resim 3.5. Tavşan sinüslerinde lateral pencere açılması ve sinüs mukozası	44
Resim 3.6. Çalışma gruplarında kullanılan materyaller ve sinüse yerleştirilmiş halleri...	45
Resim 3.7. Defektlerin ve yara bölgesinin primer olarak kapatılması	45
Resim 4.1. A ₂ grubuna ait histolojik kesitler	51
Resim 4.2. A ₄ grubuna ait histolojik kesitler	52
Resim 4.3. A ₈ grubuna ait histolojik kesitler	53
Resim 4.4. B ₂ grubuna ait histolojik kesitler	54
Resim 4.5. B ₄ grubuna ait histolojik kesitler	55
Resim 4.6. B ₈ grubuna ait histolojik kesitler	56
Resim 4.7. C ₂ grubuna ait histolojik kesitler	57
Resim 4.8. C ₄ grubuna ait histolojik kesitler	58
Resim 4.9. C ₈ grubuna ait histolojik kesitler	59
Resim 4.10.D ₂ grubuna ait histolojik kesitler	60
Resim 4.11.D ₄ grubuna ait histolojik kesitler	61
Resim 4.12.D ₈ grubuna ait histolojik kesitler	62
Resim 4.13.Grupların 2.haftadaki immünohistokimyasal değerlendirmesi	67
Resim 4.14.Grupların 4.haftadaki immünohistokimyasal değerlendirmesi	68
Resim 4.15.Grupların 8.haftadaki immünohistokimyasal değerlendirmesi	69

KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Kalsiyum hidroksiapatit
BMP	Kemik morfojenik proteini
BMP1	Kemik morfojenik proteini1
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
PDGF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
bFGF	Bazik fibroblast büyüme faktörü
TGF	Dönüştürücü büyüme faktörü
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
EGF	Epidermal büyüme faktörü
TNF-α	Tümör nekroze edici faktör alfa
DBM	Demineralize kemik matriksi
FDBA	Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DFDBA	Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
CHBG	Kollajenize heterolog kemik grefti
α-TCP	Alfa-trikalsiyum fosfat
β-TCP	Beta-trikalsiyum fosfat
HA	Hidroksiapatit
PTFE	Politetrafloroetilen
PRP	Trombositten zengin plazma
PRF	Trombositten zengin fibrin
IL-1	İnterlökin-1
IL-1β	İnterlökin-1beta
IL-6	İnterlökin-6
IL-4	İnterlökin-4
rpm	Dakikadaki devir sayısı
mm	Milimetre

Kısaltmalar	Açıklama
ml	Mililitre
µm	Mikrometre
HE	Hematoksilen-eozin
TBS	<i>Tris buffered solution</i>
pH	Hidrojenin Gücü (asit-baz derecesini ifade eden birim)
DAB	3-3' diaminobenzidin tetrahidroklorit solüsyonu
A grubu	Demineralize kemik matriksi grubu
A₂,A₄,A₈	Demineralize kemik matriksi grubunun sakrifikasyon sürelerine göre alt grupları
B grubu	Demineralize kemik matriksi ile trombositlen zengin fibrin kombinasyon grubu
B₂,B₄,B₈	Demineralize kemik matriksi ile trombositlen zengin fibrin kombinasyon grubunun sakrifikasyon sürelerine göre alt grupları
C grubu	Kollajenize heterolog kemik grefti grubu
C₂,C₄,C₈	Kollajenize heterolog kemik grefti grubunun sakrifikasyon sürelerine göre alt grupları
D grubu	Kollajenize heterolog kemik grefti ile trombositlen zengin fibrin kombinasyon grubu
D₂,D₄,D₈	Kollajenize heterolog kemik grefti ile trombositlen zengin fibrin kombinasyon grubunun sakrifikasyon sürelerine göre alt grupları
P	P değeri
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
YD	Yumuşak doku
G	Graft partikülü
İNF	İnflamasyon
YK	Yeni kemik dokusu
SK	Sinüs kavitesi
KK	Konak kemik

1. GİRİŞ

Dental implantlar, dişsiz alanların protetik desteği olarak görev yapan bir tedavi seçeneğidir ve başarıyla kullanılmaktadır. Ancak maksiller posterior bölgenin implant tedavisi ile restorasyonu, uzun süreli dişsizlik durumunun meydana getirdiği maksiller sinüs pnömatizasyonu ve bu bölgede mevcut olan düşük kalitedeki alveoler kemiğin neden olduğu anatomik sınırlamalar nedeniyle zor olmaktadır [1, 2].

Maksiller sinüs tabanı yükseltilmesi uygulaması, bu bölgedeki vertikal kemik miktarını arttırmayı sağlayan cerrahi bir prosedürdür ve sonrasında uygun uzunluktaki implantların yerleşimi ile birlikte sıklıkla kullanılmaktadır[3-5]. Bu prosedürde kullanılacak olan kemik greft materyalinin seçimi günümüzde halen tartışmalı olan bir konudur. Bu amaçla bugüne kadar birçok biyomateriyal kullanılmıştır[6]. Bunlar arasında, osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif kapasiteye sahip olan otojen greftler başarılı klinik sonuçları nedeniyle ilk tercih edilen materyallerdir[1, 7-9]. Ancak otojen greftlerin; kısıtlı miktarda elde edilebilmesi nedeniyle büyük hacimdeki ihtiyaçlara cevap verememesi, iki ayrı operasyon sahası oluşumu nedeniyle operasyon sonrası daha uzun iyileşme dönemi, enfeksiyon riski ve donör saha morbiditesi gibi dezavantajları da mevcuttur[10, 11]. Bu dezavantajları nedeniyle otojen kemik greftlerinin yerine allojenik, heterojenik ya da sentetik materyaller kullanılması gündeme gelmiştir. Literatürdeki bazı çalışmalarda, sinüs tabanı yükseltilmesinde kullanılan kemik greft materyallerinin otojen kemik greftlerinden daha olumlu sonuçlar verdiği belirtilmiştir[12-15].

Kemik greft materyallerinden özellikle en çok üzerinde çalışılan grup olan heterogreftlerin son yıllarda piyasaya sürülen bir formu olan kollajenize heterolog kemik greftlerin (collagenated heterologous bone graft; CHBG), yüksek yeniden şekillenme hızı ile kemiğe iyi derecede entegre olması nedeniyle sinüs tabanı yükseltilmesinde başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir[16-21].

Kortikal kemiğin dekalsifikasyonu yoluyla üretilen demineralize kemik matriksi (demineralized bone matrix; DBM) ise, içerdiği trabeküler kollajen yapısı ile standart mineralize allogreftlere göre daha osteokondüktif ve osteoindüktif olabilmektedir[22-24].

Sinüs tabanı yükseltilmesinde kemik oluşumunun indüklenmesine etkisi olan büyüme faktörlerinin tek başlarına ya da greft materyallerine ek olarak kullanıldığı bilinmektedir. Büyüme faktörleri hücre proliferasyonunda, farklılaşmasında, kemotaksisinde ve hücrelerarası matriks sentezinde rol oynayarak kemik rejenerasyonunu daha hızlı hale getirmektedir[25, 26]. Bu amaçla Choukroun ve arkadaşları tarafından 2001 yılında geliştirilen trombositten zengin fibrin (platelet rich fibrin; PRF), kandan elde edilen, lökosit, trombosit ve büyüme faktörleri içeren, immün cevabı düzenleyip, yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilen otolog bir fibrin matrikstir[27-29]. Yapılan literatür taramasında sinüs tabanı yükseltilmesinde PRF'nin yeni kemik oluşumuna ve kemik greft materyalleri üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sınırlı olduğu görülmüştür[30-33].

Alanımızdaki bu eksikliği giderebileceği düşüncesiyle planlanan bu çalışmada DBM ve CHBG biyomateryalleri tek başlarına ve PRF ile birlikte sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamasında kullanılarak kemik iyileşmesine olan etkilerinin deneysel olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Kemik dokusu; ağırlığının %67'sini kalsiyum hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristallerinin, %28'ini tip I kollajenin, % 5'ini kemik sialoproteini, osteokalsin, osteonektin, osteopontin ve proteoglikanlar (büyüme faktörleri ve serum proteinleri) gibi yapısal matriks proteinlerinin oluşturduğu mineralize bir bağ dokusudur[3, 34]. Kemik dokusunun mineralize organik matriksten oluşan bifazik yapısı, kemiğe ideal sertliği, esnekliği ve gerilme direncini sağlamaktadır[3, 35].

Kemik dokunun 3 ana fonksiyonu vardır: metabolik, mekanik ve hematopoetik. Kalsiyum, fosfat ve diğer iyonlar için rezervuar görevi görmesi metabolik fonksiyonunu, önemli organları koruması ve kas aktivitesi için kaldıraç görevi görmesi mekanik fonksiyonunu, içinde bulundurduğu kemik iliği ile hematopoetik dokunun üretiminde görevli olması da hematopoetik fonksiyonunu açıklamaktadır[3, 35, 36].

2.1.1. Kemik dokusu hücreleri

Kemik dokusunda her biri kendine özel fonksiyona sahip iki hücre kökeni mevcuttur. Bunlar kemiği üreten ve idamesini sağlayan “osteojenik” hücreler ve kemiği rezorbe eden “osteoklast” hücreleridir. Osteojenik hücreler; osteoprogenitörler, osteoblastlar, osteositler ve kemik yüzey hücreleri gibi farklı morfolojilere sahip hücrelerdir[34].

Osteojenik Hücreler

Osteoblastlar, kemik formasyonundan sorumlu esas hücrelerdir. Osteoid adı verilen ve kollajenden oluşan organik ekstrasellüler matriks bileşenlerini sentezler ve matriks mineralizasyonunu kontrol ederler[3, 35]. Bu hücrelerin bir kısmı, kemik yüzeyini kaplayan ve herhangi bir sentetik aktivitesi bulunmayan yassı şekilli kemik yüzey hücrelerine dönüşürken, bir diğer kısım mineralize kemik matriksi içerisinde hapsolmuş ancak diğer kemik hücreleri ile iletişimde olan yıldız şekilli osteositlere dönüşmektedir. Osteoblastların göç edebilme ya da çoğalma özellikleri olmayışından dolayı, belirli bir bölgede kemik

oluşumunun sağlanabilmesi için farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin (osteoprogenitör hücreler) göç edip osteoblast oluşturmak için çoğalmaları gerekmektedir[3]. Osteoblastların gelişimi ve farklılaşması, kemik morfojenik proteini/proteinleri (bone morphogenetic protein/proteins; BMP), insülin benzeri büyüme faktörü/faktörleri (insülin-like growth factor/factors; IGF), trombosit kökenli büyüme faktörü (platelet-derived growth factor; PDGF), fibroblast büyüme faktörü/faktörleri (fibroblast growth factor/factors; FGF) gibi osteoindüktif büyüme faktörlerinin salınımına bağlıdır[34, 36].

Kemik yüzey hücreleri (*Bone lining cells*)

Kemik yüzey hücreleri, yeniden şekillenme göstermeyen kemik yüzeyinde ince bir tabaka halinde uzanan ve daha çok yetişkin kemik dokusunda görülen hücrelerdir. Bu hücreler çoğalıp osteojenik hücrelere farklılaşabilir, kemik rezorpsiyonunun ve yeniden şekillenmesini başlatan sinyal mekanizmasının yayılmasını sağlar[37].

Osteoklastlar

Osteoklastlar, hematopoetik prekürsör hücrelerden oluşan çok çekirdekli hücrelerdir ve tipik olarak “*Howship* laküna” adı verilen kemik yüzeyinde oluşturdukları rezorpsiyon bölgelerinde bulunurlar. Kemik oluşumu, osteoklastlar tarafından başlatılıp sürdürülen kemik rezorpsiyonuna bağlı bir aktivitedir[3, 34, 35].

2.1.2. Kemik matriksi

Kalsifiye kemiğin %25’ini organik matriks, %5’ini su ve %70’ini inorganik matriks oluşturmaktadır[38].

Organik matriks

Organik kemik matriksinin %90’ı tip I kollajenden oluşmaktadır ve inorganik matrikse yapı iskeleti sağlamaktadır. Geriye kalan %10’unu ise kollajen olmayan proteinler ve küçük proteoglikanlar oluşturmaktadır. Kollajen olmayan proteinler kemik yapım ve yıkım evresinde gerçekleşen kemik matriks mineralizasyonunda, hücre adezyonunda ve kemik

hücre aktivitelerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Organik matriksin döngüsünde rol oynayan matriks metalloproteinazlar ve osteoklast formasyonunun düzenleyicileri olan büyüme faktörleri ve kemokinler de organik matrikste bulunmaktadır[36, 38, 39].

İnorganik matriks

İnorganik matriks ağırlıklı olarak kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden oluşur. Aynı zamanda kalsiyum fosfat içerir ve kemik kalsiyum miktarının %99'unu oluşturur[38, 39].

2.1.3. Kemik tipleri

Kemik dokusu mikroskobik olarak iki ayrı fenotipten oluşmaktadır: primer (olgunlaşmamış ya da *woven*) ve sekonder (olgunlaşmış ya da *lamellar*) kemik [38, 39].

Primer kemik, embriyonik ve fetal gelişime özgüdür ancak sağlıklı yetişkin iskeletindeki ligament ve tendonlarda, osteojenik tümör ve metastaz oluşumu gibi bazı patolojik durumlarda ya da kırık iyileşmesinde geçici olarak oluşan ve birkaç hafta içerisinde sekonder kemikle yer değiştiren kallus formasyonunda da yer almaktadır. Yapısal olarak, irregüler ve organize olmayan kollajen liflere ve osteosit dağılımına sahiptir. Mekanik stimülasyon, primer kemiğin hızlıca çoğalmasına ve yoğun sekonder kemiğe dönüşmesine neden olmaktadır[35, 38, 39].

Sekonder kemik hem kortikal hem de trabeküler kemikte bulunmaktadır[39]. Bu kemiğin yapısal alt birimi olan lameller, trabeküler kemikte trabeküllere paralel seyrederken, kortikal kemikte osteonlar içinde yer alır. Merkezinde kan damarı taşıyan osteonlar, primer ve sekonder osteon olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer osteon, primer kemik konsolidasyonunda görülürken, "Havers kanalları" olarak da bilinen sekonder osteon mevcut kemiğin rezorpsiyonunda yer almaktadır [38].

2.1.4. Kemik Yapımı (Osteogenezis)

Kemik dokunun morfogenezisi sırasında iki farklı kemik oluşum mekanizması görülmektedir[38, 39].

Mezenşimal hücrelerin direkt olarak osteoblastlara farklılaşması ve kemik oluşturmaları ile meydana gelen membranöz ya da intramembranöz kemikleşme, kafa iskeleti gelişiminde, aynı zamanda maksilla ile mandibula morfogenezinde ve kırık iyileşmesinde görülmektedir[38].

Mezenşimal hücrelerin kırıkta benzeri matriks sentezlemesi sonucu kondrositlere farklılaşması durumunda, oluşacak kemik dokusunun taslağı meydana gelir, bu kemik oluşum sürecine endokondral kemikleşme denir. Bu süreçte kondrositler proliferasyon, olgunlaşma ve apoptozisi içeren aşamalardan geçerken bölgeye gelen osteoblastlar tarafından salgılanan matriksin yerini kemik dokusu alır[38, 39]. Uzun kemiklerin oluşumunda ve kırık iyileşmesinde bu tür kemikleşme görülmektedir[39].

2.1.5. Kemiğin şekillenme ve yeniden şekillenmesi (*modeling ve remodeling* safhaları)

Kemik dokusu meydana geldiğinde, yeni oluşan mineralize doku rezorpsiyon ve apozisyon süreci ile yenilenip yeniden şekillenir[3, 38, 39].

Şekillenme safhası, rezorpsiyon olmaksızın başlangıç kemik yapısındaki değişim sürecidir ve mekanik yükleme gibi dış faktörler bu safhayı başlatabilmektedir. Bunun tipik örneği, uzun kemiklerin uzunlamasına büyüme evresinde görülmektedir[3, 38] .

Diğer taraftan yeniden şekillenme safhası, kemik dokunun yapısı bozulmadan osteoklastik rezorpsiyonu takiben osteoblastik aktivite ile dokuda meydana gelen değişimdir[3, 38]. Kemik oluşumu ve eski kemik dokusunun yeni kemik dokusuyla değişimi esnasında yeniden şekillenme safhası önemlidir[38, 39]. Kemik oluşumunda bu safha, sadece ölü ya da hasarlı dokunun tamirini değil, düşük yükleme dayanıklılığı kapasitesine sahip primer kemiğin yerini, yükleme dayanıklılığı fazla olan sekonder kemiğin almasını ve metabolik ya da beslenme ile ilgili değişimlere cevabı da sağlamaktadır.[3, 38]

2.1.6. Kemik iyileşmesi

Hasarlı dokunun iyileşmesi, genellikle orijinal dokudan farklı morfoloji ve fonksiyona sahip bir dokunun oluşumuna neden olur. Bu tipteki iyileşmeye tamir denir. Doku

rejenerasyonu, morfoloji ve fonksiyonun tamamen restorasyonu ile meydana gelen iyileşmedir[3].

Kemik dokunun iyileşmesi, yaralanmanın doğasına bağlı olarak tamir ile rejenerasyon fenomeninin her ikisini de içermektedir. Bu iyileşme, primer kemik iyileşmesi ve sekonder kemik iyileşmesi olarak iki ana grupta incelenir[3].

Primer kemik iyileşmesi

Primer kemik iyileşmesi, tamamen stabilize bir kırık (yeşil ağaç kırığı) örneğindeki gibi kortikal teması olan kırıklarda veya fragmanların direkt kortikal temas olacak şekilde anatomik redüksiyonu sağlandığında gerçekleşen iyileşmedir [3, 39]. Bu tür iyileşmede fragmanlar arasında kesin stabilite sağlandıktan sonra kallus formasyonu olmaksızın kemik doku yeniden şekillenerek iyileşmektedir[39].

Sekonder kemik iyileşmesi

Sekonder kemik iyileşmesi, fragmanlar arasında stabilite sağlanamadığında ya da segmental bir kırık olduğunda kemik dokusunun kallus formasyonu ve tamir mekanizması ile iyileşmesidir. Bu iyileşme; inflamasyon evresi, proliferatif evre, olgunlaşma ve yeniden şekillenme evresi olarak 4 evrede gerçekleşir: İnflamasyon ya da granülasyon evresi, proliferatif evre, olgunlaşma ya da şekillenme evresi ve yeniden şekillenme evresi[40].

İnflamasyon ya da granülasyon evresi

Travmanın hemen sonrasında kemikten ve yumuşak dokudan gelen kanama, hematoma ve fibröz bir kan pıhtısının oluşumuna neden olarak, aktive olmuş trombositlerin, fibronektin, PDGF ve dönüştürücü büyüme faktörü (transforming growth factor; TGF) gibi birçok büyüme faktörünün salınmasına yol açar. İnflamatuar hücrelerin salınımı ve ardından sitokin kaskadıyla devam eden bu evre, kırık bölgesine fibroblastlar, endotelial hücreler ve osteoblastlar gibi tamir hücrelerinin gelmesi ile sonlanır[40, 41].

Proliferatif evre (Yumuşak kallus oluşumu)

İyileşmenin birinci gününden 7-10. güne kadar olan bu evre, kıkırdak dokuyu da içeren bağ dokusu ve yeni kapiller oluşumu (anjiyogenez) ile karakterizedir[40, 41].

Olgunlaşma ya da şekillenme evresi (Sert kallus oluşumu)

Bu evre, iyileşmenin 2.haftasının ortalarında direkt olarak mezenşimal dokudan (intramembranöz yolla) ya da kıkırdak dokudan (endokondral yolla) primer kemik oluşumu gerçekleşmektedir. Osteoblastların hızlıca oluşturduğu primer kemik, düzensiz yapıda olup, mekanik olarak zayıftır[40, 41].

Yeniden şekillenme evresi

Bu evrede, primer kemik sırasıyla osteoklastik kemik rezorpsiyonu ve osteoblastik kemik formasyonu ile daha sert olan sekonder kemiğe dönüşmektedir[40, 41].

Kemik iyileşmesinin regülasyonu

Kemik iyileşmesi, mezenşimal hücrelerin sistemik ve lokal faktörlere; çoğalarak, farklılaşarak ve hücreler arası matriksi sentezleyerek cevap verdiği olaylar zinciriyle gerçekleşir. Kemik oluşturan bu hücrelerin aktivitelerinin regülasyonunda büyüme faktörleri ve sitokinler rol oynamaktadır. BMP'ler, dönüştürücü büyüme faktörü- β (transforming growth factor; TGF- β), PDGF, IGF'ler, FGF'ler, ve vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endotelial growth factor; VEGF) en önemli büyüme faktörlerindendir. İntramembranöz kemikleşmeyi ve kıkırdak formasyonunu etkileyen bu büyüme faktörleri iyileşme süreci boyunca osteoblastlar ve kondrositlerde bulunmaktadır[40, 41].

Büyüme faktörleri, spesifik hücre yüzey reseptörlerini bağlayarak doku tamirinde rol oynayan ve önemli hücresel olayları düzenleyen doğal biyolojik mediatörlerdir. Her bir büyüme faktörünün etkisi, diğer büyüme faktörleri, enzimler ve bağlayıcı proteinleri içeren kompleks bir sistem aracılığıyla düzenlenir. Kemik matriksi, bu büyüme faktörleri ve

kemik morfojenik proteinleri açısından bir rezervuar görevi görür ve matriks metalloproteinazlar tarafından matriks rezorpsiyonu oluştuğunda bu büyüme faktörleri ve kemik morfojenik proteinleri aktive olurlar. Buna ek olarak, inflamatuvar süreç esnasında oluşan asidik çevre; mezenşimal hücrelerin kimyasal bağlanma, göç etme, çoğalma ve osteoblastlara farklılaşmasını asiste eden latent haldeki büyüme faktörlerinin aktivasyonuna neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yara iyileşmesinin farklı fazlarında birçok fonksiyonu olan farklı büyüme faktörleri ve diğer sitokinlerin tedavi amaçlı uygun kullanımını tanımlamak hedef nokta olmuştur[3, 41].

Dönüştürücü büyüme faktörü beta

Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), polipeptid yapıda çok fonksiyonlu bir sitokindir. Kemik matriksinde bulunan kemik yapıcı hücrelerin ürünüdür ve kemik yapıcı hücrelerde anabolik bir etki ortaya koymaktadır. Kemik rezorpsiyonu esnasındaki salınımında, osteoblastların çoğalmasını arttıran bir parakrin etki gösterirken kollajen, alkalın fosfataz ve osteoblastlarda osteopontin yapımının artışında otokrin bir etki göstermektedir. Aynı zamanda matriks yıkımını, osteoklastların regülasyonunda negatif yönde bir otokrin etki göstererek baskılamaktadır. TGF- β 'nın osteojenik hücre büyümesinde, gen transkripsiyonunun regülasyonunu içeren sinyal iletim yollarının kilit noktalarını aktive ederek direkt bir etki gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, kemik morfojenik proteinlerin osteoindüktif aktivitelerini de arttırabildiği gözlenmiştir[36, 41].

Trombosit kökenli büyüme faktörü

Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), trombositler, makrofajlar, monositler ve endotelial hücreler tarafından sentezlenen protein yapıda bir büyüme faktörüdür. PDGF, TGF- β uyarımına cevap olarak osteoblastlardan sentezlendiği için, kemik formasyonunda TGF- β 'nın anabolik etkilerine otokrin yolla aracılık etmektedir. Osteoblastlar da dahil olmak üzere, mezenşimal kaynaklı hücrelerin tümü için güçlü bir mitojen etki göstermektedir. Diğer biyolojik etkileri ise DNA sentezini, hücre çoğalmasını ve kollajen ile kollajen yapıda olmayan proteinlerin üretimini arttırmaktır[36, 41].

İnsülin benzeri büyüme faktörleri

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler), aminoasit dizisi olarak insüline oldukça benzeyen polipeptidlerdir. Osteoblastlar ve fibroblastlar gibi birçok hücre tipi tarafından sentezlenmekte ve IGF bağlayıcı proteinler ile kemik matriksinde depolanmaktadır. Kemik rezorpsiyonu esnasında, TGF- β ile birlikte osteoblastik aktivite ve yeni kemik oluşumunu arttırmak için bağlayıcı proteinlerinden ayrılırlar. Bununla birlikte, TGF- β 'nın IGF bağlayıcı protein sentezini baskılamasıyla ortamdaki IGF varlığı artmaktadır. IGF'ler, osteojenik hücre çoğalmasını ve bu hücrelerdeki kollajen, alkalın fosfataz, osteokalsin ve integrinlerin sentezini uyarırlar. IGF'ler, osteojenik hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını arttırması nedeniyle, TGF- β ile birlikte kemik oluşumunu, öncesinde meydana gelen osteoklastik rezorpsiyona bağlayan mekanizmanın önemli elemanları olarak değerlendirilirler[36, 41].

Fibroblast Büyüme Faktörleri

Fibroblast büyüme faktörleri (FGFs), polipeptit yapıdaki büyüme faktörlerinden olup, insanlarda en az 22 tane yapısal açıdan benzerlik gösteren üyesi mevcuttur. Bunlardan en çok bilinenleri, FGF-1 olarak da bilinen asidik FGF (aFGF) ve FGF-2 olarak da bilinen bazik FGF (bFGF)'dir[42]. bFGF, kemik morfojenik proteinleri ile birlikte mezenseşimal hücrelere etki ederek osteojenik ve kondrojenik etki göstermesi açısından önemlidir.

Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü

Bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF); fibroblast, osteoblast ve kondroblast gibi osteojenik hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını arttırırken, anjiyogenez ve endotelial hücre göçünü de uyarmaktadır. bFGF'nin osteojenik hücrelerdeki TGF- β salınımı arttırması nedeniyle, osteojenik etkisinin TGF- β aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir[36, 41].

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

Özellikle endotel hücrelere spesifik etkisi olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), glikoprotein yapıda bir büyüme faktörüdür. Mevcut lokal damarlardan gelişen anjiogeneziste, VEGF endotelial hücrelerin hem migrasyonunu hem proliferasyonunu

hem de motilitesini uyararak angiogenezi sağlar[25]. VEGF, yeni kemik oluşum sürecinde osteoprogenitörlerden ve hipertrofik kondrositlerden salınarak damarlanmayı sağlamakta ve kondrosit ile osteoblastların farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır[43-45].

Kemik Morfojenik Proteinleri

Kemik morfojenik proteinleri (BMP'ler) ve TGF- β , embriyonik gelişim ve kemik hücresi farklılaşmasında gerekli fonksiyonları icra eden morfojenik proteinler süperailisinin üyeleridir. BMP'ler kemik hücrelerinden olduğu gibi yumuşak dokulardan da fazla miktarda salınmaktadır. İlk olarak endokondral kemik oluşumundan sorumlu demineralize kemik matriksinin aktif bir bileşeni olarak keşfedilmiştir. Bu proteinler, kondrojenik ve osteojenik hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasının artışı sağlamaktadır. Osteoblastik hücreler, kemik morfojenik proteinlerine kollajen, osteokalsin ve kollajen yapıda olmayan diğer proteinlerin sentezinin artışı ile cevap vermektedir[36]. Aseptik kemik nekrozu, geç dönem kırık durumlarında ve diğer kritik defektler gibi durumlarda, kemik morfojenik proteinleri çevre dokuların doğal iyileşme yeteneğinin arttırmada anahtar rol oynamaktadır. Bu moleküller kemik oluşum kaskadındaki projenitör hücreleri hasarlı dokunun tamirine yönlendirmektedir. Bu durumun, ortamda önemli sayıda mezenşimal kök hücre varlığında etkili olduğu görülmüştür[46]. Kemik morfojenik proteinlerinin bugüne kadar, embriyonun oluşumu, iskeletsel oluşum, kan hücreleri ve sinir sistemi oluşumu gibi süreçlerde farklı fonksiyonlara sahip 20 adet üyesi tanımlanmıştır. BMP2,3,4,6 ve 7, kemik oluşumunu artırıcı etkiye sahipken, BMP1; TGF- β 'ya benzememesi nedeniyle diğer BMP'lerden farklıdır ve prokollajenin kollajen liflere dönüşümünü sağlayan prokollajen C-proteinazı ile özdeş olduğu gösterilmiştir[47].

Kemik morfojenik proteini1

BMP1, köken itibarıyla heparine benzerliğine bağlı olarak diğer BMP'lerle birlikte kemik dokudan izole edilmiştir ancak BMP ailesinin esas üyesi değildir. Hücrelerarası matriks oluşumu ve gelişiminde gerekli olan astasin/BMP1/tolloid-benzeri çinko metalloproteinaz ailesine aittir[48]. BMP1 gibi astasin metalloproteinaz ailesi üyeleri, fonksiyonel hücrelerarası matriks olgunlaşması için öncü maddeleri ve TGF- β , BMP2 ve BMP4 gibi

büyüme faktörlerini yönlendirerek morfogenezi düzenler[48, 49]. BMP1, fibriler tip I ve III kollajenin prokollajen öncülerinden C-propeptitlerinin yıkılmasında rol oynadığı görülmüştür. Bu süreç, olgun kollajen monomerlerin fibrillere dönüşmesinde gereklidir. Bu yüzden kemik oluşumunda BMP1'in temel etkisinin hücrelerarası matriks yapısında bulunan kollajen fibrillerin üretiminde olduğu öne sürülmüştür[50, 51]. Bunların dışında, BMP2 ve BMP4'ün inhibitörü olan "chordin"i inaktive ederek de kemikleşme sürecini potansiyel olarak etkilemektedir[52].

2.2. Maksiller Sinüs

Maksiller sinüs ilk olarak 1489'da Leonardo da Vinci tarafından tanımlanmış ve 1651'de Nathaniel Highmore'un "Corporis Humani Disquisito Anatomica" isimli kitabında yayınlanmıştır. Maksiller sinüs, maksiller kemik içinde bulunan, ilk olarak gelişen ve en büyük hacime sahip paranasal sinüstdür[1].

2.2.1. Maksiller sinüsün embriyolojisi

Paranasal sinüslerin oluşumu fetal hayatın erken dönemlerinde başlamaktadır. Sfenoid sinüs dışındaki bütün paranasal sinüsler gelişimlerine nazal mukoza içine cep oluşumu ile başlar ve nazal kapsülün dış kartilajına doğru gelişim gösterirler[53, 54]. Primer pnömatizasyon adı verilen bu süreci, epitelle çevrelenmiş bu ceplerin nazal çerçevenin iskeletsel yapılarına doğru gelişim gösterdiği sekonder pnömatizasyon evresi takip eder[53, 55].

Primer Pnömatizasyon

Maksiller sinüsün primer pnömatizasyonu fetal hayatın 65.-70. günleri arasında başlar ve genellikle nazal mukozanın tek bir tomurcuğu şeklindedir. Başlangıç gelişimi, yaklaşık olarak fetüs gelişiminin 3. ayında, ileride ostiumu oluşturacak bölgede yani etmoid infundibulumun inferolateralinde nazal mukoza içine girinti yapmasıyla meydana gelir[53, 54]. İnfundibulum ileride etmoid kemiği oluşturacak mukoza ile kaplı iki kıkırdak yapının (unsinat proses ve etmoid bulla) arasında kalan kör bir girintidir. Maksiller sinüs fetal hayatın 4. ayının geç evrelerine kadar nazal kapsülün iç kısmında ve etmoid

infundubulumun inferolateral yüzeyinde, sığ ve dikdörtgen biçimli bir girinti şeklinde gelişimine devam eder. Maksiller sinüsün etmoid infundubulumdan öne doğru çıkıntı yaparak oluşturduğu unsinat proses ve etmoid bulla, etmoid infundubulum ve nazal kavite arasındaki geçişin sınırlarını belirler. Bu gelişim süreci de, maksiller sinüsün drenajının orta meatusa ulaşmadan önce neden etmoid infundubulumdan geçtiğini açıklamaktadır[53].

Sekonder Pnömatizasyon

Fetal hayatın 5.ayı boyunca nazal kartilajın endokondral değişimi başlar. Maksiller sinüsün sığ primordiumu maksiller kemiğin spongioz kısmına doğru büyür. Doğum esnasında maksiller sinüs, süt 1.molar diş germinin hemen üzerinde ve maksillanın iç kısmında hâlâ dikdörtgen bir girinti şeklindedir. Ancak postnatal dönemde maksiller sinüs, özellikle doğumdan 3.yıla kadar ve 7 ile 12. yıllar arasındaki iki periyotta oldukça hızlı gelişim gösterir[56]. Doğum sonrasında 3.aya kadar maksiller sinüsün gelişimi gözün orbita tabanına yapmış olduğu basınca, maksilladaki yüzeyel kas sisteminin gerilimine ve oluşan dentisyona bağlı olarak meydana gelir[57, 58]. 5.ayda infraorbital foramenin medialinde üçgen bir alan olarak görünür. Maksiller sinüsün asıl gelişimi daimi dişlerin sürmesi ile olur ve maksilla gövdesi ile zigomatik kemiğin maksiller prosesi boyunca pnömatizasyonu devam eder. Maksiller sinüsün anteroposterior yönde büyümesi 2.yılın ortalarında başlar, daimi 3.moların erüpsiyonuna kadar olan süre boyunca, orta yüzün anteroposterior yönde büyümesiyle uyumlu bir şekilde devam eder. İkinci periyoddaki hızlı büyümeden sonra maksillanın alveoler prosesinin pnömatizasyonu, adolesan dönemdeki gelişim ile devam etmektedir. 15.-18.yıllar sonrası dönemde ise sadece küçük şekil değişiklikleri meydana gelir[53, 54, 56, 58]. Büyüme tamamlanmadan önce, maksiller sinüsün doğum esnasında nazal kavite tabanının 4 mm üzerinde, 8.-9. yaşlar arası nazal taban ile aynı seviyede, yetişkin dönemde de bu seviyenin 4-5 mm altına indiği gözlenmiştir[59].

2.2.2. Maksiller sinüs anatomisi

Erişkin bir bireyde maksiller sinüs ortalama 28-34 mm anteroposterior uzunluğa, 28-33 mm yüksekliğe ve 23-25 mm genişliğe sahip olan, tepesi zigomatik kemiğe doğru uzanan

ve tabanı nazal duvara oturan bir piramit şeklindedir. Erişkin bir maksiller sinüsün hacmi ise ortalama 8.5-15ml'dir[53, 56, 60, 61].

Maksiller sinüsün üst duvarı; aynı zamanda orbitanın tabanıdır ve infraorbital kanalı barındırmaktadır[7]. Sinüs mukozası ile infraorbital yapılar arasında direkt temaslara neden olan dehissensler mevcut olabilir[53]. Sinüsün üst kısmındaki enfeksiyon göz problemlerine ve daha derin dokulara yayılarak beyin apsesi ve ölüme neden olabilmektedir[1].

Maksiller sinüsün ön duvarı; orbita kenarından kanin ya da premolar diş bölgesine kadar uzanan ince kompakt kemikten oluşur. İnfraorbital sinir, sinüs tavanı boyunca ilerler ve ön duvarda bulunan infraorbital forameninden çıkar[1, 7].

Maksiller sinüsün arka duvarı; pterigomaksiller bölgede bulunur ve sinüsü infratemporal fossadan ayırır[1].

Maksiller sinüsün yan duvarı; posterior maksilla ve zigomatik proses tarafından oluşturulur. İnfraorbital ve posterior süperior alveoler arter burada anastomoz yapar[1].

Maksiller sinüsün alt duvarı; özellikle maksiller 2.premolar, 1. ve 2.molar dişler ile ilişkide olup, bu dişlerin kökleri sinüs alt duvarı seviyesinden yukarıda hafifçe çıkıntı yaparak sinüsten ince bir kemik tabakası ile ayrılabilir ya da tabanı perfore ederek sinüs ile direkt ilişkide olabilir[1, 53, 55].

Maksiller Sinüsün Vaskülarizasyonu ve İnnervasyonu

Maksiller sinüsün beslenmesi eksternal karotis arterden ayrılan maksiller arterin dalları tarafından sağlanırken venöz drenaj ostium civarındaki damarlar vasıtasıyla olur. Maksiller sinüsü, trigeminal sinirin ikinci dalının uç dalları innerve eder[1, 53, 55] (Çizelge 2.1).

Çizelge 2. 1. Maksiller sinüsün damarlanması ve innervasyonu[53]

Arteriyal Damarlanma <i>Nazal Mukozal Damarlanma</i> Orta meatusun arterleri (sfenopalatin arterin dalları) Etmoid arterler (oftalmik arterin dalları) <i>Osseöz Yapılarda Damarlanma</i> İnfracorbital arterin dalları (posterior süperior alveoler arter, anterior süperior alveoler arter, tüber maksillanın arterleri) Fasiyal arterin dalları Palatinal arter ve dalları
Venöz Drenaj <i>Sinüs İç Duvarı</i> Sfenopalatin ven <i>Sinüsün Diğer Duvarları</i> Pterigomaksiller pleksus
Lenfatik Drenaj Orta meatal mukozanın damarları
İnnervasyon Nazal mukozal sinirler (maksiller sinirin lateral posterior süperior nazal dalları) Süperior alveoler sinirler ve infracorbital sinir

2.2.3. Maksiller sinüsün fizyolojisi

Maksiller sinüsün fizyolojisine ilişkin çok sayıda teori mevcuttur ancak bunlardan hiçbiri genel olarak kabul görmemiştir. Bu teoriler şunlardır[62, 63]:

- Kafa ağırlığını azaltmak,
- Sesin rezonansını sağlamak,
- Koku duyusunu arttırmak,
- Burun yoluyla alınan havanın geçişi esnasında ağız, boğaz ve burundaki dokuların nemli kalmasını sağlamak.
- Burun içi basıncını düzenlemek,
- Epitelin siliyar fonksiyonu ile sinüs içerisinde mevcut yabancı cisimleri uzaklaştırmak.

2.2.4. Maksiller sinüsün histolojisi

Maksiller sinüs kavitesi, aynı zamanda *Schneiderian* membranı olarak da bilinen sinüs membranı ile döşelidir[64]. Maksiller sinüsün primer epitel hücreleri pseudostratifiye silyalı kolumnar epitel hücrelerini barındırmaktadır. Nazal mukozanın devamı olup nazal mukozaya göre daha incedir (genellikle 0.3-0.8 mm) ve daha az kan damarı barındırmaktadır[65]. Maksiller sinüsün silyalı respiratuar epiteli, pü ve mukus içeriğini sinüsü orta meatusa bağlayan ostiuma doğru iter. Silyalı olmayan hücreler ve goblet hücreleri ise sırasıyla alınan havanın nemlendirilmesi ve mukusun viskozitesinin sağlanmasına yardımcı olurken, bazal hücreler de kök hücre şeklinde davranarak ihtiyaca göre şekillenirler[1].

2.3. Posterior Maksillada Oluşan Anatomik Değişiklikler

Posterior alveoler kemiğin rezorpsiyonu ya da maksiller sinüsün pnömatizasyonu maksillanın posteriorunda bu bölgenin protetik rehabilitasyonu için son derece önemli olan vertikal kemik yüksekliğinin azalmasına neden olmaktadır[66].

Posterior maksilla, çenelerin diğer bölgelerine kıyasla çok daha ince bir kortikal tabakaya ve çok daha geniş trabeküler kemik yapısına sahiptir. Diş çekimini takiben alveoler kemiğin damarlanmasının azalmasıyla bu bölgede hem vertikal hem de horizontal kemik miktarı oldukça hızlı bir şekilde azalır. Uzun dönem dişsizliğin yanı sıra, lokal mekanik ve inflamatuvar faktörler ve osteoporotik değişiklikler de bu bölgedeki alveoler kemiğin dansitesinin azalmasına neden olmaktadır[67, 68].

Diş çekimi sonrası alveoler kemiğin rezorpsiyonu ve sinüs içi pozitif basıncın artışı sinüsteki pnömatizasyonun artmasına neden olmaktadır[69, 70]. Uzun süreli dişsizlik durumlarında, maksiller sinüsü oral kaviteden yalnızca ince bir kemik lameli ayırmaktadır ki bu durum, sinüs membranının osteoklastik aktivitesinin neden olduğu kemik kaybı ile meydana gelmektedir[68, 70]. Diş çekimi sonrasında meydana gelen bu durum, Wolff kanununa göre kemiğe gelen fonksiyonel kuvvetlerin azalması sonucu yeniden şekillenme sürecinin rezorpsiyona doğru kayması ile açıklanabilmektedir[71]. Sinüsteki bu genişleme, krestal kemik yüksekliğinin değişiminden çok daha hızlı olur ve sonucunda posterior maksillada

protetik rehabilitasyon amacıyla kullanılabilecek kemik yüksekliğinin miktarı çok azalır[1, 72].

2.4. Maksiller Kemiğin Sınıflandırılması

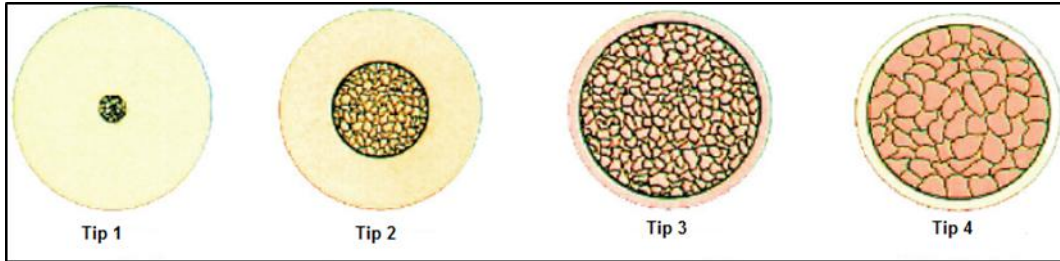
Dişsiz mandibuladaki atrofik değişiklikleri 1963 yılında tanımlayan Atwood'dan[73] sonra diş kaybı sonrası maksiller alveoler kretin rezorpsiyonunu ilk olarak 1986 yılında Fallschussel tanımlamıştır[74]. Hem maksilla hem de mandibuladaki değişik derecelerde atrofiyi tanımlayan daha ileri bir sınıflama Leckholm ve Zarb tarafından 1985 yılında yapılmıştır[75]. Bu araştırmacılar, dişsiz bölgedeki kemik kalitesini 4 farklı şekilde sınıflandırmışlardır. Bu kemik tipleri şunlardır(Şekil 2.1).:

Tip 1: Kansellöz kemik içermeyen homojen kortikal kemik

Tip 2: Kalın kortikal kemik ve değişken boyutlardaki kansellöz kemik

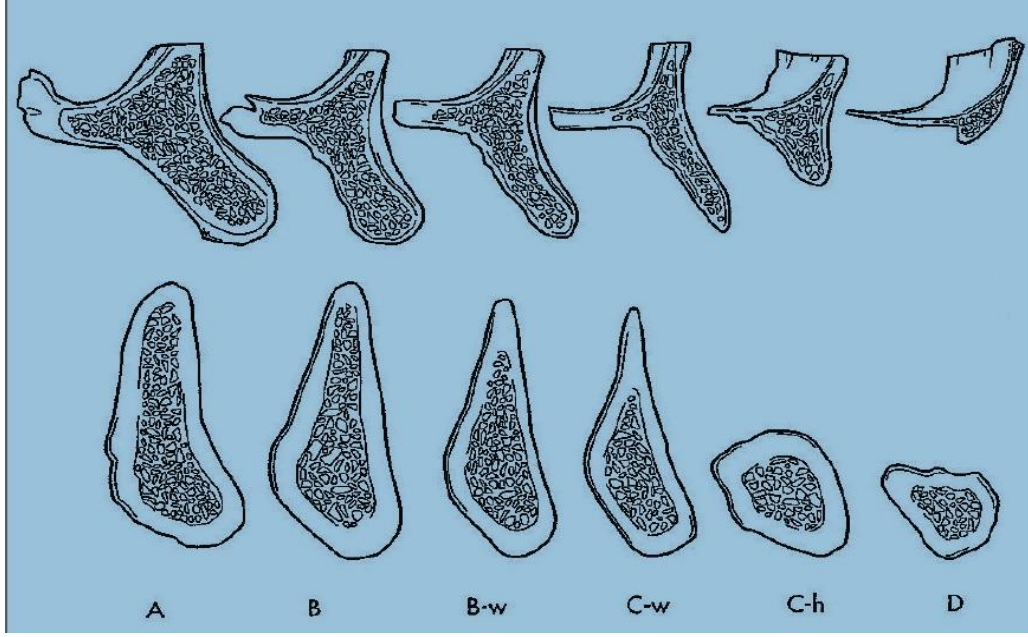
Tip 3: İnce kortikal kemik ve yoğun kansellöz kemik

Tip 4: Oldukça ince kortikal kemik ve azalmış yoğunluktaki kansellöz kemik.



Şekil 2.1. Leckholm ve Zarb sınıflaması[75]

Aynı araştırmacılar, dişsiz alanlarda kalan kemik dokunun hacmini 5 farklı grupta sınıflamışlardır[75]. Bu hacimsel sınıflamanın daha ileri bir modifikasyonu 1987 yılında Misch ve Judy tarafından yapılmış ve dişsiz maksilla ile mandibula için 4 temel divizyon olduğu belirtilmiştir[1, 76](Şekil 2.2). Buna ek olarak mevcut kemiğin açısını ve her bir divizyon için gereken tedavi seçeneklerini değerlendirmişlerdir(Çizelge 2.2). 1995'te Misch, 1987'deki sınıflandırmasını, sinüs kavitesinin lateral boyutunu ve bu boyutun iyileşme periyoduna etkisini ekleyerek modifiye etmiştir[1].



Şekil 2.2. Misch'in sınıflaması (Divizyon A-D; w: yetersiz genişlik, h: yetersiz yükseklik) [76]

Çizelge 2.2. Misch ve Judy'nin sınıflaması [76]

Divizyon A Kemik Boyutları	Divizyon B Kemik Boyutları	Divizyon C Kemik Boyutları	Divizyon D Kemik Boyutları
> 5 mm genişlik > 12 mm yükseklik > 7 mm uzunluk < 30° açılanma > 15 mm kron yüksekliği	2,5 - 5 mm genişlik > 12 mm yükseklik > 6 mm uzunluk < 20° açılanma < 15 mm kron yüksekliği	0 - 2,5 mm genişlik < 12 mm yükseklik > 30° açılanma > 15 mm kron yüksekliği	Yaygın atrofi Bazal kemik kaybı > 20 mm kron yüksekliği

1988'de Cawood ve Howel dişsiz posterior maksillayı kemik kaybı ve maksiller sinüsün pnömatizasyonunu da içine alacak şekilde 6 seviyede sınıflandırmışlardır [77]. Maksiller sinüsün greftleme prosedürlerine göre diğer sınıflandırmaları ise 1991 yılında Jensen [8], 2008 yılında Chiapasco [4] tarafından geliştirilmiştir.

2.5. Dişsiz Posterior Maksillanın Dental İmplantlar ile Rehabilitasyonu

Diş hekimliğinde en sık görülen vakalardan birisi maksiller posterior tam veya kısmi dişsizliktir. Bu yüzden bu bölge, sabit ya da hareketli protezleri desteklemek üzere en sık implant uygulamasının planladığı bölgedir [1]. Dental implant uygulamasında posterior

maksillanın genellikle düşük nicelikte ve nitelikte (Leckholm ve Zarb sınıflamasına göre tip 3 ya da tip 4) kemiğe sahip olması, maksiller sinüsün pnömatizasyonu gibi bazı anatomik sınırlamaların yanı sıra bölgeye ulaşım zorluğu ve buna bağlı oluşan yetersiz hijyen ile oklüzal yüklerin fazlalığı gibi kendine has durumları, bu tedaviyi imkansız ya da bu tedavinin sonuçlarını fonksiyonel ve estetik açıdan yetersiz kılmaktadır[5, 70, 78, 79].

Posterior maksillanın rehabilitasyonunda çok farklı modifikasyonlar mevcuttur. Bunlar kemik dokusunda modifikasyon yapmayı gerektirmeden uygulanan kısa implantlar, açılı implantlar ya da zigoma, tüber maksilla ya da pterigomaksiller bölge gibi spesifik bir anatomik bölgeye yerleştirilen implantlardır[80, 81]. Kemik dokusunda modifikasyon yapmak için uygulanan cerrahi yöntemler ise; horizontal ve vertikal greftleme ile kret augmentasyonu, alveoler kretin genişletilmesi için osteotomi ile yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, Le Fort I osteotomisi ile greftleme, distraksiyon osteogenezisi ve sinüs tabanı yükseltilmesidir[5, 66, 79, 82].

2.6. Sinüs Tabanı Yükseltilmesi Uygulamaları

Maksiller sinüs tabanı yükseltilmesi, posterior maksiller bölgede implant yerleştirmek için yetersiz olan kemik yüksekliğini arttırmayı sağlayan cerrahi bir işlemdir. Sinüs tabanı yükseltilmesi ile birlikte uygulanan dental implantların uzun dönem başarısı için bu cerrahi işlemin endikasyon ve kontrendikasyonların bilinmesi önem taşımaktadır[7].

2.6.1. Endikasyonlar

Sinüs tabanı yükseltilmesi işleminin endike olduğu durumlar şunlardır[83]:

- İmplant yerleştirilecek sahada yetersiz kemik hacmi veya arklar arası mesafenin azalmış olduğu durumlar,
- Oroantral fistül tedavisi,
- Alveoler yarık rekonstrüksiyonu,
- İnterpozisyonel greftleme yapılacak Le Fort I cerrahileri,
- Kraniyofasiyal protez yapılacak kanser rekonstrüksiyonu.

2.6.2. Kontrendikasyonlar

Sinüs tabanı yükseltilmesi işleminin kontrendike olduğu durumlar medikal ve lokal kontrendikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır[3].

Medikal kontrendikasyonlar

Sinüs tabanı yükseltilmesi uygulaması için medikal kontrendikasyonlar, şu durumları içermektedir[3, 7]:

- Sinüs tabanı yükseltilmesi işlemi sırasında ya da 6 ay öncesine kadar baş boyun bölgesine kemoterapi ya da radyoterapi uygulanması,
- İmmüsupresif hastalıklar,
- Kemik metabolizmasını etkileyen medikal durumlar,
- Kontrol altında olmayan diyabet ya da diğer sistemik hastalıklar,
- Alkol ya da uyuşturucu bağımlılığı,
- Hasta uyumsuzluğu,
- Psikiyatrik durumlar,
- Sepsis,
- İntravenöz bifosfonat kullanımı.

Lokal kontrendikasyonlar

Sinüs tabanı yükseltilmesi uygulaması için lokal kontrendikasyonlar şunlardır[3, 7]:

- Akut sinüzit,
- Alerjik rinit,
- Kronik rekürrent sinüzit,
- Lokal agresif benign tümörler,
- Malign tümörler.

2.6.3. Sinüs tabanı yükseltilmesinde cerrahi yaklaşımlar

Sinüs tabanı yükseltilmesinde sinüs membranını kaldırmak ve kemik grefti yerleştirmek için birçok cerrahi teknik geliştirilmiştir[3]. Bugün, dental implant uygulaması için sinüs tabanı yükseltilmesinin iki temel prosedürü kullanılmaktadır: lateral pencere yaklaşımı ile iki aşamalı teknik ve lateral ya da krestal yaklaşım ile tek aşamalı teknik. Bu tekniklerin tercih edilmesinde kalan kemik miktarı ve yerleştirilecek implantların muhtemel primer stabilitesi göz önünde bulundurulmalıdır[3].

Krestal yaklaşımla sinüs tabanı yükseltilmesi (Osteotom tekniği)

Osteotom tekniği ilk olarak düşük nitelik ve nicelikteki tip 3 ve tip 4 maksiller kemiği sıkıştırmak için geliştirilmiştir. Bu teknik, uygulanan dental implantlarda daha iyi primer stabilite sağlamak amacıyla maksilladaki kemiğin yoğunluğunu arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Sınırlı kemik yüksekliğine rağmen implant stabilitesi elde edilebiliyor ise uygulanması önerilen sinüs tabanı yükseltilmesi tekniğidir. Dişsiz kret üzerinde ve maksiller sinüsün alt kısmında küçük bir osteotomi yapıp, implantların yerleştirilmesi için osteotomların sırasıyla uygulanması ile kemik dokuyu ve sinüs membranını yukarı kaldırarak bir çadır oluşturmayı amaçlayan bu prosedür, lateralden yaklaşıma göre çok daha konservatif bir tekniktir. Bu tekniğin tek dezavantajı sinüs membranında meydana gelebilecek perforasyonun tespit edilememesidir[3, 7].

Lateral yaklaşımla sinüs tabanı yükseltilmesi

Kemik yüksekliğinin, osteotom tekniği kullanılarak yapılan minör sinüs tabanı yükseltilmesi işlemi ile standart implant yerleştirilmesine izin vermeyecek şekilde azaldığı durumlarda maksiller sinüs tabanı lateral bir pencere açılarak yükseltilebilmektedir. Bu işlem, horizontal kemik ogmentasyonu ile ya da ogmentasyon olmaksızın uygulanabilir[1, 3]

Lateral yaklaşımla sinüs tabanı yükseltilmesinde uygulanan cerrahi teknik, zigomatik çıkıntının hemen önünde ve alveoler kretin yukarısında yapılan osteotomiye tarif eden *Caldwell-Luc tekniği*nin farklı bir modifikasyonudur. Bu cerrahi teknik, gerekli lokal anesteziler yapıldıktan sonra, horizontal ve vertikal insizyon yapılması ve tam kalınlık flep

kaldırılmasını takiben lateral sinüs duvarını açığa çıkararak sinüs membranına ulaşma ve yükseltme için osteotomi yapılmasını içermektedir. Sinüs membranı sinüs membran elevatörleri ile dikkatli bir şekilde eleve edildikten sonra klinik duruma (rezorpsiyon sonrası kemik yüksekliğinin 4mm'den az ya da fazla olması) ya da cerrahın tercihinine göre, implant yerleştirilmesi ile eş zamanlı olan tek aşamalı uygulama ya da çift aşamalı sinüs tabanı yükseltilmesi işlemi yapılmaktadır.

İki aşamalı sinüs tabanı yükseltilmesinde; greft materyali yerleştirildikten sonra açılan lateral pencere, rezorbe olan ya da olmayan membranlar ile örtülür ve gerilimsiz bir şekilde kapatılır. Tek aşamalı sinüs tabanı yükseltilmesi ile eş zamanlı implant yerleştirilmesinde; sinüs membranı kaldırıldıktan sonra implantların yuvaları hazırlanır, implantlar yerleştirilmeden önce greft materyali sinüs boşluğunun medialine yerleştirilir. İmplant yerleştirildikten sonra lateral kısmı da greftlenerek lateral pencerenin ve flebin kapatılmasıyla uygulama tamamlanır. [1, 3, 7].

Alternatif teknikler

Krestal ve lateral yaklaşımla yapılan cerrahiler dışında balon tekniği ile sinüs tabanı yükseltilmesi, basınçla uygulanan silindir şeklindeki otojen kemik greftleri ile alveoler kret augmentasyonu ve sinüs tabanı yükseltilmesi, diş çekimi sırasında sinüs membranının yükseltilmesi, hidropnömatik sinüs lift tekniği, hemostatik nazal balon kullanımı ile sinüs tabanı yükseltilmesi, nazal sakşın kullanımı ile sinüs tabanı yükseltilmesi gibi yöntemler mevcuttur[7, 83].

2.6.4. Sinüs tabanı yükseltilmesi komplikasyonları

Sinüs tabanı yükseltilmesi uygulanırken, komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalı ve uygun tedavi seçeneği belirlenmelidir. Bu komplikasyonlar intraoperatif, erken dönem ve geç dönem postoperatif komplikasyonlar olarak üçe ayrılmaktadır[1, 3, 7](Çizelge 2.3.).

Çizelge 2.3. Sinüs Tabanı Yükseltilmesi Komplikasyonları[3, 7]

İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYONLAR	Membran perforasyonu
	İmplantın sinüs içine yer değiştirmesi
	Greft materyalinin sinüs boşluğuna dağılması
	Kanama
	Sinir yaralanması
	Komşu dişlerin zarar görmesi
ERKEN DÖNEM POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR	Akut sinüzit
	Hematom
	Yaranın açılması
	Greft materyalinin kaybı
GEÇ DÖNEM POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR	Kronik sinüzit
	Greftin ağız ortamına açılması
	Greftin bütününün kaybı
	Greftin yerini granülasyon dokusunun alması
	Oro-antral fistül
	Lateral pencereden içeri yumuşak dokunun büyümesi
	İmplantın sinüs içine yer değiştirmesi ya da kaybı
	Sinüs kistleri

2.7. Sinüs Tabanı Yükseltilmesinde Kullanılan Biyomateryaller

Biyolojik ortama yerleştirilmek ve organ ve dokuların işlevlerini kısmen veya tümünden üstlenmek amacıyla tasarlanmış materyallere *biyomateryal* adı verilmekte olup, bu materyallerin bazı özelliklere sahip olması istenmektedir[84]. Bu özellikler şunlardır[10, 85]:

- Biyolojik yönden uyumlu olması,
- Toksik ve karsinojenik olmaması,
- Kimyasal açıdan inert ve stabil olması,
- Yeterli mekanik kuvvete sahip olması,
- Uygulanma amacına göre rezorbe olması ya da olmaması,
- Uygun ağırlık ve dansitede olması,
- Uygulama kolaylığı göstermesi,

- Sterilizasyon işlemlerine dayanıklı olması,
- Ekonomik olması ve raf ömrünün uzun olması.

2.7.1. Greft materyalleri

Transplante edildiği dokunun bir parçası olması beklenen doku olarak bilinen “greft” terimi, yer tutucu ve doku yapımını uyarıcı sentetik materyaller için de kullanılabilmektedir[86].

Kemik greftleri ve greft materyallerinin kemik oluşturma mekanizmaları

Kemik dokusu, büyük bir rejenerasyon potansiyeline sahip olması nedeniyle genellikle orijinal yapısını ve fonksiyonunu geri kazanmasına rağmen, bazı durumlarda kemik defektlerinde yeterli bir iyileşme olmamaktadır. Kemik greftlemesinin temelini oluşturan biyolojik mekanizmaların üç farklı süreç içerdiği genel anlamla kabul görmektedir. Bu süreçler; osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyondur. Kemik greftleri bu mekanizmalardan birini, ikisini ya da üçünü birden gerçekleştirerek kemik oluşumunu sağlarlar[3, 11].

Osteogenez; defekt bölgesine greft materyali ile birlikte canlı osteoblastlar ve prekürsör osteoblastların transplante edilerek çoğalıp osteoblastlara farklılaşmaları ve kemik oluşum merkezleri oluşturmalarıyla meydana gelmektedir. Bu sürece *faz I osteogenezi* adı verilir. Otojen iliak kemik ve kemik iliği greftleri osteojenik özellikli transplantlara örneklerdir[3, 11].

Osteoindüksiyon; bir ya da daha fazla indükleyici ajanın etkisi ile greft bölgesindeki farklılaşmamış mezenşimal kök hücrelerinden gelişen osteoprogenitör hücrelerin uyarılması sonucunda yeni kemik oluşumunu ifade eder ve bu sürece *faz II osteogenezi* adı verilir. Demineralize kemik matriksi (Demineralized bone matrix;DBM) ile BMP’ler bu tip greft materyallerine örnektir. Osteoindüktif materyallerin subkutanöz doku gibi ektopik bölgelerde de kemik oluşturabileceği belirtilmiştir[3, 11].

Osteokondüksiyon; greft materyalinin vasküler dokuların ve prekürsör osteoblastların defekt bölgesine büyümesi için yapı iskeleti görevi görmesiyle meydana gelmektedir. Bu süreç genellikle yerleştirilen greft materyalinin kademeli rezorpsiyonu ve materyal yüzeyine kemik apozisyonu ile devam eder. Bu tür kemik oluşumu *faz III osteogenezi* olarak adlandırılır. Bu yüzden canlı kemik dokunun ya da farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin varlığı gerekmektedir. Yumuşak dokuya yerleştirilen osteokondüktif materyal, kemik oluşturmada rezorbe olur ya da doku içerisinde değişmeden kalır. Otojen kortikal kemik ya da kemik allogreftleri osteokondüktif özelliği olan greft materyallerindendir. Sentetik ya da kemik kaynaklı materyaller de benzer osteokondüktif özelliklere sahiptir. Ancak çoğunlukla canlı kemik tarafından ayrıştırılmaları zayıftır. Graft materyalleri rezorbe olamadığında, sadece materyal yüzeyine kemik apozisyonunun meydana gelmesi ile kısıtlı bir entegrasyon olacak, yeniden şekillenme fazı boyunca greft materyalinin kemik dokusu ile yer değiştirmesi meydana gelmeyecektir[3, 11].

Kemik rejenerasyonunda, bahsedilen bu üç mekanizma da sıklıkla yer almaktadır. Hatta osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon olmadan osteogenezinin oluşması, otojen kansellöz kemik içerisinde transplante edilen hücrelerin neredeyse tamamına yakını canlılığını yitirdiği için pek mümkün değildir. Dolayısıyla greft materyali ağırlıklı olarak alıcı bölgedeki konak hücreleri için bir yapı iskeleti görevi görmektedir. Buna ek olarak, greft materyali daha sonrasında osteoblastlara farklılaşacak mezenşimal hücreler tarafından istila edilmektedir.[3].

Bu temele dayanarak, kemik rejenerasyonunda ön koşul olarak üç temel durumu tanımlamak gerekmektedir[3]:

- 1- Kemik oluşturan hücre kaynağı ya da kemik oluşturan hücrelere farklılaşabilen hücrelerin varlığı.
- 2- Mezenşimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını başlatan osteoindüktif uyarının varlığı.
- 3- Üzerinde uyarılan osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara farklılaşarak kemik oluşturduğu ve istila edilen dokunun prolifer olduğu bir yapı iskeleti oluşturan osteokondüktif çevrenin varlığı.

Kemik grefti ve greft materyali tipleri

Greft uygulamalarında transplante edilen materyaller immünolojik orjinlerine göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır[1, 8, 10]:

- Otojen greftler; aynı bireyde bir bölgeden başka bir sahaya nakledilen greft türüdür.
- Allogreftler; aynı türden fakat alıcıyla genetik olarak hiçbir benzerliği olmayan canlılardan alınan greft türüdür.
- Heterogreftler; alıcıdan farklı bir türden olan vericiden alınan greft türüdür.
- Alloplastik greftler; sentetik olarak üretilmiş greft materyalleridir.

Otojen greftler

Otojen kemik greftleri; canlı hücre içermesine ve dolayısıyla osteojenik potansiyeline ve osteoindüktif ve osteokondüktif kapasitesine bağlı olarak greft materyalleri arasında altın standart olarak değerlendirilmektedir[3]. İmmünolojik reaksiyona sebep olmamaları ve osteojenik potansiyeli olan hücreler bulundurmaları, bu grubu en üstün greft materyali kılmaktadır[10, 11].

Otojen greftler partikül ya da blok halinde, intraoral ya da ekstraoral donör (verici) bölgelerden alınabilmektedir[3, 10].

İntraoral donör bölgeler şunlardır[3, 10, 87]:

- Mandibula gövdesi ve ramus,
- Mandibular simfizis,
- Koronoid çıkıntı,
- Zigoma,
- Zigomatikomaksiller *buttress*,
- Tüber maksilla.

Ekstraoral donör bölgeler şunlardır[3, 10, 87]:

- Anterior iliak krest,
- Posterior iliak krest,
- Tibia,
- Fibula,
- Kaburga kemiği,
- Kalvaryum.

Otojen kemik greftlerinin inorganik kısmı (hidroksiapatit) grefte rijidite sağlarken, organik kısmı (kollajen) stabilite, devamlılık ve sağlamlık sağlamaktadır. Otojen kemik greftleri kortikal, kansellöz ya da kortikokansellöz olabilmektedir.

Kortikal kemik greftleri; büyük oranını kortikal kemik dokusunun oluşturduğu blok greftlerdir. Kortikal greftler yapısal dayanıklılığa sahiptir. Çoğunlukla osteokondüktif özelliklere sahip olmasına rağmen canlı kalan osteoblastlar osteojenik özellik gösterebilmektedir. Kortikal kemiğin porözitesinin az olması nedeniyle vasküler yapıların greftin içine doğru ilerlemesi zor ve yavaştır. Yeni kemik oluşum alanları nekrotik kemik alanları etrafında meydana gelebilir.

Kansellöz kemik greftleri; ağırlıklı olarak trabeküler kemik dokusundan oluşur. Osteojenik kemik ve yüksek osteojenik hücre konsantrasyonuna sahip hematopoetik kemik iliği hücreleri, osteokondüktif kollajen ve mineral matriksi, matriks proteinleri ve osteoindüktif matriks proteinleri içerir. Çok sayıda canlı hücre içeren, kolayca ve hızla yeniden damarlanan ve konak yatağına entegre olan hızlı kemik üretimi sağlayan kemik greftleridir. Mekanik olarak sağlam olmamaları ve bulundukları yerde stabil kalamayıp stabilitelerini sağlayabilecek bariyerler ya da kemik duvarları gibi rijit bir biyolojik iskelet gerektirmeleri dezavantajlarıdır[10, 88].

Kortikokansellöz kemik greftleri; kısmen kortikal, kısmen trabeküler kemik dokusundan oluşmaktadır. İyi bir yapısal destek sağlamakla birlikte, sellüler yapıda olmaları ve çok

sayıda osteoblast ile osteoprogenitör hücre içermeleri nedeniyle en ideal özelliklere sahip greft türüdür[10, 88].

Otojen greftlerin; heterogreft ve allogreftlere göre daha yüksek osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif kapasiteye sahip olmaları, uygulanan bölgeyle biyouyumlu olmaları ve ekonomik olmaları gibi avantajlarının yanı sıra, donör saha morbiditesi, iki ayrı operasyon sahası gerekliliği nedeniyle enfeksiyon riski ve operasyon sonrası daha uzun iyileşme dönemi gibi dezavantajları mevcuttur[10].

Allogreftler

Konak ile aynı türde ancak genetik olarak farklı olan canlılardan elde edilen greftlerdir. Bu greft materyallerinin genellikle, dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (freeze dried bone allograft;FDB/DFDBA) ve demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (demineralized freeze dried bone allograft;DFDB/DFDBA) olmak üzere iki türü kullanılmaktadır. Partiküllü, toz, jel ya da *putty* formunda olabilirler[87]. Allogreftler elde edilirken, fiziksel debridman, ultrasonik yıkama, etilen oksit uygulaması, antibiyotikle yıkama, spor eliminasyonu için gama ışınlanması ve kuru dondurma işlemlerine tâbi tutulmaktadır[89]. Bu aşamaların amacı, greftin biyolojik karakteristiklerini korurken, antijenik bileşenini ortadan kaldırmak ve konağın immün cevabını en aza indirmektedir. Ancak bu işlemler, greftin mekanik özelliklerini zayıflatmaktadır[11].

Allogreftlerin kolay ve çok miktarda elde edilebilmesi, donör alan cerrahisine gerek olmaması, alıcı saha ile olan fiziksel benzerliği ve cerrahi işlem süresinin azalması gibi avantajlarının yanı sıra, viral enfeksiyon geçişi ve immün cevap oluşturma riski, büyük defektlerdeki başarısının kısıtlı olması ve osteogenez için canlı hücre içermemesi gibi dezavantajları da mevcuttur[10]. Allogreftlerin güvenilirliği için birçok çalışma yapılmış olup[90, 91], Amerikan Doku Bankaları Birliği'ne göre HIV içeren DFDB ihtimali 2.8 milyarda 1 iken bu oran kan naklinde 450,000'de 1'dir[92]. İnsanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda allogreft uygulanmış bölgelerden alınan biyopsilerde bazen kronik inflamatuvar hücreler gözlenmiş ancak spesifik olmayan histolojik görünümü nedeniyle kesin bir immün cevap ile ilişkilendirilememiştir[93].

Allogreftler, nasıl üretildiklerine bağlı olarak bir miktar osteoindüktif kapasiteye sahip olsa da, esas olarak osteokondüktiftir. DFDBA'lar, kortikal kemiğin dekalsifikasyonu yoluyla üretilir. Kalsiyum ile fosfat tuzları asitte çözünürken organik kemik matriksinde bulunan BMP'ler asitte çözünmezler. Bunun sonucunda, dondurulmuş kurutulmuş kemiğin demineralizasyonu kemik oluşumunu indükleyici etkisiyle daha çok BMP açığa çıkarmaktadır[11]. Bu yüzden FDBA esas olarak osteokondüktifken, DFDBA'nın osteoindüktif etkisinin de olduğu düşünülmüştür[94].

“Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DFDBA)” ile “Demineralize Kemik Matriksi (DBM)” terimleri, aynı materyalin farklı meslek grupları tarafından tercih edilen ifade şekilleridir[95, 96]. DBM'nin klinik uygulamada jel, *putty*, kemik *chipleri*, esnek *stripler*, şekillendirilebilir ya da enjekte edilebilir hamur kıvamındaki formları mevcuttur[24]. Standart olmayan üretimler nedeniyle DBM ile yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve kemik oluşumunu indükleyen etkisi halen tartışmalıdır[95, 97, 98]. Bazı çalışmalar, piyasada satılan greftlerin BMP konsantrasyonundaki değişikliğe dikkat çekerek DBM'nin osteoindüktif potansiyelinin bir kadavradan diğerine değişebileceğine ek olarak, ürünün fabrikasyonu sırasında demineralizasyon sürecinin de osteoindüktiflik üzerinde etkisi olabileceği sonucuna varmıştır[95, 99]. Buna ilaveten, sterilizasyon amacıyla etilen oksit kullanımının BMP'lere yıkıcı bir etkisi olabileceği de düşünülmektedir[95]. DBM; osteoindüktif etkisi üzerinde devam eden bu tartışmalara rağmen ortopedide, oral ve maksillofasiyal cerrahide ve periodontolojide tek başına ya da diğer kemik greft materyalleri ile birlikte sık olarak kullanılmaktadır[97, 100-102].

Heterogreftler

Heterogreftler farklı türler arasında yapılan transplantasyonlarda kullanılan materyallerdir ve bu yüzden, alıcıda allogreftlerden de ciddi immün yanıt oluşmasına neden olur. Bu nedenle kullanıma hazırlanırken antijenitelerinin elimine edilmesi amacıyla oksidizasyon, delipidizasyon, kurutma ve sterilizasyon işlemleri uygulanmaktadır. Elde edilen ürün antijenik olarak zayıftır ancak deproteinize edici bu işlemler, kemik doku içerisindeki büyüme faktörlerini yok ettiği için materyalin sadece osteokondüktif etki göstermesine neden olur[9, 103, 104].

Heterogreftler, memeli hayvanların kemiklerinden, mercan kabuklarından veya kalsifiye alglerden elde edilir. En sık kullanılan heterogreftlerden biri sığır kemiğidir. Bunun dışında domuz, buzağı, at, koyun gibi hayvanlardan da elde edilebilmektedir. Bir diğer alternatif popüler greft ise, mercanlardan elde edilen doğal hidroksiapatittir[10, 11].

Heterogreftlerin, otojen greftlere kıyasla büyük miktarlarda kemik elde edilebilmesi ve ikinci bir cerrahi bölgesi oluşturmaması gibi avantajları mevcuttur. Ancak allogreftler gibi osteogenez için canlı hücre içermemesi ve immün cevap oluşturma riski gibi dezavantajları mevcuttur[10].

Sığır kemiği grefti, kemiğin tam olarak deproteinize edilmesi sonucunda organik bileşenlerinin tümüyle elimine edilmesi elde edilir. Geri kalan inorganik kısım, magnezyum, sodyum ve karbonat gibi bazı elementleri içeren poröz hidroksiapatit partikülleridir. Deproteinize sığır kemiği ile yapılan çalışmalarda, alıcı doku tarafından iyi tolere edildiği ve iyileşmeye osteokondüktif katkı gösterdiği bildirilmiştir[16, 105]. Ancak bazı çalışmalarda, deproteinize sığır kemiğinin tamamen rezorbe olmadığı, reabsorpsiyon hızının ve mekanizmasının halen belirsiz olduğu belirtilmiştir[106, 107].

Kollajenize heterolog kemik greftleri (Collagenated Heterologous Bone Graft; CHBG), son yıllarda piyasaya sürülen yeni bir heterogreft türüdür. Yapılan çalışmalarda bu greftin deproteinize sığır kemiğinin aksine, yüksek remodelasyon hızı ile kemiğe iyi derecede entegre olduğu bildirilmiştir[16-18]. Alveoler kret augmentasyonu, soket koruma uygulamaları, peri-implant defektlerin tedavisi ve sinüs tabanı yükseltilmesinde materyalin önemli derecede yeni kemik oluşturarak başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür[19-21].

Elde edilen tüm bu sonuçlarda, heterolog kemik greftlerinin allogreftler gibi osteokondüktif ve biyouyumlu olduğu, tek başına ya da otojen kemiklerle birlikte sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında başarıyla kullanılabileceği, yavaş rezorbe olmalarına rağmen kemik iyileşme sürecini ya da implant osseointegrasyonunu engellemedikleri belirtilmiştir[16-21, 108-110].

Alloplastik Greftler

Alloplastlar, inert sentetik materyallerden elde edilen, yapılarına göre rezorbe olan ya da olmayan, osteokondüktif potansiyele sahip kemik greftleridir[10]. Bu materyaller “biyoaktif hidroksikarbonapatit” yapıları sayesinde çevre sert dokuya ve yumuşak dokuya kimyasal olarak bağlanabilmektedir[88].

İdeal bir sentetik greft materyali biyoyumlu olmalı, minimal fibrotik değişikliklere neden olmalı ve yeni kemik oluşumunu desteklemelidir. Bulundurması gereken diğer özellikler ise, konak kemiğin kortikal ya da kansellöz kısmına benzer sertlik, elastisite modülü ve basınç direncine sahip olmasıdır[10].

Biyoaktif cam, cam iyonomer, alüminyum oksit, kalsiyum sülfat, α -trikalsiyum fosfat ve β -trikalsiyum fosfat (α -TCP ve β -TCP) gibi kalsiyum fosfatlar, sentetik hidroksiapatit (HA) ve rezorbe olan sentetik polimerler gibi birçok sentetik materyaller mevcuttur[11]. Bu materyallerden HA, rezorbe olmadan kemik oluşumu için bir çatı vazifesi görürken, β -TCP’in büyük kısmı rezorbe olarak yeni kemikle yer değiştirir[103].

Sentetik kemik greftlerinin toksisiteye bağlı immün cevaba neden olmaması ve ikinci bir cerrahi işlem gerektirmemesi gibi avantajları mevcutken mekanik olarak düşük dirence ve gerilim kuvvetine sahip olması ve osteoindüktif ve osteojenik özelliklere sahip olması gibi dezavantajları da mevcuttur[11, 88].

2.7.2. Bariyer membranlar

Başarılı bir kemik iyileşmesi için defekt bölgesinin, bağ dokusu hücrelerinin bu bölgeye invazyonunu engelleyecek bariyer görevi gören bir materyalle izole edilmesi gerekmektedir. Bariyer görevi gören membranlar, bu şekilde defekt duvarlarından köken alan osteoprogenitör hücrelerin defekt bölgesine göç etmesine izin verirler[111].

İdeal bir membranda bulunması gereken kriterler şunlardır[111, 112]:

- Doku entegrasyonu (epitelin kontakt inhibisyonu ve rejeneratif iyileşme için organize vasküler doku ve bağ dokusu içine doğru entegre olma),
- Hücre ayırımı (Beslenme ve kan desteğini sağlayarak kemik ve bağ doku hücrelerini izole etme),
- Klinik olarak kullanışlı olması (cerrahi uygulamalarda öngörülebilir sonuçlara ve uygun mekanik ve fiziksel özelliklere sahip olma),
- Alan sağlama (Stabil bir pıhtı oluşumu ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu için gereken alanı sağlama),
- Biyouyumluluk (Olumsuz bir doku reaksiyonuna neden olmama).

Bariyer membranlar çözünübilirliklerine göre rezorbe olan ve olmayan membranlar olarak iki farklı gruba ayrılır[112, 113].

Rezorbe olmayan membranlar

Rezorbe olmayan membranlar politetrafloroetilen (PTFE) ve titanyum *mesh*leri içermektedir. Bu membranlar, çıkarılması için ikinci bir cerrahi işleme ihtiyaç duyulması gibi dezavantajının yanı sıra, biyouyumluluk açısından etkili bir bariyer fonksiyonu sağlar, gereken süre boyunca doku büyümesi için alan sağlar, performansları daha öngörülebilirdir, uzun dönem komplikasyon riskleri düşük ve klinik olarak uygulanabilirlikleri basittir[114, 115].

Rezorbe olan membranlar

Rezorbe olan membranlar, doğal ya da sentetik polimerlerden oluşmaktadır. Bunlardan kollajen ve poliglikolid ya da polilaktit gibi alifatik poliestерler en çok kullanılanlardır[116]. Bu materyaller, vücut tarafından rezorbe edildiği için ikinci bir cerrahi işlem ihtiyacını ortadan kaldırarak morbidite ve doku hasarı riskini azaltmaktadır. Ancak bunun yanında bazı dezavantajları mevcuttur. En önemli dezavantajı, yeni kemik oluşumunu direkt olarak etkileyen rezorpsiyon sürelerinin ve derecelerinin öngörülememesidir[117]. Membranlar açığa çıktığında ya da komşu dokularda bir inflamatuvar reaksiyona neden olduğunda,

makrofajlar ve nötrofillerin enzimatik aktiviteleri, bu membranların hızlıca rezorbe olmasına neden olur. Bu durum membranın yapısal bütünlüğünü etkileyerek ve bariyer fonksiyonu görmesini engelleyerek yeni kemik oluşumunda başarısızlığa neden olmaktadır[114]. Bunun yanı sıra bu tip membranlar, başlangıçta yeterli alanı sağlamalarına rağmen sonrasında genellikle defekt içerisine çökerler ve rekonstrüksiyonun başarısızlığına neden olurlar[118].

Rezorbe olmayan membranların çıkarılması için ikinci bir cerrahi işlem gerektirmesi ve uygulandığı bölgede mukozayı perfore ederek yara bölgesinin açılmasına neden olabilmesi gibi dezavantajları nedeniyle, son yıllarda sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında sıklıkla rezorbe olan membranlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, lateral yaklaşımla yapılan sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında, açılan pencerenin rezorbe olan membranla kapatılmasının; membranın kollajen yapısı nedeniyle yeni kemik oluşumunu indüklediği[6, 119] ve implant sağ kalım oranını önemli derecede arttırdığı belirtilmiştir[120-122].

2.7.3. Trombosit konsantreleri

Bütün cerrahi disiplinlerde, hemostaz ve doku iyileşmesini hızlandıran protokollerin araştırılması ve geliştirilmesi sürekli üzerinde durulan bir konudur. Bütün yara iyileşmesi süreçlerinde oluşan ilk matriks fibrindir[123, 124] ve fibrin bazlı materyaller, özellikle fibrin yapıştırıcılar, oral ve maksillofasiyal cerrahide uzun süredir kullanılmaktadır[125-127]. Trombositlerin fibrinin öncülü olan fibrinojeni büyük miktarlarda içermesi otolog fibrin yapıştırıcıların geliştirilmesine ve elde edilen trombosit konsantrelerinin cerrahide kullanımına ön ayak olmuştur[128]. Trombosit konsantrelerinin çoğu, kan bankalarından elde edilen transfüzyonal trombosit konsantreleri gibi, trombositten zengin plazma (platelet rich plasma-PRP) olarak anılmaktadır[129, 130].

Çok eski çalışmalardan bu yana, birçok otolog trombosit konsantresi elde etme tekniği ve cihazı geliştirilmekte, piyasaya sunulmakta ve test edilmektedir[131]. Bu materyaller periodontal ve maksillofasiyal cerrahide ilk olarak iyileşmeyi hızlandırıcı büyüme faktörlerinin salınımı için kullanılmıştır. Ancak, bunların klinik yararlanımını

değerlendirmek oldukça zordur ve bu konudaki literatür oldukça tartışmalıdır[130]. Bunun nedeni trombosit konsantrelerinin üretilmesinde çok sayıda tekniğin var olması ve bu konsantrelerinin kesin bir sınıflandırmasının olmayışdır. Buna ilaveten, PRP'nin, elde edilmesinin pahalı ve zaman alıcı olması ve muayenehane koşullarında uygulanması zor protokollerinin bulunması çalışmacıları farklı materyaller araştırmaya yöneltmiştir[130]. Bu araştırmalar doğrultusunda 2001 yılında, Fransa'dan Choukroun ve arkadaşları[132], kan bileşenlerini modifiye etmeden trombositleri ve fibrini konsantre edebilecekleri yeni bir protokol öne sürmüşlerdir.

Son zamanlarda trombosit konsantreleri için global bir sınıflandırma yayımlanmış ve bu ürünler lökosit ve fibrin içeriklerine göre 4 ayrı gruba ayrılmıştır[130]:

- Saf trombosit zengin plazma (pure platelet-rich plasma; P-PRP)
- Lökosit ve trombosit zengin plazma (leucocyte-and-platelet-rich plasma; L-PRP)
- Saf trombosit zengin fibrin (pure platelet-rich fibrin; P-PRF)
- Lökosit ve trombosit zengin fibrin (leucocyte-and-platelet-rich fibrin; L-PRF).

Yapılan çalışmalarda lökosit ve trombosit zengin fibrin konsantrelerinin sadece PRP ve PRF şeklinde de ifade edilebildiği görülmekte olup, Choukroun'un PRF'si yüksek lökosit içeriği ve güçlü fibrin yapısı ile L-PRF sınıfının tek ürünüdür[130].

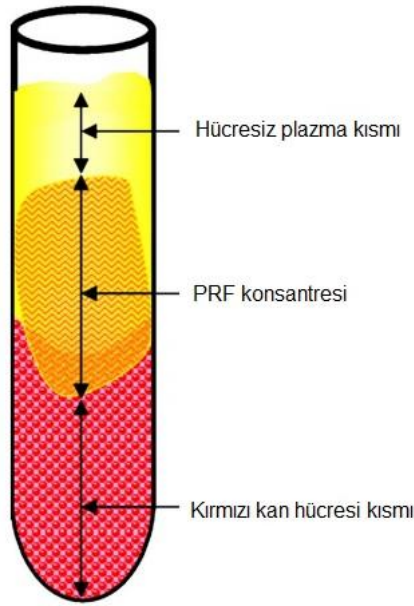
Trombosit zengin fibrin

PRF; kandan elde edilen, lökosit, trombosit ve büyüme faktörlerini içeren otolog bir fibrin matrikstir[27-29]. Bu trombosit konsantresini elde etmekte kullanılan prosedür, diğer prosedürler içerisinde en basit ve en ucuz olanıdır[130]. Cerrahi yaklaşım esnasında kan, antikoagülan içermeyen tüpe alınır ve tek bir santrifüj işlemi ile hızlı bir şekilde santrifüj edilir. Doğal bir koagülasyon süreci oluşur ve kana fibrin polimerizasyonu için sığır trombini ya da kalsiyum klorit gibi herhangi bir biyokimyasal ajan uygulanmadan PRF kolayca elde edilir[133].

Trombositten zengin fibrin elde etme protokolü

PRF elde etme protokolünde, hastadan alınan 10 ml'lik kan örneği antikoagülan içermeyen tüplere konularak 3000 rpm hızda 10 dakika santrifüj edilerek hazırlanmaktadır[28]. Antikoagülan içermeyen tüplerde trombositlerin tüp duvarlarına teması sonucu trombosit aktivasyonu ve oluşan trombinin fibrinojeni fibrine dönüştürmesiyle fibrin polimerizasyonu anında gerçekleşmektedir. Bu yüzden santrifüj işleminden sonra tüpte 3 ayrı kısım oluşmaktadır[27]:

- 1- En alt kısım (en kolay ayrılan, kırmızı kan hücreli kısım)
- 2- En üst kısım (plazma içerikli, trombositten fakir kısım)
- 3- Ara kısım (yoğun PRF konsantresi) (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Antikoagülansız tüpte santrifüj işleminden hemen sonra oluşan kısımlar[27]

PRF hazırlanmasında antikoagülansız tüplere kan alımı ve santrifüj cihazına yerleştirilmesi hızlı yapılmazsa kan örneği tüp içinde pıhtılaşır ve dolayısıyla PRF elde edilemez. Antikoagülan içermeyen tüplerde, hiç bir katkı maddesi eklemekten oluşan doğala yakın ve yavaş gerçekleşen polimerizasyon sayesinde fizyolojik olarak güçlü fibrin yapıda bir matriks oluşur[28].

Trombositten zengin fibrinin yapısı ve mekanizması

PRF, kompleks 3 boyutlu yapısı ile sağlam ve yoğun bir fibrin matrikstir. PRP'den farklı olarak hızlıca rezorbe olmaz hatta doğal kan pıhtısına benzer şekilde yavaşça remodelasyona uğrar. Bu yöntemle yüksek verimle elde edilen trombositler ve lökositlerden, lökositler elde edilme süreci boyunca korunurken, trombositler aktive olarak trombosit ve lökosit büyüme faktörlerinin fibrin matrikse gömülmesini sağlar[28, 29].

PRF'nin içeriğindeki trombositler, beta-tromboglobulinler gibi trombositlere özgü ya da fibronektin, trombospondin, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma, büyüme indükleyicileri, fibrinoliz inhibitörleri, immünoglobulinler gibi trombositlere özgü olmayan birçok protein içermektedir. Trombosit aktivasyonu ve degranülasyonu, iyileşme bölgesinde trombosit agregasyonunun başlaması için ve yara iyileşmesinin ilk fazı olan hücre göçü ve çoğalmasını uyanan büyüme faktörlerinin (TGF- β , PDGF, VEGF, epidermal büyüme faktörü[epidermal growth factor,EGF]) ve sitokinlerin (interlökin-1beta[IL-1 β], interlökin-6[IL-6], tümör nekroze edici faktör-alfa[TNF- α], interlökin-4[IL-4]) salınımı için oldukça önemlidir[28].

Dohan ve arkadaşları[29], PRF'nin cerrahi sonrası yara bölgesinde meydana gelen inflamasyonun yıkıcı etkilerini azaltarak immün cevabı düzenleyebildiğini dolayısıyla cerrahi sonrası enfeksiyonları azalttığını öne sürmüşlerdir.

PRF'nin içerdiği sitokinlerden IL-1 β , interlökin-1(IL-1)'in yaygın bulunan bir izoformu olup, inflamasyonun kontrolünde anahtar bir mediatördür. En önemli etkisi, yardımcı T-lenfositleri uyarmak ve TNF- α ile birlikte osteoklastları aktive etmek ve yeni kemik oluşumunu baskılamaktır[134]. IL-6, B-lenfositlerin farklılaşmasını, T ve B lenfositlerin aktive olmasını sağlarken, antikör salınımını uyararak "inflamasyon, destrüksiyon ve yeniden şekillenme"den oluşan reaksiyon zincirini destekler[29]. TNF- α , monositleri aktive eder ve fibroblastların yeniden oluşum kapasitelerini uyarır. Bunlara ek olarak, fagositozu ve nötrofil sitotoksitesini artırırken, IL-6 ve IL-1 salınımını düzenler[135, 136]. IL-4, aktive olmuş B lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar ve inflamatuvar

süreci hafifleterek iyileşmeyi destekler. PRF, içerisinde bu gibi immün sistemin anahtarı olan sitokinlerin ve lökositlerin bulunması ile enfeksiyona karşı savunma sağlarken, özellikle IL-4 ile inflamasyonun hafiflemesine yardımcı olmaktadır[29].

PRF matrisi içerisinde anjiyogenezis için gerekli büyüme faktörleri (bFGF, VEGF, PDGF) bulunur. VEGF, anjiyogenezi başlatırken, farklı izoformları ile kombinasyonu pıhtı ağının gelişmesini yönlendirmektedir[29]. PRF, anjiyogenezisin arttığı safhada kemik iliğinden köken alan mezenşimal hücrelerin çoğalması için bir ağ gibi işlev görmektedir. PRF matrisi içerisinde bulunan büyüme faktörlerinden TGF- β 1, TGF- β 'nin bir izoformu olup, en güçlü fibrozis ajanıdır ve kollajen ile fibronektin sentezini uyarır. Bunun yanı sıra trombositlerde bulunan fibrinojen ile fibroblastlar aktive olarak kollojen sentezini başlatırlar. Bunun sonucunda PRF, epitelizasyonun oluşmasını hızlandırır[27, 28].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 03.05.2012 tarih ve B.30.2.GÜN.0.05.06.00/68-8932 sayılı izni alınarak başlanmıştır. Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne doktora tez projesi olarak sunulularak onay alınmıştır (03/2012-24).

Çalışmanın deneysel kısmı Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nin araştırma laboratuvarlarında, histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler Gazi Üniversitesi Oral Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Bu çalışmada ortalama 3-3,5 aylık 36 adet erişkin Yeni Zelanda tipi beyaz dişi tavşan kullanılmıştır. Tüm deney hayvanları, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Serum Çiftliği'nden temin edilmiştir. Çalışma süresince bakımları Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yapılmıştır. Tavşanlar çalışma ortamına alışmaları açısından herhangi bir işleme tâbi tutulmadan 1 hafta bekletilmişlerdir. Bütün hayvanlar aynı oda içerisinde, deney süresi boyunca her kafese 2 adet tavşan yerleştirilerek ve kuru pelet yem ve çeşme suyu ile beslenerek muhafaza edilmişlerdir.

Çalışmadaki bütün tavşanlarda aynı cerrahi protokol ile maksiller sinüs tabanı yükseltilmesi yapılması ve her bir sinüste 1'er tane olmak üzere 36 tavşanda toplam 72 adet defekt bölgesi hazırlanması planlanmıştır.

Çalışmada maksiller sinüsün greftlenmesinde demineralize kemik matriksi (DBM) olarak Grafton® DBM Putty (Osteotech, Eatontown, NJ) (Resim 3.1.), kollajenize heterolog kemik grefti (CHBG) olarak Apatos Mix (Osteobiol®, Tecnos®, Coazze, Italy) (Resim 3.2.) ve kandan elde edilen ve içerdği büyüme faktörleri kemik iyileşmesini etkileyebilecek bir materyal olan trombosit zengin fibrin (PRF) kullanılmıştır. Maksiller sinüste açılan kemik pencerelerinin kapatılmasında standart kollajen membran (Evolution, OsteoBio®, Tecnos®, Coazze, Italy) kullanılmıştır (Resim 3.3.).



Resim 3.1.: Çalışmada kullanılan demineralize kemik matriksi



Resim 3.2: Çalışmada kullanılan kollajenize heterolog kemik grefti



Resim 3.3: Çalışmada kullanılan kollajen membran

3.1. Deneysel Çalışma ve Kontrol Grupları

36 adet tavşanın her bir sinüs duvarında 1'er tane olmak üzere toplam 72 adet defekt, sinüs boşluğunun doldurulduğu malzeme göz önüne alınarak her biri 18 adet defekt içeren **4 ana gruba** ayrılmıştır: demineralize kemik matriksi (DBM) grubu (A grubu), DBM ile trombositten zengin fibrin (PRF) kombinasyon grubu (B grubu), kollajenize heterolog kemik grefti (CHBG) grubu (C grubu) ve CHBG ile PRF kombinasyon grubu (D grubu).

Bu 4 ana grup da; bu gruplardaki tavşanların sakrifikasyon zamanları baz alınarak 2., 4. ve 8.haftalar için olmak üzere **3'er alt gruba** ayrılmıştır. Böylece; A₂, A₄, A₈/B₂, B₄, B₈/C₂, C₄, C₈ ve D₂, D₄, D₈ şeklinde, her biri 6 adet defekt içeren 12 yeni alt grup oluşturulmuştur.

DBM grubu (A grubu): Tavşanların maksiller sinüsünde oluşturulan boşlukların sadece DBM ile greftlendiği 18 adet defekt içermektedir. Aynı zamanda B grubunun kontrol grubu olarak da tasarlanan bu grup, her biri 6 adet defekt içeren 3 alt gruba ayrılmıştır.

A₂ grubu: Defekt alanı sadece DBM ile doldurulmuş ve denekler işlemiden 2 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

A₄ grubu: Defekt alanı sadece DBM ile doldurulmuş ve denekler işlemiden 4 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

A₈ grubu: Defekt alanı sadece DBM ile doldurulmuş ve denekler işlemiden 8 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

DBM ile PRF kombinasyon grubu (B grubu): Tavşanların maksiller sinüsünde oluşturulan boşlukların DBM ile birlikte PRF ile greftlendiği 18 adet defekt içermektedir. Bu grup her biri 6 adet defekt içeren 3 alt gruba ayrılmıştır.

B₂ grubu: Defekt alanı DBM ile PRF kombine edilerek doldurulmuş ve denekler işlemiden 2 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

B₄ grubu: Defekt alanı DBM ile PRF kombine edilerek doldurulmuş ve denekler işlemiden 4 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

B₈ grubu: Defekt alanı DBM ile PRF kombine edilerek doldurulmuş ve denekler işlemiden 8 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

CHBG grubu (C grubu): Tavşanların maksiller sinüsünde oluşturulan boşlukların sadece CHBG ile greftlendiği 18 adet defekt içermektedir. Aynı zamanda D grubunun kontrol grubu olarak da tasarlanan bu grup her biri 6 adet defekt içeren 3 alt gruba ayrılmıştır.

C₂ grubu: Defekt alanı sadece CHBG ile doldurulmuş ve denekler işlemiden 2 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

C₄ grubu: Defekt alanı sadece CHBG ile doldurulmuş ve denekler işlemiden 4 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

C₈ grubu: Defekt alanı sadece CHBG ile doldurulmuş ve denekler işlemiden 8 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

CHBG ile PRF kombinasyon grubu (D grubu): Tavşanların maksiller sinüsünde oluşturulan boşlukların CHBG ile PRF kombine edilerek greftlendiği 18 adet defekti içermektedir. Bu grup her biri 6 adet defekt içeren 3 alt gruba ayrılmıştır.

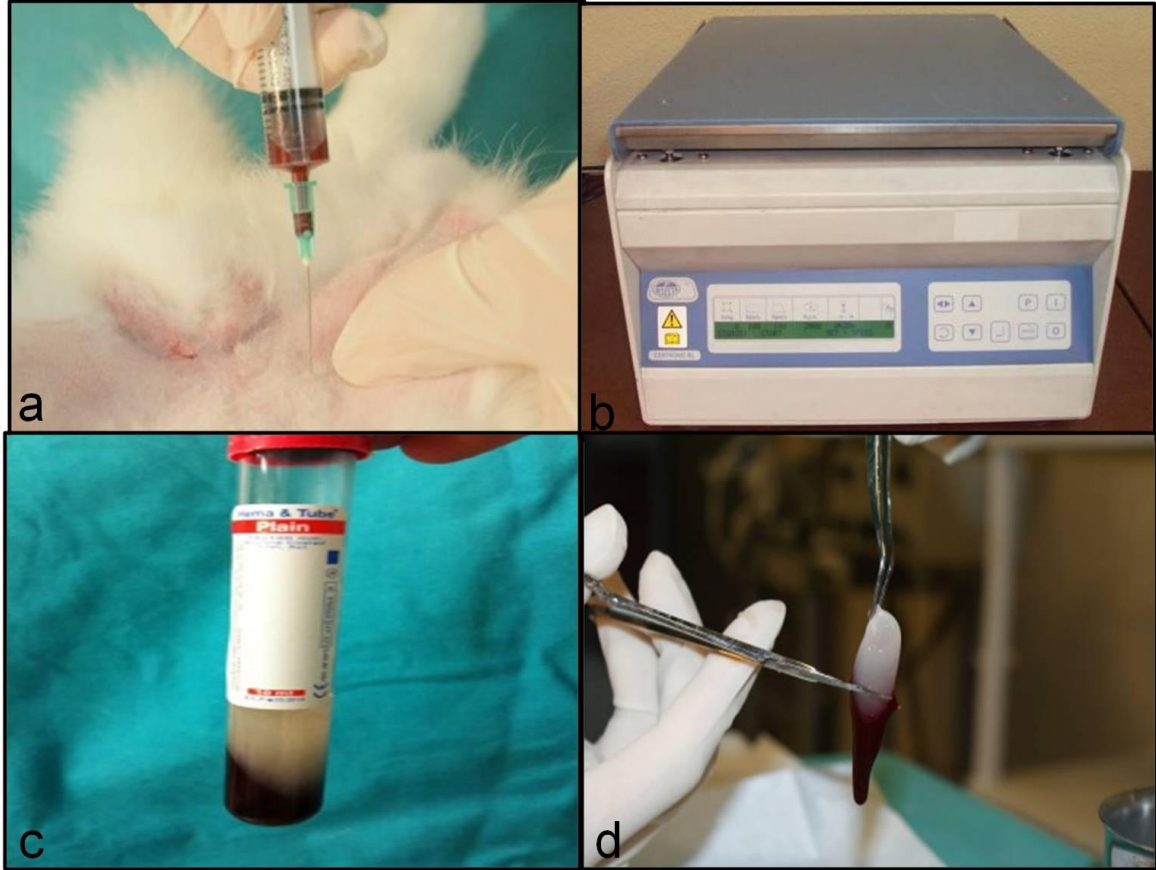
D₂ grubu: Defekt alanı CHBG ile PRF kombine edilerek doldurulmuş ve denekler işlemiden 2 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

D₄ grubu: Defekt alanı CHBG ile PRF kombine edilerek doldurulmuş ve denekler işlemiden 4 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

D₈ grubu: Defekt alanı CHBG ile PRF kombine edilerek doldurulmuş ve denekler işlemiden 8 hafta sonra sakrifiye edilmiştir.

3.2. Trombositten Zengin Fibrin'in Elde Edilmesi

PRF elde etmek için, cerrahi işlem yapılacak olan tavşanın femoral arterinden sitrat içermeyen vakumlu cam steril tüpe 3ml kan alınarak bekletilmeden 10 dakika süreyle 3000 devirde santrifüj edilmiştir(Selecta Centronic-BL, J.P. SELECTA S.A.). Santrifüj işleminden sonra tüpte üst kısımda hücre içermeyen plazma, orta kısımda lökosit içeren PRF ve alt kısımda da kırmızı kan hücrelerinden oluşan 3 tabaka meydana gelmiştir. Oluşturulan PRF, alt kısmından ayrıldıktan sonra küçük parçalar halinde greft materyalleri ile karıştırılıp sinüs boşluklarına uygulanmıştır (Resim 3.4. a,b,c,d).



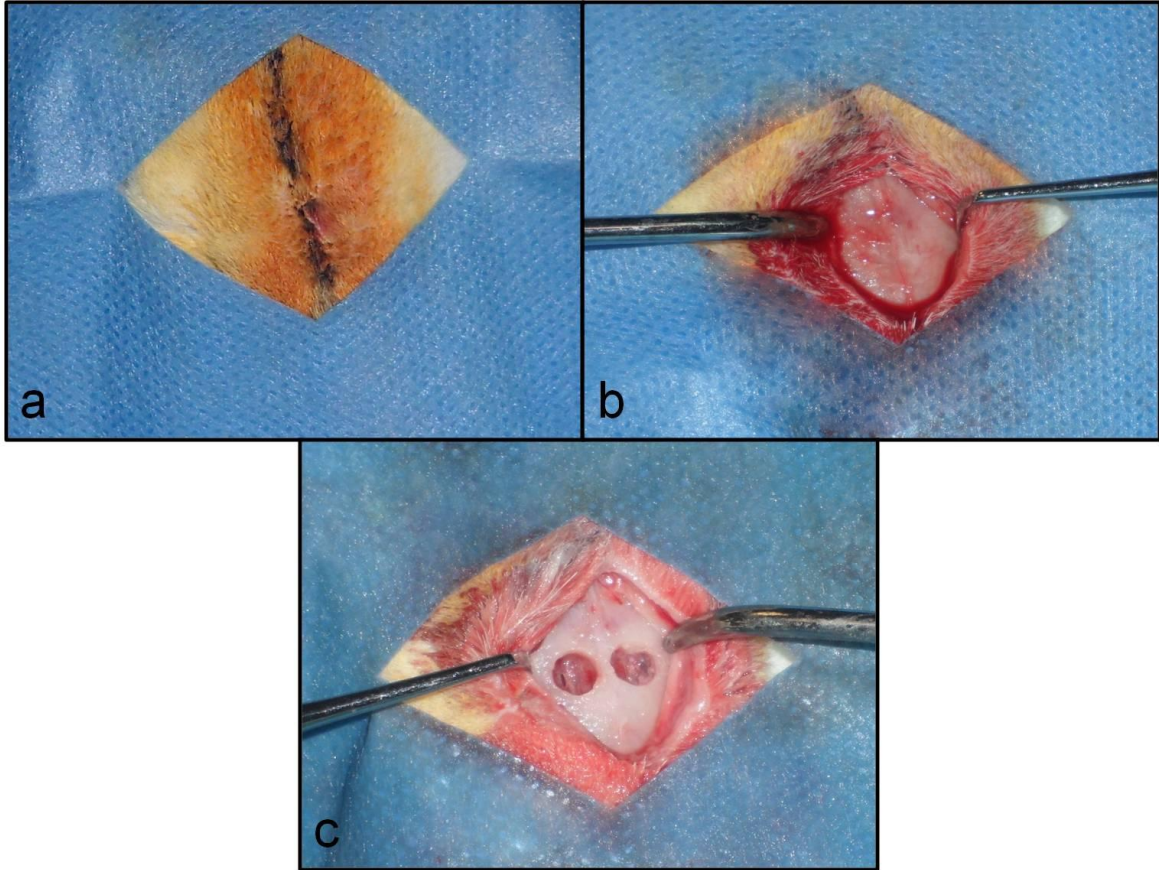
Resim 3.4. a: Tavşandan kan alınması işlemi, b: Santrifüj cihazı, c: Santrifüj işleminden sonra antikoagülsüz cam tüpün görüntüsü, d: Elde edilen PRF'nin alt kısmından kesilerek ayrılması işlemi.

3.3. Cerrahi Protokol

Çalışmaya alınan 36 adet tavşana 50mg/kg Ketamin HCl (Alfamine %10, EGE-VET) ve 5 mg/kg Ksilazin HCl (Alfazyne %2, Bayer) intramusküler olarak verilerek genel anestezi sağlanmıştır.

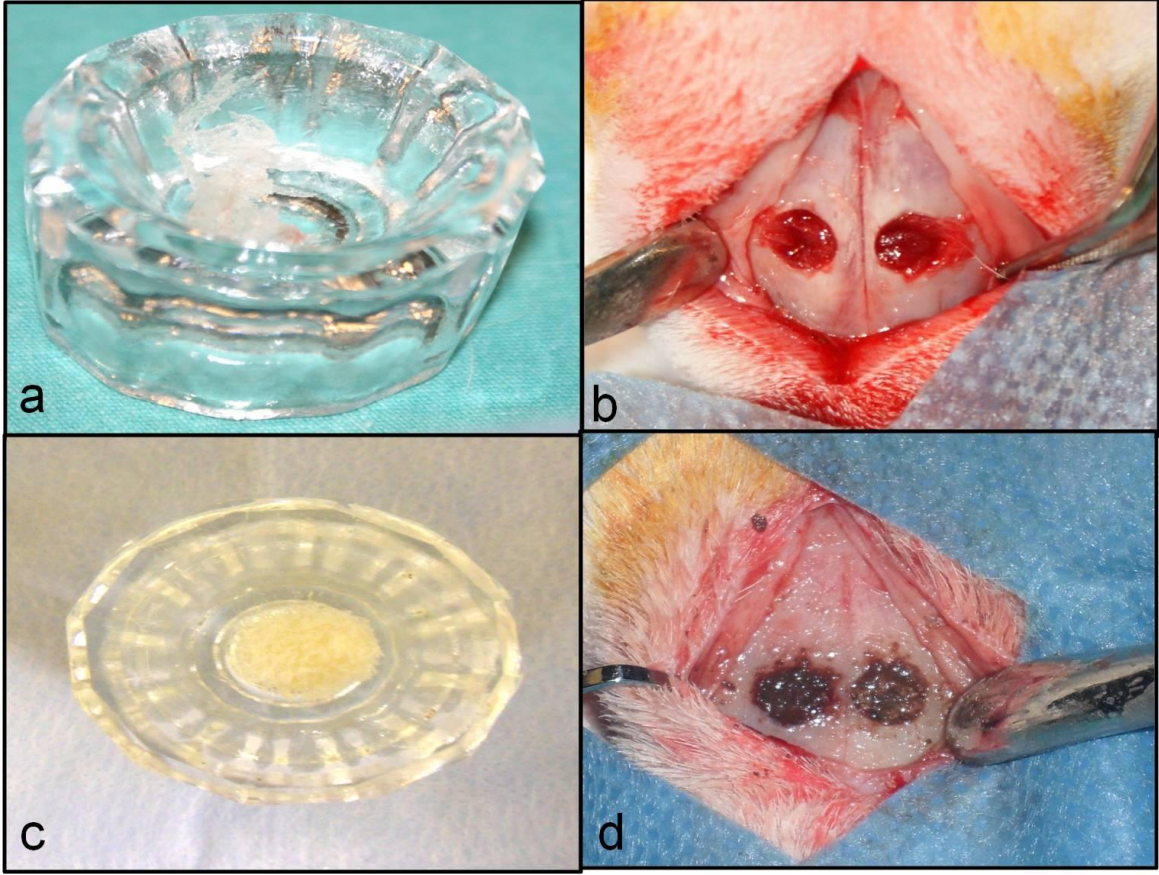
Uygulanan tüm cerrahi işlemler steril cerrahi koşullar altında gerçekleştirilmiştir. Tavşanın burun ve alın bölgesi tıraş edildikten sonra bölge povidon iyot (Batticon®, Adeka, İstanbul, Türkiye) ile silinmiş ve her hayvan için ayrı hazırlanmış steril örtü örtülmüştür. İlgili bölgeye lokal anestezi için 0,5 cc artikain hidroklorür (Ultracain® D-S Ampul, Sanofi Aventis) infiltratif olarak uygulanmıştır. Nazal kemik ve nazoinsizal süturu açığa çıkarmak için nazoinsizal sütur boyunca 2 cm uzunluğunda cilt insizyonu yapıp tam kalınlık flep kaldırılmıştır. Sinüs mukozasına ulaşmak için, sağ ve sol nazal kemikte nazoinsizal süturun

0,5 cm lateralinde olmak üzere, elmas ve çelik rond frezler kullanılarak serum fizyolojik irrigasyonu altında, ortalama 5 mm çapında ve yuvarlak şekilli osteotomiler yapılmıştır. Sinüs tabanı greftlemesi için, sinüs mukozası sinüs elevatörleri ile sinüs duvarlarından dikkatli bir şekilde ayrılmış ve gerekli olan boşluk sağlanmıştır(Resim 3.5. a,b,c).



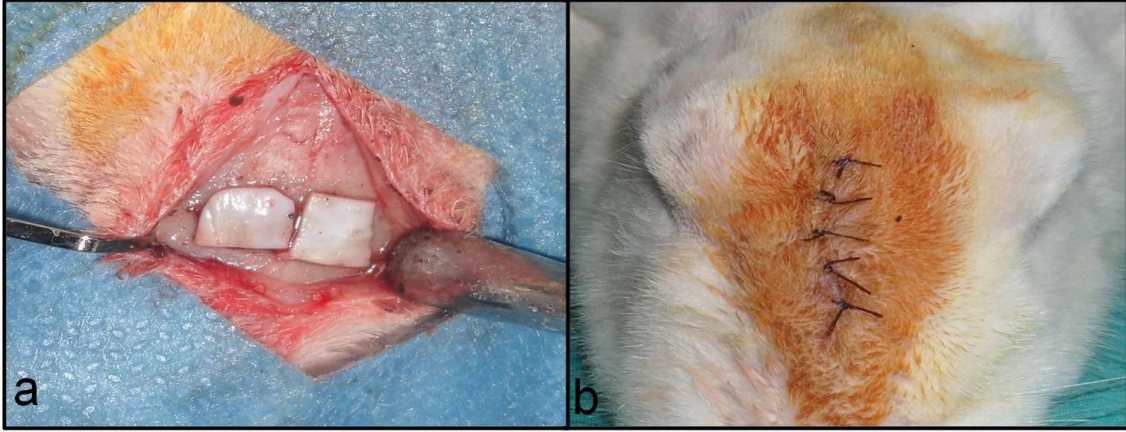
Resim 3.5. a:Tavşanın nazoinsizal suture boyunca yapılan insizyon, b: Tam kalınlık mukoperiosteal flebin ve periostun kaldırılması, c: Nazal kemik üzerinde açılan kemik pencereleri ve açığa çıkan sinüs mukozası

Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan 18'inin sağ sinüslerindeki boşluğa, boşluğu tam olarak dolduracak şekilde DBM yerleştirilmiştir. Aynı tavşanların sol sinüslerindeki boşluğa boşluğu tam olarak dolduracak şekilde tavşanın femoral arterinden alınan kandan elde edilen PRF ile DBM yerleştirilmiştir. Kalan 18 tavşanın sağ sinüslerinde oluşturulan boşluğa, boşluğu tam olarak dolduracak şekilde CHBG yerleştirilmiştir. Aynı tavşanların sol sinüslerindeki boşluğa boşluğu tam olarak dolduracak şekilde tavşanın femoral arterinden alınan kandan elde edilen PRF ile CHBG yerleştirilmiştir(Resim 3.6. a, b, c, d).



Resim 3.6. a: Çalışmada kullanılan DBM'nin görünümü, b: Sağ sinüse yerleştirilen DBM ve sol sinüse yerleştirilen DBM ile kombine PRF'nin görünümü, c: Çalışmada kullanılan CHBG'nin görünümü, d: Sağ sinüse yerleştirilen CHBG ve sol sinüse yerleştirilen CHBG ile combine PRF'nin görünümü

Sinüs greftlemesi işlemlerinden sonra açılan kemik pencerelerinin üzeri rezorbe olan membran (Evolution, Osteobiol®, TecnoSS®, Coazze, Italy) ile kapatılmıştır. Hemoraji kontrolünden sonra sırasıyla cilt altı dokular ve cilt dokusu 4/0 rezorbe olan sütürle (Pegasorb®, Doğsan, Trabzon, Türkiye) primer olarak kapatılmıştır(Resim 3.7. a,b).



Resim 3.7. a: Defektlerin kollajen membran ile kapatılması, b: Cerrahi işlemin yapıldığı bölgenin primer olarak kapatılması

Çalışmadaki 4 ana grubun; sakrifikasyon zamanlarına göre oluşturulan 3'er adet alt grubunda yer alan 1.gruptaki tavşanlar postoperatif 2.haftada, 2.gruptaki tavşanlar postoperatif 4.haftada, 3.gruptaki tavşanlar postoperatif 8.haftada yüksek dozda intramusküler ketamin enjeksiyonuyla sakrifiye edilmiştir. Sakrifiye edilen deneklerin sağ ve sol maksillaları eksize edilerek %10'luk formalin solüsyonu içerisinde fikse edilmiştir.

3.4. Histolojik ve Histomorfometrik Yöntem

Örnekler %10'luk formaldehit içerisinde 48-72 saat fikse edilmiş ve daha sonra %10'luk formik asitte ortalama 3 hafta dekalsifiye edilmiştir. Doku takip işlemlerinden sonra örnekler uygun oryantasyon sağlanarak parafin bloklara gömülmüştür. Parafin bloklardan elde edilen kesitlerin bir kısmı histolojik değerlendirme için hematoksilen-eozin (HE) ile, diğer kısmı ise BMP1 antikorunu değerlendirmek için immünohistokimyasal olarak boyanmıştır.

Örneklere ait tüm histopatolojik değerlendirmeler Leica DM 4000 B (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) ışık mikroskopunda yapılmıştır. Fotoğraf çekimleri için Leica Application System (LAS Version 4.2.0, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) programı kullanılmıştır. Tüm örneklerin incelenmesinde yeni kemik oluşumu histomorfometrik olarak Leica QWin Plus v3.3.1 görüntü analizi programı (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) kullanılarak ölçülmüştür.

Kesitlerde; defektin genel durumu, inflamasyonun derecesi, yeni kemik oluşumu ile rezorbe olmayan kemik greft materyalinin miktarı ve defektin genel durumu, her bir örneğe ait kesitlerden x10 büyütme ortalama 5 ayrı fotoğraf çekilerek değerlendirilmiştir. İnflamasyonun değerlendirilmesinde 4 dereceli bir skrolama yapılmıştır[137]. Bu değerlendirmede;

0: hiç inflamasyon yok

1: hafif derecede inflamasyon

2: orta derecede inflamasyon

3: şiddetli derecede inflamasyon şeklinde değerlendirilmiştir.

Kemikleşme oranını değerlendirmek için defekt alanının içinde oluşan yeni kemik alanları ve rezorbe olmayan greft alanlarının ölçümü fotoğraflarda görüntü işleme ve düzenleme yöntemiyle yapılmıştır. Yeni oluşan kemik alanının ve kullanılan greft partikül alanının, defekt alanının bütününe göre oranı göze alınarak yüzdesel değerlendirme yapılmıştır.

3.4.1. İmmünohistokimyasal yöntem

Çalışmada; yeni kemik matriks oluşumu immünohistokimyasal olarak BMP1 antikoruna ile değerlendirilmiştir. BMP1 salınımı yapan hücre sayısının değerlendirilmesinde immünohistokimyasal prosedür ile boyanan kesitler kullanılmıştır. Defekt alanı içinde yeni kemik alanlarında bulunan osteositlerin ve çevresinde yerleşmiş osteoblastların çekirdeklerindeki spesifik boyanma her bir örnek için ortalama 400 hücre sayılarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla BMP1 pozitifliği gösteren ve BMP1 salınımı yapan hücrelerin tüm osteosit ve osteoblastların toplamına oranı hesaplanmıştır.

Örnekler; 56,5°C'lik etüvde bir gece deparafinize edilmiştir. Kimyasal deparafinizasyon için kesitler 3'er kez 10 dakika ksilen ile deparafinize edildikten sonra 2'şer kez 15 dakika %96'lık alkol ile dehidrate edilmiştir. Ardından distile su ile yıkanan örnekler %3'lük hidrojen peroksit içerisinde 10 dakika bekletilerek endojen peroksidaz aktivitesi bloke edilmiştir. Ardından örnekler TBS (tris buffered saline-pH:7,4) solüsyonu ile 3 kere 5'er dakika yıkanmıştır.

Örnekler 5 dakika süreyle Ultra V Blok (ready to use-TA-060 UB-Lab Vision) solüsyonunda, non-spesifik zemin boyamasını engellemek için oda sıcaklığında bekletilmiştir. Daha sonra BMP1 primer antikoru (Rabbit polyclonal to BMP1, Lot: ab118520, 1/100, Abcam U.K.) damlatılarak 2 saat boyunca inkübe edilmiştir. Ardından tekrar 3 kere 5'er dakika TBS ile yıkanmıştır. Daha sonra kesitler, üzerlerine sekonder antikor (ready to use-TP-060-BN-Biotinylated Goat Anti-Polyvalent-Lab Vision) damlatılarak 5 dakika bekletilmiştir. Ardından kesitler 3 kere 5'er dakika TBS ile yıkanmıştır. Kesitler streptavidin peroksidaz ile (TS-060-HR, Lab Vision) 10 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Tekrar TBS ile 3'er kez 5 dakika yıkanan kesitler, renklendirilmek üzere 3-3'diaminobenzidin tetrahidroklorit solüsyonu (DAB Plus Substrate Kit, In Vitrogen) ile muamele edilmiştir. Daha sonra distile su ile yıkanmıştır. Son olarak HE ile 10 saniye zemin boyaması yapılarak, 3'er dakika alkol ve 2 kez 5'er dakika ksilen ile muamele edilip, kesitlere entellan ile kapama yapılmıştır.

Primer antikor uygulaması sırasında üzerine TBS damlatılarak bekletilen kesitler negatif kontrol olarak kabul edilmiştir. Kesitlerde BMP1(+) ve BMP1(-) hücreleri değerlendirmek için kontrol dokusu olarak insan kolon kanseri dokusu kesitleri kullanılmıştır.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada tüm istatistiksel analizler *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 20.0* paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları verilmiştir. Normallik testi sonucunda, gruplar arasında farklılık incelenirken ikili gruplarda normal dağılmayan değişkenlerde *Mann Whitney U* Testi kullanılmıştır. İkiden fazla gruplarda ise normal dağılmayan değişkenlerde *Bonferroni* düzeltmeli *Kruskal Wallis H* Testi kullanılmıştır.

Değişkenler arası ilişki Korelasyon Analizi ile incelenmiş olup; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmıştır. ($p < 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.) İlişkinin derecesi belirlenirken aşağıdaki çizelgeden yararlanılmıştır(Çizelge 3.1.)

Çizelge 3.1. Değişkenler arası ilişkinin dereceleri

İlişki Katsayısı (r)	İlişkinin Gücü
0,00-0,25	Çok Zayıf
0,26-0,49	Zayıf
0,50-0,69	Orta
0,70-0,89	Yüksek
0,90-1,00	Çok Yüksek

4. BULGULAR

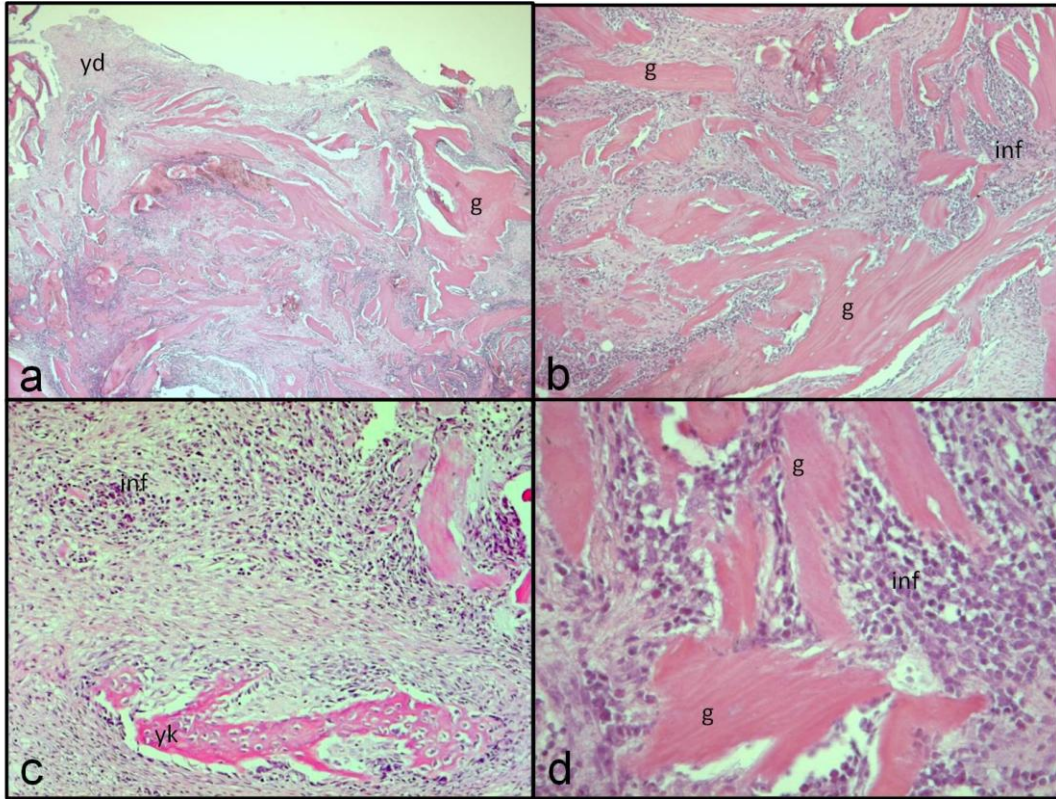
4.1. Histolojik Bulgular

Gruplara göre sınıflandırılan kesitler, histolojik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

Demineralize Kemik Matrisi (DBM) Grubu (A Grubu)

A₂ Grubu

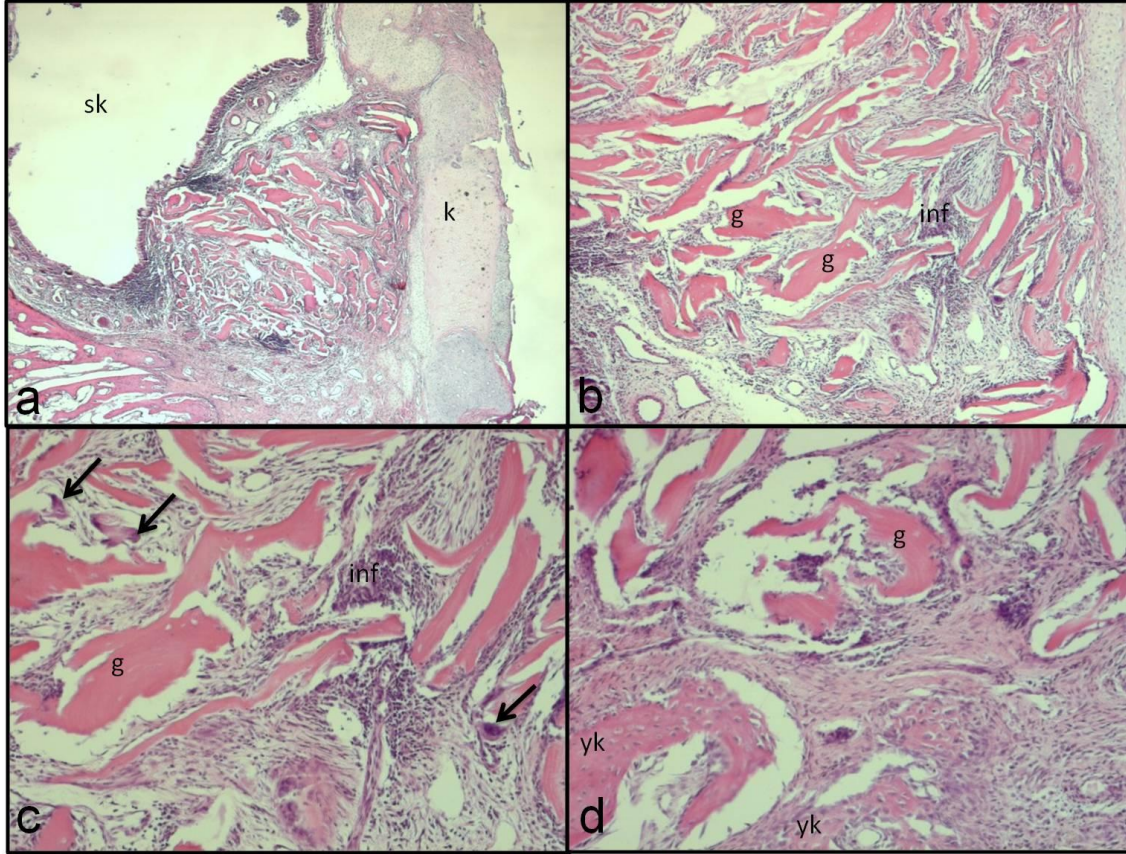
Defekt alanı içerisinde yoğun inflamasyon (derece 3) ve fibrovasküler bağ dokusu varlığı dikkat çekmiştir. Kemik greft partiküllerinde rezorpsiyon görülmezken, defekt kenarlarında greft ile ilişkili olmayan alanlarda az miktarda yeni kemik üretimi görülmüştür. (Resim 4.1. a,b,c,d)



Resim 4.1. A₂ grubunun histolojik görünümü; a: Defekt alanındaki greft partikülleri, (x40,HE) b: Graft partiküllerini çevreleyen yoğun inflamasyon, (x100,HE) c: Graft ile ilişkili olmayan alanlarda oluşan yeni kemik dokusu, (x200,HE) d: Graft partiküllerini çevreleyen lenfositik infiltrasyon, (x400,HE) (yd: yumuşak doku, g: greft partikülü, inf: inflamasyon, yk: yeni kemik dokusu)

A₄ Grubu

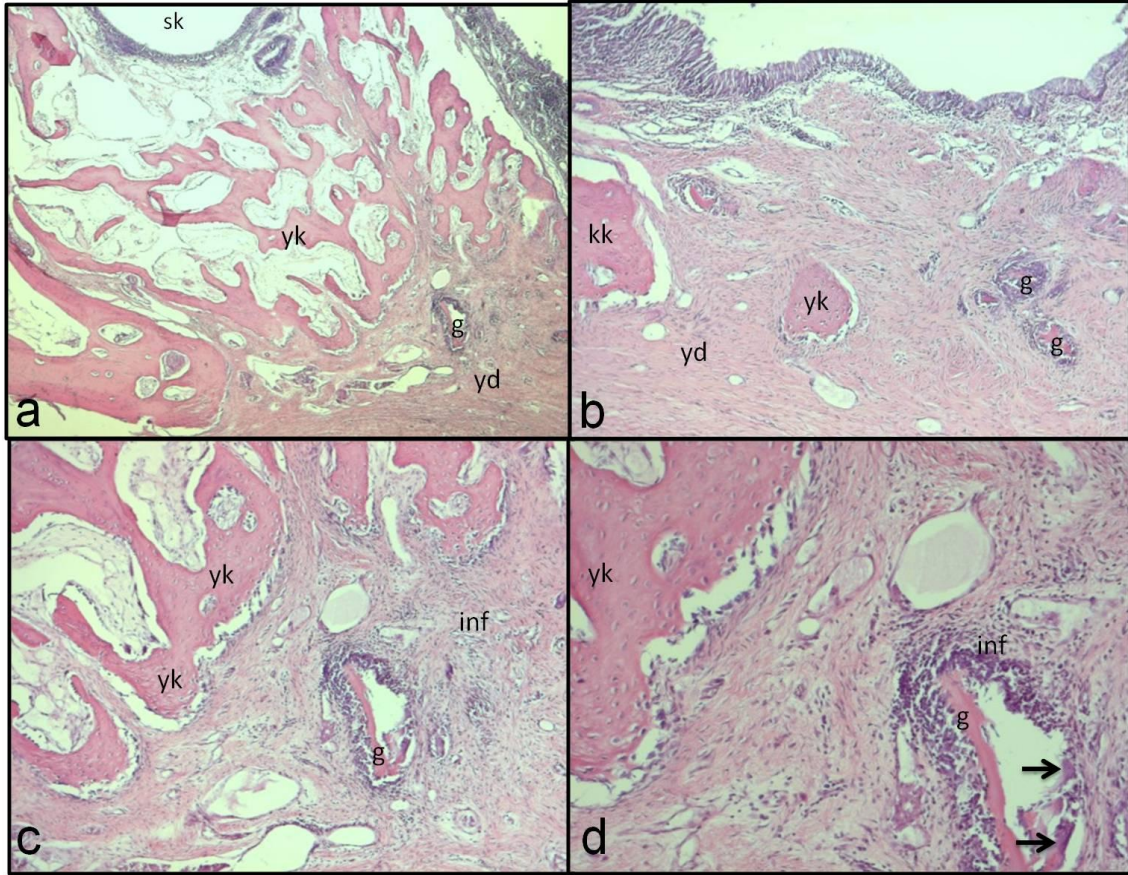
Defekt alanı içerisindeki greft partiküllerinde A₂ grubunda görülmeyen rezorpsiyonun bu grupta başladığı görülmüştür. Defekt alanındaki mevcut kemik greft partikülleri etrafında bol miktarda plazma hücresi, yabancı cisim dev hücreleri ve polimorfonükleer lenfositler ile yoğun inflamasyon (derece 3) ve A₂ grubuna göre daha kollajenize sellüler bir fibroblastik bağ dokusuna rastlanmıştır. Yeni kemik oluşumunun greft partikülleri etrafında oldukça az miktarda ve daha çok reaktif kemik oluşumu şeklinde olduğu gözlenmiştir (Resim 4.2. a,b,c,d)



Resim 4.2. A₄ grubunun histolojik görünümü; a: Defekt alanı içerisindeki greft partikülleri, (x40,HE) b: Graft partiküllerini çevreleyen yoğun inflamasyon, (x100,HE) c: Rezorbe olan greft partiküllerini çevreleyen osteoklastlar(oklar), (x200,HE) d: Graft partikülleri ile ilişkili olmayan alanlarda oluşan yeni kemik dokusu, (x200,HE) (sk: sinus kavitesi, k: kıkırdak, g: greft partikülü, inf: inflamasyon, yk: yeni kemik dokusu)

A₈ Grubu

Defekt bölgesinde inflamasyon diğer haftalardaki gruplara göre azalmış ve hafif düzeyde (derece 1) olduğu gözlenmiştir. Mevcut inflamasyona yanıt olarak defektin kenarından merkeze doğru adacıklar halinde görülen yoğun reaktif kemik oluşumuna rastlanmıştır. Defekt alanı içerisindeki greft partiküllerinin tamamına yakınının rezorbe olduğu görülmüştür (Resim 4.3. a,b,c,d).

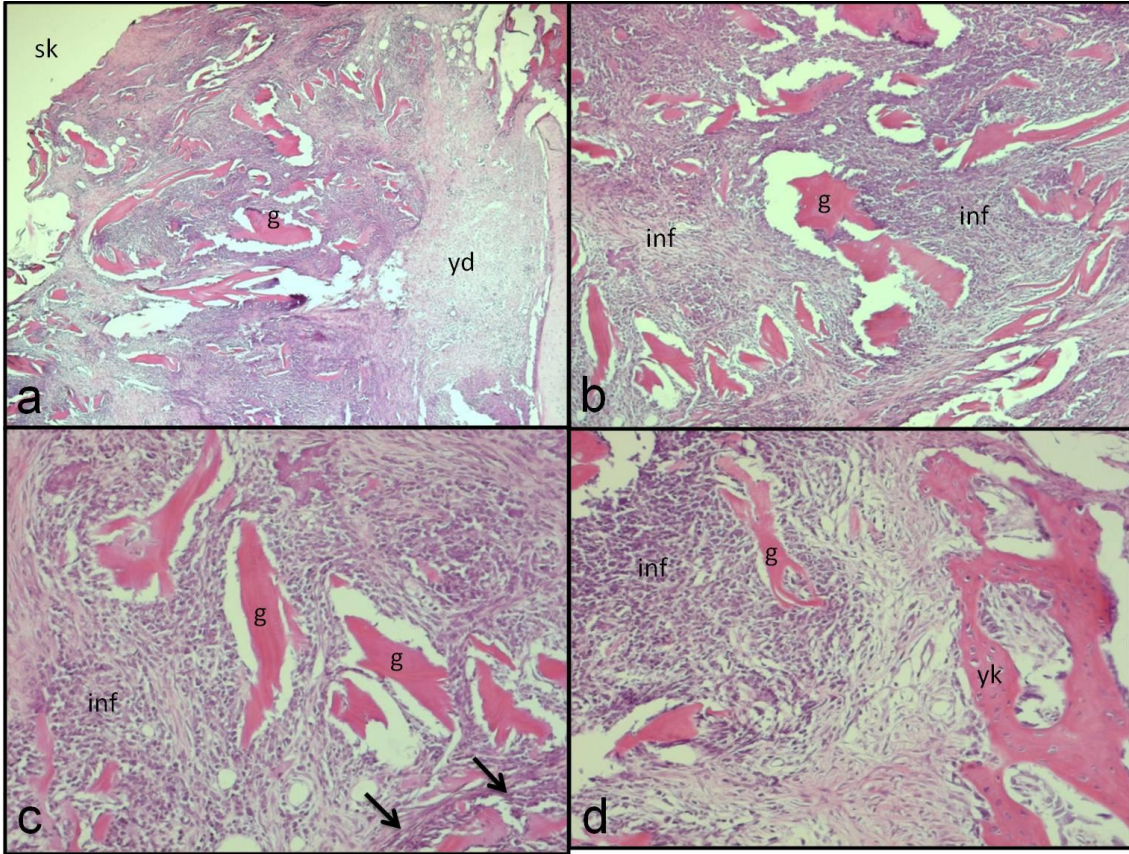


Resim 4.3. A₈ grubunun histolojik görünümü; a: Defekt alanı içerisindeki yeni oluşan kemik dokusu ve greft partikülleri, (x40,HE) b: Graft partikülleri ile ilişkili olmayan alanlarda yeni kemik oluşumu, (x100,HE) c ve d: Rezorbe olan greft partiküllerini çevreleyen inflamasyon ve osteoklastlar(oklar) (c:x100, d:x200,HE) (sk: sinus kavitesi, kk: konak kemik, yd: yumuşak doku, g: greft partikülü, inf: inflamasyon, yk: yeni kemik dokusu)

Demineralize Kemik Matrisi (DBM) ile Kombine Trombositten Zengin Fibrin (PRF) Grubu (B Grubu)

B₂ Grubu

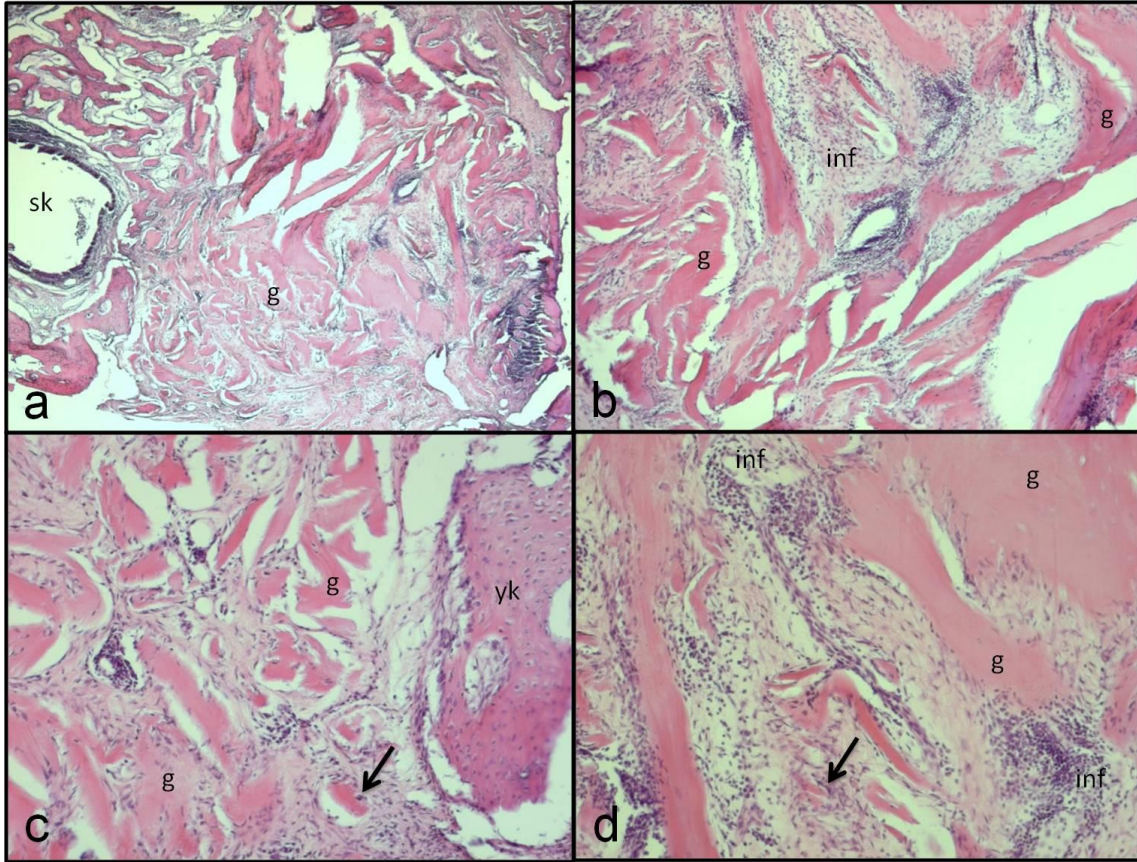
Defekt alanı içerisindeki kemik greft partikülleri etrafında yoğun inflamasyon (derece 3) ve fibroblastik bağ doku oluşumu gözlenmiştir. Kontrol grubu olan A₂ grubunda görülmeyen kemik greft rezorpsiyonunun bu grupta minimal düzeyde olduğu belirlenmiştir. Defekt alanındaki yeni kemik üretiminin A₂ grubunda olduğu gibi reaktif kemik oluşumu şeklinde ve defekt kenarlarında olduğu görülmüştür (Resim 4.4. a,b,c,d).



Resim 4.4. B2 grubunun histolojik görünümü; a ve b: Defekt alanı içerisindeki rezorbe olan greft partiküllerini çevreleyen yoğun inflamasyon, (a:x40,b:x100,HE) c: Rezorbe olan greft partikülleri etrafındaki osteoklastlar(oklar), (x200, HE) d: Graft partikülleri ile ilişkili olmayan alanlarda oluşan yeni kemik dokusu, (x200,HE) (sk: sinus kavitesi, yd: yumuşak doku, g: greft partikülü, inf: inflamasyon, yk: yeni kemik dokusu)

B₄ Grubu

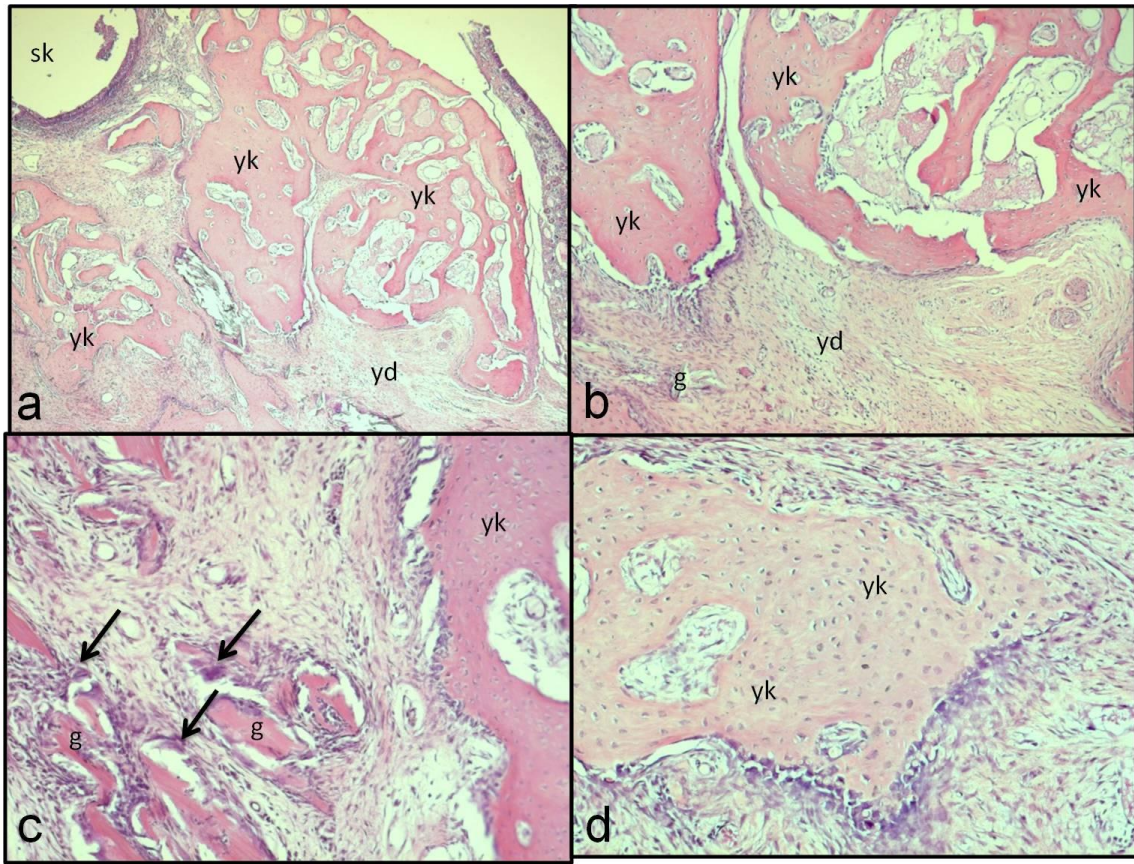
Defekt alanı içerisindeki greftin partiküllerinin B₂ grubuna göre daha fazla rezorbe olduğu ancak büyük kısmının rezorbe olmadığı görülmüştür. Bu alanda greft partikülleri etrafında birkaç yabancı cisim dev hücresiyle birlikte, aynı haftanın kontrol grubu olan A₄ grubuna göre daha hafif ancak yoğun bir inflammatuar yanıt (derece 3) ve B₂ grubuna göre daha kollajenize bir fibroblastik bağ doku olduğu gözlenmiştir. Defekt kenarlarında oldukça az miktarda yeni reaktif kemik oluşum alanlarına rastlanmıştır (Resim 4.5. a,b,c,d)



Resim 4.5. B₄ grubunun histolojik görünümü; a ve b: Defekt alanı içerisindeki greft partikülleri, (a:x40,b:x100,HE) c ve d: Graft partikülleri ile ilişkili olmayan alanlarda oluşan yeni kemik dokusu ile greft partiküllerini çevreleyen inflamasyon ve osteoklastlar(ok), (x200,HE) (sk: sinus kavitesi, g: greft partikülü, inf: inflamasyon, yk: yeni kemik dokusu)

B₈ Grubu

Defekt alanı içerisindeki kemik greft partiküllerinin tamamına yakınının rezorbe olduğu izlenmiştir. Mevcut alandaki inflamasyonun 4.haftaya oranla azaldığı ve hafif düzeyde olduğu görülmüştür (derece 1). Yeni kemik üretim alanlarının aynı haftadaki kontrol grubu gibi defekt kenarlarında, konak kemiğe komşu ve reaktif üretimle olduğu gözlenmiştir (Resim 4.6. a,b,c,d).

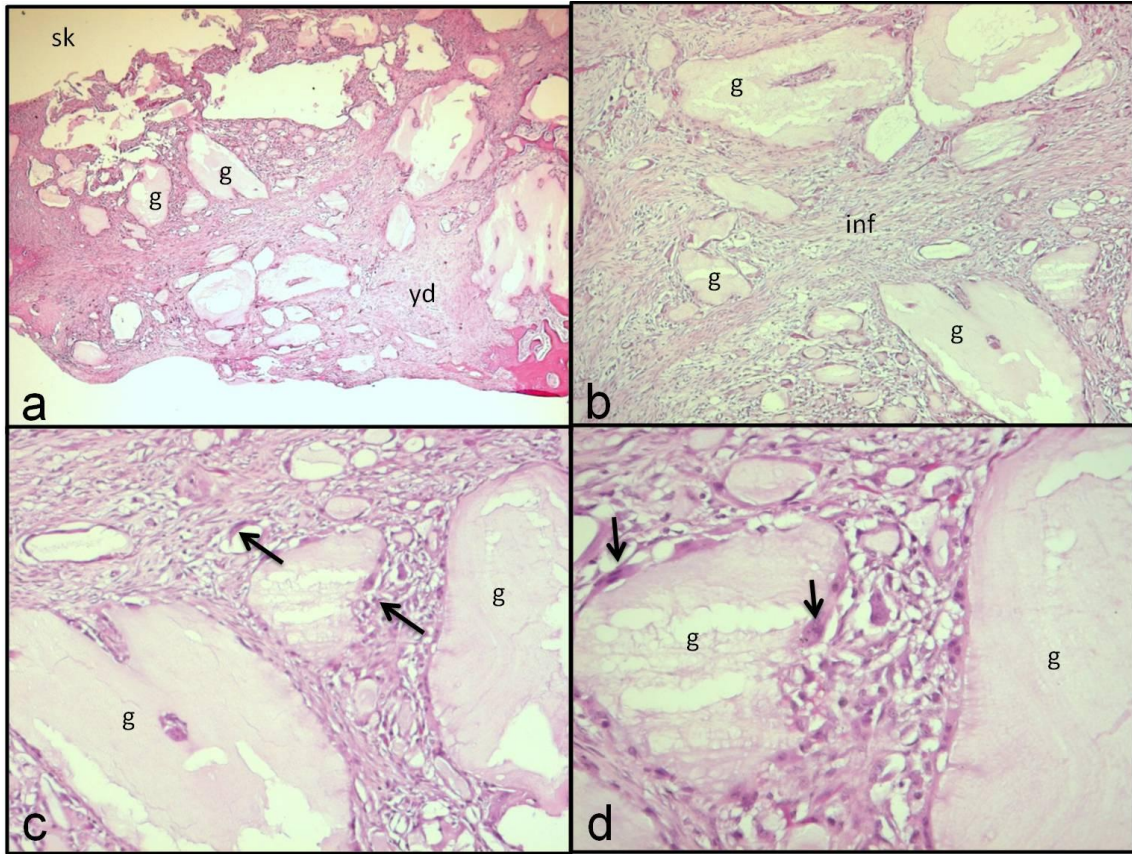


Resim 4.6. B8 grubunun histolojik görünümü; a ve b: Defekt bölgesindeki yeni kemik oluşum alanları, (a:x40,b:x100,HE) c: Rezorbe olan greft partiküllerini çevreleyen osteoklastlar(oklar), (x200, HE) d: Graft partikülleri ile ilişkili olmayan alanlarda oluşan yeni kemik dokusu, (x200, HE) (sk: sinus kavitesi, yd: yumuşak doku, g: greft partikülü, yk: yeni kemik dokusu)

Kollajenize Heterolog Kemik Grefti (CHBG) Grubu (C grubu)

C₂ Grubu

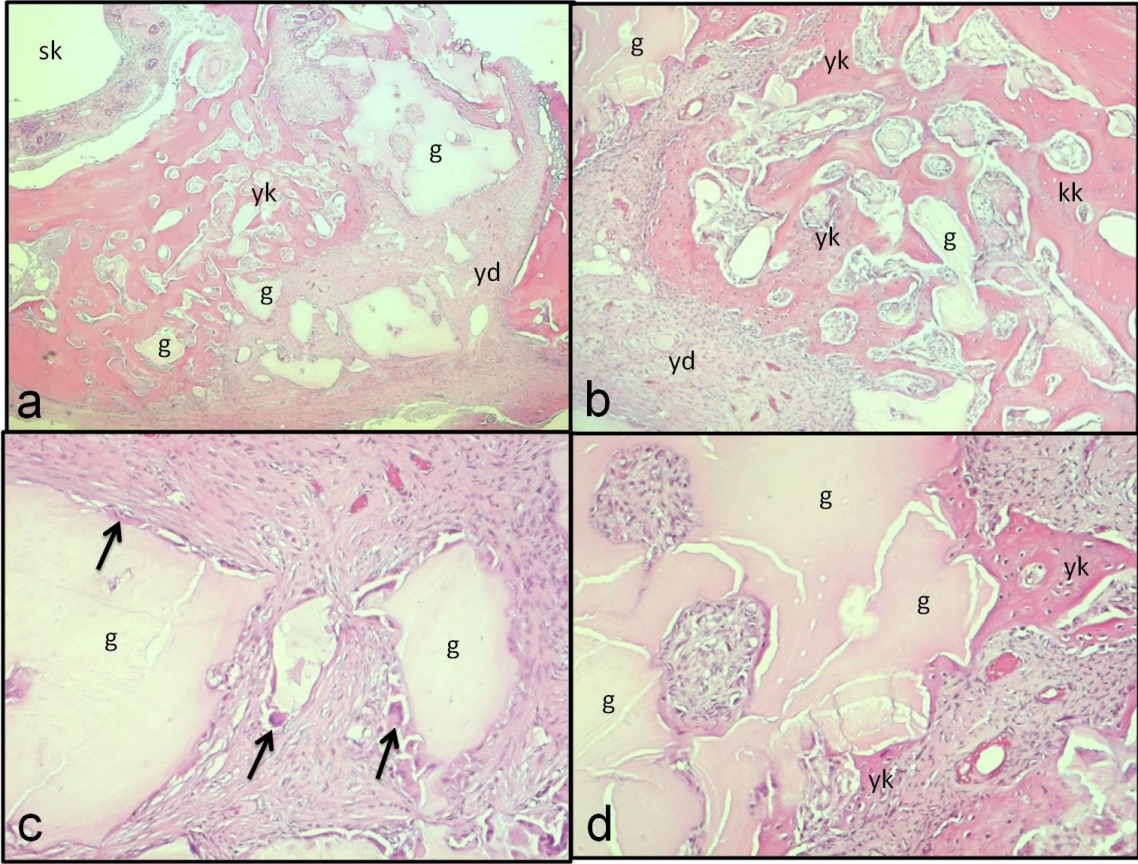
Defekt alanı içerisinde, A₂ ve B₂ gruplarından farklı olarak greftin tamamına yakınında rezorpsiyonun başladığı izlenmiştir. Az sayıda yabancı cisim dev hücresi ile hafif düzeyde inflammatuar hücre infiltrasyonu (derece 1) gözlenmiştir. Yeni kemik üretim alanlarının oldukça sellüler fibrovasküler bağ doku içerisinde reaktif oluşumla meydana geldiği, greft partiküllerine komşu alandaki yeni kemik üretimin hafif düzeyde olduğu görülmüştür (Resim 4.7. a,b,c,d).



Resim 4.7. C2 grubunun histolojik görünümü; a ve b: Defekt alanındaki yeni kemik oluşum alanları ve greft partikülleri, (a:x40,b:x100,HE) c ve d: Rezorbe olan greft partiküllerini çevreleyen osteoklastlar(oklar), (c:x200,d:400,HE) (sk: sinus kavitesi, yd: yumuşak doku, g: greft partikülü, inf: inflamasyon, yk: yeni kemik dokusu)

C₄ Grubu

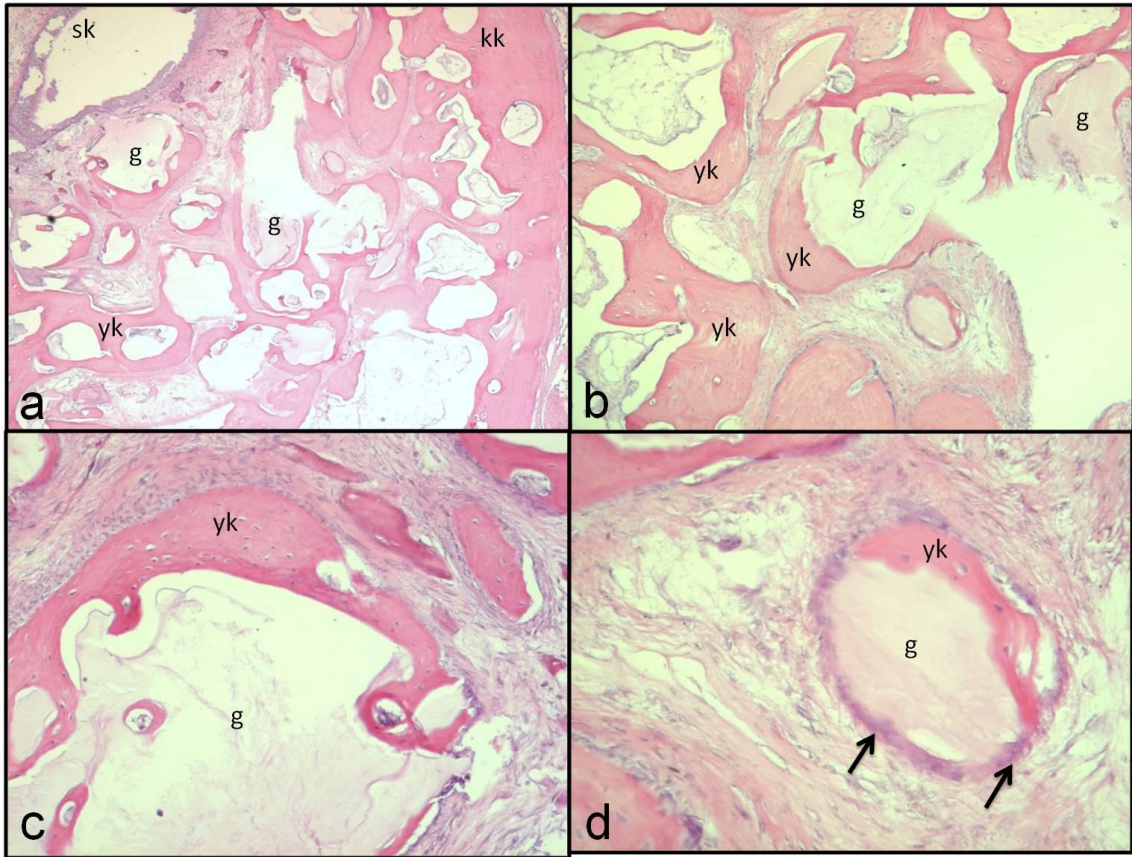
Defekt alanında 2. haftada gözlenen hafif düzeydeki inflamasyonun (derece 1) devam ettiği görülmüştür. Bu alanda oluşan sellüler fibrovasküler bağ dokusunun 4.haftada matür kollajenize bağ dokusuna dönüştüğü izlenmiştir. Yeni kemik üretim alanlarının periosta yakın greft partiküllerinin etrafında ve A₄ ile B₄ gruplarından farklı olarak periferden merkeze doğru osteoblastik formasyon ile oluştuğu gözlenmiştir (Resim 4.8. a,b,c,d).



Resim 4.8. C₄ grubunun histolojik görünümü; a ve b: Defekt alanındaki yeni kemik oluşum alanları ve greft partikülleri, (a:x40,b:x100,HE) c: Rezorbe olan greft partiküllerini çevreleyen osteoklastlar(oklar), (x200,HE) d: Grefit partikülleri etrafında periferden merkeze oluşan yeni kemik dokusu, (x200,HE) (sk: sinus kavitesi, kk: konak kemik, yd: yumuşak doku, g: greft partikülü, yk: yeni kemik dokusu)

C₈ Grubu

Defekt alanında A₈ ve B₈ gruplarından farklı olarak inflamasyonun olmadığı (derece 0) gözlenmiştir. Bu alanda ince kollajenize bağ doku içerisindeki yeni kemik üretiminin 4.haftadaki kemik oluşumuna benzer ancak daha yoğun şekilde, greft partiküllerinin etrafında defekt alanının periferinden merkezine doğru olduğu izlenmiştir. Trabekülasyon gösteren yeni kemik dokusunun konak kemik ile anastomoz yaptığı görülmüştür(Resim 4.9. a,b,c,d).

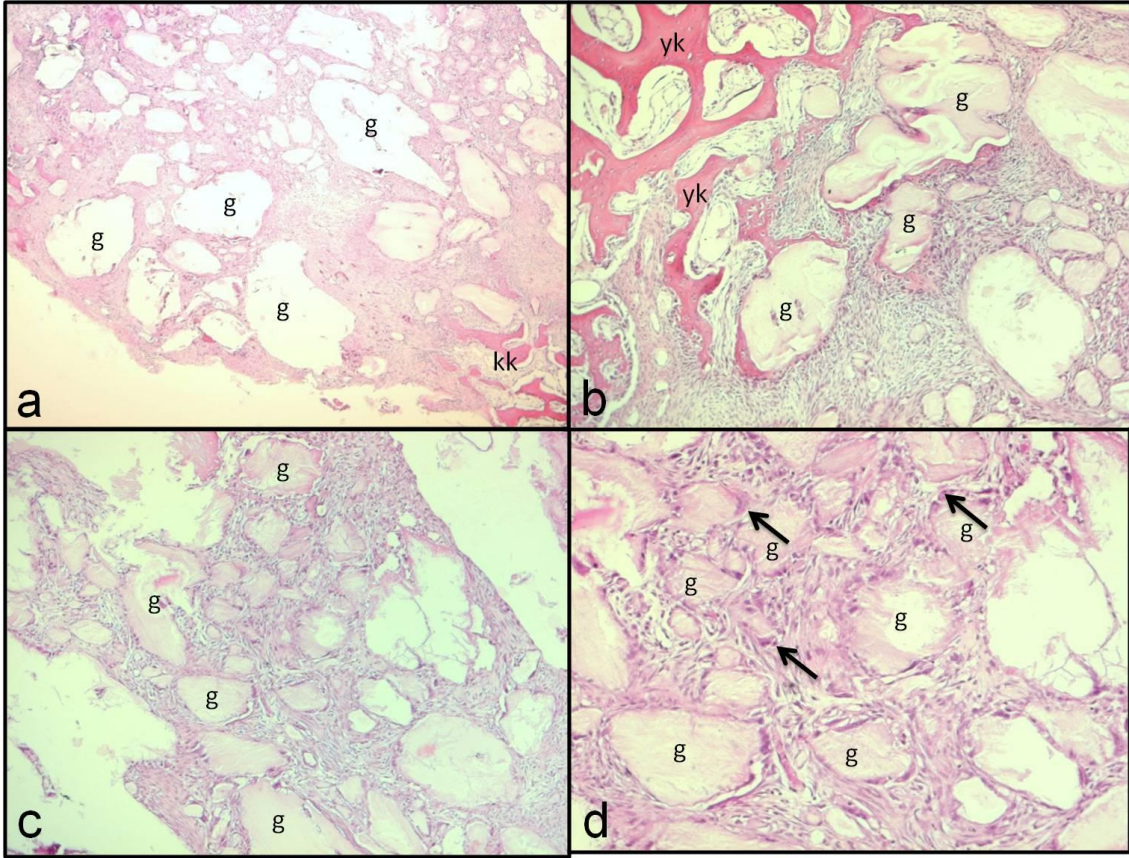


Resim 4.9. C8 grubunun histolojik görünümü; a ve b: Defekt alanındaki greft partikülleri etrafında birbirleriyle bağlantılı yeni kemik alanları, (a:x40, b:100,HE) c ve d: Graft partikülleri etrafında periferden merkeze oluşan yeni kemik alanları (oklar), (c:x200, d:x400,HE) (sk: sinüs kavitesi, kk: konak kemik, g: greft partikülü, yk: yeni kemik dokusu) (Bu grup örneklerinde inflamasyon izlenmedi)

Kollajenize Heterolog Kemik Grefti (CHBG) ile Kombine Trombositten Zengin Fibrin (PRF) Grubu (D Grubu)

D₂ Grubu

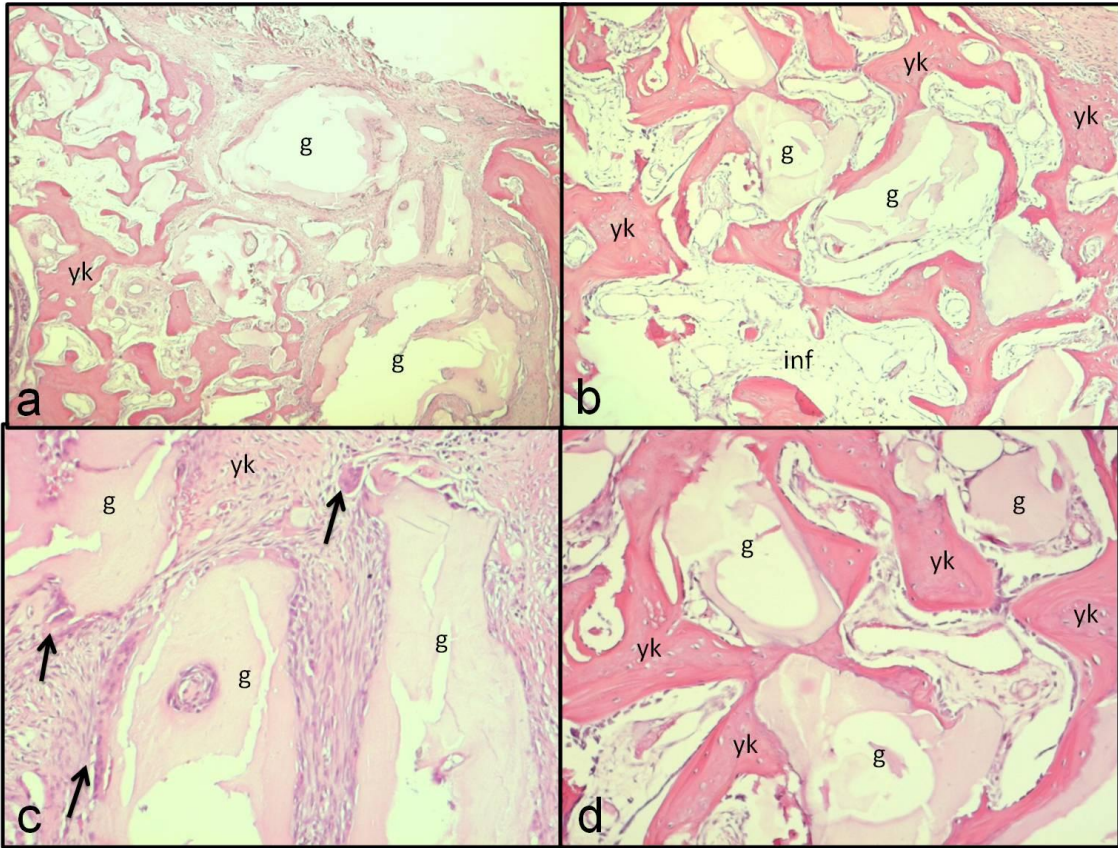
Defekt alanındaki greft partiküllerindeki rezorpsiyonun oldukça fazla olduğu görülmüştür. Kontrol grubu olan C₂ grubundan farklı olarak sellüler fibroblastik bağ doku ve yabancı cisim dev hücre infiltrasyonu ile beraber orta derece inflamasyon (derece 2) izlenmiştir. Defekt kenarına yakın greft partiküllerinin komşuluğunda yoğun osteoblastik formasyon ile yeni kemik oluşum alanları ve bu alanların konak kemik ile anastomoz yapmaya başladığı görülmüştür. (Resim 4.10. a,b,c,d)



Resim 4.10. D2 grubunun histolojik görünümü; a ve b: Defekt alanı içerisindeki greft partikülleri ve yeni kemik oluşum alanları, (a:x40, b:x100,HE) c ve d: Defekt alanında greft partiküllerinin etrafındaki inflamasyon ve osteoklastlar(oklar), (c:x100, d:x200,HE) (kk: konak kemik, g: greft partikülü, yk: yeni kemik dokusu)

D₄ Grubu

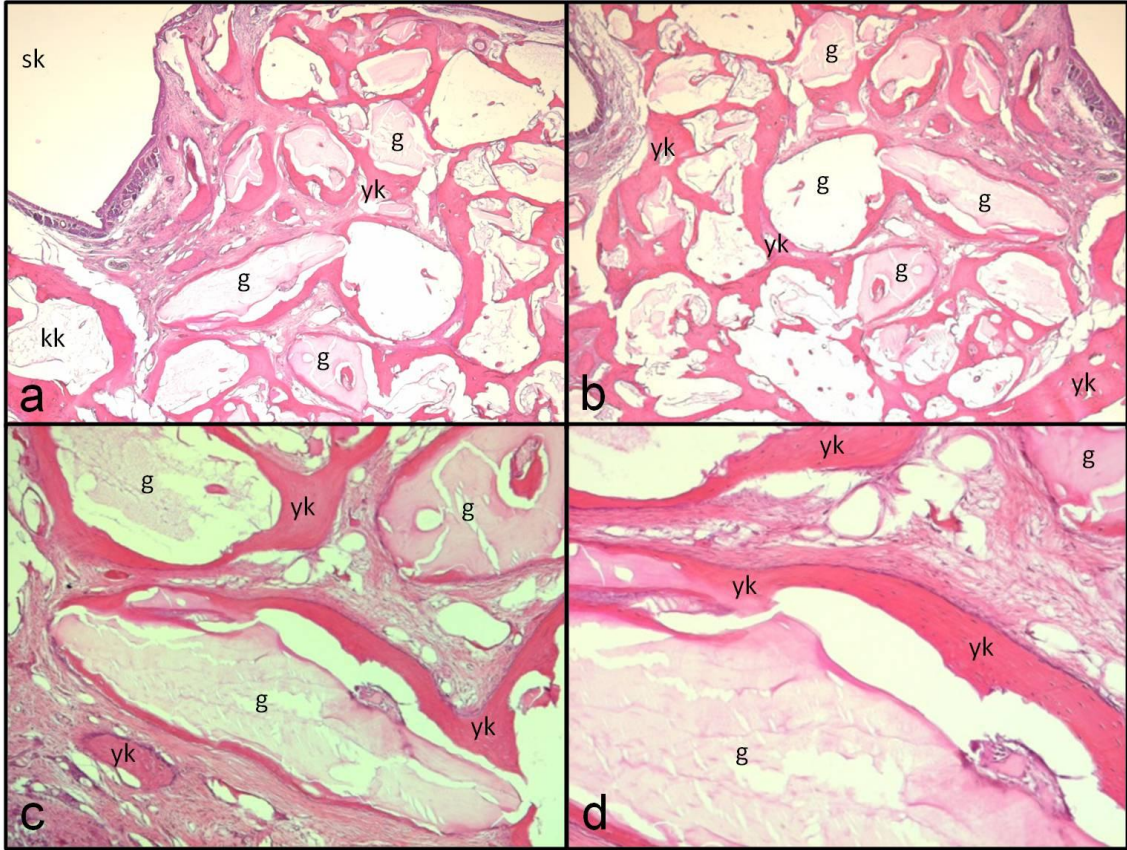
4.haftada defekt alanındaki greft partiküllerinin çoğunun etrafında rezorpsiyon izlenmiştir. Bu alanda az sayıda plazma hücresi, yabancı cisim dev hücresi infiltrasyonu ile hafif düzeyde inflamasyon (derece 1) görülmüştür. Bu grupta kollajen formasyonu ile matür bir bağ dokusu oluşumu, greft partiküllerinin etrafında yoğun osteoblastik formasyon ile periferden merkeze az miktarda kemik oluşumunun aynı haftadaki kontrol grubuyla benzerliği dikkat çekmiştir (Resim 4.11. a,b,c,d).



Resim 4.11. D4 grubunun histolojik görünümü; ; a ve b: Defekt alanı içerisindeki greft partikülleri ve yeni kemik oluşum alanları, (a:x40,b:x100,HE) c: Rezorbe olan greft partiküllerini çevreleyen osteoklastlar(oklar),(x200,HE), d: Greft partikülleri etrafında oluşan birbiriyle birleşen yeni kemik alanları, (x200,HE) (g: greft partikülü, inf: inflamasyon, yk: yeni kemik dokusu)

D₈ Grubu

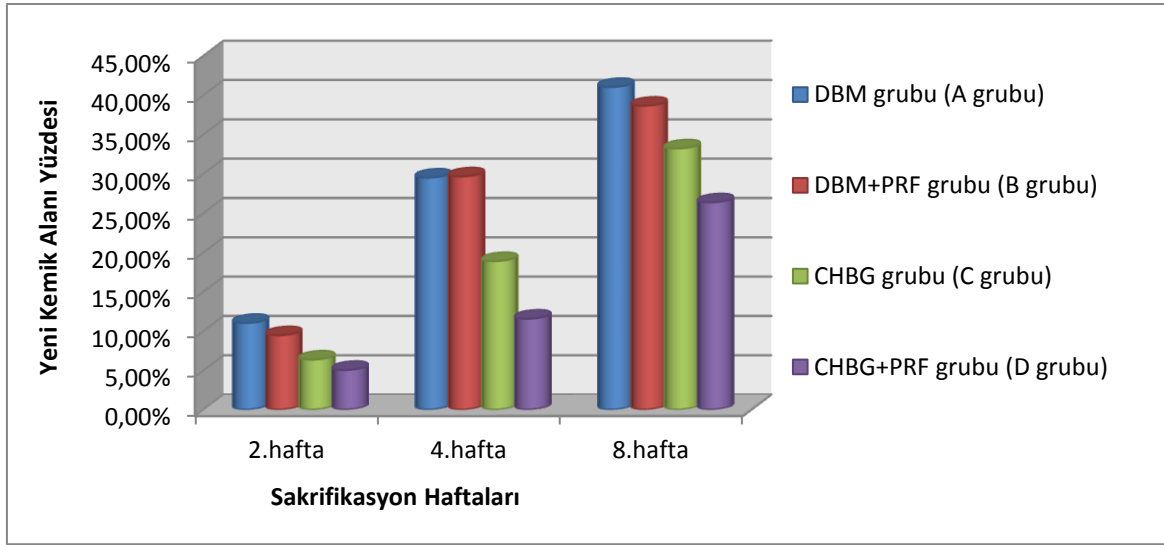
Defekt alanındaki greft partiküllerinin tamamına yakınının etrafında 8.haftada rezorpsiyon olduğu görülmüştür. Bu grupta aynı haftanın kontrol grubundan farklı olarak sekonder olarak enfekte olmuş bazı kesitlerde inflamasyonun hafif derecede olması sonucunda yeni kemik oluşumunun daha yavaş gerçekleşmesi dışında inflamatuvar yanıtın genellikle sonlandığı izlenmiştir (derece 0). Yeni kemik alanlarının oluşumunun bu grupta da bazı greft partikülleri etrafında periferden merkeze doğru gerçekleştiği, partiküllerin etrafını kalın bir bant şeklinde sararak konak kemik ile anastomoz yaptığı gözlenmiştir (Resim 4.12. a,b,c,d).



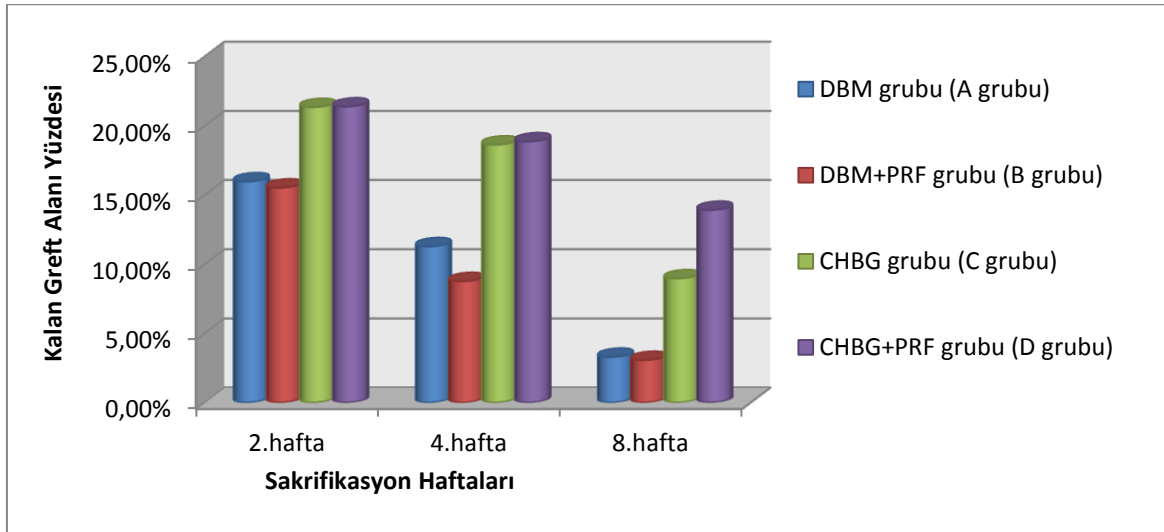
Resim 4.12. D₈ grubunun histolojik görünümü; a ve b: Defekt alanındaki greft partikülleri ve yeni kemik oluşum alanları, (a ve b:x40,HE) c ve d: Graft partikülleri etrafında periferden merkeze oluşan yeni kemik dokusu, (c:x100, d:x200,HE) (sk: sinus kavitesi, kk: konak kemik, g: greft partikülü, yk: yeni kemik dokusu) (Bu grup örneklerinde inflamasyon izlenmedi)

4.2 Yeni Oluşan Kemik Dokunun Değerlendirilmesi

Histopatolojik incelemede yeni oluşan kemik alanının ve kullanılan greft partikül alanının, defekt alanının bütününe göre oranı göze alınarak yüzdesel değerlendirme yapılmıştır. Yeni kemik dolum miktarı ve rezorbe olmayan greft miktarı yüzdelерinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.1. ve Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Yeni kemik alanı yüzdesinin gruplara göre dağılımı



Şekil 4.2. Kalan greft alanı yüzdesinin gruplara göre dağılımı

Elde edilen veriler incelendiğinde yeni oluşan kemik alanı yüzdesinin sakrifikasyon zamanlarıyla doğru orantılı olarak arttığı, greft alanının ise ters orantılı olarak azaldığı gözlenmiştir.

PRF'nin kemik iyileşmesi üzerine etkisi değerlendirilirken PRF uygulanan (Grup B ve D) ve uygulanmayan (Grup A ve C) gruplar kullanılan kemik grefti türüne göre karşılaştırıldığında, çalışma ve kontrol grupları arasında yeni kemik oluşum alanı, kalan greft alanı, yeni kemik alanı yüzde ve kalan greft alanı yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$ *Mann Whitney U Testi*). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen histolojik açıdan anlamlı olabileceği düşünülerek veriler şekillerle yorumlanmıştır. Bu durumda, PRF uygulanmayan gruplarda (Grup A ve C), PRF uygulanan gruplara (Grup B ve D) göre yeni kemik oluşum alanı yüzdesinin daha yüksek olduğu görülmektedir. (Şekil 4.1)

PRF uygulanan gruplar (Grup B ve D), kullanılan greft materyaline göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında yeni kemik alanı yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Ancak aynı gruplar arasında, kalan greft alanı yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0.05$). Kalan greft alanı yüzde değerleri CHBG+PRF grubunda (Grup D), DBM+PRF grubuna (Grup B) göre anlamlı derecede daha yüksektir (Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.1. PRF uygulanan grupların karşılaştırılması

PRF Uygulanan Gruplar (Grup B ve D)								Mann Whitney U Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
Yeni Kemik Alanı %	Grup B	18	23.65	21.49	2.52	52.15	16.65	21.33	111	0.107
	Grup D	18	14.32	10.82	0.12	43.16	12.04	15.67		
	Toplam	36	18.98	15.81	0.12	52.15	15.08			
Kalan Greft Alanı %	Grup B	18	8.12	6.51	0.00	27.75	8.46	13.06	64	0.002
	Grup D	18	18.06	17.53	2.22	31.52	8.78	23.94		
	Toplam	36	13.09	10.69	0.00	31.52	9.88			

Grupların kullanılan greft materyali türüne göre değerlendirilmesi amacıyla DBM kullanılan gruplar (Grup A ve B) ile CHBG kullanılan gruplar (Grup C ve D), sakrifikasyon dönemlerine göre yeni kemik alanı ve kalan greft alanı yüzdesi açısından karşılaştırılmıştır. (Çizelge 4.2.)

Çizelge 4.2. Kullanılan greft materyallerinin karşılaştırılması

Kullanılan Greft Grupları (A,B,C,D)		Sakrifikasyon Zamanları						Mann Whitney U Testi		
		2.hafta								
		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
Yeni Kemik Alanı %	A ve B	12	10.24	8.83	2.52	26.83	6.60	15.33	38	0.051
	C ve D	12	5.70	4.29	0.12	14.84	3.95	9.67		
	Toplam	24	7.97	7.00	0.12	26.83	5.80			
Kalan Greft Alanı %	A ve B	12	15.76	12.41	1.79	34.71	10.16	10.58	49	0.184
	C ve D	12	20.11	19.83	6.55	28.87	6.11	14.42		
	Toplam	24	17.93	18.39	1.79	34.71	8.50			
4.hafta										
Yeni Kemik Alanı %	A ve B	12	29.58	25.98	5.28	54.46	14.51	16.42	25	0.007
	C ve D	12	15.22	15.73	5.42	37.58	8.61	8.58		
	Toplam	24	22.40	18.57	5.28	54.46	13.78			
Kalan Greft Alanı %	A ve B	12	8.53	6.51	0.00	31.57	8.97	10.46	47.5	0.157
	C ve D	12	16.28	13.05	0.00	42.39	13.48	14.54		
	Toplam	24	12.41	8.12	0.00	42.39	11.88			
8.hafta										
Yeni Kemik Alanı %	A ve B	12	39.83	43.35	23.36	52.15	9.38	15.92	31	0.018
	C ve D	12	29.78	28.30	12.22	44.26	11.37	9.08		
	Toplam	24	34.80	37.63	12.22	52.15	11.41			
Kalan Greft Alanı %	A ve B	12	3.19	2.11	0.00	10.69	3.33	7.50	12	0.001
	C ve D	12	15.18	14.06	2.18	31.52	9.00	17.50		
	Toplam	24	9.18	6.55	0.00	31.52	9.03			

2.haftada; DBM kullanılan gruplar(Grup A ve B) ve CHBG kullanılan gruplar(Grup C ve D) arasında yeni kemik alanı ve kalan greft alanı yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir($p>0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yeni kemik alanı yüzde değerleri DBM kullanılan gruplarda, kalan greft alanı yüzde değerleri ise CHBG kullanılan gruplarda daha yüksektir.

4.haftada; DBM kullanılan gruplar(Grup A ve B) ve CHBG kullanılan gruplar(Grup C ve D) arasında kalan greft alanı yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemiştir($p>0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kalan greft alanı yüzde değerleri CHBG kullanılan gruplarda daha yüksektir. Yeni kemik alanı yüzde

değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür($p<0.05$). Yeni kemik alanı yüzde değerleri DBM kullanılan gruplarda anlamlı derecede daha yüksektir.

8.haftada; DBM kullanılan gruplar(Grup A ve B) ve CHBG kullanılan gruplar(Grup C ve D) arasında yeni kemik alanı ve kalan greft alanı yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür($p<0.05$). Yeni kemik alanı yüzde değerleri DBM kullanılan gruplarda, kalan greft alanı yüzde değerleri ise CHBG kullanılan gruplarda anlamlı derecede daha yüksektir($p<0.05$).

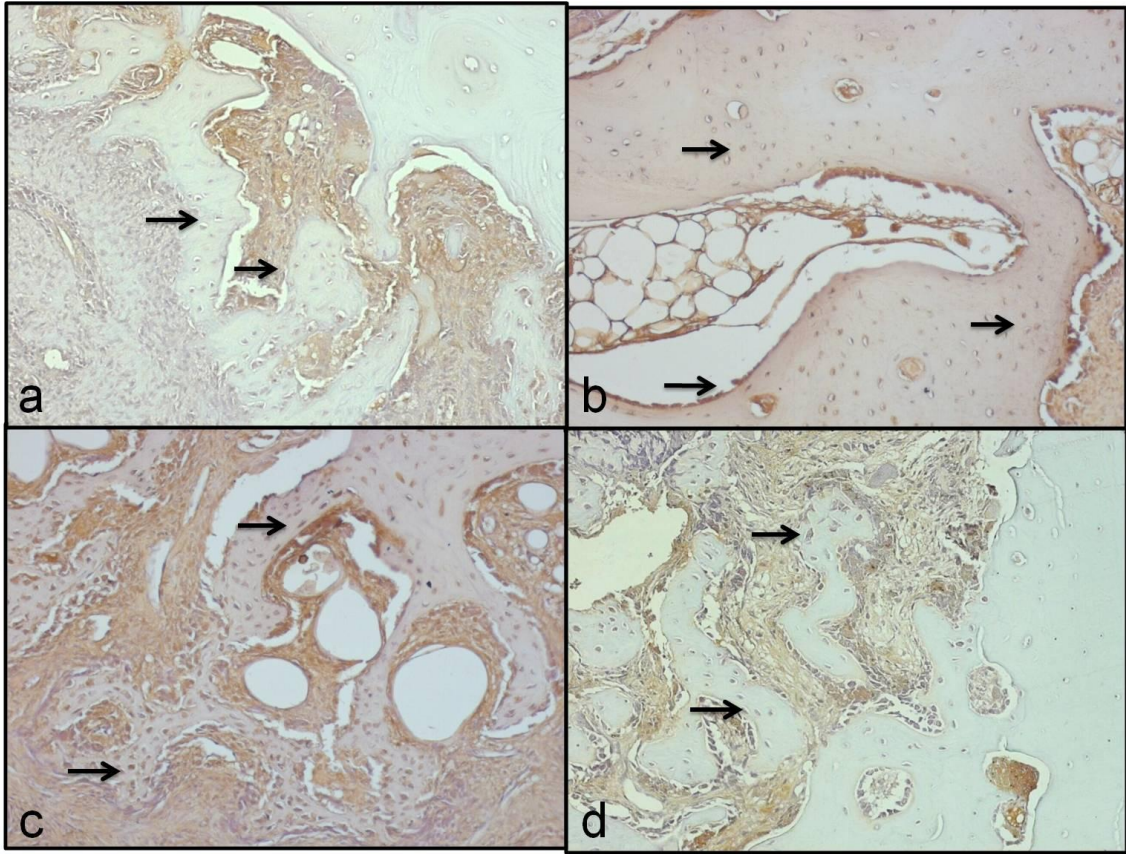
4.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Gruplardan elde edilen kesitlerin immünohistokimyasal incelemesinde, BMP1 antikoru ile pozitif boyanan hücrelerin toplam hücre sayısına oranı değerlendirilerek yüzde hesaplaması yapılmıştır. Grupların kullanılan greft materyali türüne göre değerlendirilmesi amacıyla DBM kullanılan gruplar (Grup A ve B) ile CHBG kullanılan gruplar (Grup C ve D), sakrifikasyon zamanlarına göre BMP1(+) hücre yüzdesi açısından değerlendirilmiştir(Çizelge 4.3.)

Çizelge 4.3. BMP1(+) hücre yüzdesinin kullanılan greft türü ve sakrifikasyon zamanlarına göre değerlendirilmesi

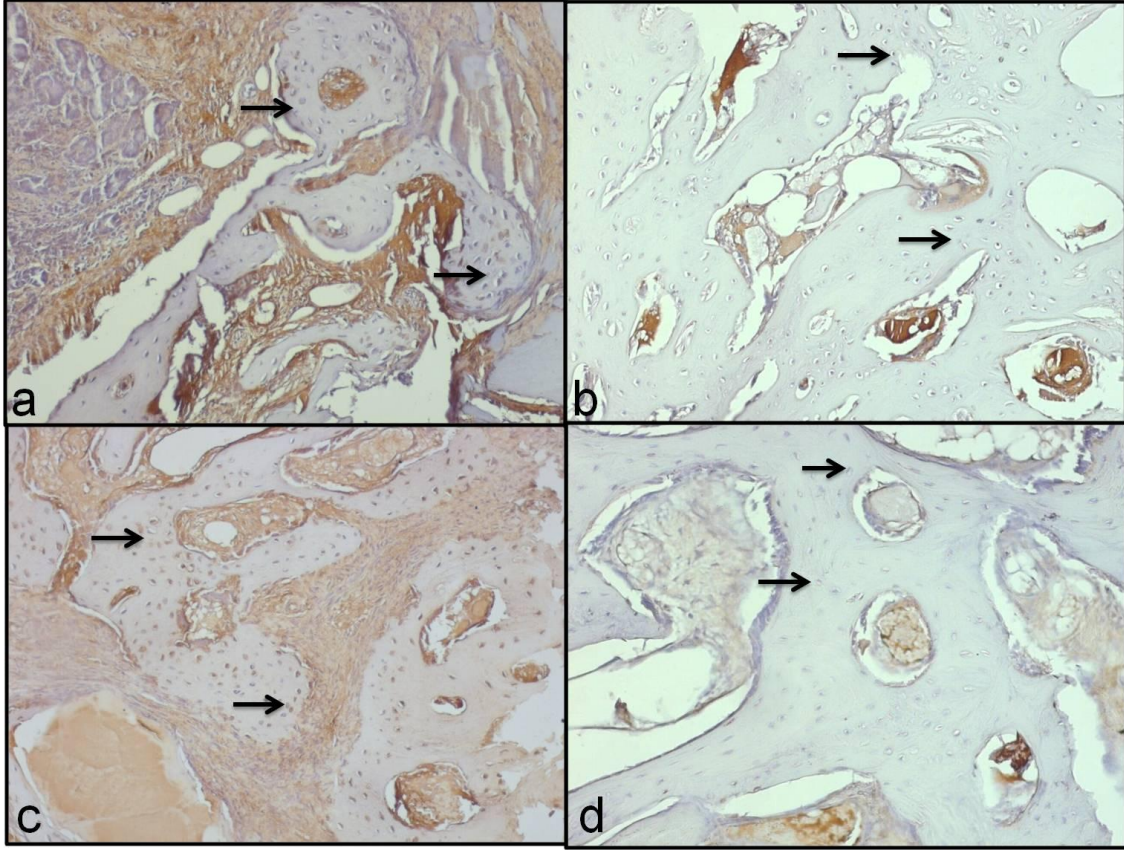
Kullanılan Greft Grupları (A,B,C ve D)		Sakrifikasyon Zamanları						Mann Whitney U Testi		
		2.hafta								
		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	U	p
BMP Yüzdesi (+/top)	A ve B	12	14,79	9,44	0,00	53,41	16,35	16,25	27	0.006
	C ve D	12	5,85	0,00	0,00	63,41	18,18	8,75		
	Toplam	24	10,32	2,45	0,00	63,41	17,51			
4.hafta										
BMP Yüzdesi (+/top)	A ve B	12	4,42	1,66	0,00	23,48	6,77	10,25	45	0.106
	C ve D	12	14,85	7,30	0,00	83,83	23,66	14,75		
	Toplam	24	9,64	5,75	0,00	83,83	17,84			
8 hafta										
BMP Yüzdesi (+/top)	A ve B	12	16,32	0,00	0,00	99,36	29,29	13,54	59.5	0.390
	C ve D	12	9,15	0,00	0,00	76,36	22,89	11,46		
	Toplam	24	12,73	0,00	0,00	99,36	25,97			

Gruplara göre sınıflandırılan kesitler incelendiğinde, 2.haftada; DBM kullanılan gruplarda (Grup A ve B) BMP1 ile boyanan hücrelerin greft partikülleri etrafında ve yeni kemik dokusundaki osteositler ve osteoblastlar olduğu görülmüştür. DBM ile birlikte PRF uygulanan grupta (Grup B) BMP1(+) hücrelerin sadece DBM uygulanan gruba göre (Grup A) daha fazla miktarda olduğu izlenmiştir(Resim 4.13. a,b). CHBG'nin kullanıldığı gruplarda (Grup C ve D) ise defekt bölgesinde BMP1 ile boyanan az sayıda osteosit ve osteoblast olduğu görülmüştür. CHBG ile birlikte PRF uygulanan gruptaki (Grup D) boyanmanın sadece CHBG uygulanan gruba göre (Grup C) daha az oranda olduğu izlenmiştir (Resim 4.13. c,d). DBM'nin kullanıldığı gruplar ile CHBG'nin uygulandığı gruplar arasında BMP1(+) hücre yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark görülmüştür. BMP1(+) hücre yüzde değerleri DBM'nin kullanıldığı gruplarda anlamlı derecede daha yüksektir($p<0.05$)(Çizelge 4.3.).



Resim 4.13. Sırasıyla A₂ (a), B₂ (b), C₂ (c) ve D₂ (d) gruplarında BMP1(+) ile boyanan osteoblast ve osteositler(oklar) (DAB,x200)

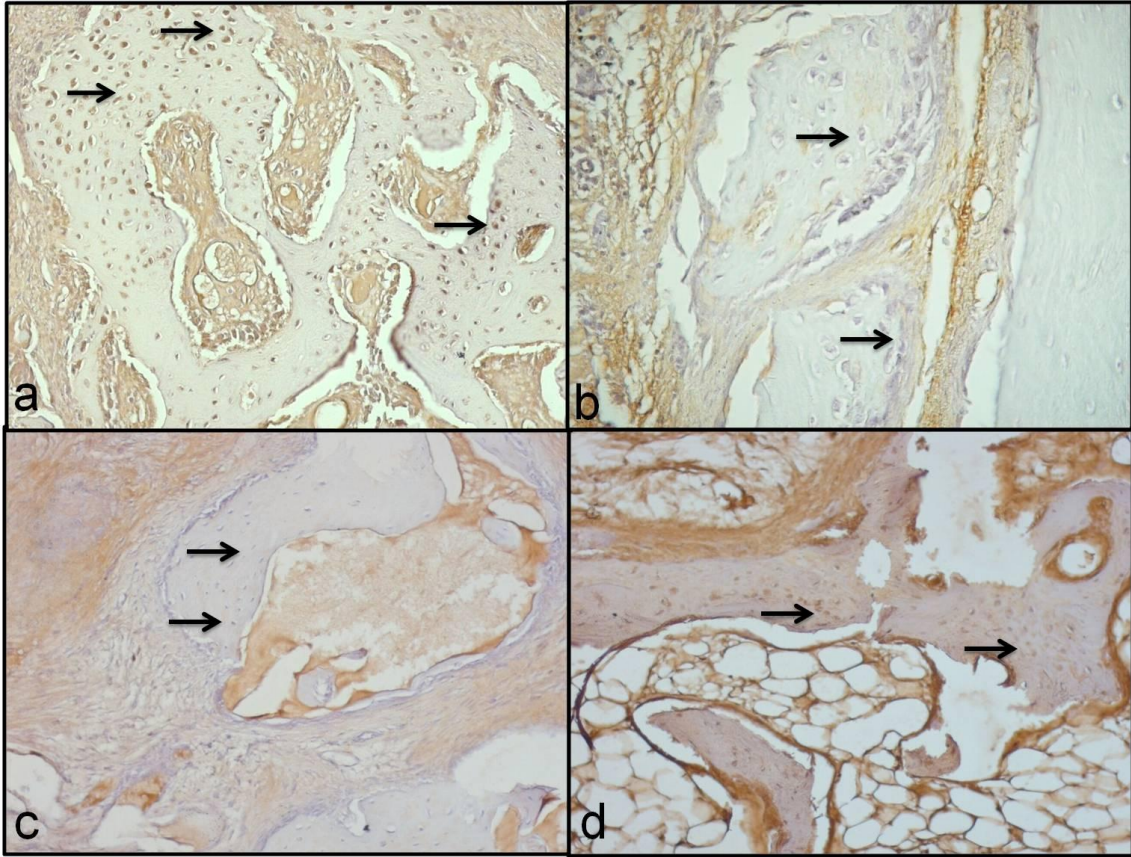
4.haftada; DBM'nin kullanıldığı gruplarda BMP1 ile boyanan hücrelerin greft etrafında ve yeni kemik dokusunda boyanan hücrelerin osteositler ve osteoblastlar olduğu görülmüştür. DBM ile birlikte PRF'nin uygulandığı grupta BMP1(+) hücrelerin sadece DBM kullanılan gruba göre daha az miktarda olduğu izlenmiştir (Resim 4.14. a,b). CHBG'nin kullanıldığı gruplarda ise defekt bölgesindeki osteosit ve osteoblastlarda BMP1 pozitifliği görülmüştür. CHBG ile birlikte PRF'nin uygulandığı gruptaki boyanmanın sadece CHBG kullanılan gruba göre daha az oranda olduğu izlenmiştir (Resim 4.14. c,d). DBM (Grup A ve B) ile CHBG'nin kullanıldığı gruplar (Grup C ve D) arasında BMP1(+) hücre yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark görülmemiştir ($p>0.05$) (Çizelge 4.3). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BMP1(+) hücre yüzde değerleri CHBG'nin kullanıldığı gruplarda daha yüksektir.



Resim 4.14. Sırasıyla A₄ (a), B₄ (b), C₄ (c) ve D₄ (d) gruplarında BMP1(+) ile boyanan osteoblast ve osteositler(oklar) (DAB,x200)

8.haftada; DBM'nin kullanıldığı gruplarda (Grup A ve B) BMP1 ile boyanan hücrelerin greft partikülleri etrafındaki yeni kemik trabeküllerindeki osteositler ve osteoblastlar olduğu görülmüştür. DBM ile birlikte PRF'nin uygulandığı grupta (Grup B) BMP1(+) hücrelerin

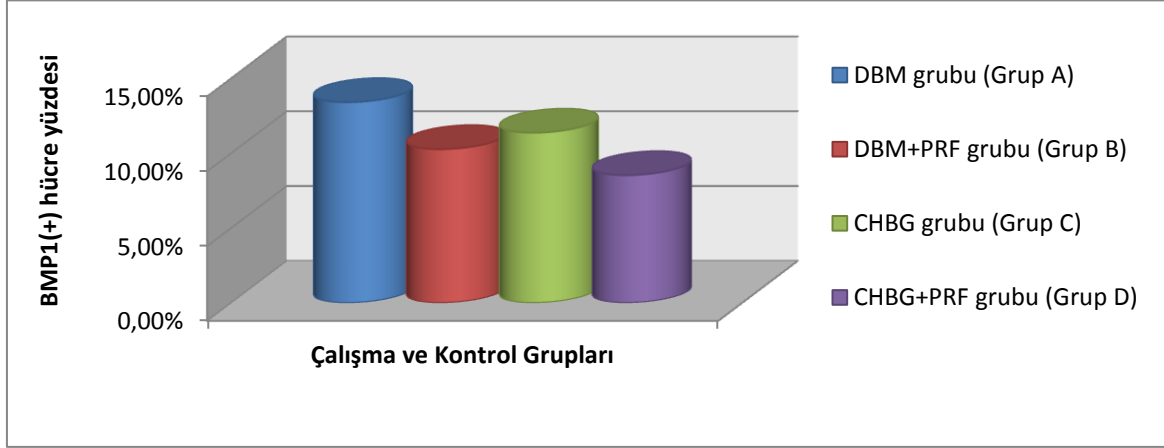
sadece DBM uygulanan gruba (Grup A) göre daha az miktarda olduğu izlenmiştir(Resim 4.14. a,b). CHBG uygulanan gruplarda (Grup C ve D) defekt bölgesinde greft partikülleri çevresinde ve yeni kemik alanlarında osteosit ve osteoblastlarda BMP1(+) hücreler görülmüştür. CHBG ile birlikte PRF'nin uygulandığı gruptaki (Grup D) boyanmanın sadece CHBG'nin kullanıldığı gruba (Grup C) göre daha fazla oranda olduğu izlenmiştir(Resim 4.14. c,d). DBM ile CHBG'nin uygulandığı gruplar arasında BMP1(+) hücre yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark görülmemiştir($p>0.05$)(Çizelge 4.3.). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BMP1(+) hücre yüzde değerleri DBM'nin kullanıldığı gruplarda (Grup A ve B) daha yüksektir.



Resim 4.15. Sırasıyla A8 (a), B8 (b), C8 (c) ve D8 (d) gruplarında BMP1(+) ile boyanan osteoblast ve osteositler(oklar) (DAB,x200)

Çalışma ve kontrol gruplarında, PRF'nin BMP1(+) hücre sayısına etkisi değerlendirilirken PRF uygulanan ve uygulanmayan bölgeler kullanılan kemik grefti türüne göre karşılaştırıldığında çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir($p>0.05$ Mann Whitney U Testi).

Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması durumunda histolojik açıdan anlamlı olabileceği düşünülerek veriler şekillerle yorumlanmıştır. Bu durumda, PRF uygulanmayan kontrol gruplarında (Grup A ve C), PRF uygulanan gruplara göre (Grup B ve D) BMP1(+) hücre yüzdesinin daha yüksek olduğu görülmüştür(Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. BMP1(+) hücre yüzdesinin çalışma ve kontrol gruplarına göre değerlendirilmesi

Gruplardan elde edilen yeni kemik alanı yüzdesiyle BMP1(+) hücre sayısı yüzdesinin birbiriyle olan ilişkisi sakrifikasyon zamanlarına göre değerlendirilmiştir(Çizelge 4.4.). Buna göre 2. haftada, 4. haftada ve 8. haftada, DBM (Grup A ve B) ve CHBG (Grup C ve D) gruplarında yeni kemik alanı yüzdesi ve BMP1(+) hücre sayısı yüzde değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir($p>0.05$).

Çizelge 4.4. Çalışma ve kontrol gruplarındaki yeni kemik alanı yüzdesi ile BMP1(+) hücre yüzdesi arasındaki ilişki

BMP1(+) Hücre Yüzdesi ile Yeni Kemik Alanı Yüzdesi Arasındaki İlişki											
2 hafta				4 hafta				8 hafta			
A ve B grubu		C ve D grubu		A ve B grubu		C ve D grubu		A ve B grubu		C ve D grubu	
r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
0,285	0,369	0,264	0,406	-0,074	0,818	0,177	0,582	0,239	0,455	-0,258	0,418

4. TARTIŞMA

Posterior maksilla, dental implant uygulamalarında alveoler kemiğin aşırı rezorpsiyonu ve maksiller sinüsün pnömatizasyonu nedeniyle sıklıkla standart implant yerleşimi için problem oluşturan bir bölgedir. Buna ilaveten posterior maksilla ince kortikal kemikten ve trabeküler kansellöz kısımdan oluşmaktadır[69]. Bu yüzden, düşük kalitedeki kemiğe sahip olan bu bölgeye standart implantlar yerine kısa implantların uygulanması bazı araştırmacılar tarafından tavsiye edilmemektedir[138-141]. Maksiller sinüs tabanı yükseltilmesi, posterior maksilladaki bu problemleri çözmede sıklıkla kullanılan ve başarılı sonuçlar veren bir tedavi seçeneğidir[6, 13, 142, 143].

Maksiller sinüs tabanı yükseltilmesi ilk olarak 1977 yılında Tatum[144] tarafından gerçekleştirilen, Boyne ve James[145] tarafından 1980 yılında yayımlanan preprotetik bir cerrahi yaklaşımdır. Bugüne kadar olan cerrahi deneyimler ve klinik çalışmalarda çok çeşitli greft materyalleri kullanılmasına rağmen halen en iyi klinik sonucu veren greft materyali hakkında bir konsensus kararı bulunmamaktadır[6].

Otojen kemik greftleri; osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon gibi birçok yolla yeni kemik oluşumu sağlaması nedeniyle, greft materyalleri içinde her zaman “altın standart” olarak değerlendirilmiştir[1, 7-9]. 1996 yılında yapılan Osseointegrasyon Akademisi Konsensus Konferansı’nda alınan genel kararda, otojen kemiğin sinüs greftlemesi için uygun olduğu ve allogreftlerin, alloplastların ve heterogreftlerin de bazı klinik durumlarda etkili olabileceği bildirilmiştir[146]. Ancak bugüne kadar kullanılan çeşitli greft materyallerinin sinüs tabanı yükseltilmesindeki başarısını değerlendiren kanıta dayalı çalışmalarda, kemik greft materyallerinin otojen kemik greftlerinden daha olumlu sonuçlar verdiği belirtilmiştir[13-15, 143]. Kemik greft materyallerinden allogreftler ve heterogreftler, otojen kemik greftlerinin sahip olduğu bazı dezavantajlar nedeniyle bugün daha çok tercih edilmektedir[6].

Heterogreftler, osteokondüktif etki gösteren materyallerdir[9, 103, 104]. Heterogreftlerin sinüs tabanı yükseltilmesi sonrasındaki 6-8 ayda hacminin yaklaşık %25’i kadar canlı kemik oluşturduğu, yaklaşık %25 kadarının da rezorbe olmayıp osseointegrasyona engel olmadan implant bölgesine mineral bir destek sağladığı belirtilmiştir[6]. Son yıllarda

piyasaya sürülen kollajenize heterolog kemik greftlerinin de, içerdiği kollajen yapısı nedeniyle iyi bir biyouyumluluğa ve osteokondüktiviteye sahip olduğu, bu nedenle sinüs tabanı yükseltilmesinde başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Kollajenize heterolog kemik greftlerinin uzun yıllar boyunca rezorbe olmadan kalabilen standart heterogreftlere göre daha hızlı bir osteoklastik rezorpsiyona uğradığı yönünde sonuçlar bildirilmekle birlikte, bunun tam tersi görüşler de mevcut olup, bu konu üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir[16-21]. Sinüs tabanı yükseltilmesinde başarılı sonuçlar verdiği belirtilen bu materyal[16, 18, 20], çalışmamızda yeni kemik oluşumuna etkisi ve rezorpsiyon süresi açısından değerlendirilmek üzere tercih edilmiştir.

Allogreftler, bir miktar osteoindüktif kapasiteye sahip olsa da, esas olarak osteokondüktif olan materyallerdir. DBM'nin sinüs tabanı yükseltilmesinde tek başına kullanılmasının yeni kemik oluşumundaki sonuçları tartışmalıdır ve birçok çalışmada başka materyaller ile karıştırılarak kullanıldığında başarılı sonuçlar verdiği rapor edilmiştir[99, 146-149].

Sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında heterogreft ya da allogreft gibi greft materyalleri kullanıldığında, bu materyallerin matürasyonu ve kemiğe entegre olmaları yaklaşık 8 ay kadar sürmektedir[150, 151]. Bu materyallerin iyileşme sürecini hızlandırarak bu zaman aralığını azaltmak dental implant uygulaması yapılacak hasta için faydalı olacaktır. Bu amaçla geliştirilen PRF'nin, içerdiği lökosit, trombosit ve büyüme faktörleri aracılığıyla immün cevabı düzenleyip, yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir[27-29]. PRF'nin in vitro ortamda doza bağlı olarak insan osteoblastlarının çoğalmasını arttırdığı belirtilmiştir[152]. Ancak PRF'nin yeni bir materyal olması nedeniyle sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında kullanımını içeren, yeni kemik oluşumuna ve kemik greft materyalleri üzerine etkisini inceleyen çalışmalar literatürde sınırlıdır[30, 31].

Bahsedilen bütün bu çalışmalar göz önünde bulundurularak bu çalışmada PRF'nin DBM ve CHBG ile birlikte kullanılmasının sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında kemik iyileşmesine olan etkisinin değerlendirilebilmesi için, materyaller tek başlarına ve PRF ile birlikte kullanılmıştır.

Lateral yaklaşımla yapılan sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında, açılan pencerenin rezorbe olan membranla kapatılmasının osteojenik hücrelerin defekt içerisine göç etmesine izin verdiği, greft partiküllerinin stabilizasyonunu sağlarken rezorpsiyonunu azalttığı ve kollajen yapısı ile yeni kemik oluşumunu indüklediği belirtilmiştir[6, 119, 143]. Ancak rezorpsiyon sürelerinin öngörülememesi ve rezorbe olmayan membranlar kadar sert bir yapıya sahip olmayıp yeterli alanı sağlayamamaları nedeniyle yeni kemik oluşumunda başarısız olabildiğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır[113, 118]. Bu tartışmalı sonuçlara rağmen, rezorbe olmayan membranların çıkarılması için ikinci bir cerrahi işlem ihtiyacı göstermesi ve daha sonraki dönemlerde yara bölgesinde açılma ve enfeksiyon riski bulundurması nedeniyle sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında rezorbe olan membranlar tercih edilmektedir[114, 115]. Bu çalışmada lateral yaklaşımla yapılan sinüs tabanı yükseltilmesi esnasında açılan kemik pencereleri, greft materyallerinin ve PRF'nin dağılmasını ve bağ doku hücrelerinin sinüs içerisine migrasyonunu engellemek amacıyla ilgili birçok çalışmada olduğu gibi[119, 120, 122] rezorbe olan bir membran ile kapatılmıştır.

Dental implant uygulamalarındaki bilgi ve deneyimlerin geliştirilmesinde deneysel cerrahi araştırmaların önemi büyüktür. Bu araştırmalarda kullanılacak hayvan modellerinin türü ise implant uygulamalarının farklı alanlarındaki çalışmaların amacına göre değişmekte ve klinik uygulanabilirlik için önem taşımaktadır[153]. Deneysel hayvan modelinin insan dokusunun özelliğine ve miktarına yakınlığının yeterli olmasının yanı sıra ekonomik olması, elde edilmelerinin ve bakımlarının kolay olması da önem taşımaktadır[154]. Deneysel hayvan modeli olarak tavşanlar, bahsedilen bu özelliklerden önemli bir kısmını taşımakta ve kemik kompozisyonu ile anatomisinin insan kemiğine benzerliği, kemik iyileşmesinin hızlı olması nedeniyle çalışma süresinin kısalığı ve ostiumları yoluyla sinüs havalanmasının insanlardakine benzerliği nedeniyle implant diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır[153-157].

Bahsedilen bütün bu özellikler göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada deneysel hayvan modeli olarak tavşan tercih edilmiştir.

Tavşanlarda maksiller sinüse transkutanöz yolla ve nazal kemiğin osteomisi ile kolaylıkla ulaşılabilir. Literatürde sıklıkla bu yaklaşımın kullanıldığı nadir olarak da insiziv kemiğin ve maksillanın inferior sınırından intraoral yaklaşım kullanıldığı görülmektedir[153]. Bu çalışmada sinüs tabanı yükseltilmesi, uygulama kolaylığı açısından transkutanöz yolla yapılmıştır.

Deney hayvan modeli olarak tavşanların kullanıldığı sinüs tabanı yükseltilmesi ile ilgili çalışmalarda, histolojik değerlendirmelerin 1. haftadan 6. aya kadar değişen dönemlerde yapıldığı görülmektedir[158-162]. İnsanlarda uygulanan sinüs tabanı yükseltilmesinde kullanılan biyomateryallerin kemiğe entegre olması için ortalama 6-8 ay beklenmesi gerekmektedir[69, 163-165]. Ancak tavşanların kemik metabolizmasının insanlardan ortalama 3-4 kat fazla olduğu göz önünde bulundurulduğunda, 8 haftalık bir sürenin greft materyallerinin entegrasyonu için ideal bir süre olduğu belirtilmiştir[1, 153]. Osteoblastik proliferasyon ve kollajen yapımı göz önünde bulundurularak erken dönem yeni kemik oluşumunun değerlendirildiği birçok çalışmada, tavşanlar ilk olarak 2.haftada sakrifiye edilmişlerdir[32, 154, 155, 166-169]. Yeni oluşan kemiğin artışı ve kalsifiye olmaya başlamasını görmek amacıyla birçok çalışmada 4.hafta ara değerlendirme dönemi, 8.hafta ise son değerlendirme dönemi olarak seçilmiştir[32, 154, 155, 166-170].

Bu çalışmada kullanılan materyallerin erken dönem kemik iyileşmesine etkisi ve yeni oluşan kemiğin matürasyonunun değerlendirilmesi açısından sakrifikasyon dönemleri 2.haftada başlayıp 8.haftada son bulmuştur. 2.hafta ile 8.hafta arasındaki kemik oluşumunun değerlendirilmesi açısından 4.hafta ara dönem olarak belirlenmiştir. Belirlenen bu sakrifikasyon dönemlerinde alınan histolojik kesitlerde, PRF ile birlikte ya da tek başına kullanılan CHBG ve DBM'nin yeni kemik oluşumuna etkileri; histolojik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal olarak incelenmiştir.

Canlı dokuya yerleştirilen biyomateryallerin hepsi konak dokuda yaralanmayla sonuçlanır ve bu materyaller doku cevabına maruz kalmaktadır. Konak cevabını oluşturan reaksiyonlar, doku yaralanması sonrası oluşan cevaba benzerdir. Bu reaksiyonlar sırasıyla; kan-materyal etkileşimi, geçici matriks oluşumu, akut inflamasyon, kronik inflamasyon, granülasyon dokusunun oluşumu, yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis ya da fibröz kapsül

oluşumudur. Erken dönemde oluşan bu reaksiyonlar, biyomateryalin yerleştirilmesini takiben 2-3 hafta içerisinde meydana gelmektedir[171]. Biyouyumlu materyallerde inflamatuvar cevap kısa sürede sona erer[172]. Makrofajlar ve yabancı cisim dev hücrelerinden oluşan yabancı cisim reaksiyonu, inflamasyon ve yara iyileşmesi sürecinin son aşamasında yer alır. Bir biyomateryalin neden olduğu inflamasyon süresi ve yabancı cisim reaksiyonunun anlaşılması biyouyumluluğunun değerlendirilmesi açısından önemlidir[173]. Bu çalışmada kullanılan iki farklı heterogreftin biyouyumluluğunu gözleyebilmek amacıyla elde edilen kesitlerden inflamasyon derecesi değerlendirilmiştir. Çalışmada greft materyalleri ile birlikte kullanılan ve yapısında güçlü bir antiinflamatuvar etkiye sahip olan TGF- β 'yi bulunduran PRF'nin[28], inflamatuvar cevaba etkisinin olup olmadığı ayrıca incelenmiştir.

Nannmark ve Sennerby[16], tavşan maksillalarında açtıkları defektlerde kullandıkları domuz kaynaklı kollajenize heterolog kemik greftine karşı oluşan doku cevabını değerlendirmiş, çalışmanın 2.haftasında hafif düzeyde görülen inflamatuvar cevabın 8.haftada minimal bir düzeye indiğini ve bu duruma kollajen membranın yıkımının sebep olduğunu belirtmişlerdir.

Orsini ve arkadaşlarının[176], domuz kaynaklı kollajenize heterolog kemik greftini insan sinüslerinde kullandıkları bir çalışmada, 5 ay sonrasında elde edilen örneklerde herhangi bir akut inflamatuvar infiltratla ya da yabancı cisim reaksiyonu ile karşılaşmadıkları bildirilmiştir.

Sinüs tabanı yükseltilmesinde otojen kemik ve sığır heterogreftinin tavşan sinüslerinde kullanıldığı bir çalışmada 2.haftada görülen inflamatuvar cevabın, sığır kemiğinin organik ve inorganik kısımlarını içeren heterogreftin yalnızca organik kısmının etrafında olduğu gözlenmiştir[168]. Heterogreftin organik matriks kısmının 4.haftada rezorbe olmasıyla birlikte inflamatuvar cevabın da yok olduğu bildirilmiştir.

Sinüs tabanı yükseltilmesinde otojen kemikle kombine DBM ya da HA'nın kullanıldığı klinik bir çalışmada, yapılan histomorfometrik analiz sonucunda biyomateryallerin fibröz doku ile sarıldığı ve dev hücrelerle çevrili olup, makrofaj aktivasyonuna yol açtığı belirtilmiş,

hafiften orta dereceye kadar olan inflamatuvar cevap, materyallerin düşük irritatif potansiyellerine bağlanmıştır[149].

Kim ve arkadaşlarının[32], TCP'yi PRF ya da rekombinant insan BMP2'si ile birlikte tavşan sinüslerinde kullandıkları çalışmada, oluşan inflamatuvar reaksiyonun karşılaştırılmasında PRF'nin TCP ile birlikte uygulandığı çalışma grubu ile yalnız TCP'nin uygulandığı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır.

PRF'nin deproteinize kemik grefti üzerine kemik iyileşmesi açısından etkisinin değerlendirildiği klinik bir çalışmada, 6.ayda elde edilen kesitlerde PRF'li gruplar ve kontrol grupların histolojik görünümünün birbirleriyle oldukça benzer olduğu, her iki grupta da inflamasyon bulgusuna rastlanmadığı bildirilmiştir[31].

Bu çalışmada yapılan histolojik değerlendirme sonucunda, 2.haftada çalışma ve kontrol gruplarında yüksek ve orta derece görülen inflamasyon haftalar ilerledikçe azalmış, 8.haftada inflamatuvar cevabın hafif derece olduğu ya da sona erdiği gözlenmiştir. PRF'nin uygulandığı gruplarda uygulanmayan kısımlara göre inflamasyonun 2.haftada histolojik olarak daha yoğun olduğu izlenmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarında 4.ve 8.haftada inflamatuvar yanıtın aynı derecede olduğu gözlenmiştir. PRF'nin inflamatuvar cevabı regüle ettiğini bildiren çalışmaların aksine[29, 174], bu çalışmada PRF inflamatuvar yanıtı azaltmamıştır. Kullanılan greft grupları arasında DBM'nin CHBG'ye göre bütün haftalarda daha yoğun inflamatuvar cevap oluşturduğu ve 2.haftada başlayan bu cevabın 4.haftada halen devam ediyor olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, çalışmalarında kullandıkları heterojen kemiğin organik matriksi etrafında inflamatuvar cevabın oluştuğunu belirten Sicca ve arkadaşlarının[168] sonuçlarını desteklemektedir. Yoğun inflamatuvar cevabın, çalışmamızda kullanılan insan kaynaklı DBM'nin farklı bir tür olan tavşan için heterojen bir materyal olması nedeniyle meydana gelmiş olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada CHBG gruplarında inflamatuvar cevabın hafif düzeyde görülmüş olması, CHBG'nin hafif bir inflamasyona neden olduğunu bildiren Nannmark ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu bir bulgudur[16].

Sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında greft materyallerinin kemik iyileşmesine etkisinin ele alındığı birçok çalışmada, bu materyallerin kemik oluşturma mekanizmasını belirlemek amacıyla yeni bağ dokusu, vasküler ve kemik dokuların oluşumu histolojik açıdan değerlendirilmiştir[16, 32, 33, 156, 157, 166, 168, 175, 176].

Nannmark ve arkadaşlarının[16] tavşan maksillalarında açtıkları defektlerde kollajenize heterogreft kullandıkları bir çalışmada, yapılan histolojik değerlendirme sonucunda yeni kemik oluşumunun 2.haftada belirgin bir şekilde başladığı belirtilmiştir. Çalışmada, konak kemik ile greft materyali arasındaki bağ dokusu içerisinde vasküler proliferasyon ve greft partikülleri etrafında osteoblastik proliferasyon başladığı gözlenmiştir. 4.haftada ise, osteojenik aktivitenin daha belirgin olduğu, yeni oluşan kemik hacminin arttığı, defekt bölgesinde devam eden aktif bir neovaskülarizasyon (yeni damarlanma) ve greft materyalinde rezorpsiyon gözlenmiştir. Histolojik değerlendirmenin 8.haftasında, greft partiküllerinin aktif rezorpsiyonu devam ederken, defekt içerisinde oluşan kemiğin daha matür ve organize olduğu görülmüştür.

Xu ve arkadaşlarının[156] sinüs tabanı yükseltilmesinde tavşanlardan elde ettikleri deproteinize kemik grefti kullandıkları bir çalışmada, tavşan sinüslerinin 2.haftadaki histolojik değerlendirmesi sonucunda kaldırılan sinüs membranı ile kortikal kemik duvarı boyunca ve bu duvara yakın greft partiküllerinin etrafında yeni kemik oluşumunun bulunduğu belirtilmiştir. 4.ve 6.haftalarda, sinüsün kortikal kemik duvarına komşu bölgesinde oluşan yeni kemik dokusunda artış olduğu, defektin merkezindeki greft partiküllerinin fibröz bir bağ dokusu ile çevrildiği gözlenmiştir. 8.ve 10.haftalarda ise, yeni oluşan kemik alanlarının bütün sinüs alanı boyunca yer yer birbirleriyle bağlantılı olduğu belirtilmiştir.

Aynı araştırmacıların yaptığı başka bir çalışmada, sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamasında tavşanlardan elde edilen farklı partikül boyutlarındaki deproteinize kemik greftleri karşılaştırılmıştır[157]. Histolojik incelemenin 1.haftasında kavite sınırındaki kortikal kemikte yeni kemik oluşumu izlenirken, 4.haftada kavitenin kortikal sınırlarına komşu bölgelerde daha yoğun bir yeni kemik dokusu olduğu ve kavitenin merkezinde yer alan greft partiküllerinin fibröz bağ dokusu ile çevrili olduğu gözlenmiştir. 8.haftada

bütün gruplardaki kavitelerin birçok yerinde oluşan fibröz bağ dokunun kortikal kemikle yer değiştirdiği ve kavitenin merkezinde de kemik dokunun olduğu görülmüştür.

Sinüs tabanı yükseltilmesinde otojen kemik ve sığır heterogreftinin kullanıldığı bir çalışmada, tavşan sinüslerinden alınan örnekler farklı zamanlarda histolojik olarak değerlendirilmiştir[168]. 2.hafta değerlendirmesinde, otojen kemiğin olduğu grupta maksiller sinüsün sınırlarında, heterogreftin olduğu grupta ise greft materyalinin yakınında yeni kemik oluşumunun gözlemlendiğini bildirilmiştir. 4.haftada heterogreftin organik matriks kısmının yok olduğu ve inorganik partikülleri etrafında ise yeni kemik dokusunun olduğu gözlenmiştir. Histolojik incelemenin 8.haftasında kemik oluşumunun belirgin olduğu, çok az sayıda otojen kemik partikülü kalmış olmasına rağmen çok sayıda inorganik heterogreft partikülü görüldüğü belirtilmiştir.

Ho ve arkadaşlarının[166] tavşanların sinüs tabanı yükseltilmesinde otojen greft, tavşanlardan elde ettikleri DBM ve farklı konsantrasyonlardaki sentetik BMP'ler gibi biyomateryalleri kullandıkları bir çalışmada, biyolojik iyileşmenin histolojik olarak değerlendirilmesinin 2.haftasında, DBM içeren örneklerin kesitlerinde rezorbe olmamış partiküllerin bulunduğu ve bu partiküllerin çevrelerinde yeni kemik oluşumunun başladığı görülmüştür. 8.haftada ise otojen greft, DBM, DBM ile kombine BMP ve sadece BMP kullanılan bütün gruplarda oluşan kemik dokunun matür ve küçük çaplı lamellar kemik trabekülleri içerdiği görülmüştür. Gruplar arasında oluşan kemiğin histolojik olarak herhangi bir farkı olmadığı belirtilmiştir.

İnsanlarda sinüs tabanı yükseltilmesinde DBM kullanan Groeneveld ve arkadaşlarının greft materyalinin mineralizasyonunu 6 ay sonra implantların yerleştirilmesi esnasında aldıkları biyopsilerde histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirdikleri çalışmada[175], DBM'nin daha çok osteokondüktif etkisi ile yeni kemik oluşumunu sağladığı, osteoindüktif etkisinin ise tartışmalı olduğu bildirilmiştir.

CHBG ile sinüs tabanı yükseltilmesi yapılan klinik bir çalışmada Orsini ve arkadaşları[176], bu biyomateryalin tek başına kemik oluşumunu desteklediğini, yeni kemik oluşumunun greft partiküllerinin etrafında ve matür kemik yapısında olduğunu bildirmişlerdir.

Kim ve arkadaşlarının[32] tavşan sinüslerinde rekombinant insan BMP2'si ve PRF'yi, TCP ile birlikte kullandıkları bir çalışmada, PRF'li gruplarda histolojik değerlendirmenin 2.haftasında kontrol grubuna göre kollajen liflerin yapımının belirgin bir şekilde görüldüğü, yeni kemik oluşumunun erken döneminde osteoblastik proliferasyonun izlendiği belirtilmiştir. 4.haftada tüm deney gruplarında kemik oluşumunun ve kalsifikasyonunun ilerlediği görülmüştür. 8.haftada ise tüm gruplarda yeni oluşan kemiğin bütünüyle kalsifiye olduğu belirtilmiştir.

Pripatnanont ve arkadaşlarının[33] tavşan kalvaryum defektlerinde PRF'nin, deproteinize sığır kemiği, otojen kemik ve deproteinize sığır kemiği ile birlikte otojen kemik kombinasyonuna etkisini değerlendirdikleri bir çalışmada, 8.hafta sonunda yapılan histolojik incelemelerde; otojen kemiğin ve deproteinize kemik grefti ile otojen kemik kombinasyonunun PRF ile birlikte kullanıldığı defektlerde yeni oluşan mineralize kemik ile greft materyallerinin köprüler kurarak tamamen birleştiği gözlenirken, PRF'nin sadece deproteinize kemik grefti ile birlikte kullanıldığı grupta yeni kemik oluşumunun yalnızca defekt duvarlarının yakınındaki partiküllerde görüldüğü belirtilmiştir.

Bu konuda yapılan birçok çalışmaya [16, 32, 156, 166, 177] benzer olarak bu çalışmada da, erken dönem yeni kemik oluşumunun 2.haftada başladığı izlenmiştir. Bu oluşumun CHBG'nin uygulandığı gruplarda greft partiküllerinin etrafında, DBM'nin uygulandığı gruplarda ise defekt kenarlarında ve osteoblastik proliferasyonun hafif düzeyde olduğu izlenmiştir. Kim ve arkadaşlarının PRF'nin erken dönemde osteoblastik proliferasyonu arttırdığı bulgusunu destekler şekilde[32], bu çalışmada 2.haftada CHBG ile PRF'nin kombine kullanıldığı grupta, sadece CHBG'nin kullanıldığı gruba göre histolojik olarak daha yoğun bir osteoblastik formasyon izlenmiştir. Bu durum kemik iyileşmesinin erken döneminde PRF'nin CHBG üzerine pozitif bir etkisi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

4.hafta gruplarında yapılan histolojik değerlendirme sonucunda her iki greft grubunda da 2.haftaya göre daha kollajenize ve matür fibroblastik bir bağ dokusu olduğu ve greft partiküllerindeki rezorpsiyonun arttığı görülmüştür. CHBG grubunda artan osteojenik aktivite ile greft partiküllerinin etrafında periferden merkeze doğru osteoblastik formasyon gözlemlendiği bulgusu yapılan çalışmalarla[16, 156] uyum göstermektedir.

Defektin kenarındaki bölgelerde CHBG partiküllerinin etrafında yeni kemik dokusunun oluşması, ancak merkezdeki partiküllerin etrafında bağ doku oluşumunun görülmesi Xu ve arkadaşlarını destekler nitelikte bulgulardır[156, 157].

Bu çalışmada, 8.haftada yapılan histolojik değerlendirme sonucunda DBM grubunda, defekt kenarından merkeze doğru adacıklar halinde oluşan yeni kemik dokusu 8.haftada kalsifiye olmuştur. Bu bulgu Groeneveld ve arkadaşlarının[175] bildirdiği materyalin mineralizasyon süreci ile uyum göstermektedir. CHBG grubunda yeni kemik oluşumu, greft partiküllerinin her birinin etrafında, periferden merkeze doğru oluşmuş, birbirleriyle anastomoz yaparak kalsifiye olmuştur. Bu histolojik bulgular, CHBG ile yapılan histolojik çalışmalar ile uyum göstermektedir[33, 156, 157].

Glowacki ve Mulliken'in "osteokondüksiyon" konseptine göre; osteokondüktif greft materyalleri çatı vazifesi görür ve sonrasında rezorbe olarak defekt kenarlarından merkeze doğru kemik oluşumunu sağlarlar[178]. Bu çalışmada kullanılan greft materyalleri olan CHBG ve DBM ile ilgili literatür incelemesinde bu materyallerin kemik oluşumu üzerinde farklı şekillerde osteokondüktif etki gösterdiği görülmektedir[108]. CHBG'nin konak kemiğe iyi derecede entegre olduğu ve biyomateriyal ile kemik ara yüzeyinde boşluk, bağ dokusu ya da fibröz doku oluşmadan partiküllerin bir çoğunun yeni oluşan kemik ile çevrelenip çatı vazifesi görerek osteokondüktif etki gösterdiği rapor edilmiştir[109, 110, 176]. DBM'nin ise konak kemiğe komşu bölgelerdeki partiküllerin etrafındaki çok çekirdekli dev hücreler ile oluşan kronik inflamatuvar sürece benzer sürecin sonucunda, fibröz doku içerisinde yeni kemik dokusu oluşturmaları ile osteokondüktif etki gösterdiği belirtilmiştir[179]. Bu çalışmada da, sözü geçen çalışmalara benzer şekilde CHBG partiküllerinin etrafında oluşan yeni kemik dokusunun birbiriyle bağlantı kurarak defekt kenarlarından merkeze doğru oluştuğu, DBM'nin ise oluşturduğu kronik inflamatuvar reaksiyonu takiben meydana gelen yeni kemik oluşumunun yalnızca konak kemiğe yakın olan partiküllerin etrafında değil, partiküllere uzak bölgelerde de oluştuğu gözlenmiştir.

Sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında kullanılan farklı biyomateriyallerin histolojik ve histomorfometrik incelemesinde, materyallerin yeni kemik oluşum ve rezorpsiyon

yüzdeleri açısından literatürde oldukça farklı sonuçlar rapor edilmiştir[16, 109, 110, 170, 176, 180-183]

Karabuda ve arkadaşları [180] sinüs tabanı yükseltilmesinde kullandıkları 3 farklı greft materyalini histolojik ve klinik olarak değerlendirdikleri çalışmada, DBM'nin deproteinize sığır heterogreftinden daha hızlı rezorbe olduğunu ve daha fazla miktarda kemik oluşturduğunu belirtmişlerdir[180]. 6.ayda yaptıkları histomorfometrik analiz sonucunda DBM'nin yeni kemik oluşum alanı yüzdesini %70-75, kalan greft alanı yüzdesini %5-10, deproteinize sığır kemiğinin yeni kemik oluşum alanı yüzdesini %50, kalan greft partikül alanı yüzdesini %20 olarak bildirmişlerdir.

Sinüs tabanı yükseltilmesinde sığır kaynaklı heterogreftin kullanıldığı bir çalışmada, 5.ayda yeni kemik oluşum alanı yüzdesinin 36 ± 2.8 , kalan greft alanı yüzdesinin 31 ± 1.6 olduğu belirtilmiştir[176].

Tavşan deproteinize greft materyalinin kullanıldığı bir çalışmada, 8. haftada yeni oluşan kemik alanı yüzdesi 29.2 ± 3.5 , kalan greft materyali alanı yüzdesi ise 48.5 ± 5.1 olarak bulunmuştur[170]. 8.haftadan sonra, oluşan yeni kemik alanının yerini kemik iliğine bıraktığı, kalan greft materyali yüzdesinin ise 64.haftaya kadar değişmediği belirtilmiştir.

Sığır kaynaklı DBM'nin sinüs tabanı yükseltilmesinde kullanıldığı klinik bir çalışmada, 6.ayda DBM'nin oluşturduğu yeni kemik alanı yüzdesi %5.85, kalan partikül alanı yüzdesi ise %34.55 olarak belirtilmiştir[181]. Zaman içerisinde yeni kemik alanı yüzdesinin arttığı, kalan greft partikül alanı yüzdesinin ise azaldığı, 10.ayda ise hiçbir greft partikülü bulunmadığı gözlenmiştir.

Scarano ve arkadaşları[182] deproteinize sığır heterogrefti ve DBM'yi sinüs tabanı yükseltilmesinde kullandıkları histolojik ve histomorfometrik çalışmada, 6.ayda deproteinize heterogreftin yeni kemik oluşum alanını 39 ± 1.6 , kalan greft miktarını 31 ± 1.4 , DBM'nin yeni kemik oluşum alanını 29 ± 2.3 , kalan greft miktarını 34 ± 1.2 olarak belirlemişlerdir.

Yapılan klinik bir çalışmada, kortikokansellöz domuz heterogreftinin sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamasında kullanılmasının ardından 6.aydaki histomorfometrik incelemede yeni oluşan kemik alanının 43.9 ± 18.6 , kalan greft materyali alanının 14.2 ± 13.6 olduğu bildirilmiştir[109].

Kortikal domuz heterogreftinin kullanıldığı başka bir klinik çalışmada, 4.ve 6. ayda histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler yapılmış, 4.ayda yeni kemik oluşum alanının %28, kalan greft materyali alanının %37, 6.ayda yeni kemik oluşum alanının %31, kalan greft materyali alanını ise yine %37 olduğu belirtilmiştir[110].

Kollajenize kortikokansellöz domuz heterogreftinin tavşan maksillalarındaki defektlerde kullanıldığı bir çalışmada, yapılan histomorfometrik değerlendirmelerde 2.haftada yeni kemik oluşum alanının %16-19, kalan greft partikülü alanının %19-24, 8.haftada yeni kemik oluşum alanının %43-44, kalan greft partikül alanının ise %4-9 olduğu bildirilmiştir[16].

DBM'nin yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda kullanıldığı bir hayvan çalışmasında, yeni kemik oluşum miktarının %45.6, kalan greft partikül miktarının ise %22.9 olduğu görülmüştür. Partiküllerin büyük kısmının yeni kemik dokusu ile yer değiştirdiği ve kalan partiküllerinin bağ dokusu içerisine kısmen gömülü oldukları izlenmiştir[183].

CHBG ve DBM'nin rezorpsiyonunu kalan greft partikülü varlığı açısından histolojik olarak değerlendiren çalışmalarda, bu materyallerin rezorpsiyon süresi hakkında farklı süreler bildirilmiştir[175, 184-187].

DBM'nin rezorpsiyonu ile yeni kemik oluşumu arasındaki ilişkiyi histolojik olarak inceleyen bir klinik çalışmada, 30.ayda alınan biyopside halen greft partikülü izlendiği belirtilmiştir[175].

DBM partiküllerinin, çalışma süreleri boyunca tamamen rezorbe olmadığını bildiren çalışmaların aksine[175, 184, 185], osteoklastlar tarafından 2 yıllık bir süre sonrasında tamamen rezorbe edildiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır[186, 187].

Bazı çalışmalarda CHBG'nin içerdği kollajenin partiküllerin rezorpsiyon mekanizmasında rol oynayabileceği ve 6 ay sonrasında rezorpsiyon oranının yüksek olduğu belirtilirken[109, 188], Scarano ve arkadaşlarının CHBG'yi sinüs tabanı yükseltilmesinde kullandıkları bir klinik çalışmada[110], 6.ayda greft partiküllerinin büyük kısmının rezorbe olmadığı belirtilmiştir.

Sinüs tabanı yükseltilmesinde kullanılan inorganik sığır kemiği partiküllerinin, 18 haftadan 14 yıla kadar alınan örneklerde hâlâ görüldüğünü ancak osteoklastlar tarafından rezorbe edilmeye devam ettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur[189-191].

Çalışmamızda, yapılan histomorfometrik incelemeler sonucunda 4.haftadan itibaren yeni kemik oluşum miktarının DBM kullanılan gruplarda CHBG gruplarına göre fazla olduğu görülmüştür. 8.hafta sonunda ise kalan greft materyali miktarının CHBG gruplarında DBM gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir. Bütün greft gruplarında yeni kemik oluşum miktarının zamanla arttığı gözlenmiştir. Histolojik değerlendirme süresinin sonunda CHBG partiküllerinin halen mevcut olduğu, buna ilaveten 4.hafta ile 8.haftada kalan CHBG partikül miktarının değişmediği görülmüştür. Bu durum CHBG'nin oldukça yavaş bir rezorpsiyon sürecine sahip olması ile açıklanmış ve yukarıda bahsedilen birçok çalışma ile [110, 180, 189, 191] uyumlu bulunmuştur. DBM grubunda kalan greft partikül miktarının zamanla azaldığı, 8.hafta sonunda %3 civarında olduğu, greft materyalinin çoğunun rezorbe olarak greft alanının yeni oluşan kemik dokusu ile dolduğu izlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak, yukarıda bahsedilen bazı çalışmaların aksine[182, 192-195]; DBM'nin sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamasında CHBG'ye göre daha hızlı rezorbe olduğu görülmüştür.

Kemik defektlerinin onarımında ya da sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında çeşitli büyüme faktörleri ya da bunları barındıran preparatlar, kemik greftlerinin yerine veya kemik greftlerinin etkinliğini arttırabilmek amacıyla greftlerle karıştırılarak kullanılmaktadır[196]. Bu amaçla bu çalışmada PRF kullanılmıştır. PRF uygulamasının yakın zamanda bulunan bir uygulama olması nedeniyle, maksiller sinüs tabanı yükseltilmesinde greft materyalleri ile karıştırılarak kullanılmasının kemik iyileşmesi üzerine etkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır[30-32, 197, 198].

Choukroun ve arkadaşları insan sinüslerinde FDBA ile PRF'yi birlikte kullandıkları klinik bir çalışmada[30], erken dönemde PRF'li çalışma grubunda sadece FDBA kullandıkları kontrol bölgelerine göre daha iyi organize olmuş trabeküler yapı olduğunu ve PRF'nin iyileşme zamanını kısalttığını, 4 ay sonraki histolojik değerlendirmelerde ise her iki taraftaki kemik kalitesinin aynı olduğunu belirtmişlerdir.

Sinüs tabanı yükseltilmesinin uygulandığı bir klinik çalışmada, PRF ile deproteinize sığır heterogreftini birlikte kullanan çalışmacılar, yaptıkları klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda PRF'nin kemik iyileşmesini hızlandığı görüşüne varmışlardır[197].

Sinüs tabanı yükseltilmesinde PRF ile deproteinize sığır heterogreftinin birlikte insan sinüslerinde kullanıldığı başka bir çalışmada, 6 ay sonra yapılan histolojik değerlendirme sonucunda PRF uygulamasının herhangi bir avantaj ya da dezavantaj sağlamadığı, PRF ile deproteinize sığır kemiğinin birlikte kullanıldığı çalışma grubu ile deproteinize sığır kemiğinin tek başına kullanıldığı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir[31].

Sinüs tabanı yükseltilmesinde PRF ile TCP'nin birlikte kullanıldığı deneysel bir çalışmada, PRF'li grupta sadece TCP içeren gruba göre yeni kemik oluşumunun daha hızlı ve daha fazla olduğu gözlenmiştir[32].

Deproteinize sığır kemiği ile birlikte kullanılan PRF'nin anjiyogenez ve osteogenez üzerine etkisinin değerlendirildiği bir hayvan çalışmasında, yapılan histomorfometrik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler sonucunda sadece deproteinize sığır kemiğinin kullanıldığı gruplar ile bunun PRF ile birlikte kullanıldığı gruplar arasında önemli bir fark olmadığı belirtilmiştir[198].

PRF'nin sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında tek greft materyali olarak kullanıldığı çalışmalarda, 6 ay sonra yapılan klinik, radyolojik ve histolojik incelemelerde implantlarda herhangi bir kayıp olmadığı, elde edilen kemik yüksekliğinin implantların apikaline kadar uzandığı bildirilmiştir. Çalışmacılar PRF'nin, diğer greft materyallerine göre elde edilmesi

kolay ve ucuz olduğu için sinüs tabanı yükseltilmesinde uygun bir materyal olduğunu savunmuşlardır[199, 200].

Bütün bu çalışmaların aksine Jeong ve arkadaşları[201], PRF'nin tek başına kullanıldığı tek aşamalı sinüs tabanı yükseltilmesinin etkili bir işlem olmadığını, ve bu materyalin sinüs kavitesi içerisindeki implantlar etrafında yeterli yeni kemik oluşumunu sağlamadığını belirtmişlerdir. Bunun nedenini, PRF'nin sinüs membranının kaldırıldığı şekliyle kalmasını sağlayamayacak kadar hızlıca rezorbe olmasına ve sinüsün içerisindeki hava basıncının sinüs membranının pozisyonunu değiştirmesine bağlamışlardır.

PRF'nin osteotom tekniği ile sinüs tabanı yükseltilmesinde kullanıldığı çalışmalarda ise, materyalin cerrahi esnasında osteotomların uygulanmasından önce bölgeye yerleştirilmesi ile sinüs membranının perforasyonunu önlemede tampon vazifesi gördüğü, kemik iyileşmesini hızlandırdığı ve diğer greft materyalleri yerine kullanılabileceği bildirilmiştir[202, 203].

İkinci jenerasyon bir trombosit konsantresi olan PRF'nin kemik oluşumuna etkisini ve önceki jenerasyon trombosit konsantrelerine avantajlarını belirlemek amacıyla, materyal özellikle PRP ile olmak üzere farklı trombosit konsantreleri ile in vitro ortamda karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir[204-206].

Farklı trombosit konsantrelerinin defekt iyileşmesine olan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, erken dönemde kemik iyileşmesini bütün konsantrelerin hızlandırdığı ancak uzun dönemde osteojenik etkileri açısından aralarında herhangi bir fark olmadığı belirtilmiştir[204].

He ve arkadaşlarının[205] PRP ve PRF'nin osteoblastlar üzerine etkisini in vitro olarak değerlendirdikleri bir çalışmada, PRF'nin osteoblastların çoğalması ve farklılaşmasına etkisinin PRP'ye göre daha güçlü ve daha uzun süreli olduğu bildirilmiştir. Tam aksini savunan Gaßling ve arkadaşlarının[206] insan hücre kültürü üzerine yaptıkları çalışmada, osteoblast ve fibroblast hücre kültüründe sitokin konsantrasyonunun PRP için daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Literatürde trombosit konsantrelerinden PRF'nin önceki jenerasyonu olan ve üzerinde daha çok sayıda araştırma yapılmış olan PRP'nin osteojenik etkisinin olmadığını ya da kısıtlı olduğunu savunan deneysel ve klinik çalışmalar mevcuttur[207-212].

PRP'nin sinüs tabanı yükseltilmesinde ya da implant çevresinde kemik iyileşmesine etkisinin değerlendirildiği bazı klinik çalışmalarda yeni kemik oluşumuna ya da implant osseointegrasyonuna bir etkisi olmadığı savunulmuştur[208-210].

İmplant çevresi defektlerde deproteinize sığır heterogrefti ile PRP'nin birlikte kullanıldığı bir hayvan çalışmasında, PRP'nin implant çevresindeki kemik iyileşmesini azaltabileceği bildirilmiştir[211].

Bensaid ve arkadaşları[212], mezenşimal kök hücre transplantasyonu için en uygun fibrinojen konsantrasyonunu ve trombin aktivitesini in vitro ortamda araştırmış ve 100 IU/ml'lik trombin aktivitesi ile 18mg/ml'lik fibrinojen konsantrasyonunun mezenşimal kök hücre yayılımı ve çoğalması için ideal olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada daha yüksek konsantrasyonlarda hücrelerin yayılımının ve çoğalmasının engellendiği bildirilmiştir.

PRP'nin kemik iyileşmesine etkisinin araştırıldığı bu çalışmalar, başka bir trombosit konsantresi olan PRF'nin kullanıldığı araştırmamızın sonuçlarının yorumlanmasında göz önünde bulundurulmuştur. Çalışmamızda, PRF'li greft materyallerinin kullanıldığı sinüsler ile sadece greft materyalinin kullanıldığı sinüsler karşılaştırıldığında, PRF'nin kemik iyileşmesi üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Yapılan histomorfometrik incelemeler sonucunda, PRF uygulanmayan kontrol gruplarında PRF uygulanan çalışma gruplarına göre yeni kemik oluşum alanı yüzdesinin istatistiksel bir anlam ifade etmemekle birlikte daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, PRP'nin kemik iyileşmesine olan etkisinin materyalin konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu ve konsantrasyonunun elde edilen PRP hacmine bağlı olduğunu, buna ilaveten materyalin uygulandığı bölgede meydana gelen kanama ile konsantrasyonunun değişebileceğini bildiren You ve arkadaşlarının[211] çalışması baz alınarak iki farklı teori ile açıklanabilir: Bunlardan ilki, 3ml kandan elde edilen ve tavşan sinüsünde uygulanan PRF miktarının bu boyuttaki bir sinüs kavitesi için büyük bir hacim teşkil etmesi ve dolayısıyla komşu

dokularda bulunan osteojenik hücrelerin yüksek konsantrasyonda PRF'ye maruz kalmasıdır. İkincisi ise, konak kemikten gelen kanamanın PRF içerisindeki trombositlerin konsantrasyonunu azaltması ve buna ek olarak, PRF'nin kullanılmadığı taraflarda meydana gelen kanamanın kullanılan greft materyallerini trombositlerle desteklemesidir.

Pripatnanont ve arkadaşları[33], tavşan kalvaryumundaki defektlere uyguladıkları otojen kemik ve deproteinize sığır heterogrefti üzerine PRF'nin kemik oluşumu açısından etkisini dansitometre ve histomorfometrik analiz ile değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar PRF'nin tek başına ya da otojen kemik ile birlikte kullanıldığında kemik oluşumu üzerinde pozitif bir etkisi olduğunu, deproteinize sığır kemiği ile birlikte kullanıldığında ise anlamlı bir etki oluşturmadığını belirtmişler ve canlı osteojenik hücrelerin olmadığı ortamda PRF'nin direkt bir yararı olmadığı sonucuna varmışlardır. Bahsedilen çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da PRF konsantresi kemik greft materyalleri ile birlikte kullanılmış ve kemik oluşumu üzerinde kontrol gruplarına göre anlamlı bir fark bulunmaması, yukarıda belirtilen teorilere ek olarak ortamda canlı osteojenik hücrenin olmaması ile de ilişkilendirilmiştir.

Kemik rekonstrüksiyonu uygulamalarının ve bu uygulamalarda kullanılan farklı biyomaterallerin immünohistokimyasal değerlendirmesinde, kullanılan antikorlar ve materyallerin yeni kemik oluşumu üzerindeki etkileri ile ilgili literatürde oldukça farklı bilgilere ulaşılmıştır. Bu çalışmalardaki immünohistokimyasal incelemelerde yeni kemik oluşumunu değerlendirmek amacıyla; VEGF, BMP1, BMP2, BMP4, BMP7 gibi çeşitli antikorlar kullanıldığı görülmektedir[213-215].

BMP1'in, diğer BMP'lerden farklı olarak astasin metalloproteinaz ailesinin üyesi olduğu ve fonksiyonel hücrelerarası matriks olgunlaşması için öncü maddeler ile TGF- β , BMP2 ve BMP4 gibi büyüme faktörlerini yönlendirerek morfogenezi düzenlediği bildirilmiştir[17, 18]. Ayrıca kemik oluşumunda temel gereksinim olan olgun tip I kollajen üretiminde etkili olduğu öne sürülmüştür[19]. Bu çalışmada BMP1 antikorunun tercih edilmesinin nedeni; BMP1'in osteoblastlar ve osteositler için özgün etkilere sahip ve yukarıda bahsedilen özelliklerinden dolayı kemik ve dentin gibi sert dokuların oluşumunda önemi olan bir büyüme faktörü olmasıdır[216].

BMP1'in en çok olgunlaşmakta olan hipertrofik ve apoptotik kondrositlerde bulunduğu, daha az olarak da çoğalmakta olan kondrositlerde, osteoblast ve osteoklastlarda görüldüğü rapor edilmiştir[217, 218]. Bu çalışmada da osteoblastların ve osteositlerin çekirdeklerinde ve sitoplazmalarında meydana gelen spesifik boyanmalar ile BMP1 pozitifliği saptanmıştır.

Çalışmamızdaki bütün gruplarda BMP1 pozitifliği saptanmış olup, gruplardaki yüzdesel farklılıklara rağmen immünohistokimyasal boyanma paterninin osteoprogenitör hücrelerde ve onları çevreleyen ekstrasellüler matrikste olmak üzere tüm sakrifikasyon zamanlarında benzer olduğu görülmüştür. Bu bulgu, Kim ve arkadaşlarının[213] rat kalvaryumlarında iki farklı greft materyalini BMP1 antikoru ile immünohistokimyasal olarak değerlendirdikleri çalışma ile uyumludur.

Bu çalışmada BMP1 salınımı ile yeni kemik oluşumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. BMP1(+) hücre yüzdesi ile yeni kemik oluşum yüzdesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmasa da, DBM kullanılan gruplardaki BMP1(+) hücre yüzdesinin CHBG kullanılan gruplara göre 2.haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmasının, yeni kemik oluşumunun 4. ve 8. haftalarda DBM kullanılan gruplarda CHBG kullanılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmasını açıklayan bir bulgu olduğu düşünülmüştür. Elde edilen bu sonuç, 2. haftadaki antikor pozitifliğinin yeni kemik oluşumunun erken dönemi ile ilişkili olduğunu belirten immünohistokimyasal değerlendirmelerin yapıldığı çalışmalar ile uyumludur[213-215].

Çalışmamızda kullanılan histolojik ve histomorfometrik yöntemler, PRF'nin kullanılan greft materyalleri üzerine yeni kemik oluşumu açısından herhangi bir etkisi olmadığı sonucunu verirken, BMP1 antikoru ile yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede BMP1(+) hücre yüzdesinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması bu sonuçla örtüşmüştür.

5. SONUÇLAR

Sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında demineralize kemik matriksi ve kollajenize heterolog kemik greftinin tek başlarına ve PRF ile birlikte kullanılmasının kemik iyileşmesine olan etkilerinin histolojik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildiği bu çalışmada;

- Kemik iyileşmesi açısından PRF kullanılan gruplar ile kontrol grupları arasındaki farkın 2., 4. ve 8.hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, ancak histolojik olarak 2.hafta sonunda CHBG'nin PRF ile birlikte kullanılmasının kemik iyileşmesi üzerine pozitif bir etkisi olduğu,
- Kullanılan materyallerin biyouyumlu oldukları, CHBG ve PRF'nin yabancı cisim reaksiyonuna neden olmadıkları, DBM'nin ise hafif düzeyde yabancı cisim reaksiyonuna neden olduğu ve bu reaksiyonun yeni kemik oluşumu ile birlikte zamanla yok olduğu,
- İnflamatuar cevabı düzenlediği bilinen PRF'nin kemik iyileşme sürecinde inflamasyonu azaltmadığı,
- DBM'nin CHBG'ye göre daha yoğun bir inflamatuvar cevap oluşturduğu,
- DBM'nin tek başına ve PRF ile birlikte kullanımının CHBG'ye göre yeni kemik oluşumunda daha etkili olduğu,
- Çalışmada kullanılan her iki greft materyalinin de gerek tek başlarına gerekse PRF ile birlikte kullanımında kemik oluşumunu stimüle etme etkileri yanı sıra, yeni kemik yapımı için uygun bir matriks görevi yaptıkları,
- CHBG'nin yavaş rezorbe olmasının, yeni kemik yapımına olan uyarıcı etkisinin daha uzun süre devam etmesini sağladığı sonuçlarına ulaşılmıştır.

Bu sonuçlar göz önüne alındığında; demineralize kemik matriksi ve kollajenize heterolog kemik greftinin sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında kemik iyileşmesi açısından yararlı materyaller olduğu, trombositten zengin fibrinin bu materyaller ile birlikte kullanılmasının kemik iyileşmesi üzerinde herhangi bir fark oluşturmadığı görülmektedir. Bu çalışmada oluşturulan çalışma gruplarının fazlalığı ve sakrifikasyon zamanlarının çeşitliliği nedeniyle her bir gruba düşen deney hayvanı sayısının kısıtlı olması ve kullanılan

PRF'nin farklı hacimlerdeki etkisinin değeriendirilememesi çalışmayı sınırlandıran faktörler olmuştur. PRF'nin yeni kemik oluşumu üzerindeki etkisi konusundaki bilgilerin arttırılması için, söz edilen kısıtlamaların giderildiğı, farklı PRF hazırlama sistemleri ile elde edilen PRF konsantrelerinin ve farklı greft materyallerinin kullanıldığı, histolojik ve histomorfometrik değeriendirmelerin yanı sıra yeni kemik oluşumunun 3 boyutlu radyografik yöntemlerle değeriendirildiğı, daha kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu görölmektedir.

KAYNAKLAR

1. Misch CE (2008) Contemporary Implant Dentistry. Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri.
2. Raja SV (2009) Management of the Posterior Maxilla With Sinus Lift: Review of Techniques. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67:1730-1734.
3. Lindhe J, Lang NP and Karring T (2009) Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Wiley.
4. Chiapasco M, Zaniboni M and 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* 19:416-28.
5. Prithviraj D, Vashisht R, Bhalla H, Prithvi S, Suresh P and Sharma D (2013) A review of management options for rehabilitation of posterior atrophic maxilla with implants. *Journal of Dental Implants* 3:35-41.
6. Wallace SS, Tarnow DP, Froum SJ, Cho SC, Zadeh HH, Stoupel J, Del Fabbro M and Testori T (2012) Maxillary sinus elevation by lateral window approach: evolution of technology and technique. *Journal of Evidence-Based Dental Practice* 12:161-71.
7. Katsuyama H and Jensen S (2012) ITI Treatment Guide Vol. 5. Berlin: Quintessenz.
8. Jensen OT (2006) The sinus bone graft. Quintessence Pub. Co.
9. Hupp JR (2013) Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, 6e. Elsevier India.
10. Torabinejad M, Goodacre C and Sabeti M (2013) Principles and Practice of Single Implant and Restoration. Elsevier Health Sciences.
11. Bagheri SC, Bell B and Khan HA (2011) Current Therapy In Oral and Maxillofacial Surgery. Elsevier Health Sciences.
12. Wallace SS and Froum SJ (2003) Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Annals of Periodontology* 8:328-343.
13. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M and Lang NP (2008) A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *Journal of Clinical Periodontology* 35:216-240.
14. Del Fabbro M, Wallace SS and Testori T (2012) Long-Term Implant Survival in the Grafted Maxillary Sinus: A Systematic Review. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 33:773-783.
15. Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R, Worthington HV and Coulthard P (2010) Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3.
16. Nannmark U and Sennerby L (2008) The Bone Tissue Responses to Prehydrated and Collagenated Cortico-Cancellous Porcine Bone Grafts: A Study in Rabbit Maxillary Defects. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 10:264-270.

17. Nannmark U and Azarmehr I (2010) Short Communication: Collagenated Cortico-Cancellous Porcine Bone Grafts. A Study in Rabbit Maxillary Defects. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 12:161-163.
18. Calvo Guirado JL, Ramirez Fernandez MP, Negri B, Delgado Ruiz RA, Mate Sanchez de-Val JE and Gomez-Moreno G (2013) Experimental model of bone response to collagenized xenografts of porcine origin (OsteoBiol(R) mp3): a radiological and histomorphometric study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 15:143-51.
19. Slotte C, Lindfors N and Nannmark U (2013) Surgical reconstruction of peri-implant bone defects with prehydrated and collagenated porcine bone and collagen barriers: case presentations. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 15:714-23.
20. Pagliani L, Andersson P, Lanza M, Nappo A, Verrocchi D, Volpe S and Sennerby L (2012) A collagenated porcine bone substitute for augmentation at Neoss implant sites: a prospective 1-year multicenter case series study with histology. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 14:746-58.
21. Arcuri C, Cecchetti F, Germano F, Motta A and Santacroce C (2005) Clinical and histological study of a xenogenic bone substitute used as a filler in postextractive alveolus. *Minerva Stomatologica* 54:351-62.
22. Zhang M, Powers Jr RM and Wolfenbarger Jr L (1997) Effect (s) of the demineralization process on the osteoinductivity of demineralized bone matrix. *Journal of Periodontology* 68:1085-1092.
23. Ludwig SC, Kowalski JM and Boden SD (2000) Osteoinductive bone graft substitutes. *European Spine Journal* 9:S119-S125.
24. Giannoudis PV, Dinopoulos H and Tsiridis E (2005) Bone substitutes: an update. *Injury* 36:S20-S27.
25. Andrae J, Gallini R and Betsholtz C (2008) Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes & Development* 22:1276-1312.
26. Sohn D-S, Heo J-U, Kwak D-H, Kim D-E, Kim J-M, Moon J-W, Lee J-H and Park I-S (2011) Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant Dentistry* 20:389-395.
27. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J and Gogly B (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 101:e37-e44.
28. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J and Gogly B (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 101:e45-e50.
29. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J and Gogly B (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III:

- leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 101:e51-e55.
30. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J and Dohan DM (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 101:299-303.
 31. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L and 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* 40:321-328.
 32. Kim B-J, Kwon T-K, Baek H-S, Hwang D-S, Kim C-H, Chung I-K, Jeong J-S and Shin S-H (2012) A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet-rich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 113:583-592.
 33. Pripatnanont P, Nuntanaranont T, Vongvatcharanon S and Phurisat K (2013) The primacy of platelet-rich fibrin on bone regeneration of various grafts in rabbit's calvarial defects. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 41:e191-e200.
 34. Nanci A (2008) *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function*. Mosby Elsevier.
 35. Mills SE (2012) *Histology for Pathologists*. Wolters Kluwer Health.
 36. Garant PR (2003) *Oral cells and tissues*. Quintessence Pub. Co.
 37. Miller SC, de Saint-Georges L, Bowman B and Jee W (1989) Bone lining cells: structure and function. *Scanning microscopy* 3:953-60; discussion 960-1.
 38. Sommerfeldt D and Rubin C (2001) Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *European Spine Journal* 10:S86-S95.
 39. Little N, Rogers B and Flannery M (2011) Bone formation, remodelling and healing. *Surgery (Oxford)* 29:141-145.
 40. Marsh DR and Li G (1999) The biology of fracture healing: optimising outcome. *British Medical Bulletin* 55:856-69.
 41. Bostrom MPG, Yang X and Koutras I (2000) Biologics in bone healing. *Current Opinion in Orthopaedics* 11:403-412.
 42. Ornitz DM and Itoh N (2001) Fibroblast growth factors. *Genome Biology* 2:1-12.
 43. Keramaris N, Calori G, Nikolaou V, Schemitsch E and Giannoudis P (2008) Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF. *Injury* 39:S45-S57.
 44. Ferrara N (2004) Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews* 25:581-611.

45. Wang C-J, Huang K-E, Sun Y-C, Yang Y-J, Ko J-Y, Weng L-H and Wang F-S (2011) VEGF modulates angiogenesis and osteogenesis in shockwave-promoted fracture healing in rabbits. *Journal of Surgical Research* 171:114-119.
46. Calori GM, Donati D, Di Bella C and Tagliabue L (2009) Bone morphogenetic proteins and tissue engineering: future directions. *Injury* 40, Supplement 3:S67-S76.
47. Bragdon B, Moseychuk O, Saldanha S, King D, Julian J and Nohe A (2011) Bone morphogenetic proteins: a critical review. *Cellular Signalling* 23:609-20.
48. Grgurevic L, Macek B, Mercep M, Jelic M, Smoljanovic T, Erjavec I, Dumic-Cule I, Prgommet S, Durdevic D, Vnuk D, Lipar M, Stejskal M, Kufner V, Brkljacic J, Maticic D and Vukicevic S (2011) Bone morphogenetic protein (BMP)1-3 enhances bone repair. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 408:25-31.
49. Hartigan N, Garrigue-Antar L and Kadler KE (2003) Bone morphogenetic protein-1 (BMP-1). Identification of the minimal domain structure for procollagen C-proteinase activity. *Journal of Biological Chemistry* 278:18045-9.
50. Li SW, Sieron AL, Fertala A, Hojima Y, Arnold WV and Prockop DJ (1996) The C-proteinase that processes procollagens to fibrillar collagens is identical to the protein previously identified as bone morphogenic protein-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93:5127-5130.
51. Hopkins DR, Keles S and Greenspan DS (2007) The bone morphogenetic protein 1/Tolloid-like metalloproteinases. *Matrix Biology* 26:508-523.
52. Asharani PV, Keupp K, Semler O, Wang W, Li Y, Thiele H, Yigit G, Pohl E, Becker J, Frommolt P, Sonntag C, Altmuller J, Zimmermann K, Greenspan DS, Akarsu NA, Netzer C, Schonau E, Wirth R, Hammerschmidt M, Nurnberg P, Wollnik B and Carney TJ (2012) Attenuated BMP1 function compromises osteogenesis, leading to bone fragility in humans and zebrafish. *American Journal of Human Genetics* 90:661-74.
53. Blitzer A, Lawson W and Friedman WH (1991) *Surgery of the Paranasal Sinuses*. Saunders, Philadelphia.
54. Takahashi R (1984) The formation of the human paranasal sinuses. *Acta Otolaryngologica Supplementum* 408:1-28.
55. Ogle OE, Weinstock RJ and Friedman E (2012) Surgical anatomy of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Oral Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 24:155-66, vii.
56. Rice DH, Schaefer SD and Calver LE (2004) *Endoscopic Paranasal Sinus Surgery*. Lippincott Williams & Wilkins.
57. Scuderi AJ, Harnsberger HR and Boyer RS (1993) Pneumatization of the paranasal sinuses: normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images. *American Journal of Roentgenology* 160:1101-4.
58. Lang J (1989) *Clinical anatomy of the nose, nasal cavity and paranasal sinuses*. Thieme, New York.
59. Van Alyea OE (1951) Nasal sinuses. In *Anatomic and Clinical Considerations*. Williams and Wilkins, Baltimore

60. Anon JB, Rontal M and Zinreich SJ (1996) *Anatomy of the Paranasal Sinuses*. Thieme, New York.
61. Stammberger H (1989) History of rhinology: anatomy of the paranasal sinuses. *Rhinology* 27:197-210.
62. Tiwana PS, Kushner GM and Haug RH (2006) Maxillary sinus augmentation. *Dental Clinics of North America* 50:409-24, vii.
63. Watelet JB and Van Cauwenberge P (1999) Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. *Allergy* 54 Suppl 57:14-25.
64. Woo I and Le BT (2004) Maxillary sinus floor elevation: review of anatomy and two techniques. *Implant Dentistry* 13:28-32.
65. van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Disch FJ and Tuinzing DB (2000) Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clinical Oral Implants Research* 11:256-65.
66. Chiapasco M, Casentini P and Zaniboni M (2009) Bone augmentation procedures in implant dentistry. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 24 Suppl:237-59.
67. Ulm C, Kneissel M, Schedle A, Solar P, Matejka M, Schneider B and Donath K (1999) Characteristic features of trabecular bone in edentulous maxillae. *Clinical Oral Implants Research* 10:459-67.
68. Ulm CW, Solar P, Gsellmann B, Matejka M and Watzek G (1995) The edentulous maxillary alveolar process in the region of the maxillary sinus--a study of physical dimension. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 24:279-82.
69. Zitzmann NU and Scharer P (1998) Sinus elevation procedures in the resorbed posterior maxilla. Comparison of the crestal and lateral approaches. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 85:8-17.
70. Raja SV (2009) Management of the posterior maxilla with sinus lift: review of techniques. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67:1730-4. 69.
71. Sharan A and Madjar D (2008) Maxillary sinus pneumatization following extractions: a radiographic study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 23:48-56.
72. Kalavagunta S and Reddy KT (2003) Extensive maxillary sinus pneumatization. *Rhinology* 41:113-7.
73. Atwood DA (1963) Postextraction changes in the adult mandible as illustrated by microradiographs of midsagittal sections and serial cephalometric roentgenograms. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 13:810-824.
74. Fallschussel GK (1986) Untersuchungen zur Anatomie des zahnlosen Oberkiefers. *Z Zahnärztliche Implantologie* 2:64-72.
75. Leckholm U and Zarb GA (1985) Patient Selection and Preparation. In Brånemark PI Editor: *Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry*. Quintessence, Chicago.
76. Misch CE (2004) *Dental Implant Prosthetics*. Elsevier Health Sciences.

77. Cawood JI and Howell RA (1988) A classification of the edentulous jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 17:232-6.
78. Candel E, Penarrocha D and Penarrocha M (2012) Rehabilitation of the atrophic posterior maxilla with pterygoid implants: a review. *Journal of Oral Implantology* 38 Spec No:461-6.
79. Balshi TJ and Wolfinger GJ (2003) Management of the posterior maxilla in the compromised patient: historical, current, and future perspectives. *Journal of Periodontology* 2000 33:67-81.
80. Block MS, Haggerty CJ and Fisher GR (2009) Nongrafting implant options for restoration of the edentulous maxilla. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67:872-81.
81. Widmark G, Andersson B, Carlsson GE, Lindvall AM and Ivanoff CJ (2001) Rehabilitation of patients with severely resorbed maxillae by means of implants with or without bone grafts: a 3- to 5-year follow-up clinical report. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 16:73-9.
82. Chiapasco M and Zaniboni M (2009) Methods to treat the edentulous posterior maxilla: implants with sinus grafting. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67:867-71.
83. Abadzhiev M (2009) Alternative sinus lift techniques literature review. *Journal of IMAB-Annual Proceeding (Scientific Papers)* 2:23-27.
84. Park J and Lakes RS (2007) *Biomaterials: An Introduction*. Springer.
85. Rodella LF, Favero G and Labanca M (2011) Biomaterials in maxillofacial surgery: membranes and grafts. *International Journal of Biomedical Science: IJBS* 7:81.
86. Kruger GO (1979) *Textbook of oral and maxillofacial surgery*. Mosby.
87. Khoury F, Antoun H and Missika P (2007) *Bone Augmentation in Oral Implantology*. Quintessence.
88. Miloro M, Ghali GE, Larsen P and Waite P (2004) *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. B C Decker.
89. Grover V, Kapoor A, Malhotra R and Sachdeva S (2011) Bone allografts: A review of safety and efficacy. *Indian Journal of Dental Research* 22:496.
90. Carlson ER, Marx RE and Buck B (1995) The potential for HIV transmission through allogeneic bone a review of risks and safety. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 80:17-23.
91. Buck B, Malinin TI and Brown MD (1989) Bone transplantation and human immunodeficiency virus: an estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clinical Orthopaedics and Related Research* 240:129-136.
92. Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME and Yukna RA (1999) Bone and bone substitutes. *Journal of Periodontology* 2000 19:74-86.
93. Khan SN, Cammisa FP, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP and Lane JM (2005) The biology of bone grafting. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 13:77-86.

94. Wikesjö UM, Sørensen RG, Kinoshita A and Wozney JM (2002) RhBMP-2/alphaBSM induces significant vertical alveolar ridge augmentation and dental implant osseointegration. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 4:174-82.
95. Zhang M, Powers RM, Jr. and Wolfenbarger L, Jr. (1997) Effect(s) of the demineralization process on the osteoinductivity of demineralized bone matrix. *Journal of Periodontology* 68:1085-92.
96. Stevens MR and Emam HA (2011) Dental Implant Prosthetic Rehabilitation: Allogeneic grafting/Bone Graft Substitutes in Implant Dentistry. *Current Therapy In Oral and Maxillofacial Surgery*:157.
97. Khan SN, Tomin E and Lane JM (2000) Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthopedic Clinics of North America* 31:389-398.
98. Truumees E and Herkowitz HN (1999) Alternatives to autologous bone harvest in spine surgery. *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal* 12:77-88.
99. Smiler DG, Johnson P, Lozada JLe, Misch C, Rosenlicht J, Tatum Jr O and Wagner J (1992) Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. *Dental Clinics of North America* 36:151-86; discussion 187-8.
100. Sassard WR, Eidman DK, Gray PM, Block JE, Russo R, Russell JL and Taboada EM (2000) Augmenting local bone with Grafton demineralized bone matrix for posterolateral lumbar spine fusion: avoiding second site autologous bone harvest. *Orthopedics* 23:1059-64; discussion 1064-5.
101. Sohn D-S, Bae M-S, Choi B-J, An K-M and Shin H-I (2009) Efficacy of demineralized bone matrix paste for maxillary sinus augmentation: a histologic and clinical study in humans. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 108:e30-e35.
102. Bender SA, Rogalski JB, Mills MP, Arnold RM, Cochran DL and Mellonig JT (2005) Evaluation of demineralized bone matrix paste and putty in periodontal intraosseous defects. *Journal of Periodontology* 76:768-777.
103. Jang H-Y, Kim H-C, Lee S-C and Lee J-Y (2010) Choice of graft material in relation to maxillary sinus width in internal sinus floor augmentation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 68:1859-1868.
104. Kao ST and Scott DD (2007) A review of bone substitutes. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 19:513-521.
105. Pikdöken L, Gürbüz B, Küçükodacı Z, Urhan M, Barış E and Tezulaş E (2011) Scintigraphic, Histologic, and Histomorphometric Analyses of Bovine Bone Mineral and Autogenous Bone Mixture in Sinus Floor Augmentation: A Randomized Controlled Trial—Results After 4 Months of Healing. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 69:160-169.
106. Skoglund A, Hising P and Young C (1996) A clinical and histologic examination in humans of the osseous response to implanted natural bone mineral. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 12:194-199.

107. Berglundh T and Lindhe J (1997) Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss®. An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research* 8:117-124.
108. Barone A, Crespi R, Aldini NN, Fini M, Giardino R and Covani U (2005) Maxillary sinus augmentation: histologic and histomorphometric analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 20:519-25.
109. Barone A, Ricci M, Covani U, Nannmark U, Azarmehr I and Calvo-Guirado JL (2012) Maxillary Sinus Augmentation Using Prehydrated Corticocancellous Porcine Bone: Hystomorphometric Evaluation after 6 Months. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 14:373-379.
110. Scarano A, Piattelli A, Perrotti V, Manzon L and Iezzi G (2011) Maxillary sinus augmentation in humans using cortical porcine bone: a histological and histomorphometrical evaluation after 4 and 6 months. *Clinical implant Dentistry and Related Research* 13:13-18.
111. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, Vohra YK, Chu TM, Kowolik MJ and Janowski GM (2012) Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration--a materials perspective. *Dental Materials* 28:703-21.
112. Scantlebury T and Ambruster J (2012) The development of guided regeneration: making the impossible possible and the unpredictable predictable. *Journal of Evidence Based Dental Practice* 12:101-17.
113. McGinnis M, Larsen P, Miloro M and Beck FM (1998) Comparison of resorbable and nonresorbable guided bone regeneration materials: a preliminary study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 13:30-5.
114. de Macedo NL, de Macedo LG and Monteiro Ado S (2008) Calcium sulfate and PTFE nonporous barrier for regeneration of experimental bone defects. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* 13:E375-9.
115. Zhang J, Xu Q, Huang C, Mo A, Li J and Zuo Y (2010) Biological properties of an anti-bacterial membrane for guided bone regeneration: an experimental study in rats. *Clinical Oral Implants Research* 21:321-7.
116. Hutmacher D, Hurzeler MB and Schliephake H (1996) A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* 11:667-78.
117. Zhang Y, Zhang X, Shi B and Miron R (2013) Membranes for guided tissue and bone regeneration. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1:10.
118. Zellin G, Gritli-Linde A and Linde A (1995) Healing of mandibular defects with different biodegradable and non-biodegradable membranes: an experimental study in rats. *Biomaterials* 16:601-9.
119. Marinucci L, Lilli C, Baroni T, Becchetti E, Belcastro S, Balducci C and Locci P (2001) In vitro comparison of bioabsorbable and non-resorbable membranes in bone regeneration. *Journal of Periodontol* 72:753-9. doi: 10.1902/jop.2001.72.6.753

120. Li X, Chen SL, Zhu SX and Zha GQ (2012) Guided bone regeneration using collagen membranes for sinus augmentation. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 50:69-73.
121. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS, Rohrer MD and Cho SC (1998) Sinus floor elevation using anorganic bovine bone matrix (OsteoGraf/N) with and without autogenous bone: a clinical, histologic, radiographic, and histomorphometric analysis--Part 2 of an ongoing prospective study. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 18:528-43.
122. Tawil G and 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 and Maxillofacial Implants* 16:713-21.
123. Clark RA (2001) Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences* 936:355-367.
124. Hinsbergh VW, Collen A and Koolwijk P (2001) Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 936:426-437.
125. Matras H (1970) Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin. *Österreichische Zeitschrift für Stomatologie* 67:338.
126. Matras H (1982) The use of fibrin sealant in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 40:617-622.
127. Gibble J and Ness P (1990) Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion* 30:741-747.
128. Whitman DH, Berry RL and Green DM (1997) Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 55:1294-1299.
129. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE and Georgeff KR (1998) Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 85:638-646.
130. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L and Albrektsson T (2009) Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology* 27:158-167.
131. Dohan DM and Choukroun J (2007) PRP, cPRP, PRF, PRG, PRGF, FC... How to find your way in the jungle of platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 103:305-306.
132. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C and Vervelle A (2001) An opportunity in perio-implantology: the PRF (french). *Implantodontie* 42:55-62.
133. Dohan DM, Del Corso M and Charrier J-B (2007) Cytotoxicity analyses of Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) on a wide range of human cells: The answer to a commercial controversy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 103:587-593.

134. Steeve KT, Marc P, Sandrine T, Dominique H and Yannick F (2004) IL-6, RANKL, TNF- α /IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine & growth factor reviews* 15:49-60.
135. Aggarwal BB (2003) Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nature Reviews Immunology* 3:745-756.
136. Gaur U and Aggarwal BB (2003) Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochemical pharmacology* 66:1403-1408.
137. Güllü C, Ozmeric N, Tokman B, Elgün S and Balos K (2005) Effectiveness of scaling and root planing versus modified Widman flap on nitric oxide synthase and arginase activity in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 40:168-175.
138. Weng D, Jacobson Z, Tarnow D, Hürzeler MB, Faehn O, Sanavi F, Barkvoll P and Stach RM (2002) A prospective multicenter clinical trial of 3i machined-surface implants: results after 6 years of follow-up. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 18:417-423.
139. Bahat O (1992) Treatment planning and placement of implants in the posterior maxillae: report of 732 consecutive Nobelpharma implants. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 8:151-161.
140. Jemt T and Lekholm U (1994) Implant treatment in edentulous maxillae: a 5-year follow-up report on patients with different degrees of jaw resorption. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 10:303-311.
141. Jaffin RA and Berman CL (1991) The Excessive Loss of Branemark Fixtures in Type IV Bone: A 5-Year Analysis*. *Journal of Periodontology* 62:2-4.
142. Tan WC, Lang NP, Zwahlen M and 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* 35:241-254.
143. Wallace SS and Froum SJ (2003) Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Annals of Periodontology* 8:328-43.
144. Tatum Jr O (1986) Maxillary and sinus implant reconstruction. *Dental Clinics of North America* 30:29.
145. Boyne PJ and James RA (1980) Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *Journal of Oral Surgery* 38:613-6.
146. Jensen O, Shulman L, Block M and Iacono V (1997) Report of the sinus consensus conference of 1996. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 13:11-45.
147. Stein JI and Greenberg AM (2002) Maxillary sinus grafting and osseointegration surgery. *Craniofacial Reconstructive and Corrective Bone Surgery*, Springer, pp. 174-197

148. Blomqvist JE, Alberius P and Isaksson S (1995) Retrospective analysis of one-stage maxillary sinus augmentation with endosseous implants. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 11:512-521.
149. Boëck-Neto RJ, Gabrielli MFR, Lia RCC, Marcantonio E, Shibli JA and Marcantonio Jr E (2002) Histomorphometrical analysis of bone formed after maxillary sinus floor augmentation by grafting with a combination of autogenous bone and demineralized freeze-dried bone allograft or hydroxyapatite. *Journal of Periodontology* 73:266-270.
150. Felice P, Checchi V, Pistilli R, Scarano A, Pellegrino G and Esposito M (2009) Bone augmentation versus 5-mm dental implants in posterior atrophic jaws. Four-month post-loading results from a randomised controlled clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2:267-81.
151. Felice P, Soardi E, Pellegrino G, Pistilli R, Marchetti C, Gessaroli M and Esposito M (2011) Treatment of the atrophic edentulous maxilla: short implants versus bone augmentation for placing longer implants. Five-month post-loading results of a pilot randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology* 4:191-202.
152. Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte M-P and Charrier J-B (2009) In vitro effects of Choukroun's PRF (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* 108:341-352.
153. Stübinger S and Dard M (2013) The rabbit as experimental model for research in implant dentistry and related tissue regeneration. *Journal of Investigative Surgery* 26:266-282.
154. Watanabe K, Niimi A and Ueda M (1999) Autogenous bone grafts in the rabbit maxillary sinus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 88:26-32.
155. Xu H, Shimizu Y and Ooya K (2005) Histomorphometric study of the stability of newly formed bone after elevation of the floor of the maxillary sinus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 43:493-499.
156. Xu H, Shimizu Y, Asai S and Ooya K (2004) Grafting of deproteinized bone particles inhibits bone resorption after maxillary sinus floor elevation. *Clinical Oral Implants Research* 15:126-133.
157. Xu H, Shimizu Y, Asai S and Ooya K (2003) Experimental sinus grafting with the use of deproteinized bone particles of different sizes. *Clinical Oral Implants Research* 14:548-555.
158. Lambert F, Lecloux G, Léonard A, Sourice S, Layrolle P and Rompen E (2013) Bone regeneration using porous titanium particles versus bovine hydroxyapatite: a sinus lift study in rabbits. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 15:412-426.
159. Lambert F, Léonard A, Drion P, Sourice S, Pilet P and Rompen E (2013) The effect of collagenated space filling materials in sinus bone augmentation: a study in rabbits. *Clinical Oral Implants Research* 24:505-511.

160. Allegrini Jr S, Yoshimoto M, Salles MB and König Jr B (2003) The effects of bovine BMP associated to HA in maxillary sinus lifting in rabbits. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger* 185:343-349.
161. Sohn D-S, Kim W-S, An K-M, Song K-J, Lee J-M and Mun Y-S (2010) Comparative histomorphometric analysis of maxillary sinus augmentation with and without bone grafting in rabbit. *Implant dentistry* 19:259-270.
162. Zhang W, Wang X, Wang S, Zhao J, Xu L, Zhu C, Zeng D, Chen J, Zhang Z and Kaplan DL (2011) The use of injectable sonication-induced silk hydrogel for VEGF₁₆₅ and BMP-2 delivery for elevation of the maxillary sinus floor. *Biomaterials* 32:9415-9424.
163. Raghoobar GM, Timmenga NM, Reintsema H, Stegenga B and Vissink A (2001) Maxillary bone grafting for insertion of endosseous implants: results after 12–124 months. *Clinical Oral Implants Research* 12:279-286.
164. Bergh J, Bruggenkate CM, Disch FJ and Tuinzing DB (2000) Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clinical Oral Implants Research* 11:256-265.
165. Woo I and Le B (2004) Maxillary sinus floor elevation: review of anatomy and two techniques. *Implant Dentistry* 13:28-32.
166. Ho S, Peel S, Hu ZM, Sándor G and Clokie C (2009) Augmentation of the maxillary sinus: comparison of bioimplants containing bone morphogenetic protein and autogenous bone in a rabbit model. *Journal of Canadian Dental Association* 76:a108-a108.
167. Sun X, Zhang Z, Wang S, Gittens S, Jiang X and Chou LL (2008) Maxillary sinus floor elevation using a tissue-engineered bone complex with OsteoBone™ and bMSCs in rabbits. *Clinical Oral Implants Research* 19:804-813.
168. Sicca CM, Corotti MV, Sgarbosa SHPV, Cestari TM, Cavalcanti MGP, Ferreira PM, Taga R and Granjeiro JM (2008) Comparative histomorphometric and tomographic analysis of maxillary sinus floor augmentation in rabbits using autografts and xenografts. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 86:188-196.
169. Jiang XQ, Sun XJ, Lai HC, Zhao J, Wang SY and Zhang ZY (2009) Maxillary sinus floor elevation using a tissue-engineered bone complex with β -TCP and BMP-2 gene-modified bMSCs in rabbits. *Clinical Oral Implants Research* 20:1333-1340.
170. Xu H, Shimizu Y, Onodera K and Ooya K (2005) Long-term outcome of augmentation of the maxillary sinus using deproteinised bone particles experimental study in rabbits. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 43:40-45.
171. Anderson JM (2001) Biological responses to materials. *Annual Review of Materials Research* 31:81-110.
172. Cakir M (2014) Ankaferd Kanama Durdurucu ve Kollajenize Heterolog Kemik Greftinin Sinüs Tabanı Yükseltilmesi Uygulamalarında Kemik İyileşmesine Etkisinin Deneyisel Olarak İncelenmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara, 113.

173. Anderson JM, Rodriguez A and Chang DT (2008) Foreign body reaction to biomaterials. *Seminars in Immunology*, Elsevier, pp. 86-100
174. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G and Ehrenfest DMD (2009) The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: implant surgery, prosthodontics, and survival. *Implant Dentistry* 18:220-229.
175. Groeneveld E, Van Den Bergh J, Holzmann P, Ten Bruggenkate C, Tuinzing D and Burger E (1999) Mineralization processes in demineralized bone matrix grafts in human maxillary sinus floor elevations. *Journal of Biomedical Materials Research* 48:393-402.
176. Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S and Piattelli A (2006) Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. *Journal of Periodontology* 77:1984-1990.
177. Hu Z, Peel SA, Ho SK, Sandor GK, Su Y and Clokie CM (2010) The expression of bone matrix proteins induced by different bioimplants in a rabbit sinus lift model. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 95:1048-1054.
178. Glowacki J and Mulliken J (1985) Demineralized bone implants. *Clinics in Plastic Surgery* 12:233-241.
179. Haas R, Haidvogel D, Donath K and Watzek G (2002) Freeze-dried homogeneous and heterogeneous bone for sinus augmentation in sheep. *Clinical Oral Implants Research* 13:396-404.
180. Karabuda C, Ozdemir O, Tosun T, Anil A and Olgaç V (2001) Histological and clinical evaluation of 3 different grafting materials for sinus lifting procedure based on 8 cases. *Journal of Periodontology* 72:1436-1442.
181. Landi L, Pretel RW, Hakimi NM, Setayesh R (2000) Maxillary Sinus Floor Elevation Using a Combination of DFDBA and Bovine-Derived Porous Hydroxyapatite: A Preliminary Histologic and Histomorphometric Report. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 20(6):574-83.
182. Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Pecora G, Piattelli M, Orsini G, Caputi S, Perrotti V, Mangano C and Piattelli A (2006) Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: a comparative histologic and histomorphometric study in man. *Implant Dentistry* 15:197-207.
183. Mardas N, Kostopoulos L, Stavropoulos A and Karring T (2003) Osteogenesis by guided tissue regeneration and demineralized bone matrix. *Journal of Clinical Periodontology* 30:176-183.
184. Brugnami F, Then PR, Moroi H and Leone CW (1996) Histologic evaluation of human extraction sockets treated with demineralized freeze-dried bone allograft (DFDBA) and cell occlusive membrane. *Journal of Periodontology* 67:821-825.
185. Becker W, Urist MR, Tucker LM, Becker BE and Ochsenein C (1995) Human demineralized freeze-dried bone: inadequate induced bone formation in athymic mice. A preliminary report. *Journal of Periodontology* 66:822-828.

186. Linden G (1975) Bone induction in implants of decalcified bone and dentine. *Journal of Anatomy* 119:359.
187. Reddi A and Huggins C (1972) Biochemical sequences in the transformation of normal fibroblasts in adolescent rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 69:1601-1605.
188. Mizuno M and Kuboki Y (2001) Osteoblast-related gene expression of bone marrow cells during the osteoblastic differentiation induced by type I collagen. *Journal of Biochemistry* 129:133-138.
189. Iezzi G, Degidi M, Scarano A, Petrone G and Piattelli A (2007) Anorganic bone matrix retrieved 14 years after a sinus augmentation procedure: a histologic and histomorphometric evaluation. *Journal of Periodontology* 78:2057-2061.
190. Piattelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G and Piattelli A (1998) Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: a histologic long-term report of 20 cases in humans. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 14:835-840.
191. Avera SP, Stampely WA and McAllister BS (1996) Histologic and clinical observations of resorbable and nonresorbable barrier membranes used in maxillary sinus graft containment. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 12:88-94.
192. Al Ruhaimi KA (2000) Bone graft substitutes: a comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 16:105-114.
193. Athanasiou VT, Papachristou DJ, Panagopoulos A, Saridis A, Scopa CD and Megas P (2009) Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: an experimental study in rabbits. *Medical Science Monitor Basic Research* 16:BR24-BR31.
194. Jäger M, Fischer J, Schultheis A, Lensing-Höhn S and Krauspe R (2006) Extensive H⁺ release by bone substitutes affects biocompatibility in vitro testing. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 76:310-322.
195. Wetzel A, Stich H and Caffesse R (1995) Bone apposition onto oral implants in the sinus area filled with different grafting materials. A histological study in beagle dogs. *Clinical Oral Implants Research* 6:155-163.
196. Novicoff WM, Manaswi A, Hogan MV, Brubaker SM, Mihalko WM and Saleh KJ (2008) Critical analysis of the evidence for current technologies in bone-healing and repair. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 90:85-91.
197. Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo A, Scacco S, Inchingolo A, Dipalma G, Vermesan D, Abbinante A and Cagiano R (2010) Trial with Platelet-Rich Fibrin and Bio-Oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxillar bone atrophy: clinical and radiological evaluations. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 14:1075-1084.
198. Yoon J-S, Lee S-H and Yoon H-J (2014) The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes: A study of rabbit cranial defects. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*.

199. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD and Dohan Ehrenfest DM (2009) Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *Journal of Periodontology* 80:2056-2064.
200. Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G and Ehrenfest DMD (2011) Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte-and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant Dentistry* 20:2-12.
201. Jeong S-M, Lee C-U, Son J-S, Oh J-H, Fang Y and Choi B-H (2014) Simultaneous sinus lift and implantation using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*.
202. Toffler M, Toscano N and Holtzclaw D (2010) Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. *Implant Dentistry* 19:447-456.
203. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J and Mahler P (2008) Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 105:572-579.
204. Kim T-H, Kim S-H, Sádor GK and Kim Y-D (2014) Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Archives of Oral Biology* 59:550-558.
205. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y and Wu H (2009) A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 108:707-713.
206. Gaßling VL, Açil Y, Springer IN, Hubert N and Wiltfang J (2009) Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 108:48-55.
207. Choi B-H, Zhu S-J, Kim B-Y, Huh J-Y, Lee S-H and Jung J-H (2005) Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an *in vitro* study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 34:420-424.
208. Ergun G, Egilmez F, Cekic-Nagas I, Karaca İR and Bozkaya S (2013) Effect of Platelet-Rich Plasma on the Outcome of Early Loaded Dental Implants: A 3-Year Follow-up Study. *Journal of Oral Implantology* 39:256-263.
209. Klongnoi B, Rupprecht S, Kessler P, Zimmermann R, Thorwarth M, Pongsiri S, Neukam FW, Wiltfang J and Schlegel KA (2006) Lack of beneficial effects of platelet-rich plasma on sinus augmentation using a fluorohydroxyapatite or autogenous bone: an explorative study. *Journal of Clinical Periodontology* 33:500-509.
210. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R and Hitzler W (2004) Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* 34:665-671.

211. You T-M, Choi B-H, Li J, Jung J-H, Lee H-J, Lee S-H and Jeong S-M (2007) The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 103:e8-e12.
212. Bensaid W, Triffitt J, Blanchat C, Oudina K, Sedel L and Petite H (2003) A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. *Biomaterials* 24:2497-2502.
213. Kim S, Luczyszyn S, Papalexiou V, Giovanini A, Almeida L and Tramontina V (2014) Histological and immunohistochemical evaluation of biphasic calcium phosphate and a mineral trioxide aggregate for bone healing in rat calvaria. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* pii: S0901-5027(14)00403-2.
214. Zhang WB, Zheng LW, Chua DTT and Cheung LK (2011) Expression of bone morphogenetic protein, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in irradiated mandibles during distraction osteogenesis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 69:2860-2871.
215. De Souza Nunes LS, De Oliveira RV, Holgado LA, Nary Filho H, Ribeiro DA and Matsumoto MA (2011) Use of bovine hydroxyapatite with or without biomembrane in sinus lift in rabbits: histopathologic analysis and immune expression of core binding factor 1 and vascular endothelium growth factor. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 69:1064-1069.
216. Steiglitiz BM, Ayala M, Narayanan K, George A and Greenspan DS (2004) Bone morphogenetic protein-1/Tolloid-like proteinases process dentin matrix protein-1. *Journal of Biological Chemistry* 279:980-986.
217. Anderson HC, Hodges PT, Aguilera XM, Missana L and Moylan PE (2000) Bone morphogenetic protein (BMP) localization in developing human and rat growth plate, metaphysis, epiphysis, and articular cartilage. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 48:1493-1502.
218. Yazaki Y, Matsunaga S, Onishi T, Nagamine T, Origuchi N, Yamamoto T, Ishidou Y, Imamura T and Sakou T (1997) Immunohistochemical localization of bone morphogenetic proteins and the receptors in epiphyseal growth plate. *Anticancer research* 18:2339-2344.

EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 07/11/2014-115320



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. İnci Rana KARACA
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı - Anabilim Dalı Başkanı

Daha önce onay alan, G.Ü.ET-12.045 kod numaralı "*Sinüs Tabanı Yükseltilmesinde Trombositten Zengin Fibrin, Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti ve Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogreftinin Etkilerinin DeneySEL Olarak İncelenmesi*" adlı çalışmanız hakkında vermiş olduğunuz 04.11.2014 tarihli dilekçeniz incelenmiş olup,

Çalışmanızın isminin "*Sinüs Tabanı Yükseltilmesi Uygulamalarında Demineralize Kemik Matrisi ve Kollajenize Heterolog Kemik Greftinin Tek Başına ve Trombositten Zengin Fibrin ile Birlikte Kullanımının Kemik İyileşmesi Üzerine Etkilerinin DeneySEL Olarak İncelenmesi*" olarak değiştirilmesi ile ilgili talebiniz Başkanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Esra AKKOL
Kurul Başkanı V.

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 Faks:0 (312) 202 20 63
E-Posta :hadyek@gazi.edu.tr Web Adresi :http://dhek.gazi.edu.tr/

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : PEKER, Elif
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 10/03/1987 Bursa
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (530) 244 01 14
 E-posta : elifpeker@gazi.edu.tr



Eğitim Fakültesi: Okul / Program

Mezuniyet yılı

Doktora	Gazi Üniversitesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi A.D.	2009-devam etmekte
Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2004-2009
Lise	Bursa Özel Nilüfer Fen Lisesi	2001-2004

Yabancı Dili

İngilizce (iyi derece)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

- Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (2009-halen üye)
- International Team for Implantology (2010-halen üye)
- European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (2014)

Bilimsel Etkinlikleri:

Yayınlar

1. Peker E, Karaca İ. Odontojenik Enfeksiyon Kaynaklı Fasyal Alan Abseleri. Acta Odontologica Turcica 2012;29(2):129-37.
2. Peker E, Karaca İ. Dental İmplant Tedavisinin Prognozunu Etkileyen Sistemik Faktörler. ADO Klinik Bilimler Dergisi 2012;6(2):1173-80
3. Peker E, Karaca İ. Dental İmplant Tedavisinin Prognozunu Etkileyen Lokal Faktörler. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2014. (Yayına kabul edildi.)
4. Peker E, Zor F, Toprak M, Baris E. Facial Candidal Abscess in a Patient with Unknown Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Maxillofacial and Oral Surgery. Oct,2014. doi:10.1007/s 12663-014-0680-2.

Poster Sunumları

1. Peker E, Bozkaya S, Karaca İ, 2011. Mukus retansiyon kisti ve ileri derece maksiller sinüs pnömatizasyonu mevcut vakada sinüs tabanı ogmentasyonu: Vaka raporu. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 18. Uluslararası Kongresi. 2011, Antalya/Türkiye.
2. Peker E, Zor F, Toprak E, Barış E. A Persistant Candidal Abscess in a Diabetic Patient: A Case Report. 20th International TAOMS Congress in Conjunction with Regional Countries' Associations, Antalya/Turkey, 19th-23rd May, 2013.
3. Peker E, Bozkaya S, Gazioglu Ç, Hatipoglu Z. Autotransplantation of a Permanent Maxillary Central Incisor Impacted by Compund Odontoma: A Case Report. FDI 101st Annual World Dental Congress, Istanbul/Turkey, 28-31 August 2013.
4. Peker E, Ogutlu F, Cakir M, Karaca İ, Büyük Ö. A four year retrospective study of biopsied jaw lesions. Is provisional diagnosis sufficient for the treatment of jaw?, 21th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Barcelona/Spain, 21-24 October, 2013.
5. Hasanoglu G, Peker E, Yucel O. An unusual presentation of mandibular odontogenic keratocyst: A diagnostic dilemma. 21th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Barcelona/Spain, 21-24 October, 2013.
6. Alkurt M, Hacısmanoğlu N, Peker E, Shuibat A, Museyibov F, Akarslan Z. Sert Damakta Lokalize Adenoid Kistik Karsinom (ACC): Vaka raporu. Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği V.Bilimsel Sempozyumu. 25-28 Nisan 2013, Erzurum/Türkiye.
7. Peker E, İşler S, Ünsal B, Büyük Ö. Bifosfonat ile ilişkili osteonekrozun konsantre büyüme faktörü (KBF) ve ozonla tedavisinin klinik ve histopatolojik değerlendirilmesi. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 21. Uluslararası Kongresi, 18-22 Mayıs,2014, Bodrum/Türkiye.
8. Tanıdır A, Peker E, Bozkaya E, Vayisoğlu A, Karaçelebi E. Daimi sol maksiller kanin dişin ototransplantasyonu: Olgu sunumu. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 21. Uluslararası Kongresi, 18-22 Mayıs,2014, Bodrum/Türkiye.
9. Öğütlü F, Peker E, Cakir M, Bozkaya S. Posterior Dişlerde Apikal Mikrocerrahi: Ön çalışma. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 21. Uluslararası Kongresi, 18-22 Mayıs,2014, Bodrum/Türkiye.
10. Büyük Ö, Şengüven B, Peker E, Çetiner S, Özdede M, Üçok Ö, Yıldırım B. A Rare Case of Oral Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia(ALHE). 17th International Congress on Oral Pathology and Medicine, 25-30 May 2014, Istanbul/Turkey.
11. Cakir M, Peker E, Ogutlu F, Yazar H, Karaca I. The Effect of Trigeminal Neurosensory Deficit on Quality of Life. AAOMS 96th Annual Meeting, 8-13 September, 2014, Honolulu-USA. (Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, e119-e120, 72 (9) Supplement,2014)

12. Bozkaya S, Cakir M, Peker E, Ogutlu F. Effect of Low-Level Laser Therapy on Neurosensory Recovery After Dental Procedures. AAOMS 96th Annual Meeting, 8-13 September, 2014, Honolulu-USA. (Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, e119-e120, 72 (9) Supplement,2014)



GAZİ GELECEKTİR..