

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KOMPOZİT GREFT MATERYALİNİN (HA-TCP/COL)
DENTAL İMPLANT ÇEVRESİNDE ONLAY GREFT
MATERYALİ OLARAK KULLANIMININ YENİ KEMİK
OLUŞUMUNA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK PROGRAMI

Dt. Erol AYDIN

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMANI
PROF.DR. Mehmet KÜRKÇÜ**

ADANA-2019

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KOMPOZİT GREFT MATERYALİNİN (HA-TCP/COL)
DENTAL İMPLANT ÇEVRESİNDE ONLAY GREFT
MATERYALİ OLARAK KULLANIMININ YENİ KEMİK
OLUŞUMUNA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK PROGRAMI

Dt.Erol AYDIN

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMANI
PROF.DR. Mehmet KÜRKÇÜ**

Bu proje, Çukurova üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Birimi tarafından TDH-2018-10394 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA-2019

KABUL ve ONAY

Uzmanlık Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan
"KOMPOZİT GREFT MATERYALİNİN (HA-TCP/COL) DENTAL İMPLANT ÇEVRESİNDE ONLAY
GREFT MATERYALİ OLARAK KULLANIMININ YENİ KEMİK OLUŞUMUNA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ"
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 22 / 03 / 2019

TEZ SINAV JÜRİSİ


Prof. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ
Çukurova Üniversitesi
Başkan


Prof. Dr. Emin ESEN
Çukurova Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Uğur TEKİN
Ege Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. Emre BENLİDAYI
Çukurova Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. Ufuk TATLI
Çukurova Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 25/03/2019 tarih ve
ile kabul edilmiştir.

12/1

sayılı kararı

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde değerli bilgi ve birikimleriyle bana yol gösteren, her daim desteğini ardımda hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ başta olmak üzere,

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren değerli ilgi ve zamanlarını esirgemedi tüm bilgi ve birikimlerini aktaran, mesleğimi bana sevdiren ve bu meslekte ilerlememi sağlayan, değerli hocalarım Prof. Dr. Emin ESEN, Doç Dr. M. Emre BENLİDAYI, Doç.Dr Ufuk TATLI ve Dr. Öğr. Üyesi H. Can TÜKEL'e,

Çalışmamızda kullanılan deney hayvanlarının anestezi ve bakımındaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Kenan Dağlıoğlu ve DETAUM personeline,

Çalışmanın bilimsel yayına dönüşmesine maddi destek sağlayan BAP birimine,
Çalışmanın laboratuvar aşamalarında, yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Hatice Ulusoy'a,

Eğitim sürem boyunca bir aile ortamında çalıştığımı hissettiren, başta Selda EKER olmak üzere, bölümümüzün değerli hemşireleri ve destek personelimize,

İhtiyaç duyduğum her an ve her konuda desteklerini esirgemeyen başta Dt. Sadi COŞKUN olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelebilmem için hayatlarını çocuklarına adayarak büyük emekler sarf eden annem ve babama, her daim yanımda olan kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bana olan güveniyle, hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan her zaman yanımda olan kıymetli eşim Melike ATALAR AYDIN' a,

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Yapısı	3
2.1.1 Kemik Hücreleri	3
2.1.2. Kemik Oluşum Modelleri	4
2.1.3. Kemik Tipleri	4
2.1.4. Kemik Birleşimi	5
2.1.5. Şekillenme ve Yeniden Şekillenme	5
2.2. Kemik İyileşmesi	6
2.2.1. Kemik Yapım Modeli	6
2.2.1.1. İnflamatuvar Faz	6
2.2.1.2. Proliferatif Faz	7
2.2.1.3. Kemik Şekillenme ve Yeniden Şekillenmesi	7
2.3. Kemik Greftleri	8
2.3.1. Kemik Greftlerinin Biyolojisi	8
2.3.1.1. Osteogenezis	9
2.3.1.2. Osteoindüksiyon	9
2.3.1.3. Osteokondüksiyon	9
2.3.1.4 Osteointegrasyon	9
2.3.1.5. Onarım	10
2.4. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Kemik Greft Materyalleri	10

2.4.1. Otojen kemik greftleri	11
2.4.1.1. Kortikal kemik greftleri	11
2.4.1.2. Kansellöz kemik grefti	12
2.4.1.3. Kortikokansellöz kemik grefti	12
2.4.1.4. Vaskülarize kemik grefti	12
2.4.1.5. Ağız İçi Otojen Kemik Grefti Kaynakları	13
2.4.1.6. Ağız Dışı Otojen Kemik Grefti Kaynakları	13
2.4.2. Allogreftler	13
2.4.3. Ksenogreftler	14
2.4.4. Alloplastik Greft Materyalleri	14
2.4.4.1. Seramikler	15
2.4.4.1.1. Sentetik Hidroksiapatit	15
2.4.4.1.2. Beta Trikalsiyum Fosfat	16
2.4.4.1.3. Bifazik Kalsiyum Fosfatlar (HA ve β -TCP)	17
2.4.4.1.4. Biyoaktif Cam	18
2.4.4.2. Kompozit Polimerler	18
2.4.4.2.1. Sentetik Kompozit Polimerler	19
2.4.4.2.2. Doğal Kompozit Polimerler	19
2.4.4.2.2.1. Kollajen/Bifazik(HA- β TCP) Kompozit Greft Materyali .	21
2.4.4.3. Kalsiyum Sülfat	23
2.5. Alveolar Vertikal Augmentasyon Teknikleri	23
2.5.1. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu	24
2.5.1.1. Rezorbe Olabilen Membranlar	25
2.5.1.1.1. Polimerik Membranlar	26
2.5.1.1.2. Kollajen Membranlar	26
2.5.1.2. Rezorbe olmayan membranlar	27
2.5.2. Onlay Blok Greftleme	27
2.5.3 İnterpozisyonel Alveol Greftleme	28
2.5.4 Alveolar Distraksiyon Osteogenezi	29
2.5.5. Kortikokansellöz İliak Greftleme	30
2.5.6. Sinus Greftleme	31
2.5.7. Bone Ring Tekniği	32

3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Çalışmada Kullanılan Hayvanlar	34
3.2. Anestezi ve Medikasyon	34
3.3. Kompozit Gret Materyalinin Hazırlanması.....	34
3.4. Cerrahi Yöntem.....	36
3.5. Histomorfometri.....	40
3.6. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR.....	64
KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil 3.1. Sünger formunda 3 boyutlu greft materyali	35
Şekil 3.2. Gamma radyasyon ile sterilize edilen kompozit greft materyali	35
Şekil 3.3. Çalışma Modeli	36
Şekil 3.4. İliak krest üzerinde ventro-dorsal yönde yapılan eliptik insizyon.....	37
Şekil 3.5. Yumuşak dokuların diseksiyonu sonrasında ulaşılan cerrahi alan	37
Şekil 3.6. Cerrahi sahada standart boyutlarda oluşturulan defekt alanları.....	38
Şekil 3.7. Defekt alanlarına dental implantların uygulanması.....	39
Şekil 3.8. Dental implantlar çevresine greftlerin uygulanması.....	39
Şekil 3.9. Yara bölgesinin primer olarak suture edilerek kapatılması	40
Şekil 3.10. Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi	41
Şekil 3.11. Işıklı polimerizasyon ünitesi	42
Şekil 3.12. Pleksiglas yapıştırma ünitesi	42
Şekil 3.13. Exact 300 CL Hassas kesme ünitesi.....	43
Şekil 3.14. Exact 300 CS Mikro aşındırma ünitesi	43
Şekil 3.15. Bioquant yazılımı ile histomorfometrik analiz uygulaması	44
Şekil 4.1. Otojen onlay greft grubu histolojik kesit(x4 büyütme)	50
Şekil 4.2. Kompozit greft onlay greft grubu histolojik kesit(x4 büyütme)	46
Şekil 4.3. Bifazik seramik FT-IR analiz tablosu	47
Şekil 4.4. Tip 1 Kollajen FT-IR analiz tablosu	48
Şekil 4.5. Kompozit greft materyali FT-IR analiz tablosu	48
Şekil 4.6. Tip 1 Kollajen XRD analiz tablosu	49
Şekil 4.7. Bifazik greft materyali XRD analiz tablosu	49
Şekil 4.8. Kompozit greft materyali XRD analiz tablosu	50
Şekil 4.9. Kompozit greft materyali SEM görüntüsü (x100 büyütme).....	50
Şekil 4.10. Kompozit greft materyali SEM görüntüsü (x500 büyütme).....	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge No:

Sayfa No:

Çizelge 2.1.	Graft Materyalleri Sınıflaması ve Karşılaştırılması	11
Çizelge 2.2.	Otojen kemik greft çeşitlerinin özelliklerinin karşılaştırması.....	12
Çizelge 4.1.	Histomorfometrik analiz sonuçları	47



SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ALP:	Alkalen fosfataz
BCP:	Bifazik kalsiyum fosfat
BMP:	Kemik morfojenik protein
β -TCP:	Beta trikalsiyum fosfat
cc:	Santimetre küp
Ca-P:	Kalsiyum Fosfat
DETAUM:	Deneyisel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi
DHT:	Dehidrotermal
DDKKA:	Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DKKA:	Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti
DMS:	Dimetil süperimide
DTBP:	Ditiyobispropiyonimide
e-PTFE:	Politetrafloroetilen
FGF:	Fibroblast growth faktör
FT-IR:	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
G:	Gram
GTA:	Gluteraldehit
HA:	Hidroksiapatit
IGF:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
İV:	İntra venöz
İM:	İntra muskuler
mg:	Miligram
ml:	Mililitre
μ m:	Mikrometre
mm:	Milimetre
Pa:	Pascal
PDGF:	Platelet derived growth faktör
PGA:	Poliglikolid asit
PLA:	Polilaktid asit
PRP:	Plateletten zengin plazma

SEM:	Scanning Electron Microscopy
°C:	Santigrat derece
TCP:	Trikalsiyum fosfat
TGF- β :	Transforming growth faktör β
UV:	Ultraviyole
XRD:	X-Işınları Kırınım Analizi
YKR:	Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu



ÖZET

Kompozit Graft Materyalinin (HA-TCP/Col) Dental İmplant Çevresinde Onlay Graft Materyali Olarak Kullanımının Yeni Kemik Oluşumuna Etkisinin Değerlendirilmesi

Son yıllarda implant cerrahisinin gelişmesiyle birlikte, kemik greft materyalleri kullanımı diş hekimliğinde daha fazla önem arz eder ve daha yaygın kullanılır hale gelmiştir. Değişen ve artan ihtiyaçlar araştırmacıların yeni kemik greft materyalleri geliştirilmesine yoğunlaşmalarına neden olmaktadır. Bu greft materyallerinden birisi de üç boyutlu kompozit greft (HA-TCP/Col) materyalidir. Doğal kemik dokusunun inorganik yapısını büyük oranda Hidroksiapatit (HA) oluştururken organik yapısını ise Tip 1 kollajen oluşturmaktadır. Bu yapıyı taklit etme amacıyla üretilen üç boyutlu kompozit greft materyallerinin başarılı sonuçlarıyla ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur. Ancak kompozit greft materyalinin implant çevresinde onlay kullanımı ile ilgili literatürde yeterli sayıda çalışma gözlemlenememiştir.

Bu deneysel çalışmada, implant çevresinde kompozit greft materyalinin onlay kullanımının sonuçları, onlay olarak otojen bone ring kullanımı sonuçlarıyla ve soket içerisinde kompozit greft kullanımı sonuçlarıyla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada toplam 4 adet erkek koyun kullanılmıştır. Koyunların pelvis bölgesinde 10 mm çapında ve 2 mm derinliğinde 4'er adet (onlay grupları), 10 mm çapında ve 6 mm derinliğinde 2'şer adet (soket grupları) defekt oluşturulmuştur. Her koyuna toplam 6 adet 3.7 mm çapında 10 mm boyunda implant yerleştirilmiştir. İmplantların çevresinde otojen ring blok greftler ve kompozit greftler uygulanmıştır. Tüm hayvanlar 12 haftalık iyileşme periyodunun ardından sakrifiye edilmiştir. İmplant ve çevresindeki greft yerleştirilen alan blok olarak çıkarılmış, elde edilen kesitlerle histomorfometrik inceleme yapılmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, üretilen kompozit greft materyalinin onlay olarak kullanımı otojen ring blok kullanımıyla karşılaştırıldığında, otojen greft grubu, kemik implant kontağı ve oluşan kemik hacmi açısından daha başarılı bulunmuş, ancak sonuçların istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymadığı saptanmıştır. Ayrıca kompozit greft materyalinin onlay ve soket içerisinde implant çevresinde kullanımında da kemik implant kontak oranı ve oluşan yeni kemik hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadıkları tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: İmplant, kompozit greft, onlay greftleme, otojen greft, histomorfometri

ABSTRACT

Evaluation Of Effect Of The Use Composite Graft Material (HA-TCP / Col) As An Onlay Graft Material Around Dental Implant On Bone Regeneration

With the development of implant surgery in recent years, the use of bone graft materials has become more important and more common in dentistry. Therefore, researchers have focused on the development of new bone graft materials. One of these graft materials is the three-dimensional composite graft (HA-TCP / Col) material. The inorganic phase of natural bone tissue is mostly formed by (Hydroxyapatite) HA, while the organic phase is formed by Type 1 collagen. There are studies in the literature on the successful results of three-dimensional composite graft materials produced to mimic this structure. As far as we know, there is no study on the use of composite graft material as an onlay graft around the dental implant.

In this experimental study, the results of onlay use of composite graft around the implant were evaluated by comparing the results of the onlay application of autogenous bone ring and the results of the use of the composite graft in the socket.

In this experimental study, 4 adult male sheep were used. Four standard bone defects 10 mm in diameter and 2 mm in depth were prepared for onlay groups and two standard bone defects 10 mm diameter and 6 mm in depth were created for socket group in pelvis of the sheep. A total of 6 (3.7 mm diameter 10 mm-long) implants were placed in each sheep. Autogenous ring block grafts and composite grafts were applied around the implants. All animals were sacrificed after 12 weeks of healing period. The implants with surrounding bone defects were removed *en bloc*. Undecalcified sections were prepared for histomorphometric analysis. The data were analyzed statistically.

As a result, compared with composite graft onlay usage, the autogenous graft group was found to be more successful in terms of bone implant contact and bone volume, but the results were not statistically significant. In addition, it has been determined that composite graft material does not make a statistically significant difference in bone implant contact rate and new bone volume in the use of onlay and socket around the implant.

Key Words: Implant, composite graft, onlay graft, autogenous graft, histomorphometry

1. GİRİŞ

Diş hekimliği tarihinde en önemli aşamalardan birisi dental implant teknolojisinin hayata geçmesidir.^{1,2,3} Tek ya da çoklu diş eksikliklerinde dental implant tedavisi günümüzde yaygın olarak kullanılan bir teknik halinde gelmiştir. Ancak, iyi bir estetik, fonksiyon ve yeterli bir osteointegrasyon sağlayabilmek için implantları uygun açı ve boyutta yerleştirebilmek gerekmektedir. Bu nedenle kemik hacmi bunlara izin verebilecek ölçülerde olmalıdır. Oysa, çekim sonrası uzun süre beklenilmesine bağlı fizyolojik rezorbsiyon, travmatik çekimler, patoloji ve travmaya bağlı nedenler, periodontal hastalıklar alveolar kret üzerinde vertikal ve horizontal kemik kayıplarına yol açmaktadır.⁴ Bu gibi durumlarda, implantın uygun konumda yerleştirilebilmesi için öncelikle ek bir cerrahi işlem ile implant uygulanacak alanda kemik hacmi oluşturmak gerekmektedir. Bu amaçla geliştirilmiş bir çok teknik ve greft materyali bulunmaktadır.

Vertikal boyut kayıpları telafi edilmesi en zor defekt tiplerindendir. Greftin beslenmesi, stabilizasyon problemi ve yara üzerini kapamadaki güçlükler karşılaşılabilecek sorunlardan bazılarıdır. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan teknikler, onlay blok greftleme, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, interpozisyonel greftleme, alveolar distraksiyon osteogenezisi, sinüs greftleme olarak sıralanabilir.⁵ Bu tekniklerin yanı sıra son yıllarda geliştirilen bone-ring tekniği ile otojen ya da allogreft kullanılarak implantla eş zamanlı bir greftleme işlemi yapılabilmektedir.^{6,7}

Greftleme amacıyla kullanılan materyallerin ise hepsinin çeşitli avantajları ve dezavantajları mevcuttur.⁴ Otojen kemik grefti her ne kadar günümüzde halen altın standart olarak kabul edilse dahi donör alan morbidite riski, rezorbsiyon riski, ek cerrahi saha gereksinimi ve genel anestezi gereksinimi gibi dezavantajlar taşımaktadır.^{8,9} Bu nedenle, araştırmacılar greft materyalleri üzerine çalışmalarını sürdürmektedirler. Son yıllarda ise seramik ve doğal polimerlerden oluşan üç boyutlu kompozit greft materyalleri üretilmiştir.^{10,11} Bifazik seramik (HA-TCP) ve tip 1 kollajenden oluşan kompozit greft materyali de bunlardan birisidir.¹²

Bu deneysel çalışmanın temel amacı, dental implant çevresinde vertikal kemik kaybını onarmak amacıyla kullanılan kompozit greft materyalinin, kemik oluşumu açısından etkinliğinin otojen kemik greft materyali ile karşılaştırılmasıdır. Bir diğer

amacı ise, kompozit greft materyalinin soket içerisinde ve onlay kullanımda kemik oluşumu üzerine etkinliğinin karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Yapısı

Kemik, vücudun en önemli destekleyici yapısı olmakla birlikte bunun dışında da görevleri olan önemli bir dokudur. Görevlerini sıralayacak olursak; (1) vücuda destek sağlamak ve hareket, (2) dişleri desteklemek ve çiğnemeye destek olmak, (3) beyin, spinal kord ve iç organları korumak, (4) kemik iliğine ev sahipliği yapmak ve hematopoetik sistem elemanlarına kaynaklık sağlamak, (5) kalsiyum homeostazını sağlamaktır.¹³

2.1.1 Kemik Hücreleri

Kemik yapım, idame ve tamir süreçleri dört farklı hücre tarafından gerçekleştirilir. Bunlar osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler ve kemik prekürsör hücreleridir.^{14,13}

Osteoblastlar, aktif matriks birikimi gösteren kemik dokusu üzerinde yer alırlar. Belirgin golgi aparatı ve gelişmiş endoplazmik retikulumları bulunan osteoblastlar; başta tip 1 kollajen olmak üzere organik matriksin sentezinden sorumludurlar.^{13,14,15} Ayrıca, matriksin mineralizasyonunu düzenlerler. Bazı osteoblastlar, matriks sekresyonu sonrasında komşu osteoblastların da sıkıştırmasıyla osteositlere dönüşürler.¹⁶ Osteosite dönüşen osteoblast sayısı matriks sekresyon hızını belirler.¹⁷

Osteositler, olgun osteoblastların kemik matriksi içine gömülmüş halleridir. Bu hücreler birbirleriyle ve diğer hücrelerle ince uzantılarla bağlantı kurar. Bu yapı osteositlerin, kan kalsiyum homeostazisinin düzenlenmesi, mekanik yükleri algılayıp diğer hücelere ileti gönderme gibi görevleri yerine getirmesine izin verir.^{13,15}

Osteoprogenitör hücreler, kemik iliği, endosteum ve kemik yüzeyini saran periostun altında bulunurlar.^{15,18} Düşük hücrel metabolik aktivite gösteren bu hücreler, inaktif osteoblastlar olarak adlandırılmaktadır.¹³

Osteoprogenitör hücrelerden osteoblastların farklılaşması ve gelişimi, kemik morfogenetik proteinlerin (BMP), insülin büyüme faktörü (IGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerinin salınmasına bağlıdır.¹⁵

Osteoklastlar, hematopoetik prekürsör hücrelerden köken alan çok çekirdekli

hücrelerdir. Bu hücrelerin primer görevi, çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda salgıladıkları hidrolitik enzimler aracılığıyla kemik dokusunu rezorbe etmektir.

2.1.2. Kemik Oluşum Modelleri

Embriyolojik süreçte kemik, intramembranöz ve endokondral olmak üzere iki farklı gelişim süreci izler.

Intramembranöz kemikleşme modeli daha çok kafatası kemiklerinde gözlenmekte olup, direk kemikleşme modelidir. Kafatasındaki intramembranöz kemikleşme sırasında nöral krest kaynaklı mezenkimal hücreler çoğalır ve kompakt nodüllere yoğunlaşır. Bunların bir kısmı farklılaşarak osteoblastlara dönüşürler. Osteoblastlar, kalsiyum tuzlarını bağlayabilen kollajen-proteoglikan matriks salgırlar. Bu sayede kalsifiye bir osteoid matriks oluşur. Kemiklerin dış yüzeyini periosteum, iç yüzeyini ise endosteum örter. Bu ikisinden ayrılan osteoblastlar kıkırdak taslak olmaksızın doğrudan doğruya kemik dokusu meydana getirir. Bu intramembranöz kemikleşmedir. Kemiğin dış yüzeyinde yeni kemik periosteumdaki osteoblast faaliyeti ile oluşur ve buna periosteal veya apozisyonel büyüme adı verilir.

Endokondral kemikleşme, kümelenmiş mezenkimal hücrelerden kıkırdak dokusunun oluşması ve kıkırdak dokusunun daha sonra kemiğe dönüşmesiyle oluşur.¹⁹ Oluşan kıkırdak yapı kan damarları, osteoklastlar, kemik iliği hücreleri ve osteoblastlar tarafından istila edilir ve bir yandan rezorbe olurken bir taraftan yeri kemik dokusu ile dolar.²⁰ Özellikle uzun kemiklerde gözlenmekle birlikte , kafa tabanı kemiklerinde ve mandibulanın bir kısmında endokondral tip kemikleşme olduğu düşünülmektedir.²¹

2.1.3. Kemik Tipleri

Kemik dokusunun, örgü kemik, lameller kemik ve intermediate olmak üzere üç ayrı tipi vardır.¹³

Örgü kemik ağırlıklı olarak embriyo ve çocuklarda bulunur, ilerleyen dönemlerde lameller kemiğe dönüşür. Yetişkinlerde ise kemiğin formasyonunu gerektiren kırık sonrası iyileşme döneminde, ya da Paget hastalığı, hiperparatiroidizm gibi patolojik durumlarda izlenir.¹³ Örgü kemikte, kollajen fibriller gelişi güzel düzenlenmiş ve interfibriller aralıklar oldukça geniştir.²² Örgü kemik bunların yanı sıra büyük ve çok sayıda osteosit içermesi ve yüksek mineral yoğunluğuyla karakterizedir.

Lameller kemik kollajen fibrillerinin paralel dizilimleriyle oluşan tabakaların oluşturduğu kompleks bir yapıya sahiptir. Her bir lameller üniteye bulunan kollajen fibrillerin oryantasyonu farklılık göstermektedir. Bu da kompleks bir yapı oluşmasını sağlar.

Intermediate form ise kemik formasyonunun erken evrelerinde oluşur. Bu formda kollajen fibriller paralel sıralanmıştır ancak henüz lameller oluşmamıştır. Bu form örgü kemiğe sahip çoğu fiziksel özelliğe sahiptir.

Kemik mimarisine bakıldığında matür bir kemik dokusu kompakt ve kansellöz kemikten oluşmaktadır.¹³ Kemiğin dış kabuğu kompakt ya da kortikal olarak adlandırılan kısımdan oluşur.¹⁴ Düzenli kollajen fibrillerin oluşturduğu lameller kemikten oluşan bu yapı kemiğe mekanik desteklik sağlar.²¹ Merkezde bulunan, kortikal kemiğin aksine daha gevşek bir fibriller düzen içeren yapı ise kansellöz (spongioz) kemik olarak adlandırılır. Kansellöz kemik, metabolik aktiviteden sorumludur ve hematopoetik sistem elemanlarını içerir.

2.1.4. Kemik Birleşimi

Kemik, makroskopik olarak içerisinde hematopoetik sistem elemanlarının bulunduğu bal peteği yapısına sahiptir. Kemiğin %65-70 lik kısmı inorganik, %30-35'lik kısmı ise organik yapılardan oluşmaktadır. İnorganik kısım başlıca hidroksiapatit olmak üzere kristalin yapıda tuzlardan oluşmaktadır. Organik kısmın ise %90-95 lik bölümünü Tip 1 kollajen oluştururken, oteopontin, osteonektin, osteokalsin, kemik sialoprotein ve çeşitli büyüme faktörleri gibi kollajen olmayan proteinler de organik yapı içerisinde yer alır.^{14,23}

2.1.5. Şekillenme ve Yeniden Şekillenme

Kemik dokusu oluştuktan sonra, oluşan mineralize yapı içerisinde gerçekleşen apozisyon ve rezorbsiyon olayları ile bir şekillenme ve yeniden şekillenme süreci başlar.¹⁵ Dış yüklerin kemik dokusu üzerine etkisiyle başlangıç kemik mimarisinde değişikliğe izin veren sürece şekillenme adı verilir. Kemik mimarisinde değişikliğe neden olmadan mineralize doku içerisinde oluşan değişime ise yeniden şekillenme adı verilir. Yeniden şekillenme süreci kemiğin oluşumu ve yaşlı kemiğin yeni kemiğe dönüşümü sırasında önemlidir. Yeni oluşmuş olan örgü kemiğin dayanıklı lameller

kemiğe dönüşümünü yeniden şekillenme sağlar. Paratiroid hormonu, büyüme hormonu, leptin ve kalsitonin gibi lokal uyarıcılar ve hormonların salınımı, kemik yeniden şekillenmesinin kontrolünde rol oynar. Şekillenme ve yeniden şekillenme , kemiğin dış ve iç ihtiyaçlara uyum sağlamasına izin vermek için yaşam boyunca meydana gelir.

2.2. Kemik İyileşmesi

Yaralanan dokuların iyileşmesi tanımlanırken iki adlandırma ortaya çıkmaktadır. Bunlar tamir ve rejenerasyon terimleridir.¹⁵ Yaralanan dokunun orjinal dokudan morfolojik ve fonksiyonel olarak farklı şekilde iyileşmesine tamir adı verilirken, orjinal dokuya uygun morfoloji ve fonksiyona sahip şekilde iyileşmesi ise rejenerasyon olarak adlandırılmaktadır.

Kemik dokusu, her iki tipte iyileşmeyi meydana getirecek potansiyele sahiptir. Örnek verecek olursak, aralarında fazla defekt alanı ve boşluk bulunmayan ve iyi stabilizasyon gösteren kırıklar rejenerasyon ile iyileşirken, büyük defektler ise tamir ile iyileşmektedirler.¹⁵

2.2.1. Kemik Yapım Modeli

Alveolar kemikte bir defekt alanında kemik oluşumunu çekim sonrası alveolar soket iyileşmesi açıklamaktadır.

Alveolar soket iyileşmesi 3 fazda gerçekleşmektedir: Bunlar, inflamatuvar faz, proliferatif faz, dokunun şekillenme ve yeniden şekillenme fazlarıdır.²⁴

2.2.1.1. İnflamatuvar Faz

İnflamatuvar faz pıhtı oluşum aşaması ve hücre göçü aşaması olmak üzere başlıca iki alt aşamaya ayrılmaktadır. Dış çekimi sonrasında soket hızla kanla dolar ve oluşan pıhtı yaralanan damarları tıkayarak kanamayı durdurur. Yeni doku oluşumu başlamadan yara bölgesini temizlemek amacıyla 2-3 gün içerisinde inflamatuvar hücreler (nötrofiller ve makrofajlar) bakteri ve zarar görmüş dokuları fagosit etmek amacıyla yaranın içine göç ederler. Makrofajlar sadece yaranın temizlemesinden değil, aynı zamanda mezenşimal hücre çoğalması, farklılaşması ve göç etmesini sağlayan bazı büyüme hormonu ve sitokinlerin salınımından da sorumludurlar. Debrislerden arındırılan yara bölgesi steril hale geldikten sonra nötrofiller programlı hücre ölümüne uğrar ve

ardından makrofajlarca uzaklaştırılırlar. Makrofajlar ise yara bölgesini daha sonra terk eder. Kemik iliğinden yara bölgesine göç eden mezenkimal fibroblast benzeri hücreler, hücre dışı matris üretimine başlarlar. Böylece inflamatuvar hücreler, yeni oluşmaya başlayan damarlar ve olgun olmayan fibroblastların oluşturduğu bir granülasyon dokusu meydana gelir.

Yara steril bir duruma geldikten sonra, granülasyon dokusu yavaş yavaş yerini kollajen liflerden ve hücrelerden zengin geçici bir bağ dokusuna bırakmaya başlar. Böylece yara iyileşmesinin proliferatif fazı başlamış olur.

2.2.1.2. Proliferatif Faz

Yoğun ve hızlı kemik oluşumu ile karakterize olan proliferatif faz, fibroplazi ve örgü kemik oluşumu olmak üzere iki faza ayrılabilir.

Fibroblast benzeri hücreler, büyüme faktörlerini serbest bırakmaya, çoğalmaya, ve yeni hücrelerin büyümesine ve dokuların farklılaşmasına rehberlik eden hücre dışı matriks salgılamaya devam ederler. Yeni oluşan damarlar, yeni oluşan dokudaki hücrelerin çoğalması için gerekli oksijen ve besin maddelerini taşırlar. Bu mezenkimal hücreler tarafından yoğun şekilde matriks birleşenleri sentezlenmesi "fibroplazi" olarak adlandırılırken, yeni damarların oluşumuna ise "anjyogenez" adı verilir.¹⁵ Bu aşamada soket içerisinde periodontal ligament ve demet kemiği bulunmamaktadır. İnterdental septada mevcut kemik iliği boşlukları ile soket içerisinde yeni oluşmuş olan matriks dokusu arasında bağlantılar gözlemlenmektedir.²⁵ Daha sonra geçici matriks içerisine damarlar ve osteoprogenitör hücreler göç eder ve kan damarları etrafında parmaklı çıkıntılar şeklinde örgü kemik yapıları oluştururlar.²⁴ Oluşan çıkıntılar sonunda bir damarı tamamen çevreleyerek osteonu oluştururlar. Örgü kemik, çekimden sonra yaklaşık 14. günde yara bölgesinde izlenir ve bir kaç hafta süreyle yara bölgesinde kalır. Herhangi bir yük taşıma kapasitesi olmayan geçici bir kemik türü olan örgü kemiğin daha sonra olgun kemik türleriyle yer değiştirmesi gerekmektedir.

2.2.1.3. Kemik Şekillenme ve Yeniden Şekillenmesi

Kemik oluşumunun bu evresinde, örgü kemik yerini yavaş yavaş olgun form olan lameller kemiğe bırakır.²⁵ Şekillenme, kemik dokusunun şekil ve mimarisinde meydana gelen değişimi ifade eder. Yeniden şekillenme ise, kemik doku şekil ve

mimarisinde değişiklik olmaksızın mineralize doku içerisinde oluşan değişimdir. İyileşme sırasında oluşan örgü kemiğin lameller kemiğe dönüşmesi yeniden şekillenmeyi tamamlarken, soket duvarında meydana gelen rezorbsiyon alveolar sırtın yapısal değişimine neden olur ki bu şekillenmeyi tanımlar.²⁴

Örgü kemik, stabil bir iskele ve osteoprogenitör hücre kaynağı olarak görev yapmakla beraber, hücre fonksiyonu ve matriks mineralizasyonu için kan temin eder.¹⁵ Primer osteonlara sahip olan örgü kemik zaman içerisinde yeniden şekillenme ile lameller kemik ve kemik iliğı ile yer değiştirir. Bu süreçte primer osteonlar sekonder osteonlarla yer değiştirirler. Yeniden şekillenme sürecinde örgü kemik önce belirli bir noktaya kadar rezorbsiyona uğrar bu nokta "reversal-line" denen aynı anda sekonder osteonların oluştuğı yeni kemik oluşumunun başlangıç noktasıdır. Araştırmacılar, örgü kemiğin lameller kemik ile değişiminin bir kaç aydan bir kaç yıla değişen sürelerde tamamlanabildiğini, ve bu sürecin kişiye bağılı olarak değişebildiğini bildirmişlerdir.²⁶ Bununla beraber kemik şekillenmesi, kemik yeniden şekillenmesinden önce gerçekleşir ve üçte ikisi iyileşme döneminin ilk üç ayında tamamlanır.²⁷

2.3. Kemik Greftleri

Greft, orjininden veya donör sahadan çıkarıldıktan sonra, mevcut bir dokuyu takviye etmek ve/veya dokuda mevcut bir defekti onarmak amacıyla alıcı sahaya yerleştirilen doku ya da organ parçasıdır.²⁸ Kemik greftleri, son yıllarda dental implant cerrahisinin gelişmesiyle birlikte diş hekimliğinde önemli bir rol kazanmıştır. Özellikle diş çekimi sonrası başlayan rezorbsiyon başta olmak üzere, periodontal harabiyet, travmatik diş çekimi ya da travma, patolojik nedenler gibi bir çok etken kemik defektlerinin oluşumuna neden olabilir. Uygun pozisyonda implant yerleştirilebilmesi için bu defektlerin greft materyali ile onarılması gerekmektedir.

2.3.1. Kemik Greftlerinin Biyolojisi

Kullanılan kemik greftleri hangi tür olursa olsun üç olası mekanizma ile kemik dokusu oluşturur. Greftler, bu mekanizmaların bir, iki veya üçünü kullanarak kemik oluşturabilir.²⁹

2.3.1.1. Osteogenezis

Osteogenezis, verici alandan alınan greft materyalinin canlı hücreleri alıcı sahaya taşıyarak kemik dokusu oluşturabilmesidir.³⁰ Osteogenezis sırasında greft içerisinde taşınan canlı osteoblastlar alıcı sahadan beslenerek kemik dokusu oluşturabildikleri gibi, yine greft içerisinde taşınan canlı osteoprogenitör hücreler de farklılaşarak kemik doku üretimi sağlar.³¹ Otojen iliak kemik grefti bu özellikleri taşıyan en önemli örneklerdendir.

2.3.1.2. Osteoindüksiyon

Osteoindüksiyon, greft bölgesinde farklılaşmamış mezenkimal kök hücrelerden türetilen osteoprogenitör hücrelerin uyarılması ile yeni kemik oluşumunu ifade eder. Bu süreç faz II osteogenez olarak da adlandırılmaktadır.²⁹ Bu farklılaşma, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) süperfamilyasının üyeleri olan, kemik morfojenik proteinleri (BMP'ler) olarak adlandırılan greft kaynaklı indükleyici proteinlerin tetiklediği bir olaylar dizisi ile gerçekleştirilir.²⁹

2.3.1.3. Osteokondüksiyon

Osteokondüksiyon, greft materyalinin yerleştiği alıcı alanda vaskülarizasyon ve alıcı saha kaynaklı prekürsör hücrelerin göçü için bir iskele görevi görerek yeni kemik oluşumuna katkı sağlamasıdır. Kemik oluşumu iyi bir kan desteği ve büyüme faktörlerinin varlığıyla sağlanır. Kemik dokusu oluşumunu bir şekilde düzenleyen büyüme faktörleri arasında insülin benzeri büyüme faktörü (IGF I, II), fibroblast büyüme faktörü (FGF), TGF- β ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) yer alır.³¹

İskele görevi gören greft materyali zamanla rezorbsiyona uğrayarak, yerini yeni oluşan kemiğe bırakır. Bu süreçte kullanılan greft materyalinin rezorbe olma süresi yeni oluşan kemiğin miktarı ve kalitesi için önemlidir. Kemik oluşumu için yeterli bir süre dayanıklılık göstermesi gerekirken, yerini yeni kemiğe bırakabilmesi için de çok uzun süre de rezorbe olmamalıdır. Otojen kortikal kemik, Allogreftler ve alloplastik greft materyalleri bu amaçla kullanılabilirlerdir.

2.3.1.4 Osteointegrasyon

Osteointegrasyon, greftin arada fibröz doku oluşumuna yol açmayacak şekilde

alıcı kemik yüzeyine kimyasal olarak tutunabilmesidir.³⁰

2.3.1.5. Onarım

Kemik onarımı başlıca iki aşamadan gerçekleşmektedir. İlk olarak düzensiz bir osteoid matriks üretimi gerçekleşir. İkinci aşamada ise bu matriks osteoklastlar tarafından rezorbe edilerek daha organize lameller kemik ile yer değiştirir.³² İlk aşamada greft içerisinde transplante edilen hücreler çoğalarak bir osteoid matriks oluşturur. Bu, transplantasyon sırasında canlı kalan hücre miktarı ve alıcı sahadan sağlanan vaskülarizasyon ile doğru orantılı olarak gerçekleşir. Greft materyali ilk 3-5 günlük sürede difüzyon yolu ile beslenirken, 5. günün sonunda ise çevreleyen dokudan kapiller proliferasyon gerçekleşir. Mineral matriks içinde gömülü kalan ve yeterli kan desteği alamayan osteositler canlılıklarını yitirirler.³³ Nekrotik kemik dokusu alanı bir yandan osteoklastlar tarafında rezorbe edilirken diğer taraftan osteoblast depozisyonu gerçekleşir. Bu olaya "creeping substitution" adı verilir.

2.4. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Kemik Greft Materyalleri

Kemik greft materyalleri, uygulandıkları defekt alanında yeni kemik oluşumuna destek olan materyallerdir. Bu materyaller canlı hücre içermediği durumlarda bile iskele görevi görerek yeni kemik oluşumuna desteklik sağlarlar.

Kemik greft materyallerinden temel olarak osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon özelliklerini taşımaları beklenir. Ancak bu özellikleri taşıma miktarı greftin türüne göre değişmektedir. Ayrıca bu greft materyallerinden beklenen diğer özellikler; biyouyumlu olmaları, uygun süre içerisinde rezorbe olabilmeleri, antijen-antikor reaksiyonuna neden olmamaları, var olan mekanik özelliklerini koruyarak steril edilebilmeleri ve cerrahi manüplasyonlarının kolay olmasıdır.^{34,35}

Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan greftleri aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz:³⁶

- Otojen kemik greftleri
- Allogreftler
- Heterojen kemik greftleri (Ksenogreftler)
- Alloplastik kemik greftleri

Çizelge 2.1. Greft Materyalleri Sınıflaması ve Karşılaştırılması

Greft Türü	Avantajları	Dezavantajları
Otojen Greft	Osteojenik	Morbidite
	Osteoindüktif	Limitli Hacim
	Osteokondüktif	Genel anestezi(extra oral alanlarda)
	Non-İmmunojenik	
Allogeftler	Osteoindüktif	İmmunojenik reak.
	Osteokondüktif	Hastalık transfer riski Üretim tekinğine göre değişen fiziksel özellik
Xenogreft	Osteokondüktif	İmmunojenik reak.
	Düşük maliyet	Hastalık transfer riski Üretim tekinğine göre değişen fiziksel özellik
Alloplastlar	Osteokondüktif	Üretim tekinğine göre
	Düşük maliyet	değişen fiziksel özellik

2.4.1. Otojen kemik greftleri

Otojen kemik grefti, aynı bireyden alınan kemik dokusunun kendi vücuduna uygulanmasıdır. Kemik greftleme materyalleri içerisinde kemik rejenerasyonu için gerekli olan tüm mekanizmaları (osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon) sağlayabilen tek greft materyali olduğu için altın standart olarak kabul edilir.²⁹ Otojen greftler immunojenik değildirler ve üstünlükleri osteojenik prosesi gerçekleştiren osteocompotent hücreleri alıcı sahaya transfer edebilmelerindedir.³⁷ Bu olumlu özelliklerinin yanında otojen kemik greftleri bazı dezavantajlar taşımaktadır. Bunlar; donör alan morbiditesi, ağrı, kanama ve sinir hasarı riski, yetersiz hacim, enfeksiyon riski, erişim zorluğu ve ek cerrahi süre gerektirmesi olarak sıralanabilir.³⁸ Otojen kemik grefti alınmasının major ve minör komplikasyon oranları sırasıyla, %8,6 ve %20,6 olarak saptanmıştır.³⁹

Otojen kemik greft çeşitleri;³⁸

2.4.1.1. Kortikal kemik greftleri

Otojen kortikal kemik grefti daha çok osteokondüktif özellik taşıırken minimal osteoindüktif ve osteojenik özellikler taşırlar. Daha çok mekanik destek gerektiren

defektler için kullanımları uygundur.^{40,41,42}

2.4.1.2. Kansellöz kemik grefti

Kansellöz kemik grefti en sık kullanılan otojen kemik greftidir. osteoindüktif, osteokondüktif ve osteojenik özellik barındırır. Trabeküler yapısı içerisinde mevcut bulunan aktif osteoblast hücreleri güçlü bir osteojenik özellik sağlar.⁴³ Ancak bu greft materyali yapısal olarak kortikal greft gibi dayanıklı değildir.

2.4.1.3. Kortikokansellöz kemik grefti

Kortikokansellöz kemik grefti hem kortikal hem de kansellöz greftin özelliklerini taşır. En sık olarak iliak kanat bölgesi bu greftin alımına uygundur. bu bölgeden monokortikal, bikortikal ya da trikortikal olarak alınabilir.

2.4.1.4. Vaskülarize kemik grefti

Greftin alıcı sahada iyileşme potansiyelini arttırmak için kortikal ya da kortikokansellöz greftler vasküler bir pedikül ile transfer edilebilirler. Böylece içeriğinde bulunan osteoblastların %90' ından fazlası canlı olarak transfer edilebilir. Özellikle iliak kemik ve fibula amaçla kullanılan başlıca bölgelerdir.

Çizelge 2.2. Otojen kemik greft çeşitlerinin özelliklerinin karşılaştırması

Özellik	Kansellöz	Nanvaskülarize kortikal	Vaskülarize kortikal
Osteokondüksiyon	++++	+	+
Osteoindüksiyon	++	+/-	+/-
Osteoprogenitör hücre içeriği	+++	+	++
Uygulama anında dayanıklılık	-	+++	+++
6. ayda dayanıklılık	++	+++	+++
1. yılda dayanıklılık	+++	+++	+++

2.4.1.5. Ağız İçi Otojen Kemik Grefti Kaynakları

Ağız içi donör sahalar, mandibula simfizis, mandibular retromolar alan ve ramus, koronoid process, maksillar tuber bölgesi, zygomatik buttress bölgesi, mevcut toruslar olarak sıralanabilir. Bu alanların kemik kalite ve türleri bölgeye göre farklılık göstermektedir. Ağız içi donör alanların en önemli dezavantajı ise büyük hacimli ihtiyaçlarda yeterli kaynak sağlayamamasıdır.

2.4.1.6. Ağız Dışı Otojen Kemik Grefti Kaynakları

Özellikle büyük hacimli ya da vasküler pediküllü greft ihtiyaçlarında ağız dışı donör alanlar kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan donör alanlar; kalvaryum, iliak krest, tibia, kostalar ve vaskülarize fibula olarak sıralanabilir.⁴⁴ Ancak uygulanan bu tekniğin donör alan morbiditesi, skar oluşumu, genel anestezi gereksinimi, maliyet artışı gibi dezavantajları bulunmaktadır.

2.4.2. Allogreftler

Allogreft, genetik olarak aynı türden olan iki birey arasında transfer edilen greft materyalidir. Canlı donörden alınabildiği gibi kadavradan da alınabilir.⁴⁵ Kemik allogreftleri nekrotik dokulardan oluşmakta ve canlı hücreler içermemektedir. Allogreftler primer olarak mekanik yüklerin neden olacağı başarısızlıklara karşı yapısal destek sağlamak amacıyla kullanılır.⁴³ Temel olarak osteokondüktif özellik taşırlar, ıslanma ve dondurularak kurutma yöntemleri sonrasında canlı hücreler kaybolduğu için osteojenik özellik taşımazlar.⁴⁵

Allogreftlerin iyileşme mekanizmaları otogreftlere benzetmekle birlikte osteoindüktif ve inflamatuvar mekanizmayı başlatacak canlı hücrelerin yokluğu nedeniyle daha yavaş bir iyileşme süreci işlemektedir.⁴⁶

Yeterli miktarda kaynak sağlaması, donör saha morbiditesi olmaması, ameliyat süresini kısaltması ve genel anestezi ihtiyacı gereksinimini ortadan kaldırması avantajlarıdır. Bununla birlikte, immunojenik etki oluşturabilme ihtimali, çapraz enfeksiyon riski ve bu sebeple hastaların kabul etmek istememesi allogreft yönteminin olumsuz yönleridir.

Allogreftler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti (DKKA)
- Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti (DDKKA)
- Işınlanmış Kansellöz Kemik Allogrefti
- Demineralize Kemik Matriksi

2.4.3. Ksenogreftler

Ksenogreftler bir canlı türünden alınarak başka bir canlı türüne uygulanan greftlerdir.⁴⁷ Bu greftlerin sentetik greftlere kıyasla daha yüksek bir osteokondüktif özellik ve insan kemiğine daha yakın bir iskelet yapısı gösterdiği düşünülmektedir.

Yaygın olarak kullanılan ksenogreft kaynaklarından birisi sığır kemiğidir. İyi bir kemik kaynağı olup yüksek ısı (1100 °C) altında deproteinizasyon işlemi uygulanarak organik kısmı uzaklaştırılır. Bu şekilde immun cevap oluşturma potansiyelinin önüne geçilir.³⁶ İnsan kemiğine benzer oranda mineral yapısı ve gözenekliliğe sahip olan sığır kaynaklı ksenogreftler osteokondüktif özelliğe sahiptirler. Elastisite modülü de doğal kemiğe benzerdir. Bu greftler, kemik içi defektlerde ve kret augmentasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadırlar.⁴⁸

Ksenogreft olarak kullanılan bir başka kaynak ise mercan dış iskeletidir. Yapısı büyük oranda kalsiyum karbonattan oluşan bu greft materyali çok yüksek bir osteokondüktif özellik taşır. Osteoklastlar tarafından serbest bırakılan karbonik anhidraz enzimi, kalsiyum karbonat iskeleti çözerken yerini yeni kemik dokusu kaplar. Bu süreç greftin insan kraniomaksillar sistemine uygulandığında yaklaşık olarak 18 ay sürmektedir.⁴⁸

2.4.4. Alloplastik Greft Materyalleri

Alloplastik greft materyalleri sentetik olarak üretilmektedir. Protein içermeyen bu greft materyalleri sadece osteokondüktif özelliğe sahiptirler.⁴⁹ İdeal bir sentetik greft materyali, biyouyumlu olmalı ve minimal fibrotik değişiklik meydana getirmelidir. Yeni kemik dokusu oluşumunu desteklemeli ve yeniden şekillendirmeye uğrayabilmelidir. Bunların yanında, alıcı alandaki kemik dokusu ile benzer elastik modüle ve basınç dayanıklılığına sahip olmalıdır.³⁶

Biyouyumlu olmaları, kolay üretilibilmeleri, donör alan morbiditesi olmaması önemli avantajlarıyken, en önemli dezavantajları osteoindüktif özellik taşınamalarıdır.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan alloplastik greft materyallerini aşağıdaki gibi sınıflayabiliriz:

* Seramikler

- Sentetik HA
- Beta Trikalsiyum Fosfat (b-tcp)
- Biyoaktif Camlar

* Kompozit Polimerler

Sentetik kompozit polimerler

Doğal kompozit polimerler

* Kalsiyum Sülfat

2.4.4.1. Seramikler

Seramikler kalsiyum fosfattan üretilen, 1980' li yıllardan itibaren diş hekimliği ve ortopedide yaygın olarak kullanılan greft materyalleridir.^{50,51} Yaygın olarak kullanılan seramikler Hidroksiapatit, Beta Trikalsiyum Fosfat ve Biyoaktif cam dır.^{50,52}

2.4.4.1.1. Sentetik Hidroksiapatit

Hidroksiapatit $[Ca(PO_4)_6(OH)_2]$, kemiğin temel mineral bileşenini oluşturmakla birlikte kalsifiye insan iskeletinin % 60'ını oluşturur.⁵³ Saf HA için Ca/P oranı yaklaşık olarak 1.67 dir. ⁵⁴ Sentetik HA in en önemli üstünlüğü kemik mineral yapısına olan benzerliğidir, bu özellik mükemmel bir biyouyumluluk ve osteokonduktif özellik kazandırır.

Bütün CaP seramikler gibi kırılgan bir yapıya sahip olan HA, özellikle yük taşıyan alanlarda kullanılmasını güçleştiren, düşük kuvvet, dayanıklılık ve esnek olmama gibi özelliklere sahiptir.⁵⁵ Ca/P oranının artışı mekanik özellikleri artırır ancak porözite oranında azalmaya yol açar.⁵⁶

Sentetik HA için, poröz ya da dense, rezorbe olabilen ya da olamayan, partiküler ya da blok şekilde satışa sunulan formlar mevcuttur. Kalsiyum fosfat karışımının

işlenmesi ile bu formlardan istenilen üretilebilmektedir. HA'nin rezorbe olup olamamasında işlendiği sıcaklık belirleyicidir.⁴⁸ Bununla birlikte Ca/P oranının yüksek olması da rezorbsiyonu geciktirmektedir.⁵⁷

Yüksek ısıda (sinterleme) işlendiği zaman, porözite içermeyen, rezorbe olmayan, yoğun ve daha büyük kristal yapısına sahip bir greft materyali oluşur. Bu materyal osteofilik ve osteokonduktif bir yapıya sahip olup, daha çok kemik içi defektlerde doldurucu olarak kullanılırlar. Ancak defekt içerisinde yeni kemik oluşumu histolojik olarak incelenmez.⁴⁸

Poröz HA, tamamıyla sentetik oluşturulabileceği gibi, deniz mercanı iskeletinden kimyasal yollarla da üretilebilir.⁵³ Poröz yapıdaki mikro ve makro boşluklar kemik oluşumu için önemli yer tutmaktadır. Bu yapılar içerisine alıcı dokudan kan damarları, fibrovasküler dokular, kemik hücreleri nüfuz eder. Bununla birlikte porözite derecesinin artması mekanik dayanıklılığın azalmasına yol açmaktadır.⁵⁸

Düşük sıcaklıkta işlenen, rezorbe olabilen, partiküler formda elde edilen HA materyali ise non seramik yapıda olup, mineral rezervuarı görevi gören osteokonduktif özelliğe sahiptir.⁴⁸

HA donör alan morbiditesini ortadan kaldırması ve doğal kemiğin inorganik yapısına benzemesi gibi avantajlara sahiptir. Bunun yanında kırılğan yapısı ve rezorbsiyon süresinin uzun olması ise materyalin taşıdığı dezavantajlardır.

2.4.4.1.2. Beta Trikalsiyum Fosfat

Beta Trikalsiyum fosfat, uzun yıllardır kemik greft materyali olarak kullanılan kalsiyum fosfat birleşiklerinden birisidir. Kimyasal formülü $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ olan materyalin Ca/P oranı HA e göre düşük olup 1,5 dir. Bu oranın düşük olması materyalin parçalanma ve biyo emilimini arttırmaktadır,⁵⁹ ancak HA'e göre mekanik stabilitesi daha zayıftır.

β -TCP, kemik büyümesine izin veren makro poröz yapısı sayesinde iyi bir osteokonduktif greft materyali özelliği gösterir.⁶⁰ Materyalin yaklaşık olarak %90 ı birbirine bağlı boşluklardan oluşmaktadır.⁶¹ Osteokonduktif özelliğini arttıran bu yapısı materyalin kompresyon kuvvetleri karşısında dayanıklılığını azaltmaktadır.

β -TCP, TCP materyalinin sinterizasyon işlemi sırasında uygulanan sıcaklığa bağlı olarak kristal yapının konfigürasyon farklılığı göstermesiyle meydana

gelmektedir.⁶² TCP'nin 1125 °C üzeri sıcaklıkta sinterlenmesi sonucu α -TCP, 1125 °C altındaki sıcaklıklarda sinterlenmesiyle ise β -TCP oluşur. α -TCP uygulandığı alanda çok uzun süreler boyunca rezorbe olmadan kalmaktadır, bu nedenle greft maddesi olarak kullanımı çok tercih edilmemektedir. β -TCP ise daha hızlı bir rezorbsiyon sürecine sahip olup yaklaşık 6-7 aylık süreç içerisinde yerini yeni oluşan kemiğe bırakmaktadır.

β -TCP her ne kadar iyi bir osteokondüktif materyal olup kemik oluşumunu desteklese de, yeni oluşan kemik hacmi daima rezorbe olan greft hacminden düşük olmaktadır.⁵³ Bu oranı yükseltmek ve materyale osteoindüktif özellik kazandırma amacıyla osteogenin gibi proteinlerle, ya da otojen greftle beraber kullanılabilir. Ayrıca HA in olumlu özelliklerinden faydalanmak amacıyla üretilen belli oranlarda HA ve β -TCP içeren bifazik greft materyalleri de kullanılmaktadır.

2.4.4.1.3. Bifazik Kalsiyum Fosfatlar (HA ve β -TCP)

Bifazik kalsiyum fosfatlar, HA ve β -TCP nin belli oranlarda karıştırılmasıyla elde edilir, ve her iki greft materyalinin avantajlarını içermesini amaçlayarak üretilirler.⁶³ Bu avantajlar, osteokondüktivite, biyouyumluluk, biyo emilebilirlik ve kemik oluşumunu desteklemektir. Ancak bifazik seramiklerin kullanımındaki esas kazanç rezorbsiyon hızıyla ilgilidir.⁶⁴ β -TCP nin rezorbsiyon hızı HA e göre daha fazladır, ancak HA nin mekanik özellikleri β -TCP den daha üstündür. Kompresyon dirençleri yaklaşık olarak sırası ile 150 ve 100 MPa dır.⁶⁵ Bu nedenle bifazik materyal kullanmak tek başına β -TCP kullanmaktan daha iyi bir mekanik direnç sağlarken, tek başına HA kullanmaktan da daha hızlı bir rezorbsiyon süresi ve daha fazla miktarda yeni kemik oluşumu sağlar.⁶⁶

Bifazik greft materyali farklı oranlarda HA/ β -TCP karışımlarıyla üretilir, ayrıca kemik iliği aspiratı ya da otojen kemik partikülleriyle osteojenik özellik de kazandırılabilir. Bifazik greft materyali istendiği takdirde kompakt, partiküler formlarda hazırlanabileceği gibi kansellöz kemiğe benzer tarzda poröz yapıda da üretilir.

2.4.4.1.4. Biyoaktif Cam

Biyoaktif camlar sentetik silikat bazlı seramiklerdir, 1970' li yıllarda ilk kez silikon dioksit (SiO_2), sodyum oksit(Na_2O), kalsiyum oksit(CaO) ve fosfor pentoksit (P_2O_5) içeriği ile üretilmiştir.⁶⁷ İlerleyen zamanlarda potasyum oksit (K_2O), magnezyum oksit (MgO) ve borik asit (B_2O) gibi ilaveler yapılarak daha kararlı karışımlar elde edilmiştir.

Biyoaktif camlar biyoyumlu, osteokondüktif özellik gösteren ve işleme koşullarına bağlı olarak rezorbsiyona ve kemik büyümesine izin veren gözenekli bir yapı sunarlar. Biyoaktif camlar alıcı alana yerleştirildiklerinde çok sıkı bir bağlantı sağlarlar. Bu sıkı bağlanmanın, implante edilen materyalin vücut sıvıları ile teması sonrasında üzerinde silikon iyonlarının birikmesini takiben biyo camın yüzeyinin hidroksiapatit tabakasıyla kaplanması sonucu olduğu düşünülmektedir.⁶⁸ Bu hidroksiapatit kaplama ise çevre dokudan proteinleri emer ve osteoprogenitör hücrelerin içerisine doğru göçünü sağlar. Zaman içerisinde yeni oluşan kemikle yer değiştirir.⁶⁹

Biyoaktif camlar ciddi bir inflamatuvar cevaba neden olmaksızın 6 ay içerisinde rezorbe olurlar.⁷⁰ Borat içerikli biyoaktif camlar silika içerikli olanlara göre daha hızlı rezorbe olmaktadır. Biyoaktif camların mekanik özellikleri diğer seramiklerde olduğu gibi zayıftır ve kırılabilirler bu nedenle kullanım alanlarında seçici olunması ya da diğer kemik ikame maddeleri ile kullanılmaları önerilmektedir.⁷¹

2.4.4.2. Kompozit Polimerler

Biyoseramikler her ne kadar osteokondüktif özellik taşıyan iyi bir kemik ikame maddesi olsalar da iki büyük dezavantaj taşımaktadırlar, bunlar; sınırlı biyoçözünürlük ve sınırlı işlenebilirliktir.⁷² Polimerler ise önemli bir tasarım esnekliğine sahiptir, ve moleküler tasarım ile biyoçözünürlük özelliği kontrol edilebilir. Bu nedenle seramik greft materyalleri, sentetik ya da doğal polimerlerle beraber kullanılmaya başlanmıştır.

Kompozit polimerler, doğal ya da sentetik polimerler olmak üzere sınıflandırılmaktadır.⁷³ Ayrıca rezorbe olabilen ya da olamayan şeklinde de sınıflandırma yapılmaktadır.

2.4.4.2.1. Sentetik Kompozit Polimerler

Sentetik biyopolimerler, öngörülebilir geniş özellik yelpazesine sahip olarak üretilip uygulanabildiğinden dolayı, doğal polimerlere göre avantajlı olduğu düşünülmektedir.⁷³

Poliglikolik asit (PGA), Polilaktik asit (PLA) ve bunların co-polimeri olan Poliglikolaktik asit (PGLA), kemik doku mühendisliğinde en sık kullanılan sentetik polimerlerdir.^{74,75} Bu polimerlerin kullanıldığı rezorbe olabilen sütur materyalleri ve fiksasyon vidaları uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu polimerlerdeki ester bağları karasız olup, nonenzimatik reaksiyonla hidroliz olurlar. Bu polimerlerin bozunma oranları ihtiyaç duyulan duruma göre, moleküler yapı, kimyasal karışım oranı, kristal yapı, moleküler ağırlık ve dağılımı üzerinde değişiklikler yapılarak, haftalarla yıllar arasında değişen süreçlere uyarlanabilir.

Bütün avantajlarına rağmen sentetik polimerler tek başlarına kemik greft maddesi olarak gereksinimleri karşılayamazlar. Doğal kemik dokusu, doğal bir polimer olan kollajen ile HA den oluşmaktadır. Bununla birlikte kompozit greft materyalleri, dayanıklılık ve sertlik gibi özellikler arasında mükemmel bir uyum sergilerler. Bu nedenle, polimerler belirli oranlarda HA, TCP gibi seramiklerle karıştırılarak osteokondüktif özellik kazanan kompozit polimerler üretilir. Özellikle iskele yapıda üretilen kompozit greft materyali, içerisindeki boşluklara hücre invazyona izin vermesiyle kemik oluşumunda önemli rol oynar. Jel formunda üretilen enjekte edilebilir formları da kemik rejenerasyonunda kullanılmaktadır.

2.4.4.2.2. Doğal Kompozit Polimerler

Doğal polimerler, biyouyumlu olup hücre adezyon ve fonksiyonunu desteklemektedirler. Doğal kemik yapısında nano boyutta hidroksiapatit partiküllerinin doğal bir polimer olan kollajen fiberler arasında dağıldığı gözlenmektedir. Bundan hareketle sentetik HA ve β -TCP ile doğal polimerlerin bir araya getirilmesi ile doğal kompozit polimerler sentezlenmektedir.

Doğal polimer olarak kullanılan başlıca materyaller; kollajen, kitosan, jelatin, fibroindir.¹¹

Kitosan, kitin deasetilasyonu ile elde edilen, glukozamin ve N-asetil glukozamin içeren önemli bir doğal polimerdir.⁷⁶ Güvenli, hemostatik, osteokondüktif ve yara iyileşmesini hızlandıran bir materyal olduğu bildirilmiştir.

nHA-chitosan kompozit iskeleler iyi bir gözenek boyutu sergilemekte, ayrıca saf kitosan iskelelere göre daha iyi bir biyouyumluluk göstermektedirler. %95 lik gözeneklilik oranı gösteren bu materyalin gözenek çapları ise ortalama 20-60 mikro metre olarak tespit edilmiştir.⁷⁷ Ağırlık olarak farklı oranlarda kitosan/HA karışımları hazırlanabilmektedir. Karışım içeriğindeki HA oranının artması sıkışma direncini arttırmaktadır. Karışıma üçüncü bir bileşenin (jelatin, hyaluronik asit, karboksimetil selüloz) eklenmesinin materyalin biyoaktivitesini arttırdığı gözlemlenmiştir. Üretilen HA/kitosan-jelatin kompleksi in vitro olarak incelendiğinde, ekstraselüler matriks oluşturabildiği, osteoid ve kemik benzeri madde oluşturabildiği gözlemlenmiştir.⁷⁶

Jelatin, hayvansal kaynaklı kollajenden elde edilen yarı saydam, katı bir maddedir.¹¹ Gıda, kozmetik ve farmosötik alanlarda uzun yıllardır kullanılan jelatinin nHA ile birleşiminden elde edilen kompozit greft materyali kemik doku mühendisliği için önemlidir. Dondurarak kurutma yöntemiyle üç boyutlu gözenekli iskele yapısında HA/jelatin kompozit greft materyali üretilebilmektedir.

İpek fibroini, üstün biyouyumluluk, biyo-bozunabilirlik ve minimal enflamatuar reaksiyon nedeniyle doku mühendisliğine büyük ilgi göstermiştir.^{78, 79} İpek fibroini de HA ile birlikte karıştırılarak dondurarak kurutma yöntemiyle gözenekli bir iskele greft materyali üretilmektedir.

Kollajen, kemik, kıkırdak, tendon, deri başta olmak üzere memeli dokularının hücre dışı matrikslerinin ana bileşeni olan fibröz bir proteindir. Yaklaşık 25 alt tipi tanımlanmış olan kollajenin en çok bulunan tipi Tip1 dir.⁸⁰ Mizuno ve diğ. kemik iliği stromal hücrelerinin matriksi olarak tip1 kollajeni kullandığı in vivo çalışmasında, tip 1 kollajen matriks üzerinde bulunan kemik iliği stromal hücrelerinin osteoblastlara differansiye olduğunu gözlemlemiştir. Ancak tip 2, 3, ve 4 kollajenlerde bu sonuç gözlenememiştir.⁸¹ Elde ettikleri sonuçlar, Tip 1 kollajen matriksin in vitro osteoblastik farklılaşma ve in vivo osteogenezisin indüklenmesi için uygun bir ortam sunduğunu göstermiştir.

Kollajen de diğer doğal polimerlerde olduğu gibi bazı dezavantajlar taşımaktadır. Bunlar, immun reaksiyon oluşturma riski, patojen transfer riski,

manüplasyon zorluğu, düşük mekanik özellikler ve emilebilirliğinin kontrol edilmesindeki güçlükler olarak sıralanabilir.⁸² Bu dezavantajları elimine edebilmek için çapraz bağlanma teknikleri ve kompozit greft materyali üretimleri konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Kollajen greft materyali içeren kompozit greftler artmış mekanik özellikler, hücresel göç ve hücresel bağlantılar sunar.

Kollajen ve HA her ikisi de doğal kemik dokusunun osteokonduktif özellik gösteren temel birleşimleridir. Bu nedenle, bu gibi birleşimlerden oluşan kemik greftlerinin de benzer özellik taşıması beklenmektedir. HA ve kollajen her ikisi de osteoblast farklılaşmasını stimule eder ayrıca beraber kullanıldıklarında osteogenezisi hızlandırmaktadırlar.⁸³ Bu birleşenlerin mekanik özellikleri bireysel olarak birleşenlerinin mekanik özelliklerinin üzerindedir. Kollajenin esnek yapısı HA'ın kırılmaya karşı zayıf olan direncinin artmasını sağlar.⁸⁴ Kollajene HA eklenmesi ile, esnek yapısı sayesinde HA'ın düşük olan kırılma direnci artar, greftin şekil kontrolü ve uygulandığı alana adaptasyonu kolaylaşır. Uygulandığı defekt duvarına parçacık adezyonunda artış sağlanır, uygulandığı alanda pıhtı oluşumu ve stabilizasyonunun desteklenmesi gibi avantajlar sağlanır.⁸⁵ Bunun yanında kollajen hızlı bir şekilde biyoemilime uğrayabilirken HA bu sürenin uzamasını sağlamıştır. Polimer iskelelerin emilim süresi iki yıla kadar sürerken, HA/kollajen iskelelerin emiliminin iki ay ila bir yıl arasında değişen kabul edilebilir bir süre olduğu gözlemlenmiştir.⁸⁶ Seramik iskeleler ile seramik kompozit iskeleler kıyaslandığında ise Col/HA kompozit iskelelerin HA ya da TCP iskelelere göre daha iyi sonuçlar verdiği saptanmıştır.⁸⁷

Kollajen-seramik kompozit greftleri Col/HA, Col/TCP ya da Col/bifazik materyal(HA/TCP) olacak şekilde üretilebilmekle birlikte istenilen fiziksel özelliklere göre farklı oranlara kullanılarak üretilirler.

2.4.4.2.2.1. Kollajen/Bifazik(HA- β TCP) Kompozit Greft Materyali

Kemik greft materyallerinin, farklılaşmanın ilk evrelerinde, osteoblastların greft tanecikleri arasında köprüler oluşturmaya olanak sağlayacak ve diğer osteoblastlarla birleşerek proliferasyon ve farklılaşmayı destekleyecek yapıda olması arzu edilir.¹² Yeni kemik oluşumunun uyarımı nano ölçekli yüzeylere mezenkimal hücrelerin aktivasyonu ve emilimi ile desteklenir. Burada amaç kemik matriksini sentezleyecek olan

osteoblastların bir araya getirilmesidir. Bunun oluşabilmesi için nano,mikro ve makro yapıda gözeneklerden oluşan üç boyutlu bir iskele gerekmektedir.^{88,89}

Ca-P seramikler biyouyumlu olmaları, güvenilir olmaları, uygun maliyet ve istenilen miktarda kullanılabilmeleri gibi avantajlara sahip olduklarından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ancak, zayıf mekanik özelliklere sahip olmaları, organik bileşene sahip olmamaları, homojen olmayan partikül boyut ve yapısı, porözite oranının kontrol edilme güçlüğü, biyoemilimin kontrol edilmesinde yaşanan problemler gibi dezavantajlara sahiptir.⁹⁰ Bifazik kalsiyum fosfatlar HA ve β -TCP nin bireysel dezavantajlarının üstesinden gelmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu greft materyali üstün bir biyouyumluluk ve osteokondüktivite sergiler.⁵⁰ HA ve β -TCP birleşiminin, bu iki bileşenin rejenerasyon süreci üzerindeki farklı etkilerinden dolayı gelişmiş özellik göstermesi beklenir. HA bir hücre matriksi sağlar ve materyalin mekanik özelliklerini geliştirir. β -TCP ise optimal bir ortam sağlayarak kemik oluşumunun erken aşamalarında etkili olur.⁹¹ Bunun yanında bileşenlerin oranları değiştirilerek malzemenin biyo çözünürlüğü ve biyo aktivitesi kontrol edilebilir.⁹² Ancak yine de organizmada bulunan kalsifiye kemik dokusu daha üstün özellikler sergilemektedir. Bunun da nedeni yapısında bulunan büyük oranda tip1 kollajenden oluşan organik kısımdır. Kollajen uzun yıllardır kullanılan, biyouyumlu, biyoemilebilir bir biyomateriyal olup, hücre bağlanmasını kolaylaştırmakta, kan pıhtısını tutup fibroblast göçünü indükleyerek yara iyileşme sürecini desteklemektedir.^{93,94} Bu nedenle araştırmacılar bifazik greft materyalinin yapısına organik bir polimer olan kollajeni ilave ederek, üç boyutlu poröz iskele yapısında greft materyalleri üretmişlerdir. Kollajen ve bifazik materyallerden elde edilen greft materyali, mekanik özellikleri geliştirdiği gibi, kollajenin adezyon, mineral fazın ise osteokondüktif özelliklerinin etkisiyle osteoprogenitör hücrelerin aktivitesini artırırlar.⁹⁵ Bunun yanında kollajenin mükemmelen esnekliği sayesinde kollajen-bifazik greft materyali istenilen boyut ve biçimde hazırlanabilirken kullanım sırasında başlangıç formunu korur.⁹⁶

Kollajen bifazik greft materyalinin fiziksel özellikleri, içeriğindeki materyallerin oranları değiştirilerek kontrol edilebilmektedir. Ayrıca çapraz bağlanma için kullanılan teknikler de greft materyalin fiziksel yapısı ve dayanıklılığı üzerinde etkilidir. Kollajen-bifazik kompozit greft materyali kemik ikame maddesi olarak üretilmiş olsa da biyolojik taşıyıcı olarak da görev alabilmektedir.

2.4.4.3. Kalsiyum Sülfat

Paris alçısı olarak da bilinen kalsiyum sülfat, osteokondüktif ve biyo çözünür bir seramik olup, 1892 yılından bu yana defekt onarımı amacıyla kullanılmaktadır. Sert peletler halinde üretilebildiği gibi injektable formları da mevcuttur. Makro gözenekli bir yapıya sahip olmasına rağmen hızlı bir emilim oranı ve zayıf fiziksel özellikleri vardır. Bu nedenle, kullanım alanı sınırlı olup özellikle kavitasyon tarzı defektlerde doldurucu olarak kullanılması önerilir. Vasküler büyüme ve yeni kemik formasyonu greftin rezorbsiyonunu takip eder.⁹⁷

Manüplasyonu kolay olup rezorbsiyon süresi yaklaşık olarak 30 gündür.

2.5. Alveolar Vertikal Augmentasyon Teknikleri

Estetik ve fonksiyonel olarak başarılı implant uygulamaları için yeterli boyutta alveolar kemik desteği gerekmektedir. Özellikle diş kayıpları sonrasında dişsiz alveol kemiğinde zaman içinde rezorbsiyon oluşmakla birlikte, periodontal hastalıklar, çeşitli patolojik durumlar ve travma gibi nedenlerle de alveol kemiğinde horizontal ve vertikal düzeyde çeşitli defektler oluşabilmektedir.⁹⁸ Horizontal boyutta oluşan defektler başta yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu(YKR) olmak üzere çeşitli tekniklerle, vertikal yöndeki defektlere oranla nispeten daha rahat onarılmaktadırlar. Vertikal kemik augmentasyonu ise dental implantolojide önemli bir sorundur.⁹⁸

Vertikal kemik augmentasyonu amacıyla kullanılan teknikler:⁵

- Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu
- Onlay Blok Greftleme
- İnterpozisyonel Alveolar Kemik Greftleme
- Alveolar Distraksiyon Osteogenezi
- Kortikokansellöz İliak Kemik Grefti
- Sinüs Greftleme
- Bunlara ek olarak "Bone Ring" tekniği de son yıllarda özellikle vertikal kemik augmentasyonu amacıyla geliştirilen bir tekniktir.^{99,100}

2.5.1. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

Yetersiz yüksekliğe sahip alveolar sırtların augmentasyonunda, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tercih edilebilecek yöntemlerden birisidir. Bu yöntemle yaklaşık 10 mm ye kadar yükseklik kazancı sağlanabilir.⁵ Bu tekniğin en önemli amacı greftlenen sahanın bariyer bir membranla örtülerek iyileşme döneminde istenmeyen dokuların bu alana büyümesini engellemektir. Yapılan deneysel çalışmalar vücuttaki bir çok dokunun iyileşme sırasında uygun ortam sağlandığı takdirde rejenerasyon potansiyeli taşıdığını göstermiştir.⁴⁶ Kemik dokusu üstün rejenerasyon potansiyeline sahip dokulardan birisidir. Ancak kemik dokusu hücreleri yavaş büyüyen hücreler olduğu için epitel hücreleri ve fibroblastlar hızla çoğalarak mevcut defekt alanını yumuşak bağ dokusu ile doldurma potansiyeline sahiptirler. Eğer uygun bir bariyer membran yeterli sürede, ağız içine açılmadan kullanılırsa, osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara farklılaşması ve kemik matriksi oluşması sağlanır.¹³

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunun başarılı olabilmesi için sağlanması gereken bazı şartlar vardır:⁴⁶

- Rejenerasyon istenen defekt alanına komşu osteojenik kaynak sağlayacak sağlıklı kemik dokusu olmalıdır.
- Kanlanmanın sağlanması,yeterli bir vasküler destek sağlanması gereklidir.
- Yara bölgesi iyileşme sırasında mekanik olarak stabil kalmalıdır.
- Uygulanan membran ve kemik yüzeyi arasında uygun bir boşluk oluşturulmalı ve korunabilmelidir.
- Kullanılan bariyer yapısı yumuşak doku hücrelerinin geçişine izin vermeyecek karakterde olmalıdır.

YKR uygulamasında bariyer membran, uygulanan greft materyalinin üzerini örter. Bu alan 24 saat sonunda kan pıhtısı ile dolar. Ortama salınan sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisi ile nötrofil ve makrofaj göçü başlar. Nötrofil ve makrofaj göçünü takiben pıhtı rezorbe edilir ve yerini kan damarlarından zengin granülasyon dokusu alır.Bunu takiben bölgeye mezenkimal hücre göçü gerçekleşir. İşlem sonrası 3-4 aylık süreçte örgü kemik oluşumu gözlenirken daha sonra lameller kemiğe dönüşür. ^{101,102}

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda birçok farklı greft materyali kullanılabilmektedir. Otojen, ksenogreft, allogreft ya da sentetik greftler bu amaçla kullanılabildiği gibi, bu greft materyalleri belirli oranlarda karıştırılarak da kullanılabilmektedir.

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tekniğinin temel yapı taşı, bariyer membranlardır. Kullanılacak membranlarda bulunması gereken özellikler şu şekilde sıralanabilir:

- Membran kabul edilebilir biyouyumlu bir malzemeden yapılmalıdır.
- Örttüğü alana fibröz bağ doku proliferasyonunu engellemeli, ekspoz olduğu durumda ise bakteri geçişini engelleyebilecek yapıda olmalıdır.
- Membran, kemik oluşumu için yeterli hacimde boşluk sağlayabilmelidir.
- Membran çevre dokuya tutunarak yara bölgesinin iyileşme periyodu boyunca stabil kalmasını sağlamalıdır.
- Klinik manüplasyonu kolay olmalıdır.

YKR da kullanılan membranlar rezorbe olabilenler ve rezorbe olamayanlar olmak üzere iki başlık altında sınıflandırılabilir.

2.5.1.1. Rezorbe Olabilen Membranlar

Yaygın kullanıma sahip olan rezorbe olabilen membranlar, greft materyalinin üzerine uyumlandırılarak yerleştirilir. Hidrofilik özelliğe sahip olduklarından fizyolojik salın ya da kan ile ıslanan membran uygulandığı yüzeye yapışır. Bu nedenle rezorbe olabilen membranların kullanımı sırasında çoğu zaman pin ya da vida gibi ek tutucular kullanılmaz. Rezorbe olamayan membranlara benzer sonuçlar vermeleri, ekspoz olma risklerinin daha az olması, daha az morbidite yaratmaları, ikinci bir cerrahi gereksinimini ortadan kaldırmaları ve maliyetinin nispeten düşük olması bu membranların avantajlarıdır.¹⁰³ Ancak bu avantajlarının yanında gerilme dirençleri rezorbe olmayan membranlara göre daha düşüktür.

Günümüzde iki çeşit madde rezorbe olabilen membran yapımı için kullanılmaktadır. Bunlar sentetik alifatik polyester ve çeşitli hayvanlardan elde edilen kollajendir.¹⁰⁴

2.5.1.1.1. Polimerik Membranlar

Sentetik polyester kaynaklı üretilen membranlar poliglikolidler, polilaktidler ya da bunların kopolimerleridir. Bu materyaller tekrarlanabilir koşullar altında sınırsız miktarda üretililebilir ki bu durum doğal kollajene karşı önemli bir avantajıdır. Bir başka avantajı ise bu materyallerin krebs siklusuyla karbondioksit ve su açığa çıkana kadar tamamen parçalanmasıdır.¹⁰⁴

Yapılan çalışmalar PLA/PGA membranların ekspozite olduğu durumda hemen rezorbe olmaya başladığını ve bu sürecin yaklaşık 3-4 hafta içerisinde tamamlandığını göstermiştir.¹⁰⁵ Bu durumda membran rezorbe olurken yara bölgesi kendiliğinden iyileşme göstermektedir ki rezorbe olmayan membranlara göre avantaj sağlar.

2.5.1.1.2. Kollajen Membranlar

Ticari olarak satılan kollajen mebranların büyük kısmı tip 1 kollajenden sentezlenmektedir. Bununla birlikte tip 1 ve tip 3 kollajen kombinasyonları da kullanılmıştır. Kollajen kaynakları sığır dermisi, domuz dermisi gibi çeşitlilikler göstermektedir.¹⁰⁶

Literatürde kollajen membranların bir çok avantajından söz edilmektedir.bunlar;

- Hemostaz
- Gingival ve periodontal ligament fibroblastları için kemotaksis^{107,108}
- Zayıf immunojenik özellik¹⁰⁹
- Manüplasyon ve adaptasyon kolaylığı
- Kemik formasyonu üzerine direk etki¹¹⁰
- Doku kalınlığını arttırma yeteneği¹¹¹

Bu özelliklerinden dolayı kollajen membranlar yönlendirilmiş doku rejenerasyonu için ideal bir bariyer membran seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak bu avantajlarının yanında, kollajenin zayıf mekanik özellikleri ve makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerce hızlı rezorbe edilmesi, bariyer fonksiyonunu yerine getirmesinde yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu sorunu aşmak ve kollajenin rezorbsiyon süresini uzatabilmek amacıyla çapraz bağlanma tekniklerinde, ultraviyole

radasyon, glutraldehit, heksometilen diizosiyanat, difenilfosforil-azid gibi bir çok farklı uygulama kullanılmıştır.^{112,113}

2.5.1.2. Rezorbe olmayan membranlar

Rezorbe olmayan membranlar yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanılan ilk bariyerlerdir. Bu materyaller defekt bölgelerine uyum sağlayacak ve yeterli mekanik destek sağlayacak şekilde üretilmişlerdir. Defekt alanına uygulanan bu materyallerin üzeri ise dişeti ile örtülmektedir. Ancak en önemli dezavantajlarından birisi rezorbe olmayan bu materyallerin 6-12 aylık bir iyileşme süresi sonunda çıkarılmaları için ikinci bir cerrahi işleme ihtiyaç duyulmasıdır.

Bu membranların kullanılması sırasında en sık yaşanan problem ise membran ekspozürüdür.^{114,115} Ekspoze olan membranın üzeri kendiliğinden iyileşme göstermez ve bakteri kontaminasyonuna açık hale gelir. Böyle bir durumla karşılaşıldığında cerrahi olarak membranın çıkarılması gerekmektedir.

Politetrafloroetilen (e-PTFE) membranlar membran teknolojisi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Karbon ve flor zincirlerinin birbirine sıkıca bağlandığı bir yapıya sahip olması materyale hidrofobik ve kimyasal olarak kararlı bir yapı sağlar.⁴⁶

Günümüzde kullanılan rezorbe olmayan membran çeşitlerinden bazılarını sıralayacak olursak:

- Genişletilmiş e-PTFE
- Titanyum ile desteklenmiş e-PTFE
- Yüksek yoğunluklu e-PTFE
- Silikon esaslı membranlar
- Titanyum mesh

2.5.2. Onlay Blok Greftleme

Özellikle mandibular simfizis ve ramustan alınan otojen blok greftler, alveolar kemik augmentasyonunda önemli başarılar göstermektedir. Vertikal alveolar yetersizlik greftleme açısından karşılaşılan en zorlu durumdur, ancak onlay blok greftleme ile 6 mm ye kadar olan defektler başarı ile onarılabilir.⁵

Mandibular ramustan alınan blok greftler Tip 1 kemik tipindedir. simfizisten alınan greftler ise genel olarak Tip 2 olmakla birlikte bazı durumlarda Tip 1 kemik kalitesi sergilerler. Simfisis bölgesi, 3-4 mm lik bukkal kortikal tabaka grefti sağlayan ramus bölgesinin aksine yaklaşık 4-11 mm arasında değişen boyutlarda kortikokansellöz greft sağlar.

Mandibular blok greft başarısını belirleyen dört temel nokta vardır.⁵

- ✓ İlk olarak, öngörülebilir bir kemik greft bütünleşmesi sağlamak amacıyla kritik öneme sahip olan trabeküler kemik damarları ve osteojenik hücrelere ulaşmayı sağlayacak bir alıcı saha hazırlığı yapılmalıdır.
- ✓ Greftin kemikle olan birleşimin engelleyebilecek olan mikro rotasyonları önlemek için blok iki noktadan fikse edilmelidir.
- ✓ Monokortikal blok greftlerin primer komplikasyonu olan dehiscensi önlemek için, yara bölgesini gerilimsiz olarak primer kapatma önemlidir.
- ✓ Son olarak greftin kemik ile bütünleşmesi olmadan implant yerleştirilmemelidir. İmmEDIATE implant uygulamalarından kaçınılmalıdır.

Mandibular simfisis bölgesi küçük defekt alanları için iyi bir greft kaynağıdır.¹¹⁶ Verici sahaya erişim ve çalışma kolay ve kontrollüdür. Ramus bölgesinden greft alınması sırasında ise alveolar sinire hasar verme ihtimalinden dolayı erişim ve çalışma daha güçtür.¹¹⁷ Simfisis bölgesi verici alan olarak uzun süredir kullanılmasına rağmen bir çok morbidite riski de taşımaktadır. İntraoperatif kanama, mental sinir hasarı, dil, dudak ve yanakları içeren yumuşak doku yaralanmaları, greftin kırılması yaşanabilecek komplikasyonlar arasında sayılabilir.

Mandibular ramus greft toplanması da, intraoperatif kanama ,inferior alveolar sinir hasarı, greft kırılması, mandibula kırılması gibi riskler barındırmaktadır.

2.5.3 İnterpozisyonel Alveol Greftleme

Vertikal alveolar augmentasyon tekniklerinin her birinin çeşitli komplikasyon riskleri ve dezavantajları vardır. Mevcut teknikler göz önüne alındığında bu teknikte, iki kemik segmenti arasına yerleştirilen greft materyalinin daha iyi vasküler desteğe sahip olduğu ve daha az rezorbsiyon gösterdiğine inanılmaktadır.¹¹⁸ Tekniğin temel

endikasyonu özellikle maksillar anterior ya da mandibular posterior bölgelerde 3-4 diş eksikliği olan uzun ve vertikal defektlerin augmentasyonudur. Maksillada yaklaşık olarak 4-5 mm, mandibulada ise 5-10 mm lik kazanç elde edilebilmektedir.⁹⁸ Greft materyali olarak otojen blok greftler kullanılabildiği gibi partiküler yapı da otojen, allogreft ve ksenogreftler gibi çeşitli greft materyalleri de kullanılabilmektedir.

Tekniğin dezavantajları arasında, tekniği uygulamanın zor olması, hareketli segmentin nekroz olma riski, lingual dokunun gerilimine bağlı olarak yeterli vertikal yükseltme sağlanamaması sayılabilir.¹¹⁹

2.5.4 Alveolar Distraksiyon Osteogenezi

Distraksiyon ilk olarak 1905 yılında Codvilla tarafından bacadta uygulanmıştır. 1960' lı yıllarda ise İlizarov yöntemle ilgili kapsamlı çalışmalar yapmış, ilerleyen dönemlerde hayvan yüz kemiklerine uygulanmış, 20 yıl kadar sonra da insanda kullanılmıştır.¹²⁰ Alveolar distraksiyon osteogenezi ilk olarak 1996 yılında Chin ve Toth tarafından tanımlanmıştır.¹²¹ Bu tarihten itibaren de alveolar distraktör kullanımı implant için yetersiz kemik hacmine sahip maksilla ve mandibulada, geniş ya da yükseklik arttırımı için kullanımının yaygınlığı artmıştır.

Distraksiyon osteogenezinde bir osteotomi ya da kortikotomi gerçekleştirilir, aşamalı olarak kemik segmentlerinin aralığının artması kemik oluşumunu indükler.^{122,123} Alveolar distraksiyon osteogenezi sırasında hareket eden segmentin kendisini çevreleyen lingual ve krestal bölgedeki dişeti ve periost ile olan bütünlüğü korunur, böylece segmentin beslenmesi korunmuş olur. Distraksiyon sırasında kemik hacmi ile birlikte yumuşak doku hacminde artış olması, greftleme işlemlerindeki en önemli başarısızlık nedenlerinden biri olan yumuşak doku yetersizliği nedeniyle greftin üzerinin açılması problemini ortadan kaldırmaktadır.¹²⁴

Distraksiyon osteogenezinin aşamaları:

- Osteotomi aşaması
- Latent periyod (4-7) gün
- Distraksiyon fazı (0.8-1 mm/gün)
- Konsolidasyon fazı (4 ay) olacak şekilde tanımlanmıştır.^{124,125}

Distraksiyon osteogenezi prosedürü ile ilgili karşılaşılan komplikasyonlar, hareketli segmentin malpozisyonu, hareketli segmentin kırılması, kemik defekt oluşumu ve başarısızlığa yol açan enfeksiyonlar olarak sıralanabilir.¹²⁶ Mandibular posterior alveolar distraktör uygulamalarında karşılaşılan en yaygın komplikasyonlar ise bazal kemik kırığı ve nörosensoriyal yaralanmalardır.¹²⁷ Distraksiyon osteogenezi uygulanacak ise vital anatomik yapıların üzerinde 6-7 mm kemik olması gerekmektedir.¹²⁵

2.5.5. Kortikokansellöz İliak Greftleme

İliak kanat maksillofasiyal cerrahide geniş greftleme gerektiren durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Farklı klinik durumlarda preprotetik cerrahide kullanılması önerilen iliak greftleme özellikle büyük hacimde kortikokansellöz greft gereken durumlarda kullanılmaktadır.¹²⁸ Endokondral orijinli olan iliak kemik membranöz kemiklerle kıyaslandığında rezorbsiyona daha yatkındır, ancak elde edilen yüksek greft hacmi ve greftin yüksek kök hücre içeriği grefti rekonstrüksiyon için çekici hale getirmektedir. Her ne kadar posterior iliak spin daha büyük hacimde greft kaynağı sağlasa da, operasyon hastanın konumunun değiştirilmesi gerektiğinden dolayı tercih edilmemektedir. Erişim kolaylığı nedeniyle greft kaynağı olarak anterior iliak spin yaygın olarak kullanılmaktadır.

Anterior spinin arkası uygun greft bölgesidir. Kortikal tabakalar derine gittikçe birbirine yaklaşmakta, kemik kalınlığı azalmaktadır. Bu bölgeden elde edilen blok greftlerin uzunluğu 50-60 mm, genişliği ise 30-40 mm arasında değişmektedir. Greftin kalınlığı ise üst kısımda 20-30 mm aralığında değişirken, alt kısımda 0-10 mm arasında değişmektedir. Bölgeden elde edilebilen kortikokansellöz greftin hacmi ise 30-50 cc arasında değişebilmektedir.¹²⁹

İliak krestten alınan blok greftler horizontal augmentasyon yanında vertikal kemik hacmi arttırmak amacıyla, Le fort 1 osteotomisi ile birlikte maksillada, onlay greft olarak mandibula kullanılabilir.¹³⁰ Ayrıca maksillada sinüs lift işleminde kullanılarak vertikal augmentasyon sağlayabilir.

İliak kanattan greft alınması kanama, sinir yaralanmaları, geçici ya da kalıcı kas yaralanmaları gibi morbidite riskleri barındırır. Abdominal kavite perforasyonu az da olsa karşılaşılabilen bir komplikasyonken, operasyon sonrası dönemde hematoma,

enfeksiyon, yürürken aksama, yara bölgesinde skar oluşumu gibi problemler gözlenebilmektedir.¹³⁰

2.5.6. Sinus Greftleme

Maksillar posterior bölgede sinüs kavitesi altında yetersiz kemik yüksekliği mevcudiyetinde, sinüs tabanı greftleme işlemi uzun yıllardır başarıyla kullanılan bir tekniktir. Sinus kavitesi içerisinde alveol kretin augmentasyonu fikri ilk olarak 1970' li yıllarda Hill Tatum tarafından tanıtılmış¹³¹ devam eden süreçte tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmıştır.

Sinus taban greftleme işleminde temel amaç sinüs membranının perfore edilmeden eleve edilmesi ve yaratılan boşluğun greft materyali ile doldurulmasıdır. Sinus greftleme işlemi lateral pencere yöntemi ve kapalı osteotomi yöntemi olmak üzere ikiye ayrılır. Lateral pencere yöntemi ise tek aşama ya da çift aşama olarak uygulanabilmektedir.¹³²

Sinüs augmentasyonunun hangi teknikle ya da kaç aşamayla uygulanacağını rezidüel kemik miktarı belirlemektedir.

- Rezidüel kemik miktarının < 4 mm olduğu durumlarda uygulanacak implantın primer stabilitesi sağlanamayacağı için iki aşamalı lateral pencere yöntemi uygulanır. Bu teknikle önce lateral pencere açılarak sinüs membranı eleve edilir ve oluşturulan boşluk greft materyali ile doldurulur. İki aşamalı sinüs augmentasyonunda en az 4 ay beklenmelidir. Greftin iyileşme süresi sonrasında dental implantlar uygulanmaktadır.

- Rezidüel kemik miktarının 4-8 mm aralığında olduğu durumlarda mevcut kemik miktarı primer stabiliteye izin vereceğinden dolayı greftleme ve implant yerleştirme işlemi aynı seansta yapılabilmektedir.

- Rezidüel kemik miktarının 8-10 mm arasında olduğu durumlarda kapalı osteotom yöntemiyle sinüs lift işlemi uygulanabilmektedir. Bu yöntemle implant yuvası hazırlanır, implant yuvasından osteotomlar yardımıyla sinüs tabanındaki kortikal kemik kırılarak elevasyon sağlanır.

Sinüs augmentasyonunda greft materyali olarak otojen greftler tercih edilebildiği gibi, ksenogreftler, ksenogreft- otojen greft karışımları, monofazik ya da bifazik sentetik greftler kullanılmaktadır.^{132,133}

Sinus lift işleminde en sık karşılaşılan komplikasyon sinüs membran perforasyonu ve buna bağlı olarak gelişen maksillar sinüs enfeksiyonudur. Enfeksiyon mevcudiyetinde greft materyalinin tekrar çıkarılması gerekebilir. Sinüs ostiumunun tıkanmış durumlarında cerrahi olarak ostiumun açılması ve sinüsün drene olmasının sağlanması gerekebilmektedir. Bunun dışında kanama, sinüs içerisine implantın kaçması yaşanabilecek diğer komplikasyonlardır.

2.5.7. Bone Ring Tekniği

Bu tekniğin amacı vertikal ya da kombine defektif kret alanlarının implantla eş zamanlı olarak üç boyutlu halka şeklinde kemik greftleriyle augmented edilmesidir.⁹⁹ Bu tekniğin uygulanması ile birlikte, klasik blok kemik greftlerine kıyasla hastanın tedavi süresi azalmaktadır.¹³⁴

Tekniğin tam olarak başarılı olabilmesi için bazı gereksinimler karşılanmalıdır;

- İmplant uygulanacak alanda primer stabilite sağlanmasına izin verecek yeterli hacimde rezidüel kemik bulunmalıdır.
- Alıcı saha, transplante edilen greft materyalinin kansellöz tarafıyla mümkün olduğunca temas etmeli ve mümkün olduğunca çok sayıda canlı hücre sağlamalıdır.
- Transplante edilen kemik mutlaka stabil olmalıdır.
- İmplant, başarılı bir protetik restorasyon için doğru konumlandırılmalıdır.
- Yara alanı gerilimsiz ve primer olarak kapanabilmelidir.

Ring şeklindeki greft verici sahada uygun çapta trepan frez ile işaretlenerek implant yuvası preparasyonu hazırlanır. Bu işlemin ardından greftin osteotomisi tamamlanır. Alıcı alanda ise greftin stabilizasyonunu sağlamak amacıyla yaklaşık 3 mm lik yuva hazırlanır.⁹⁹ İmplant yuvasının preparasyonun takiben greft alıcı sahaya transfer edilir ve implant yuvasının açısı kontrolü yapıldıktan sonra implant yerleştirilir. İmplant krestal kemik rezorbsiyonu göz önüne alınarak uygun bir çıkış profili sağlaması amacıyla kret seviyesinden 1 mm apikale yerleştirilir.⁹⁹ İmplant üstü restorasyon için yaklaşık 6 ay beklenir.

Otojen bone ring tekniğinde verici saha olarak, çene ucu, palatal kemik, mandibula retromolar alan kullanılabilir.

Bone ring tekniği, atrofik mandibula , maksilla anterior başta olmak üzere, maksilla posterior bölgede sinüs greftleme işleminde de başarıyla kullanılabilmektedir.

Otojen kemik dışında, implant çaplarına uygun olarak üretilen Allogreftler de donör alan morbiditesini ortadan kaldırdıkları için günümüzde yaygın olarak tercih edilmektedirler.⁷



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmada Kullanılan Hayvanlar

Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ÇÜTF-DETAUM)'nde yetiştirilen 4 adet, ağırlıkları 50-60 kg (ortalama 55 ± 3 kg) arasında değişen 18 aylık erişkin merinos erkek koyun kullanıldı. Hayvanların cerrahi, bakım ve ameliyat işlemleri ÇÜTF-DETAUM'da gerçekleştirildi. Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Toplantı sayısı: 10, Toplantı tarihi: 28.11.2017, Karar No: 1)

3.2. Anestezi ve Medikasyon

Genel anestezi için intramüsküler (im) yolla 20 mg/kg ketamin (Alfamyne®, Egevet, İzmir, Türkiye) ve 2 mg/kg ksilazin (Rompun®, Bayer, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Sedasyon sağlandıktan sonra intravenöz (iv) yoldan 5 mg/kg tiyopentol sodyum (Pental Sodyum®, İbrahim Etem, İstanbul, Türkiye) uygulanarak sedasyon derinleştirildi ve kontrollü infüzyon ile devam edildi. Buna ek olarak, cerrahi alana operasyon sırasında postoperatif analjezi için 4 ml lokal anestezi (Marcaine®, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı. Profilaktik antibiyotik olarak 1g sefazolin (Iespor®, İ.E. Ulagay, İstanbul, Türkiye) im yol ile operasyon öncesi verildi.

3.3. Kompozit Gret Materyalinin Hazırlanması

Kompozit greft materyalinin üretimi amacıyla partikül boyutu $< 25 \mu\text{m}$ olan HA/ β -TCP greft materyali (Bone Pluss S, İntegros Ltd., Adana) ve sığır kaynaklı Tip 1 kollajen (Wuxi Biot, Suzhou, Çin) ağırlıkça %80-%20 oranlarında karıştırıldı. Öncelikle 100 ml 0.01 M asetik asit içerisinde 0.5 gr kollajenin çözünmesi sağlandı. Bu amaçla manyetik karıştırıcı kullanılarak 5°C sıcaklıkta 24 saat süreyle karıştırma işlemi gerçekleştirildi. Ardından 2 gr bifazik greft materyali çözeltiye eklenerek homojen olarak karışması sağlandı. Kollajen çapraz bağlantısını sağlamak amacıyla karışıma DMS solüsyonu eklenerek karıştırılmaya devam edildi. Bu esnada karışımın devamlı olarak PH ölçümü yapılarak nötral PH değerlerine ulaşması sağlandı. Homojen bir karışım elde edildikten sonra çözelti, önceden hazırlanan kalıplara aktarıldı. 24 saat süreyle vakum altında bırakılan çözelti distile su ile yıkandıktan sonra fazla sıvı

uzaklaştırıldı, ardından 24 saat dondurulmaya bırakıldı. Donmuş haldeki örnekler -20°C ve 100 Pa basınç altında 36 saat süreyle freeze dryer da bekletilerek sünger formunda kompozit greft materyali elde edildi (Şekil 3.1). Elde edilen greft materyalleri gama radyasyon ile sterilize edilerek kullanıma hazır hale geldi (Şekil 3.2).



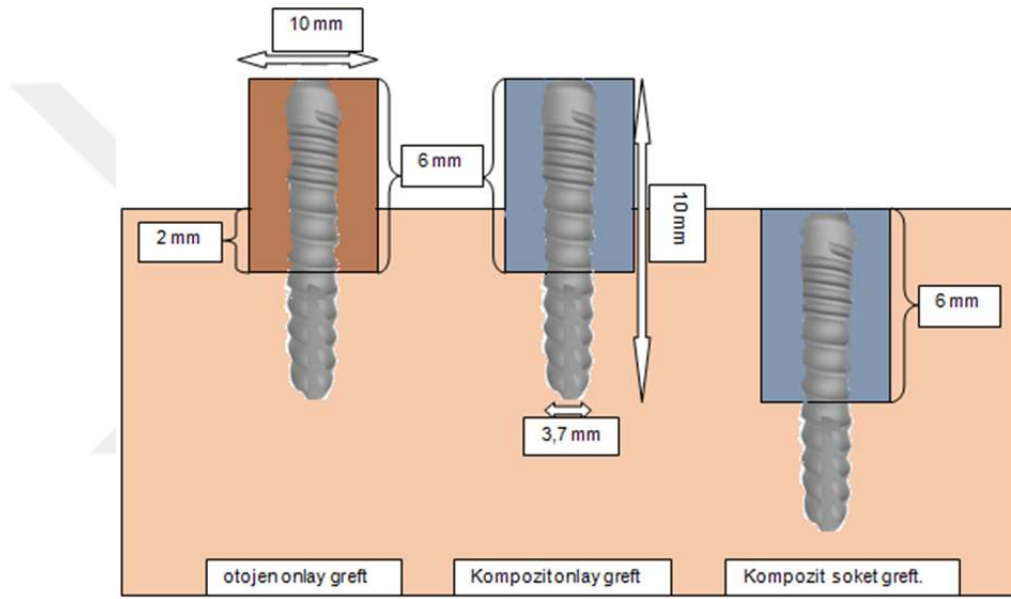
Şekil 3.1. Sünger formunda 3 boyutlu greft materyali



Şekil 3.2. Gamma radyasyon ile sterilize edilen kompozit greft materyali

3.4. Cerrahi Yöntem

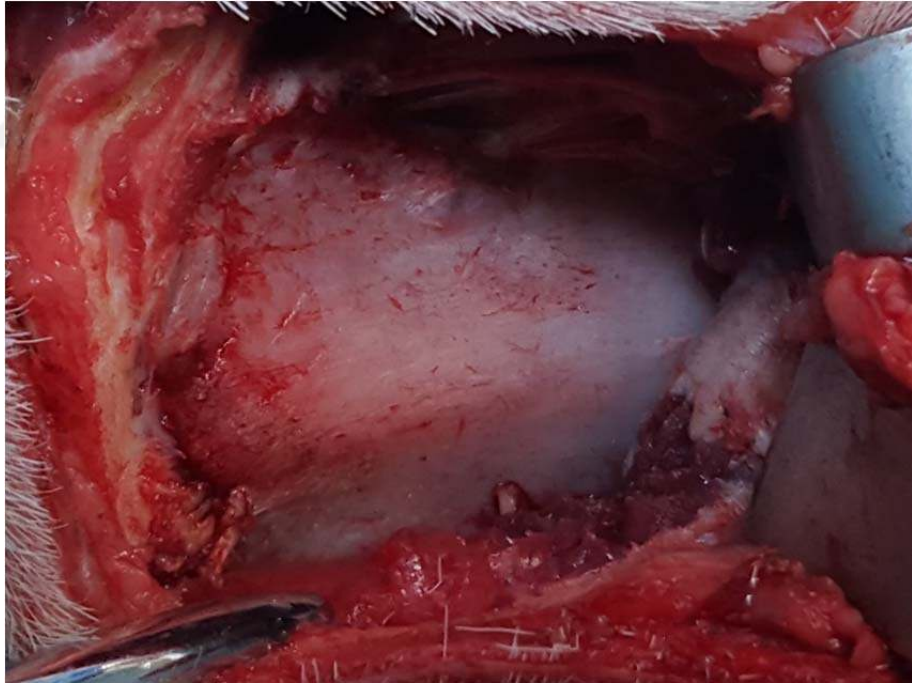
Operasyonun alanı olarak belirlenen sağ pelvis bölgesi cerrahi öncesi tıraş edilerek uzun tüylerden arındırıldı. Koyunlar sol sternal ve pelvis bölgeleri üzerine yatacak şekilde konumlandırıldı. Batikon ile cerrahi alan antisepsisi sağlandıktan sonra iliak kreste dorsal yönden yaklaşımda bulunuldu. İliak krest üzerinde ventro-dorsal yönde eliptik tarzda cilt insizyonu yapıldı (Şekil 3.4). Pelvis fasiyası koter ile kesildikten sonra gluteal kasa ulaşıldı. Gluteal kasın iliak krestten ayrılmasını takiben ulaşılan periostun da diseksiyonu ile operasyon alanına ulaşıldı (Şekil 3.5).



Şekil 3.3. Çalışma Modeli



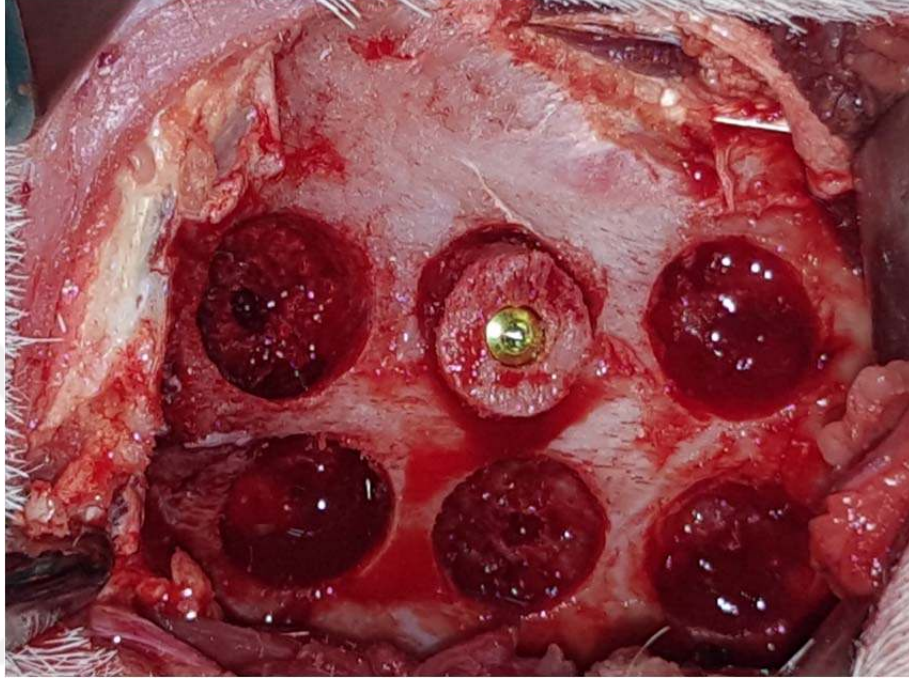
Şekil 3.4. İliak krest üzerinde ventro-dorsal yönde yapılan eliptik insizyon



Şekil 3.5. Yumuşak dokuların diseksiyonu sonrasında ulaşılan cerrahi alan

İliak kemiğin lateral yüzeyinde kranio-kuadal yönde implant ve greft uygulanacak alanlar belirlendi. Süperior ve inferior olmak üzere iki sıraya üçer adet implant uygulama bölgesi belirlendi. Bu amaçla dış çapı 10 mm olan trepan frez

(Dentium® trephine bur kit: XIT) kullanıldı. Her bir sıraya bir adet 10 mm çapında 6 mm derinliğinde, ikişer adet ise 10 mm çapında ve 2 mm derinliğinde defektler oluşturuldu (Şekil 3.6). Oluşturulan defektlere belirlenen deney gruplarına göre implantlar ve greft materyalleri uygulandı (Şekil 3.7-3.8).



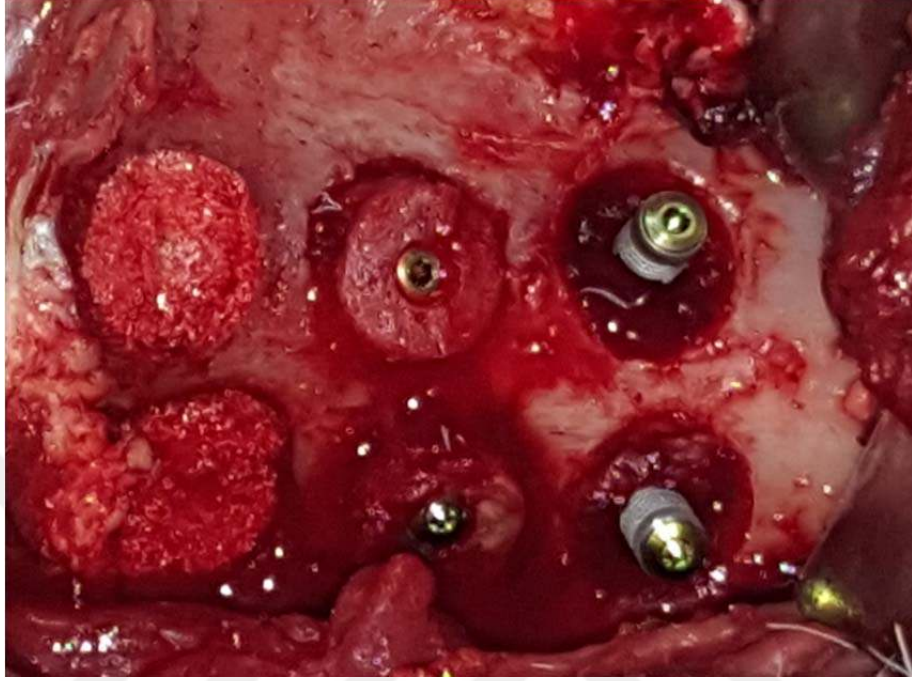
Şekil 3.6. Cerrahi sahada standart boyutlarda oluşturulan defekt alanları

Grup 1: İnley kompozit greft grubu: Bu grupta 10 mm çapında 6 mm derinliğinde hazırlanan defektler içerisine 3.7 mm çapında 10 mm boyutlarında dental implantlar (Bioinfinity,Türkiye), implantın koronal üst sınırı komşu kemik seviyesinde olacak şekilde yerleştirilip primer stabilizasyon sağlandı. İmplantın etrafındaki defekt alanına kompozit greft materyali uygulandı.

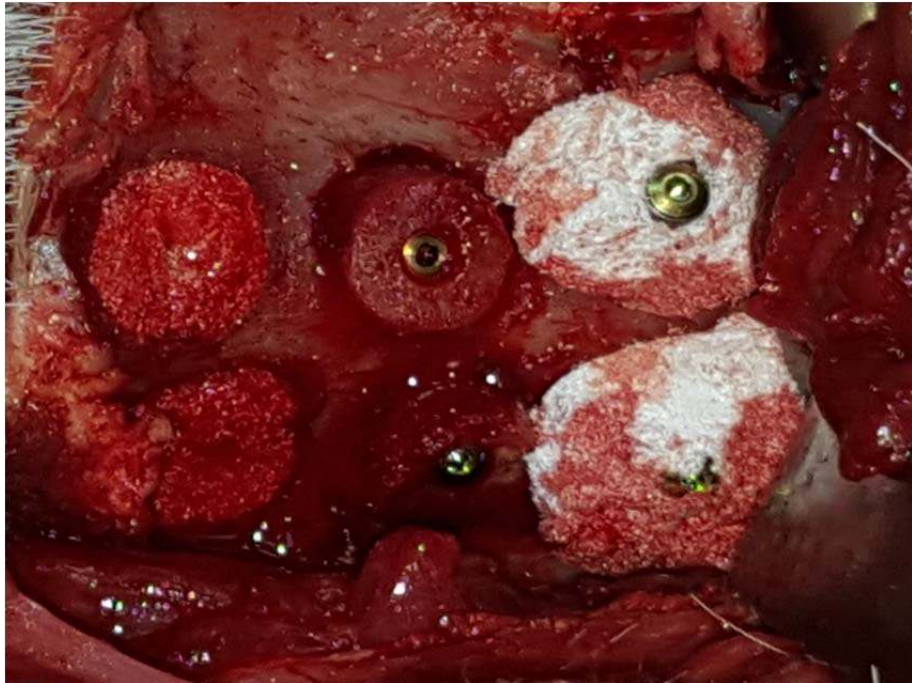
Grup 2: Otojen bone ring ile onlay greft grubu: Bu grupta 10mm çapa ve 2 mm genişliğe sahip defekt alanına 3.7 mm çapında ve 10 mm uzunluğunda dental implant (Bioinfinity,Türkiye), koronal 4 mm lik kısmı komşu kemik seviyesinin üzerinde olacak şekilde çevresinde otojen kemik ile yerleştirilip primer stabilizasyon sağlandı.

Grup 3: Kompozit greft ile onlay greft grubu: Bu grupta 10 mm çapa ve 2 mm genişliğe sahip defekt alanına 3.7 mm çapında ve 10 mm uzunluğunda dental implant (Bioinfinity,Türkiye), koronal 4 mm lik kısmı komşu kemik seviyesinin üzerinde olacak

şekilde çevresinde kompozit greft materyali olacak şekilde yerleştirilerek primer stabilizasyon sağlandı.



Şekil 3.7. Defekt alanlarına dental implantların uygulanması



Şekil 3.8. Dental implantlar çevresine greftlerin uygulanması

Sonuç olarak her bir hayvanda, her bir gruba ait iki implant ve greftleme işlemi uygulandı. İmplant ve greft materyallerinin üzeri kollajen membran ile örtüldü. Cerrahi alan tabakalı olacak şekilde 3.0 ve 2.0 rezorbe olabilen süturlar ile primer olarak kapatıldı (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Yara bölgesinin primer olarak suture edilerek kapatılması

Operasyon sonrasında enfeksiyon oluşumunu engellemek amacıyla tüm hayvanlara 1 g sefazolin (Iespor®, İ.E. Ulagay, İstanbul, Türkiye) ve ağrıyı engellemek amacıyla 75 mg diklofenak sodyum (Dikloron®, Deva, İstanbul, Türkiye) im yol ile günde iki kez olacak şekilde 5 gün boyunca enjekte edildi.

12 haftalık iyileşme periyodu sonrasında hayvanlar yüksek dozda tiyopental sodyum iv enjeksiyonu (Pental Sodyum®, İbrahim Etem, İstanbul, Türkiye) ile sakrifiye edildi.

3.5. Histomorfometri

Histomorfometrik inceleme amacıyla, implantlar ve çevresinde bulunan kemik-greft yapısı blok halinde çıkarılmıştır. İmplant ve çevresindeki kemik-greft dokusunu içeren dekalsifiye edilmemiş kesitler Donath ve Breuner'in tanımladığı şekilde hazırlanmıştır.¹³⁵ Blok halinde çıkarılan örnekler daha sonra %4 lük nötral formalin

solüsyon içerisinde en az 24 saat bekletilerek fiksasyon sağlanmıştır. Fiksasyon işlemi sonrasında örnekler, dehidratasyon amacıyla %70, 80, 90, 96 ve 99 oranlarında etanol içeren alkol havuzlarında sıra ile birer gün tutulmuşlardır (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi

Dehidratasyon işlemini takiben örnekler, metil metakrilat rezin (Technovit 7200 VLC, Kulzer & Co, Wehrheim, Almanya) içeren havuzda 24 saat bekletilerek vakum altında infiltrasyon gerçekleştirilmiştir. Daha sonra örnekler, metil metakrilat rezin (Technovit 7200 VLC, Kulzer & Co, Wehrheim, Almanya) içeren uygun boyuttaki kalıplar içerisine vakum altında gömülmüşlerdir. Kalıplar, 40°C de 450 nm dalga boyundaki ışık altında 8 saat süre ile polimerizasyona bırakılmıştır (Şekil 3.11). Sertleşme işleminin tamamlanmasından sonra kalıptan çıkarılan örnekler düz yüzeyi üzerine olacak şekilde bir pleksiglas lam üzerine yapıştırılmıştır. Yapıştırma vakum altında, Technovit 7210 VLC (Kulzer & CO. GmbH, Friedrichsdorf, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.12).



Şekil 3.11. Işıklı polimerizasyon ünitesi



Şekil 3.12. Pleksiglas yapıştırma ünitesi

Lam üzerine yapıştırılan örneklerden, hassas kesme cihazına bağlı elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) ile 300 μm kalınlığında kesitler elde edildi (Şekil 3.13). Ardından bu örnek kesitleri, mikro aşındırma ünitesine (Exakt 400 CS, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) bağlı zımparalar ile 90-100 μm kalınlıklarına indirildi (Şekil 3.14).



Şekil 3.13. Exact 300 CL Hassas kesme ünitesi



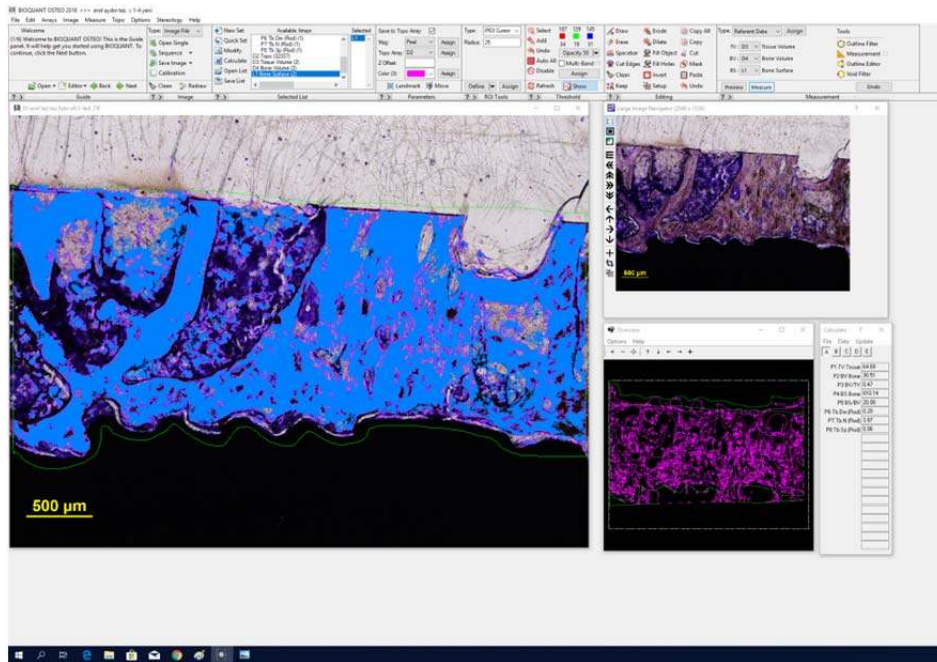
Şekil 3.14. Exact 300 CS Mikro aşındırma ünitesi

Elde edilen kesitler toluidine mavisi ile boyandıktan sonra kuruması için 24 saat beklemeye bırakıldı. Daha sonra metil metakrilat kullanılarak üzerleri lamel ile kapatıldı.

Elde edilen kesitlerin hepsi histomorfometrik değerlendirme amacıyla kullanıldı. Bir ışık mikroskobuna (Olympus® BX50, Tokyo, Japan) bağlı dijital kamera (Olympus® DP 70, Tokyo, Japan) yardımı ile kesitlerin dijital görüntüleri x4 ve x2 büyütmede elde edildi. Kaydedilen görüntüler kişisel bilgisayara aktarıldı. Image J (National Institute of Mental Health, Washington, USA) programı ile kemik-implant kontakt (KİK) yüzdesi, BIOQUANT OSTEO 2018 (Bioquant image analysis corporation, NASHVILLE, USA) yazılım programı kullanılarak ise histomorfometrik analiz gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.15).

Ölçümler implantların yalnızca greft uygulanan alanlarında gerçekleştirilmiştir. Yapılan histomorfometrik ölçümlerle aşağıdaki parametreler incelenmiştir.

- 1- Toplam doku hacmi (TV)
- 2- Toplam kemik hacmi (BV)
- 3- Kemik Hacmi/ Doku Hacmi oranları (BV/TV)
- 4- İmplant yüzeyi boyunca mineralize kemik implant kontak (KİK) yüzdesi.



Şekil 3.15. Bioquant yazılımı ile histomorfometrik analiz uygulaması

3.6. İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Ölçümler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz olarak Kruskal Wallis Test kullanılmıştır. $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

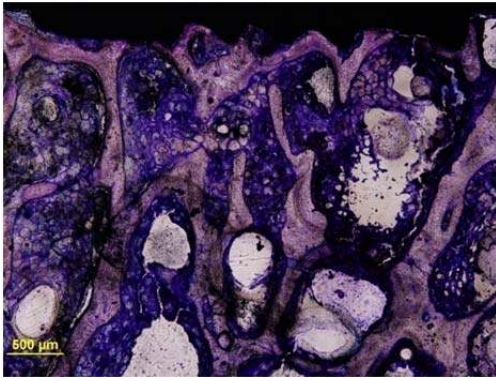


4. BULGULAR

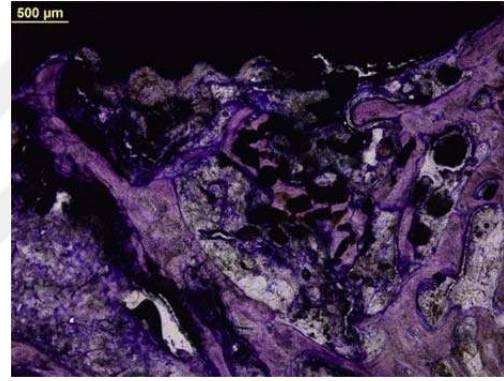
Çalışmada kullanılan hayvanların hiçbirinde operasyon sırasında ya da sonrasında herhangi bir problem gözlenmemiştir. Sorunsuz iyileşme dönemi sonrasında hayvanların sakrifikasyonu gerçekleştirilmiştir.

Sakrifikasyon sonrasında ulaşılan cerrahi alanın makroskopik incelemesinde, cerrahi alanda herhangi bir enfeksiyon bulgusu gözlemlenmemiştir. Greftlenen kemiğin implantların üzerini tamamen kemik dokusunun kapladığı tespit edilmiştir.

Alınan örnekler uygun laboratuvar işlemlerinden geçirildikten sonra histomorfometrik ölçümler yapılarak istatistiksel analize tabi tutulmuştur (Şekil 4.1-4.2).



Şekil 4.1. Otojen onlay greft grubu histolojik kesit(x4 büyütme)



Şekil 4.2. Kompozit greft onlay greft grubu histolojik kesit(x4 büyütme)

Histomorfometrik ölçümler incelendiğinde, toplam doku hacimleri arasında çok küçük farklılıklar gözlenmiştir. Toplam kemik hacmi ölçümleri değerlendirildiğinde ise, en yüksek kemik hacmi otojen onlay greft grubunda ($24,44 \pm 4,863$) gözlenmiştir. Bu gruba, kompozit greft soket grubu ($21,18 \pm 6,63$) ve kompozit greft onlay grubu ($17,88 \pm 3,905$) takip etmektedir. Ancak gruplar arasında izlenen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Grup 1: Otojen onlay greft grubu (n=8)

Grup 2: Kompozit greft onlay grubu (n=8)

Grup 3: Kompozit greft soket grubu (n=8)

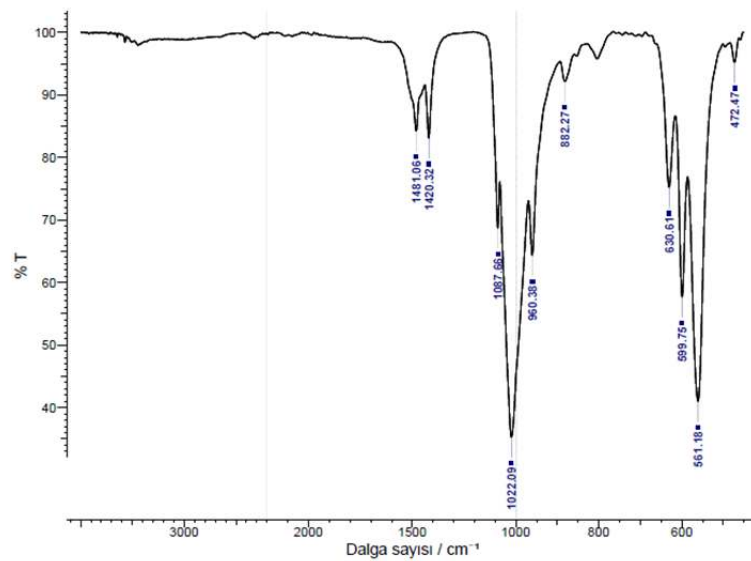
Çizelge 4.1. Histomorfometrik analiz sonuçları

	grup 1 (n=8)	grup 2 (n=8)	grup 3 (n=8)	p
TV	70,205 ± 4,825	70,579 ± 5,072	70,87 ± 4,55	0,94
BV	24,44 ± 4,863	17,88 ± 3,905	21,18 ± 6,63	0,066
BV/TV	0,3525 ± 0,083	0,2513 ± 0,05	0,2863 ± 0,127	0,142
KİK	56,97 ± 16,3	50,45 ± 4,592	44,238 ± 7,459	0,148

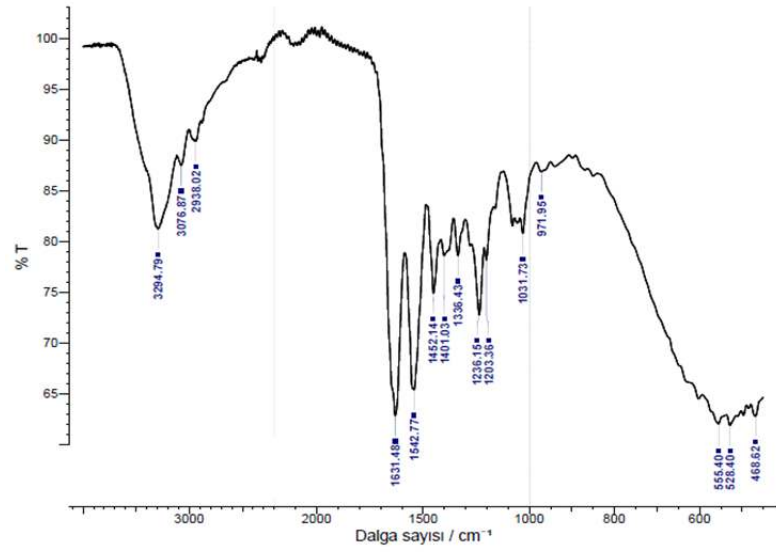
Toplam kemik hacminin, toplam doku hacmine oranı incelendiğinde, benzer şekilde en yüksek oran otojen onlay greft grubunda ($0,3525 \pm 0,083$), daha sonra sırasıyla kompozit greft soket grubunda ($0,2863 \pm 0,127$) ve kompozit greft onlay grubunda ($0,2513 \pm 0,05$) gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ise bulunamamıştır.

Yapılan histomorfometrik ölçümler sonucu elde edilen kemik implant kontak yüzdeleri karşılaştırıldığında, en yüksek kemik implant kontak yüzdesi otojen onlay greft grubunda ($56,97 \pm 16,3$) ölçülürken, bu grubu sırasıyla kompozit onlay greft grubu ($50,45 \pm 4,592$) ve kompozit soket greft grubu ($44,238 \pm 7,459$) takip etmiştir. Gruplar arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

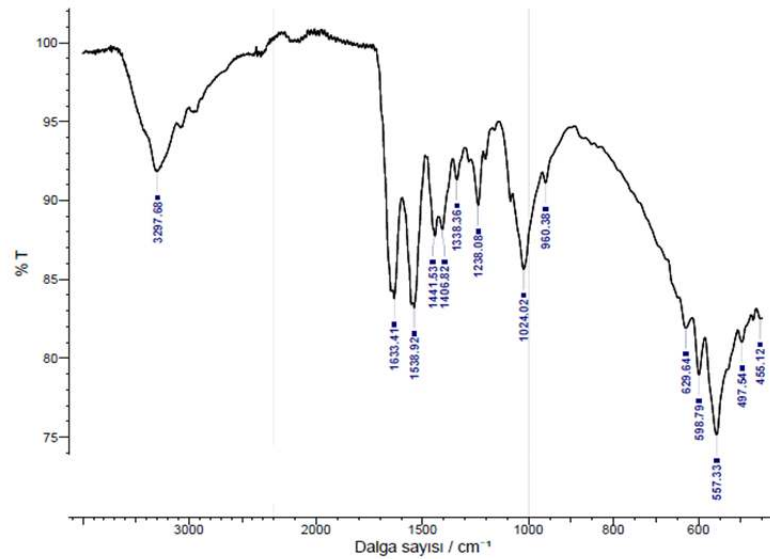
Bifazik seramik materyal ve kollajen arasındaki kimyasal reaksiyonu incelemek amacıyla FT-IR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi) analizi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.3. Bifazik seramik FT-IR analiz tablosu



Şekil 4.4. Tip 1 Kollajen FT-IR analiz tablosu

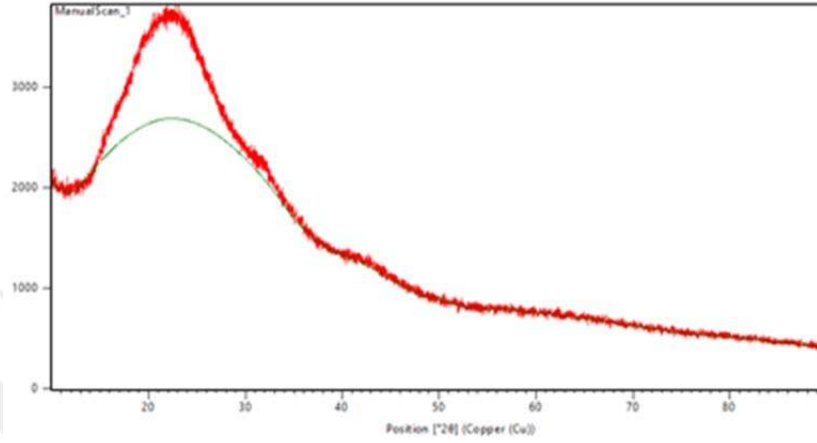


Şekil 4.5. Kompozit greft materyali FT-IR analiz tablosu

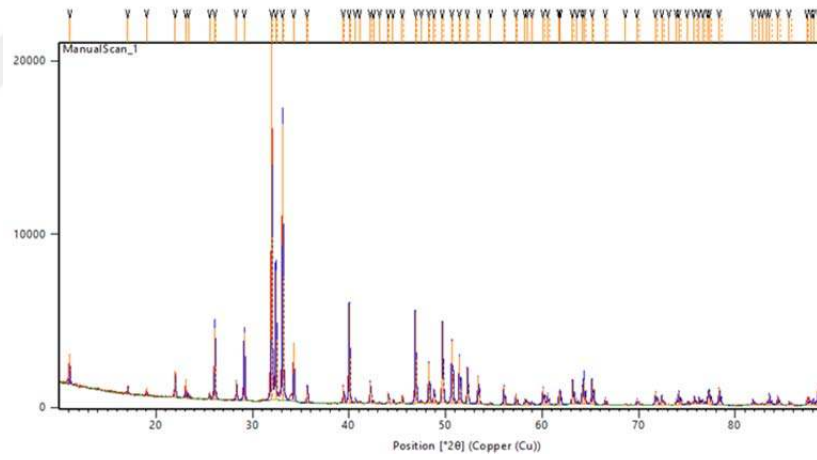
Şekil 4.3 ve 4.4 de sırası ile bifazik greft materyali ve tip 1 kollajenin FT-IR analiz sonuçları verilmiştir. Şekil 4.5 ise kompozit greft materyalinin FT-IR analiz tablosudur. Tablo incelendiğinde, kollajen için tipik olan N-H gerilmesi 3294.79 cm^{-1} de, C=O gerilimi 1633.41 cm^{-1} de, N-H deformasyonu 1538.92 cm^{-1} de gözlenmiştir. Bifazik greft materyali ile ilgili fosfat eğrileri mevcuttur. Fosfat bantları 900 ve 1200 cm^{-1} arasındadır. Bifazik seramik maddenin spektrumuna bakıldığında fosforik gruba ait tipik bir vibrasyon bandı 1022.09 cm^{-1} de gözlenmektedir. $450-630 \text{ cm}^{-1}$ arasında da PO_4^{-3} bantları izlenmektedir. Elde edilen FT-IR analiz patterni kompozit yapıdaki

bileşenlerin patternleriyle uyumluluk göstermiştir.

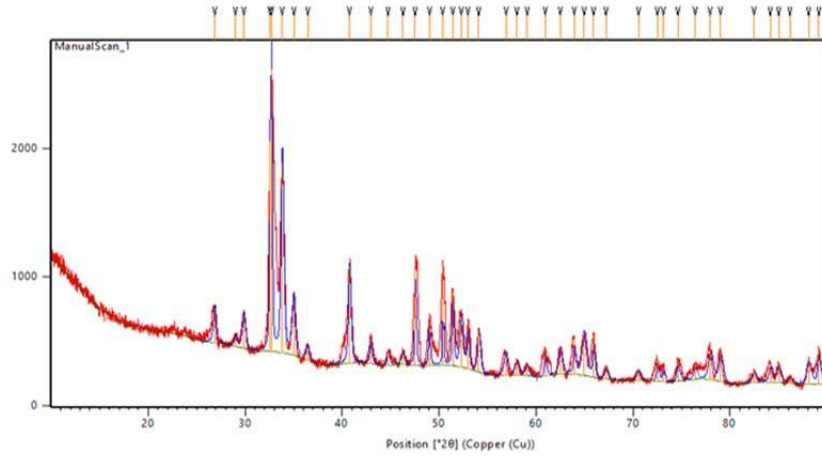
XRD (X-Ray diffraction) analizi sonuçları incelendiğinde, üretilen kompozit greft materyalinin içeriğinde bulunan bifazik greft materyali ve tip 1 kollajene uygun bir xrd patterni gösterdiği tespit edilmiştir.(Şekil 4.6, şekil 4.7, şekil 4.8)



Şekil 4.6. Tip 1 Kollajen XRD analiz tablosu

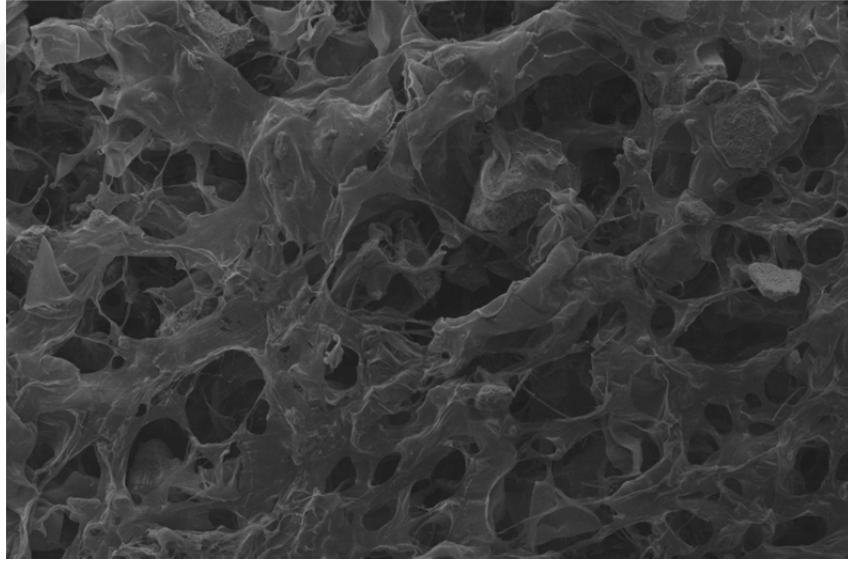


Şekil 4.7. Bifazik greft materyali XRD analiz tablosu

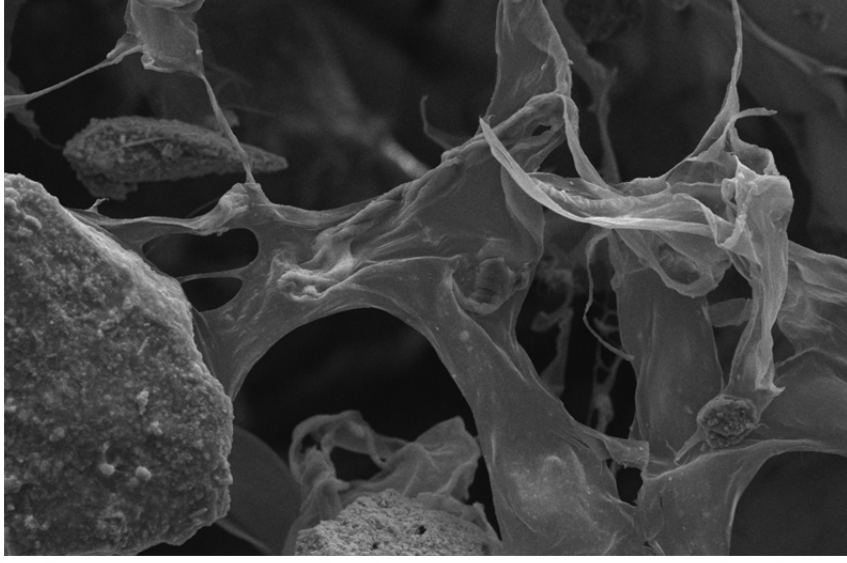


Şekil 4.8. Kompozit greft materyali XRD analiz tablosu

Üretilen greft materyali, Scanning Elektron Mikroskobu (SEM) ile incelenmiş, materyalin birbirleriyle bağlantılı olan poröz yapısı ortaya konmuştur. (Şekil 4.9, Şekil 4.10) Kompozit greftin mikro yapısı seramik parçacıklarının içine çökeldiği, lifli bir kollajen matriksi ortaya koymaktadır.



Şekil 4.9. Kompozit greft materyali SEM görüntüsü (x100 büyütme)



Şekil 4.10. Kompozit greft materyali SEM görüntüsü (x500 büyütme)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kompozit greft materyalinin dental implant çevresinde onlay olarak vertikal kemik augmentasyonu amacıyla uygulanmasının, kemik oluşumu ve implant kemik osteointegrasyonu açısından otojen kemik grefti kullanımı ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir.

Literatürde kemik rejenerasyonunu incelemek amacıyla bir çok farklı hayvan modeli kullanılmaktadır. Bu çalışmada ise koyun iliak kanat modeli tercih edilmiştir. Koyun iliak kanat modeli daha önce farklı implant tasarım ve modellerinin osteointegrasyonunu değerlendirmek amacıyla başarı ile uygulanmıştır.^{136,137,138} Koyun iliak kemiği, yapısındaki kansellöz ve kortikal kısımlarla insan mandibulasına benzer bir yapı sergilemektedir.¹³⁷ Ravaglioli ve ark.¹³⁹ koyun ile insan kemiği arasında mineral kompozisyonu açısından önemli bir fark olmadığını ve hem metabolik hem de kemik yeniden şekillenme oranları açısından insan ile benzer olduğunu belirtmişlerdir. Koyun iliak kanat modeli, fazla sayıda implant yerleştirilmesine izin verir, ayrıca her iki iliak kanatta çalışılarak denekler arası ve denek içinde gruplar arası kıyaslama yapmaya izin verir.¹³⁸ Benlidayı ve ark.¹⁴⁰ koyun iliak modeli kullandıkları çalışmalarında iliak kanat üzerine 4 farklı grupta otojen ve allogreft bone ring teknikleri kullanarak yerleştirdikleri implantlar çevresinde kemik rejenerasyon etkinliğini değerlendirmişler, iliak kanat modelinin bu tür çalışmalarda başarıyla kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Çenelerdeki dişsiz bölgelerin rehabilitasyonu için dental implant uygulaması günümüz diş hekimliğinde yaygın kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Ancak, implantın uygun çap ve açıda yerleştirilebilmesi, kemik ile iyi bir osteointegrasyon sağlayabilmesi ve uzun dönem başarı göstermesi için yeterli yükseklik ve genişlikte kemik hacmine ihtiyacı vardır. Periodontal kayıp, travma, uzun süre dişsizlik, ya da patolojik nedenlerle oluşan kemik defektleri implant cerrahisi öncesi greftleme ihtiyacı doğurmaktadır.

Vertikal kemik kayıpları greftlemesi en güç kemik defektleridir. Literatürde vertikal kemik kayıplarını onarmak amacıyla uygulanan başlıca teknikler; partiküler kemik greftleri ile beraber uygulanan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, otojen, ksenogreft ya da allogreft onlay blok greftler, interpozisyonel teknik (sandviç tekniği) ve distraksiyon osteogenezisi olarak sıralanabilir.^{141,142,143,144,145}

Otojen blok kemik greftleri, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve osteojenik

potansiyelleri nedeniyle vertikal kemik greftlemede altın standart olarak kabul edilmektedir.^{146,147} Otojen greftleme sırasında implantlar eş zamanlı olarak uygulanabilmekle beraber, kemik iyileşmesini takiben ikinci bir seansta uygulanabilir. Otojen Bone ring tekniği de greftle eş zamanlı implant uygulamasını hedefleyerek geliştirilmiş bir tekniktir.^{6,148,99,100,134}

Fukuda ve ark.⁶ 2000 yılında yayınladıkları çalışmalarında, çene ucundan alınan otojen greft ve implantın eş zamanlı yerleştirilmesi ile alveolar kret yüksekliğini herhangi bir ek gereksinim olmaksızın arttırdıkları bir yöntem açıklamışlardır. 9 hastaya, toplam 14 implantı çene ucundan alınan ring şeklinde greftle eş zamanlı yerleştirmişlerdir. Takip döneminde bir hastada greftin üzerindeki flebin açılmasına bağlı olarak nekroz gelişmiştir. Geriye alan 8 hastada ise ortalama 3 yıl süren takip periyodunda klinik ve radyolojik olarak başarılı sonuçlar gözlemlenmiştir.

Omara ve ark.¹⁴⁸ 2016 yılında yayınladıkları çalışmada, mandibula premolar-molar bölgede mevcut olan vertikal defekt alanlarına çene ucu bölgesinde hazırlanan otojen ringleri implantlarla eş zamanlı olarak uygulamışlardır. 6 aylık takip periyodu sonucunda yapılan klinik ve radyolojik incelemede tüm hastaların sorunsuz şekilde iyileştiğini gözlemlemişlerdir. Krestal kemik değişimleri ölçülüp istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Krestal kemik kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gözlemlenmemiştir. Otojen ring tekniğinin vertikal defektli alanların tedavisi için iyi bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır.

Stevens ve ark.⁹⁹ ve Giraddi ve ark.¹³⁴ yayınladıkları vaka raporlarında, vertikal ve horizontal defekti olan dişlerin çekimiyle otojen bone ring-implant uygulamasını eş zamanlı olarak gerçekleştirmişlerdir. Takip periyodu sonrasında iki yayında da benzer başarılı sonuçlar ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Girardi ve ark. ın yayınladıkları vaka serisinde yalnızca dehisens gözlenen bir vakada, belirgin şiddetli rezorbsiyon gözlemlenmiştir.

Nakahara K. ve ark.¹⁴⁹ 2016 yılında yayınladıkları hayvan çalışmasında, köpek mandibulasında oluşturulan vertikal defektlerde, tek aşamalı ve iki aşamalı otojen bone ring tekniğini karşılaştırmışlardır. Tek aşama uygulanan grupta otojen bone ring ve implant eş zamanlı olarak yerleştirilirken, iki aşama uygulanan grupta önce otojen greft yerleştirilmiş, 6 aylık bekleme süresi sonrasında ise implantlar yerleştirilmiştir. 3 aylık ve 6 aylık osteointegrasyon süreleri sonrasında hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Yapılan

histolojik incelemeler ve ölçümler, vertikal defekt alanlarının tedavisinde tek aşamalı uygulamanın, iki aşamalı uygulamayla benzer sonuçlar ortaya koyduğunu göstermiştir. Nakahara K. ve ark.¹⁵⁰ bir önceki çalışmanın devamı niteliğindeki yayınlarında tek aşama ve iki aşamalı teknik ile yerleştirilen implantların osteointegrasyon başarılarını karşılaştırmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark gözlememişlerdir.

Silva ve ark.¹⁵¹ intraoral donör alan komplikasyonlarını inceledikleri çalışmalarında, komplikasyon görülme sıklığı mandibular simfizis bölgesinde belirgin olarak daha fazla gözlenmiştir. Hastaların bildirdiği majör komplikasyon alt dudak ve mental bölgede duyu kaybıdır. Noia ve ark.¹⁵² da çene ucundan greft alınması sonrasında hastaların %50 sinde morbidite oluştuğunu bildirmişlerdir. Otojen greftin morbidite riskinden kaçmak amacıyla üretilen greft materyallerinden birisi allogreft bone-ring lerdir.

Benlidayı ve ark.¹⁴⁰ koyun iliak kemiğinde yaptıkları çalışmada otojen bone ring ve allogreft bone ringi karşılaştırmışlardır. İki farklı boyda defekt kullanılarak yapılan çalışmada 4 ve 8 aylık takip periyotları sonrası elde edilen örnekler incelenerek karşılaştırılmıştır. 4 aylık dönemde otojen bone-ring grubunda kemik alanı ve kemik implant kontak oranı allogreft grubuna göre daha yüksek bulunurken, 8 ay sonunda allogreft grubunda kemik alanı ve kemik implant kontak oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar 8 aylık dönemde allogreft bone ringlerin başarısının ümit verici olduğunu göstermektedir. Yaptığımız çalışmada da 3 ay takip sonrası sakrifiye ettiğimiz hayvanlardan aldığımız örnekler otojen grubunun benzer şekilde kemik alanı ve kemik implant kontağı oranları açısından daha iyi değerlerde olduğunu göstermiştir.

İmplant çevresi vertikal greftleme amacıyla kullanılabileceğini düşündüğümüz bir diğer materyal kompozit greft (HA- β TCP / Col) materyalidir. Doğal kemik , HA nano kristallerinin ve kollajen fibrillerinin oluşturduğu hiyerarşik bir mimariye sahip inorganik-organik kompozit bir materyaldir.¹⁵³ Dolayısıyla doğal kemik yapısına benzeyen biyomateryal üretmek için uzun yıllardır çalışılmaktadır. Başta kollajen olmak üzere, biyopolimerler ile nano ve mikro boyutta seramiklerden oluşan kompozit greftler bu alanda çaba sarf edilen başlıca materyallerdir.

Bu çalışmada, implant çevresinde ring şeklinde otojen kemik grefti ve bifazik kompozit greft (HA- β TCP / Col)'in onlay olarak kullanımı karşılaştırılmıştır. Histomorfometrik analiz sonuçları incelendiğinde, kemik hacim miktarı (BV), otojen

greft grubunda $24,44 \pm 4,825$ olarak gözlenirken, kompozit greft grubunda ise $17,88 \pm 3,95$ olarak ölçülmüştür. Kemik hacminin toplam doku hacmine oranı (BV/TV), otojen greft grubunda $0,3525 \pm 0,083$ olarak, kompozit greft grubunda ise $0,2513 \pm 0,05$ olarak ölçülmüştür. Kemik implant kontak (KİK) oranı ise, otojen grubunda $\% 56,97 \pm 16,3$, kompozit greft grubunda ise $\% 50,45 \pm 4,592$ olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar, otojen bone ring tekniğinin daha başarılı olduğunu göstermektedir ve otojen bone ring için elde edilen sonuçlar literatürle uyumludur.^{140,149,150} Ancak, iki greft materyali arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Otojen greft, osteogenezis, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve osteointegrasyon özelliklerinin tümünü taşımakta ve bu nedenle günümüzde "altın standart" olma özelliğini korumak-tadır.¹⁵⁴ Greft materyali ile alıcı sahaya canlı olarak aktarılan osteoprogenitör hücreler osteoblastlara dönüşerek osteogenezisi sağlar.¹⁵⁵ Bunun yanı sıra, taşıdığı kemik morfogenetik proteinler (BMP) ve diğer moleküller çevre dokudan mezenşimal kök hücreleri uyarak osteoblastlara farklılaşmasını sağlar ve böylece osteoindüktif özellik sergilerler. Ancak otojen greftlerin başarısı greft tipine göre değişmektedir. Kortikal greftler genellikle osteokondüktif etki yaparken, kansellöz greft materyalinin osteojenik ve osteoindüktif özellikleri daha fazladır. Kansellöz kemik daha hızlı revaskülarize olur ki bu yerleştirildikten sonra yaklaşık 5 gün içerisinde gerçekleşir.⁸ Çalışmada alınan ring şeklindeki greftin kortikokansellöz olması, greftin kansellöz kısmının hazırlanan alıcı sahaya temas etmesi revaskülarizasyonu ve osteogenezisi başarılı kılan etkenlerdir. Bununla birlikte hazırlanan alıcı saha ve uygulanan dental implantın grefte sağladığı stabilitenin kemik rejenerasyonunun erken aşamalarında çok önemli bir etken olduğu vurgulanmıştır.³³ Ototogreftin burada ki başarısının bir diğer etkeninin ise alıcı ve verici alanın aynı kemikleşme modeline sahip olması olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada bifazik kompozit greft materyalinin onlay olarak kullanımının sonuçları otojen gruba göre düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bifazik kompozit grubunun bu başarısı, doğal kemiğin inorganik ve organik içeriğini büyük ölçüde taşıyan üç boyutlu iskele yapısı ile ilişkilidir. Kalsiyum fosfatlar (Ca-P) ise kemiğin mineral yapısına benzeyen oldukça iyi osteokondüktif özellik gösteren minerallerdir.¹⁵⁵ HA ve β -TCP ise kemik greftlemede en yaygın kullanılan Ca-P seramiklerdendir. Doğal kemik yapısında da bulunan HA biyouyumlu ve iyi osteokondüktif özellik gösterir, protein ve büyüme faktörlerine karşı yüksek

afinite sergiler ancak uzun rezorbsiyon süresine sahiptir.¹⁵⁶ Bu nedenle kontrollü bir biyoaktivite ve dengeli bir rezorbsiyon için daha kısa sürede rezorbe olabilen β -TCP ile birlikte bifazik olarak üretilmektedirler.¹⁵⁷ HA hücre matriksi sağlayıp aynı zamanda mekanik destek sağlarken, daha hızlı rezorbe olan TCP rezorbe olmadan önce kemik oluşumu için optimal bir ortam sağlayarak kemik rejenerasyonun erken aşamalarına katkıda bulunur.¹⁵⁸ Tip 1 kollajen ise dokuların temel yapısal birleşeni olup, kemik dokusunun ekstraselüler matriksinin temel birleşenidir. Büyüme faktörleri için mükemmel bir taşıyıcı sistem olan kollajen, osteoblast ve damarların göçünü ve tutunmasını kolaylaştıran yapısıyla anjiyogenez ve yeni kemik oluşumunu teşvik eder.¹⁵⁹ Kollajen ayrıca birleşimine katıldığı materyale esneklik sağlayarak dayanıklılığını artırır. Bu nedenle araştırmacıların son yıllarda üzerinde çalıştıkları bir diğer materyal HA-TCP/Col bileşiminden oluşan üç boyutlu poröz greft materyalleridir.^{158,160} Bu çalışmada üretilen bifazik(HA/ β -TCP)/Col kompozit greft materyalinin kompozisyonunun belirlenmesi amacıyla FT-IR ve XRD analizleri gerçekleştirilmiş, doğal kemik organik ve inorganik yapısına benzer şekilde HA, β -TCP ve Tip 1 kollajen içeriği analizlerde gösterilmiştir.(Şekil 4.3-4.8) β -TCP nin ekstraselüler matriks salgılanması ve minera-lizasyonu dahil olmak üzere, osteoblast farklılaşması ve kemik oluşumu üzerine etkisi olabileceği bildirilmiştir.¹⁶¹ Ayrıca β -TCP nin yüksek çözünme hızı ortama yüksek miktarda Ca^{+2} ve PO_4^{-3} salınmasına neden olur, bu durum osteojenik farklılaşmayı hızlandırır. Bir çok araştırmacı ortamdaki yüksek Ca^{+2} ve PO_4^{-3} oranının kemik iyileşme sürecini destekleyebileceğini ortaya koymuştur. ^{162,163,164} Üç boyutlu gözenekli yapı ise, osteoblastların, mezenkimal hücrelerin ve neovasküler yapıların göçüne ve çoğalmasına izin verirken, artan yüzey alanı vücut sıvıları ile temasın artmasını bunun sonucunda da rezorbsiyonun hızlanmasını sağlar.

Çalışmada kullanılan kompozit greft materyalinin içeriğinde bulunan bifazik seramiklerin partikül boyutu $< 20 \mu m$ dir. Literatürde bifazik seramiklerin partikül boyutunun $< 20 \mu m$ olması durumunda büyük partikül varlığına göre daha fazla pro inflamatuvar sitokin salgılandığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmada en küçük partikül çap aralığının (10-20 μm), daha güçlü bir erken inflamatuvar reaksiyonla beraber en iyi kemik büyümesini sağladığı bildirilmiştir.¹⁵⁶

3 aylık sakrifikasyon sonrasında, otojen kemik grefti grubunda kemik hacminin

daha fazla görülmesinin nedenlerinden birisi de, erken dönemde otojen greftin yüksek osteoindüksiyon ve osteojenik potansiyelleriyle başarılı sonuçlar ortaya koymasına bağlanmaktadır. Ancak uzun dönemde yüklen-meddiği süre zarfında otojen greftler rezorbsiyona uğramaktadırlar.^{140,165} Bir başka neden ise, otojen greftin kortikokansellöz yapısından kaynaklanmaktadır. Greft materyali yerleştirilirken kansellöz kısım alıcı sahaya bakarken, kortikal kısım üst kısımda kalmaktadır ve bu kortikal tabaka materyale mekanik olarak desteklik sağlayarak periost ve kasların basıncını elimine eder. Kompozit greft materyali ise yapısındaki kollajen ve sahip olduğu yüksek porözite oranı nedeniyle esnek bir yapıya sahiptir. Periost ve kasların etkisi, implantın çadır etkisiyle bir miktar tamponlanmıştır ancak yine de materyalde oluşturduğu basınç bir miktar hacim kaybına yol açmıştır. Greft materyalinin esnek yapısı nedeniyle fiziksel mukavemetinin az olacağı düşünülen durumlarda, çeşitli bariyerler kullanılarak bu sorunun üstesinden gelinebilir. Bu amaçla titanyum mesh ya da titanyum kapaklar tercih edilebilir.^{166,167}

Kompozit greft materyallerinin fiziksel özellikleri, içeriğindeki seramik ve kollajen oranları değiştirilerek geliştirilebilir. Sionkowska ve ark.¹⁵³ 2010 yılında yayınladıkları çalışmada, dondurarak kurutma yöntemiyle ürettikleri HA/Col kompozit greft materyalinin mikro yapısını, fiziksel ve kimyasal özelliklerini incelemişlerdir. Ağırlıkça %50-50 ve %80-20 HA/Col olmak üzere iki farklı oranda, üç boyutlu gözenekli bir yapı elde etmişlerdir. Elde edilen materyal, kollajenin zayıf fiziksel özelliklerinin ve HA'in kırılğan yapısının ortaya çıkmasını engellemiş, kemik greftlemede 3 boyutlu bir materyal olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca kompozit greft materyali içerisindeki seramik miktarının arttırılmasının, greftin fiziksel özelliklerini arttırabileceği saptanmıştır. Sena ve ark.¹⁶⁸ ise yaptıkları çalışmada ağırlıkça farklı oranlara sahip (%80/20 , %50/50 , %20/80 ve %10/90) HA/Col kompozit greft materyal-leri üretmiş, kollajen miktarının iskelet yapısı ve birleşimi üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Yaptıkları SEM incelemesinde %80/20 oranına sahip materyalde kompozit lifler üzerinde çok yüksek miktarda CaP çökeltisi izlemişlerdir. Yüksek miktardaki bu tanecikler gevşek olarak bağlı bulundukları liflerden manüplasyon sırasında ayrışmalar yaşamışlardır. Serbest taneciklerin ise ileri dönemde enfeksiyon gibi komplikasyonlara neden olabileceği düşünülmüştür. İncelenen örnekler arasında en homojen yapıya ise ağırlıkça %20/80 oranına sahip materyal

olduğu belirtilmiştir.

Literatür incelendiğinde, bifazik kompozit greft materyalinin vertikal augmentasyon amacıyla kullanıldığı fazla sayıda çalışmaya ulaşılamamıştır. Kim ve ark.¹⁶⁹ yaptıkları çalışmada, rekombinant insan kemik morfogenetik protein-2 (rhBMP-2) yükledikleri bifazik kompozit greft materyalini vertikal augmentasyon amacıyla tavşan kalvariyal kemiğinde kullanmışlardır. Yaptıkları çalışmada rhBMP-2 taşıyan kompozit greft grubunu ve rhBMP-2 taşıyan bifazik seramik blok greft grubunu, rhBMP-2 taşımayan greft gruplarıyla karşılaştırmışlardır. Sonuçlar incelendiğinde, yeni oluşan kemik miktarı rhBMP-2 taşıyan gruplarda daha fazla gözlenmiştir. Bununla beraber, rhBMP-2/kompozit grubunda yeni kemik oranı ve yeni kemik integrasyon oranı rhBMP-2/bifazik grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak kompozit greft materyali iyi bir osteoindüktif özellik sergilemiş ve rhBMP-2 için uygun bir taşıyıcı olabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada, üretilen kompozit greft materyalinin yapısı da SEM ile incelenmiş, değişik büyüklüklerde ve birbirleriyle bağlantılı gözeneklerden oluştuğu gösterilmiştir.(Şekil 4.9-4.10) Gözenekli olan bu yapı, rhBMP başta olmak üzere çeşitli büyüme faktörleri ve ilaçlar için taşıyıcı olarak görev yapmasına imkan sağlar. Ayrıca yapıya eklenen büyüme faktörleri greft materyaline osteoindüktif özellik sağlar.¹⁷⁰ Bununla beraber, implant çevresinde onlay kullanımında kemik rejenerasyonuna olumlu katkılar sunan kompozit greft materyalinin, sahip olduğu biyoaktivite ve fiziksel özellikler ile dehissens tipi defektler başta olmak üzere periodontal defektlerde kullanımında da başarılı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

Ohba ve ark.¹⁷¹ kompozit greft materyalinin onlay kullanımı ile ilgili gerçekleştirdikleri bir çalışmayı yayınlamışlardır. Bu çalışmada fabrikasyon olarak üretilen 5x5x5 mm boyutlarında küp şeklindeki HA/Col kompozit greft materyalini, PRP, kan, serum fizyolojik emdirilen gruplar ve boş kontrol grubu olacak şekilde fare kalvariyal kemiğine yerleştirmişlerdir. 4 haftalık iyileşme döneminden sonra hayvanlar kurban edilip elde edilen örnekler histolojik olarak incelenmiştir. Kullanılan kompozit greft materyalinin HA/Col içerik oranı yaptığımız çalışma ve doğal kemik içerik oranına¹⁷² benzer şekilde ağırlıkça %80/20 dir. Sonuçlar incelendiğinde kan ve prp emdirilen grupta yeni kemik oluşum miktarı serum fizyolojik emdirilen gruptan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. 4 hafta sonunda serum ve PRP emdirilen gruplarda

kemik iliği gözlenirken, serum fizyolojik emdirilen grupta gözlemlenememiştir. Bununla birlikte kan ve PRP grupları arasında yeni kemik oluşumu açısından fark bulunmamıştır. Bu sonuçların çıkmasındaki temel etkenin, materyalin yüksek gözenekli yapısı sayesinde kanın gözenekler içine hızla penetre olması olduğu gösterilmiştir. Serum fizyolojik emdirilen materyale ise gözeneklerin dolu olmasından dolayı kan penetre olamamıştır. Dolayısı ile kemik oluşumu için en temel ihtiyaç kanın greft içerisine penetrasyonu ve anjiyogenezdur. Bu amaçla, greftleme işlem öncesi ek olarak kan emdirilmesine gerek yoktur. Çünkü operasyon sırasında dirillenen alıcı saha ve periost kanlanma açısından kaynaklık yapacaktır. Yaptığımız çalışmada kompozit greft materyalinin onlay olarak başarılı sonuç vermesinin nedenlerinden birisi de, işlem sırasında gözlenen, gerek hazırlanan alıcı yataktan gerek ise çevre dokulardan greft materyalinin gözenekleri içerisine hızlı kan penetrasyonudur.

Bu çalışmada, kompozit greft materyalinin onlay kullanımının yanı sıra soket içerisindeki etkinliği de değerlendirilmiştir. Soket içerisinde kullanımı sonrasında elde edilen toplam kemik hacmi (BV), $21,18 \pm 6,63$, onlay kullanımı sonrasında elde edilen toplam kemik hacmi (BV) ise $17,88 \pm 3,905$ dir. Toplam kemik hacminin doku hacmine (BV/TV) oranı değerlendirildiğinde, soket grubunda gözlenen oran $0,2863 \pm 0,127$ olarak bulunurken, bu oran onlay greft grubunda ise $0,2513 \pm 0,05$ olarak gözlenmiştir. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kompozit greft materyalinin, soket içerisinde daha başarılı sonuç vermesinin nedenlerinden birisi greft materyalinin soket içerisinde daha stabil kalabilmesi, onlay kompozit greft materyalinin ise yumuşak dokuların basıncı nedeniyle hacim kaybına uğramasıdır. Asıl önemli etken ise vaskülarizasyonun onlay greftler için daha az olmasıdır ki bu da daha fazla rezorbsiyona uğramasına neden olmaktadır. Kemik implant kontak oranları karşılaştırıldığında ise soket grubunda $\% 44,238 \pm 7,549$, onlay greft grubu ise $\% 50,45 \pm 4,592$ lik oranlar tespit edilmiştir. Ancak bu oranlar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kemik implant kontak oranı soket grubunda daha düşük gözlenmiş olup bunun altında yatan nedenin ise, bazı örneklerde kansellöz kemiğin geniş trabeküler yapısından kaynaklı olarak implantların yeterli stabilizasyon sağlayamaması olduğu düşünülmektedir. Literatürde kompozit greft materyalinin soket içerisinde kullanımı ile elde edilen sonuçlar çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.^{12,92,160}

Mate-Sanchez de Val ve ark.¹² 2014 yılında yayınladıkları çalışmalarında, üç farklı içerik oranlarına sahip HA-TCP/Col poröz greft materyallerinin Yeni Zelanda tavşanı üzerinde, kemik onarım kapasiteleri ve osteoindüktif özellikleri açısından test etmişlerdir. Materyallerin ağırlıkça içerik oranları, sırasıyla (HA-TCP/Col) % 40/30/30, 50/20/30 ve 60/20/20'dir. Tavşan kalvariyal kemiğinde oluşturulan 2 mm derinlik ve 6 mm çapa sahip defekt alanlarına üretilen greft materyalleri yerleştirilmiştir. 60 günlük takip süresi sonrasında hayvanlar sakrifiye edilip örnekler incelenmiştir. Örneklerin hiçbirisi defekt alanını kemik dokusuyla tamamen dolduramamıştır ancak, tüm örneklerde kemik greft materyali çevresinde örgü kemik oluşumu gözlemlenmiştir. %40/30/30 oranlarında greft kullanılan grupta greft hacmi, çevresinde ve greft içerisinde kemik oluşumuyla birlikte progresif olarak azalmış, ve bu durum 60 gün sonunda korteksin neredeyse kapanmasına yol açmıştır. %60/20/20 oranına sahip grupta ise greft rezorbsiyonu ve korteks kapanması en az seviyede gözlemlenmiştir. Histomorfometrik olarak, kemik implant kontağı, defekt kapanması ve yeni kemi hacmi en yüksek oranlarda %40/30/30 grubunda gözlenirken, en düşük oranlar ise %60/20/20 oranlarda üretilen greft grubunda gözlenmiştir. Bunun nedeni kollajen içerik oranının fazla olmasıdır. İçerikteki kollajen rezorbsiyona uğrayarak yeni kemik oluşumuna izin vermektedir. Yapılan SEM incelemesinde, tüm gruplarda greft materyaline hücre tutunması ve greft materyali ile eski kemik arasında bir ara yüz bağlantısı tespit edilmiş, yapısal ve düzenli bir hücre büyümesi gözlenmiştir. SEM ve EDX analizi, ara yüz bölgesindeki en yüksek kalsiyum iyon oranının, hızlı iyon değişimine bağlı olarak %40/30/30 oranına sahip grupta olduğunu göstermiştir. Rezorbsiyona bağlı olarak ortamda bulunan yüksek Ca oranı yüksek kemik oluşumu ile sonuçlanmıştır. Ramirez-Fernandez ve ark. orta derecede yüksek hücre dışı Ca^{2+} nın osteoblastlar için kemotaktik ve proliferatif bir sinyal olduğunu ve osteoblast farklılaşmasını stimule ettiğini göstermişlerdir.¹⁷³ Çalışmada kullanılan tüm greft materyalleri iyi bir biyouyumluluk, yeterli bir mekanik dayanıklılık göstermiş ve defekt alanında herhangi bir enflamatuar reaksiyona neden olmamıştır. Farklı endikasyonlar için farklı oranlara sahip greft materyallerinin başarıyla uygulanabileceği ortaya konmuştur.

Ho ve ark.¹⁶⁰ 2016 yılında yayınladıkları hayvan çalışmasında, ürettikleri HA-TCP/Col kompozit greftin köpek çekim soketinde kullanımın yeni kemik oluşumuna etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, HA-TCP/Col kompozit greft grubu, sığır

kaynaklı ksenogreft/kollajen grubu ve sadece kollajen grubu ve boş soket olmak üzere dört ayrı grup karşılaştırılmıştır. (Kullanılan HA-TCP/Col kompozit greftinin ağırlıkça oranı HA-TCP/Col % 70/30'dur. Bifazik yapıda ise HA/ TCP oranı %60/40 dır.) Her bir köpeğin sağ ve sol olmak üzere mandibular birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü premolar dişleri çekilmiştir. Boş soketlere sırası ile kollajen, Ksenogreft/Col, HA-TCP/Col greft leri yerleştirilmiş ve son soketler boş bırakılmıştır. İşlem öncesi ve 1, 2, 4, 8 haftalık iyileşme dönemlerinde alveolar boyuttaki değişimleri gözlemlemek amacıyla modeller elde edilmiştir. 1, 2, 4, ve 8. haftalarda hayvanlar sakrifiye edilmiştir. 8. hafta sonunda alveolar krette en az horizontal kayıp HA-TCP/Col grubunda gözlenmiş, bu grubu ksenogreft/Col grubu takip etmiştir. Histolojik incelemede, rezorbsiyona uğrayan greft materyallerinin etrafında iyi organize olan trabeküler kemik yapıları izlenmiştir. HA-TCP/Col grubunda ise neredeyse matür kemiğe benzeyen, daha az hücreli, daha fazla mineralize, lameller kemiğe daha iyi organize olan bir kemik yapısı gözlenmiştir. 8 hafta sonunda en yüksek yeni kemik oluşum oranı da 56.10 ± 4.41 'lik oranla HA-TCP/Col grubunda gözlenmiştir. Bu grefti ise 42.68 ± 7.46 ile ksenogreft/Col grubu, 40.43 ± 3.26 ile kontrol grubu ve 36.94 ± 8.68 oranıyla sadece kollajen yerleştirilen grup takip etmiştir. Çalışma, HA-TCP/Col greft materyalinin yapısal ve fonksiyonel olarak soket korumada kullanılabilecek başarılı bir greft materyali olduğunu ortaya koymuştur.

Mate-Sanchez de Val ve ark.⁹² 2015 yılında yayınladıkları bir çalışmada ise ağırlıkça farklı oranlarda ürettikleri HA-TCP/Col greft materyallerini tavşan tibiası üzerinde oluşturdıkları defekt alanlarına uygulamış, 15, 30 ve 60, günlerdeki in vivo davranışını incelemek amacıyla histolojik, histomorfometrik, SEM ve radyolojik analizlerini yapmışlardır. Birinci grup ağırlıkça %40/30/30 , ikinci grup % 50/20/30 ve üçüncü grup %60/20/20 oranlarında karışımlardan hazırlanmıştır. Toplam 15 tavşanın her bir tibiasına 2'şer adet 6 mm çap, 2 mm derinliğe sahip defekt alanları oluşturulmuştur. Randomize olarak her bir grup için 15 örnek sayısı oluşturulmuş, 4. bir grup olarak ise 15 adet defekt alanı boş bırakılmıştır. 15, 30 ve 60 günlük süreler sonunda en iyi kemik implant kontağına sahip grup ilk grup (40/30/30) olarak gözlemlenmiştir. Bunu ikinci ve üçüncü gruplar sırası ile takip etmiştir. Yeni kemik oluşum hacmi ve greft rezorbsiyon miktarında da aynı sonuçlar gözlenmiştir. Materyallerin fiziksel özellikleri incelendiğinde, içerikteki kollajenin oranının %20 den

% 30'a yükseltildiği 2. ve 1. grupta, porözite sırasıyla %4 ve % 9'luk bir artış göstermiştir. İnsan kortikal kemiği, bölgesel olarak değişmekle birlikte, %5-12 oranında değişen nano-makro boyutlarda birbiriyle iyi derecede bağlantılı gözenekler içermektedir. Mate-Sanchez de Val ve ark.'ın yaptıkları bu çalışmada ise kullanılan greft materyalleri %29-32 oranında yüksek bağlantılı poröziteye sahiptirler. Gözenekler arasındaki bu yüksek bağlantı oranının kemik oluşumunda önemli etkisi olduğuna inanılmaktadır. Gözenekler arası bağlantı sayesinde, greft materyaline doğru sıvı akümüasyonu, anjiyogeneze, hücre migrasyonu ve proliferasyonu gerçekleşir. Yapılan çalışmalar vaskülarizasyon, kemik oluşumu ve penetrasyonu için, gözenek çapından çok gözenekler arası bağlantı derecesinin etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Kemik iyileşmesi ya da kemik oluşumu sağlanabilmesi için hücre canlılığının sağlanabilmesi mutlak gerekliliktir, bu ise greft materyalinin üç boyutlu yapısı içerisine oksijen ve besin maddelerinin taşınması ile sağlanır.¹⁷⁴ Oksijen ve besin maddesi taşınması ise yeni oluşan damarlar sayesinde (anjiyogeneze) gerçekleşecektir. Yapılan bazı çalışmalar 400 µm ve üzerindeki gözenek çapına sahip greft materyallerinde damarlanmanın daha iyi gerçekleştirdiğini ortaya koymaktadır.¹⁷⁴ Aynı şekilde hücre göçü ve çoğalması da daha büyük gözenekli greft materyallerinde daha fazla izlenmiştir. Literatürde besin difüzyonu ve osteonların integrasyonu için minimum gözenek çapının 100 µm olması gerektiği bildirilmiştir.^{175,176} Bunlarla beraber iyi bir osteogeneze için, üç boyutlu greft materyalinin çapının 300 µm den büyük olması gerektiği bildirilmiştir.¹⁷⁷ İyi bir damarlanma ve hücre göçü için ise gözeneklilik oranının % 90 seviyesinde olması gerektiği bildirilmiştir.¹⁷⁸ Ürettiğimiz greft materyali SEM ile incelenmiş, üç boyutlu yapının değişen çaplarda ve birbiriyle bağlantı halindeki gözeneklerden oluştuğu, ve bu gözenekler içerisine bifazik seramik partiküllerinin yerleştiği tespit edilmiştir (Şekil 4.9, Şekil 4.10). Bu üç boyutlu gözenekli yapı, damarlanma ve hücre göçüne izin vererek kemik rejenerasyonuna önemli katkı sağlamıştır. Dikkat edilmesi gereken husus ise her ne kadar gözenek çapı ve gözeneklilik oranının artması kemik oluşumunu arttırsa da, greftin mekanik özelliklerini zayıflatmaktadır. Bu nedenle greft materyali üretilirken bu noktada bir denge sağlanması gerekmektedir.

Üç boyutlu kompozit greft üretiminde önemli aşamalardan birisi de kollajen fiberler arasında çapraz bağlantı oluşma aşamasıdır. Çapraz bağlama, gerilme ve diğer

fiziksel özelliklerin kontrolünde çok önemlidir. Kollajen çapraz bağlantı işlemi için fiziksel ya da kimyasal yöntemler uygulanabilmektedir.^{179,180} Fiziksel yöntemler ultraviyole (UV) ve dehidrotermal (DHT) çapraz bağlama olarak sıralanırken, kimyasal olarak kullanılan başlıca ajanlar; gluteraldehit (GTA), dimetil süperimide (DMS), ditiyobispropiyonimidat (DTBP) ve açıl azid dir. Charulatha,V. ve ark¹⁸⁰, 2002 yılında yayınlanan çalışmalarında, farklı çapraz bağlama ajanlarının kollajen membranın fiziksel özellikleri üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmada gluteraldehit, dimetil süperimide, ditiyobispropiyonimidat, açıl azid ve düşük dozda gluteraldehit-DMS karışımı karşılaştırılmıştır. Oluşan çapraz bağlantı sayıları incelendiğinde en fazla çapraz bağlantı sayısı gluteraldehit (GTA) grubunda izlenirken, en az çapraz bağlantı ise dimetil süperimide (DMS) grubunda oluşmuştur. Ditiyobispropiyonimidat (DTBP) ise çapraz bağlarda oluşturduğu disulfit bağları nedeniyle DMS den daha kuvvetli bir çapraz bağlayıcı ajan olarak gözlemlenmiştir. Kırılma enerjisi en düşük açıl azid grubunda, en yüksek ise GTA grubunda ölçülmüştür. Gerilme dayanımı GTA grubunda en yüksek ölçülürken, açıl azid grubunda en düşüktür. GTA, DTBP ve açıl azid in kollajenaz karşısında çözünme dayanımları eşit gözlenirken, en düşük ise DMS grubunda gözlenmiştir. Bununla birlikte çapraz bağlanma sonrasında esneklikler karşılaştırıldığında en esnek yapı DMS kullanılan örnekte gözlenmiştir. Sonuçlar en kuvvetli çapraz bağlama ajanının GTA olduğunu ortaya koymaktadır. GTA kollajen için en yaygın kullanılan ve en güçlü çapraz bağlama ajanıdır.¹⁸¹ Ancak, gluteraldehitin sitotoksik yapısı kullanımını sınırlandırmaktadır.¹⁸² Literatürde DMS nin ise gluteraldehite göre daha az sitotoksik bir ajan olduğu bildirilmiştir.¹⁸³ Yaptığımız çalışmada da özellikle GTA nın sitotoksik özellik göstermesi nedeniyle DMS tercih edilmiştir. DMS kullanılmasının bir diğer nedeni ise, üretilen greft materyalinin esnek olmasının istenmesidir. Zira implant etrafında kullanılacak olan greft materyalini, implantın yerleştirilmesi esnasında kırılmaması için belirli oranda esneklik göstermesi gerekmektedir. DMS tercih edilmesinin bir diğer nedeni ise DMS uygulanan materyalin yeni kemik oluşumu sırasında rezorbsiyona izin vererek yerini yeni kemik dokusunun almasını sağlayacak olmasıdır.¹⁸²

6. SONUÇLAR

- Kompozit greft materyalinin implant çevresinde onlay olarak kullanılması yeni kemik oluşumuna katkı sağlamıştır.
- Aynı şekilde soket içersinde de kullanıldığında kompozit greft materyali kemik oluşumu açısından başarılı sonuçlar ortaya koymuştur.
- Bununla birlikte otojen ring greft altın standart olduğunu bu çalışmada da göstermiş ve en başarılı sonuçlar otojen ring greft materyalinde elde edilmiştir.
- Çalışmamızdaki sonuçları daha sağlıklı değerlendirebilmek amacıyla çalışmaya farklı grupların eklenme ihtiyacı mevcuttur.
- Sonuçlar göstermektedir ki, üretilen kompozit greft materyalinin mekanik özelliklerinde gelişim kaydedildiği takdirde onlay greftlemede otojen ring grefte iyi bir alternatif olma potansiyeli taşımaktadır.
- Literatürde kompozit greft materyalinin onlay ve implant çevresinde kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakta olup, bu alanda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brånemark PI, Breine U, Adell R, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses: I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1969;3(2):81-100. doi:10.3109/02844316909036699
2. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*. 1977;16:1-132. doi:10.1007/s11064-007-9532-5
3. Schroeder A, Pohler O SF. Tissue reaction to an implant of a titanium hollow cylinder with a titanium surface spray layer. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*. 1976;86(7):713-727.
4. Titsinides S, Agrogiannis G, Karatzas T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Japanese Dental Science Review*. 2018;26-32.
5. Jensen O, Pikos MA, Simion M, Vercellotti T. Bone Grafting Strategies for Vertical Alveolar Augmentation. In: Miloro M, ed. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery 2d Ed*. ; 2004:223-234.
6. Fukuda M, Takahashi T, Yamaguchi T. Bone grafting technique to increase interdental alveolar bone height for placement of an implant. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000;38:16-18.
7. Giesenhagen B, Martin N, Donkiewicz P, et al. Vertical bone augmentation in a single-tooth gap with an allogenic bone ring: Clinical considerations. *J Esthet Restor Dent*. 2018;Aug:1-4.
8. Sheikh Z, Sima C, Glogauer M. Bone replacement materials and techniques used for achieving vertical alveolar bone augmentation. *Materials (Basel)*. 2015;8:2953-2993.
9. Rogers GF, Greene AK. Autogenous bone graft: Basic science and clinical implications. *J Craniofac Surg*. 2012;23:323-327.
10. Deschamps IS, Magrin GL, Magini RS, Fredel MC, Benfatti CAM, Souza JCM. On the synthesis and characterization of β -tricalcium phosphate scaffolds coated with collagen or poly (D, L-lactic acid) for alveolar bone augmentation. *Eur J Dent*. 2017;11(4):496-502.
11. Venkatesan J, Kim SK. Nano-hydroxyapatite composite biomaterials for bone tissue engineering - A review. *J Biomed Nanotechnol*. 2014:3124-3140.
12. Maté-Sánchez De Val JE, Mazón P, Guirado JLC, et al. Comparison of three hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate/collagen ceramic scaffolds: An in vivo study. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2014;102(4):1037-1046.
13. Bosshardt DD, Schenk RK. Biologic Basis of Bone Regeneration. In: Buser D, ed. *20 Years of Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry*. Second. ; 2009:15-43.
14. Sandor GKB, Lindholm TC CC. Bone Regeneration of the Cranio- maxillofacial and Dento-alveolar Skeletons in the Framework of Tissue Engineering. In: *Topics in Tissue Engineering*. ; 2003:1-46.
15. Lindhe J. No Title. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4th ed. ; 2003:866-896.
16. Marks SJ, Popoff S. The regulation of development, structure, and function in skeleton. *Am J Anat*. 1988;183:1-44.

17. Qiu S, Rao DS, Palnitkar S PA. Relationships between osteocyte density and bone formation rate in human cancellous bone. *Bone*. 2002;31:709-711.
18. Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurg Focus*. 2001;10:1-4. doi:10.3171/foc.2001.10.4.2
19. Horton W A. The biology of bone growth. *Growth Genet Horm*. 1990;6(2):1-3.
20. Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS MM. Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(1):46-62.
21. Babbush CA. Bone: present and future. In: *Dental Implants The Art and Science*. ; 2001:59-84.
22. Bianco P. Structure and mineralization of bone. In: Bonucci E, ed. *Calcification in Biological Systems*. ; 1992:243-268.
23. Robey PG, Fedarko NS, Hefferan TE, et al. Structure and molecular regulation of bone matrix proteins. *J Bone Miner Res*. 1993;8:483-7.
24. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: What can we learn? *Periodontol 2000*. 2015;68:122-134.
25. Sculean A, Stavropoulos A, Bosshardt DD. Self-regenerative capacity of intraoral bone defects. *J Clin Periodontol*. 2019.
26. Lindhe J, Cecchinato D, Bressan EA, Toia M, Araújo MG, Liljenberg B. The alveolar process of the edentulous maxilla in periodontitis and non-periodontitis subjects. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(1):5-11.
27. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, T. K. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restor Dent*. 2003;23:313-323.
28. Hernandez-Alfaro F. Biology of Bone Grafting. In: *Bone Grafting in Oral Implantology*. ; 2006:9-15.
29. Stevens MR, Emam HA. Dental Implant Prosthetic Rehabilitation: Allogeneic Grafting/Bone Graft Substitutes in Implant Dentistry No Title. In: Bagheri SC, ed. *Current Therapy In Oral and Maxillofacial Surgery*. ; 2012:157-162.
30. Şimşek A, Çakmak G, Cila E. Kemik Greftleri ve Kemik Greftlerinin Yerini Tutabilecek Maddeler. *Türk Ortop ve Travmatoloji Birliği Derneği Derg*. 2004;3-4.
31. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*. 2001;10:96-101.
32. Axhausen W. The osteogenetic phases of regeneration of bone; a historial and experimental study. *J Bone Jt Surg*. 1956;38:593-601.
33. Marx RE. Bone and bone graft healing. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2007;19:455-466.
34. Kumar P, Vinitha B, Fathima G. Bone grafts in dentistry. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013;5:123-127.
35. Baldini N, Sanctis M De FM. Deproteinized bovine bone in periodontal and implant surgery. *Dent Mater*. 2010;27(1):61-70.

36. Emam HA, Stevens MR. Concepts in Bone Reconstruction for Implant Rehabilitation. In: Motamedi MHK, ed. *A Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery*. ; 2013:617-640.
37. Misch C, Dietsh F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent*. 1993;2:158-167.
38. Myeroff C, Archdeacon M. Autogenous bone graft: donor sites and techniques. *J Bone Jt Surg Am*. 2011;93(23):2227-2236.
39. Younger E, Chapman M. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma*. 1989;3(3):192-195.
40. Finkemeier CG. Bone-Grafting and Bone-Graft Substitutes. *J Bone Jt Surgery-American Vol*. 2002;84(3):454-464.
41. Gazdag A, Lane J, Glaser D, Forster R. Alternatives to Autogenous Bone Graft: Efficacy and Indications. *J Am Acad Orthop Surg*. 1995;3(1):1-8.
42. Sen M, Miclau T. Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions? *Injury*. 2007;38:75-80.
43. Khan S, Cammisa FJ, Sandhu H, Diwan A, Girardi F, Lane J. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005;13(1):77-86.
44. Sandor G, Lam D k., Ylikontiola LP, Kainulainen VT, Oikarinen KS, Clokie CML. Autogenous Bone Harvesting Techniques. In: Andersson L, Kahnberg K-E, Pogrel MA, eds. *Oral and Maksillofacial Surgery*. ; 2010:383-401.
45. Dinopoulos H, Dimitriou R, Giannoudis P V. Retraction notice to Bone graft substitutes: What are the options? [The Surgeon 10 (2012) 230-239]. *Surgeon*. 2013.
46. Dahlin C. Optimal Implant Placement in the Esthetic Zone by the Use of Guided Bone Regeneration. In: Andersson L, Kahnberg K-E, Pogrel MA, eds. *Oral and Maksillofacial Surgery*. ; 2010:357-365.
47. van den Bogaerde J, White D. Xenogeneic transplantation. *Br Med Bull*. 1997;53(4):904-920.
48. Nasr H, Aichelmann-Reidy M, Yukna R. Bone and bone substitutes. *Periodontol 2000*. 1999;Feb(19):74-86.
49. Smiler D, Holmes R. Sinus lift procedure using porous hydroxyapatite: a preliminary clinical report. *J Oral Implant*. 1987;13(2):239-253.
50. Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: From ceramics to calcium phosphate cements. *Injury*. 2000.
51. Hollinger JO, Brekke J, Gruskin E, Lee D. Role of bone substitutes. *Clin Orthop Relat Res*. 1996.
52. Hak DJ. The use of osteoconductive bone graft substitutes in orthopaedic trauma. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007:525-536.
53. Costantino PD, Hiltzih DH, Sen C, et al. Sphenoethmoid cerebrospinal fluid leak repair with hydroxyapatite cement. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2001;127:588-593.
54. Zimmermann G, Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. *Injury*. 2011;42:16-21. doi:10.1016/j.injury.2011.06.199

55. Götz W, Papageorgiou SN. Molecular, cellular and pharmaceutical aspects of synthetic hydroxyapatite bone substitutes for oral and maxillofacial grafting. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(1):95-106. doi:10.2174/1389201017666161202103218
56. He LH, Standard OC, Huang TTY, Latella BA, Swain M V. Mechanical behaviour of porous hydroxyapatite. *Acta Biomater*. 2008;4(3):577-586. doi:10.1016/j.actbio.2007.11.002
57. Wenisch S, Stahl JP, Horas U, et al. In vivo mechanisms of hydroxyapatite ceramic degradation by osteoclasts: Fine structural microscopy. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2003;67:713-718. doi:10.1002/jbm.a.10091
58. Bignon a, Chouteau J, Chevalier J, et al. Effect of micro- and macroporosity of bone substitutes on their mechanic\ al properties and cellular response. *J Mater Sci - Mater Med*. 2003;14(12):1089-1097.
59. Torres J, Tamimi F, Alkhraisat M, Prados-Frutos JC, Lopez-Cabarcos E. Bone substitutes. In: Turkyılmaz I, ed. *Implant Dentistry - the Most Promising Discipline of Dentistry*. ; 2011:4-108.
60. Gaasbeek RDA, Toonen HG, Van Heerwaarden RJ, Buma P. Mechanism of bone incorporation of β -TCP bone substitute in open wedge tibial osteotomy in patients. *Biomaterials*. 2005;26:6713-6719.
61. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Inj Int J Care Inj*. 2005;36:20-27.
62. Horch HH, Sader R, Pautke C, Neff A, Deppe H, Kolk A. Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb®) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35(8):708-713.
63. Daculsi G, Legeros RZ, Nery E, Lynch K, Kerebel B. Transformation of biphasic calcium phosphate ceramics in vivo: Ultrastructural and physicochemical characterization. *J Biomed Mater Res*. 1989;23(8):883-894.
64. Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J Tissue Eng*. 2018;9:1-18.
65. Saikia KC, Bhattacharya TD, Bhuyan SK, Talukdar DJ, Saikia SP, Jitesh P. Calcium phosphate ceramics as bone graft substitutes in filling bone tumor defects. *Indian J Orthop*. 2008;42(2):169-172.
66. Galois L, Mainard D. Bone ingrowth into two porous ceramics with different pore sizes: an experimental study. *Acta Orthop Belg*. 2004;70:598-603.
67. Hench LL, Paschall HA. Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic materials to bone and muscle. *J Biomed Mater Res*. 1973;7:25-42.
68. Valimaki V V, Aro HT. Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. *Scand J Surg*. 2006;95:95-102.
69. Neo M, Nakamura T, Ohtsuki C, Kokubo T, Yamamuro T. Ultrastructural study of the A-W GC-bone interface after long-term implantation in rat and human bone. *J Biomed Mater Res*. 1994;28:365-372.
70. De Aza PN, Luklinska ZB, Santos C, Guitian F, De Aza S. Mechanism of bone-like formation on a bioactive implant in vivo. *Biomaterials*. 2003;24:1437-1445.

71. Krishnan V, Lakshmi T. Bioglass: A novel biocompatible innovation. *J Adv Pharm Technol Res.* 2013;4(2):78-83.
72. Maquet V, Jerome R. Design of Macroporous Biodegradable Polymer Scaffolds for Cell Transplantation. *Mater Sci Forum.* 1997;250:15-42.
73. Liu X, Ma PX. Polymeric scaffolds for bone tissue engineering. *Ann Biomed Eng.* 2004;32:477-486.
74. Hollinger JO, Battistone GC. Biodegradable bone repair materials. Synthetic polymers and ceramics. *Clin Orthop Relat Res.* 1986:290-305.
75. Ishaug SL, Crane GM, Miller MJ, Yasko AW, Yaszemski MJ, Mikos AG. Bone formation by three-dimensional stromal osteoblast culture in biodegradable polymer scaffolds. *J Biomed Mater Res.* 1997;36:17-28.
76. Zhao F, Yin YJ, Lu WW, et al. Preparation and histological evaluation of biomimetic three-dimensional hydroxyapatite/chitosan-gelatin network composite scaffolds. *Biomaterials.* 2002;23(15):3227-3234.
77. Kong L, Gao Y, Cao W, Gong Y, Zhao N, Zhang X. Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite/chitosan composite scaffolds. *J Biomed Mater Res A.* 2005;75:275-282.
78. Li C, Vepari C, Jin HJ, Kim HJ, Kaplan DL. Electrospun silk-BMP-2 scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2006;27(16):3115-3124.
79. Kim UJ, Park J, Kim HJ, Wada M, Kaplan D. Three-dimensional aqueous-derived biomaterial scaffolds from silk fibroin. *Biomaterials.* 2005;26(15):2775-2785.
80. Kuberka M, Von Heimburg D, Schoof H, Heschel I, Rau G. Magnification of the pore size in biodegradable collagen sponges. *Int J Artif Organs.* 2002;25:67-73.
81. Mizuno M, Shindo M, Kobayashi D, Tsuruga E, Amemiya A, Kuboki Y. Osteogenesis by bone marrow stromal cells maintained on type I collagen matrix gels in vivo. *Bone.* 1997. doi:10.1016/S8756-3282(96)00349-3
82. Ma L, Gao C, Mao Z, Zhou J, Shen J. Enhanced biological stability of collagen porous scaffolds by using amino acids as novel cross-linking bridges. *Biomaterials.* 2004;25(25):2997-3004.
83. Xie J, Baumann MJ, McCabe LR. Osteoblasts respond to hydroxyapatite surfaces with immediate changes in gene expression. *J Biomed Mater Res - Part A.* 2004;71:108-117.
84. Wahl DA, Czernuszka JT. Collagen-hydroxyapatite composites for hard tissue repair. *Eur Cells Mater.* 2006:43-46.
85. Scabbia A, Trombelli L. A comparative study on the use of a HA/collagen/chondroitin sulphate biomaterial (Biostite®) and a bovine-derived HA xenograft (Bio-Oss®) in the treatment of deep intra-osseous defects. *J Clin Periodontol.* 2004;31:348-355.
86. Johnson KD, Frierson KE, Keller TS, et al. Porous ceramics as bone graft substitutes in long bone defects: A biomechanical, histological, and radiographic analysis. *J Orthop Res.* 1996;14:351-369.
87. Wang X, Grogan SP, Rieser F, et al. Tissue engineering of biphasic cartilage constructs using various biodegradable scaffolds: An in vitro study. *Biomaterials.* 2004;25:3681-3685.

88. Gauthier O, Bouler JM, Aguado E, Legeros RZ, Pilet P, Daculsi G. Elaboration conditions influence physicochemical properties and in vivo bioactivity of macroporous biphasic calcium phosphate ceramics. *J Mater Sci Mater Med*. 1999;10:199-204.
89. Rivera-Muñoz E, Díaz JR, Rogelio Rodríguez J, Brostow W, Castaño VM. Hydroxyapatite spheres with controlled porosity for eye ball prosthesis: Processing and characterization. *J Mater Sci Mater Med*. 2001;12:305-311.
90. Dorozhkin S. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*. 2010;31:1465-1485.
91. Macmillan AK, Lamberti F V., Moulton JN, Geilich BM, Webster TJ. Similar healthy osteoclast and osteoblast activity on nanocrystalline hydroxyapatite and nanoparticles of tri-calcium phosphate compared to natural bone. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:5627-5637.
92. Mate Sanchez de Val JE, Calvo Guirado JL, Ramirez Fernandez MP, Delgado Ruiz RA, Mazon P, De Aza PN. In vivo behavior of hydroxyapatite/beta-TCP/collagen scaffold in animal model. Histological, histomorphometrical, radiological, and SEM analysis at 15, 30, and 60 days. *Clin Oral Implants Res*. 2015.
93. Li X, Huang Y, Zheng L, et al. Effect of substrate stiffness on the functions of rat bone marrow and adipose tissue derived mesenchymal stem cells in vitro. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2014;102(4):1092-1101.
94. Twardowski T, Fertala A, Orgel J, San Antonio J. Type I Collagen and Collagen Mimetics as Angiogenesis Promoting Superpolymers. *Curr Pharm Des*. 2007;13(35):3608-3621.
95. Lee H-R, Kim H-J, Ko J-S, et al. Comparative Characteristics of Porous Bioceramics for an Osteogenic Response In Vitro and In Vivo. *PLoS One*. 2013;8(12).
96. Patino MG, Neiders ME, Andreana S, Noble B, Cohen RE. Collagen as an Implantable Material in Medicine and Dentistry. *J Oral Implantol*. 2002;100(12):3304-3313.
97. Carson JS, Bostrom MPG. Synthetic bone scaffolds and fracture repair. *Injury*. 2007;38:33-37.
98. Draenert FG, Kämmerer PW, Palarie V, Wagner W. Vertical Bone Augmentation with Simultaneous Dental Implantation Using Crestal Biomaterial Rings: A Rabbit Animal Study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012;14:169-174.
99. Stevens MR, Emam HA, Alaily MEL, Sharawy M. Implant Bone Rings. One-Stage Three-Dimensional Bone Transplant Technique: A Case Report. *J Oral Implantol*. 2010;36:69-74.
100. Haga-Tsujimura M, Nakahara K, Kobayashi E, Igarashi K, Schaller B, Saulacic N. Single-staged implant placement using bone ring technique with and without membrane placement: An experimental study in the Beagle dog. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29:263-276.
101. Javed A, Chen H, Ghorri FY. Genetic and transcriptional control of bone formation. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2010;22(3):283-293.
102. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997;9(1):13-29.
103. von Arx T, Broggini N, Jensen SS, Bornstein MM, Schenk RK, Buser D. Membrane durability and tissue response of different bioresorbable barrier membranes: a histologic study in the rabbit calvarium. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;20:843-853.

104. Hutmacher D, Hürzeler MB, Schliephake H. A Review of Material Properties of Biodegradable and Bioresorbable Polymers and Devices for GTR and GBR Applications. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996;11:667-678.
105. Simion M, Maglione M, Iamoni F, Scarano A, Piattelli A, Salvato A. Bacterial penetration through Resolut resorbable membrane in vitro. An histological and scanning electron microscopic study. *Clin Oral Implants Res*. 1997;8:23-31.
106. Bunyaratavej P, Wang H. Collagen membranes: a review. *J Periodontol*. 2001;72(2):215-229.
107. Postlethwaite a E, Seyer JM, Kang a H. Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978;75:871-875.
108. Locci P, Calvitti M, Belcastro S, et al. Phenotype expression of gingival fibroblasts cultured on membranes used in guided tissue regeneration. *J Periodontol*. 1997;68:857-863.
109. Schlegel AK, Möhler H, Busch F, Mehl A. Preclinical and clinical studies of a collagen membrane (Bio-Gide®). *Biomaterials*. 1997;18:535-538.
110. Rothamel D, Schwarz F, Sculean A, Herten M, Scherbaum W, Becker J. Biocompatibility of various collagen membranes in cultures of human PDL fibroblasts and human osteoblast-like cells. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15:443-449.
111. Pitaru S, Tal H, Soldinger M, Noff M. Collagen membranes prevent apical migration of epithelium and support new connective tissue attachment during periodontal wound healing in dogs. *J Periodontol Res*. 1989;24:247-253.
112. Minabe M, Kodama T, Hori T, Watanabe Y. Effects of atelocollagen on the wound healing reaction following palatal gingivectomy in rats. *J Periodontol Res*. 1989;24:178-185.
113. Quteish D, Dolby AE. The use of irradiated-crosslinked human collagen membrane in guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*. 1992;24:476-484.
114. Murphy K. Postoperative healing complications associated with Gore-Tex Periodontal Material. Part II. Effect of complications on regeneration. *Int J Periodontics Restor Dent*. 1995;15(6):548-561.
115. Machtei EE. The Effect of Membrane Exposure on the Outcome of Regenerative Procedures in Humans: A Meta-Analysis. *J Periodontol*. 2001;72(4):512-516.
116. Montazem A, Valauri D V., St-Hilaire H, Buchbinder D. The mandibular symphysis as a donor site in maxillofacial bone grafting: A quantitative anatomic study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;58:1368-1371.
117. Misch CM. Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997;12:767-776.
118. Felice P, Marchetti C, Iezzi G, et al. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional bloc grafts: Bone from the iliac crest vs. bovine anorganic bone. Clinical and histological results up to one year after loading from a randomized-controlled clinical tria. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20:1386-1393.
119. Block MS, Haggerty CJ. Interpositional Osteotomy for Posterior Mandible Ridge Augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:31-39.
120. Zaffe D, Bertoldi C, Palumbo C, Consolo U. Morphofunctional and clinical study on mandibular alveolar distraction osteogenesis. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(5):550-557.

121. Chin M, Toth B a. Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery using internal devices: review of five cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54(1):45-53.
122. Ilizarov G. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;238:249-281.
123. Ilizarov G. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;239:263-285.
124. Rachmiel A, Shilo D, Aizenbud D, Emodi O. Vertical Alveolar Distraction Osteogenesis of the Atrophic Posterior Mandible Before Dental Implant Insertion. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75:1164-1175.
125. McAllister BS, Gaffaney TE. Distraction osteogenesis for vertical bone augmentation prior to oral implant reconstruction. *Periodontol 2000.* 2003;54-66.
126. Saulačić N, Somosa Martín M, de los Angeles Leon Camacho M, García García A. Complications in Alveolar Distraction Osteogenesis: A Clinical Investigation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(2):267-274.
127. Perdijk FBT, Meijer GJ, Strijen PJ va., Koole R. Complications in alveolar distraction osteogenesis of the atrophic mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(10):916-921.
128. Misch CE, Dietsh F. Autogenous bone grafts for endosteal implants--indications and failures. *Int J Oral Implantol.* 1991;8:13-20.
129. Mazock JB, Schow SR, Triplett RG. Posterior Iliac Crest Bone Harvest: Review of Technique, Complications, and Use of an Epidural Catheter for Postoperative Pain Control. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1497-1503.
130. Hernandez-Alfaro F. Iliac crest. In: *Bone Grafting in Oral Implantology.* ; 2006:165-207.
131. Tatum H. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am.* 1986;30:207-229.
132. Kahnberg K-E. Implant Rehabilitation in the Posterior Maxilla Using Autogenous Bone Material. In: *Oral and Maxillofacial Surgery.* ; :415-424.
133. Jelusic D, Zirk ML, Fienitz T, Plancak D, Puhar I, Rothamel D. Monophasic β -TCP vs. biphasic HA/ β -TCP in two-stage sinus floor augmentation procedures – a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Impl Res.* 2017;28:175-183.
134. Giraddi GB, Saifi AM. Bone Ring Augmentation Around Immediate Implants: A Clinical and Radiographic Study. *Ann Maxillofac Surg.* 2017;7(1):92-97.
135. Donath K, Breuner G. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues: The Säge-Schliff (sawing and grinding) Technique. *J Oral Pathol Med.* 1982;11(4):318-326.
136. Stübinger S, Drechsler A, Bürki A, Klein K, Kronen P, von Rechenberg B. Titanium and hydroxyapatite coating of polyetheretherketone and carbon fiber-reinforced polyetheretherketone: A pilot study in sheep. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater.* 2016;104(6):1182-1191.
137. Salis-Soglio M, Stübinger S, Sidler M, et al. A novel multi-phosphonate surface treatment of titanium dental implants: a study in sheep. *J Funct Biomater.* 2014;5:135-157.

138. Langhoff JD, Voelter K, Scharnweber D, et al. Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37:1125-1132.
139. Ravaglioli A, Krajewski A, Celotti GC, et al. Mineral evolution of bone. *Biomaterials*. 1996;17(6):617-622.
140. Benlidayi ME, Tatli U, Salimov F, Tükel HC, Yüksel O. Comparison of autogenous and allograft bone rings in surgically created vertical bone defects around implants in a sheep model. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29:1155-1162. doi:10.1111/clr.13379
141. Artzi Z, Dayan D, Alpern Y, Nemcovsky C. Vertical Ridge Augmentation Using Xenogenic Material Supported by a Configured Titanium Mesh : Clinicohistopathologic and Histochemical Study. *Int J Oral Maxillofac Implant*. 2003;18:440-446.
142. Nória CF, Ortega-Lopes R, Kluppel LE, Sá BCM De. Sandwich Osteotomies to Treat Vertical Defects of the Alveolar Ridge. *Implant Dent*. 2017;26:101-105.
143. Cordaro L, Torsello F, Accorsi Ribeiro C, Liberatore M, Mirisola di Torresanto V. Inlay-onlay grafting for three-dimensional reconstruction of the posterior atrophic maxilla with mandibular bone. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39:350-357. doi:10.1016/j.ijom.2010.02.016
144. D. R, F. S, M. H, et al. Vertical ridge augmentation using xenogenous bone blocks: a histomorphometric study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009:243-250.
145. Mohanty R, Nanda Kumar N, Ravindran C. Vertical alveolar ridge augmentation by distraction osteogenesis. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(12):43-46.
146. Chiapasco M, Gatti C, Gatti F. Immediate loading of dental implants placed in severely resorbed edentulous mandibles reconstructed with autogenous calvarial grafts. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18:13-20.
147. Rocchietta I, Simion M, Hoffmann M, Trisciuglio D, Benigni M, Dahlin C. Vertical Bone Augmentation with an Autogenous Block or Particles in Combination with Guided Bone Regeneration: A Clinical and Histological Preliminary Study in Humans. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(1):19-29.
148. Omara M, Abdelwahed N, Ahmed M, Hindy M. Simultaneous implant placement with ridge augmentation using an autogenous bone ring transplant. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45:535-544.
149. Nakahara K, Haga-Tsujimura M, Sawada K, et al. Single-staged vs. two-staged implant placement using bone ring technique in vertically deficient alveolar ridges – Part 1: histomorphometric and micro-CT analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27:1384-1391.
150. Nakahara K, Haga-Tsujimura M, Sawada K, Kobayashi E, Schaller B, Saulacic N. Single-staged vs. two-staged implant placement in vertically deficient alveolar ridges using bone ring technique - Part 2: implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28:31-38.
151. Silva FMS, Cortez ALV, Moreira RWF, Mazzonetto R. Complications of intraoral donor site for bone grafting prior to implant placement. *Implant Dent*. 2006;15:420-426. doi:10.1097/01.id.0000246225.51298.67
152. Nória CF, Ortega-Lopes R, Olate S, Duque TM, De Moraes M, Mazzonetto R. Prospective clinical assessment of morbidity after chin bone harvest. *J Craniofac Surg*. 2011;22:2195-2198. doi:10.1097/SCS.0b013e3182326f69

153. Sionkowska A, Kozłowska J. Characterization of collagen/hydroxyapatite composite sponges as a potential bone substitute. *Int J Biol Macromol*. 2010;47:483-487.
154. Kao ST, Scott DD. A Review of Bone Substitutes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2007;513-521.
155. Giannoudis P, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: An update. *Injury*. 2005;36:20-27.
156. Rh Owen G, Dard M, Larjava H. Hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate biphasic ceramics as regenerative material for the repair of complex bone defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018;106(6):2493-2512.
157. Ebrahimi M, Pripatnanont P, Monmaturapoj N, Suttapreyasri S. Fabrication and characterization of novel nano hydroxyapatite/ β - tricalcium phosphate scaffolds in three different composition ratios. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2012;100A:2260-2268. doi:10.1002/jbm.a.34160
158. Wang T, Li Q, Zhang G feng, et al. Comparative evaluation of a biomimic collagen/hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate scaffold in alveolar ridge preservation with Bio-Oss Collagen. *Front Mater Sci*. 2016;10(2):122-133.
159. Li J, Lin Z, Zheng Q, et al. Repair of rabbit radial bone defects using true bone ceramics combined with BMP-2-related peptide and type i collagen. *Mater Sci Eng C*. 2010;30:1272-1279.
160. Ho K-N, Salamanca E, Chang K-C, et al. Article A Novel HA/ -TCP-Collagen Composite Enhanced New Bone Formation for Dental Extraction Socket Preservation in Beagle Dogs. *Materials (Basel)*. 2016;9.
161. Arahira T, Todo M. Effects of proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells on compressive mechanical behavior of collagen/ β -TCP composite scaffold. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2014;39:218-230.
162. Li X, van Blitterswijk CA, Feng Q, Cui F, Watari F. The effect of calcium phosphate microstructure on bone-related cells in vitro. *Biomaterials*. 2008;29(23):3306-3316.
163. Li X, Liu H, Niu X, et al. Osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells induced by osteoinductive calcium phosphate ceramics. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2011;97(1):10-19.
164. Hoppe A, Güldal NS, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*. 2011;2757-2774.
165. Mareque S, Liñares A, Pérez J, Muñoz F, Ramos I, Blanco J. Impact of immediate loading on early soft tissue healing at two-piece implants placed in fresh extraction sockets: An experimental study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25:919-925.
166. C.M. M, O.T. J, M.A. P, J.P. M. Vertical bone augmentation using recombinant bone morphogenetic protein, mineralized bone allograft, and titanium mesh: a retrospective cone beam computed tomography study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015;30:202-207.
167. Özeç İ, Şimşek S, Benlidayı E, Kürkçü M. A histomorphometric evaluation of the effects of platelet-rich fibrin and rifamycin in combination with an allograft on bone augmentation with simultaneous implant placement in rabbit tibia. *Cumhur Dent J*. 2017;20(1):45-52.
168. Sena L, Caraballo M, Rossi A, Soares G. Synthesis and characterization of biocomposites with different hydroxyapatite–collagen ratios. *J Mater Sci Mater Med*. 2009;20:2395-2400.

169. Kim JW, Jeong IH, Lee K Il, et al. Volumetric bone regenerative efficacy of biphasic calcium phosphate-collagen composite block loaded with rhBMP-2 in vertical bone augmentation model of a rabbit calvarium. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2012;100(12):3304-3313.
170. García-Gareta E, Coathup MJ, Blunn GW. Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. *Bone*. 2015;112-121.
171. Ohba S, Sumita Y, Umebayashi M, et al. Onlay bone augmentation on mouse calvarial bone using a hydroxyapatite/collagen composite material with total blood or platelet-rich plasma. *Arch Oral Biol*. 2016;61:23-27.
172. Kikuchi M. Hydroxyapatite/collagen bone-like nanocomposite. *Biol Pharm Bull*. 2013;36:1666-1669.
173. Ramírez-Fernández MP, Calvo-Guirado JL, Delgado-Ruiz RA, Maté-Sánchez del Val JE, Negri B, Peñarrocha Diago M. Ultrastructural study by backscattered electron imaging and elemental microanalysis of biomaterial-to-bone interface and mineral degradation of bovine xenografts in maxillary sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24:523-530.
174. Bobbert FSL, Zadpoor AA. Effects of bone substitute architecture and surface properties on cell response, angiogenesis, and structure of new bone. *J Mater Chem B*. 2017:6175-6192.
175. Rouwkema J, Rivron NC, van Blitterswijk CA. Vascularization in tissue engineering. *Trends Biotechnol*. 2008:434-441. doi:10.1016/j.tibtech.2008.04.009
176. Skedros JG, Clark GC, Sorenson SM, Taylor KW, Qiu S. Analysis of the effect of osteon diameter on the potential relationship of osteocyte lacuna density and osteon wall thickness. *Anat Rec*. 2011;294:1472-1485.
177. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*. 2005:5474-5491.
178. Rezwan K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2006:3413-3431.
179. Weadock KS, Miller EJ, Keuffel EL, Dunn MG. Effect of physical crosslinking methods on collagen-fiber durability in proteolytic solutions. *J Biomed Mater Res*. 1996;32:221-226. doi:10.1002/(SICI)1097-4636(199610)32:2<221::AID-JBM11>3.0.CO;2-M
180. Charulatha V, Rajaram A. Influence of different crosslinking treatments on the physical properties of collagen membranes. *Biomaterials*. 2003;24:759-767. doi:10.1016/S0142-9612(02)00412-X
181. Van Luyn MJA, Van Wachem PB, Dijkstra PJ, Olde Damink LHH, Feijen J. Calcification of subcutaneously implanted collagens in relation to cytotoxicity, cellular interactions and crosslinking. *J Mater Sci Mater Med*. 1995;6:288-296. doi:10.1007/BF00120273
182. Charulatha V, Rajaram A. Crosslinking density and resorption of dimethyl suberimidate-treated collagen. *J Biomed Mater Res*. 1997.
183. Charulatha V, Rajaram A. Dimethyl 3,3'-dithiobispropionimidate: A novel crosslinking reagent for collagen. *J Biomed Mater Res*. 2001;54:122-128.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında İSKENDERUN' da doğdu. İlköğrenimini 2000 yılında Namık Kemal İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimini ise 2004 yılında İstiklal Makzume Anadolu Lisesi' nde tamamladı. 2004 yılında başladığı Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi' nden 2009 yılında mezun oldu. 2010-2013 yılları arasında Sağlık Bakanlığı bünyesinde diş tabibi olarak görev yaptı. 2013-2014 yılları arasında askerlik görevini Ankara Beytepe Asker Hastanesi'nde diş tabip teğmen olarak tamamladı. 2014 yılında Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitime başladı. Uzmanlık eğitim süresince Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde klinik ve akademik faaliyetlerde bulundu.