

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

YÖNLENDİRİLMİŞ KEMİK REJENERASYONUNDA
KİŞİYE ÖZEL DİJİTAL OLARAK TASARLANMIŞ
TİTANYUM MESH KULLANIMININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Muhammed Abdullah DEMİRALP

ZONGULDAK

2025

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**YÖNLENDİRİLMİŞ KEMİK REJENERASYONUNDA
KİŞİYE ÖZEL DİJİTAL OLARAK TASARLANMIŞ
TİTANYUM MESH KULLANIMININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Muhammed Abdullah DEMİRALP

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Elif Aşlı GÜLŞEN

ZONGULDAK
2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yardımlarını, bilgi ve birikimlerini esirgemeyen değerli tez danışmam hocam DR.ÖĞR. ÜYESİ ELİF ASLI GÜLŞEN ‘e uzmanlık eğitimim boyunca eğitime katkılarından ve yardımlarından dolayı değerli DOÇ. DR UĞUR GÜLŞEN’e Değerli katkılarından ve dostluklarından ötürü sevgili kıdemlilerim ve Uzm. Dt. Atakan Karaman, Uzm. Dt. Osman Cihan, Uzm. Dt. Osman Göktürk, Uzm. Dt. Nazlı Yetik, Uzm. Dt. Nurgül Tuyu, Uzm. Dt. Serdar Acar, Uzm. Dt. Furkan Çam, Uzm. Dt. Berk Satır, Uzm. Dt. Elif Çetin ve Uzm. Dt. Arif Şamil Tuğ’a

Bu süreçte beraber çalışıyor olmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım Arş. Gör. Enes Karagöz, Arş. Gör. Nur Hanım Aydın, Arş. Gör. Hüsnâ Nur Peynir, Arş. Gör. Seval Kaya, Arş. Gör. Sabri Atalay Elçi, Arş. Gör. Gülper Elif Kalafat, Arş. Gör. Muhammed Ali Yılmaz, Arş. Gör. Çağrı Telci, Arş. Gör. Hüseyin Kazancı, Arş. Gör. Ahmet Avran, Arş. Gör. Muhammed Said Toksöz ve Arş. Gör. Fatma Betül Çetin’e

Bölümümüzde beraber çalıştığımız hemşire ve personelimize Uzm. Hem. Nigar AK TÜRKİŞ’e, Atalay ALPER’e ve Ebru SOYTÜRK’e,

Ve son olarak her daim yanımda olan ve destek olan, beni bugünlere getiren en değerli ailem annem Nahide DEMİRALP, babam Mehmet DEMİRALP ve ablam İnci DİLEK, Zümrüt SÖNMEZ ve Elmas DEMİRALP BAĞÇETEPE

Değerli nişanlım, her zaman yanımda olan değerli Dt. Pelin Su BOZKURT’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Muhammed Abdullah DEMİRALP

Haziran 2025, ZONGULDAK

ÖZET

Muhammed Abdullah DEMİRALP, Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kişiyi Özel Dijital Olarak Tasarlanmış Titanyum Mesh Kullanımının Retrospektif Değerlendirilmesi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2025.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, vertikal, horizontal veya kombine alveolar kemik defektlerinin tedavisinde, dijital olarak tasarlanmış kişiyi özel titanyum mesh kullanılarak uygulanan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) işlemlerinin klinik ve radyografik başarısının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Toplam 33 olgu (24 kadın, 9 erkek) çalışmaya dâhil edildi; 19'sü sınıf III, 14'ü sınıf IV defekt olarak sınıflandırıldı. Tüm olgularda CAD/CAM ile kişiyi özel titanyum mesh kullanıldı ve greft olarak İSKKM-DDKKA kombinasyonu tercih edildi. Postoperatif dönemde konik ışınli BT ile planlanan ve rejenerasyonu sağlanan kemik hacimleri, vertikal kazanım ve mesh uyumu değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama planlanan kemik hacmi 889,73 mm³, elde edilen hacim ise 680,88 mm³ olup, genel başarı oranı %78'dir. Ortalama vertikal kazanım 2,47 mm, mesh uyumu %84,64'tür. Olguların %21,2'sinde mesh ekspozu gözlenmiştir. Defekt lokalizasyonu, çene bölgesi veya diş sayısı ile başarı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak komplikasyon gelişen olgularda başarı oranı (%62) ve vertikal kazanım, komplikasyonsuz olgulara (%83) kıyasla anlamlı düzeyde düşüktür.

Sonuç: Dijital tasarımı kişiyi özel titanyum meshler ile uygulanan YKR, vertikal ve horizontal kemik ogmentasyonunda yüksek klinik ve radyolojik başarı sunan güvenilir bir yöntemdir. Düşük komplikasyon oranına rağmen, özellikle mesh ekspozu başarıyı ve kemik kazanımını olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, cerrahi planlama ve yumuşak doku yönetimi kritik öneme sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Kişiyi Özel Titanyum Mesh, Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu, Kemik Greftleri

ABSTRACT

Muhammed Abdullah DEMİRALP, Retrospective Evaluation of the Use of Patient-Specific Digitally Designed Titanium Mesh in Guided Bone Regeneration Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Dentistry, Department of Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, Master's Thesis, Zonguldak, 2025.

Objective: This study aimed to assess the clinical and radiographic outcomes of GBR using digitally designed patient-specific titanium meshes for vertical, horizontal, and combined alveolar ridge defects.

Materials and Methods: This study included 33 patients (24 female, 9 male) with alveolar bone defects, classified as 19 Class 3 and 14 Class 4 defects. All underwent GBR using CAD/CAM-fabricated custom titanium meshes. Grafting involved a combination of inorganic bovine-derived bone mineral (IBDBM) and demineralized freeze-dried bone allograft (DFDBA). Postoperative CBCT was used to assess planned vs. achieved bone volumes, vertical bone gain, and mesh adaptation accuracy.

Results: The mean planned bone volume was 889.73 mm³, and the mean achieved volume was 680.88 mm³, with an overall success rate of 78%. Average vertical bone gain was 2.47 mm, and mesh adaptation was 84.64%. Mesh exposure occurred in 21.2% of cases (7/33). Success rates were not significantly affected by defect location, jaw, or number of missing teeth. However, cases with complications, especially mesh exposure, showed significantly lower success (62% vs. 83%, $p < 0.001$) and reduced vertical gain (1.91 mm vs. 2.62 mm, $p = 0.030$).

Conclusion: GBR using digitally designed patient-specific titanium meshes is a reliable and effective approach for vertical and horizontal ridge augmentation, demonstrating high clinical and radiographic success. Despite a low complication rate, mesh exposure notably reduced bone gain and overall success. Thus, meticulous surgical planning and soft tissue management are essential to optimize outcomes and minimize complications.

Keywords: Custom-Made Titanium Mesh, Bone Graft, Guided Bone Regeneration

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
İÇİNDEKİLER	x
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİL DİZİNİ	xiii
TABLO DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kemik Dokusu	3
2.1.1. Kemik hücreleri.....	3
2.1.1.1. Osteoprogenitör hücreler	3
2.1.1.2. Osteoblastlar	4
2.1.1.3. Osteositler	5
2.1.1.4. Osteoklastlar	5
2.1.2. Kemik zarları.....	6
2.1.2.1. Periosteum	6
2.1.2.2. Endosteum	7
2.1.3. Kemik tipleri	7
2.1.3.1. Primer Kemik.....	8
2.1.3.2. Sekonder kemik	9
2.1.4. Kemik yapımı (Osteogenezis).....	10
2.1.4.1. İntramembranöz kemik oluşumu	10
2.1.4.2. Endokondral kemikleşme	11
2.1.4.3. Perikondral kemikleşme	11
2.1.4.4. Enkondral kemikleşme	12
2.1.5. Kemik iyileşmesi.....	12
2.1.5.1. Pıhtı formasyonu ve kemik iyileşmesindeki etkisi	13
2.1.5.2. Kemik iyileşmesi süreci.....	14
2.1.6. Kemik greftleri	16
2.1.6.2. Kemik greftlerinin sınıflandırılması	18
2.2. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu	25
2.2.1. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda defekt sınıflaması	26
2.2.2. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanılan	
membranlar.....	29
2.2.2.1. Rezorbe olmayan membranlar	30
2.2.2.2. Rezorbe olan membranlar	33
2.3. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Güncel Yaklaşımlar	35
2.4. Kişiye Özel Titanyum Mesh Üretim Yöntemleri.....	37
2.4.1. Seçici Lazer Eritme Yöntemi	37
2.4.2. Elektron Işın Eritme Yöntemi	37
2.5. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT).....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi.....	40
3.2. Kişiye Özel Titanyum Meshin Üretim Süreci	41

3.3. Cerrahi Yöntem.....	42
3.4. Cerrahi ve İyileşme Komplikasyonları	43
3.5. Volümetrik Analiz	44
3.6. Vertikal Kemik Kazanç Analizi	46
3.7. Mesh Uyumunun Değerlendirilmesi.....	46
3.8. İstatistiksel Yöntem	46
4. BULGULAR	48
4.1. Demografik Bilgiler.....	48
4.2. Ölçümlere Dair Tanımlayıcı İstatistikler	48
4.3. Rejenerasyon Oranı.....	49
4.4. Vertikal Kemik Kazanımı	50
4.5. Mesh Uyum.....	51
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR	63
8. EKLER	78
EK 1. İntihal Raporu	78
9. ÖZGEÇMİŞ.....	80

SİMGE VE KISALTMALAR

BMP	Kemik Morfogenetik Proteini
DFDBA	Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti
DMLS	Doğrudan Metal Lazer Sinterleme
DMLS	Doğrudan Metal Lazer Sinterleme
d-PTFE	Yoğunlaştırılmış Politetrafloroetilen
EIM	Elektron Işınıyla Eritme
e-PTFE	Genişletilmiş Politetrafloroetilen
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
KIBT	Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
M-KSF	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
PDGF	Trombosit Türevli Büyüme Faktörü
PGA	Poliglikolik Asit
SLM	Seçici Lazer Eritme
STL	Standart Üçgenleme Dili (3D model dosya formatı)
TGF-β	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
VEGF	Damar Endoteli Büyüme Faktörü
YKR	Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu
β-TKP	Beta-Trikalsiyum Fosfat

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Sınıf 1 defekt tipi.....	27
2. Sınıf 2 defekt tipi.....	27
3. Sınıf 3 defekt tipi.....	28
4. Sınıf 4 defekt tipi.....	28
5. (a) Maksilla ve mandibula segmentlerinin 3B segmentasyonu; (b) Mandibulanın alt görünümü; (c) Yüzeyin kalınlık ölçümleri; (d) Sanal greft yüzeyinin tasarımı; (e) Kişiyi özel titanyum mesh tasarımı ve vida yerlerinin belirlenmesi.....	42
6. (a) 6-8 ay sonrası RKH modeli, (b) preop PKH modeli.....	45

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Örneklemin demografik özellikleri.	48
2. Araştırmadaki ölçümlere ilişkin tanımlayıcı istatistik sonuçları.	49
3. Rejenerasyon oranı bakımından gruplar arasındaki farka dair T-testi sonuçları.	50
4. Vertikal kemik kazanımı bakımından gruplar arasındaki farka dair T-testi sonuçları.	51
5. Mesh uyumu bakımından gruplar arasındaki farka dair Mann-Whitney U testi sonuçları.....	51

1. GİRİŞ

Günümüz diş hekimliğinde, tam veya kısmi dişsiz çenelerin tedavisinde dental implant uygulamaları oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Hastaların sabit veya hareketli protezlerini fonksiyonel ve konforlu bir şekilde kullanabilmeleri implantların çene kemiği içerisine ideal pozisyonlarda yerleştirilmesine bağlıdır. Bu nedenle tedavi planlaması aşamasında, implantların doğru konumlandırılması büyük önem arz etmektedir.

Sabit veya hareketli protetik restorasyonlar planlanan total veya parsiyel dişsiz hastalarda, protezin ideal konumda ve fonksiyon sağlayabilecek şekilde uygulanabilmesi için dental implant uygulaması öncesi yetersiz vertikal ve horizontal kemik varlığında, ogmentasyon tekniklerine de sıklıkla başvurulmaktadır. Alveolar kemiğin ogmentasyonu ile daha uzun ve geniş çaplı implantların yerleştirilmesi mümkün olmaktadır.

Dental implantların ideal pozisyonunda konumlandırılması için atrofik çenelerde yeni kemik oluşumunu sağlamak amacıyla birçok yöntem geliştirilmiştir. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu; vertikal, horizontal veya kombine olarak yetersiz rezidüel alveolar kret varlığında, implant çevresi kemik defektlerinde greft materyalleri ve bariyer membranlar kullanılarak uygulanan ogmentasyon işlemidir.

Vertikal ve horizontal kemik yetersizliğinde uygulanan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yönteminde, greft materyalinin iyileşme periyodu transmukozal kuvvetlere karşı yer değiştirmemesi ve istenen hacmini koruması gereklidir. Bu sebeple rijit yapısından dolayı titanyum membranlar 1969 yılında tanıtılmasından bu yana oldukça ilgi görmüş, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ile oral ve maksillofasiyal kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda yaygın olarak kullanılmışlardır. Bununla birlikte titanyum mesh membranların bazı dezavantajları bulunmaktadır.

Operasyon sırasında defekt alanına uygun olacak şekilde şekillendirilmeleri gerekmektedir. Bu süreç hekim ve hasta açısından zorlayıcı, zaman alıcı ve yeterli düzeyde yapılmadığı takdirde rejenerasyon süreci üzerinde olumsuz etkiye sahip

olabilmektedir. Uygun kalınlıkta olmayan, keskin köşe ve kenarlara sahip bir titanyum membran yumuşak dokulara zarar vererek çeşitli komplikasyonlara sebep olabilir.

Titanyum bariyer membranların komplikasyon oranını minimuma indirmek ve operasyon esnasında yapılan şekillendirme prosedürünü ortadan kaldırmak için 3B bilgisayar destekli CAD/CAM ile membran üretim teknikleri geliştirilmiştir. CAD/CAM ile özelleştirilen mesh membranlar yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda geçerli ve etkili bir yöntem haline gelmektedir. Dijital modelleme ve 3B bilgisayar teknolojisi ile üretilen kişiye özel titanyum membranlar, bariyer membran ile kemik defekti arasındaki ideal adaptasyonu elde edebilmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Kemik dokusu, farklılaşmış hücreler ve ara maddeden oluşan, kalsiyum ve fosfat ile mineralize olarak esneklik ve sağlamlık gibi fiziksel özellikler kazanmış olan kalsifiye bir dokudur. Aynı zamanda, basınç, çekilme, eğilme ve bükülme gibi mekanik kuvvetlere karşı dayanıklılık gösterir. Öte yandan sürekli yapım ve yıkım aşamalarından oluşan dinamik bir yapıya sahiptir (1).

Kemik dokusunun çeşitli görevleri vardır. Bunlar; vücuda, hayati boşluklara ve organlara destek sağlamak, organları korumak, kalsiyum ve fosfat deposu görevi görmek, vücut hareket mekanizması için yardımcı olmak ve bulundurduğu kemik iliği sayesinde sürekli bir yeni kan hücresi üretimi sağlamaktır. Kas postürünün oluşması, kas-iskelet sisteminin birlikte çalışabilmesi için destek sağlaması ve hayati organları koruması, biyomekanik görevini; kalsiyum, potasyum ve diğer iyonlar için depo ve mineral salınımı, metabolik görevini; kemik iliği ile yeni kan hücresi üretimi de hematopoetik görevini açıklamaktadır (1).

2.1.1. Kemik hücreleri

Kemikte osteoprogenitör hücreler, osteositler, osteoklastlar ve osteoblastlar olmak üzere dört farklı çeşitte kemik hücresi bulunmaktadır.

2.1.1.1. Osteoprogenitör hücreler

Osteoprogenitör hücreler, kemik oluşumundan, rezorpsiyonundan ve kemiğin yapısal devamlılığından sorumludurlar (2). Bu hücreler, mezenkimal kaynaklı olup belirli bir doku hücresine farklılaşmamışlardır ve hayatları boyunca çoğalabilme yeteneklerine sahiptirler. Periosteum, endosteum ile Havers ve Volkman kanallarının yüzeyinde bulunurlar. Osteoprogenitör hücreler, osteoklast ya da osteoblast gibi hücrelere dönüşebilirler (2,3).

2.1.1.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar; kemik dokusunun organik matriksinin sentezi, mineralizasyon sürecinin kontrolü, yeniden şekillenme ve onarımında görev alan yüksek düzeyde farklılaşmış hücrelerdir. Bu hücrelerin aktif yaşam süresi genellikle 1 ila 10 hafta arasında değişmekte olup fonksiyonlarını tamamlamalarının ardından farklı hücresel formlara dönüşürler (4, 5).

Osteoblastlar, kemik matriksinin organik bileşenleri olan tip I kollajen lifleri, glikozaminoglikanlar (GAG), proteoglikanlar ve glikoproteinleri sentezleyerek iskeletin yapısal temelini oluştururlar. Ayrıca mineralize olmamış matriks olarak tanımlanan osteoidin üretimini gerçekleştirir ve bu yapının kalsifikasyon sürecini düzenlerler (2, 4).

Morfolojik olarak osteoblastlar, aktif kemik oluşumunun gözlemlendiği bölgelerde kemik yüzeyinde tek katman halinde dizilirler. Kübik ya da prizmatik hücre şekline sahip olan bu hücreler, granüllü (pürüzlü) Endoplazmik Retikulum (GER) ve belirgin Golgi Aygıtı içeriğiyle yüksek düzeyde protein sentezine uyumlu bir yapı gösterirler.

Bu özellik, osteoblastların histolojik olarak tanımlanmasında önemli bir belirteçtir. Osteoblastlar olgunlaşma sürecini tamamlamış hücrelerdir. Bu nedenle proliferasyon ve migrasyon özellikleri bulunmamaktadır. Yeni kemik dokusunun oluşabilmesi için, bölgeye göç eden farklılaşmamış osteoprogenitör hücrelerin mitotik aktivite göstermesi ve osteoblastlara dönüşmesi gereklidir (3, 4).

Osteoblastların kemik yapım süreci tamamlandığında bir kısmı sentezledikleri osteoid matriksi içerisine gömülerek osteosit formuna geçerken diğer kısmı inaktif hale gelerek periost ve endosteal yüzeylerde kalır. Ayrıca osteoblastlar, kemik mineralizasyonunda temel rol oynayan alkalen fosfataz (ALP) enziminin üretiminden de sorumludur. Bu enzim, osteoid doku içerisine diffüze olarak kalsiyum ve fosfat iyonlarının birleşimini sağlar ve bu sayede hidroksiapatit kristalleri çökler. Kalsifikasyonun ilerlemesiyle birlikte osteoblastların fonksiyonları azalır, hücre şekilleri yassılaşır ve bu değişim sonucunda osteoblastlar osteositlere dönüşür (6, 7).

2.1.1.3. Osteositler

Osteositler, mineralize kemik matriksinin lamelleri arasında yer alan lakün adı verilen boşluklar içinde bulunan farklılaşmış kemik hücreleridir. Her lakün içerisinde yalnızca bir osteosit bulunur. Osteositler, köken aldıkları osteoblastlara kıyasla daha küçük hücrelerdir ve aktif kemik matriksi sentez kapasiteleri sınırlıdır (7).

Lakünler arasındaki bağlantı, matriks boyunca uzanan ince kanalcıklar olan kanaliküller aracılığıyla sağlanır. Bu kanaliküller, osteositlerin sitoplazmik uzantılarını içerir ve hücreler arası iletişimi mümkün kılar. Osteositler, bu uzantıları sayesinde komşu osteositlerle, osteoblastlarla, kan damarlarıyla ve periostla bağlantı kurarak mekanik ve biyokimyasal bilgilerin kemik dokusu içerisinde iletimini sağlar (5, 7).

Osteositlerin temel görevleri arasında kan-kalsiyum dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunmak, biyomekanik kuvvet algısını sağlamak ve bu bilgileri kemik yeniden şekillendirme sürecinde yer alan diğer hücrelere iletmek yer alır. Bu hücreler aynı zamanda kemik matriksinin sürekliliğini ve stabilitesini koruyarak iskelet sisteminin işlevsel bütünlüğüne katkı sağlar.

2.1.1.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar, kemik dokusunun rezorpsiyonunda (yıkımında) aktif olarak görev alan hücrelerdir. Diğer kemik hücre gruplarından farklı olarak, hematopoetik kökenli olup granülosit-makrofaj progenitör (GMP) hücrelerinden türetilirler. Çok çekirdekli yapıları ve hareket yetenekleri sayesinde kemik matriksinde yer değiştirerek hedef bölgelerde yıkım faaliyetlerini gerçekleştirebilen dev hücrelerdir (6). Osteoklast hücreleri kemik yıkımının başladığı alanlarda 'Howship Lakünleri' adı verilen enzimatik reaksiyonları sonucu oluşturdukları kemik boşluklarında bulunurlar. Kemik doku yüzeyine yapıştıkları bölgeye ektoplazmik bir çıkıntı ile tutunarak salgıladıkları enzimler vasıtasıyla inorganik ve organik matriksi eritmeye başlarlar. Kemikğin yenilenmesinde ve yeniden şekillenmesinde önemli role sahiptirler. Bu süreç, kemik dokusunun rezorpsiyonu ile başlar ve osteoklast-osteoblast etkileşimiyle yeni kemik oluşumu ile sonuçlanır (3). Kemik rezorpsiyonunun başlaması ile birlikte plazmaya kalsiyum ve fosfat yayılır. Böylece osteoklastlar kandaki kalsiyum değerlerini de

düzenleme görevine sahip olmuş olurlar. Ayrıca osteoklastlar hormonlara ve sitokinlere oldukça duyarlıdır Osteoklastların aktivitesi, hormonal düzenlemelere duyarlıdır. Kalsitonin ve östrojen hormonları osteoklastik aktiviteyi inhibe ederken, paratiroid hormonu (PTH), tiroksin ve D vitamini osteoklastların etkinliğini artırarak kemik rezorpsiyonunu teşvik eder.

2.1.2. Kemik zarları

Kemik dokusu, osteojenik potansiyele sahip bağ dokusu katmanları ile hem iç hem de dış yüzeylerinden çevrilidir. Kemiğin dış yüzeyini saran bağ dokusuna periosteum (periost); iç yüzeyini saran yapıya ise endosteum (endost) adı verilir. Periostum, iki tabakadan oluşmaktadır: Dış tabaka, yoğun bağ dokusu içerir ve koruyucu işlev görürken; iç tabaka, osteoprogenitör hücrelerden zengin olup yeni kemik oluşumuna katkı sağlar. Bu yapı, kemiğe özellikle Sharpey lifleri aracılığıyla sıkı şekilde bağlanmıştır. Ayrıca periosteum, zengin vaskülarizasyon ağı sayesinde hem beslenmeyi sağlar hem de osteojenik aktiviteyi destekler (5).

Endosteum, periosteuma kıyasla daha ince bir yapıya sahiptir. Kompakt kemiğin iç yüzeyini ve trabeküler kemik boşluklarını döşer. Yapısında az miktarda bağ dokusu, osteoprogenitör hücreler ve hemapoetik özellik taşıyan hücreler bulunur. Kemik zarlarının temel görevi, kemik yeniden şekillenme süreçlerinde görev alacak osteoblastların teminini sağlamak ve kemik rejenerasyonunu desteklemektir (5, 7).

2.1.2.1. Periosteum

Periosteum, eklem yüzeyleri hariç olmak üzere kemiğin tüm dış yüzeyini saran, bağ dokusundan oluşan bir zardır. Kemiğin yapısal bütünlüğünün korunması, beslenmesi, gelişimi ve onarımı açısından kritik bir rol üstlenir. Yapısında kollajen ve elastik lifler bulunmakla birlikte, bu liflerin bir kısmı kemik matriksi içine doğru ilerleyerek periosteumu kemiğe bağlar. Bu lifler Sharpey lifleri olarak adlandırılır ve dış esas lamellerden ara lamellere kadar uzanabilir (8).

Periosteum, iki tabakadan oluşmaktadır: Dış tabaka sıkı bağ dokusu yapısındadır ve yoğun damar ağı ile metabolik işlevleri destekler; iç tabaka ise hücre bakımından zengin gevşek bağ dokusundan oluşur ve osteoprogenitör hücreler içerir. Bu hücreler normal koşullarda inaktif durumda olsa da kemik yaralanması ya da rejeneratif süreçler sırasında aktive olarak osteoblastlara farklılaşır. Bu aktivasyon sürecinde osteoblastların epiteloid benzeri bir tabakalaşma oluşturduğu gözlenir. Bu nedenle, periosteumun iç katmanı osteojenik tabaka olarak da adlandırılır (8, 9).

Kemik tamirinde görev alan bu hücreler sayesinde periosteum, sadece pasif bir örtü değil, aynı zamanda kemik dokusunun yenilenmesinde aktif rol oynayan dinamik bir yapıdır (9).

2.1.2.2. Endosteum

Endosteum, kemik iliği kavitesi ile kompakt kemiğin Havers ve Volkmann kanallarını çevreleyen ince yapılı bir retiküler bağ dokusudur. Bu yapı, periosteuma göre daha incedir ve hem osteojenik hem de hemapoetik potansiyele sahiptir. Yani hem kemik hücreleri hem de kan hücreleri oluşturma kapasitesine sahiptir (10). Kemiğin iç yüzeylerini ve trabeküler boşluklarını örten bu tabaka, kemik dokusunun yenilenmesi, remodeling süreçleri ve hematopoetik destek açısından temel bir rol oynar. Endosteum ile periosteum birlikte çalışarak iskelet sisteminin yapısal bütünlüğünü ve biyolojik işlevselliğini sürdürmektedirler (8, 10).

Bu bağ dokusu tabakalarından herhangi birinin yapısının bozulması veya zedelenmesi durumunda, kemik dokusunun yenilenme kapasitesi, beslenmesi ve hematopoetik fonksiyonları olumsuz etkilenebilir. Bu nedenle her iki zarın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü, iskelet sistemi sağlığı açısından hayati öneme sahiptir (10).

2.1.3. Kemik tipleri

Kemik dokusu, makroskobik olarak incelendiğinde iki temel yapı tipi içerdiği görülür. Bunlar: kompakt kemik ve süngerimsi kemiktir.

Kompakt kemik, yoğun ve kavitesiz yapısı ile kemiğin dış kısmında yer alır. Süngerimsi kemik, kemik iliği boşluklarını içeren, çok sayıda birbiriyle bağlantılı boşlukların bulunduğu daha gevşek bir yapıya sahiptir (7).

Makroskopik düzeyde bu iki yapı farklı görünse de mikroskopik olarak her ikisinin de temel histolojik yapısı benzerdir. Kompakt ve süngerimsi kemiklerin trabekülaları benzer hücresel bileşenler ile ekstrasellüler matriks yapısı içerir. Farklılıklar, esas olarak dokuların yoğunluk ve organizasyon biçiminden kaynaklanmaktadır (7).

Mikroskopik düzeyde kemik dokusu, primer kemik ve sekonder kemik olarak sınıflandırılır. Primer kemik, embriyonel gelişim sürecinde ya da hızlı iyileşme dönemlerinde oluşur; düzensiz kollajen lifleri içerir ve mekanik dayanıklılığı düşüktür. Sekonder kemik ise zamanla oluşan remodelling süreciyle daha organize hale gelirken lameller yapısı ile mekanik olarak daha dayanıklıdır ve olgun kemik dokusunu temsil eder.

2.1.3.1. Primer Kemik

Primer kemik, düzensiz kollajen liflerinden oluşan, düşük düzeyde mineralize olmuş ve lameller yapı göstermeyen olgunlaşmamış bir kemik dokusudur. Embriyonel gelişim sürecinde ve travma sonrası kemik kırıklarının iyileşme aşamasında geçici olarak meydana gelir (11).

Primer kemik dokusu kalıcı değil, geçici bir yapıdır. Yapısal özellikleri nedeniyle, bu dokuya literatürde “ağsı kemik”, “embriyonel kemik” ya da “woven bone” gibi adlar da verilmektedir. Yetişkin bireylerde, primer kemik dokusu genellikle kemik remodeling süreci sonrasında yerini daha düzenli yapıya sahip sekonder kemik dokusuna bırakır. Ancak bazı anatomik bölgelerde primer kemik, hayat boyu kalıcı olarak bulunabilir. Bu alanlar arasında düz kemiklerin sütura hatları, kafatasındaki bazı yassı kemikler, diş alveol soketleri ve bazı tendonların kemiğe tutunduğu spesifik bölgeler yer almaktadır (11).

2.1.3.2. Sekonder kemik

Sekonder kemik dokusu, olgunlaşmış ve mineralizasyonu tamamlanmış lamelli bir yapıya sahiptir. Bu doku, genellikle yetişkin bireylerde bulunur ve uzun, kısa ya da düzensiz şekilli kemiklerde gözlenir. Lamel yapılar içinde kollajen lifler paralel şekilde uzanırken, komşu lamellerdeki lifler çapraz veya spiral şekilde yerleşerek kemiğe mekanik dayanıklılık kazandırır. Kalsiyum tuzlarının hidroksiapatit kristalleri şeklinde bu kollajen lifler üzerine birikmesi ile mineralizasyon tamamlanmış olur (12).

Sekonder kemik, morfolojik olarak iki farklı yapıda bulunur: kortikal kemik ve kansellöz kemik. Kortikal kemik iskeletin yaklaşık %80'ini oluştururken, kansellöz kemik %20'sini kapsar.

Kompakt kemik, Havers ve Volkmann kanalları etrafında düzenli lamellerle organize olurken, kansellöz kemik daha düzensiz yapıda olan trabekülerden meydana gelir. Yassı, uzun, kısa kemiklerin epifiz ve diafiz bölgelerinin iç kısımları kansellöz kemikten oluşmaktadır. Havers kanalları, osteon adı verilen fonksiyonel birimleri meydana getirir. Bu kanallar, Volkmann kanalları olarak adlandırılan yan bağlantılarla birbirine bağlanır ve kemik iliği boşluğu ile periost arasında iletişim sağlar (7, 13).

Havers kanalları, içerdikleri damar ve sinir demetleri nedeniyle besleyici kanallar olarak tanımlanır. Bu damar sistemi, kemik dokusunun yapısal ve biyolojik bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol üstlenir.

Kansellöz kemik, literatürde trabeküler veya spongiyöz kemik olarak da adlandırılan, düşük yoğunluklu ve daha yumuşak bir kemik dokusudur. Bu yapı, birbirine bağlanan kemik trabeküllerinden oluşur. Trabeküller damarsız bir yapıya sahiptir; bu nedenle doğrudan damarlanma ile değil, çevre dokulardan difüzyon yoluyla beslenirler. Spongiyöz kemiğin trabekülleri arasında kemik iliği ile dolu düzensiz boşluklar yer alır. Bu boşluklar, kemik iliği aracılığıyla kan desteği sağlayarak dokunun metabolik gereksinimlerini karşılar. Trabeküler yapı, mekanik açıdan kortikal kemiğe kıyasla daha zayıf olup dış kuvvetlere karşı daha kırılgandır. İnsan iskelet sisteminde kansellöz kemik, toplam kemik hacminin yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur. Bu yapının yüzey alanı-hacim oranı oldukça yüksektir. Bu nedenle trabeküler kemik, kortikal kemiğe göre daha aktif bir metabolik yapıya sahiptir ve kemik yoğunluğunu daha hızlı bir şekilde değiştirme kapasitesine sahiptir (13, 14).

2.1.4. Kemik yapımı (Osteogenesis)

Kemik yapımı, embriyonel ve postnatal gelişim dönemlerinde, intramembranöz ve endokondral ossifikasyon olmak üzere iki temel mekanizma ile gerçekleşir. İntramembranöz kemikleşme, mezenkimal bağ dokusundan köken alan osteoblastların doğrudan kemik matriksi salgılaması ve bu matriksin mineralize olmasıyla gerçekleşir. Bu tip kemikleşme özellikle yassı kemiklerin oluşumunda gözlenir. Endokondral kemikleşme ise, önceden oluşmuş hiyalin kıkırdak modelinin üzerine kemik matriksinin çökmesiyle meydana gelir. Bu tip kemikleşme uzun kemikler gibi endokondral iskelet yapılarında temel mekanizmadır. Hangi kemikleşme tipi olursa olsun, ilk oluşan doku düzensiz yapılı ve düşük mineral içerikli olgunlaşmamış kemik dokusudur. Bu yapı geçicidir ve zamanla yerini daha organize ve dayanıklı olan sekonder kemik dokusuna bırakır (15, 16).

- 1) Mezenşim hücrelerinin osteoblastlara dönüşmesi,
- 2) Organik matriksin salgılanması,
- 3) Kalsifikasyon,
- 4) Osteoklastların düzenlemesi.

Kemik yapımı, kemik yıkımı ile dengeli ve uyumlu bir şekilde gerçekleşir. Kemik dokusu, metabolik olarak aktif bir yapıya sahip olup sürekli olarak yenilenme süreci içindedir. Bu yenilenme, özellikle mekanik yüklenme, kimyasal faktörler ve hormonal düzenlemelerle yakından ilişkilidir.

2.1.4.1. İntramembranöz kemik oluşumu

İntramembranöz ossifikasyon, mezenkimal bağ dokusunun yoğun damar ağına sahip bölgelerinde, mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşması ile başlar. Osteoblastlar tarafından salgılanan organik matriksin doğrudan mineralize olması sonucu kemik dokusu meydana gelir. Bu kemikleşme şekli, özellikle kısa kemiklerin gelişim bölgelerinde ve uzun kemiklerin kalınlaşma alanlarında gözlenir. Ayrıca, parietal ve frontal kemiklerin tamamında; oksipital, temporal, maksilla ve mandibulanın belirli bölgelerinde görülmektedir (3, 8).

Kemikleşme sahasında mezenkimal hücrelerin bir kısmı fibroblastlara farklılaşarak kollajen fibrillerin üretimini sağlar. Bu fibriller, matriksin yoğunlaşmasına katkı sunar. Aynı zamanda bazı mezenkimal hücreler, osteoprogenitör hücrelere, ardından osteoblastlara dönüşerek trabeküler yapıların oluşumunda görev alır. Bu osteoblastlar, kollajen fibrillerle birlikte primer trabeküler kemik dokusunu meydana getirir. Mezenkimal dokuda bulunan damarlar, kemikleşme bölgesine kalsiyum ve fosfat iyonlarını taşır ve mineralizasyonu başlatır. İlk oluşan bu düzensiz ve düşük mineral içerikli dokuya woven kemik adı verilir. Zamanla bu alanlar birleşerek spongiyöz kemiği oluşturur (3, 8).

2.1.4.2. Endokondral kemikleşme

Endokondral kemikleşme, fetal dönem boyunca ve postnatal yaşamda iskelet kıkırdak modellerinin yerini kemiğe bırakması ile meydana gelen kemikleşme sürecidir (2, 9).

Bu süreçte kemikleşme, hyalin kıkırdak hücreleriyle başlar ve bu nedenle intrakartilagenöz kemikleşme olarak da adlandırılır (6).

Kıkırdak model yalnızca gelecekte oluşacak kemiğin bir öncüsü değil aynı zamanda uzun kemiklerin büyümesi için gerekli zeminin hazırlanmasında da önemli rol oynar. Uzun kemiklerin büyümesi, kondrositlerden köken alan büyüme plağının devamlılığına bağlıdır (10).

Ekstremiteler kemikleri, vertebralar ve pelvis kemikleri, hyalin kıkırdak modelden oluşur. Endokondral kemikleşme, perikondral ve endokondral olmak üzere iki tipe ayrılır (6).

2.1.4.3. Perikondral kemikleşme

Perikondral kemikleşmede, kıkırdak yüzeyinde yer alan mezenkimal hücreler osteoblastlara farklılaşır. Bu osteoblastlar tarafından salgılanan ara madde, kalsifikasyona uğrayarak osteositlere dönüşür. Diyafizin ortasında başlayan bu süreç uçlara doğru ilerler ve perikondral kemik dokusunu oluşturur. Kemikleşme

tamamlandığında perikondrium, periosteuma dönüşür. Bu yapı kompakt özellikte olup kemiğin enine büyümesine olanak sağlar (6).

2.1.4.4. Enkondral kemikleşme

Endokondral ossifikasyon sürecinde, ilk olarak hyalin kıkırdaktan oluşan bir iskelet modeli gelişir. Bu kıkırdak yapı, ilerleyen evrelerde kemik dokusu ile yer değiştirerek olgun kemik yapısına dönüşür. Sürecin başlangıcında, mezenkimal hücreler belirli bölgelerde yoğunlaşarak kondrositlere farklılaşır; bu olaya kondrogenез adı verilir. Oluşan kıkırdak model, mineralizasyon, damar invazyonu ve kemik dokuyla yer değişimi için uygun hale gelir (6, 9).

Bu süreçte, intramembranöz kemikleşmede olduğu gibi bir primer kemikleşme merkezi oluşur. Ancak farklı olarak bu merkez, tip II kollajen içeren ve çoğalabilen kondrositlerden gelişir. Kondrositler olgunlaşarak hipertrofik hale gelir ve tip X kollajen üretir. Hipertrofik kondrositler, vaskülarizasyonu teşvik eden VEGF gibi anjiyogenik faktörler salgılar. Böylelikle, kemikleşme merkezlerinde osteoprogenitör hücreler şekillenir ve osteoblastlara farklılaşarak kemik matriksini sentezlemeye başlarlar. Aynı zamanda, hipertrofik kondrositler apoptoza uğrar ve yerlerini yeni kemik dokusuna bırakır (11).

İlk kemikleşme, diafizin ortasında başlar ve epifizlere doğru ilerler. Epifiz bölgelerinde ikincil kemikleşme merkezleri oluşur. Diyafiz ve epifiz arasında kalan epifiz plağı, kemikleşme sona erinceye kadar uzunlamasına büyümeyi sağlar. Bu plak proliferatif ve hipertrofik kondrositlerden oluşur ve kemiklerin boyuna uzamasına katkıda bulunur (11, 12).

2.1.5. Kemik iyileşmesi

Kemik dokusu, beslenme durumu, metabolik gereksinimler, endokrin faktörler ve mekanik uyarılar gibi çeşitli iç ve dış etmenlere duyarlıdır. Bu özellikleri nedeniyle, canlı, dinamik ve diğer bir ifadeyle metabolik olarak aktif bir doku niteliği taşır. Kırık hattında ve kemik defekti bölgesinde gerçekleşen iyileşme süreci; biyokimyasal,

biyomekanik, hücresel, hormonal ve patolojik birçok etmenin etkileşimiyle şekillenir (26, 27). Yaralanan dokunun rejenerasyonu ise çoğu durumda, morfolojik ve fonksiyonel açıdan orijinal dokudan farklılık gösteren yeni bir doku oluşumuyla sonuçlanır. Bu tip iyileşme tamir olarak adlandırılır. Doku rejenerasyonu, hasar gören dokunun morfolojik ve fonksiyonel bütünlüğünün eksiksiz bir şekilde yeniden sağlandığı iyileşme biçimi olarak tanımlanır (25, 26, 37).

Kemik doku iyileşmesi, yaralanmanın tipine ve şiddetine bağlı olarak hem rejeneratif hem de tamir edici süreçleri içerebilir. Örneğin, uygun şekilde stabilize edilmiş küçük bir kemik kırığı (yeşil ağaç kırığı) gibi minimal yapısal hasarın bulunduğu durumlar, rejenerasyon yoluyla iyileşebilirken; geniş kemik defektleri ise genellikle tamir mekanizmaları aracılığıyla iyileşir (37, 43). Kemik defektinin oluşmasıyla birlikte, hasarlı bölgede karakteristik doku yanıtları meydana gelir. Bu yanıtlar, öncelikle kanama ile başlar ve devamında bölgede gelişen granülasyon dokusuna bağlı olarak pıhtı oluşumu ile karakterizedir. Periosttan gelen kan damarları, çevrelerindeki bağ dokusu ile beraber defekt bölgesine girerek burayı damarsal ve hücresel olarak zengin bir granülasyon dokusu ile doldururlar. Kemik fraktürü söz konusu ise endosteum da bu olayda rol alır (26, 42, 43). Diş socketinin kapanması alveoler kemik içerisindeki defektlerin iyileşmesini tanımlamak için bir model oluşturabilir. Çekim sonrası boş socket kanla dolarak pıhtı oluşur. İltihabi hücreler pıhtı içine göç eder ve enflamasyon süreci başlar. Damarsal dokular ve mezenşimal hücreler pıhtı içine girerler ve granülasyon dokusu oluştururlar. Zamanla, granülasyon dokusu yerini öncü bağ dokusuna bırakır ve bu doku üzerinde yeni kemik oluşum süreci başlar. Daha sonra kemik, modelasyon ve remodelasyon sürecinden geçerek lameller kemik ve kemik iliğine dönüşür (27, 28, 34).

2.1.5.1. Pıhtı formasyonu ve kemik iyileşmesindeki etkisi

Cerrahi işlemler sırasında kan damarlarının zarar görmesi sonucu, damar dışına sızan kanın pıhtılaşması ile birlikte trombositlerden zengin, fibrin bir tıkaç meydana gelir. Bu fibrin yapısı, hem hemostazı sağlar hem de daha fazla kan kaybını engeller (13).

Ayrıca bu pıhtı, sitokinler ve büyüme faktörleri için bir depo işlevi görmektedir. Aktivasyon sonrası trombositlerin granüllerinden salınan büyüme faktörleri, iyileşme sürecinin başlatılmasında önemli rol oynar. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörleri (TGF- β 1 ve TGF- α) ile epidermal büyüme faktörü (EGF) erken dönemde yara bölgesine salınarak hücrel cevabın düzenlenmesine katkı sağlarlar (13, 14).

Yara bölgesindeki komşu hücreler de hasarı takiben 1–2 saat içerisinde PDGF, TGF- α ve TGF- β 1 salgılamaya başlarken; makrofajlar da bu büyüme faktörlerinin önemli bir kaynağı olarak görev yapmaktadır (13).

Bu faktörlerin varlığı, doku onarım sürecini hızlandırır. Özellikle PDGF; mitogenez ile iyileşme hücrelerinin proliferasyonunu artırır, anjiyogenez ile yeni kapiller damar oluşumunu destekler, ayrıca fibroblastik ve osteoblastik hücrel aktiviteleri düzenler (15, 16).

Bu nedenle, kan ve oluşan pıhtının iyileşme mekanizması üzerindeki etkileri, literatürde sıklıkla ele alınmakta ve bu süreçteki biyolojik faktörlerin rolü ayrıntılı biçimde araştırılmaktadır. Pıhtının iyileşme mekanizması üzerindeki etkileri literatürde geniş çapta ve ayrıntılı bir biçimde yer almaktadır (16).

2.1.5.2. Kemik iyileşmesi süreci

Kemik iyileşmesinin süreci 3 evrede gerçekleşmektedir.

- 1) Enflamasyon evresi (1-4 gün)
- 2) Onarım evresi ve (2-40 gün)
- 3) Yeniden modellenme evresidir (25-100gün).

Enflamasyon Evresi: İlk birkaç saat ile birkaç gün içinde defekt bölgesinde hematoma oluşur. Bu hematoma, defekt iyileşmesi için gerekli birçok faktörü bulundurmaktadır. Bu esnada trombositlerden TGF- β ve PDGF gibi, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli rol oynayan büyüme faktörleri salgılanır. Enflamatuvar hücreler (makrofajlar, monositler, lenfositler ve polimorfonükleer hücreler) ve fibroblastlar prostaglandin etkileşimi ile kemiğe infiltre olurlar. Bu aşamada defekt

bölgesinde granülasyon dokusu oluşur ve vasküler doku ile mezenkimal hücre göçü başlar (25, 26).

Onarım Evresi: Bu fazda fibroblastlar, vasküler göçe yardım etmek üzere stromaya yerleşirler. Vasküler göç arttıkça kollojen matriks belirginleşir ve bu esnada osteoidler oluşur. Bunu takiben mineralizasyon gerçekleşir ve defekt alanında yumuşak kallus meydana gelir. İlk 4–6 haftalık süre içinde oluşan bu kallusun basınca karşı direnci düşüktür (26, 27).

Yeniden Yapılanma Evresi: Defekt alanında kallus oluşumu başladığı zaman remodelasyon aşaması başlar. Oluşan büyük defekt kallusu, normal kemik iliği boyutuna ulaşıncaya kadar osteoklastlar tarafından yıkılır. Anjiyogenezis bu aşamada da devam eder. Osteoblast ve osteoklast hücreleri remodelasyon aşamasında birlikte çalışır. Makrofaj-koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ve Ligand Reseptör Aktivatörü (RANKL) sitokinlerinin osteoblastlar tarafından salgılanması ve osteoklastları uyarak aktive etmesi bu aşamada gerçekleşir. M-CSF, hematopoetik kök hücrelerin osteoklastlara farklılaşmasını uyarırken; RANKL ise yeni kemik oluşumu ve yıkımı arasındaki dengenin koordinasyonundan sorumludur (25, 27).

TGF- β , BMP ve TNF- α sitokinleri de osteoklastların oluşumunu uyarak remodelasyonda görev alırlar.

Remodelasyon evresinde başlıca 4 basamak bulunur.

- Kalsifiye kıkırdak, osteoid dokunun yerini alır ve primer trabeküler doku oluşur.
- Oluşan bu trabeküler dokunun yerini zamanla lameller kemik alır.
- Kompakt kemik uçlarındaki kallus, lameller kemikten yapılmış ikincil osteonlara dönüşür. Osteonlar da kas kuvveti ve mekanik streslere göre düzenlenerek lameller kemiği oluşturmaktadır.
- Kemik iliği kanal boşluğundaki kallus, osteoklastlar tarafından kademeli olarak rezorbe edilerek geri emilir ve yeniden düzenlenir (17, 18).

Bu mekanizmalar osteoindüksiyon, osteokondüksiyon, osteogenez, osteointegrasyon ve osteopromosyondur. Osteopromosyon ise bu mekanizmalardan

farklı olarak, tek başına yeterli olmayan ancak osteoindüktif süreci destekleyen bir yardımcı mekanizma olarak değerlendirilir (19).

2.1.6. Kemik greftleri

Kemik greftlerinin belgelenmiş ilk uygulaması, 1668 yılında Job van Meek'ten tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu uygulamada, bir köpek kafatası kemiğinden alınan greft, insan kafatasındaki bir defekte başarıyla nakledilmiştir (28). Bu gelişmeyi takiben, 1864 yılında Nussbaum ilk başarılı otogreft uygulamasını, 1881 yılında ise Macewen ilk başarılı allogreft uygulamasını gerçekleştirmiştir (28). İlk başarılı vaka serileri 1908 yılında Lexer tarafından bildirilmiş, 1923 yılında ise Albee tarafından 3000 vaka içeren daha kapsamlı ve başarılı bir seri sunulmuştur (28).

1950'li yıllarda Herndon ve arkadaşları, allogreft immünolojisi üzerine yaptıkları çalışmalar sonucunda, dondurma işleminin allogreftlerin antijenik özelliklerini azalttığını göstermiş; bu gelişme, allogreftlerin klinik kullanımını önemli ölçüde yaygınlaştırmıştır (28).

1965 yılında Smith'in kondrositlerin bozulmadan saklanmasını sağlayan yöntemler geliştirmesi, osteokondral greft uygulamalarında önemli bir dönüm noktası olmuştur (28). Kemik bankacılığı kavramı ilk kez 1867 yılında, Ollier'in kemik saklama tekniklerini yayımlamasıyla gündeme gelmiş ve zamanla gelişerek modern uygulamaların temelini oluşturmuştur (29, 30).

Kemik grefti materyallerinin bazı ideal şartları sağlaması gerekir. Bunlar:

- Antijenik özelliğe sahip olmamak,
- Osteogenez ve revaskülarizasyonu kolaylaştıracak yapıda olmak,
- Osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklere sahip olmak,
- Kolay ve ucuz şekilde elde edilebilir olmak,
- Yeterli stabilite ve desteği sağlayabilmek,
- Etkili ve kolay şekilde sterilize edilebilmek,
- Alıcı sahaya uyumlu olmak,

- Uzun saklama süresine sahip olmak,
- İstenilen forma uyumlandırılabilmek,
- Alıcı sahanın maruz kalabileceği mekanik kuvvetlere karşı dayanıklı olmaktır (31).

Greft materyallerinin rejenerasyonu 5 şekilde gerçekleşir. Uygulandıkları defekt bölgesinde osteogenez, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon, osteointegrasyon ve bu mekanizmalardan bir ya da birkaçının birlikte gerçekleşmesiyle mevcut kemik dokusuyla bütünlük sağlanır, yeni kemik rejenerasyonu uyarılmış olur.

• Kemik greft materyalleri, temel hedefleri olan yeni kemik oluşumunu desteklemek amacıyla, biyolojik olarak aktif dört temel mekanizmadan en az birini kullanarak etki gösterir. Bu mekanizmalar osteoindüksiyon, osteokondüksiyon, osteogenez, osteointegrasyon ve osteopromosyondur. Osteopromosyon ise bu mekanizmalardan farklı olarak, tek başına yeterli olmayan ancak osteoindüktif süreci destekleyen bir yardımcı mekanizma olarak değerlendirilir (32).

Osteogenez, doğrudan yeni kemik oluşturma kapasitesini ifade eder. Bu özellik yalnızca canlı hücre içeren greftlerle (otogreftler vb.) mümkündür. Canlı osteoblastlar, osteoklastlar veya mezenkimal kök hücreler içeren greftler, alıcı bölgede bağışıklık yanıtı oluşturmada yeni kemik üretimini başlatabilir. Osteogenez etkinliği gösterebilmesi için bir greftin hem osteoindüktif hem de osteokondüktif özelliklere sahip olması gerekir. Bu süreçte, BMP, TGF- β , IGF, FGF, PDGF, VEGF ve çeşitli interlökinler mediyatör olarak rol oynar (32, 33).

Osteoindüksiyon: Bu süreç, pluripotensiyel mezenkimal kök hücrelerin ve osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasının indüklenmesiyle karakterizedir. Bu hücrel farklılaşma, başta kemik morfogenetik proteinler (BMP'ler) ve TGF- β süper ailesi olmak üzere çeşitli büyüme ve farklılaşma faktörlerinin etkisiyle gerçekleşir. Fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokin ve kemokinler de bu süreçte rol oynar (34, 35).

Osteokondüksiyon: Greft materyalinin kemik rejenerasyonunda görevli hücrelerin göçü ve vasküler infiltrasyon için iskelet görevi görmesini ifade eder.

Osteoblastlar, osteoid üretebilen tek hücrelerdir ve mezenkimal kök hücrelerden dönüşmektedirler. Bu hücrelerin kemotaksisi, farklılaşması ve osteoid üretimi; greftin bileşimi, geometrisi, mekanik stabilitesi ve yüzey özelliklerinden etkilenir (33, 35).

Osteointegrasyon: Biyouyumlu bir greft materyali ile kemik dokusu arasında doğrudan kimyasal bir bağlantının oluşması, osteointegrasyon olarak tanımlanır. Bu süreçte, greftin çevre kemik dokusuna entegrasyonu sağlanarak başarılı bir kemik iyileşmesi hedeflenir. Ancak bazı durumlarda, greft ile kemik dokusu arasına fibrotik dokuların girmesi, kapsül formasyonu ve başarısız entegrasyona neden olabilir (36, 37).

Osteopromosyon: Bir materyalin doğrudan osteoindüktif olmadan osteoindüksiyon sürecine katkıda bulunmasıdır. Örneğin, enamel matriks türevli biyomateriyaller, demineralize dondurularak kurutulmuş kemik allogreftlerinin (DDKKA) osteoindüktif etkisini artırabilir. Fakat bu materyaller, tek başlarına kemik oluşumunu başlatamazlar (38).

2.1.6.2. Kemik greftlerinin sınıflandırılması

A. Otojen Greftler

Otojen greftler, aynı bireyin bir anatomik bölgesinden alınarak başka bir bölgesine nakledilen kemik greftleridir (39). Konak antijenleri içerdiğinden, otojen greftlerde immünojenite bulunmaz. Kemik dokusunun doğal bileşimine sahip olmaları nedeniyle osseointegrasyon, osteogenez, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon gibi biyolojik açıdan istenen tüm özellikleri gösterirler (40).

Bu özellikleri nedeniyle otojen greftler, kemik ogmentasyonu uygulamalarında hâlen “altın standart” olarak kabul edilmektedir (31, 41).

Otojen greftler, ostojenik hücrelerin yanı sıra büyüme faktörleri ve kemik morfogenetik proteinler (BMP) içererek kemik rejenerasyonunu, anjiyogenezi ve yumuşak doku iyileşmesini teşvik eder. Ayrıca, büyüme faktörleri salgılayarak mezenkimal kök hücrelerin farklılaşmasını destekler. Biyomekanik olarak stabil bir

yapı sunmaları sayesinde kan damarları ve kemik hücrelerinin greft materyaline invazyonunu kolaylaştırır (42).

Yapısal olarak otojen greftler; kortikal, spongioz veya bu iki yapının kombinasyonu şeklinde sınıflandırılabilir (43).

Kortikal greftler yüksek stabiliteye sahiptir; implantasyondan sonra bu mukavemet kademeli olarak azalır. Spongioz greftler ise daha zayıf bir başlangıç mukavemetine sahip olmalarına rağmen, yüksek porozite nedeniyle hızlı revaskülarizasyon ve yeni kemik oluşumu sağlarlar. Bu da zamanla mukavemetin artmasına olanak tanır (43).

Donör alanlarına göre otojen greftler intraoral ve ekstraoral olmak üzere iki gruba ayrılır: İntraoral donör bölgeler arasında maksilladan alınan nazal spina, tüberal bölge, zygomatik alveolar kret; mandibulada ise simfiz bölgesi, retromolar alan, oblik çizgi ve lingual ekzostoz sayılabilir (43).

Ekstraoral donör bölgeler arasında ise iliak krest, kalvaryum ve proksimal tibia yer alır (43, 44). Otojen greftlerin bazı dezavantajları da mevcuttur. Bu dezavantajlar arasında sınırlı miktarda kemik elde edilebilmesi, hızlı rezorpsiyon, donör sahada ağrı ve morbidite, iki cerrahi işlem ihtiyacı, skar oluşumu, sinir hasarı ve inflamasyon gibi komplikasyonlar sayılabilir. Ayrıca büyük defektler için gerekli olan greft hacminin sınırlı olması ve yüksek maliyet gibi nedenlerle klinik uygulamalarda kullanım alanları kısıtlanmıştır (44). Bu sınırlamaların üstesinden gelebilmek amacıyla otojen kemik greftlerine alternatif biyomateryaller geliştirilmiştir.

B. Allogreftler

Allojenik greftler, genetik olarak farklı ancak aynı türe ait bireylerden elde edilen kemik greft materyalleridir. Aynı homojen greft grubu içinde değerlendirilen izogreftler ise, alıcı ile genetik olarak tamamen özdeş olan bireylerden (örneğin tek yumurta ikizlerinden) alınan dokulardır. İzogreftlerde alıcı ve verici arasında mutlak genetik uyum olduğundan immün reaksiyon gelişme riski yoktur. Allogreftlerde ise osteojenik hücreler canlılığını kaybettiğinden, osteojenik özellik bulunmamaktadır.

Bunun dışında otojen greft materyalleri ile benzer osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklere sahiptirler (45).

Allogreftlerin yeniden şekillenme, revaskülarizasyon ve rezorpsiyon süreçleri, otojen greftlere kıyasla daha yavaş gerçekleşmektedir. Ancak, istenilen miktarda ve farklı formda (partikül, toz, jel veya blok) üretilebilmeleri ve ikinci bir cerrahi sahaya gerek duyulmaması gibi avantajları sayesinde klinik uygulamalarda yaygın olarak tercih edilmektedir. Ayrıca otogreftlerde olduğu gibi donör sahada morbidite, kan kaybı ve postoperatif ağrı gibi riskler oluşmaz. Uzun raf ömrüne sahip olmaları ve geniş kemik defektlerinde kullanılabilir olmaları da bu greftlerin tercih edilme nedenlerindendir (46, 47).

Bununla birlikte, genetik farklılıkları nedeniyle antijenik potansiyel taşımakta, ayrıca bakteriyel enfeksiyon ve viral hastalıkların taşınma riski barındırmaktadır. Bu riskleri azaltmak amacıyla greftler; dondurma, dondurarak kurutma (liyofilizasyon), radyasyon, otoklavizasyon, kaynatma ve deproteinizasyon gibi işlemlere tabi tutulur. Ancak bu işlemler, greftin mekanik özelliklerini de zayıflatmaktadır (47).

Allogreftler, hazırlanma tekniklerine göre üç ana gruba ayrılır:

1. Taze Dondurulmuş Kemik Allogrefti (TDKA):

Donörün ölümünden sonraki 12 saat içinde elde edilen ve yalnızca dondurma işlemi uygulanan greftlerdir. Genellikle ortopedik rekonstrüksiyonlarda, özellikle osteokondral greft olarak kullanılırlar. Osteoindüktif proteinler (BMP'ler) içermeleri nedeniyle biyolojik olarak aktiftirler. Ancak aynı zamanda bulaşıcı hastalık taşıma ve immün yanıt oluşturma potansiyelleri de daha yüksektir (48).

2. Dondurarak Kurutulmuş Kemik Allogrefti (DKKA):

Greftler antibiyotik ile yıkandıktan sonra -70°C 'ye kadar dondurulur ve ardından içerisindeki su %5 oranında kalacak şekilde liyofilizasyon işlemine tabi tutulur. Sterilizasyon genellikle gama ışını ya da etilen oksit ile yapılır. DKKA greftleri sınırsız raf ömrüne sahiptir. Buna karşılık TDKA greftleri -20°C 'de 1 yıl, -70°C 'de ise 5 yıl raf ömrü sunar (60, 61). Dondurma ve kurutma işlemleri, greftin dayanıklılığını yaklaşık %50 oranında azaltır ve alıcı dokuda inflamatuvar yanıtı artırabilir. Osteokondüktif özellik gösterirler ve özellikle alveolar defektlerin tedavisinde tercih edilirler (33, 48).

3. Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti (DDKKA/DFDBA):

Greftler, hidroklorik asit ile işlem görerek kemik matrisindeki mineral yapı uzaklaştırılırken, kemik morfogenetik proteinlerin (BMP) serbest hale geçmesi sağlanır (52, 62). Bu sayede osteoindüktif özellik kazanırlar. Ancak, demineralizasyon işlemi sırasında greftin osteokondüktif etkisi zayıflar. Ayrıca greftteki hücresel içerik de uzaklaştırıldığından immün reaksiyon riski azalır. Fakat osteojenik potansiyel tamamen ortadan kalkar. Üretim sırasında uygulanan işlemler nedeniyle mekanik dirençleri düşüktür (yaklaşık %50 daha az) ve bazı araştırmalar, işlem sonrasında BMP içeriğinin yetersiz kalması nedeniyle bu greftlerin gerçek anlamda osteoindüktif olmayabileceğini ileri sürmektedir (49, 50).

C. Ksenogreftler

Ksenogreftler, genetik olarak alıcıdan farklı türlere ait canlı organizmalardan elde edilen kemik grefti materyalleridir (51, 52). Ağız, diş ve çene cerrahisi uygulamalarında sıklıkla kullanılan bu greftler, genellikle memeli hayvanlardan (sığır, at, domuz vb.) veya deniz canlılarının dış iskeletlerinden (özellikle mercanlar) elde edilir. Klinik kullanıma sunulmadan önce, immünojenik bileşenlerin ortadan kaldırılması amacıyla kapsamlı biyolojik, kimyasal ve fiziksel işlemlere tabi tutulurlar (52).

Ksenogreft materyalindeki tüm organik komponentlerin uzaklaştırılabilmesi için greftler, ısı ve kimyasal ajanlarla işlem görür. Bu işlemlerin tipi ve derecesi, materyalin yapısına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Örneğin, 1100 °C sıcaklıkta sinterize edilen materyallerde kristal füzyonu oluşarak porözite azalır yüzey alanı küçülürken, 300 °C gibi daha düşük ısı işlem uygulanan greftlerde trabeküler yapı ve porözite korunur. Böylece biyolojik etkililik daha yüksek düzeyde muhafaza edilir (53).

Ksenogreftlerin mineral yapıları, elastisite modülleri ve kimyasal özellikleri insan kemiği ile benzerlik gösterir. Özellikle por bağlantıları ve küçük kristal oluşumları, sentetik hidroksiapatitlere kıyasla daha geniş yüzey alanı sağlayarak çevre dokularla güçlü bir biyolojik bütünlük oluşturur (53, 54).

Makro ve mikroporöz yapıya sahip bu materyaller, geçirgenlik özellikleri ve üç boyutlu iskelet yapıları sayesinde osteokondüktif özellik sergileyerek yeni kemik oluşumunu desteklerler. Bu yapılar, anjiyogenezi teşvik eder ve osseointegrasyon sürecinde osteoklastlar tarafından rezorbe edilerek fizyolojik kemik döngüsüne katılırlar. Bu sayede çığneme kuvvetlerine karşı yeterli biyomekanik dayanıklılık sağlayabilirler. En yaygın kullanılan ksenogreft türlerinden biri, inorganik sığır kaynaklı kemik mineralidir (İSKKM). Bu materyal, deproteinize edilerek tüm organik içerikten arındırılır ve yalnızca poröz hidroksiapatit yapısı korunur. Deproteinizasyon işlemi, konağın immün yanıtını tetikleyebilecek antijenik proteinlerin uzaklaştırılmasını sağlar (55).

Ortaya çıkan inorganik yapının, %75 oranında poröz ve yaklaşık 100 m²/g'lık spesifik yüzey alanına sahip olması, osteoblastik hücre migrasyonunu ve damar invazyonunu kolaylaştıran bir ortam sunar (56, 57). Bu özellikler, güçlü osteokondüktif potansiyel ile kemik rejenerasyonunu desteklemektedir. İSKKM ve benzer ksenogreftlerin, osteoindüktif ve osteojenik özellikleri yoktur. Ayrıca, sığır kortikal kemik rezorpsiyon hızının yavaş olması, kemiğin yeniden şekillendirilmesi açısından bir dezavantaj olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, oldukça nadir olsa da sığır kaynaklı greft materyalleriyle bulaşabilecek prion hastalıkları, özellikle Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) ve insanlardaki karşılığı olan Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJD), literatürde potansiyel risk faktörleri arasında belirtilmiştir (58). Şuana kadar bu yolla hastalık bulaşması saptanmamış olmakla birlikte, greft materyallerinin BSE vakası bildirilmeyen ülkelerden tedarik edilmesi önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), deproteinizasyon işleminin prionları tamamen etkisiz hâle getirdiğini ve bu nedenle klinik kullanım açısından güvenli olduğunu bildirmiştir (58,59). Bunun dışında, doğal mercan iskeletlerinden elde edilen koralin hidroksiapatit kaynaklı ksenogreftler de klinik uygulamalarda yer bulmaktadır. Bu greftlerin düşük maliyetli olmaları, immünolojik reaksiyon oluşturma risklerinin düşüklüğü ve sınırlı enfeksiyon riski taşımaları tercih edilme nedenlerindendir (60). Ancak, biyolojik bileşen içermemeleri nedeniyle osteojenik etkileri yoktur. Bu greftlerde osteoblastik ve osteoklastik etkinlik genellikle 7–23 hafta arasında gözlemlenmektedir (61, 62). Yine de parçacık formda olmaları nedeniyle bu materyallerin büyük defektlerin rejeneratif tedavisindeki etkinlikleri sınırlı kalmaktadır (63).

Ksenogreft materyalleri blok, granül, toz veya jel formunda bulunabilir. Blok formda olanlar daha çok rekonstrüktif ve maksillofasiyal cerrahilerde, özellikle onlay greftlemelerde kullanılırken, granül formlar; periodontal defektler, çekim soketleri ve kist enükleasyonlarında yaygın olarak tercih edilmektedir (62).

Partikül formdaki ksenogreftlerin klinik etkinliği, alıcı sahada stabilizasyon sağlamak amacıyla sıklıkla bariyer membranlarla birlikte kullanılmalarını gerektirir. Yapılan araştırmalar, ksenogreftlerin alloplastik greftlere göre daha yüksek biyouyumluluk gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle yüzey porözitesi ve kompleks yapıları, bu greftlerin osteointegrasyon yeteneklerini artırmakta; mekanik direnç açısından da yoğun ve spongiyöz kemik yapılarına yakın değerler sunmaktadır (54, 64).

Sığır kaynaklı greftlerin potansiyel risklerine karşı, son yıllarda at kaynaklı ksenogreftlerin üretimi ve klinik kullanımı yaygınlık kazanmaktadır. Bu materyallerin biyolojik performansları hakkında yapılan çalışmalar, alternatif ksenogreft kaynaklarının geliştirilmesi konusunda önemli katkılar sağlamaktadır (65).

D. Alloplastlar

Sentetik olarak üretildiklerinden dolayı hastalık taşıma riski bulunmayan alloplastik materyaller; polimerler, biyoseramikler ve biyoaktif camlar olarak sınıflandırılmaktadır. Bu gruplar içerisinde, kemiğin inorganik fazına benzerlik göstermeleri nedeniyle biyoseramikler özellikle hidroksiapatit (HA) ve beta-trikalsiyum fosfat (β -TKP) üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır (66).

Alloplastik materyaller arasında kraniyal, fasiyal ve mandibular rekonstrüksiyonda hidroksiapatit öne çıkmaktadır. Kemiğin doğal bileşenleri arasında bulunan HA, bu özelliğinden dolayı dental, maksillofasiyal ve ortopedik cerrahide kemik greft materyali olarak geliştirilmeye başlanmıştır (66).

Hidroksiapatit; atrofik kretlerin ogmentasyonunda, dişlere komşu kemik defektlerinin onarılmasında ve diş çekimi sonrası oluşabilecek alveoler kret rezorpsiyonunun önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (67).

Kemik dokusundaki kalsiyum-fosfat oranı 1,58–1,70 arasında değişirken, sentetik HA'nın bu oranı yaklaşık 1,67'dir. Bu benzerlik, materyalin biyolojik uyumluluğu açısından önemli bir kriterdir (68).

Trikalsiyum fosfat (TKF) da HA gibi biyouyumlu bir materyaldir. Yerleştirildikleri kemik dokusu ile kalsiyum-fosfat alışverişi yapabilmekte ve osteokondüktif özellik göstermektedirler. TKF'nin poröz yapısı, kemik dokusunun greft içine entegrasyonuna katkı sağlarken, rezorpsiyon hızının ise partikül boyutuna bağlı olarak arttığı bildirilmektedir. Trikalsiyum fosfat, implant çevresi bölgelerde veya sinüs lifting işlemlerinde geçici kemik yerine kullanılmak üzere uygulanır. Bu süreçte, yeni oluşan kemik dokusu önce greftin yüzeyini sarar; ardından poröz ve geçirgen yapının içerisine doğru ilerleyerek osteojenik hücreler greft materyali ile yer değiştirir.

Hidroksiapatit aynı zamanda eklem protezleri ve kemik içi implantların üretiminde de kullanılmaktadır (69, 70).

Klinik uygulamalarda başarılı sonuçlar vermesine rağmen, rezorpsiyon hızının yeni kemik oluşumuna göre daha yavaş olduğu bildirilmiştir. Bu özelliği nedeniyle in vivo ortamda uzun süre kalabilmektedir. Son yıllarda HA'nın fonksiyonel özelliklerini arttırmak ve rezorpsiyon oranını azaltmak amacıyla modifikasyon veya diğer materyallerle kombinasyon stratejileri geliştirilmiştir. Bu bağlamda HA ile β -TKF'nin kombinasyonu sonucunda bifazik kalsiyum fosfat materyalleri elde edilmiştir. Bifazik kalsiyum fosfat, %60 HA ve %40 β -TKF içerecek şekilde tasarlanmıştır. Bu yapıda HA %100 kristal halde bulunurken, trikalsiyum fosfat tamamen β -TKF formundadır. HA/ β -TKF birleşimi osteokondüktif özellik gösterir ve sahip olduğu poröz yapı sayesinde kemik gelişimini destekler. Ayrıca, biyolojik olarak rezorbe olabilmesi sayesinde kemik dokusunun en uygun büyüme ve şekillenmesini sağlamaktadır (71, 72).

Biyoaktif camlar ise HA/ β -TKF'ye kıyasla üstün biyomekanik özellikleri sayesinde öne çıkmakta ve kemik ile güçlü kimyasal bağlar oluşturmaktadır. Apatit ile birleşik formlarının kortikal kemikten daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Granül, blok ve çubuk şeklinde sunulabilen biyoaktif camlar; rezorbe olabilen ve olamayan tiplerde üretilmektedir (73, 74).

2.2. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu

Murray ve Roschlau'nun 1957 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, kemik defektinin çevre yumuşak dokulardan izole edilmesi durumunda, yeterli osteoblast hücresi üretimi ve vaskülarizasyon sağlandığında defekt bölgesinde yeni kemik oluşumunun mümkün olduğu ifade edilmiştir. Ancak, defekt alanı korunamaz ve bölgeye yumuşak doku invazyonu olursa, alanın fibröz doku ile dolacağı öne sürülmüştür. Bu yaklaşıma dayanarak geliştirilen yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) tekniğinde, bariyer membranlar kullanılarak istenmeyen hücrelerin defekt bölgesine girişini engellemek ve yeni kemik oluşumunu desteklemek amaçlanmaktadır (20).

Bu teknikte kemik defektlerinin iyileşme döneminde farklı hücreler bileşenlerin yara bölgesine göçünün çeşitlilik gösterebileceği ve mekanik bir bariyerin fibroblastların ve diğer bağ dokusu hücrelerinin bölgeye göçünü engelleyebileceği belirtilmiştir

Buradaki amaç istenmeyen dokuların defekt bölgesine göçünün engellenip, daha yavaş migrasyon kapasitesine sahip, osteojenik potansiyeli olan hücrelerin defekt içinde çoğalmasını sağlamaktır. Bariyer membranla gerçekleşen rejenerasyon sürecinde iyi vaskülerize granülasyon dokusu oluşturmak için osteojenik hücrelerin periferden merkeze göçü söz konusudur. İlk kan pıhtısı organizasyonunu vaskülarizasyon, süngerimsi kemik depozisyonu, devamında lameller kemik formasyonu ve sonunda kemik büyümesindekine benzer şekilde remodelling takip eder (20, 88).

Horizontal veya vertikal kemik ogmentasyonu sağlayabilmek için 4 prensibe dikkat edilmelidir:

a) Primer Kapama: Ogmentasyon bölgesinin gerilimsiz şekilde primer olarak kapatılması, YKR'nin temel cerrahi prensiplerinden biridir. Bu, kollajen formasyonu, doku remodelasyonu ve yara kontraksiyonunu desteklerken, membran açığa çıkma riskini azaltarak kemik hacmi kazanımını artırır. Membran ekspozisyonunun olduğu vakalarda daha az kemik oluştuğu rapor edilmiştir (21, 22).

b) Anjiogenezis: Uygun şekilde yerleştirilmiş greft ve membran, kemik morfogenetik proteinlerin salınımını ve osteogenezi destekler. Membranın sağladığı

boşlukta oluşan granülasyon dokusu, zamanla yerini yeni oluşan kemiğe bırakır. Ayrıca, rezidüel kemiğe yapılan dekortikasyon işlemleri, bölgeye anjiogenik ve osteojenik hücrelerin göçünü hızlandırır (23, 24).

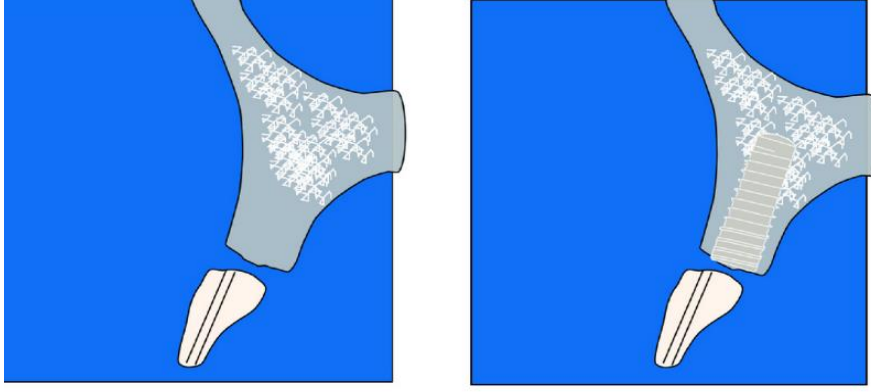
c) Boşluk oluşturmak/korumak: Kemik rejenerasyonu için yeterli boşluğun sağlanması YKR'nin en kritik prensiplerinden biridir. Boşluk, bağ ve epitel doku hücrelerinin bölgeye girmesini engellerken, osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonunu teşvik eder. Kullanılan membran tipi boşluğun korunmasında önemlidir; rijid membranlar, mukozaya basıncına karşı direnç göstererek membran kollapsını önler (25).

d) Stabilizasyon: Bariyer membranların, epitel ve bağ dokusu gibi hücreleri augmentasyon alanının dışında bırakmasının yanı sıra kan pıhtısını stabilize etme işlevi de vardır. Başlangıçtaki pıhtının adezyonu ve yaranın stabilizasyonu yara iyileşmesinde kritik öneme sahiptir (25). Çünkü, ilk oluşan kan pıhtısı, sitokinlerin (interlökin-1, interlökin-8, tümör nekroz faktörü), büyüme faktörlerinin (trombosit kaynaklı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü) ve sinyal moleküllerinin zengin bir kaynağıdır. Stabilize olmuş kan pıhtısı, daha sonra yüksek düzeyde vasküler yapı içeren granülasyon dokusuna dönüşür. Granülasyon dokusu ise, intramembranöz kemik formasyonunu ve remodelasyonu sağlar (25).

2.2.1. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda defekt sınıflaması

Chiapasco ve Casentini alveolar kemik yetersizliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında, protetik endikasyonlara dayalı olarak yatay kemik defektlerini dört sınıfa ayırmışlardır.

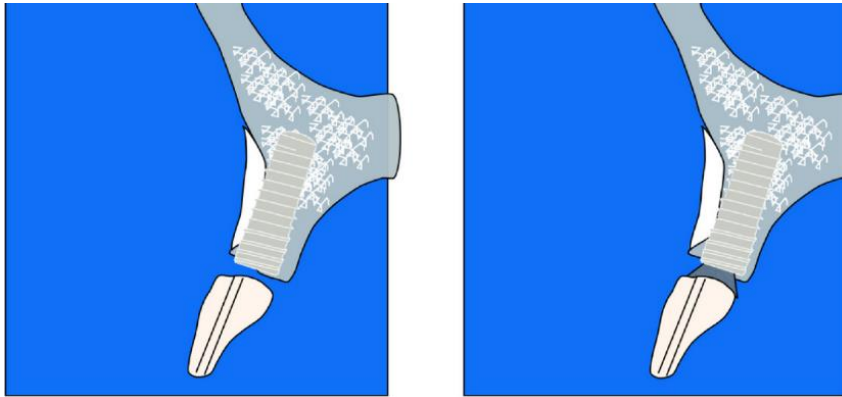
Sınıf 1: Sınıf 1'de, implant ideal pozisyonunda yerleştirilmiştir. İmplant üzerindeki protetik konumu ile mevcut alveolar kemik anatomisi arasında herhangi bir uyumsuzluk bulunmaz. Bu sınıfta kemik artırımına gerekmez; implantlar, mevcut rezidüel kemiğe doğrudan yerleştirilebilir. Bu durumda implant, tüm yüzeylerinde en az 1,5–2 mm kalınlığında kemikle tamamen çevrili olur.



Class 1

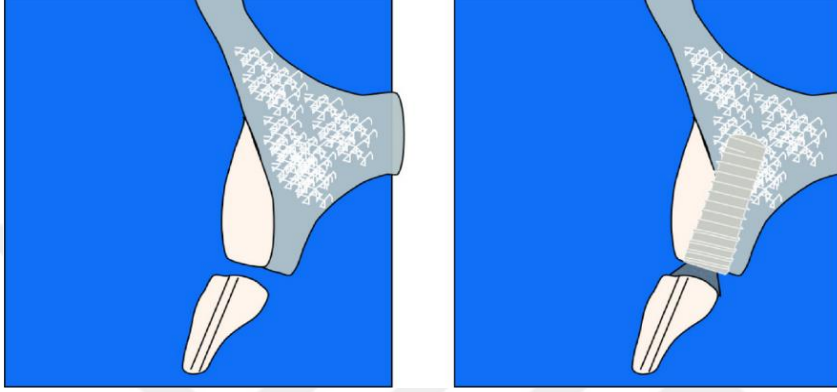
Şekil 1. Sınıf 1 defekt tipi.

Sınıf 2: Orta düzeyde bir yatay kemik defekti mevcuttur. Bu durumda, implant protetik olarak ideal pozisyona yerleştirilebilse de aynı anda sert bir doku augmentasyonuna ihtiyaç duyulur. İmplant yuvasının hazırlanması sırasında sıklıkla bukkal kortikal plakta fenestrasyon veya dehissens gözlenir. Alternatif olarak, mevcut bukkal kemik duvarının kalınlığı 1 mm'den azdır ve bu durum, uzun dönemli bir başarı için yeterli prognoz sağlamaz. Sınıf 2 defektlerde başlıca tedavi seçenekleri, implant yerleştirilmesi ile birlikte uygulanan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) tekniklerini içermektedir. Bu prosedürlerde, greft partikül materyalleri, bariyer membranlar (rezorbe olan veya olmayan) ile birlikte kullanılmaktadır. Ayrıca, sagittal osteotomi teknikleri osteotomlar yardımıyla mevcut kemik hacminin genişletilmesi de diğer cerrahi yaklaşımlar arasındadır. Daha dar çaplı implantların kullanımı, implantın protetik olarak ideal pozisyonda yerleştirilmesi şartıyla, yatay olarak atrofik kreterlerin yönetiminde faydalı olabilmektedir.



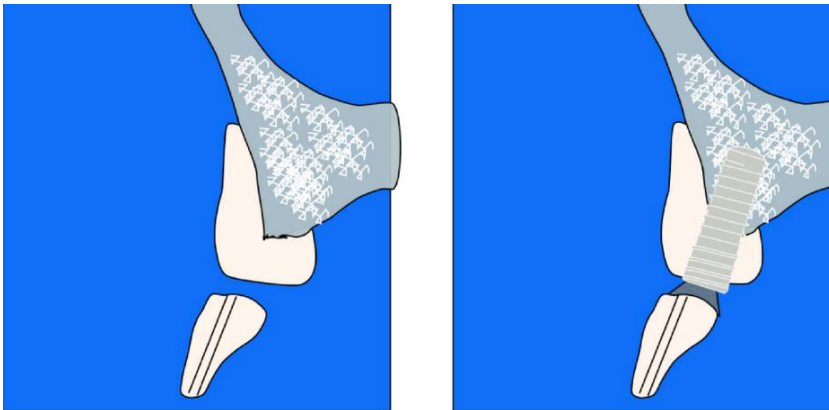
Şekil 2. Sınıf 2 defekt tipi.

Sınıf 3: Sınıf 3'te, belirgin düzeyde bir yatay kemik defekti mevcuttur ve mevcut kemik anatomisi, implantın protetik olarak ideal pozisyonda yerleştirilmesine ve primer stabilite sağlanmasına izin vermez. Bu tür vakalarda, öncelikle yatay defektin cerrahi olarak düzeltilmesi gerekir. Seçilen cerrahi teknik ve greft materyaline bağlı olarak 4–9 aylık bir iyileşme süreci beklenmelidir. Bu sürecin sonunda implant yerleştirme, ikinci aşama cerrahi işlem olarak gerçekleştirilir.



Şekil 3. Sınıf 3 defekt tipi.

Sınıf 4: Sınıf 4'te, yatay ve vertikal defektleri bir arada içeren kombine bir kemik defekti söz konusudur. Vertikal defektlerin düzeltilmesi, tedavinin karmaşıklığını artırır ve daha zorlayıcı cerrahi tekniklerin kullanımını gerektirir. Bu tür teknikler, erken greft ekspozisyonu, enfeksiyon, greft rezorpsiyonu ve artan morbidite gibi komplikasyonlarla daha sık ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle tedavi planlamasında olası komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalı ve hasta ile ayrıntılı şekilde tartışılmalıdır.



Şekil 4. Sınıf 4 defekt tipi

2.2.2. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanılan membranlar

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR), alveoler kemiği yeniden yapılandırmak ve periimplant kemik eksikliklerini tedavi etmek için en yaygın uygulanan yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (75). Bu teknik, ilk olarak 1979 yılında Nyman ve Karring tarafından, doku mühendisliği ilkelerine dayalı olarak yönlendirilmiş doku rejenerasyonu şeklinde tanımlanmıştır (75). YKR, bariyer membranlar ile birlikte kemik greftlerinin kullanıldığı ya da kullanılmadığı cerrahi bir prosedürdür. Bu yöntemle osseöz rejenerasyon, pluripotent ve osteojenik hücrelerin (örneğin periost, bitişik kortikal kemik veya kemik iliğinden türeyen osteoblastların) defekt bölgesine göçünün sağlanması ve kemik oluşumunu engelleyebilecek hücrelerin (örneğin epitelyal hücreler ve fibroblastlar) göçünün engellenmesi yoluyla gerçekleştirilir (79).

Başarılı bir YKR için dört temel prensibin dikkate alınması gereklidir:

- Epitel ve bağ dokunun defekt bölgesine girişinin engellenmesi,
- Yeterli boşluk oluşturulması ve korunması,
- Fibrin pıhtısının stabilizasyonu,
- Primer yara kapanması (80).

Ayrıca, YKR uygulanacak kemikte oluşturulan dekortikasyon alanlarının, anjiogenezi artırarak osteogenezis sürecini olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmektedir. Ancak oluşturulan boşluk, yeterince stabil değil ise dış doku basıncına bağlı olarak çöker ve greft materyalinin yer değiştirmesine sebep olur. Bu durum, beklenen klinik sonucun elde edilememesine yol açabilir. Bu nedenle YKR’de kullanılacak bariyer membran materyalinin yüksek biyouyumluluğa ve yeterli yapısal desteğe sahip olması ideal kabul edilir (79).

YKR prosedüründen sonraki ilk 24 saat içinde, greft ve membran tarafından oluşturulan boşluk, bir kan pıhtısıyla dolar. Bu pıhtı, trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla nötrofil ve makrofajları bölgeye çeker. Pıhtının rezorpsiyonu sonrasında, granülasyon dokusu oluşur. Bu doku, yeni damarlar ile beslenmeyi sağlar ve osteojenik farklılaşma yeteneğine sahip mezenkimal kök hücrelerin, bölgeye taşınmasına aracılık eder. Osteoid oluşumu ve mineralizasyonu

sonucunda, önce örgü kemik, daha sonra ise lameller kemik formasyonu gerçekleşir. Bu dönüşüm süreci sonunda, olgun kemik iliği ile birlikte kompakt ve süngerimsi (retiküler) kemik dokusu meydana gelir. Bu biyolojik olaylar genellikle operasyondan sonraki 3–4 ay içinde tamamlanmaktadır (80).

YKR endikasyonları arasında; dikey, yatay veya kombine kemik defektleri, periimplantitis defektleri, çekim soketleri ve çekim sonrası hemen implant yerleştirme gibi durumlar yer almaktadır. Kontrendikasyonlar ise; sigara kullanımı, kontrolsüz sistemik hastalık varlığı, yetersiz ağız hijyeni, greft veya membranın stabilize edilemediği durumlar ve primer yara kapanmasının sağlanamayacağı cerrahi alanlardır (81).

Literatürde, YKR ile elde edilen dikey ve yatay kemik kazanımının 2–8 mm arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu kazanım; defektin boyutu, kullanılan membran tipi ve greft materyaline bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bu nedenle, YKR uygulanacak hastaların klinik durumu dikkatlice değerlendirilmelidir (79).

YKR sonrası yumuşak doku komplikasyonları %0 ile %45 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu komplikasyonlar genellikle işlem sonrası 12 saat ile 6 ay arasında ortaya çıkmaktadır. En sık rastlanan komplikasyon ise membranın üzerini örten mukozanın kısmen veya tamamen ekspoz olması sonucunda bariyer membranın açığa çıkmasıdır (82).

2.2.1.1. Rezorbe olmayan membranlar

Genişletilmiş Politetrafloroetilen Membran (e-PTFE): e-PTFE, temel özelliklerini PTFE'den alır ancak tıbbi kullanımlar için çeşitli geliştirmelere sahiptir. RW Gore tarafından 1960'ların sonunda icat edilmiş ve 1976'da patenti alınmıştır. Dünya genelinde Gore-Tex olarak bilinir (83). Genel cerrahi ve ortopedik cerrahi için geliştirilmiş bu membran, diş hekimliğinde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) işlemlerinde de kullanılabilir. YKR uygulamalarında, geniş bir alanda rejenerasyon gereken durumlarda e3 membrana nüfuz etmesi ve enfeksiyon riski nedeniyle kemik iyileşmesinde aksaklıklar meydana gelebilir. e-PTFE'nin yüksek ekspoz riski, dokular arasında etkili bir bariyer görevi görmesi ve dokuların beslenmesinin azalması nedeniyle ortaya çıkar (84, 85).

Yoğunlaştırılmış Politetrafloroetilen Membran (d-PTFE): d-PTFE (dens politetrafloroetilen) membranlar, nano-gözenekli yapıları sayesinde dokunun stabilitesini artıran ve uygulamadan birkaç hafta sonra kolaylıkla çıkarılabilen bariyer materyalleridir. Araştırmalar, yüzey pürüzlülüğünün 10–100 µm arasında olması durumunda bakteriyel adezyonun arttığını göstermektedir. Bu nedenle gözenek çapı 0,3 µm'nin altında olan d-PTFE membranlar, bakteriyel penetrasyona karşı dirençli olup altındaki grefti koruma konusunda avantaj sağlamaktadır (86).

d-PTFE membranlar, enfeksiyon ve greft kaybı gibi komplikasyon risklerinin daha düşük olması nedeniyle ağız ortamında açıkta bırakılabilir. Küçük gözenek yapısına rağmen, d-PTFE'nin rejeneratif kapasitesinin e-PTFE membranlarla benzer olduğu rapor edilmiştir. Hem e-PTFE hem de rezorbe olan membranlar tam yumuşak doku kapanmasını gerektirirken, d-PTFE membranlar özellikle çekim soketlerinde kullanıldığında tam mukozal kapamaya ihtiyaç duymaz. Bu durum, keratinize dişeti dokusunun korunmasını kolaylaştırır. Bu özellikleri sayesinde d-PTFE membranlar, doğrudan implantasyon bölgelerinde ve çekim soketlerinde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) amacıyla güvenle kullanılabilir (86).

Titanyum Mesh Membran: Titanyum; yüksek sertlik, düşük yoğunluk, korozyon direnci ve iyi biyouyumluluk özellikleri nedeniyle cerrahi işlemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (87, 88).

1960'ların sonunda titanyum meshler, ilk kez alveoler kret defektlerinin tedavisinde kullanılmış ve olumlu klinik sonuçlar elde edilmiştir. Titanyum mesh, mekanik desteği sayesinde kemik rejenerasyonu için gerekli olan hacmi oluşturur; yeni kemiğin büyümesine ve gelişimine olanak tanır. Özellikle destek duvarı olmayan büyük alveoler defektlerde, bu materyal klinik olarak yüksek etkinlik göstermektedir. Ayrıca, meshin üzerindeki gözenek yapısının, ogmente edilen defektin yeterli miktarda kanlanmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (88).

Titanyum meshin iyi plastisite özelliği, bükme ve şekillendirme ile farklı defekt morfolojilerine adapte edilmesini mümkün kılar. Bu sayede, istenen alveoler kret formunun taklidi sağlanabilir. Titanyum meshin bu yapısal özellikleri, YKR uygulamalarında yüksek stabilizasyon ile hem yatay hem de dikey yönde eş zamanlı kemik ogmentasyonuna olanak tanır (89). Mesh kalınlığı, mekanik dayanımıyla doğru orantılı olup genellikle 0,1 ila 0,6 mm arasında değişmektedir. Çoğu vakada, 0,2 mm

kalınlığındaki mesh yeterli görülmektedir (87). Bu membranların ogmentasyon alanından çıkarılması için ikinci bir cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çıkarma işlemi sırasında, membranların makro ve mikro gözenekleri arasında gelişen fibröz dokuların uzaklaştırılması zaman alıcı ve invaziv teknikler gerektirebilir (90).

Günümüzde, hekimin manuel şekillendirme becerisine duyulan gereksinimi azaltmak ve operasyon süresini kısaltmak amacıyla CAD/CAM sistemleri ve hızlı prototipleme teknolojileri kullanılmaktadır. Bu sayede, operasyon öncesi istenilen kemik hacmi hesaplanarak, hastaya özel titanyum membranlar üretilebilmekte; gözenek büyüklüğü ve membran kalınlığı gibi parametreler kişiselleştirilebilmektedir. Bu teknoloji, operasyon sırasındaki düzeltme ihtiyacını ortadan kaldırarak operasyon süresini kısaltmakta ve membranların klinik başarısını artırmaktadır.

Prefabrik titanyum meshlerin, hastaya özgü şekillendirilmesi sırasında oluşabilecek keskin kenar ve köşeler, membran ekspozisyonu riskini artırabilir (89). Bu sorunun çözümünde son yıllarda yaygınlaşan üç boyutlu (3B) baskı teknolojisi önemli avantajlar sunmaktadır. 3B yazıcı teknolojisiyle, hastaya anatomik olarak uyumlu özel titanyum meshler üretilebilmekte; bu sayede cerrahi süre azalmakta, yumuşak dokular üzerindeki stres en aza indirilmekte ve operasyon sırasındaki düzeltme ihtiyacı ortadan kaldırılmaktadır (90). Zhou ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir meta analizde, geleneksel titanyum meshlerde ekspoz oranı %51 iken, kişiye özel üretilmiş titanyum meshlerde bu oranın %31'e düştüğü bildirilmiştir.

Titanyum ile Güçlendirilmiş PTFE Membranlar: Titanyum ile güçlendirilmiş PTFE (politetrafloroetilen) membranlar, iki PTFE tabakası arasına entegre edilen ince bir titanyum tabaka ile oluşturulmaktadır. Bu yapı, membrana bükülemeyecek derecede rijid bir form kazandırırken aynı zamanda yumuşak dokuları perfore etmeyecek kadar esnek bir karakter sunar.

Bu tür membranların en önemli avantajı, defekt bölgesine etki eden mekanik kuvvetleri absorbe ederek greft hacminin bozulmasını önlemesidir. Aynı zamanda, yumuşak doku hacmini koruyarak estetik ve fonksiyonel açıdan istenen sonuçlara ulaşılmasını sağlar (91).

Bu özellikleri nedeniyle, büyük kemik defektlerinin tedavisinde ve özellikle vertikal ridge ogmentasyonu gibi ileri cerrahi işlemlerde başarılı klinik sonuçlar bildirilmiştir (92, 93).

Nanopolitetrafloroetilen

(Nano-PTFE)

Membranlar:

Nanopolitetrafloroetilen membranlar, üretim süreçlerinde sinterleme işlemi uygulanmaksızın hazırlanırlar. Bu durum, membranlara esnek ve kolay şekillendirilebilir bir yapı kazandırır. Sinterleme işlemi, genellikle membranlara mekanik dayanıklılık kazandırmak için uygulanan ısı bir yöntemdir. Ancak sinterlenmemiş nano-PTFE membranlar, daha az rijid olmalarına rağmen klinik olarak yeterli adaptasyon kolaylığı sağlar.

Bu membranlarda por büyüklüğü 0,2–0,3 µm arasında değişmektedir. Por çaplarının bu denli dar olması, membranların bakteriyel infiltrasyona karşı direnç göstermesini ve defekt bölgesine epitelyal hücre göçünü sınırlandırmasını sağlar. Bu özellikler, enfeksiyon riskini azaltarak yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) sürecinde membran stabilitesini artırır (76).

2.2.2.2. Rezorbe olan membranlar

Kollajen Membranlar: Tip I kollajen, 1980’li yılların ortalarında bariyer membranları olarak geliştirilen ve daha sonra evrimsel süreçle ticari olarak üretilen birçok kollajen membranın (CM) ana yapısal bileşenidir (94). “Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (GTR)” prensibine dayanan bu membranların ilk amacı, epitel ve bağ dokusu hücrelerinin defekt bölgesine migrasyonunu engelleyerek periodontal dokuların rejenerasyon kapasitesini artırmak, yeni kemik, periodontal ligament ve sement oluşumunu teşvik etmektir (95).

Günümüzde bu bariyer membranlar, özellikle dental implant yerleştirme öncesi uygun kemik hacminin oluşturulması amacıyla “yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (GBR)” uygulamalarında yaygın şekilde kullanılmaktadır (63).

GBR için rezorbe olabilen membranların ilk başarılı kullanımı 1990’ların başında raporlanmıştır (96). Günümüze kadar hem doğal hem de sentetik polimerlerden üretilmiş membranlar kullanılmış olup bu membranlar arasında en çok araştırılan yapı kollajen olmuştur. Kollajen membranlar, rijidite eksikliklerinden dolayı defekt hacmini tek başına koruyamadıkları için genellikle otojen ya da sentetik kemik greftleriyle gerektiğinde vida veya pinlerle desteklenerek kullanılırlar (97).

Kollajen membranların geliştirilmesi, rezorbe olmayan membranların klinik kısıtlılıklarını aşmak amacıyla gündeme gelmiştir. Rezorbe olmayan membranlar, cerrahi uygulama açısından daha zordur. Oral ortamda açıkta bırakılmaları durumunda komplikasyon riski taşır ve genellikle ikinci bir cerrahi müdahale ile çıkarılmaları gerektiğinden hasta açısından daha invazivdir (97).

İdeal olarak, kullanılan membranın biyodegradasyon süreci ile yeni dokuların oluşum süresi birbiriyle uyumlu olmalı ve rejenerasyon sonrasında artık materyal kalmamalıdır. Günümüzde ticari olarak temin edilebilen rezorbe olabilen membranların büyük bir çoğunluğu kollajen temellidir ve piyasada çok sayıda farklı kollajen membran mevcuttur (98).

Perikardium Membranlar: Perikardium memelilerde kalbi çevreleyen fibroseröz bir kesedir. Bu dokunun tıbbi kullanımı, uzun süredir kardiyak rekonstrüksiyon, kapak onarımı ve perikardiyal kapama gibi cerrahi uygulamalarda yaygın olarak yer almaktadır. Perikardiyal doku; non-trombojenik yapısı, doğal enfeksiyon direnci ve kendine özgü yapısal bütünlük özellikleri nedeniyle biyomateryal alanında dikkat çekmektedir. Ksenojenik perikardiyum genellikle sığır ve domuz, daha nadiren de at kökenlidir. Bu dokulardan elde edilen biyomateryaller genellikle geniş yama formunda klinik kullanıma sunulmaktadır (99).

Perikardiyum, büyük oranda kollajen liflerden oluşur ve bu yapısı sayesinde kompleks anatomik yapılara uyum sağlayabilecek düzeyde elastikiyet göstermektedir. Kollajen, periodontal bağ dokusunda yer alan ve kemotaksis ile hemostaz gibi iki önemli biyolojik aktiviteye sahip bir makromoleküldür. Ayrıca zayıf immünojenik özellikleri sayesinde transplantasyona uygunluk gösterir ve rejeneratif hücreler için doku iskeleti (scaffold) görevi üstlenir. Kollajenin, yara iyileşmesini destekleyen birçok olumlu özelliği bulunmaktadır. Bunlar arasında koagülasyon sürecini destekleme, kontrollü çapraz bağlanabilme, düşük antijenite, genişleme kapasitesi, yüksek gerilme dayanımı ve lif oryantasyonu yer almaktadır. Bu biyolojik ve mekanik avantajlar, kollajeni uygun bir bariyer membran materyali hâline getirmektedir. Ayrıca, kollajen materyaller klinik uygulamalarda yaprak, jel, toz ve sünger formunda olmak üzere farklı şekillerde üretilebilmekte olup çeşitli cerrahi endikasyonlara göre seçilebilmektedir (99).

Polilaktik Asit (PLA) ve Poliglikolik Asit (PGA) Membranlar: Polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA), farklı klinik endikasyonlar için en yaygın şekilde kullanılan sentetik, rezorbe olabilen membranlardır. Bu membranların mekanik dayanımı, onları çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanıma uygun hale getirmektedir. Ancak bu tür membranların yüzeyinde biyoaktif bileşenlerin eksikliği, rejeneratif hücresel süreçler açısından önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Çünkü bu yüzeylerde hücreler kolayca çoğalamaz, göç edemez veya farklılaşamaz (100).

PLA ve PGA membranlar, vücut ortamında hidroliz yoluyla parçalanırlar (100). Bu rezorpsiyon süreci; vücut sıvılarıyla temas, vücut sıcaklığı, doku ortamının özellikleri, materyalin moleküler ağırlığı, kristallik derecesi ve geometrik yapısı gibi birçok faktörün etkileşimiyle şekillenir (101).

PGA, yüksek gözenekliliği sayesinde iyi bir difüzyon, neovaskülarizasyon ve hücresel infiltrasyon ortamı sunar. Ancak bu avantajına karşın PGA yapıları biyolojik olarak oldukça hızlı çözünür, birkaç hafta içinde parçalanarak uygulandığı bölgede mekanik stabiliteyi sürdüremez ve hacim koruma yeteneğini kaybeder (102).

Polilaktik asit (PLA), mısır, şeker pancarı gibi tamamen organik kaynaklardan elde edilen, biyolojik olarak aktif bir alifatik poliesterdir. Üretim süreci iki aşamalıdır: İlk aşamada laktik asidin kondensasyon reaksiyonu ile laktit oluşur, ikinci aşamada ise laktit, halka açma polimerizasyonu ile PLA polimerine dönüştürülür. Kullanım sonrasında PLA, çevredeki mikroorganizmalar tarafından doğal olarak parçalanarak karbondioksit ve suya dönüşür. Bu özelliği sayesinde PLA çevre dostudur (102).

PLA'nın biyouyumluluğu, işlenebilirliği ve kontrollü geçirgenliği (kemik defektlerine besin maddelerinin ulaşımını sağlama) onu kemik rejenerasyonu için avantajlı kılar. Ancak, polimerik yapıların düşük mekanik direnci, bu materyallerin özellikle geniş kemik defektlerinde kullanımı açısından sınırlayıcı bir faktör oluşturmaktadır (101, 102).

2.3. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Güncel Yaklaşımlar

Kemik ogmentasyonu genellikle otolog ya da yapay kemik materyalleri kullanılarak gerçekleştirilir ve bu süreçte kemik materyalini sabitlemek amacıyla

rezorbe olabilen ya da rezorbe olmayan membranlar tercih edilir (103). Bazı kemik defektlerinde, yapay kemikler ve membranlarla kemik oluşumu sağlamak, zorlayıcı olabilmektedir. Rezorbe olmayan membranlarla gerçekleştirilen kemik ogmentasyonu işlemleri, geleneksel titanyum mesh'lerin operasyon sırasında şekillendirilmesini gerektirdiğinden, cerrahi sürenin uzamasına yol açmaktadır (103).

Kemik ogmentasyonu gereksinimi olan hastalarda, çoğunlukla karmaşık morfolojiye sahip çene kemiği defektleri gözlemlenmektedir. Bu tür defektlerin bulunduğu bölgelerde implant uygulamasına olanak sağlamak amacıyla kemik ogmentasyonu zorunlu hale gelmektedir. Uygun kemik hacminin elde edilebilmesi için kullanılan membran materyalinin defekt yapısına uygun şekilde kesilip şekillendirilmesi gerekmektedir. Cerrahin yeterli teknik yeterliliğe sahip olmaması durumunda, implant yerleşimi için gerekli olan kemik hacmi sağlanamayabilir (104). Başarılı sonuçlar elde edilse de geleneksel yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (GBR) teknikleri, bariyer membranının erken veya geç ekspozu gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmektedir (105, 106).

Zamanla, cerrahi işlemleri kolaylaştırmak, komplikasyon riskini azaltmak ve kemik rejenerasyonunu iyileştirmek amacıyla; kişiye özel titanyum mesh sistemleri, takviyeli PTFE membranlar gibi yeni nesil materyallerin yanı sıra, dijital teknolojilere dayalı GBR yaklaşımları geliştirilmiştir. Alveoler kret ogmentasyonunda kullanılan en yenilikçi tekniklerden biri, bilgisayar destekli tasarım/bilgisayar destekli üretim (CAD/CAM) ve doğrudan metal lazer sinterleme (DMLS)'dir. Tıp alanında bu yöntem, ortopedi branşında yapay kalça ve diz protezleri ile ağız, diş ve çene cerrahisinde kişiye özel mandibula rekonstrüksiyon plakları gibi uygulamalarda başarıyla kullanılmaktadır (107). Katmanlı üretimde kullanılan Grade 2 saf titanyum tozu, in vivo uygulamalarda gerekli olan biyomekanik dayanımı sağlayabilmektedir. CAD/CAM teknolojilerindeki gelişmeler, BT görüntülerinden elde edilen DICOM verilerinin STL formatına dönüştürülmesi ile bireye özgü titanyum membranların tasarlanmasını mümkün kılmıştır (108).

Hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) verilerinden yararlanarak titanyum mesh üretilmesini ve cerrahi işlemde kullanılmasını mümkün kılan bu teknik, kemik defektine tam uyum sağlayan yapılar elde edilmesini ve kemik morfolojisinin daha hassas bir şekilde yeniden oluşturulmasını mümkün kılmaktadır. Literatürde

yayımlanan çeşitli çalışmalar, kişiselleştirilmiş titanyum mesh uygulamalarının klinik ve radyografik etkinliğini doğrulamış; bu yöntemin, kompleks atrofik bölgelerin rehabilitasyonunda öngörülebilir sonuçlar sağlayan güvenilir bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur (109, 110).

2.4. Kişiyi Özel Titanyum Mesh Üretim Yöntemleri

Katmanlı imalat üç boyutlu bilgisayar destekli tasarım (CAD) verilerinden doğrudan fiziksel parçaların katman katman üretilmesini sağlayan bir üretim yöntemidir. Bu teknolojinin en yaygın kullanılan iki türü, toz yatak füzyonuna dayalı Seçici Lazer Eritme (SLE) ve Elektron Işın Eritme (EIE) yöntemleridir. Her iki yöntem de metal tozlarının seçici olarak eritilerek ardışık katmanlar hâlinde birleştirilmesine dayanır, ancak enerji kaynakları ve işlem ortamları açısından farklılık gösterirler (111, 112).

2.4.1. Seçici Lazer Eritme Yöntemi

İnce bir metal tozu tabakasının bir baskı tablası üzerine yayılması ve bu tabakanın, yüksek enerjili bir lazer ışını ile seçici olarak eritilmesi esasına dayanır. Bu işlem, her bir katmanda tekrarlanarak üç boyutlu bir nesne oluşturulur. SLM sistemleri genellikle argon gibi inert gaz ortamında çalışır. Bu sayede oksidasyon gibi istenmeyen reaksiyonlar engellenir (113). Titanyum ve alaşımları (örneğin Ti-6Al-4V), paslanmaz çelik, kobalt-krom gibi biyouyumlu metaller SLE ile başarılı şekilde üretilabilmektedir (114, 115). SLE, özellikle yüksek çözünürlük ve hassasiyet gerektiren medikal uygulamalarda tercih edilir (116).

2.4.2. Elektron Işın Eritme Yöntemi

Metal tozlarının seçici olarak eritilmesini sağlar. Ancak burada enerji kaynağı olarak yüksek enerjili bir elektron demeti kullanılır. EBM işlemi, vakum ortamında gerçekleştirilir ve baskı sırasında toz yatağı belirli bir sıcaklıkta tutulur. Bu sayede

termal gerilmeler azalır ve mikroyapı daha homojen hâle gelir (117). EBM yöntemi genellikle titanyum alaşımlarının (özellikle Ti-6Al-4V) üretiminde tercih edilir ve kemik dokuya benzer gözenekli yapılar oluşturmak için uygundur (118).

Her iki yöntem de konvansiyonel üretim yöntemlerine kıyasla daha karmaşık geometrilerin ve kişiye özel implantların üretimine olanak sağlar. Ancak, kullanılan parametrelerin uygun şekilde belirlenmemesi durumunda yapısal kusurlar oluşabilir. SLE’de yetersiz enerji girdisi, erime eksikliğine ve dolayısıyla boşluk veya gözenek oluşumuna yol açarken, aşırı enerji girişi, malzeme yüzeyinde topaklanma ve mikro çatlaklara neden olabilir (118). EBM’de ise yeterli olmayan parametrelerle büyük hacimli boşluklar oluşabilmekte, bu da mekanik özellikleri olumsuz etkilemektedir (119).

SLM ile üretilen parçalar genellikle daha yüksek çekme ve akma mukavemetine sahipken, EBM ile üretilen parçalar daha düşük artık gerilme ve daha iyi termal kontrol nedeniyle yorgunluk dayanımı açısından avantajlı olabilir (113, 120).

Her iki yöntemde de parçaların mekanik özellikleri büyük ölçüde mikroyapı, gözeneklilik oranı, soğuma hızı ve son işlem uygulamaları (örneğin ısıl işlem, yüzey parlatma) gibi faktörlere bağlıdır (121).

Bu bağlamda, SLM ve EBM teknikleri ile biyouyumlu metallerin kişiye özel üretim yöntemlerinde kullanımı, maksillofasiyal rekonstrüksiyon ve alveoler sırt ogmentasyonu gibi klinik uygulamalarda umut verici bir potansiyele sahiptir. Yöntemlerin avantajları, sınırlılıkları ve elde edilen ürünlerin mekanik-biyolojik performansları, literatürde kapsamlı şekilde araştırılmaktadır (111, 122).

2.5. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT)

Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT), maksillofasiyal bölgenin üç boyutlu olarak yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlayan gelişmiş bir diagnostik görüntüleme yöntemidir (123). KIBT’nin klasik bilgisayarlı tomografiye kıyasla daha düşük radyasyon dozu, daha düşük maliyet, daha kısa tarama süresi ve yüksek kaliteli kesitsel görüntüler sunması gibi birçok avantajı bulunmaktadır (124).

KIBT'nin diş hekimliği alanındaki kullanımı oldukça yaygındır. Endodontik ve periodontal hastalıkların teşhisinde, dentoalveoler cerrahi uygulamalarda, maksillofasiyal bölgedeki anomali, travma ve patolojilerin tespitinde kullanılır. Ayrıca temporomandibular eklem cerrahisi, ortognatik cerrahi ve implantoloji alanlarında sıklıkla başvurulanan bir tekniktir (123).

İmplantoloji uygulamalarında ise KIBT, ene kemiklerindeki patolojilerin tanımlanması, mevcut kemiğin morfolojik ve hacimsel analizinin yapılması, implanta komşu anatomik oluşumların değerlendirilmesi gibi birçok aşamada kritik rol oynamaktadır. Ayrıca implant uygulaması öncesinde alveol kretin ogmentasyon ihtiyacının belirlenmesi, kemik arttırımı sonrası iyileşmenin kontrolü, rekonstrüksiyon sonrası hacim ölçümü ve rehberli implant cerrahisi planlaması gibi durumlarda rutin olarak kullanılmaktadır (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi bölümünde horizontal veya kombine kemik defektleri olan kemik ogmentasyonu endikasyonu bulunan 33 hasta değerlendirilmiştir. 33 hastada kişiye özel hazırlanmış dijital olarak hazırlanmış titanyum mesh ile ogmentasyon uygulanmıştır.

3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Çalışmada Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na, 2021-2024 yılları arasında alt veya üst çenesindeki total ya da parsiyel dişsizlik sebebiyle başvurmuş, horizontal veya kombine kemik defektleri bulunan hastaların tedavisi amacıyla kişiye özel hazırlanmış dijital olarak hazırlanmış titanyum mesh ile ogmentasyon uygulanmıştır. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinin kaynak olarak kullanıldığı bu çalışmada, hasta takip formları, preoperatif ve postoperatif dönemlerde alınmış olan KIBT tarama verileri çalışma materyalini oluşturmuştur.

Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- Sistemik olarak sağlıklı hastalar,
- 18 yaşından büyük bireyler,
- Ağız hijyeni ve takip randevularına uyum sağlayabilecek hastalar,
- Önerilen cerrahi tedaviyi anlayabilen ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayabilecek hastalar.

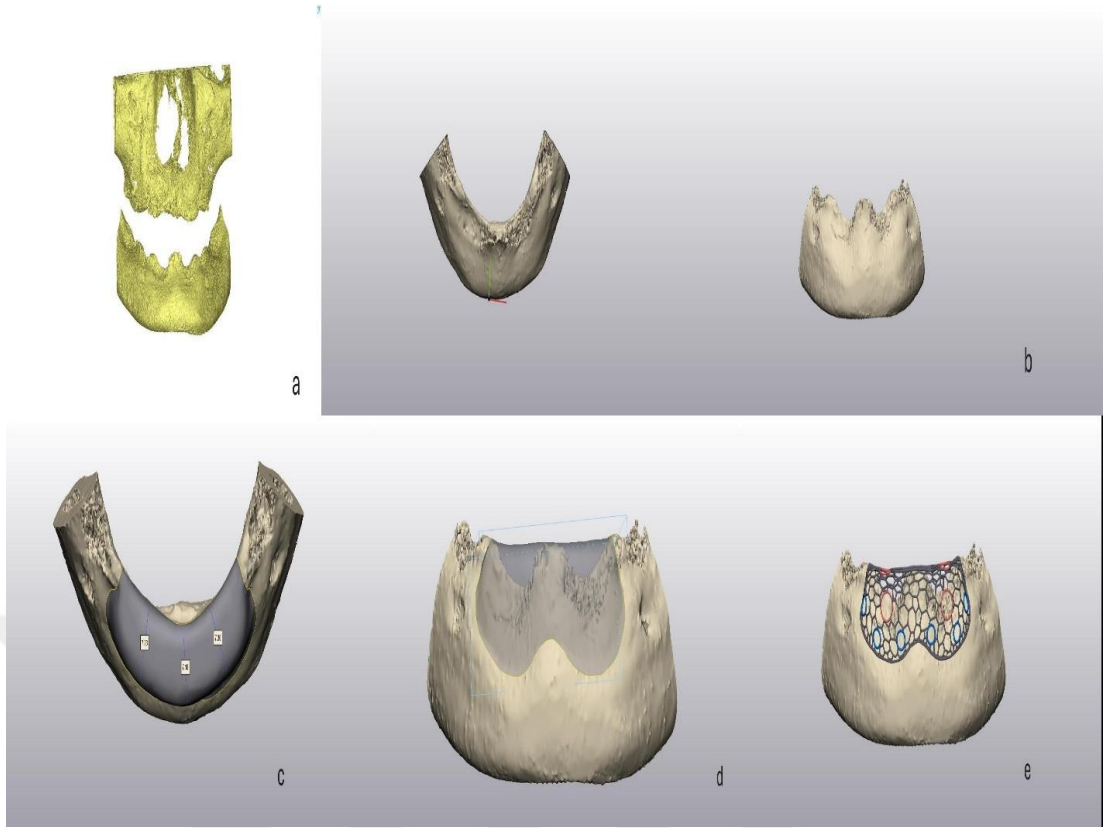
Araştırmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- Şiddetli böbrek ve/veya karaciğer hastalığı olan bireyler,
- Konjenital veya edinilmiş immün yetmezliği bulunan hastalar,
- Baş ve boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış hastalar,

- Sigara tüketen ya da kronik alkol kullanımı olan hastalar,
- Kontrol altında olmayan diyabet hastaları,
- Kontrol randevularına katılmayan hastalar.

3.2. Kişiyi Özel Titanyum Meshin Üretim Süreci

Hastaların ilk başvurularında medikal hikâyeleri ve rutin kayıtları alındı. Protetik olarak endikasyon koyulması sonrasında KİBT görüntüleri alındı ve incelendi. Elde edilen KİBT verilerine göre, hastanın defekt bölgesine uygun tasarıma başlandı. CAD/CAM programı (Mimics®, 3-matic®, Materialise, Leuven, Belgium) kullanılarak KİBT verilerine dayalı olarak kişiyi özel titanyum mesh tasarlanmıştır. KİBT'in DICOM formatındaki dosyası Mimics® programında kişiyi özel titanyum mesh yapılacak bölgenin 3 boyutlu (3B) modelini oluşturmak için kullanıldı. Oluşturulan model tasarım için 3-matic® programına aktarıldı. İmplantın yerleşebilmesi için yeterli vertikal ve horizontal alanı oluşturmak için modele uyumlu bir yüzey tasarımı yapıldı. Oluşan yüzey tasarımını, sabitlemeyi sağlamak için güvenli vida delikleri, kondenzasyonu daha iyi yapabilmek için kondanse delikleri ve çıkarmayı kolaylaştırmak adına kırılma noktaları düşünülerek tasarımın son aşaması olan bir ağ yapı oluşturuldu. STL formatta dışa aktarıldı. Edilen bu ağ yapı seçici lazer sinterleme teknolojisine sahip 3B metal yazıcı ile titanyumdan üretilmiştir.



Şekil 5. (a) Maksilla ve mandibula segmentlerinin 3B segmentasyonu; (b) Mandibulanın alt görünümü; (c) Yüzeyin kalınlık ölçümleri; (d) Sanal greft yüzeyinin tasarımı; (e) Kişiye özel titanyum mesh tasarımı ve vida yerlerinin belirlenmesi.

3.3. Cerrahi Yöntem

Zonguldak Operasyonların hepsi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Kliniği'nde tamamlanmıştır. Operasyonlar asepsi-antisepsi koşulları sağlanarak, lokal anestezi altında yapılmıştır. İşlemden önce cerrahi bölgeye komşu cilt %10 povidon iyodin solüsyonu ile silinerek ogmente edilecek alana ve donör sahaya lokal anestezi uygulanmıştır. 15 numaralı bisturi kullanılarak keratinize diş eti üzerinde midkrestal insizyon ve ogmente edilecek alandan en az bir diş uzaklıkta iki vertikal insizyon yapılmıştır. Dişsiz alanlarda ise planlanan cerrahi alandan en az 5 mm uzakta vertikal insizyonlar yapılmıştır. Tam kalınlık mukoperiosteal flepler, mukogingival birleşimin ve kemik defektinin en az 5 mm ötesine uzanacak şekilde kaldırılmıştır. Flep kaldırılırken mental ya da infraorbital sinirlerin çıkış noktalarına dikkat edilmiştir. Operasyonlarda periost diseksiyonu ile

flepler koronal yönde uzatılarak titanyum meshin üzerini pasif şekilde örtecek biçimde rahatlatılmıştır. Kişiyi özel titanyum meshin defekt üzerinde uyumu kontrol edilmiştir. Mesh uygulamasından önce, osteosentez vidalarının yerleştirileceği bölgeler 0,8 mm çapında bir frez yardımıyla işaretlenmiştir. %50 oranında Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti (DDKKA) (Atident Atigencell Ankara Türkiye) %50 oranında inorganik sıgır kaynaklı kemik minerali (Cerabone® Botiss Biomaterials GmbH Almanya) enjeksiyon formundaki trombosit zengin fibrin (TZF) ile karıştırılmıştır. Ağız dışında titanyum mesh içine greft yerleştirilmiştir. Bu yöntem kontrollü ve yoğun greft kondenzasyonuna olanak tanır. Greft ile doldurulmuş mesh, önceden işaretlenmiş vida noktalarına 1,3mm x 6-8mm titanyum vidalar ile sabitlenmiştir. Stabilitate sağlandıktan sonra, boşluk kalmaması adına, özel bir tepici yardımıyla ek greft materyali meshin greft kondensasyon açıklığından içeriye doğru yerleştirilmiştir. Greftleme işlemi tamamlandıktan sonra trombosit zengin fibrin (TZF) ile titanyum meshin yüzeyi örtünmüştür. Vertikal insizyonlar arasına yapılan rahatlatıcı kesiler sayesinde flep, gerilimsiz bir şekilde primer olarak kapatılmıştır. Kret tepesinden yaklaşık 5 mm apikalde, rezorbe olmayan monofilament suture materyali (Polipropilen, Medico [Huaian] Co, Jiangsu, Çin) kullanılarak horizontal matres süturlar yerleştirilmiştir. Bu süturlara ek olarak, kret tepesine basit süturlar uygulanarak flebin stabil, tam ve gerilimsiz bir şekilde kapatılması sağlanmıştır. Ameliyat sonrası dönemde hastalara; amoksisilin-klavulanik asit (1 g, günde 2 kez, 7 gün; Amoklavin®, Deva Holding A.Ş. Tekirdağ, Türkiye), non-steroidal antiinflatuar ilaç (25 mg, günde 2 kez, 7 gün; Arveles®, Menarini Group, İtalya) ve antiseptik solüsyon olarak klorheksidin glukonat (günde 3 kez, 10 gün; Kloroben®, Drogosan, Ankara, Türkiye) reçete edilmiştir. Alveoler kemik ogmentasyonu uygulanan hastalara, operasyon sonrası 1. haftada ve sonrasında aylık periyotlarla hem klinik hem de radyolojik değerlendirme amacıyla kontrole gelmeleri önerilmiştir.

3.4. Cerrahi ve İyileşme Komplikasyonları

Cerrahi işlem komplikasyonlarında cerrahi işlem ve sonrasındaki dönem değerlendirilmiştir ve şu durumları içermektedir:

- (a) Cerrahi primer kapatılmasının sağlanamaması,

- (b) fleplerde laserasyon veya perforasyon gibi hasarlar,
- (c) şiddetli kanama veya hemoraji,
- (d) geçici veya kalıcı parestezi, disestezi, hipoestezi ya da anestezi gibi nörolojik hasarlar.

İyileşme dönemi komplikasyonları, Hartmann ve ark. tarafından yapılan sınıflamaya göre de değerlendirilmiştir:

Sınıf A: noktasal ekspoz

Sınıf B: bir diş genişliğinde ekspoz

Sınıf C: tam ekspoz

Sınıf D: ekspoz yok

Ekspoz görülen alanlar ile enfeksiyon, süpürasyon veya apse gelişen alanların toplam tedavi edilen alan sayısına oranı üzerinden çalışma grubu için ekspoz oranı (%) hesaplanmıştır.

3.5. Volümetrik Analiz

Planlanan kemik hacmi (PKH), kişiye özel titanyum mesh tasarım sürecinde, üretici firma tarafından üç boyutlu dijital planlama yazılımları kullanılarak belirlenmiştir. Bu süreçte, hastadan elde edilen preoperatif konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KİBT) verileri STL formatına dönüştürülerek, bilgisayar destekli tasarım (CAD) yazılımları aracılığıyla sanal olarak planlanan ogmentasyon hacmi oluşturulmuştur. Bu hacim, üretici firma tarafından milimetre küp (mm^3) cinsinden dijital ortamda hesaplanarak planlanan kemik hacmi (PKH) olarak kaydedilmiştir.

Gerçekleşen kemik oluşumu ise ogmentasyon işleminden 6–8 ay sonra alınan postoperatif KİBT verileri üzerinden değerlendirilmiştir. Bu amaçla, DICOM formatındaki KİBT görüntüleri Mimics Innovation Suite (v25.0, Materialise, Leuven, Belçika) yazılımına aktarılmıştır. Analiz sürecinde aşağıdaki adımlar takip edilmiştir:

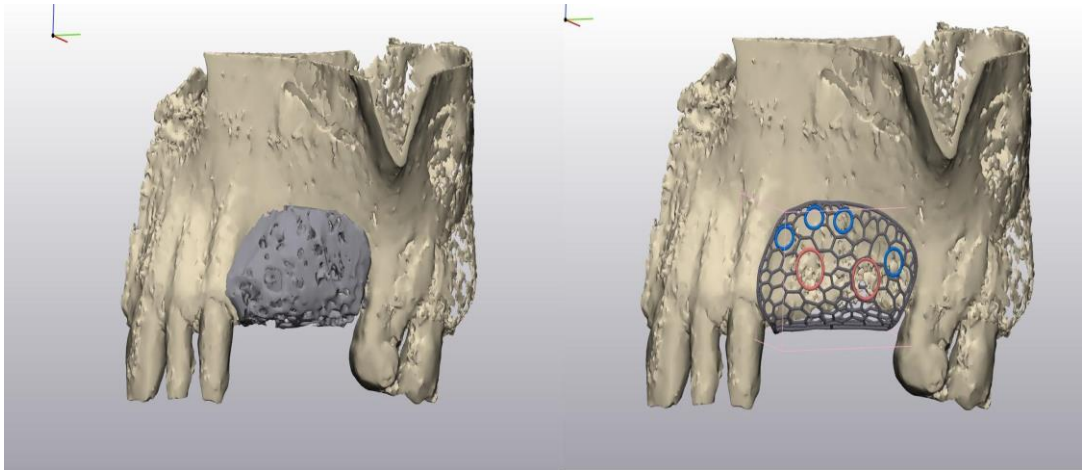
Segmentasyon: Kemik dokusu, uygun eşik değerleri (örneğin 226–3071 Hounsfield Unit) kullanılarak segmentasyonla ayrıştırılmıştır.

3B Rekonstrüksiyon: Segmentasyon sonrası oluşan maske, üç boyutlu (3B) hacimsel modele dönüştürülmüştür.

Hacimsel ölçüm: Elde edilen kemik segmenti üzerinden hacim analizi gerçekleştirilmiş ve rejenerasyonu sağlanan kemik hacmi (RKH) mm^3 cinsinden hesaplanmıştır. 3B Slicer (versiyon 5.0, Harvard University), DICOM formatındaki CBCT görüntülerinden STL (Standard Tessellation Language) formatında üç boyutlu modellerin segmentasyonu için kullanılmıştır. Bu yazılım ile preoperatif ve postoperatif hacimsel bölgeler manuel olarak segmentlere ayrılmış, ROI (Region of Interest) bölgeleri belirlenerek STL dosyaları elde edilmiştir.

Elde edilen STL dosyaları, Autodesk Meshmixer (Autodesk Inc.) ortamında düzenlenmiştir. Özellikle gereksiz dış yüzeylerin temizlenmesi, kontur düzeltmeleri ve hacim analizine engel teşkil eden artefaktların silinmesi bu platformda gerçekleştirilmiştir. Meshmixer ayrıca yüzey konturlarının hizalanması ve STL modellerin karşılaştırmalı süperpozisyonu için de kullanılmıştır.

Volümetrik ölçümler ise tıbbi görüntüleme ve biyomodelleme amaçlı geliştirilmiş ileri düzey bir yazılım olan Materialise Mimics (Materialise NV, Belçika) aracılığıyla yapılmıştır. Bu yazılım ile hem planlanan kemik hacmi hem de postoperatif artırılmış ve kemik dokusunu temsil eden rejeneratif kemik hacmi (Regenerated Bone Volume, RBV) milimetreküp (mm^3) cinsinden otomatik olarak hesaplanmıştır.



Şekil 6. (a) 6-8 ay sonrası RKH modeli, (b) preop PKH modeli.

3.6. Vertikal Kemik Kazanç Analizi

Her hastaya ait vertikal kemik defekti (VKD), preoperatif konik ışıklı bilgisayarlı tomografi (KİBT) verileri kullanılarak, milimetre (mm) cinsinden ölçülmüştür. Ölçümler, Morita (Japonya) marka üç boyutlu görüntüleme yazılımı aracılığıyla, aksiyel ve koronal kesit görüntüleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. VKD ölçümü, ilgili bölgede en büyük vertikal defektin gözlemlendiği kesitte yapılmıştır. Ölçüm, defektin en derin noktasından komşu sağlam dişe olan dik mesafe referans alınarak gerçekleştirilmiş ve bu referans postoperatif karşılaştırmalar için kaydedilmiştir.

Yaklaşık 6–8 aylık iyileşme süreci sonrasında alınan postoperatif KİBT verileri ile aynı anatomik düzlemde ve aynı referans noktası kullanılarak ölçüm tekrarlanmış ve elde edilen fark, vertikal kemik kazancı (VKK) olarak tanımlanmıştır.

3.7. Mesh Uyumunun Değerlendirilmesi

Postoperatif BT verilerine ait DICOM dosyaları, sanal planlama sürecinde kullanılan üç boyutlu modelleme ve segmentasyon yazılımına Mimics Research (Materialise, Leuven, Belçika) aktarılmıştır. Tüm kesitlerde mesh altındaki toplam alan tanımlandıktan sonra elde edilen hacimler, sanal olarak planlanan hacimlerle dijital olarak hizalanmıştır. Uyum farkı yüzde (%) olarak ifade edilmiş ve bu oran, meshlerin planlanan hacme ne ölçüde uyum sağladığını göstermiştir. Değerlendirme, bilişim ve sanal tasarım konusunda uzman bağımsız tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.8. İstatistiksel Yöntem

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvuran hastalarda “yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kişiye özel dijital olarak tasarlanmış titanyum mesh kullanımının retrospektif değerlendirilmesi” amacıyla yapılan çalışmamızda verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin

dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler

Araştırmada yaşları 21 ile 68 arasında değişen 33 hastada bulunan kişiye özel hazırlanmış titanyum mesh incelenmiştir. Örneklerden 9'u erkek hastalara ve 24'ü kadın hastalara aittir. Örneklerin 7'sinde tedavi sonrası ekspoz veya komplikasyon görülmüş, 26'sında ise görülmemiştir. Örneklerin 19'u Sınıf 3 kemik defekti, 14'ü ise Sınıf 4 kemik defektidir. Greftlerin 18'i maksillada, 15'i mandibuladadır. Aynı zamanda 9'u anterior, 24'ü posterior bölgededir. Bununla birlikte 20'si 1-3 dişlik (3 dahil), 13'ü ise 3'ten fazla dişlik bölge greftlenmiştir.

Tablo 1. Örneklemin demografik özellikleri.

		Sayı	Oran
Cinsiyet	Erkek	9	27,3%
	Kadın	24	72,7%
Eksik Diş Sayısı	1-3	20	60,6%
	3'ten Fazla	13	39,4%
Ogmentasyon Uygulanan çene	Maksilla	18	54,5%
	Mandibula	15	45,5%
Bölge	Anterior	9	27,3%
	Posterior	24	72,7%
Ekspoz / Komplikasyon Durumu	Var	7	21,2%
	Yok	26	78,8%
Kemik Defekti Tipi	Sınıf 3	19	57,6%
	Sınıf 4	14	42,4%

4.2. Ölçümlere Dair Tanımlayıcı İstatistikler

Araştırmadaki greftlerine dair planlanan ve rejenerasyonu sağlanan kemik hacimleri (mm^3), başarı oranı, vertikal kemik uzunluğu (mm) ve mesh uyumu (%) cinsinden ölçümler Tablo 2'de gösterilmektedir.

Ölçümlerin çarpıklık ve basıklık değerlerinin -1,5 ile +1,5 arasında kalıyor oluşunun normal dağılımı işaret ettiği bilgisi göz önüne alındığında, mesh uyumu skorları hariç bütün ölçüm skorlarının normal dağılım gösterdiği kabul edilmiştir

Tablo 2. Araştırmadaki ölçümlere ilişkin tanımlayıcı istatistik sonuçları.

Ölçek	Min.	Maks.	$\bar{X}$	SS	Çarpıklık	Basıklık
Planlanan Kemik Hacmi (mm ³)	244,00	2000,00	889,73	373,59	0,71	1,19
Rejenerasyonu Sağlanan Kemik Hacmi (mm ³)	234,00	1310,00	680,88	277,14	0,34	-0,22
Rejenerasyon Oranı	0,40	0,99	0,78	0,15	-0,70	-0,13
Vertikal Kemik Uzunluğu (mm)	1,08	4,20	2,47	0,78	0,68	0,18
Mesh Uyumu (%)	55,00	93,00	84,64	6,52	-3,10	13,23

Not. Min. = Minimum, Maks. = Maksimum, $\bar{X}$ = Ortalama, SS = Standart Sapma

4.3. Rejenerasyon Oranı

Diş sayısına, çene kemiğine, bölgeye ve komplikasyon/ekspoz durumuna göre rejenerasyon oranları arasında fark olup olmadığını incelemek için, başarı oranının normal dağılım göstermesi sebebiyle bağımsız örneklem t-testleri gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 3’te gösterilmektedir.

Bağımsız örneklem t-testinden elde edilen sonuçlara göre, başarı oranı diş sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşmamaktadır ($t(31) = -0,55$, $p = .586$). Aynı augmentasyonu ($t(31) = 0,15$, $p = .879$) ve bölgeye göre ($t(31) = 1,17$, $p = .252$) de başarı oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaşmamaktadır.

Buna karşın, komplikasyon/ekspoz olan örneklerde ($\bar{X} = 0,62$, $SS = 0,15$) başarı oranı komplikasyon/ekspoz olmayan örneklere ($\bar{X} = 0,83$, $SS = 0,11$) anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Analiz sonucunda bulunan Cohen’s d değerinin -1,70 oluşu, komplikasyon / ekspoz olan ve olmayan örnekler arasındaki başarı oranı farkının çok büyük bir fark olduğunu ifade etmektedir

Tablo 3. Rejenerasyon oranı bakımından gruplar arasındaki farka dair T-testi sonuçları.

Özellik	Gruplar	N	$\bar{X}$	SS	Levene p	Bağımsız Örneklem T-Testi			
						t	df	p	Cohen's d
Eksik Diş Sayısı	1-3	20	0,77	0,15	.637	-0,55	31	.586	-0,20
	3'ten Fazla	13	0,80	0,14					
Ogmentasyon uygulanan çene	Mandibula	15	0,79	0,14	.899	0,15	31	.879	0,05
	Maksilla	18	0,78	0,16					
Bölge	Anterior	9	0,83	0,14	.747	1,17	31	.252	0,46
	Posterior	24	0,77	0,14					
Komplikasyon /Ekspoz	Var	7	0,62	0,15	.481	-3,99	31	< .001	-1,70
	Yok	26	0,83	0,11					

4.4. Vertikal Kemik Kazanımı

Diş sayısına, çene kemiğine, bölgeye ve komplikasyon/ekspoz durumuna göre vertikal kemik uzunlukları (mm) arasında fark olup olmadığını incelemek için, vertikal kemik uzunluğu değerlerinin normal dağılım göstermesi sebebiyle bağımsız örneklem t-testleri gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 4'te gösterilmektedir.

Bağımsız örneklem t-testinden elde edilen sonuçlara göre, vertikal kemik uzunluğu diş sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşmamaktadır ($t(31) = -1.79, p = .083$). Aynı zamanda, çene kemiği türüne göre ($t(31) = -0,42, p = .675$) ve bölgeye göre ($t(31) = -0.09, p = .933$) de vertikal kemik uzunluğu istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaşmamaktadır.

Buna karşın, komplikasyon/ekspoz olan örneklerde ($\bar{X} = 1,91, SS = 0,85$) vertikal kemik uzunluğu komplikasyon/ekspoz olmayan örneklere ($\bar{X} = 2,62, SS = 0,70$) göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Analiz sonucunda bulunan Cohen's d değerinin -0.97 oluşu, komplikasyon/ekspoz olan ve olmayan örnekler arasındaki vertikal kemik uzunluğu farkının büyük bir fark olduğunu ifade etmektedir.

Tablo 4. Vertikal kemik kazanımı bakımından gruplar arasındaki farka dair T-testi sonuçları.

Özellik	Gruplar	N	$\bar{X}$	SS	Levene p	Bağımsız Örneklem T-Testi			
						t	df	p	Cohen's d
Eksik Diş Sayısı	1-3 diş	20	2,28	0,72	.343	-1,79	31	.083	-0,64
	3'ten Fazla diş	13	2,76	0,81					
Çene Kemiği	Mandibula	15	2,41	0,83	.980	-0,42	31	.675	-0,15
	Maksilla	18	2,52	0,76					
Bölge	Anterior	9	2,45	0,68	.275	-0,09	31	.933	-0,03
	Posterior	24	2,48	0,83					
Komplikasyon /Ekspoz	Var	7	1,91	0,85	.661	-2,27	31	.030	-0,97
	Yok	26	2,62	0,70					

4.5. Mesh Uyumu

Diş sayısına, çene kemiğine, bölgeye ve komplikasyon/ekspoz durumuna göre mesh uyumu değerleri (%) arasında fark olup olmadığını incelemek için, mesh uyumu değerlerinin normal dağılım göstermemesi sebebiyle Mann-Whitney U testleri gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 5'te gösterilmektedir.

Mann-Whitney U testinden elde edilen sonuçlara göre, mesh uyumu diş sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşmamaktadır ($U = 121,50$, $p = .753$). Aynı zamanda, çene kemiği türüne göre ($U = 114,50$, $p = .457$), bölgeye göre ($U = 95,50$, $p = .612$) ve komplikasyon/ekspoz durumuna göre ($U = 52,50$, $p = .089$) de mesh uyumu istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaşmamaktadır.

Tablo 5. Mesh uyumu bakımından gruplar arasındaki farka dair Mann-Whitney U testi sonuçları

Özellik	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
Eksik Diş Sayısı	1-3 Diş	20	17,43	348,50	121,50	.753
	3'ten Fazla Diş	13	16,35	212,50		
Çene Kemiği	Mandibula	15	15,63	234,50	114,50	.457
	Maksilla	18	18,14	326,50		
Bölge	Anterior	9	18,39	165,50	95,50	.612
	Posterior	24	16,48	395,50		
Komplikasyon /Ekspoz	Var	7	11,50	80,50	52,50	.089
	Yok	26	18,48	480,50		

5. TARTIŞMA

Oral ve maksillofasiyal bölgede eksilmiş ya da hasar görmüş kemik dokusunun yeniden oluşturulması, maksillofasiyal cerrahinin temel uygulama alanlarından birini oluşturmaktadır. Bu bölgede meydana gelen kemik kayıpları; doğumsal anomaliler, diş eksiklikleri sonrası oluşan rezorptif değişiklikler, patolojik süreçler, enfeksiyonlar, travmalar ve neoplastik lezyonların cerrahi olarak çıkarılması gibi birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (126).

Bu tür kemik defektlerinin tedavisinde, estetik ve fonksiyonel açıdan yeterli kemik hacmi ve yüksekliğinin yeniden kazanılması hedeflenir. Bu amaçla geliştirilen Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu (YKR) teknikleri, son yıllarda başarılı klinik sonuçlara ulaşılması sayesinde araştırma alanında önemli bir ivme kazanmıştır. YKR'nin temel prensibi, defekt bölgesine fibroblastlar ve diğer bağ dokusu hücrelerinin göçünü engellemek amacıyla bariyer membranlar kullanılarak, osteojenik potansiyele sahip hücrelerin defekt içerisinde çoğalması ve kemik dokusunun yeniden oluşturulmasının desteklenmesidir (126, 127).

Alveoler kret ogmentasyonu sırasında uygulanan kemik greftleri, yalnızca eksik kemik dokusunun yeniden kazanılmasını değil, aynı zamanda implant stabilitesinin artırılmasını da amaçlar. Otojen greftler uzun süredir altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, donör saha morbiditesi, sınırlı hacim ve hasta uyumu gibi nedenlerle sınırlı uygulama alanına sahiptir. Bu nedenle, son yıllarda allogreft ve ksenogreft gibi alternatif greft materyalleri ön plana çıkmış ve klinik uygulamalarda geniş yer bulmuştur (127).

Allogreftler, insan donörlerinden elde edilmekte ve immünojenitesini azaltmak amacıyla çeşitli sterilizasyon ve işlem basamaklarından geçirilmektedir. Bu materyaller osteokondüktif özellik göstererek kemik oluşumu için iskele görevi görmekte ve doğal remodelasyon süreciyle entegre olabilmektedir. Literatürde, yatay alveoler kret ogmentasyonlarında allogreft ile otogreft kullanımı arasında başarı açısından anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmektedir (128).

Ksenogreftler ise genellikle sığır kaynaklı olup, yüksek hacim stabiliteleri ve yavaş rezorpsiyon hızları sayesinde özellikle hacim korumanın öncelikli olduğu

uygulamalarda tercih edilmektedir. Bununla birlikte, ksenogreftlerin sınırlı osteoindüktif etkisi, rejenerasyon sürecinin yavaşlamasına ve çevresel fibröz doku gelişimine yol açabilir (129).

Allogreft ve ksenogreftlerin birlikte kullanılması, her iki materyalin avantajlarını bir araya getirerek özellikle sınırlı otolog kemik hacmine sahip vakalarda, bu kombinasyon hem hızlı doku iyileşmesini hem de uzun dönem hacim korunmasını mümkün kılmaktadır. Wang ve arkadaşları tarafından tanımlanan “sandviç greftleme” tekniği, soket içersinde allogreft, soketin bukkal kortikal kısmında ise ksenogreft kullanılarak osteojenik kapasite ile hacimsel stabilitenin aynı anda sağlanmasını hedeflemektedir (127).

Kombine greftleme yaklaşımının etkinliğini destekleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Borg ve Mealy tarafından yürütülen randomize kontrollü çalışmada, DFDBA ve FDBA kombinasyonunun, tek başına FDBA kullanımına kıyasla daha fazla yeni kemik oluşumu ve daha az rezidüel materyal ile sonuçlandığı gösterilmiştir (130).

Bu alanda literatürdeki çalışma sayısının sınırlı olması, konunun daha fazla klinik araştırmayla desteklenmesi gerektiğine işaret etmektedir. Özellikle greftlerin biyolojik etkinliği, preparasyon süreci, donör yaşı ve sterilizasyon protokolleri gibi faktörlerden etkilenmektedir (130).

Shigeyama ve arkadaşları, DDKA'nın kemik morfogenetik protein (BMP) içerdiğini ve bu içeriğin osteoindüktif aktiviteye katkı sağladığını bildirmiştir. Buna karşın, klinik karşılaştırmalarda DFDBA ve FDBA ile elde edilen sonuçların benzer düzeyde olması, teorik üstünlüğün her zaman klinik başarıya yansımadığını göstermektedir (131).

Çalışmamızda allogreft ve ksenogreft kombinasyonu, hem biyolojik iyileşmeyi hızlandıran hem de uzun dönem hacimsel stabiliteyi sağlayan dengeli bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamız kişiye özel dijital olarak hazırlanmış titanyum meshlerde ksenogreft ve demineralize dondurulmuş kurutulmuş allogreft karışımını 33 hastada augumantasyonu sağlamıştır. Volümetrik analizde başarı oranı %78 oranında bulunmuştur. Literatürde ilk defa kişiye özel dijital olarak hazırlanmış titanyum meshlerde bu greft karışımının uygulandığı görülmüştür.

Hartmann ve arkadaşları yaptığı retrospektif çalışmada, kişiye özel dijital olarak hazırlanmış titanyum mesh tekniği ile birlikte TZF ® kullanıldığında tedavi sonuçlarında anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (132). Bu bulgu, TZF ve serbest gingival greft (SGF) kombinasyonunun implant yerleştirme öncesi yumuşak doku iyileşmesinde başarılı olduğunu bildiren yakın tarihli bir çalışma ile uyumludur

Torres ve arkadaşları, kontrol grubunda %28,5 ekspoz oranı bildirirken, PRP grubunda hiçbir vakada ekspoz gözlemlenmediğini raporlamıştır (133) TZF içerdiği kök hücreler, fibrin matriksi, trombositler ve lökositler ile TGF- β 1, PDGF-AB, VEGF gibi büyüme faktörlerinin salınımı, doku onarımı ve neovaskülarizasyon açısından biyolojik avantajlar sunmaktadır (134). TZF'nin başarısı, fibrinin başlangıç pıhtı stabilizasyonundaki rolüne bağlanabilir. Fibrin, kök hücreler, trombositler ve lökositler içeren bir iskele görevi görerek mikrovaskülarizasyonu ve hücre migrasyonunu destekler (135).

TZF çalışmamızda olduğu gibi, titanyum meshleri üzerine uygulandığında ekspoz gelişimini azaltır.

Lorenz ve arkadaşları vaka sunumunda, ileri derecede mandibular defektin rekonstrüksiyonunda yalnızca ksenogreft, TZF matrisleri (TZF + ve TZF) birlikte, kişiye özel üç boyutlu titanyum mesh kullanılarak başarılı bir kemik rejenerasyonu gerçekleştirilmiştir (136). Kansere bağlı rezeksiyon sonrası oluşan defekt, otolog kemik greftine ihtiyaç duyulmaksızın, bu kombine biyomimetik yaklaşım ile tedavi edilebilmiştir. Uygulanan yöntem, operasyon süresi, postoperatif ağrı ve iyileşme süresinde azalma sağladığını belirtmiştir.

Klasik iliak kret otogreftine göre önemli avantajlar sunmuştur (136). TZF matrislerinin içerdiği trombositler, lökositler, fibrin ve büyüme faktörleri sayesinde biyomateriyalin rejeneratif kapasitesi artmış, osteoprogenitör hücre göçü ve vaskülarizasyon desteklenmiştir. Düşük devirli santrifüj ile elde edilen bu biyolojik matrislerin, EGF, PDGF ve VEGF gibi anjiyogenez ve osteogeneze rol oynayan faktörleri yüksek oranda saldığı gösterilmiştir (137). TZF ile uygulanmış hücrelerde proliferasyon, migrasyon ve metabolik aktivitenin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (134). Literatürde, bu spesifik kombinasyonu kullanan ilk olgu olması açısından klinik önemi yüksektir. Bu yaklaşım, özellikle rejeneratif kapasitesi kısıtlı kanser

hastalarında otogreft kullanımına alternatif, düşük morbiditeli bir yöntem olarak değerlendirilebilir (136).

Hartmann ve arkadaşlarının araştırmalarında cinsiyet bazında değerlendirildiğinde, erkek hastalarda ekspoz oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (132). Bu bulgu, literatürde erkeklerde artmış yara dehissensı ve enfeksiyon oranları ile ilişkilendirilmiştir (138). Bağışıklık sistemindeki hormonal farklılıklardan ve düşük testosteron seviyelerinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Buna karşın, kadın cinsiyetin daha düşük ekspoz oranları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (132). Çalışma grubumuzdaki istatistik sonuçlarının cinsiyetin başarı ile ilişkisi bulunmadı.

Uehara ve arkadaşlarının titanyum meshlerin başarısını değerlendirdiği çalışmasında ogmentasyon alanının mesiodistal uzunluğu arttıkça başarı oranının azaldığını ortaya koymuştur (138). Bizim çalışmamızda da Uehara çalışmasının aksine ogmentasyon alının genişliği, başarı ve ekspozu etkilemediği görülmüştür.

Hartmann ve arkadaşları mesh lokalizasyonu (maksilla veya mandibula) ve boyutu gibi cerrahi parametreler ise bu çalışmada ekspoz oluşumu üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir (132). Bu sonuç, bazı literatür verileriyle çelişse de flap yönetimi tekniklerindeki farklılıklar bu tutarsızlığı açıklayabilir (138).

YKR prosedürlerinde özellikle vertikal ve horizontal kemik yetersizliklerinin görüldüğü geniş çaplı defektlerde, kemik greftleri ile birlikte rezorbe olmayan membranların kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu membranlar, defektin yumuşak doku invazyonundan korunmasını sağlarken, aynı zamanda iyileşme sürecinde defekt alanının stabil kalmasına da katkı sağlar. Bu amaçla geliştirilen titanyum bariyer membranlar, sağlamlıkları ve istenen formda üretilebilmeleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (139).

Titanyum mesh yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) uygulamalarında üstün mekanik özellikleri sayesinde greft stabilizasyonu, hacim korunumu ve kontur desteği sağlar. Rijit yapısı defekt hacmini korurken, elastikiyeti mukozal basıncı azaltır ve plastisitesi sayesinde defekt alanına uyarlanabilir. Özellikle büyük hacimli defektlerde, Ti-mesh'in rezorbe membranlara göre daha öngörülebilir şekilde alan koruması sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir (140).

Cilalı yüzey yapısı nedeniyle rezorbe olabilen membranlara kıyasla bakteriyel kontaminasyona daha az yatkın olduğu düşünülmektedir. Buna karşın, rijitliği ve kesim/büküm sırasında oluşan keskin kenarları nedeniyle mukozal irritasyona ve ekspoz riskine yol açabilir. Ancak bazı klinik çalışmalarda, ekspoz gelişse dahi enfeksiyon gözlenmediği, bu yönüyle e-PTFE gibi diğer rezorbe olmayan membranlara kıyasla avantaj sağladığı bildirilmiştir (141).

Günümüzde ise dijital teknolojilerin gelişmesiyle birlikte, hastaya özel olarak tasarlanabilen kişiselleştirilmiş titanyum bariyer membranlar kullanılmaktadır. Bu sistemler, hastanın defekt yapısına göre üç boyutlu olarak planlanabilmekte; kalınlık, gözenek çapı ve form özellikleri hasta özelinde optimize edilebilmektedir. Bununla birlikte, bu membranlarla ilişkili olarak en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri membran açılmasıdır. Bu durum enfeksiyona yol açabileceği gibi, yeni kemik oluşumunun kalitesini de olumsuz etkileyebilmektedir. Ayrıca, titanyumun yumuşak doku ile uyumunun sınırlı olması, defekte adaptasyonunun güçlüğü, çıkarımı sırasında karşılaşılan fibröz doku büyümeleri ve ogmentasyon alanında görülen erken rezorpsiyon gibi dezavantajları da bulunmaktadır (142).

Cucchi ve arkadaşları gerçekleştirdiği çalışmada titanyum bariyer membranlar kullanılarak yapılan geniş çaplı vertikal ogmentasyon prosedürlerinde, özellikle iyileşme süresinin uzun olduğu durumlarda membran açılmalarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Titanyum materyalinin yumuşak dokuya biyolojik uyumunun sınırlı olması ve açılma sonrası enfeksiyon gelişimi, bu komplikasyonun en belirgin sonuçları arasında yer almaktadır. Bu nedenle, günümüzde hekimler, yumuşak doku ile daha iyi biyoyum gösteren alternatif membran materyalleri üzerine araştırmalar yapmaya devam etmektedir (143, 144).

Chunning ve ark. tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında, titanyum mesh membran açılma oranlarının; kullanılan mesh tipi, greft materyali ve rezorbe olabilen membranlarla kombine kullanım gibi faktörlerden etkilenip etkilenmediği araştırılmıştır. On iki çalışmanın dâhil edildiği analizde, geleneksel titanyum mesh ile %19,9; 3B özelleştirilmiş mesh ile %15,2 oranında açılma tespit edilmiştir. Otolog ve inorganik sığır kemiği kombinasyonunda oran %21,7 iken, diğer greftlerde %23,5 olarak kaydedilmiştir. Rezorbe membran kullanılan olgularda %23,9, kullanılmayanlarda ise %20,2 oranında açılma bildirilmiştir.

Analiz sonucunda, bu değişkenlerin açılma komplikasyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı saptanmıştır. Bu durum, titanyum mesh açılmalarının YKR uygulamalarında yaygın ve dikkatle yönetilmesi gereken bir komplikasyon olduğunu göstermektedir.

Titanyum mesh ekspozisyonu, literatürde sık karşılaşılan bir komplikasyon olarak tanımlanmakta ve bildirilen oranlar %0 ila %80 arasında bilgisayar destekli tasarım ve üretim kullanılarak üretilen kişiye özel titanyum meshler, konveksiyonel titanyum mesh membranlara kıyasla önemli avantajlar sunmaktadır. Özelleştirilmiş bu meshler, ameliyat sırasında şekillendirme gereksinimini ortadan kaldırmakta, cerrahi sürenin kısalmasını sağlamak ve yumuşak doku stresini azaltmaktadır (145).

CAD/CAM ile üretilen titanyum meshlerin kenarlarının düzenli ve yuvarlatılmış olması, yumuşak doku uyumunu artırarak ekspozisyon riskini azaltır (145, 146).

Literatürde, özelleştirilmiş titanyum meshlerin kullanıldığı çalışmalarda ekspozisyon oranlarının geleneksel titanyum mesh kullanımına kıyasla daha düşük olduğu görülmektedir.

Ciocca ve arkadaşları %66, Li ve arkadaşları %25, Chiapasco ve arkadaşları ise %20,7 oranında ekspozisyon bildirmiştir (145, 147).

Cucchi ve arkadaşlarının çalışmasında ise sadece bir vakada (%10) ekspozisyon gözlenmiştir (144).

Sumida ve arkadaşları tarafından yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, özelleştirilmiş titanyum mesh kullanılan grupta mukozal rüptür oranı %7,7 iken, geleneksel mesh grubunda bu oran %23,1 olarak saptanmıştır. Ancak bu farkın istatistiksel veya klinik olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir.

Corinaldesi ve arkadaşları titanyum mesh kullanılan vakaların %14,8'inde ekspozisyon oluştuğunu bildirmiştir. Söz konusu çalışmada, ekspozisyon gelişen tüm vakalarda, titanyum mesh materyali erken dönemde cerrahi olarak çıkarılmak zorunda kalmıştır. Sonuç olarak rejenerasyon potansiyelini sınırlamıştır. Literatürde sıklıkla vurgulanan bir diğer önemli husus ise ekspozisyonun meydana geldiği zamanlamasıdır.

Kişiye özel titanyum mesh sistemlerine ilişkin en güncel yayınlarda, ekspozisyon oranlarının %21 (149) ile %53 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu farklılıklar; kullanılan titanyum mesh materyalinin daha kalın yapıda olması, önceki çalışmalarda birden fazla cerrahın işlemleri gerçekleştirmesi, bu yüksek ekspozisyon oranlarının bir diğer nedeni olabilir. Buna karşılık, mevcut çalışmada tüm cerrahi işlemler tek bir cerrah tarafından uygulanmıştır (149).

Hartmann ve Seiler, %25 oranında ekspozisyon bildirmiş olup; bunların %16'sı minimal, %7'si yaklaşık bir diş genişliği kadar ve %1,5'i tam ekspozisyon olarak sınıflandırılmıştır. Hartmann ve arkadaşlarının 70 farklı defekt bölgesini tedavisini gerçekleştirdiği çalışmada ise ekspozisyon oranı %37 olarak kaydedilmiştir (132).

Mevcut çalışmamızda ekspoz oranı %21 oranında bulundu, literatür ile uyumlu görüldü.

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) bilgisayar destekli üretim ve tasarım yaklaşımının etkinliğini değerlendirebilmenin ön koşulu, üretilen titanyum mesh'in alveoler kemik anatomisine uyumunun doğrulanmasıdır. Literatürde bu konuyu doğrudan inceleyen pek çok çalışma (Li ve ark.)bulunmaktadır. Söz konusu çalışmalarda preoperatif model ile sanal olarak ogmente edilmiş operasyon öncesi modeller ile operasyondan 6 ay sonraki modellerin üst üste bindirilmesi sonrasında iki farklı değerlendirme yöntemi kullanılmıştır. Volümeütrik analiz ile dijital olarak değerlendirmesi veya geleneksel olarak, stereolitografik modeller üzerinden ölçümler yapılması. Literatürde bu tür meshlerin kusursuz uyum sağladığına dair birçok iddia bulunsa da bu iddiaların çoğu objektif verilerle desteklenmelidir. Operatör tecrübesinin yanı sıra, defektin morfolojisi de mesh uyumu üzerinde belirleyici olabilir. Bu çalışmada da olduğu gibi, implant yerleştirme öncesi alınan postoperatif KİBT verilerine dayanarak yapılan analizlerde, iyileşme sürecinde mesh'in pozisyonunda değişiklik olasılığı tamamen dışlanamamaktadır. Bu durum; kas aktivitesi, oluşabilecek cerrahi komplikasyonlar, total dişsizlik durumunda kullanılan hareketli protezler veya fiksasyon vidalarının stabilizasyon gücündeki azalmalar nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu nedenle, bazı araştırmacılar ameliyat sonrası hemen alınan görüntülerin daha etik ve bilimsel olarak geçerli bir değerlendirme yöntemi olabileceğini ifade etmektedir (150).

Cucchi ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptığı çalışmada kişiye özel hazırlanmış titanyum mesh ile PTFE membran ile karşılaştırıldığı çalışmada Hacimsel ölçümleri değerlendirilmiştir. Planlanan kemik hacmi (PKH) ile Rejenerasyonu sağlanan kemik hacminin (RKH) oranı yüzdelik olarak değerlendirildiğinde PTFE grubunda %87 Ti-mesh grubunda ise %85 olarak bulunmuştur. İyileşme dönemi komplikasyonlarının rejenerasyon oranına etkisinin değerlendirildiği komplikasyonlarının eşlik ettiği olgularda ortalama RR değerinin %53 olduğu dikkat çekmektedir. Bu oran, önceki çalışmalarda bildirilen %64 ile oldukça benzerdir (150).

Bu rejerasyonun değerinin yüzdelik olarak değerlendirildiği diğer bir çalışma Cucchi ve ark. tarafından yapılan kişiselleştirilmiş Ti-mesh ile kişiselleştirilmiş titanyum mesh üzerine rezorbe olabilen membran eklenerek yapılan uygulamaların karşılaştırıldığı çalışmada bildirilen %74 ve %82'lik oranlar ile uyumludur (109).

Tüm iyileşme komplikasyonlarının tam kemik kaybıyla sonuçlanmadığı ve birçok durumda ek YKR uygulanarak ya da doğrudan implant yerleştirilerek başarılı tedavi elde edilebildiği görülmüştür (148, 149).

Yaptığımız çalışmada volümetrik analiz yöntemi kullanılarak cerrahi ogmentasyon işlemi öncesinde KIBT verileri kullanılarak elde edilen stl datasının kullanımı ile kişiye özel titanyum mesh tasarımı ve üretimi sırasında planlanan kemik hacmi hesaplanmıştır. 6-8 ay sonrasında ogmentasyonun tamamlanan bölgelere implant cerrahisi öncesinde hastalardan alınan KIBT verilerinden elde edilen stl dataları kullanılarak rejenerasyonu sağlanan kemik hacmi verileri elde edilmiştir. Bu yöntem Lazio ve arkadaşları belirttiği şekilde kişiye özel titanyum meshleri hacim değerlendirilmesinde önerilen bir yöntemdir (149). Bizim çalışmamızda ortalama planlanan volümetrik analiz verilerine göre kemik hacmi 889,73 mm³, ortalama elde edilen kemik hacmi ise 680,88 mm³ olarak hesaplanmış ve rejenerasyon oranı %78 bulunmuştur.

Vertikal kemik kazanımları (mm cinsinden), tekrarlanabilir ve karşılaştırılabilir noktalarda ölçülmüştür. Bu noktalar, tanısal şablonun yönlendirmesiyle belirlenen ve özel bir yazılım aracılığıyla elde edilen bilgisayar destekli konumuna göre referans alınmıştır. İki CBCT görüntüsü arasında kemik yüksekliği açısından oluşan farklılıklar, daha önce yayımlanmış bir çalışmada belirtildiği şekilde karşılaştırma amacıyla kaydedilmiştir (149). Kişiye özel dijital olarak hazırlanmış titanyum mesh

kullanılan retrospektif bir klinik çalışmada Sagheb ve ark. ortalama 6,5 mm'lik vertikal kemik kazanımı (VKK) Chiapasco ve ark. ise yaklaşık 5 mm VKK elde edildiğini bildirmiştir. Ancak bu çalışmalarda başlangıçtaki kemik defekti büyüklüğüne dair bilgi verilmediği için lineer rejenerasyon oranları hesaplanamamıştır (147).

Çalışmamızda vertikal kemik kazancı 2,47 mm olarak bulunmuştur. Literatür verilerine göre komplikasyon rejenerasyonu sağlanan kemik oranı benzer olmasına rağmen vertikal kemik kazanımı düşük çıkmıştır. Örneklem grubunun sınıf 3 ve sınıf 4 defekt bulunan alanlardan oluştuğundan dolayı vertikal kemik kazanımı literatüre göre düşük çıkmıştır. Sınıf 4 defekti bulunan gruplardan oluşan daha geniş örneklem gerekmektedir.

Lazio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, dijital olarak planlanan kişiye özel titanyum meshlerin ve ogmentasyon sonrasındaki titanyum meshlerin pozisyonları arasında %82 (53%-100%) oranında örtüşme kaydedildi (149).

Yang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu sonrası elde edilen kemik hacmi ile planlanan CAD modeli arasındaki sapmaları değerlendirmek için Materialize 3-Matic yazılımını kullanmıştır. Otomatik analiz sonucunda, post operatif ve planlanan titanyum mesh üretim modelleri arasındaki minimum sapma -3,33 mm olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar, YKK sonrası elde edilen kemik hacminin planlanan modelinden belirli ölçülerde sapmalar gösterebileceğini, ancak genel olarak planlanan konturlara yakın olduğunu ortaya koymaktadır (151).

6. SONUÇ

Çalışmamızda implant planlanan atrofik çenelerde kullanılan cerrahi tekniğin başarısı CBCT ile dijital volümetrik ölçümler kullanılarak değerlendirilmiştir. Demineralize dondurulmuş kurutulmuş allogreft ve inorganik sığır kaynaklı greft materyallerini kişiye özel olarak tasarlanmış titanyum mesh ile ogmente edilerek işlem öncesi ve iyileşme sonrası elde edilen CBCT görüntülerinin dijital ortamda değerlendirilmesi örneğine literatürde rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, kişiye özel bilgisayar destekli tasarım ve üretim teknolojisi ile üretilmiş titanyum meshlerin kullanıldığı alveolar ridge ogmentasyonu işlemlerinin klinik başarısı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplamda 33 hastaya ait veriler analiz edilmiş, bu hastalarda inorganik sığır kaynaklı kemik minerali (İSKKM) ve demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DDKKA) kombinasyonu ile greftleme yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1) Ortalama planlanan kemik hacmi $889,73 \text{ mm}^3$ iken, rejenerasyonu sağlanan ortalama kemik hacmi 680.88 mm^3 olarak tespit edilmiş ve ortalama başarı oranı %78 olarak bulunmuştur. Ortalama vertikal kemik yüksekliği kazancı 2.47 mm, ortalama mesh uyumu ise %84,6 olarak saptanmıştır.

2) Çalışmamızda komplikasyon veya mesh ekspozu gelişen vakalar (%21,2), başarı oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük değerler göstermiştir ($p < 0.001$). Komplikasyon/ekspoz olmayan vakalarda ortalama başarı oranı rejenerasyonu sağlanan kemik oranı %83 iken, ekspoz gelişen vakalarda bu oran %62'ye kadar düşmüştür.

3) Komplikasyon gelişen olgularda ortalama vertikal kemik kazancı anlamlı düzeyde azalmış (1,91 mm vs. 2,62 mm, $p = 0,030$), bu da ekspozun rejeneratif başarıya etkisini ortaya koymuştur.

4) Ogmentasyonu yapılacak bölgedeki eksik diş sayısı ogmentasyonu yapılan çene kemiği lokalizasyonu (maksilla/mandibula) ve bölge (anterior/posterior) gibi diğer değişkenler ile başarı oranı ve vertikal kemik kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu sonuçlar, kişiye özel titanyum meshlerin özellikle karmaşık kemik defektlerinde başarılı bir şekilde kullanılabileceğini, ancak ekspoz riskinin başarı üzerinde anlamlı düzeyde olumsuz etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Ekspoz gelişimini önlemeye yönelik cerrahi ve biyolojik yaklaşımların (örneğin yumuşak doku yönetimi, TZF kullanımı, doğru mesh tasarımı) planlanması, başarı oranlarını artırmak için kritik öneme sahiptir. Ayrıca kullanılan greft kombinasyonlarının (İSKKM + DDKKA) osteokondüktif ve osteoindüktif özellikleri ve kişiye özel titanyum meshin sunduğu stabilite ve hacim koruma avantajı sayesinde başarılı kemik hacmi kazanımı ve vertikal kemik kazanımları elde edilebilmiştir.



7. KAYNAKLAR

1. Roberts WE, Hartsfield JK. Bone development and function: From genetics to biomechanical adaptation. Ed: Graber TM, Vanarsdall RL, Vig KWL, Orthodontics: Current Principles and Techniques. Elsevier Mosby, St. Louis, 2005. pp.194-232.
2. Gartner L, Hiatt J. Color textbook of histology. 2. edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001.
3. Kierszenbaum A. Histology and cell biology: An introduction to pathology. 1. edition. Mosby, St. Louis, 2006.
4. Bancroft J, Stevens A, Turner D. Theory and practice of histological techniques. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1996.
5. Lynch S, Genco R, Marx R. Tissue engineering: Applications in oral and maxillofacial surgery and periodontics. 1. Edition. Quintessence Publishing, Chicago, 2006.
6. Fawcett D, Jensch R. Bloom and fawcett's concise histology. 2. edition. Arnold, London, 2002.
7. Junqueira L, Carneiro J. Basic histology. 10. edition. McGraw-Hill, New York, 2003.
8. Erdoğan D, Görgün M, Hatiboğlu M, Ilgaz C. Genel histoloji. 2. edition. Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, 1999. pp.107.
9. Gang K. Bone biology, harvesting, grafting for dental implants. Quintessence Publishing, Portland, 2004.
10. Soydan N. Genel histoloji. Beta Yayıncılık, İstanbul, 1992.
11. Ross M, Kaye G, Pawlina W. Histology: A text and atlas. 4. edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2003. pp.180.
12. Erdost H. Kemik dokusu. Ed: Özer A, Temel Histoloji. 2. Basım. Nobel Yayınevi, Ankara, 2011. ss. 237-62.

13. Keith Jr J. Localized ridge augmentation with a block allograft followed by secondary implant placement: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2004;24(1):11-7.
14. Lien Y, Tseng M, Stern R. Glucose and glucose analogs modulate collagen metabolism. *Exp Mol Pathol*. 1992;57(3):215-21.
15. Junqueira L, Carneiro J. Temel histoloji: Kemik dokusu. Ed: Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji. 1. Basım. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2006. ss. 141-246.
16. Cormack D. Essential histology. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1993. pp.159.
17. Lindhe J, Karring T, Lang N. Clinical periodontology and implant dentistry. 4. edition. Blackwell Munksgaard, Copenhagen, 2003.
18. Yıldırım A, Tunik S, Çetin Ç, Akkuş M. Osteogenezde fibroblast büyüme faktörleri (fbf) ve kemik morfogenetik proteinlerin (Kmp) rolü. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2009;16(2):135-64.
19. Thomas S, Courtney R, Anthony A. Text and atlas of histology. WB Saunders Co, Philadelphia, 1988. pp.535.
20. Kierszenbaum AL. Histoloji ve hücre biyolojisi. 1. basım. Palme Yayıncılık, Ankara, 2006. pp.95.
21. Lind M. Growth factors: Possible new clinical tools: A review. *Acta Orthop Scand*. 1996;67(4):407-17.
22. Fonseca RJ, Walker RV. Oral and maxillofacial trauma. 1. edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991. pp.31.
23. Retzepi M, Donos N. Guided bone regeneration: biological principle and therapeutic applications. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21:567-76.
24. Hasegawa Y, Sato S, Takayama T, Murai M, Suzuki N, Ito K. Short-term effects of rhBMP-2 enhanced bone augmentation beyond the skeletal envelope within a titanium cap in rabbit calvarium. *J Periodontol*. 2008;79(2):348-54.
25. Einhorn T. The science of fracture healing. *J Orthop Trauma*. 2005;19(10 Suppl):S4-6.

26. Oppenheimer A, Tong L, Buchman S. Craniofacial bone tissue engineering: Current options and future directions. *J Craniofac Surg.* 2008;19(1):1-11.
27. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(5):459-66.
28. Elsalanty ME, Genecov DG. Bone grafts in craniofacial surgery. *Craniofacial Trauma Reconstr.* 2009;2(3):125-34.
29. Moharamzadeh K, Brook IM, Van Noort R. Biology of graft materials in oral and maxillofacial surgery: Current concepts and future developments. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(4):327-43.
30. Cha JY, Others. Clinical insight into allograft processing technologies and their effects on graft biology and biomechanics. *J Periodontal Implant Sci.* 2016;46(2):63-73.
31. Janicki P, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? *Injury.* 2011;42(Suppl 2):S77-81.
32. Horowitz R, Leventis M, Rohrer M, Prasad H. Bone grafting: History, rationale, and selection of materials and techniques. *Compend Contin Educ Dent.* 2014;1-6.
33. Boyan B, Schwartz Z, Lohmann C, Sylvia V, Cochran D, Dean D, Puzas J. Pretreatment of bone with osteoclasts affects phenotypic expression of osteoblast-like cells. *J Orthop Res.* 2003;21(4):638-47.
34. Tanrikulu S, Gönen E. Kırık iyileşmesi. *Türk Ortop ve Travmatoloji Birliği Derneği Derg.* 2017;16:455-75.
35. Laurencin C, Khan Y, El-Amin S. Bone graft substitutes. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3(1):49-57.
36. Moore W, Graves S, Bain G. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg.* 2001;71(6):354-61.
37. Cypher T, Grossman J. Biological principles of bone graft healing. *J Foot Ankle Surg.* 1996;35(5):413-7.
38. Kumar P, Vinitha B, Fathima G. Bone grafts in dentistry. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5(Suppl 1):S125-7.

39. Brunsvold M, Mellonig J. Bone replacement grafts in periodontal therapy. *Clin Periodontol.* 1993;20(5):351-60.
40. Polo-Corrales L, Latorre-Esteves M, Ramirez-Vick J. Scaffold design for bone regeneration. *J Nanosci Nanotechnol.* 2014;14(1):15-56.
41. Calori G, Mazza E, Colombo M, Ripamonti C. The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs? *Injury.* 2011;42(Suppl 2):S56-63.
42. Maus U, Andereya S, Ohnsorge J, Gravius S, Ohnsorge F, Niedhart C. BMP-2 containing autologous bone grafts – Basic science and clinical aspects. *Injury.* 2008;39(Suppl 2):S71-6.
43. Sheikh Z, Sima C, Glogauer M. Bone replacement materials and techniques used for achieving vertical alveolar bone augmentation. *Materials.* 2015;8(6):2953-93.
44. Kolk A, Handschel J, Drescher W, Rothamel D, Kloss F, Blessmann M, Heiland M, Wollf KD, Smeets R. Current trends and future perspectives of bone substitute materials – from space holders to innovative biomaterials. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(8):706-18.
45. Schmidmaier G, Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. *Injury.* 2011;42(Suppl 2):S87-90.
46. Delloye C, Cornu O, Druez V, Barbier O. Bone allografts: What they can offer and what they cannot. *J Bone Jt Surg Br.* 2007;89(5):574-9.
47. Amler MH. Osteogenic potential of nonvital tissues and synthetic implant materials. *J Periodontol.* 1987;58(11):758-61.
48. Schwartz Z, Mellonig JT, Carnes DL, De La Fontaine J, Cochran DL, Dean DD, Boyan BD. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation. *J Periodontol.* 1996;67(9):918-26.
49. Goldberg V. Selection of bone grafts for revision total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;393:89-96.
50. Testori T, Del Fabbro M, Szatkowski D, Zuffetti F, Francetti L, Weinstein R. Immediate occlusal loading of Osseotite implants in the posterior jaws: a prospective 1-year clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(2):204-11.

51. Brunsvold M, Mellonig J. Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontol* 2000. 1993;1(1):80-91.
52. Shibuya N, Jupiter D. Bone graft substitute: allograft and xenograft. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015;32(1):21-34.
53. Zhang M, Powers R, Wolfinbarger L. Effect(s) of the demineralization process on the osteoinductivity of demineralized bone matrix. *J Periodontol*. 1997;68(11):1085-92.
54. Zitzmann N, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997;12(6):844-52.
55. Misch C, Dietsh F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent*. 1993;2(3):158-67.
56. Hämmerle CHF, Jung RE, Feloutzis A. A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone regeneration) in partially edentulous patients. *J Clin Periodontol*. 2002;29(s3):226-31.
57. Rodriguez A, Anastassov G, Lee H, Buchbinder D. Maxillary sinus augmentation with demineralized freeze-dried bone allograft and resorbable membrane. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(11):1280-6.
58. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. *Clin Oral Implants Res*. 1997;8(2):117-24.
59. World Health Organization. WHO guidelines on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies. 2006.
60. Block M, Kent J. Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51(3):282-9.
61. Kämmerer P, Palarie V, Daubländer M, Buttchereit I, Al-Nawas B. Clinical outcome and patient satisfaction with customized allogeneic bone blocks for alveolar ridge augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(6):1391-8.

62. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Gryn timer M, Ganss B, Glogauer M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: A review. *Biomater Res.* 2017;21:9.
63. Buser D, Dula K, Hirt H, Schenk R. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54(4):420-32.
64. Trisi P, Rao W. Bone classification: Clinical-histomorphometric comparison. *Clin Oral Implants Res.* 1999;10(1):1-7.
65. Riachi F, Naaman N, Tabarani C, Aboelsaad N, Abou-Samra K, Berberi A. Influence of collagen membrane application on bone formation in extraction sockets: A histomorphometric study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013;28(2):558-63.
66. Kökden A, Türker M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller. *Cumhur Üniversitesi Dişhekim Fakültesi Derg.* 1999;2(2):134-40.
67. Mastrogiacomo M, Muraglia A, Komlev V, Peyrin F, Rustichelli F, Crovace A. Tissue engineering of bone: search for a better scaffold. *Orthod Craniofac Res.* 2005;8(4):277-84.
68. Chistolini P, Ruspantini I, Bianco P, Corsi A, Cancedda R, Quarto R. Biomechanical evaluation of cell-loaded and cell-free hydroxyapatite implants for the reconstruction of segmental bone defects. *J Mater Sci Mater Med.* 1999;10(12):739-42.
69. Sandor GKB, Lindfors LT, Clokie CML. Bone regeneration of the craniomaxillofacial and dento-alveolar skeletons in the framework of tissue engineering. Ed: Ashammakhi N, Ferretti P, *Topics in Tissue Engineering.* 2003. pp.1-46.
70. Rosen HM. Definitive surgical correction of vertical maxillary deficiency. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(2):215-21.
71. Ylinen P, Suuronen R, Taurio R, Tormala P, Rokkanen P. Use of hydroxylapatite/polymer-composite in facial bone augmentation: An experimental study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31(4):405-9.

72. Borelli J, William MR. Treatment of nonunions and osseous defects with bone graft and calcium sulfate. *Clin Orthop*. 2003;411:245-54.
73. Schepers EJ, Ducheyne P, Barbier L, Schepers S. Bioactive glass particles of narrow size range: a new material for the repair of bone defects. *Implant Dent*. 1993;2(3):151-6.
74. Li P, Ohtsuki C, Kokubo T, Nakanishi K, Soga N, Nakamura T. Effects of ions in aqueous media on hydroxyapatite induction by silica gel and its relevance to bioactivity of bioactive glasses and glass-ceramics. *J Appl Biomater*. 1993;4(3):221-9.
75. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol*. 1982;9(3):257-65.
76. Becker W, Becker BE, Ricci A, Geurs NC. A prospective clinical trial of endosseous screw-shaped implants placed at the time of tooth extraction without augmentation. *J Periodontol*. 1994;65(9):872-80.
77. Blanco J, Alonso A, Sanz M. Long-term results and survival of implants treated with guided bone regeneration: A 5-year case series prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(3):294-301.
78. Wang HL, Boyapati L. "PASS" principles for predictable bone regeneration. *Implant Dent*. 2006;15(1):8-17.
79. Wessing B, Lettner S, Zechner W. Guided bone regeneration with collagen membranes and particulate graft materials: A systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2018;33(1):87-100.
80. Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration: Materials and biological mechanisms revisited. *Eur J Oral Sci*. 2017;125(5):315-37.
81. McAllister BS, Haghighat K. Bone augmentation techniques. *J Periodontol*. 2007;78(3):377-96.
82. Retzepi M, Donos N. Guided bone regeneration: Biological principle and therapeutic applications. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(6):567-76.

83. Miller N, Penaud J, Foliguet B, Membre H, Ambrosini P, Plombas M. Resorption rates of 2 commercially available bioresorbable membranes. A histomorphometric study in a rabbit model. *J Clin Periodontol*. Aralık 1996;23(12):1051-9.
84. Salata LA, Hatton PV, Devlin AJ, Craig GT, Brook IM. In vitro and in vivo evaluation of e-PTFE and alkali-cellulose membranes for guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(1):62-8.
85. Sasaki JI, Abe GL, Li A, Thongthai P, Tsuboi R, Kohno T, Imazato S. Barrier membranes for tissue regeneration in dentistry. *Biomater Investig Dent*. 2021;8(1):54-63.
86. Chatzopoulos GS, Koidou VP, Sonnenberger M, Johnson D, Chu H, Wolff LF. Postextraction ridge preservation by using dense PTFE membranes: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent*. 2024;131(3):410-9.
87. Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res*. 2013;57(1):3-14.
88. Han J, Kim D, Jang H, Lee J, Lee J, Choi SH. Titanium mesh in guided bone regeneration for peri-implant dehiscence defects: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2019;30(7):543-55.
89. Cucchi A, Giavatto MA, Giannatiempo J, Caricasulo R, Corinaldesi G. Custom-made CAD/CAM titanium mesh for maxillary bone regeneration: A retrospective clinical study. *Clin Oral Implants Res*. 2021;32(3):369-79.
90. Mandelli F, Bortolini S, Mainetti T, et al. Custom-made titanium meshes for bone regeneration: clinical and histological outcomes. *J Clin Med*. 2021;10(15):3333.
91. Miller N, Penaud J, Foliguet B, Membre H, Ambrosini P, Plombas M. Resorption rates of 2 commercially available bioresorbable membranes. A histomorphometric study in a rabbit model. *J Clin Periodontol*. 1996;23(12):1045-9.
92. Fontana F, Maschera E, Rocchietta I, Simion M. Clinical classification of post-extraction alveolar ridge preservation procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2008;28(6):585-93.

93. Park JY, Jeon SH, Lee JY, Park JM, Cha JK. Vertical and horizontal ridge augmentation using customized three-dimensionally printed polycaprolactone mesh in atrophic posterior maxillae: A case report. *J Oral Implantol.* 2023;53(3):1548-1336.
94. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 1984;11(8):494-503.
95. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1988;81(5):672-6.
96. Lundgren D, Sennerby L, Falk H, Friberg B, Nyman S. The use of a new bioresorbable barrier for guided bone regeneration in connection with implant installation. Case reports. *Clin Oral Implants Res.* 1994;5(3):177-84.
97. Sheikh Z, Qureshi J, Alshahrani AM, Nassar H, Ikeda Y, Glogauer M, Ganss B. Collagen based barrier membranes for periodontal guided bone regeneration applications. *Odontology.* 2017;105(1):1-12.
98. Bunyaratavej P, Wang HL. Collagen Membranes: A Review. *J Periodontol.* 2001;72(2):215-29.
99. Soldatos NK, Stylianou P, Koidou VP, Angelov N, Yukna R, Romanos GE. Limitations and options using resorbable versus nonresorbable membranes for successful guided bone regeneration. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. 2017;48(2):131-47.
100. Stavropoulos A, Sculean A, Karring T. GTR treatment of intrabony defects with PLA/PGA copolymer or collagen bioresorbable membranes in combination with deproteinized bovine bone (Bio-Oss). *Clin Oral Investig.* 2004;8(4):226-32.
101. Yoon SK, Yang JH, Lim HT, Chang YW, Ayyoob M, Yang X, et al. In vitro and in vivo biosafety analysis of resorbable polyglycolic acid-polylactic acid block copolymer composites for spinal fixation. *Polymers.* 2020;13(1):29.
102. Du X, Song Y, Xuan X, Chen S, Wu X, Jiang HB, Leevd ES, Wang X. Characterization of a bioresorbable magnesium-reinforced pla-integrated gtr/gbr membrane as dental applications. *Scanning.* 2020;2020:1-10.
103. McAllister BS; H K. Bone augmentation techniques. *J Periodontol.* 2007;78(3):377-96.

104. Giuseppe LGP, Giuseppe C, Agnese F, Claudio M, Pietro, F. Guided bone regeneration using titanium mesh to augment 3-dimensional alveolar defects prior to implant placement: A pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2022;33(6):607-21.
105. Alotaibi RFA, Alfawzan A, Aldosari AA, Alotaibi A, Ahmed HB. Digital workflow and guided bone regeneration using customized titanium meshes for complex alveolar ridge defects: A narrative review. *Int J Env Res Public Health.* 2023;20(2):1300.
106. Vroom JHE, Jansen JA, van den Beucken JJJP. The use of customized barrier membranes in alveolar ridge augmentation procedures: A narrative review. *Clin Oral Implants Res.* 2022;33(7):677-90.
107. Jung GU, Hwang KG, Park CJ. Preliminary evaluation of a three-dimensional, customized, and preformed titanium mesh in peri-implant alveolar bone regeneration. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2014;40(4):181-7.
108. Yu X, Tianxu Z, Chao W, Xiaoxiao C. Titanium mesh for bone augmentation in oral implantology: current application and progress. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):37.
109. Cucchi A, Franceschi D, Ripamonti L, Corinaldesi G. Vertical ridge augmentation with custom-made titanium meshes: Clinical and histological outcomes. *J Craniofac Surg.* 2021;32(3):e262-7.
110. Briguglio F, Marconcini S, Fiorillo L, Briguglio R, Isola G. The use of titanium mesh in guided bone regeneration: A systematic review. *Int J Dent.* 2019;1.
111. Kruth J, Leu M, Nakagawa T. Progress in additive manufacturing and rapid prototyping. *CIRP Ann.* 1998;47(2):525-40.
112. DebRoy T, Wei H, Zuback J, Mukherjee T, Elmer J, Milewski J. Additive manufacturing of metallic components – Process, structure and properties. *Prog Mater Sci.* 2018;92:112-224.
113. Murr L, Gaytan S, Ramirez D, Martinez E, Hernandez J, Amato K. Metal fabrication by additive manufacturing using laser and electron beam melting technologies. *J Mater Sci Technol.* 2012;28(1):1-14.
114. Vandenbroucke B, Kruth J. Selective Laser Melting of biocompatible metals for rapid manufacturing of medical parts. *Rapid Prototyp J.* 2007;13(4):196-203.

115. Heinel P, Rottmair A, Körner C, Singer R. Cellular titanium by selective electron beam melting. *Adv Eng Mater.* 2007;9(5):360-4.
116. Attar H, Ehtemam-Haghighi S, Kent D, Dargusch MS. Recent developments and opportunities in additive manufacturing of titanium-based matrix composites: A review. *Int J Mach Tools Manuf.* 2018;133:85-102.
117. Gong H, Rafi K, Gu H, Ram G, Starr T, Stucker B. Influence of defects on mechanical properties of Ti–6Al–4V components produced by selective laser melting and electron beam melting. *Mater Des.* 2015;86:545-54.
118. Leuders S, Thöne M, Riemer A, Niendorf T, Tröster T, Richard H. On the mechanical behaviour of titanium alloy TiAl6V4 manufactured by selective laser melting. *Int J Fatigue.* 2013;48:300-7.
119. Amin Yavari S, Wauthle R, Van der Stok J, Riemsagel A, Janssen M, Mulier M. Fatigue behavior of porous biomaterials manufactured using selective laser melting. *Mater Sci Eng C.* 2013;33(8):4849-58.
120. Benedetti M, Du Plessis A, Ritchie RO, Dallago M, Razavi N, Berto F. Architected cellular materials: A review on their mechanical properties towards fatigue-tolerant design and fabrication. *Mater Sci Eng R Rep.* Nisan 2021;144:100606.
121. Tamayo JA, Riascos M, Vargas CA, Baena LM. Additive manufacturing of Ti6Al4V alloy via electron beam melting for the development of implants for the biomedical industry. *Heliyon.* 2021;7(5):e06892.
122. Calignano F, Manfredi D, Ambrosio EP, Biamino S, Lombardi M, Atzeni E, Salmi A, Minetola P, Aiuliano L, Fino P. Overview on additive manufacturing technologies. *Proc IEEE.* Nisan 2017;105(4):593-612.
123. De Vos W, Casselman J, Swennen GRJ. Cone-beam computerized tomography (CBCT) imaging of the oral and maxillofacial region: A systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(6):609-25.
124. Draenert FG, Coppenrath E, Herzog P, Müller S, Mueller-Lisse UG. Clinical benefits of cone beam computed tomography in the diagnosis of osseous lesions of the jaw. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2008;36(2):76-81.

125. Tyndall DA, Price JB, Tetradis S, Ganz SD, Hildebolt C, Scarfe WC. Position statement of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology on selection criteria for the use of radiology in dental implantology with emphasis on cone beam computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(6):817-26.
126. Nyman S, Gottlow J, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation by guided tissue regeneration. *J Periodontal Res.* 1987;22(3):252-4.
127. Wang HL, Misch C, Neiva RF. "Sandwich" bone augmentation technique: Rationale and report of pilot cases. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2004;24(3):232-45.
128. Starch-Jensen T, Deluiz D, Tinoco EMB. Horizontal alveolar ridge augmentation with allogeneic bone block graft compared with autogenous bone block graft: A systematic review. *J Oral Maxillofac Res.* 2020;11(1):e1.
129. Onică N, Onică CA, Baciuc ER, Vasluianu RI, Ciofu M, Balan M, Gelețu GL. Advanced techniques for bone restoration and immediate loading after implant failure: A case report. *Healthc Basel Switz.* 2023;11(11):1608.
130. Borg TD, Mealey BL. Histologic healing following tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus combined mineralized-demineralized freeze-dried bone allograft: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2015;86(3):348-55.
131. Shigeyama Y, D'Errico JA, Stone R, Somerman MJ. Commercially-prepared allograft material has biological activity in vitro. *J Periodontol.* 1995;66(6):478-87.
132. Hartmann A, Seiler M. Minimizing risk of customized titanium mesh exposures – A retrospective analysis. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):36.
133. Torres J, Tamimi F, Alkhraisat MH, Manchón Á, Linares R, Prados-Frutos JC, Hernández G, López Cabarcos E. Platelet-rich plasma may prevent titanium-mesh exposure in alveolar ridge augmentation with anorganic bovine bone. *J Clin Periodontol.* 2010;37(10):943-51.

134. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: Growth factor release, biocompatibility, and cellular response. *J Periodontol.* 2017;88(1):112-21.
135. Dragonas P, Katsaros T, Avila-Ortiz G, Chambrone L, Schiavo JH, Palaiologou A. Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin (L-PRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(2):250-62.
136. Lorenz J, Al-Maawi S, Sader R, Ghanaati S. Individualized titanium mesh combined with platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone: A new approach for challenging augmentation. *J Oral Implantol.* 2018;44(5):345-51.
137. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets.* 2018;29(1):48-55.
138. Uehara S, Kurita H, Shimane T, Sakai H, Kamata T, Teramoto Y, Yamada S. Predictability of staged localized alveolar ridge augmentation using a micro titanium mesh. *Oral Maxillofac Surg.* 2015;19(4):411-6.
139. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Takahashi M, Hata KI, Nagasaka T. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: tissue-engineered bone regeneration. *Tissue Eng.* 2004;10(5-6):955-64.
140. Her S, Kang T, Fien MJ. Titanium mesh as an alternative to a membrane for ridge augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(4):803-10.
141. Nowzari H, Slots J. Microbiologic and clinical study of polytetrafluoroethylene membranes for guided bone regeneration around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995;10(1):67-73.
142. Cucchi A, Chierico A, Fontana F, Mazzocco F, Cinquegrana C, Belleggia F, et al. Statements and recommendations for guided bone regeneration: Consensus report of the guided bone regeneration symposium held in bologna, October 15 to 16, 2016. *Implant Dent.* 2019;28(4):388-99.

143. Cucchi A, Sartori M, Aldini NN, Vignudelli E, Corinaldesi G. A proposal of pseudo-periosteum classification after gbr by means of titanium-reinforced d-ptfe membranes or titanium meshes plus cross-linked collagen membranes. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2019;39(4):e157-65.
144. Cucchi A, Bianchi A, Calamai P, Rinaldi L, Mangano F, Vignudelli E, Corinaldesi G. Clinical and volumetric outcomes after vertical ridge augmentation using computer-aided-design/computer-aided manufacturing (CAD/CAM) customized titanium meshes: a pilot study. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):219.
145. Chiapasco M, Casentini P, Tommasato G, Dellavia C, Del Fabbro M. Customized CAD/CAM titanium meshes for the guided bone regeneration of severe alveolar ridge defects: Preliminary results of a retrospective clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2021;32(4):498-510.
146. Sumida T, Otawa N, Kamata YU, Kamakura S, Mtsushita T, Kitagaki H, et al. Custom-made titanium devices as membranes for bone augmentation in implant treatment: Clinical application and the comparison with conventional titanium mesh. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. Aralık 2015;43(10):2183-8.
147. Chiapasco M, Zaniboni M, Rimondini L, Pera F. Immediate loading of dental implants placed in severely resorbed edentulous maxillae reconstructed with iliac crest grafts and implants placed simultaneously with guided bone regeneration or split-crest procedures: a 1- to 17-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2021;32(6):693-703.
148. Ciocca L, Mazzoni S, Degidi M, Gatta P, Iezzi G, Piattelli A. Full digital workflow, stereolithographic guided surgery, immediate loading and prefabricated interim prosthesis supported by implants in the edentulous maxilla: A proof-of-concept study. *J Dent*. 2018;72:44-52.
149. Lizio G, Pellegrino G, Corinaldesi G, Ferri A, Marchetti C, Felice P. Guided bone regeneration using titanium mesh to augment 3-dimensional alveolar defects prior to implant placement. A pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2022;33(6):607-21.

150. Cucchi A, Bettini S, Tedeschi L, Urban I, Franceschi D, Fiorino A, Corinaldesi G. Complication, vertical bone gain, volumetric changes after vertical ridge augmentation using customized reinforced PTFE mesh or Ti-mesh. A non-inferiority randomized clinical trial. Clin Oral Implants Res. Aralık 2024;35(12):1616-39.
151. Yang W, Chen D, Wang C, Apicella D, Apicella A, Huang Y, Li L, Zheng L, Wang L, Fan Y. The effect of bone defect size on the 3D accuracy of alveolar bone augmentation performed with additively manufactured patient-specific titanium mesh. BMC Oral Health. 2022;22(1):557.



8. EKLER

EK 1. Etik kurul onayı

	T.C. ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
TOPLANTI TARİHİ	: 27/12/2023
TOPLANTI NO	: 2023/25
KARARLAR :	
4-	Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Elif Aslı GÜLŞEN'in sorumluluğunda yürütülecek olan "Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kişiyi Özel Dijital Olarak Tasarlanmış Titanyum Mesh Kullanımının Retrospektif Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,
Oy birliği ile karar verilmiştir.	
ASLI GİBİDİR	
 Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı	
Zonguldak BEÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 67600 KOZLU/ ZONGULDAK, Tel:0 372 261 32 60 Fax: 0 372 261 02 65	



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
İNTİHAL RAPORU BEYAN FORMU



DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Ağız diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında yürütülen YÖNLENDİRİLMİŞ KEMİK REJENERASYONUNDA KİŞİYE ÖZEL DİJİTAL OLARAK TASARLANMIŞ TİTANYUM MESH KULLANIMININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ başlıklı tez için akademik intihal engelleme programında yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdadır.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 13 /06/ 2025

Arş.Gör. Muhammed Abdullah DEMİRALP

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Elif Aşlı GÜLŞEN

İmza

BENZERLİK ORANLARI: %11

Ek: İntihal tespit programı çıktısı

Ek 3. İntihal Tespit Program Çıktısı

ORJİNALLİK RAPORU			
% 11	% 11	% 1	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı		%5
2	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı		%3
3	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi		<%1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı		<%1
5	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi		<%1
6	9lib.net İnternet Kaynağı		<%1
7	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi		<%1
8	www.tpidkongre.com İnternet Kaynağı		<%1
9	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı		<%1

10	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	<%1
11	Submitted to Nişantaşı Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
12	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<%1
13	acikerisim.antalya.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
14	arpi.unipi.it İnternet Kaynağı	<%1
15	Submitted to Fırat Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
16	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<%1
17	biliselkongreleri.com İnternet Kaynağı	<%1
18	acikerisim.bakircay.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
19	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
20	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1

www.paper.edu.cn

21	İnternet Kaynağı	<% 1
22	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
23	kitaplar.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
25	www.tod.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
26	YILDIRIM, Ayşe, TÜNİK, Selçuk, ÇETİN, Çiğdem and AKKUŞ, Murat. "Osteogenezde fibroblast büyüme faktörleri (FBF) ve kemik morfogenetik proteinlerin (KMP) rolü", İnönü Üniversitesi, 2009. Yayın	<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Üzerinde



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ



TEZ YAZIM DEĞERLENDİRME FORMU

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında yürütülen “Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Kişiye Özel Dijital Olarak Tasarlanmış Titanyum Mesh Kullanımının Retrospektif Değerlendirilmesi” başlıklı ve uzmanlık öğrencisi Muhammed Abdullah DEMİRALP tarafından hazırlanan uzmanlık tezinde;

- ☒ DİŞ KAPAK SAYFASI
- ☒ İÇ KAPAK SAYFASI
- ☒ TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
- ☒ ÖNSÖZ SAYFASI
- ☒ TÜRKÇE ÖZET
- ☒ İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)
- ☒ İÇİNDEKİLER
- ☒ SİMGELER ve KISALTMALAR
- ☒ ŞEKİL DİZİNİ (Gerekli ise)
- ☒ TABLO DİZİNİ (Gerekli ise)
- ☒ GİRİŞ
- ☒ GENEL BİLGİLER
- ☒ GEREÇ ve YÖNTEM
- ☒ BULGULAR
- ☒ TARTIŞMA
- ☒ SONUÇLAR
- ☒ KAYNAKLAR
- ☒ EKLER (Etik kurul onayı vb.)
- ☒ ÖZGEÇMİŞ
- ☒ İNTİHAL RAPORU
- ☒ FORMATLA İLGİLİ DİĞER HUSUSLAR (Alt bölümler, Latince isimler, Ondalık ayraçlar, Metin içerisindeki göndermeler ve kaynak göstermeler, Alıntılar, Dipnotlar, Simgeler ve kısaltmalar vb.)

Tez yazım kılavuzunda belirtildiği gibi hazırlanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususlar tarafımdan kontrol edilmiştir.

Danışmanın Adı-Soyadı: DR.ÖĞR. ÜYESİ ELİF ASLI GÜLŞEN

Tarih: 01.07.2025 İmza:

Kontrol Eden

Adı-Soyadı: DR.ÖĞR. ÜYESİ ÇİĞDEM ŞEKER

Tarih: 31.07.2025 İmza:

9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Adı Soyadı : Muhammed Abdullah DEMİRALP

Doğum Yeri/Tarihi : 

E-posta : 

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Bilgileri:

Kocaeli Ulu gazi İlköğretim Okulu 2008

Şehit Özcan Kan Anadolu Öğretmen Lisesi 2012

Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 2018

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Ağız Diş Ve Çene Cerrahisi Anabilim dalı
2021-2025