

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ALVEOLER KEMİĞİN VERTİKAL YÜKSELTİLMESİ
İÇİN KEMİK GREFTİ VE DENTAL PULPA KAYNAKLI
KÖK HÜCRE UYGULAMASI İLE EŞ ZAMANLI DENTAL
İMLANT YERLEŞTİRİLMESİ: KOYUN MODELİNDE
HİSTOLOJİK VE HİSTOMORFOMETRİK ÇALIŞMA**

**Hazırlayan
Dt. Halis Ali ÇOLPAK**

**Danışman
Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK**

Uzmanlık Tezi

**Aralık 2016
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ALVEOLER KEMİĞİN VERTİKAL YÜKSELTİLMESİ
İÇİN KEMİK GREFTİ VE DENTAL PULPA KAYNAKLI
KÖK HÜCRE UYGULAMASI İLE EŞ ZAMANLI DENTAL
İMLANT YERLEŞTİRİLMESİ: KOYUN MODELİNDE
HİSTOLOJİK VE HİSTOMORFOMETRİK ÇALIŞMA**

(Uzmanlık Tezi)

**Hazırlayan
Dt. Halis Ali ÇOLPAK**

**Danışman
Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TDH-2016-6456 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Aralık 2016
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Dt. Halis Ali ÇOLPAK

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

“Alveoler Kemiğin Vertikal Yükseltilmesi İçin Kemik Grefti ve Dental Pulpa Kaynaklı Kök Hücre Uygulaması ile Eş zamanlı Dental İmplant Yerleştirilmesi: Koyun Modelinde Histolojik ve Histomorfometrik Çalışma” adlı Diş Hekimliğinde Uzmanlık Bitirme Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Dt. Halis Ali ÇOLPAK

Danışman

Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD Başkanı

Prof. Dr. Alper ALKAN

Doç.Dr. Nükhet KÜTÜK danışmanlığında **Dt.Halis Ali ÇOLPAK** tarafından hazırlanan “**Alveoler Kemiğin Vertikal Yükseltilmesi İçin Kemik Grefti ve Dental Pulpa Kaynaklı Kök Hücre Uygulaması ile Eş zamanlı Dental İmplant Yerleştirilmesi: Koyun Modelinde Histolojik ve Histomorfometrik Çalışma**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi **Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi** Anabilim Dalında Diş Hekimliğinde Uzmanlık Bitirme Tezi olarak kabul edilmiştir.

09/12/2016

JÜRİ:

Üye :Prof. Dr. Alper ALKAN

(Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD Başkanı)

Danışman : Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK

(Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD)

Üye :Doç.Dr. Burcu BAŞ

(Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD)

ONAY:

Bu tezin kabulü Fakülte Yönetim Kurulunun..... tarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

09/12/2016

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Alper ALKAN

Prof. Dr. Alper ALKAN

Erciyes Üni. Diş Hek. Fak. A.

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi

Diploma Teslim No: 248

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir zaman desteğini ve yardımını esirgemeyen, akademik hayatta ve hayatın her dalında her zaman örnek aldığım, danışmanım olduğu için ömrüm boyunca minnet duyacağım hocam Doç.Dr Nükhet KÜTÜK'e, tecrübesi ve liderliği ile bizlere her zaman yol gösteren, gurur duyduğum eğitimimizi aldığımız hastanemizi bu günlerine getiren, başarıları ile daima adından söz ettirmiş, meslek önderi sayın hocam Prof. Dr. Alper ALKAN'a, bölümümüzdeki varlığından dolayı her daima kendimi şanslı hissettiğim Doç. Dr. Erdem KILIÇ'a, tez projesine destek olarak tezimin gerçekleşmesini sağlayan Bilimsel Araştırmaları Destekleme Birimi Başkanı Prof.Dr. Adem KALINLI ve Birim Şefi Emine AVCI'ya, histolojik değerlendirmelerde emeği geçen Prof. Dr. SaimÖZDAMAR'a, asistanlığım boyunca her zaman bana destek olan, dertlerimi, sıkıntılarımı çekinmeden paylaştığım, bıkmadan beni dinleyen ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Zeynep Burçin GÖNEN'e, Yrd. Doç. Dr. Emrah SOYLU'ya, Yrd. Doç. Dr. Hakan OCAK'a, Yrd. Doç. Dr. Fatma DOĞRUEL'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek GÜNAY CANPOLAT'a, beraber asistanlık yapmaktan gurur duyduğum ve çok şey öğrendiğim değerli abim Dr. Cihan TOPAN'a, arkadaşlarım Dt. Ekrem ORAL'a ve Dt. Gökhan TÜRKER'e, Yrd. Doç. Dr. Bertan KESİM'e, Dt Gökhan YILMAZ'a, tezimin deney aşamasında beni yalnız bırakmayan Dt. Coşkun YILDIRIM'a, Dt. Taha PERGEL'e, Dt. Elvin QULİYEV'e, histolojik kesitlerin hazırlanmasında büyük emeği olan Hasan EKEER'e ve birlikte çalıştığım diğer asistan arkadaşlarıma, bugünlere gelmemi sağlayan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, hep kendisini, mesleğini sevmesini ve mesleğinde başarılı olmasını örnek aldığım değerli babam Hasan ÇOLPAK'a, bir dakika bile duasını esirgemeyen, en iyi şekilde bizleri büyüten annem Gülsüm ÇOLPAK'a, her an mutlu olmasını istediğim kardeşim Kadir ÇOLPAK'a, son olarak da her zaman bana katlanan, destek olan, hayatımdaki varlığına şükrettiğim eşim Dt. Dilara ÇOLPAK'a ve ailesine sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Halis Ali ÇOLPAK

Aralık 2016, KAYSERİ

**ALVEOLER KEMİĞİN VERTİKAL YÜKSELTİLMESİ İÇİN KEMİK GREFTİ
VE DENTAL PULPA KAYNAKLI KÖK HÜCRE UYGULAMASI İLE EŞ
ZAMANLI DENTAL İMPLANT YERLEŞTİRİLMESİ: KOYUN MODELİNDE
HİSTOLOJİK VE HİSTOMORFOMETRİK ÇALIŞMA**

Halis Ali ÇOLPAK

**Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Diş Hekimliğinde Uzmanlık Bitirme Tezi Aralık 2016
Danışman: Doç. Dr. Nükhet Kütük**

ÖZET

Günümüzde dişsiz çenelerin protetik rehabilitasyonunda sıklıkla dental implantlar kullanılmaktadır. Ancak aşırı atrofik çenelerde, özellikle posterior bölgelerde dental implantları yerleştirecek yeterli kemik yüksekliği bulunmadığından, implant tedavisi öncesinde otojen kemik greftlerin intepozisyonel ya da onlay yerleştirilmesi, allogreft ya da ksenogreftlerle birlikte yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu veya alveoler distraksiyon osteogenesiz gibi vertikal ogmentasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin uygulanması ile bazı vakalarda eş zamanlı, bazı vakalarda ise kemik oluşumu için belirli bir süre beklendikten sonra implantlar yerleştirilebilmektedir. Ogmentasyon yöntemleri ile birlikte eş zamanlı dental implant yerleştirilmesi protetik rehabilitasyona başlamak için gereken süreyi azaltarak hasta memnuniyetini arttırmaktadır fakat dişsiz ve şiddetli atrofik çenelerde ogmentasyon teknikleri ile birlikte eş zamanlı dental implant uygulamalarının vertikal rejenerasyonu sağlamada başarı oranlarının son derece düşündürücü olduğu literatürdeki çalışmalarda ortaya koyulmuştur. Doku mühendisliği alanındaki gelişmeleri takiben kök hücre uygulamaları ile çenelerde vertikal defektlerin rehabilitasyonunu sağlamak, bir çok araştırmacının hedefi haline gelmiştir.

Bu çalışmada, alveoler kemiğin vertikal yükseltilmesi için kemik grefti ve dental pulpa kaynaklı kök hücre uygulaması ile eş zamanlı dental implant yerleştirerek implantların etrafında oluşturulabilecek vertikal yükseklik ve kazanılacak kemik dokusu histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir. Deney hayvanı olarak insan mandibulasına benzer histolojik yapıya sahip olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiş olan 6 adet koyunun iliak kemiğinde çift taraflı yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu uygulanmıştır.

Deneklerin her bir iliak bölgesine 3 mm'si dışarıda, 7 mm'si kemik içerisinde kalacak şekilde implantlar yerleştirildikten sonra açıkta kana yüzeye Grup 1 (Kontrol)'de yalnızca kollajen membran, Grup 2 (Graft)'de Deproteinize Sığır Kaynaklı Kemik Grefti ve Kollajen Membran ve Grup 3 (Kök Hücre)'te Deproteinize Sığır Kaynaklı Kemik Grefti ve Kollajen Membran ile birlikte Dental Pulpa Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre yerleştirilmiştir. 3. ve 6. Haftalık iyileşme periyodu sonrası koyunlar sakrefiye edilip histolojik örnekler hazırlanıp histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeleri yapılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda, 3. haftada implant çevresinde yeni kemik oluşumu Grup 2 ve 3'te benzer şekilde olup, Grup 1'den daha fazladır. 6. haftada ise vertikal yönde kemik oluşumu Grup 3 'te, Grup 2 'den daha az olsa da konakçı kemiğe benzer yapıda yeni kemik oluşumu daha fazladır.

Sonuç olarak, partiküllü DSKG ve kollajen membran kombinasyonu ile gerçekleştirilen YKR'nin, alveoler kemiğin vertikal ögumentasyonu ile eş zamanlı dental implant yerleştirilmesinde kullanımı umut vaat eden bir yöntemdir. DP-MKH uygulaması, uygulanan teknikte vertikal yönde yeni kemik oluşumu bakımından bir avantaj sağlamasa da erken kemik mineralizasyonu ve maturasyonu açısından faydalı olabilir. Kök hücreler ile vertikal ögumentasyonda başarılı uygulamalar gerçekleştirebilmek için daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vertikal Ögumentasyon, Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu, dental implantlar, Dental Pulpa Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre

**VERTICAL RIDGE AUGMENTATION USING BONE GRAFT AND DENTAL
PULP STEM CELLS WITH SIMULTANEOUS DENTAL IMPLANT
PLACEMENT: A HISTOLOGIC STUDY IN A SHEEP MODEL**

Dt. Halis Ali ÇOLPAK

**Erciyes University, Faculty of Dentistry
Department of Oral and Maxillofacial Surgery Department
Dental Specialty Education Thesis, December 2016
Supervisor: Assoc Prof. Dr. Nükhet KÜTÜK**

ABSTRACT

Dental implants are widely used for prosthetic rehabilitation of edentulous jaws. Since there are no sufficient bone height in extremely atrophic jaws, especially in posterior regions, vertical augmentation methods such as interpositional or onlay placement of autogenous bone grafts, guided bone regeneration with allografts or xenografts, alveolar distraction osteogenesis are recently being used. While practicing these methods, dental implants can be placed simultaneously or after bone formation in some cases. Simultaneous dental implant placement with augmentation methods reduces treatment time for prosthetic rehabilitation and increases patient's satisfactory. However, it was revealed in literature that vertical augmentation methods with simultaneous dental implant placement in edentulous and severe atrophic jaws have concerned results for obtaining vertical regeneration. Many researchers aim to rehabilitate vertical defects with stem cell applications in light of developments in tissue engineering.

In this study, bone grafts to heighten alveolar bone vertically and dental originated stem cell application with simultaneous implant placement and expected vertical height and bone tissue around implants was evaluated histologically and histomorphometrically. Iliac bone obtained from sheep was found to be similar histologically with human mandible in previous studies. Two sided bone regeneration was applied in 6 sheep ileuses. Implants were placed in ileus 7 mm inside the bone and 3 mm out of bone level. Only collagen membrane in Group 1(control), deproteinized bovine bone graft and collagen membrane in Group 2 (graft),deproteinized bovine bone graft and collagen membran and dental pulp originated mesenchimal stem cell in Group 3 (stem cell) were placed on exposed surfaces. After 3 and 6 weeks of healing periods, sheeps were sacrificed. Histological samples were prepared and evaluated histologically and

histomorphometrically. New vertically bone formation around the implants in 3rd week was similar in Group 2 and Group 3 and it was more than Group 1. In Group 3 newly bone formation around implants less than Group 2 although similar bone formation as host bone in Group 3.

As a result, guided bone regeneration with a combination of particled DP-MSCs and collagen membrane is a promising method for vertical augmentation of alveolar bone with simultaneous dental implant placement. Application of DP-MSCs may not provide a significant however may be useful for early bone formation and maturation.

Key Words: Vertical Ogmentation, Guided Bone Regeneration, Dental Implants, Dental Pulp Mesencymal Stem Cells

İÇİNDEKİLER

ALVEOLER KEMİĞİN VERTİKAL YÜKSELTİLMESİ İÇİN KEMİK GREFTİ VE DENTAL PULPA KAYNAKLI KÖK HÜCRE UYGULAMASI İLE EŞ ZAMANLI DENTAL İMPLANT YERLEŞTİRİLMESİ: KOYUN MODELİNDE HİSTOLOJİK VE HİSTOMORFOMETRİK ÇALIŞMA

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR ve SİMGELER	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xv
RESİMLER LİSTESİ.....	xvi
GRAFİKLER LİSTESİ.....	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kemik Dokusu	6
2.1.1. Kemik Matriksi	6
2.1.2. Osteoprogenitör Hücreler.....	7
2.1.3. Osteoblastlar.....	7
2.1.4. Osteositler	9
2.1.5. Kemik-Döşeyen Hücreler	9
2.1.6. Osteoklastlar.....	10
2.1.7. Kemikte Büyüme ve Gelişim	10
2.1.7.1. İntramembranöz kemikleşme	11
2.1.7.2. Endokondral Kemikleşme	12
2.1.8 Kemik Dokusunun Sınıflandırılması.....	13

2.1.8.1. Örgü Kemik.....	13
2.1.8.2. Lamellar Kemik	13
2.2. Kemik Modelasyonu ve Remodelasyonu	14
2.3. Rezorpsiyon Paterni	15
2.4. Alveoler Kemiğin Sınıflandırılması.....	16
2.5. Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesi ve Dental İmplantlar	19
2.6. Dental İmplantlar	19
2.6.1. Yüzey Özellikleri	20
2.7. Kemik grefti fizyolojisi	21
2.8. Kemik Graft Materyalleri.....	21
2.8.1. Otojen Graft Materyalleri.....	22
2.8.2. Allogreftler	23
2.8.3. Ksenogreftler.....	24
2.8.4. Alloplastik (Sentetik) Greftler	25
2.9. Alveoler Kemiğin Vertikal Yüksekliğinin Arttırılmasında Kullanılan Yöntemler.....	25
2.9.1 Otojen Kemik Greftleri ile Gerçekleştirilen Yöntemler	26
2.9.1.1. Simfiz Grefti.....	26
2.9.1.2. Lateral Ramus Grefti.....	26
2.9.1.3. İliak Kemik Grefti	27
2.9.2. İnterpozisyonel Kemik Greftleme.....	27
2.9.3. Distraksiyon Osteogenezisi	29
2.9.4. Osteoinduktif Ajanlar Kullanılarak Gerçekleştirilen Vertikal Kemik Ogmentasyonları	30
2.9.5. Trombositten Zengin Plazma (TZP)	30
2.9.6. Yönlendirilmiş Kemik Rejenarasyonu (YKR) yöntemi.....	31
2.9.6.1. Bariyer membranlar	32
2.9.6.1.1. Rezorbe olmayan membranlar	32
2.9.6.1.2. Absorbe Olabilen Membranlar.....	33

4.2. Histomorfometrik Bulgular	63
4.2.1. Üçüncü Hafta Ölçümleri	63
4.2.2. Altıncı Hafta Ölçümleri.....	65
4.2.3. Üç ve Altıncı Haftalarda Gruplar Arası Karşılaştırmalar	67
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇLAR	90
KAYNAKLAR	91
ÖZ GEÇMİŞ.....	106

KISALTMALAR ve SİMGELER

BMP	: Bone (Kemik) Morfogenetik Proteini
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DF-KH	: Dental Folikül Kaynaklı Kök Hücre
DO	: Distraksiyon Osteogenezi
DP-MKH	: Dental Pulpa Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler
DSKG	: Deproteinize Sığır Kaynaklı Greft
ePTFE	: Politetrafloroetilen Membran
FY	: Fibrin Yapıştırıcı
HA	: Hidroksilapatit
HKH	: Hematopoetik Kök Hücreler
İPKG	: İnterpozisyonel Kemik Grefti
MKH	: Mezenekimal Kök Hücreler
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PL-KH	: Periodontal Ligament Kök Hücreleri
rhBMP	: İnsan Rekombinant Bone (Kemik) Morfogenetik Proteini
SDP-KH	: Süt Dişi Pulpa Kaynaklı Kök Hücre
TCP	: Trikalsiyumfosfat
TZP	: Trombositten Zengin Plazma
YKR	: Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.	3. Haftada Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 değerlerinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 2.	6. Haftada Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 değerlerinin karşılaştırılması.....	66
Tablo 3.	Grup 1 'in 3. Ve 6. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılması	68
Tablo 4.	Grup 2'nin 3. Ve 6. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılması.....	71
Tablo 5.	Grup 3 'ün 3. ve 6. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılması.....	75
Tablo 6.	Grup 2 ve Grup 3'ün 3. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılması.....	79
Tablo 7.	Grup 2 ve grup 3 'ün 6. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılması.....	79

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1.	M.Ö. Kaybedilen ön dişlerin yerine deniz kabuklularından yontulmuş dişlerin yerleştirildiği çene kalıntısı	4
Resim 2.	Kemik Hücreleri ve Matriks.....	8
Resim 3.	Kemik dokusunun detaylı görünümü	9
Resim 4.	İki farklı kemik gelişim süreci	11
Resim 5.	İntramembranöz Kemikleşme	12
Resim 6.	Kompakt ve Trabeküler kemik detaylı görünümü	14
Resim 7.	Kemik Remodelasyonu	15
Resim 8.	Diş çekimi sonrası kemik kaybı meydana gelmesi	16
Resim 9.	Cawood ve Hovel. Alveoler Kemik Sınıflaması.....	17
Resim 10.	Lekholm ve Zarb'a göre kemik sınıflandırması.....	18
Resim 11.	Anterior mandibuladaki diş kaybı sonrası rezorbsiyon.....	18
Resim 12.	Ksenogreftler.....	24
Resim 13.	a. Ramus bölgeden greft elde edilmesi b. Ramus greftlerin alveoler kemiğe ogmentasyonu.....	26
Resim 14.	a. İliak kemik grefti elde edilmesi b. Alveoler kemiğin vertikal boyutun arttırılması için onlay olarak uygulanması.....	27
Resim 15.	a. Simfiz bölgesinden alınmış otogreftlerin sol alt bölgede İnterpozisyonel olarak uygulanması b. İmplant yerleştirilmesi öncesi plak ve vidaların çıkarılması	28
Resim 16.	a. Alveoler Distraksiyon Osteogenezi Yöntemi b. Radyografik görüntüsü.....	29
Resim 17.	İmplant yerleştirilmesi seansında ek greft kullanılmasını gerektirecek segmentler arası boşlukların görüntüsü.....	29
Resim 18.	Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu Tekniği.....	31
Resim 19.	ePTFE Membran ygulaması.....	33
Resim 20.	Absorbe olabilen Kollegen Membran	34
Resim 21.	Dekortikasyon işlemi.....	35

Resim 22. İnfierior Alveoler Sinir Lateralizasyonu	37
Resim 23. Kısa İmplantlar	37
Resim 24. Mezenkimal Kök Hücrelerin dönüşebildiği diğer hücreler	41
Resim 25. Diş Pulpası içerisindeki kök hücre kaynaklarının şematizasyonu	43
Resim 26. Koyun iliak kemiğine dorso – ventral olarak implantların yerleştirilmesi	48
Resim 27. a.Cerrahi gerçekleştirilecek bölgenin traş edilmesi ve cerrahi prosedür öncesi temizlenmesi b. İnsizyon hattının cilt kalemleri ile belirlendikten sonra lokal anestezi uygulanması.....	48
Resim 28. a.- b. İnsizyon yapıldıktan sonra cilt altı yağ dokunun künt diseksiyon ile geçilmesi, c. Kas atışmanın bistüri ile insizyonu, d. İliak kemiğin ortaya çıkarılması	49
Resim 29. a. Önceden dizyn edilmiş rehber plak, b.rehber plağın kemik ile uyumunun kontrol edilmesi, c.-d.-e-,f. İmplantların kemik içine yerleştirilmesi, g.-h. Dekortikasyon yapılması.....	50
Resim 30. Grup 2 ve Grup 3'te implantların üzerine kemik grefti yerleştirilmesi ve kollagen membranın vidalar ile kemiğe sabitlenmesi	51
Resim 31. Kök Hücre solüsyonun hem kemik greftleri hem de yereleştirilen implantların etrafına uygulanması.....	52
Resim 32. Sert doku kesme cihazı ile sakrefikasyon sonra çıkarılan parçaların makro kesitlere ayrılması	53
Resim 33. Her gruptan elde edilen birer makro kesit örneği a. 3 haftalık Grup 3 (Kök Hücre), b. 6 haftalık Grup 2 (Graft),c. 6 haftalık Grup 3 (Kök Hücre), d. 3 haftalık Grup 2 (Graft)	53
Resim 34. Defekt Boyutu ve Kazanılan Kemik Yüksekliği ölçümlerinin histometrik ölçümleri	54
Resim 35. a. İmplantın etrafındaki alan ölçümü için rehber çizgi yerleştirilmesi b. Bu rehber çizgiye göre İmplantın etrafında greftlenen alanın belirlenmesi	55
Resim 36. Kazanılan Mineralize Kemik Alanı Ölçülmesi	56
Resim 37. Langhoff ve ark. Osteointegrasyon ölçüm yöntemi	56

Resim 38. Kesitlerde Osteointegrasyon ölçümlerimiz	57
Resim 39. a. Grup 1 (Kontrol) 3 haftalık model de Goldner Masson Trikrom boyamada (x4 büyütmede) dikey yönde kemik oluşumu, b. Toluidine Mavisi boyamada dikey yönde yeni kemik oluşumu görünümü, c. Grup 1 (Kontrol) 3 hafta da (x10 büyütmede) yeni kemik dokusu oluşumu	59
Resim 40. a. 6 haftalık Grup 1 (Kontrol) Goldner Masson Trikrom boyamada (x4 büyütmede) dikey yönde kemik oluşumu, b. Ölçümlerde 1.38 mm'ye kadar ulaşan dikey yönde kemik yüksekliği, c. 6 haftalık Grup 1 (Kontrol) (x10 büyütmede) yeni kemik dokusu oluşumu d. Toluidine Mavisi boyamada dikey yönde yeni kemik oluşumu görünümü	60
Resim 41. a. 3 haftalık Grup 2 (Graft) Goldner Masson Trikrom boyamada (x4 büyütmede) dikey yönde kemik oluşumu graft materyalleri arasında belirgin bir organizasyon görülmedi, b. Toluidine Mavisi boyamada 6 haftalık Grup 2 (Graft), c. 6 haftalık Grup 2 (Graft) (x4 büyütmede) graft materyallerinin kemik matriks ana proteini olan Tip 1 Kollage'nin yeşil renge boyanması	61
Resim 42. a. 3 haftalık Grup 3 (Kök Hücre) Goldner Masson Trikrom boyamada (x4 büyütmede) dikey yönde kemik oluşumu graft materyalleri arasında organizasyonun aktif olduğu görüldü., b. Toluidine Mavisi boyamada 3 haftalık Grup 3 (Kök Hücre), c. 6 haftalık Grup 3 (Kök Hücre) (x4 büyütmede) graft materyallerinin kemik matriks ana proteini olan Tip 1 Kollage'nin yeşil renge boyanması ve konakçı kemik kadar benzer görünümde olması d. (x10 büyütmede) Konakçı kemik benzeri yeni kemik oluşumu, e. Toluidine Mavisi boyamada 6 haftalık Grup 3 (Kök Hücre)	62
Resim 43. a.- b. İmplantların yivleri arasında kemik – implant teması görünümü (x4 büyütme) c. (x10 büyütmede)	63

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1.	3. Haftada Osteointegrasyon	65
Grafik 2.	6. haftada kemik-implant teması miktarı.....	66
Grafik 3.	6. haftada osteointegrasyon	67
Grafik 4.	Grup 1’de 3 ve 6. haftalarda defekt boyutu miktarı	68
Grafik 5.	Grup 1’de 3 ve 6. haftalarda kazanılan kemik yüksekliği miktarı	69
Grafik 6.	Grup 1’de 3 ve 6. haftalarda kazanılan vertikal alan miktarı	69
Grafik 7.	Grup 1’de 3 ve 6. haftalarda Mineralize Vertikal Alan.....	70
Grafik 8.	Grup 2’de 3 ve 6. haftalarda defekt boyutu.....	71
Grafik 9.	Grup 2’de 3 ve 6. haftalarda kazanılan kemik yüksekliği.....	72
Grafik 10.	Grup 2’de 3 ve 6. haftalarda kazanılan kemik yüksekliği/defekt boyutu.....	72
Grafik 11.	Grup 2’de 3 ve 6. Haftalarda Kazanılan Vertikal Alan.....	73
Grafik 12.	Grup 2’de 3 ve 6. Haftalarda Defekt Alanı	73
Grafik 13.	Grup 2’de 3 ve 6. Haftalarda Kazanılan Mineralize Vertikal Alan.....	74
Grafik 14.	Grup 3’te 3 ve 6. Haftalarda defekt boyutu	75
Grafik 15.	Grup 3’te 3 ve 6. Haftalarda kazanılan kemik yüksekliği	76
Grafik 16.	Grup 3’te 3 ve 6. Haftalarda kazanılan kemik yüksekliği/defekt boyutu.....	76
Grafik 17.	Grup 3’te 3 ve 6. haftalarda defekt alanı	77
Grafik 18.	Grup 3’te 3 ve 6. haftalarda kazanılan vertikal alan.....	77
Grafik 19.	Grup 3’te 3 ve 6. haftalarda kazanılan vertikal alan.....	78

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş çekimi, periodontal enfeksiyonlar, travma ya da operasyon defektlerini takiben çene kemiklerinin alveoler kretlerinde meydana gelen atrofi, sık karşılaşılan ve önemli bir durumdur. Atrofik çenelerde geleneksel protetik yöntemlerle çiğneme fonksiyonunun sağlanmasında pek çok vakada zorluklarla karşılaşmaktadır (1).

Günümüzde protetik rehabilitasyonların sağlanmasında dental implantlar kullanılmaktadır (2). Ancak aşırı atrofik çenelerde, özellikle posterior bölgelerde dental implantları yerleştirecek yeterli kemik yüksekliği bulunmadığından implant tedavisi öncesinde otojen kemik greftlerin intepozisyonel ya da onlay yerleştirilmesi, allogreft ya da ksenogreftlerle birlikte yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu veya alveoler distraksiyon osteogenesiz gibi vertikal ogmentasyon yöntemleri kullanılmaktadır (1).

Otojen greft bireyin kendisinden elde edilen kemik greftleri olup, yeni kemik oluşumu için literatür de 'altın standart' olarak tanımlanmaktadır. Aynı zaman da bireyin kendisinden elde edildiği için immünolojik reaksiyon oluşturmamaktadır ancak greftlenecek sahaya ek olarak donör bir cerrahi saha oluşturulmasıyla operasyon süresini uzamasına neden olarak morbiditeyi ve komplikasyon riskini arttırmaktadır Bunun yanında otojen greftlerin verici alanın sağlayabileceği kadar sınırlı hacimde elde edilmesi ve alıcı sahaya yerleştirildikten sonra yüksek rezorbsiyon oranları da rapor edilmiştir (3).

Alveoler Distraksiyon Osteogenezi yeteri seviyede vertikal kemik kazancı sağlaması yanında yumuşak dokularında bu değişime uyumunun en optimal şekilde gerçekleştirildiği bir yöntemdir ancak ve ağız içi veya ağız dışı distaksiyon cihazlarına hastaların uyum ve kabul problemleri ile karşılaşılması aynı zamanda bölgenin ikinci bir cerrahi için tekrar açılması gibi komplikasyonları olması bu yöntemin pratikte kullanılabilirliğini azaltmaktadır (4).

Allogreftlerin ve ksenogreftlerin, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yöntemleri ile birlikte kullanılmasıyla donör sahaya ihtiyaç olmaması ve ayrıca kullanılabilir greft limiti olmaması sebebiyle bu greftlerin kullanılmasıyla gerçekleştirilen yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yöntemlerini avantajlı hale getirmiştir. Bunlarla birlikte uzun iyileşme periyodları olması ve operasyon sonrası kemik greftlerini koruyan bariyer membranların ağız ortamına açılmasına bağlı olarak greft sahasının kaybı meydana gelebilmektedir (5).

Alveoler kemiğin vertikal kemik yüksekliğini arttırmak için uygulanan ogmentasyon yöntemleri ile bazı vakalarda eş zamanlı yerleştirilen, bazı vakalarda ise kemik oluşumu için belirli bir süre beklendikten sonra yerleştirilen implantlar ile çenelerin rehabilitasyonu gerçekleştirilmektedir. Günümüzde hastalar tedavilerinin gerçekleştirilmesi için gereken zaman konusunda sabırsızlanmaktadır. Bu sebeple ogmentasyon yöntemleri ile eş zamanlı dental implant yerleştirilmesi, protetik rehabilitasyonun sağlanması için gereken zamanı azaltacağından hasta memnuniyetini de arttırmaktadır (6).

Alveoler kemiğin vertikal yükseltilmesi amacıyla yukarıda bahsedilen rekonstrüksiyon metotları, insan ve hayvan çalışmalarında yaygın olarak araştırılmış ve iyileşme sonuçları histolojik, radyolojik ve klinik olarak ortaya konmuştur. Fakat bu çalışmaların genel sonuçları, dişsiz ve şiddetli atrofik çenelerde vertikal rejenerasyonun başarı oranlarının son derece düşündürücü olduğunu ortaya koymaktadır (1).

Çağımızın güncel konularından kök hücre uygulamaları ile kemik oluşumu için son yıllarda birçok çalışma yürütülmektedir ve bu çalışmaların sonuçları literatürde yer edinmektedir. Doku mühendisliği alanındaki bu gelişmeleri takiben kök hücre uygulamaları ile çenelerde vertikal defektlerin rehabilitasyonunu sağlamak, bir çok araştırmacının hedefi haline gelmektedir (7).

Bu yeni gelişmelerin yani vücut, implant ve greft materyali ile birlikte kök hücreler arasındaki biyouyumluğun bilim dünyasında ve litaratürde yer edinebilmesi için öncelikle in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (8).

İn vitro kültür testlerinde sitotoksisite, genotoksisite, hücre proliferasyonu ve diferasyonları ile daha gerçekçi ve standard ölçüm sonuçları vermesi, in vivo testlere

göre kolaydır ancak hücre kültüründe kemik dokusu ile ilgili çalışmalarda en büyük limitasyon ise hastalarda olduğu gibi greft sahasına yerleştirilen implantlarla kemikte oluşacak rezorpsiyon ve apozisyon gibi fizyolojik süreçlerin kontrolünün eksikliğidir (8).

Bu nedenle ortopedik ya da dental implantların biyouyumluluk, osteointegrasyon, rezorpsiyon ya da yeni kemik oluşumu gibi parameterlerin insanlarda klinik olarak değerlendirilmesi çalışmalarından önce hayvan modellerinde gerçekleştirilen deneyler gerekmektedir (8).

Çalışmamızın amacı da, atrofik çenelerde alveoler kemiğin vertikal yükseltilmesi için kemik grefti ve dental pulpa kaynaklı kök hücre uygulaması ile eş zamanlı dental implant yerleştirilmesinin osteointegrasyon (implant-kemik bağlanması) ve yeni oluşan kemik yüksekliği üzerine etkilerinin koyun modelinde histolojik ve histomorfometrik olarak belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Kaybedilen dişlerin yerine diş ve diş köküne benzer bir yapı ile gidermek her zaman diliminde insanoğlunun hedefiydi. Bu sebebledir ki kök biçimli implant cerrahisi tarihi, Çinliler gibi 4000 yıl önce kama biçiminde yontulmuş bambu çubuklarını sabit protez yapımı için kemik içine yerleştirilmesinden bu yana binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. 2000 yıl önce Mısırlılar, değerli metallere yapılmış benzer bir kama biçimli tasarımı kullanmışlardır (9, 10).



Resim 1. M.Ö. Kaybedilen ön dişlerin yerine deniz kabuklularından yontulmuş dişlerin yerleştirildiği çene kalıntısı

Yıllar içerisinde pek çok materyal denenmiş ve 1900'lerin başlarında Lambotte alüminyum, gümüş, pirinç, kırmızı bakır, magnezyum, altın ve nikel ile kaplanmış yumuşak çelik implantlar üretmiştir (11). Daha sonraları krom – kobalt alaşımı 1938 ‘ de Strock tarafından ağızda tek diş eksiliğinin rehabilitasyonunda kullanılmıştır (10, 12).

Titanyum ile implant arasında doğrudan bir kemik-implant ara yüzeyini ilk olarak 1940'ta Bothe ve arkadaşları kemik kaynaması olarak adlandırıldıktan sonra 1946'da Strock implant kemik ara yüzü, “ankiloz” olarak tanımlanmıştır (10).

Branemark tarafından 1977'de “kemik kaynaması” veya “ankylosis” yerine osseoentegrasyon terimi “yaşayan kemik ile fonksiyonel olarak yüklenen implantların yüzeyleri arasında ışık mikroskobu düzeyinde aralarında yumuşak doku olmaksızın doğrudan temas” olarak tanımlandı (10, 13).

Osteoentegrasyonun tanımlanmasından dental implantlar ile kısmi ya da total dişsiz hastaların dental rehabilitasyonların sağlanması son yıllarda uzun dönem sonuçları güvenilir sonuçlarla birlikte daha yaygın hale gelmiştir (2).

Bununla birlikte, anatomik yapıların sınırlandırması, periodontal hastalıklar ve travma sekellerine bağlı atrofi nedeniyle yetersiz kemik hacmi ya da vertikal, transvers ve sagittal arklar arası ilişkiye yol açan alveol kretin elverişsiz durumları implant yerleştirilmesini imkansız hale getirebilmektedir (1).

Böyle atrofik çenelere dental implant yerleştirilebilmesi için alveoler kemiğin vertikal yükseliğini arttırmak üzere çeşitli cerrahi yöntemler uygulanabilmektedir. Ancak, bu yöntemler, rezidüel alveoler kemiğin yüksekliğine bağlı olarak, kısa implantların dahi yerleştirilemediği durumlarda ikinci bir cerrahi işlem gerekir ve toplam tedavi süresi uzar. Bu nedenle, atrofik çenelerde dental implant cerrahisinde cerrahi sayısını azaltarak tedavi süresini kısaltan yeni bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Güncel çalışmalar, allogreftler ve mezenkimal kök hücreleri kullanarak kemiğin ögментasyonu ile eş zamanlı dental implant yerleştirilmesi modeline yönelmişlerdir (14).

Doku mühendisliği ve kök hücre uygulamalarının ögментasyon yöntemlerinin başarısını artırdığı ise daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (7).

Kemik ogментasyonu yöntemleriyle birlikte yerleştirilecek olan implantlarla başarılı sonuçlar elde edilmek için kemiğin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin bilinmesi önemlidir.

2.1. Kemik Dokusu

Kemik canlı mineralize dokudur ve kemikler birçok fonksiyonu gerçekleştirmek için yapısal ve metabolik destek sağlayan, kalsifiye ve yumuşak dokulardan oluşan yegane organlardır.

Kemik aynı zamanda ekstraselüler matriks ile karakterize bir bağ dokusudur ve kemiği diğer bağ dokularından ayıran özellik ise matriksin mineralizasyonudur ve bu özellik, destek ve koruma yeteneğine sahip son derece sert bir doku oluşturur (15).

Mineral içeriği nedeniyle kemik aynı zamanda kalsiyum ve fosfat için bir depo bölgesi olarak da hizmet etmektedir. Hem kalsiyum, hem de fosfat kemik matriksinden mobilize edilebilir ve vücutta uygun kan düzeylerini sağlamak için kan tarafından alınabilir.

Böylece, destek ve korumaya ek olarak kemik, kan kalsiyum düzeylerinin homeostatik düzenlenmesinde önemli bir ikincil rol oynamaktadır (15).

2.1.1. Kemik Matriksi

Kemik matriksi, diğer matriks (non-kollajenöz) proteinleri ile birlikte esas olarak tip I kollajen içermektedir.

Kemik matriksinin ana yapısal ögesi tip I ve daha az miktarda tip V kollajendir. Bütün kollajen molekülleri kemik matriks proteinlerinin toplam ağırlığının %90' ını oluşturmaktadırlar.

Matriks aynı zamanda kemiğin ara maddesini oluşturan diğer matriks (non-kollajenöz) proteinlerini de içermektedir. Kemik matriks proteinlerinin toplam ağırlığının sadece %10'unu oluşturan küçük bir kemik komponenti olan bu proteinler, kemik gelişimi, büyümesi, yeniden şekillenmesi ve onarımı için gereklidirler. Hem kollajen, hem de ara madde kemik dokusunu oluşturmak üzere mineralize olur (15).

Kemik matriksinde bulunan dört ana non-kollajenöz protein grubu şunlardır;

Proteoglikan molekülleri; çeşitli sayılarda glikozaminoglikan (hyaluronan, kondroitin sülfat ve keratan sülfat) yan zincirleri içermektedirler. Kemiğin basınç mukavemetine katkıda bulunurlar. Aynı zamanda büyüme faktörlerini bağlamaktan sorumludurlar.

Büyüme faktörleri ve sitokinler, küçük, düzenleyici proteinlerdir ve aralarında insulin benzeri büyüme faktörleri (IGF), tümör nekroz faktörü a (TNF-a), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF-P), trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF), kemik morfogenezik proteinleri (BMP'ler) ve interleukinler (IL-1, IL-6) bulunmaktadır.

Bu grubun en özgün üyeleri BMP lerdir; çünkü mezenkimal hücrelerin, kemik üreten hücreler olan osteoblastlara farklılaşmalarını indüklerler.

Kemik matriksinin içinde laküna adı verilen boşluklar bulunmaktadır. Bu boşlukların her biri bir kemik hücresi ya da osteosit içermektedir. Osteosit, kanalikül adı verilen küçük tünel yapılarına çok sayıda uzantı ile tutunurlar.

Kanaliküllerde minerele matriks içinde ilerleyerek komşu lakünleri birbirlerine bağlayarak komşu osteositler arasında bağlantı sağlayacak şekilde bütün mineralize doku kütlesi boyunca hücreleri ve uzantıları içeren devamlılık gösteren kanalikül ve laküna ağını oluştururlar.

Kemik dokusu yaşamını devam ettirebilmek için osteositlere bağımlıdır ancak osteositlerin yanında kemik dokusu ile ilişkili dört farklı daha hücre bulunmaktadır (15).

2.1.2. Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücre, mezenkimal kök hücrelerden türer. Yeni kemik oluşumu süreci olan osteogenez normal kemik fonksiyonu için gereklidir. Bu süreç için yenilenebilir osteoprogenitör hücre (osteoblast prekürsörü hücreler) popülasyonu ve bu popülasyonun kendisini kemik oluşturan hücrelere dönüştürecek olan moleküler stimuluslara duyarlı olması gerekmektedir.

Osteoprogenitör hücreler, kemik iliğinde fibroblastlar, osteoblastlar, adipositler, kondrositler ve kas hücreleri içerecek şekilde pek çok farklı hücre tipine farklılaşma potansiyeli olan mezenkimal kök hücrelerden türerler (15).

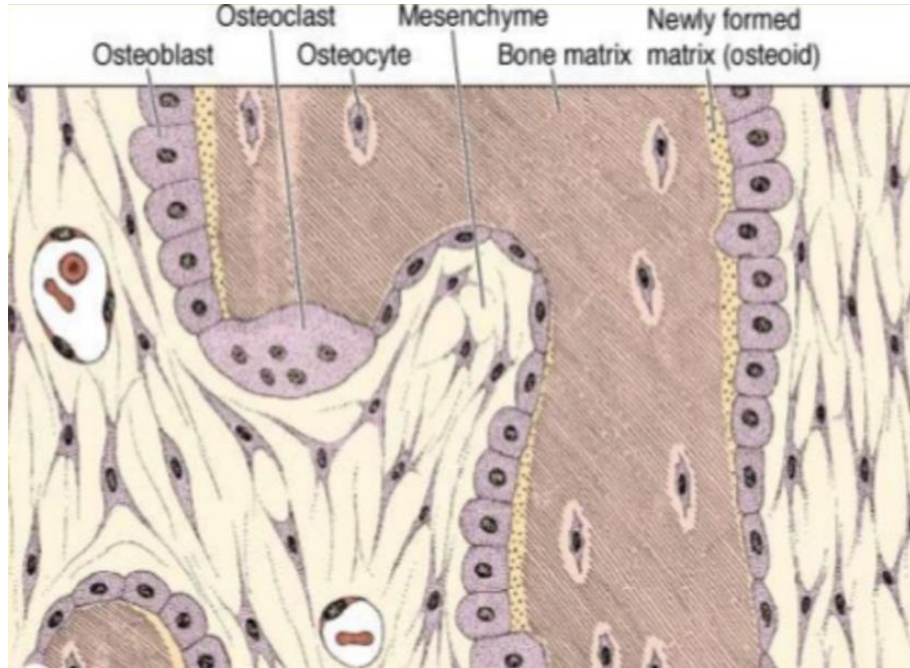
2.1.3. Osteoblastlar

Osteoblast, farklılaşmış, kemik matriksi salgılayan, kemik oluşturan hücredir. Yakın akrabaları olan fibroblast ve kondroblast gibi osteoblast da çok yönlü salgı yapan bir hücredir ve bölünme yeteneğini de korumaktadır. Hem tip I kollajen (kemikteki

proteinin %90'ını oluşturur) hem de başlangıçtaki mineralize olmamış kemiği ya da osteoidi oluşturan kemik matriks proteinlerini (BMP -7) salgılar.

Osteoblastlar ışık mikroskobunda kübik ya da poligonal şekilleri ve oluşmakta olan kemiğin yakınında yer alan tek tabakalı hücreler halinde kümelenmeleri ile tanınırlar. Osteoblast, kemik matriksinin kalsifikasyonundan da sorumludur (Resim 2).

Osteoblastlar, kemiğin büyümesi ve kemiğin yeniden şekillenmesi için gereken değişikliklere aracılık etmek üzere mekanik stimülasyona yanıt verirler. Osteoid birikimi olduğunda osteoblast sonuçta osteoid matriks ile sarılır ve daha sonra osteosit olur (15).



Resim 2. Kemik Hücreleri ve Matriks

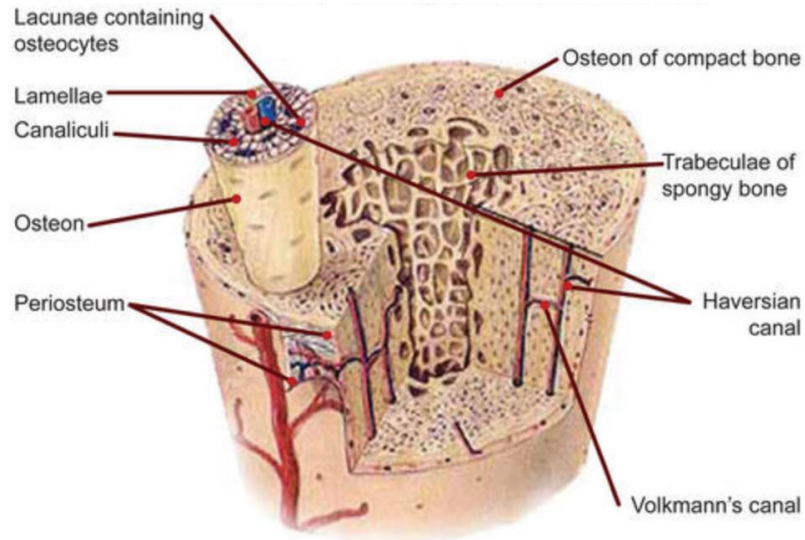
Yeni biriken matriks hemen kalsifiye olmaz. Eozin ile yoğun bir şekilde boyanan matür mineralize kemik ile karşılaştırıldığında bu matriks açık boyanır ya da hiç boyanmaz. Yeni oluşan matriksin bu boyanma özelliği nedeniyle osteoblastlar kemikten açık renkli bir bant ile ayrılmış gibi görünürler. Bu bant, mineralize olmamış matriks olan osteoidi temsil etmektedir (15).

2.1.4. Osteositler

Osteosit, osteoblast olarak kendisinin sentezlediği kemik matriks ile çevrelenmiş matür kemik hücresidir. Osteositler kemik matriksinin devamlılığından sorumlu hücrelerdir.

Osteositler yeni matriks sentezleyebilirlerken matriks yıkımında da rol alabilmektedirler. Bu aktiviteler, kalsiyum homeostazının devamlılığının sağlanmasında yardımcı olmaktadır.

Her osteosit, hücrenin şekline uyan bir boşlukta ya da lakunada bulunur. Osteositler matriks içinde uzanan kanaliküller içinden sitoplazmik uzantılar uzatırlar. Bu uzantılar, oluklu bağlantılar aracılığıyla komşu osteositlerin ve kemik-döşeyen hücrelerin uzantıları ile temasta bulunurlar (15) (Resim 3).



Resim 3. Kemik dokusunun detaylı görünümü

2.1.5. Kemik-Döşeyen Hücreler

Kemik-döşeyen hücreler osteoblastlardan türerler ve yeniden şekillenme sürecinde olmayan kemiği kaplarlar.

Eksternal kemik yüzeylerindeki kemik-döşeyen hücrelere periosteal hücreler ve internal kemik yüzeylerini döşeyenlere endosteal hücreler adı verilmektedir.

2.1.6. Osteoklastlar

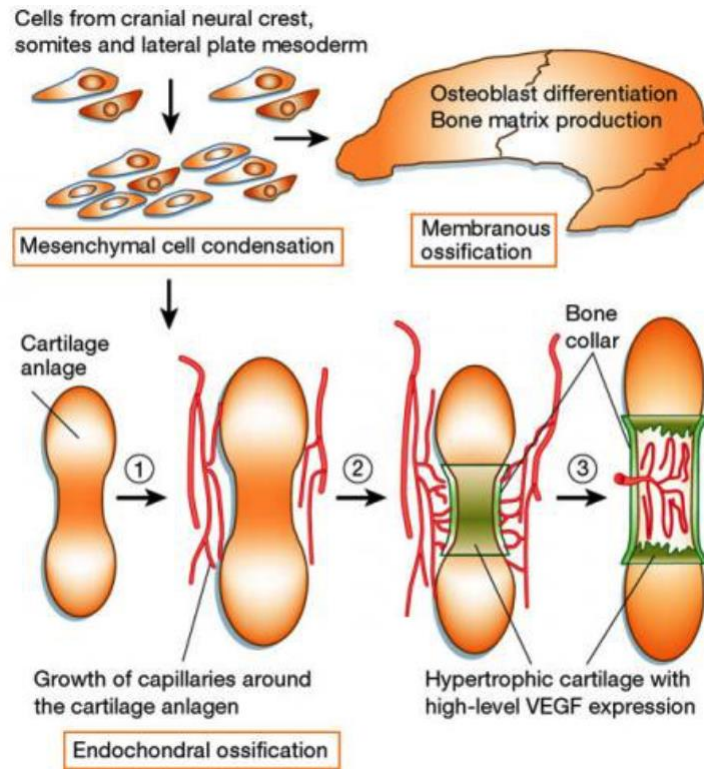
Osteoklast kemik rezorbsiyonundan sorumludur. Osteoklastlar, kemiğin uzaklaştırılmakta olduğu bölgelerde bulunan büyük, çok nükleuslu hücrelerdir. Rezorbsiyonun gerçekleşmekte olduğu yerler, direkt olarak kemik dokusunun üzerinde bulunurlar.

Osteoklastların aktiviteleri paratiroid hormon tarafından kontrol edilir. Osteoklastlar, histolojik olarak geniş, çok çekirdekli dev hücreler olarak görülürler. Osteoklastlar kemik yüzeyindeki rezorbsiyonun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış Howship lakünleri adı verilen çukurcuklar boyunca bulunur (15).

2.1.7. Kemikte Büyüme ve Gelişim

Kemiğin gelişimi endokondral ve intramembranöz olarak iki farklı şekilde olmaktadır. Endokondral ve intramembranöz oluşum arasındaki fark, bir kıkırdak modelin kemiğin öncü yapısı olarak rol alması (endokondral kemikleşme) ya da kemiğin, bir kıkırdak öncü aracılığı olmadan daha basit bir şekilde (intramembranöz kemikleşme) oluşmasıdır. Ekstremitte kemikleri ve aksiyal iskeletin ağırlık taşıyan bölümleri (örn., vertebralar) endokondral kemikleşme ile gelişirken, kafa ve yüzün yassı kemikleri, mandibula ve klavikula intramembranöz kemikleşme ile gelişir.

İki farklı tip kemikleşmenin varlığı, mevcut kemiğin membran kemik ya da endokondral kemik olduğu anlamına gelmez. Bu isimler sadece kemiğin ilk oluşum mekanizmasını tanımlamaktadırlar. Daha sonra meydana gelen remodelasyon, endokondral ya da intramembranöz oluşumla ilk oluşan yapının yerine geçmektedir. Bu yeni kemik, önceden var olan kemiğin üzerine apozisyonel büyüme ile oluşturulur ve her iki kemik gelişimi şekliyle de bağdaştırılabilir (15, 16) (Resim 4).

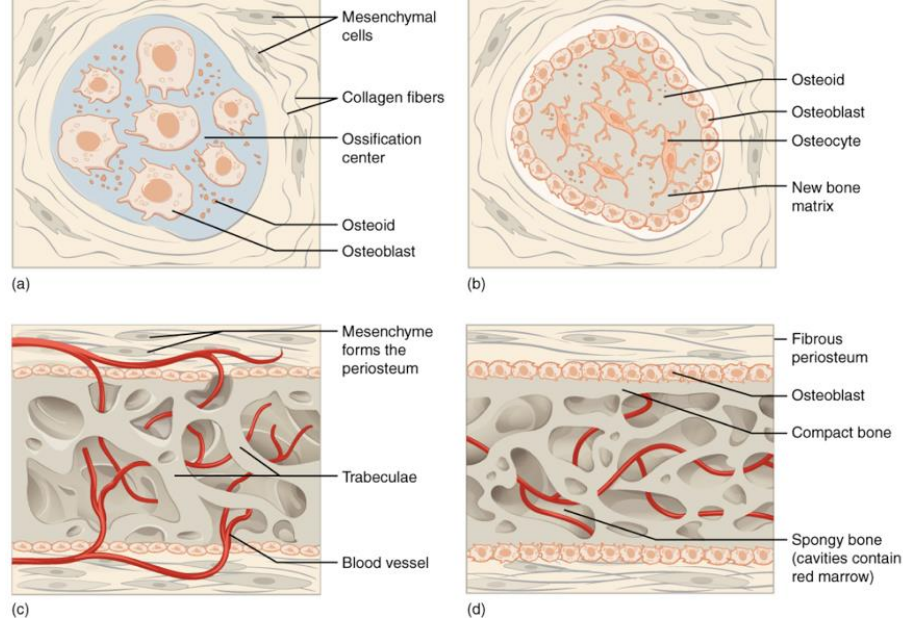


Resim 4. İki farklı kemik gelişim süreci

2.1.7.1. İntramembranöz kemikleşme

Hücrelerin uzantıları ile temas halinde oldukları vasküler yönden zengin mezenkimal dokudan gerçekleşir. Kemikleşecek alanda öncelikle fibröz bir membran oluşur ve burada mezenkimal hücreler farklılaşarak osteoblastlara dönüşürler. Bu dönüşümde BMP ailesinin üyelerinden olan TGF- β (transforming growth factor) adı verilen büyüme faktörünün etkili olduğu kabul edilmektedir. Osteoblastlar daha sonra kalsifiye olarak osteoid dokuyu oluştururlar. Küçük adacıklar şeklinde başlayan kalsifikasyon noktaları biraraya gelerek trabekülleri yani olgunlaşmasını tamamlamamış olan primer kemiği veya örgü kemiği oluştururlar. Böylece ağısı trabeküler yapı sağlanır. Periferde yeni trabeküller oluştukça kemiğin boyutları artar. İleride kompakt kemiği oluşturacak olan kısımlarda trabeküller kalınlaşmaya devam eder ve örgü kemik kompakt kemikle yer değiştirir. Kalınlaşan trabeküllerin aralarında kalan vasküler yapılar da Volkmann kanallarını oluşturur (Resim 5). Kalsifiye olmadan kalan mezenkimal dokular ise gelişen kemiğin periosteumunu ve endosteumunu oluştururlar. Primer kemik büyümesini ve olgunlaşmasını tamamladıktan sonra yassı kemiklerin kompakt kemiğe dönüşen iç ve dış yüzleri arasında trabeküler kemik bulunur (16, 17).

İntramembranöz kemikleşme mandibulo-kranial kompleks, ilium, klavikula ve skapulada görülmektedir (18, 19).



Resim 5. İntramembranöz Kemikleşme

2.1.7.2. Endokondral Kemikleşme

Endokondral kemikleşme vertebralar ile birlikte iskeletin yoğun kısmını oluşturan uzun ve kısa kemiklerde görülür. Uzun kemiklerin gövdesini oluşturan kısma diyafiz, eklem uçlarına da epifiz adı verilir. Kemiğin oluşacağı yerde mezenkimal hücreler farklılaşarak, hiyalin kıkırdaktan kemiğin öncü bir modelini oluştururlar. Oluşan kıkırdak yapı perikondrium adı verilen bağ dokusu ile çevrelenir. Bu modelde hem apozisyonla büyüme hem de interstisiyel büyüme görülür. Kıkırdak modelin dış yüzeyine yeni kıkırdak ilavesi şeklindeki apozisyonel büyüme, daha çok kalınlığın artmasından sorumludur. Kıkırdak modelin içindeki hücrelerin bölünmesiyle gerçekleşen interstisiyel büyüme ise daha çok ekstremitelere doğru gerçekleşir ve dolayısıyla uzunluğun artmasından sorumludur .

Kemiğin iç kısmını oluşturacak olan kıkırdak modelin ortasındaki kondrositler hipertrofiye olmaya başlayarak ölürler. Bunun sonucunda, kıkırdak doku merkezden başlayarak kemiğin her iki ucuna doğru kalsifiye olmaya başlar. Dış yüzeyde perikondriyal hücrelerin osteoblastlara farklılaşması ile kemikleşme başlar. Yüzeyden içeri doğru ilerleyen osteoblastlar da daha bir sonra kalsifiye olacak olan osteoid dokuyu oluştururlar (16, 17, 20).

2.1.8 Kemik Dokusunun Sınıflandırılması

Oluşan ilk kemik nispeten olgunlaşmamış örgü kemiktir . Örgü kemik kompozit kemiği oluşturmak için sıkılaştır (primer osteon) ve takiben lamellar kemiğe remodele olur (21-23).

2.1.8.1. Örgü Kemik

Örgü kemiğin yapısı önemli ölçüde değişiklik gösterir ve genellikle zayıf, disorganize ve kötü mineralizedir. Ancak osseöz defektlerin hızlı doldurulması (21, 24); fraktür, osteotomi segmentleri ve endosseöz implantların başlangıç devamlılığının oluşturulması, travma veya cerrahi ile zayıflamış kemiğin kuvvetlendirilmesi sırasındaki yara iyileşmelerinde önemli rol oynar (23, 25).

Yara iyileşmesine cevap olarak oluşan ilk kemik, örgü tipi kemiktir. Normal koşullarda örgü kemik erişkin iskeletinde bulunmaz, kompozit kemiği oluşturmak için sıkılaştır, lamellar kemiğe remodeling olur veya prematür olarak yüklendiğinde hızla rezorbe olur (21, 23, 26).

2.1.8.2. Lamellar Kemik

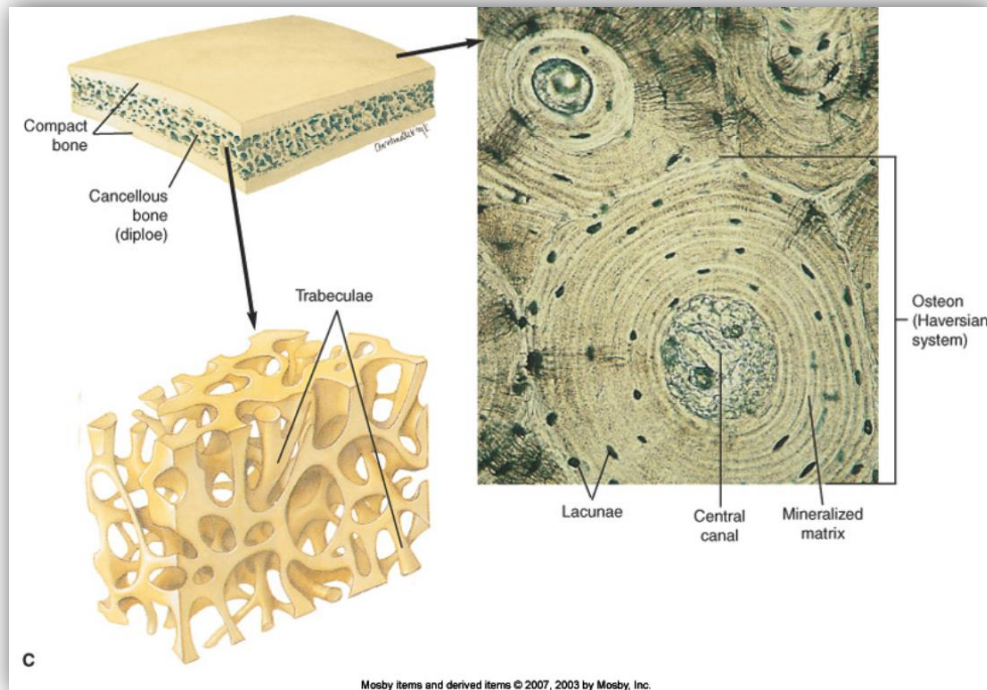
Yetişkin insan iskeletinin %99'dan fazlasını oluşturan lamellar kemik, yüksek derecede organize olmuş ve iyi mineralizedir. Yeni lamellar kemik şekillenirken primer organizasyon sırasında osteoblastlar, mineral komponentin bir bölümünü (hidroksiapatit) oluşturur. Mineral komponenti tamamlayan sekonder mineralizasyon, birkaç ayı gerektiren fiziksel bir süreçtir (kristal büyümesi). Endosseöz implantı destekleyen lamellar kemik, ameliyattan sonra yaklaşık 1 yıl kadar tam dayanıklılığa erişmez (21, 23).

Morfolojik olarak da kemiği iki gruba ayırmak mümkündür. Kemik, yoğunluğuna göre kompakt (kortikal) ve trabeküler (spongioz) kemik olmak üzere iki tiptir. Kemiğin dış kabuğu olarak da bilinen kortikal kemik (kompakt kemik) yüksek elastiklik modülüne sahiptir ve içinde çok az boşluk bulunmaktadır.

Kompakt kemiği kaplayan periostta kollajen lifler, osteoblastlar ve osteoklastlar bulunur. Bu kortikal katmanın altında yer alan trabeküler kemik (spongioz kemik,

kanselöz kemik) ise daha düşük elastiklik modülüne sahiptir ve gözenekli yapıdadır. İskeletsel gücü sağlayan, kortikal kemiğin kalın havers sistemidir. Kortikallerin arasında trabeküllerin üç boyutlu bağlantıları kemiğin aktif metabolizmasını yerine getirir. Trabeküler kemik ise kompakt kemiğe göre az yoğun ve daha az serttir (18) (Resim 6).

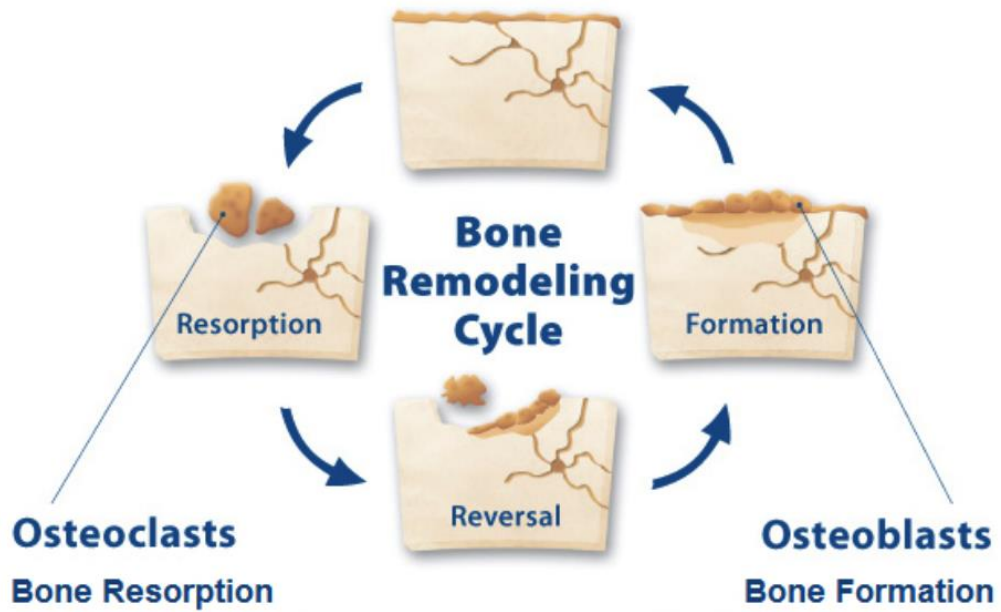
Kemiğin formunun yenilenmesi ve foksiyonunun sağlanması, remodeling olarak adlandırılan süreç tarafından gerçekleştirilir (18).



Resim 6. Kompakt ve Trabeküler kemik detaylı görünümü

2.2. Kemik Modelasyonu ve Remodelasyonu

Kemikte sürekli osteoblastların gerçekleştirdiği apozisyon ile birlikte osteoklastların gerçekleştirdiği rezorpsiyon görülür. Apozisyon ve rezorpsiyon, remodelasyon olarak adlandırılrsa da kemik remodelasyo ve modelasyonu osseöz iyileşmede birbirlerinden farklı süreçlerdir (17, 27). Rezorpsiyon sırasında birbirinden bağımsız formasyon ve rezorpsiyon bölgeleri oluşur ve sonuç olarak kemiğin şekli veya boyutu değişir. Remodeling sırasında ise formasyon ve resorpsiyon aynı bölgede oluşur ve daha önceki mevcut kemik yenilenir (21). Kemik modelasyonundan farklı olarak, kemik remodelasyonu ömür boyu devam eder (17, 27) (Resim 7) .



Resim 7. Kemik Remodelasyonu

2.3. Rezorpsiyon Paterni

Diş kaybı sonrası kemik hacmindeki atrofi ve alveol kemiğindeki rezorbsiyon litartürde iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Dişlerin kaybı geri dönüşümsüz alveoler kemik rezorbsiyonuna neden olur. Dişeti hastalıkları sonucunda dişlerin kaybına sebep olan osteolizis gelişebilir (21, 22).

Diş çekimi sonrası, fibrin ağı içeren kan pıhtısı alveolü doldurur. Lökositler ve fibroblastlar pıhtının içine doğru göçerler. 2-3 gün sonra granülasyon dokusu gelişmeye başlar. 3. gün sonunda alveolün kenarlarından epitel dokusu büyümeye başlar. Osteoklastlar alveol kemiğini rezorbe ederler. 20. gün sonunda reepitelizasyon tamamlanır ve mineralizasyon başlar. Daha sonra remodele olacak örgü kemik üretilmeye başlanır. Diş çekiminden 40 gün sonra kret, yüksekliğinin 3'te 1'ini kaybeder. Bu sebeple, diş çekimini takiben 3 boyutlu kemik rezorbsiyonu oluşur. Rezorbsiyon ilk yıl en hızlı şekilde olur ve ilk üç ay özellikle artan hızda görülür (17, 28).

Diş çekimlerini takiben ilk yılda total kemik genişliğinde %25 oranında ve vertikal olarak ise 4 mm azalma olmaktadır. İlk 3 yılda ortalama %40 ve %60 oranında kemik kaybı oluşmaktadır (29) (Resim 8).



Resim 8. Diş çekimi sonrası kemik kaybı meydana gelmesi

Çene kemiklerinde oluşan vertikal ve horizontal kemik kayıpları patolojik, çevresel ve fizyolojik faktörler gibi birçok etken ile oluşabilir. Lokal ve sistemik faktörler tüm rezorpsiyon sürecini etkileyebilir. Yaş, cinsiyet, osteoporöz, diyabet, hiperparatiroidizm ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi durumların alveoler kemik rezorpsiyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (30).

Lokal olarak travma, kist, tümör, enfeksiyon, diş kaybı, diş çekimi sonrası geçen süre, çekilen dişin durumu, çekilme nedeni ve lokalizasyonu, çekim soketinin iyileşme hızı ve protetik unsurlar gibi etkenler farklı miktarlarda alveoler kemik rezorpsiyonuna neden olabilir (31).

2.4. Alveoler Kemiğin Sınıflandırılması

Alveoler kemik mandibular ve maksiller kemiklerin özelleşmiş, bir kısmı olup dişin uzun aksına paralel olarak dizilmiş, kemik lamellerinden oluşan kortikal, spongioz ve bazal kemikten ibarettir. Mevcut kemik implant diş hekimliğinde ayrı bir öneme sahiptir ve implant yerleştirilecek dişsiz bölgenin hacmini ve dış yapısını oluşturur (21,22). Rezorpsiyon oluşumunda alveoler kemiğin yapısı önemlidir. Alveoler kemiğin uygun nitelik ve nicelikte olduğu hastalarda diş çekimi sonrası kemik rezorpsiyonunun olumsuz sonuçları daha az belirgindir. Rezorpsiyon genellikle estetik bölgede ve çekim öncesi alveoler kemiğin yetersiz kalınlıkta olduğu durumlarda daha fazla sorun teşkil etmektedir (32).

Atrofi sonucu oluşan kretlerin sınıflandırılması için birçok değerlendirme yapılmıştır. Cawood ve ark. (1991), diş çekimi sonrası oluşan alveol kemiği şu şekilde sınıflandırmışlardır:

Sınıf I: Dişli kret

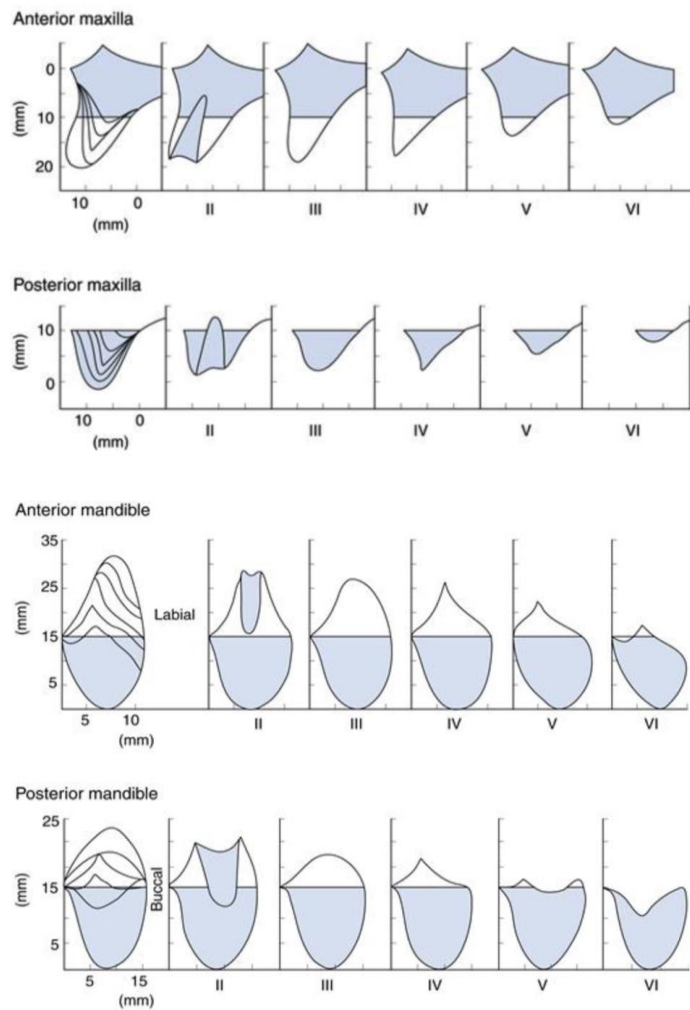
Sınıf II: Diş çekiminden sonra iyileşmesi yeni tamamlanmış kret

Sınıf III: Uygun yükseklik ve genişlikte, tepesi yuvarlak formda kret

Sınıf IV: Uygun yükseklikte, yetersiz genişlikteki bıçak sırtı formda kret

Sınıf V: Yetersiz yükseklik ve genişliğe sahip, düz kret formu

Sınıf VI: Çeşitli derecelerde bazal kemik kaybının gözlemlendiği, basık kret formu olarak 6 gruba sınıflamışlardır (30)(Resim 9).



Resim 9. Cawood ve Hovel. Alveoler Kemik Sınıflaması

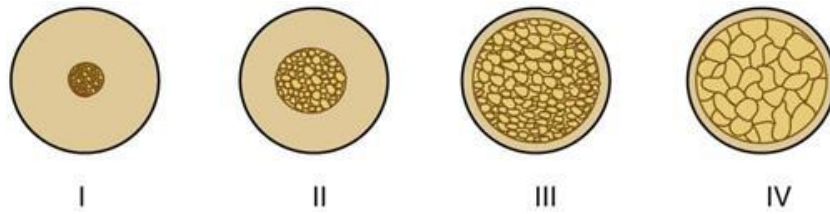
Lekholm ve ark. (1999), da cerrahide sıklıkla kullanılan, radyolojik verilere ve implant yuvalarının hazırlanması sırasında karşılaşılan dirence göre çene kemiklerini 4 tipte incelemiştir (Resim 10).

Tip I kemik: Kalın kompakt ve az miktarda spongioz kemikten oluşan bu tip kemik sıklıkla atrofik, dişsiz alt çene anterior bölgede görülmektedir.

Tip II kemik: Kalın kompakt ve kalın spongioz kemikten oluşan bu tip kemik, alt çenenin anterior ve posterior bölgeleri ile üst çenenin palatinal bölgesinde görülmektedir.

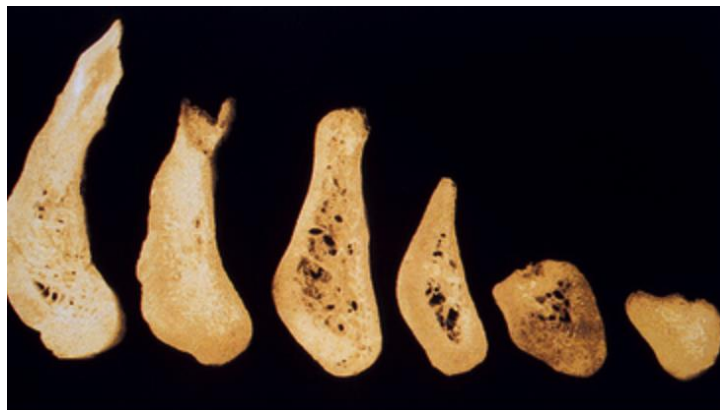
Tip III kemik: İnce kompakt ve dar spongioz kemikten oluşan bu tip kemik, üst çenenin anterior ve posterior bölgelerinde görülmektedir.

Tip IV kemik: İnce kompakt ve çok boşluklu spongioz kemikten oluşan bu tip kemik, üst çenenin posterior bölgesinde görülmektedir (33).



Resim 10. Lekholm ve Zarb'a göre kemik sınıflandırması

Atwood tarafından anterior mandibuladaki diş kaybı sonrası kemik hacminde oluşan değişimler değerlendirilmiştir (21, 22, 34) (Resim 11).



Resim 11. Anterior mandibuladaki diş kaybı sonrası rezorbsiyon

Kalan kemik, kaybedilen diş sayısından bağımsız olarak çenenin her bölgesinde bukkal kortikal kemiğin kaybına neden olacak şekilde maksillada palatal bölgeye ve mandibulada linguale doğru yer değiştirir. Bununla birlikte başlangıçtaki kemik kaybindan sonra maksilla orta hatta doğru rezorbe olmaya devam ederken, mandibüler bazal kemik orijinal alveoler kemikten daha geniş olduğu için genişlemeye neden olur (21, 22).

Posterior maksilla tüm diğer bölgelerden daha hızla rezorbe olur. Diş kaybı sonrası maksiller sinüs, dişsiz kret bölgesine doğru genişlemektedir ve posterior maksillada kemik augmentasyonuna ağzın diğer bölgelerine göre daha çok ihtiyaç duyulmaktadır (35).

2.5. Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesi ve Dental İmplantlar

Alveoler kemiğin kalitesinin belirlenmesinde operasyon öncesi alınan Bilgisayarlı Tomografi (BT) yöntemi ile elde edilen görüntü verilerinden yararlanılmaktadır. Aynı zamanda cerrahi sırasında subjektif olarak kemiğin gösterdiği dirence göre de değerlendirilebilir (36). Kemiğin kalitesi genellikle arktaki konuma bağlıdır. En yoğun kemik genellikle anterior mandibulada gözlenir. Bunu sırasıyla anterior maksilla ve posterior mandibula izler, en az yoğun kemik ise tipik olarak posterior maksillada bulunur. Dental implantlarda en yüksek klinik başarısızlık oranları, kuvvetlerin nispeten fazla fakat kemik yoğunluğunun az olduğu posterior maksillada rapor edilmiştir (21, 22, 37). Schnitman ve ark. posterior mandibuladaki başarı oranını anterior mandibulaya göre daha az olduğunu belirtmişlerdir (38).

2.6. Dental İmplantlar

Son yıllarda implantlar ile çenelerin rehabilitasyonunu sağlamak başarılı bir yaklaşım ve tercih edilen bir yöntem olduğu için implant üreten sektör de hızlı bir ivme kazanmaktadır. Saf titanyum ve bunun alaşımları Tltanyum-6 Alümtnyum-4 vanadyum (TI-6Al-4V) dental implantlar için en çok kullanılan materyallerdir. Titanyum, oksijenli ortamda spontane olarak bir oksidasyon tabakası ile kaplanır, bu tabaka fibroz dokuların deposizyonunu inhibe ederek implant ve kemik dokusu arasında direkt kontak kazanılmasını sağlar (39). Titanyum, düşük toksisitesi ve yüzeylerinden düşük oranda titanyum salınımı sebebiyle yüksek oranda biyouyumlu bir biyomateriyaldir (40).

İmplant tasarımı osteointegrasyonda, yani canlı kemik ve implant yüzeyi arasında oluşacak direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantıda önemli bir rol oynamaktadır (41). İmplant etrafında oluşan kemik formasyonu mezenkimal kök hücrelerin farklılaşma seviyesiyle ilişkilidir. İmplant dizaynı bu süreci etkilemektedir ki çalışmalar implant yüzeylerinin kimyasal, mekanik, tolografik karakterinin implant kemik ara yüzündeki kemik formasyonunun matrix deposizyonu ve farklılaşmasını, proliferasyonunu, hücre adezyonunu etkilediğini belirtilmiştir (42).

2.6.1. Yüzey Özellikleri

İmplant yerleştirilen bölgede iyileşme üst üste gelişen üç seri olay yoluyla meydana gelmektedir: inflamasyon, proliferasyon ve remodeling (43). İmplant yerleştirildikten hemen sonra lokal kan damarlarından salınan mezenkimal kök hücreler cerrahi sahaya ve implant yüzeylerine migre olur. Bu hücreler proliferasyon olarak kemik matriks deposizyonu oluşturmaktan sorumlu mature ostoblastlara dönüşürler ve bunu daha sonra remodelasyon süreci takip eder (42). Kemik doku rejenerasyonunun gelişmesi adezyon, proliferasyon, lokal faktörlerin üretimi ve deferansiyonu gibi implant mikrotopografisinden etkilenen pek çok faktörlerle ilişkilidir. İmplant yüzeyindeki pörözite, kan ve fibrin retansiyonun artmasına ve böylece kemik ile implant yüzeyinin maksimum temasının sağlanarak ve mekanik stabilitenin artmasına olanak sağlamaktadır (44). Özellikle hücre atışmanları, proliferasyonu ve farklılaşması dental implantların yüzey pürüzlülüğü ile direkt ilişkilidir (45). Farklı implant yüzeyleri üzerinde, İnsan kemik iliği kökenli kök hücrelerinin osteoblastlara dönüşebilmesinin yüzey mikrotopografisi ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir (46, 47). İmplant özelliklerinin karakteristik çalışmalarında yüzey pürüzlülüğü artırılması ostoblastlara farklılaşmayı arttırıldığını bu şekilde osteointegrasyonunda arttırıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, son yıllarda aniyonidizasyon, kalsiyum fosfat kaplama, kimyasal ve biyolojik modifikasyon gibi birçok dizayn ve yüzey yapısı ile ilgili in vitro ve in vivo çalışmalar yapılmaktadır (44).

20 yıldan daha fazladır asit ile dağlama, asitleme ve kumlama, plazma sprey ile pürüzlendirme, inorganik kalsiyum fosfat kaplama gibi hatırı sayılır derecede yüzey modifikasyon yöntemleri geliştirilmiştir (48).

2.7. Kemik grefti fizyolojisi

Kemik rejenerasyonun oluşumu 3 mekanizma yoluyla gerçekleşmektedir. Osteogenezis, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon. **Osteogenezis** greft materyallerinin içinde, osteoblastlardan ve alıcı sahadan gelen osteoprogenitör hücrelerin yaşamasını sürdürmesiyle gerçekleşir. Sadece otojen greftler osteojenik kapasiteye sahip olarak kullanılabilir (49).

Kemik greftlerinin osteogenezisi arttırması iki yolla gerçekleşebilir. Birinci yol, osteoblastların ya da osteoblastlara dönüşebilecek canlı hücrelerin korunmasıdır. İkinci yol ise alıcı dokuyu, osteoblastların sayısını arttıracak şekilde indüklemektir (17, 50). **Osteokondüksiyon**, greft materyallerinin alıcı sahadan gelen mezenkimal kök hücrelere ve vasküler dokuların içinde büyümesi için bir yapı oluşturmalarıdır. Greftlenen saha içerisinde greft materyalinin rezorpsiyon ile birlikte yeniden yaşayabilir kemiğe dönüşmesiyle kemik apozisyonu gerçekleşir. Örneğin allogreft, xenogreft ve sentetik greftler osteokondüksiyon sağlayan kemik greftleridir. **Osteoindüksiyon** ise greft materyallerinin içinde kemik büyüme faktörleri kullanılarak alıcı sahadaki osteoprogenitör hücrelerin stimülasyonu ve temini yoluyla yeni kemik oluşumunun sağlanmasıdır. Osteoinduktif materyallere örnek olarak rhBMP-2 ve greftlenen sahadaki kemiğin demineralizasyon sürecinde potansiyel olarak salınan BMP verilebilir (51, 52).

2.8. Kemik Greft Materyalleri

Kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu amacıyla bugüne kadar biyolojik veya sentetik kökenli çok sayıda kemik greft materyali kullanılmıştır. İmplant dış hekimliğinde kemik augmentasyonlarında sıklıkla kullanılan materyaller (18):

1) Otojen Greft

2) Allogreftler

3) Xenogreftler

5) Alloplastikler

olarak sınıflandırılabilir.

2.8.1. Otojen Greft Materyalleri

Otojen greftler kişinin kendisinden elde edilen, dolayısıyla aynı genetik bilgiye sahip greftlerdir. Otojen greftler kemik iyileşmesinin 3 mekanizması olan osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyonu sağladığı için altın standart olarak kabul edilmektedir (51, 53). Otojen greftlerin avantajı immünolojik karakteristik taşınamaması, osteojenik potansiyeli, kabul edilebilirliği ve kortikal, kansellöz ya da bunların kombinasyonunu içerecek şekilde alıcı sahanın ihtiyacına göre elde edilebilir olmalarıdır. Dezavantajları ise ikinci bir cerrahi saha oluşturulması, donör saha morbiditesi, uzamış operasyon zamanı ve düşük hasta kabulüdür (51, 54).

Otojen kemik greftleri, kortikal ve kansellöz olmak üzere iki tiptedir. Otojen kortikal kemik greftleri canlı osteoblast sağlama yönünden zayıftırlar. Bu nedenle osteogenezisi artırıcı yetenekleri genellikle yoktur ya da sınırlıdır. Ancak, form sağlayıp dayanıklı ve sert bir yapı oluştururlar. Otojen kortikal greftler, osteoblastlardan daha az zengin olmasına karşın daha fazla osteokondüktif özellik ve kemik büyüme faktörleri taşırlar. Otojen kansellöz kemik ise canlı hücre kapasitesine sahip olduklarından, alıcı bölgede osteoblastları stimüle ederler ve belirgin bir şekilde osteogenezisi artırma özelliği vardır. Osteojeniteyi indüklemeye kapasiteleri, osteoblastlara dönüşebilen canlı hücrelere sahip olmalarına bağlıdır (17, 55).

Otojen greftlerde, alıcı kemik yüzeyine yakın olan hücreler difüzyon yoluyla veya vasküler reanastomoz yoluyla canlılıklarını koruyarak osteogenezise aktif olarak katılırlar. Transplantasyonu takiben ilk birkaç gün içerisinde gözlenen bu enflamatuvar reaksiyon, yerini bir hafta sonra fibrovasküler reaksiyona bırakır. Kan damarları ve osteojenik hücreler grefte taşınır (17). Otojen Greft için ağız içi ve ağız dışı donör sahalara şunlardır;

1) Ağız içi otojen greft elde edilen alanlar

- a- Mandibuler Simfiz
- b- Mandibuler Ramus
- c- Maksiller Tuber
- d-Maksilla veya mandibuladaki dişsiz alanlar

2) Ağız dışı otojen greft elde edilebilecek alanlar

- a) Kafatası
- b) Tibia
- c) Kostalar
- d) İliak kemik

Verici alan, kemik yüksekliği arttırılacak olan alandaki kemik çeşidine ve hacmine göre tespit edilir. Ağız içinden greft materyali alınması, genelde düşük morbidite ile sonuçlanır. Fakat iliak alana göre daha az kemik hacmi sağlar. En çok kemik hacmi iliak kemiğin posterior bölgesinden, en az ise tuber maksilladan elde edilir. Rejenere olacak kemiğin tipine ve hacmine göre optimal kemiğin seçimi her vaka için farklıdır (17, 56). Çoğu çalışmada intramembranöz gelişim gösteren kemiklerden yani iliak ve kalvaria gibi bölgelerden elde edilen blok kemik greftlerinin canlı kalma oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (57).

2.8.2. Allogreftler

Allogreftler aynı türün farklı bireylerinden elde edilen farklı genetik kod içeren greftlerdir. Taze, dondurulmuş, dondurulmuş kurutulmuş, mineralize ya da demineralize formları bulunur (51). Osteojenik değildirler ve yeni kemik formasyonu oluşturmaları uzun zaman alır. Kadavralardan, yaşayan ve yaşamayan insanlardan alınır. Daha sonra doku bankalarında sterilize edilerek depolanır. Çoğu allogreft osteokonduktif olmasına rağmen bazıları osteoindüktif etki de içermektedir.

Bu greftlerin en temel avantajı donör bölge gereksinimini ortadan kaldırması, morbiditenin azaltılması, operasyon süresinin kısaltılması, sınırsız şekilde elde edilebilmeleri ve gerektiğinde geniş hacimlerde kullanılabilmeleleridir. Dezavantajları ise greft materyalinden osteoprogenitör hücrelerin transfer edilememesi, hastaların kadavradan elde edilen ürünlerin vücutlarında kullanılmasına olan isteksizlikleri ve çoğu allogreftin osteoindüktif etkisinin olmamasıdır (51, 58).

Allogreftlerin kullanımında, greftin yavaş kabulü ve alıcı kemik ile olan osseöz bağlanmanın yavaş olması nedeniyle postoperatif periodun uzaması sonucunda başarısızlık riski artabilmektedir (17, 59). Hücresel düzeyde, greftin alıcı tarafından

yabancı cisim olarak algılanması, alıcıda greftin yok edilmesi şeklinde bir yanıtı yol açabilir (17, 51). Oral cerrahide kullanılan greftlerdeki immun cevabı önlemek için greftin yapısındaki antijenik özellikler değiştirilerek, alıcının normal immun defansını stimüle edemeyecek hale getirilir. Graftin istenilen duruma getirilmesi için kaynatma, deproteinize etme, dondurma, dondurup kurutma, radyasyon uygulama yöntemleri geliştirilmiştir. Dondurma ve dondurup kurutma uygulamalarında immun cevaba sebep olan hücreler canlılıklarını yitirirken, matriks içeriği korunur (17, 51).

2.8.3. Ksenogreftler

Ksenogreftler farklı türlerden elde edilen greftlerdir. Ksneogreftler allogreftlerle karşılaştırıldığında içlerindede bağ dokusu büyümesini engellediği ve gecikmiş vaskülarizasyona karşın daha yavaş bir rezorbsiyon oranı gösterdiği söylenebilir (51, 60).



Resim 12. Ksenogreftler

İmplant diş hekimiliği ve periodontolojide yaygın şekilde kullanılan ksenogreftler, çeşitli yöntemlerle protein içeriği yok edilerek sadece inorganik komponenti bırakılan deproteinize sığır kemik materyalleridir (DSKM) (61). DSKM yeni doku formasyonu, doku iyileşmesi ve hücresel adezyonun sağlanmasında osteokonduktif etki sağlamaktadır. Kimyasal ve fiziksel yapısı insan kansellöz kemiği ile benzer yapıda olmasından ötürü çeşitli araştırmacılar tarafından YKR yönteminde resorbe olabilen ya da rezorbe olmayan membranlar ile birlikte kullanımını önermişlerdir (62).

2.8.4. Alloplastik (Sentetik) Greftler

Alloplastik greftler hidroksilapatit, kalsiyum sülfat ve biyoaktif camlar gibi biyolojik olmayan materyallerden elde edilen greftlerdir. Alloplastik materyaller bağ dokusunun sert kemik dokusuna dönüşmesine neden olmadığından osteoindüktif değildirler (17, 58, 59). Alloplastikler, implant osteointegrasyonu ve kemik turnover için optimal olmayan fizyolojik süreçlere sahip olduğundan sınırlı sayıda ve göreceli endikasyonları vardır (51, 63).

2.9. Alveoler Kemiğin Vertikal Yüksekliğinin Arttırılmasında Kullanılan Yöntemler

Genellikle cerrahi prosedüre karar verirken anatomik yapıların durumlarına, augmentasyon tekniklerinin komplikasyon oranlarına ve daha önceden yayınlanmış tekniklerin başarıları dikkat edilir. Ancak günümüzde hangi vertikal augmentasyon tekniklerinin hangi klinik durumlarda kullanılacağına dair açık bir endikasyon yoktur (64) .

Alveoler kemiğin vertikal boyutlarının dental implant yerleştirilmesi için yetersiz olduğu durumlarda şu augmentasyon yöntemleri uygulanabilmektedir (1):

- 1) Otojen Kemik grefleri kullanılarak gerçekleştirilen yöntem
- 2) Yeni kemik formasyonu için kemik greftlerinin, skafoldların sağladığı osteokondüksiyon
- 3) Kemik materyallerinin doldurduğu alanın bariyer membran ile örtüldüğü yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yöntemi
- 4) Distraksiyon osteogenezi ile iki kemik fragmanı arasında yavaş ve ilerleyici şekilde kemik oluşumunun sağlanması
- 5) Büyüme faktörleri ile osteoindüksiyon

2.9.1 Otojen Kemik Greftleri ile Gerçekleştirilen Yöntemler

2.9.1.1. Simfiz Grefti

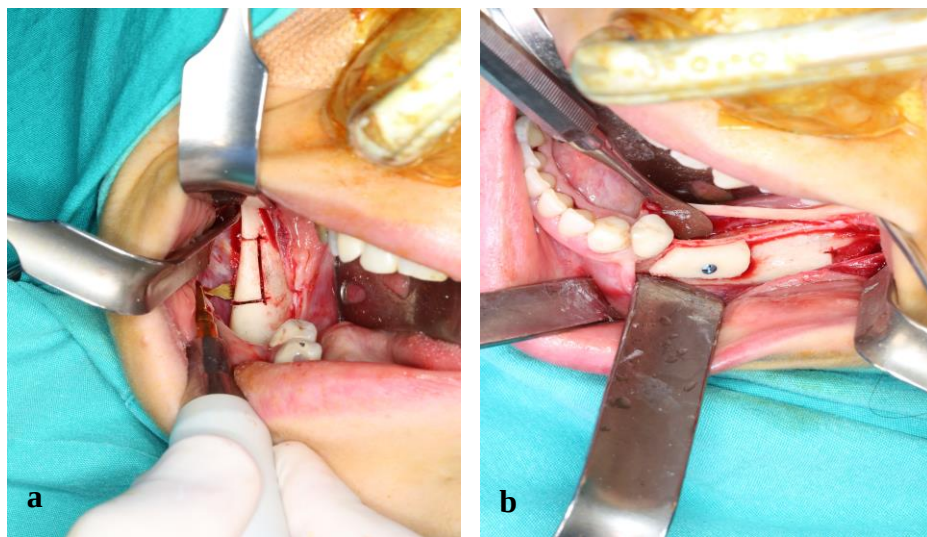
Mandibuler simfiz, alveoler kemiğin horizontal, vertikal ya da kombine şekilde artırılması gereken durumlarda kortikokanselloz blok grefti ihtiyacını karşılar (51, 65).

Simfiz greftinin avantajı, kortikokanselloz blok şeklinde alınabilmesidir. Kontrendikasyonları anterior mandibula yükseliğinin 1.5 cm den az olduğu, daha önceden genioplasti operasyonu geçirildiği, metabolik kemik rahatsızlığı varlığı, baş-boyun ve diğer kanserler sebebiyle intravenöz bifosfanat kullanılması durumlarını kapsamaktadır (51, 66).

2.9.1.2. Lateral Ramus Grefti

Lateral ramus grefti, simfiz grefti ile karşılaştırıldığında bütünüyle kortikal yapı sağlamaktadır ve çıkarılabilecek kemik miktarı, ağız içindeki diğer bölgelerden daha fazladır.

Greftleme için uygun kemik, birinci molarların mezialinden distaline ya da gerektiğinde kronoide uzanan bölgelerden alınabilir. Osteotomi hattı 4 mm kadar mandibuler kanalının üzerinde kalmalıdır.

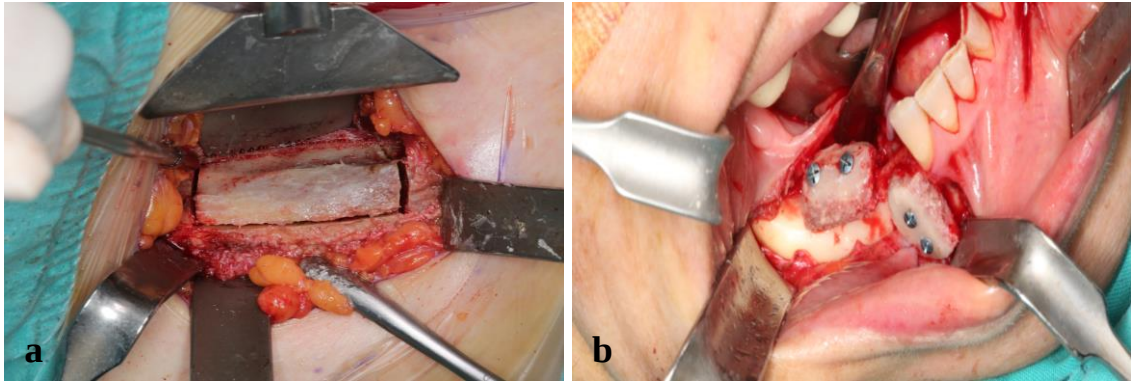


Resim 13. a. Ramus bölgeden greft elde edilmesi b. Ramus greftlerin alveoler kemiğe implantasyonu

Lateral ramus greftiyle ilgili oluşabilecek komplikasyonlar intraoperatif inferior alveoler arter ve ven kanamaları, nörosensöriyel bozukluklar, molar dişlerin zarar görmesi, hematoma formasyonu, yara açılması, enfeksiyon, istenmeyen greft kırıkları, mandibuler kırıklar ve trismusdur. Yapılan çalışmalarda %10 ile 24 oranında inferior alveoler sinirin açığa çıktığı bildirilmiştir. Geçici parastezi %0 ile 24; kalıcı parastezi ise %3 ile 8.3 arasındadır (51, 65).

2.9.1.3. İliak Kemik Grefti

İliak kemik, ciddi mandibuler ve maksiller yetmezlikler gibi daha büyük hacimlerde otojen kemik grefti gerektiği zaman en yaygın olarak kullanılan ağız dışı donör alandır. Bölgeye kolay ulaşılmakta ve yeterli miktarda kortikal ve kansellöz otojen kemik grefti elde edilebilmektedir. İliak kret kemiği osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon sağlayacak canlı hücreler ve kansellöz yapıdan zengindir. İliak kemiğin intramembranöz gelişim göstermesi, mandibula ve maksilla gibi yüz bölgesi kemiklerinin rekonstrüksiyonunda değerli hale gelmesine neden olur.



Resim 14. a. İliak kemik grefti elde edilmesi b. Alveoler kemiğin vertikal boyutun artırılması için onlay olarak uygulanması

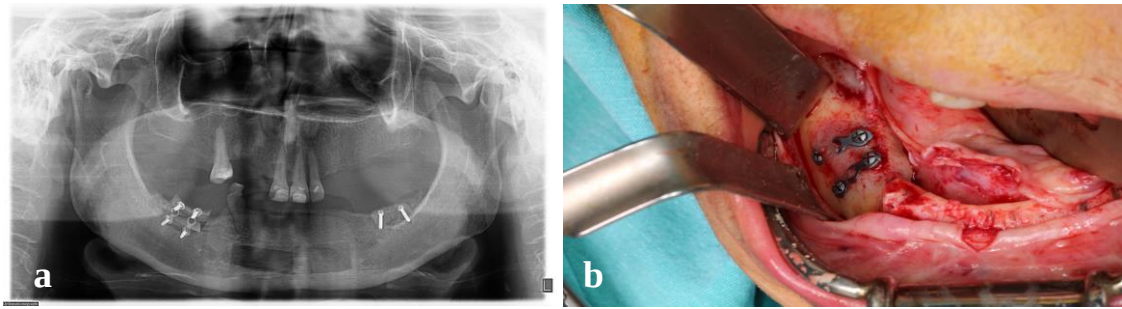
Ciddi mandibuler ve maksiller yetmezliklerde iliak kretten kemik elde edilmesi için operasyonlar çoğunlukla genel anestezi altında gerçekleştirilmekte ve bu da morbiditeyi arttırmaktadır. Aynı zamanda ağız dışı bir donör saha olması ve fonksiyon kaybı riski de kullanımını sınırlamaktadır (67).

2.9.2. İnterpozisyonel Kemik Greftleme

İnterpozisyonel kemik greftleme ya da sandviç tekniği, şiddetli derecede atrofik alveoler kemiğin vertikal yönde yükseltilmesi için kullanılan bir yöntemdir. Sandviç osteotomi

için posterior mandibulada, kanaldan alveol krete kadar minimum 4 mm kemik bulunması gerekir.

Bu greftleme yöntemi, greftlenecek sahanın bukkal kısımlarında, tipik olarak anterior maksilla ve ya posterior mandibulada uygulanır (51, 68). Alveoler sinirin minimum 3 mm yukarısından proksimal ve distal olmak üzere iki adet vertikal osteotomi yapılır. Hareketlendirilecek olan segmenti kaldırırken dikkatli olunmalı ve lingual ya da palatinal dokularda perforasyonlardan kaçınılmalıdır. Bu segment, pedikülün izin vereceği şekilde anterior maksillada 5 mm, posterior maksillada 8 mm'ye kadar yükseltilebilmektedir. Otojen ya da alloplastik kökenli kemik grefti bazal kemik ile transport segment arasına sandeviç olarak yerleştirilerek, kemik plakları ya da fiksatorlerle rijid olarak fikse edilirler.



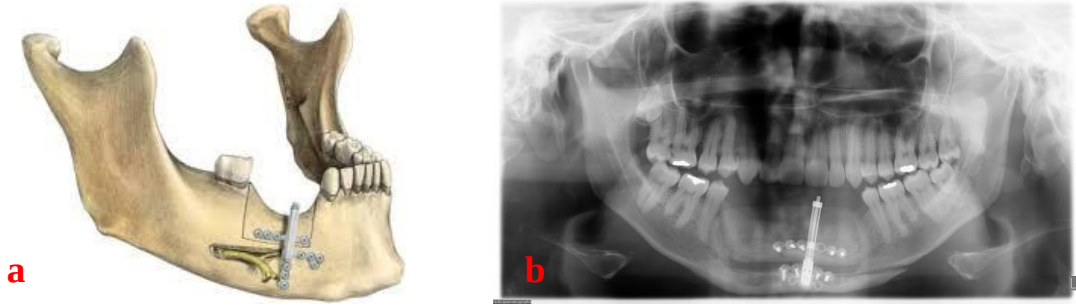
Resim 15. a. Simfiz bölgesinden alınmış otogreftlerin sol alt bölgede İnterpozisyonel olarak uygulanması b. İmplant yerleştirilmesi öncesi plak ve vidaların çıkarılması

Onley greftlere göre palatal ve lingual dokuların sağladığı yumuşak doku pedikülünün koruduğu greft alanı, daha az resopsiyona neden olarak daha kalıcı sonuçlar vermiştir.

Dezavantajları alveoler inferior kanaldan ya da sinüs tabanından en az 4-5 mm kemik yüksekliği ihtiyacı olması, buna bağlı alveoler inferior sinir hasarı riski ve kemik grefti fiksatorlerinin çıkarılması için ikinci bir cerrahi prosedür gerekliliğidir (49, 51).

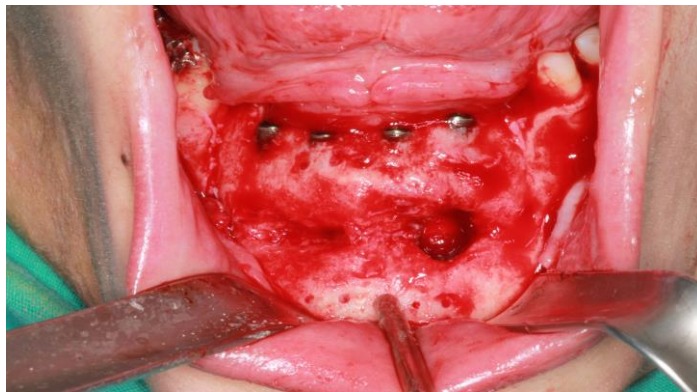
2.9.3. Distraksiyon Osteogenezisi

Distraksiyon osteogenezisi, hem yumuşak doku hem de sert dokuda onley greft, İPKG ya da YKR gibi genel yöntemlerle sağlanamayacak vertikal uzatmayı gerektiren durumlarda kullanılmaktadır.



Resim 16. a. Alveoler Distraksiyon Osteogenezisi Yöntemi b. Radyografik görüntüsü

DO, özellikle daha önce travma sebebiyle hem kemikte hem de önemli derece skar dokusu içeren yumuşak dokuların olduğu alanlarda avantajlıdır. Büyük defektler için yumuşak ve sert doku kazanılmasını sağlarken, diğer kemik greftleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında ana kemik dokusunda yara açılması ve enfeksiyon riskinin azalmasını sağlar (4). Dezavantajları ise olarak distraktör kolunun ağız içi dokularda ekpoze olarak aylarca görünmesi, zayıf kabul edilebilirliği ve bazen de ek greftlemeyi gerektirdiği için hastaların distraktörle olan uyumu gibi problemleri içerir (69).



Resim 17. İmplant yerleştirilmesi seansında ek greft kullanılmasını gerektirecek segmentler arası boşlukların görüntüsü

Distraksiyon osteogenezinde görülen komplikasyonlar hareketli segmentin total ya da kısmi olarak kontrolünün eksik olması, lingual ya da palatal dokularda fazla veya yanlış vektör uygulanmasıyla istenmeyen yönde büyümeye neden olabilmesi, (51) enfeksiyon,

relaps, fistül formasyonu, yetersiz vertikal osteotomiler sebebiyle segmentlerin transportu edilememesidir (51).

2.9.4. Osteoinduktif Ajanlar Kullanılarak Gerçekleştirilen Vertikal Kemik Ogmentasyonları

Rekombinant İnsan Kemik Morfogenetik Protein-2 (rhBMP-2) anjiogenez, migrasyon, proliferasyon ve mezenkimal kök hücrelerin yeniden kemik oluşturmak için kemik formasyon hücrelerine dönüşmesini stimüle etmektedir(70). rhBMP-2'nin allogreftler dahil kemik greftleriyle kombinasyonu, yeni kemik dokusu oluşturma, matriks ve osseoz alan sağlamakta başarılı şekilde kullanılmaktadır (71).

rhBMP 2'in avantajları yeni doku oluşumunda etkili olması, enfeksiyon oranını azaltması, osteoinduktif etki göstermesi iken dezavantajı limitli oral uygulamaları olması, pahalı olması ve ogmentasyon sahasında ödeme neden olmasıdır. Hamile hastalarda metastatik gelişim göstermesi nedeniyle ve alerji ya da hipersensitivite hikayesi olanlarda uygulanması doğru değildir (72).

2.9.5. Trombositten Zengin Plazma (TZP)

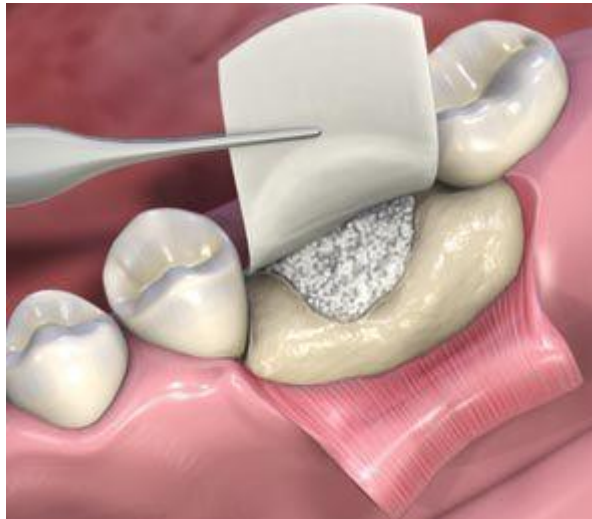
TZP hücresel tedavi ve doku mühensliği çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır (7). Marx ve ark. 1998 yılında trombosit konsantrasyonundan elde edilen büyüme faktörlerinin mekanizmasını tanımlamışlardır (67). Trombositten zengin bu plazma konsantrasyonu, PDGF (plasma derived growth factor), TGF-B (Transforming growth factor) gibi büyüme faktörlerinden zengindir. TZP ile yapılan çalışmalarda, otojen kemik materyalleri gibi büyüme faktörleri içerdiği, allogreft ve ksenogreft gibi materyallerle birlikte kullanıldığında gelişebilecek immun reaksiyona engel olduğu bildirilmiştir.

TZP'nin esas etkisi, yumuşak dokularla birlikte kemik iyileşmesini hızlandırmak ve aktive etmektir. TZP'nin iyileşmenin ilk saflarında pozitif etkisi olduğu bilinmektedir ancak Jakse ve ark.'nın 2003 yılında koyun modeli üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında TZP kullanılan ve kullanılmayan gruplarda sonuçların benzer olduğu bildirilmiştir (73). Tavşanlar üzerindeki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (74).

2.9.6. Yönlendirilmiş Kemik Rejenarasyonu (YKR) yöntemi

Son yıllarda klinisyenler tarafından rezorbe olmuş alveoler kemiğin vertikal ogmentasyonunda yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır (62).

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yavaş gelişen bir doku olan kemik formasyonu gelişmesi sırasında dokuların ve epitelyal hücrelerin greft bölgesi sahasına girmesini engellemek ve osteogenezisi korumak amacıyla bir bariyer membran kullanılmasına dayanır (51, 75).



Resim 18. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu Tekniği

YKR tekniği yeterli kemik yüksekliği ya da desteği sağlamak için cerrahi bölgeye greft materyalleri ile birlikte bariyer membran kullanılarak gerçekleştirilmektedir ve bu şekilde horizontal ve vertikal olarak 3-6 mm kadar kemik kazanımı sağlanabilmektedir (51, 76). 1982 yılında Nyman ve ark bu teknikniği periodontal hastalıklar nedeniyle derin pperiodontal doku kayıplarının rekonstrüksiyonunda kullanmışlardır (67). 1988’de ise Dahlin ve ark. implantların etrafında yönlendirilmiş doku rejeneasyonu yöntemi ile kemik rekonstrüksiyonunu göstermişlerdir. Yine Dahlin ve ark. 1989’da tavşanlarda iyileşme sahasının bir ePTFE membran kullanılarak izole şekilde iyileşmesini sağlamışlar ve bu tekniği ‘yönendirilmiş kemik rejenerasyonu’ olarak adlandırılmıştır (67). Dahlin’in çalışmalarından sonra birçok araştırmacı implantların etrafında YKR ile kemik rekonstrüksiyonu sağlamıştır (67).

Schmid ve ark. (1991) hayvan çalışmalarında YKR yöntemi ile vertikal kemik ogmentasyonu sağlamışlardır. Araştırmacılar, bu çalışmada tavşan kafatası üzerine ePTFE membran ile 3 ayda kemik formasyonu sağlamışlar, daha sonra yerleştirilen implantların osteointegre olduğunu bildirmişlerdir (77). Benzer sonuçlar Linde ve ark.(1993) tarafından rat kalvaryalarında da gösterilmiştir (78). İnsanlarda ise YKR yöntemi kullanılarak yapılmış ilk vertikal kemik yükseltme işlemi 1994 yılında Simion ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş ve alveoler kemik yüksekliğinin 4 mm kadar artırılabilceği bildirilmiştir (62, 75).

Bariyer membranlar, beslenmeyi sağlayan doku sıvılarının geçişine izin vererek yeni kemik oluşumu sağlarken bölgenin oral çevreye açılmasına engel olurlar. Kullanılan greft materyalleri ise osteoprogenitör hücrelerin ve büyüme faktörlerinin bölgede varlığını sürdürebilmesi için osteokondüktif etki sağlayarak yeni oluşacak kemiğin altıyapısını hazırlamaktadır (62).

YKR yöntemi ile kemik grefti kullanılmadan yeterli seviyede kemik oluşumu da gözlenmiştir. Fakat kemiği destekleyerek osteokondüktif bir etki sağladığı için greft kullanılması önerilmektedir. Büyük ve geniş kemik defektlerde ise mutlaka kemik grefti kullanılması gerekmektedir (67).

2.9.6.1. Bariyer membranlar

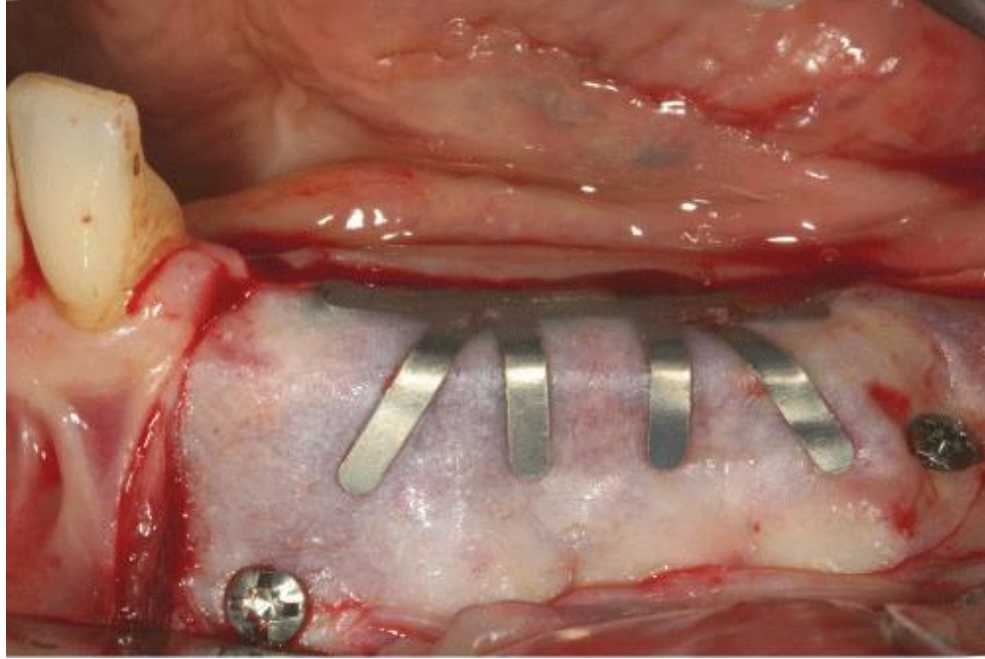
YDR ile vertikal kemik yüksekliği oluşturmak için kullanılan membranlar, rezorbe olabilen ya da rezorbe olamayacak şekilde çok çeşitli materyallerden yapılabilmektedir.

2.9.6.1.1. Rezorbe olmayan membranlar

Doku içerisinde çözünmezler. Bunlar selüloz filtreler, politetrafloretilen (ePTFE), titanyum, poliasetal ve silikon yapısında olabilirler. İnterstisiyal sıvıların ve besinsel ürünlerin geçişine izin verirler ancak mikropöröziteleri yumuşak doku geçişini engeller. İkinci bir operasyonla bulundukları yerden çıkarılmaları gerekir (17, 79).

Politetrafloretilen membranlar en sık kullanılan rezorbe olmayan membranlardır. Bu membranlar politetrafloretilen matriksten oluşmuş fibril ve düğümlerin karışımından oluşmuştur. Politetrafloretilen en çok inert ve doku uyumlu özelliği ile bilinir. Pöröz

mikro yapısı bağ dokusunun yapışması ve büyümesine olanak tanır. Böylelikle iyileşen yara dokusu kompleksinin stabilizasyonu ve epitel migrasyonu engellenmiş olur (79).



Resim 19. ePTFE Membran uygulaması

Politetrafloretillen membran kullanımının temel dezavantajı, ikincil cerrahi işlemle çıkartılması gereksinimi sonucu oluşan maliyet ve hastada oluşan cerrahi travmadır. Bu membranların kullanımında membranın bölgede kalma süresini istenilen sürede düzenlenebilir ki bu özellikle alveolar kemik defektleri gibi iyileşme süresi defekt tipine ve boyutu ile çok değişkenlik gösteren defektlerde avantajdır (79).

2.9.6.1.2. Absorbe Olabilen Membranlar

Absorbe olabilen membranlar kollagen, polilaktik asit, amniyotik membran, perikardiyal membran, duramembranlar gibi pek çok tipte olabilir (51). Genel olarak doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Doğal absorbe olabilen membranlar, hayvan kaynaklı çeşitli tipte kollajenden elde edilirler. Sentetik rezorbe olabilen membranlar ise poligyligolicasit, polylactic asitten elde edilirler. Kollajen membranlar enzimatik aktivitelerle rezorbe olurken, sentetik materyaller hidroliz yoluyla absorbe olurlar (18, 80).

Absorbe olabilen membranların en büyük avantajı, ikinci bir cerrahiye gerek olmamasıdır. Kollajen membranlar en sık kullanılan absorbe olabilen membranlardır ve

YKR’de kullanım kolaylığı, kanamayı durdurma, yumuşak dokuyla uyumluluk, göç eden hücreler için iskelet görevi görme özellikleri nedeniyle oldukça avantajlıdır. En çok elde edildiği kaynaklar, derin fleksör tendon veya dermal bölgelerden alınan sığır tip 1 kollajenidir (81).



Resim 20. Absorbe olabilen Kollegen Membran

Bariyer membranlar greft alanında kemik vidaları ile hareketsiz hale getirilebilir. Eğer partiküllü greft materyali parçacıkları veya blok kemik greftleri hareketli hale gelirse, yeni kemik oluşumu için kan desteği geliştiremezler. Tersine, greft fibröz doku ile çevrilir. Benzer şekilde eğer bariyer membranlar veya fiksasyon vidaları gevşer veya hareketli hale gelirse, fibröz doku onları çevreler. Bu nedenle, bariyer membranlar veya partiküllü greft materyallerinin en etkili şekilde işlev görebilmeleri için, greft üzerine greftin hareketine sebep olabilecek olan hiçbir yük gelmemelidir. Bariyer membranlar üzerindeki yumuşak doku hareket ettiğinde bile hareketsiz kalırlar (81).

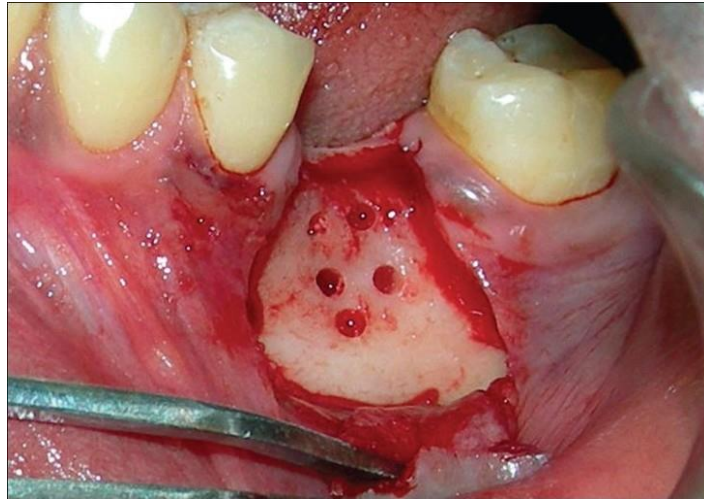
YKR tekniğinde kullanılabilecek ideal bir membranda olması istenen özellikler şunlardır (81):

1. Sert ve yumuşak dokularla biyouyumlu olmalı
2. İstenmeyen hücre veya doku infiltrasyonunu engelleme kapasitesi olmalı
3. Kemik ögumentasyonu için boşluğun sürdürülmesini sağlama kapasitesi olmalı
4. Graft bölgesinin üstüne yerleştirilmesi ve şekillendirilmesi kolay olmalı
5. Ucuz olmalıdır.

Bunların yanında, ideal bir bariyer membran absorbe edilebilmeli ama öngörülebilir kemik oluşumu için yeterince uzun kalabilmeli, doku hareketini azaltmalı ve gerekli olduğunda greft üstündeki doku kalınlığını artırmalıdır.

2.10. Dekortikasyon

Greft sahasının içinde önemli miktarda yeni kemik gelişmesi sağlayabilmek için dekortikasyon sahası önemlidir. Kemik greftlerinin üzerinin membranla örtülmesi ve bu nedenle periosttan gelişebilecek küçük besleyici damarlı önleyerek greft sahasının beslenmesi, anjiogenez ve osteogenezi etkilemektedir. Bu nedenle greft sahasında yeni kemik formasyonu gelişebilmesi için dekortikasyon yapılmasının önemi büyüktür (82).



Resim 21. Dekortikasyon işlemi

2.11. Kemik Greftleri ile İmplant Yerleştirilmesi Arasındaki Zaman İlişkisi

Son yıllarda dental implant tedavilerini gerçekleştirmek için iki farklı prosedür uygulanmaktadır. Bunlardan ilki greftlenen sahada iyileşme ve remodeling sonrası implant yerleştirilmesidir, ikincisi ise implantı destekleyecek en az 5 mm alveoler kemik yüksekliği olan vakalarda greft ve öggmentasyon teknikleri ile eş zamanlı dental implant yerleştirilmesiyle gerçekleştirilen yöntemdir (83).

İmplantlar greft posedürleri ile birlikte aynı seansta (tek seansta ya da immediat) yerleştirilebilirken, bir konsolidasyon periyodundan sonra da yerleştirilebilmektedir. Araştırmacılar, yeterli kalite ve kantitede kemik bulunduğu erken implant yerleştirilmesini önermektedir (4, 83). Greftleme prosedürleriyle birlikte eş zamanlı

implant yerleştirilen hastalarda yara bölgesinde membran ya da greftin açığa çıkması ve buna bağlı olarak enfeksiyon riski olduğu düşünülmektedir. Böylelikle avasküler yapı sebebiyle osteointegre olmayan implantlar, kısmi ya da total greft kaybına da neden olabilmektedir (83). Bu nedenle, gecikmiş prosedürle yerleştirilen implantların erken yerleştirilen implantlara göre osteointegrasyon ve stabilizasyonunun daha iyi olduğu belirtilmiştir (83, 84).

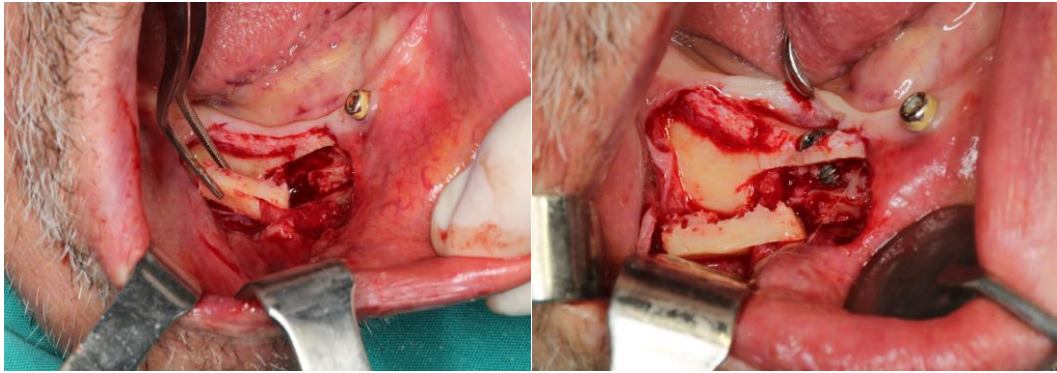
Özellikle büyük miktarda kemik hacmi kazanımı gerektiren durumlarda, aynı anda implantların yerleştirilmesi yerine aşamalı yaklaşım tercih edilir. Hatta önemli miktarda dikey kemik kazanımı, birden fazla cerrahi işlem yapılmasını gerektirebilir (81). Kemik greftlemesi yapıldıktan sonra restore edilmeden uzun süre beklenmesi, greft bölgesinin atrofiye olmasıyla sonuçlanabilir (51, 85).

Kret augmentasyonu takiben yerleştirilen implantların optimal zamanlaması literatürde tartışmalıdır. Çoğu görüş implant yerleştirmek için yeteri stabilite elde edildiğinde implantların yerleştirilmesidir (51).

2.12. Vertikal Kemik Ögmentasyonlarına Alternatif Yöntemler

2.12.1. İnferior Alveoler Sinir Transpozisyonu

İnferior alveoler sinir transpozisyonu, minimal kemik yüksekliği olan atrofik posterior mandibula bölgesinde dental implantlarla rehabilitasyonu sağlamak için greft prosedürlerine alternatif yöntem olarak uygulanmaktadır (51, 68). Bu yöntemde mandibulanın lateral bölümünde Mental foramende mandibuler kanalın çıktığı yerin etrafı açılır ve mental foramenden yükselen ramus kısmına kadar ekspoze edilir. Önce mandibuler kanal ekspoze edilir. Sinir yumuşak dokularla birlikte laterale alınıp bölgeye dental implantlar yerleştirilir ve daha sonra mandibuler sinir mandibuler kanala yerleştirilir (51, 68).



Resim 22. İnférieur Alveoler Sinir Lateralizasyonu

Bu yöntemin avantajları, donör saha morbiditesi olmadan ve eş zamanlı dental implant yerleştirilmesine olanak sağlaması ve böylece tedavi süresini kısaltmasıdır. Dezavantajları ise mandibulanın horizontal yönde genişletilememesi, nörosensör değişiklikler, mandibula fraktürleri ve postoperatif kalıcı ya da geçici ağrıdır. Litaratürde %50'nin üzerinde nörosensöriyel bozukluk riski bildirilmiştir. (51, 86).

2.12.2. Kısa İmplantlar

Alveolar kemikte vertikal yetersizlik olduğu durumlarda tedavi süresi, masraflar ve morbitideyi azaltmak için kullanılabilecek alternatif tedavi yöntemlerinden biri de kısa boylarda (8 mm ve altı) implantların uygulanmasıdır (87, 88). Kısa implant yerleştirilmesiyle pek çok alveoler vertikal greft prosedürlerine olan ihtiyaç azalmıştır. Kısa implantların kullanımıyla protez yüklenmesi için gereken zaman azalırken, ekonomik olarak da greft ve bariyer membran kullanılması ihtiyacını azaltması nedeniyle avantajlıdır. Günümüzde halen kısa implant ile standart implant ayrımı kesin bir konsensüs ile belirlenememiştir (89).



Resim 23. Kısa İmplantlar

Renound and Nisand kısa implantları, kemik içerisinde 8 mm ve daha az boyda bulunan implantlar olarak tanımlamıştır. Çeşitli çalışmalarda kısa implanların başarılı sonuçları olduğu ve protetik rehabilitasyonu sağlamada kısa dönem takiplerde başarılı olduğu görülse de hali hazırda peri implant kemik kaybı ve bunun neden olacağı başarı oranı ile ilgili endişeler bulunmaktadır (88) .

Tek diş eksikliklerinin tedavilerinde, pürüzlü yüzeye sahip kısa implantların başarı oranının, 10 mm ve daha uzun implantlarla benzer başarı oranı gösterdiği bildirilmektedir (90-92). Fakat Chen ve ark., üst çene posterior bölgeye yerleştirilen 10 mm'den kısa implantların, artan başarısızlık riski taşıdığını ön görmektedir (93). Bölümlü dişsiz hastalarda posterior bölgede 10 mm'den daha küçük implantlarla ilgili literatür taraması yapıldığında başarısızlık oranları daha belirgindir (94). Pek çok yayında kısa implantlarla ilgili kayıpların sıklıkla protetik yüklemekten sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir.

2000 yılında Winkler ve ark. 3 yıllık takip sonucunda yayınladıkları çok merkezli çalışmalarında, 7 mm uzunluğundaki implantların %26.4, 8 mm'lik implantların %13, 10 mm'lik implantların %10.9 ve 13 mm'lik implantların %5.7 oranında kaybedildiği belirtmiştir. 16 mm'lik implantlar ise sadece %2.8'lik başarısızlık oranı göstermiştir (94).

2.13. Doku Mühendisliği ve Kök Hücreler

Son yüzyılda kök hücrelerin keşfi ile birlikte doku mühendisliği alanı gittikçe gündeme gelmiştir. Kök hücreler ile kök hücrelere alt yapı oluşturacak biyouyumlu materyallerle birlikte hasar gören ya da ihtiyaç olunan dokunun rejenarasyonunu sağlamak günümüzde doku mühendisliği olarak adlandırılmaktadır (95, 96).

Kök hücreler birçok farklı hücre tipine farklılaşabilme potansiyeline sahip, sınırsız bölünebilme ve yenilenebilme kapasitesi olan hücrelerdir .Vücudumuzdaki herhangi bir dokuda ölüm veya hasar oluştuğunda kök hücrelerin ihtiyaç duyulan dokuya dönüşebilmeleri sayesinde hasarlı dokuda rejenarasonu sağlamak güncel tedavi yöntemi haline gelmektedir (97, 98).

Kök hücreler genellikle farklılaşma yeteneklerine göre, totipotent, pluripotent ve multipotent olarak kategorize edilirler. Totipotent hücreler, embriyonik ve ekstra-embriyonik (trofoblast ve plasenta gibi) tüm hücre tiplerine sınırsız farklılaşabilme yeteneğine sahiptir ki örnek olarak embriyonik kök hücreler totipotent hücrelerdir (99). Döllenme sonrası ortaya çıkan zigot bir başına tüm organizmayı meydana getirebilecek genetik bilgiye ve güce sahiptir. Zigot oluşumunu takip eden 1-3 gün içerisinde bölünme ile meydana gelen 8 adet embriyonel hücreye "totipotent hücre" denir (99). Totipotent hücreler, embriyonun ilk 3 gününde izole edilen kök hücrelerdir. Bu hücreler tüm organizmayı oluşturabilecek kapasitededir. Pluripotent hücrelerse amniyon, koryon ve plasentanın diğer komponentlerini oluşturan ekstra-embriyonik hücreler dışında, her üç embriyonik germ (ektoderm, endoderm, mezoderm) tabakasından bütün hücre tiplerine farklılaşabilen hücrelerdir. Pluripotent hücreler 5-14 günlük embriyolardan elde edilebilir (100, 101).

Multipotent hücreler, en az iki farklı hücre tipine özelleşebilen hücrelerdir ki genellikle bu hücreler aynı germ tabakasından hücrelere farklılaşır (örneğin: erişkin mezankimal hücreler ve erişkin kemik iliği hücreleri). Multipotent hücreler 2 haftalık ya da daha büyük embriyolardan elde edilir. 14. günden sonra embriyonik hücreler, değişik hücre tiplerine farklılaşmaya başladıklarından pluripotent özelliklerine geri dönemezler (100, 101). Unipotent kök hücreler ise multi-potansiyel kök hücre ve bu hücrelerin bölünmeleri sonucu oluşan, tek bir yönde farklılaşmak üzere programlanmış olan hücrelerdir. Bu özellik, dokuların devamlı olarak kendi kendini yenilemesine olanak sağlar (102).

Kök hücreler; embriyonik kök hücreler ve erişkin (somatik) kök hücreleri olmak üzere başlıca ikiye ayrılırlar. Embriyonik kök hücreler sahip oldukları farklılaşma potansiyeli açısından çok iyi bir kaynak olsa da embriyoya ait dokuların kullanımı ile ilgili etik sorunlar ve neoplastik potansiyel taşımaları (teratoma) nedeniyle kullanımlarına kısıtlamalar getirilmiştir (103).

2.13.1. Embryolojik Kök hücreler

Blastosistin iç tabakasındaki hücrelerden köken alan embriyonik kök hücreler, uygun koşullar sağlandığında uzun süre farklılaşmadan çoğalabilme ve uyarıldıklarında ise organizmadaki tüm hücre tiplerine özelleşebilme yeteneğine sahiptirler. Embriyonik kök hücreler totipotent hücrelerdir (99, 101).

Hücrelerin yaşam süreleri ile yakın ilişki gösteren telomeraz aktivitesi, embriyonik kök hücrelerde belirgin bir biçimde yüksektir. Telomeraz, hücre bölünmesi sonucunda kısa sıralı DNA zincirlerinde meydana gelen oksidatif DNA hasarı ile oluşan telomer kısaltmalarını engelleyen enzimdir. Yüksek telomeraz aktivitesine sahip olan embriyonik kök hücreler ektoderm, mezoderm ve endoderm kaynaklı hücrelere farklılaşabilme yeteneğindedir. Embriyonik kök hücrelerin bu özelliği olası teratom oluşturma potansiyelleri nedeniyle klinik çalışmalara dezavantaj olarak yansımaktadır. Bir başka dezavantaj ise allojenik bağlamda kullanılmaları nedeni ile olası greft reddidir. Dolayısıyla embriyonik kök hücrelerin kullanımı ve çalışmaları, ciddi etik sorunlar nedeni ile ülkemizde de birçok ülkede olduğu gibi kısıtlanmış ya da bazı kurallara bağlanmıştır. Bu sebepten ötürü embriyonik kök hücrelere alternatif olarak erişkin kök hücre kaynakları sunulmuştur (99).

2.13.2. Erişkin (somatik) kök hücre

Yaşayan organizmada bir doku ya da organda bulunan, pekçok spesifik hücre tipine farklılaşabilen özelleşmemiş hücrelerdir. Bu hücrelerin başlıca rolleri bulundukları dokuyu tamir ve idame etmektir. Erişkin kök hücrelerin beyin, kemik iliği, periferik kan, iskelet kası, diş, deri, kalp, karaciğer, over epiteli gibi birçok doku ve organda ‘kök hücre nişi’ adı verilen anatomik bir mikroçevrede bulundukları düşünülmektedir (104, 105).

2.13.2.1. Hematopoetik Kök Hücreler

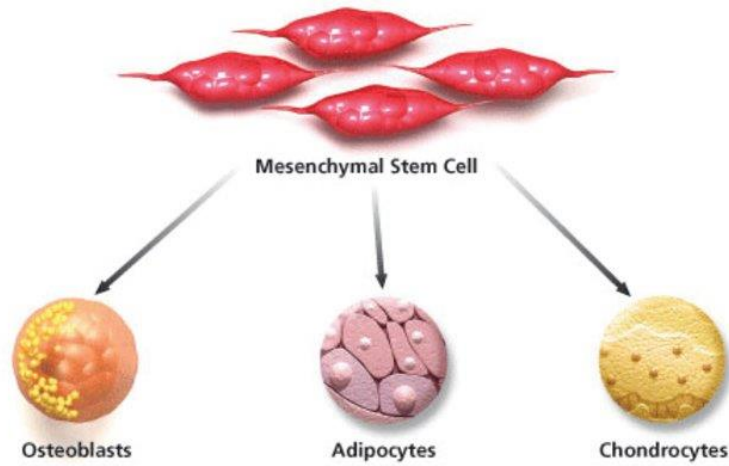
Hematopoezis; kan kök hücrelerinin üretimi, korunması, çoğalması ve periferik kan hücrelerine başkalaşmasıdır. Hematopoetik kök hücreler embriyo gelişimi sırasında mezodermden kaynak almakta ve embriyo içindeki kemik iliği ve karaciğer gibi özel hematopoetik alanlarda depolanmaktadır. Kemik iliği kök hücreleri multipotent olmaları sebebiyle birçok hücre tipine başkalaşabildiği için beklendiğinden çok daha esnek ve çok yönlü olabilmektedir (106).

Hematopoetik organlardan elde edilen kök hücrelerin, hematopoetik hücrelerden farklı olarak kemik, kırkıdak, nöral hücreler, pnömositler, kas, deri, endotel, epitel hücreleri ve hepatositler gibi hücreleri oluşturma kapasiteleri vardır. HKH'ler den başka,

hematopoetik hücreleri oluşturan dokularda birkaç çeşit daha progenitor/kök hücre tipi tanımlanmıştır.

2.13.2.2. Mezankimal Kök Hücreler (MKH)

MKH'ler doğum sonrasında kemik iliğinin hematopoetik olmayan stromasında bulunur (107). MSC'ler kemik iliği, periost, trabeküler kemik, adipoz doku, sinovium, iskelet kasları, diş pulpası ve periodonsiyumdan izole edilmiştir (108, 109). Bu hücreler kemik, yağ, kıkırdak ve kas dokuları gibi konnektif doku hücrelerine dönüşebilmektedir ve bu durum 'kök hücre plastisitesi' olarak tanımlanmaktadır (108, 110).



Resim 24. Mezenkimal Kök Hücrelerin dönüşebildiği diğer hücreler

Klinik uygulamalarda mezenkimal kök hücrelerin en önemli avantajı bu hücrelerin immünojenitesinin düşük olması ve immünosupresif olmalarıdır. Bu özelliklerinden dolayı tedavi amacıyla kullanıldıkları zaman herhangi bir doku reddi reaksiyonuyla karşılaşmazlar (7).

Mezenkimal kök hücrelerin organizmadaki dokularda sınırlı ve az sayıda bulunması nedeniyle bu hücrelerin haftalar boyunca pasajlanarak in vitro kültür ortamında çoğaltılmaları gerekmektedir. Klinik kullanım açısından en büyük dezavantaj olarak gösterilen bu durum ciddi bir teknoloji, alt yapı ve tecrübe gerektirmektedir. Ayrıca bu durum maliyetinin yüksek olmasına neden olmaktadır. (111, 112)

Kök hücrelerin izolasyonu için kemik iliği elverişli bir kaynak olmasına rağmen lokal anestezi altında sınırlı miktarda hücre elde edilmesi nedeniyle genel anestezi altında

işlem yapılması gerekliliği doğmaktadır. Ayrıca yapılan işlemin invaziv olması donör sahada morbidite riskini arttırmaktadır (113). Bu sebepten dolayı rejeneratif tıptaki klinik uygulamalarda çekincelere yol açmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar lokal anestezi altında kolay elde edilebilir, düşük maliyetli, morbidite riski minimum ve daha az invaziv olan kök hücre kaynaklarına yönelmektedir. Özellikle oral bölgeden elde edilebilecek kök hücre kaynakları ön plana çıkmaktadır (111).

Embriyonik dönemde diş tabakasının gelişimi ektodermden kaynaklanmaktadır. Ektodermal yapı diş germelerini oluştururken, nöral kret hücreleri dental papil ve dental foliküle farklılaşmaktadır. Bu nedenle dental dokular ektodermal kaynaklı nöral kret hücrelerini de kapsayan mezenkimal bileşenler içermektedir. Diş gelişimi evresinde pek çok tipteki kök hücre ve progenitör hücre rol almaktadır. Bunlar dental epiteliyal kök hücreler (EPH), dental pulpa ile ilişkili olan dental pulpa kök hücreleri (DP-MKH), süt diş pulpası kök hücreleri (SD-MKH), apikal papilladan elde edilen kök hücreler (AP-KH)) ve periodonsiyum ile ilişkili olan periodontal ligament kök hücreleri (PDL-KH)) ve dental folikül progenitör hücreleridir. (114, 115)

2.13.2.3. Süt Dişi Pulpası Kök Hücreleri (SDP-KH)

Süt dişlerinin damarsal yönden zengin olan pulpasından izole edilen kök hücreler "süt diş pulpası kök hücreleri (SDP-KH)" olarak adlandırılır.

Son yapılan çalışmalarda özellikle süt keser dişlerin pulpalarında bol miktarda MKH bulunduğu rapor edilmiştir (111, 116).

2.13.2.4. Dental Folikül Kaynaklı Kök Hücreler (DF-KH)

Dental folikül, diş germini çevreleyen mezenşimal bir dokudur. Diş gelişimi boyunca kök formasyonu, periodontal dokular (sement, periodonal ligament, alveoler kemik) dental folikül progenitör hücrelerince oluşturulur (117).

Dental dokular ile kemik iliğinden elde edilen MKH'lerin in vitro koşullarda yapılan analizlerine göre, dental kökenli hücrelerin çoğalma kapasitelerinin kemik iliğinden izole edilen hücrelere oranla anlamlı derecede üstün oldukları Tamaki ve arkadaşları

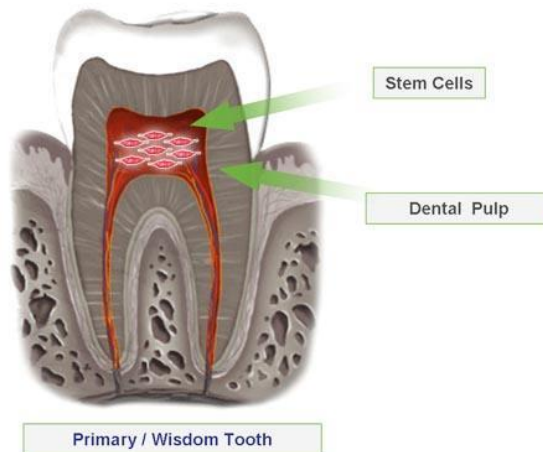
tarafından rapor edilmiştir. Aynı çalışmada dental dokular üzerinde yapılan değerlendirmeye göre, çoğalma kapasitelerinin sırasıyla dental folikül, apikal papil, periodontal ligament ve dental pulpa hücreleri şeklinde olduğu bildirilmiştir (111, 118)

Periodontal ligament, dental folikül ve nöral krest hücrelerinden köken alan özelleşmiş bir bağ dokudur. PDL'den elde edilen mezenşimal kök hücrelerin, kemik iliği stroma ve pulpa kaynaklı kök hücelere benzer şekilde multipotent hücreler olduğu bilinmektedir. Bu hücrelerin özellikle kemik rejenerasyonunda otojen kaynak olarak kullanılabilecekleri belirtilmektedir (111, 119).

Yapılan çalışmalarda, periodontal ligament dokusundan izole edilen kök hücrelerin in vitro koşullar altında zayıf osteojenik potansiyele sahip olmalarına karşın periodontal rejenerasyon kapasitelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (111, 120).

2.13.2.4. Daimi Pulpa Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler (DP-MKH)

DP-MKH doku mühendisliği için potansiyel faydası olması nedeniyle yaygın olarak araştırmalarda kullanılmaktadır. DP-MKH in vitro ve in vivo çalışmalarda farklı hücelere dönüşebildiği gösterilmiştir (7).



Resim 25. Diş Pulpası içerisindeki kök hücre kaynaklarının şematizasyonu

Diş pulpası son zamanlarda üzerinde durulan ve çeşitli kök hücre araştırmalarında kullanılan önemli bir kök hücre kaynağıdır. Diş pulpası kök hücrelerinin elde edilmesinin oldukça kolay olması ve etik bir sorun taşımaması, elde edilen kök hücre ekstraksiyonunun yüksek etkinlik göstermesi, yüksek farklılaşma potansiyeline sahip

olması, biyomateryallerle birlikte gerçekleştirilen uygulamalarda dokuların yeniden yapılandırılması için etkin şekilde kullanımlarının mümkün olması, yaşam sürelerinin uzun olması ve güvenli olarak dondurularak saklanabilmelerinin (kriyoprezervasyonlarının) mümkün olması gibi özellikleri, bu hücrelerin tedavi amaçlı uygulamalar açısından gerekli tüm nitelikleri taşımasını sağlamıştır (115, 121).

2.13.2.4.1. Dental Pulpa Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerin Modern implant Diş Hekimliğinde ve Kemik Ogmentasyonları ile Birlikte Kullanılması

Dental pulpa kaynaklı kök hücrelerin polimer iskeletlerle birlikte odontoblastlara, sementoblastlara ve enamel organına farklılaşabilmesinin ratlar da gösterilmesinin yanında, kemik iliği kök hcreleri gibi çeşitli kemik markerlerini eksprese etmesiyle benzer şekilde yüksek proliferasyon kapasitesi, çoğu hücreye dönüşebilme kapasitesi ve kendi kendine yenilenebilme ve çoğu farklı dokuya dönüşebildiği gösterilmiştir (122).

2000 yılında Gronthos ve ark. tarafından tanımlanan yetişkin pulpa kaynaklı kök hücrelerin odontoblastlarla çevrili mineralize tübüler matriks ve kan damarlarıyla karakterize dentin-pulpa kompleksine farklılaşabildiği gösterilmiştir (122) (101).

Dental Pulpa kaynaklı kök hücrelerin HA-TCP iskeleler ile birlikte yüklendiğinde odontoblastik aktivite yerine kemik iliği stromal hücreleri gibi osteoblastik diferansiyasyon gösterdiği kanıtlanmıştır. 2005 yılında Laino ve Papaccio, in vivo çalışmalarda kemik dokusuna dönüştüğünü göstermişlerdir. Yapılan diğeri in vivo çalışmalarda da dental pulpa kaynaklı kök hücrelerin osteoblastlara dönüşerek lameller kemiğin remodelasyonunu sağladığı gösterilmiştir (123).

Kemik doku parçalarına dönüşme oranı ve etkisi nedeniyle dental pulpa kaynaklı kök hücrelerin kemik dokusuna dönüşmesinin ve kalitesinin kemik iliği hücrelerine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (123).

Dental pulpa kaynaklı kök hücreler birçok kök hücrenin ostoblastlara farklılaşmadaki zorluğu, dental pulpa kaynaklarının iskele biyomateryallerle iyi uyumu, yetişkin kemik dokularından kaynaklanan yeni vasküler yapıları arttırması sebebiyle tercih edilir kök hücre kaynağı olmuştur (123, 124).

Bu hücreler, kemik formasyonuna dönüşme sürecinde BMP-2 ve VEGF büyüme faktörlerinin sekresyonunu arttırırken vaskülarizasyonu sağlayacak endositlerin ve osteoblastların bölgede konsatransyonların yükselmesine de neden olurlar. Böylece kemik formasyonu oluşurken aynı zamanda bölgede angiogezisi de arttırmaktadırlar (41).

Dental pulpa kaynaklı kök hücreler yetişkin doku rejenerasyonunda kullanılmak üzere başarılı şekilde doku bankalarında kolayca ve uzun süre saklanabilmektedir (41). Dental pulpa kaynaklı kök hücrelerin soğukta saklandıktan sonra dokuda retansiyon gösterebilmesi Zhang tarafından literatürde gösterilmiştir. Laino ve ark, soğukta saklanarak korunan dental pulpa kaynaklı kök hücrelerin 2 yıllık period sonrasında dahi osteoblastlara dönüşebildiğini gösterilmiştir (125).

Son zamanlarda dental pulpa kaynaklı kök hücre emdirilmiş pöröz yüzeylerde vasküler endotelial faktör ve spesifik kemik proteinleri gibi kayda değer osteojenik değişim gösterdiği gösterilmiştir (46, 47).

Dental Pulpa Kaynaklı kök hücrelerin kolay bir cerrahi yöntem ile elde edilmelerinden sonra, cerrahi olarak açılan anatomik sahada düşük morbidite, yüksek diferansiyasyon kapasitesi ve doku mühendisliğinde kullanılan diğer biyomateryaller ile uyumluluğu çok iyi şekilde gösterilmiştir (123). Dental pulpa kaynaklı kök hücrelerin kullanımı, örgü kemiğin üretimine katkıda bulunarak implant yükleme zamanını hızlanmaktadır (39, 46).

Çalışmamızın amacı, atrofik çenelerde kemiğin vertikal yükseltilmesi için kemik grefti ve dental pulpa kaynaklı kök hücre uygulaması ile eş zamanlı dental implant yerleştirilmesinin osteointegrasyon ve yeni oluşan kemik yüksekliği üzerine etkilerinin koyun modelinde histolojik ve histomorfometrik olarak belirlenmesidir.

3. MATERYAL VE METOT

Çalışma protokolümüz, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 09.12.2015 tarihli, 15/153 no'lu kararıyla kabul edilmiştir. Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Destekleme Birimi tarafından TDH-2016-6456 no'lu proje ile desteklenmiştir.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tarımsal Araştırma Merkezi'nde (ERÜTAM) veteriner hekim kontrolünde yetiştirilen, 2-3 yaş arası, 50-75 kg ağırlığında 6 adet sağlıklı dişi koyun üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hayvanlar deney süresince ERUTAM'da doğal yaşam ortamlarında barındırılmış, ancak diğer hayvanlardan izole edilmiştir. Hayvanların deney süresince içme suyu ve besin maddelerine sınırsız ulaşimleri sağlanmıştır. Genel durumları cerrahi işlemler sonrasında ağrı ve kas-iskelet yaralanmaları açısından günde 3 kez izlenmiştir.

3.2. İnsan Diş Pulpa Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre Kültürü

Diş Pulpa Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler (DP-MKH) Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi'nden elde edildi. Dondurulmuş halde alınan DP-MKH'ler 15 ml'lik falkon tüp içerisinde Alfa MEM (Minimum Essential Media Alpha) (Biological Industries, Kibbutz Beit Haemek, İsrail) besiyerinde çözündürüldü. Tüp 350 G 'de 5 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonunda hücreler üzerindeki süpernatant uzaklaştırıldı. Elde edilen hücre süspansiyonu 300 cm²'lik kültür kaplarına ekildi. DP-MKH'ler için %10 fetal sığır serumu (FBS) içeren Alfa MEM, 50 µM L-askorbik asit (Sigma Aldrich, Almanya), %1 penisilin-streptomisin solüsyonu ve %1 glutamin (Biological Industries, Kibbutz Beit Haemek, İsrail) içeren kültür ortamı hazırlandı. Hücreler 37°C'de ve %5 CO₂ ortamında inkübe edildiler. Haftada iki defa besiyeri değiştirilerek idamesi sağlandı. DP-MKH'ler kültür kabına yapışma özelliğine göre izole edildiler. %70-80

hücre yoğunluğuna ulaşıldığında hücre kültürünün %0,025 tripsin-EDTA (Biological Industries, Kibbutz Beit Haemek, İsrail) ile deataçmanı sağlandı. Hücreler DPBS (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline) (Biological Industries, Kibbutz Beit Haemek, İsrail) ile yıkandıktan sonra pasajlama işlemi gerçekleştirilerek 1:4 oranında alt kültürle geçildi. Bu çalışmada 3. Pasaj sonundaki DP-MKH'ler kullanıldı.

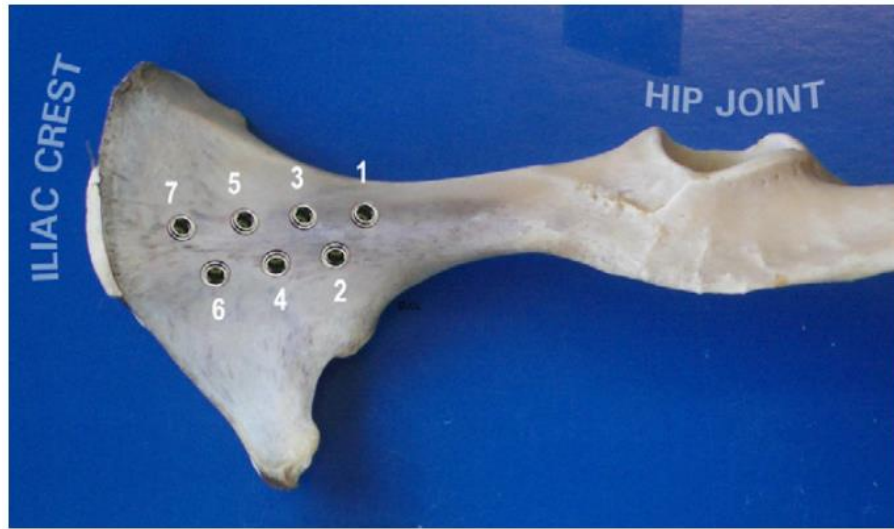
3.3. İnsan Diş Pulpa Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre'lerin Akım Sitometri Analizi

Farklılaştırılmamış DP-MKH'lerin fenotipik özelliklerini göstermek için akım sitometrik analizi gerçekleştirildi. 3. pasaj sonu hücreler toplandı ve santrifüj edildi. Ardından 1×10^6 hücre /mL olacak şekilde DPBS ile tekrar süspanse edildi. DP-MKH'lerin immunfenotiplendirilmesi için CD 11 b, CD45, CD34, CD19, HLA-DR'yi içeren kokteyl, CD105, CD44, CD73, CD90 ((BD Stem Flow hMSC kit, BD Biosciences) kullanıldı. Akım sitometri, Navios (BeckmanCoulter, USA) cihazında gerçekleştirildi. Veriler KALUZA software (BeckmanCoulter, USA) kullanılarak değerlendirildi. 50%'den fazla boyanma pozitif olarak değerlendirildi.

3.4. Cerrahi İşlem

Cerrahi işlemlerden 18-24 saat önce, hayvanların yiyecek ve içecek alımları kesilerek genel anesteziye hazırlandı. Tüm cerrahi işlemler, Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi.

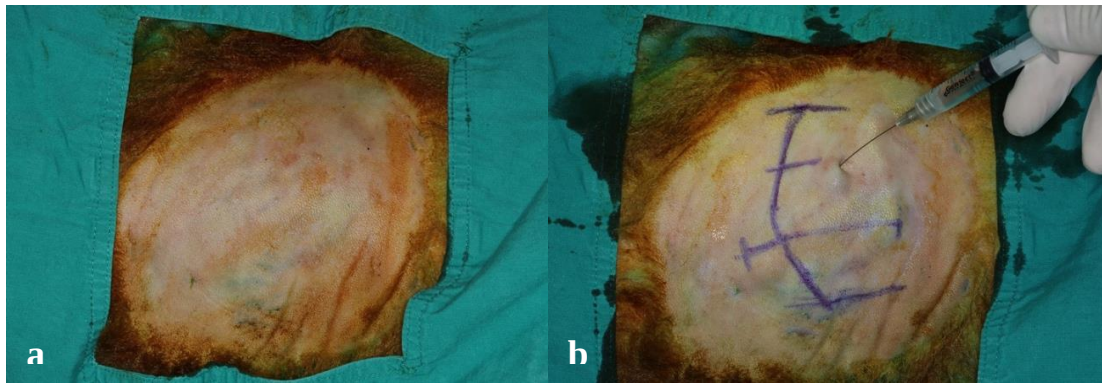
Langhoff ve ark.'nın 2008 yılında yaptıkları çalışmaları referans alınarak, dental implantların koyun modelde iliak kret tepesinden posterior ve anterior iliak spina arası sütuna yukarıdan aşağıya doğru yerleştirilmesi planlandı (126) (Resim 12).



Resim 26. Koyun iliak kemiğine dorso – ventral olarak implantların yerleştirilmesi

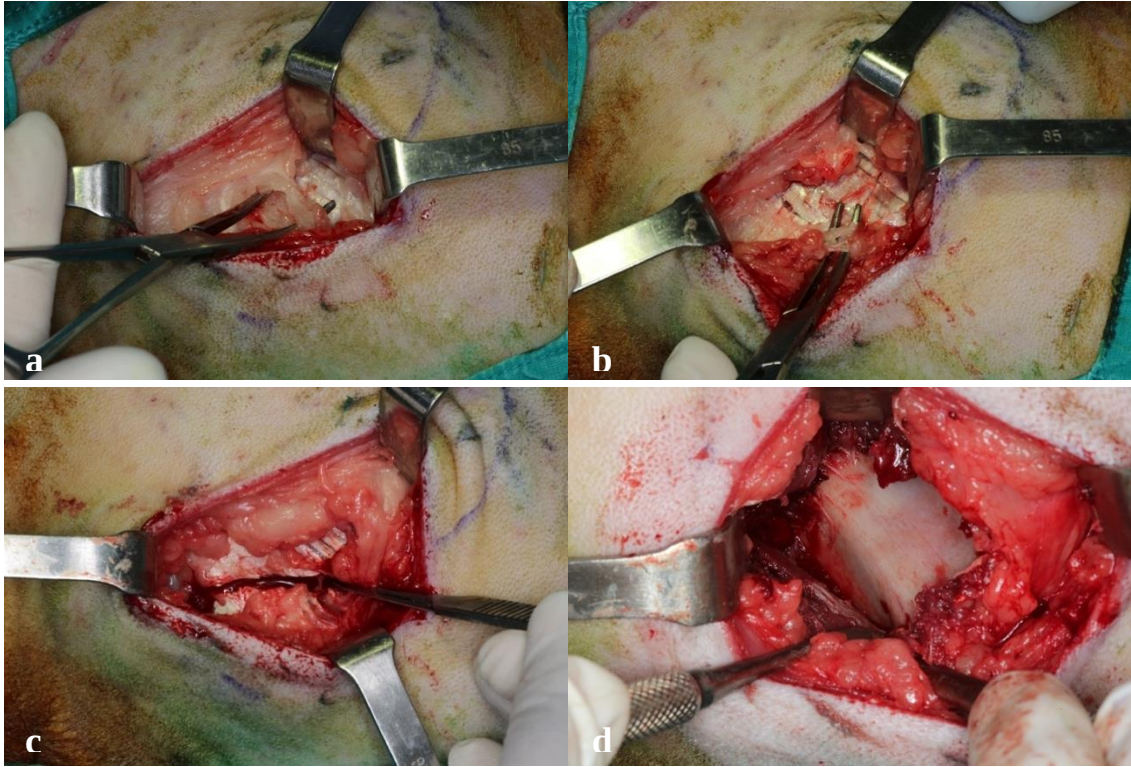
Deney hayvanlarına genel anestezi öncesi premedikasyon olarak Ksilazin (Alfazyne, Alfasan International B.V, Woerden, Hollanda) 0,5 ml/kg intramusküler (IM) olarak verildi. Daha sonra, 22 mg/kg dozda Ketamin (Ketalar, Pfizer Ltd., Kırklaraeli,Türkiye) uygulandıktan sonraambu ile hava desteği ve Sevofluran (Sevorane Likid %100, Aesica Wueenborough Ltd., Queenborough, İngiltere) ile idame anestezi sağlandı. Anestezi derinliği klinik olarak solunum sayısı ve palpebral reflekslerin gözlemi yapılarak değerlendirildi.

Cerrahi yapılacak iliak kemik bölgeleri bilateral olarak traş edildikten sonra operasyon sahası povidon iyot ile temizlendi. Steril örtüler operasyon sahasını açıkta bırakacak şekilde örtüldü. Anterior ve posterior iliak kret bölgesi cilt kalemi çizildi ve lokal anestezi yapıldı. Anterior 1/3 kısımda kalan horizontal çizgi 10 cm boyutlarında belirlenerek 15 numaralı bisturi ile cilt insizyonu yapıldı (Resim 13).



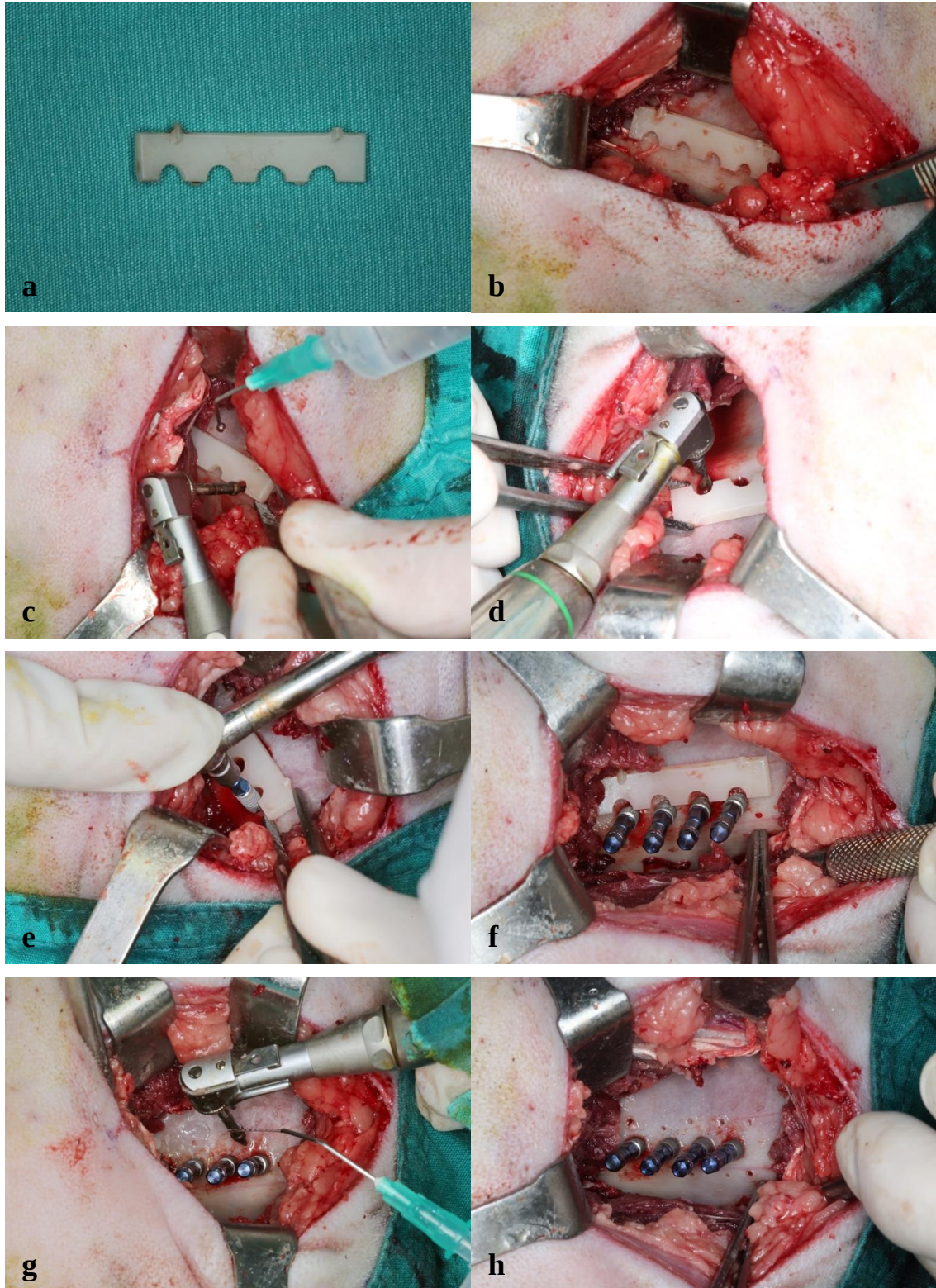
Resim 27. a.Cerrahi gerçekleştirilecek bölgenin traş edilmesi ve cerrahi prosedür öncesi temizlenmesi b. İnsizyon hattının cilt kalemleri ile belirlendikten sonra lokal anestezi uygulanması

Cilt altı fasya ve dokular künt diseksiyonla açıldıktan sonra ilak kret palpe edilerek yeri belirlendi ve daha sonra bölgeye tutunan kasa oblik bir insizyon yapılarak diseksiyonlarla iliak krete ulaşıldı. Periost elevatörü ile iliak kemik üzerinden periost ve kas dokuları implant yerleştirilmesine izin verecek şekilde diseke edildi (Resim 28).



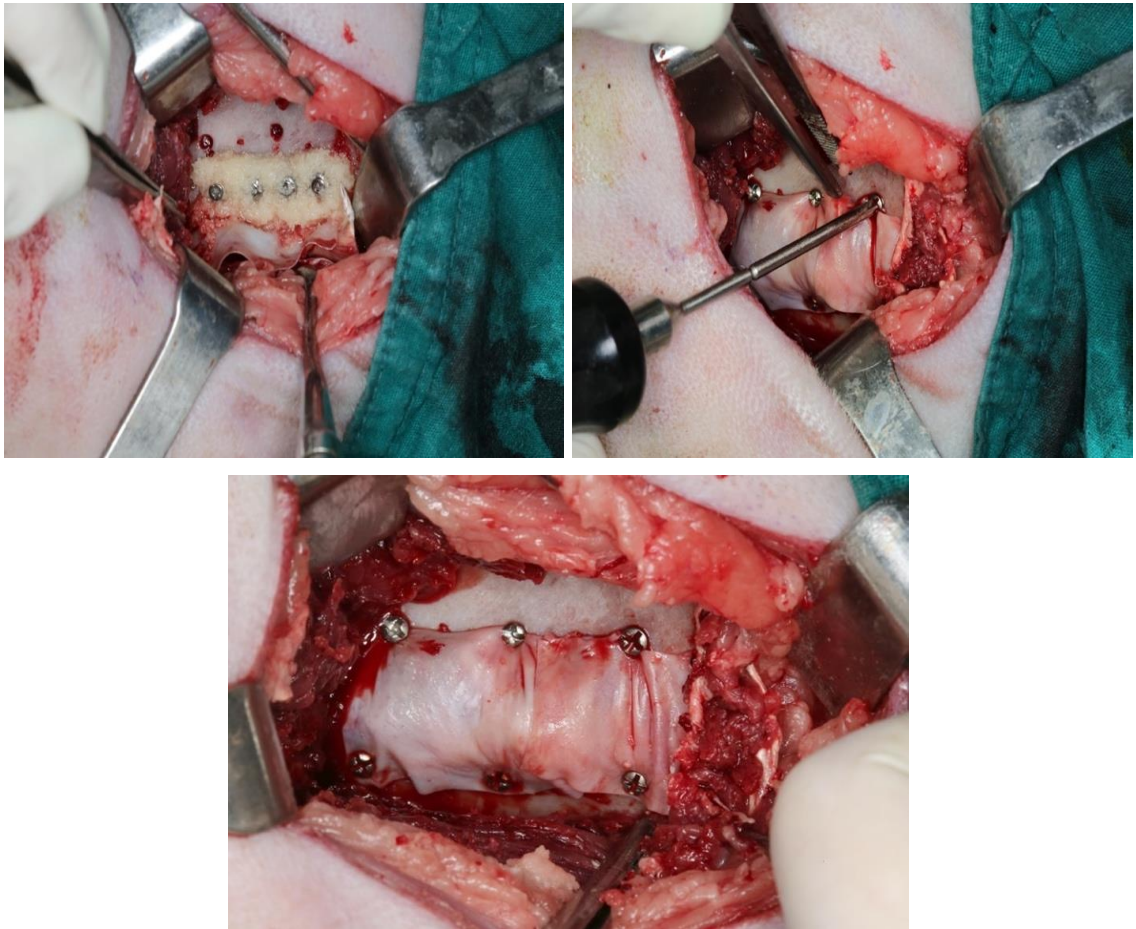
Resim 28. a.- b. İnsizyon yapıldıktan sonra cilt altı yağ dokunun künt diseksiyon ile geçilmesi, c. Kas ataşmanın bistüri ile insizyonu, d. İliak kemiğin ortaya çıkarılması

Çalışmamızda SLA yüzey (kumlanmış ve asitlenmiş yüzey), 3.7 x 10 mm boyutlarında 48 adet implant (Bilimplant, Proimtech, İstanbul, Türkiye) kullanıldı. 6 adet koyunda, bilateral olarak her bir iliak kemiğe daha önceden Cad/Cam cihazı (YenaDent, Yena Makine, İstanbul, Türkiye) ile üretilen cerrahi rehber akrilik blok (Alliance Disc, Turkuaz Dental, İzmir, Türkiye) yardımıyla 4'er adet implant, 3 mm'lik boyun kısımları dışarıda kalacak şekilde ve iki implant arasında 3 mm mesafe bırakılarak yerleştirildi (Resim 15 -a). Tüm implant yuvaları 40 Ncm-800 devir/dakika hız ile Fizyo-dispensır (NSK, Nakanishi INC., Japonya) kullanılarak açıldı ve 35 Ncm-40 devir/dakika hız ile yerleştirildi. İmplantların yerleştirilmesinin ardından membran ile örtülecek alan içine işaret frezi ile dekortikasyon delikleri açıldı (Resim 29 a. – h.)

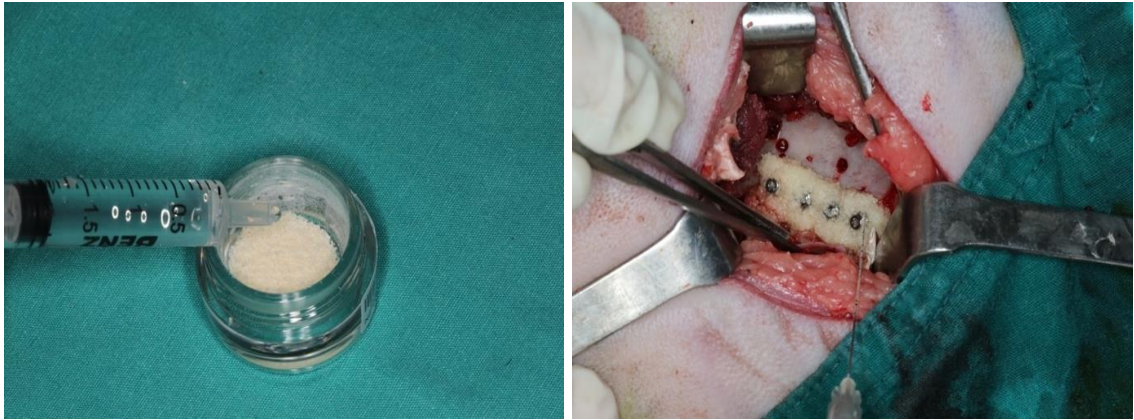


Resim 29. a. Önceden dizyn edilmiş rehber plak, b.rehber plağın kemik ile uyumunun kontrol edilmesi, c.-d.-e.-f. İmplantların kemik içine yerleştirilmesi, g.-h. Dekortikasyon yapılması

Toplam 48 adet implant üç gruba ayrıldı. Grup 1 (Kontrol, n=16)'de implantların çevresine herhangi bir materyal yerleştirilmedi, Grup 2 (Graft, n=16)'de sığır kaynaklı greft (Tutabone, Tutogen Medical, Neunkirchen, Almanya) ve Grup 3 (Kök hücre, n=16)'te sığır kaynaklı greft ile birlikte 2×10^6 DP-KKH yerleştirildi. Tüm implantların üzeri 20x30 mm kollajen membranla (Tutagen, Tutogen Medical, Neunkirchen, Almanya) örtülerek, membranın kenarları mini vidalarla kemiğe sabitlendi (Resim 30 – 31). Yara bölgesi kat kat 3x0 poliglikolik asit (Vicryl, Ethicon, Lidingö, İsviçre) sütür ile kapatıldı.



Resim 30. Grup 2 ve Grup 3'te implantların üzerine kemik grefti yerleştirilmesi ve kollagen membranın vidalar ile kemiğe sabitlenmesi



Resim 31. Kök Hücre solüsyonun hem kemik greftleri hem de yereleştirilen implantların etrafına uygulanması

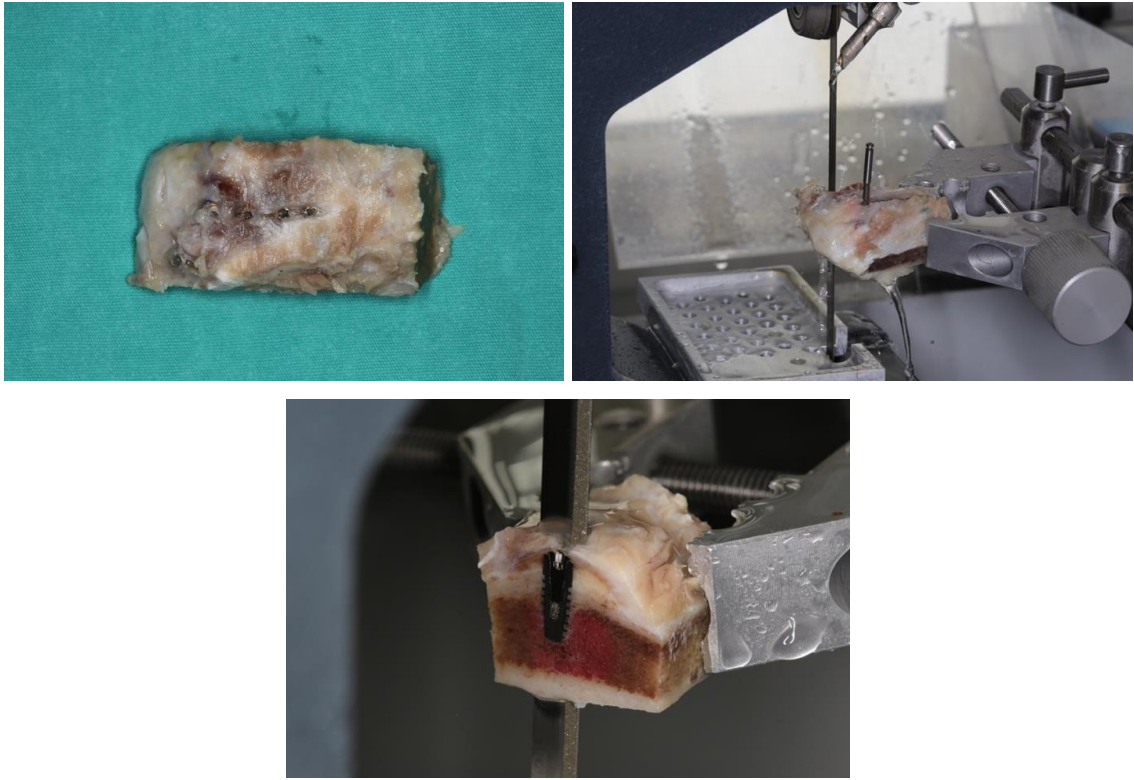
Her deneğe postoperatif ağrı ve enfeksiyon kontrolü için operasyon günü ve takiben 5 gün 0,2 mg/kg içerik Meloksikam (Maxicam, Sanovel İlaç San., İstanbul, Türkiye) ve Benzilpenisilin ve Dihidroestreptomisin (Penstrep, Provet Ltd., Ankara, Türkiye) 1 ml/20 kg tek doz IM olarak uygulandı.

Bir hayvan operasyon sonrası anestezi komplikasyonlarına bağlı olarak operasyon sonrası 24 saat içinde kaybedildi. Denek hayvanları, 3 ve 6. haftalarda sakrifiye edildi. İmplantların bulunduğu iliak kemik bölgesi fizyo dispersör ve fissur frezler ile su soğutması altında rezeke edilerek çıkarıldı. Çıkarılan parçalar %10'luk formaldehit içinde 15 gün saklandı.

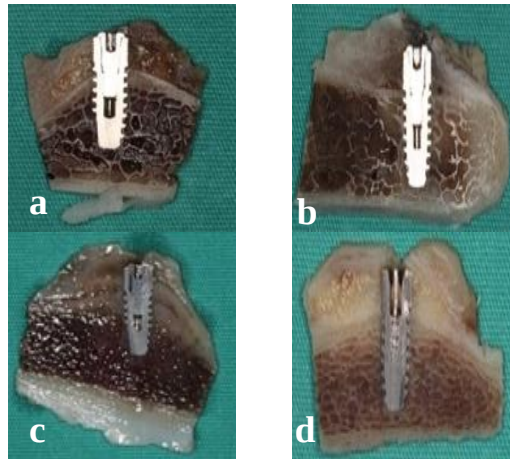
3.5. Histolojik Kesitlerin Hazırlanması

3.5.1. Sert Doku Kesme

Histolojik kesitler sert doku kesme cihazında (Exact Apparatebau, Norderstedt, Germany) makro kesitler haline getirildi ve gruplandı. Daha sonra dokuların dehidratasyonu ve Technovit 7200 (Heraeus Kulzer GmbH & Co., Wehrheim, Germany) ile mikro kesitler öncesi polimerizasyonu sağlandı.



Resim 32. Sert doku kesme cihazı ile sakrefikasyon sonra çıkarılan parçaların makro kesitlere ayrılması



Resim 33. Her gruptan elde edilen birer makro kesit örneği a. 3 haftalık Grup 3 (Kök Hücre), b. 6 haftalık Grup 2 (Graft),c. 6 haftalık Grup 3 (Kök Hücre), d. 3 haftalık Grup 2 (Graft)

50 um kalınlıkta hazırlanan histolojik kesitler, Mason-Trikrom-Goldner üçlü boyaması ve Toluidine Blue ile boyandı.

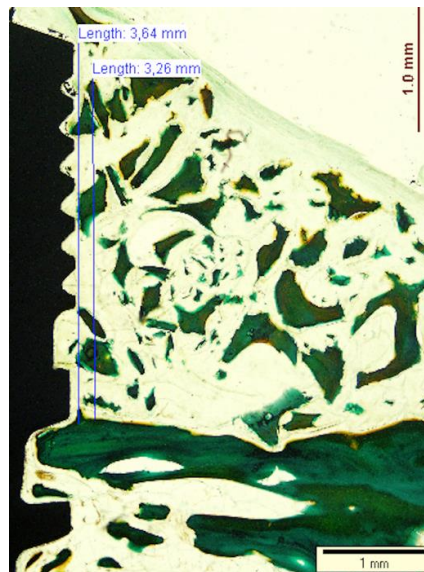
3.6. Histolojik Değerlendirme

Kesitlerin histolojik ve histomorfometrik incelemeleri Olympus (Olympus, Tokyo, Japan) ve Leica (Leica Micro- systems, Heidelberg, Germany) ışık mikroskopları ile Analysis IS(SIS analySIS Auto Software 3.2; Soft Imaging System) software inceleme programı kullanılarak gerçekleştirildi. Erciyes Üniversitesi Histoloji ve Embryoloji Anabilim Dalı'nda elde edilen kesitler üzerinde konakçı kemiğin özellikleri, trabeküler alanlar, ostoid doku, osteonlar, ostoblastik alanlar ve kemik matriksi, yeni oluşan organize kemik alanı, konakçı kemikteki kemik-implant sıkı teması ve greftlenen sahadaki rezidüel kemik grefti varlığı değerlendirildi.

3.7. Histomorfometrik Ölçümler

Histolojik kesit görüntüleri x4 büyütmede fotoğraflandı ve şu ölçümler gerçekleştirildi:

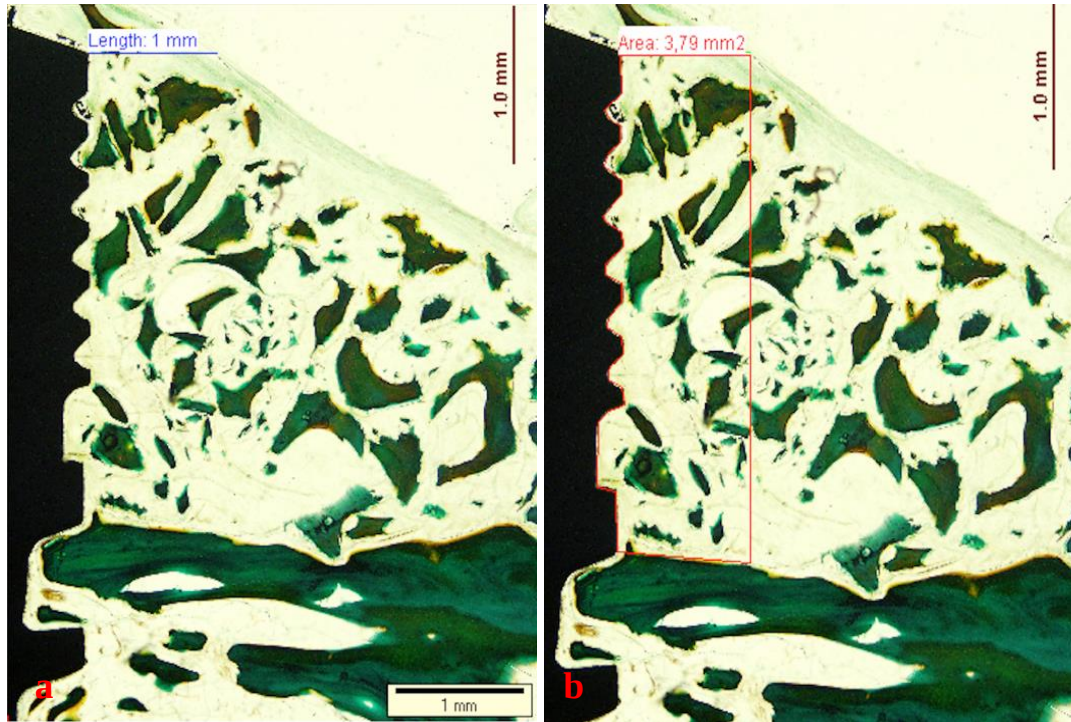
1. Defekt Boyutu: Konakçı kemik ile implant tepe noktası arası vertikal yükseklik (mm),
2. Kazanılan Kemik Yüksekliği: İmplantın açıkta kalan bölgesinin etrafına yerleştirilen greft alanının tepe noktası ile konakçı kemik arası vertikal mesafe (mm),
3. Kazanılan Kemik Yüksekliği Oranı: Kazanılan kemik yüksekliğinin defekt boyutuna oranı (%),



Resim 34. Defekt Boyutu ve Kazanılan Kemik Yüksekliği ölçümlerinin histometrik ölçümleri

4. Defekt Alanı: Konakçı kemik üzerinde kalan bölgede implanta 1 mm mesafe içerisinde kalan alan (mm^2),

5. Kazanılan Kemik Alanı: Konakçı kemik üzerinde kalan bölgede implanta 1 mm mesafe içerisinde seçilmiş alandaki yeni kemik miktarı (mm^2),

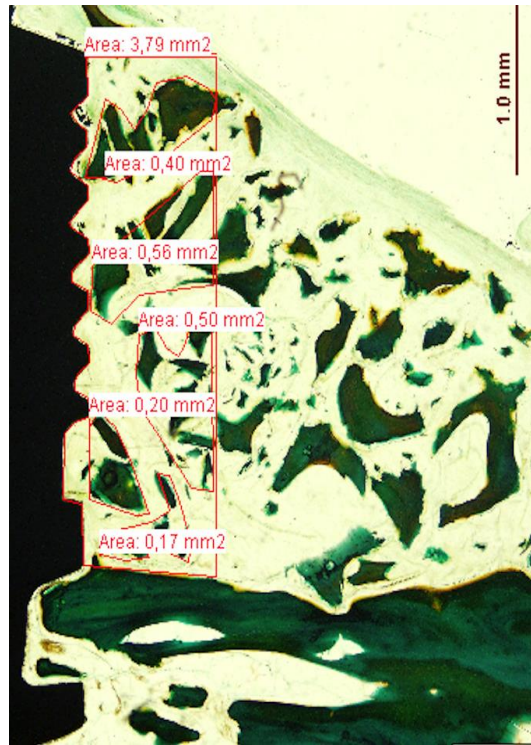


Resim 35. a. İmplantın etrafındaki alan ölçümü için rehber çizgi yerleştirilmesi b. Bu rehber çizgiye göre İmplantın etrafında greftlenen alanın belirlenmesi

6. Kazanılan Kemik Alanı Oranı: Kazanılan yeni kemik alanının defekt alanına oranı (%),

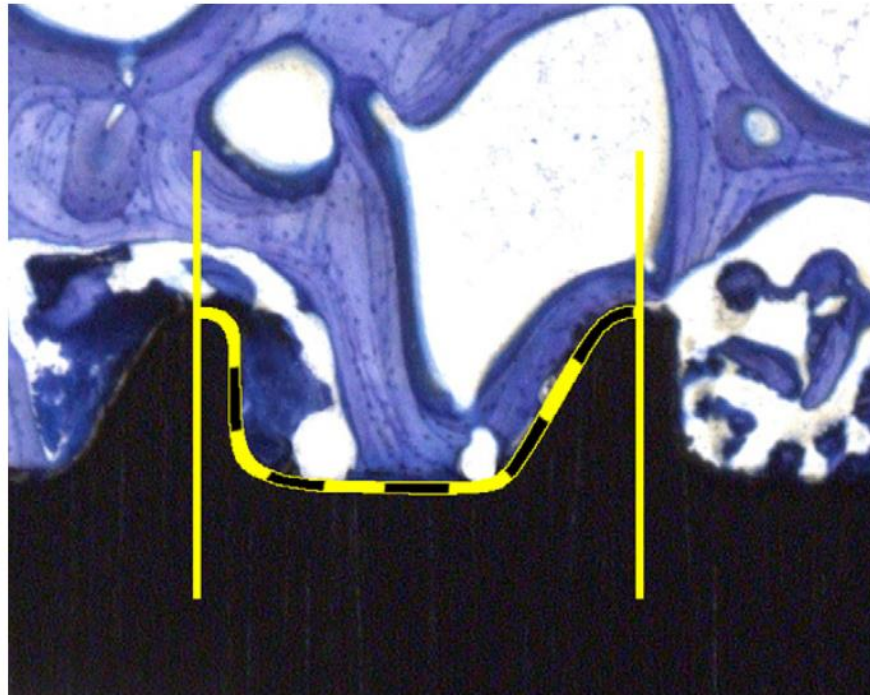
7. Kazanılan Mineralize Kemik Alanı: Konakçı kemik üzerinde defekt alanı içerisinde implanta komşu mineralize kemik alanı ölçümü (mm^2),

8. Kazanılan Mineralize Kemik Alanı Yüzdesi: Kazanılan mineralize alanın defekt alanına oranı (%),

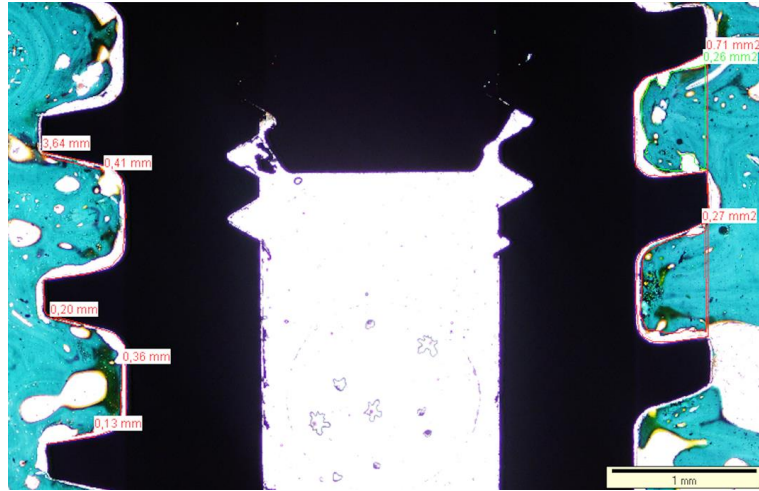


Resim 36. Kazanılan Mineralize Kemik Alanı Ölçülmesi

9. Osteointegrasyon: İmplantın konakçı kemik ile yakın ilişkisi; randomize olarak seçilen implantın ardışık 3 yivi arası 2 bölgenin kemik ile temas mesafesi (mm, mm², %) (126) . (Resim 36–37)



Resim 37. Langhoff ve ark. Osteointegrasyon ölçüm yöntemi (126)



Resim 38. Kesitlerde Osteointegrasyon ölçümlerimiz

3.8. İstatistiksel yöntem

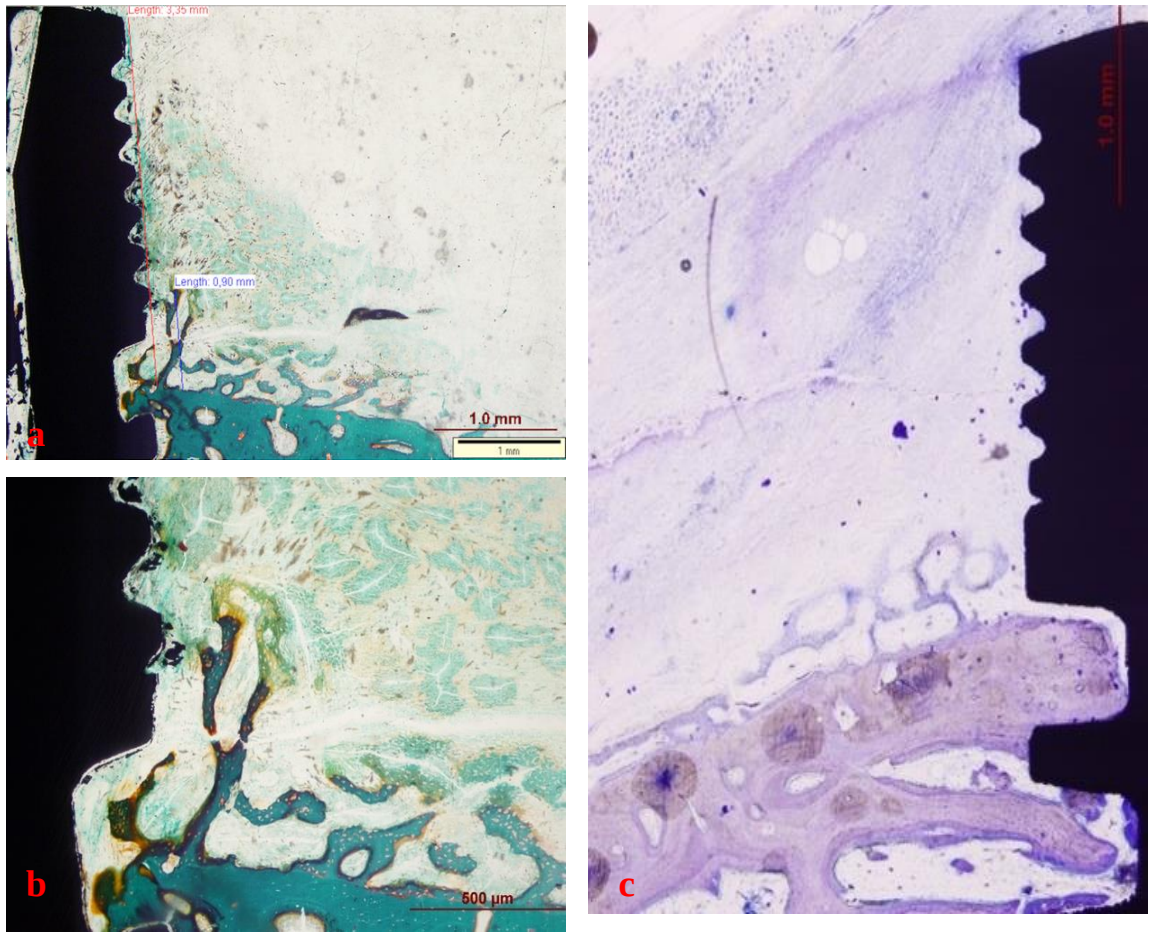
İnceleme ve analizler sonucunda elde edilen veriler, Microsoft Office Excel programı kullanılarak düzenlendi. İstatistiksel analizlerin tümü IBM SPSS (IBM Statistical Package for Social Sciences, Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin normalliğinin değerlendirilmesinde Kolmogorov Simirnov Testi kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük yüksek değerleri kullanılmıştır. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Histoloji

Goldner Trikrom Masson boya Tip 1 kollajen yapıyı yeşil ve tonlarına boyar. Yetişkin kemik doku, yüksek miktarda tip 1 kollajen içerdiği için koyu yeşil ve tonları şeklinde boyandığı görüldü. Osteoid hücrelerin etrafına yerleştiği osteonlar, belirgin yeşil bölgelerin ortasında kalan yuvarlak beyaz şekilde idi. Osteoblastların ise trabeküler kemik yüzeylerinde ve yeni gelişen kemik matriksi içerisinde sarı ve turuncu rengin tonlarına boyandığı izlendi. Kahverengi ve koyu kırmızı alanlar, organizasyonun başladığını ancak henüz osteoid doku ve yeni kemik formasyonunun tam olarak gelişmediğini gösteriyordu.

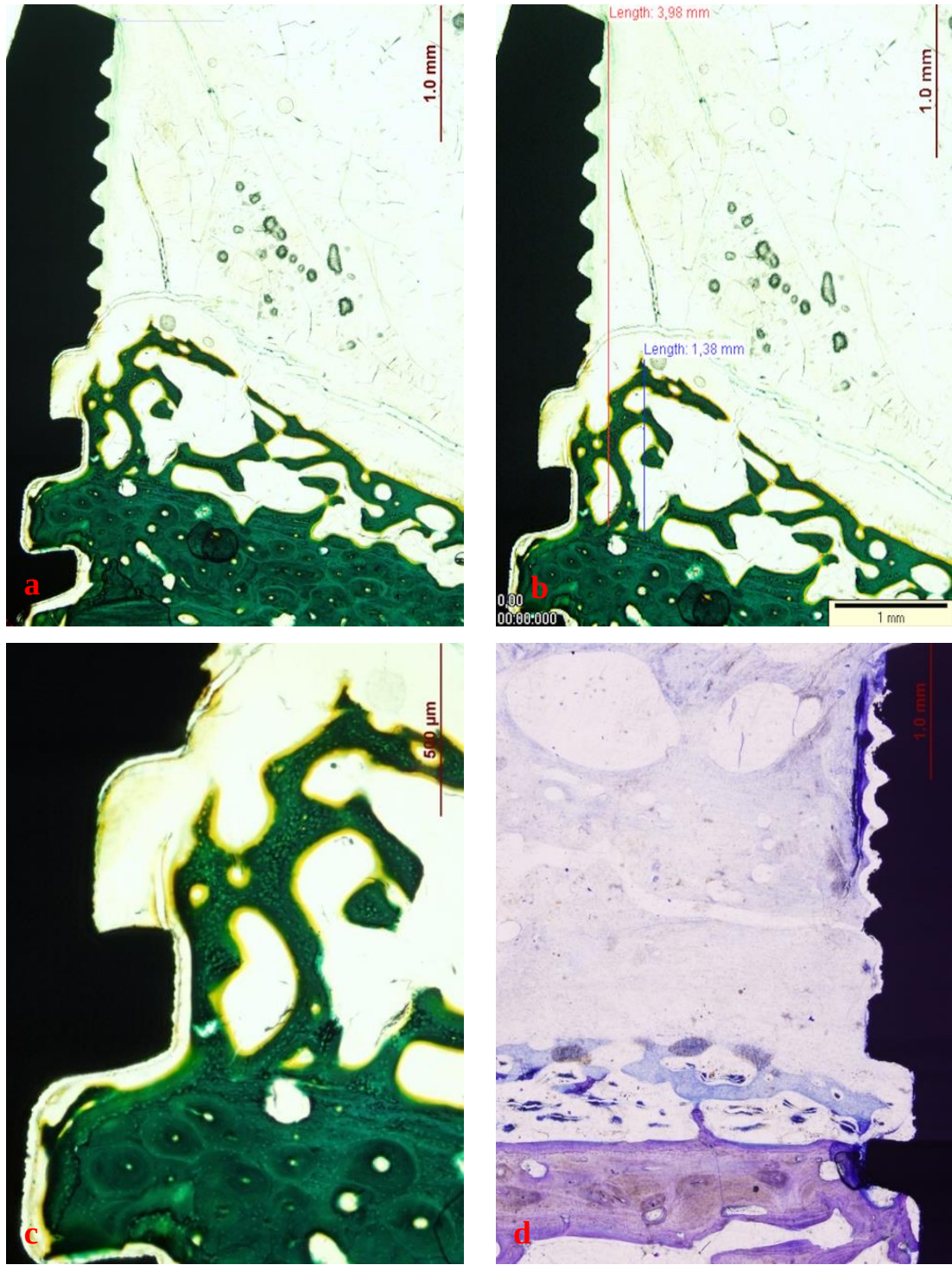
Toluidine Mavisi ile boyamada osteoblastlar daha koyu mavi renkte, osteoid doku ise daha açık mavi tonlarına boyanmıştı.



Resim 39. a. Grup 1 (Kontrol) 3 haftalık model de Goldner Masson Trikrom boyamada (x4 büyütmede) dikey yönde kemik oluşumu, b. Toluidine Mavisi boyamada dikey yönde yeni kemik oluşumu görünümü, c. Grup 1 (Kontrol) 3 hafta da (x10 büyütmede) yeni kemik dokusu oluşumu

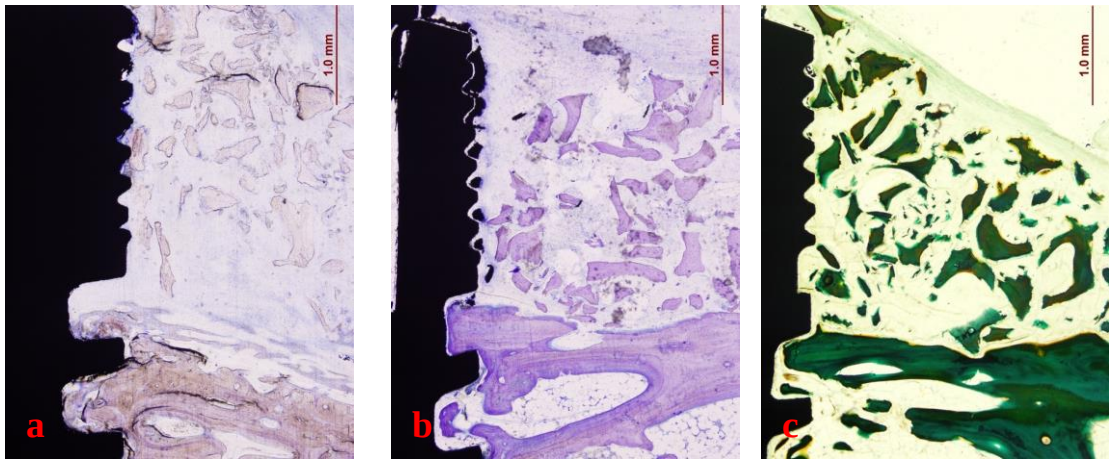
Grup 1 (kontrol)'e ait 3 ve 6 haftalık örneklerde, kollajen membranın altında vertikal olarak implant üzerine doğru yeni kemik formasyonu geliştiği gözlemlendi.

Altıncı hafta örneklerinde bu görünüm daha belirgin bir yapı kazanıyordu. Yani kemik grefti ve kök hücre olmasa dahi bir kısmı açıkta kalacak şekilde yerleştirilen implantların etrafında yeni kemik formasyonu gelişebildiği ve kemik matriksinin implant yüzeyi ile temasının olduğu görüldü.



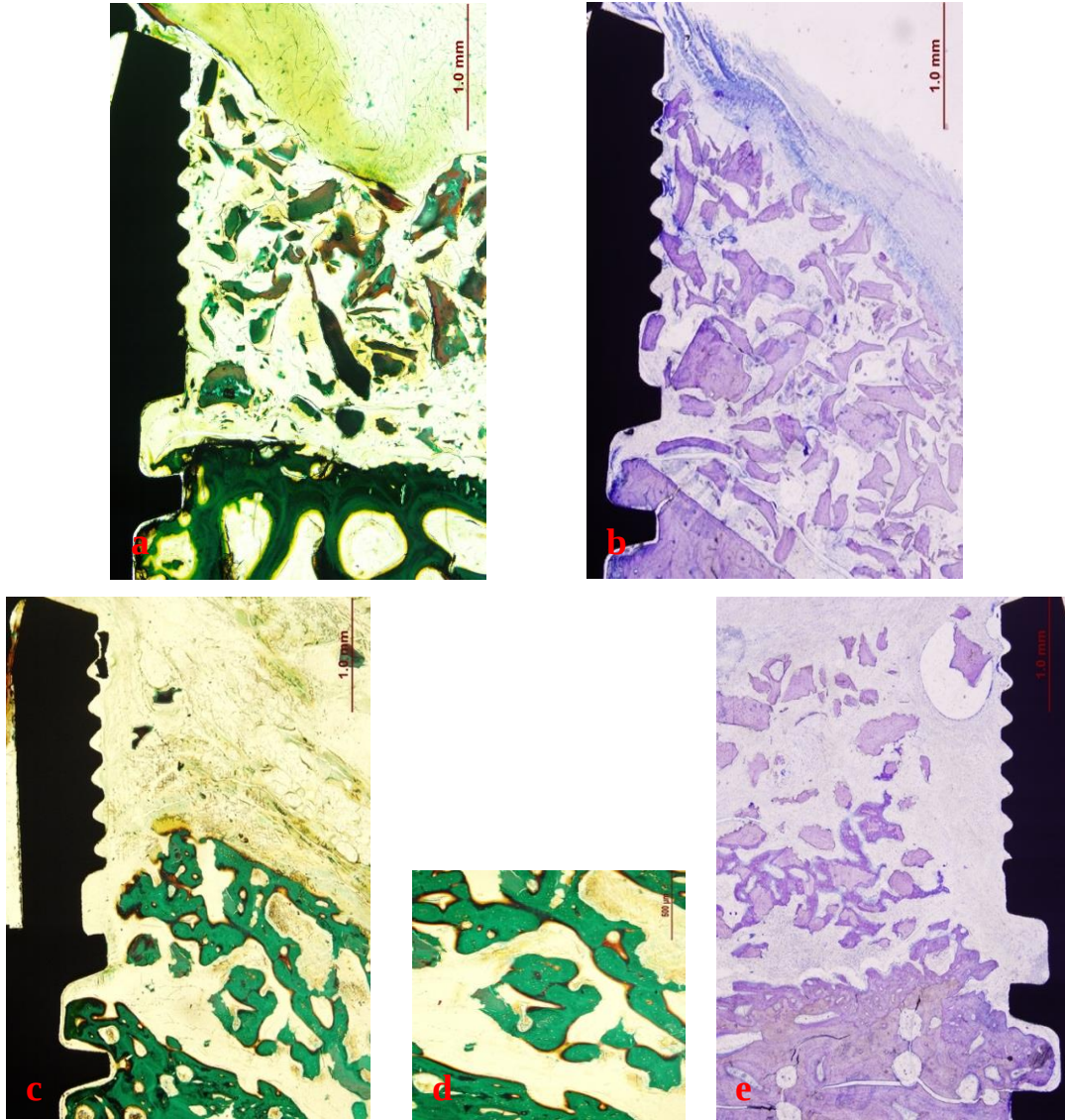
Resim 40. a. 6 haftalık Grup 1 (Kontrol) Goldner Masson Trikrom boyamada (x4 büyütmede) dikey yönde kemik oluşumu, b. Ölçümlerde 1.38 mm'ye kadar ulaşan dikey yönde kemik yüksekliği, c. 6 haftalık Grup 1 (Kontrol) (x10 büyütmede) yeni kemik dokusu oluşumu d. Toluidine Mavisi boyamada dikey yönde yeni kemik oluşumu görünümü

Grup 2 (Graft)'ye ait 3 haftalık kesitlerde kemik greftleri yükseklik olarak varlığını sürdürmüştür ancak organize kemik oluşumu önemli seviyelerde görülmemiştir. 6 haftalık kesitlerde ise kemik grefti materyalleri, osteoklastik aktivite ve osteoblastların etkinliği ile yeşil renge boyansa dahi belirgin bir organizasyon ve birleşme olmadığı görüldü. 6. haftada vertikal olarak kemik greftinin yerinde olduğu ve herhangi bir rezorpsiyon olmadığı görüldü.



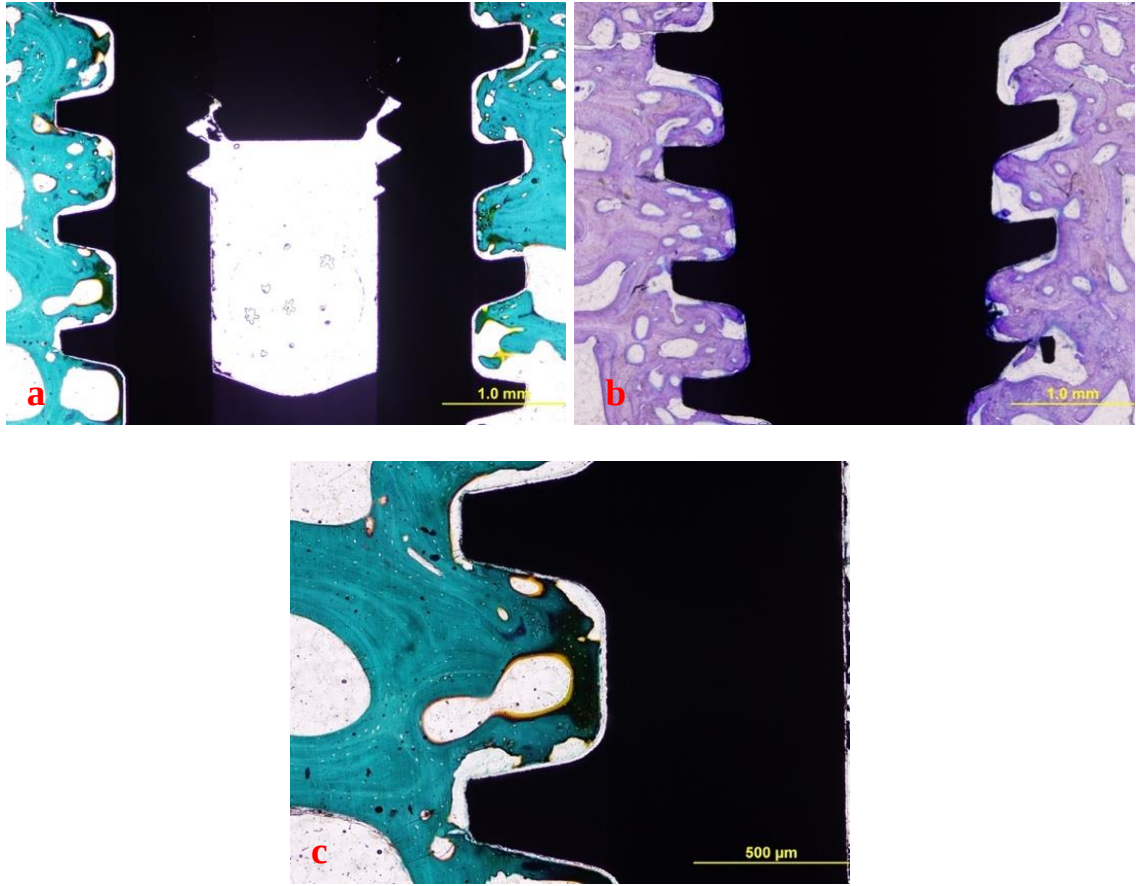
Resim 41. a. 3 haftalık Grup 2 (Graft) Goldner Masson Triokrom boyamada (x4 büyütmede) dikey yönde kemik oluşumu greft materyalleri arasında belirgin bir organizasyon görülmedi, b. Toluidine Mavisi boyamada 6 haftalık Grup 2 (Graft), c. 6 haftalık Grup 2 (Graft) (x4 büyütmede) greft materyallerinin kemik matriks ana proteini olan Tip 1 Kollage'nin yeşil renge boyanması

Grup 3 (Kök hücre)'te ise 3 haftalık kesitler, yeni kemik yüksekliği olarak Grup 2-6 haftalık kesitlere benzer görünümde olsalar da kemik matriksi organizasyonunun aktif olduğu görüldü. Altı haftalık kesitlerde ise yeni kemik organizasyonunun yükseklik olarak Grup 2-6. hafta ve Grup 3-3. haftaya göre daha az miktarda olduğu izlendi. Ancak kesitlerde bu grupta ogmentasyon yüksekliği az olsa da belirgin şekilde konakçı kemiğe benzer yapıda kemik formasyonu geliştiği görülmüştür.



Resim 42. a. 3 haftalık Grup 3 (Kök Hücre) Goldner Masson Trikrom boyamada (x4 büyütmede) dikey yönde kemik oluşumu greft materyalleri arasında organizasyonun aktif olduğu görüldü., b. Toluidine Mavisi boyamada 3 haftalık Grup 3 (Kök Hücre), c. 6 haftalık Grup 3 (Kök Hücre) (x4 büyütmede) greft materyallerinin kemik matriks ana proteini olan Tip 1 Kollage'nin yeşil renge boyanması ve konakçı kemik kadar benzer görünümde olması d. (x10 büyütmede) Konakçı kemik benzeri yeni kemik oluşumu, e. Toluidine Mavisi boyamada 6 haftalık Grup 3 (Kök Hücre)

Kullandığımız implantların yivleri arasında hem 6 haftalık hemde 3 haftalık iyileşme periyodu sonrası yeni kemik gelişimi olduğu gözlemlendi. İmplantların biyoyumluluğu kesitlerde hem Goldner boyamada hem de Toluidine Mavisi boyamada gösterildi.



Resim 43. a.- b. İmplantların yivleri arasında kemik – implant teması görünümü (x4 büyütme) c. (x10 büyütmede)

4.2. Histomorfometrik Bulgular

4.2.1. Üçüncü Hafta Ölçümleri

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında Yivler Arası Mesafe, Kemik- İmplant Teması (mm), osteointegrasyon (mm) (%), Yivler Arası Alanı, Kemik İmplant Temas Alanı, Osteointegrasyonu (mm²) (%), Defekt Boyutu bakımından istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 1).

Grup 2 ve Grup 3 arasında Kazanılan Kemik Yüksekliği, Kazanılan Kemik Yüksekliği/defekt boyutu Grup 1'den anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 ve Grup 3 arasında ise Kazanılan Kemik Yüksekliği, Kazanılan Kemik Yüksekliği/defekt Boyutu anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında Defekt Alanı anlamlı ($p>0.05$) bir farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Grup 2 ve Grup 3'te Kazanılan Vertikal Kemik Alanı, Kazanılan Vertikal Alan Yüzdesi Grup 1'den anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 ve Grup 3 arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmuyordu ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında Kazanılan Mineralize Vertikal Alan Ölçümde defekt alanı bakımından anlamlı ($p > 0.05$) bir farklılık saptanmadı (Tablo 1).

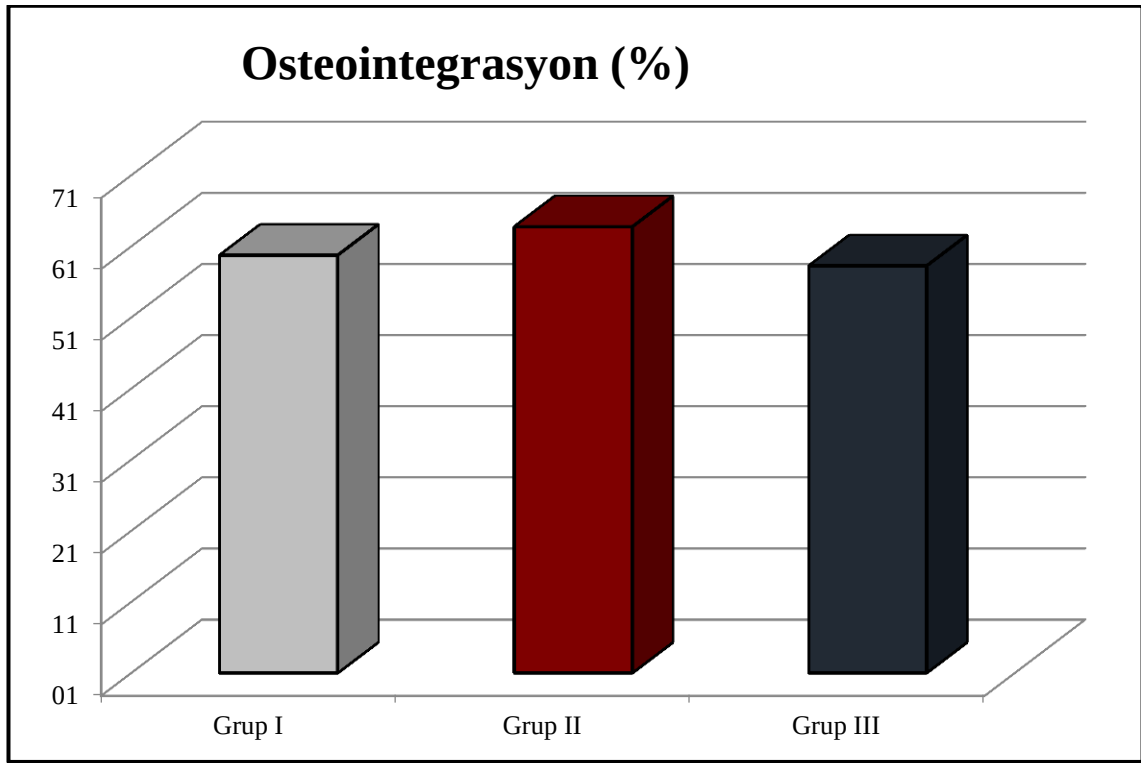
Grup 2 ve Grup 3 arasında Mineralize Vertikal Alan Ölçümde Defekt Alanı, Kazanılan Mineralize Kemik Alan yüzdesi Grup 1'den anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti.

Grup 2 ve Grup 3 grupları arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. 3. Haftada Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 değerlerinin karşılaştırılması

3.Hafta	Grup I		Grup II		Grup III		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Gövde							
Yivler Arası Mesafe (mm)	3,6 ± 0,1	3,6	3,6 ± 0,1	3,6	3,5 ± 0,1	3,5	0,162 ^K
Kemik - İmplant Teması (mm)	2,2 ± 0,3	2,1	2,3 ± 0,5	2,3	2,1 ± 0,3	2,0	0,293 ^K
Osteointegrasyon (%)	59,8 ± 8,9	57,5	63,8 ± 11,4	63,0	58,3 ± 7,8	56,5	0,483 ^K
Yivler Arası Alan (mm ²)	0,8 ± 0,0	0,8	0,8 ± 0,1	0,8	0,8 ± 0,1	0,8	0,357 ^K
Kemik- İmplant Temas Alan (mm ²)	0,4 ± 0,1	0,4	0,5 ± 0,0	0,5	0,4 ± 0,1	0,5	0,485 ^K
Osteointegrasyon (%)	53,5 ± 8,2	54,5	59,1 ± 3,4	58,0	56,4 ± 7,3	56,5	0,289 ^K
Ogmente Kemik							
Defekt Boyutu (mm)	3,4 ± 0,3	3,4	3,0 ± 0,3	3,0	3,2 ± 0,3	3,2	0,057 ^K
Kazanılan Kemik Yüksekliği (mm)	0,4 ± 0,3	0,4*†	1,6 ± 0,7	1,5	2,0 ± 0,4	2,0	0,000 ^K
Kazanılan Kemik Yüksekliği/ Defekt Boyutu (%)	12,4 ± 10,1	11,2*†	54,9 ± 24,6	53,1	62,5 ± 13,3	62,0	0,000 ^K
Vertikal Ogmente Kemik							
Defekt Alanı (mm2)	4,2 ± 0,4	4,1	4,0 ± 0,2	4,0	4,4 ± 0,6	4,2	0,156 ^K
Kazanılan Vertikal Alan (mm2)	0,7 ± 0,2	0,7*†	2,9 ± 0,9	3,2	3,4 ± 0,9	3,2	0,000 ^K
Kazanılan Vertikal Alan (%)	17,0 ± 5,7	17,3*†	73,0 ± 21,1	78,7	77,8 ± 14,0	76,6	0,000 ^K
Mineralize Vertikal Alan Ölçümü (mm²)							
Defekt Alanı (mm ²)	4,2 ± 0,4	4,1	4,0 ± 0,2	4,0	4,3 ± 0,6	4,2	0,290 ^K
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (mm ²)	0,2 ± 0,1	0,2	1,2 ± 0,4	1,2	2,0 ± 0,5	1,9	0,000 ^K
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (%)	5,3 ± 3,1	4,3	30,7 ± 9,7	28,8	45,7 ± 10,4	46,3	0,000 ^K

^k Kruskal-walli (Mann-whitney u test) / * Test Grubu I ile fark $p < 0.05$ / † Test Grubu II ile fark $p < 0.05$



Grafik 1. 3. Haftada Osteointegrasyon (mm) (%)

4.2.2. Altıncı Hafta Ölçümleri

Grup 1, 2 ve 3 arasında Yivler Arası Mesafe, Kemik - İmplant Teması (mm), uzunluk Osteointegrasyon (mm) (%), Yivler Arası Alan, Kemik İmplant Temas Alanı, Osteointegrasyonu (mm²), Defekt Boyutu bakımından istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) bir farklılık bulunmuyordu (Tablo 2).

Grup 2’de Kazanılan Kemik Yüksekliği, Kazanılan Kemik Yüksekliği /Defekt Boyutu Grup 1 ve 3’e göre anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Grup 1 ve 3 arasında ise anlamlı ($p > 0.05$) bir farklılık yoktu (Tablo 2).

Grup 1, 2 ve 3 arasında Defekt Alanı bakımından anlamlı ($p > 0.05$) bir farklılık bulunmuyordu (Tablo 2).

Grup 2 ve 3’te Kazanılan Kemik Alanı, Kazanılan Kemik Yüzdesi Grup 1’den anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 ve 3 arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 2).

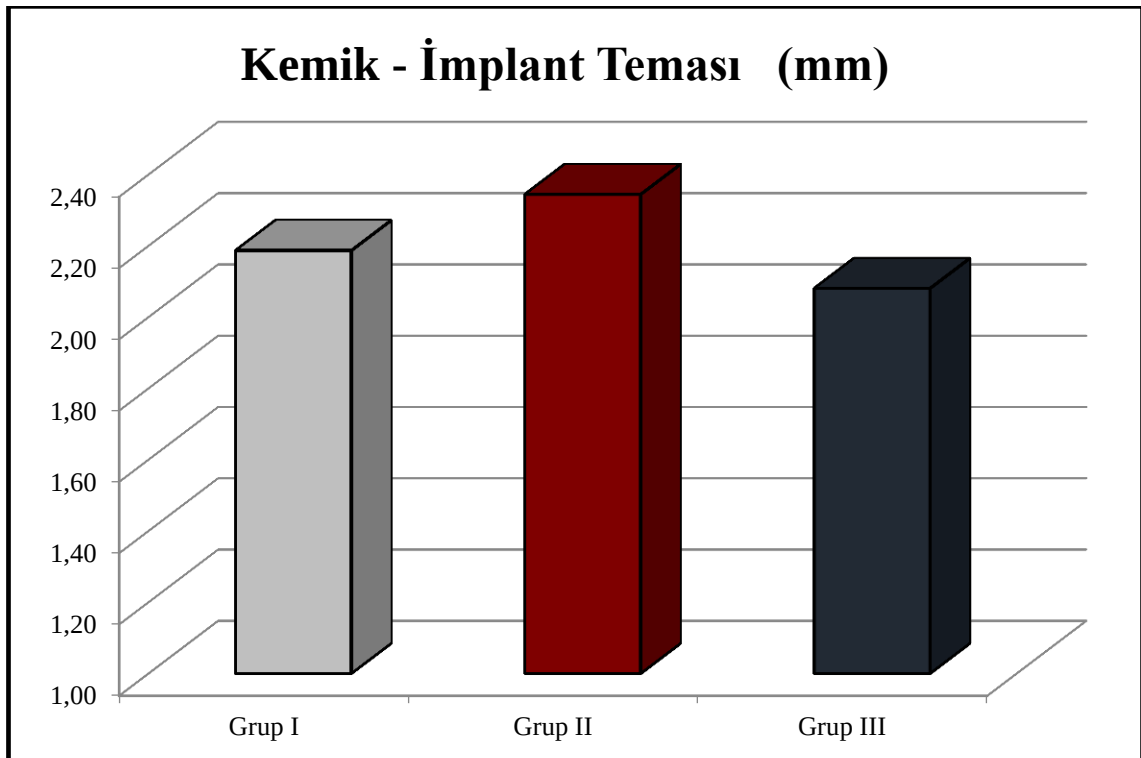
Grup 2 ve 3’te Mineralize Vertikal Alan Ölçümde Defekt Alanı, Kazanılan Mineralize Kemik Alanı, Kazanılan Mineralize Kemik Alan Yüzdesi Grup 1’den anlamlı ($p < 0.05$)

olarak daha yüksekti. Grup 2 ve 3 arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 2).

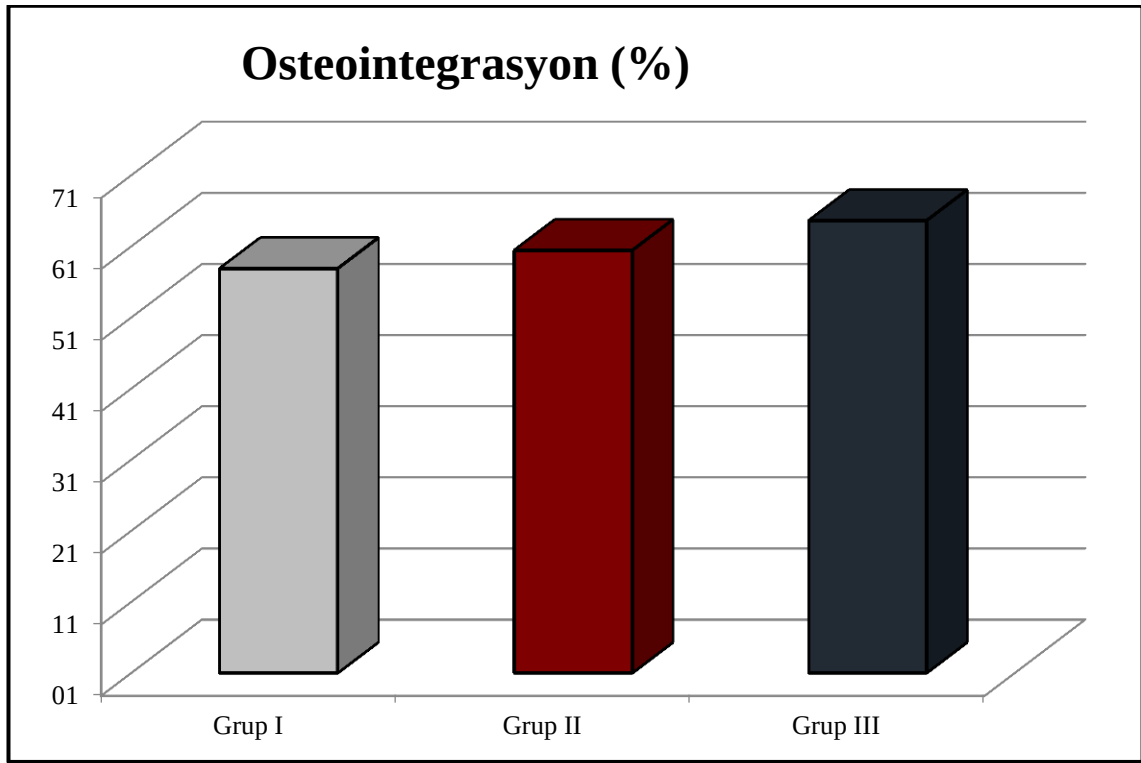
Tablo 2. 6. Haftada Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 değerlerinin karşılaştırılması

6.Hafta	Grup I		Grup II		Grup III		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Gövde							
Yivler Arası Mesafe (mm)	3,6 ± 0,1	3,7	3,7 ± 0,1	3,7	3,6 ± 0,1	3,6	0,267 ^k
Kemik - İmplant Teması (mm)	2,1 ± 0,3	2,1	2,2 ± 0,2	2,2	2,4 ± 0,3	2,3	0,061 ^k
Osteointegrasyon (%)	57,9 ± 8,1	56,5	60,4 ± 6,6	58,5	64,6 ± 7,5	63,5	0,051 ^k
Yivler Arası Alan (mm ²)	0,8 ± 0,1	0,8	0,8 ± 0,0	0,8	0,8 ± 0,1	0,8	0,096 ^k
Kemik- İmplant Temas Alan (mm ²)	0,4 ± 0,2	0,4	0,5 ± 0,1	0,5	0,5 ± 0,1	0,5	0,080 ^k
Osteointegrasyon (%)	55,2 ± 20,5	53,0	64,3 ± 5,1	63,0	63,4 ± 6,7	61,5	0,424 ^k
Ogmente Kemik							
Defekt Boyutu (mm)	3,3 ± 0,3	3,2	3,2 ± 0,3	3,2	3,0 ± 0,2	3,0	0,051 ^k
Kazanılan Kemik Yüksekliği (mm)	0,7 ± 0,4	0.5*	2,3 ± 0,4	2,3	1,0 ± 0,7	0.9*	0,000 ^k
Kazanılan Kemik Yüksekliği/ Defekt Boyutu (%)	20,6 ± 13,0	15.1*	71,4 ± 13,7	72,5	32,8 ± 22,8	30.4*	0,000 ^k
Vertikal Ogmente Kemik							
Defekt Alanı (mm2)	4,5 ± 0,4	4,4	4,0 ± 0,5	3,9	4,4 ± 0,7	4,2	0,074 ^k
Kazanılan Vertikal Alan (mm2)	1,0 ± 0,4	0.9*†	3,1 ± 0,6	3,1	3,1 ± 0,7	3,0	0,000 ^k
Kazanılan Vertikal Alan (%)	21,9 ± 9,1	21.7*†	79,7 ± 17,5	84,9675	70,7 ± 14,8	72,46	0,000 ^k
Mineralize Vertikal Alan Ölçümü (mm²)							
Defekt Alanı (mm ²)	4,5 ± 0,4	4,4	4,0 ± 0,5	3,9	4,1 ± 0,6	4,1	0,025 ^k
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (mm ²)	0,4 ± 0,2	0,4	1,6 ± 0,3	1,5	1,9 ± 0,4	1,8	0,000 ^k
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (%)	9,3 ± 4,3	8,9	41,5 ± 10,0	40,4	46,5 ± 10,5	45,1	0,000 ^k

^k Kruskal-walli (Mann-whitney u test) / * Test Grubu I ile fark $p < 0.05$ / † Test Grubu II ile fark $p < 0.05$



Grafik 2. 6. haftada kemik-implant teması miktarı (mm)



Grafik 3. 6. haftada osteointegrasyon (mm) (%)

4.2.3. Üç ve Altıncı Haftalarda Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Grup 1’de 3 ve 6. haftalar arasında Yivler Arası Mesafe, Kemik- İmplant Teması (mm), Osteointegrasyon (mm) (%), İmplant Alanı, Kemik İmplant Temas Alanı, Osteointegrasyonu (mm²), Defekt Boyutu, Kazanılan Kemik Yüksekliği, Kazanılan Kemik Yüksekliği /Defekt Boyutu, Vertikal Ogmente Defekt Alanı, Kazanılan Kemik Alanı, Kazanılan Kemik Yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu ($p>0.05$) (Tablo 3).

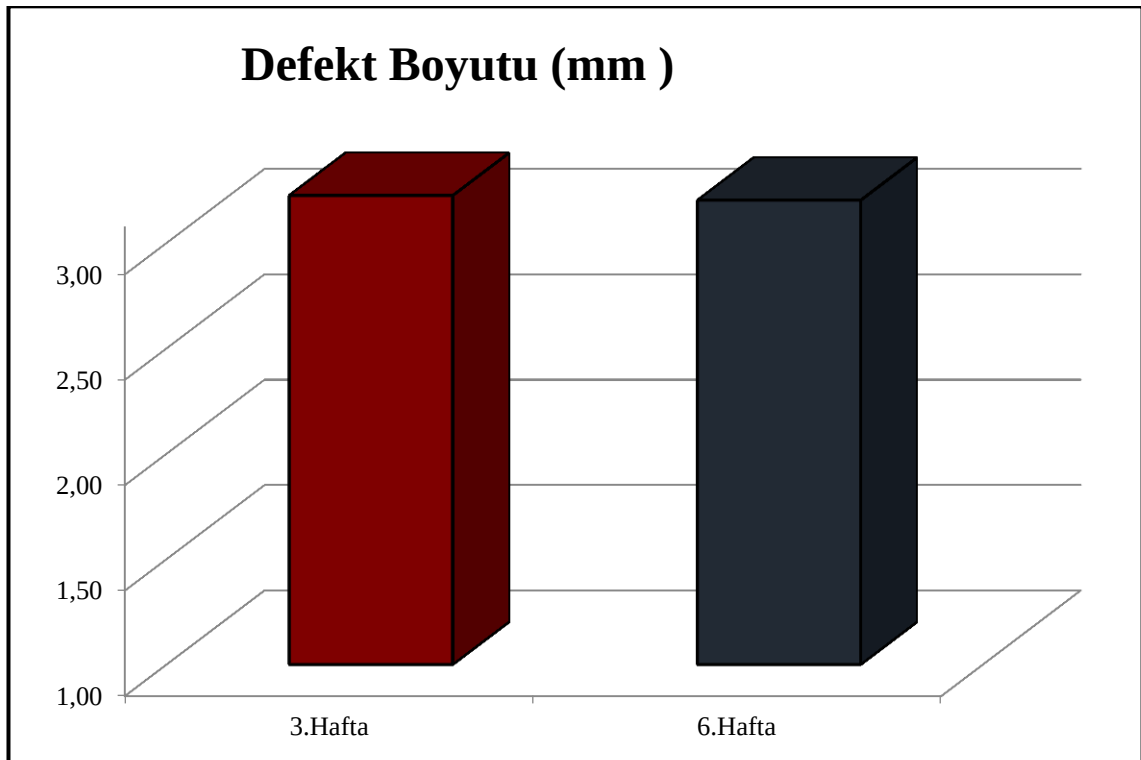
Ancak, 6. haftada izlenen Mineralize Vertikal Alan Ölçümünde Defekt Alanı, Mineralize Vertikal Alan, Kazanılan Mineralize Kemik Alan yüzdesi 3. haftaya göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 3).

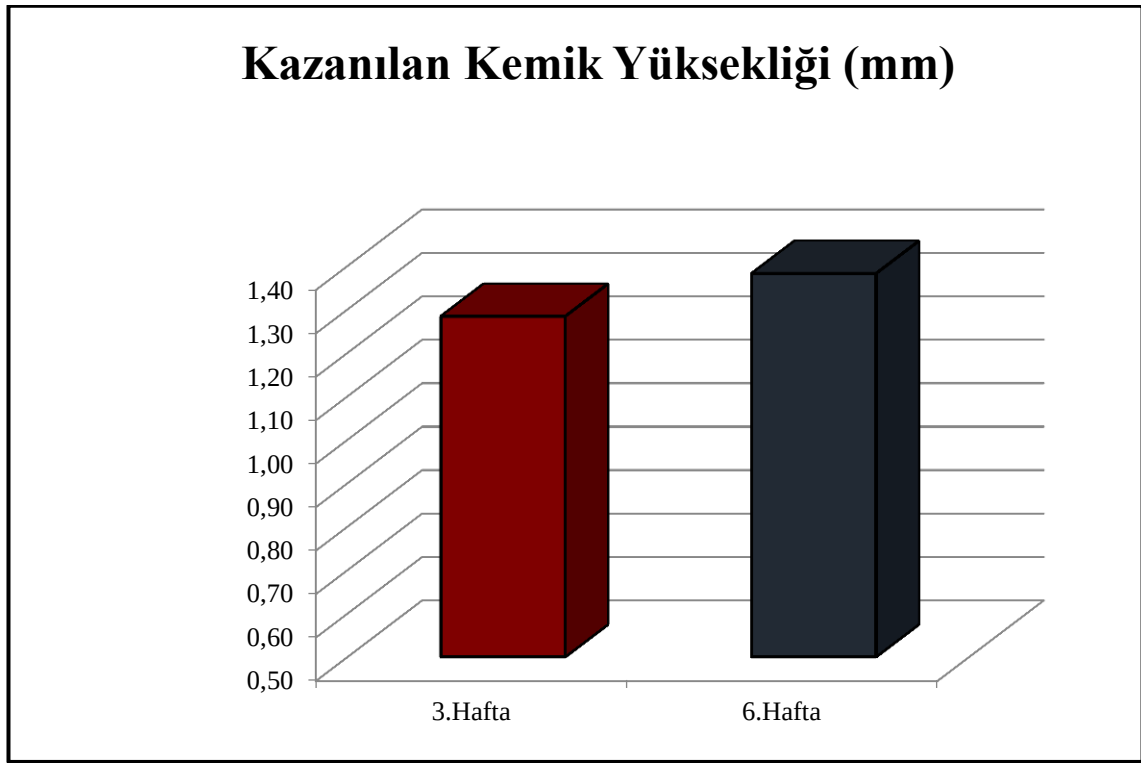
Tablo 3. Grup 1 ‘in 3. Ve 6. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılması

	3.Hafta		6.Hafta		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Grup I					
Gövde					
Yivler Arası Mesafe (mm)	3,6 ± 0,1	3,6	3,6 ± 0,1	3,7	0,450 ^m
Kemik - İmplant Teması (mm)	2,2 ± 0,3	2,1	2,2 ± 0,3	2,1	0,678 ^m
Osteointegrasyon (%)	60,0 ± 9,0	58,0	61,0 ± 7,8	56,5	0,597 ^m
Yivler Arası Alan (mm ²)	0,8 ± 0,1	0,8	0,8 ± 0,1	0,8	0,719 ^m
Kemik- İmplant Temas Alan (mm ²)	0,4 ± 0,1	0,5	0,5 ± 0,1	0,4	0,792 ^m
Osteointegrasyon (%)	55,8 ± 7,3	57,0	61,0 ± 13,2	53,0	0,850 ^m
Ogmente Kemik					
Defekt Boyutu (mm)	3,2 ± 0,3	3,2	3,2 ± 0,3	3,2	0,572 ^m
Kazanılan Kemik Yüksekliği (mm)	1,3 ± 0,9	1,3	1,4 ± 0,9	0,5	0,070 ^m
Kazanılan Kemik Yüksekliği/ Defekt Boyutu (%)	40,9 ± 28,0	41,9	43,4 ± 28,1	15,1	0,065 ^m
Vertikal Ogmente Kemik					
Defekt Alanı (mm ²)	4,2 ± 0,5	4,1	4,3 ± 0,6	4,4	0,051 ^m
Kazanılan Vertikal Alan (mm ²)	2,2 ± 1,5	2,4	2,2 ± 1,2	0,9	0,080 ^m
Kazanılan Vertikal Alan (%)	52,5 ± 32,2	58,5	53,0 ± 29,0	21,7	0,214 ^m
Mineralize Vertikal Alan Ölçümü (mm²)					
Defekt Alanı (mm ²)	4,2 ± 0,4	4,1	4,5 ± 0,4	4,4	0,027 ^m
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (mm ²)	0,2 ± 0,1	0,2	0,4 ± 0,2	0,4	0,002 ^m
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (%)	5,3 ± 3,1	4,3	9,3 ± 4,3	8,9	0,003 ^m

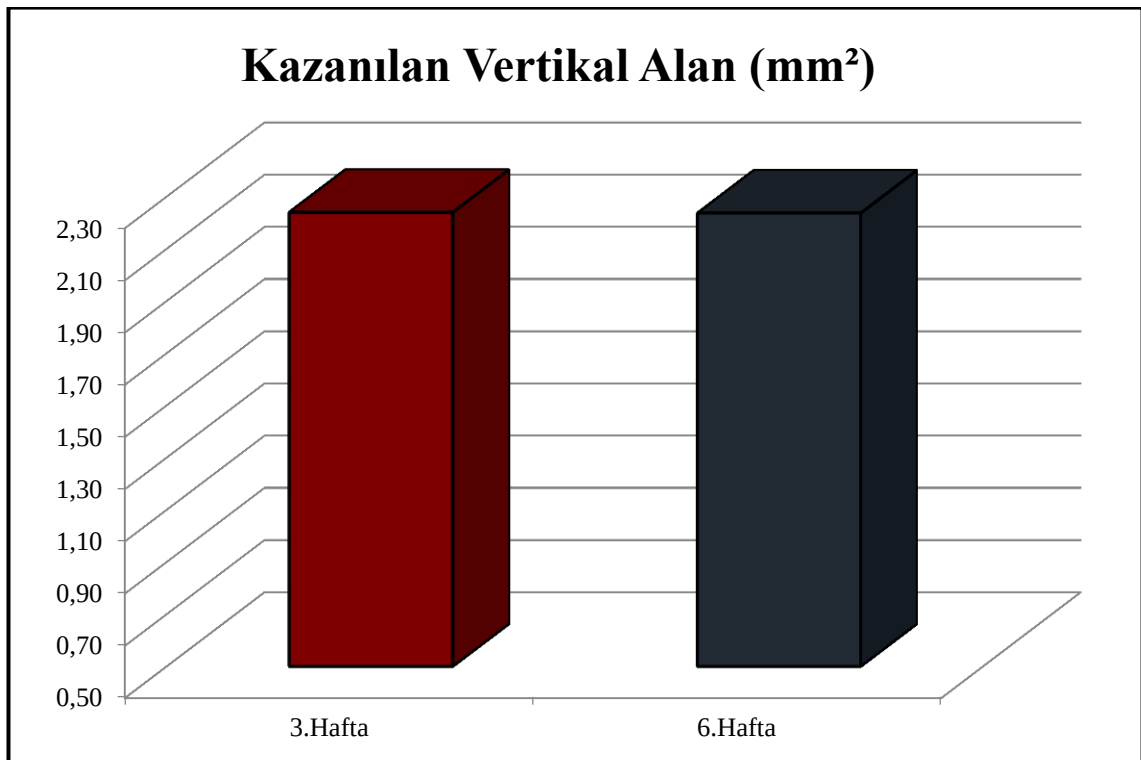
^m Mann-whitney u test

Grup 1 Ogmente Kemik

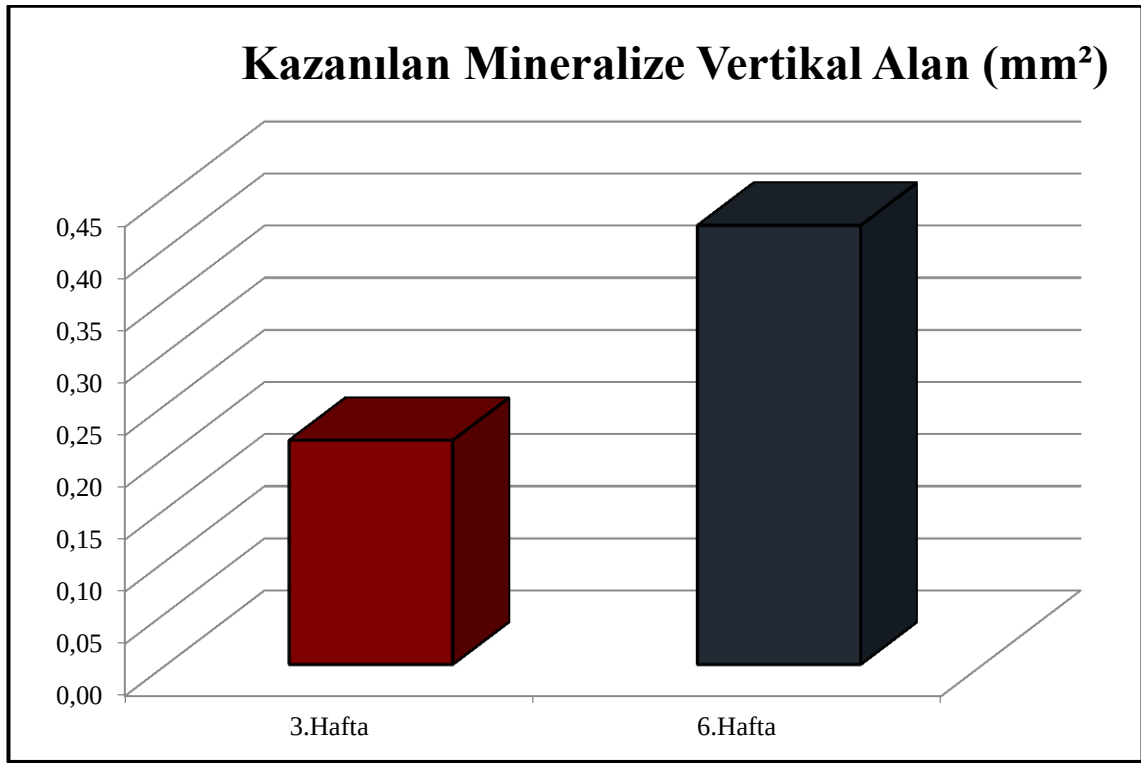
**Grafik 4.** Grup 1’de 3 ve 6. haftalarda defekt boyutu miktarı (mm)



Grafik 5. Grup 1’de 3 ve 6. haftalarda kazanılan kemik yüksekliği miktarı (mm)



Grafik 6. Grup 1’de 3 ve 6. haftalarda kazanılan vertikal alan miktarı (mm)



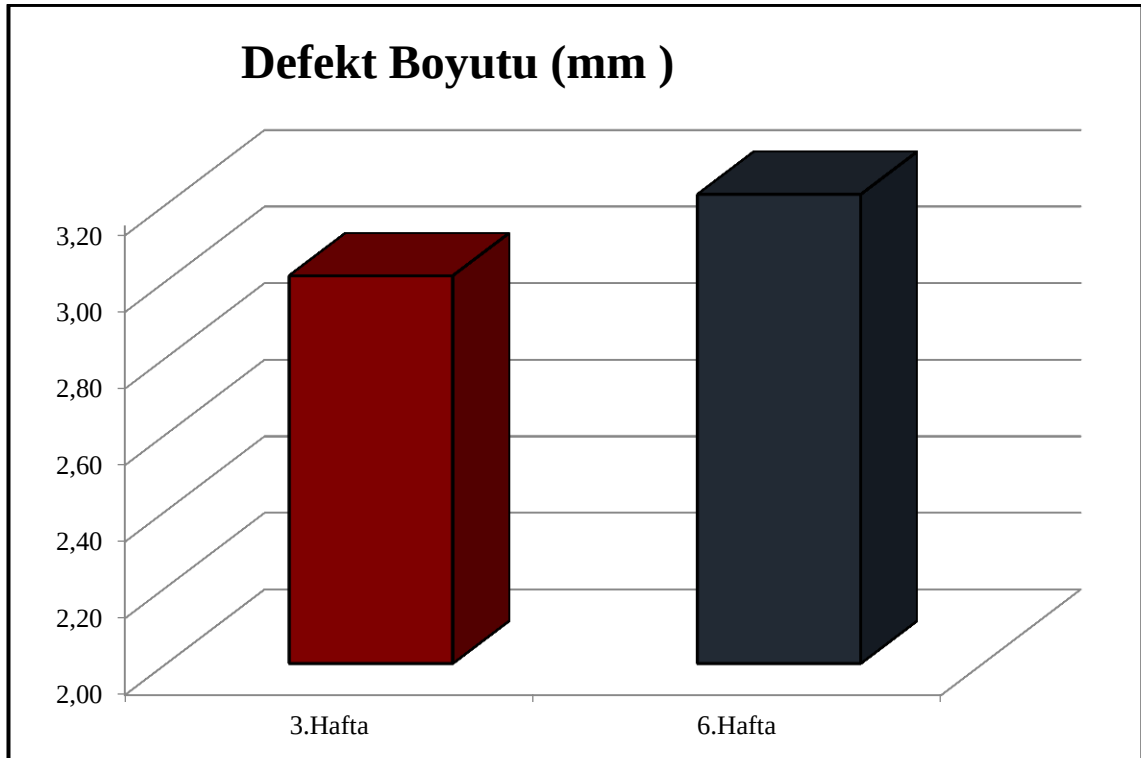
Grafik 7. Grup 1’de 3 ve 6. haftalarda Mineralize Vertikal Alan (mm²)

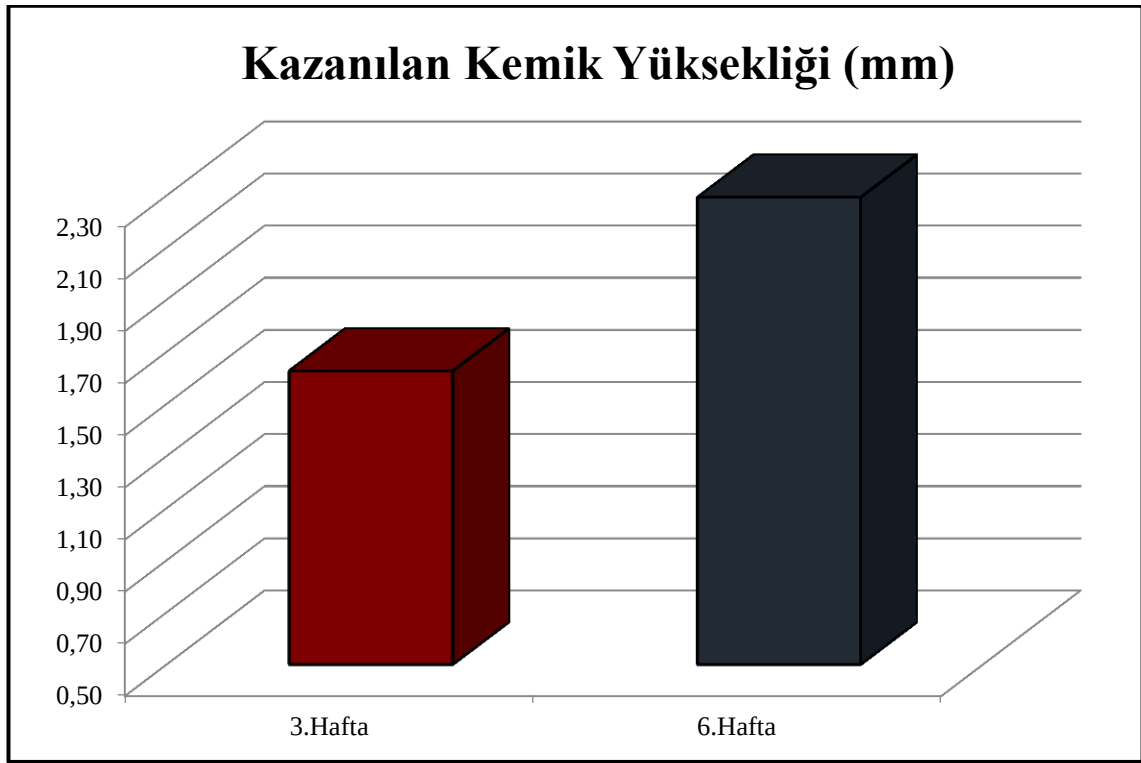
Grup 2’de 3 ve 6. haftalarda Yivler Arası Mesafe, Kemik- İmplant Teması (mm), osteointegrasyon (mm) (%), Yivler Arası Alan, Vertikal Ogmente Defekt Alanı, Kazanılan Kemik Alanı, Kazanılan kemik Alanı Yüzdesi, Mineralize Vertikal Alan Ölçümde Defekt Alanı,, Kazanılan Mineralize Kemik Alan yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

Ancak 6. haftada Kemik İmplant Temas Alanı, Osteointegrasyonu (mm²), Defekt boyutu, Kazanılan Kemik Yüksekliği, Kazanılan Kemik Yüksekliği /Defekt Boyutu 3. haftaya göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4)

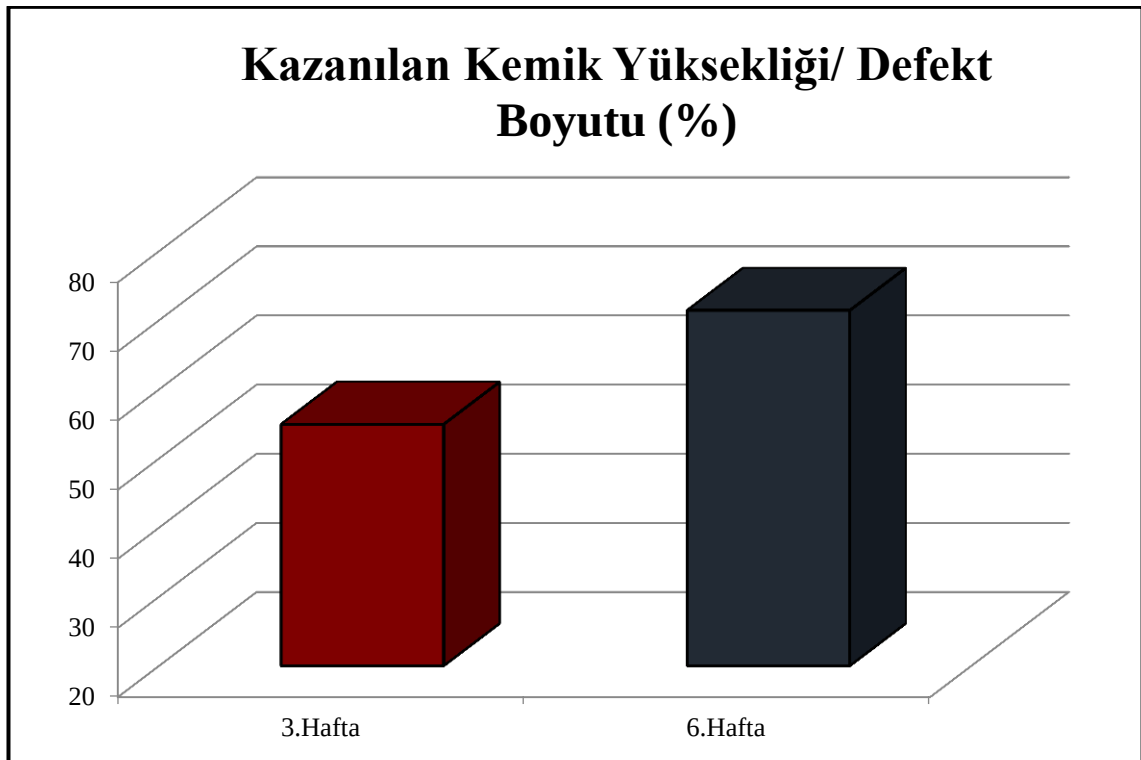
Tablo 4. Grup 2'nin 3. Ve 6. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılması

	3.Hafta		6.Hafta		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Grup II					
Gövde					
Yivler Arası Mesafe (mm)	3,6 ± 0,1	3,6	3,7 ± 0,1	3,7	0,312 ^m
Kemik - İmplant Teması (mm)	2,3 ± 0,5	2,3	2,2 ± 0,2	2,2	0,759 ^m
Osteointegrasyon (%)	63,8 ± 11,4	63,0	60,4 ± 6,6	58,5	0,499 ^m
Yivler Arası Alan (mm ²)	0,8 ± 0,1	0,8	0,8 ± 0,0	0,8	0,103 ^m
Kemik- İmplant Temas Alan (mm ²)	0,48 ± 0,04	0,47	0,55 ± 0,05	0,55	0,004 ^m
Osteointegrasyon (%)	59,1 ± 3,4	58,0	64,3 ± 5,1	63,0	0,025 ^m
Ogmente Kemik					
Defekt Boyutu (mm)	3,0 ± 0,3	3,0	3,2 ± 0,3	3,2	0,046 ^m
Kazanılan Kemik Yüksekliği (mm)	1,6 ± 0,7	1,5	2,3 ± 0,4	2,3	0,023 ^m
Kazanılan Kemik Yüksekliği/ Defekt Boyutu (%)	54,9 ± 24,6	53,1	71,4 ± 13,7	72,5	0,046 ^m
Vertikal Ogmente Kemik					
Defekt Alanı (mm ²)	4,0 ± 0,2	4,0	4,0 ± 0,5	3,9	0,875 ^m
Kazanılan Vertikal Alan (mm ²)	2,9 ± 0,9	3,2	3,1 ± 0,6	3,1	0,834 ^m
Kazanılan Vertikal Alan (%)	73,0 ± 21,1	78,7	79,7 ± 17,5	85,0	0,462 ^m
Mineralize Vertikal Alan Ölçümü (mm²)					
Defekt Alanı (mm ²)	4,0 ± 0,2	4,0	4,0 ± 0,5	3,9	0,875 ^m
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (mm ²)	1,2 ± 0,4	1,2	1,6 ± 0,3	1,5	0,073 ^m
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (%)	30,7 ± 9,7	28,8	41,5 ± 10,0	40,4	0,074 ^m

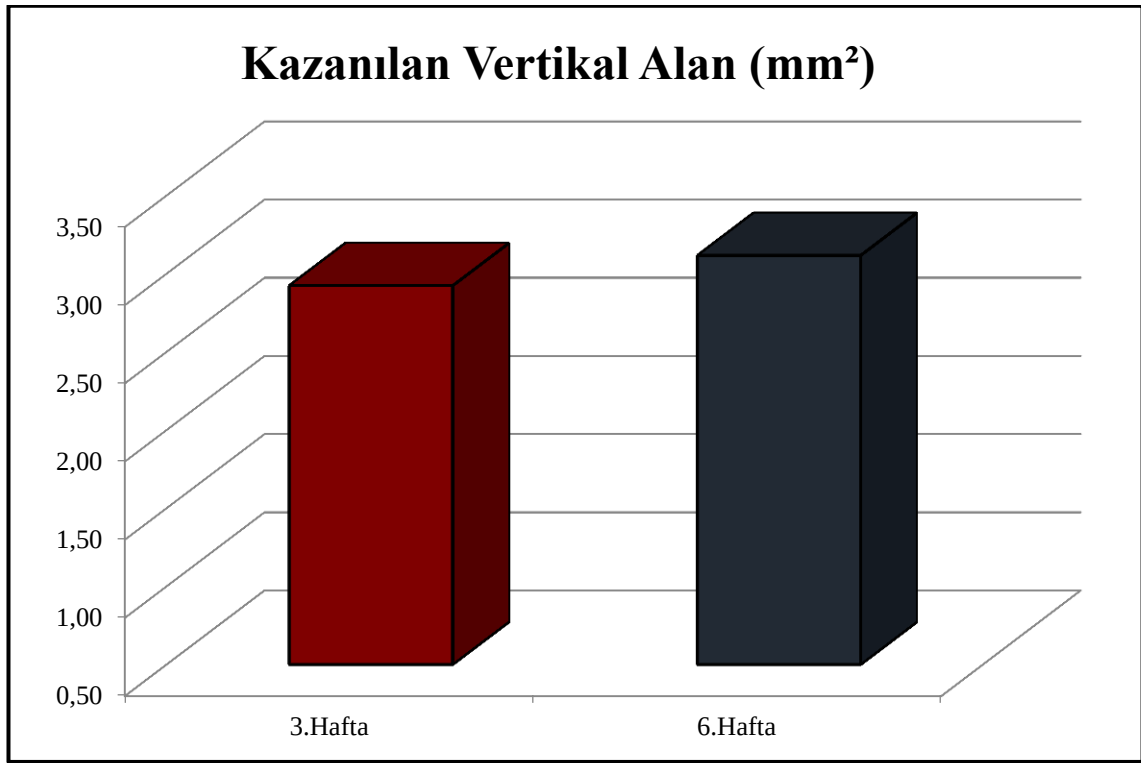
^m Mann-whitney u test**Grup 2 Ogmente Kemik****Grafik 8.** Grup 2'de 3 ve 6. haftalarda defekt boyutu (mm)



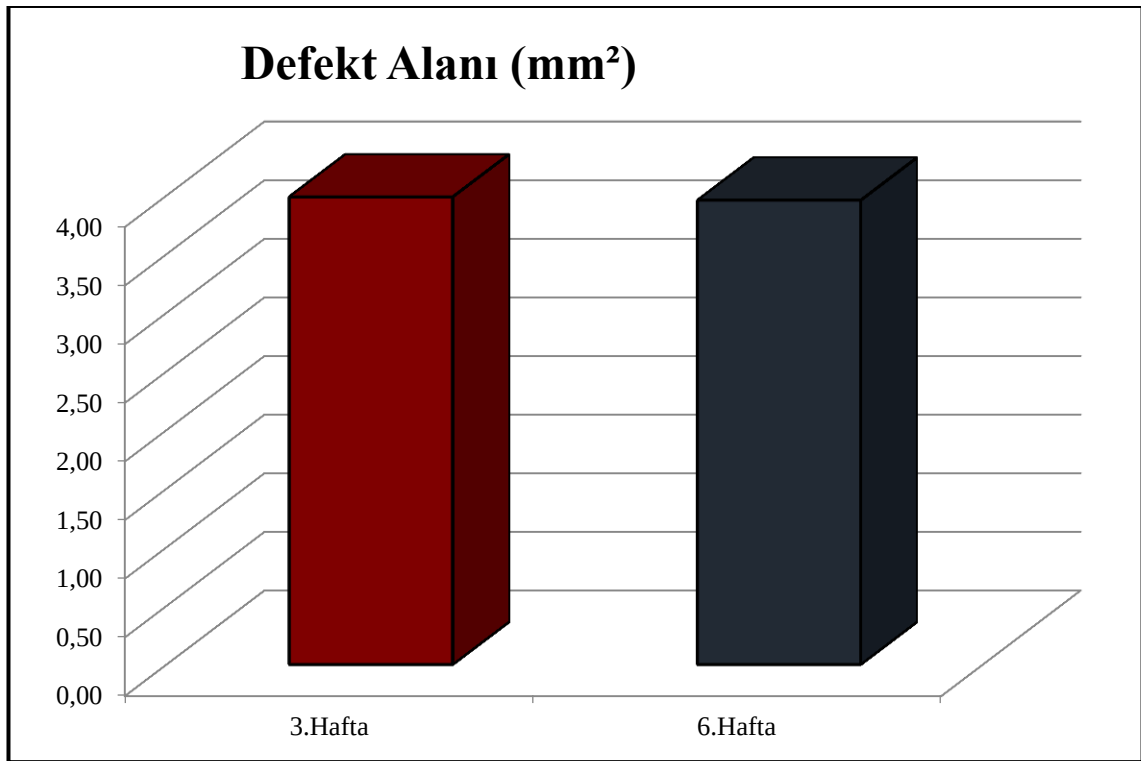
Grafik 9. Grup 2’de 3 ve 6. haftalarda kazanılan kemik yüksekliği (mm)



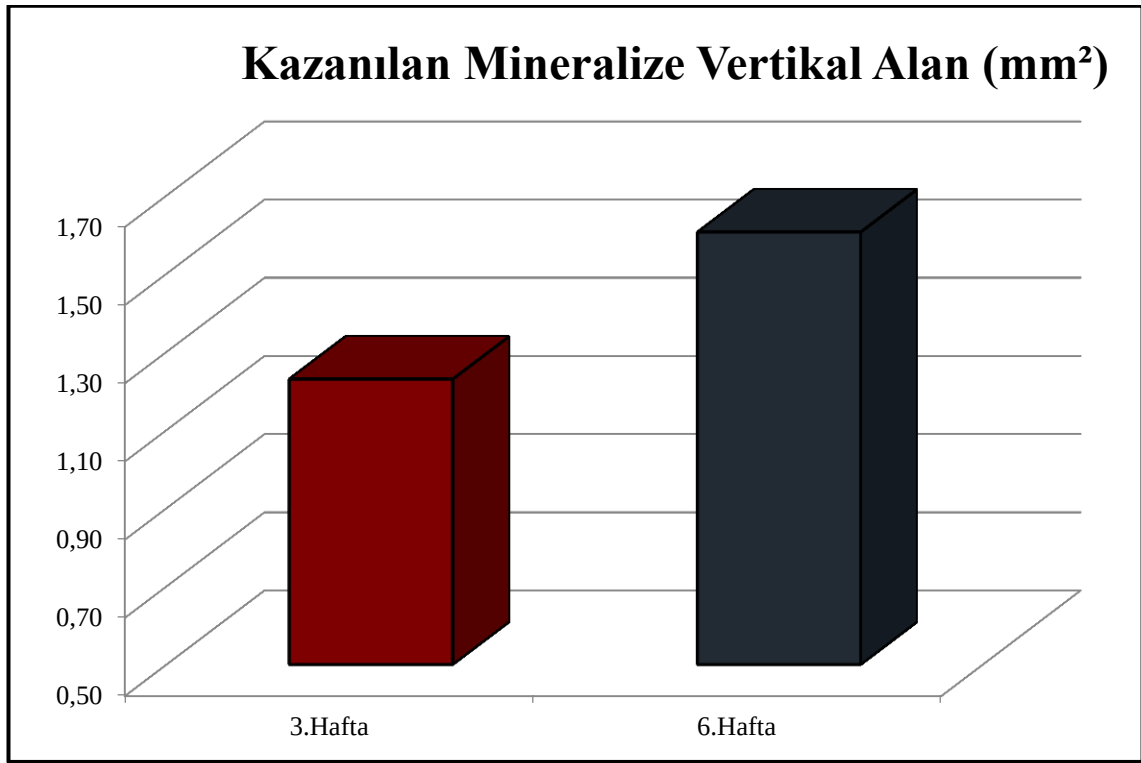
Grafik 10. Grup 2’de 3 ve 6. haftalarda kazanılan kemik yüksekliği/defekt boyutu (%)



Grafik 11. Grup 2’de 3 ve 6. Haftalarda Kazanılan Vertikal Alan (mm²)



Grafik 12. Grup 2’de 3 ve 6. Haftalarda Defekt Alanı (mm²)



Grafik 13. Grup 2’de 3 ve 6. Haftalarda Kazanılan Mineralize Vertikal Alan (mm²)

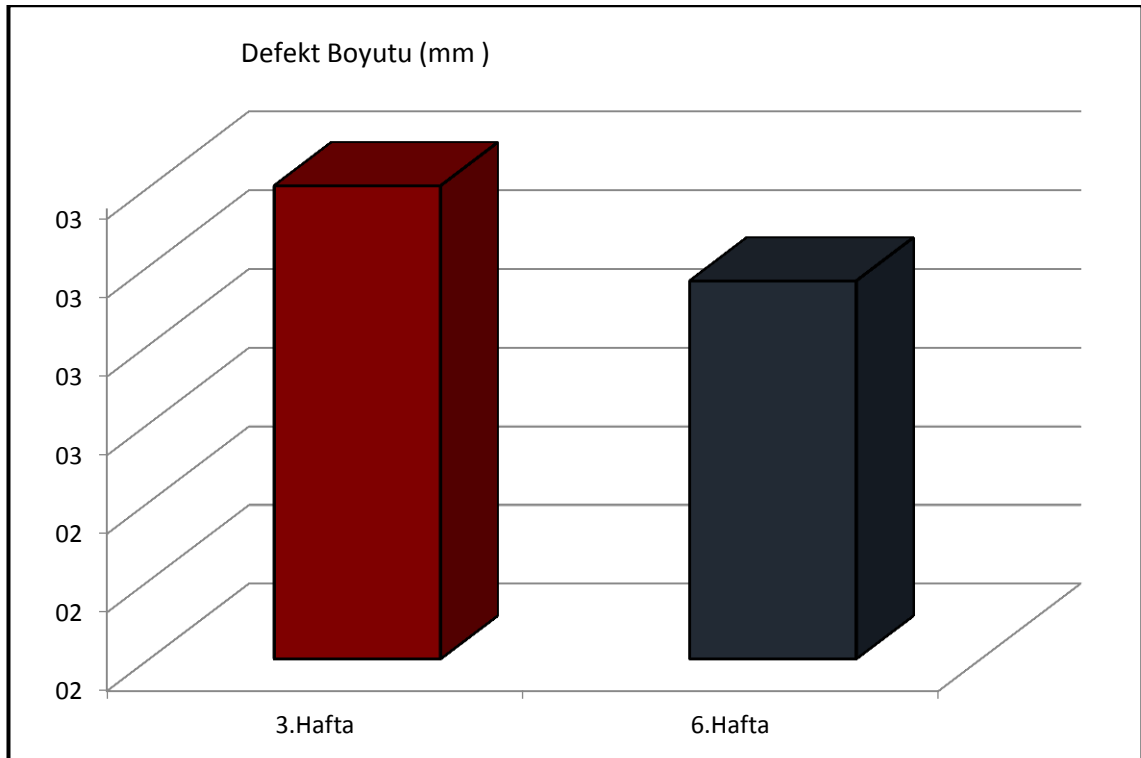
Grup 3’te 3 ve 6. haftalarda Yivler Arası Mesafe, Yivler Arası Alan, Vertikal Ogmente Defekt Alanı, Kazanılan Kemik Alanı, Kazanılan Kemik Yüzdesi, Mineralize Vertikal Alan Ölçümde Defekt Alanı, Kazanılan Mineralize Kemik Alan Yüzdesi anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

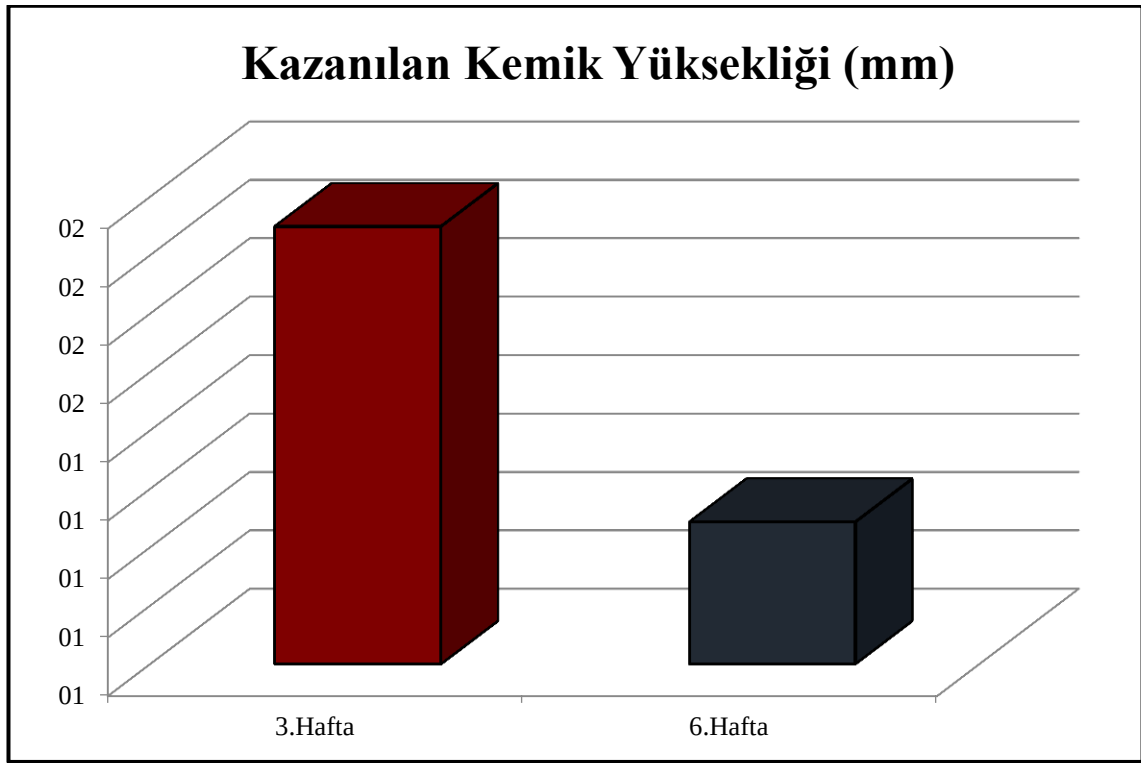
Altıncı haftada Kemik- İmplant Teması (mm), Osteointegrasyon (mm) (%), Kemik İmplant Temas Alanı, Osteointegrasyonu 3. haftaya göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti.

Buna karşılık, 3. haftada Defekt Boyutu, Kazanılan Kemik Yüksekliği, Kazanılan Kemik yüksekliği/Defekt Boyutu 6. hafta ölçümlerinden anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 5).

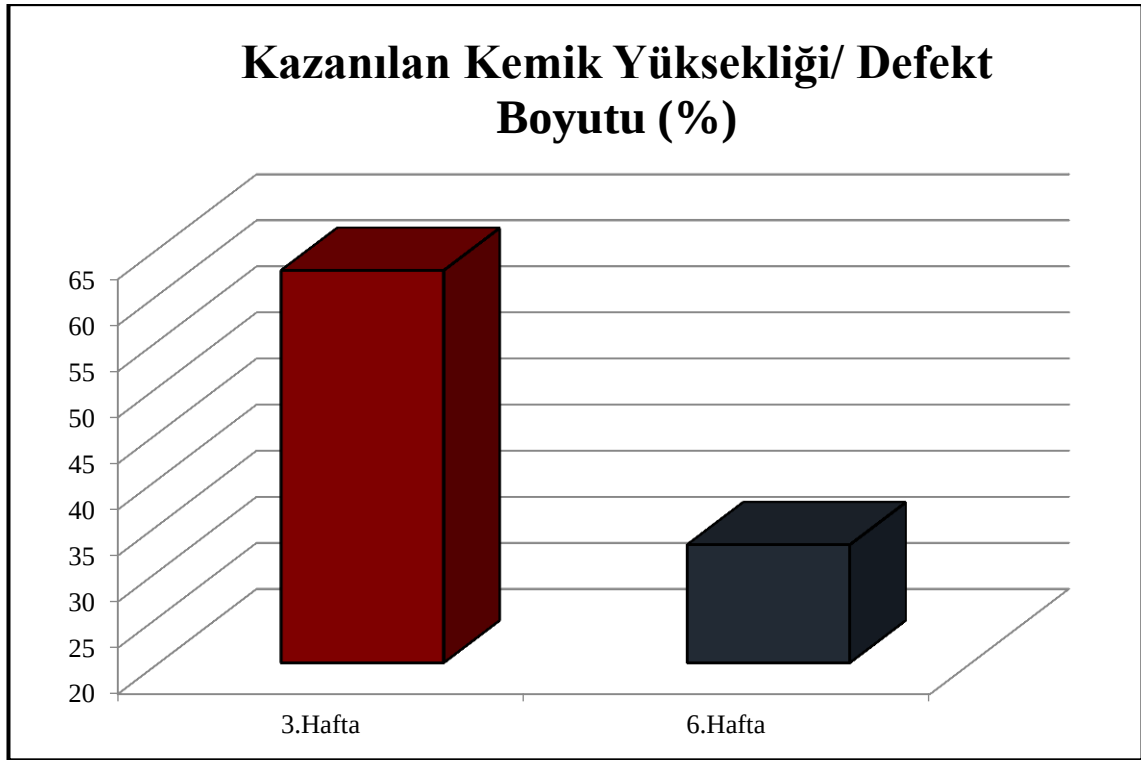
Tablo 5. Grup 3 ‘ün 3. ve 6. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılması

	3.Hafta		6.Hafta		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Grup III					
Gövde					
Yivler Arası Mesafe (mm)	3,5 ± 0,1	3,5	3,6 ± 0,1	3,6	0,174 ^m
Kemik - İmplant Teması (mm)	2,1 ± 0,3	2,0	2,4 ± 0,3	2,3	0,004 ^m
Osteointegrasyon (%)	58,3 ± 7,8	56,5	64,6 ± 7,5	63,5	0,017 ^m
Yivler Arası Alan (mm ²)	0,8 ± 0,1	0,8	0,8 ± 0,1	0,8	0,880 ^m
Kemik- İmplant Temas Alan (mm ²)	0,44 ± 0,06	0,46	0,51 ± 0,08	0,51	0,034 ^m
Osteointegrasyon (%)	56,4 ± 7,3	56,5	63,4 ± 6,7	61,5	0,031 ^m
Ogmente Kemik					
Defekt Boyutu (mm)	3,2 ± 0,3	3,2	3,0 ± 0,2	3,0	0,049 ^m
Kazanılan Kemik Yüksekliği (mm)	2,0 ± 0,4	2,0	1,0 ± 0,7	0,9	0,005 ^m
Kazanılan Kemik Yüksekliği/ Defekt Boyutu (%)	62,5 ± 13,3	62,0	32,8 ± 22,8	30,4	0,007 ^m
Vertikal Ogmente Kemik					
Defekt Alanı (mm ²)	4,4 ± 0,6	4,2	4,4 ± 0,7	4,2	0,836 ^m
Kazanılan Vertikal Alan (mm ²)	3,4 ± 0,9	3,2	3,1 ± 0,7	3,0	0,273 ^m
Kazanılan Vertikal Alan (%)	77,8 ± 14,0	76,6	70,7 ± 14,8	72,5	0,175 ^m
Mineralize Vertikal Alan Ölçümü (mm²)					
Defekt Alanı (mm ²)	4,3 ± 0,6	4,2	4,1 ± 0,6	4,1	0,336 ^m
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (mm ²)	2,0 ± 0,5	1,9	1,9 ± 0,4	1,8	0,462 ^m
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (%)	45,7 ± 10,4	46,3	46,5 ± 10,5	45,1	0,749 ^m

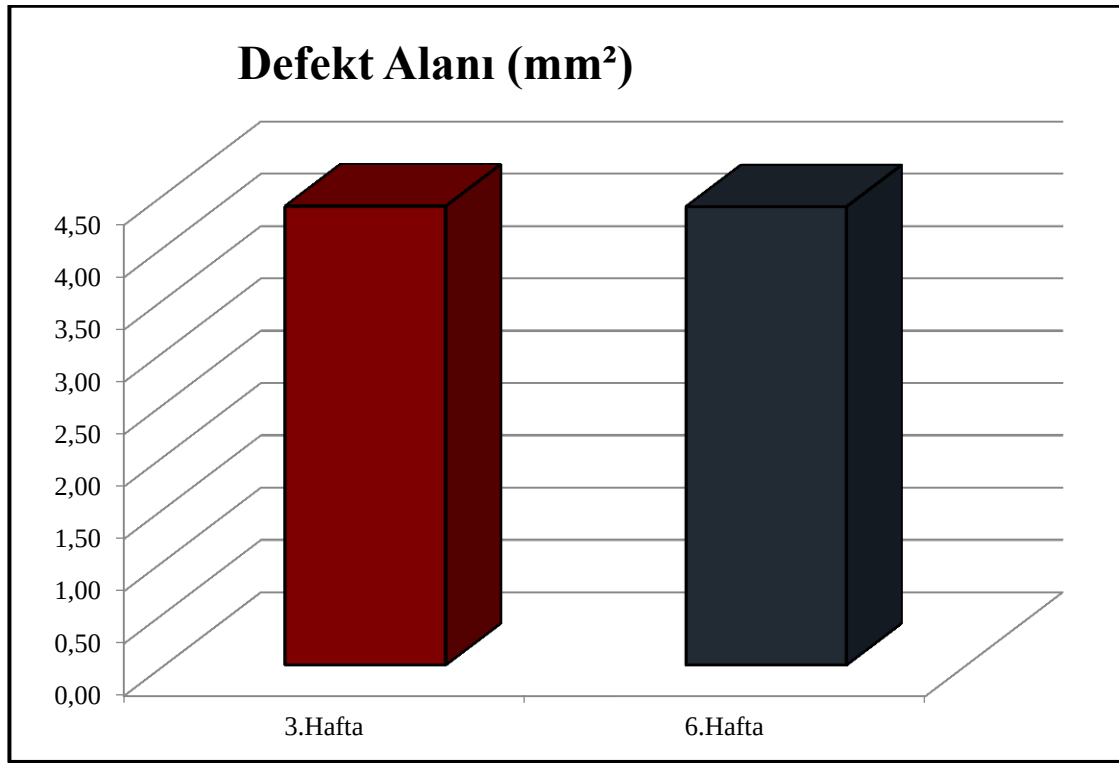
^m Mann-whitney u test**Grafik 14.** Grup 3’te 3 ve 6. Haftalarda defekt boyutu (mm)



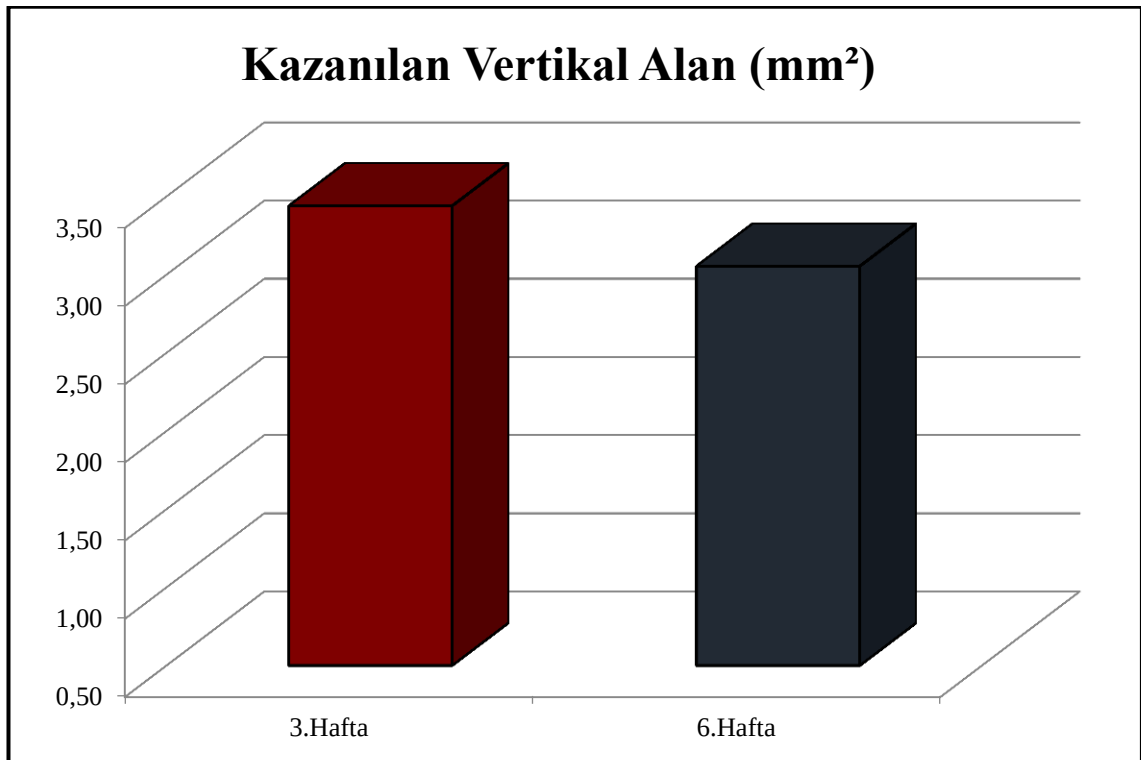
Grafik 15. Grup 3'te 3 ve 6. Haftalarda kazanılan kemik yüksekliği (mm)



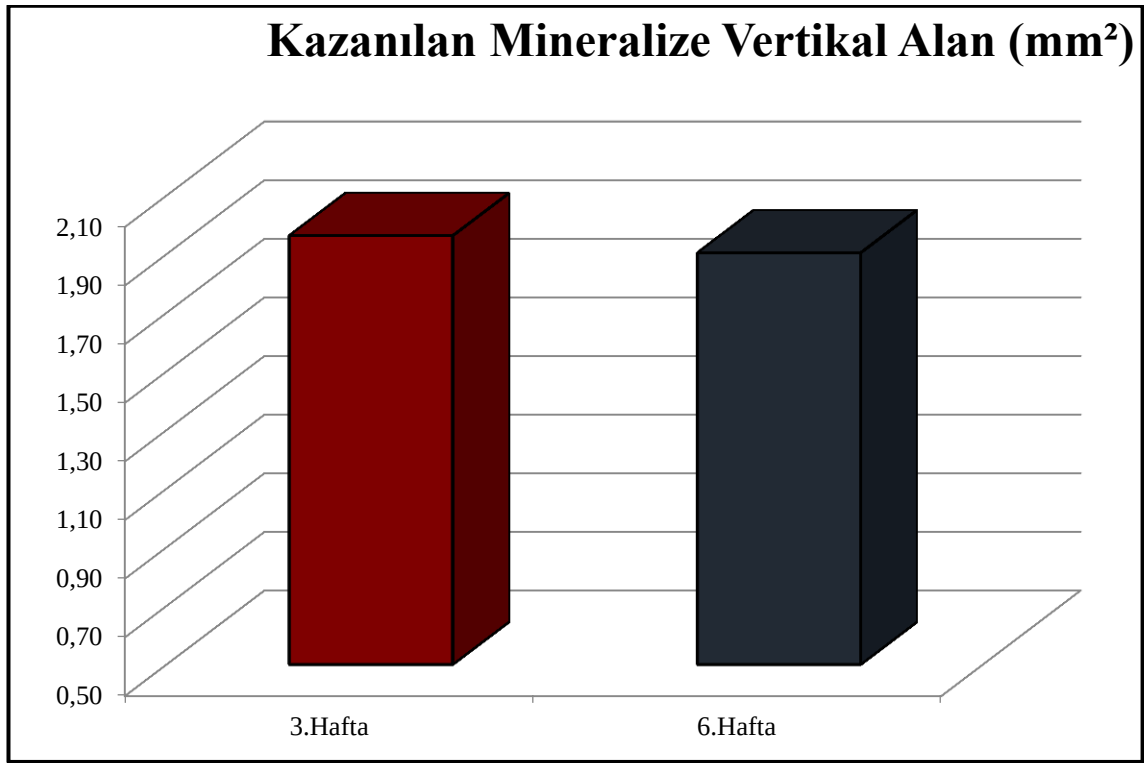
Grafik 16. Grup 3'te 3 ve 6. Haftalarda kazanılan kemik yüksekliği/defekt boyutu (%)



Grafik 17. Grup 3'te 3 ve 6. haftalarda defekt alanı (mm²)



Grafik 18. Grup 3'te 3 ve 6. haftalarda kazanılan vertikal alan (mm²)



Grafik 19. Grup 3'te 3 ve 6. haftalarda kazanılan vertikal alan (mm²)

Grup 2 ve 3 arasında 3. hafta Yivler Arası Mesafe, Kemik- İmplant Teması (mm), uzunluk osteointegrasyon, implant alanı, kemik implant temas alanı, alan osteointegrasyonu; vertikal ogmente defekt alanı, yeni organize kemik alanı, yeni oluşan kemik yüzdesi; Gerçek Mineralize Vertikal Alan Ölçümde defekt alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık bulunmamıştır.

Buna karşılık, Grup 3'te Mineralize Vertikal Alan Ölçümde Defekt Alanı, Kazanılan Mineralize Kemik Alan yüzdesi Grup 2'ye göre anlamlı ($p< 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 6).

Tablo 6. Grup 2 ve Grup 3'ün 3. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılması

	Grup III		Grup II 3.Hafta		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Gövde					
Yivler Arası Mesafe (mm)	3,5 ± 0,1	3,5	3,6 ± 0,1	3,6	0,168 ^m
Kemik - İmplant Teması (mm)	2,1 ± 0,3	2,0	2,3 ± 0,5	2,3	0,171 ^m
Osteointegrasyon (%)	58,3 ± 7,8	56,5	63,8 ± 11,4	63,0	0,284 ^m
Yivler Arası Alan (mm ²)	0,8 ± 0,1	0,8	0,8 ± 0,1	0,8	0,614 ^m
Kemik- İmplant Temas Alan (mm ²)	0,4 ± 0,1	0,5	0,5 ± 0,0	0,5	0,240 ^m
Osteointegrasyon (%)	56,4 ± 7,3	56,5	59,1 ± 3,4	58,0	0,441 ^m
Ogmente Kemik					
Defekt Boyutu (mm)	3,2 ± 0,3	3,2	3,0 ± 0,3	3,0	0,061 ^m
Kazanılan Kemik Yüksekliği (mm)	2,0 ± 0,4	2,0	1,6 ± 0,7	1,5	0,385 ^m
Kazanılan Kemik Yüksekliği/ Defekt Boyutu (%)	62,5 ± 13,3	62,0	54,9 ± 24,6	53,1	0,738 ^m
Vertikal Ogmente Kemik					
Defekt Alanı (mm ²)	4,4 ± 0,6	4,2	4,0 ± 0,2	4,0	0,082 ^m
Kazanılan Vertikal Alan (mm2)	3,4 ± 0,9	3,2	2,9 ± 0,9	3,2	0,160 ^m
Kazanılan Vertikal Alan (%)	77,8 ± 14,0	76,6	73,0 ± 21,1	78,7	0,640 ^m
Mineralize Vertikal Alan Ölçümü (mm ²)					
Defekt Alanı (mm ²)	4,3 ± 0,6	4,2	4,0 ± 0,2	4,0	0,086 ^m
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (mm ²)	2,0 ± 0,5	1,9	1,2 ± 0,4	1,2	0,002 ^m
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (%)	45,7 ± 10,4	46,3	30,7 ± 9,7	28,8	0,003 ^m

^m Mann-whitney u test

Grup 2'de 6. haftada Yivler Arası Mesafe, Kemik- İmplant Teması (mm), Kemik İmplant Temas Alanı, Osteointegrasyonu (mm²) (%) Grup 3'e göre anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti (Tablo 7).

Tablo 7. Grup 2 ve grup 3 'ün 6. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılması

	Grup III		Grup II 6.Hafta		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Gövde					
Yivler Arası Mesafe (mm)	3,5 ± 0,1	3,5	3,7 ± 0,1	3,7	0,015 m
Kemik - İmplant Teması (mm)	2,1 ± 0,3	2,0	2,2 ± 0,2	2,2	0,029 m
Osteointegrasyon (%)	58,3 ± 7,8	56,5	60,4 ± 6,6	58,5	0,234 m
Yivler Arası Alan (mm ²)	0,8 ± 0,1	0,8	0,8 ± 0,0	0,8	0,008 m
Kemik- İmplant Temas Alan (mm ²)	0,4 ± 0,1	0,5	0,5 ± 0,1	0,5	0,000 m
Osteointegrasyon (%)	56,4 ± 7,3	56,5	64,3 ± 5,1	63,0	0,006 m
Ogmente Kemik					
Defekt Boyutu (mm)	3,2 ± 0,3	3,2	3,2 ± 0,3	3,2	0,925 m
Kazanılan Kemik Yüksekliği (mm)	2,0 ± 0,4	2,0	2,3 ± 0,4	2,3	0,076 m
Kazanılan Kemik Yüksekliği/ Defekt Boyutu (%)	62,5 ± 13,3	62,0	71,4 ± 13,7	72,5	0,122 m
Vertikal Ogmente Kemik					
Defekt Alanı (mm2)	4,4 ± 0,6	4,2	4,0 ± 0,5	3,9	0,092 m
Kazanılan Vertikal Alan (mm2)	3,4 ± 0,9	3,2	3,1 ± 0,6	3,1	0,520 m
Kazanılan Vertikal Alan (%)	77,8 ± 14,0	76,6	79,7 ± 17,5	85,0	0,759 m
Mineralize Vertikal Alan Ölçümü (mm ²)					
Defekt Alanı (mm ²)	4,3 ± 0,6	4,2	4,1 ± 0,6	4,1	0,150 m
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (mm ²)	2,0 ± 0,5	1,9	1,9 ± 0,4	1,8	0,051 m
Kazanılan Mineralize Kemik Alanı (%)	45,7 ± 10,4	46,3	46,5 ± 10,5	45,1	0,327 m

^m Mann-whitney u test

5. TARTIŞMA

Günümüzde dişsiz bölgelerin yerine dental implantlar yerleştirilmesi uzun dönem sonuçları başarılı ve popüler bir tedavi yöntemidir(127). Ancak diş çekimleri, periodontal enfeksiyonlar, travma ya da kist operasyonları sonrası veya uzun süre dişsiz kalma gibi nedenlerle çene kemiklerinde hem horizontal hem de vertikal boyutlarda azalmayla birlikte atrofi meydana gelmektedir. Atrofik çenelerde dental implantlarla protetik rehabilitasyonların gerçekleştirilmesi için gereken zamanın uzaması ve invaziv yöntemlerle birlikte çeşitli materyallerin uygulanmasıyla hasta konforunun sağlanmasında zorluklarla karşılaşmaktadır (128).

Atrofik çenelerde mevcut alveoler kemiğin vertikal boyutlarının azalması ya da önemli anatomik yapıların sınırlandırmaları nedeniyle çoğu zaman ideal boyutlarda implant yerleştirilmesi mümkün olamamaktadır. Bu gibi durumlarda onley ya da sandeviç greftleme yöntemleri, distraksiyon osteogenezi, alveoler inferior sinirin lateralizasyonu yönlendirilmiş kemik rejenarasyonu ve büyüme faktörleri ile moleküler tedavi yöntemleri ya da kısa implantların kullanılması, uygulanabilecek tedavi seçenekleri arasındadır (4).

Çene kemiklerinin horizontal yöndeki boyutlarını arttırmak için uygulanan ögumentasyon seçenekleri, litaratürde iyi tanımlanmış ve uzun dönem öngörülebilir sonuçlar elde edilebilen yöntemlerdir. Buna karşın, vertikal yönde boyutları arttırmak için uygulanan yöntemlerin ve kullanılan materyallerin çeşitliliği sebebiyle bu yöntemlerle başarılı sonuçlar elde edilse de uzun dönem başarıları ve öngörülebilir sonuçları hakkında litaratürde iyi sınırlarla belirlenmiş bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Alveoler sinirin lateralizasyonu implantın operasyon sırasında yerleştirilebilmesi, ek bir verici alan ihtiyacı olmaması ve protetik tedaviye başlama süresinin diğer yöntemlere göre daha az olması sebebiyle uygulanabilecek alternatif bir yöntem olarak litaratürde

yerini almıştır. Ancak nörosensoriyel değişiklikler, kalıcı parestezi riski ile birlikte implant yerleştirilmesi sırasında bazal kemiğe kadar ulaşılması sonucunda spontan kırıkların meydana gelmesine neden olabilmektedir (129).

Alveoler kemiğin vertikal boyutlarının yetersiz olduğu durumlarda kısa implantlar ile çenelerin rehabilitasyonu bir diğer alternatif yöntem olarak uygulanmaktadır. Literatürde birçok araştırmacı vertikal ögumentasyonların operasyon sonrası konforsuzluğa neden olması ve uzun dönem sonuçlarının tartışmalı olması sebebiyle kısa implantların yerleştirilmesini önermiştir. Ancak erken dönemde olmasa dahi uzun dönemde biyomekanik etkilere karşı güvenilir sonuçları olmaması yöntemi tartışılır hale getirmektedir (130).

Farklı kemik greftlerinin interpozisyonel olarak uygulanması ya da diğer adı ile sandviç osteotomi tekniği, vertikal yönde kemik boyutları kazanmak için kullanılan yöntemlerden biri olsa da klinik uygulamalarda çeşitli komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bu komplikasyonlardan en önemlisi kaldırılan segmentin beslenmesinin bozulabilmesi sebebiyle nekroz oluşabilme riskidir. Stellingsma ve ark (2003) mevcut kemik yüksekliği 6 ile 12 mm arasında değişen anterior atrofik mandibulaya implant yerleştirilmesi öncesi interpozisyonel iliak kemik grefti ile vertikal ögumentasyon gerçekleştirdikleri yirmi hastada, implant yerleştirilmesi sonrası iki yıllık takipte dört hastada tek implant kaybı ve bir hastada tüm implantların kaybedildiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu durumun kaldırılan segmentin nekrozu olduğunu ortaya koymuşlardır. Hastalarının çoğunun operasyon sonrası 3. haftada ciddi ağrılarının olduğu, gerçekleştirilen operasyona ve uzun iyileşme dönemlerine karşın estetik olarak da memnun kalmadıklarını bildirmişlerdir (131). Benzer şekilde Felice (2009) ve ark. da mandibuler kanala mesafesi 7 mm ve civarında olan atrofik posterior mandibulaya sahip hastalarda interpozisyonel olarak anorganik sığır kaynaklı kemik grefti kullanmışlar ve beş aylık iyileşme süresi sonunda, 10 ve üzeri implant yerleştirdikleri iki hastada kemik greftinin kısmi kaybı ve üç hastada implant yerleştirilmesi öncesi dehisens tipi kemik defekti gözlediklerini rapor etmişlerdir. Operasyon sonrası en erken dokuz ay sonra protetik tedaviye başlanabilmiş olması ve yüksek tedavi masrafları yazarlara alternatif cerrahi yöntemler uygulamayı düşündürmüştür (132).

Kemik greftlerinin onlay yerleştirilmesi var olan kemiğin vertikal yönde boyutlarını arttırabilmek için kemik greftlerinin vidalarla var olan kemiğin üzerine yerleştirilmesidir. Önceleri daha çok otojen greftlerle gerçekleştirilen ancak günümüzde greft teknolojilerinin gelişmesi ile allojenik ya da ksenojenik blok kemik greftleriyle de uygulanabilen popüler bir yöntemdir. Chiapasco ve ark (2007) mandibular ramustan aldıkları otojen greftleri onley olarak uyguladıkları sekiz hastadan birinde kalıcı alveoler inferior sinir parastezisi bir başka hastada ise hastalarında ise greft kaybı ile sonuçlanan greft ağız ortamına açılması komplikasyonu ile karşılaşmışlardır (133). Milinkoviç ve ark (2014) gerçekleştirdikleri sistematik literatür taramasında onley blok kemik greftleri ile vertikal olarak ortalama 4.75 mm kemik yüksekliği kazanılabileceğini, ancak iyi bir yumuşak doku kapaması yapılamadığında greft bölgesinin ağız ortamına açılabileceğini ve bunun da greftte rezorpsiyon ya da greft kaybına neden olabileceğini belirtmişlerdir (64). Felice ve ark (2008) on hastada inley ve on üç hastada onley olarak posterior mandibulaya yerleştirdikleri iliak kret otojen greftlerini 1 yıl süre ile takip etmişlerdir. İnley yöntemin kullanıldığı üç vakada kısmi yumuşak doku açıklığı sebebiyle miniplak açılması ve bir vakada periimplantitis sebebiyle greft kaybı komplikasyonları ile karşılaşmışlardır. Onlay yöntemin gerçekleştirildiği üç vakada ise mini plakların kısmi açılmasıyla enfeksiyon, bir vakada öggmentasyon yönteminin başarısızlığı ve bir hastada parastezi geliştiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar, her iki yöntem ile 3.5 ile 4.5 mm arasında vertikal kemik yüksekliği kazandıklarını ve bu yöntemlerin birbirine üstün olmadıklarını belirtmişlerdir (132).

Otojen Kemik greftleri ile gerçekleştirilen vertikal oggmentasyon yöntemlerinde ikinci bir cerrahi donör saha oluşturulması operasyon süresinin uzamasına, operasyon sahasında enfeksiyon ve fonksiyon kaybı riskine bağlı olarak morbiditenin artmasına neden olabilir. Bununla birlikte, otojen greftlerde yüksek rezorpsiyon oranlarıyla da karşılaşılabilir. Otojen greftlerin komplikasyonlarını azaltmak amacıyla distraksiyon osteogenezi yöntemleri kullanılabilir (4).

Alveoler Distraksiyon Osteogenezisi ile vertikal yönde 9 mm'ye kadar yeni kemik oluşumu ve buna uyumlu yumuşak doku büyümesi sağlanabilir. Ancak, kullanılan apereylerin estetik ve maliyet açısından hastalar için kabul edilebilirliğinin az olması, klinik pratiğinde yöntemin kullanılabilirliğini azaltmaktadır. Distraksiyon Osteogenezi sonrası çoğu zaman implant yerleştirilmesinden önce ya da sonra oluşan dehiscens tipi

defektler sebebiyle ikinci bir greftleme gerektiği rapor edilmiştir. Demetoğlu ve ark. alveoler distraksiyon osteogenezi sırasında veya sonrasında meydana gelebilecek iç bükey kemik defektlerin yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ile oluşmasının engellenebileceğini rapor etmişlerdir (134). Bunun yanında Distraksiyon Osteogenezi yönteminin literatürde en sık karşılaşılan komplikasyonlarından birisi de distrakte edilecek segmentin çoğunlukla istenilen düzlemden farklı olarak yanlış yönde büyümesidir. Chiapasco ve ark (2004) distraksiyon osteogenezi uyguladıkları on bir hastanın ikisinde muhtemelen kasların ve ağız tabanının etkisiyle distrakte edilen fragmanın linguale yön değiştirmesini gözlemlemişlerdir (4). Bir başka çalışmada Chiapasco ve ark (2007), dişsiz mandibulası olan dokuz hastalarında distraksiyon osteogenezi uygulamışlardır. Bir hastalarında distraksiyon cihazını çıkarmaları gerekmiştir çünkü distraksiyon fragmanının yanlış planması nedeniyle distraksiyon fragmanına daha fazla hareket yaptırılmamıştır .Bu hastalarda ortodontik itme ile segmenti başarılı şekilde yerine yönlendirmişlerdir (133). DO ile vertikal ogmentasyon da distraksiyon cihazlarının ve uygulanacak vidaların çoğunlukla eş zamanlı dental implant yerleştirilmesine engel olmasıyla protetik tedavilerin gerçekleştirilmesi için gereken zamanın uzamasına neden olmaktadır. Benzer şekilde Uçkan ve ark (2002), distraksiyon osteogenezi ile vertikal yönde ortalama 8.75 mm alveoler kemik yüksekliği elde ettikleri hastalarında %70 komplikasyon oranı ile karşılaştıklarını ve implant başarı oranlarının diğer yöntemlere oranla daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (135). Oda ve ark. (2000) da eş zamanlı dental implant yerleştirilmesiyle birlikte köpekler üzerinde gerçekleştirdikleri alveoler distraksiyon osteogenezi yönteminde gecikmiş implant yerleştirilmesi prosedürü uygulamasına göre %20 daha fazla implant kaybı gördüklerini rapor etmiştir (136).

Alveoler kemiğin vertikal yüksekliğinin arttırılması için kullanılan bir başka tedavi seçeneği de silindirik otojen kemik greftleridir. Trefin kemik frezleri ile otojen halka blok kemik elde edildikten sonra implant sahasına uyumlandırılarak implant boynu ile birlikte yerleştirilebilir. Ancak Cordiali ve ark., otojen halka blok greft materyali ile gerçekleştirilen çalışmada implantların %50'sinde ara yüzde fibröz iyileşme ve diğer %50'sinde de yüksek rezorpsiyon oranları rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Nyström ve ark. da otuz hastada iliak kretten aldıkları otojen kemik blokları ile ogmente ettikleri atrofik maksilla anterior bölgeye eş zamanlı olarak toplam 177 implant

yerleştirmişlerdir. On yıllık takip sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında, ilk üç yıl içinde yüksek rezorpsiyon oranları görülürken daha sonraki yıllarda önemli kemik kaybı gerçekleşmediğini belirtmişlerdir (56, 83).

Alveoler kemiğin vertikal yüksekliğini arttırmak için uygulanan bir diğer yöntem de yönlendirilmiş kemik rejenarasyonudur. Son yıllarda bu yöntem ile ilgili klinik ve deneysel birçok çalışma yapılmıştır. Kemik defekti olan ya da rejenerasyon ile yeni kemik dokusu gelişmesi istenen bölgelere yerleştirilen bir bariyer membran ile bağ dokusu epitelinin bölgeye göçü engellenerek istenen kemik dokusunun sağlanması yöntemidir. Bu yöntemde çok çeşitli kemik greft materyallleri ve bariyer membran kullanılabilir. Bu yöntemde çok çeşitli kemik greft materyallleri ve bariyer membran kullanılabilir.

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yönteminde uygun membran kullanımı, yumuşak doku stabilitesi, boşlukların büyüklüğü ve çevre dokuların uyumu ile yakından ilişkilidir. Belki de kemik rejenerasyon sonuçlarının en önemlisi membran kalitesi ile bunun kompozisyonuna bağlıdır. Membran kullanımı klinik çalışmalar ve hayvan modellerinde yeni kemik oluşumunda ve kemik defektlerinde yeni kemik stabilitesi sağladığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (137).

Chiapasco ve ark (2004), on dişsiz hastada absorbe olmayan membran kullanılarak mandibuler ramus bölgesinden elde ettikleri kemik grefti ile vertikal augmentasyon gerçekleştirdikleri üç hastada bariyerin ağız ortamına açıldığını, bir hastada enfeksiyon ve bir hastada ise çene ucu bölgesinde parastesi ile karşılaştıklarını rapor etmişlerdir. Buna karşın yazarlar, distraksiyon osteogenezi ile karşılaştırıldığında vertikal kemik yükseltmesinin eş zamanlı dental implant yerleştirilebilmesine olanak sağlaması ve komplikasyon oranlarının daha az görülmesi sebebiyle daha tercih edilebilir bir yöntem olduğunu rapor etmiştir (4).

Merli ve Ark (2007)rezorbe olan ve olmayan membranlarla yaptıkları çalışmalarında, resorbe olabilen membran uygulanan 4 vakanın ikisinde abse geliştiğini ve greftlenen sahanı kaybedildiğini bildirmişlerdir. Rezorbe olmayan mebran kullandıkları 4 vakanın 3 üçünde ise fistül varlığı görüldüğü ve yine bir vakada greft sahasının kaybı ile karşılaştıklarını belirtmişlerdir. Her iki yöntemle de vertikal kemik yüksekliği kazanıldığı ve 3 yıllık takipte iki grup arasında önemli bir fark olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda rezorbe olabilen kollajen membran kullanılmış ve

deneklerin hiçbirinde dış ortama açılma komplikasyonu izlenmemiştir. Ancak bunun sebebi, implantların ağız içine değil, iliak bölgeye yerleştirilmesi olabilir. Bu nedenle, dental implantlarla eş zamanlı uygulanan vertikal alveoler yükseltme işlemlerinin ağız içindeki sonuçlarının araştırılması gerekmektedir (138).

Marunicci ve ark. 2001 de yaptığı absorbe olabilen ve absorbe olmayan membranların in vitro olarak karşılaştırdığı çalışmasında, kollagen bariyerlerin osteoblast proliferasyonunu ve alkalen fosfat aktivitesini arttırdığı görülmüştür (139). Kollagen membranın fibriler kompozisyonu kemiğin yeniden şekillenmesinde ostokonduktif etki gösterebilir. Diğer yandan, pürüzlü yüzeyler mükemmel hücre adezyonu sağlarken membran pörözitesi de bu hücre adhezyonu ile ilişkili bağ sağlar. Buna ek olarak, kollagen altyapılı membranlar kan pıhtısını stabilize ederek hemostatik aktiviteyi sağlarken, herhangi bir immünolojik reaksiyon meydana getirmez çünkü kollagen vücudumuzda en çok bulunan proteindir (137).

Kollagen membranlar hayvan ve insan çalışmalarında ePTFE rezorbe olmayan membran ile karşılaştırıldığında, daha az yumuşak doku açılmasına neden olduğu ve defekt bölgesinde daha fazla uyum sağladığı gösterilmiştir (18). Absorbe olmayan ePTFE membranları uygulamadaki zorluk, çıkarılmaları için ikinci bir cerrahi işlem gerektirmesi ve uzun süre bölgede kaldığı sırada ağız ortamına açıldığında bakteriyel retansiyona neden olması ile birlikte kemik rejenereasyonu sağlanmak istenen bölgenin tamamen çıkarılmasına neden olabilmektedir (137). Biz de çalışmamızda kemik greftlerinin stabilizasyonu sağlamak ve bağ dokusu epiteli göçüşünü engellemek için sığır kaynaklı kollagen membran kullandık.

Ogmentasyon yöntemleri ile birlikte eş zamanlı yerleştirilen dental implantların pek çok avantajı vardır. Bunlardan en önemlisi ise ikinci bir cerrahi prosedürü elemine etmesidir. Önceki çalışmalarda eş zamanlı vertikal ogmentasyon ile dental implantlar yerleştirilmiş ve implantların etrafında 2 mm'den 4 mm'ye kadar çeşitli yükseklikler elde edilmiştir (96). Gecikmiş yerleştirmeyi içeren prosedürü savunan yazarlara göre greftleme prosedürleriyle birlikte eş zamanlı implant yerleştirilen hastalarda yara bölgesindeki membran ya da greftin ağız ortamına açılması ve enfeksiyon, avasküler yapı gelişmesiyle osteointegre olmayan implantlar ve kısmi ya da total greft kaybı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (83, 140).

Milinkovic ve ark. 2014 yılında gerçekleştirdikleri sistematik literatür derlemesinde, kısmi dişsizliği olan hastalarda yönlendirilmiş kemik rejeneasyonu yöntemiyle birlikte eşzamanlı dental implant yerleştirilen 4 çalışmayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmalarda toplam 62 hastaya 122 implant, rezorbe olabilen ya da olamayan membranlarla yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ve eş zamanlı dental implant yerleştirilmiştir. Değerlendirmelerinin sonucunda, başlangıçtaki vertikal defekt ortalaması 4.1 mm olan vakalarda yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ile birlikte eş zamanlı dental implant yerleştirilmesi uygulanabilir tedavi şekli olarak rapor etmişlerdir. Ancak bu prosedürde komplikasyonların genellikle membranın ağız ortamına açılmasıyla ilişkili olduğu ve komplikasyon oranının %13.1 olduğu görülüp, yerleştirilen implantların başarı oranının %98.9 olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, başlangıç vertikal defekt yüksekliği ortalama 4.55 mm ve üzeri olan vakalarda eş zamanlı dental implant yerleştirilmemesinin daha uygun olduğu belirtilmiştir (64). Başka bir çalışmada ise Macedo ve arkadaşları tavşan tibiasına rezorbe olmayan membran ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu kullanarak kısmi olarak yerleştirdikleri implantların etrafında 0.43 mm den (ePTFE olmadan) 2.42 mm ‘ ye kadar kemik yüksekliğinde artış olduğunu göstermişlerdir (141).

Chiapasco ve ark. (2007) hem maksilla hem de mandibulada gerçekleştirdikleri bir çalışmada, otojen kemik partikülleri ile birlikte ePTFE membran kullanarak vertikal ogmentasyon uygulamışlar ve eş zamanlı ya da sonradan yerleştirdikleri implantların başarı oranını değerlendirmişlerdir. 3 yıllık takip sonunda implantların etrafında 2.06 mm kemik kaybı görülürken, aşamalı implant yerleştirme yaptıkları hastalarda implant yerleştirilmesinden hemen önce görülen kemik kaybının 1.35 mm, implant yerleştirildikten sonraki 3 yıllık takiplerde ise 1.69 mm olduğunu bildirmişlerdir (4, 83). Bu yakın sonuçlar, iki yöntem arasında implant prognozu açısından önemli bir fark olmadığı düşündürmektedir. Yine Juodzbalys ve ark., rezorbe olabilen membran ve sığır kaynaklı kemik kullanarak vertikal ogmentasyon yapmışlar ve eş zamanlı implant yerleştirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, vertikal defekt oranları 3.8-10 mm kadar olan defektli bölgelerde protez yerleştirilmesi zamanı geldiğinde iyi şekilde defektin dolduğu, alveoler kemik ve implant kenarı arasındaki mesafenin 1.6 mm olduğu ve bu sonucun kabul edebilir olduğunu bildirmişlerdir (14, 83).

Bir implant yerleştirildiğinde, kemik implant ara yüzündeki boşluklara yeni sentezlenecek kemik formasyonu yerleşmektedir. Bu süreçte mezenkimal kök hücreler rol almaktadırlar (42). Osteoblastların ve mezenkimal kök hücrelerin iyileşme sahasına migre, proliferate olduğu ve mature osteoblastlara dönüşebildiğinin kanıtlanmasıyla birlikte osteoingrasyonu arttırmak için yapılan çalışma sayısı artmıştır (39). Farklı implant yüzeyleri üzerinde, insan kemik iliği kökenli kök hücrelerinin osteoblastlara dönüşebildiği bunda da erken dönemde ve geç dönemde yüzey mikrotopografisi ile direkt ilişkisi olduğu gösterilmiştir (47). Gardin ve ark. erişkin kök hücreleri ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında, asitle dağlanmış ve kumlanmış yüzeyin bu hücrelerin adezyonu ve proliferasyonunda en uyumlu sonuçları verdiğini ve erişkin kök hücre emdirilen titanyum implantların sağladığı kromozal stabilitenin bu materyallere biyolojik destek sağlamakta olduğunu belirtmişlerdir (43).

Dental implantlarla yapılan çalışmalarda bir implantın osteointegre olarak kabul edilebilmesi için gereken kemik implant temas yüzeyi miktarı değerlendirilmiştir. Langhoff ve ark. 2008 yılında koyun iliak modelinde gerçekleştirdikleri SLA yüzey dental implantların osteointegrasyonunu 2, 4 ve 8 haftalık farklı zaman dilimlerinde değerlendirmişler ve 2. haftadan 4. haftaya kadar ortalama osteointegrasyon değerinin %57-73 arasında olduğunu rapor etmişlerdir. 4. Haftadan 8. Haftaya kadar ortalama osteointegrasyon değeri ise %73-81 arasındadır(142). Başka bir çalışmada Schwarz ve ark. (2007) köpekler üzerinde SLA yüzey dental implantların osteointegrasyonunu değerlendirmiş ve 2 hafta içinde ortalama osteointegrasyon değerinin %53 ile 59 arasında olduğunu rapor etmişlerdir. 4 haftalık osteointegrasyon değerini ise %60.8 ile 68.7 arasında bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda kullanılan SLA yüzey implantların osteointegrasyonu literatürle uyumlu olarak 3 haftada %58.3 ile 63.8 arasındayken, 6 haftada %61 ile 64 arasındadır .

Son yıllarda alveoler kemiğin vertikal yükseltilmesinde kemik greftleri ile büyüme faktörleri ve kemik morfogenetik proteinleri gibi kemik iyileşmesini artıran yöntemler kullanılmaktadır. Kemik morfogenetik proteinleri ile yeni kemik oluşumunun arttırılabildiği literatürde gösterilse de çok pahalı olması sebebiyle klinik pratiğinde uygulanabilirliği azdır. Kammörer ve ark tavşan tibiasında 3.5 mm'si kemik içinde, 5 mm'si suprakrestal olarak yerleştirilen dental implantların çevresine rhPDGF içeren deproteinize sığır blok grefti yerleştirmişler ve 3 hafta sonra % 15.4 oranında yeni

kemik oluştuğunu bulmuşlardır. Yine Kammörer ve ark. 6 haftada DBB blok ve KM kullandıkları test grubunda %28,5, rhPDGF ekledikleri grupta ise %35.54 oranında yeni kemik oluşumu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda deproteinize partiküle sığır kaynaklı kemik grefti grubunda yeni kemik oluşumu ortalama % 30.7 ve kök hücre grubunda ise %45 olarak rapor edilmiştir (143).

Dental pulpa kaynaklı kök hücrelerin tıpkı kemik iliği mezenşimal kök hücreleri gibi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF), IBBF-I, IBBF-II, ve granulosit-koloni stimülasyon faktörü salgılayabildikleri görülmüştür (89). Dental pulpa kaynaklı kök hücrelerin osteoblast hücrelerine erken farklılaşması son zamanlarda genişçe tanımlanmıştır ve (46) insandan elde edilen diğer osteojenik hücre tipleriyle karşılaştırıldığında, kemiğe diferensiyasyonu açısından daha uygun bir model oluşturmaktadır.(41)Bu özelliklerle birlikte kolay uygulanabilirliği, oral kaviteden elde edilmesi, dental pulpa kaynaklı kök hücrelerin kemik doku mühendisliği için skafoldlarla birlikte kombinasyonunu önemli hale getirmektedir (42).

Litaratürde Ito ve ark (2005) yılında yayınladıkları çalışmalarında, kemik defektlerine eş zamanlı dental implant yerleştirilmesi ile birlikte kullanılabilecek en iyi hücre temelli doku mühendisliği yönteminin MKH, FY (fibrin yapıştırıcı) ve TZP'nin birlikte uygulanması olduğunu belirtmişlerdir. Hatta bu yöntemi enjekte edilebilir doku mühendisliği olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmada 12 köpekte trefin frez ile oluşturdukları horizontal ve vertikal defekt bölgelerine dental implantlar yerleştirilmişler; defekt bölgelerine FY, MKH ve FY ile birlikte TZP yerleştirerek üzerini rezorbe olmayan ePTFE membran ile kapatmışlardır. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar, 8. haftada FY ve MKH grubuna göre FY, MKH ve TZP uygulanan test grubunda önemli seviyede yeni kemik formasyonu geliştiğini bildirmişlerdir (7).

Bizlerde çalışmamızda DPKHlerin bulunduğu test grubunda 3 haftalık iyileşme periodları sonrası ortalama %45 ve 6 haftalık iyileşme periodu sonrası ortalama %46.5 yeni kemik formasyonu ile karşılaştık. Bu değerler Ito ve ark. gerçekleştirdiği çalışmalarında FY ve MKH ile MKH ve FY ile birlikte uygulanan gruplara göre benzer oranlarda görülmüştür.

Pieri ve ark. 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında, kobayların mandibulasında oluşturdukları defekt bölgelerine alloplastik greft materyali, TZP ve MKH

yerleştirmişler ve otojen greftler ile karşılaştırmışlardır 3 aylık iyileşme periodu sonunda her iki grupta benzer oranlarda yeni kemik gelişimi olduğunu görmüşlerdir. Buna ek olarak, alloplastik greft materyali ile TZP ve MSC yerleştirdikleri test grubunda, sadece alloplastik greft kullanılan kontrol grubuna göre greft materyali rezorpsiyonu daha fazla görölmüştür (144). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, 6. haftada kemik grefti ve kök hücre uygulanan grupta vertikal kemik yüksekliğinin 3. haftaya göre daha düşüktü. Bu nedenle 6. Haftada bir miktar rezorpsiyon meydana geldiğı düşünöldü.

Kim ve ark. köpeklerin alveoler kemiklerinde oluşturdukları defektlere yerleştirdikleri implantların etrafını KI-MKH ya da PH-KH emdirilmiş %70 HA ve %30 TCP ile kaplamışlar ve 8 hafta sonra kemik iliğı kökenli kök hücrelerin olduğı grupta defekt kenarlarında olgun kemik dokusu geliştiğini görmüşlerdir. Bu çalışmada 8. ve 16. haftalarda yeni kemik oluşumu değerleri kemik iliğı kökenli kök hücre uygulanan grupta %34 ile %40 iken bizim gerçekleştirdiğimiz çalışmada bulunan bu değerler ortalama % 45 ve %46.5 görölmüştür (145). Bu farkın nedeni, bizim çalışmamızda deproteinize kemik grefti ve dental pulpa kaynaklı kök hücre kullanılması olabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçlarına göre:

1. İmplantların osteointegrasyonunun değerlendirilmesinde koyun iliak kemiği ideal bir deneysel model oluşturmaktadır fakat vertikal yönde yeni kemik oluşutulması yönteminde koyun iliak bölgesinin, kemik grefti ve membranın üzerinde kalacak olan periost açısından yeterli derecede ağız ortamını taklit edemediği görülmüştür.
2. Partiküllü DSKG ve kollajen membran kombinasyonu ile gerçekleştirilen YKR'nin, alveoler kemiğin vertikal ögmentasyonu ile eş zamanlı dental implant yerleştirilmesinde kullanımı umut vaat eden bir yöntemdir. DP-MKH uygulaması, uygulanan teknikte yeni kemik oluşumu bakımından bir avantaj sağlamasa da erken kemik mineralizasyonu ve maturasyonu açısından faydalı olabilir.
3. Bu çalışma modelinde, kök hücrelerin hyaluronik asit ve PRP gibi taşıyıcı maddelerle uygulanması kemik oluşumunu olumlu yönde etkileyebileceğinden bu ürünlerin kullanıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
4. Bu modelde kullanılan rezorbe olabilen kollajen membranların rezorbe olmayan bariyer membranlarla da karşılaştırıldığı deneysel çalışmalar yapılmalıdır.
5. Çalışmamızda kullanılan SLA yüzey implantlar, ilk kez in-vitro olarak uygulanmış olup, biyouyumlulu olduğu ve literatürle uyumlu osteointegrasyon değerlerine sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu sonuçların, klinik çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M. Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2006;17(S2):136-59.
2. Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, Behneke A, Behneke N, Hirt HP, et al. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res*. 1997;8(3):161-72.
3. Tolman DE. Reconstructive procedures with endosseous implants in grafted bone: a review of the literature. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1995;10(3).
4. Chiapasco M, Romeo E, Casentini P, Rimondini L. Alveolar distraction osteogenesis vs. vertical guided bone regeneration for the correction of vertically deficient edentulous ridges: A 1–3-year prospective study on humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2004;15(1):82-95.
5. Dahlin C, Buser D, Schenk R. Guided bone regeneration. Chicago: Quintessence. 1994.
6. Christensen DK, Karoussis IK, Joss A, Hämmerle CH, Lang NP. Simultaneous or staged installation with guided bone augmentation of transmucosal titanium implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2003;14(6):680-6.
7. Ito K, Yamada Y, Naiki T, Ueda M. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Clinical oral implants research*. 2006;17(5):579-86.
8. Pearce A, Richards R, Milz S, Schneider E, Pearce S. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater*. 2007;13(1):1-10.
9. R A. Mayan Dental Wonders, Oral Implant 1981(9 ;423).
10. Misch CE. Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji (Üçüncü Baskı) Tulunoğlu İF (Çev.Edt.). Atlas Kitapçılık, Ankara,2011:26.

11. Lambotte A. "New instruction for the banding of bone:" banding with a screw," *JC Ann Soc Belge Chir* (1909);9 113.
12. Strock AE. "Experimental work on a method for the replacement of missing teeth by direct implantation of a metal support into the alveolus: Preliminary report." *American journal of orthodontics and oral surgery* 1939;25.5 467-72.
13. Branemark P. Osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw, Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1977;1:1-132.
14. Juodzbaly G, Raustia A, Kubilius R. A 5-year follow-up study on one-stage implants inserted concomitantly with localized alveolar ridge augmentation. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2007;34(10):781-9.
15. Ross MH. PWPY, Ankara. Kemik Dokusu Histolojisi, In: Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas (6.Baskı). 2014;p217-32.
16. Gartner L.P. HJL. Color Textbook of Histology, Second Edition, W.B. Saunders Company. (2001) 29-153.
17. Hepşenol A.Y. Atrofik kretli hastalarda farklı ogmentasyon yöntemleri uygulanarak yerleştirilen dental implantların klinik başarısının değerlendirilmesi: Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 2008; 22-26.
18. McAllister BS, Haghighat K. Bone augmentation techniques. *Journal of periodontology*. 2007;78(3):377-96.
19. Brighton CT, Friedlaender GE, Lane JM. Bone formation and repair: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1994.
20. Bancroft JD, Gamble M. Theory and practice of histological techniques: Elsevier Health Sciences; 2008.
21. Misch CE. Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji (Üçüncü Baskı).Tulunoğlu İF(Çev. Edt.).Atlas Kitapçılık, Ankara, 2011:27.
22. Misch CE. Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji (Üçüncü Baskı).Tulunoğlu İF(Çev. Edt.). Atlas Kitapçılık,Ankara, 2011:178-9.
23. Misch CE. Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji (Üçüncü Baskı). Tulunoğlu İF (Çev.Edt.). Atlas Kitapçılık, Ankara, 2011:568-9.

24. Atkinson SR. Balance—the magic word. *American Journal of Orthodontics*. 1964;50(3):189-202.
25. Hylander WL. Patterns of stress and strain in the macaque mandible. *Craniofacial Biology Monograph*. 1981;10:1-37.
26. Keeting PE, Scott RE, Colvard DS, Han IK, Spelsberg TC, Riggs BL. Lack of a direct effect of estrogen on proliferation and differentiation of normal human osteoblast-like cells. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1991;6(3):297-304.
27. Mundy GR. *Bone remodelling and its disorders*: CRC Press; 1999.
28. Bodic F, Hamel L, Lerouxel E, Baslé MF, Chappard D. Bone loss and teeth. *Joint Bone Spine*. 2005;72(3):215-21.
29. Bernstein S, Cooke J, Fotek P, Wang H-L. Vertical bone augmentation: where are we now? *Implant dentistry*. 2006;15(3):219-28.
30. Cawood J, Howell R. Reconstructive preprosthetic surgery: I. Anatomical considerations. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1991;20(2):75-82.
31. Herrmann I, Lekholm U, Holm S, Kultje C. Evaluation of patient and implant characteristics as potential prognostic factors for oral implant failures. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2005;20(2).
32. Goiato MC, Dos Santos D, Santiago JJ, Moreno A, Pellizzer EP. Longevity of dental implants in type IV bone: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2014;43(9):1108-16.
33. Lekholm U, Gunne J, Henry P, Higuchi K, Lindén U, Bergstrom C, et al. Survival of the Brånemark implant in partially edentulous jaws: a 10-year prospective multicenter study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 1999;14(5):639-45.
34. Atwood DA. Postextraction changes in the adult mandible as illustrated by microradiographs of midsagittal sections and serial cephalometric roentgenograms. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1963;13(5):810-24.

35. Tallgren A, Lang BR, Miller RL. Longitudinal study of soft-tissue profile changes in patients receiving immediate complete dentures. *International Journal of Prosthodontics*. 1991;4(1).
36. Aranyarachkul P, Caruso J, Gantes B, Schulz E, Riggs M, Dus I, et al. Bone density assessments of dental implant sites: 2. Quantitative cone-beam computerized tomography. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2005;20(3).
37. Misch CE. Divisions of available bone in implant dentistry. *The International journal of oral implantology: implantologist*. 1990;7(1):9.
38. Schnitman PA, Wöhrle PS, Rubenstein JE, DaSilva JD, Wang N-H. Ten-year results for Brånemark implants immediately loaded with fixed prostheses at implant placement. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1997;12(4).
39. Mangano C, De Rosa A, Desiderio V, d'Aquino R, Piattelli A, De Francesco F, et al. The osteoblastic differentiation of dental pulp stem cells and bone formation on different titanium surface textures. *Biomaterials*. 2010;31(13):3543-51.
40. Keller JC, Stanford CM, Wightman JP, Draughn RA, Zaharias R. Characterizations of titanium implant surfaces. III. *Journal of biomedical materials research*. 1994;28(8):939-46.
41. Graziano A, d'Aquino R, Cusella-De Angelis MG, Laino G, Piattelli A, Pacifici M, et al. Concave pit-containing scaffold surfaces improve stem cell-derived osteoblast performance and lead to significant bone tissue formation. *PloS one*. 2007;2(6):e496.
42. Naddeo P, Laino L, La Noce M, Piattelli A, De Rosa A, Iezzi G, et al. Surface biocompatibility of differently textured titanium implants with mesenchymal stem cells. *Dental Materials*. 2015;31(3):235-43.
43. Gardin C, Ferroni L, Bressan E, Calvo-Guirado JL, Degidi M, Piattelli A, et al. Adult stem cells properties in terms of commitment, aging and biological safety of grit-blasted and Acid-etched ti dental implants surfaces. *International journal of molecular and cellular medicine*. 2014;3(4):225.

44. Shibli JA, Grassi S, Cristina de Figueiredo L, Feres M, Marcantonio E, Iezzi G, et al. Influence of implant surface topography on early osseointegration: a histological study in human jaws. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2007;80(2):377-85.
45. Anselme K, Bigerelle M, Noel B, Dufresne E, Judas D, Iost A, et al. Qualitative and quantitative study of human osteoblast adhesion on materials with various surface roughnesses. *Journal of biomedical materials research*. 2000;49(2):155-66.
46. Iaculli F, Di Filippo ES, Piattelli A, Mancinelli R, Fulle S. Dental pulp stem cells grown on dental implant titanium surfaces: An in vitro evaluation of differentiation and microRNAs expression. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2016.
47. Perrotti V, Palmieri A, Pellati A, Degidi M, Ricci L, Piattelli A, et al. Effect of titanium surface topographies on human bone marrow stem cells differentiation in vitro. *Odontology*. 2013;101(2):133-9.
48. Esposito M. Titanium for dental applications (I). *Titanium in medicine*: Springer; 2001. p. 827-73.
49. Block MS, Haggerty CJ. Interpositional osteotomy for posterior mandible ridge augmentation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(11):31-9.
50. Misch CE, Dietsh F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant dentistry*. 1993;2(3):158-66.
51. Haggerty CJ, Vogel CT, Fisher GR. Simple bone augmentation for alveolar ridge defects. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2015;27(2):203-26.
52. Marx RE. Bone and bone graft healing. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2007;19(4):455-66.
53. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2007;19(4):513-21.
54. Sittitavornwong S, Gutta R. Bone graft harvesting from regional sites. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2010;22(3):317-30.

55. Miloro M, Ghali G, Larsen P, Waite P. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery: PMPH-USA; 2004.
56. Nyström E, Ahlqvist J, Gunne J, Kahnberg K-E. 10-year follow-up of onlay bone grafts and implants in severely resorbed maxillae. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33(3):258-62.
57. Matsumoto MA, Fliho HN, Francischone CE, Consolaro A. Microscopic analysis of reconstructed maxillary alveolar ridges using autogenous bone grafts from the chin and iliac crest. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2002;17(4).
58. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005;36(3):S20-S7.
59. Barrack RL. Bone graft extenders, substitutes, and osteogenic proteins. *The Journal of arthroplasty*. 2005;20:94-7.
60. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss®. *Clinical Oral Implants Research*. 2003;14(2):137-43.
61. Hämmerle CH, Lang NP. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clinical Oral Implants Research*. 2001;12(1):9-18.
62. Simion M, Fontana F, Rasperini G, Maiorana C. Vertical ridge augmentation by expanded-polytetrafluoroethylene membrane and a combination of intraoral autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (Bio Oss). *Clinical oral implants research*. 2007;18(5):620-9.
63. Böhner M, Galea L, Doebelin N. Calcium phosphate bone graft substitutes: Failures and hopes. *Journal of the European Ceramic Society*. 2012;32(11):2663-71.
64. Milinkovic I, Cordaro L. Are there specific indications for the different alveolar bone augmentation procedures for implant placement? A systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2014;43(5):606-25.
65. Pikos MA. Mandibular block autografts for alveolar ridge augmentation. *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2005;13(2):91-107.

66. Wood RA, Mealey BL. Histologic comparison of healing after tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus demineralized freeze-dried bone allograft. *Journal of periodontology*. 2012;83(3):329-36.
67. Khoury F, Antoun H, Missika P. Bone augmentation in oral implantology: Quintessence; 2007.
68. Pelo S, Boniello R, Gasparini G, Longobardi G, Amoroso P. Horizontal and vertical ridge augmentation for implant placement in the aesthetic zone. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2007;36(10):944-8.
69. Robiony M, Toro C, Stucki-McCormick SU, Zerman N, Costa F, Politi M. The “FAD”(Floating Alveolar Device): A bidirectional distraction system for distraction osteogenesis of the alveolar process. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;62:136-42.
70. Wikesjö UM, Hall J, Sorensen RG, Wozney JM. Bone formation at rhBMP-2-coated titanium implants in the rat ectopic model. *Journal of clinical periodontology*. 2007;34(5):444-51.
71. Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *Journal of periodontology*. 2005;76(4):605-13.
72. Upton PD, Davies RJ, Trembath RC, Morrell NW. Bone morphogenetic protein (BMP) and activin type II receptors balance BMP9 signals mediated by activin receptor-like kinase-1 in human pulmonary artery endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(23):15794-804.
73. Jakse N, Tangl S, Gilli R, Berghold A, Lorenzoni M, Eskici A, et al. Influence of PRP on autogenous sinus grafts. *Clinical Oral Implants Research*. 2003;14(5):578-83.
74. Butterfield K, Bennett J, Gronowicz G, Adams D. Poster 30: Effect of platelet-rich plasma with autogenous bone graft for sinus augmentation in a rabbit model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003;61(8):97.

75. Simion M, Trisi P, Piattelli A. Vertical ridge augmentation using a membrane technique associated with osseointegrated implants. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 1994;14(6).
76. Artzi Z, Dayan D, Alpern Y, Nemcovsky CE. Vertical ridge augmentation using xenogenic material supported by a configured titanium mesh: clinicohistopathologic and histochemical study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2003;18(3).
77. Schmid J, Hämmerle C, Stich H, Lang N. Supraplan®, a novel implant system based on the principle of guided bone generation. A preliminary study in the rabbit. *Clinical oral implants research*. 1991;2(4):199-202.
78. Linde A, Thorén C, Dahlin C, Sandberg E. Creation of new bone by an osteopromotive membrane technique: an experimental study in rats. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1993;51(8):892-7.
79. Dupoirieux L, Pourquier D, Picot M, Neves M. Comparative study of three different membranes for guided bone regeneration of rat cranial defects. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2001;30(1):58-62.
80. Owens KW, Yukna RA. Collagen membrane resorption in dogs: a comparative study. *Implant dentistry*. 2001;10(1):49-58.
81. Misch CE. *Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji (Üçüncü Baskı)* . Tulunoğlu İF (Çev. Edt.). Atlas Kitapçılık, Ankara, 2011:882-8.
82. Potres Z, Deshpande S, Klöppel H, Voss K, Klineberg I. Assisted Wound Healing and Vertical Bone Regeneration with Simultaneous Implant Placement: A Histologic Pilot Study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2016;31(1).
83. Clementini M, Morlupi A, Agrestini C, Barlattani A. Immediate versus delayed positioning of dental implants in guided bone regeneration or onlay graft regenerated areas: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2013;42(5):643-50.

84. Rasmusson L, Meredith N, Kahnberg Ke, Sennerby L. Effects of barrier membranes on bone resorption and implant stability in onlay bone grafts. An experimental study. *Clinical Oral Implants Research*. 1999;10(4):267-77.
85. Rubin CT, Lanyon L. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(3):397-402.
86. Bovi M. Mobilization of the inferior alveolar nerve with simultaneous implant insertion: a new technique. Case report. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2005;25(4).
87. Testori T, Weinstein R, Wallace S. Maxillary sinus surgery and alternatives in treatment: Quintessence; 2009.
88. Renouard F, Nisand D. Impact of implant length and diameter on survival rates. *Clinical Oral Implants Research*. 2006;17(S2):35-51.
89. Camps-Font O, Burgueño-Barris G, Figueiredo R, Jung RE, Gay-Escoda C, Valmaseda-Castellón E. Interventions for Dental Implant Placement in Atrophic Edentulous Mandibles: Vertical Bone Augmentation and Alternative Treatments. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Periodontology*. 2016;87(12):1444-57.
90. Eckert SE, Meraw SJ, Cal E, Ow RK. Analysis of incidence and associated factors with fractured implants: a retrospective study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2000;15(5).
91. van Steenberghe D, Lekholm U, Bolender C, Folmer T, Henry P, Herrmann I, et al. The Applicability of Osseointegrated Oral Implants in the Rehabilitation of Partial Edentulism: A Prospective Multicenter Study on 558 Fixtures. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1990;5(3).
92. Friberg B, Jemt T, Lekholm U. Early failures in 4,641 consecutively placed Brånemark dental implants: a study from stage 1 surgery to the connection of completed prostheses. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1991;6(2).

93. Chen ST, Buser D. Clinical and esthetic outcomes of implants placed in postextraction sites. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2009;24.
94. Misch CE. *Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji (Üçüncü Baskı)*. Tulunoğlu İF (Çev.Edt). Atlas Kitapçılık, Ankara, 2011:163 -6.
95. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *The Lancet*. 1999;354:S32-S4.
96. Khojasteh A, Eslaminejad MB, Nazarian H, Morad G, Dashti SG, Behnia H, et al. Vertical bone augmentation with simultaneous implant placement using particulate mineralized bone and mesenchymal stem cells: a preliminary study in rabbit. *Journal of Oral Implantology*. 2013;39(1):3-13.
97. Şahin F, Saydam G, Omay SB. Kök hücre plastisitesi ve klinik pratikte kök hücre tedavisi. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 2005;1(15):48-56.
98. Verfaillie CM. Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. *Trends in cell biology*. 2002;12(11):502-8.
99. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *science*. 1998;282(5391):1145-7.
100. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *cell*. 2006;126(4):663-76.
101. Yücel ÖÖ, Gültekin SE. Dental kök hücrelerin rejeneratif medikal tedavideki yeri. *Acta Odontologica Turcica*. 2015;32(2):98.
102. Poulsom R, Alison MR, Forbes SJ, Wright NA. Adult stem cell plasticity. *The Journal of pathology*. 2002;197(4):441-56.
103. Kim JB, Zaehres H, Wu G, Gentile L, Ko K, Sebastiano V, et al. Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors. *Nature*. 2008;454(7204):646-50.
104. Ural AU. Kök hücreler. *TOTBİD Dergisi*. 2006;5:140-5.

105. Fuchs E, Tumber T, Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell*. 2004;116(6):769-78.
106. Bongso A, Lee EH. Stem Cells: Their Definition, Classification and Sources. *Stem Cells: From Bench to Bedside*. 2005;1.
107. Grove JE, Bruschia E, Krause DS. Plasticity of bone marrow–derived stem cells. *Stem cells*. 2004;22(4):487-500.
108. Ulukaradağ G. Tavşan Kalvaryumunda Mezenşimal Kök Hücre Transplantasyonu ile Yönlendirilmiş Kemik Ogmentasyonunda Elde Edilen Yeni Kemiğin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2007;36.
109. Ikeda H, Sumita Y, Ikeda M, Ikeda H, Okumura T, Sakai E, et al. Engineering bone formation from human dental pulp-and periodontal ligament-derived cells. *Annals of biomedical engineering*. 2011;39(1):26-34.
110. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(4):568-84.
111. Er Y. Oral Kavitede Farklı Kaynaklardan Elde Edilen Örneklerden Kök Hücre Potansiyellerinin Araştırılması: Deneysel Çalışma, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 2013,26-30.
112. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *science*. 1999;284(5411):143-7.
113. Nishimori M, Yamada Y, Hoshi K, Akiyama Y, Hoshi Y, Morishima Y, et al. Health-related quality of life of unrelated bone marrow donors in Japan. *Blood*. 2002;99(6):1995-2001.
114. Morsczeck C, Schmalz G, Reichert TE, Völlner F, Galler K, Driemel O. Somatic stem cells for regenerative dentistry. *Clinical oral investigations*. 2008;12(2):113-8.
115. Atalayın Ç, Ergücü Z, Tezel H. Diş hekimliğinde kök hücre ve dental pulpa kök hücreleri. *Acta Odontologica Turcica*. 2012;29(2):115.

116. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(10):5807-12.
117. Mao J, Giannobile W, Helms J, Hollister S, Krebsbach P, Longaker M, et al. Craniofacial tissue engineering by stem cells. *Journal of dental research*. 2006;85(11):966-79.
118. Tamaki Y, Nakahara T, Ishikawa H, Sato S. In vitro analysis of mesenchymal stem cells derived from human teeth and bone marrow. *Odontology*. 2013;101(2):121-32.
119. Mauney JR, Volloch V, Kaplan DL. Role of adult mesenchymal stem cells in bone tissue engineering applications: current status and future prospects. *Tissue engineering*. 2005;11(5-6):787-802.
120. Yen AH-H, Sharpe PT. Stem cells and tooth tissue engineering. *Cell and tissue research*. 2008;331(1):359-72.
121. Todorović V, Marković D, Milošević-Jovčić N, Petakov M, Balint B, Čolić M, et al. Dental pulp stem cells: Potential significance in regenerative medicine. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2008;55(3):170-9.
122. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(25):13625-30.
123. d'Aquino R, Papaccio G, Laino G, Graziano A. Dental pulp stem cells: a promising tool for bone regeneration. *Stem cell reviews*. 2008;4(1):21-6.
124. d'Aquino R, De Rosa A, Lanza V, Tirino V, Laino L, Graziano A, et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. *Eur Cell Mater*. 2009;18(7):75-83.
125. Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S, et al. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. *Journal of endodontics*. 2008;34(8):962-9.

126. Langhoff J, Voelter K, Scharnweber D, Schnabelrauch M, Schlottig F, Hefti T, et al. Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2008;37(12):1125-32.
127. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk R, Denzer A, Cochran D, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *Journal of dental research*. 2004;83(7):529-33.
128. Jensen J, Sindet-Pedersen S, Oliver AJ. Varying treatment strategies for reconstruction of maxillary atrophy with implants: results in 98 patients. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1994;52(3):210-6.
129. Ferrigno N, Laureti M, Fanali S. Inferior alveolar nerve transposition in conjunction with implant placement. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2005;20(4).
130. Esposito M, Grusovin MG, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P. The efficacy of horizontal and vertical bone augmentation procedures for dental implants-a Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol*. 2009;2(3):167-84.
131. Stellingsma C, Raghoobar GM, Meijer HJ, Batenburg R. Reconstruction of the extremely resorbed mandible with interposed bone grafts and placement of endosseous implants: A preliminary report on outcome of treatment and patients' satisfaction. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1998;36(4):290-5.
132. Felice P, Marchetti C, Iezzi G, Piattelli A, Worthington H, Pellegrino G, et al. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional bloc grafts: bone from the iliac crest vs. bovine anorganic bone. Clinical and histological results up to one year after loading from a randomized-controlled clinical trial. *Clinical oral implants research*. 2009;20(12):1386-93.
133. Chiapasco M, Zaniboni M, Rimondini L. Autogenous onlay bone grafts vs. alveolar distraction osteogenesis for the correction of vertically deficient edentulous ridges: a 2–4-year prospective study on humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2007;18(4):432-40.

134. Kilic E, Alkan A, Demetoglu U, Ozturk M. Evaluation of the Effects of Guided Bone Regeneration and Periosteum on Newly Formed Bone in a Distraction Gap. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2011;22(5):1871-4.
135. Uckan S, Haydar SG, Dolanmaz D. Alveolar distraction: analysis of 10 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2002;94(5):561-5.
136. Oda T, Sawaki Y, Ueda M. Experimental alveolar ridge augmentation by distraction osteogenesis using a simple device that permits secondary implant placement. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2000;15(1).
137. de Almeida Lopez M, Olate S, Lanata-Flores A, Pozzer L, Cavalieri-Pereira L, Cantín M, et al. New bone formation in a bone defect associated to dental implant using absorbable or non-absorbable membrane in a dog model. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2013;6(11):2292.
138. Merli M, Migani M, Esposito M. Vertical ridge augmentation with autogenous bone grafts: resorbable barriers supported by osteosynthesis plates versus titanium-reinforced barriers. A preliminary report of a blinded, randomized controlled clinical trial. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2007;22(3).
139. Marinucci L, Lilli C, Baroni T, Becchetti E, Belcastro S, Balducci C, et al. In vitro comparison of bioabsorbable and non-resorbable membranes in bone regeneration. *Journal of periodontology*. 2001;72(6):753-9.
140. Raghoobar GM, Batenburg RH, Meijer HJ, Vissink A. Horizontal osteotomy for reconstruction of the narrow edentulous mandible. *Clinical oral implants research*. 2000;11(1):76-82.
141. De Macedo NL, da Silva Matuda F, De Macedo LGS, Monteiro ASF, Valera MC, Carvalho YR. Evaluation of two membranes in guided bone tissue regeneration: histological study in rabbits. 2004.
142. Ferguson SJ, Langhoff JD, Voelter K, Rechenberg Bv, Scharnweber D, Bierbaum S, et al. Biomechanical comparison of different surface modifications for dental implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2008;23(6):1037.

143. Kämmerer P, Palarie V, Schiegnitz E, Nacu V, Draenert F, Al-Nawas B. Influence of a collagen membrane and recombinant platelet-derived growth factor on vertical bone augmentation in implant-fixed deproteinized bovine bone–animal pilot study. *Clinical oral implants research*. 2013;24(11):1222-30.
144. Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Fini M, Aldini NN, Giardino R, et al. Effect of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on the healing of standardized bone defects in the alveolar ridge: a comparative histomorphometric study in minipigs. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(2):265-72.
145. Kim S-H, Kim K-H, Seo B-M, Koo K-T, Kim T-I, Seol Y-J, et al. Alveolar bone regeneration by transplantation of periodontal ligament stem cells and bone marrow stem cells in a canine peri-implant defect model: a pilot study. *Journal of periodontology*. 2009;80(11):1815-23.

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Halis Ali Çolpak

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 11 Ekim 1987, Antalya

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 530 875 27 68

E-mail: halisalicolpak@gmail.com

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Hastanesi 38039 Melikgazi/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans Lisans	Ege Üniversitesi Diş Hekimliği F.	2011
Lise	Antalya Anadolu Lisesi	2005

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2012- Halen	Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce