



**T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**BİTİRME TEZİ**

**ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE KULLANILAN  
GÜNCEL BİYOMATERYALLER**

**AĞIZ DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**Berfin Karbeyazgün ÇINAR**

**0801150051**

**Danışman**

**Doç. Dr. Fırat SELVİ**

*Fırat Selvi*

**Mayıs, 2020**

**İSTANBUL**



**T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**BİTİRME TEZİ**

**ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE KULLANILAN  
GÜNCEL BİYOMATERYALLER**

**AĞIZ DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**Berfin Karbeyazgün ÇINAR**

**0801150051**

**Danışman**

**Doç. Dr. Fırat SELVİ**

*Fırat Selvi*

**Mayıs, 2020**

**İSTANBUL**

## **TEŐEKKÖR**

Tezimi yazarken desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen her aşamasında bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Fırat Selvi'ye, her zaman yanımda olan ailem ve arkadaşlarıma en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

## İçindekiler

## Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALARIN LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL VE TABLOLARIN LİSTESİ .....	v
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	ix
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	1
2.1. Tarihçe .....	1
2.2. Biyomateryallerin Sahip Olması Gereken Özellikler .....	2
2.3. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Biyomateryallerin Kullanım Alanları.....	3
3. KEMİK KAYNAKLI BİYOMATERYALLER .....	4
3.1. Otojen Kemik Greftleri .....	6
3.1.1. Kansellöz Kemik Greftleri .....	8
3.1.2. Kortikal Kemik Greftleri.....	8
3.1.3. Kortiko-kansellöz Kemik Greftleri .....	9
3.2. Homojen Kemik Greftleri .....	9
3.2.1. İzogreftler .....	10
3.2.2. Allogreftler .....	10
3.2.2.1. Taze Dondurulmuş Kemik Allogreftleri .....	11
3.2.2.2. Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (DKKA) .....	11
3.2.2.3. Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (DDKKA).....	11
3.3. Hayvansal Kaynaklı Kemik Greftleri (Ksenogreftler) .....	11
3.3.1. Sığır Kaynaklı Hidroksiapatitler .....	12
3.3.2. Mercan Kaynaklı Kalsiyum Karbonatlar .....	12
3.3.3. Domuz Kaynaklı Ksenogreftler .....	13
3.3.3.1. Amelogenin ve Emdogain .....	13
3.3.4. At Kaynaklı Ksenogreftler .....	15
4.KEMİK KAYNAKLI OLMAYAN BİYOMATERYALLER (ALLOPLASTİKLER).....	16
4.1. Metaller .....	16
4.2. Emilebilir Jelatin Sünger ve Oksitlenmiş Rejenere Olmuş Selüloz (Gelfoam® & Surgicel®).....	19

4.3. Polimerler .....	20
4.4. Biyoseramikler .....	22
4.5. Trombosit Konsantreleri .....	25
4.5.1. Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma/PRP) .....	26
4.5.2. Trombositten Zengin Fibrin (Platelet Rich Fibrin/PRF) .....	26
4.6. Yumuşak Doku Greftleri .....	27
4.6.1. Sinir Dokusu Greftleri .....	28
4.6.1.1. Sinir Grefti İle Onarım Riskleri .....	30
4.6.2. Bağ Dokusu Greftleri .....	31
4.6.3. Kıkırdak Greftleri .....	34
4.6.4. Doku Yapıştırıcıları .....	35
4.6.4.1. Fibrin Doku Yapıştırıcılar .....	35
4.6.4.2. Kolajen ve Protein Bazlı Doku Yapıştırıcıları .....	36
4.6.4.3. Siyanoakrilatlar .....	37
4.6.4.4. Poliüretan Yapıştırıcılar .....	37
4.6.5. Membranlar .....	38
4.6.5.1. Rezorbe Olabilen Membranlar .....	38
4.6.5.2. Rezorbe Olmayan Membranlar .....	40
4.7. Kompozit Kemik Greftleri .....	42
5.TARTIŞMA VE SONUÇ .....	43
6.KAYNAKÇA .....	44
7.ÖZGEÇMİŞ .....	55

## KISALTMALARIN LİSTESİ

**TME** : Temporomandibular Eklem

**BMP** : Kemik Morfogenetik Protein

**FGF** : Fibroblast Büyüme Faktörü

**PDGF** : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

**VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**DKKA** : Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti

**DDKKA** : Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti

**YDR** : Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

**HIV** : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

**EMD** : Emdogain® (Domuz Mine Matris Türevi)

**TGF- $\beta$** : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

**PGA** : Propilen Glikol Aljinat

**ART** : Anti-rezortif Rejeneratif Tedavi

**EBM** : At Kemik Minerali (Equine Bone Mineral)

**PVC** : Polivinilklorür

**PE** : Polietilen

**PP** : Polipropilen

**PMMA** : Polimetilmetakrilat

**PS** : Polistiren

**PTFE** : Politetrafloroetilen

**PLGA** : Poli-laktit-ko-glikolik asit

**PRP** : Trombositten Zengin Plazma

**PRF** : Trombositten Zengin Fibrin

**PGA** : Poliglikolik asit

**PLA** : Polilaktik asit

**e-PTFE** : Genişletilmiş Politetrafloroetilen

**d-PTFE** : Yoğun Politetrafloroetilen

<b>ŞEKİL VE TABLOLARIN LİSTESİ</b>	<b>SAYFA</b>
<b>Şekil 1.</b> Otojen Ramus Blok Grefti.....	7
<b>Şekil 2.</b> Tibia Grefti.....	7
<b>Şekil 3.</b> Anterior İliak Sırt Grefti.....	7
<b>Şekil 4.</b> Khoury tekniği ile ogmentasyon.....	9
<b>Şekil 5.</b> (A) Miller Sınıf 2 diş eti çekilmesini gösteren başlangıç fotoğrafı (B) EMD ve bağ dokusu grefti ile diş eti çekilmesi tedavisinin 2 sene sonraki hali.....	14
<b>Şekil 6.</b> Farklı firmalar tarafından sunulan değişik implant örnekleri. (A) ETK, implant AestheticaTM (B) MIS, implant C1TM (C) TBR, implant InfinityTM (D) Anthogyr, implant AxiomTM (E) Zimmer, implant Swiss plusTM (F) Nobel Biocare, implant ActiveTM (G) Straumann, implant Standard plusTM (H) ADIN, implant TouaregTM.....	17
<b>Şekil 7.</b> Çift taraflı total alloplastik TME protezi radyografik görüntüleri.....	18
<b>Şekil 8.</b> Custom-made titanium mesh protez ile frontal kemiğin rekonstrüksiyonu.....	18
<b>Şekil 9.</b> Le Fort I Osteotomi sırasında prebent titanyum plak ve vidaların kullanımı.....	19
<b>Şekil 10.</b> Ramus grefti alınan donör bölgeye Gelfoam® uygulaması.....	19
<b>Şekil 11.</b> Çene implantı olarak Medpor (yüksek yoğunluklu polietilen) uygulaması.....	20
<b>Şekil 12.</b> Custom-made polimetilmetakrilat (PMMA) protezin kranial ve orbital rekonstrüksiyon için kullanılması.....	20
<b>Şekil 13.</b> Sol üst dudak hemanjiyomunun sekelleri olan 15 yaşındaki kadın hasta. (A) Öncesi (B) Üst dudakta çapraz bağlı Hyaluronik asit bazlı enjeksiyonlardan (15 mg / mL ve 17.5 mg / mL) 3 ay sonrası.....	21
<b>Şekil 14.</b> Vicryl® (Poliglaktin 910) sutür uygulaması.....	22
<b>Şekil 15.</b> Hidrojel membran örneği.....	22
<b>Şekil 16.</b> Hidroksiapatit nanopartiküllerin (Nano Streams) sinüs boşluğu içine yerleştirilmesi.....	23

<b>Şekil 17.</b> Beta-trikalsiyum fosfat granülleri ile birleştirilen kemik iliği mononükleer hücreleri ile alveolar yarık onarımı.....	23
<b>Şekil 18.</b> Maksiller sinus lift operasyonu için bifazik kalsiyum fosfat kullanılması.	
(a) Operasyon öncesi	
(b) Maksiller sinüsün bifazik kalsiyum fosfat ile doldurulması	
(c) Operasyondan 6.5 ay sonra dental implant uygulaması.....	24
<b>Şekil 19.</b> Büyük bir kemik defektini doldurmak için iki fazlı kalsiyum sülfat (Bond Apatite) yerleştirilmesi.....	24
<b>Şekil 20.</b> Alveolar proçesi yeniden yapılandırmak amacıyla biyocamın klinik uygulaması.....	25
<b>Şekil 21.</b> Santrifüj işleminden sonra PRP görüntüsü.....	26
<b>Şekil 22.</b> (a) Enjekte edilebilir PRF	
(b) PRF.....	27
<b>Şekil 23.</b> Ayak bileğinin dış yanından alınan otojen sural greft.....	28
<b>Şekil 24.</b> (A) Axoguard® nerve connector	
(B) Axogen nerve protector	
(C) Avance® nerve graft.....	29
<b>Şekil 25.</b> Sural greft alınan bölgede oluşan keloid görüntüsü.....	30
<b>Şekil 26.</b> Lingual nöroma.....	31
<b>Şekil 27.</b> Değişen geometrik şekle ve histolojik bileşime sahip farklı donör bölgelerinden alınan yumuşak doku greftlerinin klinik görünümü.	
(a) anterior lateral damaktan	
(b) posterior lateral damaktan	
(c) lateral damaktan (ekstraoral de-epitelize edilmiş)	
(d) maksiller tüberoziteden.....	32
<b>Şekil 28.</b> (A) Operasyon öncesi fotoğraf	
(B) Donör bölgeden otojen bağ doku greftinin alınması	
(C) Bağ doku greftinin alıcı bölgeye ogmentasyonu	
(D) Operasyondan 3 hafta sonra alınan görüntü.....	33
<b>Şekil 29.</b> Kostal kıkırdak greftinin yarık dudak ve nazal deformiteli hastada kullanılması.....	34

<b>Şekil 30.</b> Free flep uygulanmış vasküler pedikülün stabilizasyonu için fibrin yapıştırıcı kullanımı.....	36
<b>Şekil 31.</b> (A) Doldurulmayan defektin protein bazlı yapıştırıcı (Bioglue®) ile kaplanması (B) Kemik defekti iki fazlı kalsiyum fosfat ile gevşek bir şekilde doldurulması ve daha sonra BioGlue® ile kaplanması.....	36
<b>Şekil 32.</b> Antikoagülan tedavi kullanan hastada hızlı hemostaz elde etmek için dental implant yerleştirme prosedürü sırasında etil siyanoakrilat yapıştırıcı uygulanması.....	37
<b>Şekil 33.</b> Membranı ve kemiği desteklemek için yerleştirilmiş vidalar.....	39
<b>Şekil 34.</b> Otojen greft çevresine, geç rezorpsiyona uğrayan sentetik greft ve kolajen membran uygulaması.....	39
<b>Şekil 35.</b> Titanyum ağ (mesh) membran uygulaması.....	41
<b>Şekil 36.</b> Titanyum takviyeli politetrafloroetilen membran uygulaması.....	41

## ÖZET

Günümüzde kemik greftleri ve biyomateryaller, preprotetik cerrahide, konjenital defektlerin ve ortognatik deformitelerin tedavisinde, temporomandibular eklem deformitelerinin tedavisinde ve çenelerin onkolojik cerrahi sonrası rekonstrüksiyon işlemlerinde sıkça kullanılmaktadır.

Greft materyalleri immünolojik orijinlerine göre otojen kemik greftleri, homojen kemik greftleri (allogreftler), heterojen kemik greftleri (ksenogreftler) ve kemik kaynaklı olmayan greftler (alloplastlar) olarak sınıflandırılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, cerrahide yüzyıllardır kullanılan biyomateryallerin günümüzde oral ve maksillofasiyal cerrahide nasıl kullanıldıklarını, kullanılan materyallerin özelliklerini, avantajlarını ve dezavantajlarını incelemektir.

Biyomateryallerin fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesinde yeni yaklaşımların ortaya konulması ve biyoyumluluklarının tespitinde yeni metodların geliştirilmesi, diş hekimliği ve özellikle de oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında yeni biyomateryallerin kullanıma sunulması için son derece önemlidir. Bu çalışmada bu konularla ilgili yapılmış bilimsel çalışmalar gözden geçirilip güncel bilgiler derlenmiştir.

## **SUMMARY**

Currently, bone grafts and biomaterials are commonly used in the preprotetic surgery, the treatment of congenital defects and orthognathic deformities, the treatment of temporomandibular joint deformities and the post-oncological reconstruction of the jaws.

Graft materials are classified according to their immunological origin as autogenous bone grafts, homogeneous bone grafts (allografts), heterogeneous bone grafts (xenografts) and alloplasts.

The purpose of this study is to analyze the use of biomaterials in the modern oral and maxillofacial surgery practice, presenting the characteristics of the materials and the advantages and disadvantages of each material.

To introduce a new approach in finding out biomaterials' physical properties and to develop new methods improving biocompatibility are very important for the utilization of the new biomaterials in dentistry and especially in oral and maxillofacial surgery. In this study, the current literature on these topics will be evaluated and summarized.

## 1.GİRİŞ

Yıllar içinde biyomateryal terimi için birçok farklı tanım önerilmiştir. Alandaki uzmanların fikir birliği ile onaylanan ilk tanımlardan biri:

Biyomateryal, biyolojik sistemlerle etkileşime girmesi amaçlanan tıbbi bir cihazda kullanılan cansız bir malzemedir.<sup>1</sup>

Clemson Üniversitesi Biyomateryaller Danışma Kurulu, biyomateryali resmi olarak “canlı sistemlerin içine implante edilerek veya bu sistemlere dahil olmak üzere tasarlanmış sistemik ve farmakolojik olarak eylemsiz bir madde” olarak tanımlamıştır.

Diğer bazı önemli tanımlar:

“Sentetik ve doğal kaynaklı, doku, kan ve biyolojik sıvılarla temas halindeyken canlı organizmayı ve bileşenlerini olumsuz etkilemeden protez, teşhis, tedavi ve depolama uygulamaları için kullanılması amaçlanan materyallerdir”.<sup>2</sup>

“Doğal ya da sentetik kaynaklı olan, gerektiğinde kullanılmak üzere vücudun herhangi bir bölümünün iyileştirilmesinde kullanılan, organ, doku tamiri veya vücudun kaybedilmiş ya da aksayan bir fonksiyonunun yerine getirilmesine yardımcı olan madde (ilaçlar hariç) veya maddeler bütünüdür”.<sup>2</sup>

Teorik olarak, doğal veya sentetik herhangi bir malzeme, belirtilen tıbbi ve cerrahi amaçlara hizmet ettiği sürece biyomateryal olabilir.<sup>3</sup> Biyomateryal kullanımındaki anahtar faktörler, biyouyumluluk, biyofonksiyon ve minimum miktarda kullanımdır. Biyomateryaller spesifik konakçı hücre ve doku yanıtlarını artırabilen veya inhibe edebilen bir dizi özellik ile tasarlanabilir.<sup>4</sup> İdeal bir biyomateryal, biyoaktif proteinler ve kimyasallarla işlevselleştirilebilen, immünojenik olmayan, biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen bir biyomateryaldir. Özellikle, biyolojik olarak bozunabilirlik, biyomalzemelerin temel özelliklerinden biridir.<sup>3</sup>

Günümüzde yara pansumanından tendon ve ligament onarımına kadar çok çeşitli sebepler için biyomateryal kullanılmaktadır. Doğal olarak elde edilen biyomateryallerin bileşimini, mekanik özelliklerini ve in-vivo yanıtını tanımlamak için kapsamlı deneyler yapılmıştır. Biyomateryallerin seçimi, uygulanan prosedürün türüne, hastanın durumunun ciddiyetine ve cerrahın tercihine bağlıdır. Yüksek başarı için biyomateryal, istenen miktarda mekanik ve biyolojik bütünlüğünü korurken, kapsadığı kusuru etkin bir şekilde onarmalıdır. Biyomateryallerin ortaya çıkmasının başlıca nedeni cerrahi problemler için bir çare sağlamaktır.<sup>5</sup> Biyolojik kısıtlamalar altında çalışan biyomateryal alanı hızla genişlemektedir. Bu alanın gelişmiş ülkelerdeki genel sağlık harcamalarının % 2-3'ünü temsil ettiği düşünülmektedir.<sup>4</sup>

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Tarih öncesi çağlardan beri insanlar, hastaların zarar görmüş dokularını sağlıklı hale getirmek amacıyla çeşitleri materyaller kullanarak transplantasyon yoluyla değiştirmeye çalışmıştır. Bu çalışmalar günümüze kadar preprotetik cerrahide, konjenital defektlerin ve ortognatik deformitelerin tedavisinde, temporomandibüler eklem (TME) deformitelerinin tedavisinde ve çenelerin onkolojik cerrahi sonrası rekonstrüksiyonları alanlarında yapılmış ve halen yapılmaktadır.

Eski Mısırlılar, yaralı kafataslarını onarmak için hindistan cevizi kabuklarını, taklit dişler yapmak için ise ahşap ve fildişini kullanmaları sebebiyle biyomateryalleri ilk kullanan kişiler olarak kabul edilir; bu girişimler milattan önce 3000'e kadar uzanmaktadır.<sup>4</sup> Eski çağlarda Fenikeliler de mobil dişlerin altın tellerle birbirine bağlanması ve komşu dişlere suni dişlerin bağlanması gibi uygulamalarda bulunmuştur.<sup>6</sup>

Hem Yunanistan hem de Hindistan'da MS birinci yüzyılda doktorlar, doğal biyomateryaller kullanıyor ve savaş ile cezadan kaynaklanan sakatlanmaları onarmak için plastik cerrahi operasyonları uyguluyordu.<sup>4</sup>

Biyomateryallerin kullanımı, 1860'larda Dr. J. Lister tarafından geliştirilen aseptik cerrahi tekniğin ortaya çıkmasına kadar pratik hale gelmedi. Biyomateryal içerip içermediğine bakılmaksızın, daha önceki cerrahi prosedürler, genellikle enfeksiyon sonucu başarısız olmuştur.<sup>2</sup>

"Biyomateryal" teriminin kesin kökenlerini belirlemek zordur ancak bugün tanıdığımız biyomateryal alanının temelleri, 1960'ların sonlarında ve 1970'lerin başında Clemson Üniversitesi'nin biyomateryal sempozyumları ile atılmıştır. Bu sempozyumların bilimsel başarısı 1975 yılında Biyomateryal Derneği'nin kurulmasına neden oldu. Bu sayede "biyomateryal" terimi etrafında benzersiz bir bilimsel disiplin gelişti.<sup>1</sup> Biyomateryallerde yaklaşık 60 yıllık başarılı gelişim, sayısız hastanın iyileştirilmiş yaşam kalitesine ve endüstrinin 100 milyar Amerikan Doları'ndan fazla değerdeki ekonomik büyümesine yansdı.<sup>7</sup>

Son yıllarda çok çeşitli biyomateryal türü üretilmektedir. Araştırmacılar, başlarda inert materyallere yönelmiştir çünkü materyal ve organizma arasındaki etkileşimin zararlı olabileceğinden endişe edilmekteydi. Bu zararlı etkileşimi önleyebilmek için metal, polimer, seramik ve kompozit gibi materyaller üretilmiştir. Günümüze kadar dokuya doğrudan temasta en sık alumina ve titanyum materyaller kullanılmıştır; buna karşın alumina ve titanyumun inert olma özellikleri, bu malzemelerin dokuya mutlaka fiziksel olarak tutunma zorunluluklarını da beraberinde getirmektedir. Bunun için de materyal yüzeyi pürüzlendirilip, bu pürüzlendirilmiş alanlara daha fazla kemik büyümesinin olması sağlanmıştır. Titanyum kullanımının yaygınlaşmasına rağmen, dental implantların kemiğe kimyasal olarak tutunmasına yönelik eğilimler de artmaktadır. Bu amaçla farklı biyomateryal sistemleri üretilmeye başlamıştır.

## **2.2. Biyomateryallerin Sahip Olması Gereken Özellikler**

Biyomateryallerin bazı temel özellikleri vardır. Bu özelliklerden en çoğunu bir arada taşıyan materyal en uygun ve en fazla kullanılabilir materyal olarak öne çıkacaktır.

1. Biyolojik olarak uyumlu olmalıdır. Buna "biocompatibility" de denir:

Uygulanan biyomateryal doku tarafından kabul edilebilir olmalıdır. Spesifik ve non-spesifik immün mekanizmaları harekete geçirmeyecek, mümkün olduğu kadar tolere edilebilen bir madde olmalıdır. Biyoyumlu malzemeler, çevre yapıları tahriş etmez, alerjik reaksiyonlara veya kansere neden olmaz.<sup>8</sup>

2. Biyoinert olmalıdır:

Biyoinert malzemeler doku ile etkileşime girmez ya da girdiklerinde fiziksel ve mekanik özelliklerini korur. Bu sayede korozyon ve aşınmaya karşı dirençlidir.

3. Osteokondüktif veya osteojenik olmalıdır. Bu kavramlar ilerleyen bölümlerde detaylı açıklanacaktır.

4. Toksik olmamalıdır.

5. İmmediat stabilizasyon özelliği olmalı ve stabilizasyonun artmasına olanak sağlayacak şekilde yüzey porozitesine sahip olmalıdır.

6. Kolay sterilize edilebilmelidir.

7. Enfeksiyona karşı dirençli olmalıdır.

8. Uygulaması kolay ve uygulama esnasında minimum travmaya neden olmalıdır.

9. Mekanik özellikleri açısından kırılmaya ve bükülmeye karşı dirençli olmalı, yerine göre elastik olmalı, elastisitesi uygulandığı dokuya yakın olmalı ve ara yüzü geliştirmek ve estetiği sağlayabilmek için kolaylıkla bükülebilmelidir.

10. Bazı özel uygulamalarda materyal, önceden form verilmiş blok halinde bulunmalı ve uygulama esnasında gerekirse kesilip şekillendirilebilmelidir.

11. Rezorpsiyona dirençli olmalıdır ya da rezorbe olması isteniyorsa, bunun istenen zaman diliminde gerçekleşiyor olması gerekmektedir.

12. Hasta tarafından tolere edilebilir olmalıdır.

13. Başarısızlık durumunda kolaylıkla çıkartılabilmelidir.

14. Saklanması ve depolanması kolay olmalıdır.

15. Ucuz ve elde edilmesi kolay olmalıdır.

16. Uygulama sonrasında dokuda bıraktığı sekel minimum olmalıdır.

17. Çevre dokuları etkileyebilecek renk özellikleri olmamalıdır.<sup>9</sup>

Bütün bu özelliklerin tümüne sahip bir biyomateryal henüz bulunmamaktadır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarla ideale yakın biyomateryaller elde edilmesi konusunda büyük aşamalar kaydedilmektedir. Biyomateryallerin kimyasal ve biyolojik bozulmalara dirençli olanlarına "inert", doku ile etkileşime girenlerine "biyoaktif" adı verilir. Bunların in-vivo çözünen ve absorbe olanlarına da "biyodegradable" denir.

### **2.3. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Biyomateryallerin Kullanım Alanları**

Oral ve maksillofasiyal cerrahide:

- Çene bölgesinde yer alan selim ve lokal agresif, çapı 2 cm'den büyük olan, odontojen ve non-odontojen kist ve tümörlerin enükleasyonundan sonra oluşan geniş kemik defektlerini onarmada,
- Yeni kemik oluşumu için yapı iskelesi oluşturmak amacıyla,
- Travma veya cerrahi sonucu oluşmuş kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda,
- Periodontal ya da endodontik hastalıklar sonucu ortaya çıkan kemik kayıplarının onarımında,
- Alveolar kretin yükseklik ve genişliğini korumak için çekim boşluğunun doldurulup kemik haciminin korunmasında (socket preservation),
- Alveol kretininin yeniden şekillendirilmesinde,
- Dudak damak yarıkları tedavisinde,
- Ortognatik cerrahide 10 mm'den daha büyük hareketler yapıldığında oluşan kemik defektlerinin doldurulmasında,
- Fasiyal deformitelerin tedavisinde,
- Atrofik maksilla ve mandibula olgularında burun tabanı, canalis mandibularis ve sinüs maksillarisin kemik içi implant ve protez uygulamalarına engel oluşturduğu durumlarda alveol genişliği ve yüksekliğinin arttırılmasında,

- Kemik içi implantlarda zamanla ortaya çıkan periimplantitise bağlı rezorpsiyonların tedavisinde,
  - Çok parçalı ve defektli çene kırıklarının rekonstrüksiyonunda ve kırık hatlarında oluşan pseudoartrozların tedavisinde,
  - Osteotomi uygulanan olgularda ortaya çıkabilecek kemik kayıplarında,
  - Periodontitis nedeni ile oluşan kemik kayıplarında,
  - Apikal rezeksiyonda kemik kavitesinin doldurulmasında,
  - Trigeminal nevralsi vakalarında, periferik nörotomiye takiben sinirin yeniden rejenere olmaması için foramen infraorbitale, foramen incisivum ve foramen mentalenin tıkanmasında,
  - Sadece sert doku değil, dudak, dişeti, sinir ve bağ dokusu gibi çeşitli yumuşak doku kayıplarını da telafi etmek için ya da diğer kozmetik amaçlarla,
- çeşitli biyomateryaller kullanılabilir.

### 3. KEMİK KAYNAKLI BİYOMATERYALLER

Doku ve organların konjenital veya kazanılmış defektlerinin rekonstrüksiyonunda yer tutucu ve doku yapımını uyarıcı etkisi olan materyallere "greft" adı verilir.

Maksillofasiyal cerrahide, eksizyonlar ve sökestrasyonlar sonucu çeşitli kemik defektleri meydana gelebilir. Bunlara ek olarak, travmatik ve patolojik kaynaklı rezorpsiyonlar da kemik defektlerinin bir başka sebebidir. Gecikmiş kaynama, kaynamama veya hatalı kaynama gibi travmatik yaralanmaların komplikasyonları, genellikle kemik greftlerinin kullanımını gerektirebilir. Kemik greftleri, travmanın yanı sıra tümörlerin veya periprostetik osteolizin neden olduğu kemik kusurlarını doldurmak için de kullanılır.<sup>10</sup>

Oral ve maksillofasiyal cerrahi pratiğinde transplante edilebilen çeşitli doku tipleri içerisinde en sık kullanımı olan doku kemiktir. Kemik dokusu tamir sürecinde skar dokusu oluşumundan ziyade yeniden yapılanma ve yer değiştirme olaylarının rol oynadığı tek dokudur. Kemik grefti uygulamalarında alıcı bölge ve greft materyali, kemik oluşumunda birbirine yardım eder. Çene ve yüz kemiklerinin rekonstrüksiyonunda başarılı sonuçlar elde edebilmek için, alıcı bölgedeki vaskülarite ve fibroblastik hücrelenmenin yanı sıra, transplante edilen kemiğin osteojenik kalite ve kantitesi de çok önemlidir.

Bone turn-over mekanizması (remodelling), rezorpsiyon sürecini takiben küçük şekil değişiklikleri ile birlikte yeni kemiğin oluşma işlemidir ve bireyde hayat boyu gerçekleşir. Osteoklastlar kemiği parçalayarak (kemik rezorpsiyonu) mineralleri serbest bırakır, bu da kalsiyumun kemik sıvısından kana aktarılmasına neden olur. Osteoklast, osteona (merkezi bir kanalı çevreleyen kompakt kemik dokusu katmanları) bağlanır, kolajenaz ve diğer enzimleri salgılar. Osteoklastlar mineralize kemiğe tünel açarken, kalsiyum, magnezyum, fosfat ve kollajen ürünleri de hücre dışı sıvıya salınır. Osteoblastlar, kemik oluşumu ve kemikleşmeden sorumlu olgun kemik hücreleridir. Bu hücreler, esas olarak Tip I kollajenden oluşan ve osteoid matrisin mineralizasyonundan sorumlu olan kemik dokusu matrisinin organik kısmını üretir. Ossifikasyon, dolaşan kalsiyumu mineral formunda sabitleyerek kan dolaşımından uzaklaştırır. Ağır yük taşıma egzersizi veya kemik iyileşmesi gibi tekrarlanan stres, yüksek stres noktalarında kemik kalınlaşmasına neden olur.<sup>11</sup>

Yetişkinlerde remodelling, kemiğe yapılan mikro hasarı onarır ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde rol oynar. Kemik remodelling süreçlerindeki dengesizliğin, kemik hacmindeki ve mineralizasyondaki azalmalar, trabekül kaybı, trabeküler bağlantının bozulması, rezorpsiyon boşlukları ve

trabeküler perforasyonların oluşması sonucu kemik gücünü etkilediği düşünülmektedir. Bu nedenle rezorpsiyonun kemik oluşumunu aştığı kemik remodelling sürecinde, artış sadece kemik mineral yoğunluğu ile ters orantılı değildir; aynı zamanda kemik mimarisini ve gözenekliliğini de değiştirebilir, azalmış kemik mineral yoğunluğu nedeniyle kırılma riskini artırabilir.<sup>11</sup>

Creeping substitution süreci osteoblastlar tarafından yeni kemik formasyonunu takiben, osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen rezorptif bir süreci içerir.<sup>12</sup> Creeping substitution greft-konak kavşağında başlar, daha sonra kortikal greftin aksisi boyunca devam eder. Greftin kaynaşmasının tamamlanması, greftin büyüklüğüne ve de iyileşme için hem lokal hem de sistemik koşullara bağlı olarak yıllar alabilir. Nekrotik transplante edilmiş kemik, rezorpsiyon süresi boyunca başlangıçtaki gücünün % 75'ine kadarını kaybetse de, sonunda minimum ya da sıfır rezidual zayıflık ile iyileşir.<sup>13,14</sup>

Bir kemik greftinin temel çalışma mekanizmaları: Osteokondüksiyon, osteoindüksiyon, osteogenez ve yapısal destektir. Kemik onarım süreci ek yardım gerektirdiğinde, kemik iyileşmesi ve onarımını desteklemek için genellikle "osteokondüktif", osteoindüktif" ve / veya "osteojenik" bir ortam sağlamak için kemik greftlemesi kullanılır.<sup>10</sup>

Kemik greftlerinin çalışma mekanizmaları:

Osteogenez: Osteogenez, konak veya greft donöründen alınan donör hücreler tarafından yeni kemiğin sentezidir. Osteogeneze dahil olan hücreler arasında mezenkimal kök hücreler, osteoblastlar ve osteositler bulunur. Bu sürece sadece taze otojen greftler ve kemik iliği nakilleri dahil edilir.<sup>15</sup>

Kemik greftinin içinde kemik oluşturan canlı hücreler varsa bu greft osteojenik olarak tanımlanır. Osteojenik kemik greftleri, yeni kemik oluşturmak için gerekli tüm hücresel elementlere, büyüme faktörlerine ve iskelele sahiptir. En yaygın olarak kullanılan osteojenik kemik grefti iliak sırttan toplanan otojen kemiktir. Ek olarak omurga füzyonu sırasında gerçekleşen dekortikasyon da osteojenik hücreler açısından zengin süngerimsi kemiği ortaya çıkardığı için osteojenik bir süreç olarak kabul edilir.<sup>15,16</sup>

Osteokondüksiyon: Kemik greftinin fonksiyonu için mutlaka yerel mezenkimal kök hücrelerini, osteoblastları ve osteoklastları barındırabilecek bir ortam sağlama yeteneği gereklidir. Osteokondüksiyon, bir greftin gerekli hücreleri pasif olarak barındıran bir iskele olarak işlev gördüğü süreçtir.<sup>14</sup> Greft, bir yapı iskeleti görevi yapar (scaffold) ve damarların kemik doku içine büyümesini (anjyogenez) ve osteogenez yeteneğine sahip konak hücrelerin migrasyonunu kolaylaştırır. Böylece yeni kemik oluşur.

Mikroskopik olarak incelendiğinde kafes ya da çatı görevini görece porlu (gözenekli) osteokondüktif yapıda olan kemik grefti süngerimsi kemiğin yapısını anımsatır.<sup>17</sup>

Greft materyali, osteogeneze rehberlik edip yönlendirerek, bir matriks oluşturur. Yani greft materyalinin osteogeneze rehberlik ettiği, yönlendirdiği, matriks oluşturduğu etki tipidir. Bu tür kemik greft materyallerinin bir kısmı kemik oluşumuyla birlikte rezorbe olur ve ortamdaki tamamen uzaklaşır. Bir kısmı ise tamamen rezorbe olmayıp yeni kemik oluşumu sırasında greft partikülleri arasındaki boşlukları doldurarak defektin iyileşmesini sağlar. Tüm kemik greftleri bir dereceye kadar osteokondüktif iskele sağlar ancak kalsiyum sülfat ve kalsiyum fosfat gibi biyoseramik greftler sadece osteokondüktif iskeleler olarak işlev görür.<sup>15</sup>

Osteoindüksiyon: Konak dokusundan gelen farklılaşma özelliğine sahip mezenkimal hücreler osteoblastlara dönüşür. Bu dönüşümde büyüme faktörleri görev alır. Bunlardan en önemlisi kemik morfojenik proteinler (BMP)'dir. Greft, bu proteinlere sahip olması halinde osteoindüktif olarak adlandırılır. Kapsamlı araştırmalar, BMP (özellikle BMP-2, -4, -6, -7, -9 ve -14), FGF, PDGF ve VEGF'yi yeni kemik oluşumunun osteoindüktif sürecinde yer alan yaygın büyüme faktörleri olarak tanımlamıştır.<sup>14,15</sup>

Yani osteoindüksiyon, greftin içerdiği matiks proteinleri ile yerleştirildiği kemik doku veya kemik olmayan alanlarda osteogenezi tetiklemesi anlamına gelir.

**Yapısal destek:** Bazı durumlarda kemik onarımının uyarılmasının yanı sıra, yapısal destek sağlamak için de kemik greftleri gereklidir. Yapısal destek gerektiğinde, kortikal ve vaskülarize kemik greftlerinden yararlanır.<sup>10</sup>

İdeal Kemik Greftinin Sahip Olması Gereken Özellikler:

- Kemik greftleri, insan vücudunda oluşan kemik kayıplarının onarılıp yeniden inşa edilmesi için kullanılır. Bu tür bir onarım yapmak için greftlerin yeni, sağlıklı ve üç boyutlu doku oluşumunu destekleyebilen gözenekli bir yapıda olmaları gerekir.<sup>18</sup>
- Öncelikle yeterli por büyüklüğüyle birbirine bağlanmış poröz bir yapıya sahip olmalı, bu sayede de kemik hücreleri, besinler ve atık ürünlerin tüm kemik grefti boyunca difüzyonuna ortam sağlanmalıdır. Minimum por boyutu 100 µm civarındadır; bununla birlikte vaskülarizasyona ve yeni kemik oluşumuna izin vermek için 300 µm'den büyük por boyutları da önerilmektedir.<sup>19,20</sup>
- Vasküler büyümeye, kemik hücresi bağlanmasına, yer değiştirmesine ve çoğalmasına izin veren bir yüzeyi olmalıdır.<sup>18</sup>
- Çevresindeki defekt içermeyen sert ve yumuşak dokulardan gelen yükün karşılanmasına izin vermek için yeterli mekanik basınç dayanıklılığına ve elastikiyetine sahip olmalıdır.<sup>18</sup>
- Kemik büyümesi için defektin hacmini koruyabilmeli ve remodelling sırasında da rezorpsiyonu sağlayabilecek kontrollü bir biyobozunurluğa sahip olmalıdır.<sup>18</sup>
- Defekte düzgün adapte edilebilmesi için yeterli bir boyutsal stabiliteye sahip olmalıdır.<sup>18</sup>
- Bir başka önemli koşul, malzemelerin rezorbe olabilme yeteneğidir. İdeal bir kemik greftinin kemik tarafından yerinin alınması ve uygun bir absorpsiyon oranında remodeling geçirmesi beklenmelidir.<sup>19</sup>

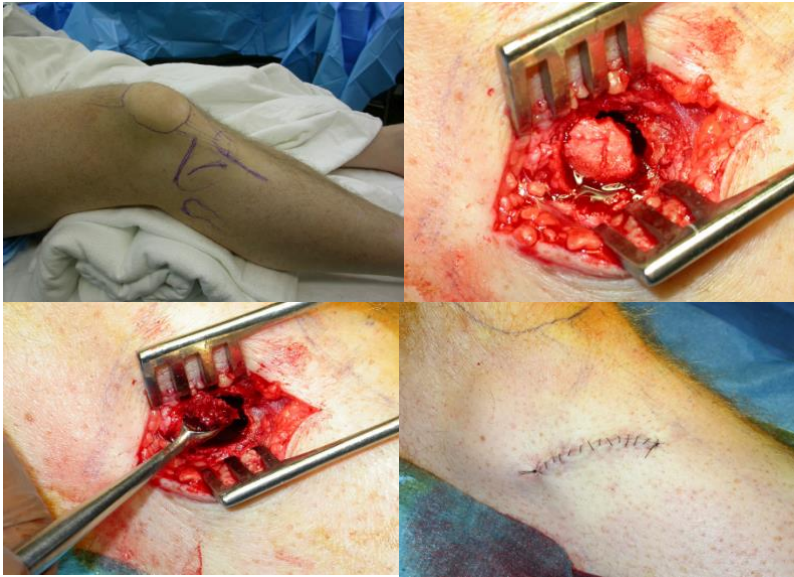
### 3.1. Otojen Kemik Greftleri

Otojen kemik greftleme, osseöz materyalin hastanın uygun bir anatomik bölgesinden alınıp aynı hastada farklı bir bölgeye nakledilmesi işlemidir. Bu tip kemik greftleme osteoindüktif, osteokondüktif ve osteogenez potansiyellerin tümüne sahip ve tam histouyumluluk sağladığı için altın standart olarak kabul edilir.<sup>15</sup> Altın standart olmasının en önemli sebebi, otojen kemiğin matrisi içinde osteojenik hücrelerin bulunmasıdır ve bu hücreler sayesinde osteogenez yapabilme özelliğine sahip tek greft materyali, otojen greftlerdir.<sup>21</sup> Otojen greftin bazı formlarının (örneğin vaskülarize fibula greftleri) yapısal destek sağlama özellikleri de ön plandadır.<sup>10</sup>

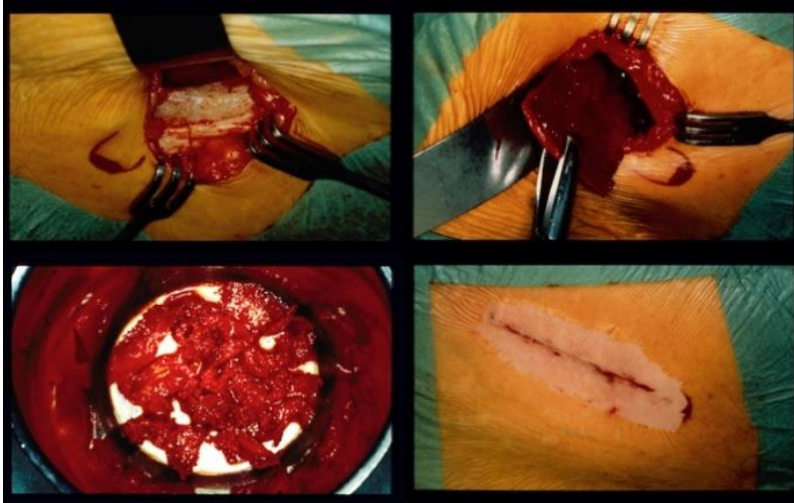
Otojen kemik grefti materyalleri kaynaklarına göre ağız içi ve ağız dışı olarak ikiye ayrılabilir. Ağız içi donör bölgeler mandibulanın ramus (Şekil 1) ve semfiz bölgeleri, maksillanın tüber bölgesi, ve kemik ekzositozlarıdır (toruslar). Ağız dışından ise kosta, fibula, tibia (Şekil 2) ve iliak (Şekil 3) kemiklerinden greft materyali elde edilebilir. Seçilen donör bölgesi, gerekli greft materyali miktarı, şekli ve hacmine, maliyet tablosuna ve hastanın kooperasyonuna göre belirlenir.<sup>22</sup>



**Şekil 1.** Otojen Ramus Blok Grefti (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)



**Şekil 2.** Tibia Grefti (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)



**Şekil 3.** Anterior İliak Sırt Grefti (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)

Otojen greftin elde edilme işlemi ile ilgili çeşitli dezavantajlar söz konusudur. Bunların başlıcaları arasında donör bölgede ağrı (en sık komplikasyon) ve enfeksiyon, kanama ve uzamış operasyon süresi gelmektedir.<sup>14</sup> Otojen greftler için kaynaklar sınırlıdır ve donör bölge morbiditesi yüksek olabilir; bu da hastanede yatış süresinin ve maliyetlerin artmasına neden olabilir.<sup>10</sup> Ek olarak pediatrik hastalarda özel bir zorluk olarak sınırlı greft kaynağı vardır.<sup>15</sup>

Otojen kemik grefti üç aşamada iyileşir:

- İlk aşama osteogenezdır ve burada hayatta kalan hücreler osteoidi oluşturur.
- İkinci aşama osteoindüksiyondur ve greftlemeden iki hafta sonra başlar. Konak kemiğin kan damarları, grefti istila eder ve doğal kemik hücreleri damarları takip eder. Kemik oluşumu ve rezorpsiyonuna kemik morfogenetik protein (BMP) aracılık etmeye başlar.
- Üçüncü aşamada ise osteokondüksiyon meydana gelir.<sup>22</sup>

### 3.1.1. Kansellöz Kemik Greftleri

Kansellöz kemik otojen kemik greftlemesinin en sık kullanılan şeklidir. Tibia, alt çene retromolar bölge ve tüber maksilla gibi kemik iliği içeren tüm kemiklerden alınabilir. Yüksek osteoblast ve osteosit konsantrasyonları, üstün osteojenik potansiyel sağlar. Ek olarak geniş trabeküler yüzey alanı alıcı bölgede revaskülarizasyonu ve kaynaşmayı teşvik eder.<sup>15</sup>

Bu greft materyali hızlı kaynama sağlar, ancak anında yapısal stabilite sağlamaz. Bu greftlerin bilinen tek dezavantajı, mekanik sağlamlığının yetersiz olmasıdır.

Greft uygulandıktan sonra donör osteositlerin bir kısmı hayatta kalır ve bu osteositler greft porözitesi ve lokal sitokinlerle birlikte anjiyogenez ve konak mezenkimal kök hücrelerin alımını düzenler. Alınan bu mezenkimal kök hücrelerin, osteoblastlara farklılaşma potansiyeli vardır. Böylece greft iki gün içinde tamamen vaskülarize olur. Birkaç hafta içinde yeni kemik oluşumu gözlenir ve genellikle sekiz haftada remodeling, tam greft turnover'ı ise yaklaşık bir yılda gerçekleşir. Bu turnover, "creeping substitution" olarak da tanımlanan "tırmanarak gelişen ikame" işlemi ile gerçekleşir; burada yeni osteoidin osteoblast depolaması ile nekrotik donör trabeküllerinin osteoklast rezorpsiyonu eş zamanlı ve birlikte gözlenir.<sup>23</sup>

### 3.1.2. Kortikal Kemik Greftleri

Düşük yoğunluğu yüzünden yetersiz mekanik destek veren kansellöz kemiğin aksine, kortikal kemik mükemmel yapısal bütünlüğe sahiptir. Bununla birlikte yoğun ve oldukça organize yapısı, nispeten sınırlı bir osteoblast, osteosit ve diğer hücresele progenitörlere sahip olmasına sebep olur. Bu hücrelerin sınırlı olması kortikal kemik greftlerinin sınırlı osteojenik ve osteoindüktif özelliklerine sahip olmasına neden olur.<sup>14,24</sup> Ayrıca çoğu osteositin transplantasyondan sonra öldüğüne ve osteojenik potansiyelin daha da düştüğüne dair kanıtlar vardır.<sup>24</sup> Kortikal kemiğin yoğun organizasyonu göz önüne alındığında revaskülarizasyon aksar.

Genelde kortikal otogreftin kaynaşması kansellöz greftten çok daha yavaştır. Alveol kretlerinin vertikal ya da horizontal olarak kayba uğradığı durumlarda onley şeklinde kullanılabileceği gibi, kemik boşluklarını doldurmak ve yüz konturlarını düzeltmek amacıyla da kullanılabilir. (Şekil 4)



**Şekil 4.** Khoury tekniği ile ogmentasyon (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)

Kortikal kemiğin dahil edildiği sürece, baskın olarak osteoblastların aksine osteoklastlar aracılık eder. Kaynaşma, "creeping substitution" aracılığıyla ya da canlı ve yeni kemiğin eş zamanlı olarak artması sırasında greftin de yavaş ve neredeyse tamamen rezorbsiyonu ile gerçekleşir.<sup>13,14</sup>

- Kansellöz kemik greftinin iyileşmesi "creeping substitution" ile tarif edilir. Creeping substitution süreci yukarıda açıklanmıştır.
- Buna karşılık kortikal kemik greftlenmesindeki iyileşme süreci, başlangıçtaki osteoklastik aktivitenin osteoblastik aktiviteden ve yeni kemik oluşumundan önce gelmesi gereken ters bir "creeping substitution" süreci olarak tanımlanır.<sup>12</sup>
- Bazı yazarlar kortikal allogreftin yoğunluğu ve greftlenen alanın çökmesini önleme kabiliyeti nedeniyle daha faydalı olacağını belirtmiştir.<sup>12</sup> Kortikal kemik greflerinin, kansellöz kemik greftlerine kıyasla konak tarafından daha yavaş rezorbsiyona uğradığı gösterilmiştir.<sup>25</sup>
- Diğer araştırmacılar kansellöz kemik greftinin, kortikal kemik greftine göre daha avantajlı olduğunu savunmuştur, çünkü kansellöz kemik daha düşük yoğunluğu, daha hızlı revaskülarizasyon ve hücre tohumlanması için daha iyi bir yüzey alanı avantajlarını sunarak, daha hızlı ve tam iyileşme sağlayabilir.<sup>25-27</sup>
- Buna karşın Malinin ve ark. gibi bazı yazarlar da yaptıkları hayvan deneyinde kansellöz ve kortikal kemik greftlerinin iyileşme paternlerinde veya yeni kemik oluşumunda bir fark görmediklerini bildirmiştir.<sup>28</sup>

### 3.1.3. Kortiko-kansellöz Kemik Greftleri

Kortiko-kansellöz kemik greftleri hem kortikal hem de kansellöz kemiğin avantajlarını sunar. Kortikal kemiğin osteokondüktif ortam yaratma ve yapısal stabilite sağlaması avantajları ile kansellöz kemiğin osteoindüktif ortam yaratma ve osteojenik yeteneklerinin kombinasyonuna sahiptir.

En sık kullanılan ağız dışı donör bölge, unikortikal, bikortikal ve trikortikal greft materyali sağlayabilen iliak sırttır.

### 3.2. Homojen Kemik Greftleri

Aynı türün bireyleri arasında taşınan greftlere "homojen kemik greftleri" denir. Kemik grefti canlı ya da kadavrada donörlerinden elde edilir ve kemik bankalarında stoklanır.<sup>29</sup> Enfeksiyon riski nedeniyle özellikle kan transfüzyonlarında 1:450000 oranlı bulaşma riski olan HIV'nin homolog greft kullanımıyla taşınan riskinin 1:1.6 milyon olduğu tahmin edildiğinden, homolog greftlerin kullanımı sınırlıdır. Bağışçı ve ailesi üzerinde titiz kontroller yapılmalıdır.<sup>30</sup> Homojen greftlerin antijenite veya hastalık bulaşma riskini

önlemek için kullanımlarından önce bazı test ve yapısal işlemlerden geçirilmeleri gerekir. Kemik liyofilize ve demineralize edilmeli (DDKKA - Demineralize Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allogreftleri) veya sadece liyofilize edilmelidir (DKKA - Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allogreftleri).<sup>31</sup> Yukna ve Vastardis (2005) DKKA veya DDKKA ile doldurulmuş kemik defektlerinin histolojik sonuçlarını karşılaştırmış ve DKKA ile daha fazla rejenerasyon kemik dokusu elde edildiğini bulmuştur.<sup>32</sup> Ayrıca Dahlin (2010) atrofik maksillaların, DDKKA ve YDR (yönlendirilmiş doku rejenerasyonu) tekniği ile kombine halde rekonstrüksiyonunun, iliak sırttan elde edilen otojen kemik greftiyle karşılaştırıldığında benzer tedavi sonuçları olduğunu ve maliyetin de önemli derecede azaldığını göstermiştir.<sup>31</sup>

### 3.2.1. İzogreftler

Homojen greftlerin bir alt grubu olup, alıcı ile aynı genetik yapıya sahip canlılardan alınan dokulara “izogreft” veya “singenezoplastik greftler” denir. (tek yumurta ikizleri arasında)<sup>33</sup>

İzogreftler diğer nakil şekillerinden farklıdır çünkü allogreftlerle anatomik olarak aynı olsalar da, alıcının immün cevabı açısından otogreftlere daha yakın özelliktedir ve allogreftlerden üstündür.<sup>34</sup>

### 3.2.2. Allogreftler

Allogreft, aynı türden başka bir bireyin kemik materyalidir. Genellikle kadavradan alınır. Kemik materyali sterilize edilir, işlenir ve kemik bankalarında saklanır.<sup>35,36</sup>

Allogreftler osteoindüksiyon yoluyla hareket eder ve doğal farklılaşmamış mezenkimal hücreler üzerinde osseokondüktif kabiliyetlere sahiptir. Greft matriksinin rezorpsiyonu ve rezidüel iskelede yeni kemiğin birikmesi yoluyla kemik oluşturur. Hücreler canlı olmadığı için osteogenez kabiliyeti yoktur.<sup>22</sup> Allogreftler osteogenez yapamadıkları için otojen kemik greftlerine göre daha yavaş ve az hacimli kemik oluşumu yaptıkları hipotezi öne sürülmüştür.<sup>36</sup> Ancak bu bulgular tartışmalıdır.

Allogreftler histouyumludur ve konak alanın gereksinimlerine bağlı olarak demineralize kemik matriksleri, kansellöz çipler, kortiko-kansellöz, kortikal greftler, osteokondral ve bütün kemik segmentleri gibi çeşitli formlarda mevcuttur.<sup>37</sup>

Bu greftlerle ilgili bazı zorluklar, donörün tıbbi geçmişinin, enfeksiyonlar, kanserler ve alıcının güvenliği ile ilgili diğer problemler açısından araştırılması gerekiyor olmasıdır.<sup>22</sup> Otojen greftlerle karşılaştırıldığında, uzun süreli takiplerde, allogreftlerin immünreaksiyonlara yol açtığına, enfeksiyon bulaşma risklerinin daha fazla olduğuna ve kanıtlanmış daha yüksek başarısızlık oranlarına sahip olduklarına dair çeşitli kanıtlar bulunmaktadır.<sup>38,39</sup> Daha kuvvetli bir sterilizasyon işlemi ise hastalık bulaşma ve enfeksiyon olasılığını ortadan kaldıracaktır ancak osteojenik ve osteoindüktif özellikleri de azaltabilecektir.<sup>40</sup>

Allogreftler esas olarak dekalsifikasyon, deproteinizasyon, ışınlama veya dondurarak kurutma işlemi yoluyla devitalize edilir (ve sıklıkla sterilize edilir), bu nedenle hücreden yoksundur ve osteoindüktif özellikleri azalmıştır.<sup>18</sup>

İşleme prosedürlerindeki bu çeşitlilik nedeniyle allogreftlerin özellikleri büyük ölçüde değişebilir. Genel olarak allojenik kemik greftleri, hazırlama işlemine bağlı olarak:

- Taze Dondurulmuş Kemik Allogreftleri
- Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (DKKA)
- Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (DDKKA) olarak sınıflandırılabilir.

### 3.2.2.1. Taze Dondurulmuş Kemik Allogreftleri

Taze dondurulmuş kemik allogreftlerinin üretimi, en yaygın kullanılan allogreft tekniğidir.<sup>41</sup> Bu işlemde doku steril koşullar altında toplanır, kültürlenir ve serolojik testler yapılarak dondurulur. Antibiyotik çözeltisine batırıldıktan sonra paketlenir ve 5 yıla kadar saklanabilir. Hücreler bu süreçte hayatta kalmaz. Taze dondurulmuş allogreftler rehidrasyon gerektirmez.<sup>42</sup>

### 3.2.2.2. Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (DKKA)

Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftleri, altın standart olarak kabul edilen otojen greftlere benzer performans sergiler. Boyutsal stabilite ve yeni kemik oluşumu konusunda da alloplastik materyallerden daha iyidir.<sup>43,44</sup>

DKKA osteokondüktif bir malzemedir.<sup>45</sup> Konak osteoprogenitör hücrelerin migrasyonuna ve kapiller proliferasyona izin vermek için bir iskele görevi görür ve yeni kemik oluşumunu başlatır. Konak hücreler yeni kemik oluştuğu sırada artık greft materyallerini yavaşça rezorbe eder.<sup>46</sup> Alveol sırtı koruma prosedürlerinde kortikal ve süngerimsi DKKA kullanılmaktadır. DKKA'nın faydaları arasında düşük maliyeti, sınırsız tedarik imkanı ve ikincil cerrahi alan yaratılmaması gösterilebilir.<sup>12</sup>

### 3.2.2.3. Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (DDKKA)

Hidroklorik asit ile demineralizasyon işlemi inorganik kemik matriksi içindeki kemik oluşumunu uyarıcı proteinlerin açığa çıkmasını sağlar. Kemik oluşumunu uyaran bu proteinlerin tümü "bone morphogenic protein" (BMP) olarak adlandırılır. DDKKA hazırlanırken "liyofilizasyon işlemi" uygulanır. Bu işlem, serolojik testler yapılırken dondurulan dokunun steril olarak depolanması ile başlar, daha sonra da doku antibiyotik çözeltisine batırılır. Doku sonrasında yeniden dondurulur ve nem içeriğini % 5'in altına düşürmek için liyofilize edilir. Paketlenir ve 5 yıla kadar saklanır. Kullanımdan önce rehidrate edilmelisi gereklidir.<sup>42</sup>

DDKKA'ların iyileşmesi konusu tartışmalıdır. Bazı yazarlar bu tür greftlerin osteoindüksiyon ile iyileştiklerini ileri sürer. Bu süreç, alıcı doğal kemikten kaynaklanan çok potansiyelli hücreleri kapsar. Bölgeyi dolduran bu hücreler farklılaşarak osteoblastlara dönüşür. Zamanla allogreft, alıcı kemik tarafından rezorbe edilir ve bu rejeneratif sürecin BMP ve muhtemel allogreft içindeki diğer büyüme faktörleri tarafından indüklendiği düşünülmektedir. Greft materyalinin dondurulması veya dondurularak kurutulmuş olmasının, greftin hücresel aktivitesini bozmadığı gösterilmiş olmasına rağmen bazı araştırmacılar gerçek bir osteoindüksiyon meydana geldiğine inanmamaktadır.<sup>47,48</sup>

DDKKA elde edilme kolaylığı, güvenilirliği ve ileri sürülen osteoindüktif özellikleri nedeniyle en çok kullanılan allogreftlerdir. Kortikal kemik allogreftlerinin antijenik özellikleri kansellöz kemik allogreftlerine oranla çok daha azdır. Aynı zamanda kansellöz kemikten daha yüksek konsantrasyonda BMP içerir. Bu nedenle DDKKA greftlerinin, kortikal kemikten elde edilenleri tercih edilmelidir.<sup>47,48</sup>

Allogreft uygulamalarında hastalık bulaşma riski önemli bir konudur. Doku bankaları kullanacakları kadavralarda HIV antikor ve antijeni aramakta ve lenf bezi biyopsileri yapmaktadır. Ayrıca, yalnızca dondurma işlemi uygulanmış olan allogreftlerde HIV bulunma olasılığı 8 milyonda 1'dir. Hidroklorik asit ile demineralizasyonu HIV'i inaktive etmektedir. DDKKA'nın HIV transferi riski 2.8 milyarda 1'dir.<sup>47,48</sup>

### 3.3. Hayvansal Kaynaklı Kemik Greftleri (Ksenogreftler)

Heterojen kemik greftleri farklı bir türde canlıdan elde edilen greft materyalleridir. Bu nedenle antijenitesi allogreftlerden önemli ölçüde daha fazladır. Osteoindüktif özelliklerin azalmasına neden olacak sterilizasyon işlemlerinden geçirilirler.<sup>40</sup>

Oral ve maksillofasiyal cerrahide greft gerektiren çeşitli osteotomilerde ve kemik defektlerinin onarımında, kimi zaman da diğer kemik greftleriyle karıştırılarak kullanılmaktadır.

Bununla birlikte, kaynakların bolluğu nedeniyle bu greftler daha ucuzdur ve temini kolaydır. Ayrıca kapsamlı sterilizasyon işlemleri nedeniyle raf ömrü genellikle uzundur.<sup>40</sup>

Ksenotransplantasyonun biyolojik açıdan bazı dezavantajları vardır:

- Hastalık bulaşma riski (örneğin prionlar ve retrovirüsler),
- Greftlemeden sonra konak dokunun immünolojik yanıtı,<sup>49</sup>
- Canlı hücrelerin eksikliği ve imalat süreci sırasında azalan osteoindüktif özellikler,<sup>50</sup>
- Greft rezorpsiyon hızının oldukça yavaş olması.

En sık kullanılan heterojen kemik greftleri:

### 3.3.1. Sığır Kaynaklı Hidroksiapatitler

### 3.3.2. Mercan kaynaklı Kalsiyum Karbonatlar

### 3.3.3. Domuz Kaynaklı Ksenogreftler

#### 3.3.3.1. Amelogenin ve Emdogain

### 3.3.4. At Kaynaklı Kaynaklı Ksenogreftler

#### **3.3.1. Sığır Kaynaklı Hidroksiapatitler**

Sığır kemiklerinin deproteinize edilmesi ile elde edilir. Doğal sığır kemiğinin organik bileşenleri tamamen elimine edilir. Geri kalan inorganik bölüm poröz hidroksiapatit partikülleridir ve yapısal olarak insan kansellöz kemiğine benzer. Alıcı doku tarafından iyi tolere edilir. İyileşmeye osteokondüktif katkı gösterir. İnorganik ve proteinsiz kemik, kemiğin organik kısmının çıkarıldığı, geride yalnızca doğal kalsiyum fosfat materyalinin kaldığı materyaldir. Bu materyal kalsiyum apatit kristallerinden oluşur.

Sığır kaynaklı kemik grefti uygulamaları, son yıllarda sağlık alanında önemli bir yer tutar, ancak prionlarla bulaşan Deli Dana Hastalığının (DDH) ve bunun insanlardaki varyasyonu olan Creutzfeldt-Jacob hastalığını da gündeme getirmektedir. Buna karşın prionların kemik dokusu içinde bulunmaması ve kemik dokusunun tümüyle deproteinize ediliyor olması nedeniyle böyle bir risk söz konusu değildir. Aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü de kemik dokusunu prion hastalıkları için güvenilir ilan etmiştir.<sup>48,51</sup>

İlk yapılan inorganik kemik uygulamalarının başarısızlığı örneklerin tamamıyla deproteinize edilememiş olmasına bağlanmaktadır. Günümüz teknolojisi ile bu işlem daha iyi bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Günümüzde en sık kullanılan hayvansal kaynaklı greft türüdür. Dezavantajı, rezorpsiyon süresinin çok uzun olmasıdır.

#### **3.3.2. Mercan Kaynaklı Kalsiyum Karbonatlar**

Mercanlar kalsiyum karbonat yapısında olan dış tabakasından "aragonit" adı verilen kireçli bir madde salgılar. Fiziksel yapısı porludur; bu yapı hem damarlanma hem de hücre göçü için önemli bir özelliktir. Porlu yapısı yüzey aralığını genişletir. Fiziksel yapısının %98'i kalsiyum karbonattır; geri kalan %2'si flor, çinko, bakır, demir, stronsiyum ve magnezyum gibi maddelerden oluşur. Bu tür greft maddeleri mükemmel doku uyumuna sahiptir ve iyileşme sürecinde tümüyle rezorbe olurlar.

Guillemin'e göre bu tür greftlerde kemik iliğinden gelen hücreler porlara göç eder ve daha sonra damarlanma başlar. Bunu takiben bir yandan osteoklastlar greft maddesinin rezorpsiyonunu sağlarken, diğer yandan osteoblastlar da yeni kemik oluşumunu başlatır. Yeni kemik oluşumunda osteokondüktif etki gösterir.<sup>48,51</sup>

### 3.3.3. Domuz Kaynaklı Ksenogreftler

Domuz kaynaklı ksenogreftler sığır kaynaklı greftlere nazaran yeni üretilmiştir. Domuz kemiğinin insan kemiğine benzer bir formülasyon ve yapıya sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>52</sup> Domuz kemiğinin lipit içeriği (kategori ve yapı açısından) de insan kemiğinin lipit içeriğine benzer.<sup>53</sup> Ayrıca domuz kemiğinin nispeten düşük zoonoz riski vardır.<sup>54</sup> Bu nedenle sığır kaynaklı ksenogreftlerin domuz kaynaklı ksenogreftlerle değiştirilmesi için büyük çaba sarf edilmektedir.<sup>54-56</sup> Bununla birlikte domuz kemiği kaynaklı ksenogreftlerin fizikokimyasal özellikleri ile ilgili çalışmalar çok sınırlı kalmaktadır.

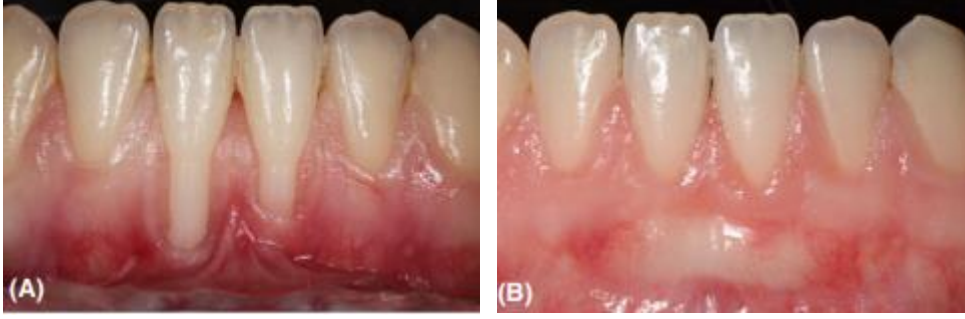
Çeşitli çalışmalar domuz kaynaklı ksenogreftlerin osteokondüktif matris olarak etki ettiklerini göstermiştir.<sup>57</sup> Yapılan bir çalışmada yüksek sıcaklıkta ısıtılmış domuz süngerimsi kemik grefti ideal kimyasal ve yapısal özellikler sergilemiştir ve in-vivo olarak mükemmel kemik büyümesi sağlamıştır. Bu materyal aynı zamanda osteokondüktif aktivite göstermiştir. Yüksek sıcaklıkta ısıtılmış içeren bu teknik, hastalık bulaşma riski ve immünolojik reaksiyon riski olmaması, mükemmel biyouyumluluk göstermesi gibi çeşitli avantajlar sunar.<sup>58</sup> En büyük dezavantajı ise dini sebeplerle kimi hasta ve hekimler tarafından tercih edilmemeleridir.

#### 3.3.3.1. Amelogenin ve Emdogain

Amelogeninler tek bir genden türetilmiş, yüksek oranda extrasellüler matrix proteini içeren moleküllerdir. Amelogenin yapısı ve fonksiyonu, evrimsel olarak iyi muhafaza edilmiştir. Biyomineralizasyon ve sert doku biçimlenmesinde büyük rolü vardır. Özellikle periodontoloji alanındaki klinik ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki, amelogeninlerin yara iyileşmesinde, kemik şekillenmesi ve oluşmasında, kök rezorpsiyonu gibi durumları tedavi etmede kayda değer olumlu etkileri vardır. Ayrıca yapılan araştırmalar bu maddenin endodonti, kemik rejenerasyonu uygulamaları, implantoloji, travmatoloji ve yara bakımı gibi işlemlerde de yüksek kullanım potansiyeli olduğunu göstermektedir.<sup>59</sup>

Emdogain'in ana bileşeni asidik ekstraksiyon ile gelişmekte olan domuz diş tomurcuklarından izole edilen ve kromatografi ile saflaştırılan mine matriks proteinleridir. Amelogeninler EMD'nin ana (>% 95) bileşenidir. Bu hücre dışı matriks protein sistemine türetilmiş mine matriksi (EMD) denir. EMD'ye ek olarak, Emdogain su ve propilen glikol aljinat (PGA) taşıyıcı içerir. EMD, marjinal periodontitis nedeniyle kaybedilen periodonsiyumun rejenerasyonunu teşvik etmek, fazla ataşman kaybı olan hastalarda fonksiyonel olarak periodontal ligament, sement ve alveolar kemiğin geri kazanımını sağlamak amaçlarıyla üretilmiştir.<sup>60</sup>

Çok sayıda çalışma, EMD'nin farklı hücre tiplerinde, in vitro olarak hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve farklılaşmasını düzenlediğini göstermiştir. Bu hücre tipleri, osteoblastlar, periodontal ligaman hücreleri, diş eti fibroblastları, sementoblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve benzeri hücrelerdir. Bu çalışmaların sonuçları, muhtemelen farklı metodolojik yaklaşımların kullanılması nedeniyle genellikle tartışmalıdır. Ek olarak, bu çalışmaların çoğu EMD'nin liyofilize bir toz olarak etkisini incelemiştir, ancak klinik uygulamalarda kullanıldığı gibi jel formundaki (PGA'ya EMD dahil edilerek) emdogain etkileri henüz incelenmemiştir.<sup>60</sup> Sadece birkaç çalışma, Emdogain'in periodonsiyum ile ilişkili hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu üzerindeki etkisini araştırmıştır. Özellikle de Emdogain'in fare osteoblastlarının proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir.<sup>61</sup> Buna ek olarak Emdogain, insan periodontal ligament hücrelerinin alkalik fosfatase aktivitesini de artırır.<sup>62</sup>



**Şekil 5.** (A) Miller Sınıf 2 diş eti çekilmesini gösteren başlangıç fotoğrafı, (B) EMD ve bağ dokusu grefti ile diş eti çekilmesi tedavisinin 2 sene sonraki halı<sup>63</sup>

Periodontolojide kullanım mekanizmaları: Amelogenin birikimi sement formasyonundan önce gelir; daha sonra EMD tedavisi odontogenezi taklit eder ve yapışık diş etinin rejenerasyonu için hücrelerde gelişimi yeniden başlatır. (Şekil 5) Bu tür tepkiler tipik olarak, kaybedilen periodontal dokuları yeniden oluşturmak için gereken çok sayıda hücre üzerinde etkili olan art arda büyüme faktörlerini içerir. EMD'nin en önemli etki mekanizmasının, sementoblastların kök yüzeyine alınmasıyla periodontal rejenerasyonu başlatmak ve böylece bunları kök sementi oluşturmak üzere uyarmak olduğu varsayılmıştır. Bu yeni kök sementi, daha sonra ikincil olarak periodontal liflerin ve alveolar kemiğin rejenerasyonuna yol açacaktır.<sup>64,65</sup> Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan birçok çalışma, amelogeninlerin sementoblastlar dışındaki hücre tipleri ile doğrudan etkileşime girebileceğini bildirmektedir, bu da amelogeninlerin mezenkimal dokuların rejenerasyonunda daha doğrudan bir rol oynadığını düşündürmektedir.<sup>59</sup>

Endodonti alanında: Amelogeninin pulpa kapatma materyali olarak potansiyeli değerlendirilmiştir. Domuzlardaki deneyler, direkt pulpa kapatma işlemi için kullanıldığında EMD'nin etkisini kalsiyum hidroksit ile karşılaştırmıştır. Histolojik değerlendirme, amelogenin ile tedavi edilen dişlerde daha belirgin bir sekonder dentin oluşumu göstermiştir.<sup>66</sup> Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan diğer çalışmalar bu bulguları onaylamıştır ve EMD tedavisinin pulpa dokusunu inflamasyondan ve irreversible dejeneratif değişikliklerden de koruduğunu göstermiştir.<sup>67,68</sup>

Kemik rejenerasyonunda: Sıçanlarda yapılan hayvan çalışmalarında, EMD formundaki amelogeninlerin, terapötik olarak faydalı trabeküler kemik oluşumunu indüklemek için uzun kemiklerdeki (femur) defektlere uygulanabileceğini gösterdi. Benzer şekilde, amelogeninin osteoblastlardaki kemik sialoproteininin gen transkripsiyonunu uyardığı da gösterilmiştir. Kemik sialoproteini, osteoblast ve sementoblast farklılaşmasının erken bir fenotipik belirteçidir ve kemik kalsifikasyonu için bir ön koşuldur. Diğer çalışmalar, amelogeninlerin büyüme faktörü ekspresyonunu uyardığını ve BMP ile TGF- $\beta$ 'ninkine benzer hücre içi yolları aktive ettiğini doğrulamıştır.<sup>59,69</sup>

İmplantolojide: Amelogenin periimplant kemik büyümesini uyarmada potansiyel rolü olan bir adaydır. Bununla birlikte, şimdiye kadar hiçbir çalışma biyomekanik testlerle analiz edildiğinde EMD veya amelogeninlerin implant performansı üzerinde belirgin bir etki gösterdiğini kanıtlayamamıştır.<sup>70</sup> Örneğin, EMD uygulanmasının titanyum implantların yüzeyine etkisini değerlendiren bir çalışma, implant stabilitesinde veya kemik büyümesinde iyileşme gösterdiğini kanıtlayamamıştır. Öte yandan, sıçan femurları üzerinde yapılan bir hayvan çalışması, EMD ile kaplanmış implantların osseointegrasyonunun gelişmiş olduğunu göstermiştir. Bu çalışma EMD uygulandığında trabeküler kemik hacminin implantasyondan 14 ve 30 gün sonra belirgin şekilde arttığını göstermiştir.<sup>71</sup> Bu çalışmalar ışığında, amelogeninlerin rolü hala belirsizdir ve bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Travmatolojide: Bir çalışmada, avülse olmuş dişin replantasyon prosedüründen önce lokal glukokortikoidlerin ve EMD'nin uygulanmasını içeren anti-resorptif rejeneratif tedavi (ART) adı verilen bir protokol kullanılmıştır.<sup>72</sup> Bu çalışma, ART'ın fizyolojik olmayan şekilde uzun süre saklanan avülse dişlerde kullanıldığında, sekiz dişten üçünün fonksiyonel bir periodontal ligament ile iyileştiğini göstermiştir. Bu nedenle EMD anti-inflamatuar ilaçlarla birlikte kullanıldığında, avülse dişler ciddi şekilde bozulmuş bir sement tabakasına sahip olsa bile replantasyondan sonra fonksiyonel iyileşmeyi ve periodontal rejenerasyonu destekleyebilir.

Yara İyileşmesinde: Amelogeninlerin cilt yara iyileşmesini uyardığını gösteren ilk çalışma, EMD ile tedavi edilen bir yaradaki granülasyon dokusu miktarının önemli ölçüde arttığını ve EMD varlığında yaranın iyileşmesinin ve yeniden epitelizasyonunun neredeyse iki kat daha hızlı ilerlediğini göstermiştir.<sup>73</sup> EMD destekli cilt iyileşmesinde yer alan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır, ancak amelogeninlerin lokal uygulanmasının VEGF, PDGF ve matris metaloproteinaz-2 salgılanmasını indükleyerek anjiyogenezi uyardığı gösterilmiştir. Benzer mekanizmalar daha önce bir dizi in vitro çalışmada da bildirilmiştir ve amelogeninlerin mezenkimal hücreleri iyileşme, büyüme ve rejenerasyon için önemli faktörleri açığa çıkarması için uyardıkları fikri desteklenmiştir.<sup>74</sup>

### **3.3.4. At Kaynaklı Ksenogreftler**

Son zamanlarda yayınlanan bir dizi çalışma at kaynaklı ksenogreftlerin diş çekimi sonrası alveolar sırt koruma prosedürlerinde, önemli periodontal defektlerin tedavisinde ve atrofiye olmuş alveolar sırtın greftlenmesindeki güvenlik ve etkinliğini incelemiştir. At kaynaklı ksenogreftlerden biri olan Equimatrix (Equine Bone Mineral veya EBM, Osteohealth), yapı ve bileşimi açısından diğer ksenogreftlere benzer özellikler göstermektedir. EBM, at kemiğinden tüm organik bileşenlerin (proteinlerin) çıkarılmasıyla üretilen steril, doğal, antijenik olmayan, gözenekli bir kemik mineral matrisidir; fiziksel ve kimyasal olarak insan kemiğinin mineralize matrisi ile karşılaştırılabilir. EBM'nin mineral matrisi, insan kemiğine benzer makro ve mikro gözenekli bir yapıya sahiptir ve aynı zamanda yeni kemiğin osteokondüktif oluşumunu ve büyümesini desteklediği görülen trabeküler bir yapısı vardır.<sup>75</sup>

Bir enzim-deantijenik at kemiği türü, periapikal kist çıkarma, periodontal defekt düzeltmesi, yatay ve dikey atrofik sırt rekonstrüksiyonu gibi çok çeşitli uygulamalarda kemik rekonstrüksiyonu amacıyla başarıyla kullanılmıştır.<sup>76-78</sup> At kemiğini antijenik olmayan hale getirmek için kullanılan enzimatik işlem, kemik hücre dışı matrisin en bol proteini olan Tip I kollajeni korur. Bu özellik, enzim deantijenik at kemiğini, inorganik sığır kemiğinden ve yüksek ısı ile tüm protein bileşenlerini ve diğer antijenlerini kaybeden diğer ksenograftlardan önemli ölçüde farklı kılar. Bu farklılığın hücresel davranışı etkilediği görülmektedir. Gerçekten de osteoklastlar, enzim-deantijenik at kemiği üzerinde kültürlendiğinde bu materyale daha fazla yapışır ve muhtemelen korunmuş kollajen varlığından dolayı anormal sığır kemiği üzerinde uyguladıklarından daha yoğun bir bozunma aktivitesi uygular. Enzim-deantijenik at kemiğinin in vitro olarak gösterdiği bu davranış, korunmuş kemik kolajeninin kemik hücreleri ve kemik rejenerasyonu ile ilgili biyolojik mekanizmalar üzerinde gösterebileceği diğer etkilerle birlikte yeni kemiğin daha hızlı oluşumuna izin verebilir. Bu hipotezle uyumlu olarak sinüs lift ameliyatından 6 ay sonra toplanan biyopsi örneklerini analiz eden randomize bir klinik çalışma, enzim-deantijenik at kemiğinin, inorganik sığır kemiğine kıyasla, önemli ölçüde daha fazla miktarda, yeni oluşan kemiğe ve daha düşük oranda rezidüel biyomateryale yol açtığını bulmuştur.<sup>79</sup>

#### **4.KEMİK KAYNAKLI OLMAYAN BİYOMATERYALLER (ALLOPLASTİKLER)**

Kemik defektlerine uygulanan biyolojik olarak inert (tepkimeye girmeyen) greft malzemeleri “alloplastik” greft materyalleri olarak adlandırılır. Bunlara “sentetik” greft maddeleri de denir. Alloplastik materyaller organik olmayan kaynaklardan sentezlenir.<sup>9,80</sup>

En yaygın alloplast türleri kalsiyum fosfatlar gibi biyoaktif seramiklerdir.<sup>35</sup> Seramikler (kalsiyum fosfat, biyocam, kalsiyum sülfat) kemik mineral yoğunluğunu ve osteoblast proliferasyonunu arttırmak için büyüme faktörleri ve iyonlarla karıştırılarak kullanılabilir.<sup>35,81</sup> Bu seramikler için kemik oluşum şekli osteokondüsiyondur. Uygulandıklarında, osteoid doğal kemik yoluyla doğrudan seramik yüzey üzerinde üretilir ve daha sonra remodeling geçirir.<sup>81</sup>

Bu materyallerin rezorpsiyon oranlarını, diğer fiziksel özelliklerle birlikte partikül boyutları ve poroziteleri etkiler. Daha büyük partiküllerin ogmentasyon alanında kalma oranı daha yüksektir. Osteoklastların fazla poroziteli yüzeylere, yoğun yapıdaki yüzeylere oranla daha kolay penetre olabilmesi nedeniyle, fazla poroziteli materyallerin daha hızlı rezorpsiyon oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Bazı seramikler hücre dışı matris yoluyla da çözünebilir.<sup>22</sup> Alloplastik biyomateryallerdeki en önemli sorun immün sistemin yabancı cisimleri kapsüle ederek izole etme eğilimidir.<sup>9</sup>

İdeal bir alloplastik materyalde olması gereken özellikler:

1. Kimyasal olarak kemiğin yapısında bulunan hidroksiapatit yapıya benzer olmalıdır.
2. Uygulandığı bölgede doğal kemik oluşana kadar bütünlüğünü kaybetmeden koruyabilmelidir.
3. Sentetik hidroksiapatit yapı, doğal kemikle yer değiştirmeye izin verecek şekilde zamanında çözünerek erimelidir.
4. Antibiyotikler, steroidler ve kemik morfojenik proteinleri gibi diğer materyallere, matris gibi etki etmemelidir.
5. Vücut sıvılarını geçirebilmesi için hidrofilik olmalıdır.
6. Mikroorganizmaların üremesini engellemelidir.
7. Bölünebilmeli, kolay şekillendirilebilmeli, yeni formunu koruyabilmelidir.
8. Kimyasal olarak bozulmadan steril edilebilmelidir.
9. Yüzey alanını artırmak ve alıcı bölgeden içine doku büyümesine olanak vermek için poröz yapıda olmalıdır.
10. Biyoyumlu olmalı, alerjik ve karsinojenik olmamalıdır.<sup>82</sup>

#### **4.1. Metaller**

Metaller benzersiz atomik düzenleri olan inorganik malzemelerdir ve bağlanma özellikleri sayesinde oldukça gelişmiş mekanik, termal ve elektriksel niteliklere sahiptir. Metallerin iletkenlikleri ve mekanik güçleri, özellikle yük taşıma özellikleri, sert doku replasmanı için protezlerde, fiksasyon cihazlarında, dental implantlarda, stentlerde, kılavuz teller ve elektrotlar gibi aktif cihazlarda ve çok çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanımlarını sağlar.<sup>7</sup>

Metallerin biyoyumlulukları tartışılırken en büyük soru işareti fizyolojik ortamlarda korozyona uğrayabilecekleri konusundaki endişedir. Korozyon, potansiyel olarak olumsuz etkilere yol açan, materyalin kademeli zayıflamasına ve yapısındaki bazı ürünlerin çevreye salınmasına neden olarak materyalin bozulmasına yol açan kimyasal bir reaksiyondur. Korozyon, operasyon sırasında herhangi bir

enfeksiyon, renk değişimi ya da implant üzerinde dökülmeler görölmeden, klinik olarak ilerleyen dönemlerde lokal ağrı veya şişme gibi belirtilerle ortaya çıkabilir. Saf metallerin birçoğu biyouyumluluk ve korozyon sorunu nedeniyle biyomateryal olarak kullanılamaz.<sup>7</sup>

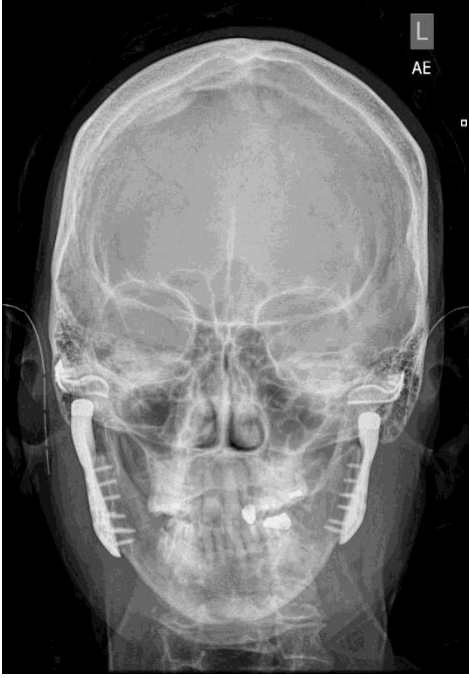
Kıymetli metaller, mükemmel biyouyumluluk ve korozyon direnci sergilemelerine rağmen, genellikle ideal yük taşıma özelliklerine sahip değildir. Bu yüzden de kıymetli metallerin biyomateryal olarak kullanımı kısıtlıdır. Altın, gümüş ve platin gibi kıymetli metaller inerttir ve bu nedenle korozyon reaksiyonlarına maruz kalmaz. Diğer bazı metaller, metal ile biyolojik sistem arasında fazla reaktiviteyi önleyen adherent ve inert bir oksit tabakası oluşturma yeteneğine sahiptir. Titanyum ve krom gibi metaller genelde sağlam oksit tabakalarına sahiptir.<sup>83</sup> Kullanılan diğer saf metaller magnezyum, tantal ve platin grubu elementleri içerir. Magnezyum çok avantajlı mekanik özelliklere sahiptir, ancak düşük korozyon direnci vardır. Magnezyumun korozyon ürünleri toksik değildir ve hızlı bir şekilde vücuttan atılır; bu da magnezyuma biyobozunur bir metal olma özelliği kazandırır.<sup>84,85</sup> Magnezyumun ortopedik ve kardiyovasküler implantlarda uygulanması için araştırmalar sürmektedir. Tantal ve platin grubu iyi mekanik özelliklere sahip olmamakla birlikte yüksek korozyon direnci sergiler. Platin grubu ayrıca kendilerini elektrotlar olarak faydalı kılan benzersiz reaksiyon özelliklerine de sahiptir.<sup>7</sup>

Alaşımlar iki veya daha fazla metalin homojen karışımıdır. Vanadyum çeliği korozyona yatkınlığı nedeniyle artık kullanılmamasına rağmen, biyomateryal olarak özel olarak geliştirilen ilk metal alaşımdır.<sup>83</sup> Günümüzde en yaygın alaşımlar paslanmaz çelik, kobalt – krom, şekil hafızalı alaşımlar ve titanyum alaşımlarıdır. Paslanmaz çelikler, karbon, krom, nikel, manganez, demir ve diğer küçük bileşenlerin bir karışımıdır. Kobalt-krom alaşımları, krom, kobalt ve ayrıca diğer küçük elementleri içerir. Bunlar paslanmaz çeliğin performansına benzer veya biraz daha yüksek mekanik özelliklere ve gelişmiş korozyon direncine sahiptir; bununla birlikte, metal iyonlarının dokulara hafif sızıntı yaptığı görülebilir.<sup>7</sup> Titanyum ve titanyum alaşımları da biyomateryal olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır; iyi mekanik özellikleri nedeniyle ağırlığa karşı yüksek dayanıklılık gösterir ve iyi biyouyumlulukları yanı sıra düşük yoğunluğa sahiptir. Ayrıca daha önce de bahsedildiği gibi adherent bir oksit tabakası oluşturma özellikleri vardır. Kullanılan biyomateryallerin içinde biyouyumluluk açısından en çok tercih edileni de yine titanyumdur.<sup>82</sup>

Dental implantlar (şekil 6), alloplastik total TME protezleri (şekil 7), kranial kemiklerin rekonstrüksiyonu (şekil 8), kemik greftlerinin, kemik kırıklarının ve osteotomi hatlarının fiksasyonu (şekil 9) için non-reaktif metaller ve metal alaşımları kullanılmıştır.

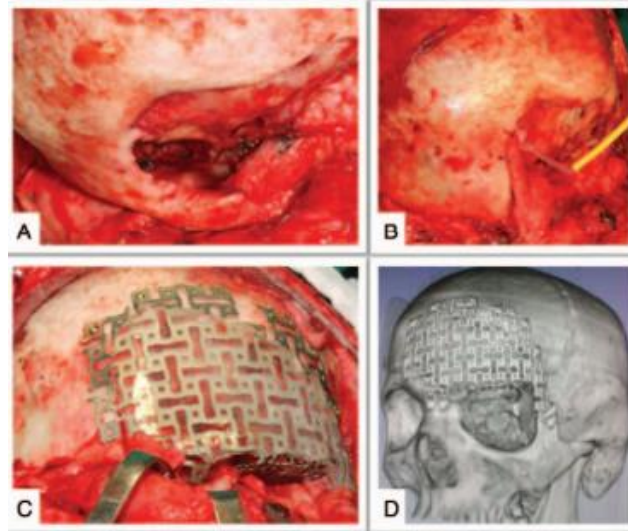


**şekil 6.** Farklı firmalar tarafından sunulan değişik dental implant örnekleri. (A) ETK, implant AestheticaTM. (B) MIS, implant C1TM. (C) TBR, implant InfinityTM. (D) Anthogyr, implant AxiomTM. (E) Zimmer, implant Swiss plusTM. (F) Nobel Biocare, implant ActiveTM. (G) Straumann, implant Standard plusTM. (H) ADIN, implant TouaregTM.<sup>86</sup>

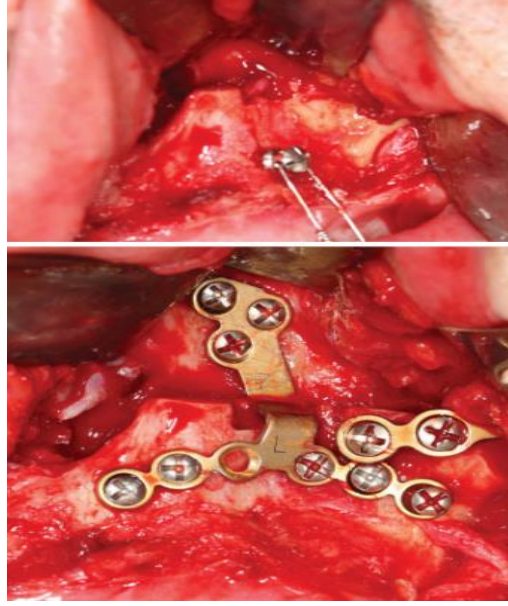


**Şekil 7.** Çift taraflı total alloplastik TME protezi radyografik görüntüleri (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)

Rekonstrüktif cerrahi, ortognatik cerrahi ve ortopedik cerrahide metaller yaygın olarak kullanılır. Metalin sertliği ve direnci, özellikle fonksiyon sırasında yüklerle karşılaşacak olan implantlar için aranan özelliklerdir.<sup>82</sup>



**Şekil 8.** Custom-made titanium mesh protez ile frontal kemiğin rekonstrüksiyonu.<sup>87</sup>



**Şekil 9.** Le Fort I Osteotomisinde prebent titanyum plak ve vidaların kullanımı.<sup>88</sup>

#### **4.2. Emilebilir Jelatin Sünger ve Oksitlenmiş Rejenere Olmuş Selüloz (Gelfoam® & Surgicel®)**

Emilebilir jelatin sünger (Gelfoam®) minör kanamaların kontrolünde klinikte en sık kullanılan ajanlardan biridir. (Şekil 10) Domuz deri jelatininden üretilir; poröz ve esnek bir materyaldir. Gelfoam®'un etki mekanizması tam olarak anlaşılammıştır ancak kollajen gibi pıhtılaşma mekanizmasını etkilemediğine, pıhtılaşmayı kolaylaştıran mekanik matris oluşturduğuna inanılmaktadır. Bir hafta içinde çözünür ancak tamamen rezorbsiyonu 4-6 hafta sürer. Çok fazla skar dokusu oluşumuna sebep olmaz. Nadir de olsa dev hücreli granülom ve hematoma oluşumu, yabancı cisim reaksiyonu, ateş ve toksik şok sendromu gibi daha önce rapor edilmiş yan etkileri bulunmaktadır.<sup>89</sup>



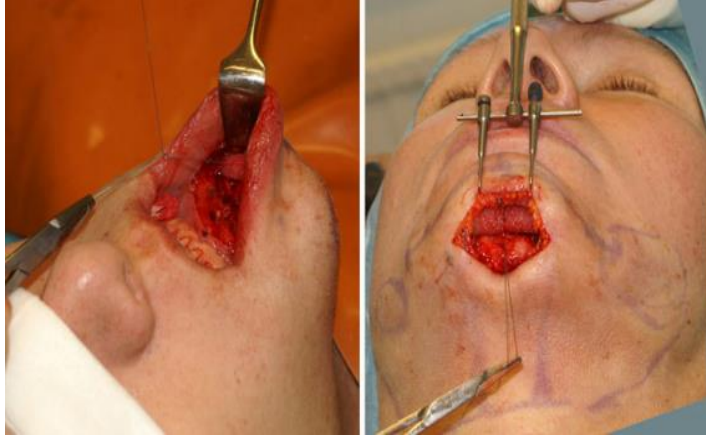
**Şekil 10.** Ramus grefti alınan donör bölgeye Gelfoam® uygulaması (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)

Oksitlenmiş rejenere olmuş selüloz, hassas veya uflanabilir dokulardan kaynaklanan kanamayı kontrol etmek için kullanılan steril selüloz bazlı bir trombojenik materyaldir. Gazlı bez benzeri bir malzeme olarak piyasada temin edilebilir, genellikle eylemsiz ve biyolojik olarak emilebilirdir. Hemostatik etkisi kanı biriktirerek jelatinimsi bir kitle oluşturmaktır, bu da stabil bir pıhtı oluşumuna yol açar.<sup>90</sup>

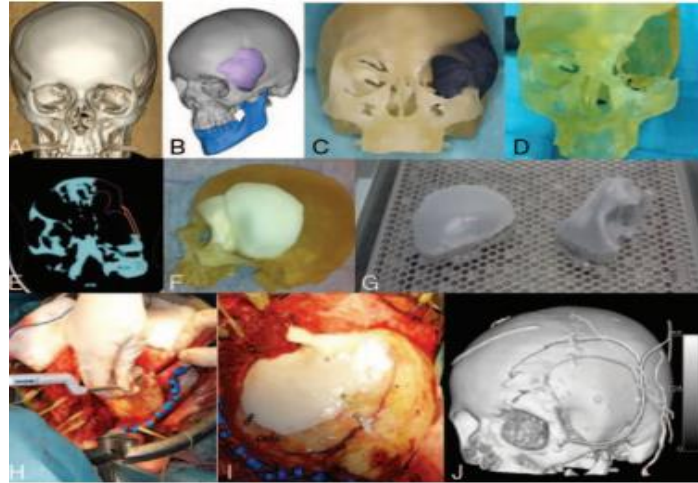
### 4.3. Polimerler

Polimerler biyomateryaller içindeki en geniş sınıflamadır. Polimerler, ortak bir omurga oluşturmak için birbirine bağlanmış monomer adı verilen, kovalent bağlarla bağlı, tekrarlayan birimlerden oluşan büyük moleküler zincirlerdir.

Sentetik polimerlerden bazıları polivinil klorür (PVC), polietilen (PE) (Şekil 11), polipropilen (PP), polimetilmetakrilat (PMMA) (Şekil 12), polistiren (PS), politetrafloroetilen (PTFE), polyesterler, poliamidler (nylon), poliüretanlar ve polisiloksanlar (silikon) şeklinde sıralanabilir. Yaygın olarak karşılaşılan doğal polimerler kolajen, hiyalüronik asit (Şekil 13), heparin ve DNA'dır.



Şekil 11. Çene implantı olarak yüksek yoğunluklu polietilen (Medpor®) uygulaması<sup>91</sup>



Şekil 12. Custom-made polimetilmetakrilat (PMMA) protezin kranial ve orbital rekonstrüksiyon için kullanılması<sup>92</sup>

Biyomedikal uygulamalar için kullanılan polimerlerin nispeten düşük maliyet, üretim kolaylığı, kullanım geçmişi ve çok yönlülük gibi özelliklerinin birçok avantajı vardır. Klinik uygulama için uygun polimerin seçilmesi, ideal materyal özelliklerinin elde edilmesi için birkaç farklı parametrenin dikkate alınması gerekir. Monomer seçimi, polimer zincirlerinin düzenlenmesi, zincir uzunluğu (moleküler ağırlık), kristallik derecesi, cam geçiş sıcaklığı ve çapraz bağlanma derecesi gibi özellikler bir polimerin nihai özelliklerine katkıda bulunur. Klinik uygulama gerekli özellikleri belirleyecek ve bu da en uygun bileşimi belirleyecektir. [8] Bu uzun zincirli organik moleküller bileşimlerinde ve özelliklerinde çok yönlüdür; cerrahi aletlerde, implante edilebilir materyallerde, materyal kaplamalarında, kateterlerde, vasküler greftlerde, enjekte edilebilir biyomateryallerde ve terapötiklerde kullanılır.



**Şekil 13.** Sol üst dudak hemanjiyomunun sekelleri olan 15 yaşındaki kadın hasta. (A) Öncesi ve (B) Üst dudakta çapraz bağlı Hyaluronik asit bazlı enjeksiyonlardan (15 mg/mL ve 17.5 mg/mL) 3 ay sonrası.<sup>93</sup>

Polimerler iki genel kategoriye ayrılır: Termoplastikler ve termosetler.

Termoplastik polimerler, geçiş sıcaklığının üzerine çıktığında yeniden şekillendirilebilen katı malzemelerdir. Erime sıcaklığına ulaşılrken viskozitede kademeli bir azalma görülür ve malzeme cam geçiş sıcaklığının üzerinde esnektir. Naylon ve polietilen termoplastiklere örnektir. Naylonlar, kateterler ve diyaliz membranlarında, polietilenler ise implant kaplamalarında kullanılır. Termoplastiklerin aksine, termosetler çapraz bağlandıktan sonra yeniden şekillendirilemez. Malzemenin sıcaklığının yükseltilmesi erimeye neden olmadan kimyasal bozunmaya neden olacaktır.<sup>94</sup>

Elastomerik materyaller hem termosetlere hem de termoplastiklere ait özel bir alt kümedir. Bu materyaller belirli bir yük altında birkaç kez gerilebilme kabiliyeti ile beraber, serbest bırakıldıklarında orijinal şekillerini geri kazanır. Poliüretan ve silikon, idrar sondası, periferik intravenöz ve santral venöz kateterlerde yaygın olarak kullanılan elastomerlerdir.<sup>7</sup>

Biyolojik olarak bozunabilir polimerler son 50 yılda oldukça gelişmiştir. İmplantasyonda bu materyaller in-vivo doku rejenerasyonu yoluyla kademeli olarak yer değiştirir, daha sonra da metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılacak olan güvenli ürünlere ayrıştırılır. Poli (laktit-ko-glikolit) (PLGA), polikaprolakton, poliyanhidritler ve polifosfazenler, sentetik bozunabilir polimerlerin yaygın birer örneğiiken, nişasta, kitin, kolajen ve glikozaminoglikanlar da doğal bozunabilir polimerlerin örnekleridir. Vicryl® sutür (Şekil 14) laktit ve glikolidin bir ko-polimeri olarak örnek verilebilir.<sup>7</sup>



**Şekil 14.** Vicryl® (Poliglaktin 910) sutür uygulaması<sup>95</sup>

Hidrojeller, polimerik biyomateryallerin bir başka yararlı kategorisidir. Bu çapraz bağlı polimer ağları çözünmez, ancak sulu ortamda şişebilir. <sup>96,97</sup> Su ile temas ettiğinde hidrojelın hidrofilitik doğası suyun emilmesine neden olarak matrisin şişmesine neden olur. Bu şişliğin boyutu polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlanma miktarı ile belirlenir. Hidrojeller, kontakt lensler, membranlar (Şekil 15), vokal kord rekonstrüksiyonları, ilaç iletimi ve yara iyileşmesi gibi tıbbi ve farmasötik teknolojilerde kullanılmak üzere geliştirilmiştir.



**Şekil 15.** Hidrojel membran örneği<sup>98</sup>

Son zamanlarda bu materyaller doku mühendisliği için ekstrasellüler matrislerin temelini oluşturur. <sup>99</sup> PE ve PMMA en bilinen örnekleridir. Radyasyon ile sterilizasyonu ve saklanma esnasında meydana gelen yaşlanma PE'nin özelliklerinde değişikliklere yol açmaktadır. Daha çok yumuşak doku defektlerinde kullanılan polimerler, aralarında çapraz bağlar barındıran poliesterlerdir. Polimetilmetakrilatlar operasyon sırasında kolaylıkla şekillendirilip uygun hale getirilen bir maddedir. PMMA transparan, sert ve sağlam bir maddedir. Toz ve sıvı bileşenleri karıştırılması esnasında polimerize olan bu malzeme, karıştırılma sonrasında yeterli akışkan kıvam elde edildikten sonra kemik içine enjekte edilir. Polimerizasyon işlemi ilerledikçe malzeme sertleşmeye başlar ve defekt bölgesini tamamen doldurur. Bu malzemenin ilerleyen polimerizasyon evrelerinde meydana gelen ısı artışı, komşu kemik yüzeyinde kemik nekrozuna yol açmakta ve uzun dönem iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. <sup>9</sup>

#### **4.4. Biyoseramikler**

Sentetik biyoseramikler, silikat içeriğine göre birkaç gruba ayrılabilir. Silikat kemik doku mühendisliğinde hayati bir rol oynamaktadır. <sup>100,101</sup> Kalsiyum sülfat, kalsiyum fosfat seramikleri, biyoaktif cam ve bunların kombinasyonları şu anda mevcut olan en yaygın sentetik kemik biyomateryalleridir. <sup>102</sup>

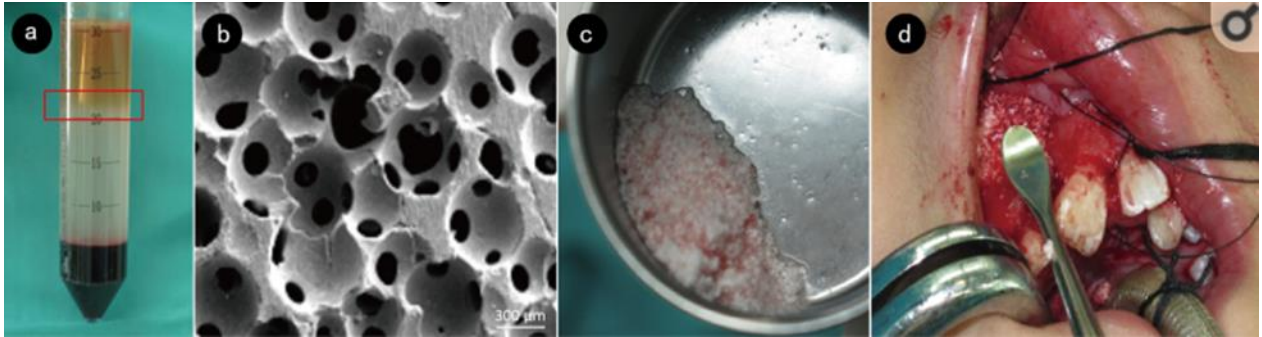
Biyoseramikler ne osteojenik ne de osteoindüktif özellik gösterir, ancak osteosentezi desteklemek için bir osteokondüktif iskele oluşturarak iş görür.<sup>103</sup> Bununla birlikte, biyoseramikler otojen ve allogreft kemik greftlerinin klinik kullanımı ile ilişkili birçok sınırlama ve komplikasyonu ortadan kaldırma potansiyeline sahiptir.<sup>104</sup>

Metaller ve polimerler ile karşılaştırıldığında sentetik biyoseramikler, gelişmiş biyouyumluluk, biyoaktivite ve dayanıklılıklarından dolayı kemik onarımları için üstünlük gösterir.<sup>105</sup> Tüm bunların aksine, mekanik özellikleri ise sentetik biyoseramiklerin en büyük dezavantajıdır ve yük taşınması gereken uygulamalarda kullanımlarını sınırlandırır.<sup>106</sup> Üretim aşamalarındaki gelişmelerle, biyoseramiklerin yapısal kusurlarının ve mikroyapısal özelliklerinin iyileşmesi sağlanmıştır. Böylece biyoseramiklerin intrinsik gücünün iyileşmesi yönünde alternatifler yaratılmıştır.

Kalsiyum fosfat kullanımının en önemli gerekçesi, kemiğin birincil inorganik bileşeni olan hidroksiapatitin kalsiyum fosfat grubunun bir alt kümesi olmasıdır.<sup>107</sup> En çok araştırılan kalsiyum fosfat kemik grefti materyalleri hidroksiapatit (Şekil 16) , beta-trikalsiyum fosfat (Şekil 17) ve bunların iki fazlı kalsiyum fosfat (Şekil 18) olarak da adlandırılan kombinasyonlarıdır.<sup>108</sup>



**Şekil 16.** Hidroksiapatit nanopartiküllerin (Nano Streams) sinüs boşluğu içine yerleştirilmesi.<sup>109</sup>



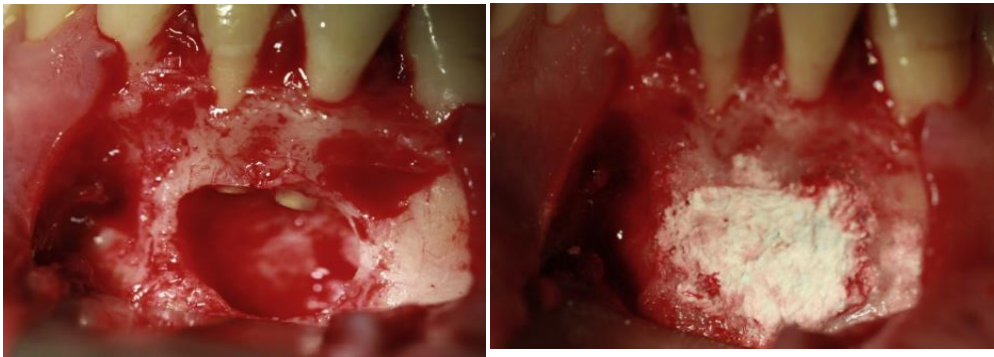
**Şekil 17.** Beta-trikalsiyum fosfat granülleri ile birleştirilen kemik iliği mononükleer hücreleri ile alveolar yarık onarımı.<sup>110</sup>



**Şekil 18.** Maksiller sinus lift operasyonu için bifazik kalsiyum fosfat kullanılması. (a) Operasyon öncesi, (b) Maksiller sinüsün bifazik kalsiyum fosfat ile doldurulması, (c) Operasyondan 6.5 ay sonra dental implant uygulaması.<sup>111</sup>

Kalsiyum fosfat kemik greftlerinin klinik uygulamaları, kırılabilirliklerinin yanı sıra öngörülemez absorpsiyon hızları ve defekt hacmini koruyamamaları ile sınırlanırken, bu da kalsiyum fosfatın daha az olumlu klinik sonuçlara sahip olmasını sağlar. Bu nedenle bir kalsiyum fosfat kemik greftinde, oluşturulan yeni kemik dokusu çoğunlukla mekanik yüklemeyi ve doğal kemiğin yapımını sürdürmez ve bu biyomateryaller çoğunlukla partiküller olarak düşük yük taşıyan uygulamalarda kemik boşluğunu doldurma uygulamalarında kullanılır. Son zamanlarda kalsiyum fosfat kemik greftinin çeşitli bileşimlerle birleştirilmesinin mekanik direnci, biyoyumluluğu ve resorpsiyon oranını iyileştirebileceği gösterilmiştir. Örneğin, Fielding, Bandyopadhyay ve Bose (2012), silikon ve çinko oksitlerin betatrikalsiyum fosfata bağlanmasının basınç dayanımını 2,5 katına ve hücre canlılığını % 92'ye çıkardığını ortaya koymuştur ancak bununla ilgili klinik kanıtlar hala eksiktir.<sup>18</sup>

Kalsiyum sülfat, 100 yıldan uzun süredir en uzun klinik geçmişe sahip en basit ve sentetik kemik greft materyallerinden biri olma özelliğine sahip son derece biyoyumlu bir materyaldir. Kalsiyum sülfat, osteojenik aktiviteyi teşvik eden bir kalsiyum sülfat kafesi bırakarak hızlı bir şekilde rezorbe olur, kemiğin mineral fazını taklit eder ve kemik formasyonu oranında rezorbe olur. Kalsiyum tozu doğrudan bir kalsiyum kaynağı olarak hareket eder veya diğer materyallere kıyasla daha hızlı kalsiyum sülfat emilim oranı, osteoprogenitör hücrelerin erken girişine izin verir.<sup>112</sup> Ricci ve ark., köpeklerde 2 hafta içinde kalsiyum sülfatın yeni kemik oluşumunu başlattığını ve 1 ay sonra neredeyse tamamen rezorbe olduğunu göstermiştir.<sup>113</sup>

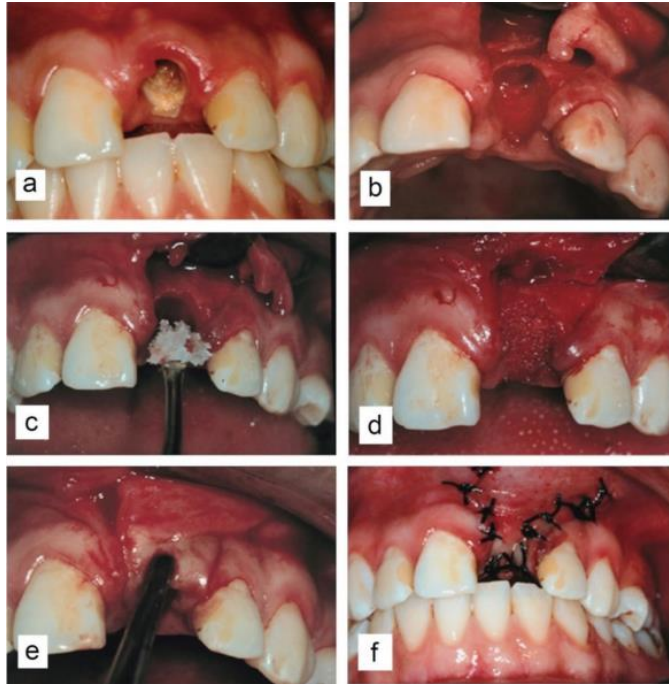


**Şekil 19.** Büyük bir kemik defektini doldurmak için iki fazlı kalsiyum sülfat (Bond Apatite) yerleştirilmesi<sup>114</sup>

Periodontal hastalık, apikal rezeksiyonlar (Şekil 19), alveoler kemik kaybı ve maksiller sinüs ogmentasyonu tedavilerinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Membran bariyeri olarak da kullanılan kalsiyum sülfat, bir bağlayıcı olarak işlev görerek iyileşmeyi kolaylaştırabilir ve greftleme materyalinin kaybını önleyebilir.<sup>112</sup>

Biyocamlar (Şekil 20), silisyum dioksit (SiO<sub>2</sub>) (% 45), kalsiyum oksit (CaO) (% 24.5), sodyum süperoksit (NaO<sub>2</sub>) (% 24.5) ve fosfor pentoksit (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)'ten (% 6) oluşur. Yüzey reaktif silika, kalsiyum ve fosfat gruplarının provizyonu dahil olmak üzere spesifik fizyolojik tepkilere neden olabilir ve dokularda ara yüzlerdeki alkalın pH seviyeleri sayesinde yüksek biyoaktivite ve güçlü bir implant bağı oluşturmak için elverişli koşullar sağlar.<sup>112</sup>

Biyocam esas olarak maksiller sinüs lift operasyonlarında kullanılır ve 300-335 mm çapında partiküller ile karakterizedir. Osteokondüktif özelliklere sahiptir ve çözünürlüğü doğrudan sodyum okside bağlıdır. [38] Histomorfometrik analizler, yeni kemiklerin etrafında % 40 yeni kemik, % 43 medüller boşluk ve % 17 biyocam partiküllerinin olduğunu göstermiştir.<sup>115</sup>



Şekil 20. Alveolar proçesi yeniden yapılandırmak amacıyla biyocamın klinik uygulaması.<sup>116</sup>

#### 4.5. Trombosit Konsantreleri

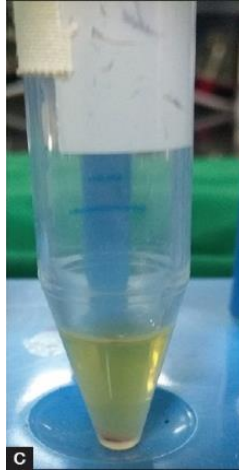
Trombosit konsantreleri hastanın kendi kan örneğinin santrifüj edilmesiyle elde edilen ürünlerdir. Trombositler, fibrinler ve lökositler (kullanılan protokole bağlı olarak) faydalı bir forma dönüştürülerek konsantre edilir ve klinikte kullanımı daha faydalı bir hale dönüştürülür.<sup>117</sup> Trombosit konsantreleri yara iyileşmesini hızlandırmak için lokal olarak uygulanan biyoaktif cerrahi katkı maddeleri olarak hareket eden, trombositlerdeki büyüme faktörlerinden konsantre edilen süspansiyonlardır.<sup>118</sup> Hastanın kendi kanından üretildiği için hastalık bulaşma riski söz konusu değildir ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da yol açmaz.<sup>119</sup> Trombositten zengin plazma (PRP) ve trombositten zengin fibrin (PRF) gibi trombosit açısından zengin konsantreler, in-vivo doku mühendisliğinde kullanılan son yeniliklerdendir.

Trombositten zengin plazma, tam kandan elde edilen ve kırmızı kan hücrelerini çıkarmak için santrifüjlenmiş bir PRP proteini konsantresidir. Trombositten zengin fibrin, otojen trombositlerin ve lökositlerin karmaşık bir fibrin matriksi içinde bulunduğu ikinci nesil trombositten zengin bir konsantredir.<sup>120</sup>

#### 4.5.1. Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma/PRP)

Trombositten zengin plazma (PRP), otojen trombositleri konsantre eden yöntemlerle üretilen fibrin yapıştırıcının otojen bir modifikasyonudur. Basit protokol trombositleri konsantre etmeyi içerir (Şekil 21). PRP maddesi, hem kemik dokusu hem de yumuşak dokuda kullanılabilen ve yara iyileşmesini hızlandırdığı kanıtlanmış bir biyomateryaldir.

Whitman ve ark.'nın yayınladığı PRP'nin oral cerrahi prosedürlerde ilk kullanımlarından biri olan çalışmada, konakta ve kemik greftinde osteoprogenitör hücrelerin arttığı bildirilmiştir. Protokol antikoagülanla kan toplanmasını, 2 aşamalı santrifüjlemeyi ve trombositlerin yapay polimerizasyonunu içeriyordu.<sup>121</sup> Jo ve ark. tarafından geliştirilen protokol, birinci ve ikinci jenerasyonlarda aynı miktarda (9 mL) kan kullanır.<sup>122</sup> Kırmızı hücreleri beyaz hücrelerden ayırmak için ilk santrifüjlemede (900 rpm / 5 dakika) üç tabaka elde edilir; bunlar trombosit ve beyaz hücreler açısından zengin bir üst tabaka, "buffy coat" içeren orta tabaka ve kırmızı kan hücreleri içeren bir alt tabakadır. İlk iki üst tabakanın toplanmasından sonra, 1500 rpm / 15 dakika süren ikinci bir santrifüjleme, kırmızı kan hücrelerini çıkarır. Her iki santrifüjde de plastik tüpler kullanılır ve nihai sonuç, ilk trombosit sayısında  $\times 4.2$  artış içeren 2 mL bir jeldir.<sup>122,123</sup>



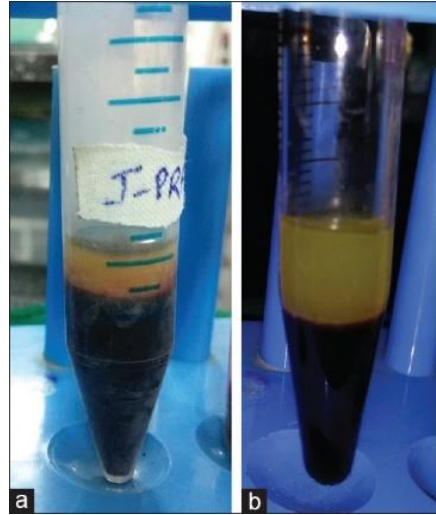
**Şekil 21.** Santrifüj işleminden sonra PRP görüntüsü<sup>124</sup>

Doğal kan pıhtısı, %94 kırmızı kan hücresi, %5 trombosit ve %1 beyaz kan hücresi içerirken, PRP %95 trombosit içerir. Kırmızı kan hücreleri sayısı ile trombosit sayısı arasındaki bu anlamlı değişim (yara iyileşmesinin her evresinde rolü olan trombositler ile yara iyileşmesi stimülasyonu rolü bulunmayan kırmızı kan hücreleri) PRP'nin niçin yara iyileşmesinde kayda değer olumlu etkilerinin olduğunu açıklamaktadır. Bununla birlikte, PRP kullanımı risksiz değildir. Sığır trombinin PRP jel üretmek için kullanılması nedeniyle, V, XI faktörlerine ve trombüs oluşumuna karşı gelişen antikorlar alerjik reaksiyonlara ve koagülopatilere neden olabilir.<sup>118</sup>

#### 4.5.2. Trombositten Zengin Fibrin (Platelet Rich Fibrin/PRF)

Trombositten zengin fibrin, optimum iyileşmeye izin veren tüm moleküler ve hücresel elementleri içeren bir matristir.<sup>125</sup> PRF elde etme protokolünün amacı trombositleri ve fibrin pıhtısında salınan sitokinleri

biriktirmektir. Hiçbir katkı maddesi olmadan yalnızca santrifüjlenmiş kan gerekir. Toplanan kan örneği 10 mL'lik bir cam veya cam kaplı plastik bir tüpe yerleştirilir ve 10 dakika boyunca dakikada 3000 devir (rpm) santrifüjlenir. PRF ürünü 3 katmandan oluşur; bunlar üstte hücresel plazma, ortada PRF pıhtısı ve altta kırmızı korpüsküllerdir (Şekil 22).<sup>125</sup> İlk olarak fibrinojen trombin ile birleşip fibrine dönüşmeden önce tüpün üst kısmında konsantre edilir. Antikoagülan eksikliği nedeniyle kan cam yüzeyi ile temas ettiği anda pıhtılaşmaya başlar. Pıhtı polimerizasyonunu aktive etmek için bir silika yüzeyi ile temasa ihtiyaç vardır, bu nedenle PRF sadece kuru cam veya cam kaplı plastik tüplerde elde edilebilir. Trombositlerin çoğu tüp duvarlarıyla temas ettikten sonra birkaç dakika içinde pıhtılaşma kaskadına başlayarak aktive edilir. Daha sonra tüpün alt kısmındaki kırmızı korpüsküller ve üst kısmındaki hücresel plazma arasındaki tüpün orta tabakasında bir fibrin pıhtısı elde edilir. Trombositler bir fibrin ağ içinde tutulur.<sup>120</sup> Bu fibrin, dolaşımdaki tüm bağışıklık hücrelerini ve yüksek derecede antijenik plazmatik molekülleri içerir, bu nedenle PRF membranları donöre tamamen spesifiktir ve allojenik bir greft dokusu oluşturamaz.<sup>126</sup>



Şekil 22. (a) Enjekte edilebilir PRF, (b) PRF<sup>124</sup>

PRF'nin temel iyileşme elemanları maksiller kistik ablastyon sırasında Choukroun tarafından tarif edilmiştir. Ablasyondan sonra, boşluk çok hızlı bir şekilde kanla dolar. Bu kan pıhtısı sadece PRF'nin daha hafif veya fizyolojik bir versiyonudur. Kistik boşluğun fizyolojik iyileşmesi için bildirilen süre 6 ila 12 aydır. Bununla birlikte, PRF ile doldurulduğunda, fizyolojik iyileşme hızlanır çünkü PRF'nin daha iyi organize olması, kök hücre yararlanımını ve iyileşmeyi daha etkili bir şekilde sağlar.<sup>127</sup> PRF ve doğal kan pıhtısı arasındaki bir başka fark, PRF'nin daha homojen, stabil olması ve lokal olarak kullanımı ve yerleştirilmesinin daha kolay olmasıdır.<sup>128</sup> Trombositten zengin fibrin, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu için rezorbe edilebilir bir membran olarak kullanılabilir, böylece istenmeyen hücrelerin (epitel hücreleri) kemik defektine göç etmesini önleyerek, osteojenik ve anjiyojenik hücrelerin akışına ve altta yatan kan pıhtılarının mineralizasyonuna izin verir.

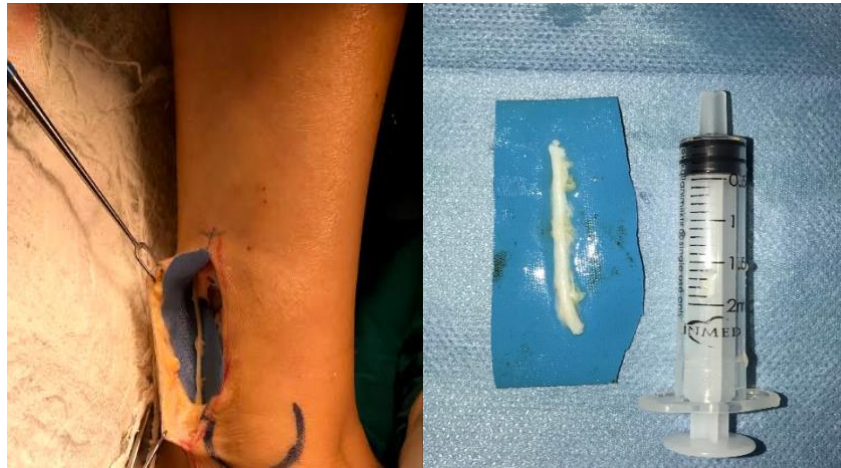
#### 4.6. Yumuşak Doku Greftleri

Oral yumuşak doku mühendisliği uzun zamandır kronik hastalık veya travma ile ilişkili mukozal veya dişeti kusurlarının ve konjenital defektlerin rekonstrüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Doku mühendisliğinin önceliği, anjiyogenez ve uygun çevresel faktörler/uyaranlar ile birlikte doku rejenerasyonunu indüklemek için gerekli hücre triadı, yapı iskelesi ve fizyolojik olarak aktif maddeleri izler.<sup>129</sup> Bu prensip hem sert hem de yumuşak dokular için geçerlidir.

#### 4.6.1. Sinir Dokusu Greftleri

Sinirler, beyinden gelen uyarıları ileterek hareketlerin düzenlenmesi veya periferik bölgelerde duyu algılanmasını sağlayan özelleşmiş dokulardır. Sinirler çeşitli nedenlerle zedelenebilir veya kopabilir. Kesici alet yaralanmaları, künt travmalar, uzuvların aşırı gerilmesine bağlı yaralanmalar, elektrik veya termal sebepli oluşmuş yanıklar ve kemik kırıklarına bağlı sinir yaralanmaları en çok görülen sebepler arasındadır. Sinir zedelenmesinin derecesi, hafiften tam anesteziye kadar farklı şiddetlerde olabilir.<sup>130</sup>

Sinirin tamamen kopmadığı hafif zedelenmelerde sinir fonksiyonları kendiliğinden bir miktar geri dönebilirken, ağır olgularda cerrahi onarım gerektirir. Cerrahide tercih edilen ideal yöntem, erken dönemde kopuk sinir uçlarının mikrocerrahi yöntemle birbirine dikilmesidir. Eğer geç kalınmış onarım sözü konusu ise ya da sinir uçları bir miktar doku kaybı veya arada oluşan sağlıklı sinir dokusu nedeniyle bir araya getirilemiyorsa, tercih edilecek yöntem bir sinir grefti ile onarımdır.<sup>131</sup> Otojen sinir grefti ile onarım, vücudun başka bir bölgesinde bulunan ve temelde çok önemli bir görevi olmayan periferik sinirlerin alınarak sinir kaybı olan bölgeye taşınmasıdır. Bu amaçla en sık kullanılan sinir greftleri, ayak bileğinin dış yanından (sural greft), bacadan, dirsek veya el bileğinden elde edilir. Bu nedenle onarımın yapıldığı bölge haricinde, sinir grefti alınan donör bölgelerde de bir cerrahi işlem olacaktır.<sup>132,133</sup> Inferior alveolar sinir ve lingual sinir onarımlarında en çok tercih edilen sinir grefti sural sinirdir. (Şekil 23) Bunun haricinde aurikülotemporal sinir de kullanılabilir.



**Şekil 23.** Ayak bileğinin dış yanından alınan otojen sural greft (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)

Sinir grefti ile onarım diş hekimliğinde en çok inferior alveolar ve lingual sinirler için yapılır. Yakın geçmişte, dental implant yerleştirilecek bölgede vertikal kemik eksikliği bulunuyorsa, sinirin yerinin değiştirilmesi yöntemi de (nerve transposition) kullanılmaktaydı; ancak bu yöntem hem çoğu zaman kalıcı pareteziler yarattığı için hem de vertikal ogmentasyon tekniklerinin gelişmesi ve kısa implantların popüleritesinin artması ile eski popülerliğini yitirmeye başlamıştır.<sup>130,132</sup> Mental sinir bölgesi ise çok değişik varyasyonlar gösterebilmektedir. Bu da ilgili bölgede çalışmayı güçleştirir. Cerrahin tecrübesi ve ileri tanı yöntemleri sayesinde bu güçlükler en aza indirilebilir.<sup>130,133</sup>

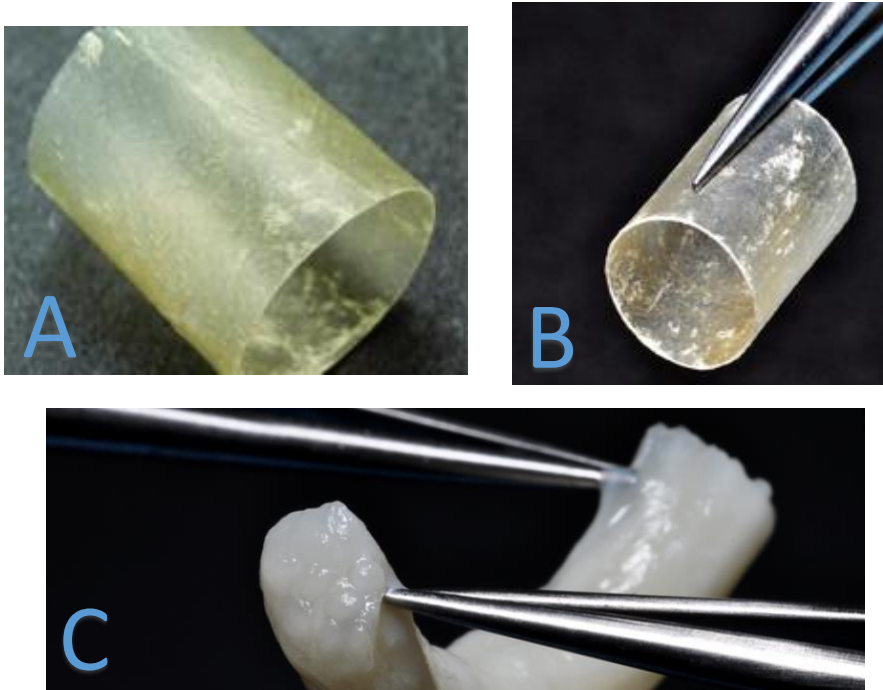
Kopmuş veya zarar görmüş sinir uçlarının ameliyatla onarılmasından sonra sinir fonksiyonlarının hemen geriye dönmesi beklenilmemelidir. Sinir iyileşmesi yaralanmanın seviyesine göre değişmekle birlikte, haftalar, hatta bazı durumlarda aylar bile sürebilen uzun bir süreçtir. Sinirin tamamen iyileşmesi için onarılan bölgeden sinirin fonksiyon gören uç kısma kadar iyileşmenin tamamlanması gereklidir ve teorik olarak iyileşme hızının günde 1mm olduğu bilinmektedir. Greft ile sinir onarımı mikrocerrahi gerektiren

bir yöntem olduğundan, deneyim ve özel teknik araç-gereç gerektirir. Cerrahi işlem, sağlıklı sinir uçlarının vücudun başka bir bölgesinden alınan bir sinir grefti ile onarımı esasına dayanır.<sup>133</sup> Bu onarımda kullanılan dikiş materyalleri çıplak gözle görülmesi zor olacak kadar ince olduğundan cerrahi loupes kullanılır veya mikroskop altında çalışılır.

Uç uca getirilemeyen ve primer sinir onarımı yapılamayan olgularda, sinir yaralanmasının hastanın kendisinden alınan sinir grefti ile onarımı dışında alternatif cerrahi tedavi yöntemleri de mevcuttur.<sup>132</sup> İki sinir ucu arasındaki boşluğu doldurmak amacıyla damar, veya bu amaç için üretilen sentetik boru şeklinde malzemeler kullanılabilir. Kadavradan alınan allojenik sinir greftleri ve domuz bağırsağından üretilen koruyucu membranlar ve tüp şeklinde kılıflar, Amerika Birleşik Devletleri'nde son yıllarda sıkça uygulanmaya başlanmıştır ve giderek sural greftin yerini almaktadır. (Şekil 24)

Hastayla doku uyumu olan bir akraba veya yakınından alınabilecek sinir ile onarım yapılması da mümkündür. Nadiren uygulanan bu yöntemde ömür boyu bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar kullanılması zorunluluğu olduğu için günümüzde artık pek tercih edilmemektedir.

Sinir onarımının yapılamadığı veya sonucun başarılı olmadığı durumlarda özellikle kaybedilen el veya parmak hareketlerini tekrar kazanmak amacıyla yaralanan sinirin yakınında bulunan başka bir sinir o bölgeye kaydırılarak transfer edilebilir. Buna benzer olarak, plastik cerrahide fasiyal paralizi olgularında da karşıt fasiyal sinirden anastomozlar yapılarak da benzer uygulamalar yapılmaktadır. Ayrıca daha önemsiz fonksiyonu olan bir tendonun sinir yaralanması nedeniyle çalışmayan tendonlara transfer edilmesi de hareketin yeniden sağlanması için uygulanabilecek bir yöntemdir.<sup>132,133</sup>



**Şekil 24.** (A) Axoguard® nerve connector (<https://www.whichmedicaldevice.com/by-manufacturer/244/579/imageview/eQ6JuaK48FVf92yEHMnu2f91Uj3FKvBCKxGlaaub/>), (B) Axogen nerve protector (<https://www.bme.ufl.edu/axogens-axoguard-nerve-protector-featured-on-the-doctors/>), (C) Avance® nerve graft (<https://tsgmedical.com/avance%C2%AE-nerve-graft.html>)

#### 4.6.1.1. Sinir Grefti İle Onarım Riskleri

Her cerrahi işlemin belirli miktarda riski vardır ve kişinin cerrahi bir operasyonu tercih etmesinde girişimin risk ve faydalarını karşılaştırması gerekir. Pek çok hasta komplikasyonlarla karşılaşmasa bile, potansiyel komplikasyonları ve sonuçlarını bilmesi gerekir.<sup>130,132</sup> Ağrı, kanama, enfeksiyon ve alerjik reaksiyonlar gibi her cerrahi sonrası oluşabilecek komplikasyonlar haricinde ayrıca aşağıdaki sorunlar da görülebilir:

Yara izleri:

Sinir yaralanması olan bölgede ve greft alınan bölgede yara izleri olacaktır. Bunlar bir süre için ağrılı ve hassas olabilir.<sup>133</sup> Ciltte yapılan insizyonların iyileşmesinde bazen keloid de görülebilir. (Şekil 25) Topikal kortikosteroid uygulamaları ya da lokal kortikosteroid enjeksiyonları ile keloidlerin azaltılması sağlanabilir.



**Şekil 25.** Sural greft alınan bölgede oluşan keloid görüntüsü (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)

Refleks Sempatik Distrofi:

Otonom sinir sisteminin bölgedeki sinir uyarımına verdiği aşırı yanıt nedeniyle gelişen karmaşık bir durumdur. Etkilenen bölgeye giden kan damarlarının aşırı derecede büzülmesi sonucu ciddi ağrı, şişlik, ısı ve renk değişiklikleri görülmektedir. Nadir olsa da bu ameliyattan sonra refleks distrofi gelişme ihtimali vardır.<sup>133</sup>

Turnike Yaralanması:

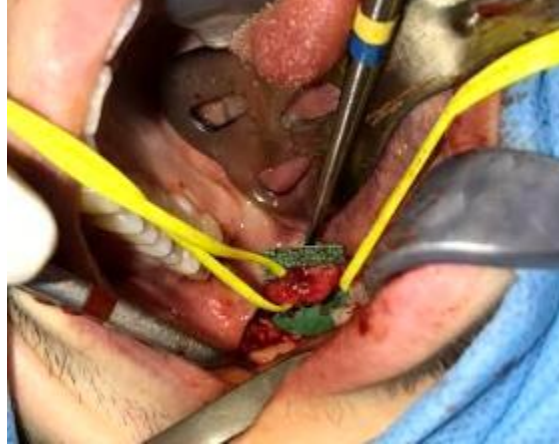
Turnikenin uzuvda uygulandığı bölgede bulunan sinir ve kaslara yaptığı bası nedeniyle duyu ve kuvvet kaybı görülebilir. Bu durum geçici olabileceği gibi kalıcı da olabilir.<sup>133</sup>

Yetersiz Sinir İyileşmesi:

Yapılan ameliyata rağmen yetersiz sinir iyileşmesine bağlı duyu veya kuvvet kaybı tam olarak düzelmez.<sup>133</sup>

### Nöroma Oluşumu:

Bazen sinire gelen zarardan haftalar ya da aylar sonra, veya sinir onarımını takiben, anormal sinir iyileşmesi nedeniyle “nöroma” adı verilen bir patoloji gelişebilir. (Şekil 26) Bu durum sıklıkla künt bir ağrıya sebep olur ve hastayı oldukça rahatsız edebilir. Bu durumda ikinci bir cerrahi müdahale ile nöroma eksize edilmelidir.<sup>133</sup>



**Şekil 26.** Lingual nöroma (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)

### Verici Saha Komplikasyonları:

Greft olarak tercih edilen sinirler genellikle duyu sinirleridir. Bu nedenle sinir yaralanmasının tamiri için bir başka bölgeden sinir alındığında o bölgede kalıcı olarak bölgesel duyu kaybı oluşur. Bazen çevre sinir yapılarının invazyonu ile bir miktar duyu yerine gelebilmesine rağmen tam bir iyileşme mümkün değildir.<sup>133</sup>

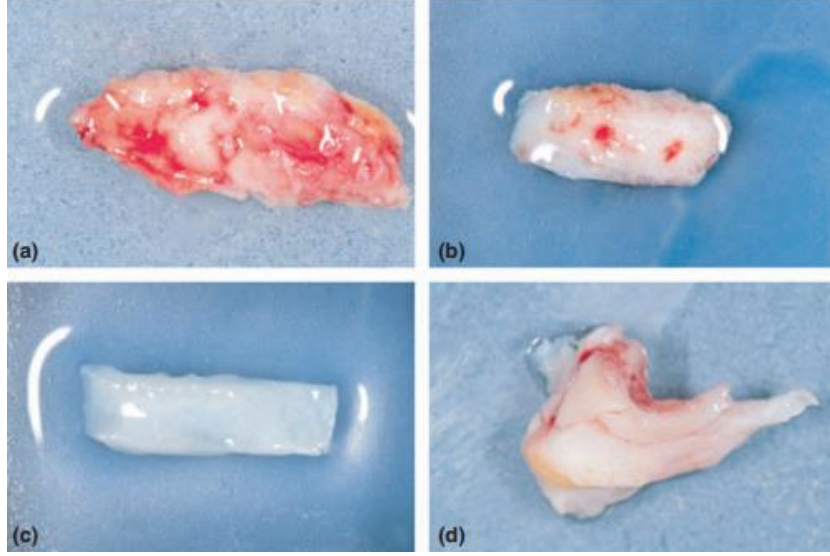
### Tatmin Edici Olmayan Sonuçlar:

Yapılan cerrahi işlemin sonuçlarına bağlı olarak hayal kırıklığına uğranabilir. Cerrahi işlemi takiben sürekli bir ağrı hissi olabilir. Sonuçların düzeltilmesi için ek cerrahi prosedürlere ihtiyaç duyulabilir.<sup>133</sup>

### 4.6.2. Bağ Dokusu Greftleri

Yumuşak doku greftleri, periodontal ve implant cerrahisinde doku hacmini arttırmak için önemli bir element haline gelmiştir. Otojen subepitelyal bağ dokusu greftleri, yumuşak doku kalınlaştırılması, diş eti çekilmesi tedavisi, alveolar sırt korunması, yumuşak doku pigmentasyonları ve papilla rekonstrüksiyonu gibi estetik endikasyonlarda giderek daha fazla uygulanmaktadır.<sup>134</sup>

Bağ dokusu grefti toplama ve transplantasyonunun klinik olarak uygulanabilmesi için donör bölgelerin anatomisi, doku entegrasyonu ve yeniden vaskülarizasyon süreçleri hakkında iyi bir bilgi birikimi gereklidir. Olası donör bölgeleri, maksiller tüberositeyi de içeren, belirgin geometrik şekil ve histolojik kompozisyonun sağlanabildiği ön ve arka damaktır.<sup>134</sup>



**Şekil 27.** Değişen geometrik şekle ve histolojik bileşime sahip farklı donör bölgelerinden alınan yumuşak doku greftlerinin klinik görünümü: (a) anterior lateral damaktan, (b) posterior lateral damaktan, (c) lateral damaktan (ekstraoral de-epitelize edilmiş) ve (d) maksiller tüberoziteden.<sup>134</sup>

Farklı bölgelerdeki greftler geometrik şekillerinde farklılık gösterir; tüberositeden alınan greftler daha hacimlidir, posterolateral damaktan alınanlar oldukça incedir, oysa ön damaktan elde edilenler genellikle büyük bir yüzeyle genişçe olabilir. Bunun, amaçlanan endikasyon üzerinde etkisi vardır. Örneğin, bir alveolar sırt ogmentasyonu, tüberosite alanından hacimli bir greftle gerçekleştirilirken, posterolateral damaktan alınan ince ve küçük boyutlu greftle diş eti çekilmesi için greftleme uygulaması yapılabilir. Geometrilerinin yanı sıra, farklı donör bölgelerinden alınan greftler, histolojik kompozisyonlarında da farklılık gösterir. (Şekil 27)<sup>135</sup> Bu farklılıklar sadece değişken hacim stabilitesini değil, aynı zamanda greftin yeniden vaskülarizasyonunun fizyolojik sürecini de etkiler. Klinik deneyimlerden yola çıkarak değerlendirildiğinde, tüberositeden ve posterolateral damaktan alınan subepitelyal bağ dokusu grefti, ön damaktan alınan bağ dokusu greftinden daha yoğun ve kalındır. Bu nedenle post-operatif büzülmeye daha az uğrar.

Trap-door, tek insizyon ve paralel insizyon tekniği gibi çeşitli greft alma teknikleri, damaktan bağ dokusu grefti elde etmek için önerilmiştir. Bu yöntemler greft alınımından sonra birincil damak flepinin donör bölgeye hemen dikilmesiyle primer bir iyileşme sağlamayı amaçlamıştır. Bu yaklaşımlar başlangıçta altın standart olarak kabul edilmiştir çünkü sekonder iyileşme gösteren serbest dişeti greftinden daha az postoperatif morbidite göstermişlerdir. Greft alma tekniğinin de greftin kalitesini etkilediği ortaya konmuştur. Serbest diş eti greftinin de-epitelize edilmesiyle elde edilmiş bir bağ dokusu grefti çoğunlukla lamina propriadan oluşurken, geleneksel greft alma teknikleriyle (örneğin derin damaktan) elde edilen bir bağ dokusu grefti glandüler doku ve yağ dokusu açısından daha zengindir.<sup>136</sup>

Bağ dokusu greftlerinin avantajları, diğer greft türleriyle karşılaştırıldığında daha iyi estetik sonuçlarla birlikte, en güçlü kök kaplama potansiyelini göstermeleridir. Bağ dokusu greftinin biyolojik bir dolgu maddesi olarak hareket ederek erken yara onarımı sırasında flebin köke adaptasyonunu ve stabilitesini geliştirdiği de ortaya konmuştur. Sonuç olarak dişeti fenotipi kalınlaşır ve tüm kökü kaplama potansiyeli artar. Bağ dokusu grefti yumuşak doku hacmini ve kalitesini artırırken uyumlu bir dişeti kenarı da oluşmasını sağlar. (Şekil 28)<sup>136</sup>



**Şekil 28.** (A) Operasyon öncesi fotoğraf, (B) Donör bölgeden otojen bağ doku greftinin alınması, (C) Bağ doku greftinin alıcı bölgeye ogmentasyonu, (D) Operasyondan 3 hafta sonra alınan görüntü (Dt. Kerim Aktaş ve Dt. Duygu Kaya'nın klinik arşivinden alınmıştır.)

Otojen greft materyalleri ile yapılan yumuşak doku ogmentasyonlarının önemli dezavantajları da vardır. Hasta morbiditesi otojen yumuşak doku greft toplama prosedürünün en önemli eksikliklerinden biridir. Ayrıca donör bölgesinde kanama, palatal duyuşal disfonksiyon, enfeksiyon veya uzun operasyon süresi de postoperatif komplikasyonlar arasındadır. Bağ dokusu greft alımı kanin dişinin olduğu bölgeden birinci moların palatinal köküne (bazen ikinci molar/tübersite alanına) kadar olan bölge arasında sınırlandırılmalıdır. Bu nedenle birden fazla ogmentasyon alanı tedavi edilirken otojen greft yetersiz kalabilir. Ek olarak palatal mukozanın kalınlığı da bir başka potansiyel sınırlayıcı faktördür çünkü kemik üzerindeki minimum rezidüel yumuşak doku kalınlığı daha fazla analjezik tüketimiyle ilişkilidir. İnce bir palatal mukoza primer flebin aşırı incelleme riskini de artırabilir. Son olarak otojen yumuşak doku greftleme ikinci bir cerrahi alan gerektirir ve daha yüksek postoperatif ağrı ve şişlik ile ilişkili olan ameliyat süresini arttırır.<sup>136</sup> Bu tip dezavantajlardan dolayı, uygun yumuşak doku grefti materyali arayışı büyük önem kazanmıştır.

Yeterli yumuşak doku grefti materyallerinin geliştirilmesi ise karmaşıktır. Yumuşak bağ dokusu greftleri, şimdiye kadar periodontal ve implant cerrahisinde yumuşak doku hacmi artışları için altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, “altın standart” terimi, tutarlı bir donörden grefti toplama prosedürünü de kapsamalıdır. Buna karşın, damaktan yumuşak bağ dokusu greftinin alınması için standart bir protokol yok gibi görünmektedir. Farklı uygun donör sahaları ve elde etme teknikleri, histolojik bileşimleriyle beraber klinik özelliklerini de etkileyerek değişkenlik gösteren ve tutarsız yumuşak bağ dokusu greft tipleri ortaya çıkarır. Ayrıca başarılı tedavi sonuçları üzerindeki gerçek etkiler tamamen açık olmadığı sürece bu greftlere alternatifler geliştirmek zordur.

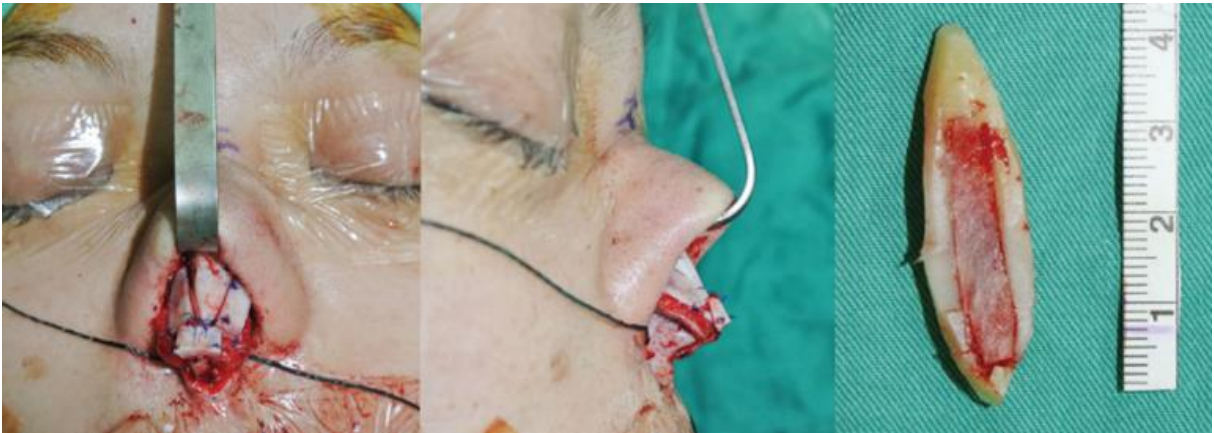
Prensipite, farklı kökenli üç temel yumuşak doku materyali ayırt edilebilir: allojenik (insan kaynaklı), ksenojenik (örneğin domuz veya sığır kökenli) ve alloplastik (sentetik kökenli) materyaller. Günümüzde piyasada çeşitli ürünler bulunmaktadır, ancak bunlardan sadece birkaçı bilimsel olarak başarısını kanıtlamıştır.<sup>134</sup>

#### 4.6.3. Kıkırdak Greftleri

Kıkırdakta kan akımı olmadığı için, bu doku canlılığını matriks içinden geçen oksijen ve besinlerin difüzyonuyla sağlar. Burun, kulak, kraniofasiyal iskelet ve eklem rekonstrüksiyonunda sıkça otojen kıkırdak greftler tercih edilir.<sup>137</sup>

Kostal kartilaj (Şekil 29) ve kulak kartilajı en sık yararlanan materyallerdir. Temporomandibular eklem tamirinde kullanılması bakımından kulak kartilajı oral cerrahi açısından önemlidir.<sup>82,137</sup> Ayrıca oroantral fistül onarımı tedavisinde, orbita taban kırığı onarımı ve bazı sinüs lifting uygulamalarında da kulak kıkırdağı kullanılabilir.<sup>138,139</sup>

Otojen bir kostal kıkırdak greftinin, reddetme reaksiyonu olmaması, dikkate değer destek kuvveti, kolay oyma ve şekillendirme ve yeniden yapılandırıldıktan sonra güçlü anti-enfektif yetenek gibi avantajları vardır. Rinoplasti için, özellikle revizyon tedavilerinde, ideal bir malzeme haline gelmiştir.<sup>140,141</sup> Ancak, kostal kıkırdağın klinik uygulamasındaki kostal kıkırdak segmentinin eğriliğinin üstesinden gelmek, oyulmuş kaburga kıkırdağının yamulmasını çözmek ve kostal kıkırdak greftinin etkin kullanımını geliştirmek gibi birçok problem hala çözülememiştir.<sup>142</sup>



**Şekil 29.** Kostal kıkırdak greftinin yarık dudak ve nazal deformiteli hastada kullanılması<sup>143</sup>

Kıkırdak allogreftleri zayıf antijeniktir, immünolojik olarak az etkilenir. Taze veya dondurulmuş olarak bulunur.<sup>137</sup> Allogreft kullanmanın avantajları oldukça fazladır. Septal greft toplanmasından sonra septal perforasyonlar ve kostokondral greftlerin toplanmasından sonra pnömotoraks gibi donör bölgesi morbiditelerinden kaçınılmasını sağlar. Allojenik kıkırdak greftinin bir diğer avantajı, kullanmak için ek cerrahi beceriye otojen greft cerrahisindeki kadar gerek olmamasıdır. Allojenik kıkırdak grefti, fonksiyonel rinoplastilerde greft materyali olarak kullanılmak üzere otojen septal veya kulak kıkırdağına göre daha kabul edilebilir bir alternatiftir ve ışınlanmış allogreft kaburga, rekonstrüktif yarık rinoplastisinde otojen kaburga grefti yerine mükemmel bir alternatiftir.<sup>144</sup> Kıkırdak ksenogreftlerine karşı ise immünolojik reaksiyon fazladır. Fazla kullanım alanı yoktur.<sup>137</sup>

#### **4.6.4. Doku Yapıştırıcıları**

Günümüzde oral ve maksillofasiyal cerrahide yapıştırıcıların rolü hızla gelişmektedir. Ağız çene ve yüz cerrahisinde yaraların kapatılması esas olarak dikiş ve zımba gibi mekanik cihazlarla yapılır.<sup>145</sup>

Gelişmekte olan doku yapıştırıcıları ve sealant'ların yakında oral ve maksillofasiyal cerrahide klinik uygulanabilirliğe sahip olması ve bu klinik değişimin hızla artması beklenmektedir.<sup>145</sup> Doku yapıştırıcılarının sahip olması gereken ideal özellikler:

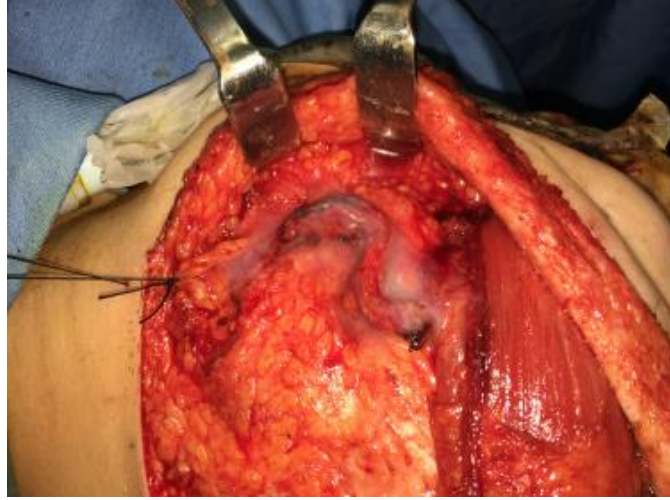
- Biyobozunur ve biyouyumlu olmalıdır.
- Etkili olması için, hem koheziv (tutkal moleküllerinin birbirlerine kovalent bağlanması) hem de adeziv (tutkal moleküllerinin bitişik dokuya bağlanması) özelliklerine sahip olması gerekir.
- Hem akut hem de subakut toksisite testlerini geçmesi ve minimum sitotoksositeye sahip olması gerekir.
- Uygun hazırlama süresine sahip olmalı ve az hazırlık süresi gerektirecek şekilde kullanıcı dostu olmalıdır.
- Nispeten hidrofilik olmalıdır, böylece vücut sıcaklığında ıslak yüzeylere kolayca yayılır.
- Uygulama için yeterli çalışma süresine sahip olmalıdır.
- Güçlü, ancak esnek olmalı, yapıştırılan dokuya benzer elastik bir modülü olmalıdır.
- Son olarak yapıştırıcılar minimal ekzotermik özelliklere sahip olmalı ve minimal enflamatuar tepki ile bozunmalıdır.

Şu anda piyasadaki hiçbir yapıştırıcı tüm bu gereklilikleri aynı anda karşılamamaktadır.<sup>145</sup>

##### **4.6.4.1. Fibrin Doku Yapıştırıcılar**

Baş ve boyun cerrahisinde fibrin yapıştırıcılar geniş yüzeylerde hemostatik ajanlar olarak kullanılır ve hemostaz sağlamak için çok etkilidir. (Şekil 30) Bununla birlikte, fibrin yapıştırıcılar, hazırlanma sürecinde 20 ila 40 dakika süren birkaç farklı bileşenin karıştırılmasını gerektirir.<sup>146</sup>

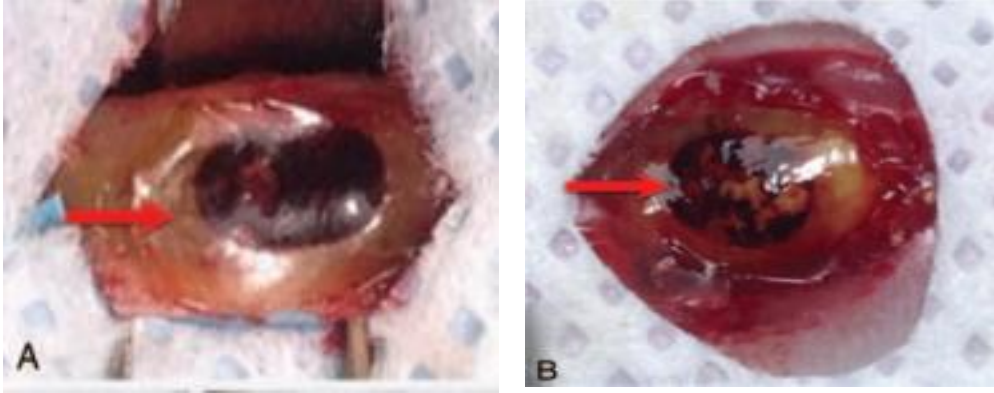
Fibrin yapıştırıcılar iyi hemostatik ajanlardır; ancak çok zayıf bağlanmaları olduğu için zayıf yapışkanlardır. Bunların yanında tamamen biyolojik olarak parçalanabilir ve biyouyumludurlar.



**Şekil 30.** Free flep uygulanmış vasküler pedikülün stabilizasyonu için fibrin yapıştırıcı kullanımı<sup>147</sup>

#### 4.6.4.2. Kolajen ve Protein Bazlı Doku Yapıştırıcıları

Kolajen ve protein bazlı doku yapıştırıcıları ve sealantlar, bağ doku bileşenlerin çapraz bağlanma kabiliyetinden yararlanarak iki bölümlü bir yapışkan olarak kullanılır. (Şekil 31) Kolajen, glutaraldehid ile çapraz bağlandığında, hem havaya hem de sıvı sızıntısına karşı sızdırmazlık sağlayabilen protein bazlı bir sealant maddesi oluşturur. Bu iki parçalı sealant, bitişik dokuya zayıf bir adeziv bağ oluşturur ve bu yüzden adeziv olarak da adlandırılır.



**Şekil 31.** (A) Doldurulmayan defektin protein bazlı yapıştırıcı (Bioglue) ile kaplanması (Kırmızı Ok: BioGlue bariyer). (B) Kemik defekti iki fazlı kalsiyum fosfat ile gevşek bir şekilde doldurulması ve daha sonra protein bazlı yapıştırıcı (BioGlue) (Kırmızı Ok: BioGlue bariyeri) ile kaplanması<sup>148</sup>

Protein bazlı sealantlar (örn. BioGlue) çeşitli dezavantajlara sahiptir:

- Sığır serum albümininden yapıldığı için, hastalık iletimi için küçük de olsa bir risk oluşturur ve hipersensitizasyona neden olabilecek yabancı bir protein içerir.
- En önemlisi de çapraz bağlanma ajanı olarak kullanılan glutaraldehit bir nörotoksindir.
- Bu sealantların bozunması çok yavaştır ve güçlü inflamatuvar yanıtlar ortaya çıkabilir.

Zayıf yapışma özellikleri nedeniyle, kraniyomaksillofasial cerrahide vasküler anastomozun etrafında bir sealant olarak serbest flep ameliyatında kullanılır.<sup>145</sup>

#### 4.6.4.3. Siyanoakrilatlar

Siyanoakrilatlar (superglues) yıllardır yara kapatma materyalleri olarak kullanılmaktadır. Oktil-siyanoakrilatlar ve bütül-siyanoakrilatlar yakın zamanda iyi bir başarı ile doku örtme yapıştırıcıları olarak kullanılmıştır. (Şekil 32) Siyanoakrilatlar monomer olarak uygulanır, daha sonra da yüksek moleküler ağırlıklı bir malzemeye hızla polimerize olur. Akrilat monomerindeki siyano grubunun varlığı, proteinlerdeki su veya amin grupları tarafından polimerizasyonun başlatılmasını sağlar. Sertleştikten sonra güçlü bir yapışkan bağ sergilerken, siyanoakrilatlar biyolojik olarak parçalanmaz ve hidrofobik yapıları göz önüne alındığında önemli bir enflamatuar tepki indükleyebilir. Kullanımları genellikle yüzeysel yaralarla sınırlıdır.

Siyanoakrilat doku yapıştırıcıları, dokuların yaralı kenarları arasında güçlü bir bağ oluşturur, bu da yapıştırıcının altında normal iyileşmenin gerçekleşmesini sağlar. Kesi ve laserasyon onarımlarındaki küçük sütürlerin yerini almak üzere pazarlanmaktadır. Bu yapıştırıcıların zamandan tasarruf sağladığı ve baş boyun yaralarını suya maruz kalma ve kontaminasyondan koruyarak esnek, suya dayanıklı koruyucu bir alan sağladığı gösterilmiştir. Küçük yaralarda güvenle kullanılabilir; aynı zamanda deri altı dikişlere ihtiyaç duyulan ve su geçirmez bir sealant maddesinin uygun olduğu daha büyük yaralarda da kullanılabilir.

İyileşme sırasında küçük bir ekzotermik reaksiyon oluşur; ancak hasta genellikle sıcaklık artışı hissetmez. Siyanoakrilatların aynı zamanda bazı antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu da gösterilmiştir.<sup>145</sup>



**Şekil 32.** Antikoagülan tedavi kullanan hastada immedat hemostaz elde etmek için dental implant yerleştirme prosedürü sırasında etil siyanoakrilat yapıştırıcı uygulanması<sup>149</sup>

#### 4.6.4.4. Poliüretan Yapıştırıcılar

Poliüretan yapıştırıcılar, biyomedikal kullanım için uygun aday olmalarını sağlayan çok çeşitli fiziksel ve mekanik özellikler sergiler. Poliesterlerin çok fonksiyonlu izosiyanatlarla reaksiyonu ile oluşturulan poliüretan polimerler, kalp kapakçıkları, diyaliz membranları, meme implantları ve aort greftleri gibi tıbbi uygulamalarda sıklıkla kullanılır.

Her ne kadar çok çeşitli adeziv ve adeziv olmayan biyobozunur poliüretanlar sentezlenmiş olsa da mevcut sentetik adeziv bileşenleri bir dizi nedenden ötürü sınırlı ticari başarı kazanabilmiştir. Örneğin, bu tür bileşimlerin bir kısmı bozunma ürünlerinin sitotoksitesinden kaynaklanan kabul edilemez toksisite sergiler.

Son zamanlarda derin yaraların fiksasyonu için ideal olan lisin türevi üreten doku yapıştırıcıları geliştirilmiştir. Bu yapıştırıcı biyouyumlu, rezorbe olabilen ve toksik olmayan bir yapıdadır. Yara kapanma alanını önemli ölçüde iyileştirebilir. Bu yapışkan büyük travmatik yaralarda ölü boşluğu azaltmak veya ortadan kaldırmak ve yumuşak doku fleplerini geliştirmek için uygundur.<sup>145</sup>

#### 4.6.5. Membranlar

Kemik grefti kalitesini artırmak için membranların kullanılması yeni bir kavram değildir. Diş hekimliğinde YDR'nin potansiyel faydalarının kabul edilmesiyle birlikte 1960 yılında Linghorne, köpek fibulasında 15 mm'lik bir ostektomi bölgesini köprüledikten sonra "patolojik ve fizyolojik fazlar" olarak tanımladığı osteogenez olaylarının sırasını sunmuştur. 1969'da Richter ve Boyne, yüzde kemik iyileşmesi ve greftleme prosedürlerinde yeni kavramlar üzerine bir makale yayınlamış ve bu dokularda, fibröz dokunun içeriye büyümesini stabilize etmek ve engellemek için millipore filtreye kaplı vitalyum ağına yerleştirilmiş hematopoietik kemik iliği kullanımını sunmuştur.<sup>150</sup> Aradan geçen dönemde bu kemik hacmi büyütme teknikleri iyice gelişmiştir. Bir membran tekniğinin kullanılması, fibroblastların ve yumuşak bağ dokusu hücrelerinin amaçlanan rejenerasyon alanına göçünü önler.<sup>151</sup>

Yönlendirilmiş doku membranlarının ideal özellikleri şunlardır:

**Biyouyumluluk:** Membran konağın bağışıklık tepkisini, duyarlılığını veya kronik inflamatuvar reaksiyonunu tetiklememeli ve iyileşmeyi olumsuz etkilememelidir.

**Alan yaratma ve muhafaza:** Membran, yakındaki osteoblastların büyümesine izin vermek için alan oluşturmak ve muhafaza etmek için yeterli dayanıma sahip olmalı ve yakındaki kaslardan gelen çığneme ve dil basınçlarına dayanacak yeterli güce sahip olmalıdır.

**Üzerini örtme ve seçici geçirgenlik:** Membran, epitelyal hücreler, lifli dokular veya granülasyon dokusu gibi istenmeyen hücrelerin amaçlanan kemik iyileşme boşluğuna girmesini engellemelidir. Yakınlardaki osteoprogenitörlerin, osteoblastların ve neovaskülarizasyondan sorumlu hücrelerin ve bunların yanı sıra büyüme faktörleri, sinyal molekülleri, besinler ve biyoaktif maddelerin içeriye girmesine izin vermelidir.

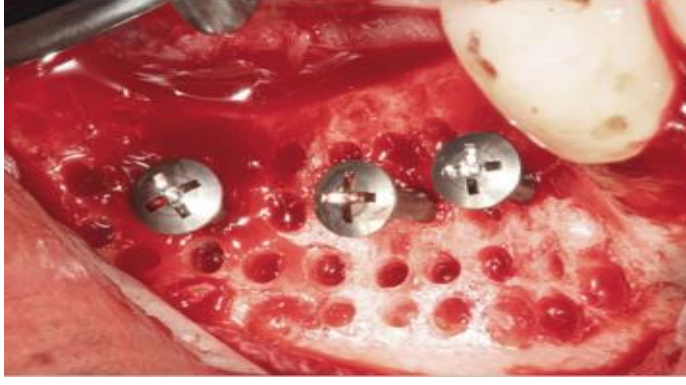
**Doku entegrasyonu:** Membran, yapısal bütünlük, mukozal destek ve stabilite sağlamak için konak dokuyla tamamen entegre olmalıdır. Ayrıca, kemik-membran sınırı arasında yeterli bir adaptasyona sahip olmalı ve boşluğu kapatarak fibröz doku infiltrasyonunu ve membranın kapsüllenmesini önlemelidir.

**Klinik olarak kullanılabilirlik:** Membranın kullanımı kolay olmalı ve kolay yerleştirme için şeklini ve konumunu korumalıdır.<sup>150</sup>

##### 4.6.5.1. Rezorbe Olabilen Membranlar

Mevcut rezorbe olabilen membranlar, defekt morfolojisi uygun olmadığı sürece yeterli alanı koruyamaz. Yatay, dikey veya kombine defektlerin olduğu durumlarda, alanı yeterli bir şekilde korumak için vidaların kullanılması önerilmektedir.<sup>152</sup> Rezorbe olabilen ve rezorbe olmayan olmak üzere iki tip vida vardır ve bunlar rezorbe olabilen membranlarla birlikte greft hareketliliğini azaltmaya ve grefte uygulanan dış kuvvetleri hafifletmeye yardımcı olur. (Şekil 33)<sup>153</sup>

Kolajen, laktik asit polimerleri ve oksitlenmiş selüloz membranlar, dişlerin etrafında başarılı bir şekilde kullanılır ve önemli miktarda yeni bağlanma sağlarlar.<sup>152</sup> Rezorbe olabilen membranların üretimi için kullanılan malzemeler, kolajen gibi doğal veya alifatik polysterler gibi sentetik polimerlerdir.

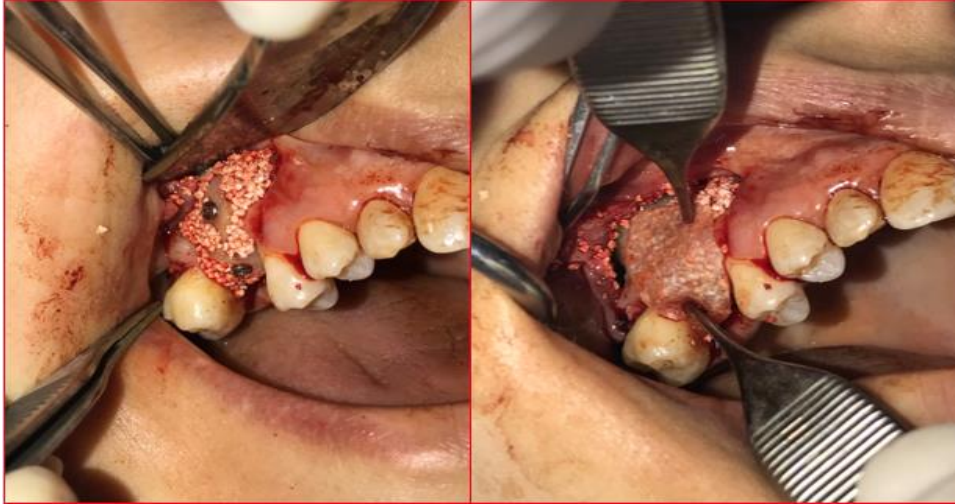


**Şekil 33.** Membranı ve kemiği desteklemek için yerleştirilmiş vidalar<sup>153</sup>

Alifatik polyesterlerin örnekleri arasında poliglikolit (PGA) veya polilaktit (PLA) bulunur. Özellikle poli-DL-laktit, poliglikolit asit, poli-DL-laktit asit, poli-DL-laktit-ko-glikolit, hidrolize polyester ve poliglaktin 910 ağlarından imal edilebilir.<sup>152</sup>

Doğal membranlar (kolajen gibi) enzimatik bozunma yoluyla emilirken, sentetik membranlar PGA ve PLA'nın enzimatik olmayan (hidroliz) klevajı yoluyla pirüvik ve laktik asitlere emilir.<sup>154</sup>

Kolajen membran, kullanılan en yaygın rezorbe olabilen membran türüdür. (Şekil 34) Periodontal bağ dokularına benzer kolajen kompozisyonuna sahiptir, zayıf immünojenite ve sitotoksiteleri vardır; periodontal ligamanın (PDL) ve dişeti fibroblastlarının kemotaksisine katkıda bulunurlar. Ayrıca kolajen membranlar hemostaz sağlar; manipüle edilmesi kolaydır ve kemiğe yakın yerleştirildiğinde kalsifiye olma ve kemikleşme yeteneği ile fizyolojik yollarla bozunurlar.<sup>152</sup>



**Şekil 34.** Otojen ve sentetik greft üzerine kolajen membran uygulaması (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)

Hem yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) hem de yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu prosedürlerinde rezorptif stabilite gösteren insan, siğir veya domuz perikard membranları kullanılmıştır. Siğir perikard membranları, herhangi bir patojeni inaktive eden ve hücreler, antijenler ve virüsler gibi istenmeyen materyalleri kaldıran Tutoplast işlemi altında üretilir.<sup>155</sup> Dezavantajları, kemik rejenerasyonunu inhibe edebilen gecikmiş vasküler penetrasyondur. Rothamel ve arkadaşları, kompakt olarak birbirine bağlanan domuz perikard kollajeninin yüksek derecede biyouyumluluk gösterdiğini, kemik hücresi çoğalmasını desteklediğini ve 12. haftada iltihap olmadan rezorbe edilebildiğini kanıtlamıştır.<sup>156</sup> Lateral pencere sinüs lift tekniklerinde, kemik greftinin yerleştirilmesi sonrası kolajen membranlar pencerenin üzerini örtmek için sıkça uygulanır; ayrıca sinüs membranı perforasyonu tamiri için de intra-operatif olarak kullanılabilir.

Rezorbe olabilen membranların avantajları:

- Hasta morbiditesinde azalma
- Membranı çıkarmak için ikinci aşama cerrahiye gerek olmaması
- Basitleştirilmiş cerrahi prosedür
- Düşük ekspoze olma olasılığı<sup>152</sup>

Rezorbe olabilen membranların dezavantajları:

- Bariyer fonksiyonunun süresinin kontrol edilememesi
- Membranı desteklemek ve çökmesini önlemek için vida ve kemiğe ihtiyaç duyma
- Dental implantlarla doğrudan temasta bulunan membran kalıntıları
- Membranın mikro hareketinin greft materyalinin hareketine ve kan pıhtısının bozulmasına yol açması
- Özellikle de yüksek oranda çapraz bağlı membranlar için bellek özelliği<sup>152</sup>

#### 4.6.5.2. Rezorbe Olmayan Membranlar

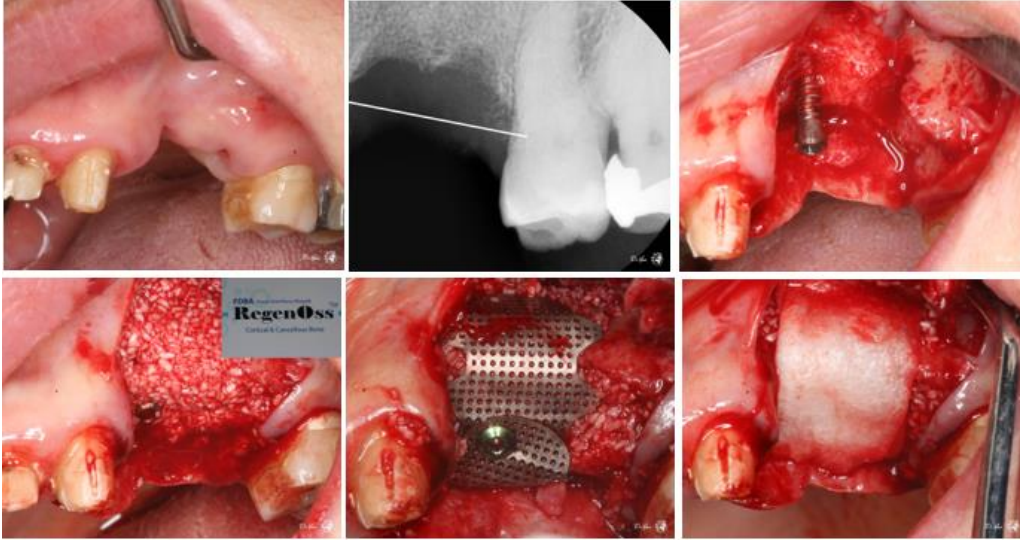
Günümüzde diş hekimliğinde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu prosedürleri için kullanılan dört tip yaygın rezorbe olmayan membran ve malzeme vardır. Bunlar:

- genişletilmiş politetrafloroetilen (e-PTFE)
- yoğun politetrafloroetilen (d-PTFE)
- titanyum ağ (mesh) (Şekil 35)
- titanyum takviyeli PTFE membran (Şekil 36)<sup>152</sup>

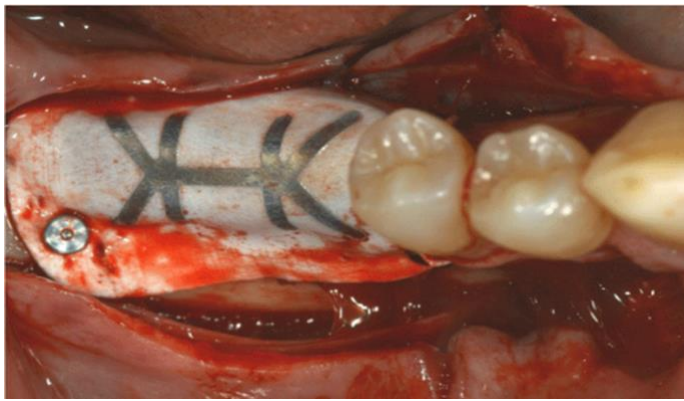
e-PTFE membran, doku hücresi bağlanmasını destekleyen, yara alanını stabilize ederken aynı zamanda bağ dokusu ve epitel hücrelerinin göçünü kısıtlayan çok sayıda küçük gözeneklere sahiptir. e-PTFE membranların önemli bir dezavantajı, ağız boşluğuna maruz kaldıklarında bakteri penetrasyonu riskinin artmasıdır. Bu durumlarda, erken çıkarma zorunludur. Ayrıca e-PTFE membranının dokuya yapışabilme kabiliyeti nedeniyle membranı çıkarmak için genellikle ikinci bir cerrahi operasyon gereklidir. Günümüzde e-PTFE membran kullanımına devam edilmemektedir ve e-PTFE membran yerine diğer rezorbe olmayan membranlar yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>152</sup>

Diş hekimliğinde d-PTFE membran, e-PTFE'ye kıyasla daha küçük gözenek boyutuna sahip olduğu için daha yaygın kullanılmaktadır. Daha küçük gözenek boyutu bakteri infiltrasyonunu en aza indirir ve d-PTFE membranlar bakteriyel kontaminasyon ve enfeksiyon riski olmadan ağız boşluğuna eksoze olabilir. d-PTFE membranlar boşluğu koruyarak ve yarası yeterince stabilize ederek kemik rejenerasyonu için yeterli zaman tanır. Ek olarak, zar dokuya yapışmadığından mukozal dokusunu bozmadan veya travmatize etmeden mukozal flep yoluyla çıkarılması mümkündür. d-PTFE membranların sınırlı gözenekliliği nedeniyle bölgeye kan akışı sınırlıdır, bu nedenle başarılı kemik rejenerasyonu kortikal delikler yoluyla kemik iliğinden yeterli kan akımına dayanır.<sup>152</sup>

Titanyum ağı, cerrahi alanın stabilitesi için gerekli sertliği sağlar ve kemik rejenerasyonu için gereken boşluğu korur, mikro hareket, membran çökmesi ve dış kuvvetler dolayısıyla greftin yer değiştirmesini önler. Membranın eksoze olması durumunda, enfeksiyon riski düşüktür ve bu tip membranın erken çıkarılması nadir görülür.<sup>152</sup>



**Şekil 35.** Titanyum ağı (mesh) membran uygulaması (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)



**Şekil 36.** Titanyum takviyeli politetrafloroetilen membran uygulaması (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin klinik arşivinden alınmıştır.)

Rezorbe olmayan membranların avantajları:

- Greftin veya membran altındaki boşluğun mekanik stabilitesi
- Mükemmel biyouyumluluk
- Boşluğu muhafaza etme, yara stabilitesi ve başarılı kemik rejenerasyonu için uygun sertlik
- Herhangi bir defekt morfolojisine uygun bükülme, konturlama ve adaptasyon kabiliyeti<sup>152</sup>

Rezorbe olmayan membranların dezavantajları:

- Artan ekspozite olma riski
- Artan yumuşak doku büyümesi riski
- Ekspozite olduktan sonra artan enfeksiyon riski
- İlk cerrahi operasyonda membranın primer fiksasyonu
- Çıkarmak için gerekli ikinci operasyon
- Hassas cerrahi teknik<sup>152</sup>

#### 4.7. Kompozit Kemik Greftleri

Kemik grefti biyomateryallerinin bir kategorisi olan kompozit kemik greftleri, seramiklerin dayanıklılığını, sertliğini ve osteokondüktivitesini, polimerlerin ise esnekliğini, tokluğunu ve rezorbe edilebilirliğini birleştiren kompozit bir yapı iskeleleri oluşturur.<sup>157</sup> Bir diğer kemik grefti kategorisi olan polimer-seramik kompozitler ise osteojenik hücreler, büyüme faktörleri veya BMP ile yalnız ya da kombine halde kullanılır.<sup>158</sup>

Doğal kemik dokusu, hidroksiapatit (HA) kristallerinden ve kolajen lif matriksinden oluşan bir kompozittir. Kolajen lif matriksi, gerilime karşı dayanım ve bükülmeye karşı direnç sağlarken, hidroksiapatit kristalleri kompresyona direnir. Bu nedenle polimer-seramik kompozitler kemik iskeleleri için ideal materyal olarak kabul edilir. Bununla birlikte, nanokompozitlerin daha iyi mekanik özelliklere ve yüksek hücre-yüzey etkileşimine sahip oldukları için avantajlı olduklarına inanılmaktadır.<sup>158</sup>

Piyasada bulunan doğal polimer-seramik kompozitlerin büyük çoğunluğu doğal kemik dokusunu taklit eden tip I kolajen ve kalsiyum fosfat mineralinden oluşur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, kompozit greftlerin (Collagraft®), piyasada bulunan diğer iki kemik greft biyomateryali olan seramik (ProOsteon®) ve demineralize kemik matriksi (DBX®) sınıflarından daha yüksek bir kemik büyüme yüzdesine sahip olduğunu göstermektedir. Ancak buna rağmen bu materyaller yetersiz mekanik stabiliteye sahiptir ve implante edilen alandan uzaklaşabilir.<sup>158</sup>

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Yüzyıllardır kullanılan biyomateryaller özellikle son yıllardaki gelişmelerle birlikte oral ve maksillofasiyal cerrahide çok daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Kullanılacak biyomateryal doğru endikasyon, hastaya ait faktörler, çevresel faktörler, hekimin deneyimi ve ekonomik boyut ele alınarak tercih edilmelidir.

Oral ve maksillofasiyal cerrahi ve rekonstrüktif cerrahi uygulamalarında en çok kullanılan biyomateryal kemiktir. Kemik greftleri arasında en çok kullanılan ve en iyi sonuçları veren materyal ise, hala altın standart olarak kabul edilen, otojen kemik greftleridir. Bununla birlikte kemik kaynaklı greftler arasında olan allogreftler ve hayvansal kaynaklı kemik greftlerinin klinik kullanımı da çeşitli avantajları göz önüne alınarak her geçen gün yaygınlaşmaktadır. Ayrıca kemik kaynaklı olmayan biyomateryaller de oral ve maksillofasiyal cerrahi kullanım alanında önemli bir yer tutmaktadır.

Henüz her tür vakada kullanılabilir ideal bir greft materyali üretilememiştir. Her materyalin avantajları ve dezavantajları olduğu için her vakaya spesifik tedavi seçeneği geliştirilmelidir. Kullanılan biyomateryallerin tedavi sonrasında kesin sonuç verip vermeyeceği maalesef bilinmemektedir. Hekimin deneyimi, düzenli kontrol ve hastanın bilinçlendirilmesi, prognozda en az seçilecek materyal kadar etkilidir.

Sonuç olarak günümüzde biyomateryaller oral ve maksillofasiyal cerrahide kritik bir öneme sahiptir. Son yıllarda büyük gelişmeler kaydedilen biyomateryal uygulamaları gün geçtikçe daha da gelişmektedir ve gelecek yıllarda mükemmele yakın biyomateryallerin üretilmesi beklenmektedir.

## 6.KAYNAKÇA

1. Ratner BD. Biomaterials Science: An Interdisciplinary Endeavor A VERY SHORT HISTORY OF BIOMATERIALS. In: *BIOMATERIALS SCIENCE: An Introduction to Materials in Medicine.* ; 1996:1-8. doi:10.3139/B978-0-08-050014-0.50005-5
2. Park JB, Bronzino JD. *Biomaterials: Principles and Applications.* crc press; 2002.
3. Cao Y, Wang B. Biodegradation of silk biomaterials. *Int J Mol Sci.* 2009;10(4):1514-1524. doi:10.3390/ijms10041514
4. Ige OO, Umoru LE, Aribo S. Natural Products : A Minefield of Biomaterials. 2012;2012. doi:10.5402/2012/983062
5. Coburn JC, Pandit A. Development of naturally-derived biomaterials and optimization of their biomechanical properties. *Top tissue Eng.* 2007;3:1-14.
6. Heness G, Ben-Nissan B. Innovative bioceramics. In: *Materials Forum.* ; 2004.
7. Binyamin G, Shafi BM, Mery CM. Biomaterials: A primer for surgeons. *Semin Pediatr Surg.* 2006;15(4):276-283. doi:10.1053/j.sempedsurg.2006.07.007
8. Murray PE, Godoy CG, Godoy FG, Murray PE. How is the biocompatibilty of dental biomaterials evaluated ? 2018;(11).
9. Tuskan C, Yaltırık M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan biyomateryaller. *İÜ Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, İstanbul.* 2002:19-26.
10. Fillingham Y, Jacobs J. Bone grafts and their substitutes. *Bone Joint J.* 2016;98-B(1 Suppl A):6-9. doi:10.1302/0301-620X.98B.36350
11. Burch J, Rice S, Yang H, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess.* 2014;18(11):1-180. doi:10.3310/hta18110
12. Demetter RS, Calahan BG, Mealey BL. Histologic Evaluation of Wound Healing Following Ridge Preservation With Cortical , Cancellous , and Combined Cortico-Cancellous Freeze- Dried Bone Allograft . A Randomized Controlled Clinical Trial. 2017:1-14. doi:10.1902/jop.2017.170155
13. Flynn JM. OKU 10: Orthopaedic knowledge update. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2011.
14. Khan SN, Cammisa FPJ, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg.* 2005;13(1):77-86.
15. Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis.* 2012;8(4):114-124. doi:10.4161/org.23306
16. Kwong FNK, Harris MB. Recent developments in the biology of fracture repair. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16(11):619-625. doi:10.5435/00124635-200811000-00001
17. McKee MD. Management of segmental bony defects: the role of osteoconductive orthobiologics. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006;14(10 Spec No.):S163-7. doi:10.5435/00124635-200600001-00036

18. Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol.* 2019;46(S21):92-102. doi:10.1111/jcpe.13058
19. Murphy CM, Haugh MG, O'Brien FJ. The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen-glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2010;31(3):461-466. doi:10.1016/j.biomaterials.2009.09.063
20. Saito E, Saito A, Kuboki Y, et al. Periodontal repair following implantation of beta-tricalcium phosphate with different pore structures in Class III furcation defects in dogs. *Dent Mater J.* 2012;31(4):681-688. doi:10.4012/dmj.2011-259
21. Yamada M, Egusa H. Current bone substitutes for implant dentistry. *J Prosthodont Res.* 2018;62(2):152-161. doi:10.1016/j.jpor.2017.08.010
22. Chavda S, Levin L. Human Studies of Vertical and Horizontal Alveolar Ridge Augmentation Comparing Different Types of Bone Graft Materials: A Systematic Review. *J Oral Implantol.* 2018;44(1):74-84. doi:10.1563/aaid-joi-D-17-00053
23. Myeroff C, Archdeacon M. Autogenous bone graft: donor sites and techniques. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(23):2227-2236. doi:10.2106/JBJS.J.01513
24. Bae DS, Waters PM. Free vascularized fibula grafting: principles, techniques, and applications in pediatric orthopaedics. *Orthop J Harvard Med Sch.* 2006;8:86-89.
25. Balabhadra RS V, Kim DH, Zhang H-Y. Anterior cervical fusion using dense cancellous allografts and dynamic plating. *Neurosurgery.* 2004;54(6):1402-1405. doi:10.1227/01.neu.0000125543.38952.87
26. Dux SJ, Ramsey D, Chu EH, Rinnac CM, Hernandez CJ. Alterations in damage processes in dense cancellous bone following gamma-radiation sterilization. *J Biomech.* 2010;43(8):1509-1513. doi:10.1016/j.jbiomech.2010.01.042
27. Seebach C, Schultheiss J, Wilhelm K, Frank J, Henrich D. Comparison of six bone-graft substitutes regarding to cell seeding efficiency, metabolism and growth behaviour of human mesenchymal stem cells (MSC) in vitro. *Injury.* 2010;41(7):731-738. doi:10.1016/j.injury.2010.02.017
28. Malinin TI, Carpenter EM, Temple HT. Particulate bone allograft incorporation in regeneration of osseous defects; importance of particle sizes. *Open Orthop J.* 2007;1:19-24. doi:10.2174/1874325000701010019
29. Oltramari PVP, de Lima Navarro R, Henriques JFC, et al. Orthodontic movement in bone defects filled with xenogenic graft: an experimental study in minipigs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131(3):302.e10-7. doi:10.1016/j.ajodo.2006.07.020
30. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007;19(4):513-521, vi. doi:10.1016/j.coms.2007.06.002
31. Rodella LF, Favero G, Labanca M. Biomaterials in Maxillofacial Surgery : Membranes and Grafts. 2011;7(2):81-88.
32. Dahlin C, Johansson A. Iliac crest autogenous bone graft versus alloplastic graft and guided bone regeneration in the reconstruction of atrophic maxillae: a 5-year retrospective study on cost-effectiveness and clinical outcome. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2011;13(4):305-310. doi:10.1111/j.1708-8208.2009.00221.x

33. Yaltirik M, Koray M, Kocaelli H, Ofluoglu D, Turgut CT. Biomaterial Used in Trauma Patients. In: *Trauma in Dentistry*. IntechOpen; 2018.
34. Lock MM. *Twice Dead: Organ Transplants and the Reinvention of Death*. Vol 1. Univ of California Press; 2002.
35. Saima S, Jan SM, Shah AF, Yousuf A, Batra M, others. Bone grafts and bone substitutes in dentistry. *J Oral Res Rev*. 2016;8(1):36.
36. Misch CE, Dietsch F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent*. 1993;2(3):158-167. doi:10.1097/00008505-199309000-00003
37. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *JBJS*. 2002;84(3):454-464.
38. Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J Tissue Eng*. 2018;9:2041731418776819. doi:10.1177/2041731418776819
39. Winkler T, Sass FA, Duda GN, Schmidt-Bleek K. A review of biomaterials in bone defect healing, remaining shortcomings and future opportunities for bone tissue engineering: The unsolved challenge. *Bone Joint Res*. 2018;7(3):232-243. doi:10.1302/2046-3758.73.BJR-2017-0270.R1
40. Shibuya N, Jupiter DC. Bone graft substitute: allograft and xenograft. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015;32(1):21-34. doi:10.1016/j.cpm.2014.09.011
41. Barbour SA, King W. The safe and effective use of allograft tissue--an update. *Am J Sports Med*. 2003;31(5):791-797. doi:10.1177/03635465030310052801
42. Busam ML, Rue J-PH, Bach BRJ. Fresh-frozen allograft anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Sports Med*. 2007;26(4):607-623. doi:10.1016/j.csm.2007.06.001
43. Avila-Ortiz G, Elangovan S, Kramer KWO, Blanchette D, Dawson D V. Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res*. 2014;93(10):950-958. doi:10.1177/0022034514541127
44. Ten Heggeler JMAG, Slot DE, Van der Weijden GA. Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(8):779-788. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02064.x
45. Burchardt H. The biology of bone graft repair. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;(174):28-42.
46. Mastrogiacomo M, Muraglia A, Komlev V, et al. Tissue engineering of bone: search for a better scaffold. *Orthod Craniofac Res*. 2005;8(4):277-284. doi:10.1111/j.1601-6343.2005.00350.x
47. Aichelmann-Reidy ME, Heath CD, Reynolds MA. Clinical evaluation of calcium sulfate in combination with demineralized freeze-dried bone allograft for the treatment of human intraosseous defects. *J Periodontol*. 2004;75(3):340-347. doi:10.1902/jop.2004.75.3.340
48. Habal MB, Reddi AH, others. *Bone Grafts & Bone Substitutes*. Saunders; 1992.
49. Schroeder JE, Mosheiff R. Tissue engineering approaches for bone repair: concepts and evidence. *Injury*. 2011;42(6):609-613. doi:10.1016/j.injury.2011.03.029
50. Zimmermann G, Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. *Injury*. 2011;42 Suppl 2:S16-21. doi:10.1016/j.injury.2011.06.199

51. Rekow D. Informatics challenges in tissue engineering and biomaterials. *Adv Dent Res.* 2003;17:49-54. doi:10.1177/154407370301700112
52. Holzer A, Pietschmann MF, Rosl C, et al. The interrelation of trabecular microstructural parameters of the greater tubercle measured for different species. *J Orthop Res.* 2012;30(3):429-434. doi:10.1002/jor.21525
53. Lorenzen E, Follmann F, Jungersen G, Agerholm JS. A review of the human vs. porcine female genital tract and associated immune system in the perspective of using minipigs as a model of human genital Chlamydia infection. *Vet Res.* 2015;46:116. doi:10.1186/s13567-015-0241-9
54. Salamanca E, Hsu C-C, Huang H-M, et al. Bone regeneration using a porcine bone substitute collagen composite in vitro and in vivo. *Sci Rep.* 2018;8(1):984. doi:10.1038/s41598-018-19629-y
55. Ramirez-Fernandez M, Calvo-Guirado JL, Delgado-Ruiz RA, Mate-Sanchez Del Val JE, Vicente-Ortega V, Meseguer-Olmos L. Bone response to hydroxyapatites with open porosity of animal origin (porcine [OsteoBiol mp3] and bovine [Endobon]): a radiological and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(7):767-773. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02058.x
56. Go A, Kim SE, Shim KM, et al. Osteogenic effect of low-temperature-heated porcine bone particles in a rat calvarial defect model. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(10):3609-3617. doi:10.1002/jbm.a.35022
57. Cassetta M, Perrotti V, Calasso S, Piattelli A, Sinjari B, Iezzi G. Bone formation in sinus augmentation procedures using autologous bone, porcine bone, and a 50 : 50 mixture: a human clinical and histological evaluation at 2 months. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(10):1180-1184. doi:10.1111/clr.12423
58. Kim S-H, Shin J-W, Park S-A, et al. Chemical, structural properties, and osteoconductive effectiveness of bone block derived from porcine cancellous bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004;68(1):69-74. doi:10.1002/jbm.b.10084
59. Lyngstadaas SP, Wohlfahrt JC, Brookes SJ, Paine ML, Snead ML, Reseland JE. Enamel matrix proteins; old molecules for new applications. *Orthod Craniofacial Res.* 2009;12(3):243-253. doi:10.1111/j.1601-6343.2009.01459.x
60. Qu Z, Laky M, Ulm C, et al. Effect of Emdogain on proliferation and migration of different periodontal tissue-associated cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(6):924-931. doi:10.1016/j.tripleo.2010.01.007
61. Jiang J, Goodarzi G, He J, et al. Emdogain-gel stimulates proliferation of odontoblasts and osteoblasts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(5):698-702. doi:10.1016/j.tripleo.2006.02.011
62. Nagano T, Iwata T, Ogata Y, et al. Effect of heat treatment on bioactivities of enamel matrix derivatives in human periodontal ligament (HPDL) cells. *J Periodontal Res.* 2004;39(4):249-256. doi:10.1111/j.1600-0765.2004.00733.x
63. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol.* 2016;43(8):668-683. doi:10.1111/jcpe.12546
64. Hammarstrom L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol.* 1997;24(9 Pt 2):658-668. doi:10.1111/j.1600-051x.1997.tb00247.x

65. Spahr A, Hammarstrom L. Response of dental follicular cells to the exposure of denuded enamel matrix in rat molars. *Eur J Oral Sci.* 1999;107(5):360-367. doi:10.1046/j.0909-8836.1999.eos107507.x
66. Nakamura Y, Hammarstrom L, Lundberg E, et al. Enamel matrix derivative promotes reparative processes in the dental pulp. *Adv Dent Res.* 2001;15:105-107. doi:10.1177/08959374010150010201
67. Igarashi R, Sahara T, Shimizu-Ishiura M, Sasaki T. Porcine enamel matrix derivative enhances the formation of reparative dentine and dentine bridges during wound healing of amputated rat molars. *J Electron Microsc (Tokyo).* 2003;52(2):227-236. doi:10.1093/jmicro/52.2.227
68. Ishizaki NT, Matsumoto K, Kimura Y, Wang X, Yamashita A. Histopathological study of dental pulp tissue capped with enamel matrix derivative. *J Endod.* 2003;29(3):176-179. doi:10.1097/00004770-200303000-00003
69. Shimizu E, Saito R, Nakayama Y, et al. Amelogenin stimulates bone sialoprotein (BSP) expression through fibroblast growth factor 2 response element and transforming growth factor- $\beta$ 1 activation element in the promoter of the BSP gene. *J Periodontol.* 2005;76(9):1482-1489.
70. Franke Stenport V, Johansson CB. Enamel matrix derivative and titanium implants. *J Clin Periodontol.* 2003;30(4):359-363. doi:10.1034/j.1600-051x.2003.00326.x
71. Shimizu-Ishiura M, Tanaka S, Lee W-S, Debari K, Sasaki T. Effects of enamel matrix derivative to titanium implantation in rat femurs. *J Biomed Mater Res.* 2002;60(2):269-276. doi:10.1002/jbm.10064
72. Pohl Y, Filippi A, Kirschner H. Results after replantation of avulsed permanent teeth. II. Periodontal healing and the role of physiologic storage and antiresorptive-regenerative therapy. *Dent Traumatol.* 2005;21(2):93-101. doi:10.1111/j.1600-9657.2004.00298.x
73. Spahr A, Lyngstadaas SP, Boeckh C, Andersson C, Podbielski A, Haller B. Effect of the enamel matrix derivative Emdogain on the growth of periodontal pathogens in vitro. *J Clin Periodontol.* 2002;29(1):62-72. doi:10.1034/j.1600-051x.2002.290110.x
74. Reseland JE, Reppe S, Larsen AM, et al. The effect of enamel matrix derivative on gene expression in osteoblasts. *Eur J Oral Sci.* 2006;114 Suppl:205-206,381-382. doi:10.1111/j.1600-0722.2006.00333.x
75. Nevins M, Heinemann F, Janke UW, et al. Equine-Derived Bone Mineral Matrix for Maxillary Sinus Floor Augmentation: A Clinical, Radiographic, Histologic, and Histomorphometric Case Series. *Int J Periodontics Restor Dent.* 2013;33(4):483-489. doi:10.11607/prd.1728
76. Santini S, Barbera P, Modena M, Schiavon R, Bonato M. Equine-derived bone substitutes in orthopedics and traumatology: authors' experience. *Minerva Chir.* 2011;66(1):63-72.
77. Felice P, Piana L, Checchi L, Corvino V, Nannmark U, Piattelli M. Vertical ridge augmentation of an atrophic posterior mandible with an inlay technique and cancellous equine bone block: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013;33(2):159-166. doi:10.11607/prd.1098
78. Tetè S, Zizzari VL, Vinci R, et al. Equine and porcine bone substitutes in maxillary sinus augmentation: A histological and immunohistochemical analysis of VEGF expression. *J Craniofac Surg.* 2014;25(3):835-839.

79. Di Stefano D, Gastaldi G, Vinci R, et al. Bone Formation Following Sinus Augmentation with an Equine-Derived Bone Graft: A Retrospective Histologic and Histomorphometric Study with 36-Month Follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31(2):406-412. doi:10.11607/jomi.4373
80. Booth PW, Eppley B, Schmelzeisen R. *Maxillofacial Trauma and Esthetic Facial Reconstruction*. Elsevier Health Sciences; 2016.
81. Giannoudis P V, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005;36 Suppl 3:S20-7. doi:10.1016/j.injury.2005.07.029
82. Sandalli P. Oral İmplantoloji. *Erler Matbaacılık, İstanbul*. 2000.
83. Woo RK, Jenkins DD, Greco RS. Biomaterials: Historical overview and current directions. *Nanoscale Technol Biol Syst*. 2005:1-24.
84. Erne P, Schier M, Resink TJ. The road to bioabsorbable stents: reaching clinical reality? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006;29(1):11-16. doi:10.1007/s00270-004-0341-9
85. Staiger MP, Pietak AM, Huadmai J, Dias G. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review. *Biomaterials*. 2006;27(9):1728-1734. doi:10.1016/j.biomaterials.2005.10.003
86. Guillaume B. Dental implants: A review. *Morphologie*. 2016;100(331):189-198. doi:10.1016/j.morpho.2016.02.002
87. Florentino VGB, Mendonca DS de, Bezerra AV, et al. Reconstruction of Frontal Bone With Custom-Made Prosthesis Using Rapid Prototyping. *J Craniofac Surg*. 2016;27(4):e354-6. doi:10.1097/SCS.0000000000002627
88. Ragaey M, Van Sickels J. A Modified Technique for Placing Prebent Plates during a Le Fort I Osteotomy: A Technical Note. *Craniofacial Trauma Reconstr*. 2016;9(4):297-298. doi:10.1055/s-0036-1592092
89. Palm MD, Altman JS. Topical hemostatic agents: a review. *Dermatol Surg*. 2008;34(4):431-445. doi:10.1111/j.1524-4725.2007.34090.x
90. Nooh N, Abdullah WA, Grawish ME-A, Ramalingam S, Javed F, Al-Hezaimi K. The effects of surgical and bone wax hemostatic agents on bone healing: An experimental study. *Indian J Orthop*. 2014;48(3):319-325. doi:10.4103/0019-5413.129451
91. Niechajev I. Facial reconstruction using porous high-density polyethylene (medpor): long-term results. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(4):917-927. doi:10.1007/s00266-012-9911-4
92. Martinez-Seijas P, Diaz-Galvis LA, Hernando J, Leizaola-Cardesa IO, Aguilar-Salvatierra A, Gomez-Moreno G. Polymethyl Methacrylate Custom-Made Prosthesis: A Novel Three-Dimension Printing-Aided Fabrication Technique for Cranial and/or Orbital Reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2018;29(5):e438-e440. doi:10.1097/SCS.0000000000004451
93. Franchi G, Neiva-Vaz C, Picard A, Vazquez M-P. [Facial injections of hyaluronic acid-based fillers for malformations. Preliminary study regarding scar tissue improvement and cosmetic betterment]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2018;63(3):197-204. doi:10.1016/j.anplas.2018.01.001
94. Abramson S, Alexander H, Best S, et al. Classes of materials used in medicine. *Biomater Sci An Introd to Mater Med*. 2004:67-137.

95. Barot VJ. Rehabilitation of lower anterior teeth with implant therapy in localized aggressive periodontitis. *J Periodontol Implant Dent*. 2017;9(2).
96. Ratner BD, Bryant SJ. Biomaterials: where we have been and where we are going. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004;6:41-75. doi:10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140027
97. Langer R, Peppas NA. Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology. *AIChE J*. 2003;49(12):2990-3006.
98. Ahmad S, Minhas MU, Ahmad M, Sohail M, Abdullah O, Badshah SF. Preparation and Evaluation of Skin Wound Healing Chitosan-Based Hydrogel Membranes. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(7):3199-3209. doi:10.1208/s12249-018-1131-z
99. Lutolf MP, Hubbell JA. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nat Biotechnol*. 2005;23(1):47-55. doi:10.1038/nbt1055
100. Xavier JR, Thakur T, Desai P, et al. Bioactive nanoengineered hydrogels for bone tissue engineering: a growth-factor-free approach. *ACS Nano*. 2015;9(3):3109-3118. doi:10.1021/nn507488s
101. Gaharwar AK, Mihaila SM, Swami A, et al. Bioactive silicate nanoplatelets for osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Adv Mater*. 2013;25(24):3329-3336. doi:10.1002/adma.201300584
102. Yang G-J, Lin M, Zhang L, Gou Z-R. Progress of calcium sulfate and inorganic composites for bone defect repair. *J Inorg Mater*. 2013;28(8):795-803.
103. Fillingham YA, Lenart BA, Gitelis S. Function after injection of benign bone lesions with a bioceramic. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(7):2014-2020. doi:10.1007/s11999-012-2251-5
104. Healy KE, Guldborg RE. Bone tissue engineering. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(4):328.
105. Bairo F, Novajra G, Vitale-Brovarone C. Bioceramics and Scaffolds: A Winning Combination for Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015;3:202. doi:10.3389/fbioe.2015.00202
106. Huang Q, Wang L, Wang J. Mechanical properties of artificial materials for bone repair. *J Shanghai Jiaotong Univ*. 2014;19(6):675-680.
107. Elliott JC. Calcium phosphate biominerals. *Rev Mineral Geochemistry*. 2002;48(1):427-453.
108. Dorati R, DeTrizio A, Modena T, et al. Biodegradable Scaffolds for Bone Regeneration Combined with Drug-Delivery Systems in Osteomyelitis Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017;10(4). doi:10.3390/ph10040096
109. Khaled H, Atef M, Hakam M. Maxillary sinus floor elevation using hydroxyapatite nano particles vs tenting technique with simultaneous implant placement: A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21(6):1241-1252. doi:10.1111/cid.12859
110. Du F, Wu H, Li H, et al. Bone Marrow Mononuclear Cells Combined with Beta-Tricalcium Phosphate Granules for Alveolar Cleft Repair: A 12-Month Clinical Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):13773. doi:10.1038/s41598-017-12602-1
111. Helder MN, van Esterik FAS, Kwehandjaja MD, ten Bruggenkate CM, Klein-Nulend J, Schulten

- EAJM. Evaluation of a new biphasic calcium phosphate for maxillary sinus floor elevation: Micro-CT and histomorphometrical analyses. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(5):488-498.
112. Scarano A, Degidi M, Iezzi G, et al. Biomaterials : A Comparative Histologic and Histomorphometric Study in Man. 2006:197-207. doi:10.1097/01.id.0000220120.54308.f3
  113. Ricci J, Alexander H, Berman CL, Frenkel S, Hollander B, Pecora G. Implantation of surgical implants with calcium sulfate. 2001.
  114. Yahav A, Kurtzman GM, Katzap M, Dudek D, Baranes D. Bone Regeneration: Properties and Clinical Applications of Biphasic Calcium Sulfate. *Dent Clin North Am.* 2020;64(2):453-472. doi:10.1016/j.cden.2019.12.006
  115. Kucukkolbasi H, Mutlu N, Isik K, Celik I, Oznurlu Y. Histological evaluation of the effects of bioglass, hydroxyapatite, or demineralized freeze-dried bone, grafted alone or as composites, on the healing of tibial defects in rabbits. *Saudi Med J.* 2009;30:329.
  116. Profeta AC, Prucher GM. Bioactive-glass in periodontal surgery and implant dentistry. *Dent Mater J.* 2015;34(5):559-571. doi:10.4012/dmj.2014-233
  117. Caruana A, Savina D, Macedo JP, Soares SC. From Platelet-Rich Plasma to Advanced Platelet-Rich Fibrin: Biological Achievements and Clinical Advances in Modern Surgery. *Eur J Dent.* 2019;13(2):280-286. doi:10.1055/s-0039-1696585
  118. Tozum TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(10):664.
  119. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(4):489-496. doi:10.1016/j.joms.2003.12.003
  120. Feigin K, Avdc D, Shope B, Avdc D. Use of Platelet-Rich Plasma and Platelet- Rich Fibrin in Dentistry and Oral Surgery : Introduction and Review of the Literature. *Trends Biotechnol.* 2019;36(2):109-123. doi:10.1177/0898756419876057
  121. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(11):1294-1299. doi:10.1016/s0278-2391(97)90187-7
  122. Jo CH, Roh YH, Kim JE, Shin S, Yoon KS. Optimizing platelet-rich plasma gel formation by varying time and gravitational forces during centrifugation. *J Oral Implantol.* 2013;39(5):525-532. doi:10.1563/AAID-JOI-D-10-00155
  123. Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7(4):189-197. doi:10.4103/0974-2077.150734
  124. Kour P, Pudakalkatti PS, Vas AM, Das S, Padmanabhan S. Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Injectable Platelet-rich Fibrin on the Standard Strains of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Contemp Clin Dent.* 2018;9(Suppl 2):S325-S330. doi:10.4103/ccd.ccd\_367\_18
  125. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e37-44. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.008

126. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e51-5. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.010
127. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e56-60. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.011
128. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1207-1230. doi:10.2174/138920112800624391
129. Kim RY, Fasi AC, Feinberg SE. Soft tissue engineering in craniomaxillofacial surgery. *Ann Maxillofac Surg.* 2014;4(1):4.
130. Solar P, Ulm C, Frey G, Matejka M. A Classification of the Intraosseous Paths of the Mental Nerve. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1994;9(3).
131. Mishkin DJ, Shelley Jr LR, Neville BW. Histologic Study of a Freeze-Dried Skin Allograft in a Human: A Case Report. *J Periodontol.* 1983;54(9):534-537.
132. Babbush CA. Transpositioning and repositioning the inferior alveolar and mental nerves in conjunction with endosteal implant reconstruction. *Periodontol 2000.* 1998;17:183-190.
133. Akbay A. Periferik sinirin mikroanatomisi ve sinir kesilerinde uygulanan cerrahi teknikler. *Turk Norosirurji Derg.* 2005;15(3):198-201.
134. Zuhr O, Bäumer D, Hürzeler M. The addition of soft tissue replacement grafts in plastic periodontal and implant surgery: Critical elements in design and execution. *J Clin Periodontol.* 2014;41:S123-S142. doi:10.1111/jcpe.12185
135. Harris RJ. Histologic evaluation of connective tissue grafts in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003;23(6).
136. Zucchelli G, Tavelli L, McGuire MK, et al. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction. *J Periodontol.* 2020;91(1):9-16. doi:10.1002/JPER.19-0350
137. Aydın Y, Güzel MZ, Çınar C. Kondillektomi ve Silikon İnterpozisyonu ile Tedavi Edilen 32 Çene Ankilozunun Klinik Takip Sonuçları. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi.* 2014;32(2).
138. Ram H, Makadia H, Mehta G, et al. Use of Auricular Cartilage for Closure of Oroantral Fistula: A Prospective Clinical Study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2016;15(3):293-299. doi:10.1007/s12663-015-0841-y
139. O TM, Richard MJ, Cullinane DM, Binetter DJ, Fay A, Der Sarkissian R. A Biomechanical Evaluation of Auricular Cartilage Autografts in Orbital Floor Defect Repair. *Orbit.* 2015;34(3):121-126. doi:10.3109/01676830.2015.1014504
140. Fedok FG. Costal Cartilage Grafts in Rhinoplasty. *Clin Plast Surg.* 2016;43(1):201-212. doi:10.1016/j.cps.2015.08.002
141. Miranda N, Larocca CG, Aponte C. Rhinoplasty using autologous costal cartilage. *Facial Plast Surg.* 2013;29(3):184-192. doi:10.1055/s-0033-1346999

142. Zhang L, Ma W-S, Bai J-P, et al. Comprehensive Application of Autologous Costal Cartilage Grafts in Rhino- and Mentoplasty. *J Craniofac Surg*. 2019;30(7):2174-2177. doi:10.1097/SCS.0000000000005858
143. Chen H-C, Yen C-I, Yang S-Y, Hsiao Y-C. How to Prevent Costal Cartilage Graft Warping in Secondary Correction of Cleft Lip Nasal Deformity. *Plast Surg (Oakville, Ont)*. 2018;26(1):55-60. doi:10.1177/2292550317740690
144. Read-Fuller AM, Yates DM, Radwan A, Schrodtt AM, Finn RA. The Use of Allogeneic Cartilage for Grafting in Functional and Reconstructive Rhinoplasty. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(7):1560.e1-1560.e7. doi:10.1016/j.joms.2018.03.021
145. Buckley MJ, Beckman EJ. Adhesive use in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2010;22(1):195-199. doi:10.1016/j.coms.2009.10.008
146. Silver FH, Wang M-C, Pins GD. Preparation and use of fibrin glue in surgery. *Biomaterials*. 1995;16(12):891-903.
147. Beltramini GA, Rabbiosi D, Allevi F, Gianni AB, Biglioli F. The use of fibrin glue to stabilize geometry of free-flaps vascular pedicle. *Oral Maxillofac Surg*. 2018;22(1):113-114. doi:10.1007/s10006-017-0663-9
148. Doganay O, Tugrul M, Olgac V, Atalay B. Guided Bone Regeneration Using BioGlue As a Barrier Material With and Without Biphasic Calcium Phosphate. *J Craniofac Surg*. 2019;30(4):1308-1313. doi:10.1097/SCS.0000000000005428
149. Borie E, Rosas E, Kuramochi G, Etcheberry S, Olate S, Weber B. Oral Applications of Cyanoacrylate Adhesives: A Literature Review. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8217602. doi:10.1155/2019/8217602
150. Naung NY, Shehata E, Van Sickels JE. Resorbable Versus Nonresorbable Membranes: When and Why? *Dent Clin North Am*. 2019;63(3):419-431. doi:10.1016/j.cden.2019.02.008
151. Jimenez Garcia J, Berghezan S, Carames JMM, Dard MM, Marques DNS. Effect of cross-linked vs non-cross-linked collagen membranes on bone: A systematic review. *J Periodontal Res*. 2017;52(6):955-964. doi:10.1111/jre.12470
152. Soldatos NK, Stylianou P, Koidou P, Angelov N, Yukna R, Romanos GE. Limitations and options using resorbable versus nonresorbable membranes for successful guided bone regeneration. *Quintessence Int (Berl)*. 2017;48(2):131-147. doi:10.3290/j.qi.a37133
153. Caldwell GR, Mills MP, Finlayson R, Mealey BL. Lateral alveolar ridge augmentation using tenting screws, acellular dermal matrix, and freeze-dried bone allograft alone or with particulate autogenous bone. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2015;35(1).
154. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, et al. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration--a materials perspective. *Dent Mater*. 2012;28(7):703-721. doi:10.1016/j.dental.2012.04.022
155. Schlee M, Ghanaati S, Willershausen I, Stimmlmayr M, Sculean A, Sader RA. Bovine pericardium based non-cross linked collagen matrix for successful root coverage, a clinical study in human. *Head Face Med*. 2012;8(1):6.
156. Rothamel D, Schwarz F, Fienitz T, et al. Biocompatibility and biodegradation of a native porcine pericardium membrane: results of in vitro and in vivo examinations. *Int J Oral Maxillofac*

*Implants*. 2012;27(1):146-154.

157. Sahoo NG, Pan YZ, Li L, He C Bin. Nanocomposites for bone tissue regeneration. *Nanomedicine (Lond)*. 2013;8(4):639-653. doi:10.2217/nnm.13.44
158. Yunus Basha R, Sampath Kumar TS, Doble M. Design of biocomposite materials for bone tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;57:452-463. doi:10.1016/j.msec.2015.07.016

## **7.ÖZGEÇMİŞ**

1997 yılında İstanbul'da doğdum. İlkokul eğitimimi Prof. Dr. Gazi Yaşargil İlköğretim Okulu'nda aldım. Ortaokul eğitimimi İSTEK Kaşgarlı Mahmut Okulları'nda tamamladım. 2011 yılında İSTEK Kaşgarlı Mahmut Fen Lisesi'ni kazandım ve 2015 yılında mezun oldum. Aynı sene İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım.