



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DİŞ ÇEKİM SOKETLERİNE UYGULANAN OTOJEN
DENTİN GREFTİNİN KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Ezgi YÜCEER ÇETİNER

Samsun

Ekim-2018



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DİŞ ÇEKİM SOKETLERİNE UYGULANAN OTOJEN
DENTİN GREFTİNİN KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Ezgi YÜCEER ÇETİNER

**Danışman
Prof. Dr. Nilüfer ÖZKAN**

**Samsun
Ekim-2018**

T.C

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Dt. Ezgi YÜCEER ÇETİNER tarafından Prof.Dr. Nilüfer ÖZKAN danışmanlığında hazırlanan "Diş Çekim Soketlerine Uygulanan Otojen Dentin Greftinin Kemik İyileşmesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 24/10/2018 tarihinde yapılan sınav ile Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof.Dr.Mehtap MUĞLALI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi



Üye: Prof.Dr.Nilüfer ÖZKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi



Üye: Doç.Dr. Nihat AKBULUT

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi



Bu tez, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalınca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

...../...../2018

Prof.Dr.Selim ARICI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan ve desteğini hem akademik anlamda hem de manevi olarak hep hissettiğim değerli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Nilüfer ÖZKAN'a;

Tezimin histolojik analizlerinin yapılmasındaki emeklerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER ve Araş. Gör. Gamze ALTUN'a;

Çalışmamızın yürütülmesinde PYO.DIS.1904.17.023 proje numarası ile maddi destek sağlayan OMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna;

Uzmanlık eğitimim süresince pratik ve teorik anlamda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her zaman anlayışlı ve güleryüzlü olan başta Prof. Dr. Mahmut SÜMER ve Doç. Dr. Burcu BAŞ olmak üzere Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma;

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane personeline;

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini her zaman hissettiğim arkadaşlarım Dt. Esmâ ÇAĞLAYAN ve Dt. Tuğba CAN'a;

Asistanlığımın ilk gününden bu yana her zaman yanımda olan, tezimin her aşamasında emeğini ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan hep keyif aldığım canım arkadaşım Dt. Dilara KAZAN'a;

Diş hekimliği fakültesine ilk adım attığım günden bu yana yanımda olduğu için kendimi şanslı saydığım, sevgisi ve desteği ile beni hep mutlu eden, kendisinden çok şeyler öğrendiğim, meslektaşım ve hayat arkadaşım Dt. Reşat Batuhan ÇETİNER'e;

Hayatım boyunca iyi bir insan olma yolunda bana yol gösteren, verdiğim her kararda arkamda duran, sonsuz sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim, maddi ve manevi desteklerini esirgmeden beni bugünlere getiren sevgili annem Hicran YÜCEER'e, sevgili babam Bekir YÜCEER'e ve her zaman yanımda olan canım kardeşim Ceren YÜCEER'e;

TEŞEKKÜRLERİMLE...

ÖZET

DİŞ ÇEKİM SOKETLERİNE UYGULANAN OTOJEN DENTİN GREFTİNİN KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışmada diş çekim soketlerine uygulanan otojen dentin grefti ve otojen dentin grefti ile birlikte trombositten zengin fibrin (PRF) uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada klinik ve radyografik muayene sonucunda çekim endikasyonu gerektiren dişleri bulunan ve diş çekimi sonrası diş eksikliklerini implant ile tedavi ettirmek isteyen toplam 9 hastada 57 adet diş çekim soketi değerlendirildi. Çekim soketleri rastgele olarak 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta otojen dentin grefti ile (20 adet), ikinci grupta otojen dentin grefti ve PRF karışımı ile (21 adet) soket koruma işlemi yapıldı. Üçüncü gruptaki diş çekim soketleri kontrol grubu olarak (16 adet) boş bırakıldı. Postoperatif 3. ayda çekim soketlerinden implant operasyonu sırasında alınan örnekler üzerinde histolojik ve immünohistokimyasal incelemeler yapıldı. Ayrıca, her gruptan 4 adet örnek taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelendi.

Bulgular: Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre gruplar yeni kemik oluşum değerleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubuyla dentin grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Dentin+PRF grubu ile kontrol ve dentin grupları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p=0,00$), ($p=0,001$). Gruplar yeni damar oluşum oranları bakımından değerlendirildiğinde kontrol grubuyla dentin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Dentin+PRF ile kontrol ve dentin grupları arasında ise ileri derecede istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,00$), ($p=0,00$).

Sonuç: Otojen dentin greftinin augmentasyon işlemlerinde greft materyali olarak kullanılabilmesi ve PRF ile birlikte kullanımının kemik iyileşmesini hızlandırdığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: soket koruma, dentin grefti, augmentasyon

Ezgi YÜCEER ÇETİNER, Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, Ekim-2018

ABSTRACT
THE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF AUTOLOGOUS DENTIN
GRAFT APPLIED TO THE TOOTH EXTRACTION SOCKETS ON BONE
HEALING

Aim: The aim of this study is to investigate the effects of autogenous dentin graft and mixture of autogenous dentin graft and platelet rich fibrin (PRF) applied to the tooth extraction sockets on bone healing process.

Material and Methods: A total of 57 extraction sockets in 9 patients who were planned to be treated with dental implant after tooth extraction as a result of clinical and radiographic examination were evaluated in this study. Extraction sockets were divided randomly into 3 groups. In the first group, the sockets were filled with autologous dentin graft (20 pieces) and in the second group, the sockets were filled with the mixture of PRF and autologous dentin graft (21 pieces) for socket preservation. In the third group, the tooth extraction sockets were left empty as a control group (16 pieces). After 3 months, histological and immunohistochemical examinations were performed on the samples taken during the implant surgery. Four samples from each group were examined by scanning electron microscopy (SEM).

Results: According to the histopathological observations, when the groups were compared in terms of new bone formation no statistically significant difference was found between the control group and dentin group ($p > 0,05$). There was a significant difference between dentin + PRF group and both control group, dentin group ($p = 0,00$), ($p = 0,001$). There was no statistically significant difference between the control group and dentin group in terms of new vessel formation ($p > 0,05$). There was a significant difference between dentin + PRF and both control group, dentin group ($p=0,00$), ($p=0,00$).

Conclusion: According to the results of this study; it has been concluded that autologous dentin graft can be used as bone graft material in augmentation procedures and its combined use with PRF accelerates bone healing.

Keywords: socket preservation, dentin graft, augmentation

Ezgi YÜCEER ÇETİNER, Expertise Thesis
Ondokuz Mayıs University-Samsun, October-2018

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---------------|---|
| TGF-β | : Transforme edici büyüme faktörü beta |
| BMP | : Kemik morfojenik proteini |
| RANKL | : Nükleer faktör kappa betanın reseptör aktivatörünün ligandı |
| G-CSF | : Granülosit koloni uyarıcı faktör |
| M-CSF | : Makrofaj koloni uyarıcı faktör |
| GM-CSF | : Granülosit makrofaj uyarıcı faktör |
| α | : Alfa |
| OSTF | : Osteoklast uyarıcı faktör |
| μ | : Mikron |
| μm | : Mikrometre |
| mg | : Miligram |
| dL | : Desilitre |
| PRP | : Trombositten zengin plazma |
| PRF | : Trombositten zengin fibrin |
| PDGF | : Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri |
| FGF | : Fibroblast büyüme faktörü |
| VEGF | : Vasküler endotelyal büyüme faktörü |
| mm | : Milimetre |
| FDBA | : Dondurularak kurutulmuş kemik allogrefti |
| DFDBA | : Demineralize dondurularak kurutulmuş kemik allogrefti |
| DPP | : Dentin fosfoprotein/fosfoprin |
| ml | : Mililitre |
| rpm | : Rounds per minute |
| DSP | : Dentin sialoprotein |
| DGP | : Dentin glikoprotein |
| DMP1 | : Dentin matriksprotein-1 |
| BSP | : Kemik sialoprotein |
| DSSP | : Dentin sialofosfoprotein |
| SLRP | : Küçük lösinden zengin proteoglikanlar |
| DDM | : Demineralize dentin matriksi |

- PDDM** : Parsiyel demineralize dentin matrisi
% : Yüzde
L-PRF : Lökositlen ve trombositlen zengin fibrin
 α : alfa
PPP : Trombositlen fakir plazma
Av β 3 : Alfa-v beta-3
OMÜ : Ondokuz Mayıs Üniversitesi
BAP : Bilimsel Araştırma Projeleri
PYO : Proje Yönetim Ofisi
M : Molar
sn : saniye
°C : Santigrat derece
dk : dakika
KİTAM : Karadeniz İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi
IGF : İnsülin büyüme faktörü
IL : İnterlökin
TNF : Tümör nekroz faktörü
N : Normal
IFN- γ : İnterferon gama

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| ÖZET | iv |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | vi |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| 1. GİRİŞ | 11 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 14 |
| 2.1. Kemik Dokusu | 14 |
| 2.1.1. Kemik Hücreleri | 14 |
| 2.1.2. Kemik Matriksi | 18 |
| 2.1.3. Periosteum ve Endosteum..... | 19 |
| 2.1.4. Kemiğin Makroskopik Yapısı..... | 19 |
| 2.1.5. Kemiğin Mikroskopik Yapısı | 20 |
| 2.1.6. Osteogenezis (Kemik Gelişimi)..... | 22 |
| 2.1.7. Kemiğin Metabolik Rolü | 25 |
| 2.1.8. Kemik İyileşmesi | 26 |
| 2.1.9. Kemik Rejenerasyonunun Moleküler Mekanizması..... | 28 |
| 2.1.10. Diş Çekimi Sonrası Kemik İyileşmesi..... | 29 |
| 2.2. Diş Çekimi Sonrası Alveoler Kemikte Görülen Değişiklikler | 30 |
| 2.2.1. Kemik Defektleri | 31 |
| 2.2.2. Kemik Rezorpsiyonu | 31 |
| 2.3. Soket Koruma Teknikleri..... | 33 |
| 2.3.1. Sadece Membran Kullanılarak Yapılan Soket Koruma Teknikleri | 35 |
| 2.3.2. Kemik Greftleri ve Kemik Yerine Geçen Biyomateryaller Kullanılarak Yapılan Soket Koruma Teknikleri..... | 35 |
| 2.3.3. Diğer Materyallerin Kullanımı | 36 |
| 2.3.4. İmmediyat İmplant Yerleştirilmesi..... | 36 |
| 2.3.5. Doku Mühendisliği Uygulamaları | 37 |
| 2.4. Kemik Greftleri ve Kemik Yerine Geçebilen Biyomateryaller | 37 |
| 2.4.1. Otojen Greftler | 38 |
| 2.4.2. Allogreftler (Homogreftler) | 39 |
| 2.4.3. Ksenogreftler (Heterogreftler) | 40 |
| 2.4.4. Alloplastik Greftler (Sentetik Greftler)..... | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 2.5. Dentin..... | 41 |
| 2.5.1. Dentinin Mikroskopik Yapısı | 42 |
| 2.5.2. Dentinin Kimyasal Yapısı..... | 44 |
| 2.5.3. Dentin Oluşumu (Dentinogenezis) | 46 |
| 2.5.4. Dentin Kaynaklı Kemik Greft Materyalleri..... | 48 |
| 2.6. Trombositten Zengin Fibrin (PRF) | 52 |
| 2.6.1. PRF'nin Elde Edilmesi | 54 |
| 2.6.2. PRF'nin Biyolojik Etkileri..... | 55 |
| 3. MATERYAL VE METOT..... | 58 |
| 3.1. Materyal | 58 |
| 3.1.1. Hasta Gruplarının Oluşturulması | 58 |
| 3.2. Metot..... | 59 |
| 3.2.1. Dentin Greftinin Elde Edilmesi ve Uygulanması | 59 |
| 3.2.2. PRF'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması | 61 |
| 3.2.3. Cerrahi Protokol..... | 63 |
| 3.2.4. İnceleme Yöntemleri..... | 66 |
| 3.2.5. İstatistiksel Analiz..... | 67 |
| 4. BULGULAR..... | 68 |
| 4.1. Klinik Bulgular | 68 |
| 4.2. Histopatolojik Bulgular..... | 69 |
| 4.2.1. Yeni Kemik Oluşumu Oranı | 70 |
| 4.2.2. Yeni Bağ Doku Oluşumu Oranı..... | 71 |
| 4.2.3. Yeni Damar Oluşumu Oranı | 72 |
| 4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular | 73 |
| 4.3.1. BMP-2..... | 73 |
| 4.3.2. RUNX-2..... | 74 |
| 4.4. Taramalı Elektron Mikroskop Bulguları..... | 75 |
| 4.4.1. Kontrol Grubu | 75 |
| 4.4.2. Dentin Grubu | 76 |
| 4.4.3. Dentin+PRF Grubu | 77 |
| 5. TARTIŞMA..... | 78 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 96 |

| | |
|---|------------|
| KAYNAKLAR | 97 |
| EKLER | 118 |
| EK 1- T.C.Sağlık Bakanlığı Onayı | 118 |
| EK 2- Etik Kurul Onayı | 119 |
| EK 3- Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | 121 |
| ÖZGEÇMİŞ | 124 |



1. GİRİŞ

Travma, derin çürük, başarısız endodontik tedavi veya ilerlemiş periodontal hastalık gibi nedenlerle en çok uygulanan oral cerrahi işlemlerden biri diş çekimidir (Kumar ve ark., 2018). Diş çekimi sonrası soket içerisinde kemik iyileşmesine sebep olan internal değişiklikler ve alveoler kretin genişliğinde ve yüksekliğinde kayıplara neden olan eksternal değişiklikler meydana gelmektedir (Schropp ve ark., 2003a). Eksternal değişiklikler, çekilen dişin mevcut durumuna bağlı olarak çekim sırasında meydana gelen kemik defektleri ve çekim sonrasında kemik iyileşmesi sırasında meydana gelen alveoler kemik rezorpsiyonu olarak ikiye ayrılmaktadır (Schropp ve ark., 2003b; Araujo ve ark., 2005; Block, 2015). Diş çekimi sonrası alveoler kemikte meydana gelen rezorpsiyonun başlıca sebepleri arasında periodontal ligamente gelen uyarıların ortadan kalkması sonucu meydana gelen fizyolojik rezorpsiyon ve cerrahi travma gösterilmektedir (Garetto ve ark., 1995; Zhang ve ark., 2018). Alveoler kemik rezorpsiyonu büyük oranda diş çekimi sonrası ilk 3 ayda meydana gelmekte ve 1 yıla kadar devam etmektedir (Lekovic ve ark., 1998; Camargo ve ark., 2000a; Cardaropoli ve ark., 2003b; Araujo ve Lindhe, 2005). Diş çekimi sonrası ilk 2-3 yılda rezorpsiyon sürecine bağlı olarak alveoler kemiğin yükseklik ve genişliğinde %40-60 oranında bir kayıp meydana gelmektedir (Ashman, 2000a; 2000b). Kemik dokuda oluşan değişiklikleri aynı şekilde yumuşak dokuda meydana gelen değişiklikler izler. Diş çekimi sonrası alveoler kemikte gerçekleşen rezorpsiyon kronik ve geri dönüşümsüz bir süreçtir (Irinakis, 2006).

Bu nedenlerle, günümüzde diş eksikliğinin tedavisinde altın standart olarak görülen implant tedavisinin ideal koşullarda yapılması zorlaşmakta, protetik tedavinin fonksiyonel ve estetik sonuçları etkilenmektedir (Vignoletti ve ark., 2012). Diş çekimi sonrası meydana gelen eksternal değişikliklerin önüne geçmek ve bu durumun protetik tedaviye olan etkisini en aza indirmek için diş çekimi sonrası soket koruma işlemi uygulanmalıdır. Literatürde soket koruma amacıyla farklı yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemler, atravmatik diş çekimi gibi basit yaklaşımlardan immediyat implant uygulanmasına ve diş çekim soketinin membran kullanılarak veya kullanılmadan farklı greft materyalleri ile augmentasyonu gibi ileri tekniklere kadar farklılık göstermektedir (Paolantonio ve ark., 2001; Fickl ve ark., 2008a; 2008b).

Soket koruma işleminde kullanılabilir ideal cerrahi teknik ve greft materyali ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur (Becker ve ark., 1998; Araujo ve Lindhe, 2009a; Park ve ark., 2010; Heberer ve ark., 2011). Osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon özelliklerinin hepsine sahip olan otojen kemik greftleri kemik augmentasyon işlemlerinde altın standarttır. Fakat otojen kemik greftlerinin elde edilmesinde ikinci bir cerrahi alana gereksinim duyulması, verici sahada morbidite gelişme ihtimali ve otojen greftlerin hızlı rezorbe olması gibi dezavantajların üstesinden gelebilmek için allojenik, ksenojenik ve alloplastik greft materyalleri kullanılmaya başlanmıştır (Kim SG ve ark., 1999). Bu greft materyallerinin osteogenezis ve osteoindüksiyon özellikleri bulunmamaktadır. Ayrıca allojenik ve ksenojenik greft materyallerinin hastalık bulaştırma ve aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturma ihtimalleri vardır. Alloplastik greft materyallerinin ise uygulama zorluğu ve maliyetlerinin yüksek olması başlıca dezavantajlarıdır. Bu nedenle, kemik augmentasyon işlemlerinde bu sınırlamaların üstesinden gelebilecek bir kemik greft materyali geliştirmek için yapılan çalışmalar devam etmektedir (Kumar ve ark., 2018).

Dentin ve kemik dokunun birbirine yakın fiziksel ve kimyasal özelliklerinin olması nedeniyle araştırmacılar özellikle çeneler bölgesinde ortaya çıkan alveolar kemik defektlerinde augmentasyon amacıyla çekilmiş dişlerden elde edilen otojen dentin greftiyle ilgilenmeye başlamışlardır (Kim YK ve ark., 2010; Murata ve ark., 2011). Dentinin organik ve inorganik içeriği büyük oranda kemik dokusu ile aynıdır. Dentinin organik içeriğinin %90'ı kemik formasyonu ve mineralizasyonunda önemli rolü olan tip 1 kollajenden oluşmaktadır. Dentin aynı zamanda mezenşimal hücrelerin farklılaşmasını ve kemik oluşumunu indükleyen kemik morfojenik proteinleri (BMP) ve kemik mineralizasyonunda önemli rol oynayan osteopontin, osteonektin, sialoprotein gibi non-kolajen proteinleri içermektedir (Urist, 1971; Nanci, 2012). Otojen dentin grefti, aynı bireyden ve çekilmiş dişlerden elde edildiği için, verici saha morbiditesi ve alıcı saha problemlerini ortadan kaldırmakta ve maliyeti düşürmektedir.

Dentin kaynaklı greft materyalleri elde edilme yöntemlerine göre demineralize dentin matriksi (DDM), parsiyel demineralize dentin matriksi (PDDM) ve demineralize olmayan dentin olmak üzere 3 grupta incelenebilir. DDM ve PDDM'nin üretim sürecinin uzun ve karmaşık olması, uygulanabilmesi için ikinci bir cerrahi işlem ve ek maliyet gerektirmesi gibi dezavantajları bulunduğu için demineralize olmayan dentin

grefti ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (Joshi ve ark, 2017; Calvo-Guirado ve ark., 2018). Fakat literatürde demineralize olmayan dentin grefti ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda greft elde edilmesinde kullanılan yöntem, dentin greftinin elde edildiği kaynak, çalışma gruplarının oluşturulması ve değerlendirme metotları arasında farklılıklar bulunmaktadır.

Son yıllarda, kemik iyileşmesini güçlendirmek ve hızlandırmak amacıyla trombosit kaynaklı ürünler kullanılmaya başlanmıştır. Trombositten zengin fibrin (PRF) biyokimyasal müdahale olmaksızın üretilen ikinci jenerasyon bir trombosit konsantresidir. Fibrin matriks içerisinde trombosit ve aktif büyüme faktörlerini içermesi, iyileşme sürecinde anti enfeksiyöz etki gösteren ve immün cevabın düzenlenmesinde rol alan lökosit ve sitokinlerin varlığı, herhangi bir antikoagülan madde veya jelleştirici ajan eklenmeden doğal bir polimerizasyonla üretilen fibrin matriksinin yoğunluğu ve kompleks yapısı PRF'nin en önemli özellikleridir (Dohan ve ark., 2009a; 2010a; Pirraco ve ark., 2013; Shawky ve Seifeldin, 2016; Temmerman ve ark., 2016; Bilginaylar, 2018; Canellas ve ark., 2018). Literatürde trombositten zengin fibrinin dentin grefti ile birlikte uygulandığı klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

Demineralize olmayan otojen dentin ile ilgili yapılan klinik çalışmalar vaka serilerinden öteye gidememektedir. Geleneksel greft materyallerinin eksikliklerin üstesinden gelebilecek, elde edilme yöntemine özgü çeşitli avantajlara sahip demineralize olmayan otojen dentin, alternatif bir greft materyali olarak umut vaat etmektedir. Fakat etkilerinin kanıtlanabilmesi için daha fazla sayıda iyi planlanmış, kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın amacı geleneksel greft materyallerinin dezavantajlarını ortadan kaldıracağı öngörülen demineralize olmayan otojen dentin greftinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerini histolojik, histomorfometrik ve immunohistokimyasal olarak incelemek ve otojen dentinin PRF ile birlikte kullanımının olası etkilerini belirlemektir. Çalışma sonuçlarının başarılı olması halinde dentin grefti elde edilme prosedürlerinin standardizasyonuna katkı sağlanmış olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

İnsan iskeletinin ana bileşeni olan kemik dokusu, kalsifiye hücre dışı materyal ve hücrelerden oluşan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Kemik dokusu iskelete mekanik ve metabolik fonksiyonlar kazandırır (Mescher, 2016). Vücuda mekanik destek sağlar, baş ve göğüs bölgesindeki hayati öneme sahip olan organları korur. İçerdiği kemik iliği sayesinde hematopoezde görev alır. Başta kalsiyum ve fosfat olmak üzere iyonların rezervuarı olarak hizmet eder ve bu iyonların vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarını sabit tutarak vücudun pH dengesinin oluşturulmasına yardımcı olur. Ayrıca, kasılması sırasında oluşan kuvvetleri özelleşmiş kıkırdak yapıları sayesinde arttırıp dağıtarak vücut hareketlerinin oluşmasını sağlar (Gartner ve Hiatt, 2014; Lowe ve Anderson, 2015; Mescher, 2016).

2.1.1. Kemik Hücreleri

Kemik dokusunda 4 çeşit özelleşmiş hücre bulunmaktadır.

- Osteoprogenitör hücreler
- Osteoblastlar
- Osteositler
- Osteoklastlar (Gartner ve Hiatt, 2014; Lowe ve Anderson, 2015).

Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler mezenşimden köken alan, özelleşmiş kemik hücrelerine farklılaşabilme yeteneği olan kök hücre topluluğudur. Periosteum ve endosteumun iç tarafında yer alırlar (Vasudeva ve Mishra, 2014). Osteoprogenitör hücreler, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve kemik morfojenik proteinin (BMP) etkisi ile osteoblastlara; hipoksik koşullar altında kondrojenik hücrelere dönüşürler (Gartner ve Hiatt, 2014). Aktif kemik yapımının olmadığı matür kemikte 'inaktif osteoblast' olarak adlandırılırlar ve kemik yüzeyine yakın yassı ve iğ şeklinde hücreler halini alırlar. Aktif olarak büyüyen kemikte ise osteoprogenitör hücreler daha büyük ve daha fazla sayıda olup dolgun oval çekirdekler ve daha bol miktarda sitoplazma içerirler, daha büyük ve küp şekilli olan osteoblastlara dönüşürler (Lowe ve Anderson, 2015).

Osteoblastlar

Mezenşim kaynaklı osteoprogenitör hücrelerden köken alırlar. Kemığın büyüyen yüzeylerini kaplarlar ve bazen epitel benzeri bir görüntü oluştururlar. Ancak daha yakından incelendiğinde, farklı şekillerde (oval, üçgen, kübik, vb.) hücreler olduğu ve birbirine yakın hücreler arasında çok sayıda kanal bulunduğu görülmektedir. Hücre çekirdekleri oval ve açık renklidir (Vasudeva ve Mishra, 2014). Aktif osteoblastlar küboidal veya poligonal hücrelerdir. Protein sentezleme özellikleri nedeniyle osteoblast hücreleri içerisinde çok sayıda granüllü endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı bulunmakta, bu nedenle sitoplazmaları bazofilik görünmektedir (Lowe ve Anderson, 2015). Aktif osteoblastların sentezleme ile ilgili görevleri tamamlandığında bir kısmı osteositlere, bir kısmı yassılaşıp matris yüzeyinde bulunan kemik kaplayıcı hücrelere dönüşmekte, işlevi biten hücrelerin büyük bir kısmı ise apoptoza uğramaktadır (Mescher, 2016).

Osteoblastlar; tip1 kolajen, nükleer faktör kapa betanın reseptör aktivatörünün ligandı (RANKL), osteoprotegerin, ostopontin, osteokalsin, osteonektin gibi çok sayıda proteine ek olarak granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi çok sayıda sitokin sentezlenmesinden sorumludur (Kierszenbaum ve Tres, 2016).

Osteoblastlar; tip 1 kolajen, proteoglikanlar ve bazı glikoproteinleri içeren kemik matrisinin organik kısmını üretirler. Osteoblast tabakası ile mevcut kemik arasında oluşan kolajenden zengin bu maddeye osteoid adı verilir (Lowe ve Anderson, 2015). Ayrıca oluşan organik kemik matrisinin mineralizasyonu da osteoblast aktivitesine bağlıdır. Osteoblastların hücre zarlarından salınan matris vezikülleri içerisindeki alkalin fosfataz ve osteoblast hücreleri tarafından sentezlenen osteokalsin bu fonksiyonda önemli bir rol oynar (Vasudeva ve Mishra, 2014; Mescher, 2016). Osteoblastların salgıladığı matris veziküllerinin hidroksiapatit kristallerinin oluşumunun meydana geldiği noktalar olarak işlev gördüğüne inanılmaktadır (Vasudeva ve Mishra, 2014). Bu kristaller daha fazla mineralin birikmesiyle hızla büyürler ve sonunda kolajen lifleri ve proteoglikanları bir araya getiren birleşik kalsifiye materyal kitlesi oluştururlar. Kemik oluşum süreci yeni oluşan matris içine kalsiyum tuzlarının çökmesiyle tamamlanır (Mescher, 2016).

Osteoblastlar sadece kemik matriks mineralizasyonunun kontrolünde değil, aynı zamanda osteoklastların oluşumunda ve kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde de görev alırlar (Vasudeva ve Mishra, 2014; Gartner ve Hiatt, 2014). Bu hücreler, hücre zarındaki parathormon reseptörleri sayesinde parathormon varlığında osteoklast öncüllerinin oluşumunu indükleyen M-CSF salgırlar. Ayrıca preosteoklastların osteoklastlara dönüşmesinde rol oynayan RANKL osteoblastların hücre zarında bulunur. Kemik rezorpsiyonunu başlatan osteoklast uyarıcı faktör (OSTF) ve osteoklastların kemik yüzeyine tutunmasını sağlayan osteopontin de osteoblastlar tarafından sentezlenmektedir. (Gartner ve Hiatt, 2014).

Osteositler

Osteoblastlar kemik matriksini oluşturduktan sonra matriksin kalsifikasyonunu takiben matriks içine hapsolarak osteositlere dönüşürler. Osteositler olgun kemiğin esas hücreleridir. Laküna adı verilen boşluklarda bulunurlar. Osteositler osteoblastların aksine, salgı aktivitesinin ve granüllü endoplazmik retikulum sayısının azalmasına bağlı olarak eozinofilik veya hafif bazofilik sitoplazmaya sahiptirler. Osteositler genç kemikte fazla sayıda bulunurlar, sayıları yaşla birlikte azalır (Vasudeva ve Mishra, 2014). Osteoblastların osteositlere dönüşmesinde Cbfa 1 / Runx-2 ve osterix isimli iki transkripsiyon faktörü rol oynamaktadır. Bu faktörlerin her ikisi de insan iskeletinin normal gelişimi için çok önemlidir (Gartner ve Hiatt, 2014). Osteositler kanaliküllerin içinde bulunan ince sitoplazmik uzantıları sayesinde diğer osteositlerle kendilerine en yakın osteoblastlarla ve osteositlerin beslenmesi ve korunması ile kemik içi ve dışı iyon dengesinin sağlanmasında rol oynadığı düşünülen kemik yüzeyinde bulunan kemik kaplayıcı hücrelerle temas halindedirler (Ross ve Pawlina, 2011; Vasudeva ve Mishra, 2014; Mescher, 2016). Osteositler kemiğin bütünlüğünün korunmasından sorumludurlar ve kemiğin difüzyon yoluyla beslenmesini sağlarlar. Gerekliğinde matriks ve kalsiyumun uzaklaştırılmasında veya depolanmasında rol oynarlar (Vasudeva ve Mishra, 2014). Osteositler, tiroid ve paratiroid bezleri tarafından salgılan kalsitonin ve parathormonlara yanıt oluşturarak vücudun kısa süreli kalsiyum ve fosfat dengesinin sağlanmasında etkindirler (Gartner ve Hiatt, 2014). Osteositlerin matriks ile ilgili aktivitelerinin çoğu osteoblastlarla aynıdır. Bunlara ek olarak kemik remodelingini düzenleyen parakrin ve endokrin etkileri olan faktörler de dahil olmak üzere birçok farklı protein salgırlar. Osteositlerin dendritik uzantılarının oluşturduğu mekanostat

adı verilen ağ, kemiğe gelen mekanik stimülasyonları algılayarak kemik yoğunluğunun düzenlenmesinde görev almaktadır (Mescher, 2016).

Osteoklastlar

Kemik rezorpsiyonundan sorumlu, monosit-makrofaj kökenli, hareketli dev hücrelerdir. Kemik iliğinde üretilen çok sayıda monositin birleşmesiyle oluştuğu için çok çekirdekli (20'den fazla) ve boyut olarak büyük (20- 100 µm çap) hücrelerdir. Sitoplazmasında asit fosfataz içeren çok sayıda mitokondri ve lizozom bulunur. Enzimatik reaksiyonla oluşmuş Howship laküna adı verilen matriks içindeki boşluklarda bulunurlar. Kemik rezorpsiyon alanlarında osteoklast yüzeyi birçok katlantı alanı içerir ve hücrelerin kemiğe tutundukları bölgelerde dairesel bir sızdırmazlık alanı oluşturur. (Vasudeva ve Mishra, 2014; Mescher, 2016) Matriks proteinlerinin rezorpsiyonu için osteoklastlar tarafından lizozomal hidrolitik enzimler, katepsin K ve matriks metalloproteinazlar salgılanır. Osteoklastlar ayrıca proton (H⁺) pompalayarak kemik matriksini asidik hale getirir ve hidroksiapatit kristallerin çözünmesini sağlar. Osteoklast gelişimi için, osteoblastlar tarafından üretilen M-CSF ve RANKL isimli iki polipeptit gereklidir. Osteoklast aktivasyonu, kalsitonin, vitamin D3, ve osteoblastlar tarafından salgılanan faktörlerle direkt olarak düzenlenir. Parathormon tarafından aktive edilen osteoblastlar, M-CSF, RANKL aracılığıyla osteoklast üretimini uyarırken, osteoprotegerin aracılığıyla osteoklast üretimini inhibe ederler (Mescher, 2016; Kierszenbaum ve Tres, 2016).

Osteoklastik rezorpsiyon, büyümeye veya iskelet üzerindeki değişen mekanik streslere bağlı olarak kemiğin yeniden şekillenmesine katkıda bulunur. Kemik rezorpsiyonu, osteoblastlar, makrofajlar veya lenfositler tarafından salgılanan faktörlerle ve parathormon tarafından uyarılabilir (Vasudeva ve Mishra, 2014). Osteoklastlar ayrıca, kan kalsiyum dengesinin normal seviyede sürdürülmesinde parathormon ve kalsitoninle ilişkili olarak fonksiyon görürler. Parathormon, osteoklastik rezorpsiyonu uyarır ve kalsiyum iyonlarının kemikten salınmasını artırırken, kalsitonin osteoklastik aktiviteyi inhibe etmektedir (Young ve ark., 2014).

2.1.2. Kemik Matrisi

Kemik matrisi organik matris içerisine gömülmüş mineral tuzlarından oluşur. Kemik matrisi ağırlığının %30-35'i organik, %65-70'i ise inorganik bileşenlerden oluşmaktadır (Vasudeva ve Mishra, 2014; Young ve ark., 2014; Kierszenbaum ve Tres, 2016). Organik kısım %90 oranında tip 1 kolajen içerir. Osteoblastlar tarafından üretilen kolajene osteoid kolajen de denilmektedir (Vasudeva ve Mishra, 2014). Yüksek kolajen içeriğinden dolayı, dekalsifiye kemik matrisi genellikle asidofiliktir (Mescher, 2016). Organik matriste kalsiyum bağlayıcı glikoproteinler olan osteonektin ve osteokalsin büyük miktarlarda bulunur (Vasudeva ve Mishra, 2014). Bu glikoproteinler ile matris veziküllerindeki hücrelerden salgılanan fosfatazlar organik matrisin mineralizasyonunda rol oynarlar. Tip I kolajen bakımından zengin diğer dokular, osteokalsin ve matris veziküllerinden yoksun oldukları için kalsifiye olmazlar (Mescher, 2016). Organik matriste kondroitin sülfat, hiyalüronik asit, fosfolipit ve fosfoproteinler de dahil olmak üzere çeşitli diğer maddeler de mevcuttur (Vasudeva ve Mishra, 2014; Young ve ark., 2014).

Kemik matrisinin inorganik kısmında mevcut iyonlar ağırlıklı olarak kalsiyum ve fosfordur. Magnezyum, karbonat, hidroksil, klorür, florür, sitrat, sodyum ve potasyum iyonları da önemli miktarlarda bulunur. Kalsiyum, fosfat ve hidroksil iyonlarının çoğu, hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ adı verilen kristaller şeklinde bulunur. Hidroksiapatit kristalleri, kolajen liflerine paralel olarak uzanır ve kemiğin lameller görünüşüne katkıda bulunur (Vasudeva ve Mishra, 2014; Mescher, 2016). Ayrıca, hidroksiapatit kristallerinin yüzeyi, mineral ve vücut sıvıları arasındaki iyon değişimini kolaylaştırır (Mescher, 2016). Kemikte bulunan mineral tuzlarının yaklaşık %85'i kalsiyum fosfat, %10'u ise kalsiyum karbonat formundadır. Vücuttaki toplam kalsiyumun %97'si kemikte bulunur. Kemikte bulunan kalsiyum tuzları sabit değildir. Kemikte depolanan kalsiyum ile dolaşım sistemi arasında sürekli bir değişim vardır. Bu değişimler paratiroid bezleri tarafından üretilen parathormon ve tiroid bezinden salgılanan kalsitonin hormonlarının etkisi ile gerçekleşir.

Kalsifikasyon sırasında minerallerin kolajen liflerle birleşmesi, kemik fonksiyonu için gerekli sertliği ve direnci sağlar. Mineral tuzları dekalsifikasyon yoluyla çıkarıldığında, doku şeklini korumakla birlikte yumuşak ve esnek hale gelir. Tersine, kemikte bulunan organik maddeler uzaklaştırıldığında kemiğin şekli bozulmaz

ancak kemik çok kırılğan hale gelir. Bu durum organik bileşenlerin, kemiğe esneklik sağlayarak direncini arttırdığını göstermektedir (Young ve ark., 2014; Mescher, 2016).

2.1.3. Periosteum ve Endosteum

Tüm kemiklerin dış ve iç yüzeyleri, sırasıyla periosteum ve endosteum adı verilen bağ dokusu ile kaplıdır. Periosteum iç ve dış olmak üzere 2 tabakadan oluşur. Periosteumun dış tabakası tip 1 kolajen demetleri, fibroblastlar ve kan damarlarından oluşan yoğun fibröz bir tabakadır. Sharpey lifleri adı verilen periosteal kolajen demetleri kemik matriksine nüfuz ederek periosteumu kemiğe bağlar. Periosteal kan damarları kemiğe nüfuz ederek, kemik hücrelerine metabolit taşır. Periosteumun iç tabakası hücreden zengindir ve osteoblastlar, kemik kaplayıcı hücreler ve osteoprogenitör hücreler olarak adlandırılan mezenkimal kök hücreleri içerir. Çoğalma potansiyeline sahip ve birçok yeni osteoblast üretebilen osteoprogenitör hücreler, kemik büyümesi ve onarımında önemli bir rol oynar. Kemiğin iç yüzeyinde endosteum tabakası çok incedir ve kemik iliği boşluklarını kaplar. Endosteum da ayrıca osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar ve kemik kaplama hücreleri içerir. Kemiğin dış ve iç yüzeyini örten bu iki tabakanın esas görevleri kemiğin beslenmesi, yapımı ve onarımıdır (Vasudeva ve Mishra, 2014; Mescher, 2016; Kierszenbaum ve Tres, 2016).

2.1.4. Kemiğin Makroskopik Yapısı

Enine kesilmiş bir kemik dokusu kabaca incelendiğinde, dış yüzeyde kompakt (kortikal) kemik olarak adlandırılan, toplam kemik kütleinin %80'ini oluşturan yoğun bir alan; iç yüzeyde kansellöz kemik (trabeküler, süngerimsi) olarak adlandırılan çok sayıda ara bağlantı boşluğuna sahip bir alan gözlemlenir (Mescher, 2016).

Uzun kemiklerin uçları epifiz denilen ince bir kompakt kemik tabakasının kapladığı süngerimsi kemikten oluşur. Gövdesine diyafiz adı verilir ve kemik iliği boşluğunu çevreleyen ince süngerimsi tabakanın etrafının tamamına yakını kortikal kemikle kaplıdır. Epifiz ve diyafizi birbirine bağlayan bölüme ise metafiz adı verilir. Büyüme döneminde epifiz ve diyafiz arasında epifiziyal plak bulunur ve kemik uzaması bu bölgede gerçekleşir. Uzun kemiklerin uçlarında diğer kemiklerle eklem yapmasını sağlayan artiküler kıkırdak bulunur. Eklem yüzeyleri ile tendon ve ligamentlerin bağlandığı noktalar haricinde kemiğin dış yüzeyi periosteum ile kemik iliği boşluğu ise

endosteum ile kaplıdır (Kierszenbaum ve Tres, 2016). El bileği ve ayak bileği gibi kısa kemikler genellikle tamamen kompakt kemikle çevrili süngerimsi kemik çekirdeklerine sahiptir. Kafatasını oluşturan yassı kemikler, iki kortikal tabaka ve aralarında diploe adı verilen kalın süngerimsi kemikten oluşur (Mescher, 2016, Kierszenbaum ve Tres, 2016).

2.1.5. Kemiğin Mikroskopik Yapısı

Mikroskopik olarak incelendiğinde hem kompakt hem de süngerimsi kemik; örgü (birincil, immatur) kemik ve lameller (ikincil, olgun) kemik olmak üzere 2 çeşit organizasyon gösterir (Mescher, 2016).

Örgü Kemik

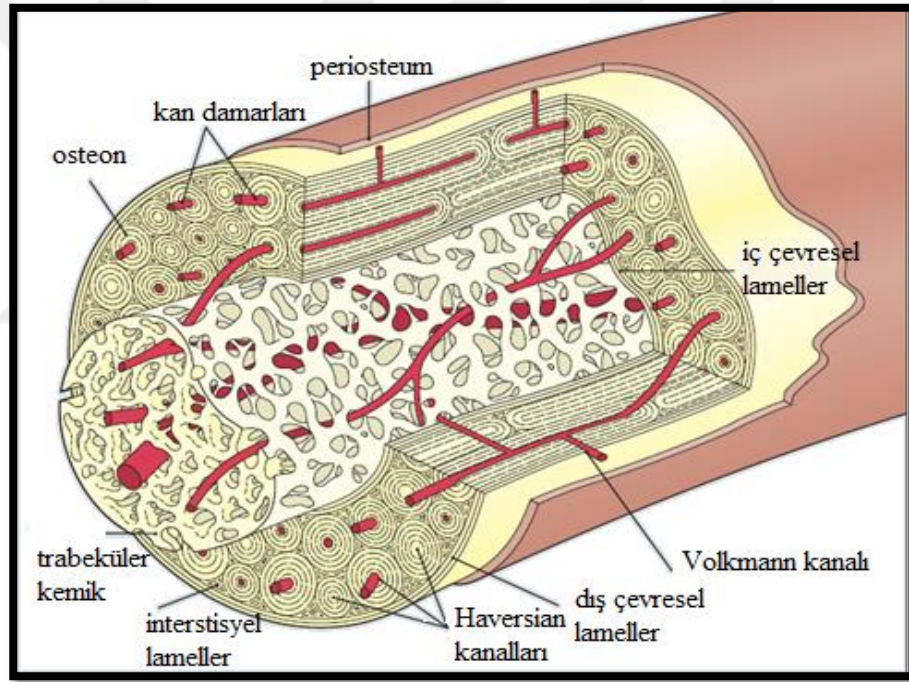
Embriyonik gelişim ve kırık iyileşmesinde ilk ortaya çıkan kemik dokusudur. Örgü kemik geçicidir, erişkinlerde kafatası kemiklerinin eklem yüzeylerine yakın bölgeleri ve bazı tendonların kemiğe bağlandıkları yerler dışında lameller kemik ile yer değiştirir. Örgü kemiğin yapısı tip 1 kolajen liflerinin rastgele yerleşimi ile karakterizedir. Bu yapıya ek olarak örgü kemik tipik olarak daha düşük oranda bir mineral içeriğine ve olgun lameller kemikten daha fazla sayıda osteosite sahiptir. Bu özellikler olgunlaşmamış örgü kemiğin daha çabuk oluştuğunu ancak lameller kemikten daha az dayanıklılığa sahip olduğunu göstermektedir (Mescher, 2016).

Lameller Kemik

Erişkinlerdeki kemiklerin çok büyük bir bölümü her bir katmanı 3-7 μ kalınlığında çok katlı lameller kemik yapısındadır (Şekil 1). Lameller paralel tabakalar halinde veya merkezi bir kanal etrafında eş merkezli olarak düzenlenmiştir. Her bir lamelde, tip 1 kolajen lifleri sıralanmıştır. Lameller kemik içindeki kolajenlerin son derece düzenli organizasyonu lameller kemiğin dayanıklılığına büyük ölçüde katkıda bulunmaktadır (Mescher, 2016).

Merkezi bir kanalı çevreleyen, küçük kan damarları, sinirler ve endosteumu içeren genellikle 100-250 μ çapındaki eş merkezli lamel kompleksine osteon ya da Haversian sistemi adı verilir. Ardışık lameller arasında birbirlerine dendritik uzantıları ile bağlı olan içerisinde osteositlerin yerleştiği lakünalar bulunur. Osteondaki her hücre besin ve oksijeni merkezi kanaldan alır. Her bir osteon, diyafizin uzun eksenine genellikle paralel uzanan, bazen çatallı bir silindir şeklindedir. Her biri ilik boşluğu ve

periosteum ile iletişim kuran merkezi kanal etrafında 5-20 eşmerkezli lamel içerir. Kanallar ayrıca, eğer varsa eş merkezli lamellere sahip az sayıdaki transvers delikli kanallar (Volkman kanalları) vasıtasıyla birbirleriyle iletişim kurarlar. Bozulmamış osteonlar arasında dağılmış çok sayıda düzensiz şekilli paralel lamel gruplarına interstisyel lamel adı verilir. Bu yapılar, kemik büyümesi ve yeniden yapılanması sırasında osteoklastlar tarafından kısmen yok edilen osteonlardan kalan lamellerdir. Kompakt kemik ayrıca, periosteumun hemen altında dış çevresel lamelleri ve ilik boşluğu etrafında iç çevresel lamelleri içerir. Bu dış ve iç bölgelerdeki kompakt kemiğin tabakaları, vaskülarize osteon içeren orta bölgeyi korur ve güçlendirir (Young ve ark., 2014; Mescher, 2016).



Şekil 1. Kemiğin mikroskopik yapısı (Lowe ve Anderson, 2015'dan uyarlanmıştır)

2.1.6. Osteogenezis (Kemik Gelişimi)

Kemik gelişimi veya osteogenez iki yolla meydana gelir:

- Osteoblastların doğrudan mezenşimden ayrıldığı ve osteoid salgıladığı *intramembranöz kemikleşme*.
- Hyalin kıkırdağının önceden var olan bir matriksinin rezorpsiyona uğradığı ve daha sonra osteoid üretimi başlatan osteoblastlar tarafından istila edildiği *endokondral kemikleşme*.

Her iki yolda da ilk önce örgü kemik üretilir ve daha sonra güçlü lameller kemik ile yer değiştirir. Tüm kemiklerin büyümesi sırasında, örgü kemik bölgeleri, kemik rezorpsiyonu alanları ve lameller kemik alanları birbirine bitişik olarak bulunmaktadır (Mescher, 2016).

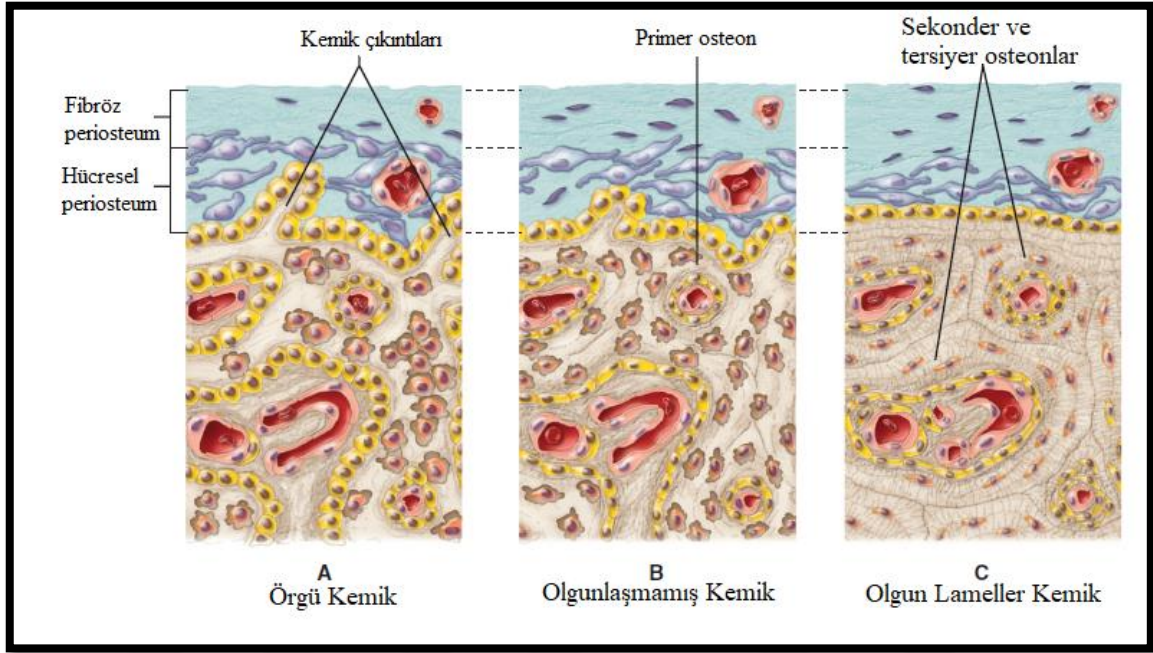
Intramembranöz Kemikleşme

Intramembranöz kemikleşme, embriyonik mezenşimal dokunun yoğunlaşmış membranları içinde gerçekleşir (Şekil 2). Kafatası ve çene kemiklerinin yanı sıra skapula ve klavikula da, embriyonik olarak intramembranöz kemikleşme ile oluşmaktadır (Mescher, 2016).

İlk olarak mezenşim hücreleri kemikleşmenin başlayacağı alanlara göç ederek yoğunlaşırlar. Bir başka deyişle mezenkimal yoğunlaşma gerçekleşir ve bölgede kanlanma artar. Mezenkimal hücrelerin bir kısmı mezenkimal yoğunlaşmanın olduğu yerde kolajen demetleri oluşturur. Böylece membran ortaya çıkar. Mezenkimal hücrelerin bir kısmı osteoblastlara dönüşür. Oluşan osteoblastlar kolajen liflerinin içinde gömülü kalacağı jelatinimsi bir matriks salgırlar. Oluşan kolajen lif ve jelatinimsi matriks kütesine osteoid denir. Osteoblastların kontrolünde osteoid içerisinde kalsiyum tuzları birikmeye başlar. Bu olay tamamlandığında kemiğin bir lameli oluşmuş demektir. Oluşan bu tabakanın üzerine yenisini oluşturmak için osteoblastlar yeniden osteoid tabakası meydana getiriler. Oluşan tabakalar arasında sıkışan osteoblastlar osteositlere dönüşürler. Lamellerin birbiri üzerine oluşmaya devam etmesiyle kemiğin trabeküler yapısı ortaya çıkar. İlk oluşan örgü kemikte lameller düzenli şekilde sıralanmazlar (Vasudeva ve Mishra, 2014).

Matriks sekresyonu ve kalsifikasyonun devam etmesiyle kemikleşme alanları büyür ve komşu kemikleşme alanları ile birleşerek genişler. Örgü kemik matriksi,

kemik iliği ve daha büyük kan damarları içeren bir süngerimsi kemik bölgesini çevreleyen kompakt kemikle yer değiştirdiğinde, anatomik kemik ortaya çıkmaya başlar. Kemikleşmeyen mezenkimal alanlardan periosteum ve endosteum gelişir (Mescher, 2016).



Şekil 2. İntramembranöz kemikleşme (Nanci, 2012'den uyarlanmıştır)

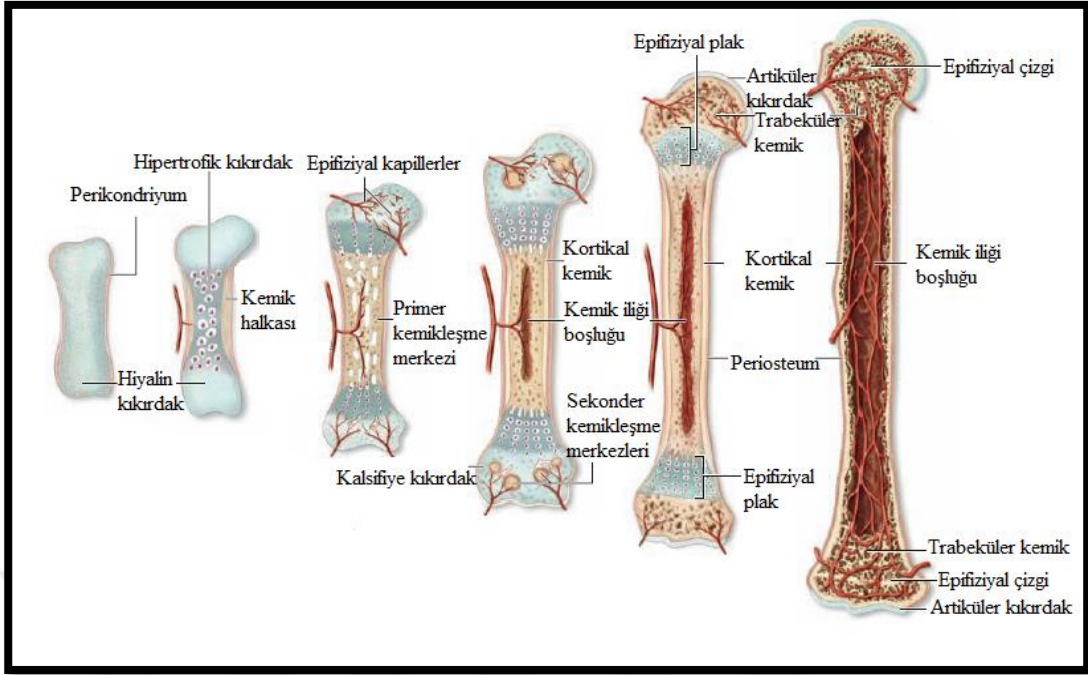
Endokondral Kemikleşme

Kemik yapımının olacağı yerde mezenkimal yoğunlaşma oluşur. Mezenkimal hücrelerin bir kısmı kondroblastlara dönüşerek hiyalin kıkırdağı oluşturur. Oluşan kıkırdağın yüzeyindeki mezenkimal hücreler perikondriyum oluşturur. Oluşan bu vaskülarize membran osteoprogenitör hücreleri içerir. Kıkırdak hücreleri ilk oluştuğlarında küçük ve düzensizdirler. Kemik yapımı başladığında hücreler büyümeye başlar. Kemik halkasından salgılanan osteokalsin ve alkalin fosfataz etkisiyle büyümüş kıkırdak hücreleri arasındaki hücreler arası madde kalsifiye olmaya başlar. Böylece besinsiz kalan hücreler apoptoza uğrarlar ve primer areola adı verilen boşlukları oluştururlar. Kemik oluşumu tamamlandıktan sonra periosteuma dönüşecek olan perikondriyumdaki bazı kan damarları osteoprogenitör hücrelerle birlikte kıkırdak matrisine girerler. Oluşturdukları yapıya periosteal tomurcuk adı verilir. Periosteal tomurcuk primer areolaların duvarını yıkarak daha geniş sekonder areolaları oluşturur.

Oluşan sekonder areolalarda osteoprogenitör hücreler osteoblastlara dönüşerek organize olmaya devam ederler (Şekil 3). Bundan sonraki aşamalar intramembranöz kemikleşme ile aynıdır. Kıkırdağın kalsifiye matrisi sadece gelişmekte olan trabekül için bir destek görevi görür ve kendisi kemiğe dönüşmez (Vasudeva ve Mishra, 2014).

Endokondral kemikleşme, oluşacak kemiğin küçük bir versiyonu veya modeli olarak şekillendirilen hiyalin kıkırdakta gerçekleşir. Vücut kemiklerinin çoğunluğu endokondral kemikleşme ile oluşur. Bu süreçte kemikleşme ilk olarak, kıkırdak modelin etrafındaki perikondrium içinde farklılaşan osteoblastlar tarafından üretilen bir kemik halkası içinde gerçekleşir.

İlk olarak diyafizde başlayan bu süreç primer kemikleşme merkezini oluşturur. Primer kemikleşme merkezi embriyonal dönemin ilk trimestrinden itibaren oluşur. Sekonder kemikleşme merkezleri daha sonra kemiklerin epifiz bölgelerindeki kıkırdak modelden benzer şekilde gelişmektedir. Primer ve sekonder kemikleşme merkezleri genişleme ve yeniden şekillenme sırasında kemik iliği ve süngerimsi kemik trabekülleriyle yavaş yavaş doldurulan boşluklar üretirler. Kemik oluşumu tamamlandıktan sonra iki adet kıkırdak parçası kalır. İlki hayat boyunca kalıcı olan artiküler kıkırdak, ikincisi ise uzun kemiklerin uzamasından sorumlu olan epifizial kıkırdaktır (Young ve ark., 2014).



Şekil 3. Endokondral kemikleşme (Mescher, 2016'den uyarlanmıştır)

2.1.7. Kemığın Metabolik Rolü

Kalsiyum iyonları; birçok enzim aktivitesi, hücre iskeletinin devamlılığı, ekzositoz, membran geçirgenliği ve diğer hücresel fonksiyonların sağlanması için gereklidir. Erişkin iskeleti, hidroksiapatit kristallerinde vücudun toplam kalsiyumunun % 99'unu barındıran kalsiyum rezervuarı olarak hizmet eder. Kandaki ve dokulardaki kalsiyum konsantrasyonu (9-10 mg / dL), kan kalsiyum ve kemik kalsiyumu arasındaki sürekli değişim nedeniyle oldukça stabildir.

Kan kalsiyum düzeylerini yükseltmek için başlıca mekanizma, hidroksiapatit kristallerinin içeriğindeki iyonları interstisyel sıvıya geçirmektir. Kalsiyum iyonu mobilizasyonu kemik hücreleri arasındaki parakrin etkileşimler tarafından düzenlenir. Ayrıca polipeptit yapıdaki parathormon ve kalsitonin hormonu kalsiyum dengesini sağlamak için kemik hücrelerini hedef alırlar. Paratiroid bezlerinden üretilen parathormon osteositler ve osteoklastları uyararak kemik rezorpsiyonuna sebep olur ve düşük kan kalsiyum seviyelerini yükseltir. Osteoklastlar üzerindeki parathormon etkisi dolaylıdır. Parathormon, osteoklast oluşumunu ve aktivitesini uyararak RANKL ve diğer parakrin faktörleri salgılayarak yanıt veren osteoblastlar üzerinde direkt etkilidir. Tiroid bezinde üretilen kalsitonin, kemikte parathormonun etkilerine karşı yüksek kan

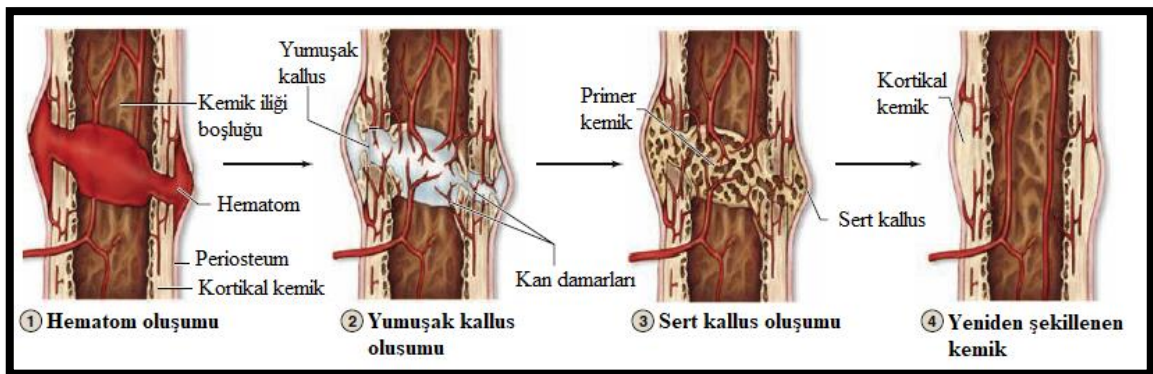
kalsiyum düzeylerini düşürür. Bu hormon, matriks emilimini ve kemik yıkım döngüsünü yavaşlatmak için osteoklastları doğrudan etkilemektedir (Mescher, 2016).

2.1.8. Kemik İyileşmesi

Kırıkta, kas, sinir, ligamentler gibi bütün kas - iskelet sistemine ait doku hasarları fibröz doku ile iyileşir. Herhangi bir fibrotik skar dokusu oluşmadan kendi kendine iyileşme özelliğinden dolayı kemik dokusu eşsizdir (Nather, 2005). Kırık sonrası kemik iyileşme süreci, diğer dokuların iyileşmesine benzer birçok özelliğe sahiptir, ancak aynı zamanda bağ dokusu matriksinin kalsifikasyonunu da içermektedir (Şekil 4). Kemik doku, onarımdan çok rejenerasyon ile iyileştiği için biyolojik olarak ayrıcalıklı bir dokudur. Kırılan kemik, herhangi bir müdahale olmaksızın kendini kendini yenileyebilir. Bu sürece indirekt iyileşme adı verilir. Cerrahi müdahale ile kırık iyileşmesi, kırık parçalar arada boşluk olmadan stabilize edildiği için direkt iyileşme ile gerçekleşir (Sheety ve Bertolami, 2004). Kırık iyileşmesi, kemik büyümesi ve yeniden şekillenme sürecinde rol alan mekanizmalar ile gerçekleşir (Mescher, 2016).

Kemik iyileşmesi 3 aşamada gerçekleşir:

- İnflamatuar Faz
- Reperatif Faz (Tamir Fazı)
- Remodelling Fazı (Kierszenbaum ve Tres, 2016).



Şekil 4. Kemik İyileşmesi (Mescher, 2016'den uyarlanmıştır)

İnflamatuvar Faz

Haversian ve Volkmann kanallarında bulunan kan damarlarının zarar görmesiyle kırık bölgesinde hematoma oluşur. Hematom oluşumu kırık iyileşmesinin gerçekleşmesi için çok önemlidir. Organizasyon hematomu, onarıcı hücrelerin göç edip işlevlerini yerine getirebildiği bir fibrin iskele görevi görür (Sheety ve Bertolami, 2004; Nather, 2005). Hematom oluşumunun ardından şişlik ve ağrı ile karakterize akut inflamatuvar süreç başlar. Makrofajlar, monositler, lenfositler, polimorfonükleer lökositler ve fibroblastlar kırık bölgesine göç ederler. Bunun sonucunda kırık parçaların kenarlarını kaplayan ve parçaları birleştiren granülasyon dokusu oluşur. Bu geçici granülasyon dokusunun gelişimi kırık oluştuktan sonra ilk haftada görülür. Oluşan granülasyon dokusunun stabilizasyonunu sağlamak için inflamatuvar hücreler ve trombositler tarafından salınan sitokinler, periosteum ve endosteum kaynaklı osteoprogenitör hücreler bölgeye gelirler (Sheety ve Bertolami, 2004).

Reperatif Faz

a. Yumuşak Kallus Oluşumu

Fagositik hücreler hasar gören kemik dokusunu ve ölü hücreleri uzaklaştırmaya başlar. Kapillerler granülasyon dokusunun içine girer ve periosteal ve endosteal osteoprogenitör hücreler osteoblastlara dönüşerek, fibroblastlarla birlikte iyileşme sürecini başlatır. Kalsifiye olmayan kıvrıktan ve fibröz dokudan oluşan yumuşak kallus, kırık kemiğin iki ucunu birleştirerek biyolojik bir atel görevi görür. Yaralanmadan yaklaşık 3-4 hafta sonra, periosteal ve endosteal kaynaklı osteoblastlar yumuşak kallusun örgü kemikle değiştirilmesini sağlar. Osteoblast penetrasyonu, kırık parçaların uçlarından başlar ve parçaların etrafında, örgü kemik yapısında, trabeküler görünümlü bir kemik halkası oluşturur (Sheety ve Bertolami, 2004; Mescher, 2016).

b. Sert Kallus Oluşumu

Kırık parçaların birleşmesiyle sert bir kemik kallusu oluşur. Osteoblastlar osteoid üretir. Osteoidin kalsifiye olmasıyla birlikte örgü kemik oluşumu tamamlanır (Mescher, 2016).

Remodeling Fazı

İyileşmenin bu aşaması yaralanmadan sonra 2-3 ay devam etmektedir. Kemik kallusunun fazla parçaları osteoklastlar tarafından uzaklaştırılır. Kırık parçaları arasında

ve etrafındaki örgü kemik, lameller kemik ile yer değiştirir (Kierszenbaum ve Tres, 2016). Yeni oluşan kemik dokunun yeniden şekillendirilmesi, çok hücreli temel ünite olarak adlandırılan yan yana dizilmiş osteoblast ve osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir. Çok hücreli temel ünitenin gelişimi ve farklılaşması lokal olarak salgılanmış büyüme faktörleri, sitokinler ve mekanik sinyallerle kontrol edilir. Çok hücreli temel ünitenin ön kenarındaki osteoklastlar, proteolitik sindirim yoluyla kemiği rezorbe ederken, aktif osteoblastlar, osteoidin katmanlarını salgılar ve boşluğu yavaşça yeniden doldururlar. Osteoid yaklaşık 6 µ kalınlığa ulaştığında mineralizasyon başlar. Osteoklastlar 2 hafta süren ömürlerine ulaşırlar ve fagositler tarafından uzaklaştırılırlar. Remodellingde rol alan osteoblastların çoğunluğu (% 65'e kadar) 3 ay içinde ölür ve kalanlar osteositler olarak mineralize matriks içine gömülür. Daha sonra ilk etapta oluşan örgü kemik, kemik üzerine gelen baskı ve gerilme kuvvetlerinin etkisiyle daha organize yapıdaki lameller kemik ile yer değiştirir (Sheety ve Bertolami, 2004).

2.1.9. Kemik Rejenerasyonunun Moleküler Mekanizması

Kemik iyileşmesinin ilk aşamasında akut inflamatuvar yanıt ilk 24 saatte tepe noktasına ulaşır ve 7 günde tamamlanır. Bu süreçte başlıca rol oynayan sitokinler TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11 ve IL-18'dir. Bu faktörlerin etkisi ile inflamatuvar hücreler yara bölgesine gelir ve anjiyogenez başlar. Makrofaj ve inflamatuvar hücrelerden salgılanan TNF- α kemotaktik faktördür ve mezenkimal kök hücrelerden osteojenik hücrelerin oluşumunu indükler. Trombositlerden transforme edici büyüme faktörü-b1 (TGF-b1) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF) salınır (Cho ve ark., 2002; Gerstenfeld ve ark., 2003; Rundle ve ark., 2006). Bu aşamada pıhtıdaki fibrin ağ ve fibroblastların salgıladığı kolajenden oluşan granülasyon dokusunun stabilizasyonu ve mineralizasyonu ile kemik dokusu oluşmaya başlar. Defekt bölgesindeki osteoprogenitör hücreler, kemik morfojenetik proteinleri (BMP) üretirler (Cho ve ark., 2002; Lieberman ve ark., 2002).

Kemik iyileşmesinde BMP'lerin önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (Wozney ve ark.,1988). BMP'ler kemik iyileşmesinde osteojenik differansiasyonda düzenleyici rol üstlenirler, pluripotent kök hücrelerinin osteoblastik dönüşümünde rol alırlar. Bu sayede diferansiye olmamış mezenkimal hücrelerin osteojenik hücrelere dönüşümünde, yeni oluşan kemiğin ekstraselüler matriksinin sentezlenmesinde ve

kalsifikasyonunda görev alırlar. Ayrıca BMP'ler, matür osteoblast ve kemik iliğinin osteoprogenitör hücreleri üzerinde kemotaktik özelliğe sahiptirler (Schilephake, 2002).

Mezenşimal hücrelerin osteoblastlara dönüşümündeki ana düzenleyici faktör ise Runx-2 transkripsiyon faktörüdür. Runx-2 osteoblast oluşumunu gen düzeyinde etkileyerek kemik oluşumunun erken döneminde osteoblast farklılaşmasını aktive ederken, geç dönemde inhibe ederek kemik oluşumunu dengede tutmaktadır (Zhao ve ark., 2005; Bruderer ve ark., 2014).

Reperatif fazda inflamatuvar mediyatörler görülmez. TGF- β 2 ve 3 ile BMP'lerin kontrolünde örgü kemik oluşumu görülür. Remodeling fazında osteoblastlar tarafından salınan IL-1, IL-6, ve IL-11'in yanı sıra TNF- α , IL-12, ve interferon- γ (IFN- γ)'nın da etkisiyle kemik yapım ve yıkım reaksiyonları sonucunda örgü kemik lameller kemiğe dönüşmektedir (Doll ve ark., 2005).

2.1.10. Diş Çekimi Sonrası Kemik İyileşmesi

Alveolar kemik iyileşmesi, kallus oluşumu aşamasının olmamasıyla klasik kemik iyileşmesi sürecinden ayrılır. Kafa kemikleri ve çene kemiklerinin iyileşmesinde intramembranöz kemikleşme görülür ve buna bağlı olarak kallus oluşumu yoktur. Kallus oluşumu genellikle kırık fragmanlarının hareketli olmasına bağlı olarak gelişir. Kemik parçalarının hareketli olması damarlanmanın zayıf olmasına ve lokal hipoksi gelişmesine sebep olur. Diş çekim sonrası çekim soketindeki kemik duvarları genellikle hareketli değildir. Çekim sırasında kırılan hareketli duvarlar sekestr olarak atılır (Khoury ve ark., 2007).

Çekim soketinin iyileşme süreci, soket içinde kemik oluşumuna sebep olan internal değişiklikler ve alveoler kretin genişliğinde ve yüksekliğinde kayıplara neden olan eksternal değişikliklerden oluşmaktadır (Schropp ve ark., 2003b). Çekim soketinin iyileşmesi sırasında oluşan olaylar 3 basamakta özetlenebilir:

- Kan pıhtısının oluşumu ve olgunlaşması,
- Pıhtının ortadan kalkması için fibroblastların infiltrasyonu
- Kemik doku oluşumunu sağlayan geçici matriksin oluşumu.

Çekim soketinin iyileşmesi özel bir kemik iyileşmesi türüdür. Dişin soketten çıkarılmasından hemen sonra kanama başlar ve kan çekim soketini doldurur. Pıhtılaşma kaskadının iç ve dış yolları aktive edilir. Kan pıhtısının oluşumu, periodontal ligament kalıntıları içinde kan damarlarının genişlemesi, ardından lökosit göçü ve fibrin

tabakasının oluşumu ile ilk 24-48 saat içinde başlar. Pıhtı, enflamatuar hücrelerin göç ettiği geçici bir iskele görevi görür. Pıhtı, çekimden sonraki 48-72 saat içinde granülasyon dokusu özellikle soket tabanından pıhtı içine infiltre olmaya başladığı için bozulmaya başlar. Dördüncü günde soketin etrafındaki epitel doku organize pıhtı yüzeyinin üzerine doğru büyür ve olgunlaşmamış bağ doku oluşumu görülür. Yedi gün sonra granülasyon dokusu tamamen infiltre olur ve pıhtı ile yer değiştirir (Darby ve ark., 2008). Birinci haftanın sonunda vasküler ağ oluşur ve iki hafta sonunda çekim soketinin marjinal kısmı damardan ve inflammatuar hücrelerden zengin genç bağ dokusu ile kaplanır (Irinakis, 2006). Osteoklastlar aktif krestal rezorpsiyonu başlatmak için alveoler kret tepesinde birikirler. Anjiyogenez periodontal ligamentlerin kalıntılarında ilerler. İkinci haftada pıhtı yeni kan damarları oluşumuyla olgunlaşmaya devam eder. Osteoidin trabekülleri alveol tabanından pıhtıya yavaşça uzanır ve alveolar soketin kortikal kenarının osteoklastik rezorpsiyonu daha belirgindir. Üçüncü haftada, çekim soketi, granülasyon dokusu ile tamamen dolar. Yara yüzeyi minimal olarak veya skar oluşumu olmadan tamamen reepitelize edilir. Çekimden 3-4 hafta sonra osteoid soket tabanından koronale doğru mineralize olmaya başlar. Depozisyon ve rezorpsiyon ile aktif kemik yeniden şekillenme süreci birkaç hafta daha devam eder. Kemğin yeniden şekillenme sürecinin devam etmesi nedeniyle, çekim bölgesi işlemiden 4-6 ay sonra radyografilerde fark edilemeyecek duruma gelir (Sheety ve Bertolami, 2004).

Çekim sonrası ilk sekiz haftada alveoler kret tepesinde lingual ve bukkal duvarlarda rezorpsiyonla sonuçlanan osteoklastik aktivite diş çekimi sonrası gerçekleşen eksternal değişikliklere sebep olur.

2.2. Diş Çekimi Sonrası Alveoler Kemikte Görülen Değişiklikler

Diş çekiminden hemen sonra çekilen dişin mevcut durumuna veya çekim tekniğine bağlı olarak diş çekim soketinde *kemik defektleri* meydana gelebilmektedir (Block, 2015). Uzun dönemde ise çekim yapılan bölgedeki alveoler kemikte fonksiyon kaybına bağlı olarak, çekim sebebine ve çekim bölgesine göre değişen miktarlarda *kemik rezorpsiyonu* görüldüğü bilinmektedir (Schropp ve ark., 2003a; Araujo ve ark., 2005).

2.2.1. Kemik Defektleri

Çekimi planlanan dişte periodontal hastalık derecesi, kırık veya derin çürük varlığı, eşlik eden periradiküler patoloji olup olmadığına bağlı olarak diş çekimi sonrası kemik defektleri oluşabilmektedir. İmplant yerleştirilmesi ve protetik işlemler açısından zorluk oluşturan bu durumlar;

- Bukkal kemiğin tamamının veya bir kısmının kaybı
- Palatinal veya lingualde kemik kaybı
- Anatomik oluşumlara yakınlık sebebiyle socketin altında yeterli kemik mesafesinin olmaması
- Çekim socketi duvarlarının çok ince olması olarak özetlenebilir (Block, 2015).

Diş çekimi travmatik bir işlem olmasına rağmen uygun aletlerle minimal kuvvet uygulanarak gerçekleştirilirse kemik defektlerinin oluşumu engellenebilmektedir. Çekim sonrası oluşan kemik defektlerinin ileride protetik zorluklara yol açmaması için ise uygun socket koruma teknikleri kullanılması önerilmektedir (Darby ve ark., 2008).

2.2.2. Kemik Rezorpsiyonu

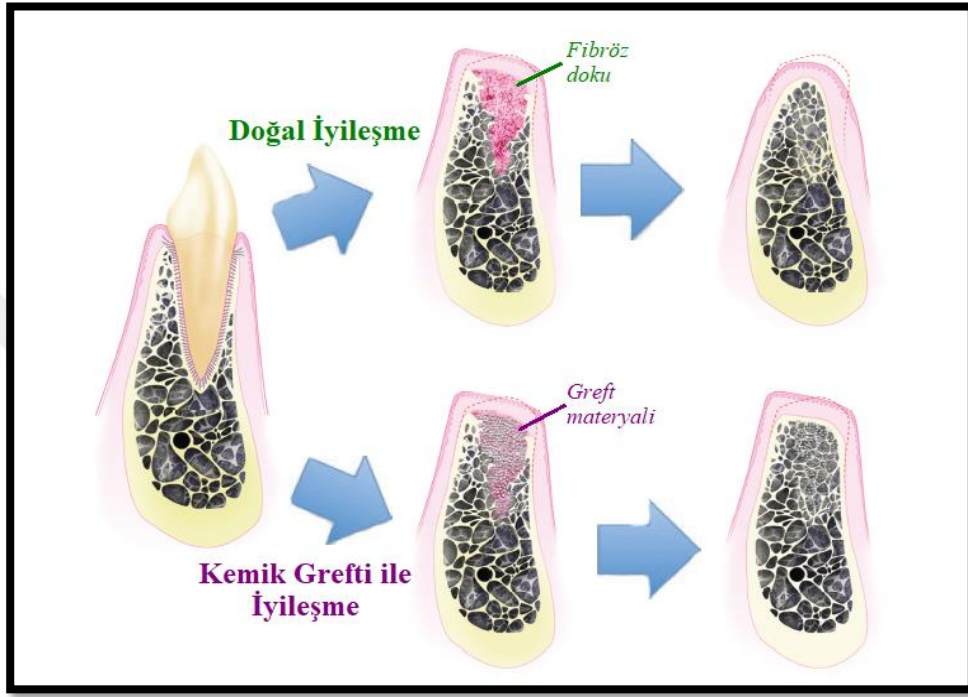
Alveoler kemik, maksilla ve mandibulanın dişleri destekleyen ve socketlerini oluşturan kısımdır. Alveoler kemiğin morfolojisini dişlerin boyutları, şekilleri, yerleşimleri ve fonksiyonları belirlemektedir. Alveoler kemik yapısal olarak üç bölümde incelenir:

- Kortikal kemik: Haversian kemik ve kompakt lamellerden oluşan dış katmandır.
- Demetsi (Bundle, Kribriiform) Kemik: Soket duvarının içini kaplayan ince kompakt kemiktir. Radyograftaki görüntüsüne lamina dura denir. Histolojik olarak sharpey lifleri de denilen kolajen lif demetleri tarafından delindikleri için kribriiform yapıda görülür.
- Kansellöz Kemik: İki kompakt tabaka arasında uzanan trabeküllerin bulunduğu kısımdır. İnterdental septum kompakt sınırla çevrelenmiş kansellöz kemikten oluşur (Chiego, 2014).

Travma, enfeksiyon veya periodontal hastalık gibi sebeplerle diş kaybı yaşandığında periodontal ligamentin kemiğe ilettiği uyarıların ortadan kalkması sonucunda ilgili bölgede fizyolojik kemik rezorpsiyonu görülmekte, kret yüksekliği ve genişliği önemli ölçüde azalmaktadır (Zhang ve ark., 2018) (Şekil 5). Diş çekimi sonrası kemik rezorpsiyonu iki aşamada meydana gelmektedir. İlk aşamada, demetsi (bundle) kemik hızlı bir şekilde rezorbe olur ve yerine örgü kemik yapılır. Bu aşama özellikle socketin bukkal kısmındaki kemik yüksekliğinde büyük bir azalmaya neden olur. Çünkü bukkal taraftaki kemik neredeyse sadece demetsi kemikten meydana gelir (Araujo ve Lindhe, 2005). Ayrıca bukkal korteks lingual kortekse göre daha ince olduğu için daha fazla rezorpsiyona uğramaktadır (Araujo ve Lindhe, 2009b; Huynh-Ba ve ark., 2010). Bu konuda yapılan hayvan çalışmaları periodontal ligament hücrelerinin osteojenik potansiyelini ortaya koymuştur (Cho ve ark., 1992; Ramakrishnan ve ark., 1995). Aynı zamanda yeni kemik oluşumu için demetsi kemiğin ve içerdiği hücrelerin de önemli bir rolü vardır (Hsieh ve ark., 1994; Devlin ve Sloan, 2002).

İkinci aşamada, alveoler kemiğin dış yüzeyi, genel olarak horizontal ve vertikal yönde rezorbe olur. Bu yeniden yapılanma sürecinin nedeni hala iyi anlaşılamamıştır. Kullanmama atrofisi, azalmış kan akımı ve lokalize inflamasyonun kemik rezorpsiyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, kemik yeniden şekillenmesinin yapısal, fonksiyonel ve fizyolojik faktörleri içeren karmaşık bir süreç olduğu ve diş çekiminden kaynaklanan cerrahi travmanın bu durumu hızlandırdığı göz önünde bulundurulmalıdır (Garetto ve ark., 1995). Alveolar kretin rezorpsiyon oranı diş çekimini takiben ilk altı ayda daha hızlıdır (Pietrokovski ve Massler, 1967; Johnson, 1969) ve tüm yaşam boyunca yılda ortalama% 0,5-1 oranında devam etmektedir (Carlsson ve Persson, 1967; Ashman, 2000a). Diş çekimi sonrası gelişen fizyolojik süreçte, kemik genişliğinin 2.6-4.6 mm azaldığı ve kemik yüksekliğinin 0,4-3,9 mm azaldığı gösterilmiştir (Ten Heggeler ve ark., 2011). İyileşmiş bir socketin yüksekliği asla diş çekimi öncesi koronal kemik seviyesine ulaşamaz ve molar bölgede premolar alana kıyasla yatay rezorpsiyon daha fazla görülür (Schropp ve ark., 2003a; Hammerle ve ark., 2012). Schropp ve ark. (2003b), alveoler kretteki sert ve yumuşak doku değişikliklerinin tahmini üçte ikisinin ilk 3 ayda görüldüğünü rapor etmiştir. Yazarlar kret genişliğinin % 50'sinin 12 aylık bir dönemde kaybedildiğini, bunun üçte ikisinin ise ilk 12 haftada meydana geldiğini bildirmiştir. Başka bir çalışmada, ilk altı ayda dikey

kemik kaybından (% 11-22) daha büyük miktarda yatay kemik kaybı (% 29-63) görüldüğü bildirilmiştir (Tan ve ark., 2012). İlk 2-3 yıl içinde yükseklik ve genişlikte % 40-60 alveolar kemik rezorpsiyonu olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Ashman, 2000a; Ashman, 2000b).



Şekil 5. Diş çekimi sonrası alveolar kemikte meydana gelen kemik rezorpsiyonu (Pagni ve ark., 2012'dan uyarlanmıştır)

2.3. Soket Koruma Teknikleri

Diş çekimi sonrası meydana gelen alveolar kemik kaybı tüm protetik işlemler açısından problem oluşturmaktadır. Bu nedenle alveolar kret veya soket koruma denilen kemik augmentasyon yöntemleri ortaya çıkmıştır (Wang ve Lang, 2012; Pagni ve ark., 2012). Soket koruma, çekim sırasında veya çekimi takiben oluşan eksternal kret rezorpsiyonunu minimize etmek ve soketteki kemik formasyonunu maksimuma çıkarmak için yapılan işlemlerin tümüne verilen isimdir (Darby ve ark., 2008). Soket koruma tekniklerinin alveolar kemik rezorpsiyonu sürecini yavaşlattığı, alveolar kemik yüksekliğinde ve genişliğinde meydana gelen değişiklikleri azalttığı doğrulanmıştır (Darby ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2018). Bu tekniklerin başarılı olabilmesi için diş çekim travmasını azaltmak ve flep kaldırmadan diş çekimi yapmak çok önemlidir (Fickl ve

ark., 2008b). Periosteumun devamlılığını korumak periosteal hücrelerin yeniden kemik oluşturma özelliğini korur (Melcher, 1976; Araujo ve Lindhe, 2005). Diş çekimi sırasında flep kaldırmanın özellikle kısa dönemde gerçekleşen alveoler kemik kayıplarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Caneva ve ark., 2010a; Tan ve ark., 2012).

Soket koruma işleminin yararları şu şekilde özetlenebilir:

- Dental implant yerleştirilmesini ve yerleştirilen implantın stabilitesini kolaylaştırmak,
- Alveolar kemik kaybını azaltmak,
- Ek kemik greftleme prosedürü ihtiyacını azaltmak,
- Yapılacak protezin estetik sonuçlarını iyileştirmek,
- Daha erken implantasyon ve restorasyona izin vererek kemiği daha hızlı yenilemek (Pagni ve ark., 2012).

Soket Koruma İşleminin Endikasyonları:

- Bukkal kemiğin 1,5-2 mm'den ince olduğu alanlar, diş çekimi öncesi veya sırasında zarar görmüş, bir veya daha fazla soket duvarı kaybı olan alanlar,
- Anatomik yapılara zarar verme riski olan kemik miktarının çok önemli olduğu alanlar,
- Yüksek dudak hattı veya ince diş eti yapısına sahip hastalar gibi diş eti çekilmesine daha yatkın olan yüksek estetik beklentisi olan hastalar,
- Çok fazla dişin çekileceği, ilerdeki restorasyonlar için alveoler kret korumasının önemli olduğu hastalardır (Darby ve ark., 2008; Darby ve ark., 2009).

Soket Koruma İşleminin Kontrendikasyonları:

- Akut enfeksiyon varlığı,
- Soket iyileşmesinin düzgün alveoler kret morfolojisiyle sonuçlanabileceği durumlar,
- Kemik hacmi elde etmenin önemli olmadığı durumlar
- Sistemik kontrendikasyonlardır (Darby ve ark., 2008; Darby ve ark., 2009).

Literatürde diş çekimi sonrası alveoler kemik kaybını azaltmak için çok sayıda soket koruma tekniği uygulanmıştır. Soket koruma teknikleri kullanılan materyallere göre 5 gruba ayrılmaktadır (Pagni ve ark., 2012; Çakır ve Karaca, 2015).

- Sadece Membran Kullanılarak Yapılan Soket Koruma Teknikleri

- Kemik Greftleri ve Kemik Yerine Geçen Biyomateryaller Kullanılarak Yapılan Soket Koruma Teknikleri
- Diğer Materyallerin Kullanımı
- İmmedyat İmplant Yerleştirilmesi
- Doku Mühendisliği Uygulamaları

2.3.1. Sadece Membran Kullanılarak Yapılan Soket Koruma Teknikleri

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniğinde rejenerasyon kapasitesi yüksek hücrelerin defekt alanına yönlendirilmesi amacıyla membranlar kullanılır. Membranlarla defekt alanını ayrı bir bölmeye ayırmaya fikri ilk defa Melcher tarafından periodontal doku iyileşmesini arttırmak için kullanılmıştır (Melcher, 1976). Ancak bu tekniğin soket koruma işlemleri için etkili olup olmadığı halen kesinlik kazanmamıştır. Bu amaçla rezorbe olabilen kolajen membranlarla ve rezorbe olmayan titanyum membranlar sıklıkla kullanılmaktadır. Rezorbe olabilen membranlarla örtülmüş olan kretlerde daha az vertikal kemik kaybı görülmektedir (Irinakis, 2006; Darby ve ark., 2008).

Membran kullanımının bazı dezavantajları bulunmaktadır:

- Membranın yumuşak doku ile tamamen kapatılması zordur, membran oral kaviteye açılabilir ve enfeksiyon gelişme ihtimali artar.
- Membran greft materyalleri ile desteklenmezse soket içine çökebilmektedir (Serino ve ark., 2003).

Bu teknikte membranların ekspoz olmaması çok önemlidir. Rezorbe olan membranlarda ekspoz olma riski daha düşük olduğu için rezorbe olmayan membranlara göre daha tercih edilebilir olduğu belirtilmiştir (Lekovic ve ark., 1998).

2.3.2. Kemik Greftleri ve Kemik Yerine Geçen Biyomateryaller Kullanılarak Yapılan Soket Koruma Teknikleri

Alveoler kemik rezorpsiyonunun dış çekiminin sık görülen bir komplikasyonu olduğu ve çoğu durumda uygulanan çeşitli kemik greftleme materyallerinin bu komplikasyonu önlediği veya azalttığı belirtilmektedir (Wang ve ark., 2004). Bu nedenle alveoler kemik rezorpsiyonunu azaltmak amacıyla çekim soketlerine; demineralize kuru dondurulmuş kemik allogreftleri, deproteinize sığır kemiği mineralleri, otojen kemik greftleri, biyoaktif cam ve kalsiyum sülfat gibi çeşitli greft

materyalleri uygulanmıştır (Becker ve ark., 1994; Artzi ve ark., 2000; Wang ve ark., 2004; Araujo ve ark., 2005; Darby ve ark., 2008; Darby ve ark., 2009).

Literatürde, kemik greft materyallerinin tek başına veya bir membranla birlikte uygulandığı çalışmalar mevcuttur (Artzi ve ark., 2000; Fowler ve ark., 2000; Carmagnola ve ark., 2003; Iasella ve ark., 2003; Norton ve ark., 2003; Froum ve ark., 2004; Darby ve ark., 2008).

Literatürde, sadece bukkal kemiğin augmentasyonunu içeren teknikler de mevcuttur. Simon ve ark. (2000) augmentasyon işlemi için rezorbe olabilen membran ile birlikte kaplanmış demineralize kuru dondurulmuş kemik allogrefti kullanmış, alveoler kret hacminin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında arttığını göstermiştir. Ancak bu prosedürün invaziv olması ve teknik hassasiyeti başlıca dezavantajlarıdır. Fickl ve ark. (2009)'nın ksenogreft ve membran kullanarak bukkal kemik augmentasyonu yaptıkları bir çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmada, işlemin bukkal dokularda yarattığı ek travmaya bağlı olarak bukkal augmentasyon işleminin alveoler kretteki boyut değişikliklerini engelleyemediği gösterilmiştir.

Kemik grefti uygulamasına ek olarak; yumuşak doku büzülmesini en aza indirmek, implant restorasyonunun estetik sonuçlarını optimize etmek ve grefti bakteriyel enfeksiyonlardan ve ikincil greft başarısızlığından koruyabilen bir primer kapama elde etmek için serbest yumuşak doku grefti uygulaması önerilmiştir (Thalmair ve ark., 2010).

2.3.3. Diğer Materyallerin Kullanımı

Soket koruma işlemi için kemik greftleri haricinde farklı dolgu maddelerinin kullanımı da mümkündür (Pagni ve ark., 2012; Çakır ve Karaca, 2015). Literatürde, bu amaçla polilaktik- poliglukolik asit tamponu, trombosit zengin plazma (PRP) ve trombosit zengin fibrinin (PRF) kullanıldığı ve başarılı sonuçlar elde edildiği çalışmalar mevcuttur (Serino ve ark., 2008; Bölükbaşı ve ark., 2008; Suttapreyasri ve ark., 2013).

2.3.4. İmmediyat İmplant Yerleştirilmesi

İmmediyat implant yerleştirilmesi başarılı bir tedavi şeklidir; fakat implantların yerleştirildikleri sokette alveoler kemik rezorpsiyonunu önleme etkisi yoktur (Darby ve ark., 2008). İmmediyat implant uygulaması yapıldığında implant ve bukkal kemik

arasında kalan boşluğu doldurmak için daha büyük çapta implant kullanılması veya implantın bukkale doğru yerleştirilmesi önerilmemektedir. Bu uygulamalar bukkal kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır. İmplant ve bukkal kemik arasında kalan boşluk kemik greft materyalleri ile doldurulabilir (Araujo ve ark., 2006). Bir araştırmada, 0,8 mm derine ve linguale yakın yerleştirilen immediyat implantlarda dehisens gelişme ihtimalinin daha düşük olduğu bulunmuştur (Caneva ve ark., 2010b).

2.3.5. Doku Mühendisliği Uygulamaları

Rutin olarak kullanılan biyomateryallerin dezavantajlarının üstesinden gelmek ve alveoler krette öngörülebilir sonuçlar elde etmek için doku mühendisliği uygulamaları geliştirilmiştir. Bölgeye taşıyıcılar yardımıyla büyüme faktörü eklenmesi, gen terapisi yöntemiyle belli bir büyüme faktörünün salgılanmasının artırılması veya bu faktörlerden etkilenmesi beklenen hücrelerin duyarlılığının artırılması doku mühendisliği uygulamaları ile sağlanabilir (Pagni ve ark., 2012). Literatürde bu amaçla BMP ve PDGF ile yapılan ve başarılı sonuçlar elde edilen çalışmalar mevcuttur (Fiorellini ve ark., 2005; Nevins ve ark., 2009).

2.4. Kemik Greftleri ve Kemik Yerine Geçebilen Biyomateryaller

Elde edildikleri kaynağa göre kemik greftleri ve kemik yerine geçebilen biyomateryaller 4 gruba ayrılmaktadır:

- Otojen Greftler
- Allogreftler (Homogreftler)
- Ksenogreftler (Heterogreftler)
- Alloplastik greftler (Sentetik greftler) (Elsalanty ve Genecov, 2009).

Diş kayıpları, travma, ilerlemiş periodontal hastalıklar, konjenital bozukluklar, kist ya da tümör gibi patolojik lezyonlar nedeniyle çeneler bölgesinde oluşan kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu amacıyla çeşitli greft materyalleri kullanılmaktadır (Kim SG ve ark., 1999).

İdeal greft materyalinin sahip olması gereken osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon gibi bazı özellikler vardır.

Osteogenezis: Bir kemik greftinin osteogenezis özelliğine sahip olabilmesi için, canlı mezenkimal kök hücreler, osteoblastlar ve osteositler içermesi gerekir (Khan

ve ark., 2005). Osteojenik kemik greftleri yeni kemik oluşturmak için gerekli tüm hücrel elemanlara, büyüme faktörlerine ve iskeleye sahiptir (Fillingham ve Jacobs, 2016).

Osteoindüksiyon: Graft materyalinin, alıcı saha ve çevre dokulardaki osteoblastların oluşumunu indüklemeye kabiliyetidir. Osteoindüksiyon kavramı ilk olarak BMP'nin keşfinde Urist tarafından tanımlanmıştır (Urist, 1965). Osteoindüksiyon, konakçı mezenkimal kök hücrelerin kondroblast ve osteoblastlara farklılaşması olarak tanımlanmıştır. Kapsamlı araştırmalar, BMP (özellikle BMP-2, -4, -6, -7, -9 ve -14), PDGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) yeni kemik oluşumunun osteoindüktif sürecindeki ortak büyüme faktörleri olarak tanımlamıştır (Khan ve ark., 2005; Roberts ve Rosenbaum, 2012).

Osteokondüksiyon: Alıcı kemikteki bulunan mezenkimal hücreler, osteoblastlar ve osteoklastlar gibi kemik yapımında görev alan hücrelerin grefte ilerleyebilmesi için greftin çatı görevi üstlenerek yüzeyinde yeni kemik oluşumunu destekleyebilmesidir (Singh ve Singh, 2013). Greftin vaskülerize olabilmesi için greftin osteokondüktif bir iskele gibi davranması gerekmektedir (Khan ve ark., 2005). Tüm kemik greftlerinin bir dereceye kadar osteokondüktif özelliği vardır. Kalsiyum sülfat ve kalsiyum fosfat gibi alloplastik kemik greft materyalleri sadece osteokondüktif iskele olarak davranır (Roberts ve Rosenbaum, 2012).

Kemik formasyonundan doğrudan sorumlu olmamakla birlikte, ek bir özellik olan osteointegrasyon çevreleyen kemiğe arada fibröz doku kalmayacak şekilde kimyasal olarak bağlanma kabiliyetidir (Precheur, 2007).

2.4.1. Otojen Greftler

Otojen kemik greftleri aynı kişide bir bölgeden diğer bölgeye transfer edilen kemik greftleridir. İdeal kemik greftinin sahip olması gereken bütün özelliklere sahip olduğu için bütün kemik greft materyalleri arasında altın standart olarak kabul edilir. Alıcı ve verici bölge aynı kişide olduğu için alerjik reaksiyon ve bulaş riski yoktur. Bir diğer avantajı ise işlemin düşük maliyetli olmasıdır. (Precheur, 2007).

Otojen greftler kortikal, kansellöz veya her ikisinin karışımı şeklinde olabilir. Kansellöz greftlerin süngerimsi yapıları nedeniyle daha erken revaskülarize olma özelliği vardır. Bu revaskülarizasyon greftleme işlemi sonrası yaklaşık beşinci günde başlar (Wilk, 2004). Revaskülarizasyondan önce, greftte hücrel sağkalım plazmatik

difüzyon yoluyla metabolik atık ürünlerinin eliminasyonu ve beslenmenin sağlanmasına bağlıdır. Lakünalarındaki osteositlerin 0,3 mm'lik perfüzyon derinliğinde hayatta kaldıkları gösterilmiştir (Heslop ve ark., 1960). Kortikal greftler osteoblastik kemik oluşumu öncesi osteoklastik aktiviteyle önemli ölçüde rezorbe olurlar. Bu nedenle greftlenen bölgede geçici nekrotik kemik bölgeleri oluşabilir (Enneking ve ark., 1975).

Kortikal ve kansellöz kemiğin farklı biyolojisinin bir sonucu olarak bu iki greft tipinin farklı özellikleri vardır. Greftleme sonrası ilk aşamada kortikal greft sağlamdır fakat zamanla sağlamlığı azalır. Kemiğin yeniden düzenlenmesi fizyolojik kuvvetler altında gerçekleşmezse, rezorpsiyon sonucu greftte boyut kaybı görülebilir. Fizyolojik yüklemenin osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi düzenlediği, kemik kütlelerinin korunması ve artırılması için kritik öneme sahip olduğu in vivo ve hücresele yüzeyde gösterilmiştir (Duncan ve Turner, 1995; Oxlund ve ark., 1998). Kortikal greftlerin transplantasyondan 6 hafta ila 6 ay sonra normal kemiğe göre % 40-% 50 oranında daha zayıf olduğu gösterilmiştir (Wilk, 2004). Kansellöz greftler yapıları nedeniyle başlangıçta kortikal kemik greftlerine göre daha dayanıksızdır. Ancak süreç içerisinde sürekli olarak dayanıklılık kazanırlar. Greftin boyutu ve dayanıklılığının korunması için fizyolojik kuvvet stimülasyonu gereklidir (Precheur, 2007).

Otojen kemik greftleri ağız içi ve ağız dışı bölgelerden elde edilebilir. Donör alan seçiminde kemiğin tipi, rekonstrükte edilecek alanın genişliği, hastanın uyumu, elde edilebilecek kemik miktarı gibi birçok faktör etkilidir (Chiapasco ve ark., 1999; Saruhan ve Ertaş, 2012). Greft uygulanacak alanın küçük olduğu durumlarda tercih edilen ağız içi otojen greftlerin ağız dışı alanlardan alınan greftlere kıyasla komplikasyon oranı daha düşüktür (Misch, 1997). Otojen kemik grefti elde edilen başlıca ağız içi kaynaklar simfiz, ramus, tüber bölgesi; ağız dışı kaynaklar ise iliak krest, tibia, kosta ve kalvaryumdur (Altan ve Damlar, 2016).

Tüm avantajlarına rağmen otojen kemik greftlerinin elde edilebilmeleri için ikinci bir cerrahi işleme gerek duyulması, verici saha morbiditesi, yeterli miktar ve boyutta kemik elde etme zorluğu gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu dezavantajların üstesinden gelmek için çok sayıda greft materyali geliştirilmiştir (Precheur, 2007).

2.4.2. Allogreftler (Homogreftler)

Aynı türün farklı bireylerinden elde edilen kemik greftleridir. Kadavralardan toplanan kemik grefti kemik bankalarında işlenerek insan vücudunda kullanılabilir hale

getirilir. Allogreftlerin kemik kalite ve yapısının alıcının kemiğiyle benzer özelliklerde olması önemli bir avantajdır. Fakat hücrel immün yanıt oluşturabilme ve hastalık taşınması gibi dezavantajları bulunmaktadır (Precheur, 2007).

Kemik allogreft türleri:

- Taze veya taze dondurulmuş kemik
- Dondurularak kurutulmuş kemik allogrefti (FDBA)
- Demineralize dondurularak kurutulmuş kemik allogrefti (DFDBA) (Precheur, 2007; Kumar ve ark., 2013).

Bazı araştırmacılar demineralizasyon işleminin osteoindüktif proteinleri açığa çıkararak osteoindüktif özelliği arttırdığını öne sürmektedir (Bolander ve Balian, 1986; Urist ve ark., 1987; Hopp ve ark., 1989). Fakat allogreftlerin osteoindüktif özelliği antijenite ve patojenite riskinin azaltılması amacıyla sıkı sterilizasyon işlemlerinden geçirilmesi sebebiyle çok azdır (Wozney, 1993). Bununla birlikte allogreftlerin osteokondüksiyon özelliği çok fazladır.

2.4.3. Ksenogreftler (Heterogreftler)

Ksenogreftler insan dışında farklı bir türden elde edilen kemik greftleridir. Genellikle hayvan kaynaklıdır. Otojen greftlerin ve allograftların dezavantajları ksenogreftlerin kullanımını gündeme getirmiştir. (Porcheur, 2007) Bu greftler çoğunlukla sığırdan, daha az oranda domuzdan ve attan elde edilmektedir. Dondurulmuş kurutulmuş formda ya da demineralize ve deproteinize halde bulunurlar. Ksenogreftlerin kolay uygulanabilirliği, yeterli mekanik özelliklere sahip olması ve düşük maliyetli olması gibi avantajlarının yanında hastalık taşıma riski ve şüpheli başarı oranına sahip olması gibi dezavantajları bulunmaktadır (Campana ve ark., 2014).

2.4.4. Alloplastik Greftler (Sentetik Greftler)

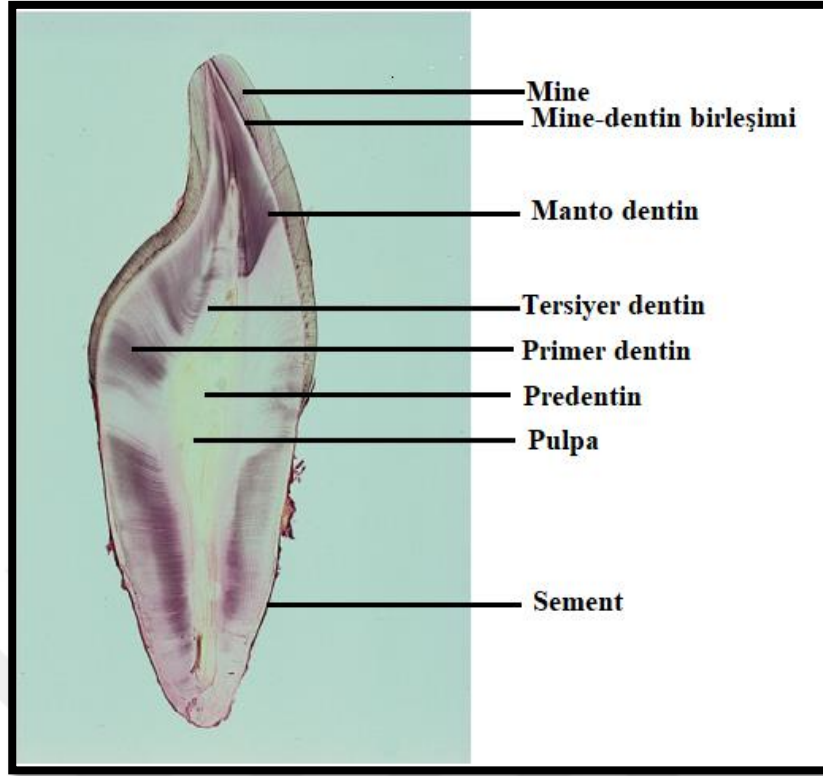
Alloplastik greftler veya sentetik greftler, yapay veya üretilmiş malzemelerdir. Elde edildiği kaynak ve kimyasal bileşenlerine göre alt gruplara ayrılabilir. Alloplastik greftler genellikle biyolojik olarak uyumlu olan ve kemiğe benzer mekanik özelliklere sahip maddelerden yapılır. Alloplastik greft materyalleri arasında hidroksiapatit, kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, biyocam, kolajen ve polimerler bulunur (Porcheur, 2007).

Alloplastik greft materyallerinin avantajları arasında hücrel immün yanıt oluşturmama, hastalık taşıma riskinin olmaması ve istenen miktarda kemik grefti elde edilebilme kolaylığı sayılabilir. Alloplastik greft materyalleri çeşitli partikül büyüklüğü ve por genişliğine sahip rezorbe olan ve rezorbe olmayan şekillerde üretilebilir. Alloplastik greft materyallerinin osteoindüksiyon özelliği yoktur. Grefte osteoindüksiyon özelliği kazandırmak için çeşitli biyomateryallerle birlikte uygulanabilirler. Alloplastik greft materyallerinin yavaş rezorpsiyon özelliği yeni oluşacak kemikle yer değiştirmesini engeller. Rezorpsiyon hızı greft materyalinin por genişliği ve greftin kimyasal içeriği ile ilişkili olarak değişiklik gösterebilmektedir (Guillemin ve ark. 1989; Jammet ve ark., 1994; Leewenburgh ve ark., 2001; Wanschitz ve ark, 2006).

Hidroksiapatit, osteokondüksiyon özelliği, sertliği ve kemik tarafından kabul edilebilirliği nedeniyle diğer sentetik greftler arasında en yaygın kullanılan sentetik kemik greftidir (Proscheur, 2007).

2.5. Dentin

Dentin, ektomezenkimal kökenli odontoblast hücreleri tarafından oluşturulan ve odontoblastların sitoplazmik uzantılarını içeren çok sayıda dentin tübülü ile karakterize özelleşmiş bir bağ dokudur (Nanci, 2012). Diş yapısının büyük bölümünü oluşturan dentin, normal koşullarda ağız ortamı ile temasta olmayan, sarımsı beyaz renkte, ışığı yarı geçirgen özelliktedir. Kron dentini mine ile kök dentini sement ile kaplıdır (Nanci, 2012; Chiego, 2014). Dentin, kemik dokusuna benzer şekilde organik kolajen lif matriksi ve mineral hidroksiapatitten oluşur. Mineye göre daha yumuşak, kemik ve sementten daha serttir. Dentin, mineye göre %20 daha az mineral içermektedir. Bu nedenle yapısı esnektir ve çığneme etkisiyle oluşan kuvveti mine kırıklarına sebep olmadan dağıtır. Dokuların gelişim zamanı ve histolojik özelliklerine göre primer, sekonder ve tersiyer dentin olarak sınıflandırılır. Primer dentin kron ve kökün ana bileşenidir. Diş fonksiyon görmeye başladığında oluşan dentin sekonder dentin olarak adlandırılır. Çürük veya mekanik travma pulpayı etkilediğinde cevap olarak oluşturulan dentine ise tersiyer dentin adı verilir (Chiego, 2014) (Şekil 6).



Şekil 6. Dentinin yapısı (Avery, 2002'den uyarlanmıştır)

2.5.1. Dentinin Mikroskopik Yapısı

Primer Dentin

Primer dentin, buldukları alanlara göre isimlendirilen manto dentin ve sirkumpulpal dentini içerir. Manto dentin ilk oluşan dentindir, ilk olarak mine-dentin birleşiminde oluşur ve pulpa yönünde 150 µm kalınlığındadır. Dentinin geri kalanı üzerinde bir örtü görevi gördüğü için bu şekilde isimlendirilmiştir. Sirkumpulpal dentin manto dentinin hemen altındadır ve primer dentinin en büyük kısmını oluşturur. Sirkumpulpal dentin krona 6-8 mm kalınlığındadır, kökte krona göre daha incedir (Chiego, 2014).

Sekonder Dentin

Diş gelişimi tamamlandıktan sonra primer dentine göre daha yavaş hızda ve hayat boyu üretimi devam eden dentin tipidir. Sekonder dentinde tübüller primer dentine göre daha düzensiz yerleşmiştir. Bu sebeple primer ve sekonder dentin sınırı histolojik olarak ayırt edilebilmektedir. Yapısal olarak içeriğindeki inorganik maddenin organik maddeye oranı primer dentin ile aynıdır (Nanci, 2012). Primer dentin

formasyonu sırasında, her gün 4 µm dentin depolanır ve kalsifiye edilir. Bu aktivite, dişler fonksiyon görmeye başladığında yani sekonder dentin üretilirken günde 1- 1,5 µm'ye düşer (Chiego, 2014).

Tersiyer Dentin

Tersiyer dentin atrizyon, çürük veya travma gibi çeşitli uyaranlara tepki olarak üretilir. Tersiyer dentine reaktif veya reparatif dentin de denilmektedir. Tüm pulpa-dentin sınırında oluşturulan primer veya sekonder dentinin aksine, tersiyer dentin sadece uyaran tarafından doğrudan etkilenen bölgede üretilir. Tersiyer dentinin miktarı ve yapısı, uyarının yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak değişir. Tersiyer dentinde sekonder dentine göre tübüller oldukça düzensizdir, tübüller sayısı çok azdır veya hiç bulunmayabilir. Tersiyer dentin, daha önce varolan odontoblastlar tarafından üretiliyorsa reaktif dentin, hasar görmüş odontoblastların yerine farklılaşan odontoblast benzeri hücreler tarafından üretiliyorsa reparatif dentin olarak adlandırılır (Nanci, 2012).

Genel olarak, dentin dokusu mikroskopik olarak incelendiğinde dentin tübülleri, peritübüler ve intertübüler dentin, interglobüler dentin, inkremental büyüme çizgileri ve Tomes'un granüler tabakası gibi yapılar gözlenir.

Osteosit uzantılarına benzer şekilde odontoblast uzantıları da kanaliküller içerisinde uzanarak *dentin tübüllerini* oluştururlar. Dentin tübülleri dentinin tamamında yer alarak mine-dentin sınırına kadar uzanır ve dentin içerisinde besinlerin difüzyonu için bir ağ görevi görür. Dentin tübüllerinin şekli dentinogenezis sırasında odontoblastların izlediği yolu gösterir. Dentin tübüllerinin etrafı yüksek oranda kalsifiye olan *peritübüler dentin* ile çevrelenmiştir. Dentin tübülleri arasında yer alan dentin *intertübüler dentin* olarak adlandırılır. İntertübüler dentin odontoblastların ilk ürettiği dentin olarak kabul edilir ve sıkıca iç içe geçmiş tip I kolajen liflerinden oluşur. *İnterglobüler dentin*, mineralizasyon odaklarının birleşmemesi sebebiyle olgun dentin içerisindeki mineralize olmamış veya hipomineralize alanlar olarak tanımlanır. Dentin dokusu aşamalı olarak üretilir. Belirli bir miktar dentin günlük olarak üretilir ve daha sonra üretimde bir duraklama olur. Dentin oluşumunda duraklamanın olduğu yerlerin histolojik görüntüsüne *inkremental büyüme çizgileri* adı verilir. Çizgiler arasındaki mesafe dentinin günlük oluşum oranını gösterir (Chiego, 2014). Diş kökünde dentin ve sementum arasındaki bölgede kolajen ve non- kolajen matriks proteinlerinin özel

diziliminin histolojik görüntüsüne ise Tomes'un granüler tabakası adı verilir (Nanci, 2012).

2.5.2. Dentinin Kimyasal Yapısı

Olgun dentin ağırlıkça %70 inorganik hidroksiapatit kristalleri, %20 organik kolajen lifleri ile az miktarda diğer proteinlerden ve % 10 sudan; hacimce %50 inorganik madde, %30 organik madde ve %20 sudan oluşur. Farklı dentin tiplerinde bu oranlar değişiklik gösterebilir (Goldberg, 2014). Dentinin inorganik kısmı, küçük plakalar şeklindeki hidroksiapatitten oluşur. Organik kısım yaklaşık %90 kolajen (esas olarak tip I ve az miktarlarda tip III ve V) ve çeşitli non-kolajen matriks proteinleri ile lipitlerden oluşur. Uzun süredir kemik veya dentine özgü proteinleri tanımlamaya odaklanan çalışmalar artık kemik matriks proteinlerinin dentin içinde bulunduğunu ve dentin matriks proteinlerinin de kemikte mevcut olduğunu göstermiştir (Nanci, 2012) (Şekil 7).

Non-kolajen matriks proteinleri, kolajen fibrilleri arasındaki boşluğu doldurur ve dentin tübüllerinin çevresi boyunca birikir. Bu proteinler, dentin fosfoprotein / fosfoprin (DPP), dentin sialoprotein (DSP), dentin glikoprotein (DGP), dentin matriks protein-1 (DMP1), osteonektin, osteokalsin, kemik sialoprotein (BSP), osteopontin, matriks ekstraselüler fosfoglikoprotein, proteoglikanlar ve bazı serum proteinleri olarak sıralanabilir. Gen düzeyinde DPP, DSP ve DGP, dentin sialofosfoprotein (DSPP) adı verilen tek bir molekül ile ifade edilir daha sonra farklı fizikokimyasal özelliklere sahip bileşenlere ayrılır (Nanci, 2012).

Kolajen tip I, dentin yapısındaki minerallerin büyük bir kısmını fibrillerinin arasında barındıran bir iskele görevi görür. Non-kolajen matriks proteinleri ise mineral birikimini düzenler. Yüksek bir negatif yüke sahip olan DPP, büyük miktarlarda kalsiyuma bağlanır. İn vitro çalışmalar DPP'nin kolajene bağlandığını ve hidroksiapatit oluşumunu başlatabildiğini göstermektedir. DSP ve DMP1, peritübüler dentinde yoğun olarak tespit edilmiştir. Bu proteinler peritübüler dentinin büyümesinin inhibisyonundan sorumludur. Böylece bu proteinlerin etkisiyle tübüllerin tıkanması engellenmektedir. DSPP ve DMP1'in kemik ve dentin içinde bulunması ve DMP1'in yokluğunun kemik üzerindeki etkileri dikkat çekicidir (Nanci, 2012).

| | | DENTİN | KEMİK |
|------------------------------|---------|--|--|
| Major Matriks Proteinini | Tipi | Kolajen (Tip I), (Tip III, az miktarda tip V, VI) | Kolajen (Tip I), (Tip III, az miktarda tip V, XII, XIV) |
| | Yapısı | Rastgele sıralanmış fibriller | <ul style="list-style-type: none"> Rastgele sıralanmış fibriller (örgü kemik) Tabakalar şeklinde sıralanmış fibriller (lameller kemik) |
| Diğer Matriks Proteinleri | | Non- kolajen | Non- kolajen |
| Tipleri | | <ul style="list-style-type: none"> Dentin sialofosfoprotein Dentin matriks protein 1 Kemik sialoprotein Osteopontin Osteokalsin Osteonektin Matriks ekstraselüler fosfoglukoprotein | <ul style="list-style-type: none"> Kemik sialoprotein Osteopontin Osteokalsin Osteonektin Kemik asidik glükoprotein-75 Dentin matriks protein 1 Dentin sialofosfoprotein Matriks ekstraselüler fosfoglukoprotein |
| Proteoglikan Tipi | | SLRP | SLRP |
| Matriks Metaloproteinaz Tipi | | Kolajenaz | Kolajenaz |
| İnorganik Bileşen | Tipi | Hidroksiapatit (%67) | Hidroksiapatit (%50-60) |
| | Yapısı | Küçük, düzenli tabakalar | Küçük, düzenli tabakalar |
| | Yeri | Tip I kollajen fibrillerin arası | Tip I kollajen fibrillerin arası |
| | Kaynağı | Matriks vezikülleri | Matriks vezikülleri |

Şekil 7. Dentin ve kemik dokusu arasındaki ortak noktalar (Nanci ve Smith, 1999'den uyarlanmıştır)
SLRP: Küçük lösinden zengin proteoglikanlar

2.5.3. Dentin Oluşumu (Dentinogenesis)

Dentin oluşumu diş gelişiminin çan evresinde başlar. Dentin birikimi oranları sadece tek bir dişin içinde değil, aynı zamanda farklı dişler arasında da değişir. Dentin üretimi hayat boyu devam eder (Nanci, 2012). Dentin, ilk olarak pulpaya en yakın bölümde yer alan, kalınlığı 10-50 mm arasında değişebilen mineralize olmayan matriks tabakası olarak üretilir. Oluşan bu ilk tabakaya preentin adı verilir. Preentin yoğunlukla kolajenden oluşur ve kemikteki osteoid dokusu ile benzerdir. Mineralize dentine göre daha az yoğun olduğu için histolojik kesitlerde tanımlanması kolaydır. Preentin kademeli olarak mineralize olur ve dentine dönüşür. Preentinin mineralize olan kısmı mineralize olmayan matriks üretimi ile sürekli olarak dengelendiği için preentinin kalınlığı sabit kalır (Nanci, 2012; Chiego, 2014).

Dentin, iç mine epiteli kaynaklı dental papillanın ektomezenkimal hücrelerinden farklılaşan odontoblastlar tarafından oluşturulur. Dental papilla dentini oluşturan yapıdır ve diş gelişim sürecinde pulpaya dönüşür. Odontoblast farklılaşması fizyolojik dentin oluşumu sırasında olduğu kadar dış etkenler sonucunda üretilen tersiyer dentin oluşumu için de önemlidir. Diş gelişimi sırasında odontoblastların farklılaşması iç mine epitelinden salgılanan sinyal molekülleri ve büyüme faktörleri sayesinde olur. Dental papilla hücreleri küçük ve farklılaşmamış hücrelerdir; merkezi bir çekirdek ve az sayıda organel içerirler. Bu hücreler, iç mine epitelinden ince kolajen fibriller içeren hücresiz bir tabaka ile ayrılırlar. İç mine epiteli hücreleri ters polarite kazandığında dental papilla hücrelerinde de birtakım değişiklikler başlar. Dental papillanın ektomezenkimal hücreleri hücresiz tabakaya yaklaşırlar. Bu hücreler büyüyüp uzayarak preodontoblast adını alırlar. Daha sonra protein salgılayan organel sayısının ve sitoplazma hacminin artmasıyla preodontoblastlar odontoblastlara dönüşürler. Odontoblast farklılaşması ve farklılaşan odontoblast hücrelerinin büyümesiyle iç mine epiteli ve dental papilla arasındaki hücresiz tabaka yok olur ve bu alan odontoblastlarca kaplanır.

Odontoblastlar pulpa dokusunun dentine komşu yüzeyinde yer alan unipolar hücrelerdir. Kron pulpasında uzun silindirik biçimdedirler. Kök pulpasının orta bölümünde kübik şekil almaya başlarlar. Apikal foramen yakınında ise ince ve yassı bir görünüm alırlar. Kron pulpasında sıkışık, kök pulpasında ise daha gevşek yerleşmişlerdir. Dentin kanalı içinde uzanan protoplazmik uzantıları vasıtası ile

odontoblast hücreleri, dentin dokusu ile iyon ve diğer maddelerin alışverişini yürütür. Bitişik odontoblastlar gap junction, tight junction ve desmozomlar aracılığıyla birbirlerine bağlıdır. Odontoblastlar arasında yer alan bu bağlantılar nedeniyle elektriksel bir uyarı hücreler arasında rahatlıkla yayılabilir (Nanci, 2012). Odontoblast hücre tabakasının dentine komşu yüzeyinde yer alan odontoblastlara aktif odontoblastlar adı verilir. Bunlar hücre organelleri ve granüllü endoplazmik retikulumdan zengindirler. Bu hücreler kolajen sentezi ve dentinoid doku yapımında aktiftir. Odontoblast hücre tabakasının pulpaya komşu olan ilk sırasında yer alan odontoblastlar ise inaktiflerdir. Dolayısıyla hücre organelleri ve granüllü endoplazmik retikulum sayıları azdır.

Odontoblastlar farklılaştıktan sonra dentin oluşumu organik matriks sentezi ile devam eder. Dentin oluşumunun ilk belirtisi, von Korff lifleri olarak adlandırılan belirgin, geniş çaplı kolajen fibrillerin (0,1-0,2 mm) ortaya çıkmasıdır. Bu lifler fibronektin ve tip III kolajenden meydana gelir. Odontoblast hücreleri büyüdükçe tip I kolajen üretmeye başlarlar. Odontoblastlar ayrıca matriks vezikülleri denilen yapıları da oluştururlar. Odontoblastlar dentin salgılayarak pulpaya doğru çekilirken oluşturdukları dentin tabakası içerisinde Tomes lifleri denilen odontoblastik uzantıları bırakırlar.

Mineralizasyon safhası matriks vezikülleri içerisindeki kristallerle başlar. Bu kristaller hızla büyürler ve veziküllerden çıkarak kristal kümeleri olarak birbirleriyle birleşirler ve inorganik matriksi oluştururlar. Mineralizasyon, organik matriks oluşumundan daha yavaş devam eder. Bu nedenle odontoblast tabakası ve mineralizasyon tabakası arasında her zaman predentin denilen organik matriks bulunur. Odontoblastlar tarafından üretilen non-kolajen matriks proteinleri mineralizasyonun düzenlenmesinde rol alırlar. Dentin formasyonu başladığında odontoblastlar arasına göç eden kılcal damarlar sayesinde vasküler destek sağlanır. Alkalın fosfataz ve kalsiyum adenozintrifosfataz aktivitesi mineral iyonlarının yeni oluşan dentin tabakasına taşınmasında rol oynar. Histolojik olarak dentin mineralizasyonunda globüler veya lineer kalsifikasyon gözlenir. Dentin formasyonun hızlı olduğu bölgelerde globüler kalsifikasyon görülürken, dentin oluşum hızı azaldığında lineer kalsifikasyon olur. Kök dentini Hertwig epitelyal kımından gelişir ve kron dentinine benzer şekilde oluşur. Oluşum hızı ve mineralizasyon içeriği kron dentinine göre farklılık gösterebilir (Nanci, 2012).

2.5.4. Dentin Kaynaklı Kemik Greft Materyalleri

İmplant cerrahisi öncesi alveoler kemiğin augmentasyonu için farklı araştırmacılar tarafından birçok teknik önerilmiştir (Roccuzzo ve ark., 2007; Corinaldesi ve ark., 2007; Torres ve ark., 2010; Her ve ark., 2012; Lizio ve ark., 2014; Misch ve ark., 2015). İdeal greft materyalinin seçimi anatomi, kemik defektinin morfolojisi, planlanan protez tipi, hekim ve hasta tercihi gibi birçok faktöre bağlıdır (Misch ve ark., 2015). İdeal bir kemik greftinin sahip olması gereken temel özellikler osteogenezis, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyondur (Nampo ve ark., 2010). Alveoler kemik augmentasyonu amacıyla birçok kemik greft materyali kullanılmıştır (Park ve ark., 2015). Otojen kemik greftleri osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon özelliklerinin hepsine sahip olduğu için altın standart olarak kabul edilmektedir (Nampo ve ark., 2010; Park ve ark., 2015; Koga ve ark., 2016). Bununla birlikte; verici alan morbiditesi, sınırlı miktarlarda elde edilme (Liu ve Kerns, 2014; Park ve ark., 2015; Koga ve ark., 2016) ve yüksek oranda rezorpsiyon görülmesi gibi bazı dezavantajları vardır (Von Arx ve ark., 1996). Allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik kemik greftleri gibi diğer kemik greft materyalleri de kemik augmentasyonunda sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat allogreftlerin osteogenezis özelliği yoktur, osteoindüksiyon kapasiteleri sınırlıdır ve hastalık bulaştırma riski taşırlar. Ksenogreftler ve alloplastlar ise sadece osteokondüksiyon gösterirler ve pahalıdırlar (Nampo ve ark., 2010). Bu materyallerin dezavantajları nedeniyle alternatif bir greft materyalinin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir (Gual-Vacques, 2018).

Son yıllarda, daimi diş kullanılarak elde edilen kemik greft materyalleri ortaya çıkmış ve bu materyallerle ilgili olarak yapılan klinik ve histolojik çalışmalarla olumlu sonuçlar bildirilmiştir (Nampo ve ark., 2010; Bakhshalian ve ark., 2013; Park ve ark., 2015; Koga ve ark., 2016). Diş bileşenleri alveolar kemik bileşenlerine çok benzer. Bu durum çekilmiş dişlerin organik ve inorganik bileşenlerini kullanarak kemik greft materyali üretilmesi fikrini ortaya çıkarmıştır (Kim SG ve ark., 2011; Kim YK ve ark., 2014a). Dentinin yapısı %70-75 inorganik bileşenlerden, %20 organik bileşenlerden ve % 10 sudan oluşmaktadır. Alveolar kemiğin organik, inorganik ve su içeriği sırasıyla %65, %25 ve %10'dur (Gual-Vacques, 2018). Kim YK ve ark.'nın (2010) AutoBT adını verdikleri otojen diş kaynaklı kemik grefti ilk defa 2008 yılında üretilmiş ve klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır.

Dişlerin inorganik yapısı hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat, amorf kalsiyum fosfat ve oktakalsiyum fosfat olmak üzere dört tip kalsiyum fosfat içerir (Koga ve ark., 2016). Bu inorganik içeriğin dentine osteokondüksiyon özelliği kazandırdığı bilinmektedir (Minamizato ve ark., 2018). Dentin organik matriksinin % 90'ı tip I kolajenden oluşmaktadır. Geri kalan dentin organik matriksinin % 10'u, kemik kalsifikasyonunda yer alan non-kolajen proteinler (osteokalsin, osteonektin, sialoprotein ve fosfoprotein) ve BMP, LIM mineralizasyon proteini 1 ve insülin benzeri büyüme faktörü dahil olmak üzere büyüme faktörleri tarafından oluşturulmaktadır. Bu içerik ise dentine osteoindüktif özellik kazandırmaktadır (Linde, 1989; Liu ve Kerns, 2014; Reis-Filho ve ark., 2012; Park ve ark., 2015; Koga ve ark., 2016).

Bazı hastalarda, dental implant tedavisinden önce diş çekimi gerekir ve bu dişler genellikle atılır. Dentinin yapısı göz önünde bulundurulduğunda çekilmiş dişlerin otojen greft materyali olarak kullanılması ile diğer greft materyallerinin önemli bir dezavantajı olan bulaş riskinin en aza indirilmesi mümkün olabilir (Minamizato, 2018).

Dentin kaynaklı kemik greft materyalleri demineralizasyon derecesine göre üç gruba ayrılabilir:

- Demineralize Dentin Matriksi (DDM)
- Parsiyel (Kısmen) Demineralize Dentin Matriksi (%70 dekalsifiye) (PDDM)
- Demineralize Olmayan Dentin (Gual-Vacques, 2018)

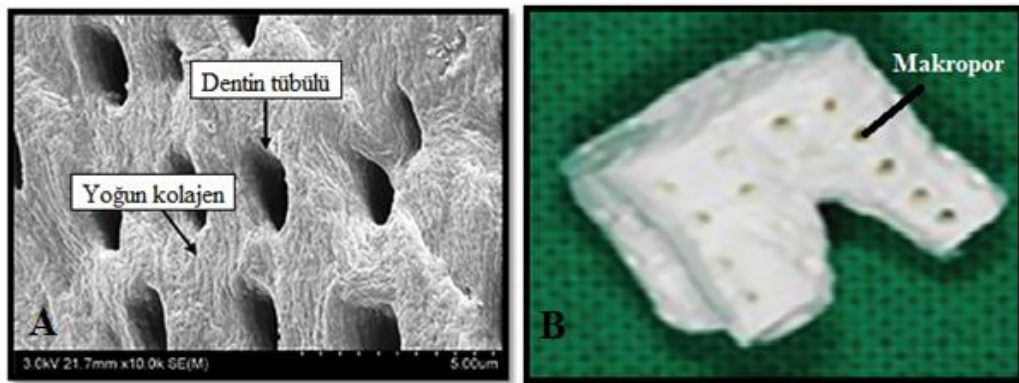
Demineralize Dentin Matriksi

Dentinin kemik oluşturma özelliklerine ilişkin ilk araştırma 1967 yılında Urist tarafından yapılmıştır (Urist ve ark., 1967). Urist, dentin ve kemik morfojenik proteinlerinin osteoindüktif özelliği olduğunu bulduktan sonra, Yeomans ve Urist otojen demineralize dentinin rejeneratif özelliğini kanıtlamışlardır. Ayrıca, Bang ve Urist kemik matriksine oldukça benzeyen kolajenöz dentin matriksinin kemik oluşumunu indükleyebileceğini belirtmişlerdir (Yeomans ve Urist, 1967; Bang ve Urist, 1967; Um ve ark., 2017). Dentin demineralizasyonu, matriks ile ilişkili non-kolajen proteinlerin açığa çıkmasını sağlar ve bu durum dentini osteoindüktif hale getirir. Osteokalsin, osteonektin, fosfoprotein ve sialoprotein gibi non-kolajen dentin proteinleri kemik kalsifikasyonunda rol oynarlar (Huggins ve ark., 1970; Finkelman ve ark., 1990). İlk

defa Gomes ve ark. (2006), mandibular üçüncü azı dişlerinin çekim soketlerine otojen DDM uygulamışlar ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.

DDM, toz ve blok olmak üzere iki formda üretilmektedir (Şekil 8). Matriks şeklinin kemik rejeneasyonu açısından önemi birçok araştırmacı tarafından vurgulanmaktadır (Reddi ve Huggins, 1973; Reddi, 1974). DDM tozu, dentinin 300-800 µm boyutunda partiküller haline getirilmesiyle hazırlanır ve mikro gözeneklere (1-3 µm) sahiptir (Kim YK ve ark., 2010). Bu gözenekler hücre infiltrasyonu ve büyümesi için çok küçüktür. Bu sebeple, demineralizasyondan sonra genişletilmiş dentin tübüleri ve gevşetilmiş kolajen matriksi, osteoblast büyümesi ve farklılaşması için gerekli olan proteinleri serbest bırakmak için kanallar olarak hizmet eder ve aynı zamanda kan veya diğer vücut sıvıları için dentin tarafından emilimini artırır (Murata ve ark., 2010; Kim YK ve ark., 2014b). Reddi ve Huggins, 74-420 µm boyutlarındaki dentin partikülleri ile osteoindüksiyonu kanıtlamışlardır (Reddi ve Huggins, 1973). Ayrıca, Togari ve ark. boyut olarak 250-500 µm'lik dentin partiküllerinin osteoindüksiyonda oldukça etkili olduğunu göstermişlerdir (Togari ve ark., 2011; Um ve ark., 2017).

DDM blokları dişlerin kök kısmından üretilir. Matriks boyunca yapay olarak oluşturulan makroporlar yaklaşık 300-400 µm çapındadır. Bu şekildeki gözenek yapısı matriksin osteokondüksiyon özelliğini artırarak osteoblastların tutunması, gelişmesi, farklılaşması ve vasküler invazyon için alan yaratır (Kim YK ve ark., 2013). Kabir ve ark. (2017), 1 mm çapında makroporlara sahip DDM blokları ile yaptıkları çalışmada kritik boyuttaki kemik defektlerinde aktif kemik büyümesi oluştuğunu bildirmişlerdir.



Şekil 8. A: DDM'nin toz formu (300-800 µm) **B:** DDM'nin blok formu (300-400 µm) (Um ve ark., 2017'dan uyarlanmıştır)

Parsiyel (Kısmen) Demineralize Dentin Matriksi

Demineralize dentin matriksinin osteoindüksiyon özelliğini geliştirmek ve DDM hazırlama ve uygulama süreçlerindeki zorlukların üstesinden gelmek için PDDM üretimi gündeme gelmiştir (Minamizato, 2018). Koga ve ark. (2016), nondemineralize veya tamamen demineralize dentin ile karşılaştırıldığında, % 2 HNO₃ ile kısmi demineralizasyonunu (%70) takiben, 1000 µm büyüklükteki parçacıkların kullanılmasını önermektedir. Fakat ideal demineralizasyon miktarını ve partikül büyüklüğünü belirlemek için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (Koga ve ark., 2016)

Demineralize Olmayan Dentin

40 yılı aşkın süredir avülse olan dişler tedavi amacıyla soketlerine tekrar yerleştirilmektedir. Transplantasyonu yapılan dişlerin bir süre sonra ankiloze olduğu ve 5-8 yıl içerisinde replasman rezorpsiyonu geliştiği gösterilmiştir (Sperling ve ark., 1986). Ayrıca, transplante edilen dişlerin kökündeki dentin veya sement ile kemik arasında sıkı bir bağlantı olduğu ve bu durumun ankiloza yol açtığı bilinmektedir (Andersson ve ark., 1989). Ankiloze olan kök sürekli olarak rezorbe olur ve yerini kemiğe bırakır. Sonuç olarak tüm kök rezorbe olurken alveolar kemik korunmuş olur. Dekoronasyon tedavisi uygulanan ankiloze dişler ile ilgili yapılan bir derlemede, alveolar kret genişliğinin horizontal yönde korunduğu ve vertikal kret yüksekliğinde ise artış olduğu vurgulanmıştır (Malmgren, 2013). Buradan yola çıkarak yapılan bir çalışmada mineralize dentin grefti ile osteojenik hücreler arasında benzer bir etkileşim olduğu ve direkt olarak dentin grefti üzerinde mineralize kemik matriksi üretimi olduğu bildirilmiştir (Binderman ve ark., 2014).

Son yıllarda diş çekimi sonrası gerçekleşen horizontal ve vertikal kemik kaybını azaltmak amacıyla soket kalkanı tekniği uygulanmaya başlanmıştır (Bormann ve ark., 2012). Bu teknikte immediyat implant yapılacak soketteki diş kökünün bir kısmı bukkal bölgede olduğu gibi bırakılmaktadır. Literatürde, bu teknikle yerleştirilen implantların başarılı osseointegrasyonunu gösteren çalışmalar demineralize olmayan dentinin biyouyumluluğunu destekler niteliktedir (Hurzeler ve ark., 2010; Baumer ve ark., 2015; Guirado ve ark., 2016).

Greft materyali olarak demineralize dentin kullanımı ile ilgili en büyük problem, dişlerden kemik grefti materyali üretmek için gereken süredir. Özellikle diş

blokları toz formuna göre daha fazla işlem süresi gerektirir. Geleneksel yöntemin tamamlanması için 10 gün veya daha fazla süre gerekmektedir. Çekilen dişler sterilizasyon ve demineralizasyon işlemleri için bir laboratuvara gönderilir. Sadece bir diş bloğunun demineralize edilebilmesi için en az 10 saate ihtiyaç vardır (Lee ve ark, 2014). Buna karşın demineralize olmayan dentin matriksi dezenfeksiyon ve temizleme işleminden sonra basit bir dentin öğütücüsü kullanılarak kolayca elde edilebilir (Gual-Vacques, 2018).

Demineralize olmayan dentin greftinin kısa sürede elde edilmesi, uygulanan prosedürün kolaylığı, diş çekimi ile aynı seansta uygulanabilmesi ve maliyetin düşük olması gibi avantajları bulunmaktadır. Ayrıca, tıbbi atık olarak görülen çekilmiş dişlerin çok düşük maliyetle kemik yerine geçebilen bir biyomateryal olarak kullanılabilmesi demineralize olmayan dentin greftinin en önemli özelliğidir (Binderman ve ark., 2014).

2.6. Trombositten Zengin Fibrin (PRF)

Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden düzenlenme süreçleriyle gerçekleşen karmaşık bir biyolojik olaydır (Gosain ve DiPietro, 2004; Eming ve ark., 2007). Bu süreçlerin en önemli elemanlarından biri fibrin pıhtı oluşumuyla hemostaz sağlanmasında rol oynayan trombositlerdir (Guo ve DiPietro, 2010). 1990'larda anjiyogenezis yoluyla doku iyileşmesi ve rejenerasyonunun sağlanması amacıyla trombosit konsantrelerinin yüksek dozda kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla kullanılan birinci jenerasyon trombosit konsantresi PRP'dir. PRP üretmekteki amaç trombositlerden yüksek oranda elde edilecek büyüme faktörlerini doku rejenerasyonunda kullanmaktır. PRP elde edilme prosedürü 30 dakikadan fazla bir hazırlama zamanı ve antikoagülan kullanımını gerektirmektedir (Marx, 2004; Jameson, 2007). PRP; % 4 eritrosit, % 95 trombosit ve % 1 oranında lökositte oluşur (Toffler ve ark., 2009). Elde edilme tekniğinin uzun ve hassas olması ile dışarıdan antikoagülan ilavesi gerektirmesi gibi dezavantajlar yeni trombosit konsantrelerinin geliştirilmesine yol açmıştır (Dohan ve ark., 2010b).

PRF, 2000 yılında ilk defa Choukroun tarafından tanımlandığından bu yana oral cerrahi prosedürlerde önemli bir biyomateryal haline gelmiştir (Choukroun, 2000). L- PRF olarak da bilinir. Bugüne kadar, bu konuda beş yüzden fazla bilimsel makale yayınlanmıştır. Bu biyomateryalin oral cerrahide kullanım alanları arasında cerrahi yirmi yaş dışı çekimi, diş çekimi sonrası soket koruma, sinüs yükseltme işlemi, alveoler

yarıkların onarımı, dental implant uygulaması, ilaca bağlı çene osteonekrozunun cerrahi tedavisi ve oroantral fistül tedavisi sayılabilir (Mazor ve ark., 2009; Eshghpour ve ark., 2014; Kim JW ve ark., 2014; Boora ve ark., 2015; Canellas ve ark., 2018).

PRF, biyokimyasal müdahale olmaksızın üretilen ikinci jenerasyon bir trombosit konsantresidir. Fibrin matriks içerisinde trombosit ve aktif büyüme faktörlerini içermesi, iyileşme sürecinde anti enfeksiyöz etki gösteren ve immün cevabın düzenlenmesinde rol alan lökosit ve sitokinlerin varlığı, herhangi bir antikoagülan madde veya jelleştirici ajan eklenmeden doğal bir polimerizasyonla üretilen fibrin matriksinin yoğunluğu ve kompleks yapısı PRF'nin en önemli özellikleridir (Dohan ve ark., 2009b; 2010a; Pirraco ve ark., 2013; Shawky ve Seifeldin, 2016; Temmerman ve ark., 2016; Bilginaylar, 2018; Canellas ve ark., 2018). Miyeloid kökenli makrofaj ve lökositler ile eritrositler PRF'de bulunan üç önemli hücre tipi arasındadır. Bu hücreler TGF- β , PDGF ve VEGF dahil olmak üzere çok sayıda büyüme faktörü salgırlar (Miron ve ark., 2017a).

Güçlü fibrin yapısı PRF'yi PRP gibi diğer trombosit konsantrlerinden ayırır. Bu fibrin matriks, yara iyileşmesinin proliferasyon aşamasında, 7-14 günlük bir süre boyunca büyüme faktörlerinin yavaş salınmasından sorumludur ve hücre göçü ve farklılaşması için bir iskele görevi görebilen mikro gözenekli ince liflerden oluşur. PRF, TGF- β ve VEGF gibi anjiyogenezin desteklenmesi için gereken çok sayıda büyüme faktörü açısından önemli bir rezervuardır. Trombosit α -granüllerinde büyük miktarlarda PDGF'ler vardır, bunlar kolajen üretimi ve mezenkimal hücre göçü ve proliferasyonu için önemli bir regülatör görevi görürler (Dohan ve ark., 2006; Dohan ve ark., 2010a; Kobayashi ve ark., 2016; . Fujioka-Kobayashi ve ark., 2017).

Doku onarımını desteklemek için üç bileşen gereklidir: (1) dokunun içe büyümesini destekleyebilen bir üç boyutlu matriks; (2) doku büyümesini etkileyebilen lokal olarak salınan hücreler; (3) biyomateryal yüzey içinde hücre alımını ve farklılaşmasını arttırabilen biyoaktif büyüme faktörleri. PRF bu özelliklerin tümüne sahiptir (1) fibrin, üç boyutlu iskele görevi görür; (2) lökositler, makrofajlar, nötrofiller ve trombositler içeren hücreler, defekt bölgelerine rejeneratif hücrelerin göçünü sağlar; (3) fibrin, 10-14 gün boyunca salgılanabilen büyüme faktörü rezervuarı olarak hizmet eder.

2.6.1. PRF'nin Elde Edilmesi

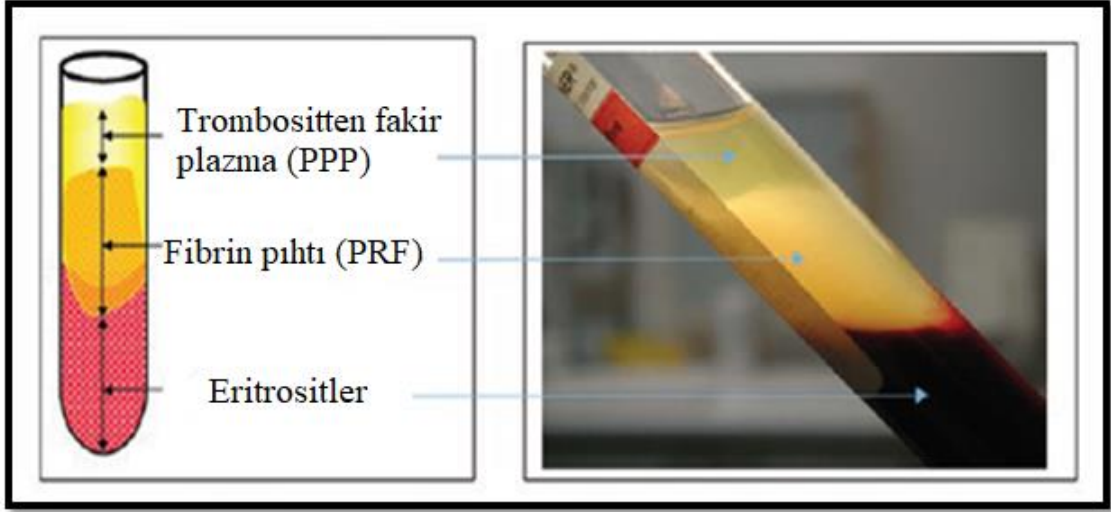
PRF'nin elde edilmesi oldukça basit bir işlem olup, özel bir sistem gerektirmez. Hastadan 10 ml'lik antikoagülan içermeyen tüplerle kan örneği alınır ve bunlar 10 dakika boyunca 3000 rpm'de veya 12 dakika boyunca 2700 rpm'de santrifüj edilir (Senses ve ark., 2016; Miron ve ark., 2017b). Hastadan alınan kan antikoagülan içermeyen tüp duvarı ile temas ettiğinde kısa süre içinde pıhtılaşma başlar. Fibrinojen trombinin etkisiyle fibrine dönüşmeden önce tüpün üst kısmında yoğunlaşır. Fibrin pıhtı altta kırmızı renkli kısım ile üstte hücre içermeyen plazma arasında oluşur. Trombositler fibrin ağ arasında sıkışmışlardır.(Dohan ve ark., 2006)

Bu tekniğin başarısı tamamen kan alma ve alınan kanın santrifüj cihazına aktarılma hızına bağlıdır. Kan alma ve santrifüj cihazına aktarılma süresi uzarsa fibrin tüpün orta kısmında yoğunlaşmadan polimerize olur ve sadece küçük bir kan pıhtısı elde edilir (Dohan ve ark., 2006).

Santrifüj işleminden sonra tüp içerisinde üç farklı katman oluşur (Şekil 9):

- *Kırmızı renkli alt katman:* Eritrositleri içerir.
- *Fibrin pıhtıyı içeren orta katman:* Kandaki trombositlerin ve lökositlerin çoğunun yoğunlaştığı üç boyutlu, kompleks ve güçlü bir fibrin matriksi oluşur.
- *Açık sarı renkli üst katman:* Hücre içermeyen plazma veya trombositten fakir plazma (PPP)'yi içerir (Raaj ve ark., 2015).

Oluşan fibrin pıhtı steril bir penset yardımıyla tüpten çıkarılır ve pıhtıya bağlı kırmızı kan hücreleri uzaklaştırılır. Eritrositler uzaklaştırıldıktan sonra PRF steril bir kaba alınarak klinik kullanım amacına göre hazırlanır.



Şekil 9. PRF'nin katmanları (Miron ve ark., 2017c'dan uyarlanmıştır)

2.6.2. PRF'nin Biyolojik Etkileri

Trombositten zengin fibrin iyileşme ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynayan kan bileşenlerini tek bir fibrin pıhtıda barındıran bir lökosit ve trombosit konsantrasyonudur (Dohan ve ark., 2003a; Dohan ve ark., 2003b; Choukroun ve ark., 2006). Lökosit ve trombositler materyalin biyolojisinde önemli rol oynamasına rağmen PRF'nin asıl terapötik etkisini belirleyen yapı bu hücreleri destekleyen fibrin matriksin varlığıdır (Gaultier ve ark., 2004; Simonpieri ve ark., 2004).

PRF'nin biyolojik etkileri 4 başlık altında toplanmaktadır.

- Anjiyogenezin düzenlenmesi
- Bağışıklığın desteklenmesi
- Yara örtücülüğü
- Kemik iyileşmesi

Anjiyogenezin Düzenlenmesi

Anjiyogenezin gerçekleşebilmesi için endotel hücrelerinin migrasyonu, bölünmesi ve farklılaşabilmelerini sağlayan bir hücre dışı matriks gereklidir. Hücre dışı matriks olarak fibrin pıhtının anjiyogeneze rehberlik yaptığı çalışmalarla gösterilmiştir (Dvorak ve ark., 1987). Fibrin matriksinin anjiyogenez özelliği, fibrin matriksin üç boyutlu yapısı ve bu matrikse tutunan sitokinlerin eşzamanlı hareketi ile açıklanmaktadır (Van Hinsberg ve ark., 2001). Ayrıca, FGF, VEGF, anjiyopoetin ve PDGF fibrin matriksin içeriğinde bulunur. Bazı çalışmalar FGF ve PDGF'nin fibrine

bağlanabileceğini göstermektedir (Sahni ve ark., 1998; Feng ve ark., 1999). Fibrin matriksin doğrudan anjiyogenez indüksiyonuna sebep olması, çeşitli büyüme faktörlerinin fibrin matrikse bağlanması ile açıklanabilir. Fibrin yapıştırıcı ve PRP ile karşılaştırıldığında fibrin matriksin rijit yapısı kapiler oluşumu destekler (Nehls ve Herrmann, 1996). Ayrıca fibrin, endotel hücrelerin fibrin, fibronektin ve vitronektine bağlanmasını sağlayan $\alpha\beta3$ integrin oluşumunu uyarır. Bu, anjiyogenezin düzenlenmesinde önemli bir basamaktır (Feng ve ark., 1999; Choukroun ve ark., 2006).

Bağışıklığın Desteklenmesi

Fibrin ve fibrinojen bozunma ürünleri, nötrofilin göçünü uyarır ve CD11c / CD18 reseptörünün ekspresyonunu artırır. Bu reseptör, nötrofillerin göç etmesine, endotel ve fibrinojene yapışmasına izin verir. Ayrıca enzimatik bozunma süreci ve nötrofillerin fagositozu da fibrinojen bozunma ürünleri ile düzenlenir (Kazura ve ark., 1989). Monositlerin yara bölgesinde toplanması fibrin pıhtı ve içerisindeki kemotaktik ajanlar tarafından kontrol edilir (Choukroun ve ark., 2006).

Yara Örtücülüğü

Fibrin matriks, epitel hücreleri ve fibroblastların metabolizmasını etkileyerek yara yerinin kapanmasına öncülük eder. Yara kenarlarında epitel hücreleri bazal ve apikal polaritelerini kaybederek yara içine doğru bazal ve lateral uzantılar oluşturur. Hücreler daha sonra fibrinojen, fibronektin, tenaskin ve vitronektin tarafından yapılan geçici matriks üzerine göç eder. Fibrin göçü ve bozunmasından sonra, fibroblastlar kolajen sentezine başlar (Choukroun ve ark., 2006).

Kemik İyileşmesi

Fibrin pıhtı, yeni damar oluşumu sayesinde dolaşımda bulunan kök hücreleri yakalar (Bonucci ve ark., 1997; Marx ve ark., 1998). PRF'nin bu etkisi özellikle kemik iyileşmesi açısından önemlidir. Kemik iliğindeki mezenkimal kök hücreler, tüm kemik hücrelerinin ve diğer birçok dokunun rejenerasyonuna katkıda bulunur. Bu farklılaşmamış hücreler, kandan çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilecekleri hasar gören dokulara geçerler (Bucala ve ark., 1994; Badiavas ve ark., 2003). Bu başlangıç farklılaşması fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulan bir geçici skar matriksinde oluşur. Bazı yazarlar fibrin matriksinin kemik defekti rejenerasyonunda mezenkimal

kök hücrelerin destek matriksi olduğunu göstermiştir (Boo ve ark., 2002; Bensaïd ve ark., 2003; Yamada ve ark., 2003).



3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Proje Yönetim Ofisi tarafından PYO.DIS.1904.17.023 proje numarası ile desteklenmiştir. Bu tez çalışması T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (71146310 [2015-AC-CE-42/-511.06] sayılı) ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu (Karar No: OMÜ KAEK 2015/56) tarafından onaylanmıştır (Ek 1, Ek 2).

3.1. Materyal

3.1.1. Hasta Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Kliniği'ne başvuran, rutin klinik ve radyografik muayene sonucunda çekim endikasyonu gerektiren dişleri bulunan, diş eksikliklerini implant ile tedavi ettirmek isteyen, sistemik durumu cerrahi operasyon için kontrendike olmayan (ASA1 ve 2) ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Hastalar operasyon öncesi çalışmanın süresi, amacı, bu süreçte hasta tarafından yapılması gerekenler, cerrahi ile ilgili olası riskler ve komplikasyonlar açısından bilgilendirildi ve tüm hastalarda 'Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' imzalatıldı (Ek 3). Derin çürüğü ve kök kanal tedavisi bulunan dişler, akut enfeksiyon geçiren, sistemik durumu cerrahi operasyona engel oluşturan hastalar (ASA 3,4,5) ve gebe hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma kapsamında çekim endikasyonu bulunan toplam 9 hastada gerçekleştirilen 57 adet diş çekimi sonrasında ortaya çıkan soket değerlendirildi; çekim soketleri rastgele olarak 3 gruba ayrıldı.

1. Dentin grubu- sadece dentin grefti uygulanan grup (20 adet çekim soketi)
2. Dentin+PRF grubu- dentin grefti ve trombosit zengin fibrin (PRF) uygulanan grup (21 adet çekim soketi)
3. Kontrol grubu (16 adet çekim soketi)

Histolojik analizlerde örneklemin verimliliği ve örneklem sayısının uygunluğu hata katsayısı (CE) ve değişim katsayısı (CV) hesaplanarak belirlendi. Değişim katsayısı, populasyonun standart sapmasının populasyon ortalamasına bölünmesi ile elde edilir. Grup değişkenliğinin bir ölçüsüdür. Hata katsayısı, örnekleme ve hesaplama

yöntemlerinden kaynaklanan toplam hata miktarının istatistiksel bir ifadesidir. Hata katsayısı göz önüne alınarak örnekleme sıklığı ve ölçüm yoğunluğu kontrol edilebilir. Hata katsayısı örneğin standart sapmasının örnek ortalamasına bölünmesiyle elde edilmektedir. Bu değer, hesaplanan ortalamanın populasyon ortalamasına göre değişkenliğini göstermektedir. CV daha çok bireyler arasında bir değişkene bağlı grup değişkenliği hakkında fikir verirken, CE bir bireyde yapılan ölçümlerin değişkenliğinin bir ölçüsüdür. Genellikle bir çalışmanın yeterli niceliksel bilgi verebilmesi için toplam hata katsayısının 0,05 değerinden daha az olması yeterli kabul edilmektedir. Bu şekilde yapılan hesaplamalar sonucunda, bu çalışma yaşları 31-62 arası değişen (ort.:50); 5 kadın, 4 erkek olmak üzere toplam 9 hasta ve 57 adet diş çekim soketi üzerinde yürütüldü.

3.2. Metot

3.2.1. Dentin Greftinin Elde Edilmesi ve Uygulanması

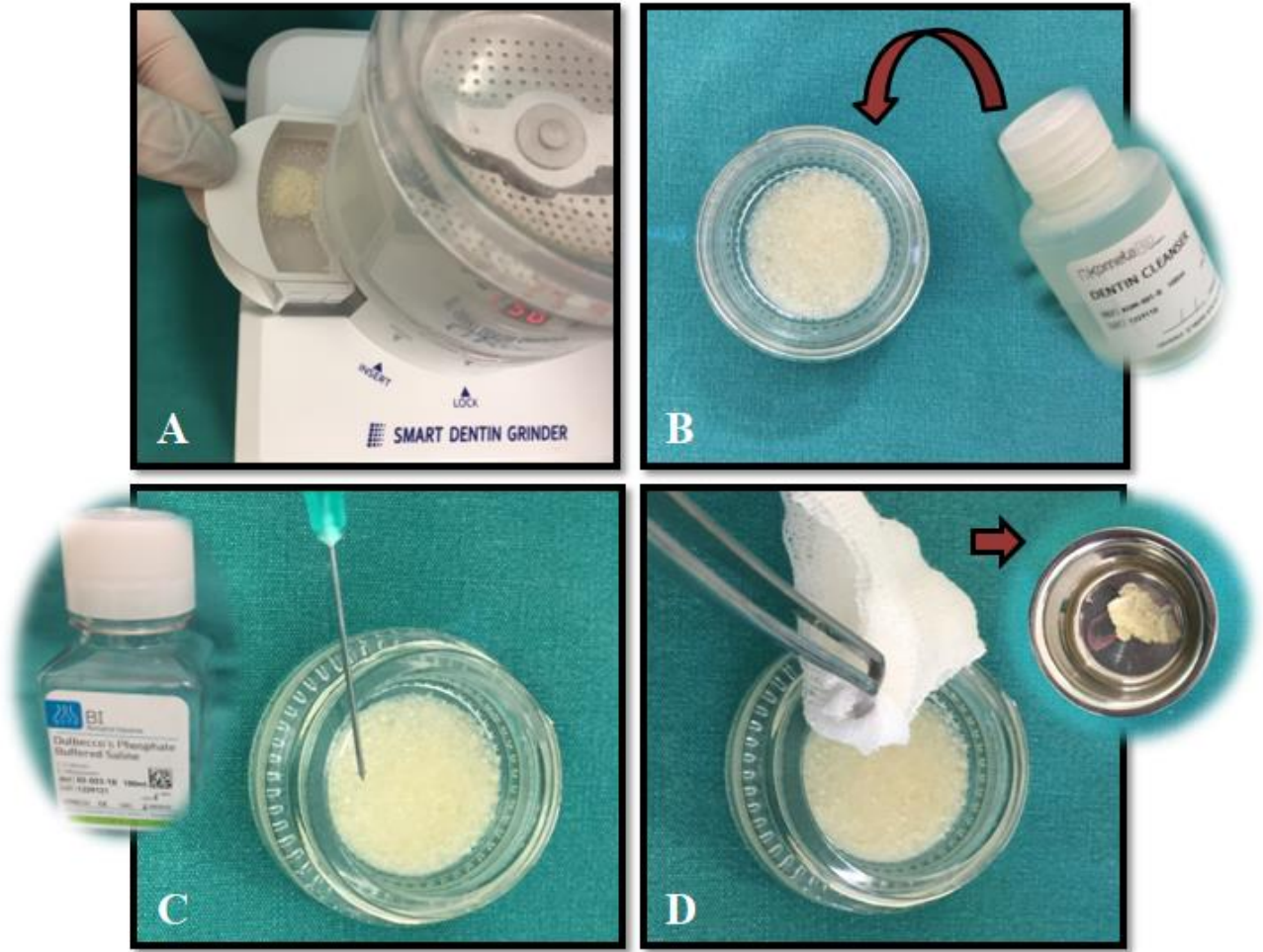
1,5 ml 1:200,000 epinefrin içeren artikain solüsyonu (Ultracain-DS; Hoechst Marion Roussel, İstanbul, Türkiye) ile lokal anestezi altında diş çekimleri yapıldıktan sonra Binderman ve ark., (2014)'nın yöntemi kullanılarak dişler üzerinde bulunan yumuşak doku artıkları, mine ve sement tabakası ile varsa restoratif materyaller tungsten karbid frez yardımıyla su soğutması altında uzaklaştırıldı. Dişler hava-su spreyi ile kurutulduktan sonra öğütücünün (Smart Dentin Grinder, Kometa Bio, İsrail) tek kullanımlık üst parçasına yerleştirildi (Şekil 10). 3 sn süren öğütme ve 20 sn süren eleme işleminin ardından 300-1200 mm partikül boyutlarındaki dentin grefti elde edildi (Şekil 11). Elde edilen greft partikülleri dezenfeksiyon ve kalan organik doku artıklarını uzaklaştırmak amacıyla %20 etanol ve 0,5M sodyum hidroksitten oluşan 'Dentin Cleanser' solüsyonu içerisinde 10 dakika bekletildi. 10 dakika sonunda solüsyon spanç yardımıyla emdirilerek uzaklaştırıldı. Dentin cleanser solüsyonunu tamamen uzaklaştırabilmek ve ortam pH'ını normale çevirmek amacıyla greft materyali 'Buffered Salin' solüsyonu ile 3 dakika boyunca yıkandı. Solüsyonların dentin tübüllerine erişimini kolaylaştırmak ve etkinliğini artırmak amacıyla içinde buldukları kaplar hafifçe sallanarak solüsyonlar uygulandı. Salin Solüsyonu bir spanç yardımıyla uzaklaştırıldıktan sonra hafif nemli dentin greft materyali kullanıma hazır hale getirildi (Şekil 12).



Şekil 10. Çekilen dişlerin hazırlanması **A.** Çekilmiş dişler, **B.** Yumuşak doku artıkları, mine ve sementin frez yardımıyla uzaklaştırılması, **C.** Temizlenen dişin kurutulması, **D.** Öğütme işlemi için hazır dişler



Şekil 11. Dentin öğütücü **A.** Öğütme modu, **B.** Eleme modu

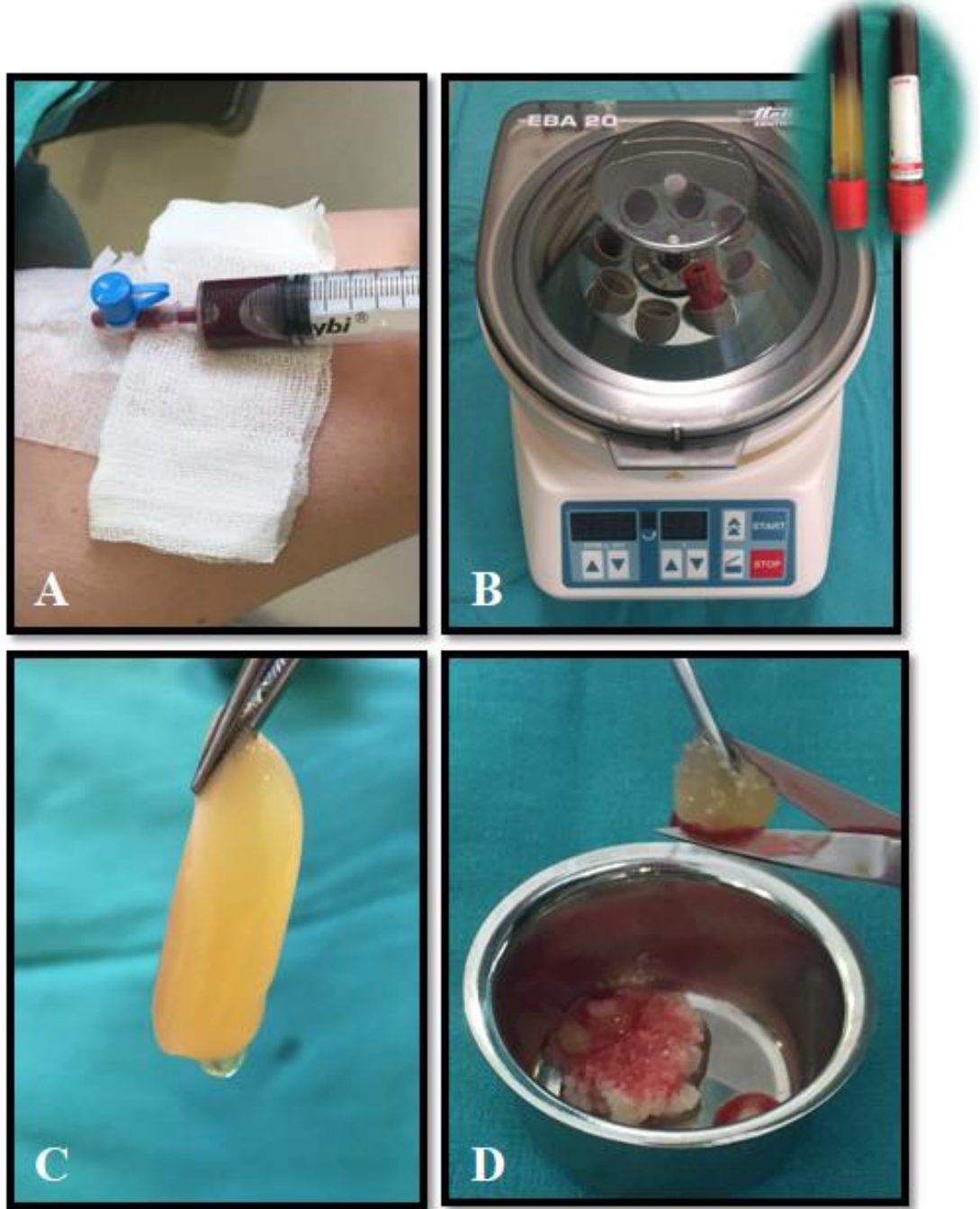


Şekil 12. A. Öğütülmüş dentin grefti, B. Dentin cleanser solüsyonunun uygulanması, C. Buffered salin solüsyonunun uygulanması, D. Buffered solüsyonu uzaklaştırıldıktan sonra kullanıma hazır hale gelen dentin grefti

3.2.2. PRF'nin Elde Edilmesi ve Uygulanması

PRF uygulanacak grupta her hastadan işlem öncesinde 10 ml venöz kan antikoagülsüz cam kaplı plastik steril bir tüp (Hema&Lab Sağlık Ürünleri İmalat Paz. San. Ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, Türkiye) içerisine alındı. Kan alınmasını takiben Şenses ve ark. (2016)'nın yöntemi kullanılarak, tüpler hızlı bir şekilde 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi (EBA 20, Hettich Zentaifugen, Almanya). Santrifüj işleminden sonra kan, en üstte hücreden fakir plazma, altta eritrositler ve ortada PRF'den oluşan 3 farklı katmana ayrıldı. Ardından orta kısımda bulunan PRF pıhtı steril bir penset

kullanılarak tüpten çıkarıldı. Steril bir makas yardımıyla küçük parçalara ayrılarak gode içerisindeki dentin grefti ile karıştırıldı (Şekil 13).

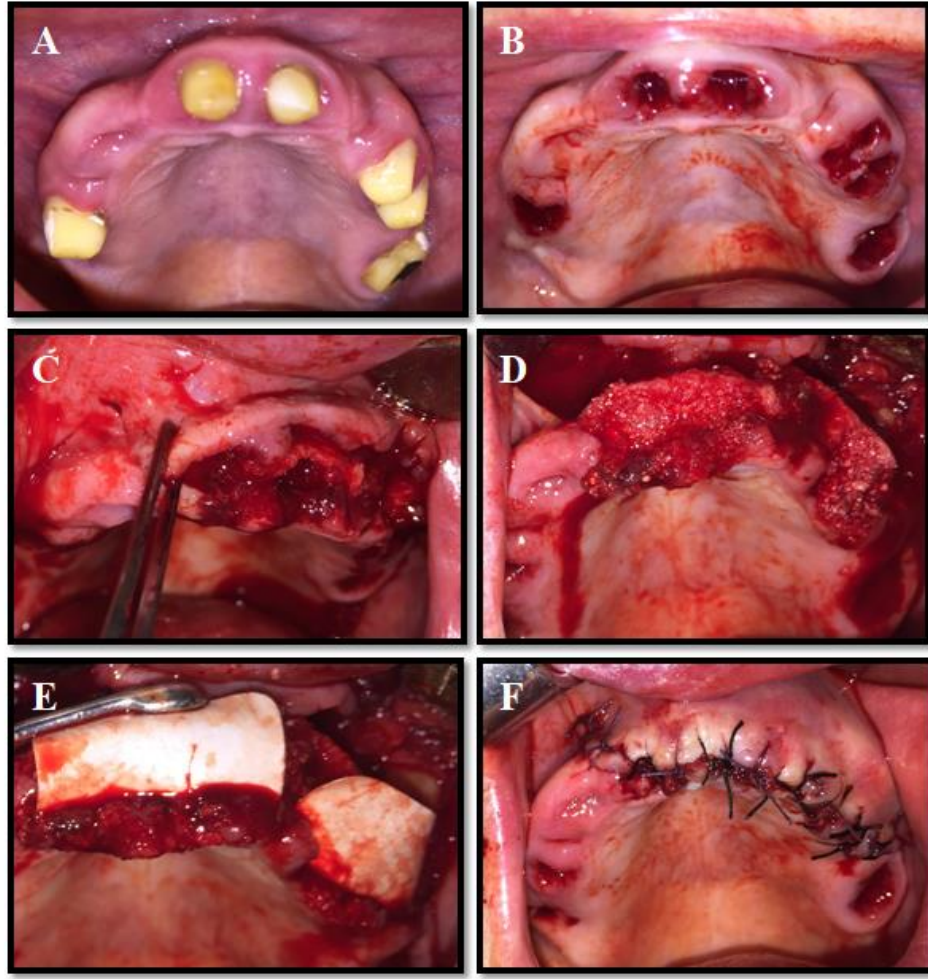


Şekil 13. PRF'nin hazırlanması **A.** Hastadan kan alınması, **B.** Kanın santrifüj edilmesi, **C.** PRF, **D.** PRF'nin dentin grefti ile karıştırılması

3.2.3. Cerrahi Protokol

1. Aşama Cerrahi İşlem

Diş çekimleri yapıldıktan sonra çekim soketleri kürete edilerek yumuşak doku artıkları uzaklaştırıldı. Kontrol grubunda herhangi bir işlem yapılmadan soketler boş bırakıldı. Dentin ve dentin+PRF grubunda, soket kenarlarından vertikal insizyonlar yapılarak mukoperiosteal flep kaldırıldı. Soket sınırlarına denk gelen diş eti kenarları uzaklaştırıldı ve periosta yapılan insizyonlar yardımıyla esnetilerek primer kapamaya uygun hale getirildi. Dentin grefti hazırlama sürecinde cerrahi alan serum fizyolojik ile yıkandı, kanama kontrolü sağlamak amacıyla bölgeye spanç yerleştirildi. Dentin grubunda, hazırlanan dentin grefti diş çekim soketine çok sıkı olmayacak şekilde yerleştirildi. Dentin+PRF grubunda dentin grubundan farklı olarak, dentin grefti hazırlama sürecinde hastadan kan alınarak 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen PRF steril bir makas yardımıyla küçük parçalara ayrılarak dentin grefti ile karıştırıldı. Elde edilen karışım dentin grubuyla aynı şekilde çekim soketlerine yerleştirildi. Her iki grupta da yönlendirilmiş doku rejenerasyonu prensiplerine göre dentin greftinin üzerine rezorbe olabilen membran (Geistlich Bio-Gide, Princeton, USA) yerleştirildi. Flep 3/0 ipek suture (Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile primer kapatıldı (Şekil 14).

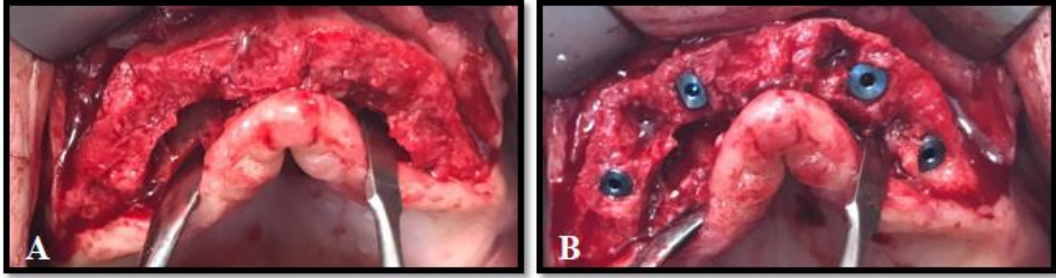


Şekil 14. 1. aşama cerrahi işlem **A.** Çekim endikasyonu bulunan dişler, **B.** Dişler çekildikten sonra elde edilen ağız içi görüntü, **C.** Mukoperiosteal flep kaldırılması **D.** Dentin greftinin çekim soketine yerleştirilmesi, **E.** Membran yerleştirilmesi, **F.** Flebin primer kapatılması

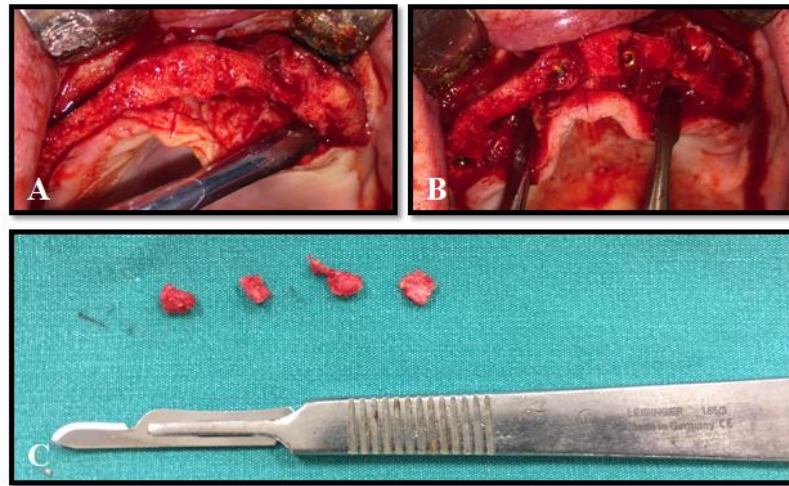
Postoperatif olarak, hastaya gün içinde ılık gıdalarla beslenmesi, iki saat yemek yememesi, ilk gün gargara yapmaması, verilen ilaçları düzenli kullanması ve ağız hijyenine dikkat etmesi önerildi. Hastalara 7 gün boyunca, günde 2 kez 1000 mg amoksisilin+klavulanik asit (Augmentin-Bıd, Glaxosmithkline, İstanbul, Türkiye), günde 3 kez 25 mg NSAİ (Arveles, Ufsa, İstanbul, Türkiye) ve günde 3 kez Benzidamin HCL + Klorheksidin glukonat gargara (Kloroben, Drogosan, Ankara, Türkiye) reçete edildi. Dikişler 10. günde alındı. Aylık periyotlarla klinik muayeneler yapılarak oral hijyenin devamlılığı sağlandı.

2.Aşama Cerrahi İşlem

Tüm deney gruplarında diş çekimlerini takiben postoperatif 3. ayda implant yerleştirilmesi amacıyla ikinci bir cerrahi işlem yapıldı. Üç grupta da aynı cerrahi prosedür uygulandı. Lokal anestezi altında mukoperiosteal flep kaldırıldı. Greftlenen bölgelerden trefin frez, ince osteotom ve çekiç yardımıyla implant yerleştirilmesini engellemeyecek boyutlarda doku örnekleri alınarak formalin solüsyonu içerisine yerleştirildi. Komplikasyon gözlenmeyen cerrahi alanlarda kemiğin uzunluk ve genişliğine uygun boyutlarda dental implantlar yerleştirildi (Şekil 15, 16). Flep primer kapatıldı. Hastaya gerekli öneriler yapıldıktan sonra taburcu edildi.



Şekil 15. A. 2. aşama cerrahi işlem sırasında dentin grubuna ait alveoler kretin görüntüsü, B. İmplant yerleştirildikten sonra elde edilen ağız içi görüntü



Şekil 16. A. 2. aşama cerrahi işlem sırasında dentin+PRF grubuna ait alveoler kemiğin görüntüsü, B. İmplant yerleştirildikten sonra elde edilen ağız içi görüntü, C. Soketlerden elde edilen kemik dokusu örnekleri

3.2.4. İnceleme Yöntemleri

Histopatolojik Analiz

Gruplardan elde edilen örnekler %10'luk formalin solüsyonunda (10 ml %40'luk formaldehit, 90 ml distile su) fikse edildikten sonra %5'lik formik asit solüsyonu içerisinde dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyonu takiben çeşme suyu ile yıkanan dokular doku takip işlemine tabi tutuldu. Örnekler dehidratasyon için alkol serilerinden (%70-%80-%96-%100) geçirilerek, ksilen serileri kullanılarak şeffaflaştırma yapıldı. Bunu takiben dokular 58 °C'deki parafinde bekletildikten sonra bloklandı.

Bloklardan histopatolojik analizler için Leica RM 2125RT rotary mikrotomu (Leica, Nussloch, Germany) kullanılarak 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon işlemi için bir gece boyunca 60°C etüvde bekletildi. Ardından ksilen serileri ile deparafinizasyon işlemi tamamlandı. Bu işlemi takiben kesitler alkol serilerinden (%100-%96-%80-%70) geçirilerek dehidratasyon işlemi yapıldı. Deparafinizasyonu takiben tüm kesitler Hematoksilen-Eozin (Harris'in Hematoksileni) boyama yöntemi kullanılarak boyandı. Her örnekten 5'er kesit alınarak histopatolojik değerlendirmede kullanıldı. Tüm kesitlerden x4'lük, x10'luk ve x20'lik büyütmede kamera ataçmanlı ışık mikroskopunda (Carl Zeiss, Germany) görüntüler alındı (Olympus, Center Valley, PA). Yeni kemik, bağ doku, greft ve kan damarı histopatolojik skorlama yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Gruplararası farklılıklar uygun istatistiksel analizler sonrası tespit edildi.

İmmünohistokimyasal Analiz

İmmünohistokimyasal analizler için her örnekten 5 µm kalınlığında kesitler alınarak deparafinizasyon işlemi tamamlandı. Tepkimelerin gerçekleşmesi için Mouse and Rabbit Specific HRP/AEC (ABC) Detection IHC Kiti (Abcam, USA) kullanıldı. Bu işlemleri takiben kesitler, dokudaki immün reaksiyonun gösterilmesi amacıyla renk değişinceye dek bekletildikten sonra 3 ayrı distile su kabında 5'er dk yıkanarak ters boyamalar Mayer Hematoksilen ile yapıldı. Anti- BMP-2 ve anti-Runx-2 antikoru (Abcam, USA) kullanıldı. Son olarak kesitler distile su ile yıkandıktan sonra immün kapatma medyumunu ile kapatıldı. Kamera ataçmanlı (Carl Zeiss, Germany) ışık

mikroskopunda (Olympus BX43, Center Valley, PA) x4'lük, x10'luk, x20'lik büyütmede görüntüler elde edildi.

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

SEM incelemesinin yapılması için kurutma işleminin ardından Ondokuz Mayıs Üniversitesi Karadeniz İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (KİTAM) bünyesinde yer alan kaplama cihazı (Balzers-SCd 050, Almanya) kullanılarak her gruptan 4 örnek 10 nm kalınlığında altın-palladyum tabaka ile kaplandı. Hazırlanan örnekler, yüzey oluşumlarının incelenmesi amacıyla Ondokuz Mayıs Üniversitesi KİTAM'da bulunan SEM cihazı (JSM-7001 F, JEOL, Tokyo, Japan) ile 10 kV'da incelendi (Şekil 17). Her grup için X2000, X5000 ve X10.000 büyütmede görüntü alındı.



Şekil 17. SEM cihazı

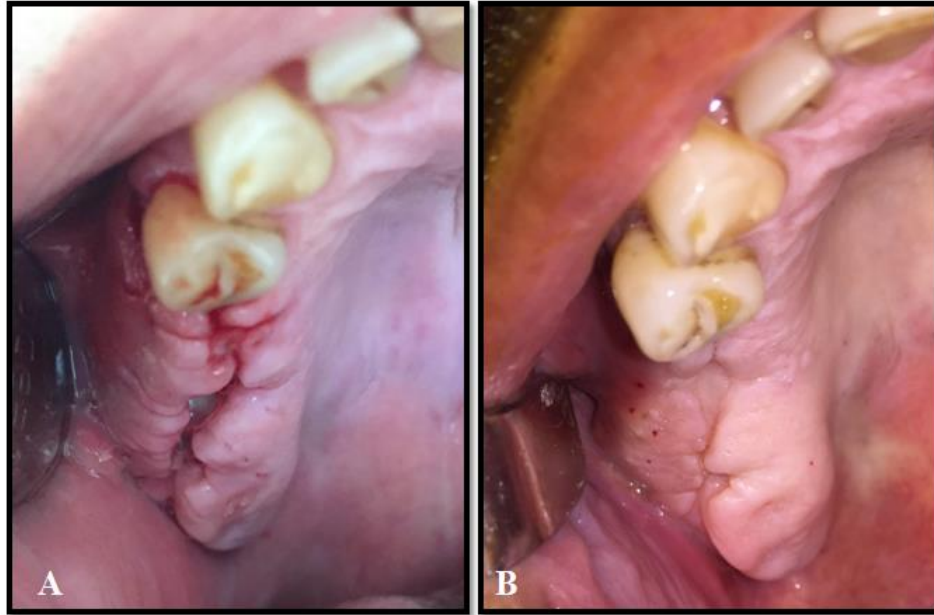
3.2.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 21.0 for Mac (IBM Corporation) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma One Way ANOVA testi ile, ikili gruplar arasındaki karşılaştırma ise Tukey Post- Hoc Test ile gerçekleştirildi. 0,05 anlamlılık derecesi (p) baz alındı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

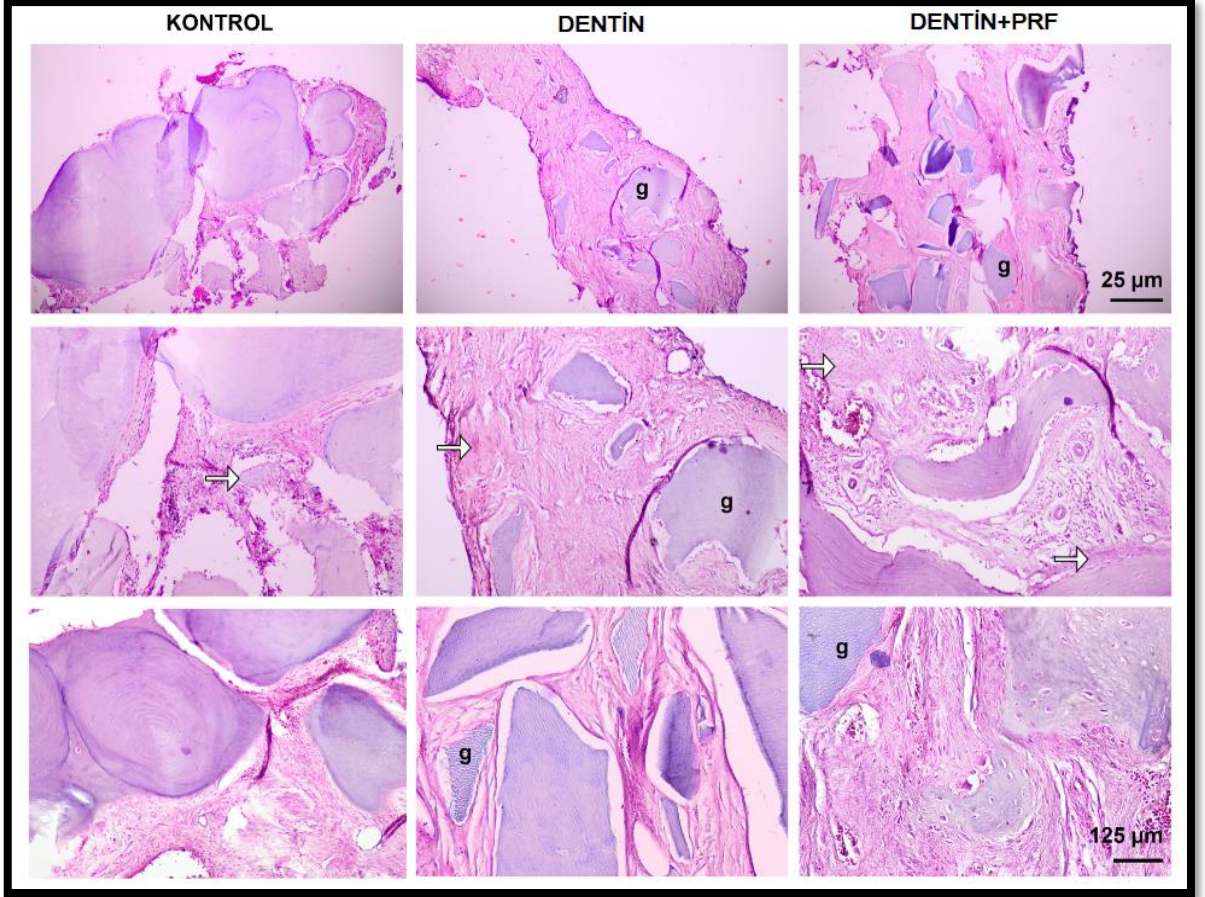
Postoperatif dönemde yapılan takiplerde, 1. cerrahi operasyonlardan sonra önemli bir komplikasyon gözlenmedi. Ameliyat sonrası hastalarda oluşan az miktardaki ağrının verilen ağrı kesici ilaçlarla giderildiği öğrenildi. Hiçbir hastada operasyon sonrası enfeksiyon, apse ve alerjik reaksiyon gözlenmedi. Dentin grubundaki 2 hastada postoperatif 10. günde yara yerlerinin tam olarak iyileşmediği ve sekonder iyileşmenin başladığı görüldü. İşlem sonrası 1. aydaki klinik muayenelerde işlem yapılan bölgelerde epitelizasyonun tamamlandığı, ödemin kaybolduğu, diş eti renginin sağlıklı mercan pembesi renginde olduğu gözlemlendi (Şekil 18). Greft uygulanan bölgeler postoperatif 3. ayda implant yerleştirilmesi için tekrar açıldığında, dentin+PRF grubunda 1 hastada 1 sokette epitel invajinasyonuna bağlı olarak yeterli kemik iyileşmesi olmadığı görüldü. Bu soketten kemik örneği alınmadı. Dentin grubunda bulunan 2 hastada birer soketlik bölgelerde kemikleşmeyen dentin grefti partiküllerinin varlığı tespit edildi.



Şekil 18. A. Sekonder iyileşme görülen bölge, B. 1. ay kontrolünde diş etinin görünümü

4.2. Histopatolojik Bulgular

Augmentasyon işlemi sonrası gruplardan alınan örnekler yeni kemik, bağ dokusu ve damar oluşumu bakımından histopatolojik olarak incelendi. Hematoksilen eozin ile boyanan kesitlerin ışık mikroskobu altında değerlendirilmesi sonucunda dentin+PRF grubunda damarlanma ve yeni kemik oluşumunun diğer gruplara oranla daha fazla olduğu gözlemlendi (Şekil 19).



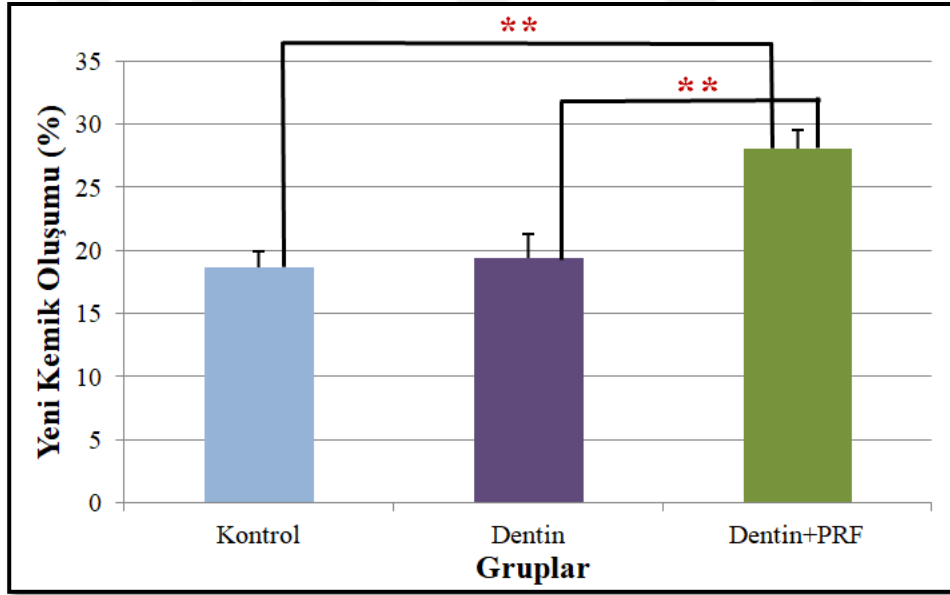
Şekil 19. Gruplara ait örneklerin ışık mikroskobu altındaki görüntüsü. **g:** dentin grefti, **beyaz ok:** yeni kemik alanı, **barlar:** 25 µm, 125 µm

4.2.1.Yeni Kemik Oluşumu Oranı

Augmentasyon işlemi sonrası 3. ayda alınan örnekler üzerinde yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda grupların ortalama yeni kemik oluşum yüzdesi değerleri Tablo 1’de görülmektedir. Gruplar yeni kemik oluşum oranları bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak kontrol grubuyla dentin grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubu ve dentin+PRF grubu arasında ileri derecede anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,00$). Dentin ve dentin+PRF grupları arasında da ileri derecede anlamlı fark olduğu bulundu ($p=0,001$) (Şekil 20).

Tablo 1. Gruplara ait yeni kemik dokusu oluşum miktarı (Ort±SOH)

| GRUPLAR | YENİ KEMİK (%) |
|------------|----------------|
| Kontrol | 18,68±1,18 |
| Dentin | 19,32±1,91 |
| Dentin+PRF | 28,08±1,44 |



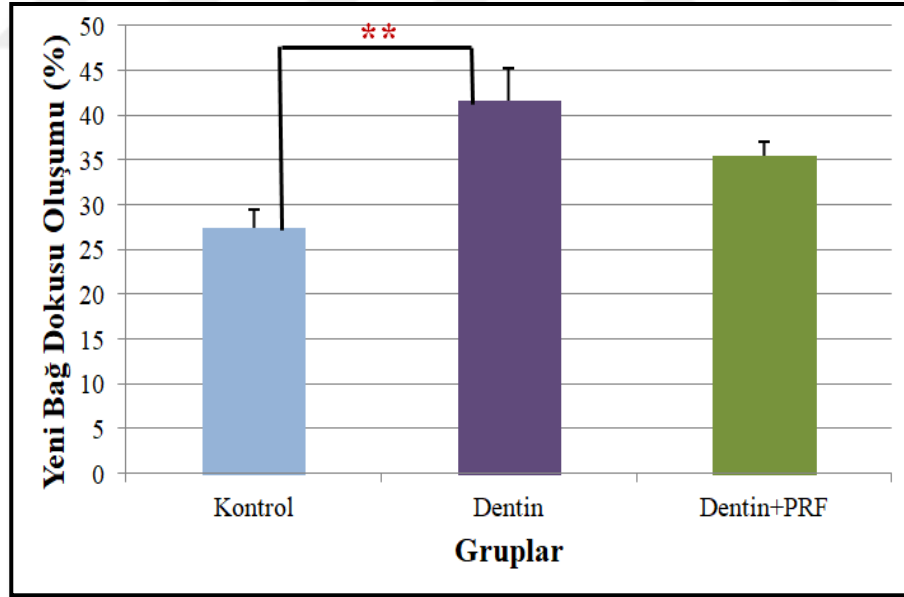
Şekil 20. Yeni kemik oluşum oranlarının gruplara göre dağılımı

4.2.2. Yeni Bağ Doku Oluşumu Oranı

Augmentasyon işlemi sonrası 3. ayda alınan örnekler üzerinde yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda grupların ortalama yeni bağ dokusu oluşum oranları Tablo 2’de görölmektedir. Gruplar yeni bağ dokusu oluşum yüzdesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak, kontrol grubu ile dentin grubu arasında ileri derecede anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,001$). Kontrol grubu ile dentin+PRF grubu ve dentin grubu ile dentin+PRF grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (şekil 21).

Tablo 2. Gruplara ait yeni bağ dokusu oluşum miktarı (Ort \pm SOH)

| GRUPLAR | YENİ BAĞ DOKUSU (%) |
|------------|---------------------|
| Kontrol | 27,34 \pm 2,06 |
| Dentin | 41,57 \pm 3,63 |
| Dentin+PRF | 35,39 \pm 1,60 |



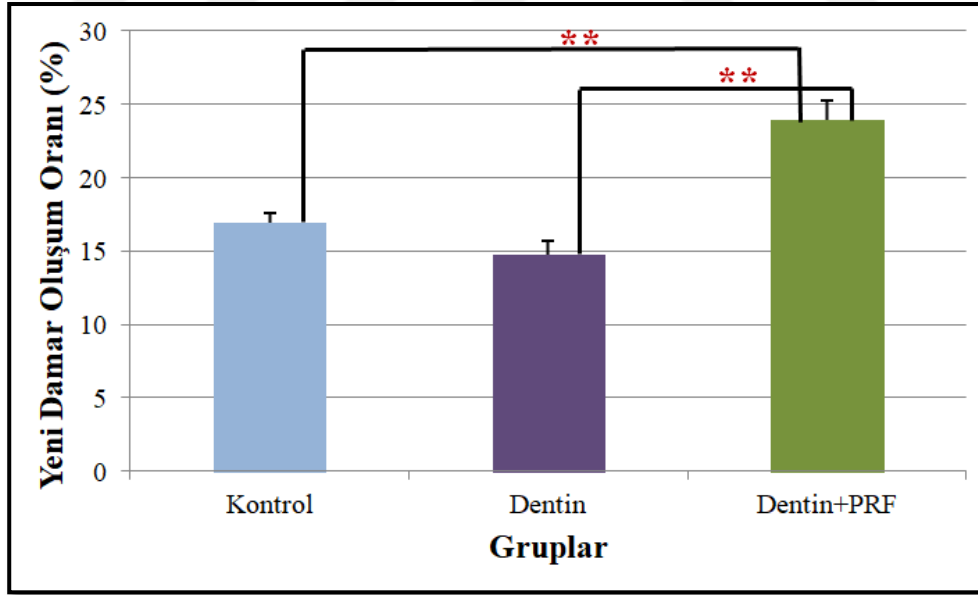
şekil 21. Yeni bağ dokusu oluşum oranlarının gruplara göre dağılımı

4.3.3 Yeni Damar Oluşumu Oranı

Augmentasyon işlemi sonrası 3. ayda alınan örnekler üzerinde yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda grupların ortalama yeni damar oluşum yüzdeleri Tablo 3’de görülmektedir. Gruplar yeni damar oluşumu bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak, kontrol grubuyla dentin grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubu ile dentin+PRF grubu arasında ileri derecede anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,00$). Dentin ile dentin+PRF grubu arasında da ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p=0,00$) (Şekil 22).

Tablo 3. Gruplara ait yeni damar oluşum miktarı (Ort±SOH)

| GRUPLAR | YENİ DAMAR (%) |
|------------|----------------|
| Kontrol | 16,92±0,66 |
| Dentin | 14,76±0,94 |
| Dentin+PRF | 23,95±1,33 |

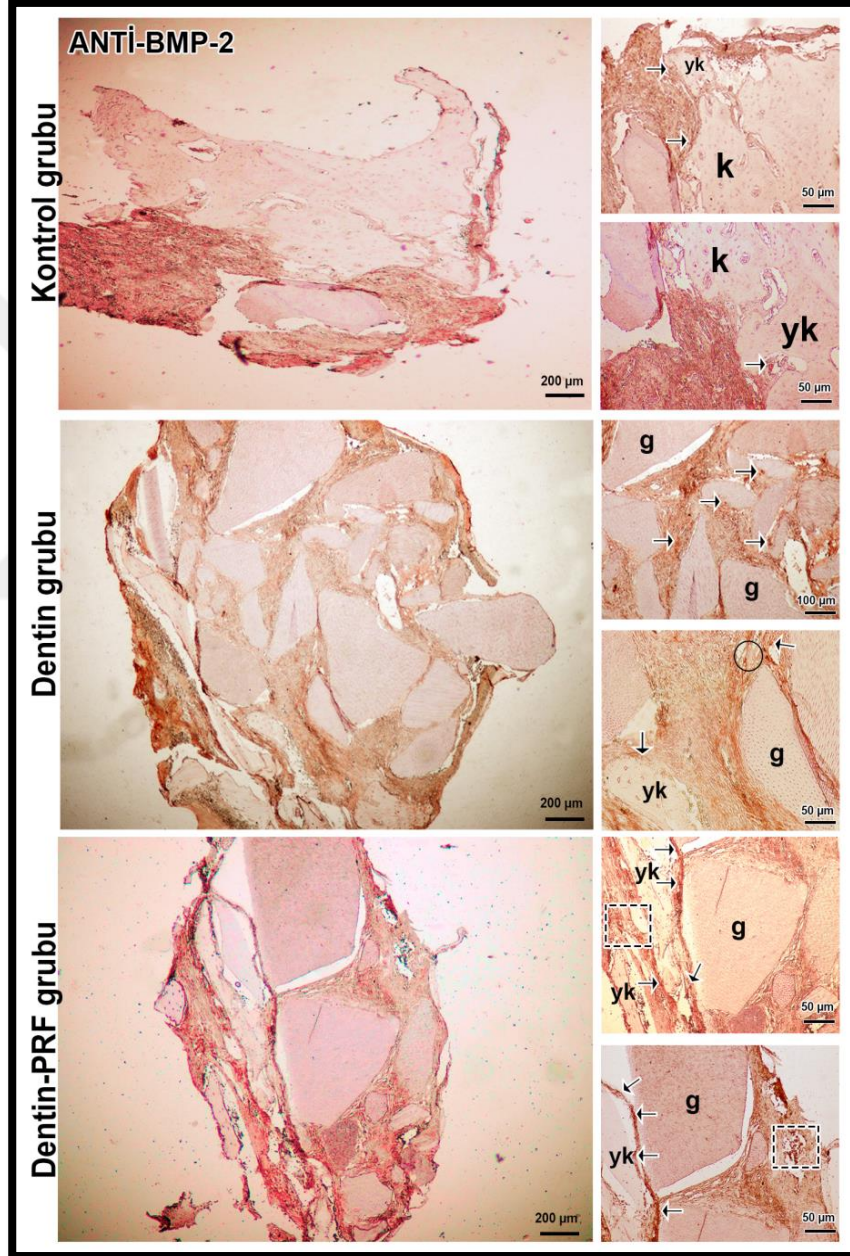


Şekil 22. Yeni damar oluşum oranlarının gruplara göre dağılımı

4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular

4.3.1. BMP-2

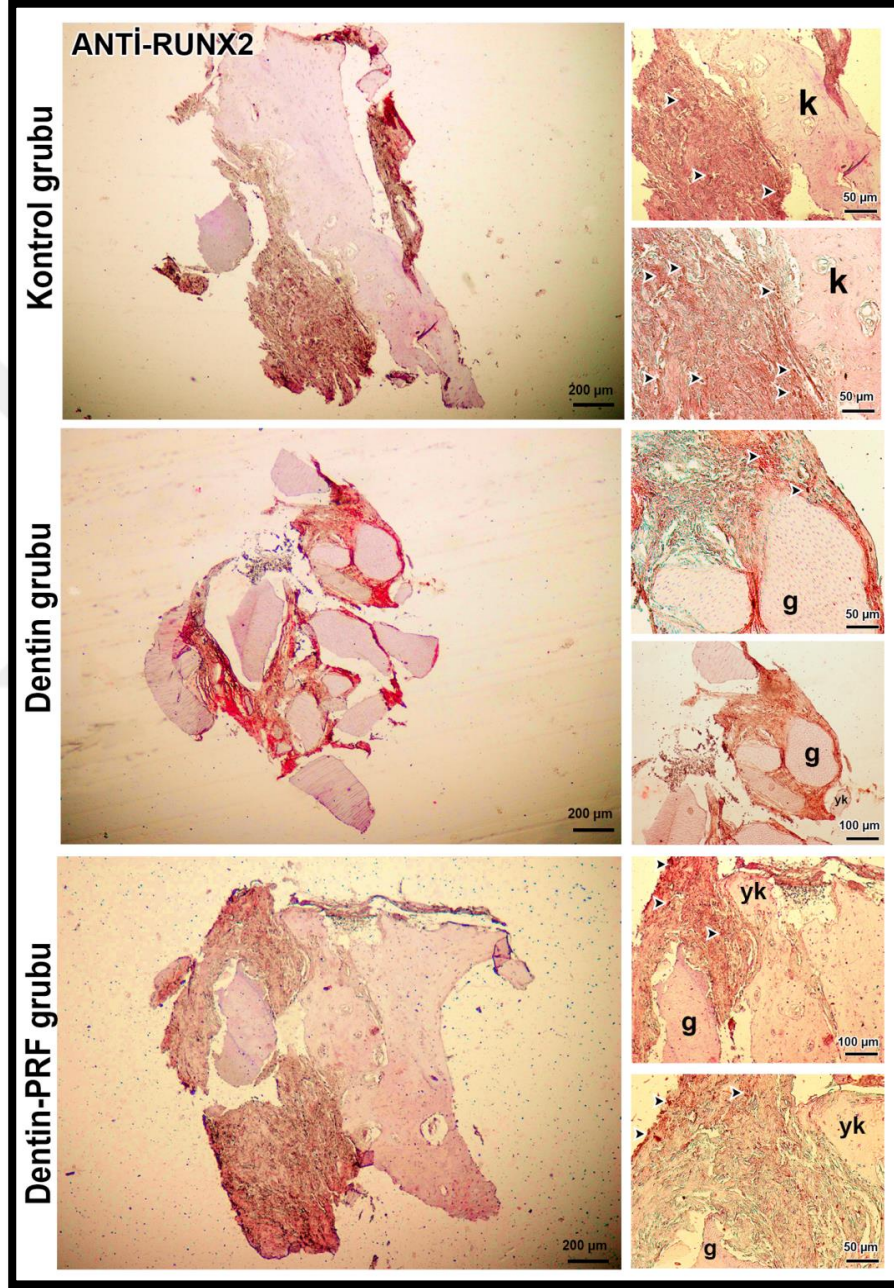
Kontrol, Dentin ve Dentin+PRF gruplarına ait immünohistokimyasal görüntüler incelendiğinde, BMP-2 ekspresyonunun Dentin ve Dentin+PRF gruplarında kontrol grubuna kıyasla önemli miktarda arttığı gözlemlendi (Şekil 23).



Şekil 23. Gruplardan elde edilen immünohistokimyasal görüntülerde BMP-2 ekspresyonu. **O**: bağ doku infiltrasyonu ve kalsifiye kemik, **□**:greft çevresindeki invajinasyon bölümleri, **Oklar**: Anti-BMP-2 (+) hücreler, **g**:greft, **yk**: yeni kemik, **k**: eski kemik

4.3.2. RUNX-2

Kontrol, Dentin ve Dentin+PRF gruplarına ait immünohistokimyasal görüntüler incelendiğinde, Dentin ve Dentin+PRF grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli oranda artmış Runx-2 ekspresyonu gözlemlendi (Şekil 24).

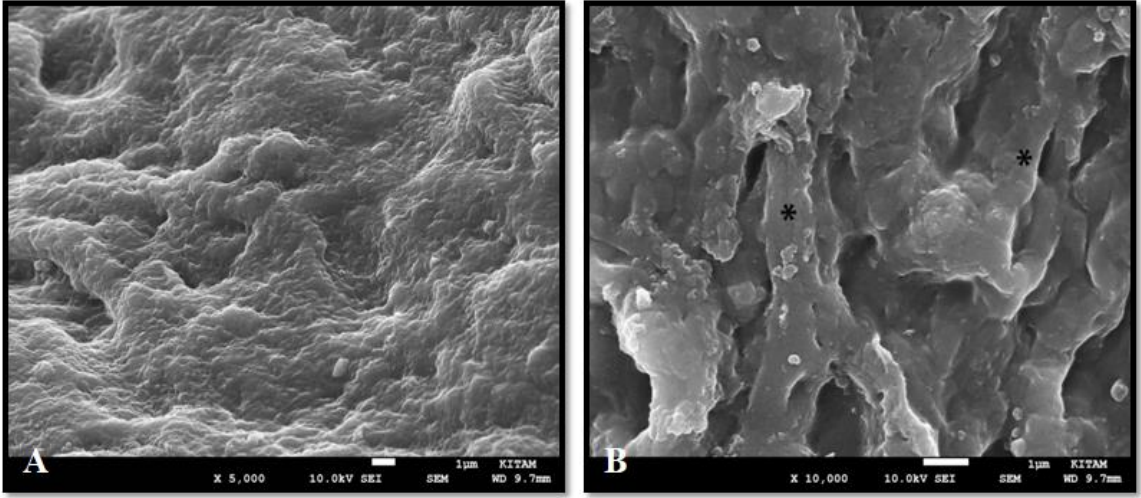


Şekil 24. Gruplardan elde edilen Runx-2 ekspresyonunu gösteren immünohistokimyasal görüntüler. **Oklar:** Anti Runx-2 (+) hücreler **g:** greft, **yk:** yeni kemik, **k:** eski kemik

4.4. Taramalı Elektron Mikroskop Bulguları

4.4.1. Kontrol Grubu

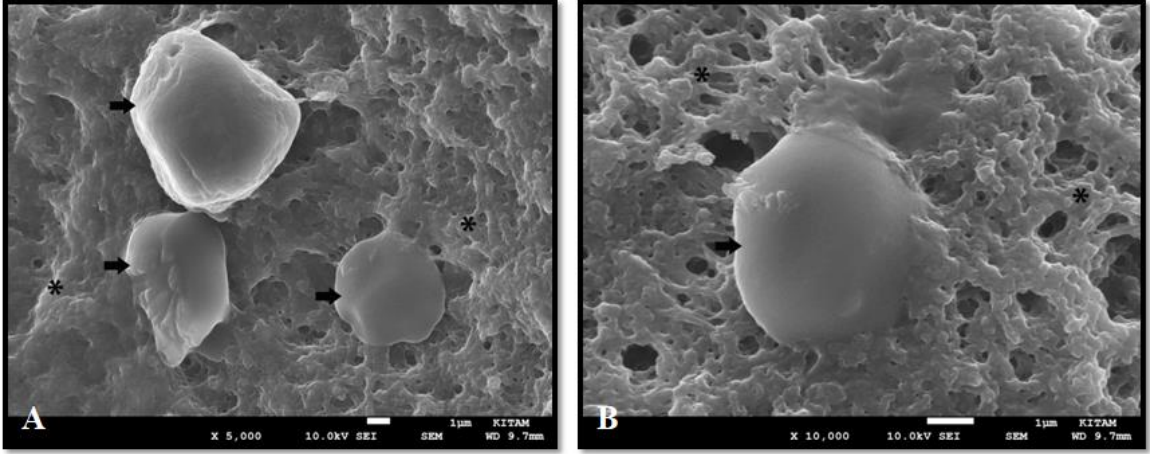
Kontrol grubuna ait örneklerden X5000 ve X10.000 büyütme ile elde edilen görüntülerde örnek yüzeyinin girintili ve çıkıntılı trabeküler yapısı dikkat çekmektedir. Örneklerin $\times 10.000$ büyütmede elde edilen görüntüsünde trabeküler yapıların daha iyi ayırt edildiği görüldü (Şekil 25).



Şekil 25. Kontrol grubuna ait örneklerin elektron mikroskobik genel görüntüsü. A. X5000 B. X10.000
(*: Kemik trabekülleri)

4.4.2. Dentin Grubu

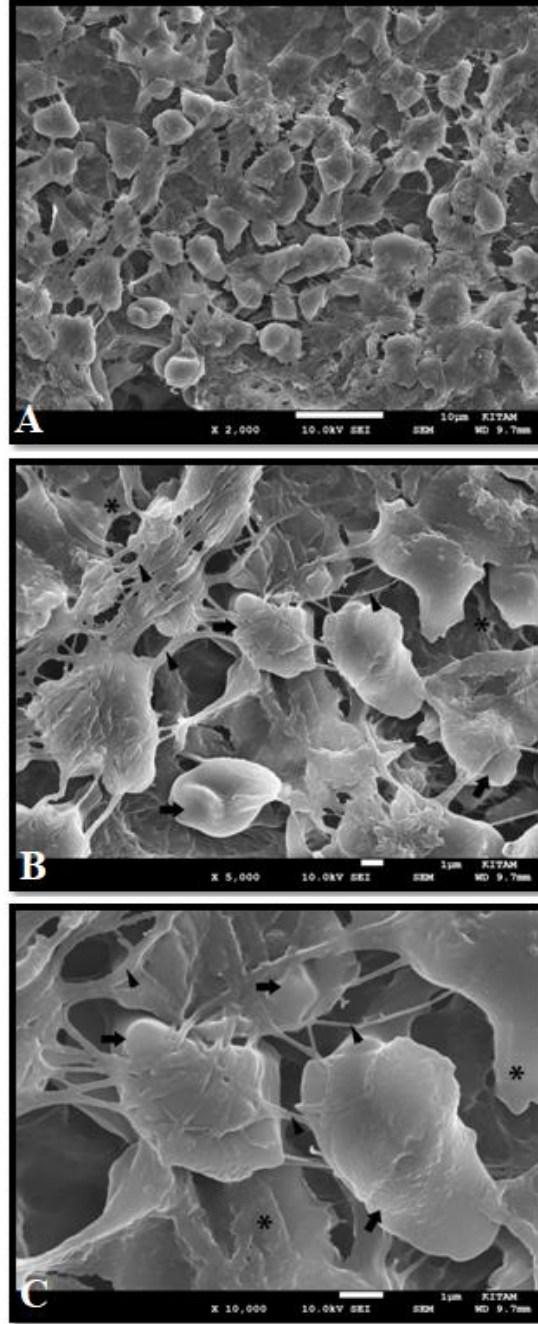
Dentin grubuna ait örneklerden elde edilen görüntülerde kontrol grubuna benzer şekilde gözlenen trabeküler kemik yapısına ek olarak, tüm yüzeye yayılmış ve trabeküllerin içine gömülü halde bulunan dentin partikülleri dikkat çekmiştir. Aynı zamanda X10.000 büyütmede elde edilen görüntüde trabeküler yapı tarafından çevrenmekte olan dentin partikülünün görülmüştür (Şekil 26).



Şekil 26. Dentin grubuna ait örneklerin elektron mikroskopik genel görüntüsü. **A.** X5000, **B.** X10.000,
*: Kemik trabekülleri, **Ok:** Dentin partikülleri

4.4.3. Dentin+PRF Grubu

Dentin +PRF grubuna ait örneklerden elde edilen görüntülerde trabeküler yapı ve dentin materyali arasında diğer gruplarda izlenmeyen yoğun ağsı fibriller yapılar dikkati çekmiştir (Şekil 27).



Şekil 27. Dentin+PRF grubuna ait örneklerin elektron mikroskopik genel görüntüsü **A.** X2000, **B.** X5000, **C.** X10.000, *: Kemik trabekülleri, **Okklar:** Dentin partikülleri, **Ok başları:** Ağsı fibriller

5. TARTIŞMA

Modern diş hekimliğinde primer amaç dişlerin konservatif yöntemlerle ağızda tutulmasıdır. Fakat travma, derin çürük, başarısız endodontik tedavi veya ilerlemiş periodontal hastalığa bağlı olarak diş çekimi yapılması kaçınılmaz hale gelmektedir (Kumar ve ark., 2018).

Literatürde, diş çekiminin alveolar kemikte bazı değişikliklere yol açtığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (Johnson, 1969; Cardaropoli ve ark., 2003a; Schropp ve ark., 2003b; Araujo ve ark., 2005). Bu değişikliklerin dinamiği ve büyüklüğü hayvan çalışmalarında ve klinik çalışmalarla incelenmiştir (Amler ve ark., 1960; Evian ve ark., 1982; Kuboki ve ark., 1988; Devlin ve ark., 1997; Devlin ve Sloan, 2002; Cardaropoli ve ark., 2003b; Araujo ve ark., 2005; Trombelli ve ark., 2008; Van Kesteren ve ark., 2010). Bu araştırmalar, diş çekimi sonrası alveoler kemiğin yeniden şekillenmesi ile ilgili temel süreçleri tanımlamışlar; bukkal ve lingual tarafta kemik hacminde büyük miktarda azalma olduğu sonucunu ortaya koymuşlardır (Vignoletti ve ark., 2012). Alveoler kemikte diş çekimi sonrası rezorpsiyona bağlı izlenen vertikal kayıp, çene kemiklerine göre de değişiklik göstermektedir. Mandibulada maksillaya göre daha küçük bir yüzeye daha fazla yük binmesi ve kortikal kemik miktarının daha fazla olması nedeniyle rezorpsiyon 4 kat daha fazla izlenmektedir (Irinakis, 2006).

Soket duvarlarındaki vertikal ve horizontal rezorpsiyon miktarını ölçmek için birçok farklı yöntem uygulanmıştır. Literatürde alçı modeller üzerinde, radyografik analizlerle, ikinci cerrahi sırasında klinik olarak ve deneysel hayvan modellerinde yapılan histolojik çalışmalarla diş çekimi sonrası rezorpsiyon miktarını ölçen çalışmalar mevcuttur (Pietrokovski ve Massler, 1967; Johnson, 1969; Lekovic ve ark., 1998; Camargo ve ark., 2000b; Cardaropoli ve ark., 2003a; Schropp ve ark., 2003a; Araujo ve Lindhe, 2005). Bu çalışmalar kemik rezorpsiyonunun büyük oranda diş çekimi sonrası ilk 3 ayda ortaya çıktığını ve 1 yıla kadar devam ettiğini göstermiştir. Esas olarak bukkal kemikte oluşan rezorpsiyonun alveoler kemiğin bukkolingual boyutunda yaklaşık % 50 oranında azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. (Schropp ve ark., 2003b; Araujo ve Lindhe, 2005).

Diş çekimi sonrası alveoler kemikte meydana gelen rezorpsiyonun kesin nedenleri hala tartışılmaktadır (Barone ve ark., 2013). Yapılan hayvan çalışmalarında, kemik remodelingi incelenmiş ve bukkal kemiğin koronal kısmının genellikle sadece

demetsi kemikten oluştuğu bildirilmiştir (Cardaropoli ve ark., 2003b; Araujo ve ark., 2005). Demetsi kemiğin periodonsiyumun bir parçası olduğu, diş çekimi sonrası bu kemiğin fonksiyonunu kaybettiği ve rezorpsiyonunun doğal bir sonuç olduğu öne sürülmüştür (Araujo ve ark., 2005). Diş çekimi sonrası alveoler kemiğin yeniden düzenlenmesi açısından insanlarda bazı farklılıklar olmasına rağmen, benzer mekanizmaların insan diş çekim soketlerinde de görülebileceği düşünülmektedir (Trombelli ve ark., 2008). Bazı araştırmacılar ise, diş çekimi sırasında oluşan cerrahi travmanın periosteuma zarar verdiğini, bu nedenle gerçekleşen vasküler hasar ve akut enflamatuvar yanıtın ise kemik rezorpsiyonuna yol açtığını bildirmişlerdir (Wilderman, 1963; Staffileno ve ark., 1966; Wood ve ark., 1972; Bragger ve ark., 1988). Kemik dokuda oluşan değişiklikleri aynı şekilde yumuşak dokuda meydana gelen değişiklikler izlemektedir. Diş çekimi sonrası gerçekleşen rezorpsiyon kronik ve geri dönüşümsüz bir süreçtir (Irinakis, 2006).

Günümüzde kaybedilmiş dişlerin restorasyonunda dental implantlar en çok tercih edilen tedavi seçenekleri arasındadır (Woo ve Lee, 2004; Simion ve ark., 2007). Kaybedilen dişlerin yerine implant destekli protezlerin kullanılması, öngörülebilir başarılı sonuçları oldukça iyi belgelenmiş bir tedavi yöntemidir. Hem implantların hem de implant destekli protezlerin 5-10 yıllık uzun dönem sağ kalım oranları bildirilmiştir (Pjetursson ve ark., 2014). İmplant tedavisinin başarılı sayılabilmesi için; implant osseointegrasyonu gerçekleşmiş olmalı, implant ideal pozisyonda konumlandırılmış olmalı, uygun sert ve yumuşak doku konturları sağlanmalıdır (Darby ve ark., 2008). İmplantolojide başarı sadece implant sağ kalım oranına değil aynı zamanda uzun dönem estetik ve fonksiyonel başarıya da bağlıdır (Buser ve ark., 2004; Darby ve ark., 2009). Diş çekimi sonrası meydana gelen bu fizyolojik sert ve yumuşak doku değişiklikleri, implantın ideal şartlarda yerleştirilmesini engelleyerek protetik tedavinin fonksiyonel ve estetik sonuçlarını etkilemektedir (Vignoletti ve ark., 2012). Bu oluşan erken doku değişimlerini engellemek için farklı soket koruma teknikleri önerilmiştir. Bu teknikler, travmatik diş çekimi gibi basit yaklaşımlardan immediyat implant uygulanmasına ve diş çekim soketinin membran kullanılarak veya kullanmaksızın farklı greft materyalleri ile augmentasyonu gibi ileri tekniklere kadar farklılık göstermektedir (Paolantonio ve ark., 2001; Fickl ve ark., 2008a; 2008b).

Prensip olarak alveoler kret korunması, alveoler kemik rezorpsiyonunu en aza indirmeyi ve soket içinde kemik oluşumunu en üst düzeye çıkarmayı amaçlayan diş çekimi sırasında uygulanan bir prosedür olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalar, sadece diş çekimi ile karşılaştırıldığında soket koruma tekniklerinin alveoler kemiğin yüksekliğini ve genişliğini korumada başarılı olduğunu göstermektedir (Lekovic ve ark., 1997; Artzi ve ark. 2000; Carmagnola ve ark. 2003; Barone ve ark. 2008). Çalışmalar, implantların diş çekimi yapılan bölgelere başarılı bir şekilde ek greftleme işlemi yapılmadan yerleştirildiğini ortaya koysa da, bazı araştırmacılar 1,7 mm'ye kadar yatay bir kemik kaybı olduğunu ve orijinal kret konturlarının tamamen korunmadığını vurgulamışlardır (Iasella ve ark., 2003; Barone ve ark., 2008).

En basit soket koruma işlemi atravmatik diş çekimidir. Diş çekiminin kendisi travmatik bir işlem olmasına rağmen uygun aletler ve az kuvvetle gerçekleştirilecek olan diş çekimi sert ve yumuşak dokuya verilen zararı en aza indirmektedir (Çakır ve Karaca, 2015). Diş çekimi sırasında implant tedavisi planlanmıyorsa dahi ileride gerekli olabileceği düşünülerek bütün diş çekimleri en az travma ile gerçekleştirilmelidir (Darby ve ark., 2008). Bizim çalışmamızda da diş çekimleri tecrübeli bir çene cerrahı tarafından uygun aletlerle ve minimum travma ile gerçekleştirilmiştir. Diş çekimleri sırasında bukkal kemik veya interradiküler kemikte kırık veya çatlak meydana gelmemiştir.

Diş çekimi sonrası alveoler kemikte gerçekleşen rezorpsiyonu önlemeye yönelik ilk girişim 1980 yılında Casey ve Lauciello tarafından gömülü kök kavramının tanıtılmasıdır (Casey ve Lauciello, 1980). Araştırmacılar, diş çekimi sırasında kırılan köklerin çıkarılmadan bırakılmasının alveoler kemikte gerçekleşen rezorpsiyonu önleyebileceğini savunmuşlardır. Buna karşın von Wovern ve Winther (1981), bu yaklaşımın başarısı üzerinde birçok faktörün etken olabileceğini ve uzun dönemde başarı şansının azaldığını rapor etmişlerdir. Yıllar içerisinde diş çekimi sonrası gerçekleşen kemik rezorpsiyonunu önlemek için otojen greftler, allojenik greftler, ksenogreftler, alloplastlar gibi biyomateryaller ve bunların kombinasyonları alveoler kreti korumak ve kemik defektlerinin rejenerasyonunu sağlamak için kullanılmaya başlanmıştır (Kumar ve ark., 2018).

Soket koruma işleminin başarısı üzerinde, mevcut kemiğin yapısı, uygulanan cerrahi teknik, yara iyileşmesi süreci ve kullanılan greft materyalinin özellikleri rol

oyunmaktadır (Artzi ve ark., 2000; Vignoletti ve ark. 2012). Alveoler kemiğin korunması kullanılan tekniğe bağlı olarak, sonuçları tahmin edilemeyen ve her zaman tam olarak başarı ile sonuçlanmayan bir işlemdir (Kutkut ve ark., 2012). Soket koruma işleminde kullanılabilecek ideal cerrahi teknik ve greft materyali ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur (Becker ve ark., 1998; Araujo ve Lindhe, 2009a; Park ve ark., 2010; Heberer ve ark., 2011).

Soket koruma tekniğiyle ilgili mevcut çalışmaların çoğunda flep kaldırılarak cerrahi operasyon gerçekleştirilmiştir (Lekovic ve ark. 1997; 1998; Froum ve ark. 2002; Iasella ve ark. 2003; Fiorellini ve ark., 2005; Barone ve ark., 2008; Casado ve ark., 2010). Flep kaldırılarak yapılan diş çekimini takiben augmentasyon sonrası yumuşak dokularda gerilim yaratmamak için yara yerinin primer kapatılmadığı çalışmalar da mevcuttur (Iasella ve ark., 2003; Serino ve ark., 2003;2008). Bu çalışmalarda flep kaldırmadaki amaç operasyon sırasında kemik kalınlığı ve yüksekliğinin ölçülebilmesidir. Buna karşın, flep kaldırılırken periosteumun zarar görmesi sonucu alveoler kemikte daha çok rezorpsiyon görülebileceğini öngörerek flep kaldırmadan diş çekimi ve greftleme işleminin yapıldığı çalışmalar da bulunmaktadır (Hoad-Reddick ve ark., 1994; Aimetti ve ark., 2009; Crespi ve ark., 2009; Oghli ve Steveling, 2010). Flepsiz soket koruma işlemi gerçekleştirilen çalışmaların bir kısmında kemik rezorpsiyonunun daha az görüldüğünü bildiren çalışmalar olmasına rağmen (Fickl ve ark. 2008a; 2008b); flepli ve flepsiz soket koruma yapılan işlemler arasında kemik rezorpsiyon miktarı açısından anlamlı fark bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Araujo ve Lindhe, 2009).

Vignoletti ve ark. (2012)'nin yaptıkları meta analiz çalışmasında soket koruma işlemi için en uygun cerrahi prosedürün veya biyomateryal tipinin hangisi olduğu belirtilmemekle birlikte, bariyer membranların kullanıldığı, flepli cerrahi yapılan ve flebin primer kapatıldığı başka bir deyişle yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniklerini esas alan çalışmalarda daha iyi sonuçlar alındığı ortaya koyulmuştur.

Literatürde sadece membranın, sadece greft materyalinin, membran ve greftin birlikte kullanıldığı birçok soket koruma tekniği bulunmaktadır (Becker ve ark., 1994; Artzi ve ark., 2000; Fowler ve ark., 2000; Iasella ve ark., 2003; Norton ve ark., 2003; Froum ve ark., 2004; Irinakis, 2006; Darby ve ark., 2008). Membran kullanılarak yapılan çalışmalarda daha yüksek başarı oranı rapor edilmiştir. Bu çalışmaların

sonuçları karşılaştırıldığında sadece membran kullanımı ile sadece greft kullanımına göre daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (Vignoletti ve ark., 2012). Bizim çalışmamızdaki temel amaç demineralize olmayan dentin greftinin kemik oluşumuna etkisini değerlendirmek olduğu için, greft materyalini dış etkenlerden korumak ve augmentasyon yapılan alanı yumuşak doku göçünden korumak amacıyla yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği kullanılmıştır. Tam kalınlık flep kaldırıldıktan sonra diş çekimlerini takiben çekim soketleri içerisine greft materyali yerleştirilmiş, üzerine kolajen membran örtülerek flep primer kapatılmıştır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar soket koruma prosedürleri için ideal kemik greft materyali hakkında fikir birliğine varılamadığını göstermektedir. Otojen kemik greftleri herhangi bir kemik rejenerasyonu prosedürü için altın standarttır. İdeal bir greft materyalinde bulunması gereken osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon özelliklerinin tümüne sahiptirler. Bununla birlikte, otojen greftlerin elde edilebilmesi için ikinci bir cerrahi alana gereksinim duyulması ve buna bağlı olarak morbidite gelişme ihtimali, sınırlı miktarlarda elde edilebilmesi, rezorpsiyon oranının yüksek olması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu dezavantajların ortadan kaldırılabilmesi için kemik augmentasyon işlemlerinde allojenik, ksenojenik ve alloplastik kemik greftleri kullanılmaya başlanmıştır (Kim SG ve ark., 1999).

Becker ve ark. (1994) otojen kemik greftleri ile demineralize kuru dondurulmuş kemik allogreftlerini (DFDBA) karşılaştırdıkları çalışmalarında, histolojik değerlendirme sonucunda otojen greft yerleştirilen bölgelerde üç ay sonra yeni kemik oluşumu görülürken, DFDBA'nın kemik oluşumunu sekteye uğratabileceğini bildirmişlerdir.

Nemcovsky ve Serfaty (1996) 23 çekim soketinde hidroksiapatit kristalleri kullandıkları çalışmalarında minimal alveoler kemik rezorpsiyonu görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Artzi ve ark. (2000) çekim soketlerinde sığır kaynaklı kemik greftini kullanarak yaptıkları çalışmalarında histolojik değerlendirme sonucunda 9 ay sonra soketlerin %82,3 oranında kemikle dolduğunu belirtmişlerdir.

Froum ve ark. (2002) çekim soketlerinin augmentasyonunda biyoaktif cam kullanmışlar ve etkinliğinin demineralize kuru dondurulmuş kemik allogrefti kullanılan ve spontan iyileşmeye bırakılan kontrol soketleri ile karşılaştırmışlardır. Biyoaktif

camın kullanıldığı bölgelerde kemiğin canlılığını %60 oranında koruduğu görülmüş ve biyoaktif camın çekimden sonra soket iyileşmesi için pozitif etkisi olan ostokondüktif bir materyal olduğu sonucuna varmışlardır.

Guarnieri ve ark. (2004) çekim soketlerine kalsiyum sülfat yerleştirdikleri çalışmaları sonucunda kalsiyum sülfatın tamamen rezorbe olduğunu ve soketlerin tamamen kemikle dolduğunu bildirmişlerdir.

Oltramari ve ark. (2007) hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, ksenenogrefle augmented edilen çekim soketlerinde, radyografik olarak kemik yoğunluğu ve kemik yüksekliğini incelemişlerdir. 3 ay sonunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deney grubunda anlamlı şekilde daha az rezorpsiyon görüldüğünü belirtmişlerdir.

Heberer ve ark. (2011) yaptıkları bir klinik çalışmada çekim soketlerine Bio-oss kollajen ile greftlemiş ve sonuçları spontan iyileşme ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda Bio-oss kollajen ile greftleme yapılan soketlerdeki kemik iyileşmesinin spontan iyileşmeye bırakılan soketlerden daha kötü olduğu belirtilmiştir.

Alkan ve ark. (2013) diş çekimi sonrasında alveoler kret korunmasında deproteinize sığır kemiği ve mine matriksi türevi greft materyalini karşılaştırdıkları klinik çalışma sonucunda her iki materyalin de alveoler kret korunması için kullanılabileceğini belirtmiş ve iki materyal arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, allojenik ve ksenojenik kemik greftleri, yüksek maliyetlerinin yanı sıra hastalık bulaştırma ve aşırı duyarlılık reaksiyonu riski taşımaktadırlar. İdeal greft materyalinin taşınması gereken özelliklerden sadece osteokondüksiyon özelliğine sahiptirler. Kemik defektlerinin onarımı için diğer bir seçenek olan kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, biyocam ve polimerler gibi alloplastik greft materyalleri istenen miktarlarda kolayca uygulanabilirler ve hastalık bulaştırma riski taşımamaktadırlar. Fakat osteoindüksiyon özelliklerinin olmaması, osteokondüksiyon yeteneğinin sınırlı olması ve maliyetlerinin yüksek olması sebebiyle klinik kullanımları sınırlıdır. Bu nedenlerle, kemik augmentasyon işlemlerinde bu dezavantajların üstesinden gelebilecek bir kemik greft materyali geliştirmek için yapılan çalışmalar devam etmektedir (Kumar ve ark., 2018).

Hidroksiapatit osteokondüktif özellikleri yüksek alloplastik bir greft materyalidir. Alloplastik greft materyali olarak hidroksiapatitin yüksek maliyeti ve uygulama zorluğu gibi dezavantajlarının bulunması ve dişin dentin tabakasının yüksek oranda hidroksiapatit içeriğinin bilinmesi, çekilmiş dişlerden kemik greft materyali elde etme fikrini ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, tıbbi atık olarak görülen çekilmiş dişlerin greft materyali olarak kullanılabilir olmasıyla kemik augmentasyon işlemlerinin maliyetinin oldukça azalacağı öngörülmüştür (Kim SG ve ark., 1999; 2011; Kim YK 2014a).

Diş bileşenleri genel olarak alveolar kemik bileşenlerine çok benzer. Dentinin yapısı %70-75 inorganik bileşenlerden, %20 organik bileşenlerden ve %10 sudan oluşmaktadır. Alveolar kemiğin organik, inorganik ve su içeriği sırasıyla %65, %25 ve %10'dur (Gual-Vacques, 2018). Ayrıca, kemik matriks proteinlerinin kemotaktik, mitojenik ve osteojenik potansiyele sahip olduğu bilinmektedir. Aynı özellikler dentin matriks proteinlerinde de tespit edilmiştir. Kemik ve dentin matriksinin kemotaktik ve osteojenik potansiyeli her iki dokuda da bulunan kemik morfojenik proteinler (BMP) ile ilişkilidir (Bessho ve ark., 1990; 1992). Kemik matriksi, mineralize dokular arasında büyüme faktörleri içeren en önemli kaynaktır. Bu faktörler; osteoblastlardan salınan, insülin büyüme faktörü (IGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF), fibroblastik büyüme faktörü (FGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ile makrofajlar gibi diğer hücrelerden salınan interlökinler (IL) ve tümör nekroz faktörüdür (TNF). Dentin matriksi de belirtilen büyüme faktörlerini büyük oranda içermektedir (Tziafas, 1995; Goncalves, 1997). Tüm bu ortak özellikler göz önüne alınarak kemik greft materyali olarak kullanılabilir dentin dokusunun rejeneratif kapasitesini arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (Kim SG ve ark., 1999; 2001).

Bu çalışma kemik ve dentin dokularının ortak özellikleri göz önünde bulundurulduğunda; otojenik, ksenojenik, allojenik ve alloplastik greft materyallerine alternatif olabileceğini düşündüğümüz otojen dentin greftinin kemik oluşturma kapasitesinin histolojik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi amacıyla planlanmıştır.

Çekilmiş dişlerin çeşitli işlemlerden geçirilmesiyle elde edilen dentin, demineralize dentin matriksi (DDM) olarak adlandırılmıştır. Yapılan çalışmalarda demineralize dentin matriksi elde edilmesinde farklı metotlar kullanılmıştır.

Catanzaro-Guimaraes ve ark. (1986) yaptıkları hayvan çalışmasında demineralize dentin elde etmek için çekilen dişleri 2°C 0.6 N hidroklorik asit solüsyonunda 5 gün, daha sonra elde ettikleri greft partiküllerini penisilin-streptomisin solüsyonunda ve 70°C'lik etilen alkolde bekletmişlerdir. Yapılan incelemelerde DDM'nin kemik oluşumuna katkı sağladığı sonucuna varmışlardır.

Kim SG ve ark. (1999; 2001) yaptıkları çalışmalarında insan dişlerinden elde ettikleri dentin partiküllerini sterilizasyon amacıyla 950°C'de 30 dakika fırında bekletmişlerdir. Dentin tozu ve Paris alçısının birlikte kullanıldığı çalışmalarda kemik yapımı ile ilgili olumlu sonuçlar elde edilmiştir. (Kim YK ve ark., 1996; 2001; Kim SG ve ark., 1999; 2001; 2002; Hwang ve ark., 2004; Na ve ark., 2004).

Gomes ve ark. (2001) yaptıkları hayvan çalışmasında tavşanların santral dişlerini çekerek, pulpa ve yumuşak dokuları mekanik olarak uzaklaştırmışlar ve daha sonra dişleri 0.6N hidroklorik asit solüsyonunda bekleterek demineralize etmişlerdir. Elde ettikleri materyalleri daha sonra %70'lik etil alkol ve gentamisin solüsyonunda bekletmişlerdir. Demineralize dentinin kemik oluşumunu arttırdığı sonucuna varmışlardır.

Moharamzadeh ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada çekilmiş sığır dişlerinden dentin greftinin elde edilmesi amacıyla pulpa ve periodondal ligamenti dişlerden uzaklaştırdıktan sonra 2 saat distile suda kaynatmışlar ve yumuşak dokunun uzaklaştırılması amacıyla 2 saat isopropanolde bekletmişlerdir. Bu işlemlerden sonra alkolün uzaklaştırılması için dentin materyalini distile suyla defalarca yıkamış ve 100 °C lik kuru sıcak hava fırınında bekletmişlerdir. Elde ettikleri DDM'yi sterilizasyon amacıyla gama radyasyona maruz bırakmışlardır. Elde edilen greft materyalinin kemik iyileşmesine olumlu etkileri olduğunu rapor etmişlerdir.

Yagihashi ve ark. (2009) tavşanlarda yaptıkları çalışmada çekilmiş sığır dişlerini kullanmışlardır. Çekilen dişlerdeki yumuşak dokular uzaklaştırılarak -80 derecede 24 saat bekletmişlerdir. Dişler demineralizasyon amacıyla 0.6 N HCl'de bir hafta bekletilmiş ve daha sonra distile su ile yıkanmıştır. Yağ dokusunun uzaklaştırılması amacıyla kloroform metanolde 24 saat bekletilmiştir ve materyalin sterilizasyon amacıyla etilen oksit gazı kullanılmıştır. Elde ettikleri demineralize dentin matriksinin osteokondral rejenerasyonu ve yeni kemik oluşumunu arttırdığını bildirmişlerdir.

Minamizato ve ark., (2018) demineralize dentin matriksi hazırlama ve uygulama süreçlerinin zorluklarını azaltmak amacıyla parsiyel demineralize dentin matriksi (PDDM) uyguladıkları çalışmalarında greft materyalini %2'lik HNO₃'te 10 dk bekletmişlerdir. Çalışma sonucunda klinik, radyolojik ve histolojik olarak yeni kemik oluşumu görüldüğünü rapor etmişlerdir. Fakat araştırmacılar olumlu sonuçlara rağmen bu konuda daha fazla sayıda ve karşılaştırmalı çalışma yapmaya ihtiyaç olduğuna vurgu yapmışlardır.

Yapılan çalışmalar sonucunda demineralize dentin matriksi elde etmek için standart ve ideal bir yöntem belirlenememiştir. Çeşitli işlemlere tabi tutulan dentin matriksinin fiziksel ve kimyasal özelliklerini standardize etmek, elde edilen greft materyalinin kemik oluşturma kapasitesini ortaya koymak amacıyla Kim YK ve ark. (2010) çekilmiş otojen dişlerden elde edilen bir greft materyali üretmeye başlamışlardır. AutoBT adı verilen bu demineralize dentin matriksi Güney Kore'de bulunan bir diş bankası aracılığıyla blok ve toz olmak üzere iki ayrı formda üretilmektedir. AutoBT üretim süreci dişler üzerindeki yumuşak doku artıkları uzaklaştırıldıktan sonra şekillendirme, yıkama, dehidratasyon, yağlardan arındırma ve etilen oksitle sterilizasyon işlemlerini içermektedir. Bu üretim süreci yaklaşık olarak 2 hafta sürmektedir. Üretilen greft materyali hemen kullanılabilen ya da daha sonra kullanılmak üzere 5 yıla kadar soğutucuda saklanabilmektedir (Murata ve ark., 2011; Kim YK ve ark., 2011; 2012).

AutoBT adı verilen demineralize dentin matriksi kullanılarak yapılan hayvan ve insan çalışmalarında materyalin özellikleri histolojik, histomorfometrik yöntemlerle ve taramalı elektron mikroskopuyla incelenmiştir. İncelemeler sonucunda materyalin kademeli rezorpsiyona uğradığı, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon yoluyla mükemmel kalitede yeni kemik oluşturma kapasitesine sahip olduğu rapor edilmiştir (Kim YK ve ark., 2010; 2013) . Histolojik olarak otojen kemik grefti ile karşılaştırıldığında allojenik ve ksenojenik kemik greftlerine göre daha başarılı olduğu sonucuna varılmış; oral cerrahi prosedürlerde güvenle kullanılabilenliği bildirilmiştir (Kim YK ve ark., 2014a; 2014b).

Demineralize dentin matriksinin bu avantajlarına karşın üretim sürecinin uzun ve karmaşık olması, uygulanabilmesi için ikinci bir cerrahi işlem gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu durum araştırmacıları çekilmiş dişlerden elde

edilebilecek daha basit alternatif yöntemler araştırmaya yönlendirmiştir (Joshi ve ark., 2017; Calvo-Guirado ve ark., 2018).

Literatürde demineralize olmayan dentin greftinin kemik oluşumuna etkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Mevcut çalışmaların büyük bir kısmı da hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalardır.

Andersson ve ark. (2009) yılında yaptıkları çalışmada ortodontik amaçlı çekilmiş dişlerden elde ettikleri dentin partiküllerini tavşanların tibiasında ve mandibulanın angulusunda oluşturulan kemik defektlerine uygulamışlardır. Çekilen dişlerin kron kısımları, pulpa ve periodontal ligament artıkları uzaklaştırılmış; greft materyalinin dezenfeksiyonu amacıyla %10 luk klorheksidin solüsyonu kullanılmıştır. Histolojik incelemeler sonucunda kemik defektlerinde replasman rezorpsiyonu gerçekleştiği ve yeni kemik oluştuğu rapor edilmiştir.

Nampo ve ark. (2010), 60 rat üzerinde otojen kemik grefti, demineralize olmayan dentin grefti ve spontan iyileşmeyi karşılaştırdıkları çalışmalarında histolojik olarak yeni kemik oluşumunu iki deney grubu için benzer ve kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada dişlerin kron kısımları kullanılmamış, kök kısmında pulpa ve periodontal ligament kalıntıları uzaklaştırılmamıştır. PCR analizinde P75, P0, Nestin ve Musashi-1 genlerinin dentin grefti grubunda yüksek düzeyde ifade edilmesi materyalin nöral krest kaynaklı hücre içeriğine bağlanmıştır. İmmünohistokimyasal inceleme sonucunda kemik yapımında rol oynayan osteopontin proteini dentin ve otojen kemik grefti grubunda, dentin sialoprotein ise sadece dentin grefti grubunda saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda araştırmacılar demineralize olmayan dentin greftinin kemik grefti olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir.

Qin ve ark. (2014) yaptıkları hayvan çalışmasında çekilen dişleri 8 mm uzunluğunda parçalara ayırarak blok şeklinde antibiyotik solüsyonunda bekletmişlerdir. Daha sonra greft materyali titanyum vida yardımıyla oluşturulan kemik defektine sabitlenmiştir. Histolojik olarak gözlenen yeni kemik oluşumu, vidanın etkisiyle kemik ve dentin arasında tam bir ankiloz oluşmasına ve dentin içeriğindeki kemik yapıcı faktörlerin varlığına bağlanmıştır.

Bormann ve ark. (2012) yaptıkları hayvan çalışmasında demineralize olmayan dentin grefti, β -TCP ve otojen kemik greftini karşılaştırmışlardır. Çekilen dişlerin mine ve sement tabakaları su soğutması altında uzaklaştırılmış ve kalan diş dokusu 1 mm'lik

parçalara ayrılmıştır. Araştırmacılar, yeni kemik ve damar oluşumu açısından bütün grupların sonuçlarının benzer olduğu sonucuna varmışlardır.

Schwarz ve ark. (2016) yaptıkları hayvan çalışmasında periodontitisli diş köklerinden elde ettikleri blok şeklindeki demineralize olmayan dentin greftini otojen greft ile karşılaştırmışlardır. Greft materyali elde edilirken dişin pulpa tabakası korunmuş, dişin dış yüzeyi su soğutması altında frez yardımıyla temizlenmiştir. Greft materyali olarak sadece kökler kullanılmıştır. Histolojik ve histomorfometrik incelemeler demineralize olmayan otojen dentinin otojen kemik greftine alternatif olabileceğini ortaya koymuştur. İstatistiksel incelemeler sonucunda otojen kemik grefti ile demineralize olmayan dentin grefti arasında fark bulunmamıştır.

Calvo-Guirado ve ark. (2018) 6 adet köpek üzerinde yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla aynı yöntemi kullanarak elde edilen demineralize olmayan dentin greftinin yeni kemik oluşumunda başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Cerrahi operasyon sonrası 60. ve 90. günlerde histolojik ve histomorfometrik analizler yapılmıştır. 60.günde yapılan histolojik analiz sonucunda yeni oluşan kemik dokusu ve henüz rezorbe olmamış greft partikülleri varlığı rapor edilmiştir. 90. gündeki histolojik analizde demineralize olmayan dentin grubunda kontrol grubuna göre daha düzenli yeni kemik dokusu oluştuğunu belirtmişlerdir. 60. ve 90. günde yapılan histomorfometrik analizlerde ise yeni kemik dokusu oluşumunun dentin grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında dentin grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu saptamışlardır. Bağ dokusu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Demineralize olmayan dentin greftinin kemik oluşumu üzerinde etkisinin değerlendirildiği hayvan çalışmalarında greft elde edilmesinde kullanılan yöntem, dentin greftinin elde edildiği kaynak, çalışma gruplarının oluşturulması ve değerlendirme metotları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle demineralize olmayan dentin grefti ile ilgili sonuçlar ümit verici olsa da kesin yargıya varılması mümkün değildir. Bu konuda yapılmış çalışma sayısının sınırlı olması ve hayvanlardaki kemik iyileşme sürecinin insanlara göre farklılık gösterebilme ihtimali, demineralize olmayan dentinin kemik oluşturma kapasitesinin değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda klinik çalışma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Fakat literatürde insanlar üzerinde yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu konuda yapılan klinik

çalışmalar da yöntem olarak birbirinden farklılık göstermekte ve çoğu vaka raporları veya vaka serilerinden oluşmaktadır. Bu nedenle demineralize olmayan dentin greftinin kemik oluşumu üzerindeki etkisini değerlendirebilmek amacıyla bu çalışma daha geniş örneklem sayısının kullanıldığı klinik çalışma olarak planlanmıştır.

Valdec ve ark. (2017) yayınladıkları vaka serisi raporunda otojen dentin partikülü ile soket koruma yaptıkları 4 hastada radyolojik ve histolojik olarak yeni kemik oluştuğunu rapor etmişlerdir. Dentin greftini kemik öğütücü ile elde edip hastanın kanı ile karıştırarak kullanmışlardır. Dişin dış yüzeyi temizlenerek pulpa ve gutalar çıkarılmıştır. Greftlenen bölgelere yerleştirilen implantların 1 yıllık takiplerinde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşmamıştır.

Joshi ve ark. (2017) 15 hasta üzerinde kontrol grubu, ksenojenik ve allojenik demineralize olmayan dentin grefti ve allojenik diş greftinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında allojenik dentin grefti ve allojenik diş grefti ile augmente edilen bölgelerde histolojik olarak daha fazla yeni kemik ve damar oluşumu tespit etmişlerdir. Allojenik diş kaynaklı greft materyalleri doku bankasına gönderilmiştir. Burada materyalin hastalık taşımadığı belirlendikten sonra sterilizasyon işlemine tabi tutularak kullanılmıştır.

Pohl ve ark. (2016) açık sinüs yükseltme işlemi yapılan 6 hasta üzerinde otojen kemik grefti ve demineralize olmayan dentin grefti karışımını kullanarak oluşan kemiği histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirmişlerdir. Demineralize olmayan dentin grefti hastaların gömülü 3. molar dişlerinden elde edilmiş ve herhangi bir ek işlem yapılmadan sadece öğütülerek hazırlanmıştır. Mikroskopik incelemelerde mine ve dentin partikülleri üzerinde yeni kemik oluşumu görülmüş ve bu sonuç kullanılan dentin greftinin osteokondüksiyon özelliğine bağlanmıştır. Fakat çalışmada hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun bulunmaması nedeniyle sonuçlar demineralize olmayan dentin grefti hakkında fikir vermekten öteye gidememiştir.

Binderman ve ark., (2014) demineralize olmayan dentin grefti ile ilgili yayınladıkları vaka raporunda diş çekimi sonrası soket koruması yapılan bölgelerde radyolojik ve histolojik olarak yeni kemik oluştuğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda kullandığımız Smart Dentin Grinder cihazıyla demineralize olmayan dentin grefti elde etme yöntemi ilk defa bu çalışmada tanıtılmıştır. Elde edilen greft materyali temizleyici solüsyon eklenmeden önce ve eklendikten sonra 3. dk ile 10 dk.'larda SEM ile

incelenmiştir. Bulgular 0,5 M NaOH ve %30 alkol içeren temizleyici solüsyonun dentin tübüllerini açığa çıkardığını ortaya koymuştur. Yapılan mikrobiyolojik analizler sonucunda solüsyonun greft materyali üzerinde herhangi bir mikroorganizma kalmayacak şekilde dezenfeksiyon sağladığı görülmüştür. Bu solüsyonun görevi greft materyalini yağlardan arındırmak, organik debrisini çözmek, bakteri ve toksinleri etkisiz hale getirmektir. Diş çekimleri ile aynı seansta augmentasyon yapılmasına olanak vermesi, hasta başında kolaylıkla uygulanabilmesi ve düşük maliyetli olması gibi avantajları nedeniyle çalışmamızda otojen dentin grefti elde edilirken bu yöntemin kullanılmasına karar verilmiştir.

Araştırmacılar diş çekimi gerektiren ve implant tedavisi uygulanacak hastalarda soket koruma, sinüs yükseltme işlemleri planlanıyorsa demineralize olmayan dentinin kullanılabilmesini bildirmişlerdir. Çekilen dişlerden elde edilen greft materyalinin yine aynı hastada uygulanması alerjik reaksiyona sebep olmaması açısından yeni kemik dokusu oluşumunu destekleyen bir özelliktir (Binderman 2014).

Dentine uygulanan demineralizasyon prosedürlerinden sonra demineralize dentin matriksinin yapısında bulunan ve yeni kemik oluşumu için gerekli olan büyüme ve farklılaşma faktörleri aktif hale geçmektedir (Murata ve ark., 2011). Fakat demineralizasyon işlemi sonucunda dentin mekanik dayanıklılığını kaybetmektedir. Bu nedenle osteoindüktif kapasitesinin sınırlı olmasına rağmen demineralize olmayan dentinin yüksek mekanik stabilitesi nedeniyle kemik ile sıkı bir şekilde bütünleştiği ve implant ankrajı için sağlam bir alan oluşturduğu belirtilmektedir (Binderman ve ark., 2014). Demineralize olmayan dentin çok yavaş rezorbe olduğu için alveoler kemiğin yapı ve şeklini uzun zaman boyunca korumaktadır (Andersson, 2010; Kim YK ve ark., 2014a).

Bizim çalışmamızda da elde edilen SEM görüntülerinde, benzer etkileşimlerle demineralize olmayan dentin ve kemik hücreleri arasında bağlantı olduğu ve dentin grefti partiküllerinin yüzeyinde direkt olarak yeni kemik olduğu dentin ve dentin+PRF grubu örneklerinde açıkça gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda soket koruma işleminden sonraki 3. ayda yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda yeni kemik oluşumu değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre dentin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek oranda yeni kemik olduğu bulunmuştur. İmmünohistokimyasal

değerlendirmede osteoblast farklılaşması ve erken kemik iyileşmesinde önemli rol oynayan BMP-2 ve RUNX-2'nin artmış ekspresyonu da bu sonucu desteklemektedir. Bu sonuç daha önceden yapılan klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumludur. Bununla birlikte önceki çalışmaların sınırlamaları göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda yeni kemik oluşum oranı histomorfometrik ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak değerlendirildiğinden demineralize olmayan dentinin yeni kemik oluşturma kapasitesiyle ilgili daha somut veriler sağlamaktadır.

Çalışmamızda, deney grupları yeni bağ dokusu oluşum oranları bakımından değerlendirildiğinde en yüksek değerlerin dentin grubunda elde edildiği gözlenmiştir. Dentin grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Diş çekimi sonrası kemik iyileşmesinin fizyolojik aşamaları düşünüldüğünde osteoblastların fibroblastlarla birlikte hareket ederek kallus benzeri bir doku oluşturduğu bilinmektedir. Oluşan doku daha sonra mineralize olarak olgun kemik dokusuna dönüşür. Bu süreç yaklaşık olarak 6 ayda tamamlanır. Bu nedenle dentin grubundaki 3. ayda yeni oluşan bağ dokusu oranının yüksek olması demineralize olmayan dentin greftinin rejenerasyonunun devam ettiğinin dolayısıyla yeni kemik oluşturma potansiyelinin devam ettiğinin bir göstergesi olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda, deney grupları yeni damar oluşum oranı açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu ile dentin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yeni damar oluşum oranı kontrol grubunda dentin grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç demineralize olmayan dentin grefti uygulanan soketlerin doğal kemik iyileşmesi sürecindeki anjiyogenez sürecini takip ettiğini göstermektedir. Dentin grubunda yeni damar oluşum oranının az bir farkla da olsa düşük çıkması 3. ay sonunda örneklerde görülen rezorbe olmayan greft partiküllerinin varlığı ve osteogenezisin büyük oranda tamamlanmasıyla açıklanabilir.

Diş çekim soketleri normal şartlar altında kendiliğinden yeni kemik oluşumu ile sorunsuz bir şekilde iyileşmektedir. Bu nedenle, çekim soketleri kemik iyileşmesini değerlendirmek için ideal defektlerdir (Becker ve ark., 1994). Bizim çalışmamızda yeni bir greft materyali olan demineralize dentin greftinin kemik oluşumu üzerine etkisinin değerlendirilmesinde kontrol grubu olarak hiçbir materyal uygulanmayan boş diş çekim soketleri seçilmiştir. Böylece dentin greftinin kemik oluşumu üzerine etkisi doğal iyileşme süreci ile ideal koşullarda karşılaştırılabilmektedir.

Bizim çalışmamız şu ana kadar yapılan çalışmalar arasında demineralize olmayan dentin greftinin kemik oluşumu üzerine etkisini histopatolojik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendiren en kapsamlı klinik çalışma olma özelliğine sahiptir. Ayrıca, literatürde trombositten zengin fibrinin (PRF) dentin grefti ile birlikte kullanılarak karşılaştırıldığı hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

PRF, otojen sitokin ve büyüme faktörü açısından zengin bir biyomateryaldir (Dohan ve ark., 2006; 2009a; 2010b). Trombosit, lökosit ve sitokin içeren üç boyutlu bir fibrin matriksten oluşur. PRF anjiyogenez, bağışıklık sistemi ve yara iyileşmesini destekleme özelliklerine sahiptir. Ayrıca dolaşımdaki kök hücreler üzerinde kemotaktik özelliğe sahiptir. (Choukroun ve ark., 2006). Sahip olduğu bu özellikler PRF'nin hem yumuşak doku hem de kemik rejenerasyonu üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan in vitro çalışmalarda PRF'nin büyüme faktörleri salgıladığı ve trombositten zengin plazma (PRP) ile karşılaştırıldığında hücre proliferasyonu üzerinde daha etkili olduğu bildirilmiştir (Dohan ve ark., 2009b; He ve ark., 2009). Fakat literatürdeki hayvan ve insan üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde PRF'nin kemik rejenerasyonu üzerinde potansiyel yararları konusunda fikir birliğine varılamadığı görülmektedir. Bazı araştırmalarda PRF kullanımı ile kemik oluşumunda önemli bir artış bildirilmişken, (Pradeep ve ark., 2012; Ozdemir ve ark., 2013) bazı araştırmalarda ise kemik oluşumunda PRF uygulamasının herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2012).

Suttapreyasri ve ark. (2013) yaptıkları hayvan çalışmasında PRF'nin soket koruma işlemi üzerinde etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, Suttapreyasri ve Leepong (2013) PRF'nin diş çekimi sonrası soket korunması üzerinde etkisini değerlendirdikleri başka bir klinik çalışmada PRF uygulanan soketlerle boş bırakılan soketleri karşılaştırmışlar ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmalardan PRF'nin tek başına diş çekimi soketlerinde kemik oluşumunu arttırmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuç, PRF içeriğindeki faktörlerin kemik oluşumu üzerinde etkili olabilecek özelliklere sahip olmasına rağmen, hacim olarak küçük olması sebebiyle kemik iyileşmesinde anlamlı bir fark oluşturmak için yeterli olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (Suttapreyasri ve ark., 2013; Suttapreyasri ve Leepong, 2013).

Kumar ve ark. (2018)'nın PRF, PRF+Paris alçısı ve kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında klinik ve radyografik olarak yapılan ölçümlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir.

Alzahrani ve ark. (2017) diş çekim soketleri üzerinde yaptıkları klinik çalışmada PRF'nin yeni kemik oluşumunu hızlandırdığı ve soket koruma işleminde kullanılabilceği sonucuna varmışlardır.

Pradeep ve ark. (2012)'nin 90 adet kemik içi defekt üzerinde PRP ve PRF'nin etkinliğini değerlendirdikleri klinik çalışmalarında her iki biyomateryalin de kemik oluşumunu hızlandırdığı bildirilmektedir. Araştırmacılar, elde etme ve uygulama prosedürünün daha kolay olması sebebiyle kemik defekti iyileşmesi üzerinde PRF kullanılmasını önermişlerdir.

PRF'nin kemik iyileşmesini arttırdığını gösteren çalışmaların ve materyalin içeriğindeki büyüme faktörleri ile sitokinlerin varlığı kemik defektlerinin tedavisinde PRF'nin greft materyalleri ile birlikte kullanılması fikrini ortaya çıkarmıştır (Inchingolo ve ark., 2010; Xuan ve ark., 2014).

Pripatanont ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada tavşan kalvaryal defektlerinde PRF'nin tek başına ve otojen greft ile birlikte kullanımının yeni kemik oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmada PRF'nin sığır kaynaklı deproteinize kemik grefti ile birlikte uygulandığında aynı etkiyi göstermediği belirtilmiştir.

Zhang ve ark. (2012) yaptıkları klinik bir çalışmada sinüs tabanı yükseltme operasyonu yaptıkları hastalarda kontrol grubunda Bio-Oss, çalışma grubunda ise Bio-Oss ile PRF'yi karıştırarak uygulamışlardır. Bu çalışmada PRF'nin deproteinize sığır kaynaklı kemik grefti ile karıştırılarak uygulandığında yeni kemik oluşumunu artırmadığı belirtilmiştir.

Xuan ve ark. (2014) ise köpeklerde sinüs tabanı yükseltme operasyonu yapmışlar ve Bio-Oss greft materyalini PRF ile birlikte uygulamışlardır. Histomorfometrik incelemeler sonucunda yeni oluşan kemiğin Bio-Oss ve PRF'nin birlikte uygulandığı grupta daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Trombosit kaynaklı biyomateryaller ile ilgili literatür incelendiğinde PRP ile ilgili yapılan çalışmaların çok fazla sayıda olduğu, PRF ile ilgili ise sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Ayrıca PRF uygulamasında kullanılan metot ve değerlendirme yöntemleri de birbirinden farklılık göstermektedir. Bu nedenle, PRF'nin

tek başına veya kemik greftleriyle birlikte uygulandığı daha ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Literatürde, diş kaynaklı greft materyalleri ile trombosit kaynaklı biyomateryallerin birlikte kullanıldığı sadece 1 adet çalışmaya rastlanmıştır. Kim SG ve ark., (2002) yaptıkları hayvan çalışmasında demineralizasyon ve sterilizasyon işlemlerine tabi tutulan dentin partiküllerini kemik defektleri üzerinde bir grupta sadece Paris alçısı, bir grupta Paris alçısı+PRP karışımı ile uygulayarak augmented etmiş sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Yeni kemik oluşumu açısından değerlendirildiğinde sonuçlar her iki deney grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PRP uygulanan ve uygulanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına karşın PRP uygulanan grupta kemik iyileşmesi sonuçlarının daha iyi olduğu rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamız insanlarda demineralize olmayan dentin grefti ile PRF'nin birlikte kullanılarak kemik oluşturma kapasitesinin incelendiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Soket koruma işleminden sonraki 3. ayda yaptığımız histopatolojik incelemeler sonucunda yeni kemik oluşumu oranı değerlendirildiğinde en yüksek değerler dentin+PRF grubunda saptanmıştır. Dentin+PRF grubu ile diğer gruplar arasında yeni kemik oluşum oranı açısından ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu durum, PRF'nin yeni kemik doku oluşumunda görevli osteoprogenitör hücreler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerin defekt bölgesine migrasyonunu sağlayan bir matriks görevi görmesinden kaynaklanabilir.

İmmünohistokimyasal olarak, BMP-2 ve RUNX-2 ekspresyonunun dentin grubunda ve dentin+PRF grubunda önemli oranda artmış olması erken dönem kemik iyileşmesinin bu gruplarda daha yüksek olması ile ilişkilidir. Bu bulgu demineralize olmayan otojen dentin greftinin osteogenezis ve osteoindüksiyon özelliği ile ilişkilendirilebilir.

Ayrıca, bu çalışmada elde edilen SEM görüntülerinde dentin+PRF grubunda, yeni oluşan kemik dokusunun trabeküler yapısı ve rezorbe olmamış dentin partikülleri arasında diğer gruplarda görülmeyen yoğun ağsı fibriler oluşumlar dikkati çekmiştir. Diğer gruplarda gözlenmeyen bu yapıların, trabekül ve dentin grefti arasında bir yapı iskelesi görevi görerek ostokondüksiyon özelliği gösterdiği ve rejenerasyona olumlu katkı sağlamış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışma grupları yeni bağ dokusu oluşum oranları değerlendirildiğinde en yüksek değerler dentin grubunda elde edilmiştir. Ayrıca çalışma gruplarında her iki grupta elde edilen yeni bağ doku oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum tek başına demineralize olmayan dentin grefti ve bu greftin PRF ile birlikte kullanıldığı gruplarda kemik rejenerasyon potansiyelinin daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, immünohistokimyasal görüntülerde, artmış BMP-2 ve RUNX-2 ekspresyonunun olduğu bölgelerde izlenen greft partikülleri etrafındaki bağ doku oluşumu da bu sonucu desteklemektedir. Dentin+PRF grubundaki bağ doku oranı değerlerinin dentin grubuna göre bir miktar düşük olması ise yeni kemik oluşum oranları da göz önünde bulundurulduğunda kemik oluşturma potansiyelinin dentin+PRF grubunda büyük oranda ilk 3 aylık dönemde kullanılmasıyla ilgili olduğu düşünülmüştür.

Ayrıca dentin+PRF grubunda en yüksek BMP-2 ve RUNX-2 ekspresyonu ile en yüksek yeni kemik oluşum oranlarının birlikte bulunması, BMP-2 ve RUNX-2'nin erken dönemde osteogenezise olan olumlu etkilerini destekler niteliktedir.

Yeni damar oluşumu açısından elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında Dentin+PRF grubunda en yüksek yeni damar oluşum oranları belirgin istatistiksel anlamlılıkla saptanmıştır. Vasküler proliferasyonun en yüksek oranda demineralize olmayan dentin grefti ve PRF'nin birlikte uygulandığı soketlerde gözlenmesi PRF'nin yapısında bulunan büyüme faktörlerinden VEGF ve PDGF'nin anjiogenezisi stimüle edici etkisinden kaynaklanabilir.

Ayrıca dentin+PRF grubunda yeni kemik ve yeni damar oluşum oranlarının yüksek bulunması bu grupta rejenerasyon potansiyelinin yüksek olması ile ilişkilidir. Bu durumun implant yerleştirilen kemikte rejenerasyon potansiyelinin ve kemik kalitesinin yüksek olmasına neden olacağı ve osseointegrasyona olumlu katkılar sağlayarak implantın başarı oranını arttıracığı düşünülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada tek başına demineralize olmayan otojen dentin greftinin ve PRF ile birlikte kullanımının diş çekim soketlerinde kemik iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir.

2. Bu çalışma insanlarda demineralize olmayan dentin grefti ile PRF'nin birlikte kullanılarak kemik oluşturma kapasitesinin histopatolojik, immünohistokimyasal olarak ve SEM analizi ile değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

3. Histopatolojik incelemeler sonucunda en yüksek yeni kemik ve yeni damar oluşum oranları Dentin+PRF grubunda, en yüksek yeni bağ dokusu oluşum oranı Dentin grubunda bulunmuştur.

4. Dentin+PRF grubunun kemik rejenerasyon kapasitesinin diğer gruplara göre daha üstün olduğu bulunmuştur. Ayrıca Dentin+PRF grubunda en yüksek BMP-2 ve RUNX-2 ekspresyonu ile en yüksek yeni kemik oluşum oranlarının birlikte bulunması, BMP-2 ve RUNX-2'nin erken dönemde osteogenezise olan olumlu etkilerini destekler niteliktedir.

5. Demineralize olmayan otojen dentin greftinin geleneksel greft materyallerinin yüksek maliyet, sekonder verici saha ihtiyacı ve alerjik reaksiyon gibi dezavantajlarını ortadan kaldıracabilecek alternatif bir greft materyali olabileceği sonucuna varılmıştır.

6. Demineralize olmayan otojen dentin grefti ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Demineralize olmayan otojen dentin greftinin yeni kemik oluşturma kapasitesinin daha iyi anlaşılabilmesi için farklı greft materyalleri ile karşılaştırıldığı daha fazla sayıda klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Aynı şekilde, PRF'nin demineralize olmayan otojen dentin grefti ile birlikte kullanımının olası etkilerini ortaya koyacak daha fazla sayıda ileri klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

7. Bu çalışmada demineralize olmayan otojen dentin greftinin erken dönemde kemik iyileşmesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Uzun dönem kemik iyileşmesi ve greftlenen bölgelere yerleştirilen implantların sağ kalım oranlarının belirlenebilmesi için uzun dönem klinik takiplerin yapıldığı daha fazla sayıda klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Aimetti M, Romano F, Griga FB, Godio L. Clinical and histologic healing of human extraction sockets filled with calcium sulfate. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2009; 24(5): 902–909.
- Alkan EA, Parlar A, Yildirim B, Senguven B. Histological comparison of healing following tooth extraction with ridge preservation using enamel matrix derivatives versus Bio-Oss Collagen: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; 42(12):1522-8
- Altan A, Damlar İ. Dental İmplant Cerrahisinde Kullanılan Ağız Dışı Otojen Kemik Greftleri. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg* 2016; 7(26): 46-52.
- Alzahrani AA, Murriky A, Shafik S. Influence of platelet rich fibrin on post-extraction socket healing: A clinical and radiographic study. *The Saudi dental journal* 2017; 29(4): 149-155.
- Amler MH, Johnson PL, Salman I. Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *Journal of the American Dental Association* 1960; 61: 32–44.
- Andersson L, Bodin I, Sörensen S. Progression of root resorption following replantation of human teeth after extended extraoral storage. *Endod Dent Traumatol* 1989; 5(1): 38-47.
- Andersson L, Ramzi A, Joseph B. Studies on dentin grafts to bone defects in rabbit tibia and mandible; development of an experimental model. *Dent Traumatol* 2009; 25(1):78–83.
- Andersson L. Dentin xenografts to experimental bone defects in rabbit tibia are ankylosed and undergo osseous replacement. *Dent Traumatol* 2010; 26(5): 398-402.
- Araujo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction: an experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology* 2005; 32(2): 212–218.
- Araujo MG, Lindhe J. Ridge alterations following tooth extraction with and without flap elevation: An experimental study in the dog. *Clin Oral Implan Res* 2009a; 20(6): 545-549.
- Araujo MG, Sukekava F, Wennstrom JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *Journal of clinical periodontology* 2005; 32(6), 645-652.
- Araujo MG, Sukekava F, Wennstrom JL, Lindhe J. Tissue modeling following implant placement in fresh extraction sockets. *Clinical Oral Implants Research* 2006; 17(6): 615–624.

- Araujo MG, Lindhe J. Ridge preservation with the use of Bio-Oss Collagen: a 6-month study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2009b; 20(5): 433-440.
- Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: histomorphometric evaluations at 9 months. *J Periodontol* 2000; 71: 1015-23.
- Ashman A. Ridge preservation: important buzzwords in dentistry. *General Dentistry* 2000b; 48(3): 304–312.
- Ashman, A. Postextraction ridge preservation using a synthetic alloplast. *Implant dentistry* 2000a; 9(2): 168-176.
- Avery JK. *Oral development and histology*. 3rd Ed., Stuttgart, Thieme Medical. 2002
- Badiavas EV, Abedi M, Butmarc J, Falanga V, Quesenberry P. Participation of bone marrow derived cells in cutaneous wound healing. *J Cell Physiol* 2003; 196: 245-50.
- Bakhshalian N, Hooshmand S, Campbell SC, Kim JS, Brummel-Smith K, Arjmandi BH. Biocompatibility and microstructural analysis of osteopromotive property of allogenic demineralized dentin matrix. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28: 1655-62.
- Bang G, Urist MR. Bone induction in excavation chambers in matrix of decalcified dentin. *Arch Surg* 1967; 94: 781-9.
- Barone A, Aldini NN, Fini M, Giardino R, Calvo Guirado JL, Covani U. Xenograft versus extraction alone for ridge preservation after tooth removal: a clinical and histomorphometric study. *Journal of Periodontology* 2008; 79(8): 1370–1377.
- Barone A, Ricci M, Tonelli P, Santini S, Covani U. Tissue changes of extraction sockets in humans: a comparison of spontaneous healing vs. ridge preservation with secondary soft tissue healing. *Clinical oral implants research* 2013; 24(11): 1231-1237.
- Baumer D, Zuhr O, Rebele S, Schneider D, Schupbach P, Hurzeler M. The socket-shield technique: first histological, clinical, and volumetrical observations after separation of the buccal tooth segment - a pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2015; 17(1): 71–82.
- Becker W, Becker BE, Caffesse R. A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *J Periodontol* 1994; 65: 1128-33.
- Becker W, Cameron C, Sennerby L, Urist MR, Becker BE. Histologic findings after implantation and evaluation of different grafting materials and titanium micro screws into extraction sockets: case reports. *J Periodontol* 1998; 69(4): 414-421.

- Bensaid W, Triffitt JT, Blanchat C, Oudina K, Sedel L, Petite H. A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. *Biomaterials* 2003; 24: 2497-502.
- Bessho K, Tagawa T, Murata M. Comparison of bone matrix-derived bone morphogenetic proteins from various animals. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50(5): 496–501.
- Bessho K, Tagawa T, Murata M. Purification of rabbit bone morphogenetic protein derived from bone, dentin, and wound tissue after tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48(2): 162–169.
- Bilginaylar K. The use of platelet-rich fibrin for immediate closure of acute oroantral communications: an alternative approach. *J Oral Maxillofac Surg* 2018; 76(2): 278–86.
- Binderman I, Hallel G, Nardy C, Yaffe A, Sapoznikov L. A novel procedure to process extracted teeth for immediate grafting of autogenous dentin. *J Interdiscipl Med Dent Sci* 2014; 2(154): 2.
- Block MS. *Color Atlas of Dental Implant Surgery*. 4th Ed., Missouri, Elsevier, 2015; 278-283.
- Bolander ME, Balian G. The use of demineralized bone matrix in the repair of segmental defects: augmentation with extracted matrix proteins and a comparison with autologous grafts. *J Bone Joint Surg* 1986; 68(8):1264–74.
- Bölükbaşı N, Mısırlıoğlu E, Havlucu U, Özdemir T. İmplant uygulaması planlanan alanlarda soket koruma tekniğinin uygulanması. *Oral İmplantoloji Dergisi* 2008; 9: 31-6.
- Bonucci E, Marini E, Valdinucci F, Fortunato G. Osteogenic response to hydroxyapatite-fibrin implants in maxillofacial bone defects. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 557-61.
- Boo JS, Yamada Y, Okazaki Y, Hibino Y, Okada K, Hata K, Yoshikawa T, Sugiura Y, Ueda M. Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold. *J Craniofac Surg* 2002;13(2): 231-9.
- Boora P, Rathee M, Bhorla M. Effect of platelet rich fibrin (PRF) on peri-implant soft tissue and crestal bone in one-stage implant placement: a randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(4): 18–21.
- Bormann KH, Suarez-Cunqueiro MM, Sinikovic B, Kampmann A, von See C, Binger T, Winkler M, Gellrich NC, Tavassol F, Rucker M. Dentin as a suitable bone substitute comparable to ss-TCP—an experimental study in mice. *Microvasc Res* 2012; 84(2): 116–22.
- Bragger U, Pasquali L, Kornman KS. Remodelling of interdental alveolar bone after periodontal flap procedures assessed by means of computer-assisted

- densitometric image analysis (CADIA). *Journal of Clinical Periodontology* 1988; 15(9): 558–564.
- Bruderer M, Richards RG, Alini M, Stoddart MJ. Role and regulation of RUNX2 in osteogenesis. *Eur Cell Mater* 2014; 28(28): 269-86.
- Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med* 1994; 1(1): 71-81.
- Buser D, Martin W, Belser UC. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19(7):43-61.
- Çakır M, Karaca İR. İmplant uygulamaları için kret koruma teknikleri. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2015; 25(1):107-118.
- Calvo-Guirado JL, del Pino PC, Sapoznikov L, Ruiz RAD, Fernandez-Dominguez M, Gehrke SA. A new procedure for processing extracted teeth for immediate grafting in post-extraction sockets. An experimental study in American Fox Hound dogs. *Ann. Anat* 2018;217: 14-23.
- Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Klokkevold PR, Kenney EB, Dimitrijevic B, Nedic M, Jancovic S, Orsini M. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 2000b; 90(5): 581–586.
- Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Nedic M, Vasilic N, Wolinsky LE, Kenney EB. A controlled re-entry study on the effectiveness of bovine porous bone mineral used in combination with a collagen membrane of porcine origin in the treatment of intrabony defects in humans. *Journal of Clinical Periodontology* 2000a; 27(12): 889-896.
- Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, Lattanzi W, Logroscino G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 2014; 25(10): 2445-2461.
- Canellas J, Medeiros PJD, Figueredo C, Fischer RG, Ritto FG. Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery* DOI: 10.1016/j.ijom.2018.07.007.
- Caneva M, Botticelli D, Salata LA, Souza SS, Bressan E, Lang NP. Flap vs. ‘flapless’ surgical approach at immediate implants: a histomorphometric study in dogs. *Clinical Oral Implants Research* 2010a; 21(12): 1314–1319.
- Caneva M, Salata LA, Souza SS, Baffone G, Lang NP, Botticelli D. Influence of implant positioning in extraction sockets on osseointegration: histomorphometric analyses in dogs. *Clinical Oral Implants Research* 2010b; 21(1): 43–49.

- Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology* 2003b; 30(9): 809–818.
- Cardaropoli G, Wennstrom JL, Lekholm U. Peri-implant bone alterations in relation to inter-unit distances. A 3-year retrospective study. *Clinical Oral Implant Research* 2003a; 14(4): 430–436.
- Carlsson GE, Persson G. Morphologic changes of the mandible after extraction and wearing of dentures. A longitudinal, clinical, and x-ray cephalometric study covering 5 years. *Odontologisk Revy* 1967; 18(1): 27–54.
- Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(2): 137-43.
- Casado PL, Duarte ME, Carvalho W, Esmeraldo da Silva L, Barboza EP. Ridge bone maintenance in human after extraction. *Implant Dentistry* 2010; 19(4): 314–322.
- Casey DM, Lauciello FR. A review of the submerged-root concept. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1980; 43(2): 128-132.
- Catanzaro-Guimaraes SA, Catanzaro BP, Garcia GR, Alle N. Osteogenic potential of autogenic demineralized dentin implanted in bony defects in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15(2): 160–169.
- Chiapasco M, Abati S, Romeo E, Vogel G. Clinical outcome of autogenous bone blocks or guided bone regeneration with e-PTFE membranes for the reconstruction of narrow edentulous ridges. *Clinical oral implants research* 1999; 10(4): 278-88.
- Chiego DJ. *Essentials of Oral Histology and Embryology: A Clinical Approach*. 4th Ed., Missouri, Elsevier. 2014; 101-150.
- Cho MI, Matsuda N, Lin WL, Moshier A, Ramakrishnan PR. In vitro formation of mineralized nodules by periodontal ligament cells from the rat. *Calcified Tissue International* 1992;50(5): 459–467.
- Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor b superfamily during murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2002; 17(3): 513-520.
- Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie* 2000; 42(55):62.
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. 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):56-60.

- Corinaldesi G, Pieri F, Marchetti C, Fini M, Aldini NN, Giardino R. Histologic and histomorphometric evaluation of alveolar ridge augmentation using bone grafts and titanium micromesh in humans. *J Periodontol* 2007; 78(8): 1477-84.
- Crespi R, Cappare P, Gherlone E. Magnesium- enriched hydroxyapatite compared to calcium sulfate in the healing of human extraction sockets: radiographic and histomorphometric evaluation at 3 months. *Journal of Periodontology* 2009; 80(2): 210–218.
- Darby I, Chen S, De Poi R. Ridge preservation: what is it and when should it be considered. *Aust Dent J* 2008; 53(1): 11-21.
- Darby I, Chen ST, Buser D. Ridge preservation techniques for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24: 260-71.
- Devlin H, Hoyland J, Newall JF, Ayad S. Trabecular bone formation in the healing of the rodent molar tooth extraction socket. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997; 12(12): 2061–2067.
- Devlin H, Sloan P. Early bone healing events in the human extraction socket. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002; 31(6): 641–645.
- Dohan D, Donsimoni JM, Navarro G, Gaultier F. Platelet concentrates. Part 1: Technologies. *Implantodontie* 2003a;12:5-16.
- Dohan D, Donsimoni JM, Navarro G, Gaultier F. Platelet concentrates. Part 2: Associated biology. *Implantodontie* 2003b; 12: 17-25.
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(3): 45–50.
- Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009a; 27(1): 63-69
- Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol* 2010a; 81(4): 546-555.
- Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G, Charrier JB. Platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in human cell cultures: growth factor release and contradictory results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010b;110(4):418-421.
- Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009b; 27(3): 158–67.

- Doll BA, Sfeir C, Azari K, Holland S, Hollinger JO. Craniofacial repair. In: Lieberman JR, Friedlaender GE editors. *Bone Regeneration and Repair*. Totowa, NJ: Humana Press, 2005; 337–358.
- Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int* 1995; 57(5): 344–58.
- Dvorak HF, Harvey VS, Estrella P, Brown LF, McDonagh J, Dvorak AM. Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest* 1987; 57(6): 673-86.
- Elsalanty ME, Genecov DG. Bone grafts in craniofacial surgery. *Craniofacial trauma & reconstruction* 2009;2(3), 125.
- Eming SA, Brachvogel B, Odorisio T, Koch M. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Prog Histochem Cytochem* 2007; 42(3): 115-170.
- Enneking WF, Burchart H, Puhl JJ, Piotrowski G. Physical and biological aspects of repair in dog cortical-bone transplants. *J Bone Joint Surg* 1975; 57(2): 237–52.
- Eshghpour M, Dastmalchi P, Nekooei AH, Nejat A. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: a double-blinded randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(8):1463–7.
- Evian CI, Rosenberg ES, Coslet JG, Corn H. The osteogenic activity of bone removed from healing extraction sockets in humans. *Journal of Periodontology* 1982; 53(2): 81–85.
- Feng X, Clark RA, Galanakis D, Tonnesen MG. Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of $\alpha v/\beta 3$ mRNA by fibrin1. *J Invest Dermatol* 1999; 113(6): 913-9.
- Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W, Huerzeler M. Tissue alterations after tooth extraction with and without surgical trauma: a volumetric study in the beagle dog. *Journal of Clinical Periodontology* 2008a; 35(4): 356–363.
- Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Kebschull M, Hurzeler MB. Hard tissue alterations after socket preservation with additional buccal overbuilding: a study in the beagle dog. *Journal of Clinical Periodontology* 2009;36(10): 898–904.
- Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Stappert CF, Stein JM, Hurzeler MB. Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. *Journal of Clinical Periodontology* 2008b; 35(10): 906–913.
- Fillingham Y, Jacobs J. Bone grafts and their substitutes. *The bone & joint journal* 2016; 98(1): 6-9.

- Finkelman RD, Mohan S, Jennings JC, Taylor AK, Jepsen S, Baylink DJ. Quantitation of growth factors IGF-I, SGF/IGF-II, and TGF-beta in human dentin. *J Bone Miner Res* 1990;5(7): 717-23.
- Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, Toljanic J, Jones A, Nevins M. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *Journal of Periodontology* 2005; 76(4): 605–613.
- Fowler EB, Breault L, Rebitski G. Ridge preservation utilising an acellular dermal allograft and demineralised freeze-dried bone allograft: Part 1. A report of 2 cases. *J Periodontol* 2000; 71(8): 1353–9.
- Froum S, Cho SC, Elian N, Rosenberg E, Rohrer M, Tarnow D. Extraction sockets and implantation of hydroxyapatites with membrane barriers: a histologic study. *Implant Dent* 2004;13(2):153-64.
- Froum S, Cho SC, Rosenberg E, Rohrer M, Tarnow D. Histological comparison of healing extraction sockets implanted with bioactive glass or demineralized freeze-dried bone allograft: a pilot study. *J Periodontol* 2002; 73(1): 94-102.
- Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized platelet-rich fibrin with the low- speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response. *J Periodontol* 2017; 88(1): 112–21.
- Garetto LP, Chen J, Parr JA, Roberts WE. Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. *Implant dentistry* 1995;4(4): 235–243.
- Gartner LP, Hiatt JL. *Color Atlas and Text of Histology*. 6th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins. 2014; 81-107.
- Gaultier F, Navarro G, Donsimoni JM, Dohan D. Platelet concentrates. Part 3: Clinical applications. *Implantodontie* 2004;13(1): 3-11.
- Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 2003; 88(5), 873-884
- Goldberg M. Dentin, pulp, and tooth pain. In: Hand AR, Frank ME editors. *Fundamentals of oral histology and physiology*. 1st ed., USA, John Wiley & Sons. 2014; 85- 97
- Gomes MF, Abreu PP, Morosolli AR, Araujo MM, Goulart MD. Densitometric analysis of the autogenous demineralized dentin matrix on the dental socket wound healing process in humans. *Braz Oral Res* 2006; 20(4): 324–330.
- Gomes MF, Dos Anjos MJ, Nogueira TO, Guimaraes SA. Histologic evaluation of the osteoinductive property of autogenous demineralized dentin matrix on surgical

- bone defects in rabbit skulls using human amniotic membrane for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16(4): 563–71.
- Goncalves EAL. Study of the Process of Bone Repair in Surgical Defects Implanted with Demineralized Autogenous Dentin Matrix in Radius of Dogs. Bauru: University of São Paulo, 1997.
- Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg* 2004; 28(3): 321-326.
- Gual-Vaques P, Polis-Yanes C, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Mari-Roig A, Lopez-Lopez J. Autogenous teeth used for bone grafting: A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2018;23(1): 112.
- Guarnieri R, Pecora G, Fini M, Aldini NN, Giardino R, Orsini G, Piattelli A. Medical grade calcium sulfate hemihydrate in healing of human extraction sockets: clinical and histological observations at 3 months. *J Periodontol* 2004; 75(6): 902-8
- Guillemin G, Meunier A, Dallant P, Christel P, Pouliquen JC, Sedel L. Comparison of coral resorption and bone apposition with two natural corals of different porosities. *J Biomed Mater Res* 1989; 23(7):765–79.
- Guirado JL, Troiano M, Lopez-Lopez PJ, Ramirez-Fernandez MP, de Val JE, Marin JM, Gehrke SA. Different configuration of socket shield technique in peri-implant bone preservation: an experimental study in dog mandible. *Ann Anat.* 2016; 208: 109-115.
- Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; 89(3): 219-229.
- Hammerle CH, Araujo MG, Simion M. Evidencebased knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clinical Oral Implants Research* 2012; 23(5): 80–82.
- He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108(5): 707-713.
- Heberer S, Al-Chawaf B, Jablonski C, Nelson JJ, Lage H, Nelson K. Healing of ungrafted and grafted extraction sockets after 12 weeks: a prospective clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011;26(2): 385-92.
- Her S, Kang T, Fien MJ. Titanium mesh as an alternative to a membrane for ridge augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70(4): 803- 10.
- Heslop BK, Zeiss IM, Nisbet NW. Studies on transference of bone: a comparison of autologous and homologous transplants with reference to osteocyte survival osteogenesis and host reaction. *Br J Exp Pathol* 1960; 41(3): 269–72.

- Hoad-Reddick G, Grant AA, McCord JF. Osseoretention? Comparative assessment of particulate hydroxyapatite inserted beneath immediate dentures. *The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry* 1994; 3(2): 61–65.
- Hopp SG, Dahners LE, Gilbert JA. A study of mechanical strength of long bone defects treated with various bone autograft substitutes: an experimental investigation in the rabbit. *J Orthop Res* 1989;7(4): 578–84.
- Hsieh YD, Devlin H, Roberts C. Early alveolar ridge osteogenesis following tooth extraction in the rat. *Archives of Oral Biology* 1994; 39(5): 425–428.
- Huggins C, Wiseman S, Reddi AH. Transformation of fibroblasts by allogeneic and xenogeneic transplants of demineralized tooth and bone. *J Exp Med* 1970; 132(6): 1250-8.
- Hurzeler MB, Zuhr O, Schupbach P, Rebele SF, Emmanouilidis N, Fickl S. The socket-shield technique: a proof-of-principle report. *J Clin Periodontol* 2010; 37(9):855–62.
- Huynh-Ba G, Pjetursson BE, Sanz M, Cecchinato D, Ferrus J, Lindhe J, Lang NP. Analysis of the socket bone wall dimensions in the upper maxilla in relation to immediate implant placement. *Clinical Oral Implants Research* 2010; 21(1): 37–42.
- Hwang YJ, Kim SG, Yoon JH, Lim SC. Effect of the bone regeneration of the mixture of human, bovine, pig, rabbit, or dog tooth-ash and the plaster of Paris in rats. *J Korean Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2004; 26(2): 155-61.
- Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Drisko C, Bohra AA, Scheetz JP. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *Journal of Periodontology* 2003; 74(7): 990–999.
- Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Scacco S, Inchingolo AD, Dipalma G, Vermesan D, Abbinante A, Cagiano R. Trial with Platelet-Rich Fibrin and Bio-Oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxillar bone atrophy: clinical and radiological evaluations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14(12): 1075-84.
- Irinakis T. Rationale for socket preservation after extraction of a single rooted tooth when planning for future implant placement. *J Can Dent Assoc* 2006; 72(10): 917–922.
- Jameson CA. Autologous platelet concentrate for the production of platelet gel. *Lab Med*. 2007; 38(1): 39-42.
- Jammet P, Souyris F, Baldet P, Bonnel F, Huguet M. The effects of different porosities in coral implants: an experimental study. *J Craniomaxillofac Surg* 1994; 22(2): 103–8.

- Johnson K. A study of the dimensional changes occurring in the maxilla following tooth extraction. *Australian Dental Journal* 1969; 14(4): 241–244.
- Joshi CP, D’Lima CB, Samat UC, Karde PA, Patil AG, Dani NH. Comparative alveolar ridge preservation using allogeneous tooth graft versus free-dried bone allograft: A randomized, controlled, prospective, clinical pilot study. *Contemporary clinical dentistry* 2017;8(2):211.
- Kabir MA, Murata M, Akazawa T, Kusano K, Yamada K, Ito M. Evaluation of perforated demineralized dentin scaffold on bone regeneration in critical-size sheep iliac defects. *Clin Oral Implants Res* 2017; 28(11): 227-235.
- Kazura JW, Wenger JD, Salata RA, Budzynski AZ, Goldsmith GH. Modulation of polymorphonuclear leukocyte microbicidal activity and oxidative metabolism by fibrinogen degradation products D and E. *J Clin Invest* 1989; 83(6): 1916-24
- Khan SN, Cammisa FP, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13(1):77–86.
- Khoury F, Antoun H, Missika P. *Bone Augmentation in Oral Implantology*. 1st Ed., United Kingdom, Quintessence Publishing Co. 2007; 10-11.
- Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. 4th Ed., Philadelphia, Elsevier. 2016; 145-179.
- Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52(9): 854–9.
- Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin–plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17(1): 86-94.
- Kim SG, Kim HK, Lim SC. Combined implantation of particulate dentine, plaster of Paris, and a bone xenograft (Bio-Oss) for bone regeneration in rats. *J Craniomaxillofac Surg* 2001; 29(5): 282-8.
- Kim SG, Kim YK, Lim SC, Kim KW, Um IW. Histomorphometric analysis of bone graft using autogenous tooth bone graft. *Implantology* 2011; 15: 134-141.
- Kim SG, Yeo HH, Kim YK. Grafting of large defects of the jaws with a particulate dentin–plaster of Paris combination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88(1): 22-5.
- Kim YK, Kim SG, Byeon JH, Lee HJ, Um IU, Lim SC, Kim SY. Development of a novel bone grafting material using autogenous teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 109(4): 496-503.
- Kim YK, Kim SG, Lee JH. Cytotoxicity and hypersensitivity test of toothash. *J Korean Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2001; 23(5):391-5.

- Kim YK, Kim SG, Oh JS, Jin SC, Son JS, Kim SY, Lim SY. Analysis of the inorganic component of autogenous tooth bone graft material. *J Nanosci Nanotechnol* 2011; 11(8): 7442-45.
- Kim YK, Kim SG, Um IW, Kim KW. Bone grafts using autogenous tooth blocks: A case series. *Implant Dent* 2013; 22(6): 584-9.
- Kim YK, Kim SG, Yun PY, Yeo IS, Jin SC, Oh JS, Kim HJ, Yu SK, Lee SK, Kim JS, Um IW, Jeong MA, Kim GW. Autogenous teeth used for bone grafting: a comparison with traditional grafting materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014a; 117(1): 39-45.
- Kim YK, Um IW, Murata M. Tooth bank system for bone regeneration-safety report. *J Hard Tissue Biol* 2014b; 23(3): 371-6.
- Kim YK, Yeo HH, Park IS, Cho JO. The experimental study on the healing process after inlay implantation of toothash-plaster mixture block. *Journal of the Korean Academy of Maxillofacial Plastic Reconstructive Surgery* 1996;18:253-60.
- Kim YK. Bone graft material using teeth. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2012; 38(3): 134-138.
- Kobayashi E, Fluckiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, Miron RJ. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig* 2016; 20(9): 2353–60.
- Koga T, Minamizato T, Kawai Y, Miura K, I T, Nakatani Y, Sumita Y, Asahina I. Bone Regeneration Using Dentin Matrix Depends on the Degree of Demineralization and Particle Size. *PloS one* DOI: 10.1371/journal.pone.0147235.
- Kuboki Y, Hashimoto F, Ishibashi K. Time-dependent changes of collagen crosslinks in the socket after tooth extraction in rabbits. *Journal of Dental Research* 1988; 67(6): 944–948.
- Kumar NG, Chaudhary R, Kumar I, Arora SS, Kumar N, Singh H. To assess the efficacy of socket plug technique using platelet rich fibrin with or without the use of bone substitute in alveolar ridge preservation: a prospective randomised controlled study. *Oral and maxillofacial surgery* 2018; 22(2): 135-142.
- Kumar P, Vinitha B, Fathima G. Bone grafts in dentistry. *Journal of pharmacy & bioallied sciences* 2013; 5(1):125.
- Kutkut A, Andreana S, Kim HL, Monaco E. Extraction socket preservation graft before implant placement with calcium sulfate hemihydrate and platelet-rich plasma: a clinical and histomorphometric study in humans. *Journal of periodontology* 2012; 83(4): 401-409.

- Lee EY, Kim ES, Kim KW. Scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray spectroscopy studies on processed tooth graft material by vacuum-ultrasonic acceleration. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery* 2014; 36(3): 103.
- Leewenburgh S, Layrolle P, Barrere F, De Bruijn J, Schoonman J, Van Blitterswijk CA, De Groot K. Osteoclastic resorption of biomimetic calcium phosphate coatings in vitro. *J Biomed Mater Res* 2001; 56(2): 208–15.
- Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, Weinlaender M, Kenney EB, Dimitrijevic B, Nedic M. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *Journal of Periodontology* 1998; 69(9): 1044–1049.
- Lekovic V, Kenney EB, Weinlaender M, Han T, Klokkevold P, Nedic M, Orsini MA. Bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *Journal of Periodontology* 1997; 68(6):563–567.
- Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. *Biology and clinical applications*. *JBJS* 2002; 84(6):1032-1044.
- Linde A. Dentin matrix proteins: composition and possible functions in calcification. *Anat Rec*. 1989; 224(2): 154-66.
- Liu J, Kerns DG. Mechanisms of Guided Bone Regeneration: A Review. *Open Dent J*. 2014; 8: 56-65.
- Lizio G, Corinaldesi G, Marchetti C. Alveolar ridge reconstruction with titanium mesh: a three-dimensional evaluation of factors affecting bone augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014; 29(6): 1354-63.
- Lowe JS, Anderson PG. *Steven&Lowe’s Human Histology*. 4th Ed., Philadelphia, Elsevier Mosby. 2015; 246-259.
- Malmgren B. Ridge preservation/decoronation. *Pediatric Dentistry* 2013; 35(2): 164-169.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(6): 638-46.
- Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62(4): 489-496.
- Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Ehrenfest DMD. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun’s platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radio-logic and histologic study at 6 months. *J Periodontology* 2009; 80(12): 2056–64.
- Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *Journal of Periodontology* 1976; 47(5): 256–260.

- Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. 14th Ed., New York, Mc Graw Hill. 2016; 138-160.
- Minamizato T, Koga T, Takashi I, Nakatani Y, Umebayashi M, Sumita Y, Ikeda T, Asahina I. Clinical application of autogenous partially demineralized dentin matrix prepared immediately after extraction for alveolar bone regeneration in implant dentistry: a pilot study. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2018; 47(1):125-132.
- Miron RJ, Bishara M, Choukroun J. Basics of platelet-rich fibrin therapy. *Dent. Today* 2017c;36: 74-76.
- Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing: a systematic review. *Tissue Eng Part B Rev* 2017a; 23(1): 83-99.
- Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Wang HL, Chandad F, Nacopoulos C, Simonpieri A, Aalam AA, Felice P, Sammartino G, Ghanaati S, Hernandez MA, Choukroun J. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clinical oral investigations* 2017b; 21(6): 1913-1927.
- Misch CM, Jensen OT, Pikos MA, Malmquist JP. Vertical bone augmentation using recombinant bone morphogenetic protein, mineralized bone allograft, and titanium mesh: a retrospective cone beam computed tomography study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015;30(1):202-7.
- Misch CM. Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1997; 12(6): 767-76.
- Moharamzadeh K, Freeman C, Blackwood K. Processed bovine dentine as a bone substitute. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46(2):110-113.
- Murata M, Akazawa T, Mitsugi M, Um IW, Kim, KW, Kim YK. Human Dentin as Novel Biomaterial for Bone Regeneration. In: Rosario Pignatello R. (ed.) *Biomaterials- Physics and Chemistry*, InTech. 2011; 127-140.
- Murata M, Akazawa T, Takahata M, Ito M, Tazaki J, Hino J, Nakamura K, Iwasaki N, Shibata T, Arisue M. Bone induction of human tooth and bone crushed by newly developed automatic mill. *J Ceram Soc Jpn* 2010;118 (1378): 434-7.
- Na TH, Kim SG, Yoon JH, Lim SC. Effect of the bone regeneration of the mixture of human or bovine tooth-ash and the plaster of Paris in rats. *J Korean Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2004; 26(4): 334-40.
- Nampo T, Watahiki J, Enomoto A, Taguchi T, Ono M, Nakano H, Yamamoto G, Irie T, Tachikawa T, Maki K. A new method for alveolar bone repair using extracted teeth for the graft material. *J Periodontol* 2010; 81(9): 1264-72.

- Nanci A, Smith CE. Matrix-mediated mineralization in enamel and the collagen-based hard tissues. In: Goldberg M, Boskey A, Robinson C, editors. Chemistry and biology of mineralized tissues. Rosemont, IL, 1999, American Academy of Orthopaedic Surgeons.
- Nanci, A. Ten cate's oral histology development, structure, and function, 8th ed., India, Elsevier. 2012; 165-183.
- Nather A. Bone grafts and bone substitutes: Basic science and clinical applications. 1st Ed., Singapur, World Scientific Publishing Co. 2005; 3-59.
- Nehls V, Herrmann R. The configuration of fibrin clots determines capillary morphogenesis and endothelial cell migration. *Microvasc Res* 1996; 51(3): 347-64.
- Nemcovsky CE, Serfaty V. Alveolar ridge preservation following extraction of maxillary anterior teeth. Report on 23 consecutive cases. *Journal of periodontology* 1996; 67(4), 390-395.
- Nevins ML, Camelo M, Schupbach P, Kim DM, Camelo JMB, Nevins M. Human histologic evaluation of mineralized collagen bone substitute and recombinant platelet-derived growth factor-bb to create bone for implant placement in extraction socket defects at 4 and 6 months: a case series. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2009; 29(2): 129–139.
- Norton MR, Odell EW, Thompson ID, Cook RJ. Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: a human histologic study. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(6): 775-83.
- Oghli AA, Steveling H. Ridge preservation following tooth extraction: a comparison between atraumatic extraction and socket seal surgery. *Quintessence International* 2010; 41(7): 605–609.
- Oltramari PV, Navarro RL, Henriques JF, Taga R, Cestari TM, Janson G, Granjeiro JM. Evaluation of bone height and bone density after tooth extraction: an experimental study in minipigs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104(5): 9-16.
- Oxlund H, Anderson NB, Ortoft G, Orskov H, Andreassen TT. Growth hormone and mild exercise in combination markedly enhances cortical bone formation and strength in old rats. *Endocrinology* 1998; 139(4): 1899–904.
- Ozdemir H, Ezirganli S, Kara MI, Mihmanli A, Baris E. Effects of platelet rich fibrin alone used with rigid titanium barrier. *Arch Oral Biol* 2013; 58(5): 537-544.
- Pagni G, Pellegrini G, Giannobile WV, Rasperini G. Postextraction alveolar ridge preservation: biological basis and treatments. *International journal of dentistry* DOI: 10.1155/2012/151030.

- Paolantonio M, Dolci M, Scarano A, d'Archivio D, di Placido G, Tumini V, Piattelli A. Immediate implantation in fresh extraction sockets: A controlled clinical and histological study in man. *J Periodontol* 2001; 72(11): 1560–1571.
- Park JY, Koo KT, Kim TI, Seol YJ, Lee YM, Ku Y, Rhyu IC, Chung CP. Socket preservation using deproteinized horse-derived bone mineral. *J Periodontal Implant Sci* 2010; 40(5): 227-231
- Park M, Mah YJ, Kim DH, Kim ES, Park EJ. Demineralized deciduous tooth as a source of bone graft material: its biological and physicochemical characteristics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120(3):307-14.
- Pietrokovski J, Massler M. Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 1967; 17(1): 21–27.
- Pirracò RP, Reis RL, Marques AP. Effect of monocytes/macrophages on the early osteogenic differentiation of hBMSCs. *J Tissue Eng Regen Med* 2013; 7(5): 392–400.
- Pjetursson B, Asgeirsson A, Zwahlen M, Sailer I. Improvements in implant dentistry over the last decade: comparison of survival and complication rates in older and newer publications. *International journal of oral & maxillofacial implants* 2014; 29: 308-24.
- Pohl V, Schuh C, Fischer MB, Haas R. A new method using autogenous impacted third molars for sinus augmentation to enhance implant treatment: case series with preliminary results of an open, prospective longitudinal study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016; 31(3): 622–30.
- Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology* 2012; 83(12): 1499-1507.
- Precheur HV. Bone graft materials. *Dental Clinics of North America* 2007; 51(3): 729-746.
- Pripatnanont P, Nuntanaranont T, Vongvatcharanon S, Phurisat K. The primacy of platelet-rich fibrin on bone regeneration of various grafts in rabbit's calvarial defects. *J Craniomaxillofac Surg* 2013; 41(8): 191-200.
- Qin X, Raj RM, Liao XF, Shi W, Ma B, Gong SQ, Chen WM, Zhou B. Using rigidly fixed autogenous tooth graft to repair bone defect: an animal model. *Dent Traumatol* 2014; 30(5): 380–4.
- Raaj V, Gautam A, Kumar A, Kumari P. Platelet-rich fibrin (PRF): A new generation paltelet concentrate. *Int J Dent Med Res* 2015;1:164-167.

- Ramakrishnan PR, Lin WL, Sodek J, Cho MI. Synthesis of noncollagenous extracellular matrix proteins during development of mineralized nodules by rat periodontal ligament cells in vitro. *Calcified Tissue International* 1995; 57(1):52–59.
- Reddi AH, Huggins CB. Influence of geometry of transplanted tooth and bone on transformation of fibroblasts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973; 143(3): 634-7.
- Reddi AH. Bone matrix in the solid state: Geometric influence on differentiation of fibroblasts. *Adv Biol Med Phys* 1974;15:1-18
- Reis-Filho CR, Silva ER, Martins AB, Pessoa FF, Gomes PV, de Araujo MS, Miziara MN, Alves JB. Demineralised human dentine matrix stimulates the expression of VEGF and accelerates the bone repair in tooth sockets of rats. *Arch Oral Biol*. 2012; 57(5): 469-76.
- 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.
- Rocuzzo M, Ramieri G, Bunino M, Berrone S. Autogenous bone graft alone or associated with titanium mesh for vertical alveolar ridge augmentation: a controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18(3): 286-94.
- Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas: with Correlated Cell and Molecular Biology*. 6th ed, Netherlands, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health. 2011; 218-253.
- Rundle CH, Wang H, Yu H, Chadwick RB, Davis EI, Wegedal JE, Lau KHW, Mohan S, Ryaby JT, Baylink DJ. Microarray analysis of gene expression during the inflammation and endochondral bone formation stages of rat femur fracture repair. *Bone* 2006; 38(4): 521-529.
- Sahni A, Odrlić T, Francis CW. Binding of basic fibroblast growth factor to fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem* 1998; 273(13): 7554-9.
- Saruhan N, Ertuş Ü. Atrofik Alveolar Kretlerin Ogmentasyonunda Ekstraoral Otojen Kemik Grefti Uygulamaları. *Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics* 2012; 3(3):18-28.
- Schilephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *International Journal Oral Maxillofacial Surgery* 2002; 31(5): 469-484.
- Schropp L, Kostopoulos L, Wenzel A. Bone healing following immediate versus delayed placement of titanium implants into extraction sockets: a prospective clinical study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2003a; 18(2): 189–199.
- Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following singletooth extraction: a clinical and radiographic 12-month

- prospective study. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2003b; 23(4): 313–323.
- Schwarz F, Golubovic V, Becker K, Mihatovic I. Extracted tooth roots used for lateral alveolar ridge augmentation: a proof-of-concept study. *J Clin Periodontol* 2016; 43(4): 345–53.
- Senses F, Onder ME, Kocyigit ID, Kul O, Aydin G, Inal E, Atil F, Tekin U. Effect of Platelet-Rich Fibrin on Peripheral Nerve Regeneration. *J Craniofac Surg* 2016;27(7):1759-1764.
- Serino G, Biancu S, Iezzi G, Piattelli A. Ridge preservation following tooth extraction using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in humans. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(5): 651-8.
- Serino G, Rao W, Iezzi G, Piattelli A. Polylactide and polyglycolide sponge used in human extraction sockets: bone formation following 3 months after its application. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19(1): 26-31.
- Shawky H, Seifeldin SA. Does platelet-rich fibrin enhance bone quality and quantity of alveolar cleft reconstruction? *Cleft Palate Craniofac J* 2016; 53(5): 597–606.
- Sheety V, Bertolami CN. Principles of Medicine, Surgery and Anesthesia. In: Miloro M, Larsen PE, editors. *Peterson's Principle of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2nd Ed., Ontario, BC Decker Inc. 2004; 3-14.
- Simion M, Dahlin C, Rocchietta I, Stavropoulos A, Sanchez R, Karring T. Vertical ridge augmentation with guided bone regeneration in association with dental implants: An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(1): 86-94.
- Simon BI, Hagen S, Deasy MJ, Faldu M, Resnansky D. Changes in alveolar bone height and width following ridge augmentation using bone graft and membranes. *Journal of Periodontology* 2000; 71(11): 1774–1791.
- Simonpieri A, Choukroun J, Girard MO, Ouaknine T, Dohan D. Immediate post-extraction implantation: interest of the PRF. *Implantodontie* 2004;13(177): 89.
- Singh AJ, Singh S. Basics of bone grafting and graft materials. In: Singh AJ, editor. *Clinical Implantology*. 1st Ed., India, Elsevier 2013; 283-315.
- Sperling I, Itzkowitz D, Kaufman A, Binderman I. A new treatment of heterotransplanted teeth to prevent progression of root resorption. *Endod Dent Traumatol* 1986; 2(3): 117-120.
- Staffileno H, Levy S, Gargiulo A. Histologic study of cellular mobilization and repair following a periosteal retention operation via split thickness mucogingival flap surgery. *Journal of Periodontology* 1966; 37(2): 117–131.

- Suttapreyasri S, Buasod K, Leepong N, Pripatnanont P. Socket preservation using platelet-rich fibrin in conjunction with epithelialized palatal free graft in minipigs. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2013; 26(2): 108-117.
- Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *Journal of Craniofacial Surgery* 2013; 24(4): 1088-1094.
- Tan WL, Wong TLT, Wong MCM, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical Oral Implants Research* 2012;23(5):1–21.
- Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, Quirynen M. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2016; 43(11): 990–9.
- Ten Heggeler JM, Slot DE and Van der Weijden GA: Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: A systematic review. *Clin Oral Implan Res* 2011; 22(8): 779-788.
- Thalmair T, Hinze M, Bolz W, Wachtel H. The healing of free gingival autografts for socket-seal surgery: a case report. *The European Journal of Esthetic Dentistry* 2010; 5(4): 358–368.
- Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D, Corso MD, Ehrenfest DD. Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. *J Implant Adv Clin Dent* 2009;1(6):21-30.
- Togari K, Miyazawa K, Yagihashi K, Tabuchi M, Maeda H, Kawai T, Goto S. Bone regeneration by demineralized dentin matrix in skull defects of rats. *J Hard Tissue Biol* 2011; 21(1): 25-34.
- Torres J, Tamimi F, Alkhraisat MH, Manchon A, Linares R, Prados-Frutos JC, Hernandez G, Cabarcos EL. Platelet-rich plasma may prevent titanium-mesh exposure in alveolar ridge augmentation with anorganic bovine bone. *J Clin Periodontol* 2010; 37(10): 943-51.
- Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *Journal of Clinical Periodontology* 2008; 35(7): 630–639.
- Tziafas D. Induction of odontoblast-like cell differentiation in dog dental pulps after in vivo implantation of dentine matrix components. *Arch Oral Biol* 1995;40(10): 883–893.
- Um IW, Kim YK, Mitsugi M. Demineralized dentin matrix scaffolds for alveolar bone engineering. *The Journal of the Indian Prosthodontic Society* 2017; 17(2): 120.

- Urist MR, Chang JJ, Leitze A, Huo YK, Brownell AG, DeLange RJ. Preparation and bioassay of bone morphogenic protein and polypeptides fragments. *Methods Enzymol* 1987;146: 294–312.
- Urist MR, Silverman BF, During K, Dubuc FL, Rosenberg JM. 24 The Bone Induction Principle. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1967;53:243-284.
- Urist MR, Strates BS. Bone morphogenetic protein. *J Dent Res* 1971;50(1):393-406.
- Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965;150(3698):893–899.
- Valdec S, Pasic P, Soltermann A, Thoma D, Stadlinger B, Rucker M. Alveolar ridge preservation with autologous particulated dentin-a case series. *International journal of implant dentistry* 2017;3(1):12.
- Van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936(1):426-37.
- Van Kesteren CJ, Schoolfield J, West J, Oates T. A prospective randomized clinical study of changes in soft tissue position following immediate and delayed implant placement. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2010; 25(3): 562–570.
- Vasudeva N, Mishra S. Inderbir Singh's *Texbook of Human Histology with Colour Atlas and Practical Guide*. 7th Ed., New Delhi, Jaypee. 2014;87-106.
- Vignoletti F, Matesanz P, Rodrigo D, Figuero E, Martin C, Sanz M. Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clinical Oral Implants Research* 2012; 23, 22-38.
- Von Arx T, Hardt N, Wallkamm B. The TIME technique: a new technique for localized alveolar ridge augmentation prior to placement of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implant* 1996; 11(3):387– 394.
- Von Wowern N, Winther S. Submergence of roots for alveolar ridge preservation: A failure (4-year follow-up study). *International journal of oral surgery* 1981; 10(4): 247-250.
- Wang HL, Kiyonobu K, Neiva RF. Socket augmentation: rationale and technique. *Implant Dent* 2004; 13(4): 286-96.
- Wang RE, Lang NP. Ridge preservation after tooth extraction. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23(6):147-156.
- Wanschitz F, Figl M, Wagner A, Rolf E. Measurement of volume changes after sinus floor augmentation with a phycogenic hydroxyapatite. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21(3): 433-38.
- Wilderman MN. Repair after a periosteal retention procedure. *Journal of Periodontology* 1963; 34(6): 487–503.

- Wilk RM. Bony reconstruction of the jaws. In: Miloro M, editor. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. 2nd edition. Hamilton (London): B C Decker. 2004; 785–7.
- Woo I, Le BT. Maxillary sinus floor elevation: Review of anatomy and two techniques. *Implant Dent* 2004; 13(1): 28-32.
- Wood DL, Hoag PM, Donnenfeld OW, Rosenberg DL. Alveolar crest reduction following full and partial thickness flap. *Journal of Periodontology* 1972; 43(3): 141–144.
- Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsick LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 1988; 242(4885): 1528–1533.
- Wozney JM. Bone morphogenic proteins and their gene expression. In: Masaki N, editor. *Cellular and molecular biology of bone*. Tokyo: Academic Press, Inc. 1993; 131–67.
- Xuan F, Lee CU, Son JS, Jeong SM, Choi BH. A comparative study of the regenerative effect of sinus bone grafting with platelet-rich fibrin-mixed Bio-Oss® and commercial fibrin-mixed Bio-Oss®: An experimental study. *J Craniomaxillofac Surg* 2014; 42(4): 47-50.
- Yagihashi K, Miyazawa K, Togari K, Goto S. Demineralized dentin matrix acts as a scaffold for repair of articular cartilage defects. *Calcif Tissue Int* 2009; 84(3):210-220.
- Yamada Y, Boo JS, Ozawa R, Nagasaka T, Okazaki Y, Hata K, Ueda M. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. *J Craniomaxillofac Surg* 2003;31(1):27-33.
- Yeomans JD, Urist MR. Bone induction by decalcified dentine implanted into oral, osseous and muscle tissues. *Arch Oral Biol* 1967;12(8):999-1008.
- Young B, Woodford P, O'Dowd G. *Weather's Functional Histology: A text and Colour Atlas*. 6th Ed., Philadelphia, Elsevier. 2014;182-192.
- Zhang Y, Ruan Z, Shen M, Tan L, Huang W, Wang L, Huang Y. Clinical effect of platelet-rich fibrin on the preservation of the alveolar ridge following tooth extraction. *Experimental and therapeutic medicine* 2018; 15(3): 2277-2286.
- Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40(4): 321-8.
- Zhao Z, Zhao M, Xiao G, Franceschi RT. Gene transfer of the Runx2 transcription factor enhances osteogenic activity of bone marrow stromal cells in vitro and in vivo. *Mol Ther* 2005;12(2): 247-253.

EKLER

EK 1- T.C.Sağlık Bakanlığı Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 73690
Giden Evrak Tarihi: 11.06.2015
Güvenlik Kodu: 944107
İşlem Takip No: 1743605

Sayı : 71146310 [2015-AQ-51E.06]

Konu: İlaç Dışı Klinik Araştırması

Doç. Dr. Nilüfer ÖZKAN
On Dokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı / SAMSUN

İlgi : Kurumumuz E-Takip No:1743605 nolu yazımız.

“Diş Çekim Soketlerine Uygulanan Otojen Dentin Greftinin Kemik İyileşmesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi” isimli ilaç dışı klinik araştırma başvurunuz incelenmiştir.

İlgili çalışmanın etik kurulu kararı ile yapılabileceği hususunda;
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ali Sait SEPTİOĞLU
Kurum Başkanı a.
Kurum Başkan Yardımcısı

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman <https://e-islemler.ticck.gov.tr/eimza/eimzkontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.

★ Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 35 77 Fax : (0 312) 218 32 75
www.ticck.gov.tr

EK 2- Etik Kurul Onayı

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

| | | |
|----------------------|------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | OMÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ: | Omü Tıp fak.1.kat(özel servis karşısı) |
| | TELEFON | 03623121919-2782 |
| | E-POSTA | omutaek@gmail.com |

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı: Prof.Dr.A.Tevfik SUNTER

| | | | | | |
|--------------------------------|---|--|---|--|--------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Diş çekim soketlerine uygulanan otojen dentin greftinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi | | | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU | ODG-01 | | | |
| | KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI | Doç.Dr.Nilüfer Özkan | | | |
| | KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD | | | |
| | KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | 19 Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | -- | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | - | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZI | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | FAZ 4 | <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMANIN TÜRÜ | Gözlemsel İlaç Çalışması | <input checked="" type="checkbox"/> | Yüksek Doz Araştırması | <input type="checkbox"/> |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | Diğer ise belirtiniz: Klinik Araştırma | | | | |
| | TEK MERKEZ | <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ | <input type="checkbox"/> | |
| | ULUSAL | <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI | <input type="checkbox"/> | |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 01.10.2015 | V.1.0 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | BELGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU/KATILIMCILARIN GESE PARTNERLERİNDE YÖNELİK GÖZ GEREKLİK TAKİBİ GÖR ERKEK ÇALIŞMA KATILIMCILARININ KADIN PARTNERLERİNE YÖNELİK GÖZ | 01.10.2015 | 1.0 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | OLGU RAPOR FORMU | 01.10.2015 | 1.0 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | - | - | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | | |
| | TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ | <input type="checkbox"/> | | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input checked="" type="checkbox"/> 01.10.2015 | 1.0 | | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | | |
| | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ EDSS | <input type="checkbox"/> Eylül 2012 | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | | |
| DİĞER: | <input type="checkbox"/> | | | | |

ASLI AN ÖZTÜRK
OMÜ Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Sekreteri

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

| | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:2015/56 | Tarih: 12.02.2015 | | | | |
| | <p>Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Diş çekim soketlerine uygulanan otojen dentin greftinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi başlıklı OMÜ KAEK 2015/56 Karar nolu Klinik Çalışma nitelikli araştırma projeniz Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına karar verilmiştir.</p> <p>İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Başvuru Formunun, etik kurul onay kararımızla birlikte Sağlık Bakanlığı Tıbbi Cihazlar Genel Müdürlüğüne gönderilip, izin alındıktan sonra çalışmaya başlanmasına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına; çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 12.02.2015 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir</p> | | | | | |
| ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU | | | | | | |
| ÇALIŞMA ESASI | | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu | | | | |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | | Prof. Dr. A.Tevfik SÖNTER | | | | |
| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | Araştırma ile ilişkisi | Katılım * | İmza |
| Prof. Dr. A.Tevfik SÖNTER | Halk Sağlığı | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Prof. Dr. Cafer POLAT | Genel Cerrahi | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Prof. Dr. Hulusi ATMACA | İç Hastalıkları Endokrinoloji | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Prof. Dr. Dursun AYGÜN | Nöroloji | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Prof. Dr. Seher B.ÇELİK | Eğitim Fakültesi | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Doç. Dr. Emine ŞENTUNÇ | Diş Hekimliği Fakültesi | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Doç. Dr. Berfin MELİKOĞLU | Veteriner Fakültesi | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Doç. Dr. Yasemin ULUS | Fizik Ted. ve Reh. | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Doç. Dr. Ayhan SOĞÜT | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Doç. Dr. Aydın HİM | Fizyoloji | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÇAKIR | Hukuk Fakültesi | KOCALI ÜNİVERSİTESİ | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Yrd. Doç. Dr. A. Pınar TÖRKMEN | Histoloji ve Embriyoloji | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Yrd. Doç. Dr. Fatih İLKAYA | Farmakoloji | ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Uzm. Dr. Nurullah DİKMEN | Enfeksiyon Hastalıkları | Mehmet Aydın Eğitim Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |
| Osman YUMBUL | Serbest Meslek | Samsun | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>[Signature]</i> |

* :Toplantıda Bulunma

[Signature]
ANIL DİZDİR
 OMÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteri

EK 3- Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ *

ARASTIRMANIN ADI (CALISMANIN ACIK ADI): Diş çekim soketlerine uygulanan otojen dentin greftinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi

Gönüllünün Baş Harfleri<<>>

Bir araştırma çalışmasına katılmama istememektedir. Katılmak isteyip istemediğine karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU CALISMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirseniz imzalamanız için size bu "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" verilecektir. Katılmaya karar verirseniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir.

CALISMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Diş çekiminden sonra çene kemiklerinde erime görülmesi hemen hemen kaçınılmazdır. Bu erime ileride protez yaptırmak isteyen hastaların protez ve implantlarının (çene kemiklerine yerleştirilen küçük metal (titanyum) vidalar) yeterli kemik desteğine sahip olmalarını engellemekte ve protezlerin yeterli fonksiyon görmelerini engellemektedir. Erimenin engellenmesi için çekim sonrasında oluşan boşluğun desteklenmesi gerekmektedir. Bu amaçla farklı materyaller kullanılmaktadır. Bu çalışmada hastanın kendisinden çekilen dişi öğütülerek toz haline getirilecek ve çekim boşluğuna doldurularak diş çekim boşluğunun desteklenmesi ve kemik iyileşmesinin artırılması planlanmaktadır. Ayrıca hastanın kendi kanından elde edilen trombositten zengin plazma ile dişlerden elde edilen toz karışım halinde uygulanacaktır.

CALISMA İŞLEMLERİ:

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç.Dr.Nilüfer Ozkan veya Dt. Ezgi Yüceer tarafından muayene edileceksiniz. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan vazgeçme hakkına da sahipsiniz. Çalışmamıza OMÜ Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran 30 hasta dahil edilecektir. Muayene sonucunda diş çekim gerekliliği bulunan hastalar 10' ar kişilik 3 gruba ayrılacaktır.

1. grupta çekilen diştten elde edilen materyal ile çekim boşluğu doldurulacaktır.
2. grupta diştten elde edilen materyal ile hastanın kendi kanından elde edilen trombositten zengin plazma (kanın içindeki bazı molekül ve hücreleri içeren; kanın santrifüj edilmesiyle elde edilen bir preparattır. Bu çalışma için kendi kanınızdan elde edilen TZP kullanılacaktır.) karışım halinde çekim boşluğuna uygulanacaktır.
3. grup kontrol grubu olarak diş çekiminden sonar çekim boşluğu boş bırakılacaktır.

Her 3 grupta da ortalama 10-12 hafta süren iyileşme periyodunu takiben operasyon sonrası 3. Ayda çekim bölgesi açılacak ve kemik içine implantlar yerleştirilecektir.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışmada doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalıyız. Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığımız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

CALISMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Size uygulanacak tedavide rutin işlemler dışında herhangi bir işlem yapılmayacaktır. Kan preparatının hazırlanabilmesi için bir tüp (10 ml) kan alınacaktır. Hastanın kendisinden elde edilen materyaller kullanılacağı için allerjik reaksiyon riski yoktur. Ancak ameliyat sonrasında ağrı, şişlik, kanama ve enfeksiyon gibi sık rastlanılan küçük ve kontrol edilebilecek komplikasyonlar oluşabilir.

GEBELİK VE DOĞUM KONTROLÜ

Araştırmada gebeler vedoğum kontrolü altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyeceklerdir.

CALISMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavileri ve kontrolleri titizlikle takip edilecektir. Diş çekimi sonrası çene kemiklerinde görülen erime ve kemik kaybı önenebilir. Çalışmamız bu erime ve kemik kaybının tedavisi ile ilgilidir.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararını tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğim bilincindeyim. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

CALISMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmanın size herhangi bir maliyeti yoktur. Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen çalışma doktorumuzu gereken tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için bilgilendiriniz. Tedavi süresince kontrol için gelmeniz halinde oluşan yol masrafları araştırma bütçesinden karşılanmayacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi ("Çalışma Verileri") toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuzdan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkına sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkına da sahipsiniz.

Eğer onayınızdan vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır..

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARASTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULASILABİLECEK KİŞİLER:

Ad, Soyadı ve telefon numaraları:

Nilüfer ÖZKAN
Tel : 0 362 312 1919 / 3004

Ezgi YÜCEER
Tel: 0 362 312 1919 /3288-3480

ÇALISMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR: Varsa açıklayınız.

YENİ BİLGİLER ÇALISMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR?

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hakim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Araştırmacının Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ezgi YÜCEER ÇETİNER

Doğum Yeri: Ankara

Doğum Tarihi: 19.06.1989

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (2003-2007)

Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2008-2013)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene

Cerrahisi Anabilim Dalı (2014-2018)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar:

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Acil Kliniği (2013-2014)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene

Cerrahisi A.D. (2014-2018)

E-posta: ezgiyuceer@hotmail.com