



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇEKİM SOKETİNE YERLEŞTİRİLEN POLİLAKTİK-  
POLİGLİKOLİK ASİTİN ALVEOLER KEMİK HACMİNİ  
KORUMAYA YÖNELİK ETKİLERİNİN KLİNİK, HİSTOLOJİK VE  
RADYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

MEVLUDE ELİF ÖZTÜRK

DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. YAŞAR ÖZKAN

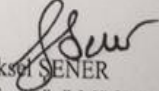
## TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Programın seviyesi : Doktora  
Anabilim Dalı : Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi  
Tez Sahibi : Mevlüde Elif ÖZTÜRK  
Tez Başlığı : Çekim Soketine Yerleştirilen Polilaktik – Poliglikolik Asitin Alveoler Kemik Hacmini Korumaya Yönelik Etkilerinin Klinik, Histolojik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi  
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi  
Sınav Tarihi : 13.06.2016

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	İmza
Prof.Dr.Yaşar ÖZKAN	Marmara Üniversitesi	
<b>Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)</b>		
Prof.Dr.Yaşar ÖZKAN	Marmara Üniversitesini	
Prof.Dr.Kamil GÖKER	Marmara Üniversitesi	
Doç.Dr.Gühan DERGİN	Marmara Üniversitesi	
Doç.Dr.Ahmet Hamdi ARSLAN	Yeditepe Üniversitesi	
Yrd.Doç.Dr.Mehmet Oğuz BORAHAN	Marmara Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 13.06.2016 tarih ve 14. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Göksel SENER  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

-Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.

-Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

## **I. BEYAN**

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

MEVLUDE ELİF ÖZTÜRK

## II. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince mesleki bilgisini ve tecrüsesini benimle paylaşan ve doktora tezimin tüm safhalarında katkılarını esirgemeyen, bana yol gösteren değerli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Yaşar Özkan'a

Bu tezin oluşmasında ve asistanlık döneminde katkılarından dolayı ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kamil Göker'e ve tüm hocalarıma,

Doktora sürecinde ve tez aşamamda bana yardımları ve desteklerinden dolayı Dr. Sertaç Aktop'a, Dr. Gökhan Göçmen'e, Yrd. Doç. Dr. Onur Gönül'e, Dr. Ayşegül Sipahi'ye ve çalışma arkadaşlarıma,

Histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Şule Çetinel'e ve asistanı Dr. Elif Kervancıoğlu'na

Her koşulda yanımda olan ve tüm eğitim hayatım boyunca bana destek olan değerli aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

### III. İÇİNDEKİLER

I. BEYAN.....	i
II. TEŞEKKÜR.....	ii
III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
VI. RESİMLER LİSTESİ.....	vii
VII. TABLOLAR LİSTESİ.....	ix
VIII. EKLER LİSTESİ.....	x
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	8
4.1. Kemik.....	8
4.1.1. Alveoler kemik.....	12
4.2. Çekim Soketinin İyileşmesi.....	13
4.3. Alveoler Kret Rezorbsiyonu.....	14
4.4. Kemik Rejenerasyonun Mekanizması.....	15
4.5. Kemik Greft Materyalleri ile Kret Augmentasyonu.....	16
4.6. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu.....	17
4.7. Kret Korunması ve Kret Augmentasyonu.....	18
4.8. Bariyer Membranlar.....	19
4.9. Kemik Greftleri.....	21
4.10. PLGA Kemik İskeleti.....	23
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26

<b>5.1. PLGA Materyalinin Uygulanması ve Cerrahi İşlemler.....</b>	<b>27</b>
<b>5.2. Üç Boyutlu Volümetrik Tomografi Görüntülerinin Değerlendirilmesi .....</b>	<b>31</b>
<b>5.3. Histolojik Değerlendirme.....</b>	<b>36</b>
<b>5.4. İstatistiksel Analiz.....</b>	<b>37</b>
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>38</b>
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>54</b>
<b>8. SONUÇ.....</b>	<b>65</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>66</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>82</b>
<b>11. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>95</b>

## IV. KISALTMALAR LİSTESİ

**BHF:** Bölgesel hızlanma fenomeni

**BMP:** Kemik morfojenetik proteini

**Ca:** Kalsiyum

**DFDBA:** Demineralize dondurulmuş ve kurutulmuş sığır allogrefti

**e-PTFE:** Gerilmiş politetrafluroetilen

**FDA:** Food and drug administration

**FDBA:** Dondurulmuş ve kurutulmuş sığır allogrefti

**PO<sub>4</sub>:** Fosfat

**PTH:** Parathormon

**PLGA:** Polilaktik-glikolik asit

**PTFE:** Politetrafluroetilen

**TGF- $\beta$ :** Doku büyüme faktörü- $\beta$

**YDR:** Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu

**YKR:** Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu

**TMB:** Temel multisellüler birim

## V. ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> alıŐma ve kontrol grubunun ilk ve ikinci horizontal ve vertical ölçümleri.....	41
<b>Şekil 2:</b> Ölçümler arası farkın yüzdesel dağılımı.....	44
<b>Şekil 3:</b> Gruplar arası kompakt kemik ve kemik iliği+bağ doku yüzdesel dağılımı.....	45





## VI. RESİMLER LİSTESİ

<b>Resim 1:</b> Polilaktik asit (PLA), Poliglikolik asit (PGA) ve Poli d,l-laktik-ko-glikolik asit (PLGA) polimerlerinin kimyasal yapıları.....	24
<b>Resim 2:</b> PLGA polimerinin hidrolizi .....	25
<b>Resim 3:</b> PLGA kemik iskeleti.....	25
<b>Resim 4:</b> Alvelac™ greft materyali.....	27
<b>Resim 5:</b> Periodontal sond ile soket genişliğinin ölçülmesi .....	28
<b>Resim 6:</b> Farklı boy ve çaplarda PLGA kemik iskeleti.....	28
<b>Resim 7:</b> PLGA'nın soket içine horizontal olarak yerleştirilmesi.....	29
<b>Resim 8:</b> PLGA'nın soket içinde horizontal pozisyonu.....	29
<b>Resim 9:</b> Basit suture ile soketin kapatılması.....	30
<b>Resim 10:</b> Trefin frez ile kemik biyopsisi alınması.....	31
<b>Resim 11:</b> Model üzerinde tel bükümü.....	32
<b>Resim 12:</b> Akrilik aparey.....	32
<b>Resim 13:</b> Preoperatif sagittal DVT kesitleri.....	33
<b>Resim 14:</b> Postoperatif sagittal DVT kesitleri.....	33
<b>Resim 15:</b> Telin en belirgin görüldüğü kesit (preoperatif).....	34
<b>Resim 16:</b> Horizontal ve vertikal referans çizgileri ve vertikal ölçümler (preoperatif).....	34
<b>Resim 17:</b> Telin en belirgin görüldüğü kesit (postoperatif).....	35
<b>Resim 18:</b> Horizontal ve vertikal referans çizgileri ve vertikal ölçümler (postoperatif).....	35
<b>Resim 19:</b> Horizontal ölçümler (preoperatif).....	36

<b>Resim 20:</b> Horizontal ölçümler (postoperatif).....	36
<b>Resim 21:</b> Ok işareti bağ dokusu içinde yeni kemikleşme odaklarını göstermektedir (çalışma grubu).....	45
<b>Resim 22:</b> *Bağ dokusu (çalışma grubu) .....	46
<b>Resim 23:</b> Ok işareti kemik alanlarını göstermektedir (kontrol grubu).....	46
<b>Resim 24:</b> Ok işareti kemik alanlarını göstermektedir (kontrol grubu).....	47



## VII. TABLOLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Gruplara göre yaş dağılımı.....	38
<b>Tablo 2:</b> Preoperatif ve postoperatif ölçümlerin gruplar arası ve ölçümler arası karşılaştırılmaları.....	39
<b>Tablo 3:</b> Ölçümler arasındaki mm lik fark karşılaştırması.....	42
<b>Tablo 4:</b> Ölçümler arasındaki yüzdesel fark karşılaştırması.....	43
<b>Tablo 5:</b> Kompakt kemik ve kemik iliği+bağ doku yüzdelerinin karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 6:</b> Grup içi anterior ve premolar dişlerin ölçüm farklarının mm lik karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 7:</b> Grup içi anterior ve premolar dişlerin ölçüm farklarının yüzdesel karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 8:</b> Kompakt kemik ve kemik iliği+ bağ doku yüzdelerinin grup içi dişler arası karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 9:</b> Kompakt kemik ve kemik iliği+bağ doku yüzdelerinin rezorbsiyon miktarları ile korelasyonu.....	52

## VIII. EKLER LİSTESİ

<b>Ek 1:</b> Etik kurul onayı.....	82
<b>Ek 2:</b> Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu.....	86
<b>Ek 3:</b> Araştırma broşürü.....	90



## 1. ÖZET

**Amaç:** Diş çekimi sonrasında iyileşmekte olan alveoler kemikte rezorbsiyona bağlı gerçekleşen hacim kaybı, planlanan implant ya da konvansiyonel restorasyon tedavilerini komplike hale getirmektedir. Bu çalışmanın amacı; iyileşme sırasında yaşanan rezorbsiyonu engellemek için çekimi takiben soket içine uygulanan polilaktik-glikolik asit (PLGA) materyali (Alvelac™, Bio-Scaffold Pte Ltd, Singapur) ile yapılan soket koruma yönteminin alveoler kemik hacmini korumaya yönelik etkilerinin klinik, histolojik ve radyolojik olarak değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma grubunda (ÇG) 14 sokette PLGA ile soket koruma yapılırken kontrol grubunda (KG) 14 soket spontan iyileşmeye bırakıldı. Hastaların iyileşme dönemleri klinik olarak takip edildi. Başlangıçta ve 4 aylık iyileşme süresi sonunda alınan dental volümetrik tomografilerle (DVT) soketlerde preoperatif ve postoperatif ölçümler yapıldı. İmplantlar cerrahisi sırasında hazırlanan implant yuvalarından elde edilen kemik materyali histopatolojik olarak incelendi.

**Bulgular:** Yapılan histopatolojik incelemeler ile PLGA'nın tamamen rezorbe olduğu gözlemlendi. DVT ölçümlerinde; koronoapikal yönde 3 seviyeden yapılan horizontal ölçümlerde ÇG'da; -1 mm'de  $2,05 \pm 1,05$  mm, -3 mm'de  $1,51 \pm 0,89$  mm ve -5 mm'de  $0,92 \pm 0,7$  mm; KG'da; ise -1 mm'de  $1,22 \pm 1$  mm, -3 mm'de  $0,92 \pm 0,67$  ve -5 mm'de  $0,73 \pm 0,69$  mm rezorbsiyon miktarı görüldü. ÇG'da -1 mm seviyesinde görülen rezorbsiyon miktarı istatistiksel olarak anlamlı derecede KG'dan daha düşük bulundu. Vertikal yükseklikte rezorbsiyon miktarı; ÇG'da bukkal kemikte  $1,64 \pm 1,11$  mm, lingual kemikte  $1,56 \pm 1,08$  mm, KG'da bukkal kemikte  $2,08 \pm 1,44$  mm, lingual kemikte  $1,73 \pm 1,27$  mm dir; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

**Sonuç:** 4 ay sonunda PLGA'nın tamamen rezorbe olarak yeni kemik oluşumuna engel teşkil etmediği gözlemlendi. Soket koruma yapılan hastalarda postoperatif komplikasyon gelişmedi. ÇG'da, rezorbsiyonun en fazla görüldüğü koronal seviyede (-1 mm) KG'a göre daha az rezorbsiyon görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** alveoler kemik rezorbsiyonu, soket koruma, polilaktik-glikolik asit, dental volümetrik tomografi, dental implant

## 2. SUMMARY

**Purpose:** After tooth extraction, the healing process involves bone resorption and soft tissue contraction, events that can compromise ideal implant placement with functional and aesthetic limitations. The aim of this study is evaluate the extraction socket healing and dimensional changes following alveolar ridge preservation using polylactide-co-glicolide scaffold (Alvelac™, Bio-Scaffold Pte Ltd, Singapore).

**Material and method:** In our study 28 teeth were extracted from 14 patients according to criteria to be included in the study. 28 sockets were divided into two groups: 14 study and 14 control. Socket preservation was performed to study group (SG) with PLGA scaffold, control group (CG) underwent spontaneous healing. Cone beam computed tomographies were taken at baseline and 4 months and measurements recorded preoperatively and postoperatively. After 4 months of healing, trephine core biopsy specimens were obtained for histological analysis and implants were placed after biopsy harvesting.

**Results:** Histologic analyses found that PLGA scaffold was resorbed in 4 months. According to CBCT, from 3 different coronapical levels, the horizontal dimension of the crest decreased  $2,05\pm 1,05$  mm at -1 mm,  $1,51\pm 0,89$  mm at -3 mm and  $0,92\pm 0,7$  mm at -5 mm level in the SG;  $1,22\pm 1$  at -1 mm,  $0,92\pm 0,67$  at -3 mm and  $0,73\pm 0,69$  at -5 m level in the CG. The horizontal losses were significantly lower at -1 mm level in SG than CG. Vertical dimension of the crest decreased by  $1,64\pm 1,11$  mm on the buccal bone height,  $1,56\pm 1,08$  mm on lingual bone height in SG;  $2,08\pm 1,44$  mm on the buccal bone height,  $1,73\pm 1,27$  mm on the lingual bone height in CG. The vertical losses were not significantly different between groups statistically.

**Conclusion:** After 4 months PLGA scaffold was totally resorbed. The preserved sockets healed without any postoperative complication. According to CBCT measurements; horizontal resorption was lower than CG at -1 mm (most coronal level).

**Key Words:** alveolar bone resorption, socket preservation, polylactide-co-glicolide acid, cone beam computer tomography, dental implant

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Dişhekimliğinde; hastanın çiğneme fonksiyonu, estetik ve fonasyonunun korunması ve yeniden kazandırılması temel hedeflerdir. Modern diş hekimliğinde tüm gelişmelere rağmen diş kaybı yaşanabilen bir durumdur (Greenstein ve ark., 2007). Diş çekimine neden olan durumlar; travma, şiddetli periodontitis ve aşırı kuron harabiyetidir (Nemcovsky ve Serfaty, 1996). Dişin kaybedilmesiyle birlikte alveolar kemikte hızlı bir rezorbsiyon başlamaktadır (Wang ve ark., 2004). Vertikal ve horizontal yönde gerçekleşen alveoler kemik hacmindeki kayıp rezidüel kemikte incelmeye ve kısalmaya neden olur (Pinho ve ark., 2006). Diş çekiminden sonra oluşan kemikteki hacim kaybının %50' si 12 aylık süreçte gerçekleşmekte ve kaybın üçte ikisi kadarı ilk 3 ay içinde görülmektedir (Chen ve ark., 2004; Schropp ve ark., 2003). Bundle (demet) kemik rezorbsiyonu ve kan pıhtısı stabilizasyonunun büyük rol oynadığı, ilk 3 ay içinde oluşan kemik rezorbsiyonunun büyük bir kısmı ise bukkal kemik duvarında meydana gelmektedir (Araújo ve ark., 2005). Alveoler kemikte meydana gelen rezorbsiyon dental implant ya da konvansiyonel protez yapımını komplike hale getirmektedir (John ve ark., 2007). Günümüzde sabit parsiyel protezlerin yerini implant destekli protezler almaya başlamıştır (Gotfredsen ve ark., 2008). Dental implantlar kaybedilen doğal diş yerine kullanılan ve benzerliği en yüksek olan protetik araçlardır. Bukkal kemikte çekim sonrası oluşan rezorbsiyon sonucunda ise kuron ve dental implantların rezidüel krete üç boyutlu olarak, estetik ve fonksiyonel beklentileri karşılaması beklenen şekilde yerleştirilememesine neden olur veya kret augmentasyonu gerekebilir (Buser ve ark., 2004).

Diş çekimini takiben alveoler kemik hacminde görülen kaybı engellemek ya da azaltmak için birçok klinik teknik ve çeşitli biyomateryaller kullanılmıştır. Başlangıçta, parsiyel ve overdenture protezlerde abutment olarak bırakılan dişler etrafında kemik rezorbsiyonu görülmemesi ve tam tersi çenenin dişsiz kısımlarında da şiddetli bir rezorbsiyonun görülmesinden yola çıkılarak vital diş köklerini bırakma yöntemi uygulanmıştır (Garver ve Fenster, 1980; Von Wowern ve Winther, 1981). Bu teknik daha sonra köklerin ekspoz olmasından dolayı yaşanan yumuşak doku komplikasyonları yüzünden terk edilmiştir. 1980' lerde kök şeklinde hidroksiapatit

konlar kullanılarak benzer bir teknik uygulanmıştır (Kentros ve ark., 1984; Quinn ve Kent, 1984). Teknik kret korumada başarılı olmasına rağmen yumuşak doku enkapsülasyonu ile konların eksfoliasyonu sonucunda yaşanan problemler nedeniyle kullanılmaya devam edilmemiştir ancak partikül formdaki hidroksiapatit materyallerine olumlu bir bakış açısı oluşmuştur. Bu materyallerle kret koruma için klinik çalışmalar yapılmaya devam edilmesine ve başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen partikül migrasyonu ve kaybı sonucunda yaşanan problemler prosedürün yaygınlaşmasını önlemiştir.

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda (YDR) kullanılan membranların avantajları klinisyenleri çekim soketi iyileşmesini modifiye etmesi yönünde yeni bir yönetime yönlendirmiştir. YDR, yeterli kemik rejenerasyonu sağlarken hücre popülasyonunu yönlendirmeye dayanan biyolojik bir prensiptir (Dahlin ve ark., 1988). YDR tekniğinde farklı tipte birçok membran, kemik greftleri ile birlikte ya da tek olarak, defekt bölgesine istenmeyen hücrelerin göçünü engellemek amacıyla defekt boşluğunu korumak için kullanılır (Diès ve ark., 1996; Hämmerle ve ark., 2008). Lekovic ve ark., çekim soketinde tek başına ya da greft ile kombine şekilde uygulanan membranların değerlendirildiği çalışmada sabit referans noktalarından yaptıkları direkt ölçümler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az kemik kaybı gözlemlenmiştir (Lekovic ve ark., 1997).

Daha sonra yapılan çalışmalarda ise partikül otogreftler, allogreftler, alloplastlar, ksenogreftler ve membranlar kullanılmıştır. Kullanılan materyaller, rezorbe olan ya da olmayan ve doğal ya da sentetik özelliğe sahiptir (Bartee, 2001; Brugnammi ve ark., 1996; Iasella ve ark., 2003; Nemcovsky ve Serfaty, 1996; Stanley ve ark., 1997). Her biyomateryalin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Rezorbe olan ve poröz yapıdaki sentetik materyallerin soket içinde primer olarak kapatılması gerekmektedir. Bu durum cerrahi prosedürün zorlaşmasına, keratinize doku miktarını azalmasına ve soket etrafındaki yumuşak doku bütünlüğünün bozulmasına neden olur.

Kemik greft materyalleri; otojen, allojen, ksenojen ve alloplastik olmak üzere 4 gruba ayrılır. Otojen greftler, aynı bireyden; allojen greftler ise aynı türün farklı bireylerinden elde edilen kemik dokusudur (Aalam ve Nowzari, 2007; Block ve ark., 2002). Ksenojen greftler; farklı genetik türe sahip canlılardan, alloplastik greftler ise



sentetik bir maddeden elde edilen greftlerdir (Sánchez ve ark., 2005; Thaller ve ark., 1993).

Kemik rejenerasyonu; osteogenezis, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon prensip temellerine dayanır (Hollinger ve ark., 1996). Osteogenez, yeni kemik oluşması istenen bölgeye canlı hücrelerin transferi; osteokondüksiyon, kemik oluşumunda gerçekleşecek olan hücrel ve biyokimyasal olaylar için alan ve altyapı oluşturulması anlamına gelmektedir. Osteoindüksiyon ise pluripotent mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşma yoluna yönlendirilmesidir (Aukhil ve ark., 1986). Osteogenez, sadece otojen kemik greftlerinin sahip olduğu bir özelliktir. Transplante edilen osteoblastlar ile kemik oluşumu gerçekleşir. Otojen greftler dışındaki kemik greftleri ise osteoindüktif özelliktedir (Urist ve Peltier, 2002).

Allojenik kemik greftleri; demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik (DFDBA) ve mineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik (FDBA) greftleridir (Bodner, 1998; Callan ve ark., 2000; Gapski ve ark., 2006). Ksenojen kemik greftleri biyouyumlu ve insan kemiğine benzer bir yapıya sahiptir ve osteokondüktif etki gösterirler (Munhoz ve ark., 2006). Alloplastik yani sentetik greft materyalleri kemik oluşumunu desteklemek ve kemik defektlerini doldurmak için sentetik olarak hazırlanır. Bu materyaller polimerler, biyoseramikler, biyoaktif cam materyalleri olarak ayrılırlar (Ashman ve LoPinto, 2000; Bolouri ve ark., 2001; Gross, 1995). Sentetik greft materyallerinin defekt bölgesini doldurmak primer fonksiyonudur. Hidroksiapatit  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ , kemiğin mineral içeriğinin primer yapısını oluşturmaktadır (Ashman ve LoPinto, 2000).

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda (YKR) kullanılan bariyer membranlar temel olarak rezorbe olan ve rezorbe olmayan membranlardır. En sık kullanılan rezorbe olmayan politetrafluoroetilen (PTFE)'dir (Canullo ve ark., 2006; Simion ve ark., 1996; Van Steenberghe ve ark., 2003). Rezorbe olabilen membranlar ise doğal ve sentetik membranlar olarak sınıflandırılır (Christgau ve ark., 1997). Kollajen esaslı membranlar, en çok kullanılan doğal membranlardır (Christgau ve ark., 1998; Proussaefs ve Lozada, 2003). Dura mater, okside selülöz ve lamine kemik, diğer rezorbe olan doğal membranlardır. Sentetik rezorbe olan membranlar ise poli- $\alpha$ -

hidroksi asit yapısındadır, polilaktik asit, poliglikolik asit ve bu maddelerin kopolimerleri membran olarak kullanılmaktadır.

YKR için kemik greft materyalleri ve membranlar çeşitli kombinasyonlarda kullanılabilirler. Ancak YKR tekniklerinin enfeksiyon ve kullanılan materyalin rezorbsiyonunun uzun zamanda gerçekleşmesi gibi dezavantajları vardır (Al Ruhaimi, 2001; Damien ve Parsons, 1991).

Kemik doku mühendisliği; ortopedik defektlerde kemik replasmanı, kemik neoplazmaları ve tümörlerinde, psödoartrit tedavisi, spinal segment stabilizasyonu ve maksillofasiyal, kraniofasiyal, ortopedik, rekonstrüktif, travma ve baş-boyun cerrahisi gibi birçok klinik uygulamalar için araştırma sahasına sahiptir (Amini ve ark., 2012). Allojen, otojen ve ksenojen greftlere alternatif olarak 'kemik iskeleti' (scaffold) adı verilen sentetik kemik materyalleri dizayn etmektedir (Stevens, 2008).

Kemik iskeleti, kemik grefti olarak kullanıldığında biyouyumlu, biyoaktif, osteokondüktif, osteoindüktif, ve rezorbe olabilen özelliklere sahip olmalıdır (Li ve ark., 2013). Doku mühendisliğinde en çok kullanılan biyodegrade olabilen 3 boyutlu sentetik polimerler; poli- $\alpha$ -hidroksi esterlerdir; polilaktik asit, poliglikolik asit ve polilaktik-ko-glikolik'lerdir (Lin ve ark., 2002; Mano ve ark., 2004). Polilaktik : poliglikolik asit (PLGA) biyomedikal uygulamalarda oldukça ilgi görmektedir. Bunun nedenleri; biyodegradasyon hızının oldukça yüksek olması, biyouyumluluğu, FDA tarafından insanlarda klinik olarak uygulama onayının bulunması, diğer biyolojik materyaller ile bağlantı sağlanabilmesi için yüzey özelliklerinin modifiye olma potansiyeli ve ksenogreftlerin tercih edilmediği ülke ve kültürlerle uygun olmasıdır.

PLGA, FDA onaylı, kemik ve yumuşak dokuda biyodegrade olabilen, fiziksel olarak güçlü ve yüksek oranda dokulara uyumlu bir matrikstir (Bouissou ve ark., 2006; Laurencin ve Lane, 1999; Lekovic ve ark., 1997). Yapılan araştırmalarda PLGA'nın doku mühendisliğinde absorbe olan biyomateryaller içinde oldukça geniş bir potansiyele sahip olduğu görülmüştür (Jain, 2000; Ruhe ve ark., 2003). Kemik rejenerasyonu için yapılan uygulamalarda PLGA'nın toksik ve inflamatuvar cevaba yol açmadığı görülmüştür (Visscher ve ark., 1985). Doku mühendisliğinde yapılmış birçok çalışmada ve diğer medikal disiplinlerde farklı biyomateryallerle kombine

şekilde kullanılan PLGA'nın güvenilirliği kanıtlanmıştır (Böstman, 1998; Visscher ve ark., 1988). Doku rejenerasyonunda PLGA'nın etkilerini değerlendiren klinik öncesi ve klinik çalışmalar yayınlanmıştır (Bertoldi ve ark., 2008; Serino ve ark., 2008). Birkaç çalışmada glikolit ve laktit polimerden yapılmış membranların alveol kemik hacmini korumaya yönelik etkileri kantitatif ölçümlerle değerlendirilmiştir (Lekovic ve ark., 1998). PLGA materyali kullanılarak yapılan çalışmalarda soket koruma etkinliği klinik ve radyografik olarak değerlendirilmiştir (Hoda ve ark., 2016; Sager ve ark., 2015)

PLGA, kemik iskeleti olarak kullanılmak üzere, biyoabsorbe olabilen ve implante edilebilen tek kullanımlık bir matristir. Diş çekimi sonrasında alveoler kemiğin hacminin korunması amacıyla çekim soketine uygulanır. Bu çalışmanın amacı; PLGA materyalinin diş çekimini takiben alveoler kemikte meydana gelen rezorbsiyonu engellemek için çekim soketlerine uygulanarak yapılan soket koruma yönteminin etkinliğinin klinik, histolojik ve üç boyutlu volümetrik tomografi ile radyolojik olarak değerlendirilmesidir.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Kemik

Kemik dokusu yetişkin iskeletin ana yapısını oluşturan, yumuşak yapıları destekleyen dokudur. Kafatasının üst kısmı ve göğüs kafesi boşluklarında bulunan hayati önem taşıyan organları korur. Ayrıca kalsiyum, fosfat ve diğer iyonlara ait bir depo olarak görev görür ve bu iyonların vücut sıvılarındaki oranını sabit tutmak için, kontrollü olarak salınmasını ya da tutulmasını sağlayan bir mekanizmaya sahiptir (Roberts ve ark., 1987). Kemik, yaşam boyunca sürekli olarak yenilenir ve reorganize olur (Carrington ve ark., 1988).

Tüm kemikler, intramembranöz kemikleşme (direkt mezenkimden) ve endokondral kemikleşme (mezenkimden gelişen kıkırdaktan) şeklinde iki farklı yolla gelişir (Cormack ve Cormack, 1993; Gartner ve Hiatt, 2001; Moore ve Persaud, 1998). İntramembranöz kemikleşmede, kemiğin mezenkimal modelleri embriyonik dönemde oluşur ve mezenkimden direkt kemikleşme fetal dönemde başlar. Frontal kemik, parietal kemik, oksipital kemik, temporal kemik ve mandibulanın bir kısmı intramembranöz kemikleşmeyle büyür. Ayrıca kısa kemiklerin büyümesinde ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında da rol oynar (Junqueira ve Carneiro, 2003).

Endokondral kemikleşmede, kemik modelindeki kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyeti ilk aşamadır. Geriye kalsifiye kıkırdak matriksi septalarının birbirinden ayrıldığı genişlemiş lakünalar kalır. İkinci aşamada osteoprogenitör hücreler ve kan kapillerlerinden oluşan osteojenik tomurcuk dejenere olmuş kıkırdak hücrelerinden geriye kalan alanlara girer. Osteoprogenitör hücreler kıkırdağımsı septumun üstünü kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüşür. Böylece kalsifiye kıkırdak dokusu septumları, kemikleşmenin başlamasına destek olur. Kıkırdağı saran perikondriumun iç kısmında kemik manşeti adı verilen silindirik bir kemik tabakası oluşur. Yeni oluşan kemiği sardığı için perikondriuma periosteum adı verilir. Yeni meydana gelen kemik manşetin içinde kalan kondrositlerin dejenere olmasıyla birlikte kıkırdak matriksinin devamlılığını sağlama özelliklerini kaybederler. Kalsiyum çökmeye başlamasıyla kıkırdak matriksi kalsifiye olur (Junqueira ve Carneiro, 2003).

Kemik dokusunu; korteks adını taşıyan, sıkı yapıda kompakt kemik ve kemik iliği ve yağ dokusunu çevreleyen daha poröz yapıda spongiöz kemikten oluşturur. Kemik, periost adı verilen ince bir tabaka ile kaplıdır. Periost; 3 katmandan oluşmaktadır. Kemiğe yakın olan kısmı; apozisyonel kemik oluşumunu sağlarken, ara katman; osteojenik hücreler için kaynak görevi görür ve dış fibröz katman ise vasküler yapısı ile alttaki kemiğin beslenmesini sağlayan katmandır (Schwartz ve ark., 1997).

Kemik, minerallerden ve organik bileşenlerden oluşur ve metabolik olarak aktif bir yapıdır. Kemik dokusu, yaklaşık %8 su ve %92 oranında sert maddeden oluşur. Sert maddenin %21'i organik, %71'i ise inorganik yapıdan oluşur. Tip I kollajen, en büyük organik komponenttir. Ekstrasellüler matriks, kollajen lifleri çevreler ve çeşitli glikozaminoglikan ve proteoglikanlardan oluşur. Bu proteinler içerisinde en fazla orana sahip olan hyaluronik asitle bağlı kondroitin sülfattır. Osteokalsin, osteopontin, osteonektin, kemik sialoproteini, kemik morfojenik proteinleri, fibronektin ve alkalen fosfataz ise kemik yapılımasında rol alan diğer proteinlerdir (Veis, 1993).

Kemik; kemik matriksi ve hücrelerden oluşur. Hücresel komponent ise osteoblast, osteosit ve osteoklastlardan oluşur. Osteoblastlar fibroblast benzeri mezenşimal hücrelerdir ve kemik formasyonunun temel komponenti olan protein matriks sentezini gerçekleştirir. Osteoblastlar yeni kemik oluşturdukça lakün denilen boşluk içine hapsolular ve osteosit adını alırlar. Osteositler, kemik homeostazında önemli rol oynayan hücresel komponentin önemli bir bölümünü oluşturur. Osteoblastlar kemik morfojenik proteinlerinin (Bone Morphogenetic Proteins-BMP) stimüle ettiği osteoprogenitör mezenşimal hücrelerin farklılaşmasıyla oluşmaktadır. Osteoklastlar, çok çekirdekli dev hücrelerdir, kemiğin normal remodelasyonunda rezorbsiyon mekanizmasında rol alır. Osteoklastların kaynağı, dolaşımda olan monositlerdir. Proteolitik enzimlerin salınması ile kemiğin organik komponentinin rezorbsiyonu ve lizozomal asitler tarafından ise mineral komponentin rezorbsiyonu gerçekleşir. Osteoklast işlevi sitokinler ve hormonlar aracılığı ile düzenlenir. Osteoklastlar tiroidten salgılanan bir hormon olan kalsitonin reseptörlerine sahiptir, fakat paratiroid hormonu reseptörleri yoktur. Osteoblastlarda ise paratiroid hormon reseptörü vardır ve bu hormon ile uyarıldıklarında osteoklast

uyarıcı faktör olan sitokini üretip salgırlar. Son çalışmalar osteoblastların, normal kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlara yardım ettiklerini de göstermektedir (Mundy, 1999).

İnorganik madde kemik matriksinin kuru ağırlığının yarısını oluşturur. Matriksin %95'i tip I kollajen oluşur. Kemiğin inorganik bölümü ise bütün kemik dokusunun %70'ini oluşturur. Büyük bir kısmı kalsiyum hidroksiapatit [ $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ] kristalleridir (Dalen ve Olsson, 1974). Hidroksiapatit kristalleri, vücudun en büyük kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) deposudur. Mineraller, kollajen liflerle birlikte kemik dokusunun sertliği ve direncinden sorumludur. Kemiğin kompresif kuvvetlere karşı olan dayanıklılığı mineral komponente, gerilim kuvvetlerine olan direnci kollajen komponente bağlıdır. Kemiğin kalsiyumu ortadan kaldırıldığında şeklini korumaya devam eder, ancak tendon kadar esnek bir hal alır. Büyük oranda kollajenden oluşan matriksin organik kısımları çıkarıldığında ise kemik yine orjinal şeklini korur, ancak kırılğan hale gelir. Kemikte  $Ca^{+2}$  dışında fosfat ( $PO_4^{-3}$ ) ve magnezyum iyonları da depolanır. Osteositler, ve  $PO_4^{-3}$  deposunun tüm vücutla ilişkide olmasını sağlar. Vücut için gerekli değilse osteosit çevresindeki sert doku duvarlarında  $Ca^{+2}$  birikmeye başlar.  $Ca^{+2}$  gerekli olduğunda osteositlerin lakün duvarında rezorpsiyon başlar,  $Ca^{+2}$  çözülür ve sistemik dolaşıma iletilir. Bu mekanizmalar hormonlar tarafından kontrol edilmektedir. Paratiroid hormonu (PTH);  $Ca^{+2}$  ve  $PO_4^{-3}$  salınımını osteoklast aktivitesi artırılarak  $Ca^{+2}$  iyonların ekstrasellüler ortama atılması yoluyla hızlı bir şekilde, ikinci mekanizma ise monositlerin osteoklastlara farklılaşmasının stimüle edilmesi olan yavaş bir yoldur. PTH ayrıca osteoblastların aktivitesini azaltarak,  $Ca^{+2}$  iyon depolanmasını da azaltır. Kalsitonin ise ters etki gösterir. Osteoblast aktivitesini artırıp, osteoklast aktivitesini azaltarak  $Ca^{+2}$  depolanır.

Ekstrasellüler sıvıda  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu normalde çok hassas bir şekilde ayarlanır (Dalen ve Olsson, 1974; Roberts ve ark., 1987). Bu nedenle, yaklaşık 9,4 mg/dl olan normal değerden çok küçük oranda sapmalar görülür. Bu hassas kontrol çok önemlidir. Çünkü iskelet kası, kalp kası ve düz kas kasılması, pıhtılaşma ve sinir uyarılarının iletimi gibi pek çok fizyolojik olayda önemli rolü vardır. Ekstrasellüler kalsiyumunun düzenlenmesinin önemli bir özelliği, vücudun toplam kalsiyumunun sadece %0,1'inin ekstrasellüler sıvıda, yaklaşık olarak %1'inin hücrelerde ve geri kalanının da kemiklerde bulunmasıdır.

Vücuttaki fosfatın yaklaşık %85'i kemiklerde, %14-5'i hücrelerde ve %1'den azı da ekstrasellüler sıvıda bulunur. Hücre dışı fosfat düzeyinin kontrolü kalsiyumun kontrolü kadar hassas değildir fakat  $PO_4^{3-}$  iyonu çeşitli işlevlere sahiptir ve kalsiyumun düzenlenmesini sağlayan faktörlerin birçoğu tarafından kontrol edilmektedir.

Kemik yapısı ve kütlesi vücudun metabolik durumundan etkilenir. Kalsiyum metabolizmasını etkileyen hastalıklar kemikte yapısal bozukluklara; kadınlarda postmenapozal dönemde, azalan östrojen hormonuna bağlı olarak kemik kütlesinde azalma görülür ve kemiğin kırılabilirliği artar. Bu fenomen dental implantolojide söz konusu olduğunda, kemik greftlemenin ve sonrasında yapılacak implant tedavisinin başarı şansını azaltabilir (August ve ark., 2001). Metabolik ve hormonal dengeler kemiğin yapısının korunması açısından önemlidir. Sağlıklı bir bireyde, iskeletin %7'si her gün rezorbe olur ve yerine yeniden kemik oluşur. Yaş ve metabolik hastalıklar varlığında yapım-yıkım prosesi etkilenebilir, eski kemiğin kırılma direncini düşürebilir ve kemik iyileşmesini olumsuz etkileyebilir. Bu durum implant osseointegrasyonunda başarısızlığa neden olabilir (Marx ve ark., 1996).

Kemik, farklı stimülasyonlara cevap vererek sürekli kendini şekillendiren bir dokudur. Bu işleme modeling (yapılanma) adı verilir (Schwartz ve ark., 1997). Kemik matürasyonunu tamamladığında, oluşan yapının korunması ve mekanik kuvvetlere dayanıklı olabilmesi için, yapım ve yıkım prosesinin denge içinde olmasına ise remodeling (yeniden yapılanma) denir. Kemiğin yeniden yapılanması, 10-15 gün süren rezorbsiyon ve 2-3 aylık devam eden formasyon sürecini içerir (Swaminathan, 2001). Kemiğin remodelingi; kemik dokusunun osteoklastlar tarafından rezorbe edilmesi, rezorbe olan bölgede osteoblastlarca yeni kemik yapımının stimülasyonun aktivasyonu, rezorbsiyon, geri dönüş ve formasyon periyotları ile gerçekleşir (Saffar ve ark., 1997). Kemik remodelasyonu, kemiğin büyümesi tamamlandıktan sonra da hayat boyunca devam eder. Kas ve kas atışmanlarından gelen mekanik kuvvetlere göre kemik kendini yeniden yapılandırmaktadır. Lokal faktörler de kemik formasyonunu stimüle edebilir. Kemik morfojenik proteinlerinin osteoindüktif etkisi olduğu bilinmektedir. Bazı büyüme faktörlerinden TGF- $\beta$  (tissue growth factor- $\beta$ ) ailesinin de benzer etkileri bulunmaktadır (Hollinger ve Seyfer, 1994).

#### 4.1.1. Alveoler kemik

Alveoler kemik, çene kemiklerinin, diş soketlerini içeren ve dişleri destekleyen uzantısıdır. Alveoler kemiği oluşturan, kretin bukkal ve lingual duvarlarını, interdental ve interradyiküler septaları oluşturan kortikal kemik ve bu tabakalar arasında yer alan trabeküllerdir. Alveoler kemik, çok sayıda damar ve sinir iletiminin sağlandığı kanal sistemiyle ve periodontal ligament ile etkileşim halindedir (Newman ve ark., 2011). Alveoler kemiğin kompozisyonu diğer kemiklerden farklı değildir, fetal gelişim esnasında intramembranöz kemikleşme yolu ile oluşur. Kemiğin büyümesi; osteoblastlar tarafından sentezlenen matriks depolanması ile olur. Bu organik matriks mineralize değildir ve osteoid (kemik benzeri doku) olarak adlandırılır. Yeni osteoid oluşurken alt tabakalarda kalan eski osteoid mineralize olur. Kemik rezorpsiyonu; osteoklastların varlığı ve kemik yüzeylerinin bozulması ile karakterizedir. Kemiğin organik komponenti ruffled border (tırtıklı kenar) adı verilen yüzeylerden salınan enzimler tarafından rezorbe olur. Kemik rezorpsiyonunda bir diğer mekanizma kemik yüzeyinde asidik ortam oluşması ve mineral komponentin çözünmesinin başlamasıdır. Alveol soket duvarını oluşturan ve periodontal ligamentle temasta olan kompakt kemikte çok sayıda Sharpey lifleri bulunur. Bu kemik demet kemiği (bundle bone) olarak adlandırılır. Alveoler kemiğin spongiöz kısmını kemik iliği boşluklarını çevreleyen trabeküller oluşturur. Kemik iliği boşluklarının duvarlarında, kemik hücrelerine dönüşme potansiyeli olan endosteal hücre tabakası bulunur. Spongiöz kemik ağırlıklı olarak interdental ve interradyiküler bölgelerde bulunur. Spongiöz kemik oranı maksillada mandibulaya göre daha yüksektir. Alveoler kemiğin konturu; diş köklerin şekline etkilenir. Yüksekliği ve kalınlığı; diş dizimi, köklerin açılması ve oklüzal kuvvetler gibi faktörlerden etkilenir. Bazı bölgelerde; kemik çok ince hatta olmayabilir ve kökün bir kısmı açıkta kalabilir. Bu bölgeler fenestrasyon olarak adlandırılır. Fenestrasyonun marjinal kemiğe uzanmasına ise dehisens denir. Alveoler kemik, sert yapısına rağmen, periodontal dokular arasında en hassas ve değişken dokudur. Dişlerin sürmesini takiben, kemik yüksekliğinin lokal ve sistemik faktörler tarafından kontrol edilmesi ile birlikte, dişler ve destek dokular arasında dinamik bir ilişki bulunur (Saffar ve ark., 1997). Alveoler kemikte, üzerine gelen değişik mekanik güçlere adapte



olabilmek için kuvvetin geldiği basınç yönünde rezorbsiyon, gerilimin olduğu yönde ise yeni kemik oluşumuyla fizyolojik remodelin gerçekleşir (Newman ve ark., 2011). Vücutta diğer kemiklerden farklı olarak, alveoler kemiğin yüksekliğini, şeklini ve yoğunluğunu dişlerin varlığı ve aktif fonksiyon görmeleri en önemli faktördür. Diş çekimi; alveoler kemiğin vertikal ve horizontal boyutlarını dramatik bir şekilde etkiler ve hacminin %50'sinin azalması söz konusu olabilir. Koruyucu bir tedavi yapılmadığı takdirde rezorbsiyon devam eder ve ciddi fonksiyonel ve estetik restoratif problemlerle karşı karşıya kalınabilir.

#### **4.2. Çekim Soketinin İyileşmesi**

Diş çekimini takiben, cilt ve mukoza yaralarında olduğu gibi, sırasıyla epitelizeasyon, fibroplazi ve remodeling safhalarıyla iyileşme prosesi gerçekleşir. Çekim soketinin iyileşmesi sekonder iyileşme ile olur. Sekonder iyileşme, yara kenarları arasında boşluk bulunan yaraların iyileşme şeklidir. Çekim sonrasında soket, radyografide lamina dura olarak izlenen kortikal kemik ve üzerinde kalan periodontal ligament ve koronal kısımdaki oral epitelden oluşur.

Soket kan ile dolarak koagüle olur ve böylece soket oral ortamdan izole olur. İnflamatuvar safha iyileşmenin ilk haftasında görülür. Beyaz kan hücreleri bakteri kontaminyasyonunu ortadan kaldırmak ve sokette kalmış olan debris temizlemek amacıyla sokete girer. Fibroplazi ilk hafta içinde başlar ve fibroblastlar ve kapillerin oluşmasıyla devam eder. Epitelyum sokete doğru, karşı taraftan gelen epitelyum ile birleşene kadar ya da granülasyon dokusuna kadar ilerlemeye devam eder. Granülasyon dokusu, henüz olgunlaşmamış fibroblastlardan ve kapillerden oluşan dokudur. İyileşmenin 1. haftasında osteoklastlar krestal kemik seviyesinde birikmeye başlar. 2. hafta soketin tamamı granülasyon dokusu ile dolar. Osteoid birikimi soket etrafında bulunun alveolar kemikten başlar. Küçük boyuttaki soketlerde bu aşamada soket tamamıyla epitelyum tarafından kapanmış durumdadır.

3. ve 4. haftada epitelizeasyon tamamlanmıştır. Soket etrafındaki kortikal kemik rezorbe olmaya başlar ve yeni trabeküler kemik oluşumu devam eder. Kortikal kemik

rezorbsiyonu çekim sonrasındaki 4-6 aylık süreçte devam eder. Tamamen rezorbe olduğunda radyografide lamina dura kaybı şeklinde izlenir. Soket kemik ile dolmaya devam ederken epitelyum krestal seviyeye doğru hareket ederek bitişik krestal seviyeye ulaşır (Hupp ve ark., 2013).

### **4.3. Alveoler Kret Rezorbsiyonu**

Alveoler kemik kaybı; özellikle implant tedavi planlaması söz konusu olduğunda ciddi problemlere neden olabilmektedir. Rezidüel kret, diş çekiminden sonra kalan çene kemiğidir. Diş çekildikten sonra ilk atrofiye uğrayan, alveoler kemiktir. Fakat rezorbsiyonun devam etmesiyle çenenin bazal kemiği de etkilenebilir (Kalk ve ark., 1993). Rezidüel kretle ilgili en önemli sorun horizontal boyuttaki azalmadır. Dişlerin varlığı kemiği stimüle ederek rezorbsiyonu engellemektedir. Diş çekiminden sonra periodontal ligament aracılığı ile gerçekleşen stimülasyon yok olur ve alveoler krette kullanılmamaya bağlı olarak atrofi görülür. Kret rezorbsiyonu üst çenede yukarı ve arkaya doğru ilerlerken, alt çenede aşağı ve öne doğru devam eder. Rezorbsiyon miktarı hastanın yaşı, beslenme durumu, cinsiyeti gibi faktörlere bağlıdır. Rezidüel krette görülen rezorbsiyon, kemiklerde immobilizasyona bağlı gelişen osteoporoza benzemektedir (Devlin ve Ferguson, 1991). Konu ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda kret tepesinin bukkal yüzeyindeki rezorbsiyon sonucu kret tepesinin lingual yöne doğru kaydığı bildirilmiştir (Pietrokovski ve Massler, 1967).

Araujo ve ark., 8 haftalık dönemde, köpek modelinde 12 soketin iyileşmesini araştırmışlardır. Birinci haftada soketin içinin organize olmaya başlamış pıhtı ile dolu olduğu, apikal kısmında yeni oluşan kemik adacıklarının yer aldığı görülmüştür. İkinci haftada soket duvarlarına yakın büyük miktarda yeni oluşmuş immatür kemik bulunmuştur. Bu doku içerisinde çok sayıda osteoblast ve yeni kemik iliği boşlukları izlenmiştir. Dördüncü haftada; krestal bölgede demet (bundle) kemiği tamamen kaybolmuş ve lamellar krestal kemik yeni örgü kemikle yer değiştirmiştir. Bukkal ve lingual duvarların dış yüzeylerinde çok sayıda osteoklast varlığı tespit edilmiştir. Sekizinci hafta sonunda bukkal duvar, lingual duvara göre daha apikalde ve daha ince olarak bulunmuş ve iki duvar arasında mineralize dokudan oluşan köprü

izlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre diş çekiminden sonra, demet kemiği ikinci haftada kaybolur ve lingual duvara göre, bukkal duvarda önemli derecede daha fazla rezorbsiyon görülür. Bunun nedeni ise bukkal kemik duvarının büyük oranda demet (bundle) kemikten oluşması ve çekim sonrasında fonksiyon kaybına uğrayan demet kemiğin hızla rezorbe olmasıdır (Araújo ve Lindhe, 2005; Pietrokovski ve Massler, 1967; Schropp ve ark., 2003).

Yapılan bir çalışmada, tek diş kaybı olan 149 hastanın modelleri incelemiş, maksillada olduğu gibi mandibulada da bukkal duvarın daha hızlı ve daha fazla rezorbe olduğunu ve kret tepesinin lingual yüzeye doğru kaydığını rapor edilmiştir. Fasiyal rezorbsiyonun miktarında bireysel ve bölgesel varyasyonlar görülebilmektedir (Pietrokovski ve Massler, 1967).

Başka bir çalışmada ise, 12 aylık bir sürede 46 hastada premolar veya molar çekim socketinin iyileşmesi incelenmiş ve rezorbsiyonun büyük bir kısmının (2/3) ilk 3 ayda gerçekleştiği rapor edilmiştir (Schropp ve ark., 2003). Farklı çalışmalarda bu oranın % 60'lara kadar varan daha yüksek kayıpla sonuçlandığı bildirilmiştir (Iasella ve ark., 2003; Lekovic ve ark., 1997).

#### **4.4. Kemik Rejenerasyon Mekanizması**

Başarılı bir kemik greftlemesi; osteogenez, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon prosesleri ile gerçekleşir (Frame, 1987; Lane, 1995; Misch ve Dietsch, 1993; Pinholt ve ark., 1991). Osteogenez kemik oluşumu ve gelişimidir. Osteogenez özelliği taşıyan kemik greft materyalleri, direkt olarak osteoblast hücrelerinden kemik oluşturma kapasitesine sahip organik materyaller içerir. Bu özelliğe sahip olan greft materyalleri canlı kemik hücreleridir. Bu nedenle osteojenik karaktere sahip tek greft materyali otojen kemiktir.

Osteoindüktif materyaller, doku içerisindeki farklılaşmamış mezenkim hücrelerini osteoblast ve kondroblastlara dönüştürme özelliğine sahiptir. Allogreftler oral implantolojide en yaygın kullanılan osteoindüktif materyallerdir (Tuskan ve Yaltrık, 2002).

Osteokondüksiyon, greft matriksinin iskelet şeklinde görev yaparak çevre dokudan gelen hücrelerin penetre olmasıyla yeni kemik oluşumunu sağlayan fiziksel destektir. Osteokondüksiyon ile kemik dokusunun büyümesi, apozisyonel kemik oluşumu ile gerçekleşir. Bu yüzden osteokondüksiyon, kemik veya farklılaşmamış mezenkimal hücre varlığında meydana gelir (Newman, 2012).

#### **4.5. Kemik Greft Materyalleri ile Kemik Oluşumu**

Kendini tamamen yenileme kapasitesi olan tek doku kemiktir (Newman, 2012). Greftin başarılı osseointegrasyonu için dokunun yeterli vaskülarizasyona sahip olması çok önemlidir. Greftin konak kemik dokusunun fonksiyonel bir parçası olması için, birbirini takip eden birleşme, yer değiştirme, şekillenme ve bölgesel hızlanma fenomeni olmak üzere dört iyileşme fazının gerçekleşmesi gereklidir.

Birleşme fazında ölü grefti çevreleyen sert ve yumuşak konak doku tabakasında canlı ve iyi bir kanlanma olmalıdır. Canlı olmayan konak kemiğindeki greftin başarı oranı çok düşüktür. Greftleme operasyonlarını takip eden haftalarda konak tabaka, interstisiyel hücreler ve materyaller, yeni damarlar, yeni kemik oluşumunu üstlenen osteoblastları üretir. Tüm bu elemanlar greft ve yeni oluşan kemik kompleksini oluşturur. Sement çizgileri greft ve yeni oluşan kemiği bir arada tutulmasını ve konak kemiğe mekanik destek sağlar. Bu mekanizmalar greftler için uygun olan materyalleri sınırlamaktadır. Bu açıdan en iyi materyal otojen kansellöz kemik greftleridir. Bu prosesler; hücrel proliferasyon, hücrel göç, farklılaşma, fonksiyon, genetik durum, adezyon ve apoptoz gibi birçok mekanik olmayan faktörden etkilenir. Bu faktörler; kemik matriksi, bölgesel hücreler ve kandan gelmektedir. Birleşim fazı 4 aydan daha uzun sürebilir.

Yer değiştirme fazı; birleşme fazı biterken temel multisellüler birimlerin (TMB) yeniden şekillenmesi, greft–kemik doku kompleksinin lameller kemik ile yer değiştirmesi şeklinde gerçekleşir. Tam olarak yer değiştirme bir yıldan daha fazla sürebilir. Yeniden şekillenme ile greft yavaşça ortamdaki uzaklaştırılır.

Şekillenme fazı; daha büyük oranda gerilim kuvveti varlığında modellenme işlemiyle greft-kemik kompleksi internal ve eksternal olarak tekrar şekillenmeye başlar. Bu işlem yeni lameller kemik parçalarını yerel mekaniksel ihtiyaçlara göre sıralar ve bu sıralanma işlemiyle kompleksin trabekül ve korteksi yeniden şekillenir ve güçlenir. Burada da sement çizgileri yeni lameller kemik, greft materyali ve konak kemiğin birleşmesini sağlar. Bu fazın tamamlanması bir yıldan fazla sürebilir ve yaşlı insanlarda daha uzun süre alabilir.

Bölgesel hızlanma fenomeni; greftleme işleminin oluşturduğu travma ile normalde konak yatağındaki tüm bölgesel doku işlemlerini hızlandırır. Bu reaksiyon bölgesel hızlanma fenomenidir (BHF). Cerrahi işlem sırasında başlar ve 2 yıldan daha fazla sürebilir. BHF kemik grefti iyileşme hızlarının hepsini hızlandırmaktadır. Başarısız olan BHF'leri iyileşme hızını düşürür ve enfeksiyona olan direnci azaltır. Bu başarısızlık sinirsel dağılımın olmadığı bölgelerde ve bazı kronik hastalıklarda (tip I diabetlilerde, pulmoner yetersizlik, konjestif kalp yetmezliği, hepatik siroz) görülebilir. Bazı nonsteroid antiinflamatuar ajanlar BHF'yi baskılayabilir, greft iyileşmesinin yer değiştirmesini ve şekillenme fazını yavaşlatabilir.

İlk çalışmalar kemik greftlerinin başarısının; temel olarak osteoblastlara ve osteoblastların düzenlenmesini sağlayan östrojen, mitojenler, büyüme faktörleri, androjen ve büyüme hormonu gibi mekanik olmayan faktörlere bağlı olduğunu bildirmiştir. Kemik fizyolojisinde osteoblastların ve osteoklastların gerekli olduğu ve diğer biyolojik faktörlerin konak doku yatağında yeni kapillerler üreterek osteoblastları içeren değişik interstisyel hücre ve materyaller tarafından kontrol edildiği bilinmektedir.

#### **4.6. Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu**

Periodontal cerrahide periodonsiyumun rekonstrüksiyonu için teflon esaslı membranların kullanımı 1970'li yıllara dayanmaktadır. Membran; periodontal defektlere, çoğalma kapasiteleri çok daha hızlı olan epitel ve bağ dokusunun göçünü engeller ve böylece kemik ve periodontal ligament (PDL) hücrelerinin

yönlendirilmesi sağlar. Bu teknik yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) olarak adlandırılmıştır. Yapılan çalışmalar tekniğin, materyal ve metodlardaki farklılıklara rağmen, mekanik bariyer prensibinin ile rekonstrüktif kemik cerrahisinde de kullanılabilceğini göstermiştir. Bariyer membranlar ve/veya greft materyalleri kullanılarak kemik yetersizliği olan bölgelerde, yeni remineralize doku kazanmaya yönelik greftleme ve bariyerle kapatma yöntemi yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) olarak adlandırılmıştır (Buser ve ark., 1993). YKR de, YDR' da olduğu gibi bariyer membranın yer tutup, epitel ve bağ dokusu hücrelerinin defekte doğru ilerlemesinin engellenmesi teorisine dayanmaktadır. Bu teoriye göre kemik matürasyonu için daha fazla süre tanınarak osteojenik hücrelerin repopülasyonu sağlanmakta ve böylece daha fazla kemik oluşmaktadır.

Hayvan deneylerinde kullanılan YKR yöntemi 1980'lerden sonra insanlarda ağız içinde başarı ile uygulanmaya başlanmıştır (Buser ve ark., 1993; Buser ve ark., 1995; Dahlin ve ark., 1990). Günümüzde YKR sık kullanılan ve tahmin edilebilir sonuçlar veren bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

#### **4.7. Kret Korunması ve Kret Augmentasyonu**

Kret korunması; özellikle diş çekiminden sonra varolan kemiğin korunması ve rezorbsiyonun engellenmesi için kullanılan yöntemdir. Kret augmentasyonu ise daha önceki orijinal boyutunu farklı sebeplerden dolayı kaybetmiş alveoler kretin hacmini arttırmaya yönelik işlemdir. Alveoler kret deformiteleri, defektlerin morfolojisi ve kaybın şiddetine göre sınıflandırılmıştır (Allen ve ark., 1985; Seibert, 1983). Kemikte bukko-lingual yönde kayıp mevcut, kret yüksekliği korunmuş ise sınıf I defekt, bukkolingual yönde kayıp olmaksızın kret yüksekliği azalmış ise sınıf II defekt, her iki yönde de azalma söz konusu ise sınıf III defekt olarak adlandırılır. Böylece; defektlerin sınıfına göre augmentasyon şekli belirlenerek horizontal, vertikal augmentasyon ya da sinüs augmentasyonu tercih edilebilir. Augmentasyon işlemlerinde; partikül greftler, blok greftler, membranlar, distraksiyon osteogenezis tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır.

#### 4.8. Bariyer Membranlar

YKR'de rezorbe olmayan ve rezorbe olan farklı membranların, rejenerasyonun spesifik amaçlarına yönelik birçok özelliklere sahip olması gerekir. YKR'de kullanılan materyallerin bazı kriterlere uygun olmaları gerektiği savunulmuştur (Bunyaratavej ve Wang, 2001). Bu kriterler:

- 1- Biyouyumluluk: Membran yabancı cisim reaksiyonu oluşturmayacak maddeler içermeli;
- 2- Örtücülük: Yumuşak dokuların göçünü engelleyebilecek şekilde yara bölgesini kapatabilmeli;
- 3- Kullanım kolaylığı: Klinik uygulaması komplike olmamalı;
- 4- Yer tutuculuk: Defekt hacmini koruyarak gelebilecek baskılara karşı dirençli olmalı;
- 5- Beklenen süre içinde fonksiyonunu sürdürmeli;
- 6- Üstündeki yumuşak dokuyu ve kemikle entegrasyonu iyi olmalıdır.

YKR'de ilk olarak rezorbe olmayan membran; teflon (PTFE) esaslı membrandır. Daha sonra teflon geliştirilmiş ve gerilmiş (expanded)-politetrafluoretilen (e-PTFE) membranlar ortaya çıkmıştır. YKR tekniğinde e-PTFE membranın kullanıldığı çalışmada histolojik incelemelerde test grubu defektlerinde yeni kemik oluşumu, kontrol grubunda ise bağ dokusu varlığı tespit edilmiştir (Dahlin ve ark., 1988). Birçok insan ve hayvan çalışmalarında e-PTFE membranların etkisi incelenmiş ve augmentasyon için uygun bir materyal olduğu rapor edilmiştir (Buser ve ark., 1995; Buser ve ark., 1996; Mellonig ve Nevins, 1995). Çalışmalarda yüksek densiteli PTFE membranların avantajlarının; tamamen hücre-okluzif olmaları, ekspozite olunca minimal enflamasyon göstermeleri, dokulara entegre olmamaları özellikleri olarak bildirilmiştir (Bartee, 1995; Bartee ve Carr, 1995). Geniş kemik defektlerinde normal membranların kullanımı sırasında görülen membran kollapsı problemine, titanyum destekli membranların geliştirilmesi ile çözüm bulunmuştur (von Arx ve ark., 1995). En fazla bilimsel çalışma YKR'de kullanılan materyaller içinde e-PTFE ile yapılmış ve başarılı sonuçlar rapor

edilmiştir. Diğer yandan, bu membranlarda yumuşak dokunun açılmasıyla oluşan membran ekspozu ile gelişen enfeksiyon, kemik rejenerasyon kapasitesini önemli derecede düşürmektedir. Ayrıca membranın çıkarılması için ikinci bir cerrahi gerekmekte ve bu da rejenere olan kemiğin kaybıyla sonuçlanmaktadır. Bu dezavantaj oluşturan özellikler, 1980'lerden itibaren rezorbe olabilen membranları gündeme getirmiştir (Becker ve ark., 1993; Nowzari ve Slots, 1994; Zitzmann ve ark., 1996). Rezorbe olan membranlar iki gruba ayrılır; doğal membranlar Tip I kollajenden, sentetik membranlar ise alifatik poliestherler, polilaktik ve poliglikolik asit kopolimerlerinden üretilir. Kollajen membranlar enzimatik yıkım ile, sentetik membranlar da hidroliz yolu ile yıkıma uğrar (Hutmacher ve ark., 1995). Rezorbe olan membranlarda ve yumuşak dokunun açılması durumunda ağız ortamında yıkımı hızlanır ve rejenere olan kemiğin kontaminasyon süresi azalır ve enfeksiyon riski ortadan kalkar. Rezorbe olan membranlar yumuşak doku uyumu açısından avantajlıdır fakat yer tutuculuğu rezorbe olmayan membranlardan daha iyi değildir (Hürzeler ve ark., 1998; Owens ve Yukna, 2001; Zhao ve ark., 2000).

Kollajen membranın, osteoblast proliferasyonunu ve alkalen fosfataz aktivitesini arttırdığı gösteren insanlarda yapılan çalışmalar bulunmaktadır (Marinello ve ark., 1995). Çekim soketlerine uygulanan greft ve kollajen membranla takip edilen iyileşme ile spontan iyileşmeye bırakılan soketlerin karşılaştırıldığı çalışmada, test grubunda çok daha az kemik kaybı olduğu görülmüştür (Iasella ve ark., 2003). Kollajen membran, alveoler kemik defektlerinde e-PTFE membrana bir alternatif olabilme potansiyeline sahiptir (Colangelo ve ark., 1993). Kret augmentasyonunda farklı greft materyalleri ve kollajen membran kullanılan bir hayvan çalışmasında histomorfometrik değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışmada diş çekimini takiben cerrahi olarak oluşturulan kemik defektlerine test grubunda greft ve kollajen membran uygulanmış, kontrol grubundaki defektler ise boş bırakılarak 9 ay takip sonucunda kollajen membran kullanılan grupta kret profilinin iyi derece korunduğu, kontrol grubunda ise önemli derecede kret rezorbsiyonu görülmüştür (Busenlechner ve ark., 2005).

Membran çeşidinin seçimi, membranın kalması istenilen süreye göre değerlendirilir (Buser ve ark., 1999; Hürzeler ve ark., 1997). Ancak membranların rezorbsiyon süresi çok değişkendir ve lokal pH gibi faktörlerden etkilenir. YKR'de



istenilen kriterlere uygun olan kollajen membran, en fazla tercih edilen membrandır. Kollajen materyallerin birçok ek avantajı da bulunmaktadır. Bunlar; hemostaz ve gingival fibroblastlar için kemotaktik özelliği, kolay manipüle edilebilmesi ve doku kalınlığını arttırabilmesidir. Membran, ekspoze olduğu durumda kollajenin kemotaktik özelliği ile yara kapanması geç de olsa gerçekleşmektedir (Bunyaratavej ve Wang, 2001).

#### **4.9. Kemik Greftleri**

Defektin büyüklüğü, YKR'de kemik rejenerasyonunu etkileyen önemli bir faktördür. Büyük boyutlu defektlerde, defektin merkezinde yeni kemik oluşumu çok yavaş geliştiğinden dolayı, genellikle bu defektlerde membran ve kemik grefti kombine kullanımı önerilmektedir (Buser ve ark., 1999). Greft, membranı destekleyerek çökmesini engeller ve ayrıca greftin osteokondüktif özelliklerinden de yararlanır. Greft; bütünlüğü veya kontürü bozulmuş dokunun orijinal boyutlarına ve şekline yaklaştırmak amacıyla kullanılır. Farklı defektlerde, klinik ihtiyaca göre farklı greft materyalleri veya kombinasyonları tercih edilmektedir. Kemik greftleri; otogreftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastlar olmak üzere 4 ana gruba ayrılır.

Otojen kemik greftleri intraoral ve ekstraoral bölgelerden elde edilir. En tahmin edilebilir sonuçları veren greftlerdir. (Lundgren ve ark., 1995; Tolman, 1994) İntraoral kemik greftleri; dişsiz bölgelerden, çekim yaralarından, osteoplasti veya osteotomi işlemlerinde veya özellikle elde etmek için yapılan cerrahi müdahaleler ile elde edilen greftlerdir. Ekstraoral kemik greftleri ise genelde iliak kemikten alınan greftlerdir. İliak bölgeden yeterli miktarda greft elde edilebilir, ancak ikinci cerrahi bölge ve yara oluşturması açısından dezavantajlıdır. Sadece otojen kemik greftlerinde osteogenez özelliği bulunur. Transplante edilen osteoblastlar ile kemik formasyonu gerçekleşir. Otojen partikül greft, kraniyofasiyal alanda altın standart olarak kabul edilir. Ancak greft miktarının sınırlı olması ve donör bölgenin morbiditesi alternatif greftleri gündeme getirmiştir (Lundgren ve ark., 1995; Tolman, 1994).

Allojen kemik greftleri; aynı türün farklı bireylerinden elde edilen ve otogreftin alternatifi olan greftlerdir. Jel, kollajen sünger gibi formları bulunmaktadır. Genellikle partikül formda tercih edilir. Kortikal veya spongios kemik bölgelerinden alınan greft; demineralize dondurulmuş (DFDBA) veya mineralize dondurulmuş (FDBA) greft olarak iki formda bulunur. DFDBA greftlerinde bazı büyüme ve farklılaşma faktörlerinin varlığı, biyokimyasal ayırıştırma yöntemleri kullanılarak tespit edilmiştir (Hauschka ve ark., 1986; Shigeyama ve ark., 1995). Kemiğin mineral yapısı uzaklaştırılarak kemiğin organik yapısı içinde bulunan kemik morfojenik proteinleri (BMP) açığa çıkması sağlanır. Asidik polipeptid yapısındaki BMP'ler kök hücrelerinin osteoblastlara dönüşümünü stimüle ederek osteoindüksiyon özelliği gösterirler. Allojenik greftlerin kullanımında hastalık transferi ve antijenite riski bulunmaktadır. Bu risk çok düşük olsa da allojenik greftlerin en büyük dezavantajıdır.

Ksenojen kemik greftleri, genetik olarak değişik türden transfer edilir. Biyouyumlu ve osteokondüktif özellikleri olan greft materyalleridir ve kullanımı ilk olarak 1889'da bildirilmiştir. Birçok çalışmada sığır kaynaklı kemik greftleri başarılı sonuçlar vermiştir (Valentini ve Abensur, 1997; Whittaker ve ark., 1989; Zitzmann ve ark., 1996). Kemik iyileşmesi açısından osteokondüktif etki gösterirler. Ksenogreftlerin çoğu rezorbe olabilir ve zamanla yerlerini yeni kemiğe bırakırlar (McAllister ve ark., 1998; Thaller ve ark., 1993). Ksenogreftlerde de allojenik greftlerde olduğu gibi, antijenite ve hastalık transfer riski bulunmaktadır.

Biyomateryal alanında olan gelişmelerle birlikte sentetik olarak alloplastlar üretilmiştir ve osteokondüktif etki gösterirler (Burchardt, 1987). Polimerler, biyoseramikler ve biyoaktif cam materyalleri olmak üzere farklı sınıflara ayrılırlar ve defekt bölgesini doldurmak pimer fonksiyonlarıdır. Biyoseramikler, kemiğe benzer oranda kalsiyum ve fosfat içerir. Trikalsiyum fosfat ve hidroksiapatit en çok kullanılan formlarıdır. Trikalsiyum fosfat, kalsiyum fosfatın poröz formudur ve genelde  $\beta$ -trikalsiyum fosfat şeklinde kullanılır. Kısmen rezorbe olur ve yerine yeni kemik oluşur. Hidroksiapatit  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ , kemiğin mineral içeriğinin primer yapısını oluşturmaktadır. Sentetik hidroksiapatit klinik kullanımda; poröz rezorbe olmayan, dens veya katı rezorbe olmayan ve nonseramik, poröz rezorbe olan

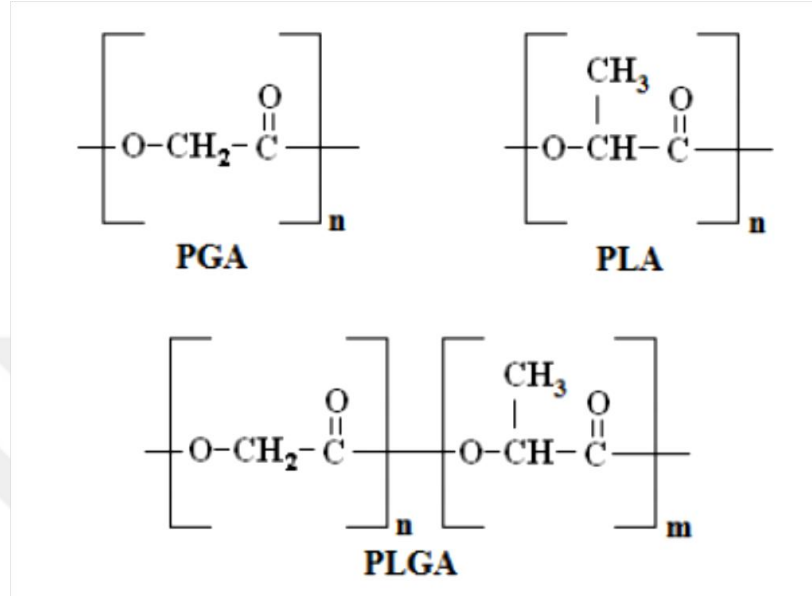
formlardadır. Dens hidroksiapatit greftler; osteofilik, osteokondüktif ve temel olarak inert özelliği olan, biyouyumlu materyallerdir (White ve Shors, 1986).

#### 4.10. PLGA Kemik İskeleti

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda greft materyallerinin uygulama prosedürlerindeki zorluk ve iyileşme döneminde tamamen rezorbe olmamaları ya da geç rezorbsiyon süreleri gibi nedenler farklı materyal ihtiyacını doğurmuştur. Alifatik poliestерler olan Poliglikolik asit (PGA), Polilaktik asit (PLA) ve bunların kopolimeri olan PLGA gibi biyodegrade olabilen sentetik polimerler birçok klinik uygulamada kullanılmaktadır (Ashammakhi ve Rokkanen, 1997). Major uygulama alanları; rezorbe olabilen sütürler, ilaç taşıma sistemleri ve ortopedide kullanılan pinler, çubuklar ve vidalar gibi fiksasyon aygıtlarıdır (Behravesht ve ark., 1999). Sentetik polimerler ailesi içinde poliestерlerin tercih edilmesinin nedeni, ester bağlarının hidrolizi ile bozunma ürünlerinin metabolik yolla rezorbe olabilmesidir. Ayrıca poliestерler doku mühendisliği uygulamalarının gelişimine de katkı sağlamıştır (Burg ve ark., 2000).

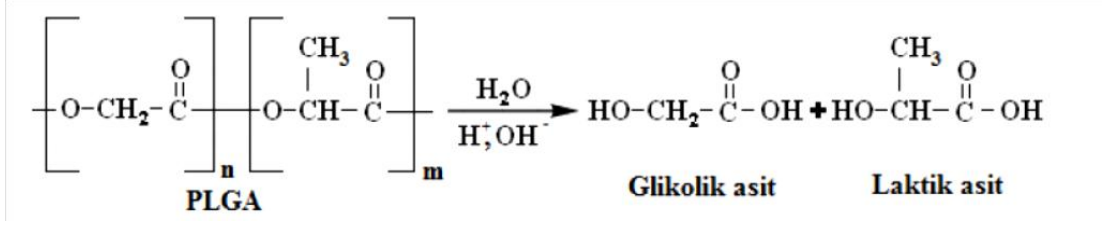
PLGA; Poli(d,l-laktik-ko-glikolik asit), laktik asit ve glikolik asit monomerlerinin uygun karışımlarının polimerizasyonu sonucu elde edilmektedir (Resim 1). Kopolimeri oluşturan monomerlerin oranları değiştirilerek, farklı molekül ağırlığında, farklı fiziksel, kimyasal ve fizikokimyasal özelliklerde PLGA polimerleri elde edilebilmektedir. Polimerik matris olarak ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan PLGA'ların özelliklerine bağlı olarak, ilaç salımının uzatılması ve kontrolü gerçekleştirilebilmektedir (Sahoo ve Parveen, 2006). PLGA'nın kristal yapısı kopolimer zincirindeki iki monomer bileşeninin molar oranına bağlıdır. PLGA'da, % 70'den az PGA içeren kopolimerler amorfudur ve diklorometan, etil asetat gibi organik çözücülerde kolaylıkla çözünürler. PGA hidrofilik özellikte olduğundan hücre içi koşullarda kolaylıkla çözünmektedir. PLA ise yan zincirinde PGA'e göre fazladan bir metil grubu taşıdığından daha hidrofobik özelliktedir ve biyobozunması PGA'den çok daha uzun sürede gerçekleşmektedir. Bu nedenle PLGA'nın sudaki bozunma

özelliği kopolimerin molekül ağırlığına ve laktik:glidik oranına bağlıdır. Yüksek glidik asit içeriği ve düşük molekül ağırlığı, biyobozunma oranını artırmaktadır.



Resim 1: Polilaktik asit (PLA), Poliglikolik asit (PGA) ve Poli d,l-laktik-ko-glikolik asit (PLGA) polimerlerinin kimyasal yapıları

PLGA; fizyolojik ortamda inert olması, biyolojik olarak parçalanabilmesi, biyoyumlu olması ve toksik olmayan ürünlere parçalanabilmesi nedeniyle, yeni ilaç taşıyıcı sistemlerde yaygın olarak kullanılan ve FDA tarafından da onaylanmış bir biyopolimerdir. PLGA kopolimerleri gerek yağda, gerekse suda çözünen etkin maddeler ile nanopartiküler sistemlerin hazırlanmasında uygun taşıyıcılardır. PLGA vücutta laktik asit ve glidik asit monomerlerine parçalanmakta, bunlar da sitrik asit döngüsüne girerek metabolize olarak karbondioksit (CO<sub>2</sub>) ve suya (H<sub>2</sub>O) parçalanmaktadır (Resim 2) (Derman ve ark., 2013).



Resim 2: PLGA polimerinin hidrolizi

PLGA kemik iskeleti, iskele görevi gören, çekim soketine yerleştirilen, soketin hacmini korumaya yardımcı olan rijit yapıya ve kemik oluşumuna izin veren poröziteye sahip, hızlı rezorbe olabilen silindirik şekilli bir biyomateryaldir (Resim 3). Soket boyutuna uygun olarak farklı boy ve çaplarda uygulama kolaylığı bulunan ve ekstra herhangi bir fiksasyonun gerek olmadığı bir greft materyalidir. PLGA materyali uygulanan soketlerde alveoler kemik hacmindeki değişimi klinik ve radyografik olarak değerlendiren klinik çalışmalar yapılmıştır (Hoda ve ark., 2016; Sager ve ark., 2015)



Resim 3: PLGA kemik iskeleti

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda; prospektif, randomize, kontrollü, deneysel olarak planlanan bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03/04/2014 tarihli 66291034-14 sayılı etik kurul onayı alınarak yürütüldü.

Kuron harabiyeti nedeniyle çekim endikasyonu bulunan ve aynı bölgede dental implant ile rehabilite edilmesi planlanan 14 hasta üzerinde değerlendirme yapılmıştır. Bukkal ve lingual alveol kemik devamlılığı bulunan 14 hastada, çalışma grubunda çekimi takiben soket içerisine PLGA materyali (Alvelac™, Bio Scaffold International Pte Ltd, Singapur) yerleştirilerek soket koruma uygulandı (Resim 4); kontrol grubu ise spontan iyileşmeye bırakıldı. İyileşmeyi takiben her iki grupta implant cerrahisi esnasında implant yuvasından trefin frez ile alınan kemik doku örnekleri histolojik olarak incelendi. Ayrıca hastaların postoperatif iyileşmeleri klinik olarak, radyolojik incelemeler ise çekim öncesi ve implant cerrahisi öncesinde alınan DVT'ler ile değerlendirildi. Çalışmaya çekim endikasyonu bulunan ve protetik rehabilitasyonu dental implantlar ile planlanan sistemik olarak 14 sağlıklı ve gönüllü hasta dahil edildi. İmplant tedavisi için kontraendikasyon oluşturabilecek medikal ya da psikolojik durumlar (kontROLSÜZ diyabet, kan diskrazisi, baş boyun radyoterapisi, bifosfonat türevi ilaç kullanımı), sinüs enfeksiyonu, kötü ağız hijyeni, sigara, hamilelik, loğusa dönemi, alkol ya da ilaç bağımlılığı çalışmadan çıkarılma kriterleri olarak belirlendi.

Hastalar, uygulanacak tedavi ve oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilgilendirildi. Tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, kötü alışkanlıklar, ağız hijyeni, kemik patolojisi gibi klinik bulguları, uygulanan implantların çapları ve boyları, operasyona bağlı gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

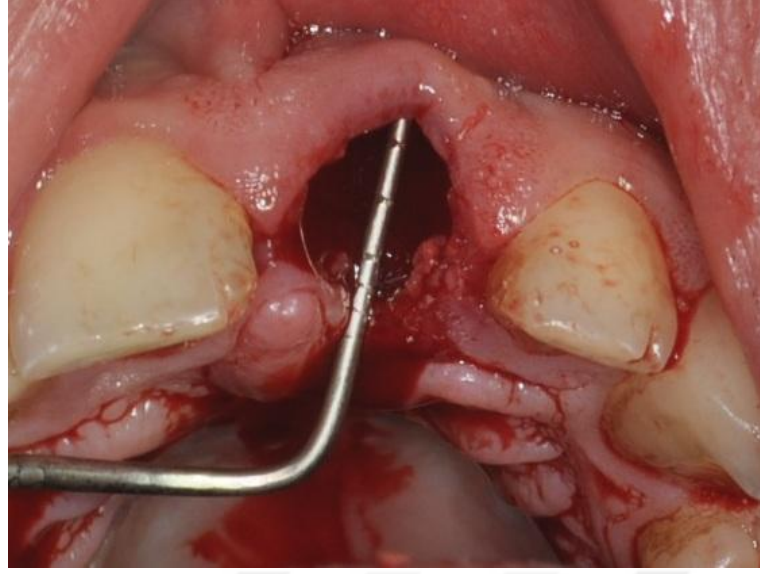
Çekim soketlerinin 4 aylık iyileşme periyodu sonrasında hastalardan alınan bölgesel üç boyutlu volümetrik tomografiler ve başlangıçta alınan tomografilerde ilgili sokete ait vertikal ve horizontal ölçümler yapılarak sonuçlar değerlendirildi.



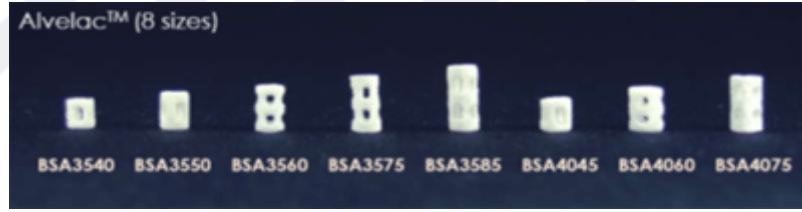
Resim 4: Alvelac™ greft materyali

### 5.1. PLGA Materyalinin Uygulanması ve Cerrahi İşlemler

Araştırmaya dahil edilen hastalardan öncelikle çekim işlemi öncesinde DVT alındı. 7 hasta ve bu hastalara ait 14 soket çalışma grubunu oluşturdu. Çekim için ilgili dişin bulunduğu bölgeye göre uygun olan anestezi tekniği uygulanarak dikkatli bir şekilde dişin atravmatik çekimi yapıldı. Sokete uygun olan PLGA'yı belirlemek için soket bukkolingual yönde periodontal sond ile ölçüldü (Resim 5). Farklı çap ve boylardaki PLGA seçimi yapıldı (Resim 6).



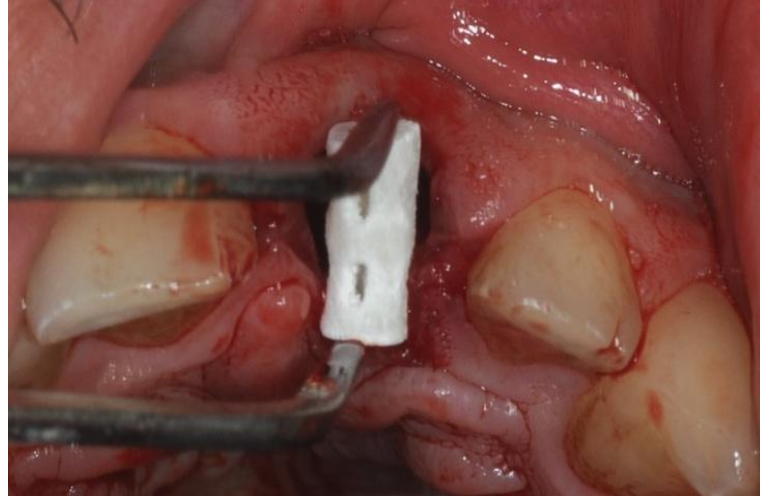
Resim 5: Periodontal sond ile soket genişliğinin ölçülmesi



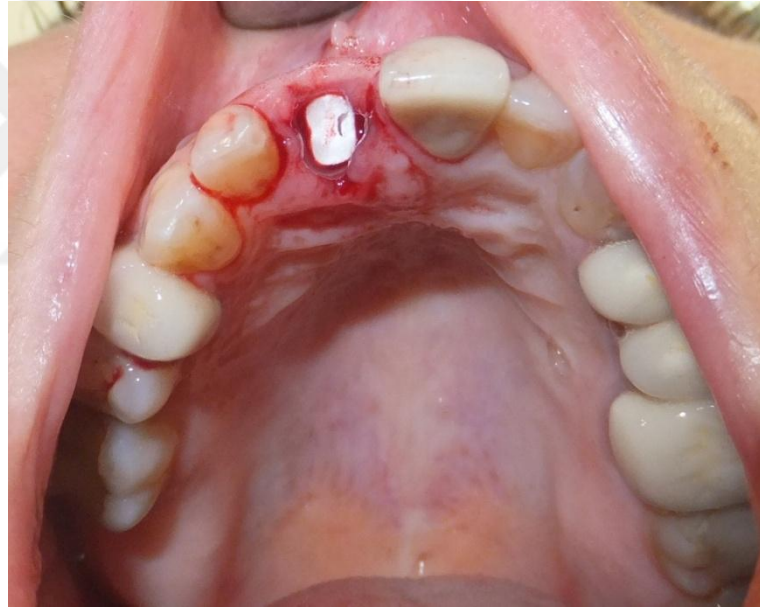
Resim 6: Farklı boy ve çaplarda PLGA kemik iskeleti

Materyal bukkopalatinal yönde horizontal olarak soket duvarları arasında hafif sıkıştırılarak greftin en yüksek noktasının kret tepesinden koronalde kalmayacak şekilde yerleştirildi (Resim 7,8). Horizontal pozisyonda yerleştirilemeyecek kadar bukkolingual mesafesi dar olan soketlerde materyal vertikal olarak yerleştirildi.





Resim 7: PLGA'nın soket içine yerleştirilmesi



Resim 8: PLGA'nın soket içinde horizontal pozisyonu

Çekim yarası basit suture ile kapatıldı ve 3. gün ve 7. günde klinik değerlendirmeler yapıldı (Resim 9). Hastalara postoperatif ilaç rejimi uygulanmadı.

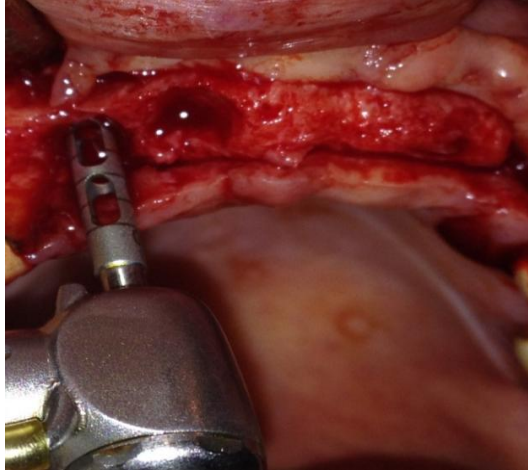


Resim 9: Basit sütür ile soketin kapatılması

7 hasta ve bu hastalara ait 14 soket ise kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubunda çekim soketi spontan iyileşmeye bırakıldı.

4 aylık iyileşme periyodunu takiben her iki gruptaki hastalardan ikinci DVT alındıktan sonra implant cerrahisi öncesi perioral bölge antisepsisi %10 povidon iyot antiseptik solüsyonu ile oral kavite antisepsisi ise hastanın ağzını 1 dakika boyunca %0,2'lik klorheksidin glukonat (Klorhex®, Drogan) solüsyonuyla alkalatılarak sağlandı. Lokal anestezi, implant planlanan bölgeye göre; uygun anestezi yöntemi ile 40 mg artikain hidroklorür ve 0,012 mg epinefrin hidroklorür/ml içeren lokal anestetik solüsyon (Ultracaine®, Hoechst Marion Roussel) kullanılarak sağlandı.

İnsizyon, ilgili dişsiz bölgenin kret tepesinden horizontal olarak yapıldı. Mukoperiostal flep implant yuvasını hazırlamak için uygun boyutta kaldırıldı. İmplant cerrahisi sırasında giriş frezi olarak 2,5 mm çapında trefin frez kullanılarak blok kemik örnekleri elde edildi (Resim 10). Kemik doku örneklerin bütünlüğünün bozulmamasına dikkat edilerek trefin frezden çıkarıldıktan sonra %10 tamponlu formaldehit solüsyonunda fikse edildi. Temel prensiplere uyularak ilgili bölgeye implantlar yerleştirildi. Fikse edilen kemik doku örnekleri histolojik değerlendirme için Marmara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderildi.



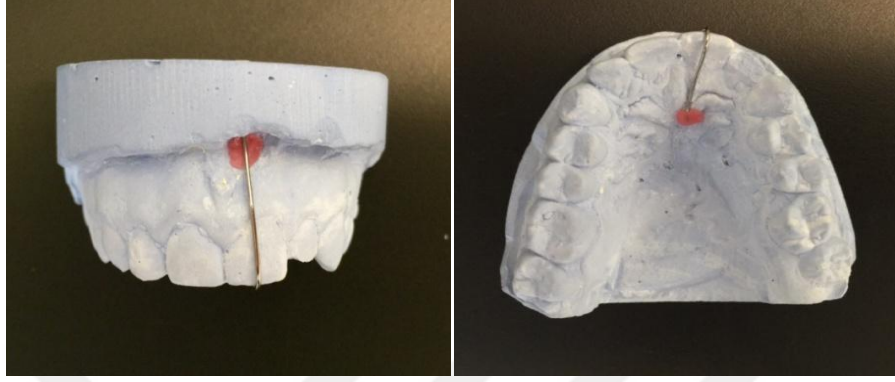
Resim 10: Trefin frez ile kemik biyopsisi alınması

Tüm perioperatif ve postoperatif komplikasyonlar hasta kartlarına not alındı. Operasyondan sonra tüm hastalar; amoksisilin ve klavulanik asit 1000 mg tablet 2x1 (Augmentin®, Glaxo Smithkline), diklofenak 50 mg tablet 3x1 (Cataflam®, Novartis), ve klorheksidin glukonat oral gargara 3x1 (Klorhex®, Drogsan) ile reçetelendirildi. Hastalarda gelişen olası komplikasyonlar (yara bölgesinde enfeksiyon, hemoraji) kaydedildi.

## 5.2. Üç Boyutlu Volümetrik Tomografi Görüntülerinin Değerlendirilmesi

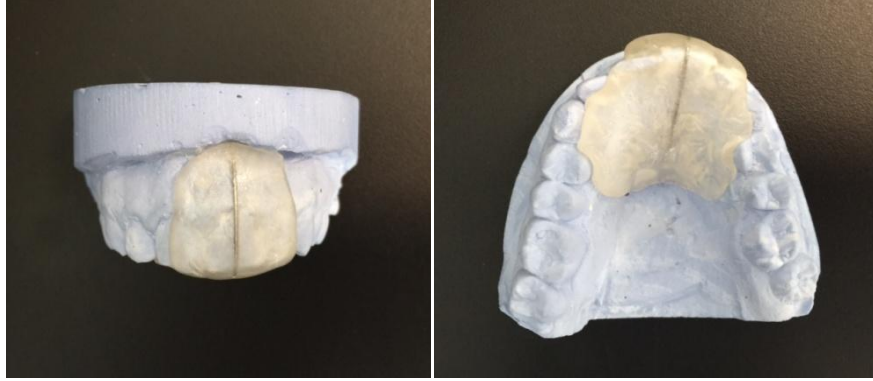
Üç boyutlu dental volümetrik tomografiler Marmara Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda dental volümetrik tomografi (Planmeca Promax® 3D Mid, Planmeca Oy, Helsinki, Finlandiya) cihazı ile alındı. Preoperatif ve postoperatif üç boyutlu tomografik görüntülerin karşılaştırılmasında alveolar krette meydana gelen hacimsel değişikliklerin aynı noktalardan ölçülebilmesi amacıyla hastalara çekim işlemi öncesinde hazırlanan akrilik apareyle tomografik görüntüler alındı. Aparenin hazırlanması için hastalardan alçı model elde edildi (Resim 11). Çekim endikasyonu bulunan dişin uzun aksına paralel ve tam orta noktasından geçecek şekilde 0,7 mm lik tam yuvarlak paslanmaz çelik tel ile büküm

yapıldı ve model üzerinde sabitlenerek üzerine akrilik yığılarak polimerize edildi (Resim 12).



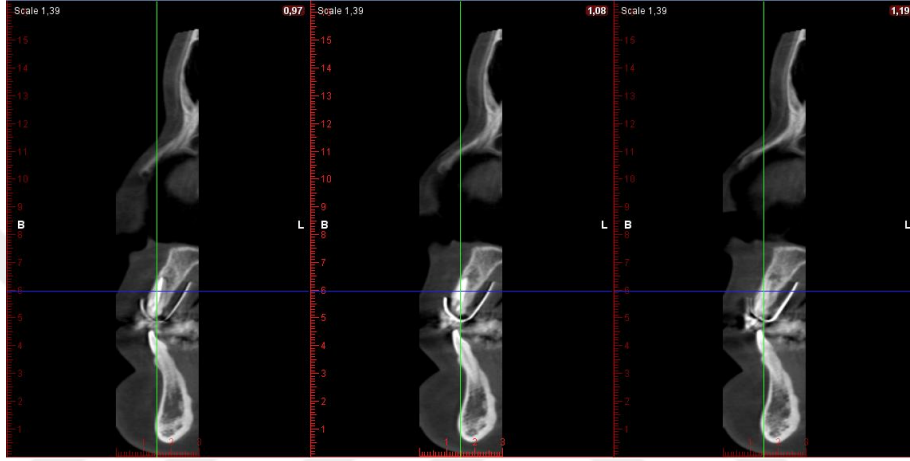
Resim 11 : Model üzerinde tel bükümü

Aparey hasta ağızına takılarak birinci DVT, aynı aparey ile 4 aylık iyileşme periyodu sonrasında ikinci DVT alındı .

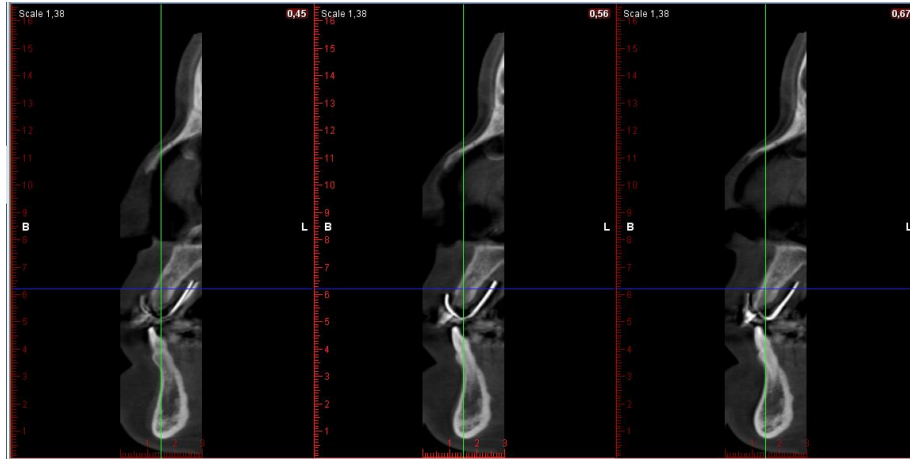


Resim 12: Akrilik aparey

Ölçümler sagittal kesit üzerinden yapıldı (Resim 13,14). Aynı hastaya ait her iki görüntüde de telin en belirgin görüldüğü kesitten ölçümler yapıldı (Resim 15,17). Burun tabanı, sinüs tabanı, insiziv foramen gibi değişmeyen anatomik noktalar da referans olarak kullanıldı.



Resim 13: Preoperatif sagittal DVT kesitleri

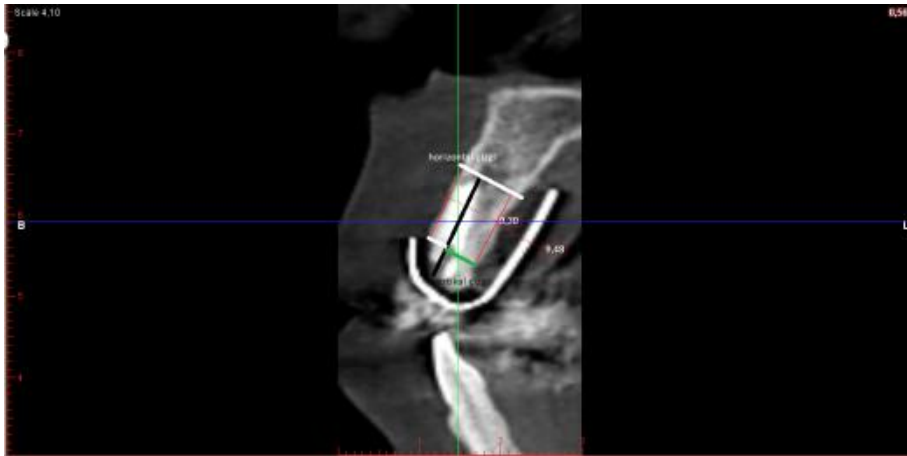


Resim 14: Postoperatif sagittal DVT kesitleri

Ölçüm tekniği olarak dişin apeksinden geçen horizontal referans çizgi, apekten başlayıp dişin orta hattından geçen vertikal referans çizgiler kullanıldı (Resim 16). Bukkal ve lingual kemik duvarları ayrı ayrı değerlendirildi. Bukkal ve palatinal kret tepesinin en üst noktasından vertikal çizgiye dik indirilerek soket duvarının vertikal yöndeki ölçümleri değerlendirildi (Resim 16,18).

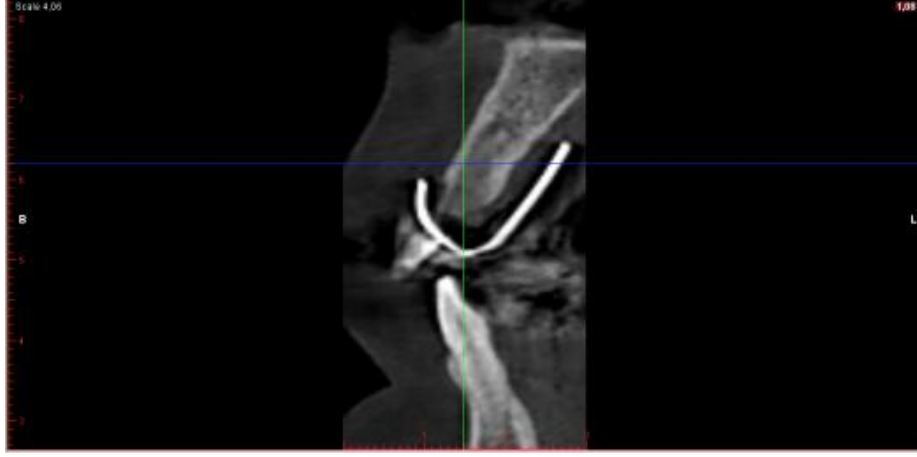


Resim 15: Telin en belirgin görüldüğü kesit (preoperatif)

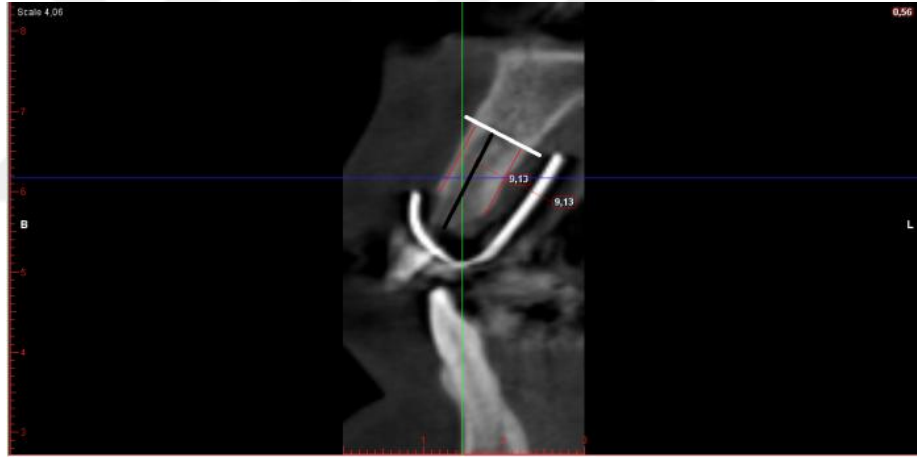


Resim 16: Horizontal ve vertikal referans çizgileri ve vertikal ölçümler (preoperatif)



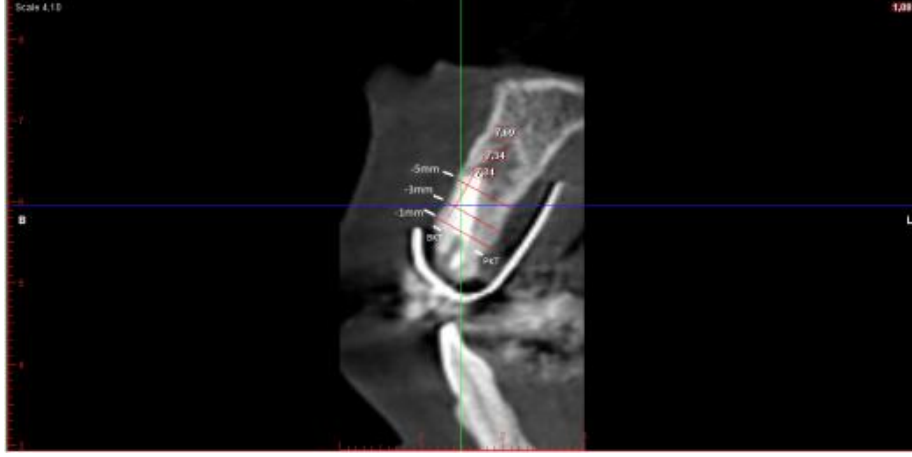


Resim 17: Telin en belirgin görüldüğü kesit (postoperatif)

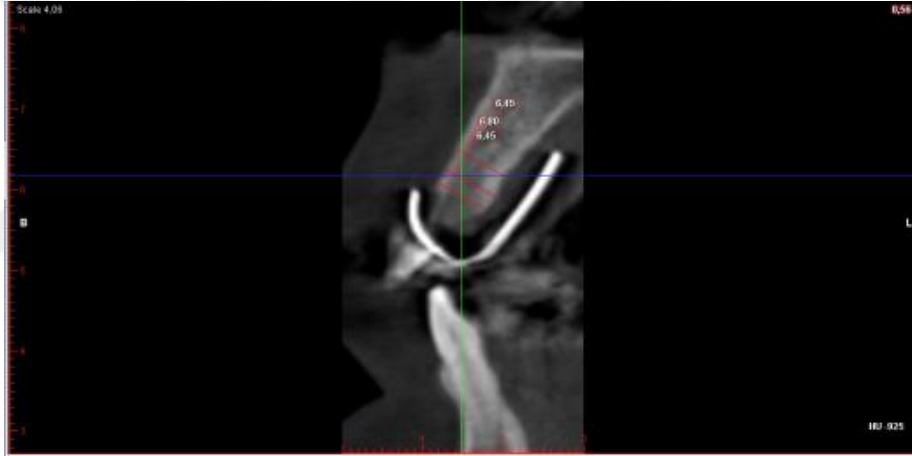


Resim 18: Horizontal ve vertikal referans çizgileri ve vertikal ölçümler (postoperatif)

Soket genişliği için ise kret tepesinin en üst noktasının 1mm, 3mm, ve 5mm altından bukkopalatinal yöndeki ölçümler yapılarak değerler kaydedildi ve aynı ölçümler postoperatif olarak da tekrarlanarak değerlendirme yapıldı (Resim 19,20).



Resim 19: Horizontal ölçümler (preoperatif)



Resim 20: Horizontal ölçümler (postoperatif)

### 5.3. Histolojik Değerlendirme

Çene kemiğine ait biyopsi materyalleri %10 tamponlu formaldehit fiksasyonunun ardından kemikte bulunan kalsiyumu uzaklaştırarak, kemik kesilebilir kıvama getirmek amacıyla dekalsifikasyon solüsyonunda bekletildi. Sonrasında kemik dokuları alkol takibine tabi tutuldu. Parafine gömülmelerinin ardından



dokulardan elde edilen 4 mikrometrelik kesitler hematoxilen-eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskobu altında (Olympus BX51) değerlendirildi.

Histomorfometrik değerlendirilmesinde 3 kriter esas alındı;

a) Kompakt kemik formasyonu (yeni kemik oluşan alanın tüm ölçüm yapılan alana olan oranı)

b) Greft partiküllerinin varlığı (greft partikülü gözlenen alanın tüm ölçüm yapılan alana olan oranı)

c) Bağ doku varlığı (bağ dokunun gözlenen alanın tüm ölçüm yapılan alana olan oranı)

#### **5.4. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmada istatistiksel analizler, NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, ilk ve ikinci ölçümlerin karşılaştırmalarında Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 6. BULGULAR

Araştırma anterior ya da premolar diş çekim endikasyonu bulunan ve sonrasında çekim bölgelerine implant yerleştirilmesi planlanan, yaşları 24-63 arasında değişen 6 kadın, 8 erkek hastada toplam 28 adet diş çekimi yapıldı. Çalışma grubunu oluşturan 14 sokete koruma uygulandı, kontrol grubunu oluşturan 14 soket ise spontan iyileşmeye bırakıldı. Soket koruma uygulanan soketlerde 3. ve 7. gün yapılan klinik kontrollerde herhangi bir enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı.

Tablo 1: Gruplara göre yaş dağılımı

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
<b>Yaş</b>	45,57±20,9	44,29±17,42	0,903
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek</b>	4 (%57,14)	4 (%57,14)	
<b>Kadın</b>	3 (%42,86)	3 (%42,86)	1

Kontrol ve çalışma gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

Alveoler kemikte meydana gelen hacimsel değişiklikleri değerlendirmek amacıyla çekim öncesi ve 4 aylık iyileşme periyodu sonrasında hastalardan DVT alınarak preoperatif ve postoperatif ölçümler yapılarak çalışma ve kontrol grubundaki soketler değerlendirildi. Ölçümler sagittal kesit üzerinden yapıldı. Soketin genişliğinde meydana gelen hacimsel değişimler için kret tepesinin -1 mm, -3 mm, -5 mm apikalinden horizontal ölçümler yapılarak, soketin yüksekliğinde meydana gelen hacimsel değişimler için ise bukkal ve lingual kemik uzunlukları ölçülerek kaydedildi.

Tablo 2: Preoperatif ve postoperatif ölçümlerin gruplar arası ve ölçümler arası karşılaştırılmaları

		<b>Kontrol Grubu</b>	<b>Çalışma Grubu</b>	<b>P</b>
	<b>İlk Ölçüm</b>	8,38±0,63	7,29±1,34	<b>0,011</b>
	<b>İkinci Ölçüm</b>	6,33±0,82	6,08±1,44	0,569
<b>-1 mm</b>	<b>p</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,001</b>	
	<b>İlk Ölçüm</b>	8,79±0,85	7,28±1,53	<b>0,003</b>
	<b>İkinci Ölçüm</b>	7,28±0,76	6,36±1,42	<b>0,042</b>
<b>-3 mm</b>	<b>p</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	
	<b>İlk Ölçüm</b>	9,06±0,99	7,45±1,42	<b>0,002</b>
	<b>İkinci Ölçüm</b>	8,15±1,1	6,73±1,61	<b>0,011</b>
<b>-5 mm</b>	<b>p</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,002</b>	
	<b>İlk Ölçüm</b>	10,56±2,04	9,29±2,1	0,118
<b>Bukkal uzunluk (VB)</b>	<b>İkinci Ölçüm</b>	8,48±1,68	7,65±1,36	0,166
	<b>p</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	
	<b>İlk Ölçüm</b>	10,26±1,94	8,09±2,18	<b>0,01</b>
<b>Lingual uzunluk (VL/VP)</b>	<b>İkinci Ölçüm</b>	8,53±1,76	6,53±1,62	<b>0,004</b>
	<b>p</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	

Çalışma grubunun -1 mm deki ilk ölçüm ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,001). Kontrol ve

çalışma gruplarının -1 mm deki ilk ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,569$ ) (Tablo 2).

Çalışma grubunun -1 mm deki ikinci ölçüm ortalamaları ilk ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun -1 mm deki ikinci ölçüm ortalamaları ilk ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,001$ ) (Tablo 2).

Çalışma grubunun -3 mm deki ilk ölçüm ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,003$ ). Çalışma grubunun -3 mm deki ikinci ölçüm ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,042$ ) (Tablo 2).

Çalışma grubunun -3 mm deki ikinci ölçüm ortalamaları ilk ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun -3 mm deki ikinci ölçüm ortalamaları ilk ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,001$ ) (Tablo 2).

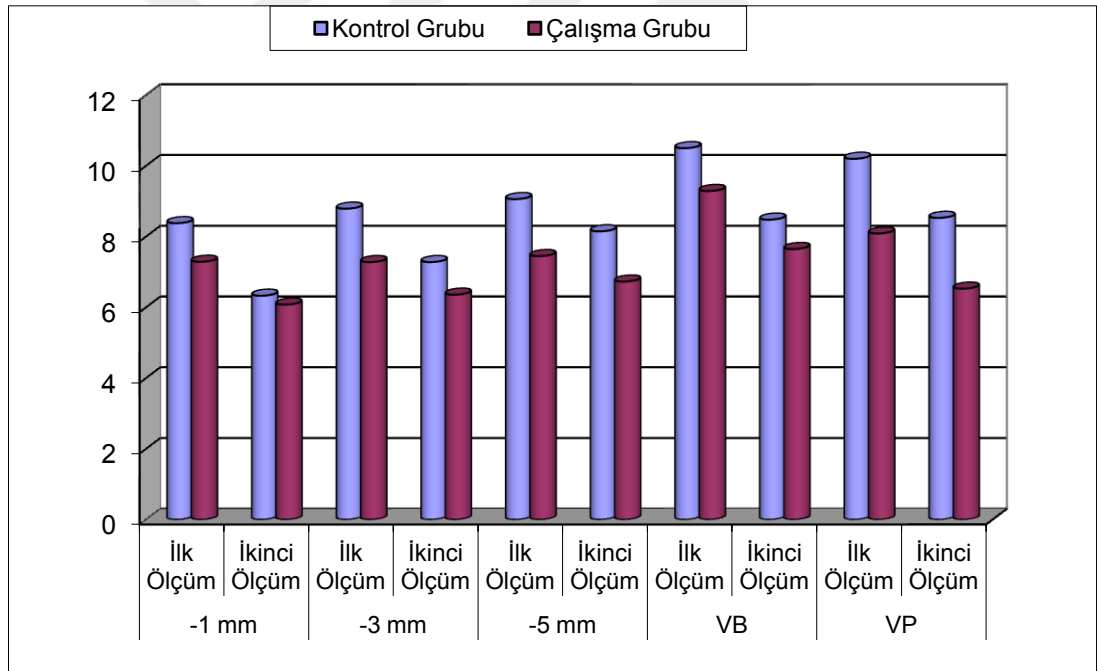
Çalışma grubunun -5 mm deki ilk ölçüm ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Çalışma grubunun -5 mm ikinci ölçüm ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,011$ ) (Tablo 2).

Çalışma grubunun -5 mm deki ikinci ölçüm ortalamaları ilk ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun -5 mm İkinci ölçüm ortalamaları İlk ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,002$ ) (Tablo 2).

Kontrol ve çalışma gruplarının bukkal kemik uzunluğundaki ilk ölçüm ve ikinci ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışma grubunun bukkal kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ortalamaları ilk ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun bukkal kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ortalamaları ilk ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ) (Tablo 2).

Çalışma grubunun lingual kemik uzunluğundaki ilk ölçüm ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,01$ ). Çalışma grubunun lingual kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,004$ ) (Tablo 2).

Çalışma grubunun lingual kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ortalamaları ilk ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun lingual kemik uzunluğundaki ölçüm ikinci ölçüm ortalamaları ilk ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ) (Tablo 2).



Şekil 1: Çalışma ve kontrol grubunun ilk ve ikinci horizontal ve vertikal ölçümleri

Tablo 3: Ölçümler arasındaki mm lik fark karşılaştırması

<b>İkinci Ölçüm- İlk Ölçüm</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>Çalışma Grubu</b>	<b>p</b>
<b>Fark (-1mm)</b>	2,05±1,05	1,22±1	<b>0,048</b>
<b>Fark (-3mm)</b>	1,51±0,89	0,92±0,67	0,081
<b>Fark (-5mm)</b>	0,92±0,7	0,73±0,69	0,312
<b>Fark VB</b>	2,08±1,44	1,64±1,11	0,520
<b>Fark VL/VP</b>	1,73±1,27	1,56±1,08	0,818

Çalışma grubunun -1 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,048) (Tablo 3).

Kontrol ve çalışma gruplarının -3 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,081) (Tablo 3).

Kontrol ve çalışma gruplarının -5 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,312) (Tablo 3).

Kontrol ve çalışma gruplarının bukkal kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,520) (Tablo 3).

Kontrol ve çalışma gruplarının lingual kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,818) (Tablo 3).

Tablo 4: Ölçümler arasındaki yüzdesel fark karşılaştırması

<b>İkinci Ölçüm-İlk Ölçüm %</b>			
<b>Değişim</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>Çalışma Grubu</b>	<b>p</b>
<b>Fark Yüzde (-1mm)</b>	24,02±11,44	16,58±13,69	0,118
<b>Fark Yüzde (-3mm)</b>	16,79±9,14	12,52±9,41	0,154
<b>Fark Yüzde (-5mm)</b>	10,08±7,58	10,24±10,95	0,646
<b>Fark Yüzde VB</b>	18,91±11,46	16,5±8,84	0,818
<b>Fark Yüzde VL/VP</b>	16,36±11,2	17,72±10,64	0,679

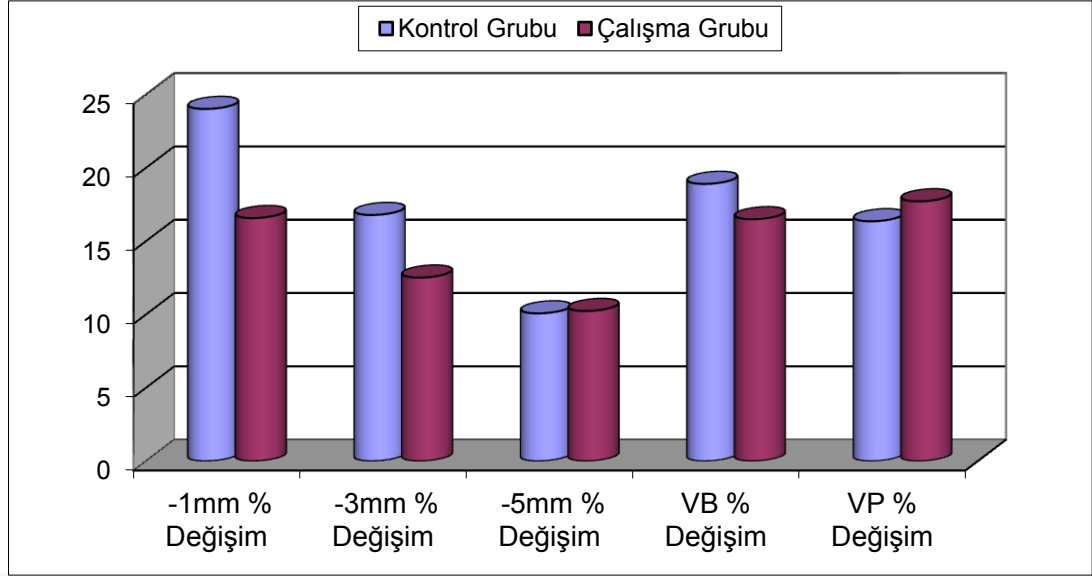
Kontrol ve çalışma gruplarının -1 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,118) (Tablo 4).

Kontrol ve çalışma gruplarının -3 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,154) (Tablo 4).

Kontrol ve çalışma gruplarının -5 mm ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,646) (Tablo 4).

Kontrol ve çalışma gruplarının bukkal kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,818) (Tablo 4).

Kontrol ve çalışma gruplarının lingual kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,679) (Tablo 4).



Şekil 2: Ölçümler arası farkın yüzdesel dağılımı

İmplant operasyonu esnasında trefin frezle alınan kemik biyopsileri histolojik olarak incelenerek örnekler kompakt kemik ve bağ doku-kemik iliği oranına göre yüzdesel olarak skorlandı (Resim 21,22,23,24).

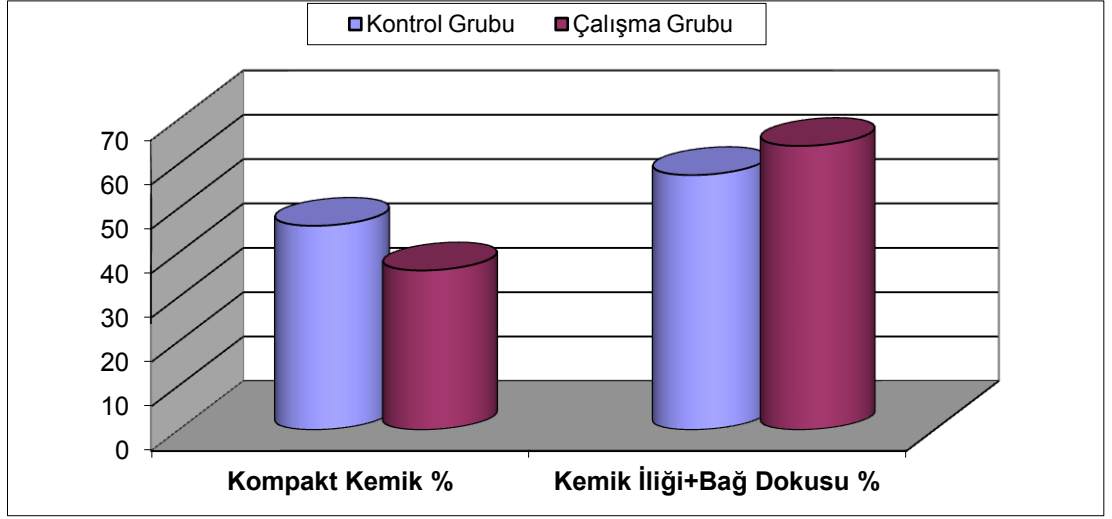
Tablo 5: Kompakt kemik ve kemik iliği+bağ doku yüzdelерinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
<b>Kompakt Kemik %</b>	46±21,51	35,93±18,98	0,201
<b>Kemik İliği+Bağ Doku %</b>	57,43±21,1	64±19,11	0,396

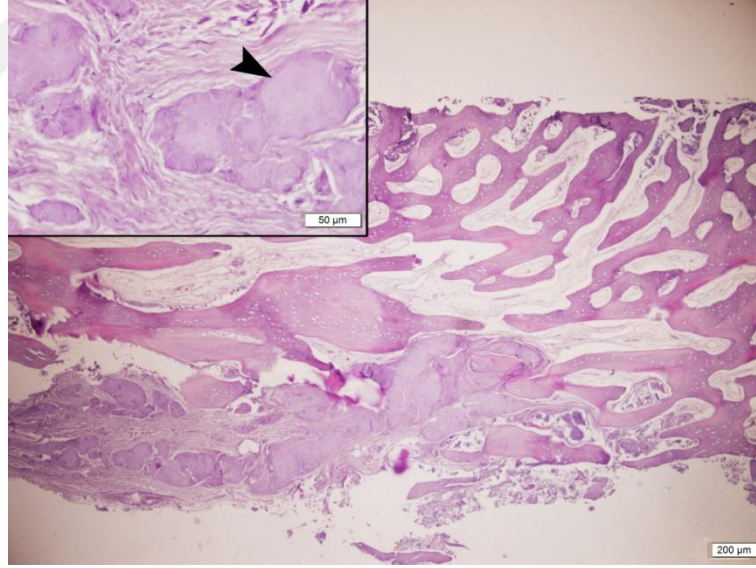
Kontrol ve çalışma gruplarının kompakt kemik % ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,201) (Tablo 5).

Kontrol ve çalışma gruplarının kemik iliği+bağ doku % ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,396) (Tablo 5).

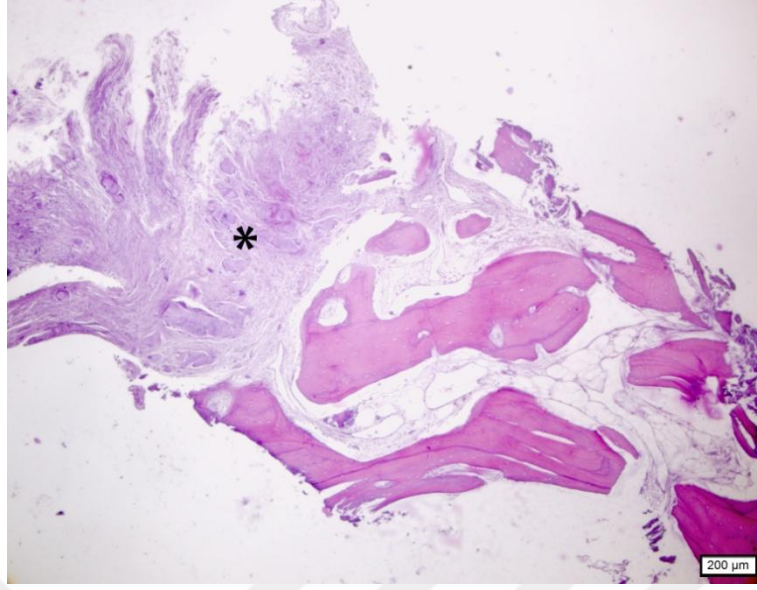




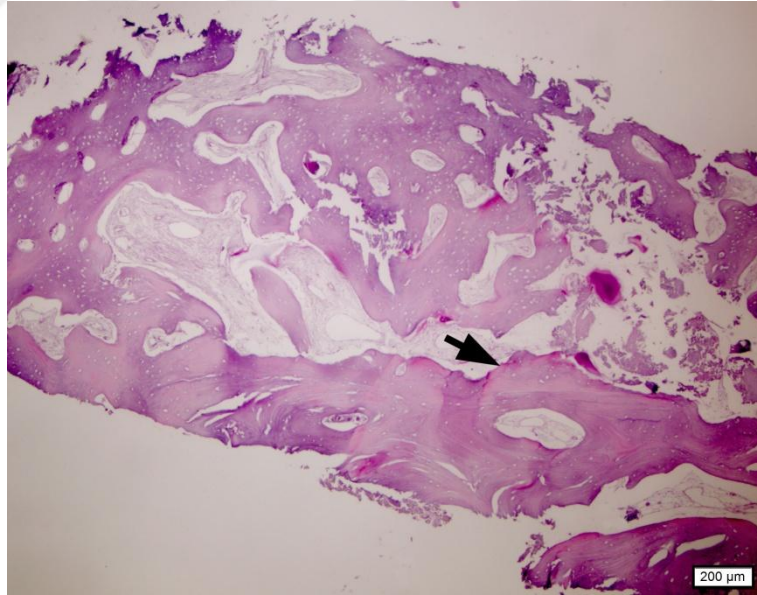
Şekil 3: Gruplar arası kompakt kemik ve kemik iliği+bağ doku yüzdesel dağılımı



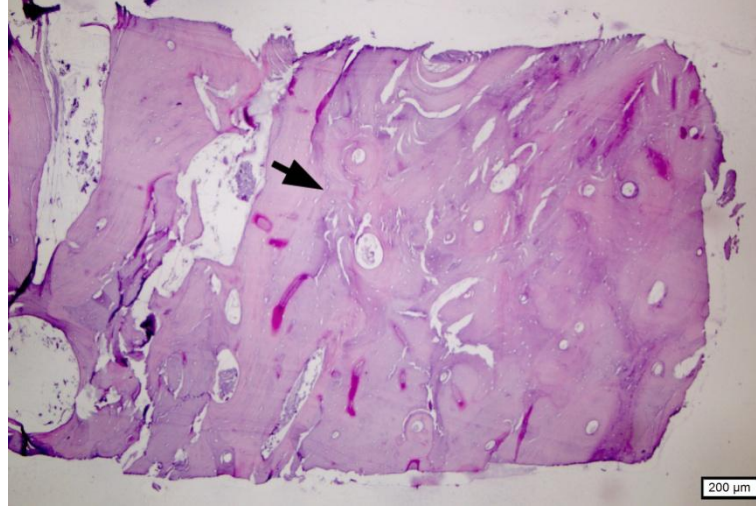
Resim 21: Ok işareti bağ dokusu içinde yeni kemikleşme odaklarını göstermektedir (çalışma grubu).



Resim 22:\*Bağ dokusu (çalışma grubu)



Resim 23: Ok işareti kemik alanlarını göstermektedir  
(kontrol grubu).



Resim 24: Ok işareti kemik alanlarını göstermektedir  
(kontrol grubu).

Kontrol ve çalışma grubundaki dişler anterior ve premolar dişler olarak kendi arasında gruplandı.

Tablo 6: Grup içi anterior ve premolar dişlerin ölçüm farklarının mm lik karşılaştırılması

	Kontrol Grubu			Çalışma Grubu		
	Anterior dişler	Premolar dişler	p	Anterior dişler	Premolar dişler	p
<b>Fark (-1mm)</b>	1,97±0,97	2,11±1,16	0,804	1,24±1,1	1,17±0,91	0,913
<b>Fark (-3mm)</b>	1,74±1,07	1,34±0,75	0,425	0,89±0,63	0,97±0,82	0,840
<b>Fark (-5mm)</b>	0,91±0,53	0,92±0,84	0,978	0,8±0,74	0,59±0,62	0,596
<b>Fark VB</b>	1,75±1,79	2,33±1,18	0,478	1,71±1,25	1,52±0,92	0,770
<b>Fark VL/VP</b>	1,14±1,44	2,17±0,99	0,140	1,47±1,11	1,72±1,14	0,701

Kontrol grubunun anterior ve premolar diş gruplarının -1 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,804$ ) (Tablo 6).

Kontrol grubunun anterior ve premolar diş gruplarının -3 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,425$ ) (Tablo 6).

Kontrol grubunun anterior ve premolar diş gruplarının -5 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,978$ ) (Tablo 6).

Kontrol grubunun anterior ve premolar diş gruplarının bukkal kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,478$ ) (Tablo 6).

Kontrol grubunun anterior ve premolar diş gruplarının lingual kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,140$ ) (Tablo 6).

Çalışma grubunun anterior ve premolar diş gruplarının -1 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,913$ ) (Tablo 6).

Çalışma grubunun anterior ve posterior diş gruplarının -3 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,840$ ) (Tablo 6).

Çalışma grubunun anterior ve posterior diş gruplarının -5 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,596$ ) (Tablo 6).

Çalışma grubunun anterior ve premolar diş gruplarının bukkal kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,770$ ) (Tablo 6).

Çalışma grubunun anterior ve premolar diş gruplarının lingual kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,701$ ) (Tablo 6).

Tablo 7: Grup içi anterior ve premolar dişlerin ölçüm farklarının yüzdesel karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		p	Çalışma Grubu		p
	Anterior dişler	Premolar dişler		Anterior dişler	Premolar dişler	
Fark Yüzde (-1mm)	23,34±11,42	24,52±12,22	0,858	17,76±15,26	14,46±11,61	0,683
Fark Yüzde (-3mm)	18,59±10,13	15,44±8,77	0,545	13,5±9,72	10,76±9,64	0,621
Fark Yüzde (-5mm)	9,5±4,98	10,51±9,4	0,815	12,33±12,79	6,48±5,9	0,359
Fark Yüzde VB	14,66±14,12	22,09±8,64	0,245	17,06±10,33	15,5±6,22	0,766
Fark Yüzde VL/VP	9,16±11,16	21,77±8,12	<b>0,03</b>	16,61±11,28	19,73±10,28	0,618

Kontrol grubunun anterior ve premolar diş gruplarının -1 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,858) (Tablo 7).

Kontrol grubunun anterior ve premolar diş gruplarının -3 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,545) (Tablo 7).

Kontrol grubunun anterior ve premolar diş gruplarının -5 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,815) (Tablo 7).

Kontrol grubunun anterior ve premolar diş gruplarının bukkal kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,245) (Tablo 7).

Kontrol grubunun premolar diş grubu lingual kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları anterior diş grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,03) (Tablo 7).

Çalışma grubunun anterior ve premolar diş gruplarının -1 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,683$ ) (Tablo 7).

Çalışma grubunun anterior ve premolar diş gruplarının -3 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,621$ ) (Tablo 7).

Çalışma grubunun anterior ve premolar diş gruplarının -5 mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,359$ ) (Tablo 7).

Çalışma grubunun anterior ve premolar diş gruplarının bukkal kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,766$ ) (Tablo 7).

Çalışma grubunun anterior ve premolar diş gruplarının lingual kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,618$ ) (Tablo 7).

Tablo 8: Kompakt kemik ve kemik iliği+ bağ doku yüzdelерinin grup içi dişler arası karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		p	Çalışma Grubu		p
	Anterior dişler	Premolar dişler		Anterior dişler	Premolar dişler	
<b>Kompakt Kemik %</b>	43,83±23,68	47,63±21,25	0,758	31,89±22,1	43,2±9,52	0,304
<b>Kemik İliği+Bağ Doku %</b>	57,5±22,52	57,38±21,55	0,992	68±22,3	56,8±9,52	0,312

Kontrol grubunun anterior ve premolar diş gruplarının kompakt kemik % ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,758) (Tablo 8).

Kontrol grubunun anterior ve premolar diş gruplarının kemik iliği+bağ dokusu % ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,992) (Tablo 8).

Çalışma grubunun anterior ve premolar diş gruplarının kompakt kemik % ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,304) (Tablo 8).

Çalışma grubunun anterior ve premolar diş gruplarının kemik iliği+bağ dokusu % ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,312) (Tablo 8).

Tablo 9: Kompakt kemik ve kemik iliği+bağ doku yüzdelerinin rezorbsiyon miktarları ile korelasyonu

İkinci Ölçüm- İlk Ölçüm		Kompakt	Kemik İliği+
% Değişim		Kemik %	Bağ Dokusu %
Fark Yüzde	r	0,101	-0,111
(-1mm)	p	0,609	0,573
Fark Yüzde	r	0,117	-0,099
(-3mm)	p	0,554	0,617
Fark Yüzde	r	-0,066	-0,013
(-5mm)	p	0,739	0,946
Fark Yüzde	r	<b>-0,518</b>	<b>0,499</b>
VB	p	<b>0,005</b>	<b>0,007</b>
Fark Yüzde	r	-0,294	0,324
VL	p	0,129	0,093

Kompakt kemik % değerleri ile -1mm , -3mm ve -5mm deki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

Kompakt kemik % değerleri ile bukkal kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=-0,518$   $p=0,005$ ) (Tablo 9).



Kompakt kemik % değerleri ile lingual kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

Kemik iliği+bağ doku % değerleri ile -1 mm , -3 mm ve -5 mm ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

Kemik iliği+bağ doku % değerleri ile bukkal kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=0,499$   $p=0,007$ ) (Tablo 9).

Kompakt kemik % değerleri ile lingual kemik uzunluğundaki ikinci ölçüm ve ilk ölçüm % değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

## 7. TARTIŞMA

Alveoler kemik, dişlerin sürmesiyle birlikte oluşan ve dişlere bağlı olarak var olan bir dokudur. Diş çekimini takiben yeniden şekillenen alveoler kemiğin genişlik ve yükseklik miktarında azalma meydana gelir. Özellikle anterior ve premolar diş kaybında çekim soketinde yaşanan hacim kaybı planlanan implant veya protetik tedavileri estetik ve fonksiyonel açıdan olumsuz etkiler. Protetik yaklaşımlarda, eksik olan diş bölgesindeki köprü gövde altında estetik yetersizlik yaşanırken; implant tedavisinde ise implantın doğru açıyla yerleştirilememesine bağlı fonksiyonel ve estetik problemler görülür. Ayrıca hacim kaybı sonrasında rezidüel krette istenilen optimum çapta implant yerleştirilmesi mümkün değilse implant öncesinde kemik augmentasyon işlemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Dişin çekilmesinden sonra alveoler kemik hacmindeki major değişiklikler 12 ay boyunca devam eder ve genişlikte %50 oranında azalma görülür. Hacimde meydana gelen bu değişimin üçte ikisi ilk 3 ay içinde gerçekleşir (Schropp ve ark., 2003). Araujo ve ark., 8 haftalık dönemde, köpek modelinde 12 soketin iyileşmesini araştırmışlardır. Birinci haftada soketin içinin organize olmaya başlamış pıhtı ile dolu olduğu, apikal kısmında yeni oluşan kemik adacıklarının yer aldığı görülmüştür. İkinci haftada soket duvarlarına yakın büyük miktarda yeni oluşmuş immatür kemik bulunmuştur. Bu doku içerisinde çok sayıda osteoblast ve yeni kemik iliği boşlukları izlenmiştir. Dördüncü haftada; krestal bölgede demet (bundle) kemiği tamamen kaybolmuş ve lamellar krestal kemik yeni örgü kemikle yer değiştirmiştir. Bukkal ve lingual duvarların dış yüzeylerinde çok sayıda osteoklast varlığı tespit edilmiştir. Sekizinci hafta sonunda bukkal duvar, lingual duvara göre daha apikalde ve daha ince olarak bulunmuş ve iki duvar arasında mineralize dokudan oluşan köprü izlenmiştir. Bu çalışmanın en önemli bulguları özetlenecek olursa diş çekiminden sonra, demet kemiği ikinci haftada kaybolur ve lingual duvara göre, bukkal duvarda önemli derecede daha fazla rezorbsiyon görülür. Bunun nedeni ise bukkal kemik duvarının büyük oranda demet (bundle) kemikten oluşması ve çekim sonrasında fonksiyon kaybına uğrayan demet kemiğin hızla rezorbe olmasıdır (Araújo ve Lindhe, 2005; Pietrokovski ve Massler, 1967; Schropp ve ark., 2003).

Alveoler kemikte çekim sonrası meydana gelen hacimsel azalma mekanizmasının net olarak anlaşılması için çekim sonrasında normal iyileşme prosesini değerlendirmek amacıyla köpeklerde çalışmalar yapılmıştır (Araújo ve Lindhe, 2005; Cardaropoli ve ark., 2003). Arajuo ve ark., soketi bukkal ve lingual kompartıman olarak ayrı ele almış ve zamanlama olarak 1., 2., 4. ve 8. haftalarda değerlendirme yapmışlardır. Horizontal ölçümler için de bukkal ve lingual kret tepelerinden apikal yönde -1 mm, -3 mm ve -5 mm mesafelerden ölçüm yapmışlardır (Araújo ve Lindhe, 2005). Cardaropoli ve ark., soketi histomorfometrik olarak incelemek için koronoapikal yönde üç ayrı bölgeye ayırarak 1., 3., 7., 14., 30., 60., 120. ve 180. günlerde değerlendirmişlerdir.

İnsanlarda da çekim socketinin iyileşme prosesini histolojik olarak değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Amler ve ark., 1960 yılında toplam 75 insan çekim socketin iyileşmesini, 50 günlük dönemde histolojik olarak incelemiştir (Amler ve ark., 1960). Boyne 1966'da, tüm maksiller dişleri çekilecek olan hastaları dahil ettiği bir çalışmada, 23 günlük bir periyotta birinci premolar socketinin iyileşmesini histolojik olarak incelemiştir (Boyne, 1966). Evian 1982'de 10 hastada, 16 haftada olan iyileşmeyi histolojik olarak incelemiştir. Biyopsiler; çekimden sonra 4., 6., 8., 10., 12. ve 16. haftada alınmıştır (Evian ve ark., 1982). Genel olarak insandaki iyileşme köpek modelindeki iyileşme paternini izlemektedir, ancak iyileşme zamanları farklı bulunmuştur. Köpek ve insanlarda yapılan çalışmaların sonuçlarını karşılaştıran Claflin, köpeklerde 9-10 iyileşme günü insanda yaklaşık olarak 21 güne eşdeğer olduğu ve matür lameller kemik oluşumu köpek modelinde 90 günde tamamlanırken, insanda bu matürasyon süresinin 100 günden fazla olduğunu rapor etmiştir (Claflin, 1936).

Soket koruma; çekim socketinde iyileşme ile birlikte görülen hacim kaybını önlemek için, çekimi takiben soket içine greft ve/veya membranlar yerleştirilmesi prensibine dayanan bir uygulamadır. Yapılan uygulamalar literatürdeki bilgiler ışığında, spontan iyileşme ile birlikte alveoler kemikte kısa sürede ve özellikle bukkal kemikte görülen hacim kaybını önlemek veya rezorbsiyon miktarını mümkün olduğunca azaltmak amacını taşır.

İnsanlarda spontan iyileşme ile soket hacminde meydana gelen değişim miktarını ya da soket korumanın etkinliğini sayısal verilerle değerlendirebilmek için preoperatif ve postoperatif konvansiyonel radyografiler (Schropp ve ark., 2003), intraoperatif klinik ölçümler (Iasella ve ark., 2003; Lekovic ve ark., 1998; Zubillaga ve ark., 2003), BT (Jung ve ark., 2013) ve DVT ler (Brownfield ve Weltman, 2012; Lambert ve ark., 2012) ve hastalardan alınan ölçüler ile elde edilen alçı modelleri optik tarayıcılarla tarayarak bilgisayar programında görüntülerin karşılaştırılması yöntemi (Thalmair ve ark., 2013) kullanılmıştır.

Soket koruma yöntemini takiben alveoler kemikte meydana gelen hacimsel değişiklikleri değerlendirmek için literatürde; cerrahi yöntem, kullanılan materyal, ölçüm metodu ve gözlem süresi açısından ortak bir protokol bulunmamaktadır ve ölçüm için belirlenen referans noktaları oldukça farklılık göstermektedir (Ten Heggeler ve ark., 2011; Van der Weijden ve ark., 2009; Vignoletti ve ark., 2012). Lekovic ve ark., rezorbe olabilen membranla kapattıkları soketlere referans noktası oluşturmak için bukkal kemiğe titanyum pinler yerleştirerek ve tam kalınlık flep kaldırarak prob ile ölçüm yapmışlardır (Lekovic ve ark., 1998). Iasella ve ark., test grubunda dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti ve kollajen membran kullanarak, kontrol grubunu spontan iyileşmeye bırakarak 6 ay sonra değerlendirme yaptıkları çalışmada hastalardan elde edilen alçı modelde hazırlanan akrilik stentler üzerinde belirlenen noktalar üzerinden tam kalınlık bukkal ve lingual flep kaldırılarak ve dijital kumpas kullanılarak ölçüm yapmışlardır (Iasella ve ark., 2003). Başka bir çalışmada ise demineralize dondurulmuş kurutulmuş osteindüktif kemik grefti ve rezorbe olabilen membran yerleştirilen soketler 4 ay sonra hazırlanan akrilik stent üzerinde belirlenen noktalardan bukkal ve lingual tam kalınlık flep kaldırılarak değerlendirilmiştir (Zubillaga ve ark., 2003). Schropp ve ark., çekim sonrasında sert ve yumuşak dokuda meydana gelen değişimleri değerlendirmek için hastalardan elde edilen model ve periapikal radyografi üzerinde komşu dişleri referans noktası olarak kullanarak 12 aylık takip yapmışlardır (Schropp ve ark., 2003). Çalışmamızda tomografi sırasında kullanılan akrilik aparey yardımıyla standartizasyon sağlanarak radyolojik ölçümler yapıldı.

Flep elevasyonu sonucu oluşan cerrahi travmanın, bağ doku ataşmanlarının kemik yüzeyinden ayrılması ile enflamatuvar cevaba yol açtığı ve ekspozite olan

bölgelerde osteoklastların kemik yüzeyinde rezorbsiyona neden olduğu rapor edilmiştir (Araújo ve Lindhe, 2005). Fickl ve ark., yaptıkları çalışmada mukoperiostal flep elevasyonu ve repozisyonu ile oluşan cerrahi travmayı değerlendirmişlerdir. Gruplar; spontan iyileşen, spontan iyileşen ve flep elevasyonu uygulanan, deproteinize sığır grefti uygulanan, aynı greft materyali yerleştirilen ve flep elevasyonu uygulanan 4 gruptan oluşmaktadır. 2 ve 4 ay sonra alınan ölçülerle elde edilen alçı modeller optik tarayıcılarla taranarak volümetrik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda; cerrahi travma uygulanmayan gruplarda diğer gruplara göre anlamlı derecede daha az rezorbsiyon miktarı görülmüştür. Soket koruma yapılan soketlerde yapılmayan soketlere göre daha az hacim kaybı gözlenmiştir. Ayrıca flep elevasyonu uygulanan gruplarda 0,7 mm daha fazla rezorbsiyon olduğunu rapor etmişlerdir (Fickl ve ark., 2008). Literatürdeki bu deneyimleri değerlendirerek, çalışma protokolümüzde flebin kaldırılmadığı bir yöntem tercih edildi.

Günümüzde görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde cerrahi travmaya neden olmadan kemik hacmindeki değişiklikler üç boyutlu olarak değerlendirilebilmektedir. Periapikal ve panoramik radyografiler iki boyutlu olarak değerlendirmeyi sağlar, ancak soket hacmini üç boyutlu ölçmek için yetersiz kalır. BT ve DVT'ler üç boyutlu olarak soket koruma yönteminin etkinliğini değerlendirmede invaziv olmayan etkili yöntemlerdir. DVT'ler geleneksel spiral tomografilerin kullandığı radyasyon dozunun %2' sinden daha azını kullanır, böylece hasta üzerinde etkileri çok azdır (Cohnen ve ark., 2002). Ayrıca DVT'ler yüksek uzaysal çözünürlüğü ve imaj keskinliğine sahip olmasından dolayı kesit kalınlığını azaltarak mikrometrik ölçüm yapılabilmesi ile oral ve maksillofasiyal bölgede yapıların birebir değerlendirilmesine olanak verir (Loubele ve ark., 2007). Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Radyoloji Akademisi (AAOMR) implant tedavi planlamasında görüntüleme yöntemi olarak DVT'leri önermektedir (Tyndall ve ark., 2012). Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif olarak alınan DVT'lerde soketlerde yapılan horizontal ve vertikal ölçüler karşılaştırılmıştır.

Cardaropoli ve ark., 180 günde köpeklerde iyileşme aşamalarını histolojik olarak incelemişlerdir. Bu çalışmanın bulgularına göre kemik matürasyonu 3. aya kadar devam etmiştir. Daha sonra 180. güne kadar yeni oluşmuş kemiğin remodelasyonu

devam etmiş, ancak mineralizasyonda bir miktar azalma ile beraber trabeküler kemiğin yağ dokusuna yer verdiği gözlenmiştir. Bu bulgulara göre 4. aydan sonra yeni oluşmuş kemik yavaş yavaş rezorbe olmaya başlar (Cardaropoli ve ark., 2003). Schropp ve ark., yaptıkları çalışmada insan soketindeki remodelasyonunu araştırmışlardır. Sonuçlara göre çekim soketi içinde 4 aya kadar büyük miktarda yeni kemik oluşumu izlenirken, daha sonraki dönemlerde kemik miktarında azalma ve kemiğin yağ dokusuna yer vermesi dikkati çekmiştir (Schropp ve ark., 2003). Çalışmamızdaki takip süresinin 4 ay olarak belirlenmesinde bahsedilen araştırma sonuçları etkili bir referans olmuştur.

Brownfield ve ark., yaptıkları çalışmada test grubunda osteoindüktif demineralize kemik matriksi ve kollajen membran kullanarak, kontrol grubunda ise sadece kollajen membran kullanarak 10-12 haftalık takip yapmışlardır. Preoperatif ve postoperatif DVT görüntülerinde ölçüm standartizasyonu sağlamak amacıyla akrilik aparey içine gömülen güta perka yardımı ile aynı noktadan ölçüm yaparak augmentasyon etkinliğini değerlendirmişlerdir (Brownfield ve Weltman, 2012). Çalışmamızda dental volümetrik tomografi kesitlerinde tüm bireylerde standart kesitler elde etmek için diş çekimi öncesinde hastadan elde edilen alçı model üzerinde ilgili dişin bulunduğu noktalarda tam yuvarlak paslanmaz çelik tel bükümü yapılarak akrilik apareyler hazırlandı. Böylece preoperatif ve postoperatif olarak elde edilen sagittal kesitlerde aynı noktadan ölçüm yapılarak standartizasyon sağlandı.

Jung ve ark., farklı üç farklı greft materyalini ve kontrol grubunu karşılaştırmak için DVT görüntülerinde sagittal kesitlerde Araujo ve ark.'nın histometrik soket ölçüm tekniğini kullanarak kret tepesinden koronoapikal yönde -1 mm, -3 mm ve -5 mm den bukkolingual yönde horizontal ölçümler yaparak, soketin ortasından geçen vertikal referans çizgisine bukkal ve lingual kret tepe noktalarından dikey yönde çizilen noktalar ile soket tabanı arasındaki mesafe ölçülerek vertikal ölçümler yapılarak soket tek bir kompartıman olarak ele alınmıştır (Jung ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda elde edilen sagittal görüntülerde ölçüm protokolü olarak soket tek bir kompartıman olarak ele alınarak dişin apeksinden geçen horizontal ve dişin uzun aksına paralel olarak apeksinden geçen rehber çizgiler kullanılarak ölçümler yapıldı. Horizontal rehber çizgiye paralel olacak şekilde kret tepesinin en yüksek noktasının 1 mm, 3 mm ve 5 mm altından bukkolingual yönde vertikal rehber çizgiye dik olacak

şekilde soket genişliği ölçümleri yapıldı. Vertikal rehber çizgiye paralel olacak şekilde bukkal ve lingual kret tepesinden horizontal çizgiye indirilen vertikal mesafe ölçümleri ile de bukkal ve lingual soket duvarları ölçümleri yapıldı.

Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif DVT ölçümleri karşılaştırıldığında soket genişliğinde belirlenen her seviyede azalma görüldü. Ancak -1 mm de görülen rezorbsiyon miktarı çalışma grubunda ( $1,22 \pm 1$  mm), kontrol grubundan ( $2,05 \pm 1,05$ ) istatistiksel olarak düşük bulundu. -3 mm ve -5 mm deki rezorbsiyon miktarlarında çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). -1 mm de çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha az rezorbsiyon görülmesi soket içine yerleştirdiğimiz PLGA materyali tam olarak -1 mm seviyesinde yerleştirilmiş olması düşünüldü. Buna rağmen seviyeler arasındaki yüzdesel değişim oranları değerlendirildiğinde; çalışma grubunda -1 mm de  $\%16,58 \pm 13,69$ , -3 mm de  $\%12,52 \pm 9,41$  ve -5 mm de  $\%10,24 \pm 10,95$ ; kontrol grubunda ise -1 mm de  $\%24,02 \pm 11,44$ , -3 mm de  $\%16,79 \pm 9,14$  ve -5 mm de  $\%10,08 \pm 7,45$  rezorbsiyon miktarı ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Ancak soket genişliğindeki azalma miktarının korondan apikale doğru azaldığı görülmektedir.

Lambert ve ark., çalışmalarında 14 hastada maksilla anterior bölgede 14 sokete sığır hidroksiapatit grefti yerleştirip soket girişini bağ dokusu grefti ile kapatarak 3 ay sonrasında augmentasyon etkinliğini üç boyutlu olarak değerlendirmişlerdir. Ölçüm tekniği olarak korondan apikale doğru -2 mm, -5 mm ve -8 mm den horizontal ölçüm yapmışlar ve rezorpsiyon miktarları ve yüzdelerini -2 mm de 1,6 mm (%20), -5 mm de 1 mm (%12), -8 mm de 0,5 (%6) olarak rapor etmişlerdir (Lambert ve ark., 2012). Bizim çalışmamızın sonuçları; -1 mm %16, -3 mm %12 ve -5 mm %10 ile uyumlu görülmektedir.

Jung ve ark.,  $\beta$ -trikalsiyum fosfat, demineralize sığır grefti + kollajen membran, demineralize sığır grefti + otojen yumuşak doku grefti ile çalışma grubu ve spontan iyileşmeye bırakılan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada preoperatif ve 6 ay sonra alınan DVT'lerde değerlendirme sonuçlarında; genişlikte meydana gelen azalmayı en fazla -1 mm noktasında olduğunu,  $\beta$ -trikalsiyum grubunda 6,1 mm (%77,5), demineralize sığır grefti + kollajen membran grubunda 1,2 mm (%17,4),

demineralize sığır grefti + otojen yumuşak doku grefti grubunda 1,4 mm (%18,1) ve kontrol grubunda 3,3 mm (%43,3) olarak rapor etmişlerdir (Jung ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda aynı seviyede kontrol grubu ve çalışma grubunun sonuçları demineralize sığır grefti kullanılan gruplarla uyumlu bulunmuştur.

Barone ve ark., kortikokansellöz domuz grefti ve kollajen membran ile kapatılan soketleri spontan iyileşmeye bırakılan soketlerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, 7 aylık takip yapmışlardır. Çalışmada test grubunda horizontal rezorbsiyon miktarı  $2,5\pm 1,2$  mm kontrol grubunda  $4,3\pm 0,8$  mm olarak rapor etmişlerdir (Barone ve ark., 2008). Karaca ve ark., çekim sonrasında test grubunu soket girişlerini yumuşak doku grefti ile kapatarak, aynı hastada simetrik diş çekimi yapılan diğer çekim soketini kontrol grubu olarak incelemişlerdir. Hastalardan çekimden hemen sonra ve 3 ay sonra alınan DVT'lerde sagittal kesitleri değerlendirerek yaptıkları çalışmada soketi bukkal ve lingual olarak iki ayrı kompartımana ayırmışlardır. Yapılan horizontal ölçümlerde çalışma grubunda bukkal tarafta  $-0,99$  mm, lingual tarafta  $-0,59$  mm; kontrol grubunda ise bukkalde  $-1,22$  mm, lingualde  $-0,24$  mm genişlikte azalma görülmüştür (Karaca ve ark., 2015).

Serino ve ark., PLGA sünger ile yaptıkları çalışmada, vertikal yükseklikte meydana gelen değişimleri test grubunda meziobukkalde  $-0,2$  mm, kontrol grubunda  $-0,6$  mm; midbukkalde test grubunda  $+1,3$  mm, kontrol grubunda  $-0,8$  mm; distobukkalde test grubunda  $-0,1$  mm, kontrol grubunda  $-0,8$  mm olarak rapor etmişlerdir (Serino ve ark., 2003). Çalışmamızda soketin bukkal ve lingual kemik uzunluğundaki değişimler; çalışma grubunda bukkal kemikte  $1,64\pm 1,11$  mm (%16), lingual kemikte  $1,56\pm 1,08$  mm (%17) rezorbsiyon görülürken kontrol grubunda bukkal kemikte  $2,08\pm 1,44$  mm (%18), lingual kemikte  $1,73\pm 1,27$  mm (%16) dir. Çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Buna karşın literatürde bukkal kemik duvarında vertikal rezorbsiyonun lingualden daha fazla görüldüğünü rapor eden çalışmalar bulunmaktadır. Bukkal kemikte daha fazla vertikal rezorbsiyon görülmesi bukkal kemiğin lingual kemiğe oranla daha fazla bundle (demet) kemik oranına sahip olması ve diş çekimi sonrası fonksiyonunu kaybeden bundle kemiğin rezorbe olmasından kaynaklandığını rapor etmişlerdir (Araújo ve Lindhe, 2005; Pietrokovski ve Massler, 1967; Schropp ve ark., 2003). Karaca ve ark.'nın soket girişlerini yumuşak doku



grefti ile kapattıkları çalışmada ise test grubunda bukkal kemikte 0,06 mm kazanç, lingual kemikte 0,25 mm kazanç; kontrol grubunda ise bukkalde -1,03 mm, lingualde -0,56 mm vertikal azalma görülmüştür (Karaca ve ark., 2015). Kortikansellöz domuz grefti ve kollajen membranla kapatılan soket koruma grubu ve spontan iyileşmeye bırakılan kontrol grubu karşılaştırılan çalışmada; bukkal kemik yüksekliğinde çalışma grubunda  $3,6\pm 1,5$  mm, kontrol grubunda  $0,7\pm 1,4$  mm rezorbsiyon miktarı görülürken lingual kemik yüksekliğinde çalışma grubunda 0,4 mm, kontrol grubunda 3 mm olarak rapor edilmiştir (Barone ve ark., 2008).

İyileşme sürecinin tam olarak anlaşılabilmesi ve yeni oluşan kemiğin yoğunluk ve stabilitesinin kesin olarak saptanması ancak histolojik ve histomorfometrik incelemeler ile mümkün olmaktadır (Lundgren ve ark., 1997; Tadic ve Epple, 2004). Augmentasyon bölgesinden alınan biyopsilerin histolojik ve histomorfometrik teknikler ile incelenmesi, kullanılan materyalin integrasyonunun ve rezorbsiyonunun gözlenmesini sağlayarak uygunluğunun belirlenmesine izin verir (Merckx ve ark., 2003).

Carmagnola ve ark., yaptıkları bir çalışmada deproteinize sığır kemik minerali (Bio-Oss®, Geistlich Pharma AG, İsviçre) grefti ile augmente edilen soketlerde 7-9 ay sonra greft partiküllerinin kalıntılarını tespit etmişlerdir (Carmagnola ve ark., 2003). Barone ve ark., kortikansellöz domuz grefti ile soket koruma yapılan soketlerden alınan biyopsilerin histolojik incelenmesi sonucunda greft partikül kalıntılarını her örnekte rastlanmıştır (Barone ve ark., 2008) Brownfield ve ark., osteindüktif demineralize kemik matriksi ile yaptıkları soket augmentasyonu çalışmasında mikroBT ve histolojik incelemeler sonucunda yeni kemik oluşum miktarını çalışma grubunda %44,9 (mikroBT), %37,4 (histolojik); kontrol grubunda %39 (mikroBT), %35,5 (histolojik); rezidüel greft miktarını ise %2,4 (mikroBT), %4,5 (histolojik) olarak rapor etmişlerdir (Brownfield ve Weltman, 2012).

Greft materyallerinin rezorbsiyon sürelerinin uzun olması ve yapılan çalışmalarda 7- 9 ay sonra soket içinde greft partiküllerinin tespit edilmesi kemik doku mühendisliğinde yeni materyal arayışına neden olmuştur. Kemik doku mühendisliği; ortopedik defektlerde kemik replasmanı, kemik neoplazmaları ve tümörlerinde, psödoartrit tedavisi, spinal segment stabilizasyonu ve maksillofasial,

kraniofasial, ortopedik, rekonstrüktif, travma ve baş-boyun cerrahisi gibi birçok klinik uygulamalar için araştırma sahasına sahiptir. Kemik doku mühendisliği ile allojen, otojen ve ksenojen greftlere alternatif olarak ‘kemik iskeleti’ adı verilen sentetik kemik materyalleri dizayn edilmektedir (Stevens, 2008). Kemik iskeleti, kemik grefti olarak kullanıldığında biyouyumlu, biyoaktif, rezorbe olabilen, osteokondüktif, osteoindüktif olmalıdır (Li ve ark., 2013). Çalışmamızda soket koruma için hızlı rezorbe olabilmesi ve uygulama kolaylığından dolayı PLGA kemik iskeleti kullanılmıştır.

Serino ve ark., yaptıkları çalışmada test grubunda soket içine polilaktik-glikolik asit sünger (Fisiograft®, Ghimas, İtalya) yerleştirerek, kontrol grubunu ise spontan iyileşmeye bırakarak 6 ay sonra klinik ve histolojik değerlendirmişlerdir. Rezorbsiyon miktarlarını çekim esnasında ve implant cerrahisi sırasında tam kalınlık flep kaldırarak akrilik stent ile belirlenen noktalardan klinik ölçümler yapılmış, yine bizim çalışmamızda da yapıldığı gibi, implant cerrahisi sırasında soketlerden alınan kemik biyopsilerini ise histolojik olarak incelemişlerdir. Test grubundan alınan kemik biyopsilerinde greft materyalinden kalıntıya rastlanmamıştır (Serino ve ark., 2003). Aynı greft materyali kullanılarak yapılan başka bir çalışmada çalışma ve kontrol grubunu BT ölçümleri ve histolojik inceleme yaparak değerlendirilmiştir. Histolojik incelemelerde greft partikülüne rastlanmadığı rapor edilmiştir (Madan ve ark., 2014). Polilaktik-poliglikolik asit kopolimeri ile yapılan başka bir çalışmada ise çekim soketlerine çekilen diş kökleri dublike edilerek hazırlanan solid ve poröz formdaki greftler yerleştirilerek 4-12 aylık iyileşme periyodu sonrasında implant cerrahisi esnasında alınan kemik biyopsileri histolojik olarak incelenmiş ve her iki formdaki greftin tamamen rezorbe olduğu, patolojik doku reaksiyonuna rastlanmadığı rapor edilmiştir (Nair ve Schug, 2004).

Önceki çalışmalarla kullandığımız PLGA materyali karşılaştırılacak olursa; çalışmamızda yapılan histolojik değerlendirme sonucunda soket koruma uygulanan soketlerden 4 ay sonra çalışma grubundan alınan kemik biyopsilerinde kullanılan PLGA materyalinin tamamen rezorbe olduğu görülmüştür. Kompakt kemik/kemik iliği + bağ doku miktarı yüzdesel olarak skorlanarak değerlendirildiğinde çalışma grubunda %35 / %64, kontrol grubunda ise %46 / %57 oranı bulundu. Gruplar arasında kompakt kemik/kemik iliği + bağ doku ortalamaları arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Bu sonuçlar doğrultusunda, PLGA'nın yeni kemik oluşumuna engel teşkil etmeyerek tamamen rezorbe olduğu görüldü.

Yaptığımız literatür araştırması neticesinde, bizim çalışmamızda olduğu gibi ölçüm yapılan dişlerin anatomik pozisyonlarına göre sınıflama ve karşılaştırma yapılmamıştır. Schropp ve ark., çekim sonrası sert ve yumuşak dokuda oluşan değişiklikleri değerlendirdiği çalışmada maksiller ve mandibular premolar ve molar dişleri incelemiştir. Molar diş bölgesindeki alan yüzdesinde azalma miktarının premolar bölgesinden daha fazla olduğunu ve mandibuladaki alan yüzdesinde azalma miktarının maksilladan daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (Schropp ve ark., 2003). Biz çalıştığımız dişleri anterior ve posterior dişler olarak sınıflandırıp sonuçlarını karşılaştırarak bir farklılık elde edebileceğimizi düşünerek grupları kendi arasında, anterior ve premolar dişler olarak değerlendirildiğimizde çalışma ve kontrol grubu arasında lineer horizontal ve vertikal ölçüm farklarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Alan farkı yüzdesel değerlendirildiğinde kontrol grubundaki premolar dişlerin lingual kemik vertikal rezorbsiyon miktarı anterior dişlerden daha fazla bulundu. Ayrıca gruplar arasında anterior ve premolar dişler arasında kompakt kemik/kemik iliği + bağ doku % ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Bukkal kemikte meydana gelen rezorbsiyon miktarı ile kompakt kemik % değerleri arasında negatif yönde; kemik iliği + bağ doku % değerleri ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=-0,518$   $p=0,005$ ). Yani kompakt kemik miktarının yüksek olduğu soketlerde bukkal kemikte daha az vertikal rezorbsiyon görüldüğü sonucuna ulaşıldı.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; yapılan soket koruma işleminin normal iyileşme prosesini engellemediği ve klinik gözlemler sonucunda kullanılan PLGA materyalinin herhangi bir postoperatif komplikasyona neden olmadığı görüldü. Ayrıca radyolojik değerlendirmelere göre sonuçlar; PLGA kemik iskeletinin, rezorbsiyon miktarının en fazla görüldüğü en koronal seviyede soket genişliğini koruma etkinliğinin olduğu yönündedir. Histolojik değerlendirmelere göre de PLGA'nın 4 ay sonra tamamen rezorbe olarak yerini yeni kemik oluşuma

bıraktığı ve materyale karşı herhangi bir patolojik reaksiyon görülmediği sonucuna ulaşıldı. PLGA kemik iskeletinin, soket koruma ya da soket augmentasyonu uygulamalarında diğer kemik greft materyallerine alternatif bir materyal olabileceği görüşündeyiz.



## 8. SONUÇ

Diş çekimi sonrasında alveoler kemikte vertikal ve horizontal yönde meydana gelen rezorbsiyon ile sonuçlanan rezidüel kret yetersizliği planlanan protetik tedavileri estetik ve fonksiyonel açıdan olumsuz etkiler.

Soket koruma, alveolar kemikte diş çekimi sonrasında meydana gelen rezorbsiyonu engellemek amacıyla yapılır. Yapılan çalışmalarda soket koruma sonucunda rezorbsiyonun tamamen önlenemediği fakat rezorbsiyon miktarının azaltılabildiği rapor edilmiştir.

Soket koruma için kullanılan çeşitli greft, membran ve birçok cerrahi teknik bulunmaktadır. Tekniğin uygulama kolaylığı ve greftin rezorbsiyon hızı gibi kriterler materyalinin seçimini belirler.

Çalışmamızda PLGA materyali uygulanan çalışma grubunda, klinik olarak hiçbir hastada postoperatif enflamasyon görülmedi. Histolojik incelemelerde PLGA'nın yeni kemik oluşumuna engel teşkil etmediği ve 4 ay sonunda tamamen rezorbe olduğu görüldü. DVT'lerde yapılan ölçümlerde; çalışma grubunda soket genişliğinde görülen rezorbsiyon miktarının, kretin en koronal seviyesi olan -1 mm de kontrol grubuna göre daha az olduğu bulundu.

PLGA kemik iskeleti, iskele görevi gören, çekim soketine yerleştirilen, soketin hacmini korumaya yardımcı olan rijit yapıya ve kemik oluşumuna izin veren poroziteye sahip, hızlı rezorbe olabilen silindirik şekilli bir biyomateryaldir. Soket boyutuna uygun olarak farklı boy ve çaplarda uygulama kolaylığı bulunan ve ekstra herhangi bir fiksasyonun gerek olmadığı alternatif bir greft materyalidir.

## 9. KAYNAKLAR

1. Aalam A-A, Nowzari H. Mandibular cortical bone grafts part 1: anatomy, healing process and influencing factors. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*. 2007; 28: 206-212; quiz 213
2. Al Ruhaimi KA. Bone graft substitutes: a comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2001; 16: 105-114
3. Allen EP, Gainza CS, Farthing GG, Newbold DA. Improved Technique for Localized Ridge Augmentation: A Report of 21 Cases\*. *Journal of periodontology*. 1985; 56: 195-199
4. Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone Tissue Engineering: Recent Advances and Challenges. 2012; 40: 363-4085. Amler MH, Johnson PL, Salman I. Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *The Journal of the American Dental Association*. 1960; 61: 32-44
6. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of clinical periodontology*. 2005; 32: 212-218
7. Araújo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005; 32: 645-652
8. Ashammakhi N, Rokkanen P. Absorbable polyglycolide devices in trauma and bone surgery. *Biomaterials*. 1997; 18: 3-9
9. Ashman A, LoPinto J. Placement of Implants Into Ridges Grafted With Bioplastic HTR Synthetic Bone: Histological Long-term Case History Reports. *Journal of Oral Implantology*. 2000; 26: 276-290

10. August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59: 1285-1289; discussion 1290-1281
11. Aukhil I, Simpson DM, Suggs C, Pettersson E. In vivo differentiation of progenitor cells of the periodontal ligament. *Journal of Clinical Periodontology.* 1986; 13: 862-868
12. 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: 1370-1377. Bartee BK. The use of high-density polytetrafluoroethylene membrane to treat osseous defects: clinical reports. *Implant dentistry.* 1995; 4: 21-31
14. Bartee BK. Extraction site reconstruction for alveolar ridge preservation. Part 1: rationale and materials selection. *Journal of Oral Implantology.* 2001; 27: 187-193
15. Bartee BK, Carr J. Evaluation of a high-density polytetrafluoroethylene (n-PTFE) membrane as a barrier material to facilitate guided bone regeneration in the rat mandible. *J Oral Implantol.* 1995; 21: 88-95
16. Becker W, Dahlin C, Becker BE, Lekholm U, Van Steenberghe D, Higuchi K, Kultje C. The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: a prospective multicenter study. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 1993; 9: 31-40
17. Behravesh E, Yasko AW, Engel PS, Mikos AG. Synthetic Biodegradable Polymers for Orthopaedic Applications. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 1999; 367: S118-S129
18. Bertoldi C, Zaffe D, Consolo U. Polylactide/polyglycolide copolymer in bone defect healing in humans. *Biomaterials.* 2008; 29: 1817-1823
19. Block MS, Finger I, Lytle R. Human mineralized bone in extraction sites before implant placement: Preliminary results. *The Journal of the American Dental Association.* 2002; 133: 1631-1638
20. Bodner L. Osseous regeneration in the jaws using demineralized allogenic bone implants. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 1998; 116

21. Bolouri A, Haghghat N, Frederiksen N. Evaluation of the effect of immediate grafting of mandibular postextraction sockets with synthetic bone. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*. 2001; 22: 955-958, 960, 962 passim; quiz 966
22. Bouissou C, Rouse JJ, Price R, van der Walle CF. The Influence of Surfactant on PLGA Microsphere Glass Transition and Water Sorption: Remodeling the Surface Morphology to Attenuate the Burst Release. *Pharmaceutical Research*. 2006; 23: 1295-1305
23. Boyne PJ. Osseous repair of the postextraction alveolus in man. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1966; 21: 805-813
24. Böstman O. Osteoarthritis of the ankle after foreign-body reaction to absorbable pins and screws A THREE-TO NINE-YEAR FOLLOW-UP STUDY. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*. 1998; 80: 333-338
25. Brownfield LA, Weltman RL. Ridge preservation with or without an osteoinductive allograft: a clinical, radiographic, micro-computed tomography, and histologic study evaluating dimensional changes and new bone formation of the alveolar ridge. *Journal of periodontology*. 2012; 83: 581-589
26. Brugnami F, Then PR, Moroi H, Leone CW. Histologic evaluation of human extraction sockets treated with demineralized freeze-dried bone allograft (DFDBA) and cell occlusive membrane. *Journal of Periodontology*. 1996; 67: 821-825
27. Bunyaratavej P, Wang H-L. Collagen membranes: a review. *Journal of periodontology*. 2001; 72: 215-229
28. Burchardt H. Biology of bone transplantation. *The Orthopedic Clinics of North America*. 1987; 18: 187-196
29. Burg KJL, Porter S, Kellam JF. Biomaterial developments for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2000; 21: 2347-2359
30. Busenlechner D, Kantor M, Tangl S, Tepper G, Zechner W, Haas R, Watzek G. Alveolar ridge augmentation with a prototype trilayer membrane and various bone grafts: a histomorphometric study in baboons. *Clinical oral implants research*. 2005; 16: 220-227



31. Buser D, Dula K, Belser U, Hirt H-P, Berthold H. Localized Ridge Augmentation Using Guided Bone Regeneration. I. Surgical Procedure in the Maxilla. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 1993; 13: 28
32. Buser D, Dula K, Belser UC, Hirt H-P, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 1995; 15: 10-29
33. Buser D, Dula K, Hess D, Hirt HP, Belser UC. Localized ridge augmentation with autografts and barrier membranes. *Periodontology 2000*. 1999; 19: 151-163
34. Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1996; 54: 420-432
35. Buser D, Martin W, Belser UC. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2004; 19 Suppl: 43-61
36. Callan DP, Salkeld SL, Scarborough N. Histologic Analysis of Implant Sites After Grafting With Demineralized Bone Matrix Putty and Sheets. *Implant Dentistry*. 2000; 9: 36&hyphen;44
37. Canullo L, Trisi P, Simion M. Vertical ridge augmentation around implants using e-PTFE titanium-reinforced membrane and deproteinized bovine bone mineral (Bio-Oss): A case report. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2006; 26: 355-361
38. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites: An experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology*. 2003; 30: 809-818
39. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss®. *Clinical Oral Implants Research*. 2003; 14: 137-143
40. Carrington JL, Roberts AB, Flanders KC, Roche NS, Reddi AH. Accumulation, localization, and compartmentation of transforming growth factor beta during endochondral bone development. *The Journal of cell biology*. 1988; 107: 1969-1975

41. Chen ST, Wilson TG, Jr., Hammerle CH. Immediate or early placement of implants following tooth extraction: review of biologic basis, clinical procedures, and outcomes. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004; 19 Suppl: 12-25
42. Christgau M, Bader N, Schmalz G, Hiller KA, Wenzel A. Postoperative exposure of bioresorbable GTR membranes: effect on healing results. *Clinical oral investigations*. 1997; 1: 109-118
43. Christgau M, Bader N, Schmalz G, Hiller KA, Wenzel A. GTR therapy of intrabony defects using 2 different bioresorbable membranes: 12-month results. *Journal of Clinical Periodontology*. 1998; 25: 499-509
44. Claflin RS. Healing of disturbed and undisturbed extraction wounds. *Journal of American Dental Association*. 1936; 23: 945-959
45. Cohnen M, Kemper J, Möbes O, Pawelzik J, Mödder U. Radiation dose in dental radiology. *European radiology*. 2002; 12: 634-637
46. Colangelo P, Piattelli A, Barrucci S, Trisi P, Formisano G, Caiazza S. Bone regeneration guided by resorbable collagen membranes in rabbits: a pilot study. *Implant dentistry*. 1993; 2: 101-106
47. Cormack DH, Cormack DH. Essential histology. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1993,
48. Dahlin C, Gottlow J, Linde A, Nyman S. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique: An experimental study in monkeys. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*. 1990; 24: 13-19
49. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of Bone Defects by Guided Tissue Regeneration. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1988; 81: 672-676
50. Dalen N, Olsson KE. Bone mineral content and physical activity. *Acta Orthop Scand*. 1974; 45: 170-174
51. Damien CJ, Parsons JR. Bone graft and bone graft substitutes: A review of current technology and applications. *Journal of Applied Biomaterials*. 1991; 2: 187-208

52. Derman S, Kızılbey K, Akdetse Z. Polymeric nanoparticles. *Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi*. 2013; 31: 109-122
53. Devlin H, Ferguson M. Alveolar ridge resorption and mandibular atrophy. A review of the role of local and systemic factors. *British dental journal*. 1991; 170: 101-104
54. Diès F, Etienne D, Bou Abboud N, Ouhayoun JP. Bone regeneration in extraction sites after immediate placement of an e-PTFE membrane with or without a biomaterial. A report on 12 consecutive cases. *Clinical Oral Implants Research*. 1996; 7: 277-285
55. Evian C, Rosenberg E, Coslet J, Corn H. The osteogenic activity of bone removed from healing extraction sockets in humans. *Journal of Periodontology*. 1982; 53: 81-85
56. 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*. 2008; 35: 356-363
57. Frame JW. Hydroxyapatite as a biomaterial for alveolar ridge augmentation. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987; 16: 642-655
58. Gapski R, Neiva R, Oh TJ, Wang HL. Histologic analyses of human mineralized bone grafting material in sinus elevation procedures: A case series. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2006; 26: 59-69
59. Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology. 2nd. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001,
60. Garver DG, Fenster RK. Vital root retention in humans: a final report. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1980; 43: 368-373
61. Gotfredsen K, Holm B, Öwall B, Carlsson GE, Karlsson S, Thilander B, Tomasi C, Wennerberg A, Jokstad A, Fyrberg KA, Berge M, Midtbø M, Bergendal B, Bergendal T, Ellingsen JE, Saxegaard E, Gunne J, Lindh T, Molin M, Hofgren M, Isidor F, Schou S, Stokholm R, Klemetti E, Lang NP, Pjetursson B, Närhi T, Nilner K. Implants and/or teeth: Consensus statements and recommendations. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2008; 35: 2-8

62. Greenstein G, Greenstein B, Cavallaro J. Prerequisite for Treatment Planning Implant Dentistry: Periodontal Prognostication of Compromised Teeth. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (15488578)*. 2007; 28: 436
63. Gross J. Ridge preservation using HTR synthetic bone following tooth extraction. *General dentistry*. 1995; 43: 364-367
64. Hämmerle CHF, Jung RE, Yaman D, Lang NP. Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: A report of twelve consecutive cases. *Clinical Oral Implants Research*. 2008; 19: 19-25
65. Hauschka P, Mavrakos A, Iafrazi M, Doleman S, Klagsbrun M. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-Sepharose. *Journal of Biological Chemistry*. 1986; 261: 12665-12674
66. Hoda N, Saifi AM, Giraddi GB. Clinical use of the resorbable bioscaffold poly lactic co-glycolic acid (PLGA) in post-extraction socket for maintaining the alveolar height: A prospective study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2016;
67. Hollinger JO, Brekke J, Gruskin E, Lee D. Role of Bone Substitutes. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1996; 324: 55-65
68. Hollinger JO, Seyfer AE. Bioactive factors and biosynthetic materials in bone grafting. *Clinics in plastic surgery*. 1994; 21: 415-418
69. Hupp JR, Tucker MR, Ellis III E. Contemporary oral and maxillofacial surgery. Elsevier Health Sciences; 2013,
70. Hutmacher D, Hürzeler MB, Schliephake H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1995; 11: 667-678
71. Hürzeler MB, Kohal RJ, Naghshbandl J, Mota LF, Conradt J, Hutmacher D, Caffesse RG. Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads: An experimental study in the monkey. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1998; 27: 315-320

72. Hürzeler MB, Quiñones CR, Hutmacher D, Schüpbach P. Guided bone regeneration around dental implants in the atrophic alveolar ridge using a bioresorbable barrier. An experimental study in the monkey. *Clinical oral implants research*. 1997; 8: 323-331
73. 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: 990-999
74. Jain RA. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. *Biomaterials*. 2000; 21: 2475-2490
75. John V, De Poi R, Blanchard S. Socket preservation as a precursor of future implant placement: review of the literature and case reports. *Compendium Of Continuing Education In Dentistry (Jamesburg, N.J.: 1995)*. 2007; 28: 646
76. Jung RE, Philipp A, Annen BM, Signorelli L, Thoma DS, Hämmerle CH, Attin T, Schmidlin P. Radiographic evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: a randomized controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2013; 40: 90-98
77. Junqueira LCU, Carneiro J. Basic histology : text & atlas. 10th. New York: Lange Medical Books, McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2003,
78. Kalk W, Käyser A, Witter D. Needs for tooth replacement. *International dental journal*. 1993; 43: 41-49
79. Karaca Ç, Er N, Gülşahi A, Köseoğlu O. Alveolar ridge preservation with a free gingival graft in the anterior maxilla: volumetric evaluation in a randomized clinical trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2015; 44: 774-780
80. Kentros G, Filler S, Rothstein S. Six month evaluation of particulate Durapatite in extraction sockets for the preservation of the alveolar ridge. *Implantologist*. 1984; 3: 53-62
81. Lambert F, Vincent K, Vanhoutte V, Seidel L, Lecloux G, Rompen E. A methodological approach to assessing alveolar ridge preservation procedures in humans: hard tissue profile. *Journal of clinical periodontology*. 2012; 39: 887-894

82. Lane JM. Bone graft substitutes. *West J Med.* 1995; 163: 565-566
83. Laurencin C, Lane J. Poly-lactide acid and poly-glycolide acid: orthopedic and surgery applications. *Tissue Engineering: Application in Maxillofacial Surgery and Periodontics.* 1999; 325339:
84. Lekovic V, Dimitrijevic B, Nedic M, Camargo PM, Klokkevold PR, Kenney EB, Weinlaender M. Preservation of Alveolar Bone in Extraction Sockets Using Bioabsorbable Membranes. *Journal of Periodontology.* 1998; 69: 1044-1049
85. Lekovic V, Kenney E, Weinlaender M, Han T, Klokkevold P, Nedic M, Orsini M. A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *Journal of periodontology.* 1997; 68: 563-570
86. Lekovic V, Kenney EB, Weinlaender M, Han T, Klokkevold P, Nedic M, Orsini M. A Bone Regenerative Approach to Alveolar Ridge Maintenance Following Tooth Extraction. Report of 10 Cases. *Journal of Periodontology.* 1997; 68: 563-570
87. Li X, Wang L, Fan Y, Feng Q, Cui F-Z, Watari F. Nanostructured scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 2013; 101A: 2424-2435
88. Lin H-R, Kuo C-J, Yang CY, Shaw S-Y, Wu Y-J. Preparation of macroporous biodegradable PLGA scaffolds for cell attachment with the use of mixed salts as porogen additives. *Journal of Biomedical Materials Research.* 2002; 63: 271-279
89. Loubele M, Guerrero ME, Jacobs R, Suetens P, van Steenberghe D. A comparison of jaw dimensional and quality assessments of bone characteristics with cone-beam CT, spiral tomography, and multi-slice spiral CT. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants.* 2007; 22: 446
90. Lundgren S, Moy P, Johansson C, Nilsson H. Augmentation of the maxillary sinus floor with particulated mandible: a histologic and histomorphometric study. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 1995; 11: 760-766
91. Lundgren S, Nystrom E, Nilson H, Gunne J, Lindhagen O. Bone grafting to the maxillary sinuses, nasal floor and anterior maxilla in the atrophic edentulous maxilla. A two-stage technique. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 26: 428-434

92. Madan R, Mohan R, Bains VK, Gupta V, Singh G, Madan M. Analysis of socket preservation using polylactide and polyglycolide (PLA-PGA) sponge: a clinical, radiographic, and histologic study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2014; 34:
93. Mano JF, Sousa RA, Boesel LF, Neves NM, Reis RL. Bioinert, biodegradable and injectable polymeric matrix composites for hard tissue replacement: state of the art and recent developments. *Composites Science and Technology*. 2004; 64: 789-817
94. Marinello C, Berglundh T, Ericsson I, Klinge B, Glantz P, Lindhe J. Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 1995; 22: 475-479
95. Marx RE, Ehler WJ, Peleg M. "Mandibular and facial reconstruction" rehabilitation of the head and neck cancer patient. *Bone*. 1996; 19: 59S-82S
96. McAllister BS, Margolin MD, Cogan AG, Buck D, Hollinger JO, Lynch SE. Eighteen-month radiographic and histologic evaluation of sinus grafting with anorganic bovine bone in the chimpanzee. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1998; 14: 361-368
97. Mellonig JT, Nevins M. Guided bone regeneration of bone defects associated with implants: an evidence-based outcome assessment. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 1995; 15: 168-185
98. Merckx MA, Maltha JC, Stoelinga PJ. Assessment of the value of anorganic bone additives in sinus floor augmentation: a review of clinical reports. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 32: 1-6
99. Misch CE, Dietsch F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent*. 1993; 2: 158-167
100. Moore KL, Persaud TVN. The developing human : clinically oriented embryology. 6th. Philadelphia: Saunders; 1998,
101. Mundy GR. Bone remodelling and its disorders. CRC Press; 1999,

102. Munhoz EA, Yaedu RYF, Ferreira Jr O, Granjeiro JM. Radiographic assessment of impacted mandibular third molar sockets filled with composite xenogenic bone graft. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2006; 35: 371-375
103. Nair PR, Schug J. Observations on healing of human tooth extraction sockets implanted with bioabsorbable polylactic-polyglycolic acids (PLGA) copolymer root replicas: a clinical, radiographic, and histologic follow-up report of 8 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004; 97: 559-569
104. Nemcovsky CE, Serfaty V. Alveolar ridge preservation following extraction of maxillary anterior teeth. Report on 23 consecutive cases. *Journal of Periodontology*. 1996; 67: 390-395
105. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Elsevier health sciences; 2011,
106. Nowzari H, Slots J. Microbiologic and clinical study of polytetrafluoroethylene membranes for guided bone regeneration around implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1994; 10: 67-73
107. Owens KW, Yukna RA. Collagen membrane resorption in dogs: a comparative study. *Implant dentistry*. 2001; 10: 49-58
108. Pietrokovski J, Massler M. Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1967; 17: 21-27
109. Pinho MN, Roriz VM, Novaes Jr AB, Taba Jr M, Grisi MFM, De Souza SLS, Palioto DB. Titanium membranes in prevention of alveolar collapse after tooth extraction. *Implant Dentistry*. 2006; 15: 53-61
110. Pinholt EM, Bang G, Haanaes HR. Alveolar ridge augmentation in rats by combined hydroxylapatite and osteoinductive material. *Scand J Dent Res*. 1991; 99: 64-74
111. Proussaefs P, Lozada J. The use of resorbable collagen membrane in conjunction with autogenous bone graft and inorganic bovine mineral for buccal/labial alveolar ridge augmentation: A pilot study. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2003; 90: 530-538



112. Quinn JH, Kent JN. Alveolar ridge maintenance with solid nonporous hydroxylapatite root implants. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1984; 58: 511-521
113. Roberts W, Turley P, Brezniak N, Fielder P. Implants: Bone physiology and metabolism. *CDA Journal California Dental Association*. 1987; 15: 54
114. Roberts WE, Turley PK, Brezniak N, Fielder PJ. Implants: Bone physiology and metabolism. *CDA J*. 1987; 15: 54-61
115. Ruhe PQ, Hedberg EL, Padron NT, Spauwen PH, Jansen JA, Mikos AG. rhBMP-2 release from injectable poly (DL-lactic-co-glycolic acid)/calcium-phosphate cement composites. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2003; 85: 75-81
116. Saffar JL, Lasfargues JJ, Cherruau M. Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontology 2000*. 1997; 13: 76-90
117. Sager M, Darwish S, Melek L. THE EFFECT OF BIOSCAFFOLD ALVELAC™ IN PRESERVATION OF ALVEOLAR BONE AFTER EXTRACTION OF TEETH (CLINICAL AND RADIOGRAPHIC STUDY). *Alexandria Dental Journal*. 2015; 20: 22-26
118. Sahoo SK, Parveen S. Nanomedicine: Clinical Applications of Polyethylene Glycol Conjugated Proteins and Drugs. *Clinical pharmacokinetics*. 2006; 965-988
119. Sánchez AR, Eckert SE, Sheridan PJ, Weaver AL. Influence of platelet-rich plasma added to xenogeneic bone grafts on bone mineral density associated with dental implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 2005; 20: 526-532
120. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2003; 23: 313-323
121. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2003; 23: 313-324

122. Schwartz Z, Goultchin J, Dean DD, Boyan BD. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*. 1997; 14: 158-172
123. Seibert J. Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Part I. Technique and wound healing. *The Compendium of continuing education in dentistry*. 1983; 4: 437
124. 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. *Clinical oral implants research*. 2003; 14: 651-658
125. 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. *Clinical oral implants research*. 2008; 19: 26-31
126. Shigeyama Y, D'Errico JA, Stone R, Somerman M. Commercially-prepared allograft material has biological activity in vitro. *Journal of periodontology*. 1995; 66: 478-487
127. Simion M, Trisi P, Piattelli A. GBR with an e-PTFE Membrane Associated with DFDBA: Histologic and Histochemical Analysis in a Human Implant Retrieved after 4 Years of Loading. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 1996; 16: 339-347
128. Stanley HR, Hall MB, Clark AE, King III CJ, Hench LL, Berte JJ. Using 45S5 bioglass cones as endosseous ridge maintenance implants to prevent alveolar ridge resorption: a 5-year evaluation. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1997; 12:
129. Stevens MM. Biomaterials for bone tissue engineering. *Materials Today*. 2008; 11: 18-25
130. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clinica Chimica Acta*. 2001; 313: 95-105
131. Tadic D, Epple M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials*. 2004; 25: 987-994

132. Ten Heggeler J, Slot D, Van der Weijden G. Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review. *Clinical oral implants research*. 2011; 22: 779-788
133. Thaller SR, Hoyt J, Borjeson K, Dart A, Tesluk H. Reconstruction of Calvarial Defects with Anorganic Bovine Bone Mineral (Bio-Oss) in a Rabbit Model. *Journal of Craniofacial Surgery*. 1993; 4: 79-84
134. Thalmair T, Fickl S, Schneider D, Hinze M, Wachtel H. Dimensional alterations of extraction sites after different alveolar ridge preservation techniques—a volumetric study. *Journal of clinical periodontology*. 2013; 40: 721-727
135. Tolman DE. Reconstructive procedures with endosseous implants in grafted bone: a review of the literature. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1994; 10: 275-294
136. Tuskan C, Yaltrık M. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller. İstanbul: İstanbul Üniv. Yayınları; 2002,
137. Tyndall DA, Price JB, Tetradis S, Ganz SD, Hildebolt C, Scarfe WC. Position statement of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology on selection criteria for the use of radiology in dental implantology with emphasis on cone beam computed tomography. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012; 113: 817-826
138. Urist MR, Peltier LF. Bone: Formation by Autoinduction. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2002; 395: 4-10
139. Valentini P, Abensur D. Maxillary sinus floor elevation for implant placement with demineralized freeze-dried bone and bovine bone (Bio-Oss): a clinical study of 20 patients. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 1997; 17: 232-241
140. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*. 2009; 36: 1048-1058

141. Van Steenberghe D, Quirynen M, Molly L, Johansson C, Albrektsson T, Naert I. Bone augmentation by means of a stiff occlusive titanium barrier: A study in rabbits and humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2003; 14: 63-71
142. Veis A. Mineral-matrix interactions in bone and dentin. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1993; 8: S493-S497
143. 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
144. Visscher G, Pearson J, Fong J, Argentieri G, Robison R, Maulding H. Effect of particle size on the in vitro and in vivo degradation rates of poly (DL-lactide-co-glycolide) microcapsules. *Journal of biomedical materials research*. 1988; 22: 733-746
145. Visscher G, Robison R, Maulding H, Fong J, Pearson J, Argentieri G. Biodegradation of and tissue reaction to 50: 50 poly (DL-lactide-co-glycolide) microcapsules. *Journal of biomedical materials research*. 1985; 19: 349-365
146. von Arx T, Hardt N, Wallkamm B. The TIME technique: a new method for localized alveolar ridge augmentation prior to placement of dental implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1995; 11: 387-394
147. Von Woweren N, Winther S. Submergence of roots for alveolar ridge preservation: A failure (4-year follow-up study). *International journal of oral surgery*. 1981; 10: 247-250
148. Wang H-L, Kiyonobu K, Neiva RF. Socket augmentation: rationale and technique. *Implant Dent*. 2004; 13: 286-296
149. White E, Shors E. Biomaterial aspects of Interpore-200 porous hydroxyapatite. *Dental Clinics of North America*. 1986; 30: 49-67
150. Whittaker J, James R, Lozada J, Cordova C, GaRey D. Histological response and clinical evaluation of heterograft and allograft materials in the elevation of the maxillary sinus for the preparation of endosteal dental implant sites. Simultaneous

sinus elevation and root form implantation: an eight-month autopsy report. *The Journal of oral implantology*. 1989; 15: 141

151. Zhao S, Pinholt EM, Madsen JE, Donath K. Histological evaluation of different biodegradable and non-biodegradable membranes implanted subcutaneously in rats. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2000; 28: 116-122

152. Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1996; 12: 844-852

153. Zubillaga G, Hagen SV, Simon BI, Deasy MJ. Changes in alveolar bone height and width following post-extraction ridge augmentation using a fixed bioabsorbable membrane and demineralized freeze-dried bone osteoinductive graft. *Journal of periodontology*. 2003; 74: 965-975

## 10. EKLER

Ek 1: Etik kurul onayı

T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 66291034 - 15  
Konu: Etik Kurulu Kararı

03/04/2014

Sayın Prof. Dr. Yaşar ÖZKAN

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Çekim Soketine Yerleştirilen PLGA (Poli Laktik-Glikolik Asit)’in Alveoler Kemik Hacmini Korumaya Yönelik Etkilerinin Klinik, Histolojik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

  
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Başkanı

EK:  
-Karar Formu (3 sayfa)

Tel: (0216)681 53 00  
Faks: (0212)531 75 55  
E-mail: [ilknurfil@medipol.edu.tr](mailto:ilknurfil@medipol.edu.tr)

Adres: Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No: 19, 34810  
Kavacık/BEYKOZ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çekim Soketine Yerleştirilen PLGA (Poli Laktik-Glikolik Asit)'in Alveoler Kemik Hacmini Korumaya Yönelik Etkilerinin Klinik, Histolojik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi			
	VARSA ARAŞTIRMA PROTOKOL/PLAN KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Yaşar ÖZKAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	Var			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Üniversite			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Deneysel			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	17/03/2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	17/03/2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	17/03/2014		Türkçe <input checked="" 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 type="checkbox"/>		
	BİYÖLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<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"/>			
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No:08</b>	<b>Tarih: 03/04 /2014</b>		
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan Etik Kurulu üye tam sayısının "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**

<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK	Fizyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	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"/>	
Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU	Beslenme ve Diyetetik	İstanbul Medipol Üniversitesi	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"/>	
Prof. Dr. Nevzat KOÇ	Hukuk	İstanbul Medipol Üniversitesi	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"/>	
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	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"/>	
Doç. Dr. Lütfü HANOĞLU	Nöroloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	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"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ali ÖZTÜRK	İlahiyat	Sağlık mensubu olmayan üye	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"/>	
Yrd. Doç. Dr. Berna EREN	Halk Sağlığı	İstanbul Medipol Üniversitesi	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"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mahmut TOKAÇ	Deontoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	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"/>	
Uzm. Dr. Bahri TEKER	Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları	Özel Nisa Hastanesi	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"/>	




İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

Op. Dr. Muhammed Fatih EVCİMİK	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Özel Nisa Hastanesi	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"/>	
Op. Dr. Serkan BAYDAR	Genel Cerrahi	Özel Nisa Hastanesi	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"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	Medipol Üniversitesi	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"/>	

• :Toplantıda Bulunma

## Ek 2: Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

 <p>TC Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu</p>	<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</b>	<b>Doküman Adı:</b> KADB-F.23-R.00
		<b>Yayın Tarihi:</b> 18.04.2013
		<b>Sayfa No:</b> 1/4
		<b>Onaylayan:</b> Daire Başkanı

### Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

1. Çalışma açık adı, çekim soketine yerleştirilen PLGA (Poli laktik-glikolik asit)' in alveolar kemik hacmini korumaya yönelik etkilerinin klinik, histolojik ve radyografik olarak değerlendirilmesi
2. Araştırmanın amacı, diş çekimi sonrasında alveoler kemikte meydana gelen rezorbsiyon ilk 2 ay içinde maksimum seviyede gerçekleşmekte ve 6 ay kadar devam etmektedir. Alveoler kemiğin vertikal ve horizontal hacmindeki azalma, özellikle anterior maksillada planlanan implant yerleşimini hem fonksiyonel hem de estetik olarak komplike hale getirebilmektedir. Diş çekimini takiben var olan alveoler kemiğin orijinal hacmini korumak ve kalan kemiğin rejenerasyonunu sağlamak için birçok teknik kullanılmaktadır. Genellikle diş çekimi sonrasında yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniği tercih edilmektedir. YDR tekniğinde soket koruma amacıyla bariyer membran ve kemik greftleri ya da sadece kemik greftleri kullanılmaktadır. Greft materyalleri allograft, ksenogreft ve alloplastik kemik greftleridir. Ancak bu materyallerin enfekte olabilmesi ve greft rezorbsiyonun uzun dönemde gerçekleşmesi yönünden dezavantajları vardır. Poli-L-laktik asit : Poli glikolik asit kopolimer (PLGA) çekim soketine yerleştirilen, soketin hacmini korumaya yardımcı olan rijit yapıya ve kemik oluşumuna izin veren poröziteye sahip, hızlı rezorbe olabilen bir biyomateryaldir. Bu çalışmanın amacı diş çekimini takiben soket içine yerleştirilen PLGA kopolimerin kemik hacmi üzerine etkisinin klinik, histolojik ve radyolojik olarak incelenmesidir.
3. Kliniğimizde yapmış olduğumuz muayene ve tetkikler sonucunda size diş çekimini takiben çekim boşluğuna PGLA(Poli laktik-glikolik asit) yerleştirilmesi planlanmıştır. Bu materyal daha sonra yapılacak olan dental implantların yerleşeceği alveoler kemik hacmini korumaya yönelik olarak kullanılmaktadır.
4. Araştırma sırasında uygulanacak olan yöntemlerin tümü:


Hasta Grupları: Çalışma için, diş çekim endikasyonu olan ve çekim sonrasında dental implant uygulaması planlanan, çekim sonrasında bukkal ve palatinal-lingual alveolar kemiğin sağlam olduğu toplam 14 hastada çekim soketine PGLA uygulanması planlandı. Tüm hastaların sistemik olarak sağlıklı olduğu, çalışmaya alınma ve çıkarılma kriterlerine uygunluğu kontrol edilecektir.

Hasta takip formu: Hasta takip formunda, anamnez, premedikasyon ve postoperatif medikasyon bilgileri, anestezi ajan ve anestezi türü, operasyon süresi ile ilgili notlar alınacaktır. Perioperatif ve postoperatif komplikasyonlar (enfeksiyon, klinik komplikasyonlar vs.) detaylarıyla değerlendirilecektir.

Preoperatif görüntüleme: Diş çekimini takiben alveoler kemik yüksekliği ve genişliği ortopantografik röntgen ve üç boyutlu bölgesel volümetrik tomografilerle değerlendirilecektir.

Cerrahi protokol: Çekim endikasyonu bulunan dişlerin çekim işlemi lokal anestezi altında atravmatik şekilde gerçekleştirilecektir. Çekim soketi içerisine uygun boyutlarda PLGA materyali stabil bir şekilde yerleştirilecektir.

Yara kapama: PLGA yerleştirilen çekim soketi 3/0 vicryl ile sekonder olarak kapatılacaktır.

 <p>TC Sağlık Bakanlığı Tıbbi İşler ve Tıbbi Hizmetler</p>	<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</b>	<b>Doküman Adı:</b> KADB-F.23-R.00
		<b>Yayın Tarihi:</b> 18.04.2013
		<b>Sayfa No:</b> 2/4
		<b>Onaylayan:</b> Daire Başkanı

**Operasyon sonrası ilaç:** Opere edilecek tüm hastalara, operasyondan sonra %0.02 lik ağız gargarası günde 2 kere ağızını çalkalaması (7 gün), 12 saat arayla önlem amacıyla antibiyotik (5 gün) kullanması önerilecek. Ayrıca ağrı için, ihtiyaca göre operasyon sonrası 2 gün kullanım için ağrı kesici reçete edilecektir.

**Operasyon sonrası görüntüleme:** 4. ayın sonunda, çekim boşluğu koruma tekniğinin başarısını değerlendirmek için panoramik röntgen ve üç boyutlu bölgesel voltümetrik tomografi alınacaktır.

**Dental implantın uygulanması :** Diş çekiminden 4 ay sonra dental implant uygulanacaktır. İmplant yuvaları için giriş kesicisi olarak iç çapı 2.3mm, dış çapı 2.8mm olan silindirik kesici kullanılarak açılacaktır. Daha sonra kemik genişliğine bağlı olarak uygun çapta ve boyda dental implantlar uygulanacaktır.

**Histolojik inceleme:** Silindirik kesicilerle alınan yaklaşık 2mm çapında 6-10 mm uzunluğundaki kemik parçaları hücresel olarak incelenmek üzere Marmara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'na gönderilecektir. Alınacak numuneler, zaten implant yuvası hazırlanırken uzaklaştırılacak dokular olduğundan, hastadan ekstra doku alımı söz konusu olmayacaktır. Bu incelemelerde yumuşak dokular ve yeni kemik oluşumları ile kemik hücreleri aktivasyonları istatistiksel olarak değerlendirilecektir.

**Radyolojik değerlendirme:** Çekim boşluğu koruma tekniğinin etkinliğini değerlendirebilmek için hastalardan alınması planlanan dental voltümetrik tomografilerde, hastanın maruz kalacağı doz, standart bilgisayarlı tomografiye göre çok daha azdır. Operasyon öncesi ve sonrası tomografi görüntüleri Mimics programında Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nde sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Yaşar Özkan ve yardımcı araştırmacı Dt. Mevlude Elif Öztürk tarafından karşılaştırılacaktır.

**Öngörülen çalışma süresi 1 yıldır.** Çalışmaya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlanacaktır ve 14 çekim boşluğu koruma tekniği uygulaması tamamlandıktan sonra sona erdirilecektir.


**Araştırmaya dahil olacak hasta, gönüllü sayısı ve bunların niteliği:** Diş çekimi kararı bulunan, çekim sonrası dudak tarafı ve damak-dil tarafı çene kemiğinin sağlam olduğu ve sonrasında dental implant uygulanması planlanan 14 genel olarak sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilecektir.

**Araştırmaya dahil edilme ve dışlanma (araştırmaya almama) kriterleri:**

**Araştırmaya dahil edilme kriterleri:** Diş çekimi kararı bulunan, çekim sonrası dudak tarafı ve damak-dil tarafı çene kemiğinin sağlam olduğu ve sonrasında dental implant uygulanması planlanan 14 genel olarak sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilecektir.

**Araştırmaya almama kriterleri:**




 <p>TC Sağlık Bakanlığı Tıbbın İlacıdır Tıbbın Çıkarıncısıdır</p>	<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</b>	<b>Doküman Adı:</b> KADB-F.23-R.00
		<b>Yayın Tarihi:</b> 18.04.2013
		<b>Sayfa No:</b> 3/4
		<b>Onaylayan:</b> Daire Başkanı

- İmplant tedavisi için engel oluşturabilecek tıbbi ya da psikolojik durumlar (kontrolsüz şeker hastalığı, kan hastalığı, baş boyun ışın tedavisi, bifosfonat türevi ilaç kullanımı),
- sinüs enfeksiyonu,
- kötü ağız hijyeni,
- sigara,
- hamilelik, loğusa dönemi
- alkol ya da ilaç bağımlılığı çalışmadan çıkarılma kriterleridir.

Araştırmaya son verme kriterleri: 14 adet hastanın çekim işlemi sonrası soket koruma tekniği uygulandıktan sonra araştırma sonlandırılacaktır.

5. Gönüllüler tedavileri için iki araştırma grubu arasında rastgele atanacaktır.
6. Gönüllü tıbbi ve dental özgeçmişini doğru bir şekilde bildirmeli, randevularına zamanında gelmeli, operasyon sonrası önerileri yerine getirmelidir.
7. Çekim boşluğu koruma ve sonrasında dental implant uygulaması tedavisine alternatif olarak gönüllüler için kemik tozu işlemi, köprü protezler veya hareketli protez tedavi seçenekleri arasındadır. Çekim boşluğu koruma yöntemi uygulanmadan iyileşme beklenebilir ve sonrasında yetersiz kemik hacmi varsa kemik tozu işlemi tercih edebilir. Diş eksikliği olan kısımlarda eğer dişsiz bölgenin önünde ve arkasında sabit protez yapımına uygun dişleri varsa sabit bir köprü protezi yapılabilir eğer dişsiz bölgenin önünde veya arkasında sabit protez yapılmasına uygun dişler yoksa hareketli bir protez yapılabilir.
8. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllü bu durum hakkında bilgilendirilecektir.
9. Gönüllünün araştırmaya katılımı isteğe bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.
10. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilecektir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.
11. İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtları gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.
12. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü zamanında bilgilendirilecektir.
13. Gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara gütün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası

Mevlude Elif ÖZTÜRK, 05363984538

 <p>TC Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu</p>	<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</b>	Doküman Adı: KADB-F.23-R.00
		Yayın Tarihi: 18.04.2013
		Sayfa No: 4/4
		Onaylayan: Daire Başkanı

14. Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar, gönüllünün oral cerrahiyi engel kılacak sistemik rahatsızlığının oluşması, hastanın tedaviyi reddetmesi

15. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre 12 aydır.

16. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 14 kişidir.

17. Gönüllülerden elde edilecek olan implant yerleştirilmesi öncesi implant yuvasından alınacak kemik örnekleri biyolojik materyaller hücrenel olarak incelenecektir.

18. Biyolojik materyallerin analizleri yurtdışında yapılmayacaktır.

19. Denenecek araştırma türünün ücreti ve onunla ilgili olarak yapılacak test, laboratuvar vb. muayenelerin hiçbiri, varsa karşılaştırma araştırma türünün ücreti ile karşılaştırma için kullanılan yerleşmiş(komparatör) ilacın/araştırma türünün kullanılışı ile ilgili test, laboratuvar vb. muayenelerinin bedeli hastaya ödetilmeyecektir.

Çalışma giderleri kanuya ait fon ve bütçelerden veya özel sağlık sigortaları gibi herhangi bir geri ödeme kurumuna veya hastaya ödetilmeyecektir.

20. Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için: [Çekim soketine yerleştirilen PLGA (Poli laktik-glikolik asit)' in alveolar kemik hacmini korumaya yönelik etkilerinin klinik, histolojik ve radyografik olarak değerlendirilmesi] araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin

"Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum"

"İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum"

"hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum"

21. "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum."

22. "Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum."

23. Gönüllünün

Adı Soyadı :

Tarih

İmza

Araştırmacının

Adı Soyadı :

Tarih

İmza

Ek 3: Araştırma broşürü

Araştırma Broşürü

Adı Soyadı :

Yaşı :

Mesleği :

Telefon :

Adres :

DENTAL ANAMNEZ

Ağrı \_\_\_\_\_

Kanama \_\_\_\_\_

Diş eti çekilmesi \_\_\_\_\_

Dişetinde ödem/hiperplazi \_\_\_\_\_

Dişlerde yer değiştirme sallantı \_\_\_\_\_

Diş sıkma gıcırdatma \_\_\_\_\_

Tek taraflı çiğneme \_\_\_\_\_

Ağızdan solunum \_\_\_\_\_

Eklem rahatsızlığı \_\_\_\_\_

Ağızda mevcut olan protezler \_\_\_\_\_

SİSTEMİK ANAMNEZ

Mevcut bir hastalığınız var mı? \_\_\_\_\_

Kullandığınız bir ilaç var mı? \_\_\_\_\_

Herhangi bir allejiniz var mı? \_\_\_\_\_

Sigara/alkol kullanımı \_\_\_\_\_

Yukarıda yazanların tamamını okudum ve anladım. Aklıma takılan tüm soruları, diş hekimime sorabileceğimi biliyorum. Bu formu doldurmayla ilgili hatalardan diş hekimimi sorumlu tutamayacağımı biliyorum. Hasta imzası: .....

Kret genişlikleri cerrahi işlem sırasında PLGA yerleştirilen soketin bukkal ve palatinal-lingual kısımları kumpas ile ölçülerek saptanacaktır.

#### PLGA UYGULANAN BÖLGE

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

PLGA Uygulaması Tarihi : \_\_\_/\_\_\_/201\_\_

Hekim : \_\_\_\_\_

Kret genişliği : \_\_\_\_\_

Mukoza genişliği : \_\_\_\_\_

PLGA boyutu: \_\_\_\_\_

#### PERİOPERATİF NOTLAR

Premedikasyon: \_\_\_\_\_

Anestezik ajan: \_\_\_\_\_

Anestezi türü: \_\_\_\_\_

Kemik tipi: \_\_\_\_\_

## POSTOPERATİF NOTLAR

Postoperatif medikasyon:

-Antibiyotik:\_\_\_\_\_

-Analjezik:\_\_\_\_\_

-Postoperatif bilgilendirme:

PLGA uygulamasından 3 gün sonra kontrol:

Mukozal inflamasyon :\_\_\_\_\_

Greftin enfeksiyonu :\_\_\_\_\_

Ağrı skorlaması:\_\_\_\_\_

PGLA uygulamasından 7 gün sonra kontrol:

Mukozal inflamasyon :\_\_\_\_\_

Greftin enfeksiyonu :\_\_\_\_\_

Ağrı skorlaması:\_\_\_\_\_

## KOMPLİKASYON İZLEM FORMU

Görsel Analog Ölçeği (VAS)

Bu ölçekte 10 cm'lik düz çizgi kullanılmaktadır. Bu 10 cm'lik düz çizgi üzerinde "0" ağrısızlığı, "10" ise dayanılmaz ağrıyı tanımlamaktadır. Hasta bunu kendisi tanımlayacağı için geçmişteki bir ağrı deneyimini geçirdiği bir ağrıyı gözünün önüne getirmesi, bunu 10 olarak kabul etmesi ve ona göre ağrıyı değerlendirmesi istenir.



## GÖRÜNTELEME

Preoperatif ortopantograf:

Preoperatif dental volümetrik tomografi:

Postoperatif dental volümetrik tomografi:

POSTOPERATİF RADYOLOJİK ÖLÇÜMLER (DENTAL VOLUMETRİK)														
SAĞ TARAF							SOL TARAF							
	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
vertikal														
horizontal														

PREOPERATİF RADYOLOJİK ÖLÇÜMLER (DENTAL VOLUMETRİK)														
SAĞ TARAF							SOL TARAF							
	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
vertikal														
horizontal														

3 ay sonra dental implant cerrahisi:

Kret genişliği : \_\_\_\_\_

Mukoza kalınlığı : \_\_\_\_\_

Rezorpsiyon miktarı : \_\_\_\_\_

İmplant : \_\_\_\_\_

Trefin çapı: \_\_\_\_\_

Final drill çapı: \_\_\_\_\_

İmplant apı: \_\_\_\_

İmplant uzunluğu: \_\_\_\_\_

Primer stabilite: \_\_\_\_\_

Trefin frezlerle alınan yaklaşık 2 mm çapında 6-10 mm uzunluğundaki kemik biyopsileri histolojik ve histomorfometrik incelenmek üzere Marmara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'na gönderilecektir.



## 11. ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı</b>	MEVLUDE ELİF	<b>Soyadı</b>	ÖZTÜRK
<b>Doğum Yeri</b>	BAKIRKÖY	<b>Doğum Tarihi</b>	18.03.1986
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>Tel</b>	05363984538
<b>E-mail</b>	ozturkmelif@gmail.com		

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
<b>Doktora/Uzmanlık</b>		
<b>Yüksek Lisans</b>		
<b>Lisans</b>	MARMARA ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2010
<b>Lise</b>	BAHÇELİEVLER LİSESİ (YDA)	2004

### İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
3			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ

### Yabancı Dil Sınav Notu #

YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	81							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>	83	81	78
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.