

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**GÖMÜLÜ ALT ÜÇÜNCÜ MOLAR CERRAHİSİ SONRASI
MİNERALİZE PLAZMATİK MATRİKS VE TRİKALSİYUM
FOSFAT GREFT UYGULAMASININ ALT İKİNCİ MOLAR
DİŞİN DİSTALİNDE PERİODONTAL VE OSSEOZ AÇINDAN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ALİ KILINÇ

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bozkurt Kubilay IŞIK

KONYA 2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**GÖMÜLÜ ALT ÜÇÜNCÜ MOLAR CERRAHİSİ SONRASI
MİNERALİZE PLAZMATİK MATRİKS VE TRİKALSİYUM
FOSFAT GREFT UYGULAMASININ ALT İKİNCİ MOLAR
DİŞİN DİSTALİNDE PERİODONTAL VE OSSEOZ AÇINDAN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ALİ KILINÇ

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bozkurt Kubilay IŞIK

KONYA 2018



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı ve Soyadı : Ali Kılınç
Anabilim / Bilim Dalı : Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Bozkurt Kubilay Işık
Tezin Adı : Gömürlü alt üçüncü molar cerrahisi sonrası mineralize
plazmatik matriks ve trikalsiyum fosfat greft
uygulanmasının alt ikinci molar dişin distalinde
periodontal ve osseoz açıdan etkinliğinin
değerlendirilmesi

Jürimiz 02.11.2018 tarihinde toplanarak, tez değerlendirmesini takiben yapılan sözlü savunma sonucunda; aşağıdaki kararı oybirliği / oyçokluğu ile almıştır:

Yukarıda bilgileri yazılı ihtisas öğrencisinin uzmanlık tezi jürimiz tarafından

BAŞARILI BAŞARISIZ

bulunmuş olup, jüri üyelerine ait "Tez Değerlendirme Formları" ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize arz ederiz.

	Jüri Başkanı	Jüri Üyesi	Jüri Üyesi
Adı ve Soyadı	Bozkurt Kubilay Işık	Hanife Ataoğlu	Dilek Menziletoğlu
Ünvanı	Prof. Dr.	Prof. Dr.	Dr. Öğr. Üyesi
Anabilim Dalı	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi
İmzası			

Eki : 3 Adet Tez Değerlendirme Formu

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütun 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.

02.11.2018

Ali Kılınç



ÖNSÖZ

Uzmanlık hayatım boyunca destek ve yardımlarını benden esirgemeyen Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'mızda görev yapmakta olan öğretim üyeleri değerli hocalarım Prof. Dr. Bozkurt Kubilay Işık, Doç. Dr. Alparslan Esen ve Dr. Öğr. Ü. Dilek Menziletoğlu'na

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarım Dt. Gökhan Gürses, Dt. Funda Baştürk, Dt. Arif Yiğit Güler, Dt. Tolgahan Çayır, Dt. Mustafa Çizmecioğlu ve Halim Gültekin'e,

Yalnızca uzmanlık eğitimim de değil tüm hayatım boyunca bana her türlü desteği veren, her adımında yanımda olan canım babam Orhan Kılınç'a, biricik annem Hafize Kılınç'a, kardeşlerim Türkan Kılınç ve Eda Kılınç'a,

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen, bu süreçte de bana sevgi ve anlayışla yaklaşan sevgili eşim Burcu Kılınç'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
TEZ ONAY SAYFASI.....	ii
BEYANAT	iii
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gömülü Üçüncü Molar Dişler.....	3
2.1.1. Gömülü Üçüncü Molar Diş ve Tanımı.....	3
2.1.2. Üçüncü Molar Dişlerin Gelişimi	3
2.1.3. Dişlerin Gömülü Kalma Nedenleri.....	4
2.1.4. Gömülülük Sıralaması	7
2.1.5. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Sınıflandırılması.....	7
2.1.6. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Çekim Endikasyonları	12
2.1.7. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Çekim Kontrendikasyonları.....	14
2.1.8. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Oluşturduğu Komplikasyonlar	15
2.1.9. Gömülü Üçüncü Molar Diş Çekiminin Oluşturduğu Komplikasyonlar ...	15
2.2. Kemik yapısı ve greftler.....	22
2.2.1. Kemik Yapısı	22
2.2.2. Kemik Dokusu.....	23
2.2.3. Kemik Dokusunun Hücresel Elemanları.....	23
2.2.4. Kemik Gelişimi.....	25
2.2.5. Kemik İyileşmesi	26
2.2.6. Kemik Greftlerinin Biyolojisi.....	27
2.2.7. Greftin İyileşme Mekanizması	28
2.2.8. Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması	30
2.3. Diş Çekim Soketinde İyileşme	33

2.3.1. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	35
2.3.2. Periodonsiyumdaki Değişiklikler.....	36
2.4. Kan Kaynaklı Ürünler	36
2.4.1. Trombositler.....	36
2.4.2. Trombositten Zengin Fibrin (TZF) / Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF).....	37
2.4.3. Lökositten Fakir ya da Saf Trombositten Zengin Fibrin (S-TZF)	39
2.4.4. Gelişmiş Trombositten Zengin Fibrin G-TZF (Advanced Platelet Rich Fibrin A- PRF).....	39
2.4.5. Enjekte Edilebilen / Likid Trombositten Zengin Fibrin (Injectable platelet rich fibrin I-PRF).....	40
2.4.6. Trombositten Zengin Plazma (TZP)	41
2.4.7. Mineralize Plazmatik Matriks (MPM).....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Grupları.....	44
3.2. Mineralize Plazmatik Matriksin Hazırlanması	48
3.3. Cerrahi Prosedür	50
3.4. İstatiksel Analiz	51
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	56
6. KAYNAKLAR	68
7. EKLER.....	79

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. Pell ve Gregory sınıflamasına göre alt üçüncü molar dişlerin ramus ile ilişkisi	11
Şekil 2. 2. Pell ve Gregory sınıflamasına göre alt üçüncü molar dişlerin oklüzal düzlem ile ilişkisi	
Şekil 3. 1. Çekimi düşünülen sağ taraf alt üçüncü gömülü molar dişin panoramik görüntüsü.....	44
Şekil 3. 2. Periodontal cep ölçümünde kullanılan Williams tipi periodontal sond....	46
Şekil 3. 3. KIBT üzerinde sol alt ikinci molar dişin distalindeki kemik defektinin işlem öncesindeki ölçümü	47
Şekil 3. 4. MPM Materyalinin çekim soketine uygulanışı.....	48
Şekil 3. 5. A) Yerleştirilen tüplerin 2300 rpm’de 15 dakika boyunca santrifüj edilmesi B) Elde edilen plazma kısmının enjektör ile çekilmesi C) Elde edilen plazmanın MPM tüpünün içerisinden çıkarılıp greftin üzerine konulması ve sonrasında topaklaşana kadar karıştırılması.....	49
Şekil 3. 6. Hamur kıvamındaki MPM materyali ve trombosit zengin fibrin membran.....	50

TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1. Dişeti Enflamasyonunu Değerlendiren İndeks (Gingival İndeks) (Gİ) (Løe&Silness, 1963)	46
Tablo 3.2. Mikrobiyal Dental Plağı Değerlendiren İndeks (Plak İndeksi) (Pİ) (Silness&Løe, 1964)	46
Tablo 4.1. Gruplardaki bireylerin yaş ortalamaları ve standart sapmaları.....	52
Tablo 4.2. Çalışmada bakılan parametrelerin başlangıç (T0) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.3. Başlangıç (T0) kemik defektinin gruplar arası ikili karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.4. Periodontal cep derinliği ve kemik defekti ölçümlerinin grup içi karşılaştırılması	54
Tablo 4.5. (T1-T0) Periodontal cep derinliği değişimi ve kemik defekti değişimi miktarlarının gruplar arası karşılaştırılması	54
Tablo 4.6. Periodontal cep derinliği ve kemik defektinin başlangıç (T0) ve takip periyotlarındaki (T1) değişiminin gruplar arasında ikili karşılaştırılması	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	: Asetil salisiik asit
β -TKF	: β -Trikalsiyum fosfat
EGF	: Epidermal büyüme faktörü – (Epidermal growth factor)
Gİ	: Gingival indeks
G-TZF	: Gelişmiş trombositin zengin fibrin
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü – (Insulin like growth factor)
I-TZF	: Enjekte edilebilen / Likid trombositin zengin fibrin
KD	: Kemik defekti
KIBT	: Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi
KMP	: Kemik morfogenetik protein
L-TZF	: Lökosit ve trombositin zengin fibrin
mL	: Mililitre
MPM	: Mineralize plazmatik matriks
Ort	: Ortalama
PCD	: Periodontal cep derinliği
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü – (Platelet derived growth factor)
Pİ	: Plak indeksi
RPM	: Dakikadaki tur sayısı
SS	: Standart Sapma
S-TZF	: Lökositin fakir ya da saf trombositin zengin fibrin
TGF β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta - (Transforming growth factor beta)
TKF	: Trikalsiyum fosfat
TZF	: Trombositin zengin fibrin
TZP	: Trombositin zengin plazma
μ m	: Mikrometre
VEGF	: Damarsal endotelial büyüme faktörü – (Vascular endothelial growth factor)

ÖZET

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi sonrası mineralize plazmatik matriks ve trikalsiyum fosfat greft uygulamasının alt ikinci molar dişin distalinde periodontal ve osseoz açıdan etkinliğinin değerlendirilmesi

Ali KILINÇ

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi/ KONYA-2018

Bu tez çalışmasının amacı gömülü alt üçüncü molar diş cerrahisi sonrası ikinci molar dişin distalinde oluşan periodontal hasara karşı mineralize plazmatik matriks (MPM) ve β -trikalsiyum fosfat (β -TKF)'in etkinliğini kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Çalışmaya 28 hasta dahil edildi ve β -TKF (n=10), MPM (n=9) ve kontrol (n=9) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tüm hastalardan preoperatif olarak konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) alındı ve ikinci molar dişin distal kısmındaki kemik defekti hesaplandı. Ayrıca ikinci molar dişin distal kısmında periodontal cep derinliği de ölçüldü.

Tüm hastalardan bir adet gömülü alt yirmi yaş dişi çekildi. Çalışma gruplarında çekim soketine β -TKF veya MPM grefti yerleştirildi ve üzeri trombositten zengin fibrin membran ile örtüldü. Kontrol grubunda çekim soketi sadece primer kapatıldı. İşlem sonrası altıncı ayda da preoperatif olarak yapılan ölçümler tekrarlandı.

Preoperatif ve 6. aydaki cep derinlikleri sırasıyla β -TKF grubunda 6.60 ± 1.96 mm ve 4.70 ± 1.34 mm; MPM grubunda 7.67 ± 1.58 mm ve 4.67 ± 1.23 mm; kontrol grubunda 6.78 ± 1.48 mm ve 5.56 ± 1.01 mm olarak bulundu. Grup içi karşılaştırmada, tüm gruplarda preoperatif ve altıncı ay arasında ikinci molar dişin distalindeki cep derinliğinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü ($p < 0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada ise MPM grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

Preoperatif ve 6. aydaki kemik defekti ölçümleri sırasıyla β -TKF grubunda 6.23 ± 1.37 mm ve 2.90 ± 1.04 mm; MPM grubunda 7.97 ± 1.04 mm ve 3.59 ± 0.66 mm; kontrol grubunda 6.92 ± 0.82 mm ve 4.30 ± 0.68 mm olarak bulundu. Grup içi karşılaştırmalarda, tüm gruplarda preoperatif ve postoperatif altıncı ay kemik defekti ölçümleri arasında anlamlı bir azalma görülmüştür. Gruplar arası kemik defektindeki değişimde ise MPM grubunun, β -TKF ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur ($p = 0.024$, $p < 0.001$).

MPM uygulaması kolay ve gömülü alt yirmi yaş dişi operasyonlarından sonra ikinci molar dişin periodontal sağlığını korumak için etkili bir materyaldir.

Anahtar Kelimeler: Alt üçüncü molar cerrahisi, β - trikalsiyum fosfat, Mineralize plazmatik matriks.

ABSTRACT

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
FACULTY OF DENTISTRY

Evaluation of the effectiveness of the mineralized plasmatic matrix and tricalcium phosphate graft application after mandibular impacted third molar surgery in terms of periodontal and osseous healing distal to the second molar

Ali KILINÇ

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Specialization thesis/ Konya 2018

The aim of this study is to compare the effectiveness of mineralized plasmatic matrix (MPM) and β -tricalcium phosphate (β -TCP) with the control group against the periodontal damage occurring in the distal aspect of the second molar tooth after mandibular impacted third molar surgery.

28 patients were included in the study and were divided into three groups as β -TCP (n=10), MPM (n=9) and control (n=9). Cone-beam computed tomography (CBCT) was taken preoperatively and bone defect was calculated in the distal aspect of the second molar tooth. Also, the depth of the periodontal pocket was measured in the distal aspect of the second molar tooth.

Only one mandibular impacted third molar was extracted from all patients. In study groups, β -TCP or MPM graft was placed in the extraction socket and covered with a platelet-rich fibrin membrane. In the control group, the extraction socket was closed only the primary. Preoperative measurements were repeated at the sixth postoperative month.

Periodontal pocket depths in preoperative and postoperative sixth months were measured 6.60 ± 1.96 mm and 4.70 ± 1.34 mm in the β -TCP group; 7.67 ± 1.58 mm and 4.67 ± 1.23 mm in the MPM group; 6.78 ± 1.48 mm and 5.56 ± 1.01 mm in the control group, respectively. In intragroup comparisons, it was seen that the depth of the pocket at the distal aspect of the second molar tooth decreased statistically significantly between preoperative and postoperative sixth months in all groups ($p < 0.05$). In the comparison between the groups, there was a significant difference between the MPM group and the control group ($p < 0.05$).

Bone defect measurements in preoperative and postoperative sixth month were found as 6.23 ± 1.37 mm and 2.90 ± 1.04 mm in the β -TCP group; 7.97 ± 1.04 mm and 3.59 ± 0.66 mm in MPM group; 6.92 ± 0.82 mm and 4.30 ± 0.68 mm in the control group, respectively. Intergroup comparisons showed significant decrease in all groups between preoperative and postoperative sixth month bone defect measurements. MPM group was found to be significantly different than β -TCP and control group in the change of intergroup bone defect ($p = 0.024$, $p < 0.001$).

MPM is easy to apply and is an effective material to protect the periodontal health of the second molar tooth after the operation of the impacted mandibular third molars.

Key Words: Mandibular third molar surgery, β -tricalcium phosphate, Mineralized plasmatic matrix.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dental arkta en son süren ve en distalde yer alan üçüncü molarlar en sık gömülü kalan dişlerdir (Leung ve ark. 2005b). Bunun temel sebebi dental arkta yeterli boşluğun olmaması ve/veya yanlış sürme yoludur (Hattab 1997; Hattab ve Alhaija 1999). Ayrıca dişlerin gömülü kalma sebepleri hakkında çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Mendelien teori, filogenetik teori ve ortodontik teori en çok kabul gören teoriler arasındadır (Pokharel 2016).

Üçüncü molar diş çekimi oral kavitede uygulanan en yaygın cerrahi işlemlerdendir. Bu dişlerin çekimi için birçok endikasyon vardır. Genel olarak endikasyonlar odontojenik kist ve tümörlerin önlenmesi, komşu dişlerde kök rezorpsiyonunun önlenmesi, ortodontik tedaviye engel olan dişler ve protezlerin altında gömülü kalmış dişler olarak değerlendirilebilir. Bunlardan biri de gömülü diş ile ilişkili olarak bitişiğindeki ikinci molar dişin distalinde oluşan periodontal defekt meydana gelmesidir (Kindler ve ark. 2018). Bu periodontal defekt gömülü dişin varlığına bağlı olarak geliştiği gibi aynı zamanda çekimine bağlı olarak da gelişebilmektedir (Campbell 2017). Birçok çalışma mezioanguler veya horizontal pozisyonlu üçüncü molar dişin çekiminin özellikle 26 yaş üstü bireylerde ikinci molar dişte intraosseöz defekte ve derin periodontal cep gibi periodontal hasarlara yol açtığını ortaya koymuştur (Kugelberg ve ark. 1991a; Krausz ve ark. 2005).

Günümüze kadar gömülü üçüncü molar diş çekimi sonrasında oluşan periodontal defekti elimine etmek veya defektin rejenerasyonunu sağlamak amacıyla çeşitli cerrahi yöntemler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bunlar farklı flep dizaynları, distal wedge eksizyonu, yumuşak dokuların apikale repozisyonu, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu teknikleri, otogreft ya da allogreft kullanımı, trombosizitten zengin fibin (TZF) kullanımı gibi yöntemlerdir (Corinaldesi ve ark. 2011; Hassan ve ark. 2012; Alqahtanive ark. 2017; Ge ve ark. 2017).

Otogreftlerin morbiditesi ve sınırlı miktarda elde edilebilmesi, allogreftlerin ise hastalık riski ve immunojenik cevap gibi limitasyonları çeşitli alternatif materyallerin denenmesine sebep olmuştur. Bunlar trikalsiyum fosfat (TKF), poröz hidroksiapatit, biyoaktif cam veya bunların kombinasyonlarıdır. (Hassan ve ark. 2012).

Greftleme işleminin başarılı olabilmesi için greftin sabit olması, iyi vaskularize olması, flebin gerginliği ve primer olarak kapanmasının iyi olması gerekir. Uygulanan partikül greftlerin çiğneme kuvvetleri altında stabil kalması zordur (Mohamed 2014a). Son zamanlarda greftlerin partikül stabilizasyon sorununu azaltmak için mineralize plazmatik matriks (MPM) adı verilen bir biyomateryal geliştirilmiştir. MPM, iki fazın karıştırılması ile elde edilen bir üründür: mineral faz ve plazma fazı. Santrifüj işlemi sonrasında, beyaz kan hücreleri (plazma fazı) alınır ve otojen, alloplast, allojen veya ksenojenik kemik greftleri (mineral faz) ile karıştırılır. Bu karışımın sonucu olarak homojen, kompakt, stabil ve yoğun fibrin ağı ve greft içeren şekil verilebilen bir greft materyali elde edilir (Mohamad 2014a; 2014b)

Literatürde MPM'in çeşitli oral cerrahi işlemlerde kullanımı ile ilgili çalışmalar olsa da alt gömülü üçüncü molar cerrahisi sonrası oluşan defektin onarımındaki etkinliği üzerine yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı MPM ve β -TKF'in alt üçüncü molar diş cerrahisi sonrası ikinci moların distalinde oluşan periodontal hasarın tedavisinde etkinliğini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gömülü Üçüncü Molar Dişler

2.1.1. Gömülü Üçüncü Molar Diş ve Tanımı

Gömülülük Latince "impactus" yani herhangi bir organ veya yapının herhangi bir mekanik durumun engellemesi sonucu normal pozisyonunu sağlayamaması anlamına gelmektedir (Varghese 2010). Sürme yaşı ve beklenen gelişimsel periyot tamamlandığı halde normal oklüzyondaki konumunu alamamış, kemik ve gingival yumuşak doku içerisinde tamamen veya kısmen gömülü kalmış ve anatomik konumuna göre sürmesi beklenmeyen dişler "gömülü diş" olarak tanımlanmaktadır. Sürmemiş diş tanımı ise hem gömülü dişler hem de sürmek üzere olan dişler için kullanılmaktadır (Türker 1997; Janakiraman ve ark. 2010; Hupp 2014a).

Çeşitli beslenme alışkanlıkları, kalıtsal faktörler, ırksal değişiklikler ve dişlerin fonksiyona katılımı gibi çeşitli faktörler dişlerin sürme zamanlarını etkileyebilmektedir (Hattab ve Alhaja 1999; Al-Khateeb ve Bataineh 2006). Ancak tüm bunlara rağmen genel olarak alt üçüncü molar dişler en son süren ve bu nedenle gömülü kalma sıklığı en yüksek olan dişlerdir. Bunları üst üçüncü molar dişler, üst kanin, alt kanin, alt premolar, üst premolar, üst santral ve lateral dişler takip etmektedir (Hupp 2014a).

2.1.2. Üçüncü Molar Dişlerin Gelişimi

Alt üçüncü molar dişler en sık olarak gömülü kalan dişlerdir. Üçüncü molar dişlerin gömülü kalıp kalmayacağı, çekiminin gerekliliği ve çekim zamanı kararı verilirken, hekimlerin üçüncü molar dişlerin gelişimi ve sürme hareketi hakkında bilgi sahibi olması gerekmektedir.

Alt üçüncü molar dişlerinin germlerinin tüberkül tepelerindeki başlangıç mineralizasyonu ve radyografik olarak görüntü vermesi yaklaşık dokuz yaşında gerçekleşmektedir (Liversidge 2008). Tüberküllerin mineralizasyonu ise yaklaşık 2 yıl sonra tamamlanmaktadır. Bu dönemde; diş mandibula ramusun anterior kenarında lokalize olup, okluzal yüzeyi anteriorda konumlanmıştır. Kron oluşumu genellikle 15 yaşında tamamlanmaktadır. Fakat her ne kadar en geç 17 yaşında %90 oranında

tamamlandığı gözlenirse de literatürde nadir de olsa 22 yaşa kadar tamamlanmayan üçüncü molar kronları tespit edilmiştir (Jung ve Cho 2014).

Bu süre boyunca, alt çenede vertikal bir büyüme görülmektedir. Bu dönemde mandibular ramusun anterior kısmında rezorpsiyon ile beraber, alt üçüncü molar dişin ikinci molar dişe göre göreceli pozisyonu değişip alt üçüncü molar diş komşu dişin yaklaşık olarak kökleri hizasında bir pozisyona gelmektedir. Aynı zamanda; kron yüzeyinin açılanması daha horizontal pozisyona gelmektedir. Kök gelişimi 18 yaşında açık apeksli olarak tamamlanmakta ve 24 yaş itibariyle de sürebilecek durumdaki alt üçüncü molar dişlerinin %95'inin tamamen sürmesi beklenmektedir (Erkan 2013).

2.1.3. Dişlerin Gömülü Kalma Nedenleri

a) Gömülü kalma teorileri

Günümüzde dişlerin gömülü kalma patogenezi hakkında geçerli üç teori vardır ve Waite (1978) bu teorileri şu şekilde açıklamıştır.

Ortodontik Teori: Çenelerin normal büyümesi, gelişmesi ve dişlerin sürme hareketi öne doğru olduğundan bu gelişmeyi engelleyen herhangi bir durumdan dolayı (ağız solunumu, erken diş kaybı vs) dişler gömülü kalabilmektedirler (Türker 1997).

Filogenetik Teori: Uygarlığın ve medeniyetin ilerlemesi ile birlikte insanların beslenme şekilleri ve alışkanlıkları değişmiştir. Eski insanların beslenme alışkanlıklarında yer alan sert ve çiğnemesi daha zor olan yiyeceklerin artık tüketilmemesi, çenelerin büyüme, gelişim ve çiğneme kuvvetindeki değişime sebep olmuştur. Çenelerin büyümesi ve gelişmesinde dişlerin erüpsiyonunda yeterli baskı kuvveti oluşmamaktadır. İnsanların gıdaları parçalamak için sarf edecekleri güç miktarı azalmış ve bunun sonucu olarak çene kemiklerinde küçülme meydana gelmiştir. Oluşan yer darlığına bağlı olarak arkın en son süren dişi olan üçüncü molar dişlerin sürmesi için gerekli yerde kayıp meydana gelmiş ve gömülü kalma durumları ortaya çıkmıştır.

Nodine, insanların eskisi gibi sert gıdalarla beslenmediklerinden çiğneme kuvvetlerinin ve çenelerinin gelişimini stimüle eden etkenlerin azaldığını ve buna

bağlı olarak da çenelerin özellikle alveolar kısımlarının gelişiminin ve dişlerin erüpsiyonunun normal olmadığını belirtmektedir (Nodine 1947).

Bu teoriye göre gömülü kalan dişler, evrim sonucu zamanla yok olacaklardır. Bu teori eski Mısırlılar, Meksikalılar, Güney Amerika yerlileri, Bedeviler ve Eskimolar üzerinde yapılan araştırmalarda doğrulanmıştır. Yine Anadolu Kalkolitik ve Bakır Çağında yaşamış iskeletlerde yapılan araştırmalarda yaşları 16-20 civarında olan şahıslarda %80'in üzerinde üçüncü molar dişlerinin mevcut olduğu gözlenmiştir (Türker 1997)

Mendelian Teori: Bu teoride kalıtım söz konusudur. Ebeveynlerden geçen kalıtsal farklılıklar sonucunda diş ve kemik boyutlarının birbiriyle uyuşmaması nedeniyle dental ark yetersizliği ortaya çıkar ve dişlerin çene kemiğinde sürece yer bulamamasına neden olur. İnsanlar, ebeveynlerinin birinden küçük çene yapısı ve diğerinden büyük diş özelliği alırsa dişler çenede yer bulamayıp gömülü kalabilecektir. Ayrıca deneysel olarak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teori açık ve net şekilde doğrulanmıştır (Türker 1997).

Gömülü dişlerin etiyojisi multifaktöriyeldir. Literatürde, diş gömülülüğü ile ilişkili en sık rapor edilen etiyojistik faktörler üç farklı gruba ayrılabilir: sistemik, lokal ve gelişimsel (Power ve Short 1993; Chu ve ark. 2003; Kaczor-Urbanowicz ve ark. 2016).

b) Gömülülüğün lokal nedenleri

1. Süt dişlerinin ağızda uzun süre kalması ya da erken kaybı sonucu oluşan yer darlığı,
2. Çocuklukta geçirilen ateşli hastalıklar sonucu kemikte meydana gelen değişiklikler,
3. Süpernümerer diş varlığı,
4. Malpoze diş germeleri,
5. Komşu dişin yapı ve dizi bozukluğu nedeniyle yaptığı baskı,
6. Ark uzunluğunun yetersiz oluşu,
7. Sürmeyi engelleyen odontojenik tümörler, kistler, iltihabi süreçler gibi patolojik etkenler,
8. Dişin çevresindeki kemik dokunun yoğun olması,

9. Uzun süreli kronik iltihaplanma nedeniyle dişin üzerini örten mukozanın kalınlaşması,
10. Travmatik etkenler nedeniyle diş germlerinin zarar görmesi,
11. Kron veya kök malformasyonu.

c) Gömülülüğün sistemik nedenleri

Prenatal (doğum öncesi) faktörler

1. Kalıtım,
2. Farklı ırktan birleşen kişilerin çocukları (melezlik),
3. Hamilelik döneminde annenin hatalı beslenmesi,
4. Hamilelik döneminde annenin geçirdiği spesifik enfeksiyonlar (sifiliz, tüberküloz gibi).

Postnatal (doğum sonrası) faktörler

1. Raşitizm,
2. Endokrin bozukluklar (Hipotiroidizm, Hipopituitarizm),
3. Anemi,
4. Konjenital sifiliz, tüberküloz,
5. Beslenme bozuklukluğu,
6. Travma,
7. Ateşli hastalıklar,
8. Çene ve çevre doku hastalıkları,
9. Işın tedavisi.

d) Gelişimsel bozukluklar

1. Damak yarığı,
2. Akondroplazi (uzun kemiklerde kıkırdağın kemikleşmemesi ile oluşan cücelik),
3. Progeria (çocukluk çağında yaşlılık belirtileri),
4. Oksisefali (koni veya kule biçimli kafa kubbesi),
5. Kleidokraniyal disostoz.

Genellikle lokal faktörlere bağı olarak dişlerde gömülü kalma problemleri oluşmaktadır. Lokal faktörlerden kaynaklanan gömülülük bir veya birkaç diş ile sınırlı kalırken, sistemik faktörlerden kaynaklanan gömülülük çok daha fazla diş etkilemektedir (Miloró 2004).

2.1.4. Gömülülük Sıralaması

Gömülü kalma sıklığına göre sıralama şu şekildedir (Chu ve ark. 2003; Kaczor-Urbanowicz ve ark. 2016):

1. Alt üçüncü molar,
2. Üst üçüncü molar,
3. Üst kanin,
4. Alt kanin,
5. Alt premolar,
6. Üst premolar,
7. Üst kesici,
8. Üst yan kesici şeklindedir.

Üçüncü molar dişlerde gömülü kalma prevalansı %16.7 ile %68.6 arasında değişmektedir (Hashemipour ve ark. 2013; Kaczor-Urbanowicz ve ark. 2016). Birçok çalışma gömülük ile cinsiyet arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Kaya ve ark. 2010). Fakat bazı çalışmalar gömülü kalma sıklığının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğunu belirtmektedir (Hugoson ve Kugelberg 1988).

2.1.5. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Sınıflandırılması

Gömülü dişlerin sınıflaması hem mevcut durumun tespiti ve standart bir şekilde tarifi hem de tedavi edilecekse uygulanacak tedavi prosedürünün belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca gömülü dişlerin sınıflandırılması ile klinisyenler arasında daha net bir iletişim de sağlanmış olur.

a) Açılanma

Tedavi planlaması yapılırken en sık kullanılan sınıflandırma sistemidir. Gömülü üçüncü moların uzun aksının komşu ikinci moların uzun aksına göre açılanmasının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu sınıflama gömülü üçüncü molar cerrahisinin

zorluk derecesinin başlangıç değerlendirilmesini sağlasa da, gömülü diş çekiminin zorluğu hakkında tam bir belirleme yapmak için tek başına yeterli bir parametre değildir (Hupp 2014a). Bu sınıflandırma sistemine göre:

Mezioanguler: Gömülü üçüncü molar dişin kronu ikinci molar dişe mezial ve anterior yönde açılanmıştır. İki dişin aksı arasındaki açı 11° - 79° arasında ise mezioanguler olarak kabul edilir (Hashemipour ve ark. 2013).

Özellikle yarı gömülü durumlarda çekimi en kolay olan ve alt üçüncü molarlarda en sık görülen açılanmadır. Tüm gömülü dişlerin yaklaşık olarak %43'ü bu sınıflamaya dahildir.

Distoanguler: Gömülü üçüncü molar dişin uzun aksı ikinci molar dişin aksına göre daha distal ve posterior yönde eğimlenmiştir. Gömülü diş çekimi sırasında dişin soketten çıkış açısı mandibular ramusa doğru yönlendiği için çekimi en zor olan açılanma tipidir ve daha dikkatli bir cerrahi işlem gerektirmektedir. Distoanguler gömüklük nadir meydana gelir ve tüm gömülü üçüncü molarların sadece %6 kadarını içerir.

Vertikal: Gömülü üçüncü molar dişin uzun aksı ikinci molar dişin uzun aksına paralel veya paralele yakındır. İki dişin aksı arasındaki açı 10 dereceye kadar vertikal olarak kabul edilir (Hashemipour ve ark. 2013).

Horizontal: Gömülü üçüncü molar dişin uzun aksının ikinci molar dişin uzun aksına dik veya dike yakın olarak konumlandığı gömüklük tipidir. İki dişin aksı arasındaki açı 80° - 100° arasında ise horizontal olarak kabul edilir (Hashemipour ve ark. 2013). Horizontal gömülü dişler mezioanguler dişlerle karşılaştırıldığında genellikle çekimleri daha zordur. Daha az sıklıkta, tüm alt gömüklüklerin yaklaşık olarak %3'ünde görülür (Hupp 2014a).

Winter tarafından 1926'da yapılan bu sınıflamadaki gömülü diş pozisyonlarına Archer (1975) tarafından bukkoanguler, linguoanguler ve invert pozisyonlar dahil edilmiştir (Hupp 2014b; Santosh 2015).

Bukkoanguler: Gömülü üçüncü molar dişin uzun aksı ikinci molar dişin uzun aksına göre bukkal yönde eğim gösterir.

Linguoanguler: Gömülü üçüncü molar dişin uzun aksı ikinci molar dişe göre lingual yönde eğim gösterir.

Inverte: Bu gömüklük tipinde gömülü üçüncü molar dişin kronu ikinci molar dişin kökleri ile kökleri ise ikinci molar dişin kronu ile aynı hizaya gelecek şekilde konumlanmıştır.

b) Gömülü Maksiller Üçüncü Molar Dişlerin Sınıflandırılması

Üst çenede en sık gömülü kalan dişler üçüncü molar dişlerdir. Archer tarafından oluşturulmuş sınıflama şöyledir (Archer 1975):

Sınıf A: Gömülü üst üçüncü molar dişin kronu üst ikinci molar dişin kesici yüzünden geçen oklüzal düzlemin seviyesinde veya biraz altındadır.

Sınıf B: Gömülü üst üçüncü molar dişin kronu, ikinci molar dişin servikal çizgisinin hizasındadır.

Sınıf C: Gömülü üst üçüncü molar dişin kronu, ikinci molar dişin servikal çizgisinin altındadır.

Her üç sınıfta da dişler açı ve pozisyonlarına göre 5 pozisyona ayrılır (Hupp 2014a):

- 1- Vertikal pozisyon (%63)
- 2-Mezioanguler pozisyon (%12)
- 3-Distoanguler pozisyon (%25)
- 4-Horizontal, transvers, inverte pozisyon (%1'den az)
- 5-Ektopik yerleşim

Üst gömülü üçüncü molar dişlerin tanımı yapılırken maksiller sinüs ile ilişkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Üst üçüncü molar dişler, maksiller sinüs ile ilişkisi olmayanlar, ilişkisi olanlar ve sinüs içinde olanlar olarak tanımlanabilirler (Türker 1997).

c) Gömülü Alt nc Molar Dişlerin Sınıflaması

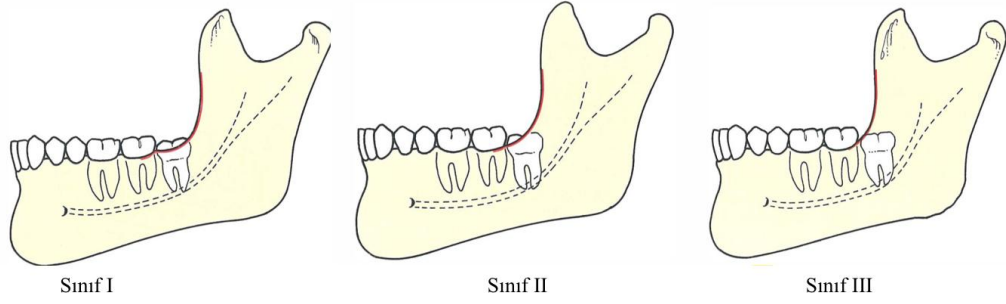
Pell ve Gregory 1942 yılında, alt çene ramusu ile ikinci molar diş arasındaki mesafenin üçüncü molar dişin meziodistal boyutu arasındaki ilişkiye göre yeni bir sınıflandırma yapmışlardır (Pell ve Gregory 1942; Lima ve ark. 2012). Buna göre alt çenede ikinci büyük azı dişinin distal kenarı ile ramus mandibulanın arasındaki retromolar bölgedeki mesafe, "M3 mesafesi" olarak isimlendirilmiştir. Radyolojik olarak M3 mesafesi şu şekilde belirlenmektedir: Profilden alınan sefalometrik radyografi üzerinde orta kesici dişin kesici kenarından ikinci büyük azı dişinin oklüzal yüzünün orta noktasını birleştiren çizginin yükselen ramusu kestiği nokta ile alt ikinci büyük azı dişinin distalinden bu oklüzal çizgiye çizilen dikme arasında kalan mesafedir.

Gömülü alt üçüncü molar dişi sınıflandırmaları M3 mesafesinin yeterli olup olmamasına göre değerlendirilir. Buna göre:

Sınıf I: M3 mesafesi, üçüncü molar dişin meziodistal uzunluğundan daha büyüktür. nc molar dişin sürebilmesi için ikinci molar ve alt çene ramusu arasında yeterli yer vardır.

Sınıf II: M3 mesafesi, üçüncü molar dişin meziodistal uzunluğuna eşit veya çok az farklıdır. İkinci molar dişin distal kenarı ile alt çene ramusu arasındaki mesafe üçüncü molar dişin meziodistal boyutuna eşit veya daha küçüktür.

Sınıf III: M3 mesafesi, üçüncü molar dişin meziodistal uzunluğundan oldukça azdır. Yükselen ramus ikinci molar dişin hemen distalinden başlar ve M3 mesafesi tamamen kaybolmuştur. İkinci moların arka kenarı ile alt çene ramusu arasında üçüncü molar dişin sürebilmesi için hiç yer yoktur (şekil 2.1).



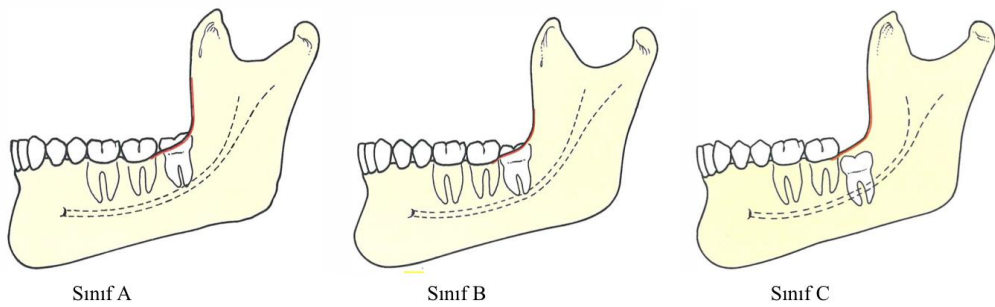
Şekil 2. 1. Pell ve Gregory sınıflamasına göre alt üçüncü molar dişlerin ramus ile ilişkisi

Üçüncü büyük azı dişlerinin, komşu ikinci büyük azı dişlerin kole, kök ve servikal bölgesi ile ilişkisine göre yapılmış olan sınıflandırma Archer (1975) tarafından tanımlanmıştır. Buna göre:

Pozisyon A: Üçüncü molar dişin oklüzal yüzü ikinci molar dişin oklüzal seviyesi ile aynı hizada veya daha yukarıdadır.

Pozisyon B: Üçüncü molar dişin oklüzal yüzü, ikinci molar dişin kole seviyesinden yukarıda fakat oklüzal seviyesinden aşağıdadır.

Pozisyon C: Üçüncü molar dişin oklüzal yüzü ikinci molar dişin kole seviyesinden aşağıdadır (Şekil 2.2).



Şekil 2. 2. Pell ve Gregory sınıflamasına göre alt üçüncü molar dişlerin oklüzal düzlem ile ilişkisi

Winter'in (1926) alt üçüncü molar dişlerinin uzun aksının, ikinci molar dişlerin uzun aksına göre sınıflandırması şöyledir:

1. Mezioanguler
2. Distoanguler
3. Vertikal
4. Horizontal
5. Bukkoanguler
6. Linguoanguler
7. İnverte

2.1.6. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Çekim Endikasyonları

Gömülü üçüncü molar dişler oral ve maksillofasiyal cerrahinin tarihsel gelişim sürecinde çeşitli birçok nedenle çekilmiş veya ağızda bırakılmıştır. 20. yüzyılın başından itibaren gömülü dişlerin çekimi konusunda baskın görüş, gömülülük nedeni ne olursa olsun bu dişlerin çekimi şeklindeydi. Daha sonraki dönemlerde bazı gömülü dişlerin yerinde bırakılması gerektiği düşüncesi hâkim olmaya başladı, çekim endikasyonları açısından karmaşık bir dönem yaşandı. 1970'li yılların sonuna doğru endikasyonlar üzerinde uzlaşma ihtiyacı doğmuştur. 1979 yılında Amerika'da toplanan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) konferansında gömülü üçüncü molar dişlerin çekim endikasyonları üzerinde bir uzlaşma sağlanmıştır. Buna göre; enfeksiyon, restore edilemeyecek çürükler, kist, tümör ve komşu diş veya kemiğe zarar verebilecek gömülü dişler çekim endikasyonuna dahil edilmiştir. Ancak herhangi bir bulgu vermeyen, asemptomatik dişlerin ne olacağı konusunda bir yargıya varılamamıştır. Yine bu konferansta, genç yaşta çekim endikasyonu koymanın morbidite açısından uygun olduğu, yaş ilerledikçe morbidite oranının arttığı belirtilmiştir (NIH 1980). 1999 yılında ise National Clinical Excellence, alt çenede kırık hattında bulunan üçüncü molar dişler ile ortodontik tedavi gören hastaların üçüncü molar dişlerinin çekilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (Rawlins 1999).

Gömülü veya yarı gömülü dişler uzun yıllar boyunca belirti ve semptom vermeden kalabilmekte fakat en nihayetinde akut ağrı ve apseye, kist ve tümörlere, enfeksiyona, diş çürüklerine, periodontal hastalığa ve komşu dişlerin kaybına sebep olabilmektedir (McCoy ve McCoy 2012). Her ne kadar gömülü üçüncü molar dişlerin çekimi için belirlenmiş mevcut genel endikasyonlar olsa da, herhangi bir patoloji ve semptom vermeyen gömülü dişlerin profilaktik olarak çekimi hususunda bir görüş birliği sağlanamamıştır (Oderinu ve ark. 2012). Bazı çalışmalar herhangi

bir patoloji içermeyen dişlerin profilaktik çekiminden ziyade, gözlem ve periyodik takip yapılması gerektiğini savunurken (Knutsson ve ark. 1992; Kostopoulou ve ark. 1998), gömülü üçüncü molarların perikoronar dokularından kist ve neoplazmların gelişebileceğini ve profilaktik çekimin gerekli olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur (Lysell ve Rohlin 1988; Shin ve ark. 2016). Gömülü dişlerin profilaktik çekiminin gerekliliği konusunda gerekçeler; kist ve tümör gelişimi riskini en aza indirme, alt çene kırığı riskini azaltma, ameliyatın zorluğunun yaşla birlikte artması ve üçüncü molarların ağızda belirli bir rolü olmadıkları şeklinde açıklanmıştır (Adeyemo 2006). Bazı araştırmacılara göre ise de “gömülü üçüncü molarların çekimi bireysel bazda değerlendirilerek medikal, cerrahi veya patolojik endikasyonlarla sınırlanmalıdır” şeklinde çekim endikasyonunun konulması gerektiği vurgulanmaktadır (Adeyemo 2006).

Günümüzde ise gömülü üçüncü molar dişlerin koruyucu (profilaktik) ve tedavi edici (terapötik) amaçlarla çekimleri yapılmaktadır.

Hupp (2014a)'a göre; eğer gömülü üçüncü molar dişin çekimi için hastaya ait kontrendikasyon oluşturan bir durum söz konusu olmadığı takdirde tüm gömülü dişler çekilmelidir. Bu dişlerin çekimi hastaların yaşları ilerledikçe zorlaşmaktadır. Bu nedenle; bir patoloji oluşana ve zorluk oluşturan kadar gömülü dişlerin yerinde bırakılması önerilmemelidir. Eğer dişler bir patoloji ya da probleme neden olana kadar çekimi yapılmaz ise, hastada dişi çevreleyen dokularda morbidite, komşu diş ve kemik hasarı veya kaybı, komşu vital dokularda potansiyel yaralanma riskinde artışla karşı karşıya kalınabilmektedir. Ayrıca çekim profilaktik olarak yapılmayıp sonraya ertelendiği takdirde, hastada sistemik hastalıklar gelişebileceği, çevre kemik dokunun daha yoğun olacağı ve gelişen diş köklerinin vital yapılarla (inferior alveoler sinir veya maksiller sinüs) ilişkisi nedeniyle cerrahinin daha komplike ve riskli olabileceği savunulmaktadır.

Stathopoulos'a (2011) göre ise, gömülü üçüncü molar dişi olan her hastanın bireysel bazda dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, üçüncü molarların profilaktik olarak çekilmesi kararı, dişin kalmasının gelecekte oluşturabileceği patoloji ve problemler ve cerrahinin erken veya geç yapılmasındaki risk ve avantajları arasındaki dengenin değerlendirilmesine dayalı olarak verilmelidir.

Literatürde bu konuyla ilgili görüş farklılıkları olmasına rağmen gömülü üçüncü molarların çekimi için kesin olarak kabul gören bazı endikasyonlar vardır (Adeyemo 2006; Marciani 2007).

Gömülü üçüncü molarların çekim endikasyonları:

1. Perikoronitisin önlenmesi ve tedavisi
2. Odontojenik kist ve tümörlerin önlenmesi
3. Periodontitisin önlenmesi ve optimum periodontal sağlığın sağlanması
4. Diş çürüklerinin önlenmesi
5. Komşu dişlerde kök rezorpsiyonu
6. Nedeni bilinmeyen ağrının tedavisi
7. Protezlerin altında gömülü kalmış dişler
8. Ortodontik tedaviye engel teşkil eden durumlar
9. Ortodontik tedavinin kolaylaştırılması
10. Ortognatik cerrahi öncesi hazırlık
11. Bazı sistemik hastalıklarda fokal enfeksiyonun önlenmesi
12. Alt keserlerin çapraşıklığı
13. Çene kırığının önlenmesi

2.1.7. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Çekim Kontrendikasyonları

Gömülü dişler için çekim kararı alınmadan önce; bu durumun potansiyel yarar ve zararları konusunda dikkatlice değerlendirme yapılmalıdır. Herhangi bir patoloji varlığında, bunun tedavisi amacıyla dişin çekimi konusunda tartışma yoktur. Ancak; gömülü üçüncü molar dişlerin çekiminin kontrendike olduğu durumlar da vardır. Genel olarak kontrendikasyonlar üç gruba ayrılabilir: hastanın genel sistemik sağlık durumunun iyi olmaması ve çekime engel olması, hastanın yaşının ileri olması ve cerrahi operasyon sırasında komşu yapılara zarar verilme riskinin yüksek olduğu durumlar (Türker 1997; Fragiskos 2007).

Gömülü dişin çekimine bağlı potansiyel risk ve komplikasyonlar, kar zarar oranı göz önünde bulundurularak zararın faydadan daha fazla olduğu düşünülüyorsa, cerrahi işlem uygulanmamalıdır. Meydana gelebilecek komplikasyona neden olan temel faktörler hastanın fiziksel durumuyla ilişkilidir. Bu faktörlerden bazıları,

hastanın çok yaşlı olması, riskli medikal durum varlığı ve komşu dokularda oluşabilecek muhtemel hasar durumudur (Hupp 2014a).

2.1.8. Gömülü Üçüncü Molar Dişlerin Oluşturduğu Komplikasyonlar

1. Perikoronitis (Ohshima ve ark. 2004; Graziani ve ark. 2005; Blondeau ve Daniel 2007)
2. Komşu dişte kök rezorpsiyonu (Dodson 2004; Richardson ve Dodson 2005; Motamedi 2006)
3. Komşu dişte periodontal hastalık oluşumu (Dodson 2004; Motamedi 2006; Karaca ve ark. 2007)
4. Çene kırığı oluşumu (Halmos ve ark. 2004; Iida ve ark. 2005; Zhu ve ark. 2005)
5. Protez kullanımını engellemesi (Türker 1997; White ve ark. 2006)
6. Ortodontik tedaviyi engellemesi (Checchi ve ark. 1996; Türker 1997)
7. Diş çürüğü oluşumu (McArdle ve Renton 2006; Moss ve ark. 2007)
8. Orijini belli olmayan ağrıların oluşumu (Bohay ve ark. 2004; Moore ve ark. 2005)
9. Odontojenik tümör oluşumu (Güven ve ark. 2000; Adeyemo 2006)
10. Kist oluşumu (Colgan ve ark. 2002; Tsukamoto ve ark. 2002; Edamatsu ve ark. 2005; Kaminishi ve ark. 2006)

2.1.9. Gömülü Üçüncü Molar Diş Çekiminin Oluşturduğu Komplikasyonlar

Tüm cerrahi işlemlerdeki gibi gömülü alt üçüncü molar diş operasyonunu sonrasında da erken veya geç dönemde ortaya çıkabilen, major ve/veya minör komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Minör komplikasyonlar, basit uygulamalar veya herhangi bir uygulamaya gerek kalmadan iyileşen; ağrı, ödem ve trismus, ekimoz, kanama, alveoler osteitis gibi komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar major komplikasyonlara oranla daha sık görülürler ve cerrahi sonrası erken dönemde hastanın yaşam kalitesinde olumsuzluk ortaya çıkartırlar. Major komplikasyonlar ise bazen geri dönüşümü olmayan veya ileri tedavi gerektiren çene kırıkları, kanama, kalıcı sinir hasarları ve enfeksiyonlardır. Bu komplikasyonlar minör komplikasyonlara göre daha nadir görülmektedir (Iizuka ve ark. 1997; Silvestri ve Singh 2003; Blondeau ve Daniel 2007; Grossi ve ark. 2007).

Ağrı

Cerrahi işlem sonrasında oluşan akut ağrının sebebi genellikle doku yaralanmasına bağlı olarak gelişen enflamasyona bağlıdır (Graziani ve ark. 2006) ve operasyon sonrasında görülen ağrı miktarı, dişin zorluk derecesi ile ilişkili bulunmuştur (Yuasa ve Sugiura 2004; Chaparro-Avendaño ve ark. 2005).

Derin ve üzeri tamamen kemikle örtülü gömülü dişlerin çekiminden sonra ağrı ve demin daha fazla olması; operasyon süresinin fazla olmasına bağlı olarak yaranın uzun süre ağık kalmasına ve kemikte uzun süre devam eden manipülasyonlara bağlıdır. Cerrahi sonrası ağrı steroidler ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlarla azaltılabilmektedir (Laureano Filho ve ark. 2005; Marković ve Todorović 2006). İlave olarak lokal soğuk uygulamaları da, serbest sinir uçları ve uzak sinir liflerinde uyarılabilirliği azaltarak ve enzimatik aktiviteyi yavaşlatarak ağrı üzerinde etki göstermektedir (Van der Westhuijzen ve ark. 2005).

Ödem

Postoperatif ödem, operasyona sırasında doku travmasına bağlı olarak gelişen inflamatuvar cevabın sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Postoperatif ödem miktarı girişim ile birlikte başlayıp operasyonu takip eden birinci ve ikinci günde en fazla seviyededir, genellikle üçüncü günden itibaren azalma eğiliminde olup, yedinci günde birçok vakada tamamen çözülmesi beklenir. Dokudaki yaralanma ile başlayan inflamatuvar cevapta ilk önce kısa süreli arteriyel vazokonstksiyon daha sonra da vazodilatasyon meydana gelir ve buna bağlı olarak yara sahasının kanlanması artar. Vasküler geçirgenliğin artmasıyla birlikte protein bakımından zengin sıvı, dokular arasına yayılmakta ve ödem meydana gelmektedir. Özetle ödem, ekstrasvasküler doku aralıklarında plazma sıvısı ve proteinlerin birikmesi ve dokuların şişmesi ile meydana gelir. Postoperatif ödem miktarını ve demin şiddetini azaltmak için çeşitli antiinflatuar ilaçlar kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan ilaçlar arasında non-steroid antiinflatuar ilaçlar bulunmaktadır. Steroidler de güçlü antiinflatuar etkinlikleri ile postoperatif demi azaltmak için kullanılabilmektedir. Gömülü nc molar diş operasyonlarında postoperatif demin azaltılması için lokal soğuk uygulamalarının da etkili olduğu, ayrıca kanamayı azalttığı ve bakteri çoğalmasını kontrol altına aldığı rapor edilmektedir. Ayrıca son dönemlerde düşük seviyeli lazer

uygulamasının da postoperatif ödem üzerine etkili olduğu konusunda çalışmalar mevcuttur. (Alkan ve ark. 2004; Bamgbose ve ark. 2005; Nusair 2007; Aras ve Güngörmüş 2009; Chaudhary ve ark. 2015).

Trismus

Gömülü alt üçüncü molar diş operasyonu sonrası inflamatuvar cevaba bağlı olarak başta medial pterygoid kas ve masseter kası olmak üzere çiğneme kaslarında meydana gelen spazm sonucu, ağız açıklığında azalma ortaya çıkabilmektedir. Hastalara bu durumun geçici olduğu bildirilmeli, egzersiz ve yanı sıra ısıyla beraber masseter kası bölgelerine masaj yapmaları öneri olarak sunulabilmektedir (Akbulut ve ark. 2010).

Gömülü üçüncü molar diş operasyonunu takiben görülen trismus, postoperatif birinci ve ikinci günlerde en fazla seviyededir. Genellikle cerrahi sonrası yedinci günde tamamen gerilemesi beklenmektedir fakat bazı vakalarda 10. güne kadar devam edebildiği bildirilmiştir (Moore ve ark. 2005; Landucci ve ark. 2016).

Alveolar osteitis

Alveolar osteitis, aynı zamanda “dry socket” veya “fibrinolitik alveolit” olarak da adlandırılır ve yüz yılı aşkın bir süredir bilinen bir klinik komplikasyondur (Cardoso ve ark. 2010). Birçok farklı tarifi olmakla beraber alveolar osteitis, diş çekimini takiben bir ile üç gün içerisinde gelişebilen çekim sahasında bozulmuş pıhtı ile birlikte görülen şiddetli ve zonklayıcı ağrının ve ağız kokusunun mevcut olduğu klinik tablodur (Blum 2002).

Etyolojik faktörler olarak ileri yaş, travmatik çekim, agresif küretaj ve irrigasyon, oral mikroorganizmalar, çekim soketinde kalan kök veya kemik kalıntıları, aşırı gargara yapımına bağlı olarak pıhtının soketten ayrılması, oral kontraseptif ve sigara kullanımı, mevcut perikoronit durumu gösterilmektedir (Lone ve ark. 2018).

Tedavisi için ilk olarak sokette yabancı cisim, doku ya da yiyecek artığı varlığı kontrol edilmelidir. Varsa öncelikle soket temizlenmeli ve serum fizyolojik ile irriga edilmelidir. Soketin tekrar irrite olmasını engellemek, ağrıyı azaltmak ve antibakteriyel etki sağlamak için öjenol, iyodoform, butamben içeren patlar, çinko-

oksit patı, %5'lik topikal lidokain jel gibi ajanlarla pansuman yapılmalıdır. Sistemik ilaç olarak non-steroid-antiinflamatuvar ilaçlar verilmeli ve ağız gargarası olarak klorheksidin içeren gargara reçete edilmelidir. Mutlak antibiyotik kullanımını gerektiren ilave bir durum söz konusu değilse antibiyotik reçete edilmesi önerilmemektedir (Awang 1989; Noroozi ve Philbert 2009).

Enfeksiyonlar

Postoperatif enfeksiyon, temel olarak endojen oral floranın çok çeşitli olmasından kaynaklanmaktadır ve enfeksiyona neden olan bakteriler çoğunlukla konakta yaşayan endojen bakterilerdir. Odontojenik enfeksiyonlar en büyük grup olarak streptokoklarla beraber anaerobik mikroorganizmaların baskın olduğu mikstip enfeksiyonlardır. Oral florada bulunan mikroorganizmalar lokal veya sistemik konak savunması bozulduğunda patojenite kazanırlar (Susarla ve ark. 2003).

Aseptik teknik kullanımı, hemostazın iyi sağlanması, operasyon sırasında nazik bir doku manipülasyonu ve çekim alanlarının iyi bir irrigasyonu ile postoperatif enfeksiyon olasılığı azaltılabilir (Susarla ve ark. 2003). Üçüncü molar çekiminden kaynaklı enfeksiyonun genel insidansının %2 ile %12 aralığında olduğu bildirilmiştir (Martin ve ark. 2005). Postoperatif enfeksiyonu önlemek için preoperatif veya postoperatif antibiyotikler reçete edilebilir, ancak bu konuda hala fikir birliği yoktur (Siddiqi ve ark. 2010). Kullanılan antibiyotiklere bakacak olursak amoksisilin, daha önce yapılan klinik çalışmalarda en sık kullanılan penisilin türevlerinden biri olup, bunu amoksisilin+klavulanik asit, klindamisin ve metronidazol izlemektedir (Kaczmarzyk ve ark. 2007; Ren ve Malmstrom 2007; Limeres ve ark. 2009). Postoperatif enfeksiyonun primer tedavisi cerrahi drenajın yapılıp uygun antibiyotiğin verilmesi ile olur (Susarla ve ark. 2003).

Fasyal aralıklarla yakın ilişkisi olan üçüncü molar dişlerinde gelişen enfeksiyonlar, masseterik, submandibular, pterigomandibular, sublingual, temporal, bukkal ve faringeal boşluklar gibi bölgelere yayılabilir. Bu derin dokulara yayılmış enfeksiyonların tedavisi enfeksiyonun ciddiyetine bağlıdır. Tedavi, hava yolunun uygun şekilde değerlendirilmesini ve açıklığının sağlanması, yeterli görüntüleme, drenaj ve uygun antibiyotik kullanımını içermelidir (Susarla ve ark. 2003).

Kanama

Kanama operasyon sırasında ve sonrasında olmak üzere iki şekildedir. Operasyondan sonra bir miktar kanama olması normaldir fakat bunun normal sınırların dışında olması ve beklenenden daha fazla sürmesi bir komplikasyon olarak nitelendirilmektedir.

Üçüncü molar cerrahisine bağlı olarak oluşan aşırı kanama ve hemorajinin %0.2 ile %5.8 aralığında olduğu bildirilmiştir (Bouloux ve ark. 2007). Postoperatif aşırı kanamadan genellikle hastadaki koagülasyon bozuklukları, antikoagülan ve antiplatelet ilaçların (ASA, Coumadin, Plavix) kullanımı sorumludur. Ayrıca lokal predispozan faktör olarak dişin gömülük seviyesi ve nörovasküler banda yakınlığı kanama için önemlidir (Susarla ve ark. 2003).

Komşu dişlere hasar verilmesi

Üçüncü azı dişlerini çıkarmak için gereken kuvvet nedeniyle, prosedür sırasında bitişik dişlere zarar vermek mümkündür. Komşu ikinci molar dişin hasar görme sıklığı %0.3 - %0.4'tür ve genelde gömülü üçüncü molar dişi aşırı eleve edilirken meydana gelmektedir. Cerrahi elevatörlerin doğru kullanımı bu komplikasyonu önlemektedir (Susarla ve ark. 2003).

Eğer bitişik bir diş yanlışlıkla lükse ya da avülse olursa, yapılacak olan işlem dişin yeniden konumlandırılması ve gerektiğinde fiksasyonunun yapılmasıdır. Fiksasyon genellikle, okluzal yüzeye lateral olarak yerleştirilen ek sütürler kullanılarak elde edilebilir, böylece diş yerinde tutulur. Diş telleri, ark barlar ve kompozit splintler de dahil olmak üzere diğer sabitleme araçlarının kullanılmasının da etkili olduğu bildirilmiştir (Susarla ve ark. 2003; Hupp 2014c).

Periodontal defekt

Üçüncü molar cerrahisinden sonra periodontal defektler genellikle hastanın yaşına ve ameliyat öncesi periodontal sağlığa bağlı olarak ameliyat öncesinde tahmin edilebilir. Asemptomatik üçüncü molar dişlerinin çekimi konusunda tartışmalar olmasına rağmen, genellikle iyi periodontal sağlığa sahip ileri yaştaki hastalarda, derin gömülü üçüncü molar dişlerinin profilaktik olarak çekilmesinin kontrendike olduğu kabul edilmektedir (Knutsson ve ark. 1992).

Üçüncü molar dişlerinin çekiminin ikinci molar dişlerin periodontal sağlığını özellikle kemik yüksekliği ve cep derinliği açısından etkileyebileceği endişesi mevcuttur (Motamedi 2000). Çoğu durumda, ikinci moların distal tarafında, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası kemik yüksekliği arasında önemsiz bir fark çıkmaktadır. Fakat gömülü dişin pozisyonu bu açıdan çok önemlidir. Üçüncü molar diş ikinci moların distal kısmında kemik kaybı oluşmadan önce çekilirse, kemik iyileşmesinin daha öngörülebilir olduğu kabul edilmektedir. Genel olarak, üçüncü molar cerrahiden sonra periodontal defektler büyük olasılıkla, daha ileri yaşlı hastalarda (> 35 yaş), özellikle ikinci molar distal kısımda mevcut kemik kaybı varsa ve sıklıkla parsiyel olarak sürmüş üçüncü molar varlığında ortaya çıkar. Bu hastalar için, patolojik endikasyonlardan dolayı çekim gerektirmedikçe gömülü dişin çekimi önerilmez (Stephens ve ark. 1989; Susarla ve ark. 2003)

Alt Çene Kırığı

Gömülü alt üçüncü molar diş çekimi sırasında alt çenede kırık oluşumu her ne kadar çok nadir oluşan bir komplikasyon olsa da (%0.0049) özellikle sinir hasarı ile ilişkili olduğu durumlarda ciddi bir komplikasyon haline gelmektedir (Libersa ve ark. 2002).

Dikkatsizlik ve aşırı kuvvet uygulanması ve hatta derin gömülü dişlerin çekiminde daha hafif kuvvetlere bağlı olarak operasyon sırasında veya postoperatif dönemde kırık oluşabilir. Ayrıca hastanın bazı sistemik veya lokal rahatsızlıkları kemiğin zayıflamasına ve alt çene kırıklarına sebep olabilmektedir. Görülme olasılığı yaşlı hastalarda kemik yoğunluğundaki artış ve kemik esnekliğinin azalmasından dolayı genç hastalara göre daha fazladır. Operasyon sonrası meydana gelen alt çene kırıkları genellikle 13 ve 21 gün aralığında meydana gelmektedir ve bunun en önemli sebebi çiğneme kuvvetleri ve osteoklastik aktivitedir. Fizyolojik atrofi, osteoporoz, kist, tümör veya enflamasyon gibi sistemik veya lokal rahatsızlıklara bağlı olarak kemik yoğunluğunun azaldığı durumlarda da operasyon sırasında uygulanan aşırı güç sonucu çene kırıkları oluşabilmektedir (Iizuka ve ark. 1997; Libersa ve ark. 2002; Wagner ve ark. 2005).

Tedavi redüksiyon ve intermaksiller fiksasyon veya rijit internal fiksasyonu içeren standart yaklaşımı içermelidir.

Üçüncü büyük azı diş çekimini takiben sinir hasarı

Üçüncü molar cerrahisinden kaynaklanan en ciddi postoperatif komplikasyonlar arasında trigeminal sinir hasarı, özellikle de inferior alveoler veya lingual sinir tutulumu yer alır. Bu sinirler direkt veya indirekt kuvvetlerin bir sonucu olarak zarar görebilir. Doğrudan yaralanmalar: anestezi enjeksiyonları, ezilme yaralanmaları, çekim işlemi veya yumuşak doku manipülasyonu sırasında oluşan yaralanmalar ve alet kullanımından kaynaklanan hasarları içerir. İndirekt yaralanmalar: kök enfeksiyonları, hematom baskısı ve postoperatif ödem gibi fizyolojik fenomenlerin sonucu olabilir (Susarla ve ark. 2003).

Üçüncü molar çekimiyle ilişkili inferior alveoler sinir hasarı riski %0.5 ile %5 arasında değişmektedir (Valmaseda-Castellón ve ark. 2001). Çoğu vakada, yaralanmış sinir kendiliğinden iyileşir. Kalıcı inferior alveolar sinir hasarı bildirilen oran %1'den oldukça azdır (Rood ve Shehab 1990; Sarikov ve Juodzbalys 2014).

Alt üçüncü molar kökü ile ve inferior alveolar sinirin yakınlığı, panoramik ve direkt radyografilerde anlamak kesin olmasa da riski artıran bazı belirteçler vardır: Daralmış veya deviye inferior alveolar kanal görüntüsü, inferior alveolar kanalın kortikal sınırında kayıp ve kökler üzerinde artmış radyolüsen si gibi görüntülerin saptanması, alt üçüncü molar dişlerin köklerinin inferior alveolar sınıra yakınlığı hakkında fikir verebilir (Susarla ve ark. 2003).

Lingual sinir yaralanmasının insidansı inferior alveoler sinir hasarından önemli ölçüde daha düşüktür ve %0.02 ile %0.06 arasında değişmektedir. Yaralanma durumunda anatomik yapısından dolayı spontan iyileşme daha az görülmektedir (Susarla ve ark. 2003).

Sinir hasarını kategorize etmek için tanımlayıcı bir terminoloji vardır. Yaygın olarak kabul edilen bu sınıflandırma nöral travmayı üç kategoriye ayırır: nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis (Seddon 1943). Miyelin kılıfı hasarına bağlı olarak gelişen iletim sinyallerinin inhibisyonu nöropraksi olarak tanımlanır. Sinir gövdesinde hasar olmaksızın aksonal sistemin yaralanması aksonotmezis olarak bilinir. Nörotmezis ise sinirin ya tümüyle kopması ya da aksonal rejenerasyonu olanaksız kılacak denli bir skar dokusu oluşumu olarak tanımlanır.

Gömülü Üçüncü Molar Dişin Komşu Lojlara Kaçması

Alt üçüncü molar dişleri iatrojenik olarak sublingual, submandibular, pterigomandibular ve lateral faringeal boşluklara kaçabilir (Yeh 2002). İnce lingual kortikal kemik veya lingual kortikal kemikte dehisens varlığı gibi anatomik faktörler, dişin distolingual angulasyonu veya elevasyon sırasında aşırı ve kontrolsüz kuvvet uygulanması gibi etkenler bu komplikasyona sebep olabilir (Bouloux ve ark. 2007)

2.2. Kemik yapısı ve greftler

2.2.1. Kemik Yapısı

Kemiklerin koruyucu, mekanik ve metabolik olmak üzere üç önemli görevi bulunmaktadır. Kemiklerin esas görevi, yumuşak dokuları desteklemek ve korumaktır. Bunun yanı sıra, kemikler sistemik mineral dengesini sağlamak için depolama yeri olarak işlev görürler. Strese karşı dayanım kuvveti kıkırdak dokuya oranla daha azdır (Caverzasio ve ark. 1998). Uygun bir kemik replasmanı sağlamak ve greftlemek için kemiğin kendi doğasını anlamak gerekir.

Kemiğin dış kısmında lokalize, daha kalsifiye tabaka kompakt kemik olarak adlandırılır ve bu tabakanın koruyucu ve mekanik rolü bulunmaktadır. Kemiğin iç kısmında bulunan ve daha çok metabolik fonksiyonların yoğun olduğu tabaka ise trabeküler tabaka olarak adlandırılmaktadır.

Trabeküler tabakada beslenme, kemiğin hücre dışı sıvısından trabeküllere sızması ile sağlanırken kompakt kemikte besin maddelerinin iletimi havers kanalları içindeki kapiller damarlar ile sağlanmaktadır. Havers kanalları, kemikte enine doğru uzanan volkmann kanalları ile kemiğin dış yüzeyine ve periosteuma kadar uzanmaktadır. Kemik dokusu çok iyi damarlanmıştır (Bancroft ve Stevens 2013).

Periosteum

Kemik ile direkt temas eden, kemiğe komşu dış tabakaya periosteum denilmektedir. Kollajen lifler ve fibroblastlar bakımından zengindir ve yine kollajen lifler ile kemik yüzeyine bağlanmaktadır. Periostun iç kısmında mitotik aktivitesi olan ve osteoblastlara farklılaşma özelliği gösteren osteoprogenitör hücreler bulunmaktadır (Junqueira ve ark. 1998).

Endosteum

Endosteum kemiğin tüm yüzünü saran, iç kısmında yer alan periosta göre daha ince bir tabakadır. Kan damarları bakımından zengindir ve bağ doku lifleri ile yassı hücrelerden meydana gelmektedir (Kierszenbaum 2006).

2.2.2. Kemik Dokusu

Kemik dokusu kemik hücreleri ve bunların arasını dolduran ara madde ile doludur ve kemik dokuyu dolduran kemik matriksi organik ve inorganik bileşenlerden oluşur. Kemik matriksinin kuru ağırlığının yaklaşık %50'si inorganik bileşenlerden oluşmaktadır. İnorganik yapı içerisinde bulunan kalsiyum ve fosfat kristalleri kemikte hidroksiapatit kristallerini oluştururlar. Kemik kristalleri genel formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ olup bu kristaller 20-40 nm uzunluğa ve 3-6 nm genişliğe sahiptir (Junqueira ve ark. 1998).

İnorganik bileşenler olarak kalsiyum ve fosfat iyonlarının dışında sodyum, bikarbonat, potasyum, hidroksil, magnezyum, klor, sitrat ve flor kemik matriksi içinde yer almaktadır. Hidroksiapatit kristallerinin yüzeyinde hidrasyon tabakası bulunmaktadır ve bu tabaka kristaller ve vücut sıvıları arasında iyon değişimini sağlamaktadır.

Glikozaminoglikanlar ve glikoproteinler kemik matriksinin organik komponentinin büyük kısmını oluştururken, inorganik komponentin büyük bir kısmı ise tip 1 kollajen tarafından oluşmaktadır. Keratan sülfat, kondroitin sülfat, hyaluronik asitten zengin proteoglikan ve kolajen olmayan proteinler kemik dokusunu oluşturan diğer organik bileşenlerdir (Arıncı ve Elhan 2014; Chung ve ark. 2014).

2.2.3. Kemik Dokusunun Hücresel Elemanları

Kemik dokusu, osteoblast ve osteositleri içeren osteoprogenitör hücreler, monosit ve makrofajları içeren osteoklast kökenli hücrelerden meydana gelmektedir.

Osteoprogenitör Hücreler

Çoğalma ve farklılaşma kapasitesine sahip mezenkim kökenli hücrelerdir ve endosteumda, periyosteumun iç katında ve havers kanalları gibi bölgelerde bulunurlar. Kemik normal büyümesi sırasında aktif olan bu hücreler erişkinlerde inaktif durumdadır. Osteoprogenitör hücreler kemiği kaplayan hücreler olarak doğumdan sonraki yaşam boyunca kalır. Ancak kemik yaralanması gibi durumlarda, kırık tamirinde ve hücre büyümesinde aktive olarak çoğalırlar ve bu hücrelerin bir bölümü kemiği oluşturan osteoblastlara dönüşür. Kemik yapımı durduğunda da osteoblastlar, osteoprogenitör hücrelere geri dönüşebilirler. Osteoprogenitör hücreler büyüme ve transkripsiyon faktörlerini içeren düzenleyici bir mekanizma ile osteoblastlara dönüşür. Osteoblastlar ürettikleri mineralleşmiş matriks içinde kalarak osteositlere dönüşmektedirler (Junqueira ve ark. 1998; Kierszenbaum 2006; Pandit ve ark. 2011).

Osteoblastlar ve Osteositler

Osteoblastlar, kemik matriksi oluşumundan sorumlu olan tamamen diferansiye olmuş mononükleer hücrelerdir. İnaktif olduklarında düzleşir ve kemik sınır hücreleri olarak adlandırılırlar (Kierszenbaum 2006; Pérez-Amodio ve Engel 2014).

Lokal mezenkimal kök hücreleri olarak kabul edilen osteoblastlar uyarılarla preosteoblastlara ve olgun osteoblastlara dönüşmektedir. Osteoblastlar kemik matriksi etrafında henüz kalsifiye olmamış osteoid doku içerisinde bulunmaktadır. Matriks sentezi ve kalsifikasyonu arasında geçen süre ortalama 10 gündür. Stoplazmik uzantılara sahip osteoblastlar diğer osteoblast ve osteositlerle bağlantı kurar ve sitoplazmik uzantılar arasındaki geçit bölgesi ile tek bir hücre gibi hareket etmektedir. Osteoblast plazma membranında bulunan alkalın fosfataz kemik matriks yapımında en üst seviyeye ulaşmaktadır. Osteoblastların ortalama yaşam süreleri 8 haftaya ulaşabilmektedir.

Osteositler kendi sentezledikleri matriks içinde hapsolmuş osteoblast olarak tanımlanmaktadır ve olgun kemikte sayıca en çok bulunan hücrelerdir. Her bir osteosit laküna adı verilen boşluklarda yer almaktadır (Cowin 2001).

Osteositler mikrofilaman yapıda uzantılara sahiptirler ve kemik matriksi kalsifiye olduktan sonra bu mikrofilamanlar arasında kanallı ağ yapısı oluşmaktadır. Osteositler kemikte meydana gelecek kimyasal ve fiziksel uyarılara hızlı yanıt vermektedir. Osteositlerin ölümünün kemik rezorpsiyonunu başlattığı bildirilmektedir. Osteositler vaskülarizasyonları devam ettiği sürece canlı kalabilirler (Boden 1999; Kalfas 2001).

Osteoklastlar

Osteoklastlar, kemik remodelinginden sorumlu çok çekirdekli hücrelerdir (Jee 2001). Kemik iliğinden türetilmiş hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanırlar. Osteoklastların çapı 20-100 µm aralığındadır ve yedi haftaya kadar bir ömürleri vardır. Normal iskelet olgunlaşması için mineralize dokuların rezorpsiyonu zorunludur. Kemik ile temas halinde olan hücre alanı 'şeffaf zon' ile çevrili dalgalı bir kenara sahiptir. Hücre, bu şeffaf zonda kemiğe yapışır ve kemik absorpsiyonu için gerekli olan mikro çevre oluşumuna imkân sağlar. Osteoklastlar aktif olduklarında doğrudan kemik yüzeyine yerleşir (Marks ve Odgren 2002) ve genellikle Howship lakünaları olarak bilinen boşluklarda bulunur. Kemiği rezorbe etmek için asitleri ve kemik mineralini çözen H⁺ iyonları içeren hidrolazları salgırlar. Osteoklastlar rezorpsiyon belirli bir bölgede durduktan sonra bitişik kemik iliğine göç ederek apoptozise girerler (Khurana ve Safadi 2009).

2.2.4. Kemik Gelişimi

Kemik oluşumu intramembranöz kemikleşme ve endokondral kemikleşme olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir (Kierszenbaum 2006).

İntramembranöz Kemikleşme

İntramembranöz kemikleşmede kemik dokusu doğrudan primitif bağ dokusu ya da mezenkim hücrelerden oluşur. Kafa kemikleri ve pelvik kemikleri içeren yassı kemikler bu gelişimsel yol ile oluşmaktadır. Kemik hücre progenitörleri gelişim sırasında kıkırdak şablonu olmadan doğrudan kemik hücrelerine diferansiye olurlar.

Endokondral Kemikleşme

Endokondral kemikleşmede ise mevcut hyalin kıkırdağın yerini kemik dokusu almaktadır. Endokondral kemikleşme uzun kemiklerin ve omurganın geliştiği süreçtir. Şablon olarak başlangıç kıkırdak doku oluşumunu içerir.

2.2.5. Kemik İyileşmesi

Kemik iyileşmesi hücreler, büyüme faktörleri ve hücre dışı matriksten oluşan karmaşık bir etkileşimin yer aldığı çok faktörlü bir süreçtir ve 4 evrede incelenebilir. Onarım sürecinde oluşan her yeni doku bir önceki dokudan gelişir ve tüm iyileşme bu örtüşen aşamaların birleşmesiyle gerçekleşir (Kalfas 2001).

Evre 1: İnflamasyon

Bir kemik hasarı tipik olarak lokal yumuşak doku bütünlüğünün bozulmasıyla ilişkilidir, bu da alanda kanamaya ve hematoma gelişimine neden olur. Yara iyileşmesinin ilk aşaması spesifik değildir ve inflamatuvar medyatörlerin regülasyonu ile karakterizedir. Enfeksiyona karşı mücadele için doku hasarının bulunduğu bölgede trombositler, makrofajlar ve inflamatuvar hücreler toplanır. Sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır, fibrinöz trombus içinde pıhtı gelişir. Zamanla endotel hücreleri pıhtı içine yeni kılcal damarlar üretir ve granülasyon dokusu formasyonu oluşur. Makrofajlar, dev hücreler ve diğer fagositik hücreler bozulan hücreleri ve diğer debrisleri temizler. Bu hücresel yanıt, bir dizi sitokin ve büyüme faktörünün salgılanması ile düzenlenir. Bir inflamasyon varlığında hücreler ve moleküllerin yanında biyofiziksel özellikleri ve geometrik karakteristikleri olan hücre dışı matriksi de içeren son derece kompleks bir süreç gelişir.

Evre 2: Yumuşak kallus oluşumu

Ossifikasyon kıkırdak şablonla başladığı için yumuşak kallus kırığa yarı sert bir destek sağlar. Kondrositler ve fibroblastlar kartilaj matriksin sentezinden sorumlu hücrelerdir ve kırık fragmanlar arasında geçici tıkaç görevi görür. Mezenkimal progenitörlerden türetilen kondrositler, apoptoza uğramadan önce hipertrofiye olur ve kartilaj matriksi mineralize eder. Büyüme faktörlerinin fibroblast proliferasyonu, kondrosit yönlendirilmesi ve var olan damarlardan kollateral dalların ve daha büyük damarların vasküler morfogenezisinin düzenlenmesi gibi önemli görevleri vardır.

Evre 3: Sert kallus oluşumu

Bu aşamada, osteojenik faktörlerin varlığında osteoprojenitörlerden farklılaşan osteoblastlar hücre seviyesi olarak baskındır. Projenitör hücreler periost, kemik iliği, damar sistemi ve çevre lokal dokular gibi birçok kaynaktan köken alır. Bu evrede osteoblastlar, yumuşak kallusun stabil bölgelerinden başlayarak mineralize edilmiş kemik matriksi üretir. Yeni sert kallus köprüsü kurmak için sağlam olmayan yumuşak kallus revaskülarizasyon eşliğinde yavaş yavaş kaldırılır. Vasküler sistem, lokal bölgedeki osteoblastlara dönüşen projenitör hücrelerin oksijen ihtiyacının karşılanmasını sağladığı için sert kallus oluşumunda kilit noktadır.

Evre 4: Kemik remodelingi

Bu son evre, sert kallusun yerini aldığı ve yeni kortikal veya trabeküler kemiğin oluştuğu bir süreç olan kemik remodelingi ile karakterizedir. İlgili anahtar hücre tipi kemik yüzeyinin ve yeni kemik sekresyonu yapan osteoblastların rezorpsiyonunu sağlayan osteoklastlardır. Özellikle osteoklastlar matriksin demineralize edilmesi ve kollajen gibi organik bileşenlerin indirgenmesi için asit ve proteinazları rezorpsiyon alanına pompalamaktadır. Osteoblastlar osteoklast davranışını etkileyen, kemik oluşum ve rezorpsiyon koordinasyonundan sorumlu sitokinleri salgılar. Bu aşamada vaskülarizasyon devam eder.

2.2.6. Kemik Greftlerinin Biyolojisi

Kemik doku mühendisliğinin esas prensibi istenilen anatomik bölgede kemik iyileşmesi için cevap oluşturabilmeye dayanmaktadır. Yapılan işlemin klinik olarak başarılı sayılabilmesi için, yeni oluşan kemiğin yeniden şekillenme sonucu mevcut çevre kemik dokusu ile yapısal olarak bütünleşmesi ve yine oluşan kemiğin fonksiyon görmek için yeterli mekanik dayanıklılığa sahip olması gerekmektedir (Bauer ve Muschler 2000; Moore ve ark. 2001). Kemik greftlerinin biyolojisini anlamak için bazı kavramların açıklanması gereklidir. Bunlar:

Osteointegrasyon: Uygulanan greftin arada fibröz doku oluşumuna yol açmayacak şekilde alıcı kemik yüzeyine fiziksel ve biyolojik olarak tutunabilmesi olarak tanımlanır.

Osteokondüksiyon: Orijinal kemik dokusunun porozitesinin simulasyonu yoluyla kapiller damarların, perivasküler dokuların ve osteojenik hücrelerin greft içine infiltrasyonuna greftin çatı görevi üstlenerek izin vermesi olarak açıklanabilir.

Bu özellikleri sağlayacak materyalin canlı olması gerekli değildir, ancak biyouyumlu olması ve mümkün oldukça orijinal kemiğin porozite özelliklerini sergilemesi gerekmektedir.

Osteoindüksiyon: Plüripotent hücrelerin çevre dokuda osteoblastik fenotipe kemik sentezi yapacak şekilde farklılaşma yeteneğidir.

Osteogenezis: Greft materyali içindeki farklılaşma kapasitesine sahip mezenkimal kök hücre elemanlarının, greft transplantasyon sonrası hayatta kalarak, alıcı bölgede yeni kemik oluşturabilme yeteneğidir (Finkemeier 2002).

Yeni kemik dokusu ortaya çıkabilmesi için öncelikle kemiği meydana getirebilecek yeterli sayıda ‘osteojenik progenitor hücre’ ortamda bulunmalıdır. Kullanılan greft materyalleri osteointegrasyon, osteogenezis, osteokondüktif veya osteoindüktif özelliklerin birine veya birden fazlasına sahip olmalıdır. Bu özelliklerin bazıları sentetik materyallerde ve saflaştırılmış büyüme faktörlerinde de bulunmaktadır.

2.2.7. Greftin İyileşme Mekanizması

Kemik greftinin iyileşmesinde iki önemli faktör bölgenin damarlanması ve mekanik dayanıklılığıdır. Hastaların genel sağlık durumu ameliyat öncesi dönemde düzeltilmeli ve kemik iyileşmesi engelleyecek farmakolojik ajanlar kullanılmamalıdır. İyileşme için mekanik çevre de önemlidir. Kemik iyileşmesi doku gerilimi sınırlı olduğu takdirde en uygun koşullarda gerçekleşir. Aksi takdirde kaynamama ile sonuçlanır (Fleming ve ark. 2000).

Çene cerrahisinde sıklıkla altın standart olarak otojen greftler kullanılmaktadır. Fakat bunun yanı sıra otojen olmayan kemik greftleri de kullanılmaktadır. Bundan dolayı otojen kemik greftlerinin fonksiyonunu yerine getirebilecek diğer greft materyallerinin araştırılması ve anlaşılması için, kemik rejenerasyonu mekanizmasının iyi bir şekilde bilinmesi gerekmektedir.

Kemik greftleri ile yeni kemik oluşumu osteogenez prensibi ile yani greftle birlikte bölgeye transplante edilen osteoblast ve preosteoblastların aktivitesiyle olur. Bu olayın etkinliği kullanılan greftin tipine göre değişir. Örneğin kansellöz kemik yani spongios kemik kortikal kemiğe göre daha etkili vaskülarizasyon sağlar fakat kortikal kemiğin yapısal desteği daha fazladır. Kansellöz otogreftlerdeki hücrelerin çoğunluğu özellikle de trabeküler boşluklardakiler greftleme sonrasında ölmesine rağmen yüzeydeki osteoblastlar hayatta kalır ve yeni kemik oluşturmaya başlarlar. Kansellöz kemik poröz yapıda olduğu için alıcı sahadaki damarlar, osteoblastlar ve osteoblast öncüleri greftte periferden merkeze doğru ilerlerler. Damarların invazyonu ile birlikte osteoblastlar ölü trabeküllerin kenarlarında dizilirler ve osteoid yapmaya başlarlar ve ölü kemiğin merkezine kadar osteoid ile kaplarlar. Ardından yeniden yapılanma başlar ve yeni oluşan kemik ve aralarda kalan nekrotik kemik adacıkları osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve yeni oluşturulan kemik ile yer değiştirilir. Sonrasında da mekanik güçler doğrultusunda şekillenir. Bu süreç yaklaşık 6 ay ile 1 yıl arasında tamamlanır (Stevenson 1998). Osteogenezde yeni kemik oluşumu osteoblastların sentezi ve yerleştirilen kemiğin osteoklastlarca yıkımı üzerine kuruludur.

Diğer yandan defekt içerisindeki kemik oluşumu birtakım hücrelerin indüklenmesi ile de oluşabilir. Buna osteoindüksiyon denir ve bu olay defekt içerisindeki mezenşimal hücrelerin kemik yapıcı hücrelere fenotipik değişimini içerir. Demineralize allojenik kemik buna güzel bir örnektir. Bunun yanında kemik oluşumunda daha sık görülen mekanizma osteokondüksiyondur. Defekte yerleştirilen materyal bir iskelet görevi görerek defekt etrafından gelen osteoblast ve preosteoblastların yara kenarlarından defekt içine migrasyonunu sağlar. Bu hücrelerin içeriye doğru migrasyonu ile var olan kemikten gelen hücreler yeni kemik oluşumunu sağlar (Davies 2000).

Greftler, uygulandıkları bölgede üç şekilde yeni kemik oluşumunu sağlamaktadırlar. Bunlar osteoindüksiyon, osteokondüksiyon, osteogenez olarak sıralanır. İdeal greft materyali bu özelliklerin hepsini içermelidir (Archer 1975).

İdeal kemik greftinin taşınması gereken özellikler şöyle sıralanabilir:

- Uygun transplante edilmiş osteoblastların proliferasyonu veya greft yüzeyindeki hücrelerin osteokondüksiyonu ile kemik üretim kabiliyeti
- Mezenkimal hücrelerin osteoindüksiyonu ile kemik üretim kabiliyeti
- Olgunlaşmamış kemiğin olgun lameller kemiğe remodelizasyonu
- Fonksiyon kaybı olmadan olgun kemiğin devamlılığı
- Greft ile yerleştirilen implantı stabilize etme yeteneği
- Düşük enfeksiyon riski
- Elde etme kolaylığı
- Düşük antijenite
- Yüksek dayanıklılık (Janicki ve Schmidmaier 2011).

2.2.8. Kemik Greft Materyallerinin Sınıflandırılması

Kemik ogmentasyonu amacıyla kullanılan greft materyalleri, organik yapıları, immünolojik orijinlerine göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

Otojen Greftler

Otojen kemik grefti aynı kişiden elde edilen kemiğin kullanılması ile elde edilir. Osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif karaktere sahip tek greft materyali olması nedeniyle otojen greft 'altın standart' olarak kabul edilmektedir. Greft iliak krest, mandibular simfiz ve anterior mandibular ramus gibi kemiklerden toplanabilir. Blok greft uygulanacağı zaman, otojen kemik en çok tercih edilir çünkü greft hastanın kendisinden elde edildiği için daha az greft reddi riski vardır. Osteokondüktif olduğu kadar osteoindüktif ve osteojenik olur. Otojen greftlerin dezavantajı, ek cerrahi alan gerekliliğinden dolayı postoperatif ağrı ve komplikasyon riskinin fazla olmasıdır (Kumar ve ark. 2013).

Allojenik Greftler

Allogreft de insanlardan elde edilir fakat otojen greftten farkı allogreftin, grefti alan kişiden başka birinden alınmasıdır. Allogreft kemiklerini bağışlayan kadavradan alınmaktadır. Allogreftler 24 saatten daha önce ölmüş kadavralardan elde edilip belirli işlemlerden geçirilir ve farklı ticari doku bankalarında saklanarak kullanıma sunulur (Buck ve ark. 1990). Taze ve taze dondurulmuş kemik, dondurulmuş kurutulmuş kemik greftleri ve demineralize dondurulmuş kemik greftleri allogreft

türlerindedir. Her ne kadar dondurulma ve kurutulma işlemlerden geçmiş olsa da enfeksiyon riski, immün problemler ve yüksek maliyeti nedeniyle daha az tercih edilmektedir. Allogreft kullanımı ile insan immün yetmezlik virüsü (HIV) bulaşma riskinin 1.6 milyonda 1 olduğu tahmin edilmektedir (Tomford 1995). Literatürde çapraz enfeksiyon ve ensefalopati insidansına ilişkin bulgular mevcuttur (Tomford 1995). Allogreftlerin osteoindüktif ve osteokondüktif etkisi

Allogreftlerin standart otogreftlere göre birtakım avantajları vardır (Fleming ve ark. 2000). Bunlar:

1. Otojen kemik alımı sırasında ortaya çıkan morbidite önlenmiş olur.
2. Otogreftin yeterli olarak elde edilemediği büyük kemik kayıplarının olduğu durumlarda yeterli miktarda greft sağlanabilir.
3. Otojen kortikal greftlere kıyasla değişik boyutlarda ve daha büyük miktarda allojen kortikal kemik elde edilebilir.
4. Jel, toz, fiber ve macun olarak işlenerek amaca yönelik kullanım kolaylığı sağlar.

Ksenogreftler (Heterojen Kemik Greftleri)

İnsan dışındaki türlerden elde edilen greftler ksenogreft olarak adlandırılırlar. Biyolojik açıdan insanlarla uyumlu oldukları ve osteokondüktif özellik taşıdığı kabul edilmektedir. Ksenogreftler ilk kez 1889 yılında aseptik kemik kavitelerinde kemik grefti olarak kullanımı bildirilmiştir (Thaller ve ark. 1993). Ksenogreft olarak kullanılan greft yerleştirildiği bölgede zamanla rezorbe olup yeni oluşan kemikle yer değiştirme özelliğine sahiptir (Emmings 1974). Genel olarak sığır kemiği bu amaçla tercih edilmektedir. Ksenogreftlerin sentetik olarak üretilen materyallere göre daha yüksek oranda osteokondüktif potansiyele sahip olması bu greftlerin bir avantajıdır. Sığır kaynaklı ksenogreftler (partikül ve blok) kemik içi defektlerde ve alveolar ogmentasyon tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (Cochran ve Douglas 1993).

Sentetik Greft Materyalleri (Alloplastik Greftler)

Otojen kemik greftleri, allojenik kemik greftleri ve ksenogreftlerin avatajlı olduğu yönler olsa da dezavantajları da mevcuttur. Bu dezavantajlar göze alınarak son yirmi yıldır sentetik biyouyumlu greft materyallerine yönelik araştırmalar artmıştır ve

dezavantajların üstesinden gelmek için sentetik materyaller geliştirilmiştir (Hislop ve ark. 1993). Bu materyaller alloplastik greft materyalleri olarak da adlandırılmaktadırlar ve osteokondüktif özelliktedirler. Alloplastik greftlerin rezorbe olan ya da olmayan, porözitesine göre ise de mikropöröz (350 µm'den küçük), makropöröz (350 µm'den büyük) veya pöröz olmayan yapıları mevcuttur. Diğer greft materyallerine kıyasla yüksek miktarda elde edilebilmeleri, immun reaksiyona yol açmamaları ve hastalık bulaştırma riski olmaması sentetik greft materyallerin kullanımının avantajları arasındadır (Mellonig 1991). Bu greftlerin rezorpsiyonu porözitelerine bağlıdır ve mikroporların varlığı temas yüzeyini arttıracığı için greftin daha hızlı rezorbe olmasını sağlar. Başlıca alloplastik greftler TKF, biyoaktif camlar, sentetik hidroksiapatit ve dikalsiyum fosfatlardır (Allen 2005; Tamimi ve ark. 2012).

Trikalsiyum fosfat (TKF)

TKF gözenekli bir kalsiyum fosfat formudur ve iki kristal formunda bulunur: α -TKF ve β -TKF (Strub ve ark. 1979). Yaygın olarak kullanılan tipi β -TKF'dir. Kemik formasyonu ve replasmanına izin veren, kısmen rezorbe olabilen greft materyali olarak kullanılır (Mellonig 1991). β -TKF kullanımında her ne kadar öngörülebilir olmayan sonuçlar bulunsa da kemik greft materyali olarak kabul görmüştür. Allogreftler ile karşılaştırma yapıldığında rezorpsiyon ve kemik formasyonu açısından β -TKF'den daha başarılı olduğu görülmektedir (Buser ve ark. 1996). TKF, hidroksiapatite göre daha hızlı çözünür ve rezorbe olur. Gözenek yapısının çok küçük olması ve gözenekler arasında bağlantı bulunmaması nedeniyle rezorpsiyon olmadan kemik hücreleri yapının içine ilerleyemez. Bu yüzden TKF'nin granül formu kemik grefti olarak daha kullanışlıdır (Fleming ve ark. 2000).

Sentetik hidroksiapatit

Yüksek derecede kristalize hidroksiapatit (mercan kaynaklı) in vivo olarak stabildir ve yılda %5-10 oranında rezorbe olur. Chiroff ve ark. (1975) mercanların yapılarının kortikal ve kansellöz kemikler ile benzer olduğunu bildirmişlerdir. Bir takım hidrotermal değişimler sonucu mercan kalsiyum karbonatı mekanik olarak güçlü olan hidroksiapatite dönüşür.

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarına göre hidroksiapatitin fibrovasküler doku ile kaplandığı ve sonra lameller kemiğe döndüğü gözlenmiştir. Oluşan kemik

otojen greftlere benzer görünümündedir (Fleming ve ark. 2000). Hidroksilapatit tek başına ya da diğer greft materyalleri ile kombine olarak sinus elevasyonunda, alveolar greftleme işlemlerinde ve diğer klinik uygulamalarda kullanılabilir (Figliuzzi ve ark. 2013).

Biyoaktif camlar

Biyoaktif cam silisyum dioksit (%45), sodyum oksit (%24.5), kalsiyum oksit (%24.5) ve fosfor pentoksit (%6)'den oluşur (MacNeill ve ark. 1999). Birçok çalışmada biyoaktif camların kolay uygulanabilir, hemostatik ve osteokondüktif özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Froum ve ark. 2002; Maria ve ark. 2014). Alveolar ogmentasyon için uygulanan biyoaktif camlar ile ilgili klinik ve histolojik sonuçlarında granüllere yakın temasta olan alanlarda yeni kemik oluşumu izlenmiştir (Tamimi ve ark. 2010). Biyoaktif camlar hiçbir şekilde rezorpsiyona uğramazlar ve kemik, granüllerin etrafını sararak oluşur yani osteokondüksiyon yoluyla yeni kemik oluşumu sağlanır. Bundan dolayı, biyoaktif camların vertikal alveolar ogmentasyon işlemi için destekleyici iskelet olarak işlev görme yeteneğini kabiliyetini sınırlar.

2.3. Diş Çekim Soketinde İyileşme

Her ne kadar oral kavitedeki doku iyileşmesi, normal yara iyileşmesinden çok farkı olmasa da oral kavitenin sıcak ve nemli bir ortam olması yara bölgesine bakteri kolonizasyonunu ve yara iyileşmesini etkiler (Edgar 1992). Ayrıca ağız içerisinde mevcut konak bakterilerinin gıda artıklarıyla birleşmesi ile birlikte biyofilm tabakası oluşmasına neden olur. Bu biyofilm tabakasının oluşumu da yara iyileşme sürecinin gecikmesine ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilmektedir. Ayrıca oral kavitede yara bölgesine komşu ve yara iyileşmesi için sorun çıkarabilecek dişler, protezler ve dental implantlar gibi avasküler yapılar olabileceğinden iyileşmede gecikmeler olabilmektedir (Siervo 2008). Ek olarak oral kavitedeki yara iyileşmesini etkileyen başka sebepler de vardır. Konuşma, çiğneme ve yutma gibi fizyolojik fonksiyonlara bağlı olarak yumuşak dokularda gerilme, baskı ve çekme kuvvetlerine bağlı olarak yara kenarlarının birbirinden uzaklaşabilir. Bu da elbette yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyecektir (Siervo 2008; Politis ve ark. 2016).

Yara iyileşmesi her dokuda dokunun özelliğine göre farklılık göstermesine rağmen iyileşmede esas faktör dokuların gerilme kuvvetlerine karşı dayanıklılık

kazanmasıdır. Fakat bu süre, doku bütünlüğünün sağlanmasından daha uzun sürer. Dayanıklılıktan sorumlu faktör, iyileşmenin ilk dönemlerinde depo edilen kollajendir. Kayıp dokunun yerine konulmasını kollajen sağlar. Ancak dokunun orijinal haline dönmesi aylar sürer, hatta tam olarak kazanılamayabilir (Siervo 2008).

Diş çekimi sonrasında çekim soketinde kanama olur ve ardından normal şartlarda pıhtılaşma sisteminin tüm intrinsik ve ekstrinsik yolları aktive olur ve pıhtı oluşumu meydana gelir. Periodontal ligamentte bulunan ve diş çekimine bağlı olarak kopan damar uçları pıhtıyla tıkanır.

Çekim sonrasında ilk 24-48 saat içerisinde meydana gelen vasküler değişikliklere bağlı olarak periodontal ligament artıkları içinde kalan vasküler yapılarda genişleme ve konjesyon meydana gelir. Buna bağlı olarak da pıhtı çevresine lökosit göçü gerçekleşir. Aynı zamanda pıhtıda kısım kısım büzülme meydana gelir. Yara kenarlarını oluşturan epitel tabakası da organize olmuş pıhtı üzerinden büyür. Alveoler kemik boyunca osteoklastlar, aktif kret rezorpsiyonunu gerçekleştirmek üzere toplanır. Periodontal ligament artıklarından anjiogenez devam eder.

Çekim sonrası ikinci haftada pıhtı organize olmaya devam eder ve pıhtının merkezine doğru yeni kan damarları oluşmaya ve penetre olmaya başlar. Alveolden kemiklerden pıhtı içerisine doğru osteoid trabekülasyon uzanır. Alveoler soketin kortikal kenarındaki osteoklastik rezorpsiyon daha belirgin hale gelir ve üçüncü hafta itibariyle çekim soketi, granülasyon dokusu ve zayıf kalsifiye dokuyla dolar. Tüm bunların olduğu süreçte epitel iyileşmeside devam etmekte olup yara yüzeyi minimal skarlar, ya da skar oluşumu gözlenmeden tamamen yeniden epitelize olmuştur. Remodelling süreci rezorpsiyon ve apozisyon şeklinde devam ederek haftalarca daha sürer. Diş çekiminden sonra 6-8 haftaya kadar radyolojik olarak kemik oluşumunun izlenmesi zordur. Hatta iyileşmekte olan kemik dokusu 4-6. aylarda bile radyografik olarak normal kemik dokusu görüntüsünden farklılık gösterir (Peterson 2012; Walshe 2013).

2.3.1. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler lokal ve genel faktörler olarak ikiye ayrılır.

Lokal faktörler:

- Yaranın büyüklüğü ve lokalizasyonu
- Postoperatif kanama
- Keskin kemik kenarları
- Lokal anestezi ve iskemi
- Enfeksiyon
- Hipoperfüzyon
- Yabancı cisim
- Sigara
- Venöz yetmezlik
- Mekanik travma
- Lokal toksinler
- Radyasyon
- Travmatik oklüzyon

Sistemik faktörler:

- Yara iyileşmesini etkileyen herediter hastalıklar
- Beslenme yetersizliği
- HIV
- Kanser
- İleri yaş
- Diyabet
- Alkolizm
- Üremi
- İmmünesüpresif hastalar
- Kemoterapötikler
- Antirezorptif ilaçlar
- Steroid kullanımı (Politis ve ark. 2016)

2.3.2. Periodonsiyumdaki Değişiklikler

Periodonsiyumda yara iyileşmesi iki şekilde olmaktadır: tamir ya da rejenerasyonla şeklinde. Tamir; yara bölgesindeki dokunun tamamen fonksiyonel ve yapısal olarak restore edilmeden iyileşmesidir. Rejenerasyon ise; yara bölgesindeki hasarlı ya da kayıp dokunun hastaya yeniden kazandırılması ya da yeniden yapılandırılmasıdır. Tedavide öncelikli olarak tercih edilen yöntem, kaybolan periodonsiyumun tamir yönteminden çok rejenerasyon ile iyileşmesidir (Garrett 1996).

Periodonsiyumdaki iyileşme birçok yönden normal yara iyileşmesi ile benzer seyirdedir. Fakat yara iyileşmesinde aynı zamanda kemik ve periodontal ligament iyileşmesini de içermektedir (Newman ve ark. 2002).

Son 30 yıldır, özellikle periodontal cerrahi operasyonlarında periodontal dokuların rejenerasyon ile iyileşmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Greft ve membran kullanılarak yapılan rejeneratif tedaviler ile periodontal cep derinliğini azaltılabilir, periodontal ligament oluşumu desteklenebilir ve yeniden fonksiyonel olarak da işlev kazanmasına yardımcı olur (Schallhorn ve McClain 1988).

Periodontal yara iyileşmesinde, epitel hücreleri, periodontal ligamente ve gingivaya ait fibroblastlar rejeneratif tedavide yeni ataşman ile yumuşak doku iyileşmesini sağlayan esas hücrelerdir. Periodontal yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve morfojenler bu epitel ve mezenşim kaynaklı hücrelerin diferensiasyonu ve aktivasyonunu sağlarlar.

2.4. Kan Kaynaklı Ürünler

2.4.1. Trombositler

Trombositler kemik iliğinde üretilmektedir ana hücreleri megakaryositler olup megakaryositlerin sitoplazmik kısımlarından köken alırlar. Trombositler, pıhtı formasyonu ve şekillendirmesi ile kan ve lenf kaybını azaltmanın yanı sıra birçok işlevi vardır. Bunlar; degranülasyona uğrayarak yara iyileşmesinde hücre çoğalmasını sağlamak, matriks remodelasyonu, içerisinde anjiyogenezi indüklemeye yeteneğine sahip sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin kaynağı olarak rezervuar görevi görmek (Marx ve Arun 2005; Dohan ve ark. 2009).

Trombositlerden salınan büyüme faktörleri; Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü – (Platelet Derived Growth Factor - PDGF), Dönüştürücü Büyüme Faktörü beta - (Transforming Growth Factor beta - TGF β), Damarsal Endotelyal Büyüme Faktörü – (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF), Epidermal Büyüme Faktörü – (Epidermal Growth Factor - EGF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – (Insulin Like Growth Factor – IGF) (Lubkowska ve ark. 2012).

Son yıllarda kandaki büyüme faktörlerinin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğine dair çalışmaların varlığı farklı teknikler ile elde edilen birçok trombosit kaynaklı kan ürünü geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

2.4.2. Trombositten Zengin Fibrin (TZF) / Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF)

Son yıllarda, TZF'nin tıpta ve diş hekimliğinde uygulanması oldukça popüler hale gelmiş ve kullanımı yaygınlaşmıştır. Ayrıca oral ve maksillofasiyal cerrahide, ortopedi ve estetik tedavilerde de kullanımı yaygındır. Diş hekimliğinde TZF, çekim soketlerinde, damak bölgesinden alınan grefte bağlı oluşan sekonder yaraların iyileşmesinde, diş eti çekilmelerinde, periodontal defektlerin tamir ve rejenerasyonunda ve hiperplastik gingival dokularının tedavisinde kullanılabilir. Tıpta, diyabetik ayak ülseri, venöz bacak ülseri ve kronik bacak ülserleri gibi zor iyileşen ülserlerin tedavisinde başarıyı arttırmak için de kullanılmaktadır. Ayrıca, eldeki ülserler, yüzdeki yumuşak doku defektlerinde, derin nazolabial oyuklarda, laparoskopik kolesistektomide, akne izleri, kronik rotator manşet yırtıkları ve akut travmatik kulak zarı perforasyonları da TZF ile tedavi edilmektedir (Miron ve ark. 2017a, 2017b).

L-TZF, normal yara iyileşmesi ve doğal bağışıklıkta görev alan ve kandaki tüm bileşenleri içeren bir trombosit konsantrasyonudur. L-TZF ilk kez 2001 yılında Fransa'da Choukroun ve ark. tarafından geliştirilmiştir. L-TZF'nin hazırlama aşamasında antikoagülan bir maddeye ihtiyaç duyulmadığı için ikinci nesil trombosit konsantresi olarak da adlandırılmaktadır. Hazırlama protokolü özelleşmiş tıbbi bir alete ya da özelleşmiş bir makineye bağlı olmadığı için klinisyenler tarafından kolaylıkla hazırlanabilir bir materyeldir.

L-TZF'nin elde edilmesi için, venöz kan antikoagülan içermeyen 10 mL' lik cam tüplere alınır. Tüplerde herhangi bir antikoagülan olmadığı için kan tüpe temas eder etmez pıhtılaşma başlayacağı için bekletilmeden düşük hızda yaklaşık 3000 rpm'de 10 dakika ya da 2700 rpm'de 12 dakika boyunca santrifüj edilir. Santrifüj sonucunda tüpte üç katman oluşur. Antikoagülanların yokluğunda trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu derhal tetiklenir. Fibrinojen ilk başta dolaşımdaki trombin onu fibrine çevirmeden önce tüpün başlangıç kısmında oluşur. Daha sonra ortada toplanır. Trombositler teorik olarak fibrin ağ içinde hapsolmuştur. Bu nedenle santrifüjden sonra üç tabaka oluşur; tabanda kırmızı kan hücresi katmanı, en üstte trombositten fakir hücresiz plazma ve orta kısımda ise TZF pıhtı. TZF pıhtının oluştuğu orta katman, lökosit ve trombositlerin birçoğunun yoğunlaştığı kompleks üç boyutlu bir yapı ile güçlü bir fibrin matriks oluşturur (Choukroun ve ark. 2006; Dohan ve ark. 2006a, 2006b).

TZF pıhtı kısmı yani orta ve sarı olan kısım penset yardımıyla yukarıya doğru çekilir ve bu esnada en üstteki kısımdan kendiliğinden ayrılacaktır ve daha sonra kırmızı kan hücresi tabakası yani en alt tabakadan kesilerek ayrıldıktan sonra bir spanç üzerine konularak kullanıma hazır hale getirilir.

L-TZF doğal ve yavaş bir şekilde polimerize edilerek elde edildiği için santrifüj esnasında trombositlerin aktive olması, trombosit ve lökosit büyüme faktörlerinin fibrin matriks içine gömülmesini sağlar. Böylece trombosit ve lökositler yüksek oranda ve verimde elde edilir ve lökositlerin her aşamada korunması sağlanmış olur (Dohan ve ark. 2006a).

L-TZF kanda bulunan trombosit sayısının neredeyse tamamını içerdiği ve trombositlerin L-TZF içerisinde homojen dağılmadığı, tüpte kırmızı kan hücrelerinin biriktiği alt tabakaya komşu fibrin tarafında bu hücrelerin yoğunlaştığı görülmüştür (Dohan Ehrenfest ve ark. 2010). Bu sebeple cerrahi uygulama için membran elde edildiğinde katmanlardan TZF pıhtısını ayırırken bir miktar kırmızı tabakanın da membran üzerinde bulunması sağlanmalıdır (Dohan ve ark. 2006b).

Yöntemin başarısı tamamen kanın toplanma ve santrifüj edilme hızına bağlıdır. Klinik olarak kullanılabilir bir TZF elde etmenin tek yolu hızlı davranmaktır. Yeterince hızlı davranılmazsa fibrin polimerize olacaktır ve sonuçta

elde edilen ürün çok düşük miktarda fibrin ağ içerecektir. Klinik olarak kullanılabilir bir TZF’de serum ve fibrin ağda hapsolmuş trombositler vardır. İki spanç arasında fibrin pıhtının serumu alınırsa geriye oldukça dirençli otolog bir fibrin membran kalacaktır (Dohan ve ark. 2006c).

2.4.3. Lökositten Fakir ya da Saf Trombositten Zengin Fibrin (S-TZF)

S-TZF eldesi, L-TZF eldesi ile benzerlik gösterir. Aralarındaki fark, pıhtılaştırıcı ajanın S-TZF eldesi sırasında ikinci santrifüj gerçekleştirilmeden önce tüpün içine eklenmesidir. Bu sayede L-TZF’den daha yoğun bir ürün elde edilir. Bu teknik ile klinikte kullanılacak yeterli miktarda S-TZF elde etmek maliyetlidir ve bu ürünün klinik etkinliği henüz kanıtlanmamıştır (Dohan Ehrenfest ve ark 2009).

Lökositten fakir yoğun fibrin ağı içermektedirler ve bu ürünler sadece güçlü aktif jel formunda bulunurlar ve enjekte edilemez ya da geleneksel fibrin yapıştırıcıları gibi kullanılamazlar. Bununla birlikte, güçlü fibrin matrikslerinden ötürü, diğer uygulamalar için solid bir materyal gibi ele alınabilirler. Ticari adı Fibrinet TZFM (Trombositten Zengin Fibrin Matrix, Cascade Medical, Wayne, NJ, ABD, Vertical Spine, Marconi Road Wall, NJ, ABD tarafından ortopedi uygulamaları için pazarlanmaktadır) olarak bilinen tek bir üründür. Bu tekniğin diğerlerine göre dezavantajı pahalı olması ve hazırlanışının karmaşık olmasıdır (Dohan Ehrenfest ve ark. 2014).

2.4.4. Gelişmiş Trombositten Zengin Fibrin G-TZF (Advanced Platelet Rich Fibrin A- PRF)

Yeni çalışmaların birçoğunda, enflamasyonun ilk günlerinde osteoprogenitör hücrelerin uyarılmasında lökositlerin etkin bir rol oynadığı ortaya konulmuştur (Kawazoe ve Kim 2012). Bu sebeple, TZF elde edilirken daha fazla miktarda monositin fibrin içinde kalmasını sağlayarak kemik greftlerinin daha fazla uyarılabilmesi ve aynı zamanda kemik stimülasyonunu arttırmak için monositlerin makrofajlara daha hızlı dönüşmesini kolaylaştıran G-TZF kullanılabilir (Choukroun 2014).

G-TZF’nin elde edilmesi için hastadan antikoagülan içermeyen 10 mL’lik cam tüplere kan alındıktan sonra, bekletilmeden santrifüj cihazına yerleştirilir ve

yaklaşık 1500 rpm’de 14 dakikalık süre boyunca santrifüj edilir. G-TZF elde edilirken santrifüj süresini daha uzun olması ve santrifüj cihazının dakikadaki dönüş hızının düşürülmesi oluşan pıhtının distal tarafında nötrofilik granüositlerin miktarını artırmaktadır (Ghanaati ve ark. 2014).

Monositlerin makrofajlara farklılaşmasında nötrofillerin rolleri bulunmaktadır. Bundan dolayı nötrofillerin fibrin içinde daha yüksek miktarda bulunması, elde edilen pıhtı yara bölgesine yerleştirildikten sonra pıhtı içindeki konakçı makrofajları ve makrofajların farklılaşmasını etkileyebilir. Dolayısı ile G-TZF, özellikle monosit / makrofajların ve bunların büyüme faktörleri sayesinde, kemik ve yumuşak doku rejenerasyonunu artırabilmektedir (Ghanaati ve ark. 2014).

Ayrıca literatürde monositlerin kemik morfogenetik protein (KMP) reseptörleri olduğu ve G-TZF uygulanan vakalarda KMP-2, KMP-4, KMP-7 ve VEGF’nin daha fazla salındığı gösterilmiştir. G-TZF sayesinde yumuşak doku büyümesinin ve vaskülarizasyonun daha hızlı gerçekleştiği ve klasik TZF’ye kıyasla sitokin içeriğinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Choukroun 2014; Ghanaati ve ark. 2014).

Fujioka ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada G-TZF’de L-TZF’ye kıyasla fibroblast migrasyonunun ve proliferasyonun daha çok olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca yapılan kültürlerde üçüncü ve yedinci günde PDGF, TGF- β ve tip 1 kollajenin belirgin bir şekilde daha yüksek oranda haberci RNA (mRNA)’ya sahip olduğunu belirlenmiştir.

2.4.5. Enjekte Edilebilir / Likid Trombositten Zengin Fibrin (Injectable platelet rich fibrin I-PRF)

Enjekte edilebilir formdaki trombosit agregatlarının kullanımı, özellikle diş hekimliği, ortopedi ve plastik cerrahide kullanımı yaygındır (Mourão ve ark. 2015). Trombosit kaynaklı kan ürünlerinin koagüle edilmeden elde edilen sıvı haldeki bu formu tek başına ya da başka biyomateryaller ile kombine olarak kullanılabilir. Daha yavaş ve daha kısa santrifüj hızı ile elde edilen bu formun diğer TZF çeşitlerine göre daha fazla büyüme faktörü içeren rejeneratif hücreler içerdiği varsayılmaktadır (Ghanaati ve ark. 2014; Miron ve ark. 2017b).

Antikoagulan ya da ayırıcı jel içermeyen tüplerle de enjekte edilebilir likid şeklinde TZF elde edilebilmektedir. Hastadan alınan venöz kan, antikoagülansız tüplere konulur ve 700 rpm'de 3 dakika boyunca santrifüj edilir. Tüpün en üst kısmında oluşan portakal renkli kısım steril ve boş bir enjektörle çekilerek alınır ve istenilen alana uygulanır (Miron ve ark. 2017). Bir başka protokolda ise devir sayısı ve santrifüj süresi değiştirilerek elde edilebileceği belirtilmiştir. Venöz kan antikoagülansız tüplere alındıktan sonra 3300 rpm'de 2 dakika santrifüj edilir (Miron ve ark. 2017a).

Enjekte edilebilir TZF de geleneksel TZF gibi lökositten zengindir ve büyüme faktörü salınımını da uyarabilmektedir. Enjekte edilebilir TZF'nin 10 gün sonra bile büyüme faktörü salınımı yapabildiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu formdaki TZF'nin enjekte edilebilir olması, uygulama alanı çeşitliliğini artırmakta ve daha spesifik alanlara uygulanabilirliğini artırmaktadır. Periodontolojide dişeti biyotipinin değiştirilmesinde ve implant cerrahisinde rejeneratif özelliğinden yararlanılmaktadır (Choukroun 2014; Miron ve ark. 2017a).

Enjekte edilebilen TZF, kandaki hücrelerin büyük çoğunluğunu içermektedir: beyaz hücreler, trombositler, kök hücreler ve endotelial hücreler. Bundan dolayı enjekte edilebilen TZF ve G-TZF aynı zamanda trombosit konsantratu değil de kan konsantratu şeklinde de isimlendirilmektedir (Choukroun 2014).

Yapılan bir çalışmada, trombositten zengin plazma (TZP)' ye göre enjekte edilebilen TZF'de Tip 1 kollajen sentezinin daha yüksek olduğu ve enjekte edilen TZF'de hücre göçünün ve PDGF, TGF- β , Tip 1 kollajen ve fibronektinin salınması için gerekli messenger RNA düzeyinin fazla olduğu gösterilmiştir (Miron ve ark. 2017a).

2.4.6. Trombositten Zengin Plazma (TZP)

TZP, tam kanın santrifüjü ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek trombosit konsantrasyonu içeren hücresel plazma komponentidir. TZP normal tam kana göre 3-5 kat daha yüksek oranda trombosit içermektedir. Elde edilen TZP'deki trombosit konsantrasyonu genel kabul görmüş standart bir trombosit konsantrasyonu değeri yoktur. Ancak tam kanda 150 000/ μ l ile 350 000/ μ l kadar bulunan trombositlerin

sayısının, 5ml plazmada 1 000 000/ μ l üzerinde olduğu zaman iyileşmeyi artırıcı etkisinden bahseden çalışmalar mevcuttur (Marx 2001).

TZP yüksek oranda trombosit konsantrasyonu içerdiği için hiperfizyolojik oranda büyüme faktörü de içermektedir. TZP hücre proliferasyonu, kollajen sentezi ve vaskülarizasyonu artırarak tedavi edici etki göstermektedir (Yılmaz 2013).

Birçok TZP hazırlama protokolü olsa da bunların çok az bir kısmı FDA tarafından onaylanmıştır. TZP hazırlanırken hastadan alınan venöz kan asit sitrat dekstroz içeren antikoagülanlı tüplere antikoagülan/kan oranı: 1/10 oranı olacak şekilde konulur. 10 saniye boyunca birbiriyle karışması için çalkalanır. Düşük devirde (3000 rpm, 3 dakika) santrifüj edildiğinde tüpte üç kısım ayırt edilir. Alt kısımda eritrositler, orta kısımda buffy coat adı verilen trombosit-lökosit karışımı, en üstte ise plazma bulunur. Tartışmalı olmakla birlikte, bazı yazarlar buffy coat ve plazma kısmının ikinci bir santrifüje tabi tutularak TZP ve trombositten fakir plazmanın (TFP) daha ileri ayırışma sağlayabileceğini belirtmektedir (Yılmaz 2013). Buffy coat dikkatlice çekilerek konsantre TZP kullanılabilir veya buffy coat ve üstteki trombositten fakir plazma yeniden 4000 rpm' de 3 dakika santrifüj edilince konsantre TZP elde edilmiş olur. Elde edilen plazma alınan kanın sadece %10'udur. Buna trombin, kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorid gibi trombosit agonistleri eklenerek aktive edilir. Böylece trombositler degranüle olur ve büyüme faktörleri ortama verilir.

Bu faktörlerin salınması kanın pıhtılaşmasından 10 dakika sonra başlar ve %95'i ilk bir saat içinde salgılanmış olur. Trombositlerin in vivo ömrü yaklaşık 9–10 gündür, oda sıcaklığında belli şartlarla 5 gün saklanabilir ama büyüme faktörü salınımı zaten çok azdır (Marx 2001).

2.4.7. Mineralize Plazmatik Matriks (MPM)

Mineralize plazmatik matriks (MPM), iki fazın karıştırılması ile elde edilen bir üründür: mineral faz ve plazma fazı. Santrifüj işlemi sonrasında, beyaz kan hücreleri (plazma fazı) alınır ve otojen, alloplast, allojen veya ksenojenik kemik greftleri (mineral faz) ile karıştırılır. Bu karışımın sonucu olarak homojen, kompakt, stabil ve yoğun fibrin ağı ve greft içeren şekil verilebilen bir greft materyali elde edilir (Mohamad 2014a; 2014b).

MPM, kemik oluşumu için önemli elementler içeren homojen bir üründür. Kemik oluşumunda gerekli olan kemik hücreleri için iskelet görevi alan mineral fazı içerir. Aynı zamanda, doku rejenerasyonu veya onarımında spesifik hücrelerin göçü için gerekli olan hücre dışı matriks olan fibrin ağını da içerir. Ayrıca hücrelerin farklılaşması veya hücre migrasyonunun uyarılması için gerekli büyüme faktörlerini de içerir. Fibrin ağı, kanda bulunan çözünür dimer olan fibrinojenin aktivasyonu ile elde edilir. Onarım işlemi boyunca hücre göçü için önemli olan hücre dışı matriksi oluşturur (Périsse 2012; Mohamad 2014a; 2014b).

MPM'in içinde aynı zamanda trombositler ve kanda bulunan daha küçük elementleri de içerisinde bulundurmaktadır. Trombositler kemik iliğinde megakaryositlerin parçalanması ile oluşurlar ve 5-9 günlük yaşam süresi vardır. Geleneksel olarak trombosit aktivasyonu, birtakım granüllerin serbest kalmasına yol açar. Bunlar iyileşme sürecinde önemli bir rol oynayan TGF, PDGF'ler ve IGF'ler gibi sitokinlerdir. Sitokinler trombosit salınımı, onarım veya rejenerasyon işlemi için gerekli olan diğer hücrelerin kolonizasyonunu ve proliferasyonunu uyarabilir (Mohamed 2014a).

MPM, ayrıca kemik oluşumu için çok önemli bir element olan monositleri de içermektedir ve histolojik çalışmalarda MPM biyopsilerinde monosit varlığı ortaya konulmuştur (Périsse 2012). Monositler, kemik oluşumunda çok önemli protein olan kemik morfogenetik protein (KMP) üretiminin düzenlenmesinde rol aldıkları için kemik oluşumunda çok önemlidir (Mohamed 2014b).

MPM'in hazırlanması oldukça basittir. MPM'in hazırlanması cerrahi işlemden önce başlar. Hastadan dört adet 9 ml'lik antikoagülsüz tüplere venöz kan alındıktan sonra vakit kaybetmeden santrifüj cihazına yerleştirilir ve 2300-2500 RPM hızda 15 dakika santrifüj edilir. Santrifüj işleminden sonra tüpün içindeki kan sarı ve kırmızı olmak üzere iki kompartmana ayrılır. Üst kısmındaki sarı, sıvı haldeki plazma enjektör yardımıyla alınarak boş bir kaba konur ve içine kitin içerisinden çıkan β -TKF grefti eklenerek saat yönünde birkaç dakika karıştırılır. Greft parçaları fibrin ağ sayesinde bir arada durarak homojen, kompakt, şekil verilebilen greft haline gelir (Mohamad 2014a; 2014b).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma “Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri” tarafından desteklenmiştir. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (EK). Uygulanan cerrahi işlemler Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı’nda yapılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Grupları

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniği’nde yürütülen bu çalışma, gömülü alt üçüncü molar diş çekimi için başvuran hastalardan, dahil edilme kriterlerine uygun ve çalışmaya katılmaya gönüllü, yaş aralığı 18 ile 34 (ortalama yaş 23.8 ± 4.25) olan, 10’u erkek, 18’i kadın olmak üzere toplam 28 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3. 1. Çekimi düşünülen sağ taraf alt üçüncü gömülü molar dişin panoramik görüntüsü

Operasyon öncesi hastalardan detaylı bir anamnez alınarak, klinik ve panoramik röntgen üzerinde radyolojik muayeneleri yapılarak kayıtları tutulmuştur. Tüm hastalara işlemden önce dişlerinin mevcut durumu, bir çalışmaya dahil oldukları, çalışmanın önemi ve tedavi yöntemi ile yapılacak işlem hususunda bilgi verilerek ve varsa hastaların soruları yanıtlanarak hastaların yazılı onayı alındı.

Aşağıda belirtilen kriterlere sahip olan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir:

- Diş çekimini engelleyen herhangi bir durum olmaması,
- Periodontal olarak sağlıklı olan,

- Kullanılan lokal anestetik madde ve operasyon sonrası reçete edilen ilaçlara karşı alerjik reaksiyon hikayesi bulunmayan,
- Çalışmaya çekimi sonrasında ikinci moların distalinde periodontal hasar oluşturacak mezioanguler ya da horizontal gömülü dişi olan ve cerrahi çekimi kabul eden hastalar.

Aşağıda belirtilen kriterlere sahip olan hastalar ise çalışmadan hariç tutulmuştur:

- İkinci molar dışında kronu olan,
- Oral hijyeni iyi olmayan hastalar,
- Periodontal iyileşmeyi etkileyecek bir sistemik hastalığı olan,
- Gebeler ve laktasyon dönemindeki,
- Ortodontik tedavi gören ve tedavisi devam eden,
- Sigara kullanan,
- Üçüncü moların çekimi sonrasında bukkal ya da lingual kortikal kemiğin intakt olarak kalmadığı vakalar çalışmadan hariç tutuldu.

Cerrahiden önce tüm hastaların oral hijyenleri değerlendirilip çalışmaya dahil edilecek tüm hastalara oral hijyen motivasyonu verildi. Gereken hastalarda başlangıç periodontal tedavisi yapıldı ve periodontal olarak sağlıklı duruma getirildi. Hastaların her birinin demografik bilgileri kaydedilip, tüm hastalardan işlem öncesinde bölgesel konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) çekildi. Yine hasta operasyona alınmadan çekimi yapılacak alt üçüncü molar dişe komşu ikinci molar dişin distal tarafında cep ölçümleri yapıldı ve ikinci molar dişin distal kısmında gingival indeks ve plak indeksi kaydedildi. Gingival indeks kaydedilirken Loe & Silness (1963) metodu (Tablo 3.1) ve plak indeksi ölçülürken Silness & Loe (1964) metodu kullanılmıştır (Tablo 3.2).

Tablo 3. 1. Dişeti enflamasyonunu değerlendiren indeks (Gingival İndeks) (Gİ) (Löe&Silness, 1963)

Derece	Dişetin İnflamasyonu
0	Renk değişimi yok Sondalamada kanama yok
1	Renk değişimi var Sondalamada kanama yok
2	Kızarıklık ve ödem var Sondalamada kanama var
3	Kızarıklık ve ödem var Spontan kanama var

Tablo 3. 2. Mikrobiyal dental plağı değerlendiren indeks (Plak İndeksi) (Pİ) (Silness&Löe, 1964)

Derece	MDP
0	Plak yok
1	Gözle görülmez, Sonda ile muayenede çok az
2	Gözle görülür, Dişeti kenarına komşu ince bant halinde, İnterdental alanda yok
3	Dişeti kenarına komşu kalın bant halinde, İnterdental alanı doldurur

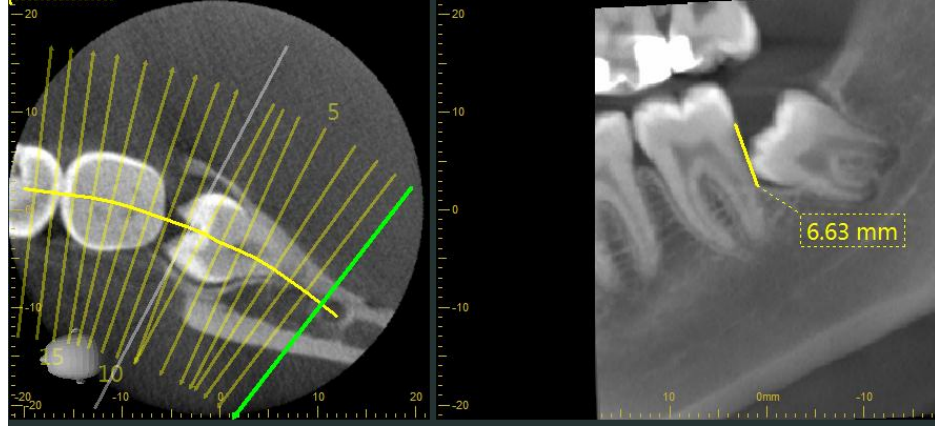
MDP: Mikrobiyal Dental Plak

İkinci moların distalindeki cep ölçümleri dişin distal kısmından santral oluk hizasındaki bölgeden periodontal cep ölçümleri yapıldı ve veriler kaydedildi. Periodontal cep ölçümleri yapılırken Williams tipi periodontal sond kullanıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3. 2. Periodontal cep ölçümünde kullanılan Williams tipi periodontal sond

Diş çekimi öncesinde çekilen KIBT üzerinde de ikinci moların distalindeki kemik seviyesi ile mine sement sınırı arasındaki mesafe ikinci moların distal kısmının santral oluğundan geçen kesitte ölçüldü (Şekil 3.3).



Şekil 3. 3. KIBT üzerinde sol alt ikinci molar dişin distalindeki kemik defektinin işlem öncesindeki ölçümü

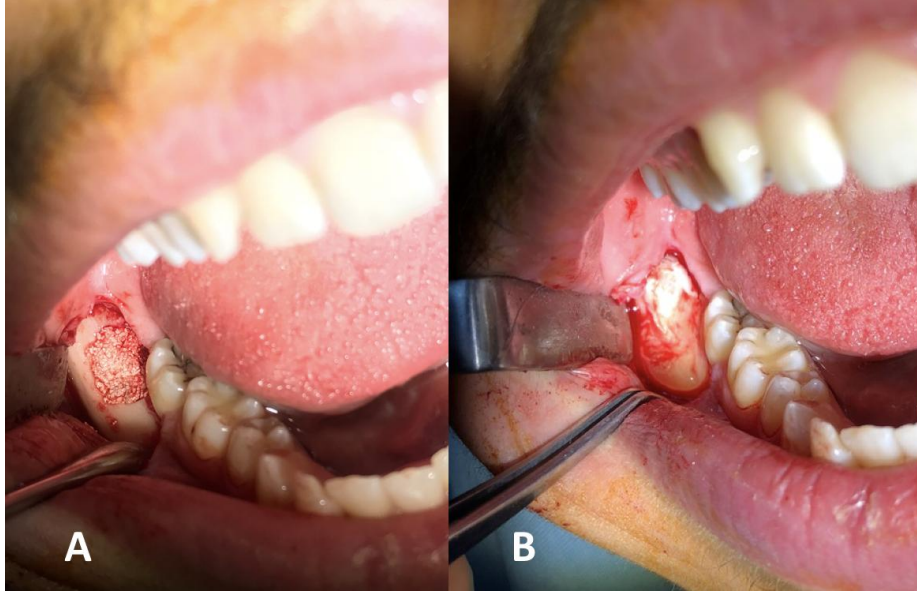
Hastalar her grupta 12 hasta olacak şekilde toplam 36 hasta olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Grup 1: Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi sonrası socketin MPM (greft materyali olarak β -TKF) ile doldurulması ve üzerinin TZF membran ile kapatılması (Şekil 3.4),

Grup 2: Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi sonrası socketin β -TKF ile doldurulması ve üzerinin TZF membran ile kapatılması,

Grup 3: Kontrol grubu olarak gömülü alt üçüncü molar cerrahisi sonrası socketin irrigate edilerek herhangi bir materyal konulmaksızın kan pıhtısı ile dolan rutin iyileşme.

Sekiz hasta çalışmadan hariç tutulmuştur. Bu hastalardan MPM grubundan bir hasta kontrol randevusuna gelmedi ve iki hastada ise postoperatif enfeksiyon gelişti, TKF grubundan iki hasta, kontrol grubundan da üç hasta kontrol randevularına gelmedikleri için çalışmaya dahil edilmedi.



Şekil 3. 4. A: MPM materyalinin çekim soketine uygulanışı, B: TZF membranın yerleştirilmesi

Grupların hepsinde preoperatif (T0) KIBT çekilip hastaların ikinci moların distalindeki kemik defekti ve periodontal cep derinliği kaydedilip bu değerler postoperatif takip (T1) verileri ile karşılaştırıldı. Postoperatif KIBT ise operasyondan sonra 6. ayda çekildi. Kemik defekti ve periodontal cep derinliği de 6. ay takiplerindeki değerleri ile karşılaştırıldı.

Sıfır hipotezi “Gömülü alt üçüncü molar cerrahisi sonrasında cerrahi sahaya komşu ikinci molar dişin distalinde, çekim soketinin greftlenmesi ve MPM kullanılmasının periodontal açıdan etkisi yoktur” şeklinde belirlendi.

3.2. Mineralize Plazmatik Matriksin Hazırlanması

MPM’in hazırlanması çok zor bir işlem değildir fakat hazırlanması için gerekli birtakım tıbbi cihazlar ve malzemeler yanı sıra MPM kitine (Matrices Plasmatiques Minéralisées, Kits de préparation, Atoll Implant, Toulouse, Fransa) ihtiyaç vardır. MPM kiti tek kullanımlıktır ve işlem sonrasında atılmalıdır.

MPM kitinin içinde;

- Kan alma seti,
- 15 ml iğneli şırınga,
- 4 adet Vacuette kan toplama tüpü,
- Serum fizyolojik,
- 1 adet spesifik MPM tüpü,

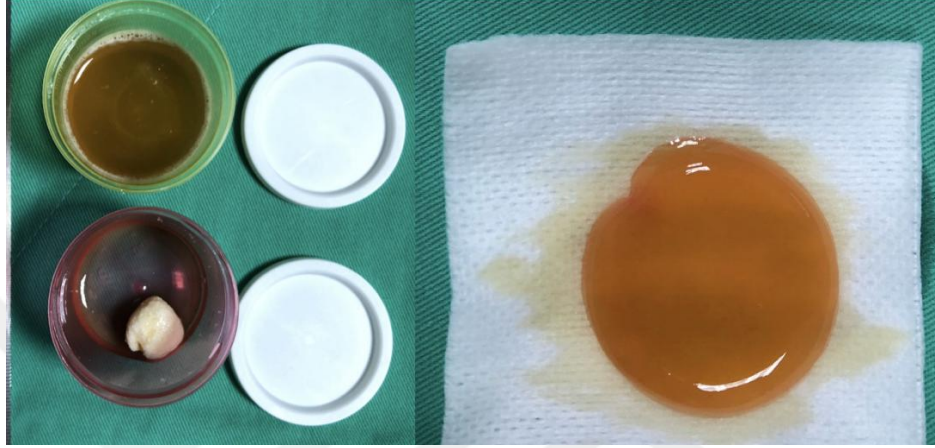
- 2 adet greft kabı (sarı ve pembe) vardır.

Operasyona başlamadan hemen önce 9 ml'lik antikoagülan içermeyen 4 tüpe venöz kan alındı. Kan alma işlemi bitince vakit geçirmeden tüpler santrifüj cihazına (Ample Scientific Champion F-33D) yerleştirilip, 2300 devir/dakika hızında 15 dakika boyunca santrifüj edildi (Şekil 3.5.A). Santrifüj tamamlandıktan sonra tüpler santrifüj cihazından çıkarıldı ve tüplerde kanın serum kısmı ile şekilli elemanlarının ayrıldığı gözlemlendi. Santrifüj işleminden sonra tüplerde üstte açık sarı renkli, altta ise kırmızı renkli iki ayrı katman oluştu (Şekil 3.5.B). Tüplerin ikisinden trombositleri de içeren sarı renkli kısım yani serum katmanı diğer şekilli elemanların bulunduğu kısımdan enjektör ile çekilerek ayrıldı. Enjektöre toplanan serumdan yaklaşık 2.5 ml kadarı MPM kitinin içinden çıkan, içinde pıhtı aktivatörü bulunan özel MPM tüpünün içine konup çalkalandı. Daha sonra bu karışım pembe steril kaba konulan serum fizyolojik (5-7 damla) ile ıslatılmış 1cc β -TKF greft (0.5 - 1 mm partikül boyutlu) (Suprabone Powder, BMT calsis, Ankara, Türkiye) üzerine eklenerek vakit geçirmeden bir küret yardımıyla saat yönünde dairesel hareketler şeklinde birkaç dakika karıştırıldı (Şekil 3.5.C). Reaksiyon tamamlandıktan sonra greft partikülleri toplanarak el ile kolaylıkla şekil verilebilen, hamur kıvamlı MPM elde edildi (Şekil 3.6).



Şekil 3. 5. A) Yerleştirilen tüplerin 2300 rpm'de 15 dakika boyunca santrifüj edilmesi **B)** Elde edilen plazma kısmının enjektör ile çekilmesi **C)** Elde edilen plazmanın MPM tüpünün içerisinden çıkarılıp greftin üzerine konulması ve sonrasında topaklaşana kadar karıştırılması.

Kalan iki tüpteki sarı renkli kısım da aynı şekilde enjektöre çekilerek MPM kitinin içinden çıkan sarı renkli kaba boşaltıldı ve kapağı kapatılıp beklemeye alındı. Ayrıca kapak kapatılmadan önce pembe kaptan kalan topaklanmamış sıvı kısım da sarı kaba ilave edildi. Bu diğer kaptan eklenen kısım membran oluşumunu hızlandırmaktadır. Bu kaptaki karışım 5 dakika içinde fibrinojenin fibrine dönüşümü ile aktive olan trombositten zengin fibrin haline geldi (Şekil 3.6).



Şekil 3. 6. Hamur kıvamındaki MPM materyali ve trombositten zengin fibrin membran

3.3. Cerrahi Prosedür

Çalışmaya dahil edilen hastalar Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı ameliyathanesinde asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak lokal anestezi altında ameliyata alındı.

Cerrahi işleme başlamadan önce tüm hastalardan antisepsi için ağızını %0.2'lik klorheksidin glukonat ile gargara yapmaları istendi. Lokal anestezi için, 40 mg/ml artikain hidroklorür ve 0.01 mg/ml epinefrin içeren anestezi solüsyon (Maksicaine Fort, VEM İlaç San.) ile inferior alveoler sinirin blokajı ve nervus bukkalis için bukkal infiltratif anestezi yapıldı.

İnsizyon, 15 no'lu bistüri ile ramustan ikinci molar dişin distaline kadar kemik teması alınarak yapıldı ve ikinci molar dişin diş eti kenarı boyunca sulkuler insizyon ile devam ettirilerek ikinci molar dişin mesial kısmından vertikal serbestleyici insizyon ile tam kalınlık muko-periosteal flep kaldırıldı.

Kemik kaldırma işlemi ve diş bölme işlemleri çelik rond ve fissür frez yardımıyla serum fizyolojik irrigasyonu altında gerçekleştirilmiştir. Yeterli miktarda

kemik kaldırılarak ve diş uygun parçalara ayrılarak diş bein elevatörleri yardımıyla alveolünden çıkarıldı. Dişin folikülü temizlenip, çekim soketi kürete edildikten sonra soket serum fizyolojik ile yıkandı.

Bir çalışma grubunun soketine MPM konulup üzeri TZF membran ile örtüldü. Diğer çalışma grubunun soketine β -TKF partikül şeklinde konulup üzeri yine TZF membran ile örtüldü. Kontrol grubunda ise soket boş bırakıldı. Bütün gruplarda flep orjinal pozisyonuna getirilerek yara ağızları 3/0 ipek ile primer olarak kapatıldı.

Tüm hastalara rutinde gömülü üçüncü molar cerrahisi sonrası verilen ilaçlar olan amoksisilin 500 mg tablet (3x1), flurbiprofen 100 mg tablet (2x1) ve %0.12' lik klorheksidin glukonat içeren gargara reçete edildi. Amoksisilin grubu ilaçlara alerjisi gelişen hastalarda amoksisilin terk edilip klindamisin 150 mg (4x1) reçete edildi.

3.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için “SigmaPlot 12.5; Systat Software Inc., San José, CA, USA” programı kullanıldı.

Çalışmadaki örneklerin normal dağılıma uygun olup olmadığını belirlemek için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalar yapılırken bağımlı örneklem t-testi uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken ise örnekler normal dağılım gösteriyor ise One Way ANOVA testi, normal dağılım göstermiyor ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Çoklu karşılaştırma testi olarak Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA)'dan sonra Tukey testi, Kruskal-Wallis'ten sonra ise Bonferroni (Dunn) metodu kullanıldı. Enfeksiyonun gruplar arasında anlamlı olup olmadığını belirlemek için ise gruplar arasında ikişerli olarak Fisher Exact testi uygulandı.

Sonuçlar değerlendirilirken $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 18'i (%64.3) kadın ve 10'u (%35.7) erkek olmak üzere toplam 28 hastanın verileri sunulmaktadır. TKF grubundaki hastaların yaş ortalaması 23.1 ± 4.68 , MPM grubundaki hastaların yaş ortalaması 22.78 ± 2.28 , kontrol grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması ise 25.56 ± 5.08 olarak hesaplanmıştır. Gruplardaki hastaların yaşlarına göre karşılaştırılmasında kullanılan Kruskal Wallis testinin sonuçları Tablo 4.1 de verilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.338$).

Tablo 4. 1. Gruplardaki bireylerin yaş ortalamaları ve standart sapmaları.

	Grup	Ort	SS	Min	Maks	P
Yaş	TKF	23.10	4.68	18	31	0.338
	Kontrol	25.56	5.08	19	34	
	MPM	22.78	2.28	20	28	

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, p: Gruplar arası karşılaştırmalarda kullanılan Kruskal Wallis testi için anlamlılık değeri, İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen her üç gruptaki bireylere ait başlangıç (T0) gingival indeks ve plak indeksinin gruplar arası karşılaştırılmasında kullanılan Kruskal Wallis ve başlangıç periodontal cep derinliği ve kemik defektinin gruplar arası karşılaştırılmasında kullanılan One Way ANOVA testinin sonuçları Tablo 4.2'de gösterilmektedir.

Tablo 4. 2. Çalışmada bakılan parametrelerin başlangıç (T0) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre	TKF				Kontrol				MPM				P
	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	
PCD	6.60	1.96	4.00	10.0	6.78	1.48	5.00	9.00	7.67	1.58	5.00	10.0	0.365
KD	6.23	1.37	3.90	8.60	6.92	0.82	6.10	8.50	7.97	1.04	5.80	9.00	0.009*
PI	1.00	0.67	0.00	2.00	0.89	0.60	0.00	2.00	0.67	0.71	0.00	2.00	0.510
GI	1.40	0.69	0.00	2.00	1.22	0.67	0.00	2.00	1.33	0.50	1.00	2.00	0.794

PCD: Periodontal cep derinliği, KD: Kemik defekti, PI: Plak indeksi, GI: Gingival indeks, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, p: Gruplar arası karşılaştırmalarda kullanılan Kruskal Wallis ve One Way ANOVA testi için anlamlılık değeri, *: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan değerleri gösterir, İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kullanılmıştır.

Çalışmada işlem öncesinde alınan plak ve gingival indekslerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Cerrahi işlem

öncesinde alınan periodontal cep derinliğinin gruplar arası karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat işlem öncesinde alınan kemik defekti ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ve grupların ikili farklılıklarını tespit etmek için Post Hoc Tukey testi uygulanmıştır. MPM grubunda işlem öncesi kemik defekti ortalaması 7.97 ± 1.04 mm, TKF grubunda 6.23 ± 1.37 mm ve kontrol grubunda ise 6.92 ± 0.82 mm şeklindedir. Post Hoc Tukey testine göre kemik defekti ölçümlerinin MPM grubunda TKF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Başlangıç (T0) kemik defektinin gruplar arası ikili karşılaştırılması

	Ortalamaların farkı (mm)	p
MPM - TKF	1.74	0.006*
MPM - Kontrol	1.05	0.137
Kontrol - TKF	0.69	0.382

p: Post Hoc Tukey testinin anlamlılık değeri, *: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan değerleri gösterir.

Periodontal cep derinliği ve kemik defekti parametrelerinin grup içi karşılaştırmalarında kullanılan bağımlı örneklem t testi sonuçları Tablo 4.4'de verilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre, her üç grupta da tedavi başlangıcı ve 6. ay takibi arasında değerlendirilen grup içi cep derinliği ve kemik defekti parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4. 4. Periodontal cep derinliği ve kemik defekti ölçümlerinin grup içi karşılaştırılması

Gruplar	Parametre	T0			T1			P
		Ort.	Min.	Maks.	Ort.	Min.	Maks.	
TKF	PCD	6.60	4.00	10.0	4.70	3.00	7.00	<0.001
	KD	6.23	3.90	8.60	2.90	1.10	4.20	<0.001
MPM	PCD	7.67	5.00	10.0	4.67	3.00	6.00	<0.001
	KD	7.97	5.80	9.00	3.58	2.60	4.30	<0.001
Kontrol	PCD	6.78	5.00	9.00	5.56	4.00	7.00	0.023
	KD	6.92	6.10	8.50	4.30	3.00	5.30	<0.001

PCD: Periodontal cep derinliği, KD: Kemik defekti, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, p: Grup içi karşılaştırmalarda kullanılan bağımlı örneklem t testi için anlamlılık değeri

Periodontal cep derinliği ve kemik defekti ölçümlerinde tedavi sonrası 6. ay (T1) ve tedavi başlangıcı (T0) değerleri arasındaki değişim miktarı gruplar arasında karşılaştırıldığında her iki parametre için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırası ile cep derinliği ve kemik defekti için $p=0.011$, $p<0.001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. (T1-T0) Periodontal cep derinliği değişimi ve kemik defekti değişimi miktarlarının gruplar arası karşılaştırılması

Parametre	TKF				Kontrol				MPM				P
	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	
PCD	1.90	0.74	1.00	3.00	1.22	1.30	0.00	4.00	3.00	1.12	1.00	4.00	0.011*
KD	3.33	0.90	1.60	4.40	2.62	0.77	1.90	4.20	4.38	0.73	3.20	5.20	<0.001**

PCD: Periodontal cep derinliği, KD: Kemik defekti, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, p: Gruplar arası karşılaştırmalarda kullanılan Kruskal Wallis ve One Way ANOVA testi için anlamlılık değeri, *: Kruskal Wallis testi için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan değerleri gösterir, **: One Way ANOVA testi için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan değerleri gösterir, istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değerleri kullanılmıştır.

Periodontal cep derinliği tedaviden altı ay sonra başlangıca göre azalmakla birlikte, T1-T0 farkının gruplar arasındaki çoklu karşılaştırılmasında yapılan Dunn metodu sonucuna göre MPM grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak MPM ile TKF grubu arasında ve TKF ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Kemik defekti ölçümleri başlangıç değerlerine göre tedaviden sonra altıncı ayda her üç grupta da azalmakla birlikte, T1-T0 kemik defekti farkının gruplar arasındaki çoklu karşılaştırılmasında yapılan Post Hoc Tukey analizi sonuçlarına göre MPM grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca MPM grubu ile TKF grubu arasında kemik defekti değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0.024$), TKF grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.158$) (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. Periodontal cep derinliği ve kemik defektinin başlangıç (T0) ve takip periyotlarındaki (T1) değişiminin gruplar arasında ikili karşılaştırılması

Parametre	MPM - Kontrol		MPM - TKF		TKF - Kontrol	
	Fark	P	Fark	P	Fark	P
PCD	1.78	<0.05**	1.10	>0.05	0.68	>0.05
KD	1.76	<0.001*	1.05	0.024*	0.71	0.158

PCD: Periodontal cep derinliği, KD: Kemik defekti, p: Gruplar arası karşılaştırmalarda kullanılan Dunn metodu ve Post Hoc Tukey testi için anlamlılık değeri, *: Post Hoc Tukey testi için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan değerleri gösterir, **: Dunn metodu için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan değerleri gösterir, istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kullanılmıştır.

TKF grubu ve kontrol grubunda postoperatif enfeksiyon görülmedi fakat; MPM grubunda toplam iki hastada postoperatif enfeksiyon gelişti ve bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Enfeksiyon varlığı Fisher Exact test ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. MPM grubu ile kontrol grubu ve MPM grubu ile TKF grubu arasında fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.471$, $p=0.211$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Birçok yetişkin insan populasyonunda gömülü üçüncü molar diş varlığı yaygındır. İsveç'te yapılan 693 hastalık bir çalışmada (Kugelberg 1990a) hastaların %77'sinde üçüncü molar varlığı tespit edildi. Bunların %25'i vertikal pozisyonda iken, %50'sinin mezioanguler, %15'inin distoanguler, %10'unun horizontal olduğu rapor edildi. Yine aynı çalışmada daha önemli olan sonuç ise gömülü üçüncü molarların yaklaşık %68'inin ikinci molar diş ile yakın ilişkide bulunmasıydı.

Mezioanguler ve horizontal gömülü alt üçüncü molarlar, komşu ikinci molar dişin distal tarafında periodontal hasara neden olabileceklerinden dolayı ve başka birtakım nedenlerden dolayı çekimleri rutin olarak uygulanmaktadır (Leone ve ark. 1986). Semptomatik vakalarda ağrı, şişlik, enfeksiyon varlığı gibi durumlarda zaten üçüncü molar dişin çekimi hastalara fayda sağlamada bariz bir seçenektir (Gelesko ve ark. 2009). Fakat literatürde asemptomatik durumlarda gömülü dişlere bu açıdan bakıldığında; çekimi yapılmadığı takdirde gömülü dişin ikinci molar dişin distal kısmında periodontal hasara neden olacağını belirten yayınlar olduğu gibi (Kaveri ve Prakash 2012), bu gömülü dişlerin çekiminden sonra periodontal hasar olabileceğini ve persiste kalabileceğini destekleyen yayınlar da mevcuttur (Dodson 1996; Peterson ve ark. 1998).

Ağız ortamı ile ilişkili kısmen gömülü üçüncü molar dişlerin periodontal dokuları enfeksiyona daha duyarlıdır ve dolayısıyla daha büyük periodontal ataçman kaybı mevcuttur. İkinci moların açıkta kalan distal köküne periopatojenik bakterilerin kolonizasyonu gerçekleşir ve sonuçta kemik içi lezyonunun gelişmesine yol açabilir (Krausz ve ark. 2005).

Günümüze kadar gömülü üçüncü molar diş çekimi sonrasında oluşan periodontal defekti elimine etmek veya defektin rejenerasyonunu sağlamak amacıyla çeşitli cerrahi yöntemler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bunlar: farklı flep dizaynları, distal wedge eksizyonu, yumuşak dokuların apikale repozisyonu, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu teknikleri, otogreft ya da allogreft kullanımı, TZF kullanımı gibi yöntemlerdir (Hassan ve ark. 2012).

Gömülü üçüncü molar diş çekimi sonrası ikinci moların distal tarafında oluşan osseoz defektin ogmentasyonunu sağlamak amacıyla kemik grefti ve TZF

kullanımı son yıllarda yaygın olarak kullanılan cerrahi tekniklerdendir. Ancak son yıllarda geliştirilmiş olan, MPM materyalinin gömülü üçüncü molar diş çekimi sonrasında çekim kavitesine uygulanmasının periodontal sağlığa etkisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; MPM ve β -TKF greftinin alt üçüncü molar cerrahisi sonrası ikinci moların distalinde oluşan periodontal hasarın tedavisinde etkili olup olmayacağı konusunda fikir sahibi olmaktır.

Çalışmamızda; Necmettin Erbakan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 18'i kadın ve 10'u erkek olmak üzere toplam 28 bireyin verileri sunulmaktadır. TKF grubundaki hastaların yaş ortalaması 23.1 ± 4.68 , MPM grubundaki hastaların yaş ortalaması 22.78 ± 2.28 , kontrol grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması ise 25.56 ± 5.08 olarak hesaplanmıştır.

Birçok çalışma, mezioanguler veya horizontal pozisyonlu üçüncü molar dişin çekiminin özellikle 26 yaş üstü bireylerde ikinci molar dişte intraosseöz defekte ve derin periodontal cep gibi periodontal hasarlara yol açtığını ortaya koymuştur (Kugelberg ve ark. 1991a; Krausz ve ark. 2005). Periodontal iyileşme yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda da hastalarımızın yaş dağılımı homojendi. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0.338$). Bu yüzden çalışmamızın sonuçları yaş farklılığından etkilenmemiştir.

Ağız hijyeni, bir bireyin ağız temizliği düzeyidir ve periodontal hastalıkların etiyolojik faktörleri olan diş yüzeylerindeki yumuşak ve sert eklentilerin birikmesine ve miktarına bakılarak değerlendirilir. Bireylerin ağız hijyeninin değerlendirilmesi diş eti ve periodontal sağlıklarını yansıtmaktadır. Çünkü dişlerdeki yumuşak ve sert birikimler diş eti iltihabı, periodontitis, diş çürüğü ve ağız kokusu ile ilişkilidir (Umoh ve Azodo 2013). Hastaların özellikle alt ikinci molar dişin distal tarafını fırçalamaları zor olmakta ve çoğunlukla fırçalama esnasında bu bölgeler iyi temizlenememektedir. Çalışmamızda işlem öncesinde diş çekimi yapılan bölgede, hastaların plak ve gingival indekslerini değerlendirdik. Plak ve gingival indeks sonuçları tüm gruplarda işlem öncesinde benzerdi (sırasıyla $p=0.510$ ve $p=0.794$).

Yapılan çalışmalarda gömülü alt üçüncü molar dişlerinin sebep olduğu çekimden önce oluşan periodontal defektin derecesinin ve hastanın yaşının defektin iyileşmesinde etkili olduğu ortaya konulmuştur (Kugelberg ve ark. 1985; Montero ve Mazzaglia 2011). Bundan dolayı çalışmamızda gruplar arasında cep derinliği arasında fark olup olmadığını belirlemek için gruplar arasındaki işlem öncesi cep derinlikleri karşılaştırılmıştır. Başlangıç periodontal cep değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ($p=0.365$).

Literatürde periodontal kemik defektlerinin tedavisinde rejeneratif tekniklerin kontrol grubuna göre daha etkili olabilmesi için defekt büyüklüğünün 4 mm'den daha fazla olması gerektiği bildirilmiştir. 4 mm'ye kadar olan defektlerde kontrol grubu ile çalışma grubunun farklı olmadığı tespit edilmiştir (Laurell ve ark. 1998). Bu çalışmada işlem öncesi kemik defekti ortalamaları tüm gruplarda 4 mm'den daha fazladır. Başlangıç kemik defektlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında kemik defekti ortalaması 7.97 ± 1.04 mm olan MPM grubu ile kemik defekti ortalaması 6.23 ± 1.37 mm olan TKF grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.006$). İdeal olan başlangıçta gruplar arasında fark olmamasıdır. Bu çalışmada sonuç bazlı bir değerlendirme yaptığımızda defekt miktarı fazla olan MPM grubunda daha fazla kemik kazancı sağlandığı gözlenmiştir. Fakat kemik kazancı miktarı MPM grubu lehine olmasaydı başlangıç kemik defektlerinin benzer olmaması bir sorun olarak görülebilirdi.

Kosyfaki yaptığı sistematik bir derlemede kronlar ile marjinal periodontal dokular arasındaki uyumun biyolojik genişlik, plak birikimi ve periodontal sağlık üzerinde önemli derecede etkili olduğu sonucuna varmıştır (Dumitrescu ve ark. 2010; Kosyfaki ve ark. 2010). Bu yüzden çekimi yapılan üçüncü molar dişe komşu ikinci molar dişte protetik restorasyonu olan hastalar çalışmadan hariç tutulmuştur. Ayrıca KIBT üzerinden kemik defekti ölçümü yapılırken mine sement sınırı referans noktası olarak alınmaktadır. Fakat ikinci molar dişinde kronu olan hastalar da mine sement sınırı takip edilemediği için ölçüm yapmak mümkün olmayacağından dolayı bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, solunum yolu hastalıkları, romatoid artrit, belirli kanserler ve böbrek hastalıkları gibi sistemik hastalıkların periodontal sağlık ile ilişkili olduğunu raporlayan çok sayıda epidemiyolojik

çalışmanın olduğu belirtilmiştir. Bu hastalıklar arasında ise listenin ilk sırasında diyabet gösterilmektedir. Periodontal hastalığın ilerlemesi, mikroorganizmalar, konak cevabı, sistemik yanıt ve konakçının genetik yapısı gibi çeşitli faktörlerden de etkilenir (Özçaka ve ark. 2014). Bu literatür bilgilerinden yola çıkarak sistemik hastalığı olan ve ilaç kullanan bireyler çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Hamilelik sırasında hormonlardaki değişiklikler farklı organları etkiler ve bağışıklık sistemini değiştirir. T lenfositlerin aktivitesinin inhibisyonu, kemotaksiste azalma ve nötrofillerin fagositozu, lenfosit cevabında değişiklik ve antikor üretiminde azalma vardır. Her ne kadar kanıtlar hamileliğin kendi başına periodontal hastalık için bir risk faktörü olmadığını bildirirse de ikinci ve üçüncü trimesterde gingival bozuklukların ortaya çıktığı net bir şekilde raporlanmıştır. Bu nedenle hamile bireylerin titiz plak kontrolü yapması ve koruyucu periodontal tedavi alması önemlidir (González-Jaranay ve ark. 2017). Hamilelik durumu gingival bozukluklara sebep olduğu gibi periodontal iyileşmeyi de etkilemektedir. Bu durumda çalışmamıza hamile hastaların dahil edilmesi söz konusu olmadı. Fakat TKF grubundaki bir hastamızda cerrahi operasyon yapıldıktan sonra, altıncı aydaki kontrolünden önce hamilelik gerçekleştiği için bu hastamız çalışmadan hariç tutulmuştur. Ayrıca altıncı aydaki kontrolünde KIBT çekilmesi mümkün olmayacaktı. Aynı şekilde emziren hastalarımızı çalışmaya dahil etmedik çünkü; işlem sonrasında analjezik olarak flurbiprofen reçete etmeyi planlamıştık fakat; flurbiprofenin emziren hastalarda kullanımı güvenli değildir.

Ortodontik tedavi gören veya diş çekimi sonrasında ortodontik tedavi planlanan hastalar çalışmalardan hariç tutuldu. Çünkü; ortodontik tedavi sırasında kullanılan braket ve tüpler periodontal hastalıklar için predispozan bir faktör olabilir. Bunun nedeni oral hijyen yetersizliğine bağlı olarak oral hijyen uygulamalarını gerçekleştirmedeki aksaklıklar sonucu meydana gelen artmış bakteriyel birikimdir (Gkantidis ve ark. 2010). Ayrıca alt ikinci molar dişe verilen harekete bağlı olarak kemik defekti ölçümünde referans noktası olarak kullanılan ikinci molar dişin mine sement sınırının konumu da değişebileceğinden sabit bir nokta olmadığı için işlem öncesi ve sonrası ölçümlerde standardizasyonun sağlanamayacağı düşünülerek bu hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Ayrıca sigara kullanan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Çünkü literatürde sigara kullanımının yara iyileşmesini ve periodontal iyileşmeyi olumsuz yönde etkilediği açıkça belirtilmiştir. Tonetti ve ark. (2005) yaptığı çalışmada, sigara kullanımının gingival dokular ve kemik iyileşmenin üzerine etkisini incelemişler ve derin kemik içi defektlerin yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ile tedavisinde sigara kullanımının azalmış iyileşme yanıtı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Kemik iyileşmesinde defekti çevreleyen duvar sayısı ve defekt tipinin periodontal rejeneratif tedavinin sonuçları üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Ağralı ve ark. 2013). Bu yüzden üçüncü moların çekimi sonrasında bukkal ya da lingual kortikal kemiğin intakt olarak kalmadığı vakalar çalışmadan hariç tutulmuştur.

Çalışmamızda kemik defekti miktarının ölçümünde KIBT kullandık ve işlem öncesi ve sonrası kemik defektleri miktarları karşılaştırılmıştır. Literatürde alt üçüncü molar diş çekimi sonrası ikinci moların dişin distalindeki kemik defektini değerlendiren diğer çalışmaların birçoğu radyolojik olarak değerlendirmeyi panoramik radyografi üzerinde gerçekleştirilmiştir (Krausz ve ark. 2005). Ancak panoramik radyograflarda meydana gelen magnifikasyonların yapılan ölçümlerin gerçek değerlerini yansıtamayacağı düşünüldüğünden ve kemik kazanç ya da kayıp değerlerinin çok büyük değerler olamaması da KIBT tercih edilmesinin nedenidir. Ayrıca kemik yüksekliği ölçümü yapılırken ikinci molar dişin distal kısmının santral olduğundan geçen kesitte mine sement sınırından kemik defektine kadar ölçüldü fakat panoramik ya da periapikal gibi röntgenlerde tek bir kesitten değilde tüm bukkal ve lingual kemik yüksekliklerinin süperpozisyonu gözlemlenecekti. Fakat KIBT bize tek kesitte ölçüm yapabilmemizi sağlamış oldu.

Gömülü üçüncü moların cerrahi çekimi sırasında kullanılan insizyon tipi önemlidir. Çünkü flep tasarımı, ikinci molar dişin distal tarafında oluşan periodontal hasarı ve cerrahi olarak oluşan defektin iyileşmesini etkiler. Alqahtani ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada iki farklı flep şeklini karşılaştırmışlar ve periodontal cep derinliğini gruplar arasında anlamlı derecede farklı bulmuşlardır. Bundan dolayı cerrahi işlem sırasında hastalarımızda tüm gruplarda tek tip insizyon ile flep kaldırma işlemi gerçekleşmiştir.

MPM kitinin içinde β -TKF içerdiği için bu çalışmada greft materyali olarak β -TKF partikül grefti kullandık. Fakat MPM hazırlanırken diğer greft türlerinin de kullanımına izin vermektedir. Yani mineral fazın içeriğini otojen kemik, allojen kemik ya da ksenojen greftten oluşabilmektedir (Moheb ve ark. 2017).

β -TKF greft osteoblastların ve mezemşimal hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu destekler. Oldukça biyouyumlu ve osteokondüktif bir materyaldir. Fakat β -TKF osteoindüktif bir materyal değildir ve büyüme faktörleri içermemektedir (Kiliç ve Güngörmüş 2016). Ayrıca yapısal içeriğinin insan kemiğine benzerliğinden dolayı son yıllarda özellikle sinus greftleme materyali olarak kullanımı yaygınlaşmıştır (Yang ve ark. 2014). β -TKF greftin içine kan kaynaklı ürünler konularak etkinliğinin artırılması yönünde özellikle sinus yükseltme operasyonlarında çalışmalar mevcuttur (Wiltfang ve ark. 2003). Bizde çalışmamızda buna benzer bir özellik gösteren MPM materyali kullanmayı tercih ettik ve gömülü alt üçüncü molar çekim kavitelerine uyguladık. Yaptığımız literatür araştırmasına göre birçok materyalin örneğin partikül otojen greft, allojen greftler, ksenojen greftler, alloplastik greftler, kan kaynaklı ürünler ve kollajen membranlar bu amaçla kullanılmıştır (Thronson ve Barrett Sexton 2002; Tabrizi ve ark. 2014; De Melo ve ark. 2015; Ge ve ark. 2017). Alloplastik materyal olarak kullanılan materyaller arasında literatürde biyoaktif cam ve hidroksiapatit kullanıldığı fakat ulaşabildiğimiz kadarıyla β -TKF partikül greftin bu amaçla kullanılmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca 2016 (Lee ve ark. 2016) ve (Camps-Font ve ark. 2018) yıllarında bu konuda sistematik derlemeler yayınlanmıştır. Bu sistematik derlemelerin verilerini oluşturan makelerde de β -TKF greftin bu amaçla kullanıldığı konusunda bir bilgiye rastlanmamıştır.

MPM, ne antikoagülan ne de pıhtı aktivatörü olmadan sadece boş tüplerin içine konulan kanın santrifüjü ile hazırlanır. Santrifüjlemenin sonunda, tüpün üstün kısmı fibrinojen, trombositler ve monositleri içerir. Bu likit kısım toplanır ve pıhtılaşmadan önce kullanılacak olan kemik greftinin üzerine eklenmektedir. Bu eklenen plazma kemik greftinin kalsiyumu ile temas ettiğinde, aktivasyon başlayacak ve fibrinojenin fibrin ağına dönüşümü başlamış olacaktır. Bu özellik önemlidir, çünkü içerisinde kemik grefti, fibrin ağı, büyüme faktörleri ve hücreleri içeren tek bir homojen bileşen elde etmemizi sağlar. Bu özellikler MPM'in önemini

göstermektedir (Moheb ve ark. 2017). Moheb ve ark yaptıkları hayvan çalışmasında, MPM uygulanan bölgelerin 14 gün sonraki biyopsilerinde greftin hala var olduğu görülmüş ve yapılan histolojik analizlerde yüksek hücre aktivitesi olduğu tespit edilmiştir (Moheb ve ark. 2017).

Greftin stabilitesi, kemik greftleme işleminin başarısı için en önemli koşullardan biridir. Bu stabilite MPM kullanımında tek başına kemik grefti kullanımına göre daha iyi sağlanabilmektedir. Moheb ve ark yaptıkları insan çalışmasında, 14 günde MPM kullanılan tarafta woven kemik gözlemlenirken, kemik grefti ile TZF'nin karıştırıldığı tarafta sadece granülasyon dokusu içerdiği gözlenmiştir (Moheb ve ark. 2017). Bu da greft stabilitesi ile açıklanmaktadır. Bu da greft stabilitesi ile açıklanabilir. Bir kemiğin remodelingi veya rejenerasyonu için boş bir alan sağlanmalı ve iskelet şeklinde bu boşluk korunmalıdır. TZF tek başına kemik oluşumu için gerekli alanı koruyamaz çünkü bir jel kıvamında olduğu için çiğneme kuvvetlerine karşı koyamaz. Hücreler için gereken hücre dışı matriksi sağlar, ancak alan korunmadığı için kemik oluşumu yeterli miktarda sağlanamaz. Bu nedenle, iskelet görevi sağlayacak bir kemik grefti kullanılması ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. TZF ve kemik greftleri ayrı ayrı karıştırılarak da kullanılabilir. Fakat kemik partikülleri ve TZF birbirine bağlı olmadığı için TZF'nin greft stabilitesine etkisi yoktur. Trombositlerin yaşam süresi sadece 8 gündür fakat kemik remodelingi 9 günden daha uzun sürmektedir. Yani TZF'yi keserek ve parçalar ayırarak kemik grefti ile karıştırmak stabilite ve büyüme faktörü salınımı açısından aynı etkiyi sağlamamaktadır. MPM, yapışkan ve homojen bir bileşen özelliği gösterdiği için kemik partiküllerine ve kemik grefti yerleştirilen alana yapışmaktadır. Bu nedenle fibrin, fibrin yapıştırıcısı gibi davranır ve bu şekilde MPM'nin tüm kütlesi hareket etmeyecektir. Bu sayede kemik oluşumu için iskelet görevini başarı ile sağlar ve kemik oluşumu için boşlukların korunmasını sağlar (Moheb ve ark. 2017). Stabilite ve iskelet MPM ile sağlanması kemik remodelinginde çok önemli bir rol oynayacaktır. Buna ek olarak; MPM, büyüme faktörleri veya sitokinler ve doğal KMP'lerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan monositler gibi bazı hücreleri içerir (Omar ve ark. 2011).

Alt gömülü üçüncü molar dişin cerrahisi sonrasında ikinci molar dişte periodontal cep formasyonu postoperatif bir komplikasyondur. Bunun için çeşitli

açıklamalar öne sürülmüştür. Üçüncü molar ekstraksiyondan 4 yıl sonra yapılan bir takip çalışmasında, Kugelberg (1990) 26 yaş ve üzeri olguların %44.4'ünün 4 mm'yi aşan kemik içi defektleri olduğunu gösterdi. Alt üçüncü molar ekstraksiyondan sonra kemik kaybı ile ilişkili risk faktörleri; yaş, erüpsiyon yönü, preoperatif kemik defekti ve ikinci molar rezorpsiyonu içerir (Kugelberg 1990b). Ayrıca bazı diğer çalışmalar da üçüncü molar çekiminden iki yıl sonrasında bile hastaların %43.3'ünde ikinci molar dişin distal tarafındaki cep derinliğinin 7 mm veya daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Kugelberg ve ark. 1991a, 1991b).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre her üç grupta da periodontal cep derinliklerinin başlangıç ve altı ay sonraki değerleri incelendiğinde tüm gruplarda periodontal cep derinliği ortalamalarının azaldığı gözlemlenmektedir. Diş çekimi öncesinde TKF grubunda ortalama 6.60 ± 1.96 mm iken cerrahi sonrası altıncı ayda 4.70 ± 1.34 mm olurken, MPM grubunda başlangıçtaki periodontal cep derinliği ortalaması 7.67 ± 1.58 mm'den 4.67 ± 1.23 mm'ye kadar azalmıştır. Kontrol grubunda da herhangi bir rejeneratif işlem yapılmamasına rağmen başlangıç periodontal cep derinliği ortalaması 6.78 ± 1.48 mm'den 5.56 ± 1.01 mm'ye kadar azalmıştır. Ortalama cep kazançları TKF, MPM ve kontrol gruplarında sırası ile 1.90 ± 0.74 mm, 3 ± 1.12 mm, 1.22 ± 1.30 mm şeklindedir. Yani en az kazanç kontrol grubunda sağlanırken en fazla kazanç MPM grubunda sağlanmıştır. Bu sonuçlar Scabbia ve Trombelli (2004)'nin derin intraosseöz defektlerin tedavisinde anorganik ksenogreft ve membran kullandıkları ve cep derinliğinde azalma raporladıkları çalışmanın sonuçları ile benzerdir. Fakat bizim çalışmamızda ise greft olarak alloplastik materyal ve TZF membran kullanılmıştır. Ayrıca Kumar ve ark. (2015) gömülü alt üçüncü molarların çekiminde sonra çekim soketine TZF yerleştirerek yaptıkları çalışmada üç ayda ikinci moların distal kısmında cep derinliğinin anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir.

Cep derinliğindeki değişimler gruplar arasında karşılaştırıldığında ise MPM grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumda TKF ve MPM gruplarında greft uygulandıktan sonra üzerine konulan TZF membranın periodontal cep derinliğine etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Ancak periodontal cep derinliğindeki iyileşme, MPM grubunda TKF grubuna göre farklı olmazken, kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak fazla olmasının nedeninin MPM'in içindeki plazma fazından kaynaklı olduğu düşünülebilir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre her üç grupta da kemik defekti derinliğinin başlangıç ve altı ay sonraki değerleri KIBT üzerinde incelendiğinde tüm gruplarda ikinci moların distal tarafındaki kemik defekti derinliğinin ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmektedir. Diş çekimi öncesinde TKF grubunda ortalama 6.23 ± 1.37 mm iken cerrahi sonrası altıncı ayda 2.90 ± 1.04 mm olurken, MPM grubunda başlangıçtaki kemik defekti derinliği ortalaması 7.97 ± 1.04 mm'den 3.59 ± 0.66 mm'ye kadar azalmıştır. Kontrol grubunda da herhangi bir rejeneratif işlem yapılmamasına rağmen başlangıç kemik defekti derinliği ortalaması 6.92 ± 0.82 mm'den 4.30 ± 0.68 mm'ye kadar azalmıştır. Ortalama kemik kazançları TKF, MPM ve kontrol gruplarında sırası ile 3.33 ± 0.90 mm, 4.38 ± 0.73 mm, 2.62 ± 0.77 mm şeklindedir. Yani en az kazanç kontrol grubunda sağlanırken en fazla kazanç MPM grubunda sağlanmıştır. Singh ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada greft materyali olarak alloplastik (hidroksiapatit) kemik grefti kullanmışlar ve çalışmamıza benzer şekilde alveolar kemik yüksekliğinde anlamlı artış ile birlikte cep derinliğinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Kemik defektindeki değişimler gruplar arası karşılaştırıldığında ise MPM grubu ile kontrol grubu arasında ve MPM grubu ile β -TKF grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken β -TKF ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumda MPM içeriğinde bulunan kan kaynaklı ürünlerinin çekim bölgesindeki kemik defektinin iyileşmesinde daha etkili olduğu düşünülebilir. Ancak β -TKF greft materyalinin çekim bölgesindeki kemik defektinin iyileşmesinde kontrol grubuna göre bir üstünlüğü bulunmamıştır. (Andrade Munhoz ve ark. 2011) yaptıkları çalışmada bir grupta çekim socketini ksenojenik greft ile doldururken diğer grupta diş çekiminden sonra çekim socketi kendiliğinden iyileşmeye bırakılmıştır. Yirmi dört aylık takiplerinde krestal kemik seviyesindeki yükseklik değişiminin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak alloplastik greft materyali kullanılmış ve takip süresi daha kısadır. Ayrıca Thronson ve Barrett Sexton (2002) yaptıkları çalışmada gömülü alt üçüncü molar çekiminden

sonra çekim socketinde rejenerasyon materyali olarak biyoaktif cam kullanmışlardır. Bir yıllık takip sonunda kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında ikinci moların distalindeki kemik dolum seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Fakat literatürde bizim çalışmamızdan farklı olarak çekim socketinin greftlenmesinin kemik dolumu seviyesini arttırdığını raporlayan çalışmalar da mevcuttur (Hassan ve ark. 2012).

Periodontal cep derinliği değerleri her zaman alveolar kemik seviyesi değerleri ile uyumlayabilir. Bunun nedeni kalın yumuşak dokulara (Karapataki ve ark 2000) veya diş çekimi sırasında kaldırılan flebin iyileşmesinde epitelizasyon şeklinin uzun epitelyal bağ dokusu ataçmanı şeklinde oluşmasına bağlı olabilir. Çalışmamıza benzer şekilde Hassan ve ark. (2012)'in alt üçüncü molar dişin çekimi sonrasında, çekim socketine komşu ikinci molar dişin distalindeki periodontal defektin rejenerasyonu amacıyla çekim socketine ksenogreft ve membran uygulamışlar ve kontrol grubuna göre sondlamada cep derinliğinde ve kemik defektine kazanç elde etmişlerdir. Bu çalışma da ikinci molar dişin distobukkal cep derinliği dikkate alınmış ve kemik defekti ölçümleri periapikal radyografilerde değerlendirilmiştir. Ancak biz çalışmamızda çekim socketinin merkezindeki cep derinliğini değerlendirmekle birlikte kemik defekti ölçümlerini KIBT üzerinde ve sagittal düzlemde ikinci molar dişin santral oluşu hizasındaki kesitte yani defektin orta kısmında değerlendirdik. Bu sayede çekim socketinin bukkal ve lingualindeki kemik yüksekliklerinin iki boyutlu görüntülerde kemik defekti ölçümünü yanıltması riskini en aza indirmeyi hedefledik.

Retrospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre, alt ikinci molarların %40'ından fazlasında en az 4 mm'lik kemik içi defekt olduğu ve %50'sinden fazlasında ise üçüncü molar dişin çekiminden 4 yıl sonra bile alt ikinci moların distalinde en az 7 mm cep derinliği olduğu belirtilmiştir (Kaul ve ark. 2012). Kısmen veya tamamen gömülü üçüncü molar çekiminden sonra alt ikinci molar distalde kalan rezidüel periodontal defekti önlemek için, araştırmacılar çeşitli işlemler önermişlerdir: çekim işlemi sırasında spesifik bir flep tasarımı kullanılarak (Rosa ve ark. 2002; Kirtiloğlu ve ark. 2007; Alqahtani ve ark. 2017), ikinci molar distal kısmında küretaj ve kök yüzeyi düzleştirme işlemi (Leung ve ark. 2005a) ve çekim alanında rejeneratif periodontal tedavi uygulanması (Lee ve ark. 2016; Camps-Font ve ark. 2018). Biz

çalışmamızda rejeneratif teknikler kullanarak ikinci molar dişin distal kısmında periodontal iyileşme sağlamaya çalıştık. Bu çalışmada tüm hastalarda tek tip flep dizaynı kullanıldı fakat operasyon sırasında ikinci molar dişin distal kısmında kök yüzeyi düzleştirme işlemi yapılmamıştır.

Brkovic ve ark. (2012) β -TKF ve tip 1 kollajeni karıştırarak yaptıkları soket koruma için kullandıkları çalışmada da β -TKF greftinin çekim soketinin korunması için kemik genişliğini ve yüksekliğini yeterince koruyabildiğini göstermiştir. Ayrıca Das ve ark. (2016) yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre implant planlanan hastalarda çekim soketi koruma için kullandıkları β -TKF greftinin işlemden 6 ay sonra KIBT üzerinde dansitesinin normal kemik dansitesi ile benzer olduğunu raporlamışlardır. Muñoz-Corcuera ve ark. (2015) yaptıkları histolojik ve radyografik çalışmada β -TKF greftin soket korumada güvenli bir şekilde kullanılabileceğini ve 6 ay sonrasında implant uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Samir ve ark. (2017) ise çekim soketini allogreft ile karıştırarak elde edilen MPM materyali ise doldurup üzerine TZF membran kapatarak çekim soketi korumasının başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada gömülü diş soketine yerleştirilen β -TKF greftin ve MPM materyalinin implant planlanan bölgelerde çekilen dişler için soket koruma işlemi için de güvenli bir şekilde kullanılabileceği literatürde gösterilmiştir.

Periodontal cep derinliğindeki redüksiyonun ümit verici sonuçlarına rağmen, histolojik değerlendirme yapılmadan alt ikinci moların distal bölgesinde periodontal dokunun rejenerasyon ile iyileştiği sonucuna varmak zordur. Literatürde gömülü üçüncü molar diş çekimi sonrası ikinci molar dişin periodontal rejenerasyonunu histolojik inceleyen sadece bir tane çalışma mevcuttur (Lee ve ark. 2016). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, çekimden 6 ay sonra toplanan tüm kemik partiküllerinde rezidüel ksenojenik greftlerin mevcut olduğunu, greft ve üzerine membran uygulandığında ise tek başına greftlemeye kıyasla daha az rezidüel greft olduğu ve bu yöntemin daha güçlü osteoblastik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Sammartino ve ark. 2009). Çalışmamızda ikinci molar dişin distalinde periodontal cep derinliği ve kemik defekti açısından istatistiksel olarak anlamlı kazanç elde edilse de histolojik açıdan değerlendirilmesinin etik olmadığı düşünülerek bu çalışmada bu konuda inceleme yapılmamıştır.

Çalışma üç grup şeklinde toplam 36 hasta ile planlanmıştır ve fakat bu çalışmada 28 hastanın verileri sunulmaktadır. İki hasta postoperatif enfeksiyon, 5 hasta ise kontrol randevularına gelmediği ve 1 hastada ise işlem sonrasında gebelik durumu olduğu için bu hastaların verileri çalışmaya dahil edilmemiştir. Enfeksiyon varlığı Fisher Exact test ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Enfeksiyonun gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık göstermediği bulundu. Ayrıca örnek büyüklüğünün fazla olmaması, takip randevularına gelmeyen hastalar ve split-mouth olarak yapılmaması bu çalışmanın limitasyonları arasındadır. Her ne kadar literatürde yapılan çalışmalarla kıyaslandığında örneklem sayımızın yeterli olmasına rağmen, daha etkili sonuçlar elde edebilmek için, örneklem sayısının arttırıldığı ve daha uzun takip süresinin olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler ışığında;

- Herhangi bir rejeneratif işlem yapılmasa da alt üçüncü molar diş çekimi sonrasında ikinci molar dişin distal tarafında oluşan kemik defekti ve periodontal cep kısmen iyileşmektedir.
- Alt üçüncü molar diş çekimi sonrasında ikinci molar dişin distal tarafında oluşan periodontal cep derinliğindeki iyileşme MPM grubunda kontrol grubuna göre daha iyidir.
- Alt üçüncü molar diş çekimi sonrasında ikinci molar dişin distal tarafında oluşan kemik defektindeki iyileşme MPM grubunda β -TKF ve kontrol grubuna göre daha iyidir.
- MPM'in gömülü alt üçüncü molar diş çekim soketine uygulaması kolaydır ve MPM ikinci molar dişin periodontal sağlığını korumak için etkili bir materyaldir.

6. KAYNAKLAR

- Adeyemo WL. Do pathologies associated with impacted lower third molars justify prophylactic removal? A critical review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102: 448-52.
- Ağralı ÖB, Kuru B, Kuru L. Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde mine matriks proteini ve otojen kemik grefti kombinasyonu kullanımı. *J Clin Exp Health Sci.* 2013; 3(1): 48-54.
- Akbulut N, Kurşun EŞ, Bardak Ç, Kaymak TE, Çölok G. Gömük alt yirmi yaş dişi cerrahisi sonrasında görülen erken dönem komplikasyonlar: Retrospektif değerlendirme. *AÜ Diş Hek Fak Derg.* 2010; 37: 71-6.
- Alkan A, Metin M, Arici S, Sener I. A prospective randomised cross-over study of the effect of local haemostasis after third molar surgery on facial swelling: an exploratory trial. *Br Dent J.* 2004; 197: 42-4.
- Al-Khateeb TH, Bataineh AB. Pathology Associated With Impacted Mandibular Third Molars in a Group of Jordanians. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64: 1598-1602.
- Allen F. Bone biology, harvesting and grafting for dental implants: rationale and clinical applications. *BDJ.* 2005; 199: 59-9.
- Alqahtani NA, Khaleelahmed S, Desai F. Evaluation of two flap designs on the mandibular second molar after third molar extractions. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017; 21: 317-8.
- Andrade Munhoz E, Bodanezi A, Ferreira Junior O, Mauro Granjeiro J. Bone crestal height and bone density after third-molar extraction and grafting: a long-term follow-up study. *Clin Oral Investig.* 2011; 15: 123-6.
- Aras MH, Güngörmüş M. The Effect of Low-Level Laser Therapy on Trismus and Facial Swelling Following Surgical Extraction of a Lower Third Molar. *Photomed Laser Surg.* 2009; 27: 21-4.
- Archer WH. *Oral and maxillofacial surgery.* W.B. Saunders Company. 1975, 5th Edition, Philadelphia, PA.
- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi: kemikler, eklemler, kaslar, iç organlar.* Güneş Tıp Kitabevleri. 2014 Ankara, Türkiye.
- Awang MN. The aetiology of dry socket: a review. *Int Dent J.* 1989; 39: 236-40.
- Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face Med.* 2005; 1: 11.
- Bancroft JD, Stevens A. *Theory and Practice of Histological Techniques.* Churchill Livingstone, 2013, 12 Edition. New York, USA, p: 309-39.
- Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res.* 2000; 371: 10-27.
- Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Dent Assoc.* 2007; 73: 325.
- Blum IR. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 31: 309-17.
- Boden SD. Bioactive Factors for Bone Tissue Engineering. *Clin Orthop Relat Res.* 1999; 367: 84-94.
- Bohay RN, Mara TW, Sawula KW, Lapointe HJ. A preliminary radiographic study of mandibular para-radicular third molar radiolucencies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; 98: 97-101.
- Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of Third Molar Surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007; 19: 117-28.
- Brkovic BMB, Prasad HS, Rohrer MD, Konandreas G, Agrogiannis G, Antunovic D, Sándor GKB. Beta-tricalcium phosphate/type I collagen cones with or without a barrier membrane in human

- extraction socket healing: clinical, histologic, histomorphometric, and immunohistochemical evaluation. *Clin Oral Investig*. 2012; 16: 581-90.
- Buck BE, Resnick L, Shah SM, Malinin TI. Human immunodeficiency virus cultured from bone. Implications for transplantation. *Clin Orthop Relat Res*. 1990; 251: 249-53.
- Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 54: 420-32.
- Campbell JH. Second Molar Periodontal Health After Third Molar Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 75: 662.
- Camps-Font O, Caro-Bonfill C, Sánchez-Garcés MÀ, Gay-Escoda C.; Periodontal Regenerative Therapy for Preventing Bone Defects Distal to Mandibular Second Molars After Surgical Removal of Impacted Third Molars: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018; 76: 2482-2514.
- Cardoso CL, Rodrigues MTV, Júnior OF, Garlet GP, de Carvalho PSP. Clinical Concepts of Dry Socket. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68: 1922-32.
- Caverzasio J, Palmer G, Bonjour JP. Fluoride: mode of action. *Bone*. 1998; 22: 585-9.
- Chaparro-Avendaño AV, Pérez-García S, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Morbidity of third molar extraction in patients between 12 and 18 years of age. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10: 422-31.
- Chaudhary PD, Rastogi S, Gupta P, Niranjana Prasad Indra B, Thomas R, Choudhury R. Pre-emptive effect of dexamethasone injection and consumption on post-operative swelling, pain, and trismus after third molar surgery. A prospective, double blind and randomized study. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015; 5: 21-7.
- Cecchi L, Alessandri Bonetti G, Pelliccioni GA. Removing high-risk impacted mandibular third molars: a surgical-orthodontic approach. *J Am Dent Assoc*. 1996; 127: 1214-7.
- Chiroff RT, White EW, Weber KN, Roy DM. Tissue ingrowth of Replamineform implants. *J Biomed Mater Res*. 1975; 9: 29-45.
- Choukroun J. Advanced PRF, & i-PRF: platelet concentrates or blood concentrates. *J Periodontal Med Clin Pract*. 2014; 1: 3.
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101: e56-60.
- Chu FCS, Li TKL, Lui VKB, Newsome PRH, Chow RLK, Cheung LK. Prevalence of impacted teeth and associated pathologies--a radiographic study of the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J*. 2003; 9: 158-63.
- Chung KW, Chung HM, Halliday NL. *Gross Anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2014, 8th edition, Philadelphia, PA.
- Cochran DL, Douglas HB. Augmentation of osseous tissue around nonsubmerged endosseous dental implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1993; 13: 506-19.
- Colgan CM, Henry J, Napier SS, Cowan CG. Parodontal cysts: a role for food impaction in the pathogenesis? A review of cases from Northern Ireland. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 40: 163-8.
- Corinaldesi G, Lizio G, Badiali G, Morselli-Labate AM, Marchetti C. Treatment of intrabony defects after impacted mandibular third molar removal with bioabsorbable and non-resorbable membranes. *J Periodontol*. 2011; 82: 1404-13.
- Cowin SC. *Bone Mechanics Handbook*. Taylor & Francis, 2001, 2nd Edition.
- Das S, Jhingran R, Bains VK, Madan R, Srivastava R, Rizvi I. Socket preservation by beta-tri-calcium phosphate with collagen compared to platelet-rich fibrin: A clinico-radiographic study. *Eur J Dent*. 2016; 10: 264-76.

- Davies JE. 2000; Bone Engineering. EM Squared. 2000, Toronto
- Dodson TB. Reconstruction of alveolar bone defects after extraction of mandibular third molars: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 82: 241-7.
- Dodson TB. Management of mandibular third molar extraction sites to prevent periodontal defects. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 1213-24.
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006a; 101: e51-5.
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006b; 101: e45-50.
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006c; 101: e37-44.
- Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014; 4: 3-9.
- Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier J-B. Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. *J Periodontol.* 2010; 81: 546-55.
- Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009; 27: 158-67.
- Dumitrescu AL, Okada M, Inagaki K. Periodontal-Restorative Interactions. In: *Etiology and Pathogenesis of Periodontal Disease.* 2010; 265-78.
- Edamatsu M, Kumamoto H, Ooya K, Echigo S. Apoptosis-related factors in the epithelial components of dental follicles and dentigerous cysts associated with impacted third molars of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 99: 17-23.
- Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J.* 1992; 172: 305-12.
- Emmings FG. 1974; Chemically modified osseous material for the restoration of bone defects. *J Periodontol.* 45: 385-90.
- Erkan Y. Tam gömülü alt yirmi yaş dişlerinin folikül ebatları ile epidermal büyüme faktörü arasındaki ilişkinin araştırılması. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara, 2013 (Tez danışmanı: Prof. Diş Tıp. Kd. Alb. Necdet Doğan).*
- Figliuzzi M, Mangano FG, Fortunato L, De Fazio R, Macchi A, Iezzi G, Piattelli A, Mangano C. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with custom-made, computer-aided design/computer-aided manufacturing porous hydroxyapatite scaffolds. *J Craniofac Surg.* 2013; 24: 856-9.
- Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84-A: 454-64.
- Fleming JE Jr, Cornell CN, Muschler GF. Bone cells and matrices in orthopedic tissue engineering. *Orthop Clin North Am.* 2000; 31: 357-74.
- Fragiskos FD. *Oral Surgery.* Springer Science & Business Media. 2007, Athens. Greece
- Froum S, Cho S-C, Rosenberg E, Rohrer M, Tarnow D. Histological comparison of healing extraction sockets implanted with bioactive glass or demineralized freeze-dried bone allograft: a pilot study. *J Periodontol.* 2002; 73: 94-102.
- Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol.* 2017; 88: 112-21.

- Garrett S. Periodontal Regeneration Around Natural Teeth. *Ann Periodontol.* 1996; 1: 21-666.
- Gelesko S, Blakey GH, Partrick M, Hill DL, White RP, Offenbacher S, Phillips C, Haug RH. Comparison of Periodontal Inflammatory Disease in Young Adults With and Without Pericoronitis Involving Mandibular Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67: 134-9.
- Ge J, Yang C, Zheng J, Hu Y. Autogenous bone grafting for treatment of osseous defect after impacted mandibular third molar extraction: A randomized controlled trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017; 19: 572-580.
- Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick C, Choukroun J. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol.* 2014; 40: 679-89.
- Gkantidis N, Christou P, Topouzelis N. The orthodontic-periodontic interrelationship in integrated treatment challenges: a systematic review. *J Oral Rehabil.* 2010; 37: 377-90.
- González-Jaranay M, Téllez L, Roa-López A, Gómez-Moreno G, Moreu G. Periodontal status during pregnancy and postpartum. *PLoS One.* 2017; 12: e0178-234.
- Graziani F, Corsi L, Fornai M, Antonioli L, Tonelli M, Cei S, Colucci R, Blandizzi C, Gabriele M, Deltacca M. Clinical evaluation of piroxicam-FDDF and azithromycin in the prevention of complications associated with impacted lower third molar extraction. *Pharmacol Res.* 2005; 52: 485-90.
- Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 35: 241-6.
- Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Creminelli L, Santoro F. Assessing postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65: 901-17.
- Güven O, Keskin A, Akal UK. The incidence of cysts and tumors around impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 29: 131-5.
- Halmos DR, Ellis E 3rd, Dodson TB. Mandibular third molars and angle fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 1076-81.
- Hashemipour M-A, Tahmasbi-Arashlow M, Fahimi-Hanzaei F. Incidence of impacted mandibular and maxillary third molars: a radiographic study in a Southeast Iran population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18: e140-5.
- Hassan KS, Marei HF, Alagl AS. Does grafting of third molar extraction sockets enhance periodontal measures in 30- to 35-year-old patients? *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70: 757-64.
- Hattab FN. Positional changes and eruption of impacted mandibular third molars in young adults. A radiographic 4-year follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 84: 604-8.
- Hattab FN, Alhaija ES. Radiographic evaluation of mandibular third molar eruption space. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88: 285-91.
- Hislop WS, Finlay PM, Moos KF. A preliminary study into the uses of anorganic bone in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 31: 149-53.
- Hugoson A, Kugelberg CF. The prevalence of third molars in a Swedish population. An epidemiological study. *Community Dent Health.* 1988; 5: 121-38.
- Hupp JR. Principles of Management of Impacted Teeth. In: *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.* Elsevier Health Sciences, 2014A, 6th Edition, Greenville, North Carolina, p:143-167.
- Hupp JR. Wound Repair. In: *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.* Elsevier Health Sciences, 2014B, 6th Edition, Greenville, North Carolina, p: 43-53.
- Hupp JR. Prevention and Management of Extraction Complications. In: *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.* Elsevier Health Sciences, 2014C, 6th Edition, Greenville, North Carolina, p: 174-187.

- Iida S, Hassfeld S, Reuther T, Nomura K, Mühling J. Relationship between the risk of mandibular angle fractures and the status of incompletely erupted mandibular third molars. *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33: 158-63.
- Iizuka T, Tanner S, Berthold H. Mandibular fractures following third molar extraction. A retrospective clinical and radiological study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 26: 338-43.
- Janakiraman EN, Alexander M, Sanjay P. Prospective analysis of frequency and contributing factors of nerve injuries following third-molar surgery. *J Craniofac Surg*. 2010; 21: 784-6.
- Janicki P, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells. *Injury*. 2011; 42: 77-81.
- Jee W. Integrated Bone Tissue Physiology. In: *Bone Mechanics Handbook, Second Edition*. 2001: 1; 1-68.
- Jung Y-H, Cho B-H. Radiographic evaluation of third molar development in 6- to 24-year-olds. *Imaging Sci Dent*. 2014; 44: 185-91.
- Junqueira LCU, Carneiro J, Kelley RO. 1998; *Basic Histology*. Appleton & Lange
- Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Panas M, Woron J. Single-dose and multi-dose clindamycin therapy fails to demonstrate efficacy in preventing infectious and inflammatory complications in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 36: 417-22.
- Kaczor-Urbanowicz K, Zadurska M, Czochrowska E. Impacted Teeth: An Interdisciplinary Perspective. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25: 575-85.
- Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurg Focus*. 2001;10:E1.
- Kaminishi RM, Lam PS, Kaminishi KS, Marshall MW, Hochwald DA. A 10-year comparative study of the incidence of third molar removal in the aging population. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 64: 173-4.
- Karaca I, Simşek S, Uğar D, Bozkaya S. Review of flap design influence on the health of the periodontium after mandibular third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod*. 2007; 104: 18-23.
- Karapataki S, Hugoson A, Kugelberg CF. Healing following GTR treatment of bone defects distal to mandibular 2nd molars after surgical removal of impacted 3rd molars. *J Clin Periodontol*. 2000; 27: 325-32.
- Kaul RP, Godhi SS, Singh A. Autologous platelet rich plasma after third molar surgery: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2012; 11: 200-5.
- Kaveri GS, Prakash S. Third molars: a threat to periodontal health? *J Maxillofac Oral Surg*. 2012; 11: 220-3.
- Kawazoe T, Kim HH. Tissue Augmentation by White Blood Cell-Containing Platelet-Rich Plasma. *Cell Transplant*. 2012; 21: 601-7.
- Kaya GS, Muzaffer M, Omezli MM, Dayi E. Some morphological features related to mandibular third molar impaction. *J Clin Exp Dent* 2010; 2(1): e12-7.
- Khurana JS, Safadi FF. Bone Structure, Development and Bone Biology. In: *Essentials in Bone and Soft-Tissue Pathology*. 2009; 1-15.
- Kierszenbaum AL. 2006; *Histoloji ve hücre biyolojisi: patolojiye giriş*.
- Kiliç SC, Güngörmüş M. Cone Beam Computed Tomography Assessment of Maxillary Sinus Floor Augmentation Using Beta-Tricalcium Phosphate Alone or in Combination with Platelet-Rich Plasma: A Randomized Clinical Trial. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2016; 31: 1367-75.
- Kindler S, Holtfreter B, Koppe T, Mksoud M, Lucas C, Seebauer C, Völzke H, Kocher T, Johnson K, Langner S, Albers M, Metelmann HR, Ittermann T. Third Molars And Periodontal Damage Of Second Molars In The General Population. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(11):1365-74
- Kirtiloğlu T, Bulut E, Sümer M, Cengiz I. Comparison of 2 flap designs in the periodontal healing of second molars after fully impacted mandibular third molar extractions. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65: 2206-10.

- Knutsson K, Brehmer B, Lysell L, Rohlin M. Asymptomatic mandibular third molars: oral surgeons' judgment of the need for extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50: 329-33.
- Kostopoulou O, Brickley MR, Shepherd JP, Newcombe RG, Knutsson K, Rohlin M. Intra-observer reliability regarding removal of asymptomatic third molars. *Br Dent J.* 1998; 184: 557-9.
- Kosyfaki P, del Pilar Pinilla Martín M, Strub JR. Relationship between crowns and the periodontium: a literature update. *Quintessence Int.* 2010; 41: 109-26.
- Krausz AA, Machtei EE, Peled M. Effects of lower third molar extraction on attachment level and alveolar bone height of the adjacent second molar. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34: 756-60.
- Kugelberg CF. Impacted lower third molars and periodontal health. An epidemiological, methodological, retrospective and prospective clinical, study. *Swed Dent J Suppl.* 1990a; 68: 1-52.
- Kugelberg CF. Periodontal healing two and four years after impacted lower third molar surgery. A comparative retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1990b; 19: 341-5.
- Kugelberg CF, Ahlström U, Ericson S, Hugoson A. Periodontal healing after impacted lower third molar surgery. A retrospective study. *Int J Oral Surg.* 1985; 14: 29-40.
- Kugelberg CF, Ahlström U, Ericson S, Hugoson A, Kvint S. Periodontal healing after impacted lower third molar surgery in adolescents and adults. A prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1991a; 20: 18-24.
- Kugelberg CF, Ahlström U, Ericson S, Hugoson A, Thilander H. The influence of anatomical, pathophysiological and other factors on periodontal healing after impacted lower third molar surgery. A multiple regression analysis. *J Clin Periodontol.* 1991b; 18: 37-43.
- Kumar P, Fathima G, Vinitha B. Bone grafts in dentistry. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013; 5: 125.
- Kumar N, Prasad K, Ramanujam L, K R, Dexith J, Chauhan A. Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 73: 1042-9.
- Landucci A, Wosny AC, Uetanabaro LC, Moro A, Araujo MR. Efficacy of a single dose of low-level laser therapy in reducing pain, swelling, and trismus following third molar extraction surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 45: 392-8.
- Laureano Filho JR, de Oliveira e Silva ED, Batista CI, Gouveia FMV. The influence of cryotherapy on reduction of swelling, pain and trismus after third-molar extraction: a preliminary study. *J Am Dent Assoc.* 2005; 136: 774-8.
- Laurell L, Gottlow J, Zybutz M, Persson R. Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. *J Periodontol.* 1998; 69: 303-13.
- Lee C-T, Hum L, Chen Y-W. The effect of regenerative periodontal therapy in preventing periodontal defects after the extraction of third molars: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2016; 147: 709-19.
- Leone SA, Edenfield MJ, Cohen ME. Correlation of acute pericoronitis and the position of the mandibular third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 62: 245-50.
- Leung WK, Corbet EF, Kan KW, Lo ECM, Liu JKS. A regimen of systematic periodontal care after removal of impacted mandibular third molars manages periodontal pockets associated with the mandibular second molars. *J Clin Periodontol.* 2005a; 32: 725-31.
- Leung WK, Keung Leung W, Corbet EF, Kan KW, Lo ECM, Liu JKS. 2005b; A regimen of systematic periodontal care after removal of impacted mandibular third molars manages periodontal pockets associated with the mandibular second molars. *J Clin Periodontol.* 32: 725-31.
- Libersa P, Roze D, Cachart T, Libersa J-C. Immediate and late mandibular fractures after third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60: 163-5.
- Lima C-J, Silva L-C-F, Melo M-R-S, Santos J-A-S-S, Santos T-S. Evaluation of the agreement by examiners according to classifications of third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012; 17: e281-6.

- Limeres J, Sanromán JF, Tomás I, Diz P. Patients' perception of recovery after third molar surgery following postoperative treatment with moxifloxacin versus amoxicillin and clavulanic acid: a randomized, double-blind, controlled study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67: 286-91.
- Liversidge HM. Timing of human mandibular third molar formation. *Ann Hum Biol.* 2008; 35: 294-321.
- Løe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand.* 1963; 21: 533-51.
- Lone PA, Ahmed SW, Prasad V, Ahmed B. Role of turmeric in management of alveolar osteitis (dry socket): A randomised clinical study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2018; 8: 44-7.
- Lubkowska A, Dolegowska B, Banfi G. Growth factor content in PRP and their applicability in medicine. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012; 26: 3-22.
- Lysell L, Rohlin M. A study of indications used for removal of the mandibular third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988; 17: 161-4.
- MacNeill SR, Cobb CM, Rapley JW, Glaros AG, Spencer P. In vivo comparison of synthetic osseous graft materials. A preliminary study. *J Clin Periodontol.* 1999; 26: 239-45.
- Marciani RD. Third molar removal: An overview of indications, imaging, evaluation, and assessment of risk. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007; 19: 1-13.
- Maria SM, Prukner C, Sheikh Z, Mueller F, Barralet JE, Komarova SV. Reproducible quantification of osteoclastic activity: characterization of a biomimetic calcium phosphate assay. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2014; 102: 903-12.
- Marković AB, Todorović L. Postoperative analgesia after lower third molar surgery: contribution of the use of long-acting local anesthetics, low-power laser, and diclofenac. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102: e4-8.
- Marks SC, Odgren PR. Structure and Development of the Skeleton. In: *Principles of Bone Biology.* 2002; 3-15.
- Martin MV, Kanatas AN, Hardy P. Antibiotic prophylaxis and third molar surgery. *Br Dent J.* 2005; 198: 327-30.
- Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dent.* 2001; 10: 225-8.
- Marx RE, Arun K. Garg (D.M.D.). *Dental and Craniofacial Applications of Platelet-rich Plasma.* Quintessence Publishing (IL); 2005
- McArdle LW, Renton TF. Distal cervical caries in the mandibular second molar: an indication for the prophylactic removal of the third molar? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 44: 42-5.
- McCoy JM, Michael McCoy J. Complications of Retention: Pathology Associated with Retained Third Molars. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2012; 20: 177-95.
- Mellonig JT. Freeze-dried bone allografts in periodontal reconstructive surgery. *Dent Clin North Am.* 1991; 35: 505-20.
- De Melo DG, de Santana Santos T, Sehn FP, de Oliveira E Silva ED, Martins-Filho PRS, Dourado ACAG. Evaluation of inorganic bovine bone graft in periodontal defects after third molar surgery. *Ann Maxillofac Surg.* 2015; 5: 198-202.
- Miloro M. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery.* Bc Decker Inc. 2004, 2nd Edition, London, UK.
- Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017a; 23: 83-99.
- Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, Choukroun J. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig.* 2017b; 21: 2619-27.

- Mohamad ELM. Growth factors and fibrin network to improve the particle bone grafting case report. *Ijocr*. 2014a; 2: 45-6.
- Mohamed ELM. The use of growth factors fibrin network to enhance architecture, mechanical and biological aspect of the graft particles. *Int J Prevent Clin Dent Res*. 2014b; 1: 41-4.
- Moheb MEL, EL Moheb M, Al-Zarea B, Sghaireen MG, Toriya J, Mizohata A, Patil S, Siada A, Brad B, Kochaji N, Alam MK, Osuga N. Mineralized Plasmatic Matrix to Enhance the Bone Grafting Technique. *J Hard Tissue Biol*. 2017; 26: 289-92.
- Montero J, Mazzaglia G. Effect of removing an impacted mandibular third molar on the periodontal status of the mandibular second molar. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 69: 2691-7.
- Moore PA, Brar P, Smiga ER, Costello BJ. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery *. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 99: e1-7.
- Moore WR, Graves SE, Bain GI. 2001; Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg*. 71: 354-61.
- Moss KL, Beck JD, Mauriello SM, Offenbacher S, White RP Jr. Risk indicators for third molar caries and periodontal disease in senior adults. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65: 958-63.
- Motamedi MH. A technique to manage gingival complications of third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 90: 140-3.
- Motamedi MHK. Can an impacted mandibular third molar be removed in a way that prevents subsequent formation of a periodontal pocket behind the second molar? *J Can Dent Assoc*. 2006; 72: 532-3.
- Mourão CF de AB, Valiense H, Melo ER, Mourão NBMF, Maia MD-C. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir*. 2015; 42: 421-3.
- Muñoz-Corcuera M, Bascones-Martínez A, Ripollés-de Ramón J. Post-extraction application of beta-tricalcium phosphate in alveolar socket. *Journal of Osseointegration*. 2015; 7: 8-14.
- Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. W.B. Saunders Company. 2002, 9th Edition, p: 762-7
- "NIH consensus development conference for removal of third molars" *J Oral Surg*. 1980; 38: 235-236.
- Nodine AM. Impacted and aberrant teeth; their history, causes and treatment. *Dent Items Interest*. 1947; 69: 1092.
- Noroozi A-R, Philbert RF. Modern concepts in understanding and management of the "dry socket" syndrome: comprehensive review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 107: 30-5.
- Nusair YM. Local application of ice bags did not affect postoperative facial swelling after oral surgery in rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 45: 48-50.
- Oderinu OH, Adeyemo WL, Adeyemi MO, Nwathor O, Adeyemi MF. Distal cervical caries in second molars associated with impacted mandibular third molars: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;
- Ohshima A, Ariji Y, Goto M, Izumi M, Naitoh M, Kurita K, Shimozaoto K, Ariji E. Anatomical considerations for the spread of odontogenic infection originating from the pericoronitis of impacted mandibular third molar: computed tomographic analyses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 98: 589-97.
- Omar OM, Granéli C, Ekström K, Karlsson C, Johansson A, Lausmaa J, Wexell CL, Thomsen P. The stimulation of an osteogenic response by classical monocyte activation. *Biomaterials*. 2011; 32: 8190-204.
- Özçaka Ö, Becerik S, Bıçakcı N, Kiyak AH. Periodontal disease and systemic diseases in an older population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014; 59: 474-9.
- Pandit N, Malik R, Philips D. Tissue engineering: A new vista in periodontal regeneration. *J Indian Soc Periodontol*. 2011; 15: 328-37.

- Pell GJ, Gregory GT. Report on a ten-year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth. *Am J Orthod Oral Surg.* 1942; 28: 660-6.
- Pérez-Amodio S, Engel E. Bone Biology and Regeneration. In: *Bio-Ceramics with Clinical Applications.* 2014; 315-42.
- Périsse J. Du PRF vers les matrices plasmiques minéralisées en implantologie. In: *59ème Congrès de la SFMBCB.* 2012.
- Peterson LJ, Ellis III E, Hupp JR, Tucker MR. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.* St. Louis: Mosby 1998: 215–225.
- Peterson LJ. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2012, PMPH-USA
- Pokharel PK. Assessment of prevalence and pattern of impacted third molar among kathmandu population: a retrospective analysis. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2016; 3: 1658-60.
- Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound Healing Problems in the Mouth. *Front Physiol.* 2016; 7: 507.
- Power SM, Short MB. An investigation into the response of palatally displaced canines to the removal of deciduous canines and an assessment of factors contributing to favourable eruption. *Br J Orthod.* 1993; 20: 215-23.
- Rawlins M. In pursuit of quality: the National Institute for Clinical Excellence. *Lancet.* 1999; 353: 1079-82.
- Ren Y-F, Malmstrom HS. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65: 1909-21.
- Richardson DT, Dodson TB. Risk of periodontal defects after third molar surgery: An exercise in evidence-based clinical decision-making. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 100: 133-7.
- Rood JP, Shehab BA. The radiological prediction of inferior alveolar nerve injury during third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1990; 28: 20-5.
- Rosa AL, Carneiro MG, Lavrador MA, Novaes AB Jr. Influence of flap design on periodontal healing of second molars after extraction of impacted mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93: 404-7.
- Samir E, Hicham S, Keltoum EO, Zouheir I. Management of post-extractional alveolar socket with mineralized plasmatic matrix before implant placement: a case report. *Asian Pacific Journal of Health Sciences.* 2017; 4: 220-7.
- Sammartino G, Tia M, Bucci T, Wang H-L. Prevention of mandibular third molar extraction-associated periodontal defects: a comparative study. *J Periodontol.* 2009; 80: 389-96.
- Santosh P. Impacted Mandibular Third Molars: Review of Literature and a Proposal of a Combined Clinical and Radiological Classification. *Ann Med Health Sci Res.* 2015; 5: 229-34.
- Sarikov R, Juodzbalys G. Inferior alveolar nerve injury after mandibular third molar extraction: a literature review. *J Oral Maxillofac Res.* 2014; 5: e1.
- Scabbia A, Trombelli L. A comparative study on the use of a HA/collagen/chondroitin sulphate biomaterial (BiostiteR) and a bovine-derived HA xenograft (Bio-OssR) in the treatment of deep intra-osseous defects. *J Clin Periodontol.* 2004; 31: 348-55.
- Schallhorn RG, McClain PK. Combined osseous composite grafting, root conditioning, and guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1988; 8: 8-31.
- Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain.* 1943; 66: 237-88.
- Shin S-M, Choi EJ, Moon S-Y. Prevalence of pathologies related to impacted mandibular third molars. *Springerplus.* 2016; 5: 915.
- Siddiqi A, Morkel JA, Zafar S. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial using split-mouth technique. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39: 107-14.

- Siervo S. *Suturing Techniques in Oral Surgery*. Quintessence Publishing Company. 2008;11-66
- Silness J, Løe H. Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*. 1964; 22: 121-35.
- Silvestri AR Jr, Singh I. The unresolved problem of the third molar: would people be better off without it? *J Am Dent Assoc*. 2003; 134: 450-55.
- Singh M, Bhate K, Kulkarni D, Santhosh Kumar SN, Kathariya R. The effect of alloplastic bone graft and absorbable gelatin sponge in prevention of periodontal defects on the distal aspect of mandibular second molars, after surgical removal of impacted mandibular third molar: a comparative prospective study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015; 14: 101-6.
- Stathopoulos P, Mezitis M, Kappatos C, Titsinides S, Stylogianni E. Cysts and tumors associated with impacted third molars: is prophylactic removal justified? *J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 69: 405-8.
- Stephens RG, Kogon SL, Reid JA. The unerupted or impacted third molar--a critical appraisal of its pathologic potential. *J Can Dent Assoc*. 1989; 55: 201-7.
- Stevenson S. Enhancement of Fracture Healing With Autogenous and Allogeneic Bone Grafts. *Clin Orthop Relat Res*. 1998; 355: 239-46.
- Strub JR, Gaberthüel TW, Firestone AR. Comparison of tricalcium phosphate and frozen allogenic bone implants in man. *J Periodontol*. 1979; 50: 624-9.
- Susarla SM, Blaeser BF, Magalnick D. Third molar surgery and associated complications. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003; 15: 177-86.
- Tabrizi R, Khorshidi H, Shahidi S, Gholami M, Kalbasi S, Khayati A. Use of lincomycin-impregnated demineralized freeze-dried bone allograft in the periodontal defect after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72: 850-7.
- Tamimi F, Sheikh Z, Barralet J. Dicalcium phosphate cements: brushite and monetite. *Acta Biomater*. 2012; 8: 474-87.
- Tamimi F, Torres J, Bassett D, Barralet J, Cabarcos EL. Resorption of monetite granules in alveolar bone defects in human patients. *Biomaterials*. 2010; 31: 2762-9.
- 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. *J Craniofac Surg*. 1993; 4: 79-84.
- Thronson RR, Barrett Sexton S. Grafting mandibular third molar extraction sites: A comparison of bioactive glass to a nongrafted site. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94: 413-9.
- Tomford WW. Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77: 1742-54.
- Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2005; 22: 229-34.
- Tsukamoto G, Makino T, Kikuchi T, Kishimoto K, Nishiyama A, Sasaki A, Matsumura T. A comparative study of odontogenic keratocysts associated with and not associated with an impacted mandibular third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94: 272-5.
- Türker M. 1997; *Ağız, diş, çene hastalıkları ve cerrahisi*. Atlas Kitapçılık. 1997, 2. Baskı.
- Umoh A, Azodo C. Association between Periodontal Status, Oral Hygiene Status and Tooth Wear among Adult Male Population in Benin City, Nigeria. *Ann Med Health Sci Res*. 2013; 3: 149-54.
- Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Inferior alveolar nerve damage after lower third molar surgical extraction: a prospective study of 1117 surgical extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 92: 377-83.
- Varghese KG. 2010; *A Practical guide to the management of impacted teeth*. Jaypee Bros. Medical Publishers
- Wagner KW, -E. Otten J, Schoen R, Schmelzeisen R. Pathological mandibular fractures following third molar removal. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 34: 722-6.
- Waite DE. *Textbook of Practical Oral Surgery*. 1978.

- Walshe A. Oral wound healing: cell biology and clinical management. *Br Dent J.* 2013; 215: 595.
- van der Westhuijzen AJ, Becker PJ, Morkel J, Roelse JA. A randomized observer blind comparison of bilateral facial ice pack therapy with no ice therapy following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34: 281-6.
- White RP Jr, Offenbacher S, Blakey GH, Haug RH, Jacks MT, Nance PE, Phillips C. Chronic oral inflammation and the progression of periodontal pathology in the third molar region. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64: 880-5.
- Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res.* 2003; 14: 213-8.
- Winter GB. *Principles of Exodontia as Applied to the Impacted Mandibular Third Molar: A Complete Treatise on the Operative Technic with Clinical Diagnoses and Radiographic Interpretations.* American Medical Books. 1926, St. Louis.
- Yang C, Unursaikhan O, Lee J-S, Jung U-W, Kim C-S, Choi S-H. Osteoconductivity and biodegradation of synthetic bone substitutes with different tricalcium phosphate contents in rabbits. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2014; 102: 80-8.
- Yeh C-J. A simple retrieval technique for accidentally displaced mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60: 836-7.
- Yılmaz B. Plateletten zengin plazma uygulamaları. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2013; 59: 338-44.
- Yuasa H, Sugiura M. Clinical postoperative findings after removal of impacted mandibular third molars: prediction of postoperative facial swelling and pain based on preoperative variables. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 42: 209-14.
- Zhu S-J, Choi B-H, Kim H-J, Park W-S, Huh J-Y, Jung J-H, Kim B-Y, Lee S-H. Relationship between the presence of unerupted mandibular third molars and fractures of the mandibular condyle. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34: 382-5.

7. EKLER



NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 2016/010

16.11.2016

Sayın Doç.Dr. Bozkurt Kubilay IŞIK

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.11.2016 tarihinde yapılan 2016/010 sayılı toplantısında, yürütücüsü olduğunuz "Gömülü alt 3. Molar cerrahisi sonrası mineralize plazmatik matriks (MPM) ve trikalsiyum fosfat greft uygulamasının etkinliğinin alt 2. Molar dişin distalinin periodontal ve osseoz açıdan değerlendirilmesi" başlıklı projenin bilimsel etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.

Saygılarımla...

Doç. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR

NEÜ Diş Hekimliği Fakültesi
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar
Etik Kurul Bşk.