T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ÇEKİM SOKETLERİNİN KORUNMASINDA KULLANILAN OTOJEN TİTANYUM-PLATELET RİCH FİBRİN(T-TZF) YÖNTEMİNİN RADYOLOJİK AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Yunus İBİLOĞLU

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR

ESKİŞEHİR
2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ÇEKİM SOKETLERİNİN KORUNMASINDA KULLANILAN OTOJEN TİTANYUM-PLATELET RİCH FİBRİN(T-TZF) YÖNTEMİNİN RADYOLOJİK AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Yunus İBİLOĞLU

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR

ESKİŞEHİR
2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ÇEKİM SOKETLERİNİN KORUNMASINDA KULLANILAN OTOJEN TİTANYUM-PLATELET RİCH FİBRİN(T-TZF) YÖNTEMİNİN RADYOLOJİK AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Yunus İBİLOĞLU

Tez Savunma Tarihi	**:** 29.05.2023
Tez Danışmanı	**:** Doç Dr. Hakan ÖZDEMİR
Jüri Üyesi	**:** Doç. Dr. Başak KUŞAKÇI ŞEKER (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi)
Jüri Üyesi	**:** Dr. Öğr. Üy. Nebi CANSIN KARAKAN (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma jüri üyeleri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Onay
Prof. Dr. Batu Can YAMAN
Dekan

Uzmanlık Tezi
ESKİŞEHİR-2023

UZMANLIK TEZİ BEYANNAMESİ

Uzmanlık tezi olarak sunduğum **'Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum-Platelet Rich Fibrin (T-Tzf) Yönteminin Radyolojik Açıdan Karşılaştırılması'** başlıklı araştırmayı danışmanım **Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR'in** rehberlik ve sorumluluğunda tamamladığımı; çalışma protokolü ve süresince bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun davrandığımı, verilerin tarafımca toplandığını, örneklerin tarafımca hazırlandığını; deney, analiz ve görüntüleme işlemlerinin ilgili laboratuvar ve görüntüleme merkezinde tarafımca yapıldığını/ yaptırıldığını, tez metnini hazırlarken kaynakçanın eksiksiz olarak gösterildiğini, tezin yazım klavuzu kurallarına uygun olarak hazırlandığını ve belirtilen hususların aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Yunus İBİLOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **IV**

ÖZET ..... **V**

ABSTRACT ..... **VI**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **IX**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **XI**

1. GİRİŞ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Kemik Dokusu 3

2.1.1. Kemik Dokusunun Yapısı 3

2.1.2. Kemik Hücreleri 3

2.1.3. Kemik Tipleri 5

2.1.4. Kemik Yapımı ve Yıkımı 5

2.2.1. Kan pıhtısı Oluşumu 7

2.2.2. Yara Temizlenmesi 8

2.2.3. Doku Oluşumu 8

2.2.4. Doku Şekillenmesi 10

2.3. Kemik Greft Materyalleri 11

2.3.1. Kemik Greftlerinin Yapısı 11

2.3.1.1. Osteogenezis(osteoproliferasyon) 12

2.3.1.2. Osteokondüksiyon 12

2.3.1.3. Osteoindüksiyon 12

2.3.1.4. Osseointegrasyon 12

2.3.1.5. Onarım 13

2.3.2. Oral Cerrahi Uygulamalarında Kullanılan Kemik Greft Materyalleri..... 13
2.3.3. Otojen Kemik Greftleri..... 14
2.3.4. Allojen Kemik Greftleri..... 15
2.3.5. Ksenogreftler..... 18
2.3.6. Alloplastlar..... 18
2.3.6.1. Seramikler..... 19
2.3.6.2. Kalsiyum Karbonat..... 19
2.3.6.3. Kompozit Polimerler..... 20
2.3.6.3.1. Rezorbe Olanlar..... 20
2.3.6.3.2. Rezorbe Olmayanlar..... 20
2.3.6.4. Kalsiyum Sülfat..... 21
2.4. Kemik Grefti Uygulamasının Başarısını Etkileyen Faktörler..... 21
2.5. Yönlendirilmiş Doku (YDR) ve Kemik(YKR) Rejenerasyonu..... 23
2.5.1. YKR'de Kullanılan Bariyer Membranlar..... 25
2.5.1.1. Rezorbe Olmayan Bariyer Membranlar..... 26
2.5.1.2. Rezorbe Olan Bariyer Membranlar..... 27
2.5.2. YKR'de Güncel Yaklaşımlar..... 28
2.6. Trombositten Zengin Kan Ürünleri..... 29
2.6.1. Trombositten Zengin Fibrin(TZF) Özellikleri..... 32
2.6.2. TZF'nin Hazırlanması..... 33
2.6.3. TZF'nin Kullanım Alanları..... 36
2.6.4. TZF'in Avantaj ve Dezavantajları..... 37
2.6.5. Trombositten Zengin Kan Ürünlerinin Sınıflandırılması..... 38
2.6.5.1. Saf- Lökositten Fakir Trombositten Zengin Plazma (S-TZP)..... 38
2.6.5.2. Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma (L-TZP)..... 38

2.6.5.3. Saf- Lökositten Fakir Trombositten Zengin Fibrin (S-TZF) 39

2.6.5.4. Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin(L-TZF) 39

2.6.5.5. Titanyum ile Hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin (T-TZF) 39

3. GEREÇ VE YÖNTEM..... 42

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 42

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 42

3.3. Titanyum ile Hazırlanmış Plateletten Zengin Fibrin Hazırlanması 43

3.4. Cerrahi Uygulama..... 49

3.5. Radyolojik Görüntüleme..... 52

3.6. Radyolojik Ölçümlerin Yapılması 55

3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi 57

4. BULGULAR..... 58

5. TARTIŞMA..... 61

6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 74

KAYNAKLAR 76

EKLER 96

EK-1 ÖZGEÇMİŞ 96

EK-2 KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAYI..... 97

EK-3 ONAM FORMU..... 102

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgi birikimlerini ve mesleki tecrübelerini esirgemeyip benimle cömertçe paylaşan, her zaman desteğini hissettiğim, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve birikimleri ile eğitimime katkı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Başak KUŞAKÇI ŞEKER'e;

Uzmanlık sürecimin daha verimli geçmesinde katkıları, bana tecrübe ve bilgileriyle yol gösteren değerli arkadaşlarım Uzm. Dt. Tuğba KAVALCI, Uzm. Dt. Mehmet MİMAROĞLU ve Uzm. Dt. Merve TEKELİOĞLU'na;

Uzmalık eğitimim sürecince beraber çalıştığımız sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarım Arş. Gör Dt. Meryem Sümeyra CEVİZ, Arş. Gör. Dt. Ulfat MASHADİYEV, Arş. Gör. Dt. İzzet Melih GÜRKAN'a;

Beni her koşulda destekleyen, sonsuz sevgi ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Öznur İBİLOĞLU ve babam Ömer İBİLOĞLU'na, her zaman yanımda olan sevgili kardeşlerim Uğur İBİLOĞLU ve Hatice YÜKSEL'e;

Hayatıma girdiği andan itibaren anlayışı, sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan, iyi günde kötü günde yanımda olduğu gibi tez sürecimde de beni daima destekleyen kıymetli hayat arkadaşım Arş. Gör. Dt. Ayşe İBİLOĞLU'na;

Saygı, sevgi ve tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

ÖZET

Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum-Platelet Rich Fibrin(T-Tzf) Yönteminin Radyolojik Açıdan karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmada diş çekimini takiben oluşacak olan kemik rezorpsiyonunu en aza indirerek, elde edilen kemiğin kalitesini arttırmak ve altın standart olan otojen kemiğe alternatif olabilecek yöntemin belirlenmesine yardımcı olmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 18-65 yaş aralığında 14 erkek ve 13 kadın, sistemik hastalığı olmayan çürük, travma vb. sebeplerle diş çekim endikasyonu koyulmuş 27 hastada toplam 58 çekim soketi dahil edildi. Bu hastalarda diş çekimini takiben 27 soket küçük parçalara bölünmüş T-TZF ile doldurulup bir parça T-TZF de kapak şeklinde stüre edilerek iyileşmeye bırakıldı. 31 soket ise diş çekimini takiben spontan iyileşmeye bırakıldı. İşlemden 1 hafta sonrasında CBCT alındı. Diş çekimini takiben 3. ayda implant işlemi öncesinde tekrar CBCT alındı. CBCT üzerinde yapılan hacimsel değerlendirmeler ile postoperatif çekim soketi hacmi ile 3. ay sonunda kemik ile dolan soket hacmi kıyaslandı.

Bulgular: Bağımsız gruplarda t testi sonuçlarına göre başlangıç çekim soket hacmi ölçümü test ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermezken, 3. ay kemikleşmeyen soket hacmi ölçümü test ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($P<0.05$). Kontrol grubunun 3. Ay ölçümü ortalama 0.087cm3 bulunmuş, T-TZF grubunda ise ortalama 0.043 cm3 bulunmuştur. Buradan çıkardığımız sonuç ise; 3. ay kemikleşmeyen soket hacmi ölçümlerinde kontrol grubu test grubundan anlamlı derecede daha yüksektir.

Kontrol grubu ve T-TZF grubunda başlangıç ve 3. Ay ölçüm ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı bağımlı gruplarda t testi ile incelenmiştir. Kontrol ve T-TZF grubunda başlangıç ve 3. Ay ölçümleri arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmakta olup başlangıç ölçümleri 3. Ay ölçümünden anlamlı derecede daha yüksektir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda soket koruma uygulamasında T-TZF kullanılan hasta grubunun fizyolojik iyileşmeye bırakılan hasta grubuna göre çekim soketinde daha fazla kemik kazanımına sahip olduğunu gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Diş çekimi, Soket koruma, T-TZF

ABSTRACT

Radiological Comparison of Autogenous Titanium-Platelet Rich Fibrin (T-Tzf) Method Used in the Protection of Extraction Sockets

Aim: In this study, it is aimed to increase the quality of the bone obtained by minimizing the bone resorption that will occur after tooth extraction and to help determine the method that can be an alternative to the gold standard autogenous bone.

Material and Method: 14 men and 13 women between the ages of 18-65, without systemic disease, caries, trauma, etc. were included in the study. A total of 58 extraction sockets were included in 27 patients with tooth extraction indication due to various reasons. In these patients, after tooth extraction, 27 sockets were filled with small pieces of T-PRF, and one piece of T-PRF was capped and left to heal.

31 sockets were left to heal spontaneously after tooth extraction. CBCT was taken 1 week after the procedure. CBCT was taken again before the implant procedure at the 3rd month after tooth extraction. With the volumetric evaluations made on CBCT, the postoperative extraction socket volume and the socket volume filled with bone at the end of the 3rd month were compared.

Results: According to t-test results in independent groups, initial extraction socket volume measurement did not differ significantly between test and control groups, while non-ossified socket volume measurement at 3 months differed significantly between test and control groups ($P<0.05$). The mean 3rd month measurement of the control group was found to be 0.087cm3, while in the T PRF group it was found to be 0.043cm3 on average. The result we get from here is; In the 3rd month non-ossifying socket volume measurements, the control group was significantly higher than the test group.

The significance of the difference between the baseline and 3rd month measurement averages in the control group and T-PRF group was examined with the t test in the dependent groups. There was a significant difference between the baseline and 3rd month measurements in the control and T-PRF groups, and the initial measurements were significantly higher than the 3rd month measurements.

Conclusion: As a result of this study, we observed that the patient group in which T-PRF was used in socket preservation application had more bone gain in the extraction socket than the patient group left to physiological recovery.

Key Words: Socket protection, Tooth extraction, T-TZF

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AP : Otomatik Prosedür

APDDM : Otojen Kısmen Demineralize Dentin Matriksi

BMP : Kemik Morfogenetik Protein

BMP-2 : Kemik Morfogenetik Protein-2

BMP-7 : Kemik Morfogenetik Protein-7

CaP : Kalsiyum Fosfat

CBCT : Konik Işınlı Bilgisayar Tomografisi

DFDBA : Demineraliza Dondurularak Kurutulmuş kemik Allografti

Doxy : Doksisiklin

EGF : Epidermal Büyüme Faktörü

EMD : Mine Matriks Türevi

FD : Fraktal Boyutu

FDBA : Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allografti

FFB : Taze Donmuş Kemik

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

FXIII : Faktör 13

HA : Hidroksiapatit

IFN- γ : İnterferon-gama

IGF : insülin Benzeri Büyüme Faktörü

IL-11 : İnterlökin-11

IL-12 : İnterlökin-12

IL-13 : İnterlökin-13

IL-17 : İnterlökin-17

IL-1ß : İnterlökin-1 Beta

IL-4 : İnterlökin-4

IL-6 : İnterlökin-6

L-TZF : Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin

L-TZF : Saf Trombositten Zengin Fibrin

L-TZP : Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma

ml : Mililitre

MP : Manuel Prosedür

OPG : Osteoprotegrin

PDGF : Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

PHEMA : Polihidroksietil Metakrilat

PMMA : Polimetil Metakrilat

PPP : Tromnositten Fakir Plazma

PRF : Platelet Rich Fibrin

P-TZP : Saf Trombositten Zengin Plazma

RANK : Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B

RANKL : Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand

rpm : Revolutions Per Minute(Dakikadaki Devir Sayısı)

SiO2 : Silika

S-TZF : Saf- Lökositten Fakir Trombositten Zengin Fibrin

S-TZP : Saf- Lökositten Fakir Trombositten Zengin Plazma

TGF-β1 : Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta 1

TKF : Trikalsiyum Fosfat

TNF : Tümör Nekroz Faktör

TNF-α : Tümör Nekrotizan Faktör-alfa

T-TZF : Titanyum ile Hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin

TZF : Trombositten Zengin Fibrin

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

WVF : von Willebrand Faktör

YDR : Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

YKR : Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

β-TKF : β -trikalsiyum Fosfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa No
Şekil 2.1	Kemik hücreleri	3
Şekil 2.2.	Osteoklastogenezis ve Osteoblastogenezis şematik görünümü	4
Şekil 2.3.	Kemik dokusu oluşum ve rezorpsiyon mekanizması	6
Şekil 2.4.	Çekim soketinde oluşan kemiğin olgunlaşması	11
Şekil 2.5.	Alveolar	15
Şekil 2.6.	Allogreft kemik grefti uygulaması	16
Şekil 2.7.	Allogreftlerin (FDBA) işlenerek elde edilmesi	17
Şekil 2.8.	Mekanik bariyer kullanılmasıyla yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu prensibinin şematik gösterimi	25
Şekil 2.9.	TZF'nin üç ana bileşeni	29
Şekil 2.10.	Hastadan kan alımı ve alınan kanın santrifüj cihazına yerleştirilmesi	34
Şekil 2.11.	Alınan kanın santrifüj edilmesi	34
Şekil 2.12.	TZF fibrin pıhtı	35
Şekil 2.13.	Santrifüj edildikten sonra tüpte oluşan tabakalar ve PRF tabakası	35
Şekil 2.14.	T-TZF	36
Şekil 2.15.	TZF'in kemik grefti ile karıştırılarak kullanımı	37
Şekil 2.16.	T-TZF'nin klinik görüntüsü	40
Şekil 2.17.	T-TZF'in	41
Şekil 3.1.	Kan almak için kullanılan malzemeler	44
Şekil 3.2.	Kan alınması	45
Şekil 3.3.	10ml'lik venöz kan içeren titanyum tüp	45
Şekil 3.4.	Santrifüj cihazı	46

Şekil 3.5. Santrifüj cihazına karşılıklı olarak yerleştirilmiş titanyum tüpler..... 47

Şekil 3.6. 2700 rpm'de 20 dk santrifüj sonrası oluşturulan T-TZF..... 48

Şekil 3.7. Oluşturulan T-TZF'nin gazlı bez arasında ezilip membran haline getirilmesi..... 48

Şekil 3.8. T-TZF'nin uygulama alanında yüzey alanının arttırılması için küçük parçalara ayrılması 49

Şekil 3.9. Diş çekiminin yapılması..... 50

Şekil 3.10. T-TZF nin çekim soketine önce küçük parçalar halinde yerleştirilmesi ve sonrasında daha büyük parçanın kapak şeklinde yerleştirilmesi..... 51

Şekil 3.11. Kapak şeklinde yerleştirilen T-TZF'nin bölgeye sabitlenmesi..... 52

Şekil 3.12. Çekim sonrasında soket hacmi hesaplanması 55

Şekil 3.13. Çekim sonrasında oluşan boş soket hacmi..... 56

Şekil 3.14. Çekimden 3 ay sonra kemikleşmeyen soket alanının hacminin hesaplaması 56

Şekil 3.15. 3 ay kontrolünde kemikleşmeyen soket hacmi 57

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 2.1. Trombosit konsantrelerinin üretimine ilişkin mevcut ana ürünlerin sınıflandırılması 31

Tablo 4.1. Başlangıç çekim soketi hacmi ve 3. ay sonunda kemikleşmeyen hacim ölçümleri 58

Tablo 4.2. Kontrol grubu ve PRF grubunda başlangıç soket hacmi ve 3. ayda kemikleşmeyen hacim ölçüm ortalamaları 59

1. GİRİŞ

Diş çekimi, çeşitli sebeplerle diş hekimliğinde en çok yapılan oral cerrahi işlemlerden birisidir.[1] Diş çekimi sonrasında çekim soketinde kemik iyileşmesini sağlayan internal değişiklikler ve kret genişlik ve yüksekliğinde değişimlere sebep olan eksternal değişiklikler oluşmaktadır.[2] Literatürde diş çekimi sonrası alveolar kemik hacmini korumak ve endosseöz implantlarla müteakip restoratif prosedürleri kolaylaştırmak için çeşitli teknikler tanımlanmıştır. Diş çekimleri, çürümüş, hasar görmüş veya periodontal olarak zarar görmüş dişleri çıkarmak için kullanılan yaygın diş prosedürleridir. Birkaç yan etki ile ilişkili olmasına rağmen, çoğu diş çekimi, kemik rezorpsiyonu ve yumuşak doku yeniden şekillenmesi nedeniyle alveolar atrofi ile sonuçlanır. En alakalı değişiklikler, diş kaybından sonraki ilk üç ayda, özellikle kemiğin genellikle daha ince olduğu bukkal plakada meydana gelir. Sistematik bir derlemede Tan ve ark.[3] soket koruma tekniği olmadan diş çekimi sonrası ilk 6 ayda %29-63 yatay ve %11-22 dikey kemik kaybı bildirmiştir.

Diş çekimi sonrası kemik erimesini azaltmak için çeşitli teknikler önerilmiştir. Özellikle birkaç kemik greft materyalleri (otogreftler, allogreftler, ksenogreftler veya alloplastik materyaller) emilebilir veya emilemez membranlarla birlikte test edilmiştir.[4, 5]

Otojen kemik greftleri; oteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon özelliklerinin hepsine sahip olması yönüyle kemik augmentasyon işlemlerinin altın standardıdır. Ancak otojen kemik greftlerinin elde edilmesinde ikinci bir cerrahi alana gereksinim duyulması, verici sahada morbidite gelişme ihtimali ve otojen greftlerin hızlı rezorbe olması gibi dezavantajlarının bulunması sebebiyle allojenik, ksenojenik ve alloplastik greft materyalleri kullanılmaya başlanmıştır.[6] Bu greft materyallerinin ise

osteogenezis ve osteoindüksiyon gibi özellikleri yoktur. Ayrıca allojenik ve ksenojenik greft materyallerinin hastalık bulaştırma ve alerjik reaksiyon oluşturma riskleri vardır. Alloplastik greft materyallerinin ise uygulama işlemlerinin zorluğu ve maliyetlerinin yüksek olması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle, kemik augmentasyon işlemlerinde bu dezavantajların üstesinden gelebilecek bir kemik greft materyali geliştirmek için yapılan araştırmalar devam etmektedir.[1]

Otojen trombosit konsantreleri, kemik iyileşmesinde rejenerasyon potansiyelini arttırmak için uygulanan biyomateryallerden biridir.[7] Trombosit konsantreleri, yara iyileşmesi ve rejenerasyonunda önemli role sahip birçok büyüme faktörü ve sitokin içermektedir.[8] 2001 yılında geliştirilen trombositten zengin fibrin (TZF), rejeneratif potansiyeli oldukça yüksek olan trombosit konsantrelerinden biri olarak tanımlanmaktadır.[7] Biyokimyasal kan işlemenin eklenmesini gerektiren birinci nesil trombosit konsantreleri ile karşılaştırıldığında, PRF hazırlama zamandan tasarruf sağlar, ucuzdur, ve basit. PRF, yumuşak ve sert dokuların iyileşmesini ve yenilenmesini teşvik edebilir. Artık kemik içi defektler, dental implant cerrahisi ve alveolar kret korunması dâhil olmak üzere diş hekimliğinin birçok alanında kullanılmaktadır.[9-11]

2.GENEL BİLGİLER

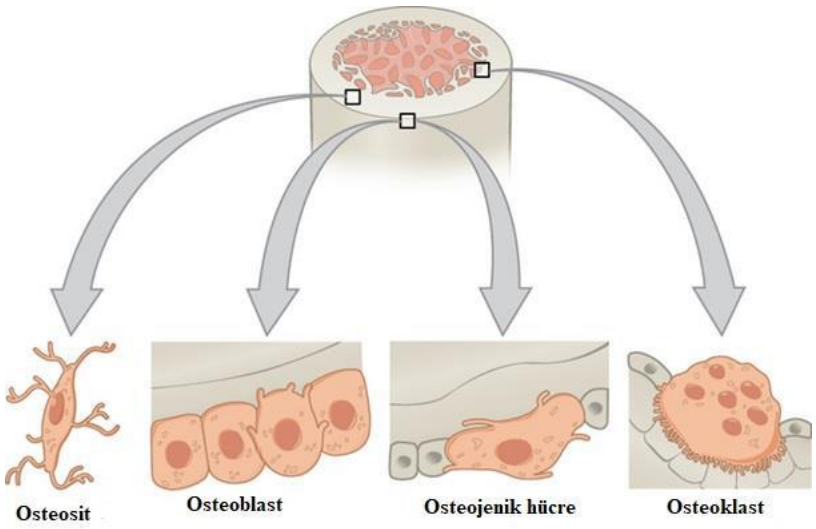
2.1. Kemik Dokusu

2.1.1. Kemik Dokusunun Yapısı

Kemiğin yapısı temelde mineral ve organik yapının bir arada bulunduğu metabolik olarak aktif yapıda bir bağ dokudan oluşmaktadır. Osteoblast, oseosit, osteoklast ve kemik örtü hücreleri yapısında barındırdığı hücresel elemanlardır. Morfolojisinde ise kortikal (kompakt ve lameller) ve kansellöz (süngerimsi ve ya trabeküler) kemiği barındırmaktadır.[12]

2.1.2. Kemik Hücreleri

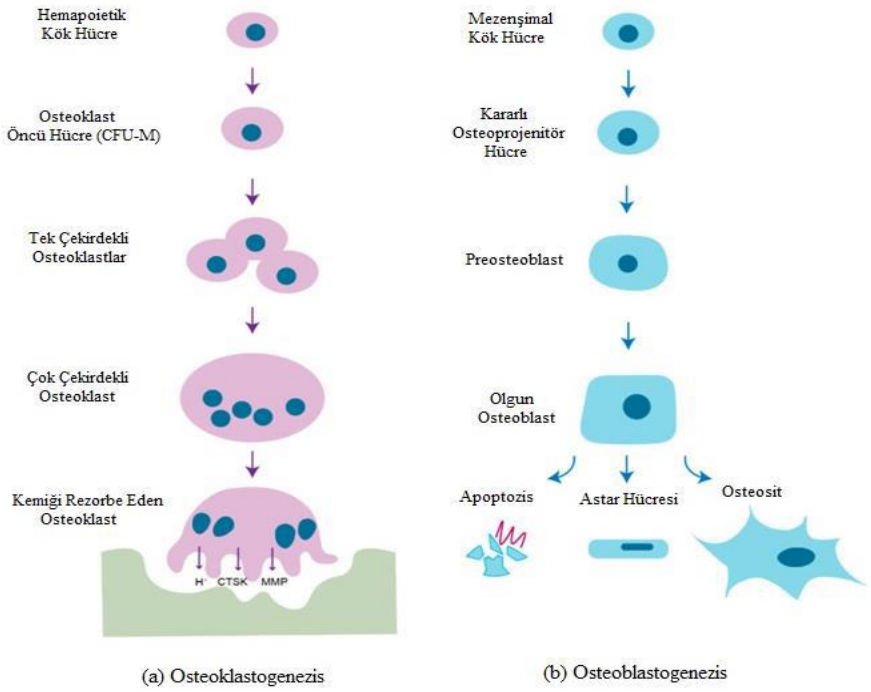
Osteoprogenitör hücreler, osteoblast hücrelerinin astarı (prokürsör) olduğu düşünülmektedir.[13] Bu hücreler inaktif kemiğin yüzeyinde bulunup periosteum ve endosteumu oluşturular.[14] Periosteum kemiğin artikülasyon yüzeyi hariç diğer yüzeylerini örten bağ dokusunun vaskülarize tabakasıdır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Kemik hücreleri[15]

Osteoblastlar farklılaşmış, metabolik açıdan aktif bir şekilde kemik üretimi yapan hücrelerdir. Tip 1 kollajen ve kemiğin organik matriksinin kallajenöz yapıda olmayan proteinlerinin üretiminden sorumlu hücrelerdir.[13] Sonrasında ise oluşan matriksin mineralizasyonunu düzenlemektedirler. Bazı osteoblastlar kemik üretim süreçlerinin sonuna geldiklerinde osteositlere dönüşür, diğer osteoblastlar ise kemiğin endostal ve periostal yüzeyinde yüzel hücresi şeklinde kalmaktadır. Osteositler, olgunlaşmış osteoblast hücrelerinin kemik matriksi içinde hapsolmuş şeklidir. Bu hücreler bir yandan kalsiyum ve fosforun ekstrasellüler konsantrasyonunu kontrol ederken bir yandan da çevresel faktörlere karşı adaptif yenilenme görevlerini yerine getirirler.[14]

Osteoklastlar, çok çekirdekli yapıda olup kemiğin rezorpsiyonunu sağlayan hücrelerdir (Şekil 2.2). Hormonal ve hücresel mekanizmalar ile kontrol edilir. Kemik rezorpsiyonunu; kemiğin organik ve inorganik kısmını hidrolitik enzimler yardımıyla çözerek sağlarlar (Şekil2.2).[16]



Şekil 2.2. Osteoklastogenezis ve Osteoblastogenezis şematik görünümü[17]

2.1.3. Kemik Tipleri

Üç tip kemik vardır; örgü kemik, kortikal kemik ve kansellöz kemik.[14]

Örgü kemik normal şartlar altında yeniden şekillenerek kortikal ya da kansellöz kemiğe dönüşen kemik tipidir.

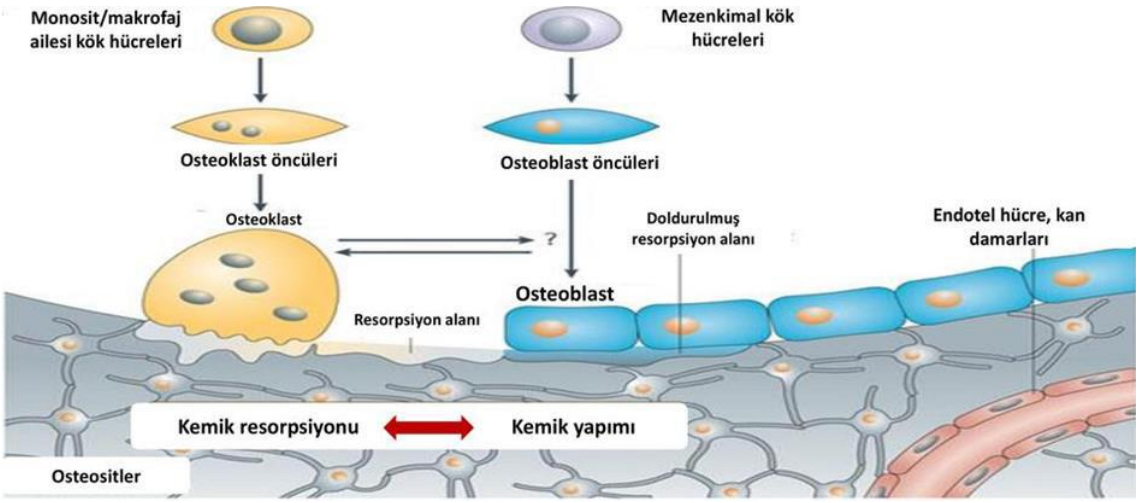
Kemiğin dış katmanında bulunan ve kemiğe mekanik destek sağlayan kemik ise kortikal (kompakt) kemiktir. Bu kemik ortak merkezli kollajen fibrillerinin bir araya gelerek oluşturduğu lameller kemik yapısından oluşmaktadır.[13]

İki kortikal kemik tabakası arasında bulunup metabolik fonksiyonlardan sorumlu olan kemik ise kansellöz (trabeküler, spongiöz) kemiktir. Kortikal kemiğin sıkı paketlenmiş fibrillerinin aksine gevşek yapıda düzenlenmiştir. Makroskopik açıdan incelendiğinde hematopoetik elemanlarının bulunduğu bir paket kafes olarak tanımlanmaktadır.[13]

2.1.4. Kemik Yapımı ve Yıkımı

Kemik oluşumu gerçekleştikten sonra mineralize dokuda apozisyon ve rezorpsiyon döngüsü şeklindeki yenilenme döngüsü başlayıp devam etmektedir.[16] Kemiğin ilk başta oluşan ve kuvvetlere dayanıksız olan örgü kemik yapısı, yapım-yıkım mekanizmaları sonucunda kuvvetlere karşı çok daha dayanıklı lameller kemik yapısına dönüşebilmektedir. Diğer yandan yaşlı kemik yapısı da rezopsiyon ve apozisyon süreçlerinden geçerek yeni kemiğe dönüşebilmektedir. Bu olaylar aynı anda devam ederek çok hücreli kemik yapısının oluşmasını sağlamaktadır. Bu yapı ön kısmında osteoklastların yerleşip rezorpsiyon oluşturduğu kemik yüzeyini (rezorpsiyon kısmı), damar ve perisitleri içinde bulunduran bir kompartman ve yeni organik matriks üretimi yapan osteoblast takabakasından (depozisyon kısmı) oluşmaktadır. Lokal uyarılar ve paratiroid hormon, leptin, büyüme hormonu, kalsitonin gibi hormonlar sayesinde

kemiğin yeniden şekillenmesi kontrol edilir ve bu süreç yaşam boyunca devam ederek kemiğin çeşitli ihtiyaçlara göre adaptasyon sağlamasını sağlanır (Şekil 2.3).[16]



Şekil 2.3. Kemik dokusu oluşum ve rezorpsiyon mekanizması[18]

2.2. Kemik İyileşmesi

Yaralanan bir dokunun iyileşme aşamasında genellikle morfolojik ve fonksiyon açısından orijinal dokudan farklılaşarak yeni bir doku oluşumu gerçekleşir. Bu şekilde gerçekleşen iyileşmeye tamir adı verilmektedir.[16]

Doku rejenerasyonu ise yaralanma sonrasında yeniden oluşacak dokunun morfoloji ve fonksiyon açısından tamamen orijinal şekilde iyileşmesi şeklinde tanımlanabilir.[16]

Genellikle stabilize şekilde oluşan sınırlı alandaki kemik kırıkları (yeşik ağaç kırığı gibi) rejenerasyon şeklinde olurken, daha kapsamlı ve büyük defeklerde tamir şeklinde bir iyileşme beklenir.[16]

Yaralanma sonrasında kemik oluşumunu engelleyen bir takım faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler;

1- Yaraya prolifere olmuş damarlarda hasar oluşumu

2- Defekt içerisindeki pıhtı veya granülasyon dokusunun stabilizasyonunun bozulması
3- Yara bölgesinde osseoz doku dışındaki dokuların proliferatif aktivitesinin yüksek olması
4- Bakteriyel kontaminasyon olması[16]

Yara iyileşmesi 4 ana fazda gerçekleşmektedir.

1- Kan pıhtısı oluşumu
2- Yara temizlenmesi
3- Doku oluşumu
4- Dokunun şekillenmesi [16]

2.2.1. Kan pıhtısı Oluşumu

Diş çekimini takiben bölgede devamlılığı bozulan kan damarları dolayısı ile oluşan kanama sonucunda soket kan ile dolmaktadır.[13]

Bu damarlar ve hasar görmüş hücrelerden kaynaklanan proteinler bir takım aşamalardan geçerek fibrin ağ oluşumunu sağlarlar. Bölgedeki trombositler kümeleşirler. Bu trombosit kümelerinin fibrin ağı ile etkileşimi sonucunda damarların tıkanması sağlanır ve kanama durdurulur. Burada oluşan kan pıhtısı, iyileşmenin devam etmesi açısından öneme sahip maddeleri içermektedir. Ayrıca hücresel harekete yön veren fiziksel bir matriks görevi görmektedir.[13]

Pıhtı içerisinde bulunan maddeler, mezenşimal ve inflamatuar hücrelere etki etmektedir. Bu maddeler bazı hücrelerin göçünü uyarır. Ayrıca bu hücrelerin pıhtı içerisinde çoğalıp farklılaşmasını ve sentetik aktivitelerini uyarıp arttırmaktadır.[16]

Kan pıhtısı yara iyileşmesinin başlangıç aşamasında çok önemli role sahipken bölgede yeni bir doku oluşumunun sağlanması için ortadan kaldırılması şarttır. Bu

nedenle diş çekimini takiben birkaç gün içerisinde kan pıhtısının erimesinin de başlaması gerekmektedir. Bu olaya fibrinolizis adı verilmektedir.[16]

2.2.2. Yara Temizlenmesi

Nötrofiller ve makrofajlar bölgedeki bakterileri ve hasara uğramış dokuları fagosite etmek için yaraya doğru hareket ederler. Böylelikle yeni doku oluşumundan önce bölgenin temizlenmesi sağlanır. Makrofajlar yara bölgesinin temizlenmesinin yanında mezenşim hücrelerinin çoğalmasını, farklılaşmasını ve göç etmesini sağlayan bazı büyüme hormonu ve sitokinin de ortama salınmasından sorumludurlar.[16] Öncelikle bölgedeki debris temizlenir ve yara bölgesi sterilize edilir.[19]

Çekim soketlerinde tramvaya uğramış kemik yüzeyleri nekrotik hale gelirler ve osteoklastik aktiviteyle ortadan kaldırılırlar. Böylelikle osteoklastlar da kemik iyileşmesi sürecine katılmış olurlar.[19]

2.2.3. Doku Oluşumu

Yara bölgesinde fibroblast benzeri mezenşimal hücreler kemik iliğinden göç edip çoğalmaya ve hücre dışı lokasyonda matriks depolamaya başlarlar. Böylelikle yeni oluşan granülasyon dokusu kan pıhtısıyla yer değiştirmeye başlar.[19]

Granülasyon doku iki bölüme ayrılmaktadır. Bunlar erken granülasyon dokusu ve geç granülasyon dokusudur.[20]

Erken granülasyon dokusu birçok makrofaj, mezenşimal hücre içerirken daha az sayıda kollojen lifleri ve yeni oluşacak kan damarlarından oluşur.[20]

Geç granülasyon dokusu ise bir miktar makrofaj içerirken, bağ dokusu içerisine yerleşmiş çok sayıda fibroblast benzeri hücre ve yeni oluşan kan damarlarını içermektedir.[20]

Fibroblast benzeri hücreler, ortama büyüme faktörlerini salgılamaya başlarlar. Ayrıca dokunun daha fazla farklılaşabilmesi ve içerisinde yeni hücrelerin büyümesine öncülük eden yeni ekstrasellüler matriksin depolanmasını ve üretimini sağlarlar.[20]

Yeni oluşan damarlar, granülasyon dokusu içerisinde sayıca artarak bölgedeki hücrelerin oksijen ve besin ihtiyacının karşılanmasını sağlarlar.[20]

Mezenşimal hücreler tarafından matriks içeriğinin sentezi fibroplazi olarak adlandırılırken, yeniden damar yapısının oluşması ise anjiogenezis olarak adlandırılır. Bu olaylar sonucunda geçici bir bağ doku oluşumu sağlanır.[16]

Geçici bağ dokusu vasküler yapı boyunca kemiğe dönüşmeye başlar. Bu sayede osteoprpgenitör hücreler (perisit vs.) damar yapılarının yakınlarına göç ederek toplanırlar. Osteoprogenitör hücreler zamanla kemik matriks üretimini sağlayacak olan osteoblastlara dönüşürler. Osteoidler de bu yolla oluşurlar. Oluşan bu yeni kemiğin mineralizasyonu bu alanların merkezinden başlamaktadır. Osteoblastlar osteoid sentezini gerçekleştirirken, bazı hücreler oluşan matriksin içerisine sıkışıp kalırlar ve osteositleri oluştururlar. Böylelikle yeni oluşan bu kemik ‘örgü kemik’ adını alır.[16]

Örgü kemik kan damarlarının etrafında hızlıca oluşur, kollajen matriksi iyi organize olmamıştır. Mineralize yapıdaki matriks içerisine çok sayıda osteoblast sıkışmış durumdadır. Ayrıca bu kemiğin kuvvetlere mukavemeti düşüktür.[16]

Örgü kemik, yeni oluşan damarlar boyunca parmaksı uzantılar meydana getirir, trabeküller ise damarların etrafını saracak şekilde yerleşirler. Trabeküller daha çok oluşan örgü kemik sayesinde daha kalın bir forma bürünür, osteositler içerisine sıkışır böylelikle ilk osteon dizileri şekillenmeye başlar.[16]

Örgü kemik bazen kollojen liflerin konsantrik düzende şekillenmeleri sonucunda ‘paralel lifli kemik’ şeklinde isimlendirilmesini sağlar.[16]

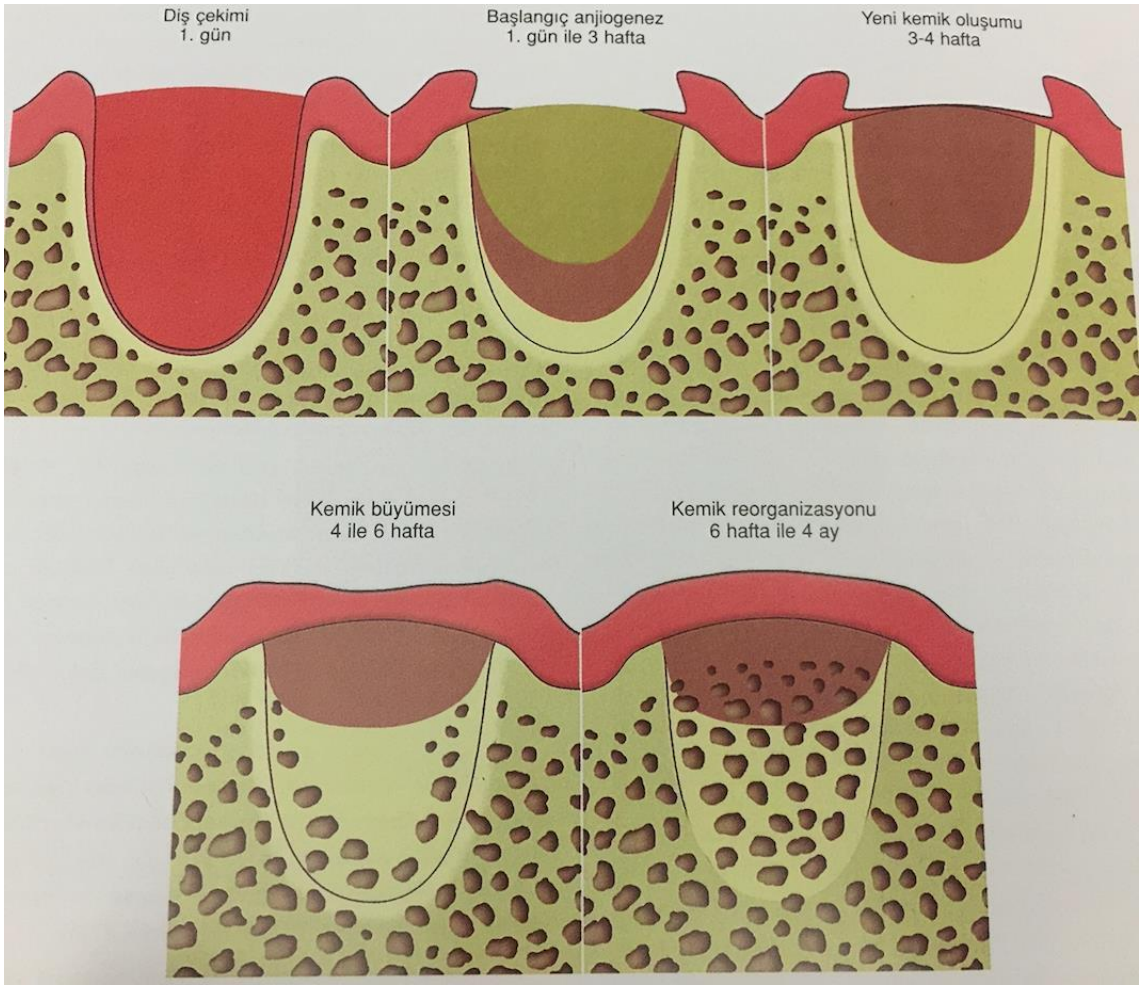
2.2.4. Doku Şekillenmesi

Kemik dokuda optimal koşullarda, osteoklastlar-osteoblastlar aracılığıyla kemik rezorpsiyonu ve kemik formasyonunun dengesi söz konusudur.[21] Bu denge sayesinde kemikte sürekli bir yeniden yapılanma söz konusudur (Şekil 2.4).[19]

Osteoblastlar matriks proteinleri sentezleyerek kemik yapım mekanizmasından sorumluyken, osteoklastlar yapının olgunlaşmasını düzenleyerek kemik rezorpsiyonundan sorumludur.[20]

Kemikteki bu dengeli yapım yıkım mekanizmaları TNF ailesinden; (osteoklastogenez indükleyicileri) reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL), reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) ve osteoprotegrin (OPG) isimli sitokinler tarafından kontrol edilmektedir.[22-26]

Pre-osteoklast hücrelerinin osteoklastlara dönüşümü RANKL-RANK etkileşimi sayesinde gerçekleşmektedir. İnflamatuar cevap anında interlökin-1ß (IL-1ß), interlökin-6 (IL-6), interlökin-11 (IL-11), interlökin-17 (IL-17), Tümör Nekrotizan Faktör-alfa (TNF-α) gibi proinflamatuar sitokinler osteoklast hücrelerinden RANKL salınımını arttırırken, osteoblast hücrelerinden de OPG salınımını azaltmak suretiyle pre-osteoklast – osteoklast dönüşümünü tetikler. Bu durumun tersi yöndeki işleyişi sağlayan anti-inflamatuar sitokinler ise interlökin-4 (IL-4), interlökin-12 (IL-12), interlökin-13 (IL-13), interferon-gama (IFN- γ) sitokinlerdir.[27]



Şekil 2.4. Çekim soketinde oluşan kemiğin olgunlaşması[28]

2.3. Kemik Greft Materyalleri

2.3.1. Kemik Greftlerinin Yapısı

Kemikte oluşabilecek defektelerin tedavilerinde kemik greftleri kullanılmaktadır. Bu işlemlerin klikteki başarısı, oluşturulan yeni kemiğin çevresel dokularla yapısal bir bütünlük içerisinde olup fonksiyonda aldığı kuvvetlere karşı yeterli dayanıklılığa sahip olmasıyla belirlenmektedir. Greft materyalleri osteogenezis, osteokondiksiyon ve osteoindüksiyon gibi biyolojik mekanizmalar ile adapte olmaktadır ve bu mekanizmalardan en az birine sahip olması beklenmektedir.[14]

2.3.1.1. Osteogenezis (Osteoproliferasyon)

Bu özelliğe sahip olan tek greft materyali otojen kemik olmakla beraber, greft materyali içerisindeki canlı hücreler, transplantasyon sonrasında kemik oluşum mekanizmasına katılmaktadır. Canlı spongiöz kemik ve kemik iliği osteogenezis ile kemikleşmeyi sağlayan greftlere örnek verilebilmektedir.[14, 29]

2.3.1.2. Osteokondüksiyon

Kemik defektine yerleştirilen greft materyalinin, bölgede çatı rolü üstlenerek üzerinde yeni kemik oluşumunu sağlamasıdır. Kortikal kemik, ksenogreft, allogreft ve allopastik greftler osteokondüksiyon ile kemikleşmeyi sağlayan kemik greftlerine örnek verilebilmektedir.[29]

2.3.1.3. Osteoindüksiyon

Mezenşimal kök hücrelerin ilgili bölgede osteoblastlara dönüşüp osteoblastik aktiviteyi arttırmasının sağlanması şeklinde tanımlanabilir.[29] Greft materyalinin komşu sahalarındaki yumuşak dokularda kemik formasyonunun aktive edilmesi sağlanır. Osteoindüksiyon sağlayan kemik greftlerine otojen kemik greftleri ve allogreftler örnek olarak gösterilebilmektedir.[30]

2.3.1.4. Osseointegrasyon

Greft materyalinin fibrotik doku oluşumu gözlenmeden alıcı sahaya kimyasal olarak tutunmasını ifade etmektedir.[31]

2.3.1.5. Onarım

Alıcı sahaya yerleştirilen greft materyalinin; alıcı saha-greft birleşiminden başlayarak osteoklastlarca rezorbe edilip, ortaya çıkan alanın da osteoblastlarca oluşturulacak yeni kemikle doldurulması olayıdır.

Kemik rejenerasyonunun sağlanabilmesi için gerekli durumlar;

- Kemik oluşumunu sağlayabilecek hücrelere dönüşebilecek hücrelerin bölgede bulunması ya da bölgeye gelebilmeleri ve bu hücrelerin miktarı
- Mezenşimal kök hücrelerinin osteoblastlara farklılaşmasını sağlayacak osteoindüktif uyaranların bulunması
- Doku proliferasyonuna ve osteoprogenitör hücrelerden farklılaşarak osteoblastlarca kemik oluşumunu sağlayan osteokondüktif çevrenin bulunması[32, 33]

2.3.2. Oral Cerrahi Uygulamalarında Kullanılan Kemik Greft Materyalleri

Kemik greftleri kemik oluşumunu kolaylaştırarak yara iyileşmesini uyarmak için bir iskelet görevi görürler. Grefler biyo-emilebilir özelliktedir. Antijen-antikor reaksiyonlarına sebep olamayacak özelliktedirler.[34]

İdeal özelliklere sahip bir greft materyali osteojenik, osteoindüktif, osteokondüktif özellikleri bünyesinde barındırmalıdır. Greft materyalleri biyo-uyumlu olmasının yanında orijinal özelliklerini kaybetmeden sterilize edilebilmelidir. Ayrıca ideal bir greft materyalinin cerrahi manipülasyonu da kolay olmalıdır.[35]

Kemik greftleri şu şekilde sınıflandırılabilir.[36]

* Otojen kemik greftleri
* Homojen kemik greftleri
    - Allogreftler

- İzogreftler

* Heterojen Kemik Greftleri (Ksenogreftler)

* Alloplastik kemik greftleri

2.3.3. Otojen Kemik Greftleri

Kemik greftleri içerisinde altın standart olarak kabul edilen otojen kemik greftleri, kişinin bir bölgesinden alınıp diğer bir bölgesine yerleştirilen süngerimsi ya da kortikal kemik dokusunu ifade etmektedir. Yeni çıkarılmış bir otogreft, hayatta kalan hücreleri ve BMP-2, BMP-7, Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), PDGF gibi osteokondüktif faktörleri içinde barındırır. Herhangi bir immunojite ve viral bulaş riskinin olmaması ve transfer sonrasında canlılığını koruması en önemli avantajlarındandır. Otojen kemik greftleri ideal greft tanımının tüm özelliklerini barındırmaktadır (Şekil 2.5).[37]

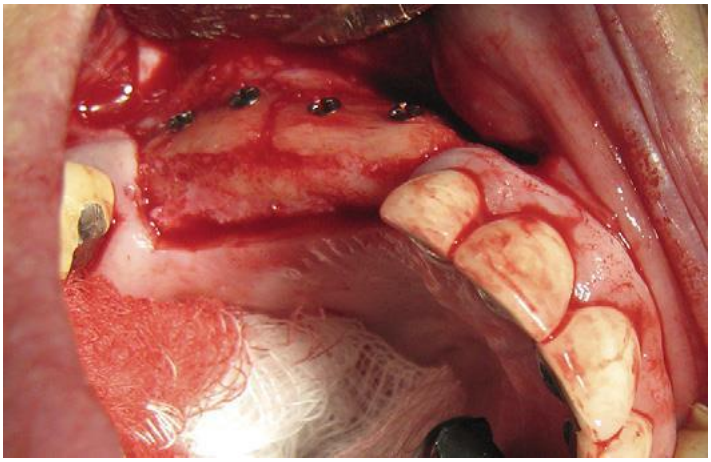
Optimum donör saha, vaka için ihtiyaç duyulan greft hacmi ve tipine göre değişiklik göstermektedir. Örnek verecek olursak;

- Posterior iliak krest 140 ml
- Anterior iliak krest 70 ml
- Tibial plato 20-40 ml
- Çıkan (ascending) ramus 5-10 ml
- Anterior mandibula 5-10 ml
- Trabeküller 2 ml

kadar greft toplanabilmesine imkan tanıyan donör sahalardır. Ayrıca ekzsostozlardan ve kemik kazıma işlemlerinden de değişik miktarlarda kemik grefti elde edilebilmektedir.[38]

Otojen kemik greftleri altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, ikinci ameliyat sahası oluşması ve ağız içi gibi sınırlı sahalardan alınması nedeniyle elde

edilecek greft miktarının sınırlı olması gibi dezavantajları vardır (Şekil2.5). Bu dezavantajlar, otogreftlere alternatif seçenek oluşturmak amacıyla allogreftlerin ve alloplastların geliştirilmesine sebep olmuştur.[39]



Şekil 2.5. Alveolar kret kemiği artırımında otojen blok greft uygulanması[40]

Otojen kemik greftleri, 2 saat kadar canlılığını koruyabilmektedir. Alıcı sahaya yerleştirilmeden önce kuru bir ortamda saklandığı durumda 30 dk içerisindeki canlı hücreler canlılığını kaybetmektedir.[15]

Herhangi bir işlem görmeden alınan spongiöz kemik, kortikal kemiğe oranla osseogenez sağlayan hücreler yönünden daha zengindir. Buna paralel olarak ağız içerisinde maksillar spongiöz kemik mandibular kortikal kemiğe göre daha fazla hücre barındırmaktadır.[41]

2.3.4. Allojen Kemik Greftleri

Allogreftler, aynı türün farklı cins bireylerinden elde edilen greftlerdir. Ayrıntılı tıbbi - sosyal geçmişi ve bir takım serolojik incelemeleri de içerin geniş kapsamlı incelemelerin gerçekleştirildiği kemik bankalarında bulunan kemik greftleridir. Genellikle kadavralardan veya canlı donörlerden elde edilirler. İmmünolojik açıdan bir

yanıt gelişmemesi ve herhangi bir bulaş durumu ortaya çıkmaması için bir dizi işlemden geçirilmektedirler.[42]

Allogreftler hem osteokondüktif hem de osteoindüktif etki potansiyeline sahiptir (Şekil 2.6).[43]



Şekil 2.6. Allogreft kemik grefti uygulaması[40]

Allogreftler greftler yapısal olarak; kortikal, kansellöz, kortikokansellöz ve osteokondral şeklinde sınıflandırılabilir.

Allogreftler taze olarak uygulanamazlar, çünkü içerisinde canlı hücre bulundurduklarından immün reaksiyona sebep olabilirler. Bu nedenle uygulamadan önce greft içerisindeki canlı hücrelerin uzaklaştırıldığı bir dizi işleme tabi tutulmak zorundadırlar.[44]

Dondurma işlemi uygulanan allogreftler, osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklerini yitirmezler. Gliserinli, civalı veya formaldehitli solüsyyonlar kimyasal koruyucu amaçlı uygulanırlar. Çözücü kimyasallara maruz bırakılarak dehidrate edilmeleri sağlanır. Bu işlem sırasında aseton ve hidrojen peroksit uygulaması da

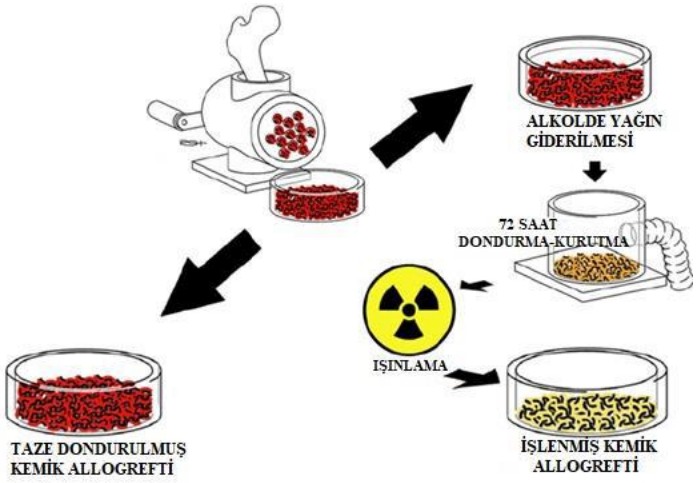
yapılır. Aseton greft içerisindeki yağ ve suyu uzaklaştırırken hidrojen peroksit enfeksiyon riskini azaltır.[45]

Allogrefler temel olarak şöyle sınıflandırılabilir;

1. Taze donmuş kemik (FFB): enzimatik bozunmanın önüne geçebilmek için daha fazla liyofilizasyon, ışınlama ve demineralizasyon olmaksızın -800 °C de dondurma işlemi uygulanır. İçerisinde BMP bulunması nedeniyle en fazla osteoindüktif ve osteoiletken özelliklere sahip hücresiz yapıda bir greft tipidir.[46]

2. Dondurularak kurutulmuş kemik allografti (FDBA): Demineralizasyona uğratılmadan dondurulup dehidrate edilerek antijenitesi azaltılmaya çalışılan allogreft çeşididir. Sadece osteokondüktif özelliği vardır.[46]

3. Demineraliza dondurularak kurutulmuş kemik allografti (DFDBA): Dehidratasyon işlemiyle beraber greftin inorganik kısmının da uzaklaştırılıp içerisinde BMP bulunduran organik kısmın oluşturduğu allojenik greft materyalidir (Şekil 2.7).[47]



Şekil 2.7. Allogreftlerin (FDBA) işlenerek elde edilmesi[48]

Allogrefler, partiküler ya da blok şeklinde üretilebilmektedir. Allogreftlerin otojen greftlere benzer mekanik özellik sergilemesi, kollojen matriks ve doğal proteinleri içermeleri en önemli avantajlarıdır. Otojen greftlerle kıyaslandığında, cerrahi işlem süresinin kısaltılması ve kullanılabilirlik özelliklerinin artması gibi avantajları

vardır. Hastalık bulaştırma riskinin bulunması ise başlıca dezavantajıdır. Kemik oluşturma yetenekleri otojen greflerden daha düşüktür. Ayrıca osteojjenik özellikleri yoktur ve alıca saha adaptasyon süreleri otojen greftlerle kıyaslandığında daha uzundur.[49]

2.3.5. Ksenogreftler

İnsan dışı yani farklı türlerden üretilen greftlerdir. Rezorpsiyon potansiyelleri daha kısıtlıdır. Kemik defektlerinin onarımı için iskelet görevi üstlendiğinden birçok çalışmada kullanılmıştır.[50]

Klinik şartlarında kullanılan iki çeşidi vardır. Bunlar sığır kemiği ve doğal mercandır. Doğal kemik greftlerine oranla osteokondüktif etkileri daha azdır. Ksenogreftler sınırsız miktarda greft kullanımına olanak sağlamaları ve elde edilmeleri için herhangi bir cerrahi işlem uygulanmaması açısından doğal greftlere iyi bir alternatiftir.[51]

Bunun yanında zoonotik hastalıkların ve prion enfeksiyonlarının bulaştırma riskleri bulunmaktadır. Ayrıca osteojenik özellikleri de yoktur.[37]

2.3.6. Alloplastlar

Alloplastik greftler, biyo-uyumlu yapıda üretilmiş greft fonksiyonu gören inorganik sentetik malzemelerdir. Alloplastik greftlerin yapısal özellikleri osteokondüktif etki oluşturacak şekilde üretilmektedir.[49]

2.3.6.1. Seramikler

Seramik içerikli greftlerin son yıllarda kullanımı artmaktadır. Bu greftler hidroksiapatit (HA), trikaalsiyum fosfat (TKF), kalsiyum sülfat ve ya da bu malzemelerin kombinasyonu şeklinde üretilmektedir. Osteokondüktif etkileri dolayısıyla günümüzde sıkça kullanılmaktadır.[52] Bu materyallerin en önemli avantajları, immmün yanıt oluşturmamaları, işlem sonrasında radyolojik olarak görünür olmaları ve biyo-uyumlu olmaları olarak sıralanabilir.[53]

HA grefti klinik şartlarında bolca kullanılan kalsiyum fosfat (CaP) içerikli bir biyomateryaldir. HA doğal kemik mineral yapısına benzer yapıdadır. Kemiğe doğrudan kimyasal bağlar ile bağlanmaktadır.[54]

TKF kullanımı son yıllarda artış göstermektedir. TKF'nin a ve β fazları bulunur. Kimyasal olarak aynı yapıya sahip olsalarda fizyolojik ortamda farklı özellikler sergilemektedirler. β-trikalsiyum fosfat (β-TKF) yapılan çalışmalarda biyouyumluluk ve osteokondüktivite açısından iyi olduğu gösterilmiştir. TKF çeşitli periodontal defekler ve apeksifikasyon gibi çeşitli defektlerin tamirinde kullanılmaktadır.[54]

Klinik şartlarında kullanılan diğer bir alloplastik greft materyali ise biyoaktif camlardır. Biyoaktif cam, SiO2'(silika) yapısında bir seramiktir. Por yapısı bulundurmadığından greft materyali içerisine doğrudan bir anjiogenez sağlanamaz. Doğrudan osteojenik ve osteoindüktif etkisi yoktur ancak yüksek biyoaktif yapısı sayesinde bu etkileri aktive ettiği düşünülür.[55]

2.3.6.2. Kalsiyum Karbonat

Deniz mercanlarından üretilen ve kemik defetlerinin tamirinde kullanılan bir biyomateryaldir. Kalsit, vaterit ve argonit olmak üzere üç temel kristal yapısı vardır.[56] En çok argonit formu kullanılmaktadır. Rezorbe olabilme, osteokondüktif etki ve

biyouyumluluk gibi özellikleri vardır. Kalsiyum karbonatın rezorpsiyon hızı düşüktür. Kemik formasyonu için yüzey transformasyonuna ihtiyaç duymamaktadır. Bu sayede daha hızlı kemik formasyonu sağlamaktadır. Bu greftler uygulandıkları alandan kolaylıkla uzaklaştırılamazlar ayrıca hemostatik özellikleri oldukça iyidir.[57] Bu avantajlarının yanı sıra hassas yapıda olmaları ve iyileşme aşamasında stres altında migrate olmaları da dezavantajlarına örnek verilebilir.[58]

2.3.6.3. Kompozit Polimerler

Doğal polimerler ve sentetik polimerler olmak üzere iki sınıfta incelebilirler. Ayrıca rezorbe olan-olmayan şeklinde de sınıflandırılabilirler.[34]

2.3.6.3.1. Rezorbe Olanlar

Polilaktik veya poliglikolik asitten oluşan bu materyaller fiksasyon vidaları, stur materyali, kemik vidaları olarak kullanılabilmektedir. Yüksek molekül ağırlığına sahip olan bu materyaller 3 yıla kadar uzayabilen yıkım süresine sahiplerdir. Bu polimerlerin biyolojik degradasyonunda etki eden faktörler doku toleransı, defekt lokalizasyonu immün sistemin durumu hasta yaşı, ekspoz sahanın konfigürasyonu şeklinde özetlenebilir.[59]

2.3.6.3.2. Rezorbe Olmayanlar

Polimetil metakrilat (PMMA) ve polihidroksietil metakrilat (PHEMA) karışımından oluşan bir materyaldir. İçerisine eser miktarda radyoopasite sağlaması amacıyla baryum sülfat eklenmektedir. Materyalin kendisi membran görevi

gördüğünden, bu materyalle yapılan greflemelerde diğer greftlerle yapılan yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) membranlarının aksine membran kullanımına ihtiyaç olmadığı belirtilmektedir.[59]

2.3.6.4. Kalsiyum Sülfat

Paris alçısı olarak da bilinen bu materyal uzun yıllardır kemik defektlerinin tamirinde kullanılmaktadır. Osteokondüktif özelliği vardır ancak rezorpsiyon süresi kısadır.[60]

Çeşitli formları vardır. Bunlar; pelet, blok ve enjektabl formlardır.

Tozu ile sıvısı karıştırıldığında alçı formunu almaktadır, manüplasyonu da oldukça kolaydır. Uygulama bölgesinde osteokondüktif etki göstererek 30 günde rezorbe olarak ortamdan uzaklaşır.[57]

2.4. Kemik Grefti Uygulamasının Başarısını Etkileyen Faktörler

İmplant cerrahisinde uygun kemiğin bulunmadığı durumlarda kemik greftleme işlemleri sıkça kullanılmaktadır. Doğru endikasyon, uygun materyal seçimi ve uygun greftleme tekniği kullanılması işlem başarısı açısından önem arz etmektedir. İşlemde bu konulara dikkat edilmediği durumlarda, kemikleşmenin beklendiği alanda fibröz doku oluşumu, osseoentegrasyon yetersizliği veya greftin beklenilenden erken rezorpsiyonu gibi problemlerle karşılaşılabilmektedir.[33]

İmplant cerrahisinde kemik tamir ve rejenerasyon mekanizmaları iyi bilinmelidir. Greftleme prosedürü belirlenirken bazı faktörlere dikkat etmek başarı oranını arttırmak için önem arz etmektedir.[32]

Bu faktörleri sıralarsak;

- Yeniden canlı kemiğe dönüşüm ihtimali yüksek olan bir kemik grefti seçimi.
- En ideal cerrahi teknik seçilmelidir.
- Kemik rejenerasyonu sağlanmalıdır.[61]

Greftleme işleminin başarı sağlaması için ortamda sağlanması gereken bir takım şartlar vardır. Bunlar;

- Alanda kemik oluşumunu sağlayacak hücreler bulunmalıdır.
- Alıcı saha greftin vaskülarizasyonunu sağlamalıdır.
- İşlem sonrasında greft stabiliteleri sağlanmalıdır.
- Flep gerilimsiz olarak kapatılmalıdır.[61]

Greftlenen sahada kemik oluşturma görevini üstlenecek olan hücreler olgunlaşmamış mezenşimal hücrelerden farklılaşarak oluşan osteoblastlar olacaktır. Bunun gerçekleşebilmesi için bölgenin kan desteğinin olması şarttır. Böylelikle osteoblastların oluşmasın için uygun zemin sağlanmış olur.[61, 62]

Greftlenen saha mutlaka rejenerasyon ile iyileşmelidir, tamir şeklinde iyileşme istenmez. Çünkü tamir ile iyileşen doku orjinalinin yapı ve fonksiyonunu sergilemeyecektir. Rejenerasyonda ise doku orijinal dokunun özelliklerini tümüyle gösterecektir. Bu iyileşmenin sağlanması için kan desteği şarttır.[63, 64]

Bölgeye yerleştirilen greft alıcı bölgeyle doğrudan temas halinde olmalıdır. Böylelikle rejeneratif iyileşmeye zemin hazırlanır.[63]

Greftlenen sahada flebbin gerilimsiz bir şekilde primer kapatılması önemlidir. Böylelikle kesi hattının altında kalan bölgedeki greftte beslenmiş olur. Hem de yerleştirilen greftin ağız içi sıvılarıyla temasının önüne geçilmiş olur.[65]

Greftleme işlemi yapılan bölgede greft hacmine bağlı olarak genelde yumuşak dokunun örtme hacmi aşılır. Burada grefti primer kapatabilmek için esnek yapıda

olmayan periostun devamlılığı bozularak flebin esnetilmesi sağlanır. Periostun esnetilmesi aşamasında anatomik oluşumlara zarar verilmemelidir. Periostun koruyucu ve kemik yapımını kolaylaştırıcı özelliğini kaybetmesi ve greftlenen alana fibrovasküler doku göçü bu işlemin dezavantajlarıdır. Bunun önüne geçebilmek için yönlendirilmiş doku rejenerasyonu işleminde kullanılan malzemeler ile greftin üzeri kaplanmalıdır.[65]

2.5. Yönlendirilmiş Doku (YDR) ve Kemik (YKR) Rejenerasyonu

Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

Yapılan bütün periodontal tedavilerde amaç, bireyin kendi doğal dişlerini yaşamı süresince ideal estetik ve fonksiyonu sağlayacak biçimde korumaktır. Periodontal tedavi sonucunda rejenerasyon veya tamir şeklinde bir iyileşme gerçekleşmektedir.[66]

- Tamir: Hasarlı dokunun yapısal ve fonksiyonel açıdan tamamen orjinaline uygun olmadan iyileşmesinin sağlanmasıdır.
- Rejenerasyon: Hasara ya da kayba uğramış dokunun yapısal ve fonksiyonel açıdan tamamen orijinaline uygun olacak şekilde yeniden yapılandırılmasıdır.

Yapılan periodontal tedavilerden sonra alveol kemiği, sement ve periodontal ligamentin yeniden oluşturularak rejenerasyonu hedeflenmektedir.[67-69]

Yapılan çalışmalar periodontal tedavi sonucunda oluşan iyileşmenin genellikle tamir ile olduğunu göstermektedir. Bu durumda kök yüzeyi periodontal ligamentle değil uzun bağlantı epiteli ile iyileşmektedir. Ayrıca alveol kemik ve sementin yerini de bağ dokunun aldığı görülmektedir.[70-72]

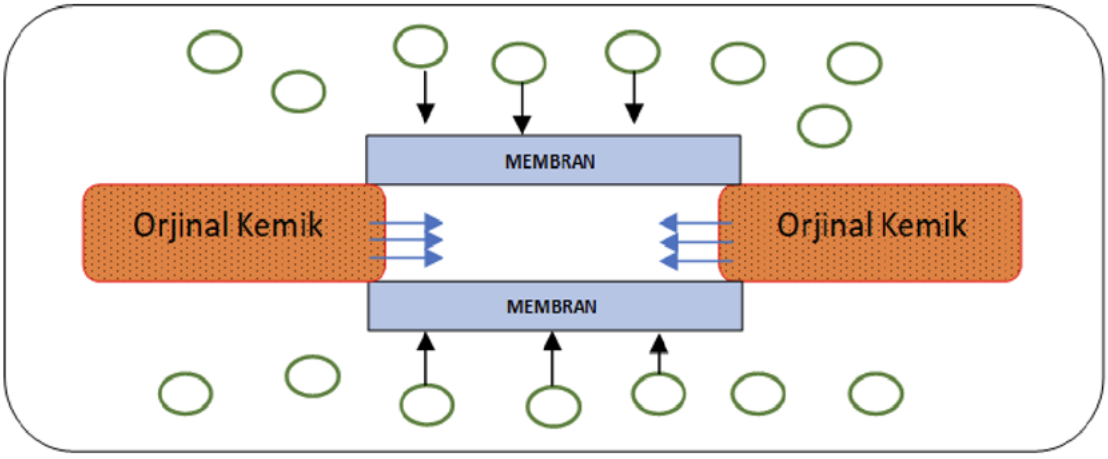
YDR'de kök yüzeyi ve periodontal defekt alanı bir membranla örtülerek izole bir saha oluşturulmaya çalışılır. Böylelikle periodontal ligament ve osteoblastlardan daha hızlı hareket eden dişeti epitel ve bağ doku hücrelerinin bölgeye gelerek sahada

çoğalmasının önüne geçilir.[4, 8] Membran sayesinde izole sahada oluşan pıhtı formasyonu korununmuş olur ve içerisinde rejeneratif özelliklere sahip periodontal ligament hücrelerinin göç edip çoğalması ve mezenşimal hücrelerin osteoblast/sementoblast dönüşümleri sağlanabilir.[66, 73] Bu sonuçlar ışığında YDR tedavisi günümüzde periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinin rejenerasyonu için kanıtlanmış bir tedavi yöntemi olmuştur.[68, 70, 73]

Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

Kemik kayıpları iyileşirken çevre dokulardan hücreler bölgeye göç etmektedir. Oral mukozanın yapısal olarak kemiğe göre iyileşme kapasitesi daha yüksektir. Bu durum da oral mukoza defektlerinde kemik rejenerasyonunu olumsuz etkileyen bir durumdur.[68] Başarılı bir kemik iyileşme sürecinin önündeki en önemli engel bu durumdur. Defekt bölgesine bağ doku ve epitel hücreleri osteojenik hücrelerden daha hızlı göç etmektedir. Böyle bir durumda kemik oluşumu tamamen baskılanabilmektedir(Şekil 2.8).[74]

YKR'ye yönelik çalışmalar 1980'li yıllarda Nyman ve Karring tarafından başlatılmıştır. Bu yöntem YDR'yi temel alarak defekt bölgesine koyulan greftin üzerine yerleştirilen membran aracılığıyla bölgeye epitel ve bağ doku hücreleri yerine osteojenik hücrelerin göç etmesi sağlanıp, bölgede yeni kemik oluşumu sağlanmaktadır.[75] Membran yerleştirildikten sonra altında oluşan pıhtının stabilizasyonu da sağlanmış olur ve pıhtı alanda doğal bir matriks görevi görecektir. Bu sayede kemik oluşumu için uygun izole bir alan elde edilmiş olacaktır (Şekil 2.8).[68, 74, 76]



Şekil 2.8. Mekanik bariyer kullanılmasıyla yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu prensibinin şematik gösterimi[74].

Günümüzde YKR uygulamalarında bariyer membranlar ile kemik greftleri birlikte kullanılmaktadır.[76]

Başarılı bir YKR işlemi için olmazsa olmaz 4 kriter vardır;

- Greft sahasından epitel ve bağ doku hücreleri uzak tutulmalıdır
- Kemik oluşumu beklenen alan miktarınca saha muhafaza edilmelidir
- Oluşacak kan pıhtısının stabilizasyonu sağlanmalıdır
- İşlem sahası primeR olarak sture edilmelidir.[77]

2.5.1. YKR'de Kullanılan Bariyer Membranlar

YKR'nin temel malazemesi bariyer membrandır. Bariyer membranın kemiğe temas edecek şekilde defekt alanına yerleştirildiğinde, komşu kemikten kemik yapımından sorumlu hücrelerin göç ettiği epitel ve bağ doku hücrelerinin göçünün engellendiği gösterilmiştir. Ayrıca bariyer membranlar defekt alanını mekanik olarak korurken tükrük kontaminasyonunda önüne geçmektedir. İdeal bir bariyer membranın taşıması gereken özellikler şunlardır;

- Stabil bir şekilde dokuya yapışmalıdır.
- Yumuşak doku büyümesini önüne geçmelidir.
- Kolay manüple edilebilir olmalıdır.
- Defekt bölgesinde greftleme için alan yaratabilmelidir.
- Biyouyumlu olmalıdır. [74]

2.5.1.1. Rezorbe Olmayan Bariyer Membranlar

Bu amaçla kullanılan membranlar lateks ve teflon içermektedir. Bunlar diş ve çevre dokulara uyum sağlayıp kemik defektini örtebilecek boyut ve şekillerde üretilmektedir. Rezorpsiyona uğramadıkları için ikinci bir cerrahi işlemle bölgeden çıkarılması gerekmektedir. Ekspoz olmadıkları sürece bölgede uzun süre kalarak dokuları birbirinden ayrı tutabilmektedir. YKR'de genellikle 6-12 ay bölgede kalmaktadırlar.[57]

Yapılan çalışmalarda bu membranların YKR ve YDR'de kullanıldıklarında bir takım komplikasyonlara yol açtıkları gösterilmiştir.[78, 79] Bu komplikasyonların başlıcası ekspoz olmalarıdır.[80] Oluşan bir ekspoz sahası kendiliğinden iyileşme özelliğine sahip değildir ve genişlemeye devam eder. Buna bağlı olarak bakteriyel kontaminasyon oluşur, buna bağlı olarak enfeksiyon ihtimali artar ve kemik kaybı oluşur. Böyle bir durumla karşılaşıldığında bariyer membran bölgeden çıkarılmalıdır.[57]

Rezorbe olmayan bariyer membranlardan bazıları şöyledir;

- Titanyum mesh
- Genişletilmiş politetrafloroetilen
- Titanyumla güçlendirilmiş politetrafloroetilen
- Yüksek dansiteli politetrafloroetilen[81]

2.5.1.2. Rezorbe Olan Bariyer Membranlar

Rezorbe olan bariyer membranlar, membranı çıkarmak için yapılan ikinci cerrahi işleme gerek olmadığından ve membranın ekspoz olma ihtimalinden kaçınmak için üretilmişlerdir.[82] Yerleştirildikten sonra hidroliz ve enzimatik yollarla yavaş yavaş rezorbe edilerek bölgeden uzaklaştırılırlar. Bu sebeple membranı bölgeden çıkarmak için ekstra bir işleme gerek yoktur. Esnek -şekillendirilebilir yapıda olan bu membranlar ayrıca biyouyumludurlar. Bu membranlar esnek yapıları dolayısıyla yetersiz bariyer sağlayabilirler. Bu durumda fibröz doku oluşumuna neden olacak hücreler bölgeye göç edecek ve işlem başarısız olabilmektedir. Bu memranların mekanik direnci de yetersizdir. Bu özelliği de bölgenin dışardan gelecek mekanik kuvvetlere karşı korunmasının yetersiz kaldığını göstermektedir.[83] Bu memranlar enzimatik yollarla rezorpsiyona uğratıldıklarından immün yanıtı tetikleme riskleri de vardır.[84]

Bu bariyer membranlar iki grupta incelenmektedir;[84]

a. Rezorbe olan sentetik bariyer membranlar

Laktik asit ve glikolik asit polimerleri şeklinde bulunmaktadırlar. Bu membranlar birbirine ester bağlarıyla bağlanırlar, bu bağlar 30-60 gün içerisinde çözünürler. Buna bağlı olarak işlem sonrasında çözünme sonucu ortaya çıkan serbest asitler inflamatuvar reaksiyona sebep olabilmektedir. Bu membranlar PTFE ve kollojen membranlara benzer şekilde YKR işleminde başarılı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır.[85, 86]

b. Rezorbe Olan Doğal Membranlar

1- Kolajen membranlar

2- Pericardium membranlar

3- Asellüler dermal matrix membranlar

4- Laminar kemikten elde edilen membranlar

5- Fasya lata membranları[85]

Kolajen Membranlar

Kollojen membran kullanımı diş hekimliğinde 1990'lı yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.[87] İnsan vücudunun temel yapısal makromolekülü olan kolajen tıpta ihtiyaca göre birçok şekillerde hazırlanabilmektedir.[88] Tip I kolajen membranların ana bileşeni olup periodontal bağ dokunun da fazlaca miktarını oluşturmaktadır[89] Manüplasyonu kolay olup YKR protokollerinde rutinde kullanılmaktadır.[90] Doku uyumları iyidir, hızlıca vaskülerize olurlar ve yabancı cisim reaksiyonuna neden olmazlar.[91, 92] Ayrıca fibroblastlar osteoblastlar üzerine kemotaktik etki gösterirler.[93] Membran üzerine bağ doku hücrelerinin yapışması, defektin pıhtı ile dolmasını sağlar ve periodontal rejenerasyona yardımcı olur.[94] Özetle YKR'de kollojen membranlar en ideal seçenektir.[81] Herhangi bir ekspoz durumunda rezorpsiyona uğradığında ikinci cerrahi işlemle çıkarılmasına gerek yoktur.[87]

2.5.2. YKR'de Güncel Yaklaşımlar

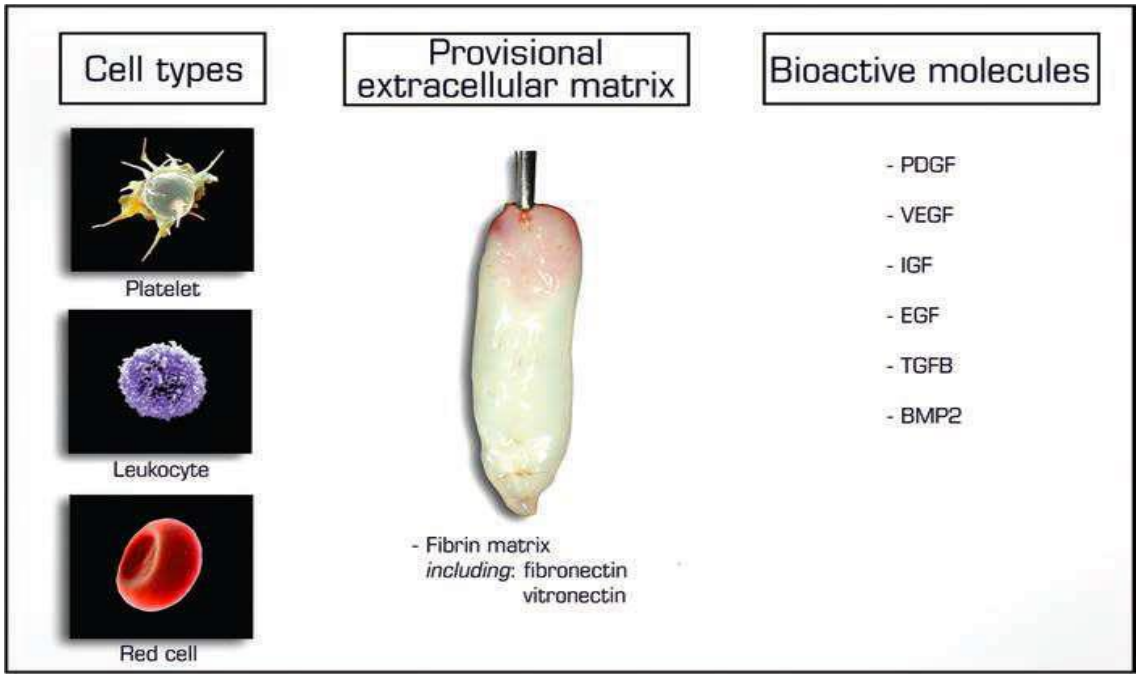
Biyometaryellerin rejenerasyon kapasitelerini artırma amacıyla birçok prosedür bulunmaktadır. Bu amaçla YKR/YDR prosedürlerinde kemik grefti ve membranların yanı sıra kemik morfogenetik proteinleri (BMP) ve mine matriks türevi (EMD) gibi büyüme faktörleri de kullanılabilmektedir.[87, 95] Günümüzde dokuların rejenerasyon kapasitelerini ve iyileşme potansiyellerini arttırmak için trombosit konsantreleri araştırılmaya devam etmektedir.[96]

YKR'de kullanılmak amacıyla, tamamen otojen trombosit konsantresi araştırmaları yapılmıştır. Bu amaçla 2001 yılında trombositten zengin fibrin (TZF), bu amaçla kullanılan trombosit konsantreleri içerisinde tamamıyla otojen yapıda olarak üretilmiş ilk üründür. Bu ürünler genellikle yüksek seviyelerde trombosit ve büyüme faktörü içerikli fibrin yapısı şeklindeki ürünlerdir.[97] Fibrin yapıda bulunan terapötik

amaçla kullanılan trombositler, iyileşme ve rejenerasyona olumlu etkide bulunmaktadır.[98] bu nedenle TZF, YDR/YKR'de greft materyali olarak da kullanılabilmektedir.[30]

2.6. Trombositten Zengin Kan Ürünleri

İlk olarak Choukron ve ark tarafından tanımlanmış olan trombosit konsantreleri tam kandan toplanarak oluşturulup trombositten zengin fibrin (TZF) olarak üretilmiştir. Ülser ve yaraların iyileştirilmesinde sonuçların son derece başarılı olması, TZF kullanımını arttırmaktadır. Kan doku yenilenmesi için hayati öneme sahiptir. Bu fikirden yola çıkarak insan kaynaklı büyüme faktörlerinin kullanımı ile dokuda damarlanma ve doku büyümesinin desteklenmesi hedeflenmektedir. 2700 rpm ve 12 dakikalık santrifüj uygulaması şeklinde geliştirilen protokol kullanılmaktadır. Bu sayede üç boyutlu fibrin yapısı oluşturulmaktadır (Şekil 2.9).[99]



Şekil 2.9. TZF'nin üç ana bileşeni[100]

TZF yapısı içerisinde makrofajlar, nötrofiller, lökositler, trombositler gibi birçok hücre grubu bulunmaktadır. Santrifüjleme işlemi tamamlandıktan sonra söz konusu hücrelerin çoğu fibrin matriksine tutunurlar. PRP ve PRGF birinci nesil trombosit konsantresi olarak isimlendirilirken TZF ikinci nesil trombosit konsantresi olarak kabul edilmektedir. TZF daha fazla lökosit içermektedir. Bu sebeple L-TZF (lökosit ve trombositten zengin fibrin) ismi de verilmektedir.[101]

Büyüme faktörleri yara iyileşmesi ve enflamasyonun kontrolünü sağlamaktadır. Hücrelerin çoğalmasını, göçünü, yapışmalarını ve farklılaşmasını düzenlemektedir. Trombosit konsantreleri aynı anda birçok büyüme faktörünü bünyesinde barındırmaktadır. Trombosit ve makrofajlardan salınan bu büyüme faktörlerine dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF-β1), vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF), PDGF, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) örnek verilebilir.[102]

VEGF: Hasarlı bölgelerde aktive edilmiş makrofaj ve trombositlerden anjiogenezi uyarmak için salgılanırlar. PDGF ile ilişkili bir büyüme faktörü grubudur. Çeşitlli biyometaryellere VEGF eklenmesiyle kemik oluşumunun arttığı gözlemlenmiştir.[103]

EGF: akut olarak oluşmuş yaralardan sonra salgılanır ve yaranın gerilme kuvvetine direncini arttırmaktadır. Fibroblastlari keratinositler ve endotel hücreleri gibi birçok hücre EGF reseptörü bulundurmaktadır.[104]

IGF: hücre koruyucu olarak görev alıp çoğu hücre tipinin proliferasyon ve farklılaşmasının pozitif yönde düzenlenmesini sağlamaktadırlar. Degranülasyon ve aktivasyon sırasında trombositlerce salınırlar, mezenşimal hücrelerin mitogenez ve farklılaşmasını uyarırlar.[105]

Farklı yöntemler kullanılarak farklı özelliklerde ürünler oluşturulabilmektedir (Tablo 2.1).[8] Trombosit konsantreleri fibrin ve lökosit içeriklerine göre 4 grupta incelenmektedir.[106]

a. Saf trombositten zengin plazma (P-TZP)

b. Lökosit ve trombositten zengin plazma (L-TZP)

c. Saf trombositten zengin fibrin (L-TZF)

d. Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF)

Tablo 2.1. Trombosit konsantrelerinin üretimine ilişkin mevcut ana ürünlerin sınıflandırılması (AP: Otomatik Prosedür MP: Manuel Prosedür)[8]

Trombosit Konsantre Sınıflaması ve Terminoloji		Üretim Metodu (Jenerik İsmi)
P-PRP (Pure Platelet rich Plasma) Aktivasyon öncesi (P-PRP Jel aktivasyon sonrası)	AP	Hücre Ayrıştırıcı PRP Vivostat(Vivolution, Danimarka)
	MP	Anitua'nın PRGF (Plasma Rich in Growth Factors, BTI Bio Technology Institute, İspanya) Nahita PRP(Nahita, Navarra, İspanya)
L-PRP(Leukocyte Platelet Rich Plasma) Aktivasyon öncesi L-PRP gel aktivasyon sonrası	AP	PCCS PRP (Platelet Concentration System, 3I, Palm Beach Gardens, FL, USA) SmartPReP(Harvest Corp, Plymouth, MA, ABD) Magellan PRP(Magellan Autologous Platelet Seperator, Medtronic, Minneapolis, ABD) Angel PRP(Angel Whole Blood Processing Systems, Sorin Group, Mirandola, Italya)
	MP	Friadent PRP (Friadent-Schütze, Vienna, Avusturya) Curasan PRP(Curasan, Kleinostheim, Almanya) Regen PRP(Regen Labratoury, Mollens, İsviçre) Platelex PRP(Platelex, Prag, Çek Cumhuriyeti) Ace PRP(Surgical Supply and Surgical Science Systems, Brockton, MA, ABD)
P-PRF (Pure –Platelet Rich Fibrin)	MP	Fibrinet PRFM (Cascade Medical, Wayne, NJ, ABD)
L-PRF(Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin)	MP	Chouckroun'un PRF (Process, Nice, Fransa)

a. Saf Trombositten Zengin Plazma (P-TZP): Aktifleştirilmiş jel veya solüsyon formunda bulunmaktadır. İçerisinde lökosit yoktur. Az miktarda fibrin ağı içermektedir. Mukoza, deri gibi yaralarda enjekte edilebilen şekli kullanılabilir. Ayrıca greftlerle karıştırılarak da uygulanabilmektedir.[107]

b. Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma (L-TZP): Aktifleştirilmiş jel veya solüsyon formunda bulunmaktadır. Düşük dansitede fibrin içermesinin yanı sıra lökositte içermektedir.[107]

c. Saf Trombositten Zengin Fibrin (P-TZF): P-TZF yüksek dansiteli fibrin ağını bünyesinde barındırırken lökosit içeriği yoktur. Jel formundadır ancak enjekte edilebilen bir yapıya sahip değildir. Fibrin matriks yapılarının güçlü olmasından dolayı katı materyal olarak uygulanabilmektedir. Diğer yöntemlere göre daha pahalı ve komplike bir yöntemdir.[107]

d. Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF): Yüksek dansiteli fibrin ağı içerir, ayrıca içerisinde lökosit barındırır. Bu yapı da P-TZP gibi jel formuna sahip olsa da enjete edilebilirlik özelliği yoktur. Diğer yöntemlere göre daha basit ve ucuzdur.[57]

Tunalı ve ark.[108] 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada trombosit aktivasyonunda kullanılan silika kaplı can tüpler yerine titanyum tüplerin kullanılmasıyla daha iyi sonuç alınabileceği fikrinden yola çıkarak titanyum destekli trombositten zengin fibrin (T-TZF) ismini verdikleri trombositten zengin fibrini geliştirmişlerdir.

2.6.1. Trombositten Zengin Fibrin (TZF) Özellikleri

Genel standart olarak kabul edilen 10 ml kan içerisinde bulunan tüm bileşenleri içermektedir. Bu bileşenlerin başlıcaları;

- Trombosit büyüme faktörleri

- Sitokinler
- Lökositler
- Trombositler
- Dolaşımdaki kök hücreleri
- Fibrin

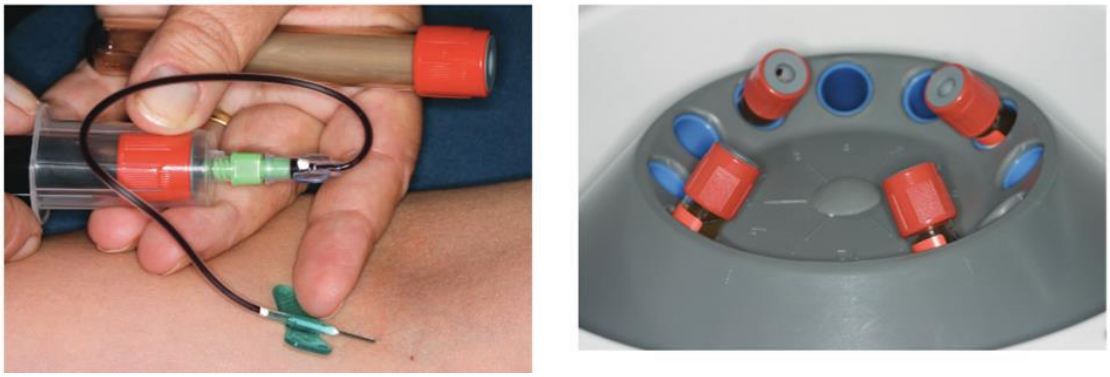
şeklinde sıralanabilir.[109]

Çekirdeksiz ve disk formunda olan trombositler kemik iliğinde bulunan megakoryositlerden oluşmaktadır. Aktive olduklarında içerisinde barındırdıkları granülleri ortama salgılarlar. Yara bölgesine agregasyonu sağladıktan sonra içerisinde bulunan granüllerin salınmasıyla fibrin matriks içerisinde hücre proliferasyonu ve migrasyonu uyarılır. Böylelikle yara iyileşmesi başlatılmış olur.[110]

Tombositler içerisinde üç farklı granül içermektedir. Bunlar alfa granül, beta granül ve lizozomal granüllerdir. Alfa granüller, trombositlerde en fazla bulunan granül tipidir.[111] Bu alfa granüller içerisinde trombosite özgü olmayan fibronektin, fibrinojen, büyüme faktörleri, trombospondin, immunoglobulin, fibrinolizis inhibitörleri gibi birçok proteini içermesinin yanı sıra trombositlere özgü olan β-tromboglobulin de içermektedir.[112]

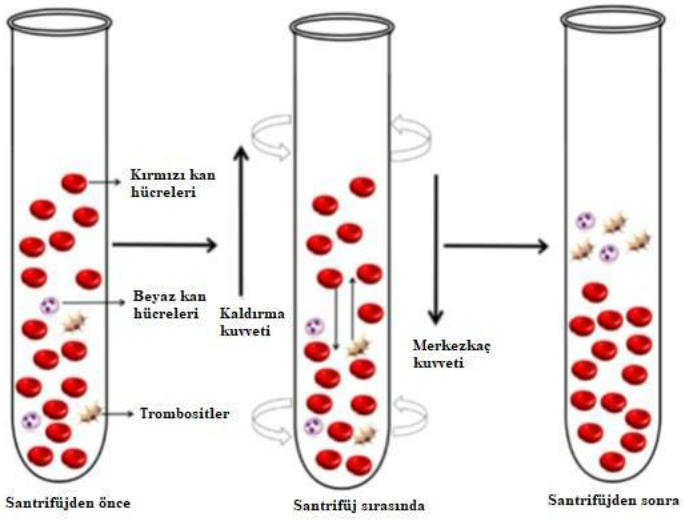
2.6.2. TZF'nin Hazırlanması

Hastadan alınan venöz kan, 10 ml'lik antikoagülansız cam tüplere alınıp 12 dk boyunca 2700 rpm'de santrifüj edilir (Şekil 2.10).[113]



Şekil 2.10. Hastadan kan alımı ve alınan kanın santrifüj cihazına yerleştirilmesi[114]

Bu tüplerde kanın camda bulunan silikaya temasından hemen sonra trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonun başlamasıyla koagülasyon süreci başlamaktadır.(Şekil 2.11)[115]



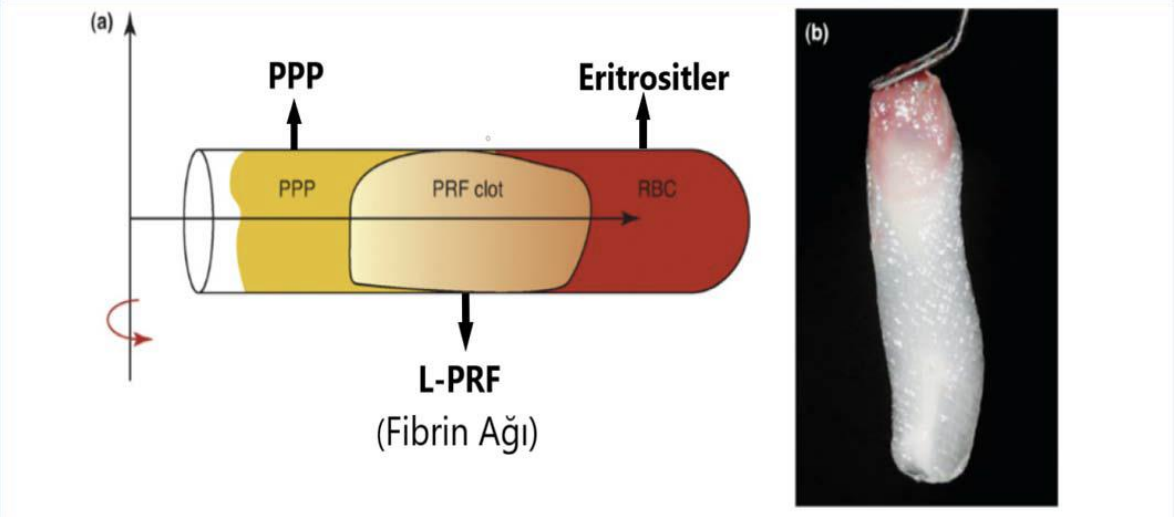
Şekil 2.11. Alınan kanın santrifüj edilmesi[116]

Santrifüjden sonra kan tüp içerisinde 3 tabaka şekildedir (Şekil 2.12).

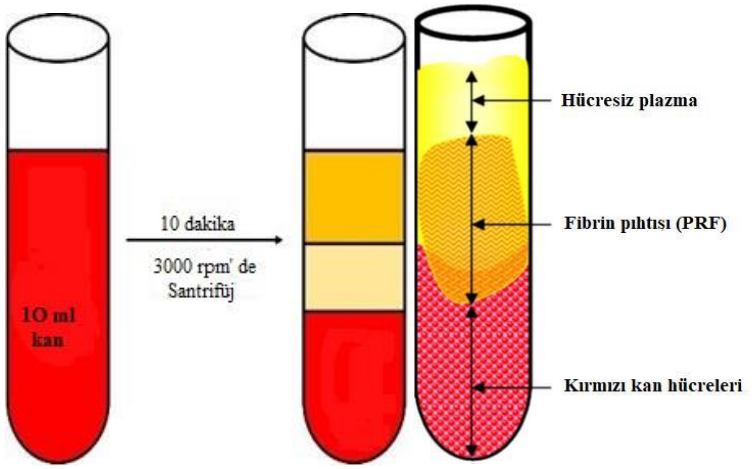
- En üstte bulunan açık sarı renkli tabaka: trombositten fakir plazma (PPP) ve asellüler (hücresiz) yapıdır (Şekil2.13).

- Orta kısımda bulunan fibrin pıhtıyı içeren tabaka: büyüme faktörlerini, lökositlerin yaklaşık yarısını, sitokinleri ve trombositlerin çoğunu içeren güçlü fibrin yapısıdır.

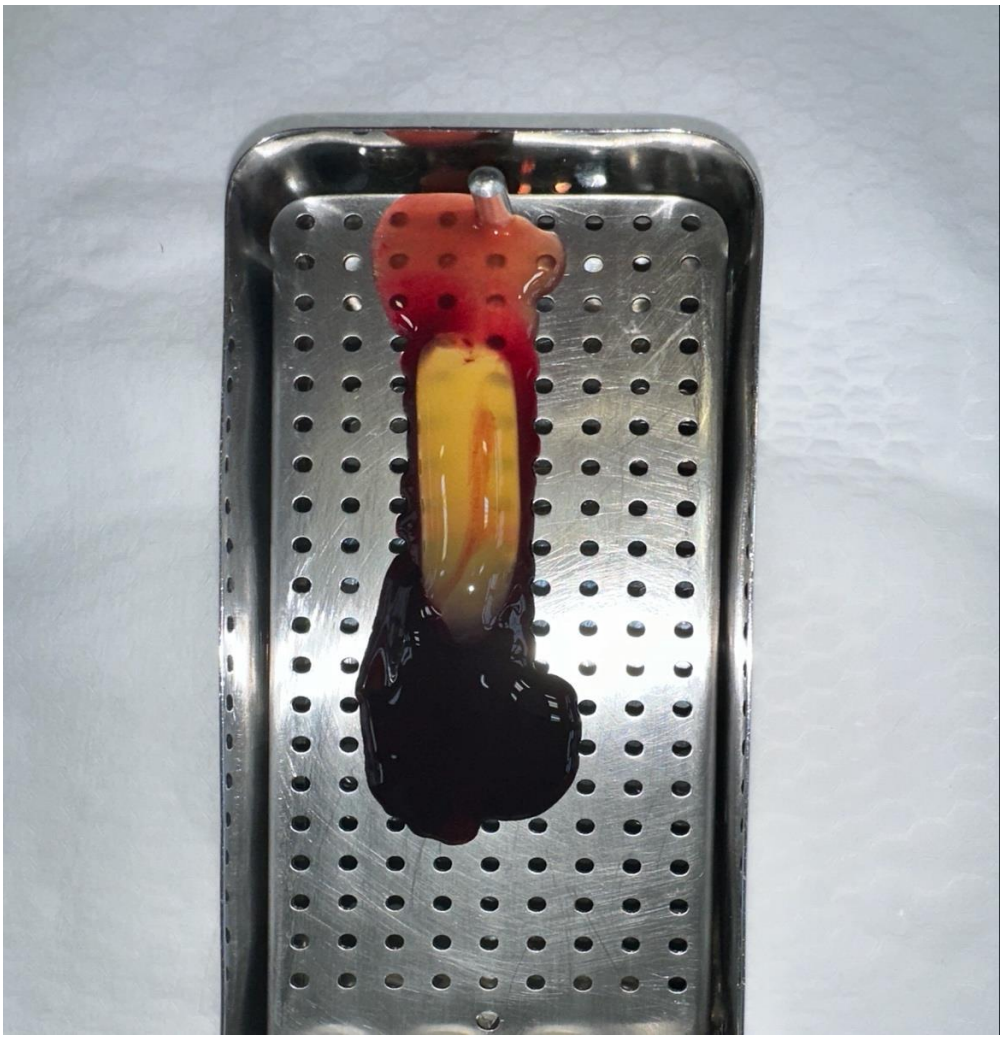
- En altta bulunan kırmızı renkli tabaka: eritrositleri bulunduran tabakadır (Şekil 2.14).[117]



Şekil 2.12. TZF fibrin pıhtı**.** a) L-TZF elde edilirken santrifüj tüpünde oluşan katmanlar.[115] b) L-TZF fibrin ağı kullanıma hazır hali. Kompresyondan sonra kolaylıkla membran yerine kullanılabilmektedir.[106]



Şekil 2.13. Santrifüj edildikten sonra tüpte oluşan tabakalar ve PRF tabakası[110]



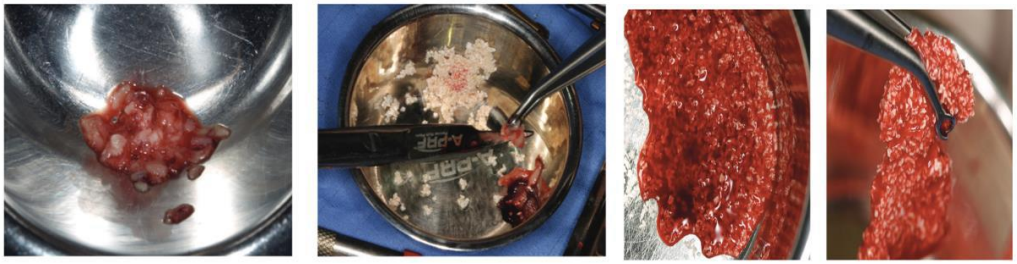
Şekil 2.14. T-TZF

2.6.3. TZF'nin Kullanım Alanları

Klinik uygulamalar, TZF'nin inflamatuvar yanıta neden olmadan sağlıklı iyileşmenin oluşabilmesi için uygun bir matriks oluşturduğunu göstermektedir.[118]

Jel yapısındaki TZF, yara iyileşmesini, kemiğin büyüyüp olgunlaşmasının arttırılması, hemostazın sağlanması, yara geçirgenliğinin azaltılması ve greftlerin kullanımını kolaylaştırmaktadır. Birçok çalışma kemik greflerinin TZF ile beraber kullanımını tavsiye etmektedir.[118]

Klinik olarak enükle edilen kist boşluklarında, sinüs yükseltme işlemlerinde, diş çekimi sonrasında, periodontal plastik cerrahi işlemlerde kullanılabilmektedir.[115, 119, 120] Bu işlemlerin yanı sıra greft materyali olarak veya greft materyalleriyle karıştırılarak, periodontal defektlerin tedavisinde, yönlendirilmiş kemik ve doku rejenerasyonu işlemlerinde de kullanılabilmektedir (Şekil2.15).[119, 121, 122]



Şekil 2.15. TZF'in kemik grefti ile karıştırılarak kullanımı[114]

2.6.4. TZF'in Avantaj ve Dezavantajları

TZF'in avantajları:[123]

- Hazırlanma prosedürleri kolaydır.
- İmmün reaksiyona neden olmaz.
- Uzun süre aktif kalır, içerisindeki büyüme faktörleri sayesinde soku rejenerasyonunu uyarır.
- Tek başına kullanılabildiği gibi kemik greftleriyle karıştırılarakta kullanılabilir.
- Greftleme işlemi sonrası iyileşmeyi hızlandırır.
- Ekonomik ve hızlı uygulanabilir.

TZF'in dezavantajları:[123]

- İşlem başarısı kanın hastadan alınıp santrifüje aktarım süresiyle bağlantılıdır.
- Cam kaplı bir tüpe ihtiyaç duyulur.

- Hastadan kan almak gerektiğinden hastaların tarafından kabul görmeyebilirler.

2.6.5. Trombositten Zengin Kan Ürünlerinin Sınıflandırılması

2.6.5.1. Saf- Lökositten Fakir Trombositten Zengin Plazma (S-TZP)

S-TZP düşük yoğunluklu fibrin içerirken lökosit içermez. Likit veya aktifleştirilmiş jel formunda bulunabilmektedir.[124]

Elde edilirken otomatikleşmiş veya manuel sistemler kullanılmaktadır. Üretiminde kan antikoagülan içerikli bir tüpe koyulup santrifüj edilir. Santrifüj sonrası tüpün alt kısmında oluşan RBC kısmı, ortada buffy coat (BC) olarak isimlendirilen platelet, en üstte ise plateletten fakir plazma (PPP) bulunur. Saf-PRP elde etmek için PPP ve BC kısımları farklı bir tüpe alınır. Sonrasında yüksek hızda uzun süreli santrifüj işleminden sonra üretimi sağlanmaktadır.[125]

2.6.5.2. Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma (L-TZP)

L-TZP düşük yoğunluklu fibrin ağı içerir ve içerisinde lökosit barındırır. S-TZP ve L-TZP üretim süreçleri benzerdir. Farklılık ilk santrifüj sonrası BC kısmının üst kısmından itibaren başka tüpe alınması yerine az miktarda RBC ve BC'nin tamamı diğer tüpe aktarılır.[125]

Otomatik veya manuel protokollerle üretimleri yapılabilmektedir. Bu protokollere Friadent-Schutze, Plateltex, Regen, Curasan, SmartPReP, Magellan örnek verilebilir.[124]

2.6.5.3. Saf- Lökositten Fakir Trombositten Zengin Fibrin (S-TZF)

Yüksek yoğunluklu fibrin matrikse sahiptirler. Doku enjekte edilebilen formları yoktur, jel şeklindedirler. Sadece manuel protokollerle üretilmektedirler. Üretimi karmaşık ve yüksek maliyete sahiptir. [125]

2.6.5.4. Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (L-TZF)

L-TZF elde edilmesi kolay ve düşük maliyetlerle üretilebilen bir materyaldir. Antikoagülan ve jellerştirici ajan kullanılmadan üretildikleri için ikinci jenerasyon platelet konsantreleri olarak kabul edilmektedirler.[115]

3000 rpm'de 10 dakika ya da 2700 rpm'de 12 dakika santrifüj edilir. Antikoagülan olmadığından fibrin polimerizasyonu ve platelet aktivasyonu hızlıca gerçekleşir. Santrifüj sonrasında tüp içerisinde en üstte hücreden fakir plazma, ortada TZF pıhtısı ve en altta RBC bulunur. TZF pıhtısı güçlü fibrin matriks ile kandaki lökosit ve trombositlerin konsantre yapıda bulunduğu üç boyutlu bir yapıdadır.[113, 115] TZF pıhtısı gazlı bezler arasında baskıya maruz bırakıldığında membran haline gelmektedir. Bu yapının birçok tıp alanında tanımlanmış birçok uygulama biçimi bulunmaktadır.[122, 126, 127]TZF hızlı bir çözünme göstermez, güçlü fibrin yapısından dolayı kan pıhtısı gibi yavaşça remodele olmaktadır.[112]

2.6.5.5. Titanyum ile Hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin (T-TZF)

Klasik silika kaplı cam tüpler içerisindeki silika ile tüp içerisindeki kan teması kaçınılmazdır.[128] Tüp içerisindeki silika parçaları, TZF ile beraber hastaya ulaşabilir.[108] T-TZF hazırlanması, titanyumun trombositleri aktive etme özelliğinin Choukroun'un cam tüplerinden daha etki olduğunun savunan bir hipoteze dayanmaktadır.[106, 113, 115, 129]

Bu malzemenin kullanım amacı, cam ya da cam kaplı plastik tüplerin uzun vadede olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılması ve silika ile ilgili spekülasyonların engellenmesi için kullanılmaktadır. Trombositlerin titanyum ile aktive edilmeleri, silika aktivasyonuna göre biyouyumluluğu arttırmaktadır.[108]

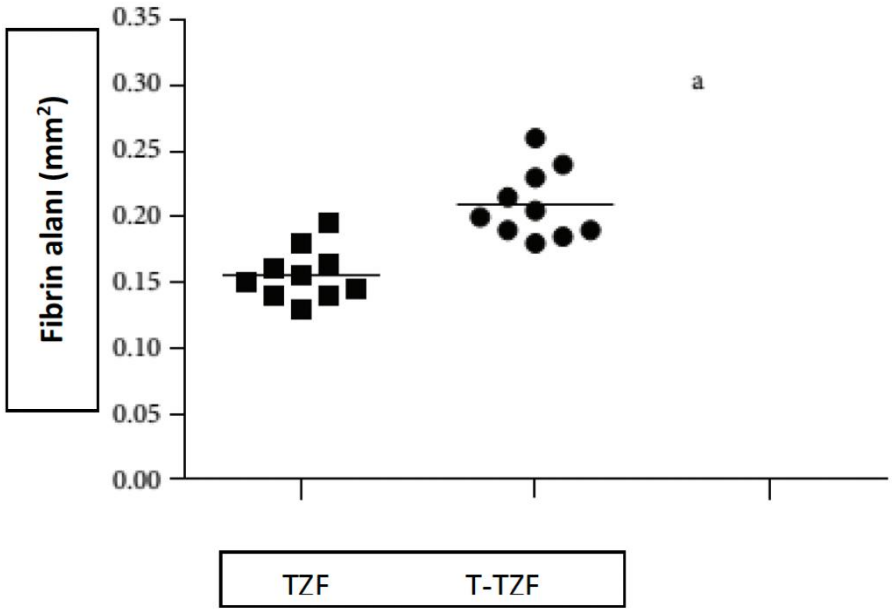
T-TZF üretimi geleneksel TZF protokolü ile benzerdir.[115] 10ml kan antikoagülan içermeyen titanyum tüplerde 2800 rpm'de 12 dakika santrifüj edilir. İçerisinde antikoagülan olmadığından trombositlerin titanyum tüp duvarına temastan birkaç dakika sonrasında pıhtılaşmanın başlayacağı anlamına gelir. Alttaki kırmızı kan hücreler ile üst kısımdaki hücresiz plazma arasında bulunan orta tabakada fibrin pıhtısı oluşur (Şekil 2.16).[115]

Tunalı ve ark. 2012 yılında yaptıkları ilk çalışmada titanyum tüplerde oluşturulan pıhtının cam tüplerdekine benzer şekilde indüklendiği ve aynı klinik özelliklere sahip olduğunu göstermişlerdir.[108]



Şekil 2.16. T-TZF'nin klinik görüntüsü

T-TZF ve TZF histolojik olarak karşılaştırıldığında temelde yapılarının benzer olduğu görülür. Ancak T-TZF'in yapısının daha sıkı ve kalın olduğu görülmektedir (Tablo 2.2). Daha kalın ve sıkı şekildeki T-TZF'in daha polimerize fibrin yapısının oluşumuna sebep olduğu düşünülmektedir.[131] Böylelikle dokuda daha uzun süre kalması sağlanmış olmaktadır.[108]



Şekil 2.17. T-TZF'in histomorfometrik ölçüm sonucu[130]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapmış olduğumuz bu tez çalışmasında, Titanyum ile hazırlanmış plateletten zengin fibrin materyalinin diş çekimi sonrasında, çekim soketinin iyileşmesine etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

Tez çalışması için Eskişehir Osmangazi üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.02.2023 tarihinde (Karar No: 50) onay alınmıştır.

Araştırmaya 18-65 yaş aralığında 14 erkek ve 13 kadın sistemik hastalığı olmayan çürük, travma vb. sebeplerle diş çekim endikasyonu koyulmuş 27 hasta dahil edildi.

3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- Sistemik olarak sağlıklı
- Diş çekimi yapılıp implant yaptıracak olan hastalar
- 18-65 yaş arası

3.2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaş altı
- 65 yaş üstü
- Sigara Kullanan
- Diabeti olan
- Kemik metabolizmasını olumsuz etkileyen hastalığı olan
- Kadın hastalar için laktasyon veya gebelik döneminde olmak

- Kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan (bifosfanat vs.)
- Kemoterapi veya baş/boyun bölgesinden radyoterapi alan hastalar

Çalışmaya katılacak hastaların detaylı bir şekilde ağız içi ve ağız dışı muayeneleri yapıldı. Hastaların diş çekiminden sonra implant yaptırmak istedikleri teyit edildi. Panaromik ve CBCT değerlendirmeleri ile çekim ve sonrasında implant yapılacak bölgeler incelendi. Yapılan bu değerlendirmeler sonucunda implant uygulamasını kısıtlayacak anatomik oluşumlar ve durumlar değerlendirilerek ileri cerrahi ve augmentasyon gerektirecek hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların cerrahi alan dışında kalan diğer endodontik, restoratif vs tedavileri tamamlandı. Hastaların cerrahi öncesinde periodontal durumları da değerlendirildi. Periodontal açıdan ileri kemik kaybı bulunan hastalar da çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalara cerrahi öncesinde gerekli periodontal tedaviler yapıldı, oral hijyen eğitimleri verildi. Sonrasında kontrole çağırılarak oral hijyen kontrolleri yapıldı.

Çalışmaya katılan hastalara yapılacak işlemlerin riskleri, süreleri, komplikasyonları hakkında bilgi verildi. Hastalara işlem sonrasında dikkat etmesi gereken durumlar anlatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara Aydınlatılmış Onam Formu imzalatılıp randevusu verildi.

3.3. Titanyum ile Hazırlanmış Plateletten Zengin Fibrin Hazırlanması

Çalışmaya katılacak hastalardan diş çekimi onam formu alındıktan sonra lokal anestezi (Ultracaine D-S) uygulaması yapıldıktan sonra bekleme süresi içerisinde T-TZF için kan alımları yapıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Kan almak için kullanılan malzemeler

Kan alımında bölge alkol bazlı dezenfektan ile dezenfekte edildikten sonra alınan 10 ml hacmindeki venöz kan titanyum tüplere yerleştirildi (Şekil3.2). Kaç tüp kan alınacağına ise çekilecek dişe göre karar verildi. Trombosit aktivasyonunun ve alyuvar hemolizinin engellenmesi amacıyla kan alma işlemi olabildiğince hızlı yapılarak kanın yerleştirildiği tüpler santrifüj cihazına yerleştirildi (Şekil 3.3), (Şekil 3.4). Santrifüj işlemi sırasında ağırlık farklarına bağlı oluşması beklenen mikro titreşimlerin ve ısı artışının engellenmesi amacıyla santrifüj cihazı içerisinde kan ile dolu titanyum tüpün tam karşısına içerisine serum doldurulmuş titanyum tüp koyularak oluşması muhtemelen titreşimler ve ısı artışının önüne geçildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.2. Kan alınması



Şekil 3.3. 10ml'lik venöz kan içeren titanyum tüp

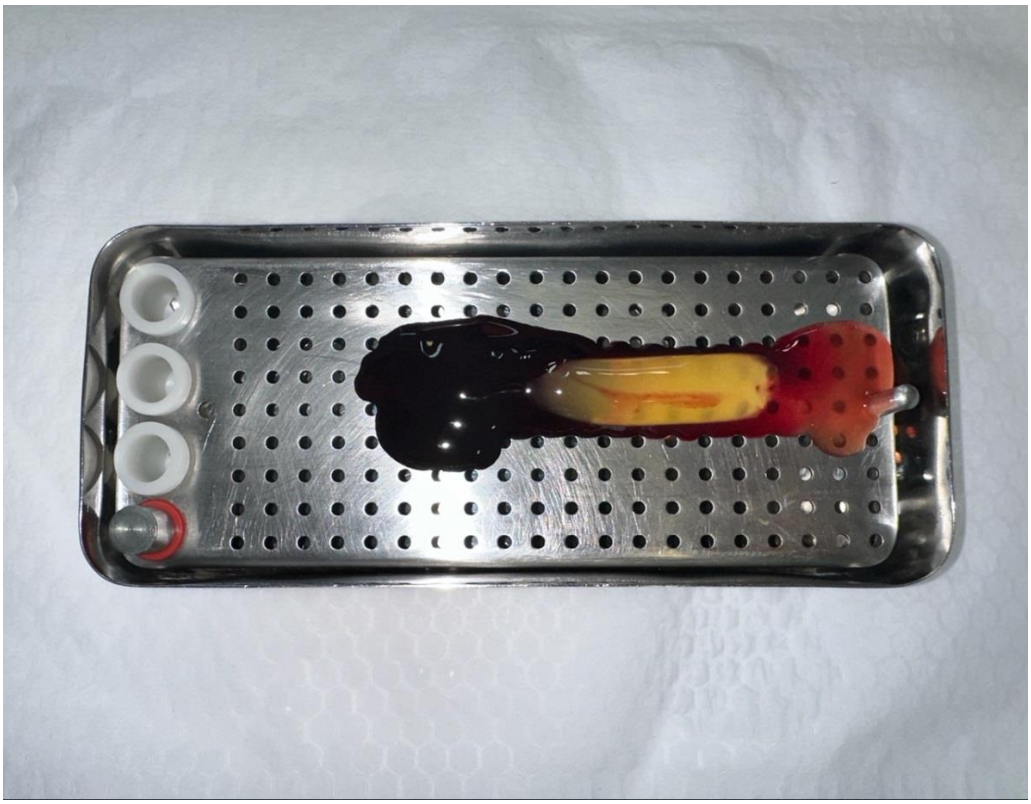


Şekil 3.4. Santrifüj cihazı

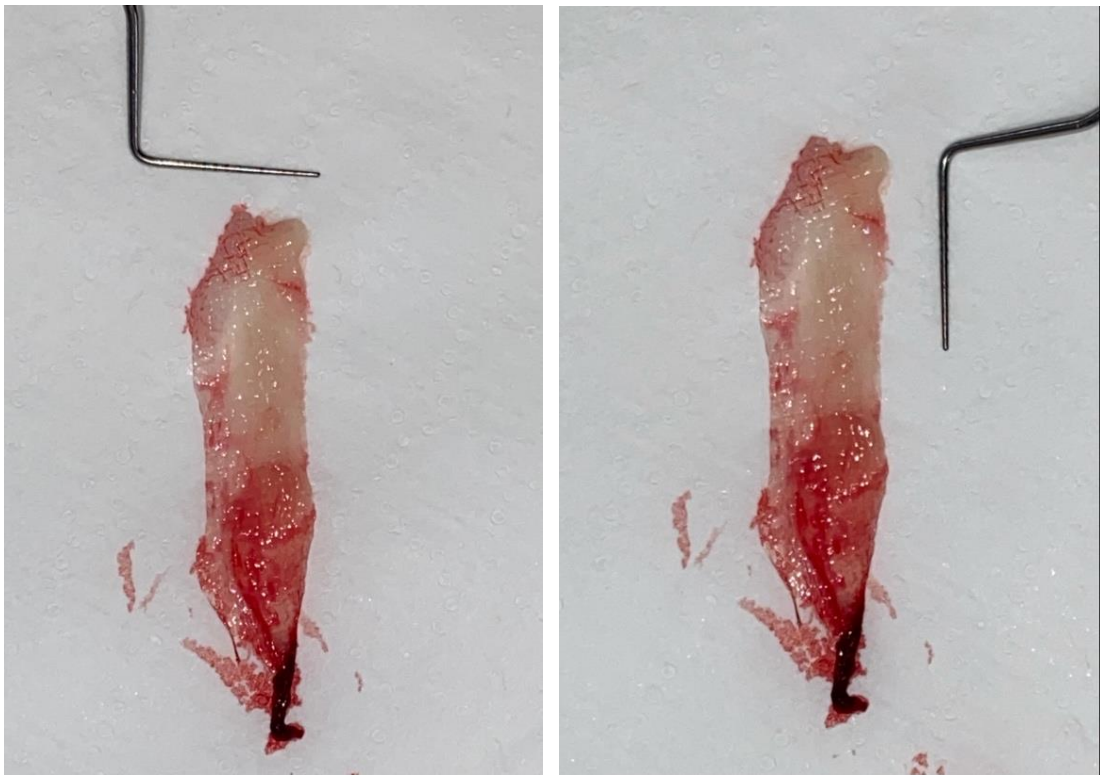


Şekil 3.5. Santrifüj cihazına karşılıklı olarak yerleştirilmiş titanyum tüpler

Santrifüj cihazına yerleştirilen tüpler 2700 rpm hızda 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüpün alt kısmında oluşan kırmızı kan hücrelerinin bulunduğu kısım ayrıştırıldı (Şekil3.6). Geriye kalan sarı kısma iki steril spanç arasında basınç uygulanarak T-TZF'nin membran haline gelerek uygulamaya hazır hale gelmesi sağlandı (Şekil3.7), (Şekil 3.8).



Şekil 3.6. 2700 rpm'de 20 dk santrifüj sonrası oluşturulan T-TZF



Şekil 3.7. Oluşturulan T-TZF'nin gazlı bez arasında ezilip membran haline getirilmesi



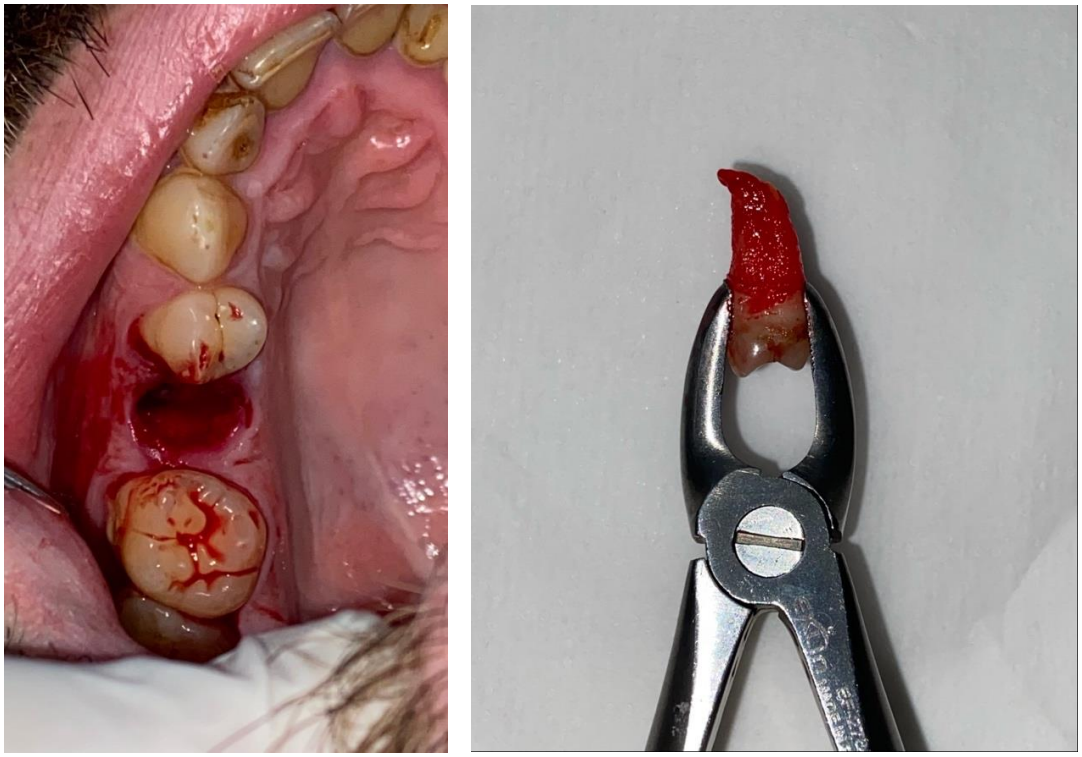
Şekil 3.8. T-TZF'nin uygulama alanında yüzey alanının arttırılması için küçük parçalara ayrılması

3.4. Cerrahi Uygulama

Çürük, tramva vb. sebeplerle diş çekimi sonrasında implant planlanan hastaların cerrahi işlemleri Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı kliniğinde Arş. Gör. Dt. Yunus İBİLOĞLU tarafından gerçekleştirildi. T-TZF uygulanacak hasta grubunda öncelikle işlem bölgesine lokal anestezi uygulaması yapıldı. Anestezi etkinin gerçekleşmesi sırasında kan alma işlemi yapıldı ve sonrasında bölgedeki anestezi etkisi değerlendirildi. Yeterli anestezi sağlanamayan durumlarda anestezi tekrarlandı.

Diş çekimi atramvatik olarak yapıldı. Çekilecek dişin periodontal aralığına periodotom yerleştirilerek çekiç ile vurularak dişin apikaline doğru ilerlenmeye çalışıldı. Bu işlem dişin dört bir yanından yapılarak dişin sokete bağlanmasını sağlayan

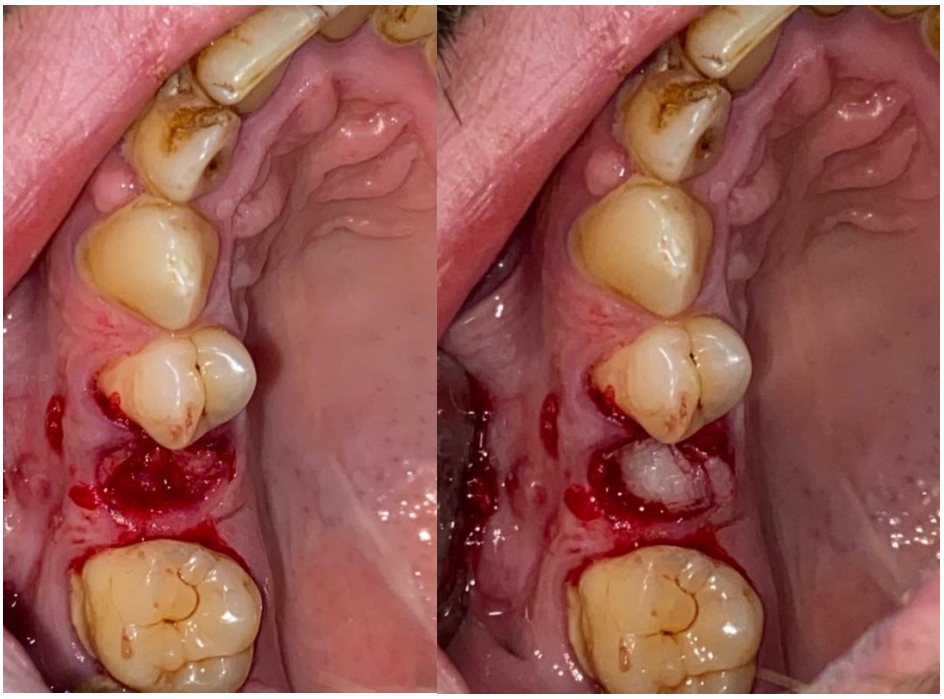
periodontal liflerin kesilmesi sağlandı. Sonrasında mobilitesi de artan diş elevatör ve davye yardımıyla soketten çıkarıldı (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Diş çekiminin yapılması

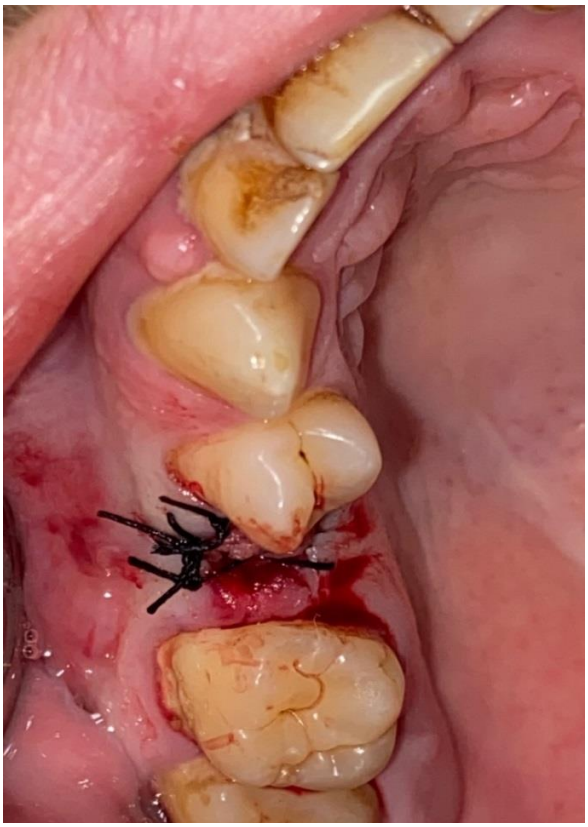
Çekim soketi temizlendikten sonra serum fizyolojik ile yıkandı.

Elde edilen membran şeklindeki T-TZF soketin genişliğine ve kök sayısına göre, soketi dolduracak T-TZF kısmı küçük parçalara bölündü. Soketin en üst kısmına kapak şeklinde gelecek olan T-TZF daha büyük parça şeklinde bırakıldı (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. T-TZF nin çekim soketine önce küçük parçalar halinde yerleştirilmesi ve sonrasında daha büyük parçanın kapak şeklinde yerleştirilmesi

Çekim soketi son kez serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra küçük parçalara ayrılmış T-TZF soketin apikalinden itibaren yerleştirilmeye başlandı. Soketin koronal kısmına kadar T-TZF doldurulduktan sonra daha büyük bir parça soketin üzerini kapatacak şekilde soketin koronaline yerleştirildi. Kapak şeklinde yerleştirilen bu büyük parçayı bölgede tutmak ve açık yara miktarını azaltmak için bölge 4.0 ipek stur (Dogsan®) ile sture edildi. Dikişler işlemden 10 gün sonra alındı (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Kapak şeklinde yerleştirilen T-TZF'nin bölgeye sabitlenmesi

Hastalar çekimlerden sonra ayda bir kez kontrole çağırılıp çekim bölgesi kontrol edildi. Çekimden sonraki 3. Ay sonunda implant operasyonu için hastalara randevu verildi. Sonrasında hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatılıp, implant işlemi detaylıca anlatıldı. Lokal anestezi (Ultracaine D-S®, Hoechst AG, Türkiye) yapıldı. 15 nolu bistüri yardımıyla flep açıldı, kemiğe en uygun boy ve çaptaki implanta göre yuva açılıp implantlar yerleştirildi. Bölge 4-0 ipek stur (Dogsan®) ile dikildi. Hastalara postoperatif dikkat etmesi gereken durumlar anlatıldı, reçetesi verildikten sonra 1. Hafta kontrolünde dikişler alındı.

Diş çekimi yapıldıktan sonra hastadan dikkat etmesi gerekenler şu şekilde sıralanmıştır;

- 30 dakika boyunca gazlı bezi ağzınızda tutunuz.
- Anestezi etkisi geçene kadar herhangi bir şey yiyip içmeyiniz.

- Reçete verildiyse hekiminizin tavsiyesine uygun (antibiyotik ve ağrı kesici hemen, gargara 1 gün sonra) başlayın.
- İşlem bölgesinde sızıntı şeklinde kanama olması normaldir. (Sızan kanı tükürmek, peçeteyle bölgeyi kurulamaya çalışmak kanamanın devam etmesine neden olacaktır.)
- İlk 24 saat çalkalamak, tükürmek, elle ya da dilinizle işlem bölgesine dokunulmamalıdır. Üzerine basınç ya da travma oluşturacak işlemlerden kaçınılmalıdır.
- Diş çekiminden sonraki gün diş fırçalamaya başlanılabilir.
- İşlem sonrasında 1 hafta-10 gün kesinlikle sigara vb tütün ürünleri kullanılmamalıdır.
- Çekim yapılan gün sıcak gıdalar tüketilmemelidir. Yumuşak ve ılık diyet uygulanmalıdır.
- Çok sıcak duş almayınız.
- İşlem sonrasında ağrı, şişlik, morarma ve yeşermeler olabilir.
- İşlem sonrasında ağız açmada zorluk yaşanabilir.
- İşlem bölgesine direkt temastan kaçınarak buz uygulaması yapılabilir.
- İşlem bölgesine uygulanan dikiş iplerini elinizle, dilinizle veya yabancı bir cisim ile kurcalamayınız.
- İşlem bölgesine uygulanan dikiş iplerini temiz tutmaya özen gösteriniz.

Hastalara işlem sonrasında günde 2 defa olacak şekilde 1000 mg Amoksisilin (Augmentin, GSK, Gebze, Türkiye), günde 2 defa olacak şekilde 400 mg Etodolak (Etol Fort, Nobel, İstanbul, Türkiye) ve günde 3 defa olacak şekilde Benzidamin HCL+Klorheksidin Glukonat gargara (Kloroben, Drogsan, Ankara, Türkiye) reçete edildi. Hastalar CBCT alınması ve dikişler için 7-10 gün sonraya randevu verildi.

İşlemden 7-10 gün sonra hastalar çağırılarak oluşan pıhtının stabilizasyonu, flebin kapanma durumu, bölgede enfeksiyon olup olmadığı değerlendirilerek dikişler alındı.

Kontrol grubunda ise, hastalara bilgilendirme yapılıp aydınlatılmış onam formu imzalatıldıktan sonra lokal anestezi uygulaması yapıldı. Diş çekimi atramvatik olarak yapıldı. Çekilecek dişin periodontal aralığına periodotom yerleştirilerek çekiç ile vurularak dişin apikaline doğru ilerlenmeye çalışıldı. Bu işlem dişin dört bir yanından yapılarak dişin sokete bağlanmasını sağlayan periodontal liflerin kesilmesi sağlandı. Sonrasında mobilitesi de artan diş elevatör ve davye yardımıyla soketten çıkarıldı.

Diş çekimi yapıldıktan sonra çekim bölgesi cerrahi küretler yardımıyla temizlenip serum fizyolojik ile yıkandı. Çekim bölgesine gazlı bez yerleştirilip hastaya postoperatif süreç anlatıldı, CBCT randevusu ve reçetesi verildi.

3.5. Radyolojik Görüntüleme

Hangi grupta bulunduğu farketmeksizin tüm hastalar çekim sonrası tomografi için; diş çekiminden 7-10 gün sonra kontrole çağırıldı. CBCT alınması için Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Görüntüleme Birimine yönlendirildi.

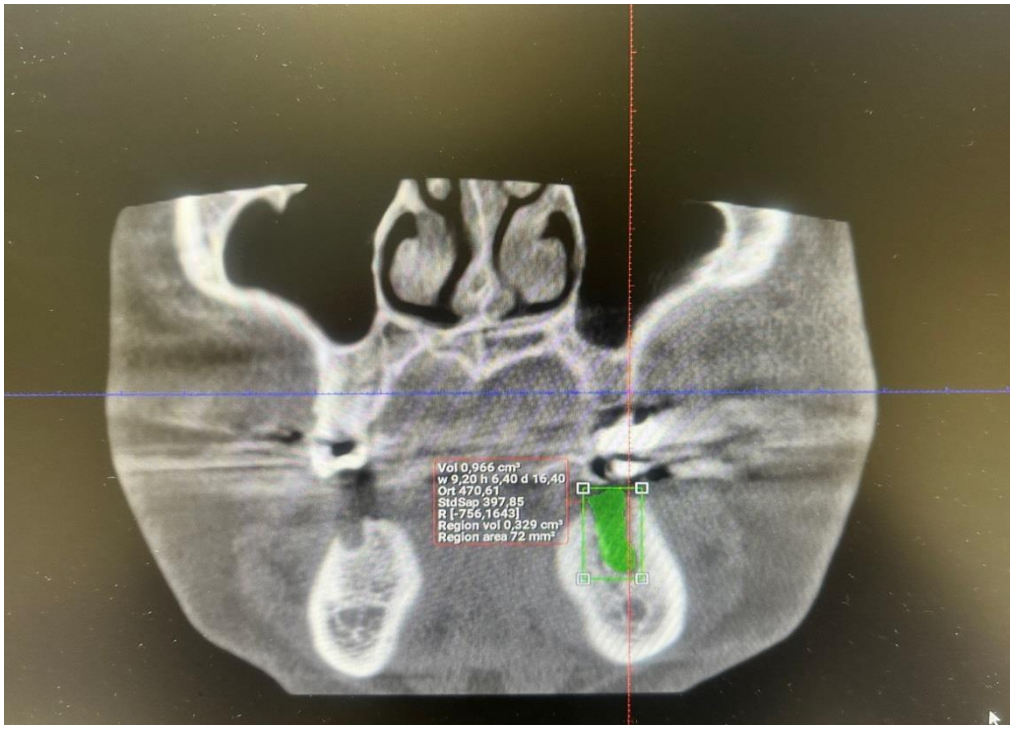
İmplant operasyonu öncesinde hangi grupta olduğu farketmeksizin hastalara çekimden sonraki 3. Ayda olacak şekilde implant randevusu verildi. İmplant operasyonundan hemen önce hastalar Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Görüntüleme Birimi'ne yönlendirilerek CBCT alındı. Böylelikle implant uygulamasından önce kemiğin son halinin 3 boyutlu yapısı incelenebildi hem de soketin iyileşme durumu görülmüş oldu.

3.6. Radyolojik Ölçümlerin Yapılması

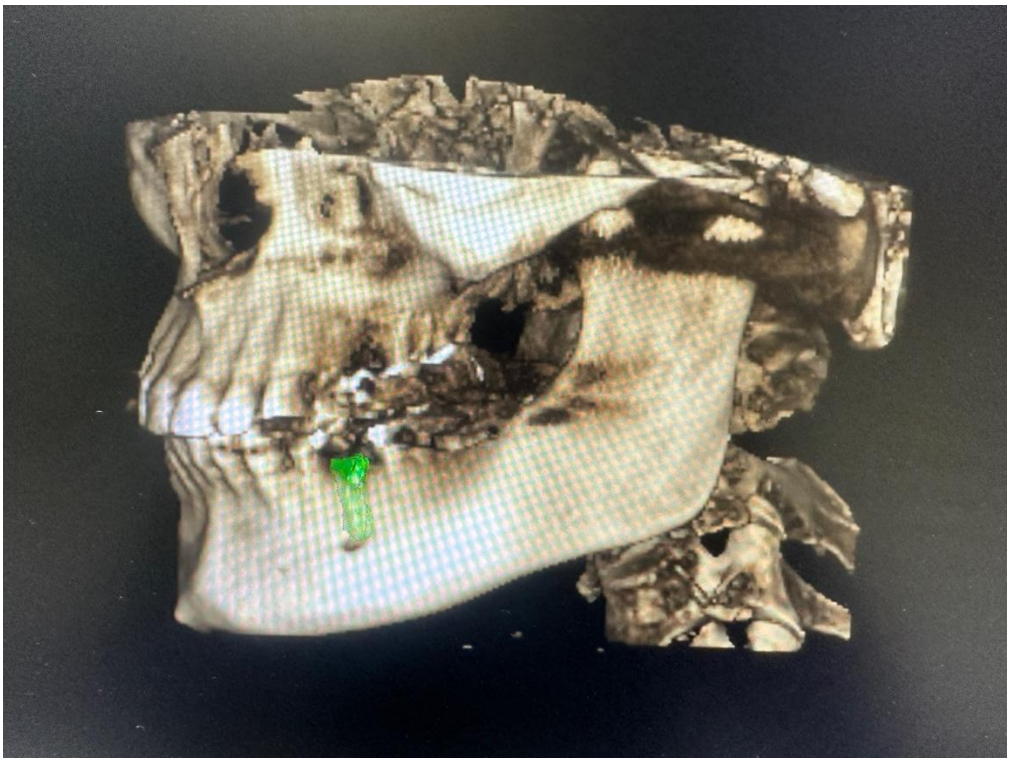
Hastalardan alınan CBCT görüntüleri Başlangıç ve 3. Ay olacak şekilde ayrılıp hangi numaralı dişlerin ölçüleceği tablo haline getirildi. Ölçümler için Romeksis uygulaması kullanıldı. Başlangıç soketinin görüntüsü sagittal ve koronal kesitte görüntülendi (Şekil 3.12). Her bir kesitte çekim soketinin kapladığı alanın ölçümü yapıldı. Tüm soket alanının ölçümü tamamlandıktan sonra Romeksis uygulaması aracılığıyla alandan hacim hesabı yapıldı (Şekil 3.13).

3.ay CBCT görüntüleri de sagittal ve koronal kesitte görüntülendi (Şekil 3.14. Bu kez ölçüm alanı sadece soketin kemikle dolmayan koronalinde kalan kısmıydı. Tüm hastalarda ölçümler öncelikle her kesitte alan ölçümü şeklinde yapılıp Romeksis uygulaması aracılığıyla alandan hacim hesaplaması yapıldı (Şekil 3.15). Sonuçlar kaydedildi.

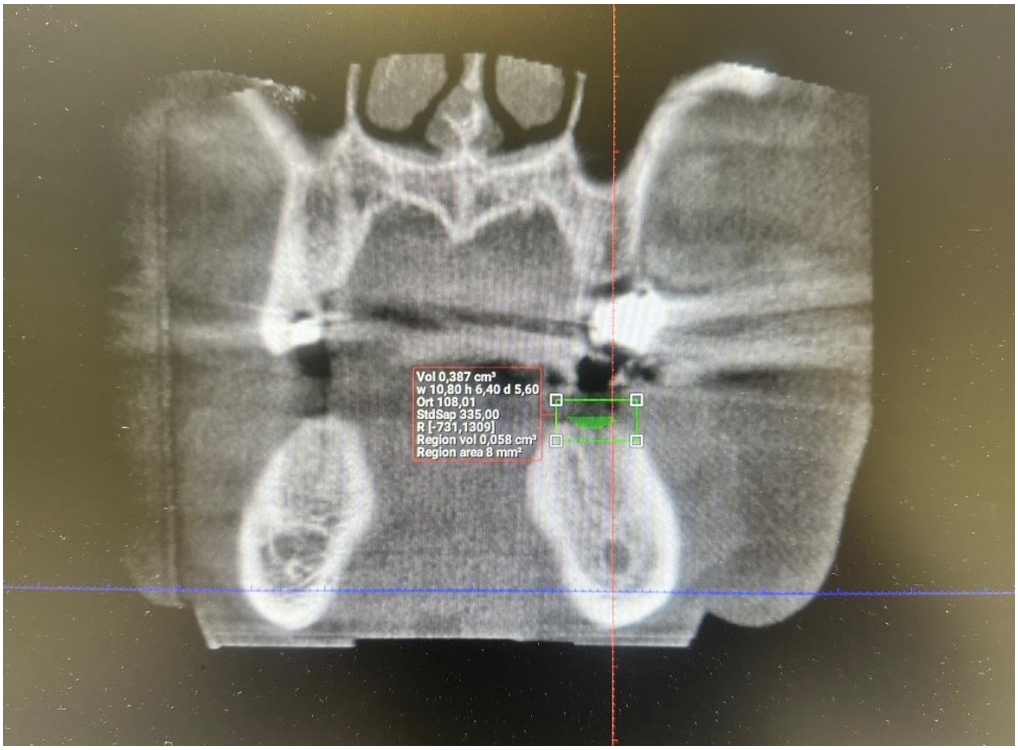
Elde edilen veriler; başlangıç röntgeninde boş çekim soketi hacmi ve 3. ay sonunda kemikleşmemiş, boş kalmış soket hacmi şeklindeydi.



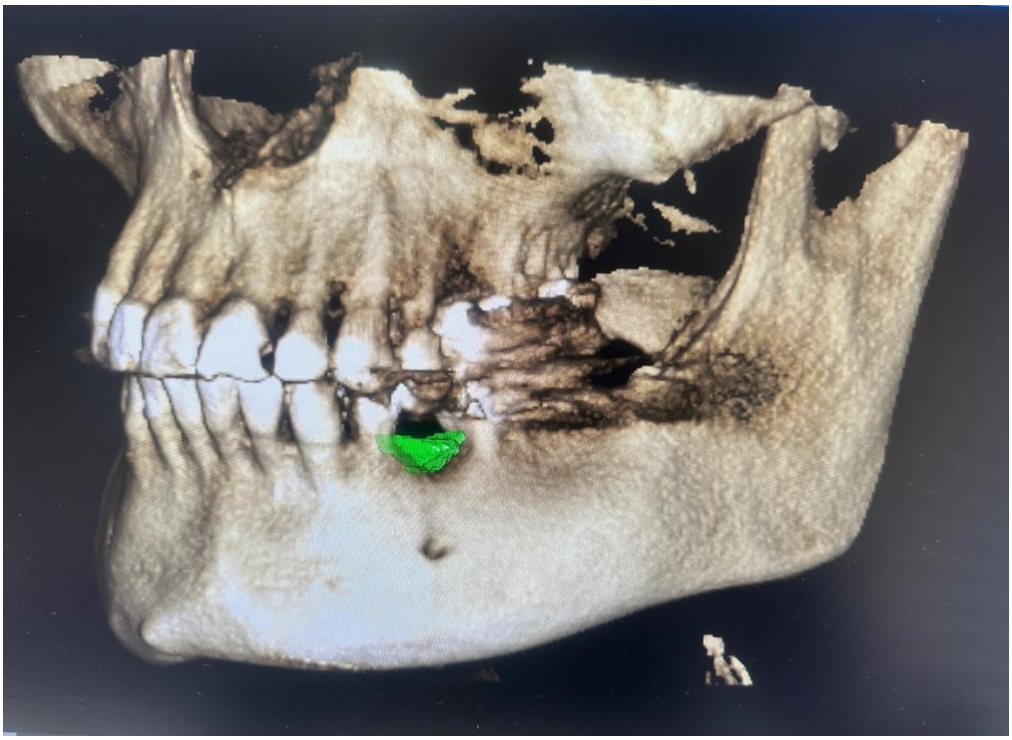
Şekil 3.12. Çekim sonrasında soket hacmi hesaplanması



Şekil 3.13. Çekim sonrasında oluşan boş soket hacmi



Şekil 3.14. Çekimden 3 ay sonra kemikleşmeyen soket alanının hacminin hesaplaması



Şekil 3.15. 3 ay kontrolünde kemikleşmeyen soket hacmi

Ölçülen verilerin ortalamaları bağımsız gruplarda t-testi ile incelenmiştir. Analizlerde anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edilmiştir. $P<0.05$ olması gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu gösterirken, $P>0.05$ olması gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

4. BULGULAR

Diş çekiminden 7-10 gün sonra hastalar kontrole çağırıldı, dikişleri alındı. Hastalarda diş çekimi sonrasında yara iyileşmesinde herhangi bir sorun gözlenmediği, iyileşmenin tüm hastalarda normal olarak gerçekleştiği ve günlük yaşamı kısıtlayan herhangi bir sorun ile karşılaşılmadığı öğrenildi. Hastaların reçete edilen ilaçları düzenli kullandığı ve işlem sonrasında dikkat etmeleri gereken kurallara uydukları öğrenildi. Çalışmaya dâhil edilen bütün hastalar kontrollerine düzenli olarak geldiler. 3. Ay sonunda implant operasyonları tüm hastalarda başarılı bir şekilde yapılıp hastalar takibe alındı.

Çalışmaya 18 erkek ve 12 kadın olmak üzere 27 hasta dâhil edildi. Kontrol grubunda 10 hasta ve bu hastalarda toplam 31 çekim soketi bulunmaktaydı. T-TZF grubunda ise toplam 17 hasta ve bu hastalarda toplam 27 çekim soketi bulunmaktaydı. Kontrol grubundaki hastaların 5 tanesi erkek 5 tanesi kadındı. T-TZF grubunda ise hastaların 7 tanesi kadın iken 13 tanesi erkekti.

Başlangıç çekim soketi hacmi ve 3. ay sonunda kemikleşmeyen hacim ölçümlerinin gruplara göre ortalamaları bağımsız gruplarda t testi ile incelenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Başlangıç çekim soketi hacmi ve 3. ay sonunda kemikleşmeyen hacim ölçümleri

T-TZF grubu		N	Mean	Std. Deviation	t	p
Başlangıç	Kontrol	31	0.204	0.187	-0.317	0.752
	T-TZF	27	0.217	0.115		
3.ay	Kontrol	31	0.087	0.085	2.563	0.013*
	T-TZF	27	0.043	0.027		

*P<0.05

Bağımsız gruplarda t testi sonuçlarına göre başlangıç çekim soket hacmi ölçümü test ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermezken, 3. ay kemikleşmeyen soket hacmi ölçümü test ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (P<0,05). Kontrol grubunun 3. Ay ölçümü ortalama 0.087cm3 bulunmuş, T-TZF grubunda ise ortalama 0.043 cm3 bulunmuştur. Buradan çıkardığımız sonuç ise; 3. ay kemikleşmeyen soket hacmi ölçümlerinde kontrol grubu test grubundan anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontrol grubu ve PRF grubunda başlangıç soket hacmi ve 3. ayda kemikleşmeyen hacim ölçüm ortalamaları

		N	Ortalama	Std. Sapma	t	p
Kontrol	Başlangıç	31	0.204	0.187	5.287	.000
	3.ay	31	0.087	0.085		
T-TZF	Başlangıç	27	0.217	0.115	9.198	.000
	3.ay	27	0.043	0.027		

*P<0.05.

Kontrol grubu ve PRF grubunda başlangıç ve 3. Ay ölçüm ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı bağımlı gruplarda t testi ile incelenmiştir. Kontrol ve prf grubunda başlangıç ve 3. Ay ölçümleri arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmakta olup başlangıç ölçümleri 3. Ay ölçümünden anlamlı derecede daha yüksektir.

- Kontrol grubunda; başlangıç hacim ölçüm ortalaması 0.204 cm3 iken 3.ay kemikleşmeyen soket hacim ölçüm ortalaması 0.087 cm3 bulunmuştur. Buradan çıkardığımız sonuç; kontrol grubunda başlangıç ve 3.ay soket hacimleri anlamlı derecede farklı olup, başlangıç hacmi daha büyüktür. Kontrol grubunda sokette kemik kazancımız ortalama olarak %57.3 olarak görülmüştür, deney grubunda ise bu oran ortalama olarak %80.1 şeklinde bulunmuştur.

- T-TZF grubunda başlangıç hacim ölçüm ortalaması 0.217 cm3 iken 3.ay kemikleşmeyen soket hacim ölçüm ortalaması 0.043 cm3 bulunmuştur. Buradan

çıkardığımız sonuç; T-TZF grubunda başlangıç ve 3.ay soket hacimleri anlamlı derecede farklı olup, başlangıç hacmi daha büyüktür.

5. TARTIŞMA

Diş çekimi sonrasında, çekim soketinde gerçekleşecek olan iyileşmenin sorunsuz ve en ideal şekilde gerçekleşmesi hem hasta açısından hem de hekim açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla birçok farklı uygulama yöntemi denenmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada, çekim soketine T-TZF yerleştirerek soketin iyileşmesini radyolojik olarak takip ettik.

Diş çekimi sonrasında soketteki iyileşme, fonksiyonel kapasite ve doku bütünlüğünün geri kazanılmasını hedefleyen fizyolojik, biyokimyasal, moleküller ve hücresel aktiviteler ile gerçekleşmektedir.[132] Diş çekimini takiben soketten oluşan kan pıhtısı ile iyileşme süreci başlamaktadır. Erken dönem de sokette granülasyon dokusu oluşur ve bu doku zamanla organize olarak yeni kemik dokusunu oluşturmaktadır. Bu iyileşme süreci 4-6 ay sonrasında tamamlanır ve ardından kemik remodeling süreci başlatılır.[133]

Yapılan çalışmalar diş çekiminden sonra alveol kemik yüksekliği ve kalınlığının değiştiğini göstermektedir. Diş çekimini takip eden 6 ayda alveol kret vertikal olarak %50 doğal çekim boşluğunun ise 2/3'nin azaldığı gösterilmiş olup horizontal olarak ise 4-5mm kadarlık bir kayıp olduğu gösterilmiştir. Fark radyografisi kullanılarak yapılan bir çalışmada, kemik kaybının en çok çekimden sonraki 3 ay içerisinde gerçekleştiği gösterilmiştir.[134] Bu sonuç çalışmamızın özellikle kontrol grubunda gerçekleşen fizyolojik rezorpsiyon ile paralellik göstermektedir.

Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, diş çekimini takip eden 8. haftada çekim soketinin krestal kısmında belirgin düzeyde kemik yıkım aktivitesi gözlendiği belirtilmiştir. Ayrıca kemik rezorpsiyonunun alveol kemiğinin bukkal yüzeyinde lingual yüzeyine göre daha belirgin bir kemik yıkımı oluştuğunu belirtmişlerdir.[135]

Çekim soketlerinin lingual ve bukkal duvarlarında gelişen rezorptif aktiviteler alveol kretin şeklinin ve boyutlarının değişmesine sebep olmaktadır.[136] Çekim soketi iyileşirken oklüzal yüzeyden bakıldığında kret tepesinin linguale kaydığı ve lateralden bakıldığında komşu dişlerle kıyaslandığında krette yassılaşıp çukurlaşma görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmektedir.[137-139] Diş çekimi sonrasında gerçekleşen rezorpsiyonlar sonucunda kret genişliğindeki azalma kret yüksekliğinde oluşan azalmaya göre çok daha fazla olmaktadır.[136, 140, 141] Bukkal ve lingual kret duvarlarında gerçekleşen Rezorpsiyon birbiri içine geçmiş iki faz şeklinde gerçekleşmektedir. Faz 1 aşamasında, periodontal ligamentin bağlantı sağladığı kemik (bundle bone) fonksiyonunu kaybettiğinden rezorpsiyona uğrar ve yerini süngerimsi kemik alır. Bukkal kret tepesi periodontal kemik liflerinin bağlandığı kemik ile kaplanmış şekilde bulunduğundan, çekim sonrasında oluşan rezorpsiyon soketin bukkalinde vertikal kemik kaybı ile sonuçlanmaktadır. Faz 2 aşamasında ise çekim soketinin bukkal ve lingual duvarlarının dış yüzeylerinde kemik yıkımı gerçekleşmektedir. Flep kaldırılarak yapılan diş çekimlerinde, flep kaldırılmasıyla kemiği besleyen kan damarları zarar görür, buna bağlı olarak beslenmesi azalan kemiklerde osteositler nekroz olur. Bunun sonucunda kemiğin mineralize dokusunda nekroz görülür. Çekim soketinin bukkalinde bulunan kemik lingualinde bulunan kemiğe göre daha ince yapıdadır. Bu sebeple bukkal kemikte oluşacak horizontal rezorpsiyonlar aynı zamanda vertikal rezorpsiyona de sebep olabilmektedir. Faz 2 rezorpsiyonun gerçekleşebilmesi için flep kaldırmak şart değildir, flep kaldırılmadan yapılan diş çekimlerinde de bu Rezorpsiyon görülebilmektedir. Bu durumun sebepleri; çekim sahasında oluşan fonksiyonsuzluğa adaptasyon, diş eksikliğinde genetik olarak kret anatomisinin gerektirdiği yapıya uyum sağlanması şeklinde açıklanabilir.[139] Ulaşılan bu sonuçlar, çalışmamızda özellikle kontrol grubunda

yaptığımız radyolojik ölçümler sırasında gözlemlenen rezorpsiyon paternlerine paraleldir.

Tek diş çekimini takiben görülen rezorpsiyonu sürecinin izlendiği bir çalışmada, diş çekimini takiben 12 aylık süreçte kemik formasyonu ve alveoler proceste gerçekleşen kontur değişiklikleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, alveoler kret genişliğinde %50'lik bir azalma görülmüştür. Bu azalmanın 2/3'lük kısmı çekimi takip eden ilk üç ay içerisinde görülmüştür. Kayıp miktarı ortalama 5-7mm'dir ve çekim bölgelerinin hepsinde benzer ölçülmüştür. Diş çekiminin ardından kret genişliği ortalama 12 mm ölçülmüş olup 12 ay sonra bu değer 5.9 mm olarak kaydedilmiştir. Rejenere olan kemik yüksekliği ölçülen hiçbir hastada komşu dişlerin koronal kemik seviyesinde değildir. Kemik yüzeyi apikale doğru eğimlenmiş yapıdadır. Araştırmacılar, kemikte meydana gelen bu kayıpların önüne geçilebilirse bunun büyük bir avantaj olduğunu savunmaktadırlar.[142] yapmış olduğumuz çalışma 3 aylık hasta takiplerini ve ölçümlerini içerdiğinden 3 aydan sonraki verileri takip edemedik.

Diş çekimi sonrasında yapılan soket koruma teknikleri, çekim sonrasında yumuşak ve sert doku bütünlüğünün korunmasını hedefleyen tekniklerdir.[143] Soket koruma amacıyla çekim boşluğuna yerleştirilen materyal sokette oluşan pıhtının stabilizasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca kemik rejenerasyonunun sağlanması için kemik hacminin korunmasına yardımcı olacaktır. Doğal kemik yapısının korunması implant uygulaması öncesinde gereken augmentasyon işlemlerinin gerekliliğini azaltır ve yapılacak olan implantüstü restorasyonların başarısını olumlu etkilemektedir.[144]

Yapılan birçok çalışma diş çekimi sonrasında fizyolojik olarak gelişen rezorpsiyonun önüne geçebilmek için birçok farklı yöntem denemiştir, ancak buna rağmen bu konuda ulaşılan veriler tartışmalıdır. Son yıllarda çekim boşluğunun

korunması için birçok kemik greftine ek olarak rezorbe olan/olmayan membranlar kullanılmıştır.[143]

Yapılan çalışmalar kret korunmasına yönelik birçok yöntemi uygulamıştır. Bu yöntemlere; çekim soketi greftle doldurulduktan sonra memran ile örtülüp üzerinin tam veya parsiyel olarak fleple kapatılması; sokete greft yerleştirildikten sonra membran kullanılmadan fleple greftin kapatılması; sokete sadece membran yerleştirilip üzerinin fleple örtülmesi; soketin sadece greft ile doldurulması; greftin sokete yerleştirilmesinden sonra üzerinin sadece membranla örtülmesi; greft yerleştirildikten sonra üzerinin kollojen dokuyla örtülmesi, rezorbe olabilen tamponların yerleştirilmesinden sonra flebin kapatılması; TZF kullanılarak soketin doldurulması; atramvatik diş çekimi yapılması; immediate implantasyon uygulanması örnek olarak verilebilmektedir.[134, 136, 141, 142, 145-147] bu veriler ışında çalışmamızda soket koruma amacıyla 2.nesil TZF olarak adlandırılan T-TZF kullanarak soket korumayı hedefledik.

Diş çekimi sonrasında soket koruma amacıyla bölgeye yerleştirilecek olan greft materyalinin seçiminde, alıcı sahanın özellikleri, greft materyalinin osteojenik, osteo indüktif ve osteokondüktif özellikleri ile hastanın genel sağlık durumu gibi birçok faktör göz önüne alınmalıdır.[9]

TZF, kemik yapım potansiyelinin arttırılması için geliştirilen kan ürünleri içerisinde fibrin yapısı, kolay uygulanabilir olması, lökosit açısından zengin olması ve ekonomik olması gibi özellikleriyle öne çıkmaktadır. TZP'den farklı olarak fibrin polimerizasyonu sağlamak için antikoagülan ajan(EDTA, sığır trombini, kalsiyum klorid, heparin) kullanılmamaktadır. TZP üretiminde sığır trombini kullanmanın trombin, faktör V ve faktör XI gini mediatörlere karşı antikor oluşumuna bağlı hayati önem taşıyan koagüopatilere neden olabileceği belirtilmiştir.[148] Biyokimyasal olarak herhangi bir madde ilave edilmeden elde edilmesi sebebiyle TZF'in kanın sadece

santrifüj edilmesiyle elde edildiği, kanın doğal ve daha sıkı fibrin yapısı içermesi ve bireylerde herhangi bir immün yanıta sebep olamayan otolog bir ürün olduğu gösterilmiştir.[112] Fibrin içerisindeki trombositler, içerisinde bulunan α- granülleri aracılığıyla düşük hızda büyüme faktörü salınımı yaparlar. Bu büyüme faktör salınımı kemik yapımının başlamasının ilk 7 günü boyunca artarak devam edip 14. Günde maksimum seviyeye çıkar. Sonrasında ise 28. Güne kadar azalarak devam eder. Bu durum TZP'de salınım ilk 24 saatte maksimum seviyeye çıktığını, sonraki günlerde ise salınımın çok az seviyede devam edip 7. Günde bittiği gösterilmiştir.[112, 113] TZF'de büyüme faktörü salınımının yara iyileşmesi açısından optimal düzeylerde salındığı belirtilmektedir.[149] Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, TZF'in büyüme faktör salınımının devamlı olması, ratların osteoblast proliferasyonları ve diferansiasyonlarına etkisinin TZP'den hem daha güçlü hem de daha uzun süreli olduğu gösterilmiştir.[107] TZF'in yapılan bu araştırmalar ışığında TZP'dan avantajları göz önüne alındığında çalışmamızda kullandığımız T-TZF; TZP'ya göre daha avantajlı ve güvenilirdir.

Kan kaynaklı ürünler içerisinde daha güçlü özelliklere sahip olmasından dolayı çalışmamızda TZF kullanmayı planladık. Birçok çeşidi olan TZF ürünleri içerisinden; daha sıkı ve kalın fibrin yapısı içerdiği ve içerisinde hiçbir yabancı materyal içermemesi nedeniyle çalışmamızda T-TZF kullandık.

Chokroun ve ark.[105] tarafından geliştirilen TZF (trombositten zengin fibrin), pıhtılaşmayı engelleyen ajanlar yada herhangi doğal olmayan bir yan ürün kullanılmadan üretilmiş trombosit konsantrasyonudur. Birçok çalışma ile ortaya koyulan trombositten zengin fibrin konstrasyonları, kemik iyileşmesini hızlandırmaktadır.[150, 151]

TZF'nin bu olumlu etkileri göz önüne alınarak greft materyallerinin içerisine eklenerek greft mateyalinin etkinliği arttırılmış ve optimum kalitede kemiğin daha hızlı bir şekilde elde edildiği gösterilmiştir.[152]

TZF yumuşak ve sert dokuda rejenerasyonu uyarma özelliğine sahiptir. Bu nedenle çekim sonrasında alveol kretin vertikal yüksekliğin ve horizontal genişliğin korunmasında kullanıma uygun bir materyaldir.[153] İnvitro olarak, ışık ve taramalı elektron mikroskobu kullanılarak yapılan bir çalışmada TZF'nin osteoblastların farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir. Ayrıca yapılan kültür analizinde, TZF memranında mineralizasyonun 14 gün sonra başladığı gösterilmiştir. Bunun yanında TZF içerisinde bulunan lökositlerin çoğalıp osteoblastlarla etkileştikleri gösterilmiştir.[154] Maliyetinin düşük olması, biyolojik özellikleri ve kolayca hazırlanabilirliği göz önüne alındığında TZF güvenli bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.[155] Ayrıca TZF'in klinik olarak; kesilebilir olması, sture edilebilirliği, oda sıcaklığında stabil yapıda kalması, manipüle edilebilmesi için yeterli zamanı sağlaması, farklı greft materyalleriyle kullanıldığında kullanılan greft materyalinin integrasyonunu arttırması gibi avantajları vardır.[122]

Otolog bir ürün olduğundan dolayı üretim miktarının sınırlı olması, kişiye özel olarak üretildiğinden diğer allojenik greft materyalleri gibi doku bankalarının kullanılmasının mümkün olmaması gibi dezavantajları da bulunmaktadır.[117] Bu veriler ışığında çalışmamızda yapmış olduğumuz çoklu diş çekimleri durumunda yeterli sayıda TZF elde edememiz çalışmamızı kısıtlayan faktörlerden birisi olmuştur.

Yapmış olduğumuz çalışmaya benzer sonuçlar veren benzer bir çalışmada atramvatik diş çekimini takiben çekim soketini L-TZF ile doldurmuş ve 3. Ay sonunda soketi radyolojik ve histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Vardıkları sonuçta L-TZF'nin soketin korunmasında başarılı sonuç verdiği şeklinde olmuştur.[156]

28 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, atramvatik diş çekimini takiben bir gruba TZF uygulayıp bir grubu kendiliğinden iyileşmeye bıraktılar. 3. Ay sonunda yaptıkları histolojik ve radyolojik analizler sonucunda TZF'nin alveolar kemik

rezorpsiyonunu azaltma yeteneği konusunda bir fark bulamadıklarını ancak yeni oluşan kemiğin kalitesini ve kemik oluşup oranını arttırdığını ortaya koymuşlardır. Bunun yanında TZF'nin dişetlerinin lokal yumuşak doku iyileşmesini desteklediği ve çekim sonrasında postoperatif ağrı miktarını azalttığını da göstermişlerdir.[157] Elde edilen bu verileri çalışmamızla kıyasladığımızda, çalışmamızda TZF'nin kemik rezorpsiyonunu azalttığını yönünde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde farklı bulduk.

Çalışmamıza benzer şekilde yapılan bir çalışmada, araştırmacılar diş çekimi yaptıkları 23 hastayı üç gruba ayırmışlardır. Bunlar çekim sonrasında soketi TZF ile doldurma, çekim sonrasında TZF ile doldurulan soketin mukozal flep ile kapatılması ve soketi kendiliğinden iyileşmeye bıraktıkları grup şeklindeydi. Çekimi takiben 8. Haftada implantlar yerleştirildi ve histomofometrik analizler yapıldı. Yaptıkları bu çalışmanın sonucunda soketi mukozal flep ile kapatmanın TZF'nin avantajlarını tamamen etkisiz hale getirdiğini göstermişlerdir. TZF uygulamasından sonra çekim soketinin mukozal flep ile kapatılmasının kemik iyileşmesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bu sonuca göre cerrahi prosedür, soketi doldurduğumuz greft materyali kadar önemlidir. Bu sonuçlar ışığında TZF ile yapılan soket korunmasında en ideal prosedürün, mukozal flepsiz diş çekimini takiben TZF uygulaması şeklinde olduğu gösterilmiştir.[11] Yapılan bu çalışmanın sonucunda elde edilen verilere paralel olarak biz de çalışmamızda T-TZF uyguladığımız hastalarda çekim soketini mukozal flep ile kapatmadan sadece T-TZF ile doldurarak çekim soketlerini iyileşmeye bıraktık.

36 çekim soketini değerlendirerek yapılan bir çalışmada, çalışma grubuna diş çekimi sonrasında TZF yerleştirip kontrol gurubunu spontan iyileşmeye bıraktılar. İşlemden 2 ay sonra histomorfometrik analiz ve CBCT ile radyografik inceleme yaptılar. Yaptıkları bu çalışmanın sonucunda doğal iyileşmesine kıyasla soket koruma amacıyla TZF uyguladıkları hastalar arasında kemik kazancı yönünden istatistiksel

olarak anlamlı bir farka ulaşamadılar. Bunun sonucunda TZF kullanımının yeni kemik rejenerasyonunu arttırmayabileceği sonucuna vardılar.[158] Ancak biz yapmış olduğumuz çalışmada T-TZF grubunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna göre daha fazla kemik kazancı sağladığı sonucuna ulaştık.

Yapılan bir çalışmada, 50 hasta üzerinde sığır kaynaklı kemik grefti ve TZF kullanılarak yapılan soket koruma işlemi sonucunda yapılan implantlarda stabilite ve periferik kan hücreleri ile pıhtılaşma faktörlerinin seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiler. Diş çekimi sonrasında greft materyali ile karıştırılan TZF ile soket dolduruldu ve sonrasında membran formundaki TZF ile soketler kapatıldı. Bu çalışmanın sonucunda TZF ve sığır kaynaklı greft materyali ile yapılan soket koruması sonrasında yapılan implantın stabilitesi, dolaşımdaki kan hücreleri ve pıhtılaşma faktörleriyle ilişkili olduğunu ortaya koydular. Özellikle fibrin yapısı, VWF ve FXIII'in implant stabilitesinin önemli modülatörleri olabileceği sonucuna vardılar.[159] Yapmış olduğumuz çalışmanın kısıtlılıklarından ötürü implant stabilitesi ve periferik kan hücreleri ile pıhtılaşma faktörlerini değerlendiremedik.

Chang ve ark. İnsan osteoblastları ile yaptıkları hücre kültürü çalışmasında TZF'in ekstrasellüler bölgede sinyal düzenleyici olarak görev yapan protein kinaz ekspresyonunu regüle edip osteoblastların proliferasyonunu sağladığını göstermiştir. Ayrıca TZF'in osteoprotegerin(OPG) salınımında artışa sebep olarak osteoklastogenezi baskılamak suretiyle yeni kemik oluşumunu arttırıcı etkisinin olduğu söylenmiştir.[160] Yapmış olduğumuz çalışmada elde ettiğimiz veriler, yapılan bu çalışmanın sonucunda ulaşılan verileri kısmen doğrular niteliktedir.

T-TZF'in doksisiklin taşıma aracı olarak kullanılarak P.aureus ve P.aeruginosa'ya karşı etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, taşıma aracı olarak kıyasladıkları kollajene karşı doksisiklin yükleme kapasitesinin kollojenden 7 kat daha

fazla olduğu gösterilmiştir. T-TZF'in doksisiklin için potansiyel olarak daha uzun vadeli ilaç taşıma kapasitesine sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca doksisiklinin (Doxy) potansiyel fibrinolitik özelliklerinin T-TZF'in yapısını güçlendirdiğini göstermişlerdir.[161]

L-TZF ile T-TZF'in karşılaştırıldığı bir çalışmada, 10 hastadan alınan kan örnekleri titanyum ve silika cam tüpler içerisinde santrifüj edilip immünohistokimyasal olarak incelendiler. Yaptıkları bu çalışmanın sonucunda T-TZF'in daha fazla T hücresi, B lenfosit ve trombosit içerdiğini gördüler. Ayrıca L-TZF içerisinde kök hücreler daha homojen dağılmışken, T-TZF içerisinde ise trombositler daha homojen dağılmıştı. Yapılan bu çalışmada T-TZF'in, L-TZF'e göre daha üstün olduğunu ve periodontal rejenerasyonda kullanım için daha iyi bir alternatif olduğunu belirttiler.[9]

TZF ve T-TZF'in karşılaştırılması amacıyla yapılan bir diğer çalışmada, kemik içi defektlerin bu otolog malzemeler ile doldurulup 3. ve 9. aylarda klinik, radyografik ve ışık mikroskobu ile incelemeleri yapıldı. Araştırmacılar T-TZF'nin TZF'ye göre daha yoğun bir fibrin ağı barındırdığını belirttiler. Yapılan bu çalışmanın sonucunda T-TZF'nin TZF'ye klinik ve radyografik olarak herhangi bir üstünlük göstermediği sonucuna vardılar. Ancak histolojik değerlendirmede, hem ışık hem de taramalı elektron mikroskobu altında T-TZF'nin TZF'ye kıyasla daha yoğun bir fibrin yapısına sahip olduğunu gösterdiler.[162]

T-TZF ve L-TZF'nin kıyaslandığı bir diğer çalışmaya katılan 57 hasta üç gruba ayrıldı; kontrol grubu, L-TZF grubu ve T-TZF grubu.

Cerrahi prosedürlerde TZF kullanımının içlendiği bir meta-analizde, TZF kullanımı için en tutarlı iki endikasyonun diş çekimi sonrasında alveolar soket korumak ve mandibular üçüncü molar cerrahi diş çekimi sonrasında kuru soket insidansını azaltmak olduğu sonucuna varıldı.[163] Bizde yapılan bu ve buna benzer çalışmalar

ışığında çalışmamızda soket koruma amacıyla otolog yapıdaki T-TZF kullanmayı tercih ettik.

Alveolar sırt korumasında allogreft ve ksenogreft kombinasyonunun kullanıldığı bir vaka serisi çalışmasında, molar diş olmayan ve implant endikasyonu olan 7 vaka, kortiko-trabeküler allogreft ve mineralize ksenogreft kombinasyonu kullanılarak restore edildi. Tüm bölgelerde minimal tramvatik diş çekimi, kemik grefti, kollojen membran yerleştirme ve flep kapatma uygulandı. İşlem sonra 4. ayda yapılan ölçüm ve incelemeler sonucunda, dikey ve yatay kemik boyutlarında küçük miktarlarda değişiklikler gözlendiğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte oluşan yeni kemiğin normal bir kemiğe göre biyomateryal yüzdesinin yüksek olduğunu belirttiler.[164] Diş çekimi sonrasında meydana gelen spontan iyileşmeye göre bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi kemik kazancı vardır ancak bizim çalışmamızda kullanılan tüm materyaller otolog yapıya sahipken bu çalışma da hem ksenogreft hem de allogreft kullanımı söz konusudur. Çalışmamızın temel amaçlarından birisi de kullanılan bu greft materyallerinin hem maliyet yönünden hem de immün reaksiyona yol açma gibi risklerinin; T-TZF gibi tamamen otolog yapıdaki materyaller ile önüne geçilebileceğinin gösterilmesidir.

45 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; L-TZF, ksenogreft ile karıştırılmış L-TZF ve tek başına ksenorgreft olmak üzere üç grup incelenmiştir. Yatay ve dikey yönlü kret rezorpsiyonlarının belirlenmesi için cerrahi işlem öncesinde ve postoperatif 6. ayda klinik ve radyografik ölçümler yapıldı. Yapılan bu çalışmanın sonucunda diğer iki gruba kıyasla sadece L-TZF'nin kullanıldığı grupta daha fazla yatay ve dikey kemik rezorpsiyonunun gerçekleştiğini belirttiler. En az dikey ve yatay yönlü kemik rezorpsiyonu gösteren grubun ise ksenogreft ile karıştırılmış L-TZF grubunun olduğunu belirttiler. Ayrıca sadece ksenogreft kullanılan grupta, daha yüksek postoperatif ağrı

gözlendiği ve belirgin şekilde yara iyileşmesinin geciktiğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak yapılan bu çalışmanın sonucunda, soket koruma prosedürlerinde tek başına ksenogreft veya bir kemik ksenogreftiyle birlikte L-TZF kullanılmasının kemik erimesini önemli ölçüde azalttığını söylemişlerdir.[165] Bu çalışma sonucunda elde edilen verilerin aksine biz, T-TZF kullanarak yapmış olduğumuz soket korumasında diş çekimi sonrasında meydana gelecek fizyolojik rezorpsiyonun T-TZF sayesinde önemli ölçüde azaltıldığını tespit ettik.

Farklı trombosit konsantrelerini kıyaslamak amacıyla yapılmış bir çalışmada, hastalar L-TZF, T-TZF ve kontrol grubu olarak üçe ayrıldılar. Çekim soketlerinin erken yumuşak doku iyileşme özelliklerini ve Fraktal Boyutunu(FD) analiz ettiler. Çalışmanın sonucunda, FD değerinin kontrol grubunda en düşük, bunu L-TZF grubu takip etmiş ve T-TZF en yüksek FD'ye sahipti. Bunun L-TZF ve T-TZF'nin iyileşmeyi ve kemiğin yeniden şekillenmesini olumlu etkilediğini gösterdiğini belirttiler. Yaptıkları bu çalışmanın sonucunda, L-TZF ve T-TZF'nin erken yumuşak doku iyileşmesini hızlandırdığını ve T-TZF'nin, L-TZF ve kontrol grubuyla kıyaslandığında kemik veya kemik benzeri yapıların daha iyi olgunlaşmasını uyardığını gösterdiler.[166] Yapılan bu çalışmada elde edilen buldular bizim yapmış olduğumuz çalışma ile paraleldir. Bizde yapmış olduğumuz çalışmada T-TZF'nin çekim soketinde rezorpsiyonun azaltıp kemik kazanımını anlamlı derece arttırdığını tespit ettik.

28 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastalara Tooth Transformer cihazı ile işlenmiş dentinden elde edilen otolog demineralize dentin grefti uygulanarak soket koruma prosedürü uygulanmıştır. Dişler kanal tedavisi uygulanmış vital ve vital olmayan dişler şeklinde gruplandırıldı. Diş çekimi yapılan soketler demineralize dentin grefti ve kollajen membran ile restore edildi. İşlemden 4 ay sonra yapılan histolojik ve histomorfometrik analizler sonucunda, kısmen emilen dentin ve mine greft

malzemelerinin çevrelendiğini ve çeşitli yeni kemik katmanlarına dahil edildiği gözlemlendi. Sonuç olarak, Tooth Transformer cihazı ile elde edilen otojen demineralize diş greftinin, insan alveol kemiği için kullanılan biyomateryallere uygun bir alternatif olarak kabul edilebileceğini belirttiler.[167]

Yapılan benzer bir çalışmada ise; denekler, (1)soket koruma, (2) maksiller sinüs tabanı yükseltme, (3) alveolar kret büyütme ve diş çekimi ile eş zamanlı implant yerleştirme şeklinde üç grupta incelendi. 4-6 ay sonra yapılan incelemelerde soket koruma yapılan hastalarda, alveolar kretin yüksekliği ve genişliği klinik olarak korunmuştu. Sinüs yükseltmede ise elde edilen sonuçlar; işlem öncesinde rezidüel kemik ortalama 7mm iken 4 ay sonra bu kemiğin ortalama 15.7mm olarak saptandığını belirttiler. Alveolar kret büyütme ve diş çekimi ile eş zamanlı implant yerleştirme grubunda ise, çekim boşluğunda implant ile alveol kemik arasında kalan boşluklar greft ile dolduruldu, yapılan implantların 24 aylık takibinde bir komplikasyon gözlenmedi. İmplantlar yerleştirildikten 3 sonra ikinci ameliyatta bölgede kemik benzeri dokular gözlemlediler ve bu dönemde implanların ISQ değeri ortalama 71.6 idi. Sonuç olarak yaptıkları bu çalışmanın sonucunda, DDM (demineralize dentin matriksi)'nin uygun bir kemik grefti olabileceğini ve kısmi demiralizasyon ile nispeten kısa hazırlık süresinden yararlanarak kemik augmentasyon işlemi için diş çekiminden hemen sonra hazırlanan APDDM (otojen kısmen demineralize dentin matriksi), implant uygulamalarında diş hekimliğinde kullanılacak kemik greft seçeneklerinden birisi olabileceğini bildirdiler.[168] Yapılan bu çalışmalar, bizim yaptığımız çalışmada olduğu gibi tamamen otojen greft materyalleri kullanılarak soket koruma prosedürlerini gerçekleştirmeyi hedeflemektedir. APDDM'nin hazırlanması T-TZF'ye göre süre olarak daha uzun ve maliyet olarak daha yüksektir. Bu materyallerin greftlerin yerini alabilmeli için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Uzun vadede T-TZF ile APDDM'nin beraber kullanılarak yapılacak çalışmaların

daha iyi sonuçlar vermesi muhtemeldir. Soket koruma yönünden değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler de kontrol grubunda çekim soketinde %57.3'lük kemik kazancı gözlenirken deney grubunda bu oran %80.1 şeklindeydi. Bu yönüyle karşılaştırıldığında, bu çalışmalar ile bizim yaptığımız çalışma, otolog olmaları ve soket koruma işleminde fayda sağlamaları yönünden benzerdir.

T-TZF'nin soket koruma prosedüründe, kemiğin doğal iyileşme yeteneği üzerine olan etkisinin değerlendirilmesiyle, hekim için üretiminin ve uygulamasının kolaylığı, hasta yönünden maliyetinin düşük olması, erişilebilirliğinin kolay olması ve oral cerrahilerde tamamen otolog olması yönüyle diş çekimi sonrasında yapılacak soket koruma işleminde tedavi planı için yol gösterici olması, hekimlerin bu yöntemi sıklıkla tercih edeceğini ve T-TZF ile ilgili yapılacak olan klinik ve deneysel çalışmaların gün geçtikçe artacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diş eksikliklerinin tedavisinde implant uygulamaları gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır ve buna bağlı olarak diş çekimi sonrasında alveolar kemiğin kalitesi daha da önem kazanmaktadır. Hastaların bu konuda beklentileri ise en hızlı şekilde işlemlerin yapılıp sonrasında protetik restorayonların fonksiyona geçebilmesidir.

Elde ettiğimiz veriler sonucunda; soket koruma uygulamasında T-TZF kullanılan hasta grubunun fizyolojik iyileşmeye bırakılan hasta grubuna göre çekim soketinde daha fazla kemik kazanımına sahip olduğu görüldü.

İmplant uygulanacak alanda diş çekimi sonrasında kemiğin korunması için denenen birçok yöntemden birisi de T-TZF uygulamasıdır. TZF uygulaması bu soket koruma protokollerinde, hekim açısından üretiminin kolay olması, uygulamasının kolay olması, hızlı bir şeklilde üretilebiliyor olması avantajları olarak sayılabilir. Hasta açısından ise, maliyetinin düşük olması, erişilebilirliğinin kolay olması avantajlarındandır. Ayrıca oral cerrahi işlemlerde tamamen otolog bir ürün olması yönüyle diş çekimi sonrasında yapılacak soket koruma işleminde tedavi planı yönünden hekimlere yol gösterici olması, hekimlerin bu yöntemi sıklıkla tercih edebileceğini ve T-TZF ile ilgili yapılacak klinik ve deneysel çalışmaların gün geçtikçe artacağını düşünmekteyiz.

Yapmış olduğumuz çalışma ve literatür göz önüne alındığında, diş çekimi sonrasında soket koruma amacıyla kullanılan T-TZF'nin kemik rejenerasyonunu arttırdığını ve fizyolojik rezorpsiyonu azalttığını söyleyebiliriz. Bu da diş çekimi sonrasında bölgeye yapılacak T-TZF uygulamasının, implant tedavisinin etkinliğini ve başarısını arttırabileceği öngörülebilir. Farklı santrifüj seçenekleri ve farklı protokoller

kullanılarak elde edilen TZF ürünlerinin etkinlikleri ve birbirleriyle kıyaslamalarının yapılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Girish KN, Chaudhary R, Kumar I, Arora SS, Kumar N, Singh H. To assess the efficacy of socket plug technique using platelet rich fibrin with or without the use of bone substitute in alveolar ridge preservation: a prospective randomised controlled study. Oral Maxillofac Surg2018;22(2):135-42.
2. Schropp L, Kostopoulos L, Wenzel A. Bone healing following immediate versus delayed placement of titanium implants into extraction sockets: a prospective clinical study. Int J Oral Maxillofac Implants 2003;18(2):189-99.
3. Tan WL, Wong L-t. A systematic review of post-extractional alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans: comparison of studies with non-fixed or fixed reference points. Clin Oral Implants Res 2011;5(1):1-21.
4. Student AP. Alveolar ridge preservation with nc-HA and d-PTFE membrane: a clinical, histologic, and histomorphometric study. Int J Periodontics Restorative Dent 2017;37(2)283-90.
5. Laurito D, Cugnetto R, Lollobrigida M, Guerra F, Vestri A, Gianno F, Bosco S, Lamazza L, De Biase A. Socket Preservation with d-PTFE Membrane: Histologic Analysis of the Newly Formed Matrix at Membrane Removal. Int J Periodontics Restorative Dent 2016;36(6).
6. Kima SG, Yeoa HH, Kimb YK. Grafting of large defects of the jaws with a particulate dentin–plaster of Paris combination. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;88(1):22-5.
7. Kang YH, Jeon SH, Park JY, Chung JH, Choung YH, Choung HW, Kim ES, Choung PH. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. Tissue Engineering. 17th ed. California: Mary Ann Liebert

on behalf of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society; 2011. p.349-59.

8. Dohan M, Ehrenfest D, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, Rasmusson L, A Evert P. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. Current pharmaceutical biotechnology. 13th ed. Sharjah: Bentham Science Publishers; 2012. p.1131-7.
9. Ajwani H, Shetty S, Gopalakrishnan D, Kathariya R, Kulloli A, Dolas R, Pradeep A. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. J Int Oral Health 2015;7(4):32.
10. Boora P, Rathee M, Bhoria M. Effect of platelet rich fibrin (PRF) on peri-implant soft tissue and crestal bone in one-stage implant placement: a randomized controlled trial. J Clin Diagn Res 2015;9(4):18.
11. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard J-P, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. Implant Dent 2013;22(3):295-303.
12. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. Phys Ther 2006;86(1):77-91.
13. Sandor G, Lindholm T, Clokie C. Bone regeneration of the cranio-maxillofacial and dento-alveolar skeletons in the framework of tissue engineering. Tissue Engineering. 3th ed. California: Mary Ann Liebert on behalf of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society; 2003. p.71-46.
14. Kalfas IH. Principles of bone healing. J Neurosurg 2001;10(4):1-4.

15. Sanz M, Dahlin C, Apatzidou D, Artzi Z, Bozic D, Calciolari E, De Bruyn H, Dommisch H, Donos N, Eickholz P. Biomaterials and regenerative technologies used in bone regeneration in the craniomaxillofacial region: Consensus report of group 2 of the 15th European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. J Clin Periodontol 2019;46(21):82-91.
16. Tarnow D. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing;2009. p. 256-77.
17. Kim J-M, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim J-H. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. Cells 2020;9(9):20-73.
18. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. Nat Rev Drug Discov 2012;11(3):234-50.
19. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. J Immunol Res 2015;2015: 486-99.
20. Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2005;4(3):325-28.
21. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003;423(6937):337-42.
22. Blair J, Zheng Y, Dunstan C. RANK ligand. Int J Biochem Cell Biol INT J BIOCHEM CELL B 2007;39(6):1077-81.
23. Lacey D, Timms E, Tan H-L, Kelley M, Dunstan C, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998;93(2):165-76.
24. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of

pathophysiological bone remodeling. Cytokine Growth Factor Rev 2004;15(6):457-75.

25. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S-i, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. Biosc Biotech Res Comm 1997;234(1):137-42.
26. Babür C, Özcan G. OPG/RANK/RANKL'ın periodontolojideki yeri. GÜ Diş Hek Fak Derg 2010;27(2):137-44.
27. Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, Kawakami A, Eguchi K, Sasaki H, Sakai H. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-κB ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. Biochem Biophys Res Commun 2000;275(3):768-75.
28. Misch CE. ARABIC-Contemporary Implant Dentistry. 3th ed. St Louis: Elsevier Health Sciences; 2007. p.870-88.
29. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials: an overview of the basic science. Clin Orthop Relat Res 2000;37110-27.
30. Sürmeli Baran S. Lökosit ve trombositten zengin fibrinin bariyer membran olarak kullanılması ve kemik rejenerasyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı. Uzmanlık tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2019.
31. Aykın Ş, Çakmak G, Cila E. Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2004;3(3-4):36-44.
32. Görmez U. Dental implant çevresinde cerrahi olarak oluşturulan kemik defektlerinde sığır kaynaklı laktoferrinin kemik rejenerasyonuna etkisi. Diş

Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı. Doktora tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2008.

33. Boyne PJ. Autogenous cancellous bone and marrow transplants. Clin Orthop Relat Res 1970;73:199-209.

34. Kumar P, Vinitha B, Fathima G. Bone grafts in dentistry. J Pharm Bioallied Sci 2013;5(1):125-9.

35. Baldini N, De Sanctis M, Ferrari M. Deproteinized bovine bone in periodontal and implant surgery. Dent Mater 2011;27(1):61-70.

36. Tuskan C, Yaltırık M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan biyomateryaller. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı. Bitirme tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2002.

37. Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. J Cell Physiol 2018;233(4):2937-48.

38. Kraut RA. Bone Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants: Rationale and Clinical Applications. Implant Dent 2005;14(1):12-13.

39. Hislop W, Finlay P, Moos K. A preliminary study into the uses of anorganic bone in oral and maxillofacial surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 1993;31(3):149-53.

40. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2007;19(4):513-21.

41. Pradel W, Tenbieg P, Lauer G. Influence of harvesting technique and donor site location on in vitro growth of osteoblastlike cells from facial bone. Int J Oral Maxillofac Implants 2005;20(6).

42. Yerli Y, Özkoçak ÖÜV, Koç AGF. Adli Antropolojide Kimliklendirme Çalışmalarında Yeni Yaklaşımlar. Int J Humanit 2021;7(39):846-856

43. Reddi AH, Wientroub S, Muthukumaran N. Biologic principles of bone induction. Orthop Clin North Am 1987;18(2):207-12.

44. Shegarfi H, Reikeras O. Bone transplantation and immune response. J Orthop Surg 2009;17(2):206-11.

45. Amler MH. Osteogenic potential of nonvital tissues and synthetic implant materials. J Periodontol 1987;58(11):758-61.

46. Piattelli A, Podda G, Scarano A. Clinical and histological results in alveolar ridge enlargement using coralline calcium carbonate. Biomaterials 1997;18(8):623-27.

47. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynpas M, Ganss B, Glogauer M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review. Biomater Res 2017;21(1):1-20.

48. Jensen TB, Rahbek O, Overgaard S, Søballe K. No effect of platelet-rich plasma with frozen or processed bone allograft around noncemented implants. Int Orthop 2005;29(2):67-72.

49. Lee M-J, Kim B-O, Yu S-J. Clinical evaluation of a biphasic calcium phosphate grafting material in the treatment of human periodontal intrabony defects. J Periodontal Implant Sci 2012;42(4):127-35.

50. Cypher TJ, Grossman JP. Biological principles of bone graft healing. J Foot Ankle Surg 1996;35(5):413-17.

51. MeIIonig JT. Human histologic evaluation of a bovine-derived bone xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. Int J Periodontics Restorative Dent 2000;20(1).

52. Grüngold L. The Role Of Membrane In Guided Bone Regeneration. Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Diseases and Surgery. Master's Thesis, Zagreb: University of Zagreb, 2019.

53. Grageda E. Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol. Implant Dent 2004;13(4):301-09.

54. Shue L, Yufeng Z, Mony U. Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polymers. Biomatter 2012;2(4):271-77.

55. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. J Bone Joint Surg Am 2002;84(3):454-64.

56. He F, Zhang J, Tian X, Wu S, Chen X. A facile magnesium-containing calcium carbonate biomaterial as potential bone graft. Colloids Surf B Biointerfaces 2015;136845-52.

57. Arslan E. İmplant çevresinde cerrahi yöntemle oluşturulan defektlerde plateletten zengin fibrinin kemik iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı. Uzmanlık tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2017.

58. Kökden A, Türker M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller. Cumhur Dent J 1999;2(2):134-40.

59. Turunen T, Peltola J, Helenius H, Yli- Urpo A, Happonen RP. Bioactive glass and calcium carbonate granules as filler material around titanium and bioactive glass implants in the medullar space of the rabbit tibia. Clin Oral Implants Res 1997;8(2):96-102.

60. Hartigan BJ, Cohen MS. Use of bone graft substitutes and bioactive materials in treatment of distal radius fractures. Hand Clin 2005;21(3):449-54.

61. Lindhe J, Brånemak PI. Observations on vascular proliferation in a granulation tissue. J Periodontal Res 1970;5(4):276-92.

62. Kawamura M, Urist MR. Induction of callus formation by implants of bone morphogenetic protein and associated bone matrix noncollagenous proteins. Clin Orthop Relat Res (1976-2007) 1988;236240-48.

63. Phillips GD, Whitehead RA, Knighton DR. Initiation and pattern of angiogenesis in wound healing in the rat. Am J Anat 1991;192(3):257-62.

64. Brånemark P. Capillary form and function. The microcirculation of granulation tissue. Bibl Anat 1965;79-28.

65. Bergmann JE, Kupfer A, Singer S. Membrane insertion at the leading edge of motile fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A 1983;80(5):1367-71.

66. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennström J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration Case reports. J Clin Periodontol 1986;13(6):604-16.

67. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. J Clin Periodontol 1984;11(8):494-503.

68. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. Plast Reconstr Surg 1988;81(5):672-76.

69. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament: An experimental study in the monkey. J Clin Periodontol 1982;9(3):257-65.

70. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. J Clin Periodontol 1982;9(4):290-96.

71. Caton J, Zander HA. Osseous repair of an infrabony pocket without new attachment of connective tissue. J Clin Periodontol 1976;3(1):54-58.

72. Buser D, Brägger U, Lang N, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. Clin Oral Implants Res 1990;1(1):22-32.

73. Hürzeler MB, Quiñones CR, Caffesse RG, Schüpbach P, Morrison EC. Guided periodontal tissue regeneration in interproximal intrabony defects following treatment with a synthetic bioabsorbable barrier. J Periodontol 1997;68(5):489-97.

74. Buser D, Dahlin C, Schenk R. Guided bone regeneration. 2th ed. Bern: Chicago Quintessence; 1994. p.138-9.

75. Maréchal M, Eyckmans J, Schrooten J, Schepers E, Luyten FP, van Steenberghe D. Bone augmentation with autologous periosteal cells and two different calcium phosphate scaffolds under an occlusive titanium barrier: an experimental study in rabbits. J Periodontol 2008;79(5):896-904.

76. Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. Eur J Oral Sci 2017;125(5):315-37.

77. Javed A, Chen H, Ghori FY. Genetic and transcriptional control of bone formation. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2010;22(3):283-93.

78. Buser D, Dula K, Belser U, Hirt H-P, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. I. Surgical procedure in the maxilla. Int J Periodontics Restorative Dent 1993;13(1).

79. Dahlin C, Gottlow J, Linde A, Nyman S. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique: an experimental study in monkeys. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1990;24(1):13-19.

80. Machtei EE. The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta- analysis. J Periodontol 2001;72(4):512-16.

81. Bunyaratavej P, Wang HL. Collagen membranes: a review. J Periodontol 2001; 72(2):215-29.

82. Hämmerle CH, Jung RE. Bone augmentation by means of barrier membranes. Periodontol 2000 2003;33(1):36-53.

83. Strietzel FP, Khongkhunthian P, Khattiya R, Patchanee P, Reichart PA. Healing pattern of bone defects covered by different membrane types—a histologic study in the porcine mandible. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2006;78(1):35-46.

84. Hwang D, Sonick M. Guided bone regeneration: concepts and materials. Implant Site Development. *Br Dent J* 2015;153-78.

85. Stavropoulos F, Dahlin C, Ruskin JD, Johansson C. A comparative study of barrier membranes as graft protectors in the treatment of localized bone defects: an experimental study in a canine model. Clin Oral Implants Res 2004;15(4):435-42.

86. Duskova M, Leamerova E, Sosna B, Gojis O. Guided tissue regeneration, barrier membranes and reconstruction of the cleft maxillary alveolus. J Craniofac Surg 2006;17(6):1153-60.

87. Benic GI, Hämmerle CH. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. Periodontol 2000 2014;66(1):13-40.

88. Hockers T, Abensur D, Valentini P, Legrand R, Hämmerle CH. The combined use of bioresorbable membranes and xenografts or autografts in the treatment of bone defects around implants. A study in beagle dogs. Clin Oral Implants Res 1999;10(6):487-98.

89. Pitaru S, Tal H, Soldinger M, Noff M. Collagen membranes prevent apical migration of epithelium and support new connective tissue attachment during periodontal wound healing in dogs. J Periodontal Res 1989;24(4):247-53.

90. Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, Verma V, Rashid H, Glogauer M. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. Materials 2015;8(9):5744-94.

91. Rothamel D, Schwarz F, Sager M, Herten M, Sculean A, Becker J. Biodegradation of differently cross- linked collagen membranes: an experimental study in the rat. Clin Oral Implants Res 2005;16(3):369-78.

92. Scarano A, Lorusso F, Ravera L, Mortellaro C, Piattelli A. Bone regeneration in iliac crestal defects: An experimental study on sheep. Biomed Res Int 2016;2016.

93. Behring J, Junker R, Walboomers XF, Chessnut B, Jansen JA. Toward guided tissue and bone regeneration: morphology, attachment, proliferation, and migration of cells cultured on collagen barrier membranes. A systematic review. Odontology 2008;96(1):1-11.

94. Locci P, Calvitti M, Belcastro S, Pugliese M, Guerra M, Marinucci L, Staffolani N, Becchetti E. Phenotype expression of gingival fibroblasts cultured on membranes used in guided tissue regeneration. J Periodontol 1997;68(9):857-63.

95. Miron RJ, Saulacic N, Buser D, Iizuka T, Sculean A. Osteoblast proliferation and differentiation on a barrier membrane in combination with BMP2 and TGFβ1. Clin Oral Investig2013;17(3):981-88.

96. Hollander A, Macchiarini P, Gordijn B, Birchall M. The first stem cell-based tissue-engineered organ replacement: implications for regenerative medicine and society. Regen Med 2009;4(2):147-8.

97. Burnouf T, Su CY, Radosevich M, Goubran H, El- Ekiaby M. Blood- derived biomaterials: fibrin sealant, platelet gel and platelet fibrin glue. ISBT Sci Ser 2009;4(1):136-42.

98. Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. Science 1997;276(5309):75-81.

99. Block MS. The processing of xenografts will result in different clinical responses. J Oral Maxillofac Surg 2019;77(4):690-97.

100. Miron RJ, Moraschini V, Del Fabbro M, Piattelli A, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, Saulacic N, Schaller B, Kawase T, Cosgarea R. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig 2020;24(8):2543-57.

101. Ghanaati S, Booms P, Orlowska 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(6):679-89.

102. Fujioka- Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized platelet- rich fibrin with the low- speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response. J Periodontol 2017;88(1):112-21.

103. Shamloo A, Xu H, Heilshorn S. Mechanisms of vascular endothelial growth factor-induced pathfinding by endothelial sprouts in biomaterials. Tissue Eng Part A 2012;18(3-4):320-30.

104. Serafini G, Lopreiato M, Lollobrigida M, Lamazza L, Mazzucchi G, Fortunato L, Mariano A, Scotto d'Abusco A, Fontana M, De Biase A. Platelet rich fibrin (PRF) and its related products: biomolecular characterization of the liquid fibrinogen. J Clin Med 2020;9(4):1099.

105. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. Platelets 2018;29(1):48-55.

106. Ehrenfest DMD, 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(3):158-67.

107. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;108(5):707-13.

108. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. Br J Oral Maxillofac Surg 2013;51(5):438-43.

109. Balcı H, Toker H. Trombositten zengin fibrin: Özellikleri ve diş hekimliğinde kullanımı. GÜ Diş Hek Fak Derg 2012;29(3):183-92.

110. Saluja H, Dehane V, Mahindra U. Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. Ann Maxillofac Surg 2011;1(1):53.

111. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet α-granules: Basic biology and clinical correlates. Blood Rev 2009;23(4):177-89.

112. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101(3):45-50.

113. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, 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 2006;101(3):e51-e55.

114. Hartshorne J, Gluckman H. A comprehensive clinical review of Platelet Rich Fibrin (PRF) and its role in promoting tissue healing and regeneration in dentistry.

Part II: Preparation, optimization, handling and application, benefits and limitations of PRF. Int J Dent 2016;634-48.

115. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, 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 2006;101(3):37-44.
116. Shah R, Thomas R, Mehta D. An Update on the Protocols and Biologic Actions of Platelet Rich Fibrin in Dentistry. Eur J Prosthodont Restor Dent 2017;25(2):64-72.
117. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet- rich fibrin clot and membrane. J Periodontol 2010;81(4):546-55.
118. Raja VS, Naidu EM. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. Indian J Dent Res 2008;19(1):42.
119. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, M Dohan Ehrenfest D. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. Curr Pharm Biotechnol 2012;13(7):1207-30.
120. Qiao J, Duan J, Zhang Y, Chu Y, Sun C. The effect of concentrated growth factors in the treatment of periodontal intrabony defects. Future Sci OA 2016;2(4).
121. Mihaylova Z, Mitev V, Stanimirov P, Isaeva A, Gateva N, Ishkitiev N. Use of platelet concentrates in oral and maxillofacial surgery: an overview. Acta Odontol Scand 2017;75(1):1-11.

122. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101(3):56-60.

123. Borie E, Oliví DG, Orsi IA, Garlet K, Weber B, Beltrán V, Fuentes R. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. Int J Clin Exp Med 2015;8(5):7922.

124. Dm DE, 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(3):158-67.

125. Ehrenfest DMD, 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(1):3.

126. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101(3):299-303.

127. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;105(5):572-79.

128. O'Connell SM. Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103(5):587.

129. Choukroun J, Adda F, Schoeffer C, Vervelle A. PRF: an opportunity in perio-implantology. Implantodontie 2000;4255-62.

130. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, Fıratlı E. A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. Biomed Res Int 2014;20(9):17-9.

131. Takemoto S, Yamamoto T, Tsuru K, Hayakawa S, Osaka A, Takashima S. Platelet adhesion on titanium oxide gels: effect of surface oxidation. Biomaterials 2004;25(17):3485-92.

132. Devlin H, Sloan P. Early bone healing events in the human extraction socket. Int J Oral Maxillofac Surg 2002;31(6):641-45.

133. Del Fabbro M, Bortolin M, Taschieri S. Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg 2011;40(9):891-900.

134. Darby I, Chen ST, Buser D. Ridge preservation techniques for implant therapy. Int J Oral Maxillofac Implants 2009;24(Suppl):260-71.

135. Araújo MG, Lindhe J. Ridge alterations following tooth extraction with and without flap elevation: an experimental study in the dog. Clin Oral Implants Res 2009;20(6):545-49.

136. Darby I, Chen S, De Poi R. Ridge preservation: what is it and when should it be considered. Aust Dent J 2008;53(1):11-21.

137. Irinakis T. Rationale for socket preservation after extraction of a single-rooted tooth when planning for future implant placement. J Can Dent Assoc 2006;72(10).

138. Pietrokovski J. The bony residual ridge in man. J Prosthet Dent 1975;34(4):456-62.

139. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. J Clin Periodontol 2005;32(2):212-18.

140. Moya- Villaescusa M, Sánchez- Pérez A. Measurement of ridge alterations following tooth removal: a radiographic study in humans. Clin Oral Implants Res 2010;21(2):237-42.

141. Lekovic V, Kenney E, Weinlaender M, Han T, Klokkevold P, Nedic M, Orsini M. A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. J Periodontol 1997;68(6):563-70.

142. Bölükbaşı N, Mısırlıoğlu E, Havlucu U, Özdemir T. İmplant uygulaması planlanan alanlarda soket koruma tekniğinin uygulanması. J Oral Implantol 2008;9(2):31-33.

143. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Stappert CF, Stein JM, Hürzeler MB. Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. J Clin Periodontol 2008;35(10):906-13.

144. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W, Huerzeler MB. Hard tissue alterations after socket preservation: an experimental study in the beagle dog. Clin Oral Implants Res 2008;19(11):1111-18.

145. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio- Oss®. Clin Oral Implants Res 2003;14(2):137-43.

146. Serino G, Biancu S, Iezzi G, Piattelli A. Ridge preservation following tooth extraction using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in humans. Clin Oral Implants Res 2003;14(5):651-58.

147. Vinnakota DN, Akula SR, Reddy VVK, Sankar VV. A staged approach of implant placement in immediate extraction sockets for preservation of peri-implant soft and hard tissue. J Indian Soc Periodontol 2014;18(2):267.

148. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. Int J Oral Maxillofac Implants 2003;18(1).

149. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. Growth Factors 2009;27(1):63-69.

150. Öncü E, Alaaddinoðlu E. Effect of platelet-rich fibrin on osseointegration. Int J Oral Maxillofac Surg 2013;42(10):1265-66.

151. Ondur E, Bolukbasi Balcioglu N, Soluk Tekkesin M, Guzel O, Ersanli S. Effects of Platelet-Rich Fibrin on hard tissue healing: A histomorphometric crossover trial in sheep. Materials 2020;13(7):1695.

152. Joshi CP, D'Lima CB, Karde PA, Mamajiwala AS. Ridge augmentation using sticky bone: A combination of human tooth allograft and autologous fibrin glue. J Indian Soc Periodontol 2019;23(5):493.

153. Srisurang S, Kantheera B, Narit L, Prisana P. Socket preservation using platelet-rich fibrin in conjunction with epithelialized palatal free graft in minipigs. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 2014;26(2):108-17.

154. Ehrenfest DMD, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte M-P, Charrier J-B. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;108(3):341-52.

155. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, Quirynen M. Regenerative potential of leucocyte- and platelet- rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. J Clin Periodontol 2017;44(2):225-34.

156. Serafini G, Lollobrigida M, Fortunato L, Mazzucchi G, Lamazza L, Di Nardo D, Vozza I, Riminucci M, De Biase A. Postextractive alveolar ridge preservation using L-PRF: clinical and histological evaluation. Case Rep Dent 2020;2020.

157. Zhang Y, Ruan Z, Shen M, Tan L, Huang W, Wang L, Huang Y. Clinical effect of platelet-rich fibrin on the preservation of the alveolar ridge following tooth extraction. Exp Ther Med 2018;15(3):2277-86.

158. Areewong K, Chantaramungkorn M, Khongkhunthian P. Platelet- rich fibrin to preserve alveolar bone sockets following tooth extraction: A randomized controlled trial. Clin Implant Dent Relat Res 2019;21(6):1156-63.

159. Brouwers JE, van Der Vorm LN, Buis S, Haumann R, Karanzai A, Konings J, de Groot PG, de Laat B, Remijn JA. Implant stability in patients treated with platelet- rich fibrin and bovine bone substitute for alveolar ridge preservation is associated with peripheral blood cells and coagulation factors. Clin Exp Dent Res 2020;6(2):236-43.

160. Chang IC, Tsai CH, Chang YC. Platelet- rich fibrin modulates the expression of extracellular signal- regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts. J Biomed Mater Res A 2010;95(1):327-32.

161. Ercan E, Suner SS, Silan C, Yilmaz S, Siddikoglu D, Sahiner N, Tunali M. Titanium platelet–rich fibrin (T-PRF) as high-capacity doxycycline delivery system. Clin Oral Investig 2022;26(8):5429-38.

162. Mitra DK, Potdar PN, Prithyani SS, Rodrigues SV, Shetty GP, Talati MA. Comparative study using autologous platelet-rich fibrin and titanium prepared platelet-rich fibrin in the treatment of infrabony defects: An in vitro and in vivo study. J Indian Soc Periodontol 2019;23(6):554.

163. Canellas J, Medeiros P, Figueredo C, Fischer R, Ritto F. Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg 2019;48(3):395-414.

164. Serrano CA, Castellanos P, Botticelli D. Use of combination of allografts and xenografts for alveolar ridge preservation procedures: a clinical and histological case series. Implant Dent 2018;27(4):467-73.

165. De Angelis P, De Angelis S, Passarelli PC, Liguori MG, Manicone PF, D'Addona A. Hard and soft tissue evaluation of different socket preservation procedures using leukocyte and platelet-rich fibrin: a retrospective clinical and volumetric analysis. J Oral Maxillofac Surg 2019;77(9):1807-15.

166. Ustaoğlu G, Bulut DG, Gümüş KÇ. Evaluation of different platelet-rich concentrates effects on early soft tissue healing and socket preservation after tooth extraction. J Stomatol Oral Maxillofac Surg 2020;121(5):539-44.

167. Minetti E, Giacometti E, Gambardella U, Contessi M, Ballini A, Marenzi G, Celko M, Mastrangelo F. Alveolar socket preservation with different autologous graft materials: preliminary results of a multicenter pilot study in human. Materials 2020;13(5):1153.

168. Minamizato T, Koga T, Takashi I, Nakatani Y, Umebayashi M, Sumita Y, Ikeda T, Asahina I. Clinical application of autogenous partially demineralized dentin matrix prepared immediately after extraction for alveolar bone regeneration in implant dentistry: a pilot study. Int J Oral Maxillofac Surg 2018;47(1):125-32.

EKLER

EK-1 ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Yunus İBİLOĞLU

Akademik Unvan : Araştırma Görevlisi

İş Adresi : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Odunpazarı, Eskişehir

E-posta :

Eğitim Bilgileri:

Lise : Abdülkerim Bengi Anadolu Lisesi (2013)

Lisans :Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2018)

Uzmanlık :Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Bildiği Yabancı Diller (Puan ve Yılı): İngilizce, TIPDİL 52.5 (2017)

Uzmanlık Alanı: Periodontoloji

Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi ve Danışmanı: Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum-Platelet Rich Fibrin(T-TZF) Yönteminin R adyolojik Açıdan Karşılaştırılması

Tez Danışmanı: Doç Dr. Hakan ÖZDEMİR

EK-2 KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAYI

Prof.Dr.Hüseyin YILDIRIM
(Başkan)
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Nurdan ACAR
(Başkan Yardımcısı)
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Doç.Dr.Nilüfer DEMİRSOY
(Bilgilendirmeden Sorumlu Üye)
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

Prof.Dr.Özge AYDEMİR
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hst. Anabilim Dalı
/ Neonatoloji BD

Doç.Dr.Pınar YILDIZ
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç.Dr.Semra YİĞİTASLAN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç.Dr.Seçkin TUNCER
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı

Doç.Dr.Mustafa Emin ÇANAKÇI
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Doç.Dr.Ömür DERECİ
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

Doç.Dr.Erol ŞENER
Anadolu Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Analitik Kimya Anabilim Dalı

Dr.Öğr.Üy.Gürkan BOZAN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hst. Anabilim Dalı

Dr.Öğr.Üy.Nazmiye ÖZENBAŞ BOYDAĞ
Anadolu Üniversitesi
Hukuk Fakültesi

Dr.Öğr.Üy.Muzaffer BİLGİN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyoistatistik Anabilim Dalı

Berçem ÇELİK
Avukat

Etik Kurul Sekreterliği
Aysun SERTTAŞ
Tel: 0 222 239 29 79 / **4690**

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞI

GÖRÜŞ FORMU

13 Nisan 2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin "**MADDE 26** – (1) **(Değişik:RG-25/6/2014-29041)** Etik kurullar gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğinin korunması amacıyla araştırma ile ilgili diğer konuların yanı sıra gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar hakkında ***bilimsel ve etik yönden*** değerlendirme yapmak amacıyla, üyelerinin çoğunluğu doktora veya tıpta uzmanlık seviyesinde eğitimli sağlık meslek mensubu olan, iyi klinik uygulamaları ve klinik araştırmalar hakkında temel eğitim almış en az yedi ve en çok on beş üyeden oluşturulur." ve "**MADDE 26** – (4) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik çalışmaları dışındaki araştırmaları ***bilimsel ve etik yönden*** değerlendirmek için kurulur." maddeleri gereği Etik Kurul, çalışmaları ***"bilimsel ve etik yönden"*** inceler.

YENİ BAŞLIK: ***"Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum-Platelet Rich Fibrin (T-TZF) Yönteminin Radyografik Açıdan Karşılaştırılması"*** *ESKİ BAŞLIK:* ***"Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum-Platelet Rich Fibrin (T-PRF) Yönteminin Klinik, Radyografik, Histomorfometrik ve İmmünolojik Açıdan Karşılaştırılması"*** başlıklı proje ile ilgili etik kurulumuzun görüşü aşağıdadır.

Danışman: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı – Doç.Dr.Hakan ÖZDEMİR (Tez Danışmanı)

Araştırma Projesinin Yürütücüsü: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı – Arş.Gör.Dt.Yunus İBİLOĞLU (Tez Sahibi)

Diğer Çalışmacılar: Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı - Prof.Dr.Hatice Mehtap KUTLU

17 Haziran 2021 tarihli Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Görüş ve Önerileri:

1. Çalışmacılar arasında ismi yer alan Prof.Dr.Hatice Mehtap KUTLU'nun özgeçmiş belgesi dosyaya eklenmeli ve tüm çalışmacıların isimlerini içeren görev dağılımı tablosu hazırlanmalıdır.
2. Çalışma bütçesi ile ilgili detaylı bilgileri içeren "Bütçe Formu" hazırlanmalıdır.
3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 6. Maddede "İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilir" diyor, ancak burada "araştırmaya konu olacak çalışma ile ilgili olarak tutulan kayıtlarınıza" şeklinde sınırlanması iyi olacaktır. Tüm tıbbi kayıtlarına ulaşma yetkisi verilemez.

Çalışmanın uyarılara göre düzenlendikten sonra, başvuru formlarında gerekli görülen düzeltmeler yapılıp yeniden başvurulması gerekmektedir.

Doç.Dr.Hakan ÖZDEMİR'in 02.08.2021 tarihli yazısı

E-80558721-050.99 sayılı ve 17.06.2021 tarihli etik kurul görüş formuna istinaden "Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum - Platelet Rich Fibrin (T-PRF) Yönteminin Klinik, Radyografik, Histomorfometrik ve İmmünolojik Açıdan Karşılaştırılması" isimli çalışmam için istenilen düzeltmeler şu şekilde yapılmıştır;

1. Prof. Dr. Hatice Mehtap KUTLU'nun özgeçmiş belgesi ve çalışmacılara ait görev dağılım tablosu eklenmiştir.

2. Çalışma bütçesi için yapılması planlanan Tübitak başvurusu iptal edilip, BAP başvurusu yapılacaktır, ilgili düzenlemeler ektedir.

3. Bilgilendirilmiş Onam Formu'nun 6. maddesinde istenilen düzenlemeler yapılmış olup, düzenlenen Bilgilendirilmiş Onam Form'u ektedir.

Gereğinin yapılmasını arz ederim.

10 Ağustos 2021 tarih ve 29 sayılı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı:

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Doç.Dr.Hakan ÖZDEMİR sorumluluğunda yürütülecek olan ***"Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum-Platelet Rich Fibrin (T-PRF) Yönteminin Klinik, Radyografik, Histomorfometrik ve İmmünolojik Açıdan Karşılaştırılması"*** başlıklı araştırmanın/çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

Çalışmanızda başarılar dileriz.

Doç.Dr.Hakan ÖZDEMİR'in 24.01.2023 tarihli yazısı

Sorumlu araştırmacısı olduğum "Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum-Platelet Rich Fibrin(T-TZF) Yönteminin Klinik, Radyografik, Histomorfometrik ve İmmünolojik Açıdan Karşılaştırılması" isimli çalışmamız için yapmış olduğumuz Eskişehir Osmangazi Üniversitesi - Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne yapmış olduğumuz başvuru desteklenmediğinden çalışmadaki Histomorfometrik ve İmmünolojik araştırma kısmı çıkartmak istiyorum. Ayrıca çalışmamızın isminin ***"Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum-Platelet Rich Fibrin (T-TZF) Yönteminin Radyografik Açıdan Karşılaştırılması"*** şeklinde değiştirilmesini talep ediyorum. Uygunluğunun Etik Kurulunuz tarafından değerlendirilmesi için,

Gereğini yapılmasını arz ederim.

09 Şubat 2023 tarih ve 50 sayılı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı:

Doç.Dr.Hakan ÖZDEMİR tarafından 24.01.2023 tarihli yazı ile tarafımıza iletilen değişiklikler uygun bulunmuş ve kayıtlarımıza alınmıştır.

Sayı : E-80558721-050.99-211952

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		***"Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum-Platelet Rich Fibrin (T-PRF) Yönteminin Klinik, Radyografik, Histomorfometrik ve İmmünolojik Açıdan Karşılaştırılması"***
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRESİ:	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - Eskişehir
	TELEFON	0 222 239 29 79 – Dahili: 4690
	FAKS	0 222 239 37 72
	E-POSTA	etikkurul@tm.ogu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Hakan ÖZDEMİR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Diş Hekimliği / Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Üniversite / BAP			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Arş.Gör.Dt.Yunus İBİLOĞLU (Tez Sahibi)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz: Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Nihal DOĞAN
İmza:

E-imzalıdır *Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : SvUQMFno173

Sayı : E-80558721-050.99-211952

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	***"Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum-Platelet Rich Fibrin (T-PRF) Yönteminin Klinik, Radyografik, Histomorfometrik ve İmmünolojik Açıdan Karşılaştırılması"***
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	27.07.2021 imza tarihli Bütçe Formu
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☒	1. İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve Pediatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuzdaki tüm hususlara uyulacağına dair Taahhütname 2. Araştırma sırasında gönüllüye veya SGK'ya ek yük getirecek hiçbir işlem uygulanmayacağına dair Taahhütname 3. Araştırmanın daha önce başka bir Etik Kurulda değerlendirmeye sunulup sunulmadığı ve Etik Kurul onayı almaksızın çalışmaya başlanmayacağı ile ilgili Taahhütname 4. Literatürler 5. Araştırmaya dahil edilen araştırma merkezleri ve araştırma ekibinde yer alacak araştırmacılar: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı – Doç.Dr.Hakan ÖZDEMİR (Tez Danışmanı), Arş.Gör.Dt.Yunus İBİLOĞLU (Tez Sahibi), Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Molekül Biyoloji Anabilim Dalı - Prof.Dr.Hatice Mehtap KUTLU 6. Özgeçmiş Formları

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 29**	**Tarih: 10.08.2021**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Nihal DOĞAN
İmza:

E-imzalıdır *Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : SvUQMFno173

Sayı : E-80558721-050.99-211952

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	***"Çekim Soketlerinin Korunmasında Kullanılan Otojen Titanyum-Platelet Rich Fibrin (T-PRF) Yönteminin Klinik, Radyografik, Histomorfometrik ve İmmünolojik Açıdan Karşılaştırılması"***
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof.Dr.Nihal DOĞAN**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Nihal DOĞAN	Mikrobiyoloji	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof.Dr.Nurdan ACAR	Acil Tıp	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Acil Tıp AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	-
Doç.Dr.Nilüfer DEMİRSOY	Tıp Tarihi ve Etik	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof.Dr.Hüseyin YILDIRIM	Göğüs Hastalıkları	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK	Biyoistatistik	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof.Dr.Döndü ÜSKÜDAR CANSU	İç Hastalıkları / Romatoloji	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD / Romatoloji BD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof.Dr.Emre MUMCU	Diş Hekimliği	Eskişehir Osmangazi Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Doç.Dr.Coşkun YARAR	Çocuk Sağ. ve Hast.	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD / Çocuk Nörolojisi BD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Doç.Dr.Orhan Tansel KORKMAZ	Fizyoloji	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Fizyoloji AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Doç.Dr.Pınar YILDIZ	İç Hastalıkları	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐	e-imza
Doç.Dr.Semra YİĞİTASLAN	Farmakoloji	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Dr.Ecz.Gökçen YAZ GÜZEY	Eczacı	Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Sağlık, Uyg. ve Arş Hst. Eczanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	-
Dr.Öğr.Üy.Nazmiye ÖZENBAŞ BOYDAĞ	Hukuk	Anadolu Üniversitesi Hukuk Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	**
Ahmet AKÇAY	Fizik Mühendisi	-Atabey Beton Ve Zemin Laboratuvarı Ltd. Şti. -Akçay Ltd. Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	-
Av. Esin ÖZAK SEZENGÖZ	Hukuk	Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	-

*:Toplantıda Bulunma

Not:
** Toplantıya katılımı bulunan Dr.Öğr.Üy.Nazmiye ÖZENBAŞ BOYDAĞ e-imza kullanamadığı için kararlara e-imza atamamıştır.

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Nihal DOĞAN
İmza:

E-imzalıdır ***Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.***
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : SvUQMFno173

EK-3 ONAM FORMU

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın Hastamız,

1- Bu çalışma bir araştırmadır.

2- Bu araştırmanın amacı diş çekim boşluğunuzun, implant yeleştirilmeden önce kemikle dolması esnasında, çekim yerine yerleştirilecek farklı materyallerle olan değişimlerinin incelenmesi ile ilgilidir.

3- Kullanılmış olan bu materyaller sizden alınmış olan kan ile elde edilen T-PRF (Titanyum-Trombositten Zengin Fibrin) ürünüdür. Bir diğer yöntem de doğal iyileşmedir. Bu yöntemlerden herhangi biri çekim sonrası uygulanmış olabilir. Çekim yaptırdıktan sonra doğal iyileşme süreci yaklaşık 3 ay olup bu süre sonunda implant yerleştirilmesi için kemik iyileşmesi tamamlanmış olur. Bu süreçte öncelikle çekim sonrasında 1. ve 2. Haftalarda dişetinin iyileşme durumu değerlendirilecektir.

4- Diş çekiminden sonra ve implant yerleştirilmeden önce alınmış olan radyografik görüntülerle çekilen dişinizin olduğu bölgedeki kemiğiniz değerlendirilecektir. İmplant yerleştirilmeden hemen önce, implant yuvasını hazırlanırken çıkan kemik parçaları alınacak ve laboratuarda incelenecektir.

5- Araştırmaya katılımınız isteğe bağlı olup istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

6- İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin araştırmaya konu olacak çalışma ile ilgili olarak tutulan kayıtlarınıza doğrudan erişebilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır ve bu formu imzalayarak siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

7- İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

8- Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirileceksiniz.

9- Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmeyen olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları:
Arş.Gör.Dt. Yunus İBİLOĞLU 05388322200
Doç Dr. Hakan ÖZDEMİR 05327870641
10- Gebelik/ emzirme dönemindeyseniz, sigara kullanımı veya diyabetiniz varsa mutlaka
bu konuda doktorunuzu bilgilendiriniz. Bu durumlarda doktorunuz gerekli işlemleri yapacak ancak sizi çalışma dışında tutacaktır.
11- Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı yaklaşık 40 kişidir.
12- İmplant yerleştirilmesi esnasında çıkacak kemik parçalarında kemik metabolizması ve iyileşme durumunu gösteren belirteçler analiz edilecektir. Kullanılacak olan materyal sadece bu çalışma için kullanılacak ve artan materyal olursa imha edilecektir.
13- Biyolojik materyallerin analizlerinin Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Laboratuvarında Prof. Dr. Hatice Mehtap Kutlu tarafından yapılacaktır.
14- Açıklamaların bulunduğu yazılı metinde okuyarak anlamakta güçlük çektiğiniz hususların sözlü olarak açıklanması için mutlaka doktorunuza başvurunuz. Uygulanacak yöntemlerle ilgili olarak, anlamadığınız hiçbir noktanın kalmadığından
emin olunuz.
15- Bu araştırmaya herhangi bir etki altında kalmadan gönüllü olarak katıldığınızın bilincinde olmalısınız. İstediğiniz takdirde araştırmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istememe hakkınız vardır. Aynı şekilde, araştırmacılar da araştırma başlangıcından sonra rızanız olmadan sizi araştırma haricinde bırakabilirler.
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı, İmzası, Adresi (varsa
telefon no, faks no)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı, İmzası,
Görevi:

Adı Soyadı:
Cinsiyeti:
Doğum Yeri ve Tarihi:
Adres:
Telefon No (Ev): (İş): (GSM):