



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL DİŞ REPLANTASYONUNDA FARKLI
MATERYALLERİN PERİODONTAL DOKU İYİLEŞMESİNDEKİ
ETKİSİNİN BİYOKİMYASAL VE HİSTOLOJİK İNCELENMESİ**

SEZİN DEMİREL

DOKTORA TEZİ

PEDODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Serap Akyüz

İSTANBUL 2013

TEZ ONAYI

Kurum:Marmara :Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi :Yüksek Lisans () Doktora (X)

Anabilim Dalı :Pedodonti A.D.

Tez Sahibi :Sezin Demirel

Tez Başlığı :Deneysel Diş Replantasyonunda Farklı Materyallerin Periodontal Doku İyileşmesindeki Etkisinin Biyokimyasal ve Histolojik İncelenmesi

Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Sınav Tarihi : 29.05.2013

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

Danışman (Unvan ve Adı)

Kurumu

İmza

Prof. Dr. Serap Akyüz

M.Ü. Diş Hek Fak. Pedodonti A.D.



Sınav Jüri Üyeleri (Unvan ve Adları)

Prof. Dr. Betül Kargül

M.Ü. Diş Hek. Fak. Pedodonti A.D.



Prof. Dr. Ayşen Yarat

M.Ü. Diş Hek. Fak. Biyokimya B.D.



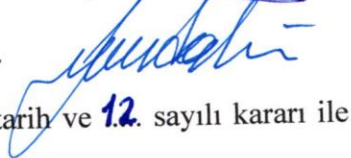
Prof. Dr. Elif Sepet

İ.Ü. Diş Hek. Fak. Pedodonti A.D.



Prof. Dr. Fikretin Şahin

Y.Ü. Genetik ve Biyomühendislik B.



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 28./06/2013 tarih ve 12. sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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

29.05.2013

Sezin DEMİREL

TEŞEKKÜR

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na girişimde büyük desteği olan, Pedodonti eğitimini en iyi şekilde almamız için gerekli ortam ve şartları sağlayan Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. İknur TANBOĞA**'ya,

Doktora eğitimim süresince, tüm tecrübelerini ve bilgisini benimle paylaşan, tezimin her aşamasında bana destek olan, yol gösteren ve ihtiyacım olan her an bilgi ve düşüncelerine başvurduğum danışman hocam Sayın **Prof. Dr. Serap AKYÜZ**'e,

Pedodonti eğitimime farklı, birçok katkıda bulunan değerli hocalarım Sayın **Prof. Dr. Ali MENTEŞ** ve **Prof. Dr. Betül KARGÜL**'e,

Çalışma gruplarının oluşturulmasından deneyin gerçekleştirilmesine kadar tüm aşamalarda büyük katkısı olan, Biyokimya laboratuvarını bana açan ve çalışmalarım sırasında sonsuz yardımı olan Sayın **Prof. Dr. Ayşen Yarat**'a,

Tez konumun belirlenmesi, deney gruplarının oluşturulması, malzeme seçimi, adipoz kök hücrelerin hazırlanması gibi birçok konuda bilgilerini ve tecrübelerini sınırsız paylaşan, deney süresince çıkan her türlü probleme çözüm bulan ve yanımda olan, asla hakkını ödeyemeyeceğim Sayın **Dr. Mehmet Emir YALVAÇ**'a,

Bana sayısız katkıları olan **Yrd. Doç. Dr. Sertaç PEKER**, **Yrd. Doç. Dr. Işıl Özgül KALYONCU**, **Yrd. Doç. Dr. Nida HÜROGLU**, **Yrd. Doç. Dr. Eda HAZNEDAROĞLU** ve **Dr. Figen EREN GİRAY**, **Dr. Basak DURMUŞ**'a,

Tez izleme komitemde bulunan İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın **Prof. Dr. Elif SEPET**'e,

Çalışmamda kullandığım adipoz kök hücrelerin elde edilmesi için Yeditepe Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik laboratuvarının kapılarını sonuna kadar açan, bilime bağlılığı ile örnek aldığım, Yeditepe Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Bölüm Başkanı, çok değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Fikrettin ŞAHİN**'e ve adipoz kök hücrelerin elde edilmesindeki katkılarından dolayı Sayın **Sıdıka TAPŞIN**'a,

Işık mikroskobu verilerinin yorumlanmasında yardımcı olan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın **Prof. Dr. Şule ÇETİNEL** ve Sayın **Dr. Esin ÇALIŞKAN AK**'a,

Kanal tedavisi uygulamasında büyük katkısı olan, tüm deney boyunca deneyi gerçekleştirmeyi başaramayacağımı düşündüğüm anlarda yanımda olarak beni motive eden, doktoram boyunca zora düştüğüm her an desteğini sonsuz hissettiğim, eksik noktalarımızda birbirimizi tamamladığımızı düşündüğüm canım arkadaşım **Dt. Ezgi ERARSLAN**'a,

Deney hayvanlarının teminini, beslenmesini ve bakımını sağlayan Sayın **Vet. Hek. Dilek ÖZBEYLİ** ve **Muharrem AYDIN**'a,

Sadece Pedodonti ile ilgili değil iyi bir insan olabilmekle ilgili de çok şey öğrendiğim Sayın **Dr. Aysun GARAN**'a,

Pedodonti Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre boyunca bana anlayış gösteren ve özverili yaklaşımlarıyla yardımlarını benden esirgemeyen arkadaşlarım **Dr. Ferhan ERTUĞRAL**, **Dt. Burcu Nur DOĞAN**, **Dt. Zerrin ABBASOĞLU**, **Dt. Gizem ÖZBAY**, **Dt. Mustafa Sarp KAYA**'ya, ismini tek tek sayamadığım **tüm asistan arkadaşlarıma** ve sevgili **Bahtışen ÜRER**'e,

Tez yazımım sırasında teknik sorunlarıma çözüm bulan, doktoram süresince her türlü desteğini benden esirgemeyen, en mutsuz ve huysuz zamanlarımda bile yanımda olan **Erdem KUREL**'e,

Beni her durum ve şartta en iyi koşullarda büyütüp yetiştiren, her zaman daha iyiye ulaşma çabası içinde olmamı sağlayıp başarma gücü veren, hayatım boyunca bana her zaman destek olup bugünlere gelmemi sağlayan, varlığımı borçlu olduğum teşekkürlerin yetmeyeceği sevgili anneciğim **Seher DEMİREL**, canım babam **Cevat DEMİREL**'e,

Ailemden uzakta olduğum lisans ve doktora eğitimim süresince şefkatini benden esirgemesiyle bana annelik ve babalık eden, hayatım boyunca şevkimin kırıldığı her an beni hedefime yönlendiren, duygusallığımı onun mantığıyla harmanlamayı öğrendiğim biricik ablam **Av. Özge KOPUZ**'a,

Hayatıma girdiği günden beri maddi manevi desteğini sonsuz hissettiğim, beni benim kadar anlayabilen abim **Ziya KOPUZ**'a,

Hayata bakış açımı tamamen değiştiren, halen daha kendi kızım olduğunu dūřündüđüm, tezimi yazmamam için elinden geleni yapan canım yeğenim **Mira KOPUZ**'a,

En içten tesekkürlerimi sunuyorum...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	xvii
TABLO LİSTESİ	xx
ŞEKİL LİSTESİ.....	xxi
RESİM LİSTESİ	xxii
ÖZET.....	xxv
SUMMARY	xxvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diş Yaralanmaları.....	3
2.2. Diş Yaralanmalarının Sınıflaması	3
2.2.1. Ellis ve Davey sınıflaması.....	3
2.2.2. Garcia-Godoy Sınıflaması.....	3
2.2.3. Dünya Sağlık Örgütü (DÖS) sınıflaması.....	4
2.2.4. DÖS'ün epidemiyolojik sınıflaması.....	4
2.3. Avülsiyon	6
2.3.1. Avülsiyon patolojisi.....	7
2.3.1.1. Pulpal reaksiyonlar.....	7

2.3.1.2. Periodontal reaksiyonlar	8
2.3.1.2.A. Normal periodontal ligament ile iyileşme.....	9
2.3.1.2.B. Yüzey rezorpsiyonu ile iyileşme	9
2.3.1.2.C. Ankiloz ile iyileşme (replasman rezorpsiyonu)	10
2.3.1.2.D. İnflamatuvar rezorpsiyon	11
2.3.2. Avülse dişin tedavisi.....	12
2.3.2.1. Kök ucunun kapalı olduğu durumlar	13
2.3.2.1.A. Avülse dişin kliniğe gelmeden önce replante edildiği durumlar	13
2.3.2.1.B. Kısa süreli kuru dış ortam (20 dakikadan az).....	17
2.3.2.1.C. Orta süreli kuru dış ortam (20-60 dakika).....	18
2.3.2.1.D. Altmış dakikadan fazla kuru dış ortam	18
2.3.2.2. Kök ucunun açık olduğu durumlar	18
2.3.2.2.A. Avülse dişin kliniğe gelmeden önce replante edildiği durumlar	18
2.3.2.2.B. Altmış dakikadan kısa süreli kuru dış ortam	18
2.3.2.2.C. Altmış dakikadan fazla kuru dış ortam.....	19
2.3.3. Prognoz.....	19
2.3.3.1. Diş kaybı	19
2.3.3.2. Pulpa nekrozu.....	20
2.3.3.2.A. Kök kanallarının genişlik ve uzunluğu	20

2.3.3.2.B. Saklama süresi ve saklama ortamı	21
2.3.3.3. Kök rezorpsiyonu.....	21
2.3.3.3.A. Replasman rezorpsiyonu (ankiloz).....	22
2.3.3.3.B. İnflamatuar kök rezorpsiyonu	23
2.3.3.4. Sürmekte olan dişin rezorpsiyonu.....	23
2.3.3.5. Kök gelişimi ve kök gelişimindeki bozukluklar	24
2.3.3.6. Gingival iyileşme ve marjinal adaptasyon kaybı	24
2.3.3.7. Erken diş kaybına bağlı gelişen dentisyonda malformasyon oluşumu	24
2.3.3.8. Dişin hayatta kalması	24
2.4. Travma Sonrası Yara İyileşmesi	25
2.4.1. Travmatik yaralanma sonrası meydana gelen olaylar	25
2.4.1.1. İnflamasyon fazı.....	25
2.4.1.2. Proliferasyon fazı	25
2.4.1.2.A. Anjiyogenez	26
2.4.1.2.B. Epitelizasyon	26
2.4.1.2.C. Yara büzüşmesi	26
2.4.1.2.D. Nedbe dokusunun büzüşmesi.....	27
2.4.1.3. Yeniden şekillenme fazı.....	27
2.4.2. Koagülasyon basamakları.....	27
2.4.3. Yara iyileşmesinde rol alan hücreler	29

2.4.3.1. Trombositler.....	29
2.4.3.2. Eritrositler	29
2.4.3.3. Mast hücreleri	29
2.4.3.4. Nötrofiller	29
2.4.3.5. Makrofajlar	30
2.4.3.6. Lenfositler	30
2.4.3.7. Fibroblastlar	30
2.5. Periodontal Ligament-Sement Kompleksinin Hücresel ve Fibriler Yapılarının Özellikleri.....	31
2.5.1. Sementoblastlar	31
2.5.2. Periodontal fibroblastlar	31
2.5.3. Osteoblastlar	31
2.5.4. Malassez epitel kalıntıları.....	32
2.5.5. Periodontal ligament fibrilleri	32
2.6. Periodontal Ligament-Sement Kompleksinin Travmaya Cevabı.....	32
2.6.1. Periodontal ligamentte kopma.....	33
2.6.2. Periodontal ligamentin ezilmesi	33
2.7. Periodontal Ligament-Sement Kompleksinin Enfeksiyona Cevabı.....	34
2.8. Periodontal Ligamentin Beslenmesi ve İnervasyonu	34
2.8.1. Periodontal ligamentin beslenmesi.....	34
2.8.2. Periodontal inervasyon	35

2.9.2.15. Rekombinant insan kemiği morfogenetik proteini-12 (Recombinant human bone morphogenetic protein 12-rhBMP-12)	42
2.9.2.16. Sitrik asit	42
2.9.2.17. Fibronektin (FN)	42
2.9.2.18. Deksametazon	43
2.9.2.19. C vitamini (Askorbik asit)	43
2.10. Kök Hücreler	43
2.10.1. Kök hücrenin tarihçesi.....	44
2.10.2. Kök hücreyi diğer hücrelerden ayıran özellikler	46
2.10.3. Farklılaşma kapasitesine göre kök hücreler	46
2.10.3.1. Totipotent kök hücreler.....	46
2.10.3.2. Pluripotent kök hücreler.....	46
2.10.3.3. Multipotent kök hücreler	47
2.10.3.4. Oligopotent kök hücreler	47
2.10.3.5. Unipotent kök hücreler	47
2.10.4. Kök hücre tipleri.....	47
2.10.4.1. Embriyonik kök hücreler (EKH)	47
2.10.4.2. Fetal kök hücreler	48
2.10.4.3. Kordon kanı kök hücreleri (KKKH).....	48
2.10.4.4. Yetişkin kök hücreler.....	48
2.10.4.4.A. Hematopoetik kök hücreler (HKH).....	49

2.10.4.4.B. Mezenkimal kök hücreler (MKH).....	49
2.10.5. Kök hücreler ve periodontal rejenerasyon.....	50
2.10.5.1. Kemik yapılanması	52
2.10.5.2. Periodontal ligament yapılanması.....	52
2.11. Fibrin Yapıştırıcılar	53
2.11.1. Fibrin yapıştırıcıların tarihi	53
2.11.2. Fibrin yapıştırıcı bileşenlerinin etkileri	54
2.11.2.1. Fibrinojen, trombin ve Faktör XIII'ün rolü.....	54
2.11.2.2. Fibronektin ve diğer adeziv plazma glikoproteinlerin rolü	57
2.11.2.3. Antifibrinolitik ajanların rolü.....	57
2.11.2.4. Fibrinojen koagülan proteazın rolü.....	57
2.11.3. Dokuların fibrin ile etkileşimi	58
2.11.4. Klinik uygulama alanları	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM	59
3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi.....	59
3.2. Deney Hayvanlarına Genel Anestezi Uygulaması	59
3.3. Maksiller Kesici Dişlerin Çekimi.....	59
3.4. Endodontik Tedavi Uygulaması	60
3.5. Maksiller Kesici Dişlerin Replantasyonu	61
3.6. Deney Gruplarının Belirlenmesi	62
3.7. Fibrin Yapıştırıcının Hazırlanması ve Uygulaması.....	63

3.7.1. Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresinin hazırlanması	65
3.7.2. Trombin solüsyonunun hazırlanması	66
3.7.3. Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi ve trombin solüsyonunun karıştırılması.....	67
3.8. Sıçanlardan AKH İzolasyonu ve Uygulaması	67
3.8.1. AKH izolasyonu	67
3.8.2. AKH'in akım sitometri analizleri.....	68
3.8.3. Kök hücrenin diş soketine uygulanması.....	69
3.9. Splintleme ve Antibiyotik Uygulaması	69
3.10. Deney Hayvanlarının Bakımı ve Beslenmesi.....	69
3.11. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu ve Doku Örneklerinin Elde Edilmesi..	70
3.12. Kesici Diş Dokularının Işık Mikroskobu İncelemeleri	71
3.13. Kesici Dişlerde Kollajen Tayini	73
3.14. İstatistiksel Analiz	74
4. BULGULAR.....	75
4.1. Işık Mikroskobu Bulguları	75
4.1.1. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının ankiloz bulguları.....	75
4.1.2. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının inflamatuvar rezorpsiyon bulguları	77

4.1.3. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının yüzeyel rezorpsiyon bulguları.....	78
4.1.4. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının normal PDL ile iyileşme bulguları.....	80
4.2. Kollajen Bulguları	82
5. TARTIŞMA	85
5.1. Gereç ve Yöntemin Tartışması.....	85
5.1.1. Hayvan seçimi	85
5.1.2. Örneklem sayısının belirlenmesi	86
5.1.3. Genel anestezi yöntemi	86
5.1.4. Yara alanı asepsisinin sağlanması	87
5.1.5. Diş seçimi	89
5.1.6. Kanal tedavisi gerekliliği	89
5.1.7. Pulpa ekstirpasyon şekli	89
5.1.8. Kanal içi irrigasyon solüsyonu seçimi	90
5.1.9. Kanal içi patı seçimi	91
5.1.10. Kök ucu dolgusu seçimi	92
5.1.11. Dişlerin kuru ortamda bekleme süresi	92
5.1.12. Kök yüzey tedavisinde fibrin yapıştırıcı kullanılması.....	93
5.1.13. Kök yüzey tedavisinde AKH'in kullanılması.....	94
5.1.14. Splintleme.....	95

5.1.15. Antibiyotik uygulaması	96
5.1.16. Sıçanların beslenmesi	97
5.1.17. Sakrifikasyon yöntemi ve zamanı	97
5.1.18. Histolojik inceleme için kökün orta üçlünün seçilmesi	98
5.2. Avülsiyon olgularında tedavi	99
5.3. Replantasyonda başarıyı etkileyen faktörler	100
5.4. Bulguların Tartışması	107
5.4.1. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının ankiloz, inflamatuvar rezorpsiyon, yüzeyel rezorpsiyon ve normal PDL ile iyileşme bulguları	107
5.4.1.1. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının ankiloz bulguları.....	108
5.4.1.2. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının inflamatuvar rezorpsiyon bulguları	109
5.4.1.3. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının rezorpsiyon bulguları.....	110
5.4.1.4. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının PDL ile iyileşme bulguları	110
5.4.2. Kollajen bulguları.....	111
6. SONUÇLAR	114
6.1. Işık Mikroskobu Sonuçları	114
6.1.1. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol grupları arası ankiloz düzeyleri karşılaştırma sonuçları	114

6.1.2. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol grupları arası inflamatuvar rezorpsiyon düzeyleri karşılaştırma sonuçları	114
6.1.3. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol grupları arası yüzeyel rezorpsiyon düzeyleri karşılaştırma sonuçları	115
6.1.4. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol grupları arası normal PDL ile iyileşme düzeyleri karşılaştırma sonuçları	115
6.2. Kollajen sonuçları.....	115
KAYNAKLAR.....	117
ÖZGEÇMİŞ	148

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AAE	Amerikan Endodonti Derneği (American Association of Endodontics)
ADP	Adenozin difosfat
AKH	Adipoz kök hücreler
ALN	Alendronat
Bfgf	Temel fibroblast büyüme faktörü (Basic fibroblast growth factor)
BMP	Kemik morfogenetik proteini (Bone morphogenetic protein)
BMP-12	Kemik morfogenetik proteini-12 (Bone morphogenetic protein-12)
BMP-13	Kemik morfogenetik proteini-13 (Bone morphogenetic protein-13)
Ca(OH) ₂	Kalsiyum hidroksit
DÖS	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
EKH	Embriyonik kök hücreler
EMD	Emdogain
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
FN	Fibronektin
GDF-7	Büyüme farklılaşma faktörü 7 (Growth differentiation factor 7)
H&E	Hematoksilen&Eozin
HBSS	Hanks'in dengeli tuz çözeltisi (Hanks' Balanced Salt Solution)

HKH	Hematopoetik kök hücreler
IADT	Uluslararası Dental Travmatoloji Derneği (International Association of Dental Traumatology)
IGF	İnsüline benzer büyüme faktörü (Insuline like growth factor)
IL-1	İnterlökin1(Interleukin1)
IL-6	İnterlökin 6 (Interleukin 6)
IU	Uluslararası birim (International Unit)
KİMKH	Kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler
KIU	Kallikrein inhibitör ünitesi (Kallikrein inhibitor units)
KKKH	Kordan kanı kök hücreleri
MKH	Mezenkimal kök hücreler
Nd:YAG	Neodyum katkılı yitrium alüminyum garnet (neodymium-doped yttrium aluminum garnet)
NIH-U	Ulusal sağlık enstitüsü birimi (National Institutes of Health Unit)
PBS	Fosfatla tamponlanmış salin
PDGF	Trombosit kökenli büyüme faktörü (Platelet derived growth factor)
PDL	Periodontal ligament
PKH	Pluripotent kök hücreler
PPP	Trombositten fakir plazma (Platelet poor plasma)
PRP	Trombositten zengin plazma (Platelet rich plasma)

PSF	Penisilin, streptomisin ve fungiozin (Penicillin, sytreptomycine and fungiozine)
rhBMP-12	Rekombinant insan kemiği morfojenetik proteini 12 (Recombinant human bone morphogenetic protein 12)
SPSS	Statistical Package of Social Sciences
TGF- β	Dönüştürücü büyüme faktörü β (Transforming Growth Factor β)
TNF- α	Tümör nekrozu faktörü (Tumor necrosis factor α)
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular endotelial growth factor)
YKH	Yetişkin kök hücreler

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DÖS 1992 yılı travmatik diş yaralanmaları klinik sınıflaması.....	5
Tablo 2. DÖS travmatik diş yaralanması epidemiyolojik sınıflaması.....	6
Tablo 3. Fibrin yapıştırıcı çeşitleri.....	55
Tablo 4. Deney grupları.....	62
Tablo 5. Standart sıçan yemi içeriği.	70
Tablo 6. Grupların iyileşme düzeylerinin değerlendirilmesi.....	76
Tablo 7. İkili karşılaştırma sonuçları.....	76
Tablo 8. Grupların kollajen düzeylerinin değerlendirilmesi.....	83
Tablo 9. İkili karşılaştırma sonuçları.....	83

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kök hücre kaynakları.....	44
Şekil 2. Gruplar arası ankiloz görülme oranları.....	77
Şekil 3. Gruplar arası inflamatuvar rezorpsiyon görülme oranları.	79
Şekil 4. Gruplar arası yüzeyel rezorpsiyon görülme oranları.	79
Şekil 5. Gruplar arası yüzeyel rezorpsiyon görülme oranları.	81
Şekil 6. Grupların kollajen sonuçları.	84

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Deney hayvanlarına anestezi uygulaması.....	59
Resim 2. Maksiller kesici dişlerin çekimi. (a) %2'lik klorheksidin solüsyonu ile temiz operasyon sahasının elde edilmesi. (b) Onbeş nolu bistüri yardımıyla sendezmotomi ve lüksasyonun gerçekleştirilmesi. (c) Davye yardımıyla dişlerin soketinden çıkarılması.....	60
Resim 3. Pulpa ekstirpasyonunun gerçekleştirilmesi.	60
Resim 4. (a) Kök kanallarının serum fizyolojikle irrigasyonu. (b) Paper point ile kanalların kurutulması.....	61
Resim 5. (a) Kalsiyum hidroksit patı ile kök kanal dolumunun tamamlanması. (b) Cam iyonomer simanla apikal girişin kapatılması.	61
Resim 6. Çekimi takiben maksiller santral kesici dişlerin kuronlarından pembe muma gömülmesi ve oda sıcaklığında 60 dakika bekletilerek PDL'in kurutulması.....	61
Resim 7. Replantasyonun uygulanması.....	62
Resim 8. Fibrin yapıştırıcı uygulamasını takiben kesici dişlerin replantasyonu.	62
Resim 9. AKH uygulanmasını takiben kesici dişlerin replantasyonu.	63
Resim 10. Tisseel Lyo 4 ml flakonları.....	63
Resim 11. Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi, trombin, fibrinoliz inhibitör solüsyonu ve kalsiyum klorür solüsyonunun küçük parçalara ayrılması.....	64
Resim 12. Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi, fibrinoliz inhibitör solüsyonu, trombin ve kalsiyum klorür solüsyonunun 37°C'de 40 dakika ısıtılması.....	65

- Resim 13.** Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresinin fibrinoliz inhibitör solüsyonu ile, trombinin ise kalsiyum klorür solüsyonu ile karıştırılması. 65
- Resim 14.** Hazırlanan liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi-fibrinoliz inhibitör solüsyonu karışımı ve trombin-kalsiyum klorür solüsyonu karışımının inkübatörde bekletilmesi. 66
- Resim 15.** Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi ve trombin solüsyonunun karıştırılması..... 67
- Resim 16.** Dişin soketine, ayarlanabilir hacimli otomatik pipet ile 200µl fibrin yapıştırıcı uygulanması. 67
- Resim 17.** Anestezi uygulanımı sonrası kardiyak ponksiyonla deney hayvanlarının sakrifikasyonunun gerçekleştirilmesi..... 71
- Resim 18. (a)** Üçüncü molar dişin distalinden hemimaksillanın ayrılması. **(b)** Ayrılmış hemimaksillanın görüntüsü. **(c)** Maksillanın sağ tarafının 15 nolu bistüri ve cerrahi makas yardımıyla sol tarafından ayrılması. **(d)** Maksilla örneklerinin oda ısısında %10'luk nötral tamponlu formaldehit içinde tespit edilmesi. 71
- Resim 19.** Kökün orta üçlüsünün pergel, cetvel ve ince uçlu kalemle belirlenerek incelenmesi..... 73
- Resim 20.** Kontrol grubu. **(a)** PDL alanının kaybolarak yerini yaygın ankiloz alanlarına bırakması (→), inflamasyon alanları (*), dentin (►). Ankiloz alanlarının yaygın ve ileri seviyede oluşu ve dentinin rezorbe olarak yerini kemik dokusuna bırakması dikkat çekmektedir. **(b)** Kök yüzeyi boyunca yaygın ankiloz (→), yoğun inflamasyon alanları (*), dentin (►). Sement ve dentinin yer yer rezorbe olarak yerini ankiloz alanlarına bırakması. **(c)** Yoğun polimorf hücrelerin hakim olduğu inflamatuvar rezorpsiyon (→), dentin (►). Rezorpsiyonun dentinin iç bölgelerine kadar yayıldığı dikkat çekmektedir. **(d)** PDL'in ortadan kalkarak yerini kemik dokusuna bıraktığı ankiloz alanlarına (↔) komşu bölgelerde yoğun ve ilerlemiş inflamatuvar rezorpsiyon alanları (→),

dentin (►), özellikle polimorf hücrelerin hakim olduğu yoğun inflamasyon bölgesi (*). 78

Resim 21. Fibrin yapıştırıcı grubu. **(a)** Bazı alanlarda bozulmamış sement ve sağlıklı PDL'ye (►) komşu alanlarda ankiloz (→) ve inflamatuvar rezorpsiyon (◄), dentin (►), alveol kemiği (➔). **(b)** Düzgün sement-PDL sınırının (►) yanısıra inflamatuvar rezorpsiyon alanları (◄), dentin (►), alveol kemiği (➔). **(c)** Kök yüzeyi boyunca gözlenen inflamatuvar rezorpsiyon alanları (◄), dentin (►), alveol kemiği (➔). **(d)** Tüm kök yüzeyi boyunca bozulmamış sement ve dentine (►) uzanan sağlıklı periodontal ligament (PDL) ve alveol kemiği (➔). 80

Resim 22. Fibrin yapıştırıcı+AKH grubu. **(a)** Düzgün sement (►) ve PDL yapısı, etrafında yoğun damarlanma gösteren alveol kemiği (➔), dentin (►). **(b)** Bozulmamış PDL ve sement (►), alveol kemiği (➔), dentin (►). **(c-d)** Son derece düzgün olarak gözlenen yeni oluşmuş PDL'in semente bağlanması (►), dentin (►). PDL'in kök yüzeyine paralel sıralanışı dikkat çekmektedir. ... 82

ÖZET

Avülsiyon olgularında tedavi yaklaşımı erken ya da geç sürelerde dişin replante edilmesidir. Replante dişin prognozunu, periodontal ligamentteki hasar belirler. Fibrin yapıştırıcı cerrahide kullanılan hemostatik bir ajandır ve suture, ligatür gibi standart cerrahi tekniklere ek olarak kullanılmaktadır. Adipoz kök hücreler kemik, kıkırdak, yağ dokusu ve nöronlar gibi çeşitli dokulara farklılaşabilir. Adipoz kök hücrelerin periodontal doku rejenerasyonunu da artırdığı bildirilmiştir.

Çalışmamızın amacı fibrin yapıştırıcı ve fibrin yapıştırıcı+adipoz kök hücrelerin diş replantasyonu sonrası periodontal doku iyileşmesine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda ağırlıkları 250-350 g arasında değişen 27 adet Sprague Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Diş çekiminden 60 dakika sonra maksiller santral kesici dişler fibrin yapıştırıcı (n=14), fibrin yapıştırıcı+adipoz kök hücreler (n=16) ve hiçbir materyal kullanılmadan (kontrol) (n=8) replante edildi. Kanal tedavisi gerçekleştirilen dişler kalsiyum hidroksit patı ile dolduruldu. Replantasyondan 60 gün sonra sıçanlar sakrifiye edildi ve hemimaksilla kesitleri histolojik ve biyokimyasal inceleme için çıkarıldı.

Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+adipoz kök hücreler ve kontrol grupları arasında inflamatuvar rezorpsiyon ve normal periodontal ligament ile iyileşme düzeyleri açısından ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Tüm gruplar arasında ankiloz düzeyleri açısından anlamlılık saptanırken ($p<0.05$), yüzeyel rezorpsiyon düzeyleri açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). Fibrin yapıştırıcının tek başına kullanımı periodontal dokularda orta derecede iyileşmeyle sonuçlanırken, fibrin yapıştırıcı+adipoz kök hücreler, düzgün periodontal ligament formasyonu ve iyileşme göstermiştir.

Çalışmamızda adipoz kök hücrelerin diş replantasyonu sonrası dokuların iyileşmesinde ve avülsiyon tedavisinde önemli rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Adipoz kök hücreler, avülse diş, fibrin yapıştırıcı, periodontal doku iyileşmesi, replantasyon.

SUMMARY

Histological and Biochemical Analysis of Different Materials' Effect on Periodontal Tissue Healing in Experimental Tooth Replantation

Treatment option in avulsion cases is early or late replantation of the traumatized teeth. Prognosis of the replanted tooth depends on the level of periodontal injury. Fibrin sealant is a hemostatic agent used in surgery and it is indicated as an adjunct to standard surgical techniques (such as suture and ligature). Adipose tissue stem cells can differentiate into bone, cartilage, adipose and neurogenic tissue. Literature has reported that adipose stem cells can improve periodontal tissue regeneration.

The aim of our study is to evaluate the effects of fibrin sealant and fibrin sealant+adipose stem cells on healing of periodontal tissues after tooth replantation.

Twenty-seven male Sprague Dawley rats, weighing 250 to 350 g were used in this study. After 60 minutes of extraction, maxillary central incisor teeth were replanted with fibrin sealant (n=14), fibrin sealant+adipose stem cells (n=16) and no material (control) (n=8). Calcium hydroxide dressing was applied following pulp extirpation. Sixty days after the replantation, rats were sacrificed and hemimaxillablocks were dissected out for histological and biochemical analysis.

Inflammatory resorption and healing with normal PDL levels were significantly different between fibrin sealant, fibrin sealant+adipose stem cells and control groups ($p<0.01$). Ankylosis levels were statistically different in all groups ($p<0.05$) whereas surface resorption levels were similar ($p>0.05$). Although singular use of fibrin sealant could improve periodontal tissue healing moderately, fibrin sealant+adipose stem cells provided a prominent periodontal ligament formation and healing.

Our results suggest that adipose stem cells can play an important role in the healing after tooth replantation and it might have a therapeutic potential in treatment of avulsion cases.

Key Words: Adipose stem cells, avulsed tooth, fibrin sealant, periodontal tissue healing, replantation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Avülsiyon olgularında tedavi yaklaşımı erken ya da geç sürelerde dişin replante edilmesidir. Replante dişin prognozunu, periodontal ligamentteki (PDL) hasar belirler. Hasar ne kadar azsa bağlanmayı sağlayacak olan yapıların rejenerasyonu o kadar fazla, kök rezorpsiyonu ise o kadar az olur (143, 170). Avülse daimi dişlerin replantasyon sonrası hayatta kalma oranı hasar değişkenlerinden (saklama koşulları ve ağız dışı ortamda kalış süresi) baskın şekilde etkilenir. PDL iyileşmesindeki belirleyici faktör dişin olabildiğince erken replante edilmesidir (27). Dişin 60 dakikadan fazla kuru dış ortamda kaldığı durumlarda PDL'in canlı kalması beklenmediğinden kemiksel replasman kaçınılmazdır (23). Bu olgularda replantasyonun amacı alveol kemiğinin mevcut konturlarını korumak ve ileride yapılacak olan protetik yaklaşımlara olanak sağlamaktır (233).

Günümüzde avülsiyon yaralanmaları sonrası geri dönüşümü olmayan hücresel hasar bazı çalışmalarda gösterilmiştir (202, 207).

Fibrin yapıştırıcı hem kompozisyon hem de klinik uygulama olarak en önemli insan plazma ürünlerinden biridir. Bu ürün trombinle fibrinojeni aktive ederek fibrin pıhtısının oluşumuna neden olur ve böylece koagülasyon basamaklarının son aşamasını taklit eder. Sıvı geçirmez bir ajan halini alan fibrin yapıştırıcı, uygulama alanına yapışarak hemostatik ve iyileştirici özelliklerinin yanısıra dokuları ya da materyalleri istenilen yerde tutma özelliği de gösterir (280). Fibrin yapıştırıcı, aynı zamanda, yeni damar oluşumunu artırır (106), yerel doku büyüme ve onarımını destekler (195, 227).

Kök hücreler farklılaşmadan birçok hücre bölünme döngüsüne girebilme (self-renewal) (134) ve farklılaşma (153) kapasitesi olan hücrelerdir. Kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler (KİMKH) üzerinde yapılan çalışmalar KİMKH'in adipozitlere (47, 275), kondrositlere (50, 75, 179, 275, 359), miyoblastlara (116, 346) ve osteoblastlara (75, 275) farklılaşabildiğini göstermiştir. KİMKH periodontal dokular gibi kompleks yapıların rejenerasyonunda da olumlu sonuçlar vermiştir (182, 357). Ancak kemik iliğinin elde edilmesi ağırlı olabilir. Genel ya da spinal anestezi

gerektirmesi ve az sayıda mezenkimal kök hücrelerin (MKH) elde edilmesi de diğer dezavantajlarıdır (68, 286).

Adipoz doku, kemik iliği gibi embriyonik mezodermden kaynak alır ve heterojen stromal hücre popülasyonu içerir (163, 164, 216, 268, 269). Zuk ve ark. (366)'nın yaptığı bir çalışmada multipotent hücreler içeren insan adipoz dokusunun, kemik iliği kökenli MKH'e alternatif kök hücre kaynağı olabileceği sonucuna varılmıştır. Adipoz kök hücreler (AKH) kemik, kıkırdak, yağ dokusu ve nöronlar gibi çeşitli dokulara farklılaşabilir (254, 295, 365, 366). Adipoz kök hücrelerin periodontal doku rejenerasyonunu da artırdığı sıçan, köpek, maymun ve domuz gibi birçok deneysel hayvan modelinde gösterilmiştir (159, 182, 305, 331).

Fibrin yapıştırıcı ve AKH'in ilk defa araştırıldığı bu çalışmada, avülsiyon olgularında fibrin yapıştırıcı ve AKH'in replantasyon öncesi uygulanmasının PDL iyileşmesi üzerine etkilerini ortaya koymak ve bu maddelerin klinikte kullanımına yönelik yeni çalışmalara ışık tutmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş Yaralanmaları

Travmatik diş yaralanmaları, okul öncesi çocuklarda sıklıkla görülürken okul çocuklarında ve genç yetişkinlerde tedavi gerektiren yaralanmaların %5'ini oluşturur (23). Yapılan çalışmalar, okula giden çocukların %25'inin, yetişkinlerin ise %33'ünün diş travması deneyiminin olduğunu göstermektedir (138). Süt dentisyonunda en çok lüksasyon yaralanmaları görülürken, daimi dentisyonunda kuron kırıkları öne çıkar (23). Süt dişi travmaları, motor fonksiyonların geliştiği yaş olan 2-3 yaşlarında en fazla görülür (122).

Daimi diş travmaları genellikle düşme, trafik kazası, şiddet ve spor kazaları sonucu meydana gelir (289).

2.2. Diş Yaralanmalarının Sınıflaması

Travmatik diş yaralanmaları; etyoloji, anatomi, patoloji, tedavi ile ilgili faktörler ve önem derecesi gibi çeşitli faktörlere göre sınıflandırılır (110, 139).

2.2.1. Ellis ve Davey sınıflaması

Ellis ve Davey'in sınıflaması epidemiyolojik bir sınıflamadır. Basitleştirilmiş bir sınıflama olup 'basit' ya da 'yaygın' gibi genel terimlerle subjektif yorumlamaya olanak tanır. Alveol soketi yaralanmaları, maksilla ve mandibula kırıkları sınıflamaya dahil edilmemiştir. Sınıflama şu şekildedir: Hiç dentin içermeyen ya da çok az dentin içeren basit kuron kırığı, dentini içeren ama pulpayı içermeyen yaygın kuron kırığı, dentini ve ekspozite pulpayı içeren yaygın kuron kırığı, kuron kırığı olan ya da olmayan canlı olmayan travmatize dişler, tüm dişin kaybı, kuron kırığı olan ya da olmayan kök kırığı, kuron ya da kökte kırık olmaksızın dişin yer değiştirmesi, kuron kırığıyla birlikte dişin yer değiştirmesi (109).

2.2.2. Garcia-Godoy Sınıflaması

Garcia-Godoy sınıflaması biraz daha farklı olmasına karşın DÖS'ün 1978 yılı sınıflamasıyla benzerlikler gösterir. 'Komplike' ya da 'komplike olmayan' kırıklar

gibi genel terimler bu sınıflamada kullanılmamıştır. Buna ek olarak, sublüksasyon ya da alveol yaralanmaları, maksilla ve mandibula kırıkları gibi gruplar bu sınıflamaya dahil edilmemiştir. Bu sınıflamada kategoriler şu şekildedir: Mine çatlağı, mine kırığı, pulpa ekspozisyonu olmaksızın mine-dentin kırığı, pulpa ekspozisyonuyla birlikte mine-dentin kırığı, pulpa ekspozisyonu olmaksızın mine-dentin-sement kırığı, pulpa ekspozisyonuyla birlikte mine-dentin-sement kırığı, kök kırığı, sarsıntı, lüksasyon, lateral yer değiştirme, intrüzyon, ekstrüzyon, avülsiyon (114).

2.2.3. Dünya Sağlık Örgütü (DÖS) sınıflaması

DÖS'ün 1992 yılı travmatik diş yaralanmaları için bildirdiği klinik sınıflama Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu sınıflama ağzın iç yapılarını sınıflar. Diş, destek yapılar, diş eti ve oral mukoza yaralanmalarını içerir. Anatomik, tedaviyle ve prognozla ilgili faktörlere dayanır. Hem daimi hem de süt dişleri için kullanılabilir (23).

2.2.4. DÖS'ün epidemiyolojik sınıflaması

DÖS'ün epidemiyolojik sınıflaması Ellis ve Davey'in 1970 yılı sınıflamalarına benzerlik gösterir. Bu sınıflama, kategorileri mantıksal bir sistem içinde tekrar düzenleyerek hasarın şiddetini ve gereken tedavinin karmaşık olup olmadığını yansıtır. Epidemiyolojik sınıflama 6 kategoriden oluşur: Travmatik diş yaralanması yok, tedavi edilmiş diş yaralanması, sadece mine kırığı, mine ve dentin kırığı, pulpa yaralanması ve travmatik diş yaralanmasına bağlı diş kaybı (Tablo 2). Kaza anında görülen belirtiler araştırmalarda saptanamayacağından sınıflamada yer almamıştır. Örneğin, destek yapıların yaralanması hiçbir sınıflamaya dahil edilmemiştir çünkü bu yaralanmalar diş kırığı gibi belirgin işaretler bırakmaz. Benzer şekilde, diğer belirtiler de sınıflamanın dışında bırakılmıştır çünkü araştırmacının tanısal bir amacı bulunmamaktadır (23).

Tablo 1. DÖS 1992 yılı travmatik diş yaralanmaları klinik sınıflaması (23).

(a) Diş sert dokuları ve pulpa yaralanmaları	
Yaralanma	Ölçüt
Mine çatlağı	Diş yapı kaybı olmaksızın minenin tamamlanmamış kırığı
Mine kırığı (komplike olmayan kuron kırığı)	Diş yapı kaybıyla birlikte mine kırığı
Mine-dentin kırığı (komplike olmayan kuron kırığı)	Pulpayı içermeyen, diş yapı kaybıyla birlikte mine ve dentin kırığı
Komplike kuron kırığı	Pulpanın açığa çıkmasıyla birlikte mine ve dentin kırığı
Komplike kuron-kök kırığı	Pulpanın açığa çıkmasıyla birlikte mine, dentin ve sement kırığı
Kök kırığı	Dentin, sement ve pulpayı içeren kırık. Kök kırıkları kuronal parçanın yer değiştirmesine göre sınıflanabilir
(b) Periodontal doku yaralanmaları	
Yaralanma	Ölçüt
Sarsıntı	Belirgin perküsyon hassasiyetiyle birlikte dişte yer değiştirme ya da anormal bir serbestliğin olmadığı diş destek yapılarında yaralanma
Sublüksasyon	Dişte yer değişikliği olmaksızın anormal bir gevşekliğin bulunduğu diş destek yapılarında yaralanma
Ekstrüviz lüksasyon (kısmi avülsiyon, çevresel dislokasyon)	Dişin socketinden dışarıya kısmi yer değiştirmesi
Lateral lüksasyon	Dişin aksiyel yönden farklı bir yöne doğru yer değiştirmesi. Alveol soket eziği ya da kırığı bu yaralanmaya eşlik eder
İntrüziv lüksasyon (merkezi dislokasyon)	Dişin alveol kemiğe doğru yer değiştirmesi. Alveol soket eziği ya da kırığı bu yaralanmaya eşlik eder
Avülsiyon (eksartikülasyon)	Dişin socketinden dışarıya bütünüyle yer değiştirmesi
(c) Destek kemik yaralanmaları	
Yaralanma	Ölçüt
Maksiller alveol soket eziği	Alveol sokette sıkışma ve ezik.Bu durum intrüziv ve lateral lüksasyonla birlikte görülür
Mandibular alveol soket eziği	Alveol sokette sıkışma ve ezik.Bu durum intrüziv ve lateral lüksasyonla birlikte görülür
Maksiller alveol soket duvar kırığı	Fasiyal ya da oral soket duvar kırığı
Mandibular alveol soket duvar kırığı	Fasiyal ya da oral soket duvar kırığı
Maksiller alveol proçes kırığı	Alveol soketi içeren ya da içermeyen alveol proçes kırığı
Mandibular alveol proçes kırığı	Alveol soketi içeren ya da içermeyen alveol proçes kırığı
Maksilla kırığı	Maksilla kaidesi ve genellikle alveol proçeste kırık (çene kırığı) - Alveol sokette kırık bulunabilir ya da bulunmayabilir
Mandibula kırığı	Mandibula kaidesi ve genellikle alveol proçeste kırık (çene kırığı) - Alveol sokette kırık bulunabilir ya da bulunmayabilir
(d) Dişeti ya da oral mukoza yaralanmaları	
Yaralanma	Ölçüt
Diş eti ya da oral mukoza laserasyonu	Genellikle sivri cisimlerle meydana gelen ve yırtılma ile sonuçlanan derin ya da sığ mukoza yarası
Diş eti ya da oral mukozada ezilme	Künt cisimlerle meydana gelen ve yırtılma ile değil mukoza altı kanama ile sonuçlanan çürükler
Diş eti ya da oral mukoza abrazyonu	Sürtünme ya da sıyrılma ile meydana gelen yüzey kanaması ile sonuçlanan yüzeysel yaralar

Tablo 2. DÖS travmatik diş yaralanması epidemiyolojik sınıflaması (23).

Yaralanma	Ölçüt
Yaralanma yok	Tedavi edilmiş ya da edilmemiş diş yaralanma kanıtı yok
Tedavi edilmiş diş yaralanması	Kompozit restorasyon, diş bölümlerinin yapıştırılması, travmatik diş yaralanmasına bağlı diş kayıplarının yerini tutan kuron, köprü ya da protezler, endodontik tedavi yapıldığını işaret eden palatinal ya da lingual bölgede restorasyonlar ve çürük olduğuna dair bir kanıtın bulunmaması ya da travmatik diş yaralanması nedeniyle uygulanan herhangi bir tedavi
Sadece mine kırığı	Sadece mineyi içeren kurondaki küçük kayıplar
Mine ve dentin kırığı	Pulpa ekspozisyonu olmaksızın mine ve dentini içeren kurondaki kayıplar
Pulpa yaralanması	Diş travması nedeniyle pulpanın etkilendiğine dair belirtilerin olması, bunlar; pulpa ekspozisyonlu kırıklar, dişin dislokasyonu, çürük ya da kuron dislokasyonu olduğuna dair bir kanıt bulunmaksızın labial ya da lingual vestibülde şişlik ya da fistül varlığı. Araştırmacı çürük (tedavi edilmiş ya da edilmemiş çürük varlığı) nedeniyle pulpanın etkileneceği olma ihtimalini göz önünde bulundurmalı ve hastaya ağzı ya da ön dişleriyle ilgili herhangi bir yaralanmasının olup olmadığını sormalıdır.
Travmaya bağlı diş kaybı	Avülsiyon nedeniyle dişin yokluğu. Bu kayıp sadece travma nedeniyle olmalıdır. Araştırmacı hastaya diş kaybının, ağız ya da ön dişlerin travması nedeniyle mi yoksa diş çürüğüne bağlı dişin çekilmesiyle mi olduğunu sormalıdır.
Hariç tutulan diş	Travmatik yaralanma belirtilerinin belirlenememesi. Örneğin, çürük nedeniyle bütün kesici dişlerin kaybı

2.3. Avülsiyon

Diş avülsiyonu (eksatrikülasyon, total lüksasyon) dişin soketinden dışarıya bütünüyle yer değiştirmesini ifade eder (3). Diş avülsiyonunda periodontal ligament (PDL) şiddetli bir şekilde etkilenebilir ve alveol kırıkları meydana gelebilir.

Farklı istatistikler daimi dentisyondaki travmatik yaralanmaların % 0.5-16'sının diş avülsiyonları olduğunu göstermektedir (23, 177, 284). Daimi dentisyondaki asıl etyolojik faktör kavgalar ve spor yaralanmalarıdır (10). Çocuk istismarı da önemli bir diş yaralanma sebebi olup süt dişlerinde başlıca neden sert objelerin üzerine düşülmesidir (23). Süt dişlerindeki travmatik diş yaralanmalarının %2-7'sini avülsiyon olguları oluşturur (133). Avülsiyon yaralanmalarına süt dişlerinde daimi dişlere göre daha sık rastlanır. Bunun nedenleri, alveol kemiğin süt dişlenme döneminde daha yumuşak ve süngerimsi karakterde olması ve daimi dişlere göre daha kısa olan süt dişi köklerinin fizyolojik rezorbsiyonla daha da kısalarak tutuculuğunun azalmasıdır. Süt kesicilerin avülsiyonu genellikle 8 ay-2 yaş arası dönemde meydana gelir. Bu olguların %75'inde gelişmekte olan daimi dişte hasar olduğu bildirilmiştir (23). Dişlerin avülsiyonu çocuklarda sıklıkla daimi kesicilerin sürdüğü zaman olan 7-9 yaşlarında görülür (23-27). Bu yaşlarda sürmekte olan dişi

saran gevşek yapılı periodontal ligamentin ve düşük mineralize kemiğin ekstrüviz kuvvetlere direnci çok azdır.

Maksiller santral kesiciler en sık avülse olan dişlerken, alt çene nadiren etkilenir (24-27). Avülsiyona, erkeklerde kadınlara oranla 2-3 kat daha fazla rastlanır (177).

Avülsiyon sıklıkla tek dişi içerir fakat çoklu avülsiyon nadir de olsa meydana gelmektedir. Farklı tip yaralanmalar genelde avülsiyonla ilişkilidir; bunlardan en sık görülenleri alveol soket duvar kırıkları ve dudak yaralanmalarıdır (10).

2.3.1. Avülsiyon patolojisi

Avülsiyon patolojisi pulpal ve periodontal reaksiyonlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hem pulpa hem de periodontal ligament ağız dışındaki süre boyunca yaygın hasara uğrar. İyileşme reaksiyonları neredeyse tamamen ağız dışındaki süreye ve ağız dışı bakıma bağlıdır.

2.3.1.1. Pulpal reaksiyonlar

Acil replantasyon sonrası meydana gelen farklı pulpo-dentinal cevaplar deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bunlar şöyle sınıflandırılır (6):

- Düzenli tübüler reperatif dentin
- Azalmış tübüler yapılarla beraber düzensiz reperatif dentin
- Kapsülsüz hücrelerle (osteodentin) beraber düzensiz reperatif dentin
- Düzensiz olgunlaşmamış kemik
- Düzenli lamelli kemik ve sement
- İnternal rezorbsiyon
- Pulpa nekrozu

Yaygın pulpal cevap replantasyon sonrası 3. günden daha erken sürelerde görülür. En şiddetli hasar genelde pulpanın koronal parçasında gözlemlenir. Hasarlı

koronal pulpa dokusu prolifer mezenkimal hücreler ve kapiller ile yer değiştirir. Canlı ve nekrotik doku arasındaki sınır geçişte bazı olgularda nötrofiller ve yuvarlak hücreler bulunur (63, 255).

Uzun gözlem süresine sahip olguların çoğunda daha iyi iyileşme bulunmuştur. Bu iyileşme odontoblastların yıkıldığı alanlara sahip dentin duvarları boyunca yeni hücre tabakasının formasyonunu sağlar. Dentin duvarı boyunca bulunan mezenkimal hücreler genellikle dentin tübüllerinin içine işler. Dentin duvarları boyunca yeni sert doku formasyonu 17. günde saptanır fakat birçok olguda matriks formasyonu daha geç başlamaktadır. İyileşmenin ilk evrelerinde, dentin tübülleri olmayan ancak nadir hücrelerin bulunduğu bir doku oluşur. Zamanla, pulpa duvarındaki hücreler yeni oluşan matriks içindeki, sitoplazmik uzantıları bulunan odontoblastlarla benzerlik göstermeye başlar. Bu durum açıkça farklılaşmayı gösterir ancak yeni sert doku oluşumunun görüldüğü alanlarda orijinal odontoblastların total olarak primer yıkımı görülür.

Kök formasyonu tamamlanmış dişlerde, açık apeksli dişlere göre şiddetli primer pulpal hasar daha sık rastlanır, aynı zamanda pulpal onarım da daha hızlı olur. Replantasyon sonrası 14. günde Schwann hücre bantlarında mitoz görülür. Rejeneratif sinir fibrillerine 1 ay sonra rastlanır. Pulpa çemberinde düzensiz sert doku formasyonu olan dişlerde sinir fibril demetleri sert dokunun trabekülleri arasından geçer. Ayrılmış fibriller yeni oluşmuş düzensiz odontoblast tabakasını takip eder ancak sinir fibrillerinin ne çapı ne de sayısı normal seviyeye ulaşır.

2.3.1.2. Periodontal reaksiyonlar

Replantasyondan hemen sonra ayrılmış periodontal ligamentlerin arasında pıhtı bulunur. Ayrılma genelde periodontal ligamentin ortasında meydana gelirken Sharpey fibrillerinin sement ya da alveolar kemiğe girdiği alanda da olabilir (14, 64).

Bağ doku hücrelerinin proliferasyonu gerçekleşir ve 3-4 gün sonra PDL'deki aralık yeni bağ dokusu ile kapanır. 1 hafta sonra, epitelin mine-sement birleşimine atışmanı gerçekleşir. Bu durum klinik açıdan önemli olup azalmış diş eti enfeksiyon riskini ve/veya diş eti cebi yoluyla periodontal ligament ya da kök kanalının azalmış

bakteri invazyonunu gösterir. Diş eti kollajen fibrilleri birbirine kaynaşır, bu zamanda kemik içi fibriller sadece küçük bir alanda birleşir (14). İlk yüzeyel osteoklast atağı kök yüzeyi boyunca bu zamanda görülür.

İki hafta sonra, periodontal ligamentdeki ayrılma çizgisi iyileşir ve kollajen fibriller sement yüzeyinden alveol kemiğe uzanır. Rezorpsiyon aktivitesi tam bu zamanda kök yüzeyinde görülebilir (13).

Replante insan ve hayvan dişlerinin histolojik incelenmesi, periodontal ligamentde 4 farklı iyileşme şekli gösterir (11, 30).

2.3.1.2.A. Normal periodontal ligament ile iyileşme

Histolojik olarak, bu durum periodontal ligamentin tam rejenerasyonu ile karakterizedir (30). Normal periodontal ligament ile iyileşme, tamamlanmış sinir oluşumu ve desteği ile 4 hafta sürer (356). Bu tip iyileşme kök yüzeyi boyunca en iç hücre tabakası canlıysa gerçekleşir (19, 212).

Radyografik olarak, kök rezorpsiyonu olmaksızın normal periodontal ligament alanı bulunur. Kök rezorpsiyonu yoktur. Klinik olarak diş, perküsyonda normal ton elde edilecek şekilde, normal mobilitesinde ve normal pozisyonundadır.

Bu tip iyileşme, klinik koşullarda diş avülsiyonundan sonra hiçbir zaman meydana gelemez, travma periodontal ligamentin en iç tabakasında en azından minimal yaralanmayla sonuçlanır ve bu da yüzey rezorpsiyonuna neden olur.

2.3.1.2.B. Yüzey rezorpsiyonu ile iyileşme (onarım ile ilişkili rezorpsiyon)

Histolojik olarak, kök yüzeyi boyunca yeni sement ile onarılmış yüzeyel rezorpsiyon lakünleri gösteren lokal alanlarla karakterizedir. Bu durum, yüzey rezorpsiyonu olarak adlandırılır ve periodontal ligamentten köken alan hücreler tarafından onarılmış lokalize hasarlı periodontal ligament veya sement alanlarını temsil eder (14, 15, 30). Diğer tip rezorpsiyonların tersine, yüzey rezorpsiyonu ilerlemez, kendi kendini sınırlar ve yeni sementle tamir gösterir. Birçok rezorpsiyon lakünü yüzeyeldir ve sementle sınırlıdır. Daha derin rezorpsiyon kavimleri bulunan

olgularda da iyileşme meydana gelebilir ancak kökün orijinal sınırlarında yapılanma meydana gelmez.

Yüzey rezorpsiyonları küçük boyutlarından dolayı radyografik olarak çoğu zaman belirlenemez. Ancak ışının ideal açılabilmesiyle normal genişlikteki periodontal ligament alanına komşu küçük kök yüzey ekskavasyonlarının belirlenmesi bazen mümkün olabilir.

Klinik olarak, diş normal pozisyonundadır ve normal perküsyon tonu elde edilir.

2.3.1.2.C. Ankiloz ile iyileşme (replasman rezorpsiyonu)

Histolojik olarak ankiloz, kök yüzeyi ile alveol kemiğinin birleşmesini ifade eder ve replantasyondan 2 hafta sonra görülür (12, 14). Replasman rezorpsiyonunun etyolojisi kök yüzeyini saran canlı periodontal ligamentin yokluğuyla ilişkilidir (12, 32). Replasman rezorpsiyonu kökü saran periodontal ligamentin hasarının uzantısına bağlı olarak 2 yönde gerçekleşir: kademeli olarak tüm kökün rezorpsiyonu ile sonuçlanan ‘ilerleyen replasman rezorpsiyonu’ ya da ankilozun başta gerçekleşip sonra kaybolduğu ‘transient (geçici) replasman rezorpsiyonu’ olarak gerçekleşebilir (31). İlerleyen replasman rezorpsiyonu, replantasyon öncesinde total PDL ortadan kaldırıldığında ya da replantasyon öncesinde diş aşırı kurutulduğunda gerçekleşir (15, 18). Hasarlı periodontal ligamentin, osteojenik potansiyeli olan ve bu özelliği sayesinde ankilozu oluşturacak olan, komşu kemik iliği hücreleri tarafından doldurulduğu varsayılır (214). Transient replasman rezorpsiyonu kök yüzeyindeki küçük hasarlı alanlarla ilişkilidir. Bu durumda, ankiloz başlangıç aşamasında gerçekleşir, daha sonra canlı periodontal ligamente komşu alanlar tarafından rezorbe edilir.

Ankiloze kök normal kemik remodelling (yeniden şekillenme) sisteminin bir parçası olur ve zamanla kemikle yer değiştirir. Bir süre sonra, diş içeriğinin çok azı kalır. Bu aşamada rezorpsiyon genellikle kök kanal dolgu yüzeyi boyunca şiddetlenir ve bu durum ‘tünel rezorpsiyon fenomeni’ olarak bilinir.

Radyografik olarak, ankiloz normal periodontal alanın görünmemesi ve kemikle kök içeriğinin devamlı yer değiştirmesi ile karakterizedir.

Replasman rezorpsiyonu radyografide ilk olarak replantasyondan 2 ay sonra görülür ancak bu süre birçok olguda 6 ay ya da 1 yıl sürer (27).

Klinik olarak ankiloze diş hareketsiz ve çocuklarda genellikle infrapozisyonudadır. Perküsyon tonu komşu hasarsız diştten belirgin olarak yüksektir.

2.3.1.2.D. İnflamatuvar rezorpsiyon (inflamasyonla ilişkili rezorpsiyon)

Histolojik olarak, inflamatuvar rezorpsiyon, komşu periodontal dokulardaki inflamatuvar değişikliklerle ilgili sement ve dentindeki çukur şeklindeki rezorpsiyon kaviteleri ile karakterizedir (20, 30). Periodonsiyumdaki inflamatuvar reaksiyonlar birçok lenfosit, plazma hücreleri ve çok çekirdekli lökositleri içeren granülasyon dokusundan oluşur. Buraya komşu alanlarda kök yüzeyi birçok Howship lakünleri ve osteoklastlarla birlikte şiddetli reaksiyon sergiler.

İnflamatuvar rezorpsiyonun patogenezi şu şekilde açıklanabilir (20):

Travma ya da bakteri kontaminasyonu nedeni ile periodontal ligament ve/veya sementteki küçük hasarlar yüzey rezorpsiyonunda olduğu gibi kök yüzeyinde küçük rezorpsiyon kavitelerinin oluşumuna neden olur. Eğer bu rezorpsiyon kaviteleri dentine açılırsa ve kök kanalı enfekte nekrotik dokular içeriyorsa bu alanlardaki toksinler dentin tübülleri vasıtasıyla lateral periodontal dokulara penetre olur ve inflamatuvar cevabı tetikler. Kök kanalına doğru ilerledikçe bu döngü rezorpsiyonu şiddetlendirir (20, 30).

Rezorpsiyon çok hızlı ilerler (örneğin, birkaç ay içinde tüm kök rezorbe olabilir). Altı-on yaşlarındaki hastalarda replantasyon sonrası inflamatuvar rezorpsiyon sıklıkla ve şiddetli olarak görülür. Bu durum geniş dentin tübülleri ve/veya ince koruyucu sement tabakası ile açıklanabilir (20). Daha büyük yaş gruplarında rezorpsiyon daha uzamış bir seyir izler.

Replante dişler kendiliğinden inflamatuvar ve replasman rezorpsiyonu gösterebilir. Ayrıca, rezorpsiyonun ilerlemesine ve kök yüzeyindeki geniş alanları içermesine izin verilirse, endodontik tedavi ile durdurulmuş inflamatuvar rezorpsiyonun yerini replasman rezorpsiyonu alır.

Radyografik olarak inflamatuvar rezorpsiyon kök yüzeyi boyunca radyolusent çukur şeklindeki kavitasyonlar ve buna karşılık gelen komşu kemikte ekstrasvazyonlarla karakterizedir. İnflamatuvar rezorpsiyonun ilk radyografik belirtileri replantasyon sonrasında 2 haftada gözlemlenebilir ve genellikle kökün servikal üçlüsünde ilk olarak farkedilir (29).

Klinik olarak replante diş gevşek ve ekstrüzedir. Buna ek olarak diş perküsyona hassastır ve perküsyon tonu ankilozla karşılaştırıldığında daha siliktir.

2.3.2. Avülse dişin tedavisi

Avülsiyon olgularının tedavi yaklaşımları Uluslararası Dental Travmatoloji Derneği (International Association of Dental Traumatology- IADT) tarafından 2007 yılında güncellenmiştir (123). Eski tedavi yaklaşımlarına göre yeni rehberde göze çarpan değişiklikler splint sürelerindeki farklılıklar ve daha önceden avülsiyon olgularında kullanımı tavsiye edilen Emdogain adı verilen mine matriks türevinin kullanımının artık tavsiye edilmemesidir. Ayrıca, travmadan sonra 60 dakikadan fazla uygun ortamda saklanmayan, kök ucu açık veya kapalı dişlerin uzun dönem prognozu zayıf olarak değerlendirilse de replantasyonları önerilir. Bu tür olgularda uzun dönem prognozun zayıf olması, uzun süre kuru ortamda kalmaya bağlı olarak periodontal ligamentin nekroze olması sebebiyle ileride gelişecek olan ankiloz ve kök rezorbsiyonudur. Ancak, bu olgularda replantasyonun amacı alveol kemiğinin mevcut konturlarını korumak ve ileride yapılacak olan protetik yaklaşımlara olanak sağlamaktır (233). IADT tarafından bildirilen avülse dişlerin tedavisiyle ilgili en güncel bilgi ve yaklaşımlar şu şekilde özetlenebilir:

Avülsiyon olgularında avülse diş toprakla kontamine olmuşsa ve hastanın tetanoz koruması tam değilse mutlaka ilgili bir hekime yönlendirilmelidir. Tedavide temel prensip avülse dişin soketine geri yerleştirilmesi yani replantasyonudur. Replantasyon işlemindeki başarıyı etkileyen en önemli faktörler arasında avülsiyonun meydana gelişinden replantasyonun yapılacağı zamana kadar geçen süre ve bu süre içinde dişin saklama koşulları yer alır. Ayrıca avülse dişin önceden ileri bir periodontal hastalığı olması ve alveol socketin replantasyona izin vermeyecek şekilde bütünlüğünün bozulmuş olması replantasyonun başarısını olumsuz yönde

etkiler. Ancak soket duvarında kırık şüphesi olmadığı durumlarda, avülse dişin replantasyonunun olabildiğinde hızlı yapılması iyileşme için en önemli faktör olduğundan tedavi öncesi radyografi alınması önerilmez. Replantasyon öncesinde eğer kontaminasyon varsa diş serum fizyolojikle temizlenir. Soket içindeki pıhtı da serum fizyolojik kullanılarak uzaklaştırılır. Alveoler soket kontrolünde kırık tespit edilirse, kırık parçalar uygun aletlerle repoze edilmelidir. Avülsiyon olgularında uygulanacak tedavi seçeneklerini avülse dişin kök gelişim seviyesi ve dişin replantasyon öncesine kadar saklandığı ortam ve geçen zaman belirler (123).

2.3.2.1. Kök ucunun kapalı olduğu durumlar

2.3.2.1.A. Avülse dişin kliniğe gelmeden önce replante edildiği durumlar

Kaza alanı kirliyse, diş akan soğuk musluk suyu altında 10 saniye yıkanmalı ve sokete yerleştirilmelidir. Diş kliniğine giderken hastaya parmak baskısı ya da peçete ısırarak diş yerinde tutması söylenmelidir. Dişin olay anında replantasyonunun, kök rezorpsiyon miktarını azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir (347). Eğer replantasyon bu zamanda yapılmazsa diş, hastanın bukkal vestibülünde saklanmalıdır. Bir hayvan deneyi tükürükte saklanması serum fizyolojikde saklanmasıyla neredeyse aynı etkiyi yarattığını göstermektedir (15). Ancak dişin musluk suyunda uzun süre saklanması (örneğin 20 dakika) periodontal iyileşmede olumsuz etkiye neden olur (15, 27).

İlgili bölge serum fizyolojik ya da klorheksidin ile temizlenir. Dişin normal pozisyonunda replante edilip edilmediği klinik ve radyografik olarak değerlendirilmelidir. Esnek bir splintle 7-10 gün süreyle splintlenir. Çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar uzun süreli splintlemenin (örneğin 10 günden fazla) replasman rezorpsiyonunu hızlandırdığını göstermiştir (189). Hastaya sistemik olarak antibiyotik verilir. Bu konuda ilk tercih tetrasiklin grubu antibiyotiklerdir. Ancak 12 yaşın altındaki çocuklarda dişlerde oluşabilecek renklenme riskinden dolayı Penisilin grubu antibiyotikler tercih edilmelidir. Kök kanal tedavisi replantasyon sonrası 7-10 gün içinde ve splint uzaklaştırılmadan yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada, gecikmiş pulpa ekstirpasyonunun (örneğin 20 günden fazla) inflamatuvar rezorpsiyonu hızlandırdığı görülmüştür (189).

En son kök kanal dolgusu yapılana kadar kanal içersine kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) yerleştirilir. Hastaya iki hafta süreyle yumuşak diyet, her öğünden sonra yumuşak bir diş fırçasıyla dişlerin fırçalanması ve bir hafta boyunca günde iki kez %0.1 lik klorheksidinli ağız gargarasının kullanılması önerilir.

Dişin saklanma ortamı (örneğin serum fizyolojik, tükürük, süt, musluk suyu veya kuru ortam) olduğu kadar, kaza ve replantasyon arasında geçen süre de replantasyonun başarısını etkiler.

Ticari doku kültür ortamı (ViaSpan®) ekstraalveolar saklama için kullanılabilir. *In vitro* çalışmalar, birkaç günlük saklamada bile etkinliğini göstermektedir (167). Dişin 96 saatten daha fazla saklanabildiği ve hâlâ optimal iyileşme sergilediği deneysel olarak gösterilmiştir (173). Ancak, ticari saklama ortamı genellikle kaza alanında bulunmaz. Olumlu etki gösteren farklı bir ortam da Propolis®'dir. Ancak *in vivo* çalışmalar etkinliğini hâlâ göstermemiştir.

Avülse dişte açıkça görülen bir kontaminasyon olup olmadığı ve alveol incelenmelidir. Prognoz, dış ortamda kalma süresinin uzunluğuyla direkt ilişkili olduğundan ve tedavi öncesi radyografi bu süreyi uzatacağından, tedavi öncesi radyografi sadece soket duvarı kırık ve eziklerinden şüphelenildiği durumlarda alınmalıdır.

Daimi dişlerin replantasyonu öncesi aşağıdaki durumlar mutlaka gözden geçirilmelidir:

- Avülse dişte ilerlemiş periodontal hastalık bulunması
- Alveol soketin avülse dişe yatak oluşturacak şekilde düzgün olması
- Dış ortamda kalma süresi (örneğin, 1 saati aşan kuru ortamdaki ağız dışı süre genellikle belirgin kök rezorpsiyonu ile sonuçlanmaktadır.)
- Kök gelişim aşaması

Yukarıda bahsedilen durumlarda avülse kesici dişin replantasyonu uygun değilmiş gibi gözükse de kaza zamanı, böyle kararları verme zamanı ile aynı

olmayabilir. Bu nedenle uzamış dış ortam süresi -kuru saklama koşullarında bile- replantasyonun kesinlikle kontrendike olduğunu göstermez. Olgun dişlerde rezorpsiyon sürecini uzatmak için kök yüzeyi kimyasallarla tedavi edilebilir.

Replantasyona karar verildiği durumlarda aşağıdaki prosedür uygulanmalıdır. Diş serum fizyolojik içine koyulmalıdır. Eğer gözle görülür bir kontaminasyon varsa enjektör içindeki serum fizyolojikle kontaminasyon uzaklaşınca kadar yıkanmalıdır. Apikal foramen yıkama alanına dahil edilmelidir. Alveoldeki kontamine pıhtıyı uzaklaştırmak için alveol serum fizyolojikle yıkanmalıdır. Canlı periodontal doku ve semente zarar vermemek için kök yüzeyi sterilize edilmeye çalışılmamalı ya da mekanik olarak temizlenmemelidir (27).

Kapalı apeksli olgularda diş bu aşamada replante edilmelidir. Açık apeksli olgularda tetrasiklin (solüsyon ya da toz) ile ön tedavi, revaskülarizasyon şansını iki kat artırır. Soket incelenmelidir. Eğer kırık olduğuna dair bir kanıt varsa sokete bir alet sokarak kemiği şekillendirmek ve kırık parçayı repoze etmek önemlidir. Diş eti yırtıkları için sütur gerekmesine rağmen ya da alveol sokette şekillendirme gerekmesine rağmen lokal anestezi genellikle gerekli değildir. Diş hafif parmak basıncıyla replante edilmelidir. Replantasyon işlemi boyunca hafif basınç uygulamak önemlidir. Böylece replantasyona engel olan hareketli alveol kemik parçaları direnç oluşturarak belirlenebilecektir. Eğer dirençle karşılaşılırsa alveol tekrar incelenip hareketli kemik parçaları repoze edilirken diş, tekrar serum fizyolojik içine konmalıdır.

Çalışmalar göstermiştir ki, replante olgun dişlerin ya da ototransplante dişlerin rijit splintlenmesi kök rezorpsiyonunun sınırlarını artırır (9, 197). Replante dişler bu nedenle kısa süreli splintlenmelidir. Bir hafta, yeterli periodontal desteğin sağlanması ve servikal alandaki diş eti fiberlerinin iyileşmesi için yeterlidir (23).

Uygun repozisyon, splintin uygulandığı komşu sağlam diş ile değerlendirilebilir. Okluzyon da repozisyonun değerlendirilebileceği diğer bir seçenektir. Asid etch/rezin splint, genellikle tercih edilen yöntemdir. En son olarak splint uygulamasından sonra dişin normal pozisyonunda olup olmadığı radyografi ile kontrol edilmelidir.

Splint çıkarılırken, replante dişin hâlâ biraz gevşek olduğunu hatırlamak önemlidir. Bu nedenle splint materyalini replante diş parmakla destekleyerek dikkatli çıkarmak gerekir. Eğer endodontik tedavi gerekli ise, splintin çıkarılmasından önce uygulanmalıdır.

Bu aşamada, antibiyotik tedavisinin yeri tartışmalıdır. Maymunlardaki deneysel bir çalışma sistemik antibiyotiklerin, kök yüzeyine rezorpsiyon ataklarını azalttığını göstermiştir. Ancak, pulpal iyileşme açık bir şekilde etkilenmez (95).

Travmatize periodontal ligamente zararlı kök dolum materyallerinin potansiyel sızıntısını engelleyerek periodontal liflerin tutunmasını sağlamak amacıyla olduğu kadar ankilozu ve inflamatuvar rezorpsiyonu önlemek için endodontik tedavi, replantasyondan 1 hafta sonraya ertelenmelidir.

Kök rezorpsiyonunun ve periapikal osteitisin ilk kanıtı 2.-3. haftalarda görüldüğünden bu zamanlarda radyografik kontroller yapılmalıdır. Eğer kök rezorpsiyonu veya periapikal osteitis varsa, endodontik tedaviye hemen başlanmalı, periapikal inflamasyonu elimine etmek ve kök rezorpsiyonunu durdurmak için kök kanalına Ca(OH)_2 yerleştirilmelidir (29). Pulpal revaskülarizasyon gerçekleşmediğinde endodontik tedavi zamanı kritiktir. Kök formasyonu tamamlanmamış dişlerde rezorpsiyon çok hızlı ilerleyecektir (Örneğin, hergün 0,1 mm'den fazla kök yüzey kaybı).

Ağız dışı ortamda uzun süre kalan dişlerde periodontal ligamentin nekrotik olduğu düşünülür. Kök rezorpsiyonunu engellemek için kök yüzeyinin sodyum florür, tetrasiklin, kalay florür, sitrik asit, hipoklorik asit, Ca(OH)_2 , formalin, alkol ve difosfanat gibi çeşitli maddelerle tedavisi önerilir. Ancak sodyum florür dışındaki maddeler uzun süreli kök rezorpsiyonunun engelleyemez.

Flor iyonlarının sement tabakası tarafından emilimi, rezorpsiyona dirençli bir kök yüzeyi oluşturur. Florür solüsyonlarıyla tedavi edilen dişlerde radyografik olarak kök rezorpsiyon miktarında belirgin azalma görülmüştür (309). Bu deneylere dayanarak, uzun süre kuru dış ortamda beklemiş (örneğin 1 saatten fazla) olgun dişlerin florür solüsyonunda (pH 5.5'de asitlendirilmiş %2,4 sodyum florür)

replantasyon öncesi 20 dakika bekletilmesi önerilir. Bunun öncesinde, nekrotik PDL, örneğin bir kretuvar ile uzaklaştırılmalıdır. Florür solüsyonunda bekletildikten sonra, kök yüzeyi serum fizyolojikle yıkanır, diş replante edilir ve splintlenir (307).

Replante dişlerin ömrünü uzatmak için kök ucunun seramik implantlarla (sinterlenmiş yoğun alüminyum oksid) ya da titanyum implantlarla yer değiştirmesi gibi girişimlerde bulunulmuştur. Replantasyon öncesinde, kökün apikal yarısı rezeke edilir, kök kanalı özel frezlerle genişletilir, seramik implantlar bu alana simante edilir. Yapılan çalışmalar bu prosedürün beklendiği üzere kök rezorpsiyonunu engellemediğini fakat replante edilen dişin ömrünü uzattığını göstermiştir (276).

Takip süresince kök rezorpsiyonunu belirlemek için başarılı radyografik kontroller yapılmalıdır (25). Yaralanmadan sonraki 2. yılda kök rezorpsiyonu mevcut değilse kök rezorpsiyon riski anlamlı derecede azalır ancak rezorpsiyon riski her zaman mevcuttur (27).

Rezorpsiyon başlangıcı kuru harabiyeti olan ve gözle görülen kontaminasyonu olan kuru diş ortamda bekleme süresinin 15 dakikayı aştığı olgularda daha erken gerçekleşir.

2.3.2.1.B. Kısa süreli kuru dış ortam (20 dakikadan az)

Diş serum fizyolojik ya da Hanks dengeli tuz çözeltisi (Hanks' Balanced Salt Solution-HBSS) ile muamele edildikten sonra olabildiğince hızlı replante edilmeli ve splintlenmelidir. Diş parmak basıncıyla replante edilir. Dişin normal pozisyonunda olduğu radyografik ve klinik olarak kontrol edilir. Daha sonra diş komşu dişlere esnek bir splintle 2 hafta süreyle splintlenir. Hastaya daha önce belirtildiği gibi sistemik antibiyotik verilir. Kök kanal tedavisi replantasyon sonrası 7-10 gün içinde ve splint uzaklaştırılmadan yapılmalıdır. En son kök kanal dolgusu yapılana kadar kanal içersine Ca(OH)_2 yerleştirilir. Hastaya daha önce belirtildiği gibi önerilerde bulunulur.

2.3.2.1.C. Orta süreli kuru dış ortam (20-60 dakika)

Replantasyon sonrası inflamasyonu azaltmak için kök yüzeyine çeşitli ilaçlar uygulanır.

2.3.2.1.D. Altmış dakikadan fazla kuru dış ortam

Eğer kök 60 dakikadan fazla kuru dış ortamında kaldıysa, PDL'in canlı kalması beklenmez (23). Bu nedenle sonunda kemiksel replasman kaçınılmazdır. Ancak genç bireylerdeki travmatik yaralanmalarda, hızlı bir şekilde dişin yerini kemiğin alması yerine yavaş replasman rezorpsiyonu olması önemlidir. Bu nedenle tedavinin amacı replasman rezorpsiyonunun olabildiğince yavaş olmasıdır.

2.3.2.2. Kök ucunun açık olduğu durumlar

2.3.2.2.A. Avülse dişin kliniğe gelmeden önce replante edildiği durumlar

İlgili bölge su, serum fizyolojik ya da klorheksidin ile temizlenir. Diş yerinden çıkarılmaz. Dişin normal pozisyonunda replante edilip edilmediği klinik ve radyografik olarak değerlendirilir. 2 hafta süreyle esnek bir splint uygulanır. Hastaya daha önce belirtildiği gibi sistemik antibiyotik verilir. Gelişmekte olan dişlerin replantasyonunda amaç pulpa dokusunda meydana gelebilecek olası revaskülarizasyona imkan sağlamaktır. Eğer klinik ve radyografik takip sırasında revaskülarizasyon gerçekleşmezse apeksifikasyonu sağlayacak kanal tedavisi yapılır. Hastaya daha önce belirtildiği gibi önerilerde bulunulur.

2.3.2.2.B. Altmış dakikadan kısa süreli kuru dış ortam

Lükse ya da avülse olgunlaşmamış dişler olgun dişlerden farklılık gösterir çünkü travmatik yaralanma nedeniyle nekroze olmuş pulpanın revaskülarize olma ihtimali bulunur. Olgunlaşmamış dişin revaskülarizasyonu, kök kanallarının gelişmeye devam etmesine, apeks kapanmasına ve eğer ileride endodontik tedavi gerekirse işlemin çok daha uygun yapılabilmesine olanak sağlar. Kök travmatik yaralanma esnasında ne kadar az geliştirse, revaskülarizasyon potansiyeli o kadar fazla olur (95).

Kök yüzeyindeki ve apikal foramendeki bakteriler revaskularizasyonda başarısızlığa neden olur (95). Bu nedenle kaza alanından gelen ve kan pıhtısıyla aşağıya ilerleyen bakterileri engellemek gerekir.

Doksisiklin inflamasyonu ve rezorpsiyonu engelleyici özelliklere sahiptir. Cvek ve ark. (95) replantasyon öncesi maymun dişlerini doksisiklinle muamele ederek doksisiklinin etkilerini araştırmışlar ve revaskularizasyon olasılığının 2 kat arttığını bulmuşlardır. Aynı etkiyi doksisiklinin sistemik uygulamasında elde edememişlerdir.

2.3.2.2.C. Altmış dakikadan fazla kuru dış ortam

Kemiksel replasman nedeniyle büyük olasılıkla kaybedilecek bir dişin replantasyonunun yararları bilinmektedir (23). Genç bireylerde böyle dişlerin replante edilmesi yüz fasiyal gelişim tamamlanana kadar yararlıdır. Benzer kök koşullarında yetişkin bireylerde dişin replante edilmesi dişin gömük kalmasını ve böylece daha uzun bir sürede socketin genişlik ve uzunluğunun devam ettirilmesini sağlayacaktır. Fasiyal gelişimin tamamlandığı olgularda bu durum, komplike protetik rekonstrüksiyona ihtiyaç duyulmasına neden olabilir.

2.3.3. Prognoz

Birçok diş kök rezorpsiyonuna karşı koyamadığından, dişin replantasyonu geçici bir önlem olarak düşünülür. Buna karşılık, klinik (pozitif pulpa hassasiyeti) ve radyografik olarak 15-42 yıllık süreçte normal periodonsiyumla hayatına devam eden replante dişler de rapor edilmiştir(1, 132, 225). Bu çalışmalar replante dişlerin uygun koşullar altında bütünlük ve fonksiyonlarına devam ettiğini gösterir.

2.3.3.1. Diş kaybı

Birçok çalışma replantasyon sonrası dişin 20 yıl ya da daha fazla süre fonksiyon görebileceğini (25) ve dişin hayatta kalışının anlamlı bir şekilde (gelişim olgunlaşmasının artmasıyla daha avantajlı olacak şekilde) hasar anındaki kök gelişim aşamasıyla alakalı olduğunu göstermiştir (25).

2.3.3.2. Pulpa nekrozu

Kök formasyonunu tamamlamış dişlerde replantasyonun hemen uygulanmasının ardından nadir olguda pulpa revaskülarizasyonu gerçekleşir (181). Tamamlanmamış kök formasyonuna sahip dişlerin pulpaları eğer replantasyon 3 saat içerisinde gerçekleştirilmişse revaskülarize olabilir (26, 255). Replantasyondan hemen sonra yapılan pulpa hassasiyet testleri güvenilir değildir. İnsan dişlerinde pulpal sinir fibrillerinin fonksiyonel onarımı yaklaşık olarak replantasyondan 36 gün sonra gerçekleşir. Bu 36 günlük süreçte elektriksel uyaranlar hassasiyete neden olabilirler. Daha uzun gözlem süresinde dişler doğru cevap verecektir (26, 255). Elektriksel uyaranlara cevabın olmadığı durumlarda, radyografide pulpa çemberinin koronal kısmının ya da kök kanallarının boyutlarında azalmanın belirlenmesi, termal ya da elektrik pulpa testlerine göre canlı pulpa dokusunun tespitinde daha güvenilirdir (255).

Pulpa nekrozu genellikle 2-4 haftadan sonra teşhis edilir ve kökün orta kısmında ya da servikal parçasında inflamatuvar rezorpsiyon ve apikal radyolusensin kombinasyonu olarak kendini gösterir (26, 27).

Pulpa iyileşmesinin en önemli belirteci ağız dışı saklama tipi ve süresi olduğu kadar kök kanallarının genişlik ve uzunluğudur (26).

2.3.3.2.A. Kök kanallarının genişlik ve uzunluğu

Apikal foramenin çapı ile pulpal revaskülarizasyon şansı arasındaki ilişki açık bir şekilde pulpo-periodontal alanın boyutlarını ifade eder. Kök kanallarının uzunluğu iskemik pulpanın toparlanması için gereken zamanı yansıtır (26). Pulpal enfeksiyon olasılığı apikal foramenin geniş, kök kanalının uzun olduğu durumda, apikal foramenin dar, kök kanalının kısa olduğu duruma göre daha azdır.

Replantasyon sonrası pulpal revaskülarizasyonu sınırlandıran faktör, apikal çapın 1.0 mm'den daha az olmasıdır (26). Apikal foramenin dar olduğu dişlerde profilaktik olarak ekstirpasyon uygulanır.

2.3.3.2.B. Saklama süresi ve saklama ortamı

Birçok klinik çalışma ile gösterilmiş diğer bir anlamlı ilişki, saklama süresi ve ortamı ile pulpal iyileşme arasındaki ilişkidir (26). Bunun nedeni, pulpanın apikal kısmının kuru ortamda saklanması ile meydana gelen selüler dehidrasyon ya da fizyolojik olmayan ortamlarda (uzun süre musluk suyunda saklama, kloramin, klorheksidin ve alkolde saklama gibi) hasarlı alanın iyileşememesinin kötü etkileridir. Fizyolojik olmayan ortamlarda pulpal revaskülarizasyon şansı düşüktür, fizyolojik ortamlarda saklamada (serum fizyolojik, tükürük, süt) saklama süresiyle pulpal revaskülarizasyon arasında çok az bir ilişki bulunmaktadır (26). Kuru ortamda saklama pulpal iyileşme üzerinde devamlı ve sürekli artan zararlı bir etki göstermektedir. Ancak, periodontal iyileşmeyle karşılaştırıldığında, bu etki çok daha belirgindir (26, 27).

Hertwig epitel kök kılıfının hayatta kaldığı bazı olgularda, kök kanalına kemik invazyonu gerçekleşir, bu durum daha sonra internal ankiloza neden olabilir (27).

2.3.3.3. Kök rezorpsiyonu

Birçok replante diş bir süre sonra kök rezorpsiyonu gösterir. Sayısız klinik faktörün replantasyon sonrası kök rezorpsiyonuyla ilişkisi gösterilmiştir. Bu faktörler; ekstraalveolar saklama tipi ve süresi, kök gelişim aşaması ve kök yüzeyinin kontaminasyonudur (24).

Saklama şekli ve süresi, kök rezorpsiyonunun uzantısı ve ilerleyişiyle ilişkilidir. Kuru diş ortam süresi, bunların arasında en can alıcı olanıdır.

Kuru ortam, hücre nekrozuna ve iyileşmede zorluğa neden olur (14, 15). Kuruması engellenen diş normal ligamentle iyileşir. Birçok klinik olguda, replantasyon öncesi avülse diş oral kavitede ya da serum fizyolojik veya musluk suyu gibi diğer ortamlarda saklanmıştır. Musluk suyunun hücre canlılığına zarar verici etkisi vardır (15, 27). Bunun sebebi musluk suyunun düşük osmolalitesidir, bu durum hızlı hücre ölümüyle sonuçlanır (57). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki saklama ortamı, diş ortam süresinin uzunluğundan daha fazla prognozu belirler. Süt ve serum fizyolojinin iyi birer saklama ortamı olduğu birçok deneysel çalışmada

bildirilmiştir (57, 167). Kısa saklama süresinde tükürüğün pozitif etkisi de gösterilmiştir (94).

Kısa süreli kuru ortamda saklamanın periodontal iyileşme üzerine kötü etkileri olurken, serum fizyolojikde ya da tükürükde saklama anlamlı bir şekilde periodontal iyileşmeyi zayıflatır (15).

Klinik avülsiyon durumlarında, kökteki periodontal ligament tabakaları, tek hücre tabakasından periodontal ligamentin tüm kalınlığına kadar değişik kalınlıklarda bulunabilir. Bu nedenle kök formasyonu ne kadar olgunca, periodontal doku tabakası o kadar incedir. Bu durum son klinik çalışmalarda tespit edilen kök formasyonunun kök rezorpsiyon gelişimi üzerindeki etkilerini açıklar (27). Kalın PDL kuru ortama daha az bağımlıdır, semente yakın kritik hücre tabakalarının buharlaşması ile ölmesinden önce kuru ortamı daha kolay tolere edebilir (26).

2.3.3.3.A. Replasman rezorpsiyonu (ankiloz)

Ankilozun klinik olarak teşhisi genellikle 4-8 hafta sonra perküsyon testleriyle konabilirken, radyografik olarak kök rezorpsiyonu saptayabilmek genellikle 1 yılı bulur (27). Diş mobilitesini ölçen mekanik bir aletin de (Periotest®) ankilozun erken teşhisini sağladığı gösterilmiştir (90).

Aynı dış ortam süresine sahip olgularda ankilozun yayılımında ciddi farklılıklar görülür. Bu fenomen, hastanın yaşı ve uygulanan endodontik tedavinin tipindeki farklılıklar olduğu kadar kök yüzeyinin başlangıçta aldığı hasardaki farklılıklardan da kaynaklanabilir (27, 29).

Alveolar kırığın ankiloz olasılığını artırdığı bulunmuştur (26). Ankiloz gelişen olgularda, ankilozun ilerlemesi, hastanın yaşına ya da kemiğin dönüşümüne (turnover) bağlıdır. Bu nedenle, replasman rezorpsiyonu genç bireylerde genellikle daha agresiftir ve daha yaşlı hastalarda uzun süreli bir yol izler (27).

Genç hastalarda, ankilozun dişi normal konumunda tutması ve bu nedenle alveol kemiğinin normal gelişimini engellemesi düşünülen faktörlerden biridir. Sonuç olarak komşu dişin migrasyonu ve malokluzyonuyla birlikte replante dişin belirgin

infraokluzyonu görülür (29). Bu olgularda tedavi seçeneği dekoronizasyon ya da ortodontik ekstrüzyonla dişin lüksasyonu şeklindedir. Aksi takdirde, daha sonra uygulanacak restoratif işlemler komplike hale gelecek ve alveolar sürecin gelişimi azalacaktır.

Ankiloze kesicinin dekoronizasyonunun planlanmasında, yeniden şekillenme süresince kökün kemiğe dönüşeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle kökün çıkarılması alveol kemiğinin yüksekliği azalacağından uygun değildir. Tedavi seçeneği kuronun ankiloze ve rezorbe kökten ayrılarak kök kanal dolumunun sökülmesi şeklindedir.

Yaşlı hastalarda, ankiloze diş yerinde tutulmalıdır çünkü yaşlı bireylerde yeniden şekillenmenin yavaş ilerlemesi nedeniyle bu dişlerin ömrü 10-20 yıl arasında değişen sürelerdedir.

2.3.3.3.B. İnflamatuar kök rezorpsiyonu (inflamasyonla ilişkili rezorpsiyon)

İnflamatuar rezorpsiyon tedavi edilmediğinde, replante dişin hızlı kaybıyla sonuçlanır. Bu süre replantasyon sonrası 3. ayda bile gerçekleşebilir (29). Bu replantasyon tipi, önceden de bahsedildiği gibi enfekte pulpanın varlığıyla ilişkilidir.

Replante diş, kendiliğinden inflamatuvar ve replasman rezorpsiyonu gösterebilir. Bu durum, replasman rezorpsiyonu enfekte dentin tübüllerini açığa çıkardığında ya da tübüller enfekte nekrotik pulpaya ulaştığında inflamatuvar rezorpsiyonun artmasıyla açıklanabilir.

2.3.3.4. Sürmekte olan dişin rezorpsiyonu

Replante dişin süren dişle ilişkili olduğu durumlarda farklı bir rezorpsiyon türü meydana gelir. Açık bir şekilde süren dişin folikülünün basıncı kök rezorpsiyonunu başlatabilir ya da şiddetlendirebilir. Süren diş nedeniyle oluşan rezorpsiyon riskini azaltmak için süt dişini erken zamanda çekerek sürmeyi replante diştan uzak bir yöne doğru hızlandırmak gerekir (27).

2.3.3.5. Kök gelişimi ve kök gelişimindeki bozukluklar

Pulpanın tamamıyla revaskülarize olduğu durumlarda kök gelişimi devam eder. Ancak bazı olgularda kök gelişimi pulpa nekrozuna rağmen devam edebilir. Bununla birlikte genellikle kök gelişimi parsiyel olarak ya da tamamen durur (24).

Olgunlaşmamış daimi dişlerde avülsiyonun bir komplikasyonu da diş kaybı alanlarında anormal yapıda kök oluşumudur (fantom dişler). Bunun nedeni avülsiyon sonrasında alveolar sokette Hertwig epitel kök kılıfı ya da pulpa dokusunun kalmasıyla açıklanabilir. Bu dokular hasar sonrası formatif fonksiyonlarını sürdürürler ve Hertwig epitel kök kılıfı gelişimini başlatırlar. Benzer bir durum natal ya da neonatal dişlerin çekiminde dental papilla bırakıldığında diş benzeri yapılar görülebilir (258).

2.3.3.6. Gingival iyileşme ve marjinal adaptasyon kaybı

Gingival iyileşme saklama koşullarından bağımsız olarak replantasyon sonrası gerçekleşir (27). Travmanın yaygın alveolar hasara neden olduğu olgularda, marjinal kemik desteği kaybolabilir.

2.3.3.7. Erken diş kaybına bağlı gelişen dentisyonda malformasyon oluşumu

Avülse daimi dişin replante edilmemesine karar verildiği durumlarda, tedavi seçeneklerine göre farklı problemler ortaya çıkar. Benzer durum kök rezorpsiyonu nedeniyle çekim gerektiren replante dişli olgularda da görülür. Eğer hiçbir tedavi uygulanmadıysa, genellikle belirgin spontan diş migrasyonu görülür. Bu durum orta hat deviasyonu nedeniyle estetik olarak istenmeyen bir durumdur. Bu nedenle ortodontik olarak kapama, prostetik diş replasmanı ya da alanın ototransplantasyonu veya implantasyonu mutlaka yapılmalıdır.

2.3.3.8. Dişin hayatta kalması

Yapılan kapsamlı bir klinik çalışmada, olgunlaşmamış kök formasyonu olan dişlerin %50'sinin, kök formasyonu tamamlanmış dişlerin ise %70'inin 10 yılı aşan sürelerde hayatta kaldığı bulunmuştur (25).

2.4. Travma Sonrası Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, çok hücreli organizmanın doku hasarı sırasında doku ya da organların devamlılığı ve fonksiyonlarına devam etmesi için gösterdiği reaksiyondur.

Travmatik diş yaralanmaları, genellikle periodonsiyum, pulpa ve bazen de ilgili yumuşak dokudaki yaralanmaları ifade eder. Cerrahi ve travmatik yaralanmalara yumuşak ve mineralize dokuların genel cevabı hassastır, tedavi planlamasındaki küçük değişiklikler bile iyileşme oranı ve kalitesinde etkili olur.

2.4.1. Travmatik yaralanma sonrası meydana gelen olaylar

Yaralanmayla doku parçalandığında, amacı hasarlı dokuyu iyileştirmek olan birçok olay gerçekleşir. Yaralanma sonrası meydana gelen olaylar 3 faza ayrılır. Bunlar; inflamasyon fazı, proliferasyon fazı ve yeniden şekillenme fazıdır (312).

2.4.1.1. İnflamasyon fazı

Yara bölgesindeki vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon olayları yara alanına inflamatuvar hücrelerin göçünü sağlar. Nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar hasar alanına gelen ilk hücrelerdir. Bu elemanlar, debris ve yabancı maddelerin temizlenmesini sağladığı gibi enfeksiyona karşı savunma da yapar (312).

2.4.1.2. Proliferasyon fazı

İnflamatuvar fazın devamı olarak görülen proliferasyon fazı, fibroplazi fazı ya da rejenerasyon fazı olarak da bilinir. Bu fazda, fibroblast proliferasyonu ve migrasyonu birlikte bağ doku üretimi gerçekleşir. Kapalı yaralarda doku travması sonrası 2. günde başlar ve 2-3 hafta kadar devam eder. Açık yaralarda ise daha fazla miktarda bağ doku üretimi gerektiğinden daha uzamış sürelerde gerçekleşir.

İnflamatuvar fazda gerçekleşen kimyasal olaylara cevap olarak fibroblastlar yara alanına invaze olur ve böylece proliferasyon fazı başlar. Fibroblast invazyonu yaralanma sonrası 2. günde başlar. Fibroblastlar fibrin pıhtısının granülasyon dokusu olarak bilinen kollajenden zengin yeni stroma ile yer değiştirmesinden sorumludur. Vasküler yenilenmede bu yeni matriks iskelet olarak kullanılır (anjyogenez). Bu yeni

oluşturulan ekstraselüler matriksin molekülleri fibrin, fibronektin ve hiyalüronik asiti içerir. Fibronektin ve integrin reseptörleri fibrine, fibronektine ya da her ikisine bağlanarak granülasyon dokusu üretimini sınırlar.

Epitelin bazal hücreleri hasar alanına gelerek defekti kapatır. Revaskularizasyon boyunca yeni oluşan kollajen yarayı güçlendirir (3-5. günler). Kollajen üretimi 10-12 gün en yüksek seviyede gerçekleşir. Yeterli miktarda kollajen yara yüzeyinde biriktiğinde fibroblastlar kollajen üretimini durdurur. Fibroblasttan zengin granülasyon dokusunun yerini aselüler nedbe dokusu alır (312).

2.4.1.2.A. Anjiyogenez

İyileşmenin erken safhalarında hasar alanına vasküler destek bulunmamakla birlikte anjiyogenez uyarısı mevcuttur. Bu uyarılar makrofajlardan salınan büyüme faktörleri, düşük oksijen ve artmış laktattır. Anjiyogenez lezyonun oluşmasından 1 gün sonra başlar. Proteolitik enzimler endotelin bazal membranında bozulmaya neden olur. Böylece yara alanını saran endotel hücreler göç ederek yeni damar oluşumuna neden olur.

Hipoksi yeni damar oluşumunu başlatırken devam etmesini sağlayamaz. Oksijen uygulanımı damar gelişimini hızlandırır. Vascular endothelial growth factor (VEGF) yara alanında uzun süreli anjiyogenetik uyarı sağlar (328).

2.4.1.2.B. Epitelizasyon

Yaranın tekrar epitelize olması hasar sonrası birkaç saat içinde başlar. Eğer dermis tabakalarının bütünlüğü bozulmamışsa, saç folikülleri gibi derinin ikincil epidermal hücreleri hızlı bir şekilde pıhtılaşmış kanı ve hasarlı stromayı ortadan kaldırır ve yara alanını sarar. Bu durum hızlı epitelizasyonla sonuçlanır (312).

2.4.1.2.C. Yara büzüşmesi

İyileşmenin 2. haftasında fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşür. Büzüşme uyarısı, büyüme faktörleri, kollajen matrikse integrin aracılığıyla miyofibroblastların birikmesi ve kollajen demetleri arasındaki çapraz bağlarla oluşur (58, 312).

2.4.1.2.D. Nedbe dokusunun büzüşmesi

Yara b z şmesiyle karşılaştırıldığında daha geç görülen bir patolojik işlemidir. Yara büzüşmesi sadece yara alanında görülürken, nedbe dokusunun büzüşmesi hem yara alanı hem de komşu bölgelerde b z şmeyle oluşur (100).

2.4.1.3. Yeniden şekillenme fazı

Yeniden şekillenme fazı, moderasyon fazı ya da nedbe dokusu fazı olarak da bilinir. Kapalı yaralarda bu faz, yara kapanmasından 2-3 hafta sonra başlarken açık yaralarda yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra başlar.

Bu fazda, granülasyon dokusu şekil değiştirerek ve olgunlaşarak nedbe dokusuna dönüşür. Granülasyon dokusu epitel ile sarıldığında yeniden şekillenir. Kollajen fibrilleri daha kalın fibriller haline gelir (312).

2.4.2. Koagülasyon basamakları

Damar sisteminde kopmayla sonuçlanan yaralanmalar, plazma, trombositler, eritrositler ve lökositlerin damar dışına çıkmasına neden olur. Bu durum koagülasyonu tetikler. Böylece birkaç dakika içinde vasküler kontraksiyonu uyaran kan pıhtısı oluşur ve daha fazla kan kaybı  nl nir.

Doku yaralanması, damarların endotel bütünlüğünü bozar ve endotel altı dokuların ve çeşitli bağ doku bileşenlerinin açığa çıkmasına neden olur. Epitel altından Tip IV ve V kollajenin açığa çıkması trombositlerin ve trombositlerin yapısal proteinlerinin yapışmasını ve toplanmasını artırır. Kollajen ve diğer etkin ajanların açığa çıkması endotel hücrelerinin ve trombositlerin, fibronektin, serotonin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet derived growth factor-PDGF), adenosin difosfat (ADP) ve tromboksan A gibi çeşitli maddeler salgılamasına neden olur. Bunun sonrasında trombositler birleşerek birkaç dakika içinde trombosit pıhtısını oluşturur. Oluşan pıhtı, plazma geçirmezdir ve böylece yırtılmış damar yapısında sızdırmazlık sağlayarak bakteriyel invazyonu engeller (345).

Pıhtılaşmadaki en önemli aşama, fibrinojenin fibrine dönüşmesidir. Fibrin kan pıhtısı, hem damar içinde hem de damar dışında oluşur ve başlangıç trombosit

pıhtısını destekler. İç ve dış pıhtılaşma mekanizmaları aktive olarak protrombinin trombine dönüşmesine dolayısıyla da fibrinojenin fibrine çevrilmesine ve fibrinin yoğunlaşarak pıhtının oluşmasına neden olur (107).

Fibrin tıkaçı hasarlı lenfatikleri kapatarak inflamatuvar reaksiyonları, yara komşu alanda sınırlı tutar. Fibrin, fibronektine bağlanma kapasitesiyle yara iyileşmesinde önemli bir role sahiptir (107). Fibronektin, çözünmüş plazma fibronektini olarak bulunabildiği gibi (65) lokal olarak da üretilebilen kompleks bir glikoproteindir (198). Fibronektin, trombosit toplanması, tekrar epitelizasyonun oluşması, hücre göçü, matriks depozisyonu ve yara büzüşmesinde önemli role sahiptir (65). Fibronektin yara iyileşmesinde yara üzerinde biriken ilk proteindir. Bu nedenle fibrinle birlikte, göç eden hücreler için iskelet oluşturur. Fibrin-fibronektin kompleksi geniş alana yayılan bir ağ örgüsü oluşturarak pıhtıya fibroblastların göçünü ve tutunmasını kolaylaştırır (218).

Fibronektin, daha sonraları granülasyon dokusu üzerine kollajenin birikimine rehberlik eder, Tip I, Tip II, ve Tip IV kollajen birikiminde iskelet görevi görür (105).

Fibronektinin diğer bir fonksiyonu da kollajenle fibroblastlar arasında bağlantıyı kurarak yara büzüşmesini sağlamaktır (65).

Epitelizasyonda fibronektinin, epidermal hücre adezyonu, göçü ve farklılaşmasında etkili olduğu bilinir (198).

Fibrin pıhtısı, 1-3 haftanın üzerindeki sürelerde bozulur. Bu bozulma, hasarlı endotel hücrelerinde, granüositlerde ve makrofajlarda bulunan plazminojenin fibrinolizi aktive etmesiyle oluşur (87).

Dış pıhtılaşma mekanizmaları doku tromboplastini ve pıhtılaşma Faktör VII tarafından başlatılırken iç pıhtılaşma mekanizması Hageman faktörünü (Faktör XII), prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kinojenden oluşur. Dış pıhtılaşma mekanizması pıhtılaşmanın birinci kaynağıdır. İç pıhtılaşma mekanizması ise damar geçirgenliğini artıran bir mediyatör olan bradikinin sentezlenmesi açısından en önemli basamaktır (106).

Koagülasyon basamaklarında oluşan ürünler yara alanındaki hücreleri düzenler. Böylece bütünlüğünü koruyan trombin, fibroblastlar ve endotel hücreler için potansiyel büyüme uyarıcısı olarak görev alırken bütünlüğünü kaybetmiş trombin bileşenleri, monositleri ve trombositleri uyarır. Benzer şekilde plazmin de parenkimal hücreler için büyüme uyarıcısı olarak etki eder. Fibrin, monositler üzerine etki eder ve anjiyogenezi uyarır. Yara iyileşmesinde etkili diğer mediyatörler kallikrein, bradikinin, C3a ve C5a'dır. Bu mediyatörlerden birçoğunun dolaşımdaki lökositler üzerine etkileri bulunur. Böylece pıhtı aynı zamanda iyileşmeyi de başlatır (106).

2.4.3. Yara iyileşmesinde rol alan hücreler

2.4.3.1. Trombositler

Trombositler, yara alanına gelen ilk hücrelerdir. Farklı tiplerde granüller açığa çıkararak hemostaz ve yara iyileşme üzerine etki ederler. Vasküler cevabı başlatırlar ve nötrofiller, makrofajlar, fibroblastlar ve endotel hücrelerin aktivasyonunu ve toplanmasını sağlarlar (101).

2.4.3.2. Eritrositler

Eritrositlerin yara iyileşmesi üzerine etkileri oksijen taşımaları dışında gösterilememiştir (146).

2.4.3.3. Mast hücreleri

Mukoza ve deri gibi vücut yüzeylerinin travmasında baskın şekilde bulunan mast hücreleri, geniş sitoplazmik granülleriyle kolaylıkla tanınabilirler. Mast hücreleri inflamatuvar cevabı başlatır ve trombositlerle birlikte işlev görür (86).

2.4.3.4. Nötrofiller

Nötrofillerin ilk fonksiyonu, yarada bulunan mikroorganizmaları öldürmek ve fagosite etmektir (311). Daha sonra kollajen, elastin, fibrin ve fibronektin gibi doku makromoleküllerini sindirim enzimleriyle çözerler (311).

2.4.3.5. Makrofajlar

Travmanın başlangıç aşamasında nötrofillerin birikmesinden sonra yara alanında monositler görülmeye başlar. Monositler yara alanına invaze olduğunda fenotipik metamorfoza uğrayarak makrofajlara dönüşür. Doku makrofajları lokal olarak proliferere olabilir ve inflamatuvar cevapta önemli bir rol oynar. Makrofajlar, fibroblast proliferasyonunu, kollajen salgılanmasını ve yeni damar oluşumunu uyaran faktörler salgılayarak yara iyileşmesinin inflamatuvar ve proliferatif fazında anahtar rol oynayan hücrelerdir. Aynı zamanda, dev hücreler oluşturarak ya da yabancı maddenin etrafını sararak yara alanındaki travmatize doku ve bakterileri ortadan kaldırırlar. Travmatize kemik ya da diş yapılarından salınan sinyaller, monositlerin birleşerek daha sonraları hasarlı sert dokuyu ortadan kaldıracak osteoklastlara dönüşmesine neden olur. Makrofajlar enfeksiyona karşı immün cevapta önemli rol oynarlar (342).

2.4.3.6. Lenfositler

Lenfositler, makrofajlar vasıtasıyla, fibroblast ve endotel hücreleri üzerine uyarı ve engelleme sinyalleri arasındaki dengeye indirekt olarak etki ederler. Lenfositler, T lenfositler (timustan elde edilen lenfositler) ve B lenfositler (kemik iliğinden elde edilen lenfositler) olmak üzere 2'ye ayrılır (121).

2.4.3.7. Fibroblastlar

Fibroblastlar yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında en geç süreçte bulunan hücrelerdir. Esas amacı, bağ dokusunun ana bileşenleri olan kollajen, elastin ve proteoglikanları sentezlemek ve salgılamaktır. Buna ek olarak, hem fibroblast özelliği hem de düz kas hücresi özelliği taşıyan miyofibroblastlar, yara büzüşmesinde önemli rol oynar (220).

2.4.3.8. Endotel hücreleri ve perisitler

Endotel hücreleri, perisit ağı tarafından sarılır. Bu hücreler, farklılaşmamış mezenkimal hücreleri temsil ederler ve yara iyileşmesine katılırlar .

2.5. Periodontal Ligament-Sement Kompleksinin Hücresel ve Fibriler Yapılarının Özellikleri

2.5.1. Sementoblastlar

Sementoblastlar uzun eksenli kök yüzeyine paralel olan asimetric hücrelerdir. Sitoplazması bazofilik, çekirdeği yuvarlak ya da ovaldır. Bu hücreler sitoplazma miktarlarına göre aktif veya hareketsiz olabilirler. Hareketsiz hücreler aktif sementoblastlara göre daha az sitoplazma içerir. Sementoblastlar, sement organik matriksini üretirler. Eğer sementoblastlar mineralize yüzeyle birleşmezse hücreli sement oluşur. Sement birikimi yılda 3 µm olmak üzere hayat boyu ritmik olarak devam eder (358).

2.5.2. Periodontal fibroblastlar

Bu hücreler komşu hücrelerle bağlantıda olan birçok alanı bulunun asimetric hücrelerdir. Bir ya da daha fazla çekirdekçik içeren oval çekirdekleri bulunur. Sharpey fibrillerine paralel kesitlerde diğer fibroblastlarla bağlantıda olan asimetric hücreler görülürken, transversal kesitlerde ana periodontal fibril demetlerini saran ve hücresel ağ oluşturmak için diğer fibroblastlarla bağlantıda olan yıldız şekilli hücreler saptanır. Yaralanma sonrası fibroblastlar ve Sharpey fibrilleri arasındaki bu karmaşık ilişki, Sharpey fibrillerinin hızlı bir şekilde yenilenmesi açısından önemlidir. Çalışmalar PDL’de değişik fibroblast popülasyonu olduğunu göstermektedir (288).

Fibroblastlar PDL fibrillerinin formasyonu, devamlılığı ve yeniden şekillendirilmesinden sorumludur. PDL’in devamlılığı, hızlı kollajen sentezi ve birikimiyle gerçekleşir. Bu kollajen sentezi ve birikimi ilk olarak PDL’in orta kısmında başlar. Kollajen dönüşümü PDL’de, dişeti, pulpa veya diğer vücut bağ dokularına göre daha hızlı gerçekleşir (180).

2.5.3. Osteoblastlar

Osteoblastlar, sementoblastlardan biraz daha büyük boyutta, yuvarlak ya da oval çekirdek içerirler. Sitoplazmaları bol ve bazofiliktir. Sementoblastlar gibi

osteoblastlar da sitoplazma miktarına göre aktif veya hareketsiz formda bulunabilirler (23).

2.5.4. Malassez epitel kalıntıları

PDL'de bulunan epitel hücre ağı kök yüzeyine yakın konumlanmaktadır. Bu hücreler, kök formasyonu boyunca Hertwig epitel kök kılıfının yıkım ürünü olarak oluşmaktadır.

Malassez epitel hücreleri, PDL'in hemostazında rol oynamaktadır. Aynı zamanda PDL'in kök kanalından gelen bakterilere karşı savunma sisteminde de etkili olmaktadır (301).

2.5.5. Periodontal ligament fibrilleri

PDL'deki kollajen fibrillerin birçoğu demetler halinde düzenlenmiştir. Bu nedenle ana fibriller (Sharpey fibrilleri) adını alırlar. Bu fibriller hem semente hem de kemiğe gömülü bulunurlar. Sementten kemiğe uzanımlarına göre apikal, oblik ve horizontal fibriller olarak adlandırılırlar. PDL'in ana görevi, fonksiyon sırasında dişi alveol kemiği içinde desteklemektir (326).

2.6. Periodontal Ligament-Sement Kompleksinin Travmaya Cevabı

Ciddi diş yaralanmalarını takiben (Örn: lateral lüksasyon veya intrüzyon), PDL birçok harekete cevap vermek zorundadır. Bunlar, PDL'in hemorajı, ödemi, kopması ve ezilmesiyle sonuçlanan sıkışma, gerilme ya da makaslama stresleridir. Bu yaralanmaların her biri yara iyileşme sinyallerini başlatır. PDL'de paravasküler kök hücreler bulunur. Bu hücreler yüksel çekirdek/sitoplazma oranına sahiptirler ve yara iyileşmesi boyunca stabil kalırlar. Yara iyileşmesi boyunca yeni hücre sağlayarak bölünürler (147). Bu progenitor hücrelerin özellikleri çok bilinmez. PDL'in orta kısmındaki progenitor hücrelerin fibroblast popülasyonunu sağladığı düşünülür (147). Alveol kemiğe yakın progenitor hücrelerin ise osteoblastlara dönüştüğü yönünde düşünceler bulunur (147).

Sementoblast prekürsörleri hakkında fazla bilgi olmamasına karşın bu hücre popülasyonunun progenitörlerinin, kan damarlarının uzağında bulunduğu varsayılır (147).

2.6.1. Periodontal ligamentte kopma

Kopmuş PDL'in iyileşmesi hakkında çok az çalışma bulunur. Mevcut çalışmalar, ekstrüzyon veya çekim sonrası replantasyonla ilgilidir (17, 78, 221).

Ekstrüzyon ya da çekim sonrası PDL fibrillerindeki kopma, alveol kemiği ve kök yüzeyi arasında genellikle aralık oluşmasıyla sonuçlanır. Ancak bu kopma alveol kemiği ya da kök yüzeyine yakın olabilir. Dört gün sonra PDL'in servikal ve apikal bölümleri revaskülarize olur (78). Bir haftadan sonra PDL'deki ayrılma alanı fibroblastlar ve kan damarları tarafından işgal edilir. Bazı izole alanlarda ana fibriller yerini almaya başlar. İki haftadan sonra, oldukça fazla sayıda ana fibril iyileşmiştir. Bu zamanda, hasarlı PDL'in mekanik özellikleri hasarsız PDL'e oranla %50-60 kadardır. Sekiz hafta sonra hasarlı PDL histolojik olarak hasarsız kontrolden ayırtedilemez (221). Eğer alveol kemiği kaybedilmişse ve kökü saran bozulmamış PDL mevcutsa PDL, yeni kemik oluşumunu sağlar (17).

2.6.2. Periodontal ligamentin ezilmesi

İntrüzyon, lateral lüksasyon veya avülsiyon sonrası replantasyon sırasında, PDL'de ezilme genellikle meydana gelir. Yara iyileşmesi, hasarlı doku makrofaj veya osteoklast aktivitesiyle ortadan kaldırıldıktan hemen sonra başlar. Bu olaylar süresince, sadece nekrotik PDL kalıntıları değil bazen kemik ve sement de ortadan kaldırılır. Daha sonra, hastanın yaşı, kök gelişim aşaması ve pulpanın durumuna göre yüzey veya inflamatuvar rezorpsiyon (onarım ya da enfeksiyonla ilişkili rezorpsiyon) gerçekleşir. Eğer PDL'in büyük kısmı travmaya maruz kalmışsa, kemiği oluşturacak olan kemik iliğinden köken alan kök hücreler ile PDL'i ve sementi oluşturacak olan PDL'den köken alan kök hücreler arasında yarışmalı olarak yara iyileşmesi meydana gelir (55). Bu olaylar, replasman rezorpsiyonu (ankiloz rezorpsiyonu) ile sonuçlanır.

2.7. Periodontal Ligament-Sement Kompleksinin Enfeksiyona Cevabı

Gingival enfeksiyonun ilerlemesinde veya apikal formamen boyunca kök kanalında enfeksiyonun yayılmasında aksesuar kanallar ve dentin tübülleri PDL'in enfeksiyonuna neden olan en önemli yollardır.

Orta ya da aşırı derecedeki periapikal inflamasyonun PDL'in yıkımına ve kök apeksinin ve kemiğin rezorpsiyonuna neden olduğu böylece PDL alanının genişlediği bulunmuştur (253). Bu rezorpsiyon cevabı kök kanalında bakteri ve bakteri toksinlerinin varlığı ile alakalıdır. Kök yüzeyini ve alveol kemiği etkileyen osteoklastik aktivite uyarısı bakteri ve bakteri toksinlerinin direkt etkisi ve inflamatuvar değişikliklere cevapta osteoklastların indirekt etkisinin kombinasyonudur (22).

Başlangıç kök rezorpsiyonu veya kök yüzeyinin cerrahi hasarı sonrası PDL iyileşmesi, yaş, lezyonun büyüklüğü ve fonksiyonel uyarı gibi birçok faktör tarafından etkilenir (211).

Kök kanallarındaki veya dentin tübüllerinde bakterilerin varlığı, beklenen normal iyileşmeyi, sementin yeniden depozisyonunu ve PDL fibrillerinin tekrar oluşumunu engeller. Bozulmamış sement tabakasının varlığı iyileşmeyi engelleyen bakterileri ve toksinleri açık bir şekilde önler.

Enfekte kök kanallarına uygulanan endodontik tedavide kök kanal dolumu sonrası kanalda bakteri bulunması iyileşme oranını düşürür.

2.8. Periodontal Ligamentin Beslenmesi ve İnervasyonu

2.8.1. Periodontal ligamentin beslenmesi

PDL'in kökün orta kısmına denk gelen bölümünün kan desteği süperior ve inferior alveolar arterin dallarından sağlanır. Bu arterler apikal foramene girmeden önce interdental kemiğe dal verirler. Alveol krete uzanan yolda soketi geçerek kök yüzeyini saran bir pleksus oluşturan çeşitli dallara ayrılırlar. Apikalde PDL'in kan desteği dental arterin dallarından sağlanır. Servikalde ise anastomozlar gingival damarlarla sağlanır (188).

2.8.2. Periodontal inervasyon

PDL, somatik sinir sisteminin üyeleri olan ağrı, dokunma, basınç ve profriyosepsiyon (ıçalgı) reseptörleri ıçerir. Aynı zamanda, otonom sinirleri de ihtiva eder ki bu sinirler kan damarlarını inerve ederler. Periodontal inervasyon genelde kan desteğiyle aynı yolu izler (48).

2.9. Travmatik Yaralanma Sonrası Periodontal ve Pulpal İyileşmeyi Sağlayan Yöntemler

Bir dişte travmatik yaralanma meydana geldiğinde kök apeksinde bulunan nörovasküler demetteki hasar kadar periodontal yapılarda da farklı derecelerde hasar meydana gelir (336). Neredeyse her koşulda, travmaya ilk tepki inflamasyon şeklindedir. Eğer inflamasyon azsa PDL iyileşmesi, en çok istendiği şekilde, rezorpsiyon olmaksızın gerçekleşir. Kök yüzeyinin hasar gördüğü ve sonrasında inflamasyonun meydana geldiği durumlarda osteoklast aktivitesi sonucu kök rezorpsiyonu meydana gelir. Pulpa kanalının enfekte olması ya da kök yüzeyini etkileyen sulkular enfeksiyon gibi sürekli bir etki söz konusuysa iyileşme gerçekleşmez ve tüm kök kaybedilene kadar aktif inflamatuvar rezorpsiyon devam eder (338).

Andreasen ve ark. (23) iyileşmeyi 2 gruba ayırır:

- Olumlu iyileşme
 - ✓ Normal iyileşme (kök rezorpsiyonu olmadan)
 - ✓ Sement yapımıyla birlikte yüzeyel rezorpsiyon (onarım ile ilişkili rezorpsiyon)
- Olumsuz iyileşme
 - ✓ Kemiksel replasman rezorpsiyonu (ankiloz)
 - ✓ Enfeksiyonla ilişkili rezorpsiyon

Kemiksel replasman rezorpsiyonu yetişkinlerde özellikle ankilozun yayılımının sınırlı olduğu olgularda kabul edilebilir bir iyileşme sayılabilir. İnflamatuvar kök rezorpsiyonu iyileşme olarak isimlendirilemez ancak enfeksiyon tedavi edildiğinde olumlu ya da olumsuz iyileşme sayılabilir.

2.9.1. Fiziksel yöntemler

Anamnez bilgilerine göre kök yüzeyindeki debris ve ölü hücreleri uzaklaştırmak için diş serum fizyolojik ya da HBSS ile muamele edilmelidir (213).

Diş fizyolojik splint kullanılarak normal pozisyonunda tutulmalıdır. Fizyolojik splintleme, rijit splintlemeye göre daha iyi semental iyileşme gösterir [94].

Şüphesiz ki kemiksel replasmanı yavaşlatmak için yapılacak en önemli eylem kök yüzeyinden ölü PDL'nin kaldırılmasıdır. Eğer bu hücreler replantasyon sonrası kök yüzeyinde bulunurlarsa potansiyel inflamatuvar uyaran olarak görev alırlar. Kalan hücreleri ortadan kaldırmak için kök sodyum hipoklorit ya da zayıflatılmış asitle muamele edilebilir. Bazı yazarlar hücreleri kaldırmak için periodontal küretin kullanımını önerirler. Ancak sement tabakasının kaldırılması rezorpsiyonun daha hızlı olmasına neden olur (213, 338).

2.9.2. Kimyasal yöntemler

Avülsiyon yaralanmasının PDL'e, çok hızlı gerçekleşen zararlı etkileri bulunur. Klinik çalışmalar yaklaşık olarak 20 dakikalık kuru ortamda kalan dişte olumsuz iyileşmenin gerçekleştiğini bildirmektedir. Ancak, birçok çalışma 60 dakika ya da daha fazla süre kuru ortamda kalan dişlerin köklerine antiinflamatuvar ya da antirezorptif işlemlerin uygulandığını bildirmektedir (27).

2.9.2.1. Tetrasiklin

Tekrasiklin antibakteriyel özelliğe sahiptir ve antirezorptif özellikleri kanıtlanmıştır. Dişin tetrasiklin içinde bekletilmesinin, kök yüzeyinde bakteri sayısının düşürülmesiyle inflamasyonu baskılayacağı ve antirezorptif özelliğiyle kök yüzeyindeki hasarlı yüzeyleri azaltacağı böylece istenen iyileşmeyi sağlayacağı

düşünülür. Geniş spektrumlu bir antibiyotik olması anaerob ve fakültatif organizmalara karşı etki sağlar (344).

Tetrasiklin antibakteriyel özellikleri yanında antirezorptif özelliğe de sahiptir. Bu nedenle, kök yüzeyinde bakterilere ve osteoklastlara karşı etkisiyle ideal bir ajan olarak kullanılabilir. Dentin tarafından adsorbe edilir ve bunu takiben kök yüzeyinden bakteristatik konsantrasyonunu koruyarak salınır. Tetrasiklin aynı zamanda fibroblast ve bağ dokusu ataşmanını kuvvetlendirerek periodontal ataşmanın oluşmasına yardımcı olurlar (329).

Minosiklin ise bir tetrasiklin türevi olup, antikollajenaz aktivitesi tetrasiklinden daha fazladır. Tetrasiklinlerin en dayanıklı olanıdır (23).

2.9.2.2. Kortikosteroidler

Glukokortikosteroidler inflamatuvar cevabın zararlı etkilerini azaltmak için geniş bir alanda kullanılır. Makrofaj aktivasyonunu azalttıkları ve bloke ettikleri bildirilmiştir (210). Deksametazonun uzun süreli sistemik kullanımının iskeletsel kemik kütlesini azalttığı bilinir. Ancak, lokal uygulamanın osteoklastik kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (98).

2.9.2.3. Alendronat (ALN)

Alendronat osteoporoz, paget hastalığı ve kemik malignitelerinde kullanılan ve patolojik osteoklast mediatörlü sert doku rezorpsiyonunu inhibe eden üçüncü kuşak bifosfanattır. Kalsiyum fosfata afinitesi vardır ve hidroksiapatite bağlanır. Etki mekanizması, osteoklastların yaşamını sürdürebilmesi ve aktivitesi için esansiyel olan enzimatik yolların bozulması ile osteoklast fonksiyonunun inhibisyonu esasına dayanır. Sistemik bifosfanat uygulamalarının periodontal yaralarda osteojenik belirleyicilerin ekspresyonunu artırdığı düşünülür. Canlı PDL içermeyen kök yüzeyleri osteoklastların hücumuna uğrar ve PDL rejenerasyonu önler. Alendronatın kullanılması ile osteoklastların inhibisyonunun sağlanacağı ve PDL hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmaları için fırsat yaratılmış olacağı düşünülmüştür (299).

Levin ve ark. (206)'nın, köpeklerde yaptıkları çalışmada, HBSS'ye (Hank's

Balanced Salt Solution) eklenen 1mM ALN 'nin canlı olmayan PDL'li kök yüzeylerine uygulanması, sementle iyileşen bölgelerin sayısında artmaya neden olmuş ve kök kütlesi kaybı miktarını azaltmıştır.

2.9.2.4. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezin parafoliküler hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur. Osteoklastların küçülmesine neden olur ve aktivitelerinin engellemesini sağlar. Kalsitoninin topikal uygulanımı (kök kanalına uygulanımı) kök rezorpsiyonuyla alakalı inflamasyonun kontrolünde etkili olur (272).

2.9.2.5. Mine matriks proteini (Emdogain®-EMD)

Emdogain® jel, amelogenin ailesine ait proteinler içeren mine matriks türevidir. Periodontal cerrahide PDL fibroblastlarının migrasyon, proliferasyon ve farklılaşmalarını uyararak ataçman kazancını arttırmak amacıyla kullanılır. Amelogenin, aselüler sement oluşumunu başlatır (61).

Bu amaçla EMD replantasyonda da ankilozun önlenmesi ve rejenerasyonun sağlanması amacıyla çeşitli çalışmalarda değişik şekillerde uygulanmıştır (41, 117, 199). EMD'nin başarısını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte Molina ve ark., erkek sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, dişleri kürete ederek yüzeye %24 EDTA jel ve takiben EMD uygulayarak replante etmiş ve 2 ay sonunda yaptıkları gözlemde kök rezorpsiyonu ve ankiloz oluşumunun engellenemediği sonucunu bulmuşlardır (233).

2.9.2.6. Özel doku saklama ortamı (ViaSpan®)

ViaSpan® karaciğer transportunda kullanılan bir saklama ortamıdır. Dişler için de çok iyi bir saklama ortamı olduğu yapılan çalışmalarla bulunmuştur (270, 339). En önemli dezavantajı, raf ömrünün kısıtlılığı (1-2 ay) ve fiyatının pahalı olmasıdır (167).

2.9.2.7. Kök kanalının rezervuar olarak kullanıldığı yavaş salınlı inflamasyonu engelleyen ilaçlar

İnflamasyonu engelleyen ajanlar kök kanalı içinde yavaş ve devamlı bir salınım yaparlar ve böylece dentin kanalları vasıtasıyla osteoklastik aktivite alanında etkili olurlar.

Ledermix® %1 triamnisolon, %3 demeklosiklin içeren suda çözünün bir pastadır. Ledermix® dentine nüfuz eder ve antiinflamatuvar etki için gerekli olan triamnisolon düzeyi periradiküler alanda saptanabilir.

Aynı zamanda, Ledermix®'in içeriğindeki tetrasiklin ajanı renklenme yapma potansiyeli taşır (2).

2.9.2.8. Penisilin

Sistemik antibiyotikler, inflamatuvar uyaran olarak etki gösterebilen soket bakterilerini ortadan kaldırmak için kullanılır. Sistemik antibiyotik kullanımına, bakteri sayısının en fazla olduğu dolayısıyla inflamatuvar cevabın da en fazla olduğu acil durum seansında repozisyon yapılırken başlanması uygundur (23).

Penisilin oral enfeksiyonlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu nedenle travmatik yaralanma sonrası periodontal alandaki bakterileri etkisiz hale getirmek için penisilin iyi bir tercihtir (157).

2.9.2.9. Flor

Flor, asidik yapıda bir moleküldür ve düzeltilmiş kök yüzeyi üzerinde demineralize edici etkisi vardır. Florun dentin üzerine etki edip floroapatit oluşturarak rezorpsiyona daha dirençli bir yapı oluşturduğundan yola çıkarak 1968'den bu yana kullanılır. Deneysel diş replantasyonunda replantasyon öncesi kök yüzeyine sodyum florür uygulamanının kemiksel replantasyonu azalttığı bilinir. Tetrasiklinle beraber %1 kalay florürün ankilozu baskılayıcı etkisinin olduğu ancak PDL'de uzun süreli inflamatuvar rezorpsiyona neden olduğu bulunmuştur (304). Daha sonra kalay florür konsantrasyonu %1'den %0.1'e düşürülerek PDL'deki inflamasyonda önemli derecede azalma sağlanmış ve daha az ankilozla

karşılaşılmıştır (89). İnsan çalışmalarında da replantasyon sonrası kök rezorpsiyonunun ilerleyişinin %50 azaldığı gösterilmiştir (89). Ancak bu çalışma 4 hafta gibi kısa sürelerde gerçekleştirilmiş ve daha sonraki kemiksel replasman gözardı edilmiştir. Güncel çalışmalar ise florür solüsyonlarının diş replantasyonunda başarısı gösterememiştir. Poi ve ark. (277) sıçanlarda gecikmiş diş replantasyonunda asitlendirilmiş sodyum florürün ankiloz alanlarını azaltmadığını bildirmişlerdir. Gulinelli ve ark. (152) replante sıçan dişlerinde yaptıkları çalışmalarında sodyum fluorür grupta başarılı sonuçlar elde edememişlerdir.

Kalay florür ile yapılan çalışmalarda %0.1-1 arası konsantrasyonlarda kalay florür solüsyonları kullanılmıştır. Selvig ve ark. (303) %1'luk kalay florürin PDL, pulpa ve alveol kemik üzerine zararlı etkilerini bildirirken %0,1'lik kalay florürin daha az inflamatuvar etki göstermişlerdir.

2.9.2.10. Hanks dengeli tuz çözeltisi (HBSS-Hanks' balanced salt solution)

Amerika Endodonti Birliği (American Association of Endodontists-AAE)'ne göre avülse dişlerin saklanması açısından en uygun solüsyon HBSS'dir, çünkü bu solüsyon diğer solüsyonlara oranla PDL hücrelerinin canlılığını daha uzun süre korur. Bu solüsyonun sahip olduğu osmotik basınç ve pH, hücre canlılığının korunması için idealdir (167). Hiltz ve Trope (167), HBSS'nin fibroblast hücre canlılığını 72 saat boyunca koruduğunu göstermişlerdir.

2.9.2.11. Hazır saklama ortamları

Türkiye'de henüz kullanılmayan ve yurtdışında piyasada bulunan Save-A-Tooth®, Tooth Rescue Box (Dentosafe®, Dentosafe GmbH, Iserlohn, Almanya) gibi hazır saklanma ortamları da mevcuttur. Bu ürünlerin dezavantajı raf ömürlerinin kısa olmasıdır (119).

2.9.2.12. Tükürük, serum fizyolojik, süt

Tükürük PDL hücrelerinin canlılığının 2 saat süre ile korunabileceği bir ortamdır (56). Tükürüğün fizyolojik osmolitesinin olmaması 2-3 saatlik saklama sonrasında periodontal membran hücrelerinin şişmesine ve hasara uğramasına neden olur.

Serum fizyolojik de tükürük gibi hücre canlılığını 2 saat boyunca sağlayabilir. Bulunması zor ve süte göre etkinliği daha az olan bir maddedir.

Süt, kolaylıkla bulunabilen, fizyolojik osmolaritesi, nötral pH'ı, içerdiği besleyici maddelerle etkili bir taşıyıcı ortamdır (37). PDL hücrelerinin canlılığını 3 saat boyunca koruyabilir (56).

2.9.2.13. Trombositten zengin plazma (Platelet rich plasma-PRP)

Trombositten zengin plazma limitli bir plazma hacminde trombositlerin konsantrite edildiğı kan komponentidir. Literatürden elde edilen bilgilere göre trombositler PDGF, IGF, TGF- β gibi yara iyileşmesini sağlayan ve doku rejenerasyonunu indükleyen birçok büyüme faktörünü içerir (203).

Tözüm ve ark. (334), yayınladıkları olgu raporunda periodontal desteğini yitirmiş, sınıf 3 mobilitesi olan alt santral kesici dişe PRP uygulayarak replante etmişlerdir. On iki ve 18 ay takipleri sonunda 2-2,5 mm ve 3-3,5 mm' lik kemik oluşumu gözlenmiş, ankiloz veya kök rezorpsiyonu bulgusuna rastlanmamış ve mobilite 18 ay sonunda normal sınırlara dönmüştür.

Reichert da Silva Assuncao ve ark. (285), köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, replantasyonda PPP(platelet poor plasma), kalsiyum klorit ile aktive edilmiş PRP, kalsiyum klorit ve trombinle aktive edilmiş PRP ve kalsiyumla aktive edilmiş PRP ile birlikte kemik iliğı mononükleer hücrelerinin replantasyon sonrası iyileşme üzerine etkilerini incelemişler ve kalsiyum klorit ve trombinle aktive edilmiş PRP grubunda ankiloza rastlamamışlardır.

2.9.2.14. Temel fibroblast büyüme faktörü (Basic fibroblast growth factor-bFGF)

bFGF, mezodermal kökenli hücrelerle ilişkili tek zincirli bir polipeptittir ve insan periodontal dokularında ekstraselüler matrikste lokalizedir. Periodontal yara iyileşmesinin erken döneminde PDL fibroblastları ve endotelial hücrelerden yüksek oranda salınır.

Bir çalışmada, ekzojen bFGF' ün topikal uygulananının ankiloz ve kök rezorpsiyonu olmaksızın periodontal iyileşmeyi arttırdığı gösterilmiştir (245).

2.9.2.15. Rekombinant insan kemiği morfogenetik proteini-12 (Recombinant human bone morphogenetic protein 12-rhBMP-12)

BMP-12, TGF- β / BMP gen ailesinin bir üyesi olup fare büyüme-farklılaşma faktörü olan GDF-7 nin homologudur. BMP-12 ve BMP-13, ektopik bölgelere *in vivo* olarak yerleştirildiğinde, Tip-1 kollajen liflerden zengin, neonatal tendon ve ligamentleri taklit eden bağ dokusu formasyonunu indükler (352).

BMP-12'nin, tendon ve ligament tamiri, PDL'in tamirini uyarma yeteneği, ankiloz ve takip eden rezorpsiyon aktivitesinin önlemesi özellikleri ile replantasyonda denenmesi önerilmiştir.

2.9.2.16. Sitrik asit

Replantasyon öncesi diş yüzeyindeki PDL uzaklaştırılırsa, dentogingival epitel çıplak kök yüzeyi boyunca migrasyona uğrar. Bu da bağ dokusu ataşmanının oluşumunu önler. Yapılan bir çalışmada bu durumun, sitrik asidin kök yüzeyine topikal olarak uygulanması sonucu kök yüzey demineralizasyonu ve dentinal kollajen fibrillerin açığa çıkarılmasıyla önlenebileceği gösterilmiştir (279). Bu açığa çıkan fibrillerin de bağ dokusundaki kollajenler ile birleşeceği öne sürülmüştür.

2.9.2.17. Fibronektin (FN)

Fibronektin, yüksek molekül ağırlıklı hücre yüzeyi ve ekstraselüler sıvı proteindir. Fibronektinin, hücre-hücre adezyonu, hücre-substrat adezyonu ve hücre yayılmasında major görevi vardır. Bu adesiv özelliği FN 'in kollajen, fibrinojen veya fibrin gibi ekstraselüler moleküllere çapraz bağlanması ile kısmen sağlanır. FN'in, vücudun yaralanmaya cevabında, yara iyileşmesi sırasında pıhtı oluşumu ve hemostazda önemli fonksiyonları bulunur. Fibronektin, fibroblastların fibrinojen ve fibrine adezyonundan sorumludur.

Fibronektinin bu özelliklerinden yola çıkarak replantasyonda kullanımında rejenerasyon ve tamir sırasında kollajen liflerin düzenlenmesinde primer matriks görevi görebileceği öne sürülmüştür (350).

Nasjleti ve ark. (248)'nın yaptıkları çalışmada dişler çekimi takiben 5 dakika serum fizyolojik içinde bekletilmiş, daha sonra yarısı replante edilirken diğer yarısında hem diş yüzeyine hem sokete 400µg/mL FN serum fizyolojik uygulanmış, ardından dişler replante edilmiştir. Fibronektin uygulamasının fibrin pıhtının erken oluşumuna, bağ dokusu hücre proliferasyonunda artmaya, inflamatuvar cevapta azalmaya ve sement rezorpsiyonu ve dentoalveolar ankilozda inhibisyona neden olduğu bulunmuştur.

2.9.2.18. Deksametazon

Deksametazon, travmatik yaralanmalar sonrasında osteoklast inhibisyonu ile rezorptif süreci yavaşlatan, inflamasyonu engelleyen bir ajandır. Glukokortikoidlerin IL-1, TNFα, IL-6 ve prostoglandin üretimini etkileyerek makrofaj aktivitesini azalttığı ve bloke ettiği bilinir. Uzun dönem sistemik uygulamaları iskeletsel kemik kütlesini azaltırken, lokal uygulamalarında osteoklastik kemik rezorpsiyonunu azalttığı saptanmıştır (293).

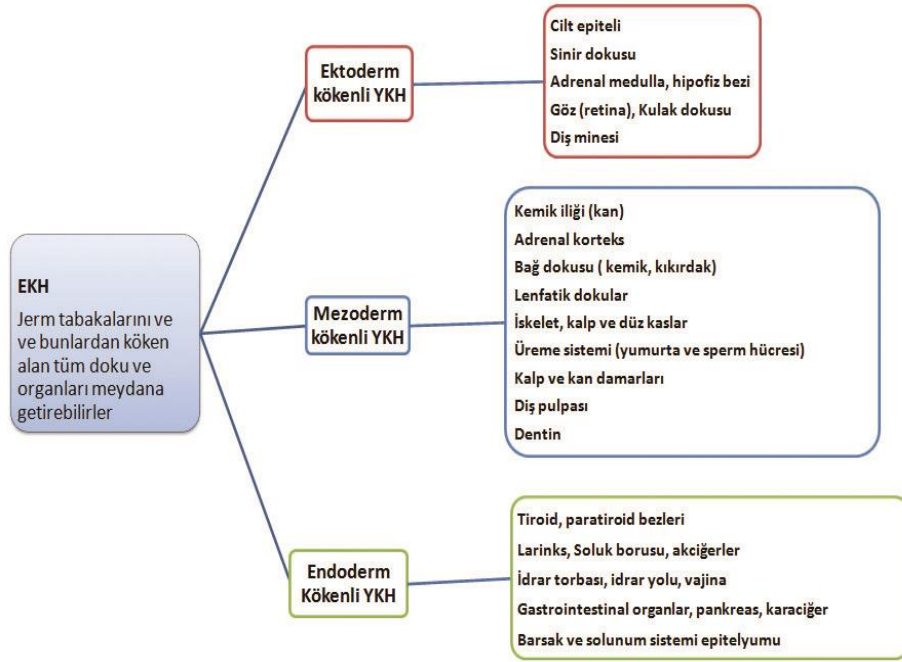
2.9.2.19. C vitamini (Askorbik asit)

C vitamini, vücuttaki tüm dokularda yaygın olarak bulunan bir vitamindir. Kollajen sentezi için esansiyel olan prolin ve lizinin hidroksilasyonu için gereklidir. Uygun konsantrasyonda uygulandığında lökositlerin fagositik aktivitesi ve etkinliğinin korunmasından sorumludur. C vitamini, asidik bir moleküldür ve doku tamirini etkileyebilecek özelliklere sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle gecikmiş replantasyon işleminde kullanılması öne sürülmüştür (261).

2.10. Kök Hücreler

Kök hücreler, bölünebilme ve kendilerini yenileyebilme kapasitesine sahip, kendilerinden başka hücrelere farklılaşabilen ve hasarlı dokuya nakil sonrasında kaynak dokuyu işlevsel olarak çoğaltabilen hücreler olarak tanımlanır. Farklı sınıflamalar olmakla birlikte kök hücreler bulundukları dokuya göre embriyonik kök

hücreler (EKH) ve yetişkin kök hücreler (YKH) olmak üzere genel olarak 2 gruba ayrılır. EKH, zigottan sonraki embriyonik süreçlerde ortaya çıkan kök hücrelerken, YKH ise gelişimin daha ileri safhalarındaki farklılaşmadan kalarak, doku ve organların içerisinde muhafaza edilen kök hücrelerdir. EKH blastokistten kaynaklanır buna karşın YKH gelişimin ilerleyen aşamalarında meydana gelen jerm tabakaları olarak adlandırılan ektoderm, mezoderm ve endoderm tabakalarından kaynaklanır. Bu tabakaların birinden köken alan bir kök hücre, gelişip bu tabakanın devamı olacak doku ve organları meydana getirir (Şekil 1.).



Şekil 1. Kök hücre kaynakları (193).

2.10.1. Kök hücrenin tarihçesi

Kök hücre teriminin bilimsel olarak kabulü 1909 yılında Rus histoloji uzmanı Alexander Maximov ile olmuştur. Alexander Maximov ilk defa hematopoetik kök hücrelerin var olduğunu iddia etmiş, bu hücrelerin kan yoluyla mikroekolojik çevrelere göç ettiğini böylece çoğalıp farklılaşabildiklerini belirtmiştir. 1960 yılında Kanada’lı bilim adamları kök hücre çalışmaları yapmış ve çalışmalar sonucunda elde edilen bilgilere göre embriyonik kök hücreler ve postnatal ya da yetişkin kök hücreler olmak üzere 2 tip kök hücreden bahsetmişlerdir (281). O yıllarda kemik iliğimizde bulunan bir grup hücrenin kan sistemini oluşturan hücreleri yaptığı

belirlenmiştir. Sonraları, kemik iliğindeki bu hücrelerin tüm kan sistemi hücrelerini (kırmızı ve beyaz kan hücreleri gibi) oluşturma yeteneği bulunmuştur. Önceleri, başta lösemiler olmak üzere birçok kan hastalığının tedavisinde, bu hücrelerin sağlıklı bireylerden hastalara nakliyle başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu yöntem hâlâ uygulanmakta ve cerrahi koşullar altında ameliyathanelerde yapılmaktadır. İlerleyen yıllarda vücutta dolaşan kandaki kök hücrelerin kullanılabileceği anlaşılmıştır. Bunun için önce hastaya hormon verilerek kemik iliğindeki kök hücrelerin hızla çoğalıp kana geçmesi sağlanır. Bu yöntem de günümüzde uygulanmaktadır. Fakat bu yolla elde edilen kök hücre sayısı diğer yöntemlere göre daha azdır.

1980'li yılların başında, yeni doğan bebeklerin kordon kanında da kök hücrelerin bol miktarda bulunduğu ve bu hücrelerin tedavide kullanılabileceği öne sürülmüştür. Elde edilen kordon kanı belirli koşullar altında toplanıp dondurularak saklanabileceği, daha sonra gerek duyulduğunda çözülerek kullanılabileceği belirtilmiştir. İlk olarak Dr. David Harris, 1992 yılında oğlunun kordon kanını kendi laboratuvarında dondurarak saklamıştır (162). Daha sonra bu uygulamanın halka açması ile 1994 yılında dünyadaki ilk Kordon Kanı Bankası Amerika Birleşik Devletleri'nde kurulmuştur. Takip eden yıllarda dünya üzerinde birçok kordon kanı bankası kurulmuş ve binlerce bebeğin kordon kanı bu bankalarda koruma altına alınmıştır. Bahsi geçen yöntem kök hücre saklama ve depolama açısından en kolay ve ucuz yöntemdir.

1998 yılında ABD'li bilim adamı James Thomson ve ekibi (330), ilk defa insan embriyonik kök hücrelerini laboratuvarında embriyondan ayırtmışlar ve çoğaltmışlardır. Bu oldukça önemli bir gelişmedir çünkü bu hücrelerin çoğalma ve farklılaşma potansiyelleri erişkin bir insandan elde edilen kök hücrelere (kemik iliği kök hücreleri gibi) oranla çok daha fazladır. Thomson ve ekibi (330), insan embriyonik kök hücrelerini kısırlık tedavisi amacıyla yapay döllenme ya da tüp bebek yöntemiyle laboratuvar koşullarında elde edilen embriyonlardan ayırtmışlardır. Bu hücreleri uzun zaman laboratuvarında çoğaltmışlar ve farklı uyarılarla değişik vücut hücrelerine dönüşümlerini gerçekleştirmişlerdir. Sonraki birçok çalışmayla, bu hücrelerin vücudumuzdaki hemen tüm hücre çeşitlerine

dönüştürebileceği saptanmıştır.

2.10.2. Kök hücreyi diğer hücrelerden ayıran özellikler

- Kök hücreler vücuttaki herhangi bir fonksiyonel hücreye (kas hücresi, kemik hücresi, sinir hücresi gibi) dönüşmemiş olan hücrelerdir.

- Kök hücreler çoğalma sürecini bitirmemiş yani kendi kendilerini yenileyebilme kapasitesine sahip hücrelerdir. Kök hücreler bölündüklerinde oluşan iki yavru hücreden biri farklılaşmaya aday öncü hücreye dönüşürken diğeri kök hücre özellikleri gösteren hücre olarak kalır. Bölünme sırasında bu ayırım hücre organelleri, RNA ve hatta DNA'nın asimetrik olarak iki yavru hücreye aktarılması ile gerçekleştirilir.

- Kök hücreler uygun uyarıcılar (kemokinler, sitokinler, büyüme faktörleri, hücre dışı matriks bileşenleri gibi) varlığında fonksiyonel hücrelere dönüşebilme kapasitesine sahiptirler (320).

2.10.3. Farklılaşma kapasitesine göre kök hücreler

2.10.3.1. Totipotent kök hücreler

Döllenmiş yumurta hücresinin ilk birkaç bölünmesiyle oluşan hücrelerdir (Morula safhası). Bu safhadaki hücrelerin her biri yeni bir organizma meydana getirme gücüne sahiptir (283).

Eğer anne karnında ilk 4 gün içerisinde herhangi bir nedenle bu hücreler birbirinden ayrılırsa, ayrılan her hücre kendi başına büyüyerek ayrı bir insan meydana getirir. Genetik şifreleri aynı olan bu kişilere tek yumurta ikizi denir.

2.10.3.2. Pluripotent kök hücreler

Döllenmeden sonraki 5. günden itibaren meydana gelen hücreler blastokist denilen küresel bir şekil alırlar. Bu kürenin içindeki hücreler vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilecek potansiyele sahip olmalarına rağmen, artık tek başlarına tüm organizmayı oluşturacak güce sahip değildirler (örneğin plasenta). İşte bu tür hücrelere pluripotent hücreler denir. Mezodermal, ektodermal ve endodermal jerm

tabakalarından türeyen bütün hücre tiplerine farklılaşabilirler (örneğin, EKH) (129, 246).

2.10.3.3. Multipotent kök hücreler

Anne karnındaki organizmanın sonraki gelişim aşamalarında hücreler biraz daha özel görevlere sahip olurlar. Multipotent kök hücreler bulundukları dokudaki tüm hücre tiplerine farklılaşabilen kök hücrelerdir. YKH multipotent kök hücrelerdir (129, 246).

Kan kök hücreleri, kemik iliğinde bulunur ve gerektiğinde beyaz kan hücrelerine, kırmızı kan hücrelerine ve trombositlere dönüşebilir. Yine benzer şekilde deri kök hücreleri deriyi oluşturan değişik deri hücrelerine dönüşebilir.

2.10.3.4. Oligopotent kök hücreler

Bir dokuda bulunan yalnızca birkaç hücre tipine farklılaşabilen hücrelerdir (lenfoid ve myeloid kök hücreler gibi) (283).

2.10.3.5. Unipotent kök hücreler

Tek hücre tipine farklılaşabilirler (sperm ana hücreleri gibi) (283).

2.10.4. Kök hücre tipleri

2.10.4.1. Embriyonik kök hücreler (EKH)

Döllenmiş yumurta hücresi tüm doku tiplerine dönüşebilme kabiliyetine sahiptir ve bu nedenle totipotenttir. Dört günlük hücre bölünmesinden sonra hücrelerin, iç hücre kitlesi ve dış hücre kitlesi olarak ikiye ayrıldığı blastokist halini alırlar. EKH zigotun gelişerek meydana getirdiği blastokistin iç hücre kitlesinden elde edilir. EKH vücutta yaklaşık 200 farklı hücre tipine farklılaşabilir. EKH'in elde edildiği blastokistler 3 farklı kaynaktan elde edilir. Bunlar tüp bebek tedavisi sonucu artık olarak kalan embriyolar, EKH üretmek için *in vitro* döllenme sonrası meydana getirilen embriyolar ve somatik hücre çekirdek transferi sonrası elde edilen embriyolardır (266).

Yukarıdaki yöntemlerin tümünde EKH elde edilmesi sırasında blastokist aşamasından önceki aşamalar aynıdır. Fakat son iki metotta elde edilen embriyoların kullanılması birçok ülkede etik nedenlerden dolayı yasaklanmıştır.

EKH tüm hücre tiplerine farklılaşabildiklerinden birçok hastalığın tedavisinde umut verici hücrelerdir. EKH'den fonksiyonel sinir hücreleri (324), pankreatik hücreler (184), kalp kası hücreleri (354), kan hücreleri (102), deri hücreleri (360), kemik ve kıkırdak hücreleri (165) gibi birçok hücre tipi laboratuvar ortamında üretilmiştir. Embriyonel kök hücrelerin telomerleri çok uzun olduğu için çok uzun süre çoğalabilirler.

2.10.4.2. Fetal kök hücreler

Fetal kök hücreler fetüs dokularından elde edilen kök hücrelerdir. Kök hücre izolasyonu için fetüsler feda edilemeyeceği için bu hücreler ancak düşük fetüslerden elde edilir. Bu hücreler, pluripotent yapıda yani gerekli koşullar sağlandığında çeşitli hücre türlerine dönüşebilen kök hücrelerdir. Bugüne kadar fetal dokulardan hematopoetik, nöral, pankreatik, endotel ve mezenkimal kök hücreler üretilmiştir. Ancak tek başına bir organizmayı oluşturma becerisine sahip değildirler. Fetüsten elde edilen kök hücreler gelişimin daha geç safhasında elde edildiği için çoğalma potansiyeli embriyonik kök hücreye göre daha azdır (44).

2.10.4.3. Kordon kanı kök hücreleri (KKKH)

KKKH bebek ile anne arasındaki bağlantıyı sağlayan göbek kordonundan doğum sırasında elde edilir. İçerisinde periferik kanda bulunan kan hücrelerinin yanında birçok hematopoetik kök hücre bulunduğu gösterilmiştir. KKKH günümüzde daha çok kan hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Doğum sırasında alınan ve saklanan KKKH otolog olarak kullanılma amacıyla depolanabilir ancak bu hücrelerin otolog olarak tedavide kullanımı ile ilgili bulgular sınırlıdır (66).

2.10.4.4. Yetişkin kök hücreler

Farklılaşmış dokularda bulunan ancak farklılaşmamış hücrelerdir. Her yaştaki insanda bulunurlar. İhtiyaç duyulduğunda bulundukları dokudaki değişik hücre türlerine dönüşebilirler. Erişkin kök hücreler organizma yaşadığı süre boyunca kendi

kopyalarını üreterek çoğalırlar. Bu hücreler bulundukları dokulardaki eskiyen, hastalanan veya ölen hücrelerin yerine yenilerini üreten yedek parça kaynakları olarak görev yaparlar. Kemik iliği, göbek kordonu, amniyotik sıvı, beyin dokusu, karaciğer, pankreas, kornea, diş pulpası ve adipoz doku gibi değişik dokulardan elde edilebilirler. Yetişkin kök hücreler izole etmesi nispeten kolay kök hücrelerdir ve etik sınırlamaları bulunmaz (325).

2.10.4.4.A. Hematopoetik kök hücreler (HKH)

Hematopoetik kök hücreler kemik iliğinde bulunan ve kan dolaşımı ile farklı dokulara göç etme potansiyeli olan kök hücrelerdir. Kemik iliğinin yanı sıra HKH kordon kanı, periferik kan, fetüs (karaciğer ve dalak) ve plasentadan da izole edilebilirler. Hematopoetik kök hücreler yetişkin kemik iliğinde devamlı kendilerini yenileyerek ve farklılaşarak kan hücrelerini meydana getirirler (145).

2.10.4.4.B. Mezenkimal kök hücreler (MKH)

Alexander Friedenstein kendini onaran ve kemik iliğinde kemik farklılaşmasını sağlayan hematopoetik olmayan popülasyonun varlığını ilk gösteren kişidir (130). Daha sonra diğer araştırmacılar Friedenstein'in tekniğiyle kemik iliğinden köken alan hücreleri izole etmişler bu hücrelerin yüksek çoğalma ve mezenkimal dokulara dönüşebilme potansiyellerini bildirmişlerdir. Bu nedenle Caplan (75) bu hücreler için mezenkimal kök hücreler terimini kullanmıştır.

Kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler (KİMKH)

Mezenkimal kök hücreler (MKH) daha çok kemik iliği stromasından elde edildiğinden 'stromal kök hücreler' olarak da adlandırılırlar. KİMKH hem hematopoetik hem de mezenkimal kök hücrelerden oluşur (325). Kemik iliğinde bulunan hematopoetik hücrelerin arasına dağılmış bu hücreler hematopoetik hücreler için fiziksel ve kimyasal desteği veren hücrelerdir. Kemik iliği en temel MKH kaynağı olarak kabul edilir ve çoğunlukla sağlıklı donörlerin kalça kemiklerinden bir şırınga yardımı ile alınmış bir miktar kemik iliğinden izole edilir (51).

MKH'in pluripotent kök hücreler (PKH) oldukları düşünülür. Farklı kayaklardan izole edilmiş olsa da MKH'in tamamı kemik, kıkırdak, ve adipoz doku hücrelerine farklılaşabilir (230). Bunun yanında MKH'in kas, pankreatik hücreler, hepatositler, endotel hücreler, epitel, ve nöron hücrelerine dönüşebildiğini gösteren *in vitro* çalışmalar bulunmaktadır (271).

Adipoz kök hücreler (AKH)

Adipoz doku normal vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturur. Obezite durumunda ise bu oran %70'lere çıkabilir. Adipoz dokunun bu hacim artışı hem adipositlerin depoladıkları yağ asitlerinin artması hem de dokuda bulunan hücre sayılarının artması sayesinde (115). Adipoz doku içerisinde adipositler, preadipositler, AKH, düz kas hücreleri ve vasküler elemanlar bulunur. Bu heterojen karışım enzimatik parçalama ve santrifüjleme sonrası MKH büyümesini destekleyici ortamda kültür edildiğinde yalnızca AKH'den oluşan homojen bir hücre topluluğu elde edilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar AKH'in bir çok farklı hücre tipine dönüşme potansiyeli olan MKH özellikleri gösteren hücreler olduklarını ortaya koymuştur (99).

Hastalardan kemik iliği izolasyonu sırasında maksimum 40 mL örnek alınabilir. Buna karşın bir donörden aynı sayıda MKH elde edebilmek için yaklaşık 100 mL lipoaspirasyon yapılır. Yapılan çalışmalar 100 mL içerisinde elde edilen kök hücre sayısının kemik iliğinden elde edilen kök hücre sayısından 30 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. AKH kemik iliği MKH'ine benzer yüzey antijenleri taşırlar. Her iki hücre tipi de CD105 (endoglin), SH3, Stro-1, CD9, CD29, CD44, CD54, CD55, ve CD90 yüzey antijenleri için pozitifdir. Buna karşın KİMKH VCAM-1 positif ve CD49d negatif iken AKH için bunun tam tersi söz konusudur (38).

2.10.5. Kök hücreler ve periodontal rejenerasyon

Periodonsiyum, yumuşak ve sert mineralize dokulardan oluşur. Bu dokuların tümü, fiziksel güçlere dişin karşı koyabilmesinin yanında dişin kemiğe bağlanmasını sağlarlar. Periodontal dokular mükemmel uyumlulukta, hücresel alanda belirli bir

boyutta düzenlenmiştir (274).

PDL dişi desteklemek ve doku hemostazını sağlamak için sement ve alveol soket iç duvarını bağlayan özel bir bağ dokudur (305). Sement kök yüzeyinde bulunan ince mineralize bir dokudur.

Yetişkin periodonsiyumu, hasar sonrası dişi onaran ve koruyan kök hücre progenitörleri içerir. Bu hücreler, özel alanlarda yer alır (229).

Yetişkin kök hücreler, ve progenitörleri periodontal hasar alanına varmadan çoğalırlar. Yaralanma sonrası kemik yüzeyi ve ligamentlerle ilişkide olan artmış sayıda hücre popölasyonu bulunur. Bu hücreler komşu hasarsız hücrede çoğalırlar. Göç eden hücreler fibroblast, osteoblast veya sementoblastlara değişerek yeni kemik ve sement oluşturlar (229). Hücrelerin sayısı 1. günden 7. güne kadar artar (201).

Diş ve kemik kırıklarının başarılı rejenerasyonu, doğru pozisyonda dokuların onarım ve rejenerasyonunu gerektirir. Diş travmasında birçok doku etkilenir. Bunlar, ligament, sement, kemik, dentin, pulpa, damarlar ve nöronlardır. Diş yaralanmalarının rejenerasyonu bu nedenle belirli alanlarda spesifik yetişkin kök hücrelerini gerektiren kompleks bir süreçtir.

Diş rejenerasyonunun prognozu, travmanın doğasına ve uzantısına bağlıdır. Periodontal dokular kaybedilmişse, PDL'den köken alan progenitör hücrelerin diş kaybını önlemek için kök boyunca yeni sement depozisyonu, PDL oluşumu ve rejenerasyonunu gerçekleştirilmesi önemlidir.

PDL'de akut yaralanmanın olduğu olgular lüksasyon yaralanmaları, kök kırıkları, alveol kemiği kırıkları ve avülsiyon olgularıdır. Bu travma tiplerinin çoğunun iyileşmesi yaklaşık 2 hafta sürer.

PDL'in önemli bir parçasının kaybedildiği durumlarda, kök rezorpsiyonu önemli bir problem olabilir. Bu durum genelde intrüziv lüksasyon ve avülsiyon sonrası replantasyon olgularında görülür.

Kaybedilmiş periodontal dokuların rejenerasyonu travmatolojinin ana amacıdır. Böyle olgularda belirleyici faktör, PDL'in en iç tabakasının (sementoblastlar ve

sementoblastlara komşu PDL hücreleri) hasarı veya hayatta kalışıdır. Birçok tedavi yaklaşımı denenmesine karşın kök rezorpsiyonunun oluşmasını ve ilerleyişini engelleyen bir tedavi tipi bulunamamıştır.

2.10.5.1. Kemik yapılanması

Kemik oluşumu, birçok yaklaşımla başarılabilir. Bu amaçla kullanılam materyaller greftler, türevleri ve muadilleridir.

Transplante dişlerin veya yapay implantların integrasyonu boyunca oluşan biyolojik kemik reaksiyonları 3 faza ayrılır. Bunlardan ilki osteokondüksiyondur. Osteokondüksiyon, diferansiye osteojenik hücrelerin defekt alanına göçüdür. İkincisi olan kemik oluşumu, doğal kemik dokusundaki sement çizgilerine benzer şekilde mineralize matriksle sonuçlanır. Bunu 3. olarak kemiğin yeniden şekillenmesi izler. Sadece kemik replasmanı değil aynı zamanda kemik formasyonunun da uyarılması çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. İhtiyaç duyulan kemiği oluşturacak olan kök hücreler, onları destekleyecek bir yapı iskelesine ihtiyaç duyarlar. Eğer yapı iskelesi bulunmazsa rezorbe olurlar. Ayrıca dolaşım desteği, stabilite, sürekli mikromekanik kuvvetler ve enfeksiyondan muhafiyete ihtiyaçları vardır.

Osteojenik kök hücreleri de içeren kemik iliğinden köken alan kök hücreler, kraniyofasiyal kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılır (52).

Kemik iliğinden köken alan stromal hücreleri kullanarak kemik oluştururken, farklılaşma ve kemik formasyonunun başarıldığından emin olmak için yeterince yapışabilen ve proliferate olabilen organize bir taslak ile kök hücreleri birlikte transplante etmek gerekir (196). İskeletsel kök hücreler sınırlı hacimdeki kemik iliğinden elde edilebilirler. Uygun taşıyıcıya yüklendikten sonra kemik rekonstrüksiyonu için lokal olarak transplante edilirler.

2.10.5.2. Periodontal ligament yapılanması

Periodontal defektlerin rejenerasyonu dental folikülden gelişen kök hücre progenitörlerinin takviyesini gerektirir (274). Periodontal rejenerasyon süresince yeni sement ve ataşman sağlanmasında lokal çevre, sementi oluşturan hücrelerin temini ve

fonksiyonu için gereklidir (151).

İlk yapılan hücre transplantasyon çalışmaları transplante edilen PDL'den köken alan kök hücreler (305) ve sementoblastların (150) sement formasyonunda kullanılabileceğini göstermiştir (305). Sementoblastların kök hasarının onarımında kullanılabileceği bilinmektedir (364).

Gelişen ve yaralı periodontal dokular ana farklılıklar sergiler. Gelişen periodonsiyum, spesifik hücre popülasyonlarını düzenleyen epitel mezenkimal hücre etkileşimleri tarafından yönetilir. Yara iyileşmesi boyunca hücrenin kaderi, farklı hücre kökenleri ve prekürsörlerindeki cevabı tetikleyen büyük ekstraselüler moleküller tarafından belirlenir (274).

2.11. Fibrin Yapıştırıcılar

Fibrin yapıştırıcı, insan ya da hayvan kan ürünlerinden elde edilen bir cerrahi doku yapıştırıcısıdır.

2.11.1. Fibrin yapıştırıcıların tarihi

Yara iyileşmesini artırmak için fibrin emülsiyonlarının ilk kullanımı 1909 yılında Bergel tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonra parankimal kanamayı kontrol etmek için fibrin emdirilmiş gazlı bezler ve fibrin plakları uygulanmıştır (227). 1938 yılı olmadan, protein ayrıştırma teknolojilerinin gelişmesiyle, arındırılmış trombin kullanılmaya başlanmıştır. Askerlerde şiddetli yanık olgularında deri greftlerinin adezyonunu artırmak için trombin ve fibrinojen kombinasyonlarının ilk kullanımı 1944 yılında olmuştur (92). İnsan fibrinojeninin kullanımının viral hepatit bulaşmasına neden olduğu bilinmektedir. Erken dönem fibrin yapıştırıcılarla tedavi edilen birçok hasta enfekte olmuştur. Buna ek olarak, bu preparatların adeziv özellikleri zayıftır. Bu durum konsantre fibrinojen yokluğuna bağlanır (228).

Viral inaktivasyon/eliminasyon tekniklerinin tanıtılmasından önce sığır trombini, viral bulaşma riskini azaltmak için fibrin yapıştırıcılar içinde kullanılmıştır. Ancak insan trombini yerine sığır trombini kullanımı koagülopati riskini artırır (259).

Kısaca erken dönem fibrin yapıştırıcıların zararlı etkileri yararlı etkilerinden daha fazla olmuştur.

1970'lerin başında, pıhtılaşma faktörlerinin izolasyonu ve konsantrasyonunun sağlanmasıyla bugün bildiğimiz fibrin yapıştırıcı kavramı gelişmiştir. 1972 yılında Matras ve ark. (285) tavşanlarda perifer sinir onarımında fibrin yapıştırıcı uyguladığını başarılı bir şekilde yerine getirmişler ve daha sonra insanlarda sinir anastomozlarında başarısını bildirmişlerdir. Bu araştırmada sığır trombin solüsyonu ile birlikte Faktör VIII eksikliğinde kullanılan kriyopresipitat kullanılmıştır. Fibrinojen, Faktör XIII, fibronektin ve diğer faktörlerin artmış konsantrasyonunu içeren kriyopresipitat ile tatmin edici adezyon elde edilmiştir.

Bu gelişmelerden sonra 1982 yılında Avrupa'da kriyopresipitat bileşenleri ile elde edilmiş, ilk kullanıma uygun ticari fibrin yapıştırıcı piyasaya sürülmüştür. O tarihten bu yana, Avrupa'daki cerrahlar farklı ve çok çeşitli uygulamalar yerine bu fibrin yapıştırıcıyı kullanarak deneyim kazanmışlardır. Ancak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) fibrinojenin elde edildiği insan plazma havuzu vasıtasıyla hepatit bulaşma riskinin fazla olması nedeniyle bu ürünün lisansını onaylamamıştır. FDA, ticari fibrinojen havuzunun klinik kullanım lisansını iptal etmiştir. Böylece ticari fibrin yapıştırıcılardaki gelişmeler durmuş ve fibrin yapıştırıcıların Avrupa'daki önemi azalmıştır (136). Bu ürünün Amerika'da kullanılmaması, İngiltere'de cerrahların, hastadan otolog ve kan bankasından elde edilen fibrin yapıştırıcıları üretmelerine neden olmuştur (321).

Avrupa'da ilk ticari olarak kullanıma uygun fibrin yapıştırıcı Tissucol (Tisseel adı ile de piyasaya sürülmüştür; Immuno AG, Vienna, Avusturya) ve Beriplast HS (Beriplast P ile aynı; Behringwerke, Marburg, Almanya)'dır. Kabuledilebilir özelliklere sahip fibrin yapıştırıcılar Tablo 3' de özetlenmiştir.

2.11.2. Fibrin yapıştırıcı bileşenlerinin etkileri

2.11.2.1. Fibrinojen, trombin ve Faktör XIII'ün rolü

Birçok fibrin yapıştırıcı fibrinojen/Faktör XIII/fibronektin ile insan plazmasından elde edilen trombinin karışımından oluşur. Fibrinojen ve trombin

Tablo 3. Fibrin yapıştırıcı çeşitleri (178).

		İnsan Fibrinojeni (mg/mL)	İnsan Faktör XIII (U/mL)	İnsan trombini (KIU/mL)	Sığır apro-tininini (KIU/mL)	Virus inakti-vasyonu yapılmış fibrinojen	Virus inakti-vasyonu yapılmış trombin
Tisseel, Tissucol (Duo Baxter-Immuno AG, Avusturya.	Donmuş solüsyon	70-110	10-50	500	3000	60°C ve 80°C'de iki aşamalı buhar ısısı	60°C ve 80°C'de iki aşamalı buhar ısısı
Tisseel, Tissucol (Kit Baxter-Immuno AG, Avusturya. (Tisseel Lyo 4ml, Eczacı-başı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye'ye benzer)	Liyo-filize	70-110	10-50	500 ve 4	3000	60°C ve 80°C'de iki aşamalı buhar ısısı	60°C ve 80°C'de iki aşamalı buhar ısısı
Tisseel (VH Kit Baxter-Immuno AG, Avusturya.	Liyo-filize	75-115		500	3000	60°C ve 80°C'de iki aşamalı buhar ısısı	60°C ve 80°C'de iki aşamalı buhar ısısı
Beriplast P (Aventis Behring, Almanya)	Liyo-filize	90 (65-115)	60 (40-80)	500 (400-600)	1000	Pastörizasyon (60°C'de 1 saat likit solüsyon)	Pastörizasyon (60°C'de 1 saat likit solüsyon)
Hemaseel (APR Haemacure, Kanada) (Tisseel VH Kit Baxter-Immuno'ya benzer)	Liyo-filize	75-115		500	3000	60°C ve 80°C'de iki aşamalı buhar ısısı	60°C ve 80°C'de iki aşamalı buhar ısısı
Quixil (Omxix Biopharmaceuticals SA, İsrail)	Donmuş solüsyon	60-100	Yok	1000	Yok (Traneksamik asit 92 mg/ml)	Çözücü-deterjan tedavisi, pastörizasyon	Çözücü-deterjan tedavisi, nanofiltrasyon
Bolheal (Kaketsuken Pharmaceutical, Japonya)	Liyo-filize	80	75	250	1000	Kuru ısı (65°C'de 144 saat)	Kuru ısı (65°C'de 96 saat)
Biocol (LFB-Lille, Fransa)	Liyo-filize	127	11	558	3000	Çözücü-deterjan tedavisi	Çözücü-deterjan tedavisi
VIGuard F.S. (Vitex, VI Technologies, Amerika)	Liyo-filize	50-95	3-5	200	Yok	Çözücü-deterjan tedavisi, ultraviyole C ışığı	Çözücü-deterjan tedavisi, ultraviyole C ışığı

genelde dondurulup kurutur ve kullanım öncesinde aprotinin ve kalsiyum klorür ile çözülür. İki bileşenin karıştırılmasıyla iyonize kalsiyum varlığında pıhtılaşma basamaklarının son aşaması taklit edilmiş olur. Böylece kandaki ana yapısal protein olan fibrinojen, trombositlerin yardımıyla pıhtı ya da çözünmeyen fibrin oluşturur.

Faktör V'in varlığında, Faktör Xa tarafından bir serin proteaz olan trombinin aktif formu üretilir. Sırasıyla fibrinojenin A α ve B β zincirlerinden fibrinopeptit A ve B'nin serum fizyolojikmasına neden olur. Böylece molekül yapısında değişiklik meydana gelir ve fibrin monomerleri oluşur. Fibrinopeptit A serum fizyolojikımı uç uca fibrin organizasyonu ile alakalyken, fibrinopeptit B yan fibril organizasyonundan sorumludur. A zinciri, yapışarak dizi oluşturan hücre yüzey reseptörüne (integrin) sahiptir. Fibrinojenin 3 globüler bölgesinden biri (D-alanı) aminoasitleri içerir ki bu aminoasitler fibrinin, Ca⁺²'u bağlanma alanlarıyla olduğu kadar Faktör XIII ile de çapraz bağlanmasına katkıda bulunur. Fibrinopeptit A, polimorf nükleer lökositler için kemotaktik bir ajandır. Fibrin monomerleri hidrojen yapışması ve elektrostatik reaksiyonlarla birleşerek stabil olmayan, çözünebilen fibrin liflerine dönüşür. Bu durumun devam etmesiyle boyutta artış olur ve 3 boyutlu bir jel oluşur. Trombin, Ca⁺² iyonlarının varlığında Faktör XIII'ü aktive ederek Faktör XIIIa'ya dönüşür. Faktör XIIIa toplanmış fibrin liflerinin arasındaki kovalent olmayan bağları transamidasyonla uç uca bağlayarak kovalent bağlara dönüştürür. Fibrin molekülleri arasındaki çapraz bağlanma işlemi stabil, çözünmeyen, kırılğan olmayan fibrin pıhtısının oluşmasını sağlar (166). Böylece fibrin ağı, plazminin proteolitik ayrışma etkisine daha az duyarlı hale gelir ve fibrin ağının gücünü artırır.

Faktör XIIIa, fibrin çapraz bağlarının oluşumuna etki etmesinin yanında, α 2-plazmin inhibitörünün, fibrin α zincirine bağlanmasını sağlar (176). Böylece plazminin çözücü etkisine karşı pıhtıyı korur. Benzer çapraz bağlar, her ne kadar yavaş gerçekleşse de, α 2-makroglobulin ve plazminojen aktivatör inhibitör 2 ile de meydana gelebilir. Faktör XIII aynı zamanda fibroblast proliferasyonunu uyararak fizyolojik bir role sahip olur (46). Fibrin ile fibronektin, von Willebrand faktörü ve kollajeni de içeren birçok adeziv glikoprotein (59, 243) arasında olduğu kadar diğer plazma ve selüler glikoproteinler (42) arasında da bulunan çapraz bağlar, fibrinin yara alanına sabit tutunmasına neden olur.

2.11.2.2. Fibronektin ve diğer adeziv plazma glikoproteinlerin rolü

Trombospondin ve vitronektin gibi bazı fibrin yapıştırıcılar içinde bulunan diğer plazma glikoproteinleri henüz incelenmemiştir. Bu 2 glikoprotein, pıhtının stabilizasyonu ve yaraya tutunmasında etkili olabileceği düşünülür. Fibronektin, fibroblastların göçünü sağlayan bir hücre yapışma faktörü olmasının dışında *in vitro* şartlarda fibrin çapraz bağlarının oluşmasında, fibroblast adezyonunun güçlenmesinde (149) ve reepitelizasyonda (174) önemli role sahiptir. Aynı zamanda fibrin yapıştırıcı alanına hücre migrasyonuna da yardımcı olur (227).

2.11.2.3. Antifibrinolitik ajanların rolü

Fibrin yapıştırıcıların birçoğu özellikle aprotinin olmak üzere antifibrinolitik ajan içerirler. Bu ajanlar uterus, prostatta, akciğerde ve özellikle tükürükte yüksek konsantrasyonlarda bulunan ya da doku inflamasyonuna cevap olarak bulunabilen proteolitik enzimler (plazmin) tarafından doğal olarak oluşturulan fibrin pıhtısının degradasyonunu inhibe eder ya da yavaşlatır.

Aprotinin pıhtılaşma tedavilerinde ve fibrin yapıştırıcı formulasyonlarında en sıklıkla ve en etkili olarak kullanılan eksojen antifibrinolitik ajanlardan biridir. Üç bin KIÜ ya da daha az konsantrasyonlarda ve likid formdaki aprotinin dondurulmuş kurutulmuş fibrinojeni çözmek için kullanılır. Fibrinojen ve trombin bileşenleriyle karıştırılmasından sonra başlangıç solüsyonunun konsantrasyonu yarıya düşer. Fibrin yapıştırıcılarda kullanılan aprotinin miktarı hemofili hastalarına uygulanan miktara oranla gözardı edilebilir oranlardadır (224).

2.11.2.4. Fibrinojen koagülan proteazın rolü

Bir fibrinojen koagülan proteazı olan trombin, fibrinojenin fibrine dönüşme oranını düzenlemek için önemlidir. Fibrinojenin, önce çözünebilen daha sonra da stabil (çözünmeyen) fibrine daha hızlı dönüşebilmesi için 500 NIH-U/mL konsantrasyonda kullanılabilirken, özel cerrahilerde daha yavaş etki istendiği durumlarda daha düşük konsantrasyonlarda (yaklaşık 4-25 NIH-U/mL) uygulanabilir. Trombinin, fibroblastlar ve diğer endotel hücreler üzerine mitojenik etkileri bulunur (310).

Bothrops atrox moogendi yılanının zehirinden elde edilen başka bir fibrinojen koagulan proteazı da batroksobindir (224). Batroksobin, α -zincirinden fibrinopeptit A'yı ayırarak fibrin I'e dönüşen des-A α monomerinin oluşmasına neden olur. Batroksobin daha sonra immobil (hareketsiz) avidin tarafından ortadan kaldırılır. Fibrin II polimerleri uygulama alanında oluşur (224).

Avrupa'da üretilen birçok ticari fibrin yapıştırıcı içinde, sığır kökenli preparatların neden olduğu immünolojik problemlerin üstesinden gelebilmek için insan plazma trombini kullanılır.

2.11.3. Dokuların fibrin ile etkileşimi

Fibrin, biyolojik dokulara kovalent bağlar, hidrojen ya da diğer elektrostatik bağlar veya mekanik kilitlenme ile bağlanabilir (310). Fibrin, Faktör XIII vasıtasıyla fibronektin ve kollajene, GPIIb/IIIa hücre reseptörü ile de fibroblast, megakaryosit ve trombositlere kovalent bağlanarak pıhtıyı kollajene sıkıca tutturur. Fibrin pıhtısının proteolitik ayrışmasından gelen fibrin ayrışma ürünleri, monositlerin göçünü uyarır ki monositler daha sonra fagositozla ayrılmış fibrini ortadan kaldıracak olan makrofajlara dönüşür. Fibrin ağına göç eden uyarılmış fibroblastlar kollajen birikimine ve fibrin çözünmesine katkıda bulunan plazminojenin salgılanmasına neden olarak yeni damar oluşumuna yardımcı olurlar.

2.11.4. Klinik uygulama alanları

Fibrin yapıştırıcı, cerrahi hemostaz ve doku adezyonu sağlayan etkili bir doku yapıştırıcısıdır. Bu nedenle, birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Avrupa'daki en yaygın kullanım alanı, endikasyonların %30-45'ini içeren kardiyovasküler cerrahiler ve toraks cerrahileridir. Buna ek olarak fibrin yapıştırıcılar cerrahi geçiren ve pıhtılaşma bozukluğu bulunan hastalar için de kullanışlıdır. En önemli kullanım alanları kardiyovasküler cerrahiler, toraks cerrahileri, genel cerrahi/travmatoloji, gastrointestinal cerrahiler, oftalmoloji, otorinolarinolojisi, nörocerrahiler, üroloji, plastik cerrahi, ortopedik cerrahi, oral cerrahiler, kozmetik cerrahi ve pıhtılaşma bozukluğu olan hastaların cerrahileridir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi

Çalışmamızda ağırlıkları 250-350 g arasında değişen 27 adet Sprague Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı.

3.2. Deney Hayvanlarına Genel Anestezi Uygulaması

Sıçanlara, anestezi öncesi sedatif olarak 0,03ml/100g ksilazin hidroklorür (Rompun®; Bayer Healthcare, Toronto, Kanada) ve anestezik olarak 0,07ml/100g ketamin (Ketasol; Richter Pharma AG, Wels, Avusturya) intramüsküler yolla uygulandı (Resim 1).



Resim 1. Deney hayvanlarına anestezi uygulaması.

3.3. Maksiller Kesici Dişlerin Çekimi

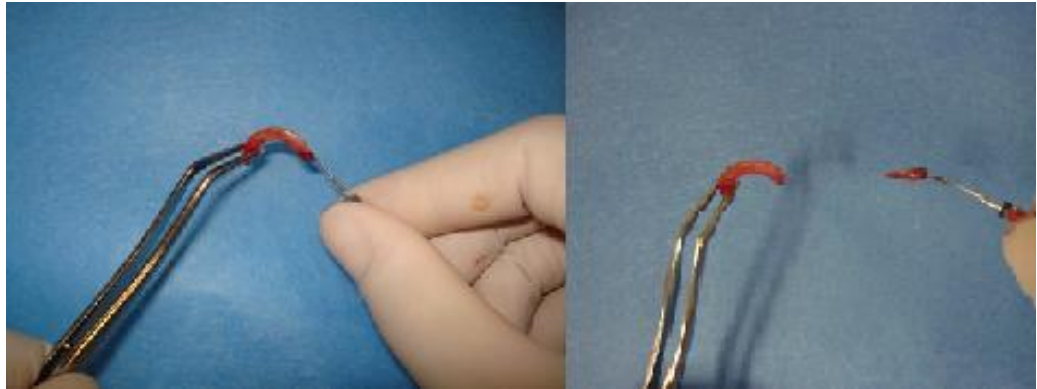
%2'lik klorheksidin solüsyonu ile (Clorhexidina s; FGM Dental Products, Dentscare Ltda., Setubal, Portekiz) temiz bir operasyon sahası elde edildikten (Resim 2a) sonra diş avülsiyonunu taklit etmek için 15 nolu bistüri (Schreiber® Instrumente; Fridingen, Almanya) ve çekim davyeleri ile sırasıyla sendezmotomi, lüksasyon ve her bir deney hayvanında 2 adet bulunan maksiller kesici dişlerin (27 sıçandan 54 adet maksiller kesici diş) travmatik olmayan çekimi gerçekleştirildi (Resim 2b ve c).



Resim 2. Maksiller kesici dişlerin çekimi. (a) %2'lik klorheksidin solüsyonu ile temiz operasyon sahasının elde edilmesi. (b) Onbeş nolu bistüri yardımıyla sendezmotomi ve lüksasyonun gerçekleştirilmesi. (c) Davye yardımıyla dişlerin soketinden çıkarılması.

3.4. Endodontik Tedavi Uygulaması

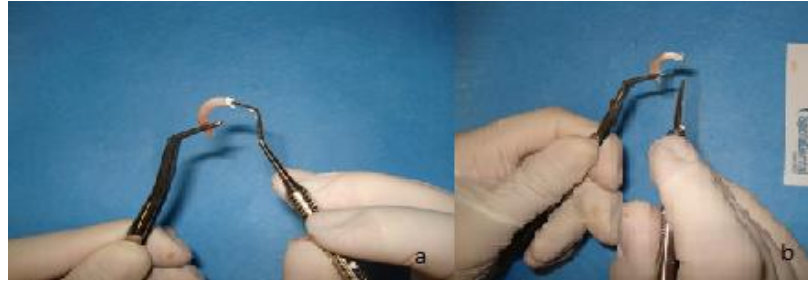
Eksternal kök rezorpsiyonuna neden olan pulpal enfeksiyonu ortadan kaldırmak için 15 nolu kanal eğesi (Flexofile, Dentsply-Maillefer, Ballaigues, İsviçre) ile retrograd yoldan pulpa dokusu ekstirpe edildi (Resim 3). Kök kanal şekillendirmesi 20-25 nolu kanal eğeleriyle tamamlandı. Kök kanalı serum fizyolojik solüsyonu (Polifarma Ltda.; İstanbul, Türkiye) ile irrije edildi (Resim 4a) ve kalan sıvı 25x6'lık enjektör iğnesi ve Luer Lock enjektörü kullanılarak aspire edildi. Kanallar paper point (DiaDent Europe B.V.; Almere, Hollanda) ile kurutuldu (Resim 4b) ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda Ca(OH)_2 patı ile (Sultan Healthcare; Hackensack, New Jersey, Amerika) dolduruldu (Resim 5a). Apikal giriş cam iyonomer simanla (Kavitan® Plus; Spofa Dental, Jicin, Çek Cumhuriyeti) kapatıldı (Resim 5b). Kanal tedavi 60 dakikalık dış ortamda bekleme süresi içinde tamamlandı.



Resim 3. Pulpa ekstirpasyonunun gerçekleştirilmesi.



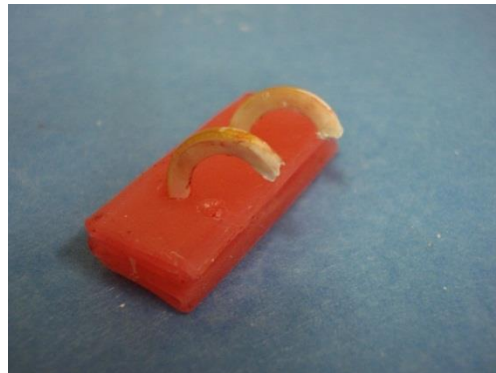
Resim 4. (a) Kök kanallarının serum fizyolojikle irrigasyonu. **(b)** Paper point ile kanalların kurutulması.



Resim 5. (a) Kalsiyum hidroksit patı ile kök kanal dolumunun tamamlanması. **(b)** Cam iyonomer simanla apikal girişin kapatılması.

3.5. Maksiller Kesici Dişlerin Replantasyonu

Çekilen ve endodontik tedavisi biten maksiller kesici dişler PDL'in kurumasına izin vermek için kuronlarından pembe muma tutturularak çekimi takiben 60 dakika oda sıcaklığında (20–24°C) kuru ortamda bekletildi (Resim 6). Sonrasında alveol soketi serum fizyolojik solüsyonu ile irrigate edildi ve replantasyon gerçekleştirildi.



Resim 6. Çekimi takiben maksiller santral kesici dişlerin kuronlarından pembe muma gömülmesi ve oda sıcaklığında 60 dakika bekletilerek PDL'in kurutulması.

3.6. Deney Gruplarının Belirlenmesi

Altmış dakika oda sıcaklığında kuru ortamda bekletilen 27 maksiller kesici diş 3 gruba ayrıldı (Tablo 4).

Tablo 4. Deney grupları.

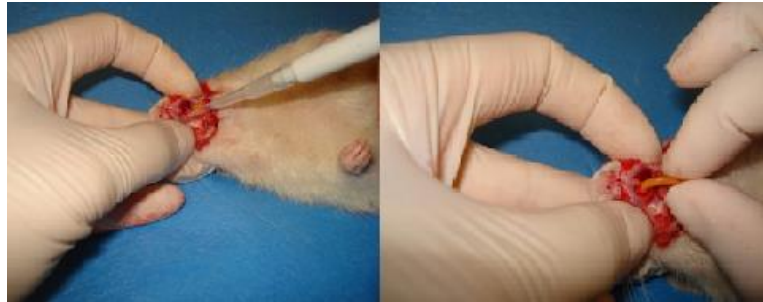
Gruplar	Açıklama	Denek sayısı	Diş sayısı
Grup 1	Kontrol	9	18
Grup 2	Fibrin yapıştırıcı	9	18
Grup 3	Fibrin yapıştırıcı + AKH	9	18

Grup 1’de 9 sıçandan çekilen, endodontik tedavileri tamamlanmış ve 60 dakika oda sıcaklığında kuru ortamda bekletilmiş 18 maksiller kesici dişin herbiri, PDL alanına hiçbir madde uygulanmadan replante edildi.



Resim 7. Replantasyonun uygulanması.

Grup 2’de 9 sıçandan çekilen, endodontik tedavileri tamamlanmış ve 60 dakika oda sıcaklığında kuru ortamda bekletilmiş 18 maksiller kesici dişin herbiri, PDL alanına 200 µL fibrin yapıştırıcı (Tisseel Lyo 4ml, Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye) uygulanarak replante edildi (Resim 8).



Resim 8. Fibrin yapıştırıcı uygulamasını takiben kesici dişlerin replantasyonu.

Grup 3’de 9 sıçandan çekilen, endodontik tedavileri tamamlanmış ve 60 dakika oda sıcaklığında kuru ortamda bekletilmiş 18 maksiller kesici dişin herbiri, PDL alanına 200 µL fibrin yapıştırıcı içinde çözölmüş AKH uygulanarak replante edildi (Resim 9).



Resim 9. AKH uygulanmasını takiben kesici dişlerin replantasyonu.

3.7. Fibrin Yapıştırıcının Hazırlanması ve Uygulaması

Çalışmada fibrin yapıştırıcı olarak Tisseel Lyo 4ml (Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye) kullanıldı.



Resim 10. Tisseel Lyo 4 ml flakonları.

Tisseel Lyo 4ml, 4 ayrı flakonda aşağıdaki bileşenleri içerir (Resim 10):

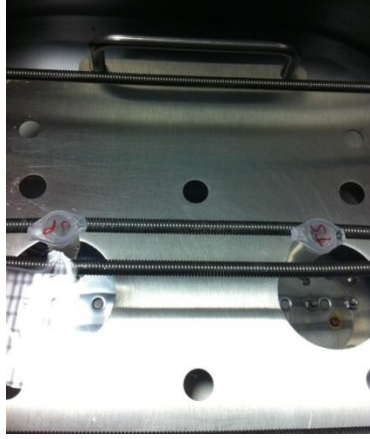
- Yapıştırıcı protein konsantresi (Liyofilize)
- Fibrinoliz inhibitör solüsyonu (Liyofilize)
- Trombin
- Kalsiyum klorür solüsyonu

Hassas terazi ve otomatik pipet kullanılarak her bir deney hayvanı için, liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi, trombin, fibrinoliz inhibitör solüsyonu ve kalsiyum klorür solüsyonu küçük parçalara ayrıldı (Resim 11).



Resim 11. Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi, trombin, fibrinoliz inhibitör solüsyonu ve kalsiyum klorür solüsyonunun küçük parçalara ayrılması.

1,5ml'lik ependorf tüpü içine alınan liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi, fibrinoliz inhibitör solüsyonu, trombin ve kalsiyum klorür solüsyonu 40 dakika süreyle 37 °C'deki su banyosunda (Stuart SBS40 Water Bath Shaker, İngiltere) bırakılarak ısınması sağlandı. Olası kontaminasyonu önlemek amacıyla ependorflar tamamen su içine batırılmadı (Resim 12).



Resim 12. Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi, fibrinoliz inhibitör solüsyonu, trombin ve kalsiyum klorür solüsyonunun 37°C'de 40 dakika ısıtılması.

Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi ve trombin, sırasıyla fibrinoliz inhibitör solüsyonu ve kalsiyum klorür solüsyonu ile karıştırıldı (Resim 13).



Resim 13. Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresinin fibrinoliz inhibitör solüsyonu ile, trombinin ise kalsiyum klorür solüsyonu ile karıştırılması.

3.7.1. Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresinin hazırlanması

1.5mL'lik ependorf tüpü içine yerleştirilen liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi otomatik pipet ile alınan fibrinoliz inhibitör solüsyonu ile karıştırıldı. Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresinin çözünmesi için ependorf tüpü 33-37°C'de su banyosunda 1 dakika süreyle bekletildi. Daha sonra kısa bir süre dairesel hareketlerle çalkalanarak tamamen çözünmesi sağlandı. Solüsyonun aşırı

köpürmesinden kaçınıldı. Kalan partikül varlığında, homojen görüntü elde edilene kadar çalkalama işlemine devam edildi. Şeffaf ya da az opak görüntünün elde edilemediği durumlarda ya da çözünmenin sağlanamadığı durumlarda hazırlanan solüsyon kullanılmadı. Hazırlanan karışım 37°C'de inkübatörde (Sanyo, Panasonic Healthcare Company of North America, Illinois, Amerika) beklemeye alındı (Resim 14).



Resim 14. Hazırlanan liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi-fibrinoliz inhibitör solüsyonu karışımı ve trombin-kalsiyum klorür solüsyonu karışımının inkübatörde bekletilmesi.

3.7.2. Trombin solüsyonunun hazırlanması

1.5mL'lik ependorf tüpü içine yerleştirilen trombin solüsyonu, otomatik pipet ile alınan kalsiyum klorür solüsyonu ile karıştırıldı. Trombin solüsyonunun çözünmesi için ependorf tüpü 33-37°C'de su banyosunda 1 dakika süreyle bekletildi. Daha sonra kısa bir süre dairesel hareketlerle çalkalanarak tamamen çözünmesi sağlandı. Solüsyonun aşırı köpürmesinden kaçınıldı. Kalan partikül varlığında homojen görüntü elde edilene kadar çalkalama işlemine devam edildi. Şeffaf ya da az opak görüntünün elde edilemediği durumlarda ya da çözünmenin sağlanamadığı durumlarda hazırlanan solüsyon kullanılmadı. Hazırlanan karışım 37°C'de inkübatörde beklemeye alındı (Resim 14). Erken katılaşmayı önlemek için daha önce yapıştırıcı protein konsantresini sulandırmak için kullanılmış pipet uçları tekrar kullanılmadı.

3.7.3. Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi ve trombin solüsyonunun karıştırılması

Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi ve trombin solüsyonunu çözülerek kullanıma hazır hale getirildikten sonra 4 saat içinde kullanıldı.

Otomatik pipet yardımıyla trombin solüsyonu liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi içine alındı ve karıştırıldı (Resim 15).



Resim 15. Liyofilize yapıştırıcı protein konsantresi ve trombin solüsyonunun karıştırılması.

Fibrin yapıştırıcı grubundaki her bir dişin soketine, replantasyon öncesinde otomatik pipet ile 200µl fibrin yapıştırıcı uygulandı (Resim 16).



Resim 16. Dişin soketine, ayarlanabilir hacimli otomatik pipet ile 200µl fibrin yapıştırıcı uygulanması.

3.8. Sıçanlardan AKH İzolasyonu ve Uygulanması

3.8.1. AKH izolasyonu

Sıçanlardan AKH izolasyonu Yeditepe Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü'nde gerçekleştirildi. AKH izolasyonu için deney gruplarına seçilen

sıçanlardan bağımsız olarak 2 adet sıçan kullanıldı. Sıçanlara, anestezi öncesi sedatif olarak 0,03mL/100g ksilazin hidroklorür ve anestezik olarak 0,07mL/100g ketamin intramüsküler yolla uygulandı. Anestezi derinliği kontrolünden sonra servikal dislokasyonla sakrifikasyon gerçekleştirildi. Epididimis çevresindeki adipoz doku dikkatli bir şekilde diseke edilerek petri kaplarına alındı (her bir sıçanın dokuları bir petri kabına). Dokular, 1mL PBS (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline) içerisinde, 15 nolu bistüri yardımıyla küçük parçalara ayrılarak homojenize edildi. Homojenize adipoz dokular 50mL'lik falkon tüplere (ISOLAB Laborgeräte GmbH; Wertheim Almanya) alınarak 2 defa PBS ile yıkandıktan sonra tüplere 0.5 Units/mL konsantrasyonundaki 20 mL kollajenaz solüsyonu (Gibco Collagenase Type IV;Life Technologies Inc., Carlsbad, California, Amerika) eklendi. Tüpler 37°C'deki çalkalayıcıda 45 dakika süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında, hücrelere 20 mL, %10'luk Fetal Bovin Serumu içeren medyum eklenerek, kollajenaz aktivitesi durduruldu. Oda sıcaklığında 1200 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Yağ tabakası ve üstte kalan medyum ayrıldıktan sonra hücre çözeltisi 40 mL PBS içinde çözülerek tekrar 1200 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Çöken hücreler, %10 FBS, 2 mM L-glutamine ve %1 PSF (penicillin, streptomycin ve fungizone) ile desteklenmiş Dulbecco'nun modifiye Eagle medyası (Gibco Dulbecco's Modified Eagle Medium 1X;Life Technologies Inc., Carlsbad, California, Amerika) içeren 2mL besiyeri içinde çözüldü. Her 1mL hücre süspansiyonu 25mL besiyeri içeren T150 flaska alındı. Hücreler %80-90 yoğunluğuna ulaşıncaya kadar 10-14 gün kültüre edildi. Medyum 2 günde bir değiştirildi. Hücrelerin pasajlanmasında Tripsin-EDTA solüsyonu (1x) kullanıldı. Bütün hücre kültür kimyasalları Invitrogen'den (Invitrogen, Carlsbad, California, Amerika) temin edildi.

3.8.2. AKH'in akım sitometri analizleri

Hücrelerin yüzey antijenlerinin profillemesi ve AKH'in karakterize edilmesi için akım sitometri analizi Yalvaç ve ark.'nın belirttiği şekilde yapıldı (355). Üçüncü pasajdaki AKH'ler önce hücre kaplarından Tiripsin-EDTA (Invitrogen, Gibco, İngiltere) ile kaldırıldı ve santrifüj edilerek çöktürüldü. Hücre çökeltisi PBS ile karıştırılarak $1,5 \times 10^6$ hücre/100µL PBS/tüp olacak şekilde akım sitometre tüplerine alındı. Her bir tüpe farklı bir primer antikor (CD14, CD29, CD106, CD90, CD34,

CD45) (SantaCruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, California, Amerika) eklenerek 1 saat inkübe edildi. Daha sonra hücreler 2 mL PBS ile yıkanıp 1200 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. Hücre yığını 100 µL PBS içerisinde ikincil antikor (florosein-izo-tio-siyanat (FITC)-bağlanmış ikincil antikor (SantaCruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, California, Amerika) ile 1 saat inkübe edildikten sonra 2 mL PBS ile yıkanıp 1200 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. Hücre yığını 500 mL PBS içerisinde çözüldü ve akım sitometri tüplerine alınarak analiz yapıldı. Akım sitometri analizleri The Becton Dickinson FACS Calibur Akım Sitometre Sistemi (Becton Dickinson, San Jose, California, Amerika) kullanılarak yapıldı.

3.8.3. Kök hücrenin dış soketine uygulanması

Üçüncü pasajdaki AKH, tripsin enzimi ile hücre kaplarından kaldırıldı. Santrifüj edildikten sonra PBS ile yıkandı ve sayılmasının ardından tekrar santrifüj edildi. Elde edilen hücre çökeltisi 1×10^6 AKH/100µL trombin solusyonu konsantrasyonu elde edilecek şekilde çözüldü. AKH içeren 100µl trombin solusyonu 100µl protein konsantresi ile karıştırıldıktan sonra 200µl olan karışım yavaşça dış soketine uygulandı. Uygulamanın ardından dış soketine yerleştirildi.

3.9. Splintleme ve Antibiotik Uygulaması

Replante dişlere herhangi bir splintleme işlemi uygulanmadı.

Deney hayvanlarına intramüskler yolla 20 000IU benzatin G penisilin (Deposilin; I.E. Ulagay, İstanbul, Türkiye) uygulandı.

3.10. Deney Hayvanlarının Bakımı ve Beslenmesi

Çalışma süresince deney hayvanlarının bakımı ve beslenmesi M. Ü. Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde gerçekleştirildi. Deney hayvanları deney süresince $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 12 saat aydınlık, havalandırılmalı bir odada içme suyu ve günlük yemleri verilerek, günlük düzenli kafes bakımları yapılarak barındırıldı.

Kafes içerisinde yataklık olarak talaş kullanıldı. Her kafese 3-4 deney hayvanı yerleştirildi. Deney hayvanlarına içme suyu *ad libidum* verildi ve deney hayvanları yağ oranı artırılarak yumuşatılmış, pellet formdaki sıçan yemi ile beslendi. Deney

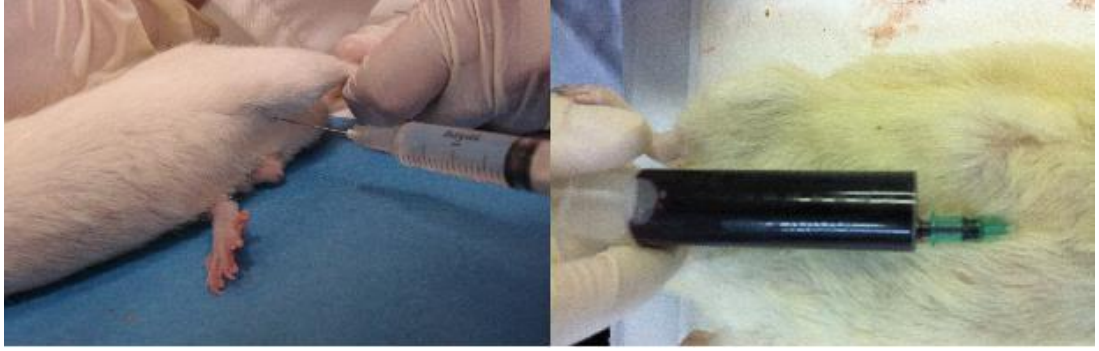
hayvanlarının genel sağlık durumları hergün kontrol edildi. Standart sıçan yemi içeriği Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Standart sıçan yemi içeriği.

İçerik	%
Kuru madde	87,7
Ham protein	20
Ham selüloz	4,5
Ham kül	5,4
Ham yağ	2,4
Kalsiyum	1,1
Fosfor	0,8
Sodyum	1
Lizin	1
Sodyum klorür	1
Metionin	1
Linoleik asit	0,92

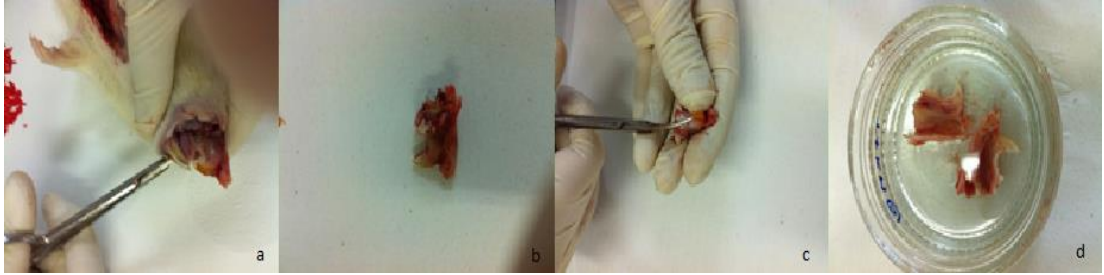
3.11. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu ve Doku Örneklerinin Elde Edilmesi

Replantasyondan 60 gün sonra deney hayvanlarının sakrifikasyonu gerçekleştirildi. Sıçanlara, anestezi öncesi sedatif olarak 0,03mL/100g ksilazin hidroklorür ve anestezik olarak 0,07mL/100g ketamin intramüsküler yolla uygulandı. Anestezi derinliği kontrolü yapıldıktan sonra sıçanlardan kardiyak ponksiyon ile kan alınarak sakrifikasyon gerçekleştirildi (Resim 17).



Resim 17. Anestezi uygulanımı sonrası kardiyak ponksiyonla deney hayvanlarının sakrifikasyonunun gerçekleştirilmesi.

Histolojik ve biyokimyasal inceleme için maksilla örnekleri çıkarıldı. Maksilla, replante dişi de içerecek şekilde 3. molar dişin distalinden hemimaksilla ayrılacak şekilde kesildi (Resim 18a ve b). Maksillanın sağ tarafı 15 nolu bistüri ve cerrahi makas yardımıyla sol tarafından ayrıldı (Resim 18c). Maksilla örnekleri oda ısısında %10'luk nötral tamponlu formaldehit içinde tespit edildi (Resim 18d).



Resim 18. (a) Üçüncü molar dişin distalinden hemimaksillanın ayrılması. (b) Ayrılmış hemimaksillanın görüntüsü. (c) Maksillanın sağ tarafının 15 nolu bistüri ve cerrahi makas yardımıyla sol tarafından ayrılması. (d) Maksilla örneklerinin oda ısısında %10'luk nötral tamponlu formaldehit içinde tespit edilmesi.

3.12. Kesici Diş Dokularının Işık Mikroskobu İncelemeleri

Diş dokularının histolojik incelemesi M.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

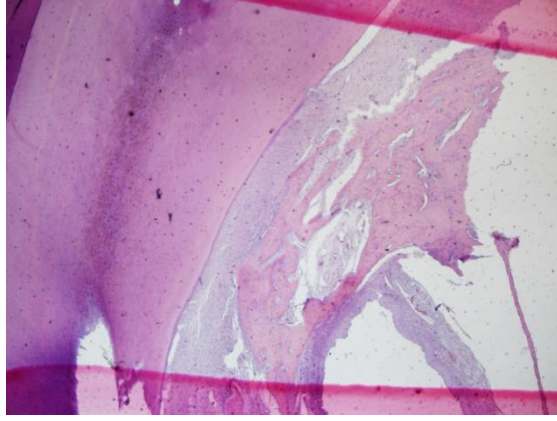
Işık mikroskobu değerlendirmesinde dokuların preperasyonu için sakrifiye edilen hayvanlardan alınan maksilla örnekleri oda ısısında %10'luk nötral tamponlu formaldehit içinde 7 gün tespit edildi. Formaldehitte tespit edilen doku örnekleri dekalsifiyer (Shandon TBD-1, Rapid Decalcifier, Thermo Electron Corp., Pittsburgh,

Amerika) içerisinde dekalsifiye edildikten sonra küçültüldü. Dokular yükselen alkol serilerinden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi ve tolüen içinde şeffaflaştırıldı. Bir gece boyunca 60°C'lik etüvde bekletilen dokular oda ısısında parafin içerisine gömülerek bloklandı. Morfolojiyi görebilmek için parafine gömülü dokulardan döner mikrotom (LEICA RM 2125 RT Rotocut, Meyer Instruments, Inc., Houston, Amerika) ile her 100 mikrometrede (μm) 5 μm kalınlığında kesitler alındı. Her bir örnek için 20 adet 5 μm 'lık kesitler lamlara alındı ve Hematoksilen & Eozin (H&E) boyası uygulandı.

H&E boyaması işleminde lamlara alınan 5 μm kalınlığındaki kesitler tolüen içinde 2 saat bekletilerek parafinden arındırıldı, daha sonra inen alkol serilerinden geçirilerek (%100, %90, %70) rehidrate edildi. Distile sudan geçirilen kesitlere 20 saniye Hematoksilen boyası uygulandıktan sonra 10 dakika akar çeşme suyunda yıkanarak mordanlandırıldı. Kesitler 20 saniye Eozin boyaması uygulandıktan sonra yükselen alkol serilerinden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi. Dehidrate edilen kesitler toluenden geçirildikten sonra entallan ile kapatıldı. Boyalı kesitler fotomikroskop (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) ile incelendi. Bütün doku örnekleri, tedavi gruplarından habersiz olan 2 deneyimli histoloji uzmanı (S.Ç.; E.A.) tarafından incelendi. Kesitler normal PDL ile iyileşme, yüzeyel rezorpsiyonu, ankiloz ve inflamatuvar rezorpsiyon varlığına göre analiz edildi.

Dijital video kamera (Olympus U-TVO.63XC Color Video Camera, Tokyo, Japonya) ve Olympus BX51 mikroskop ile kesitlerin görüntüsü elde edildi. Görüntüler Tif formatında kaydedildi.

Rezorpsiyondan etkilenmiş kök alanını histomorfometrik ölçümlerle saptayabilmek için pergel, cetvel ve ince uçlu kalemle dikey kesit görüntüleri 3 bölüme ayrıldı (servikal, orta ve apikal). Ölçüm için cerrahi işlemler sırasında hasar görmediği için sadece orta bölüm seçildi (Resim 19).



Resim 19. Kökün orta üçlüsünün pergel, cetvel ve ince uçlu kalemle belirlenerek incelenmesi.

Elde edilen görüntüler üzerinde Image J programı (Research Services Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, Amerika) ile normal PDL ile iyileşme, yüzey rezorpsiyonu, inflamatuvar rezorpsiyon ve ankiloz alanları belirlendi. Kökün orta üçlüsündeki normal PDL ile iyileşme, yüzey rezorpsiyonu, inflamatuvar rezorpsiyonu ve ankiloz alanları bütün kök yüzeyi alanına bölünerek yüzde (%) olarak iyileşme verileri elde edildi ve istatistiksel analiz için Excell (Microsoft Corp., Redmond, WA, Amerika) programına girişleri yapıldı.

3.13. Kesici Dişlerde Kollajen Tayini

Diş dokularında kollajen tayini M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Temel Bilimler Anabilim Dalı Biyokimya Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Kollajen tayininde, dokuların preperasyonu için kurban edilen hayvanlardan alınan maksilla örnekleri oda ısısında %10'luk nötral tamponlu formaldehit içinde 48 saat tespit edildi. Doku örnekleri dekalsifiye içerisinde dekalsifiye edildikten sonra küçültüldü. Dokular yükselen alkol serilerinden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi ve tolüende şeffaflaştırıldı. Bir gece boyunca 60°C'lik etüvde bekletilen dokular oda ısısında parafin içerisinde gömülerek bloklandı. Morfolojiyi görebilmek için parafine gömülü dokulardan döner mikrotom ile her 100 mikrometrede (μm) 5 μm kalınlığında kesitler alındı. Her bir örnek için 20 adet alınan 5 μm 'lik kesitler lamlara alındı. Kesitler tolüende 2 saat bekletilerek parafinden arındırıldı, daha sonra inen alkol serilerinden geçirilerek (%100, %90, %70) rehidrate edilerek distile sudan geçirildi.

Deparafinize edilen örnekler cam tüplere alındı. Üzerlerine, % 0.1 Fast Gren FCF, % 0.1 Sirius Red içeren doymuş pikrik asit çözeltisinden 0.2 mL eklendi. Tüpler aliminyum folyo ile kaplandı ve oda sıcaklığında 30 dakika rotary shaker’da inkübe edildi. Tüplerdeki sıvı dikkatlice çekildi ve örnekler sıvı, renksiz hale gelene kadar distile su ile birkaç defa yıkandı. Örneklerin üzerine metanol-0.1 N NaOH (1:1,v:v) çözeltisinden 1 mL ilave edildi. Birkaç saniye içinde boya dokudan ayrıldı. Elde edilen sıvının absorbanı 540 ve 605 nm’de okundu.

3.14. İstatistiksel Analiz

Işık mikroskobu sonuçları ve kesici dişlerde kollajen tayini sonuçlarının değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi ve parametrelerin normal dağılıma uygun olmadığı saptandı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun saptanmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Her grupta 9 sıçan (18 diş) olarak planlanan çalışmamızda çalışma süresince kontrol grubunda 5, fibrin yapıştırıcı grubunda 2 ve fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda 1 sıçanın ölmesiyle örnek sayısı kontrol grubunda 4 (8 maksiller santral kesici), fibrin yapıştırıcı grubunda 7 (14 maksiller santral kesici) ve fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda 8'e (16 maksiller santral kesici) düştü.

4.1. Işık Mikroskobu Bulguları

Gruplara göre iyileşme düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 6 ve 7'de görülmektedir.

4.1.1. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının ankiloz bulguları

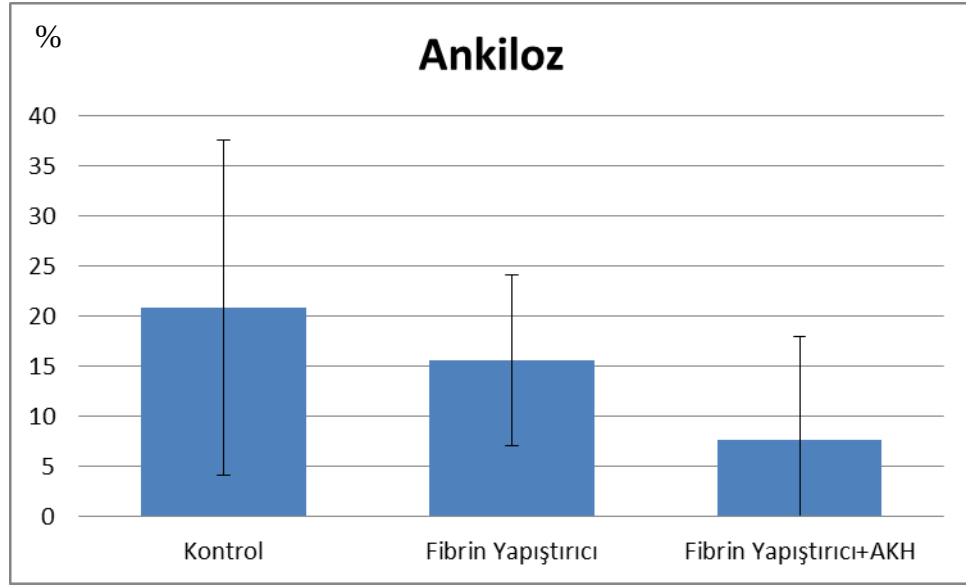
Grupların ankiloz görülme düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0.05$) (Tablo 6). Kontrol grubunda ankiloz $20,81\pm17,08$ görülürken fibrin yapıştırıcı grubunda bu değer $15,57\pm8,56$, fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda ise $7,65\pm10,24$ olarak saptandı (Şekil 2). Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunun ankiloz görülme düzeyleri, kontrol ve fibrin yapıştırıcı gruplarından anlamlı şekilde düşüktü ($p<0.05$) (Şekil 2). Kontrol ve fibrin yapıştırıcı gruplarının ankiloz görülme düzeyleri arasında fark bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 7). Geniş ankiloz alanları kontrol grubunda daha bariz olmakla beraber her iki grupta da gözlemlendi (Resim 20a ve b). Kontrol grubundaki birçok örnekte rezorbe alanlar yeni kemik dokusuyla yer değiştirdi. Fibrin yapıştırıcı grubunda, sementle direkt temasta olan kemik dokusu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha az oranda bulundu (Resim 21a).

Tablo 6. Grupların iyileşme düzeylerinin değerlendirilmesi.

	Kontrol (n=8)	Fibrin yapıştırıcı (n=14)	Fibrin yapıştırıcı+AKH (n=16)	p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Ankiloz (%)	20,81±17,08 (16,77)	15,57±8,56 (15,25)	7,65±10,24 (0)	0,021*
İnflamatuvar rezorpsiyon (%)	13,54±13,42 (12,35)	5,01±4,42 (6,14)	0,00±0,00 (0)	0,001**
Yüzeyel rezorpsiyon (%)	1,72±1,70 (1,53)	1,05±1,73 (0,21)	0,31±0,50 (0)	0,152
Normal PDL ile iyileşme (%)	63,90±16,46 (70,23)	77,99±9,85 (76,86)	92,04±10,23 (98,61)	0,001**
<i>Kruskal Wallis Test</i>				
	* $p<0.05$	** $p<0.01$		

Tablo 7. İkili karşılaştırma sonuçları.

	Kontrol-fibrin yapıştırıcı	Kontrol-fibrin yapıştırıcı+AKH	Fibrin yapıştırıcı- fibrin yapıştırıcı+AKH
	p	p	p
Ankiloz (%)	0,682	0,028*	0,014*
İnflamatuvar rezorpsiyon (%)	0,110	0,001**	0,001**
Yüzeyel rezorpsiyon (%)	0,382	0,072	0,195
Normal PDL ile iyileşme (%)	0,050*	0,001**	0,001**
<i>Mann Whitney U Test</i>			
	* $p<0.05$	** $p<0.01$	

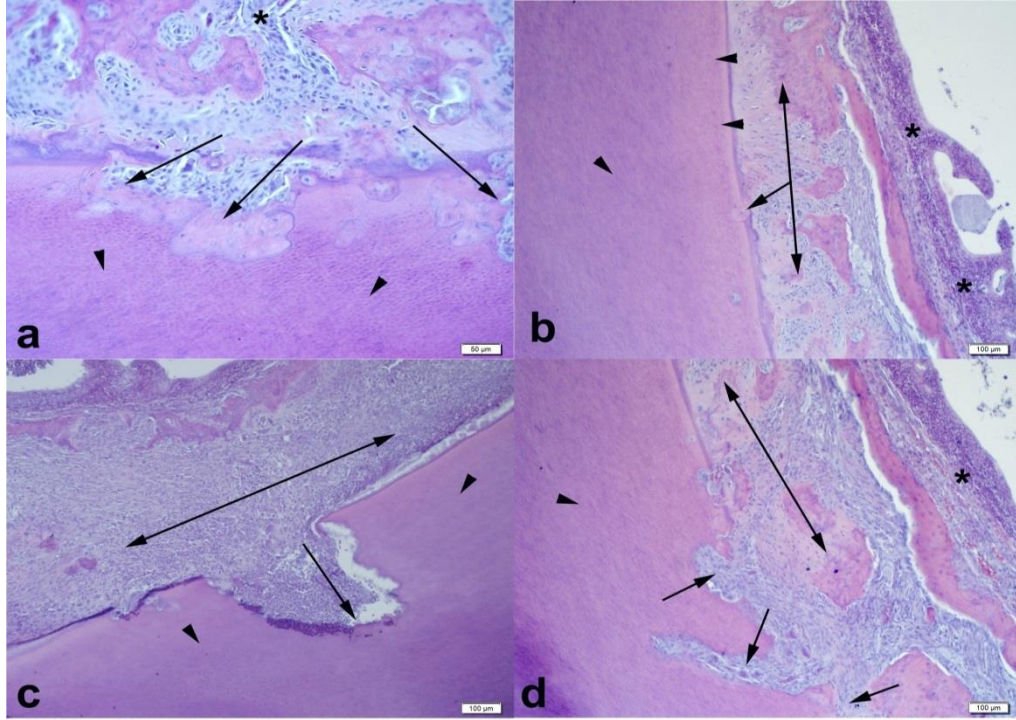


Şekil 2. Gruplar arası ankiloz görülme oranları.

4.1.2. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının inflamatuvar rezorpsiyon bulguları

Grupların inflamatuvar rezorpsiyon görülme düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu ($p<0.01$) (Tablo 6). Kontrol grubunda inflamatuvar rezorpsiyon kök yüzeyinin $\%13,54\pm13,42$ 'sinde görülürken bu oran fibrin yapıştırıcı grubunda $\%5,01\pm4,42$, fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda ise $\%0,00\pm0,00$ 'dı (Şekil 3). Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunun inflamatuvar rezorpsiyon görülme düzeyleri, kontrol ve fibrin yapıştırıcı gruplarından ileri derecede anlamlı şekilde düşüktü ($p<0.01$) (Şekil 3). Kontrol ve fibrin yapıştırıcı gruplarının inflamatuvar rezorpsiyon görülme düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 7). Mast hücrelerinin görüldüğü inflamatuvar rezorpsiyon alanları kontrol grubunda baskın olarak görüldü (Resim 20c ve d). Fibrin yapıştırıcı grubunun bazı örneklerinde inflamatuvar rezorpsiyona rastlanırken (Resim 21 a, b ve c) fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda bu rezorpsiyon türü saptanamadı (Resim 22 a, b, c ve d). Kontrol grubunda daha fazla inflamatuvar rezorpsiyon görülmesine rağmen fibrin yapıştırıcı grubunun inflamatuvar rezorpsiyon değerleri ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda

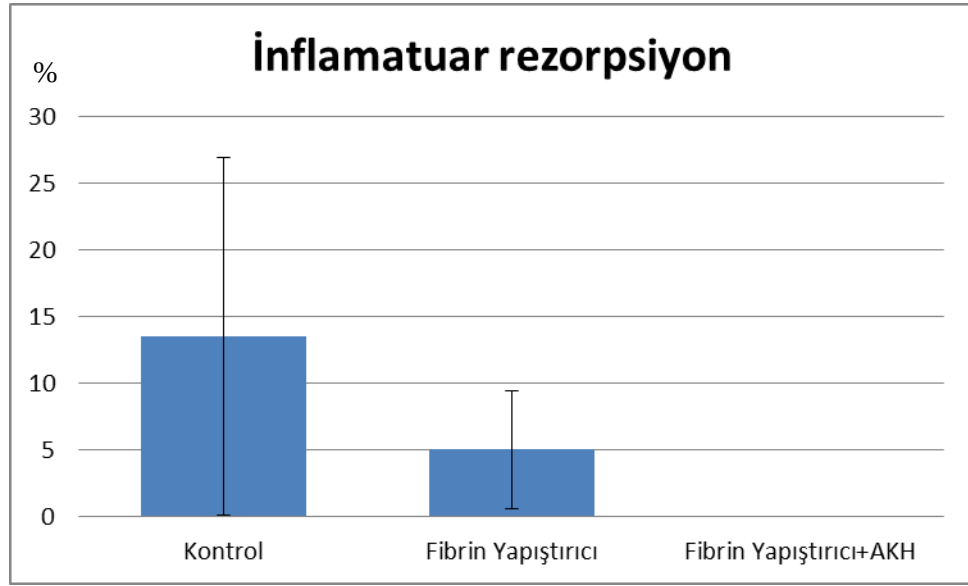
inflamatuvar rezorpsiyon saptanmadı ve diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu.



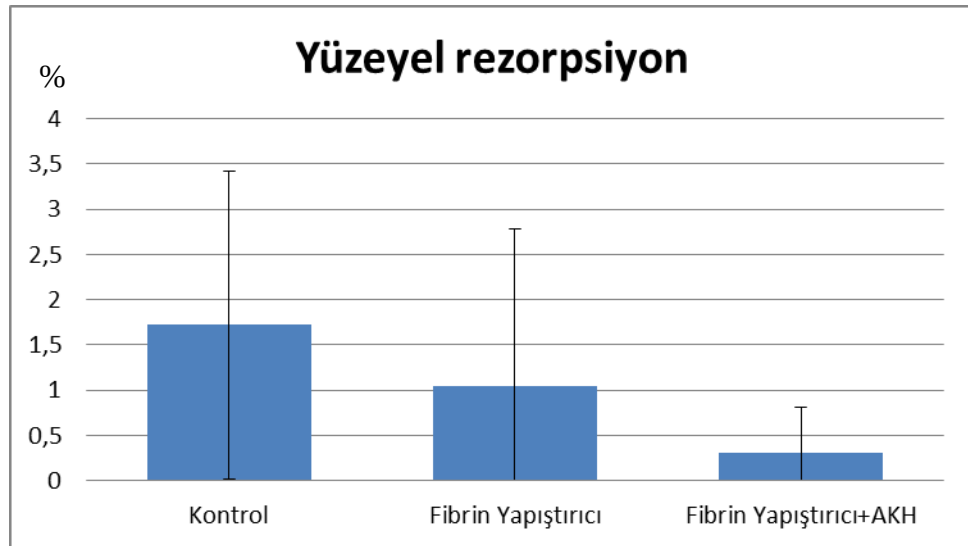
Resim 20. Kontrol grubu. **(a)** PDL alanının kaybolarak yerini yaygın ankiroz alanlarına bırakması (→), inflamasyon alanları (☆), dentin (▶). Ankiroz alanlarının yaygın ve ileri seviyede oluşu ve dentinin rezorbe olarak yerini kemik dokusuna bırakması dikkat çekmektedir. **(b)** Kök yüzeyi boyunca yaygın ankiroz (→), yoğun inflamasyon alanları (☆), dentin (▶). Sement ve dentinin yer yer rezorbe olarak yerini ankiroz alanlarına bırakması. **(c)** Yoğun polimorf hücrelerin hakim olduğu inflamatuvar rezorpsiyon (→), dentin (▶). Rezorpsiyonun dentinin iç bölgelerine kadar yayıldığı dikkat çekmektedir. **(d)** PDL'in ortadan kalkarak yerini kemik dokusuna bıraktığı ankiroz alanlarına (↔) komşu bölgelerde yoğun ve ilerlemiş inflamatuvar rezorpsiyon alanları (→), dentin (▶), özellikle polimorf hücrelerin hakim olduğu yoğun inflamasyon bölgesi (☆).

4.1.3. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının yüzeyel rezorpsiyon bulguları

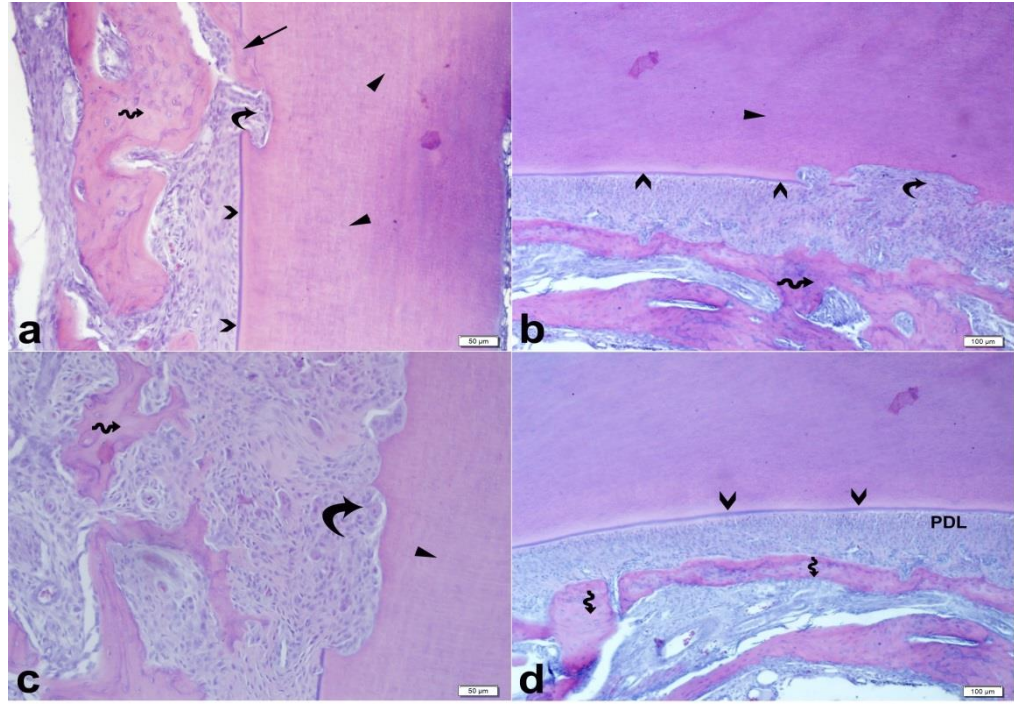
Grupların yüzeyel rezorpsiyon görülme düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6). Kontrol grubunda kök yüzeyinin $1,72\pm 1,70$ 'inde yüzeyel rezorpsiyon görülürken, fibrin yapıştırıcı grubunda $1,05\pm 1,73$ oranında, fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda ise $0,31\pm 0,50$ oranında yüzeyel rezorpsiyona rastlandı (Şekil 4). Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 3. Gruplar arası inflamatuvar rezorpsiyon görülme oranları.



Şekil 4. Gruplar arası yüzeyel rezorpsiyon görülme oranları.

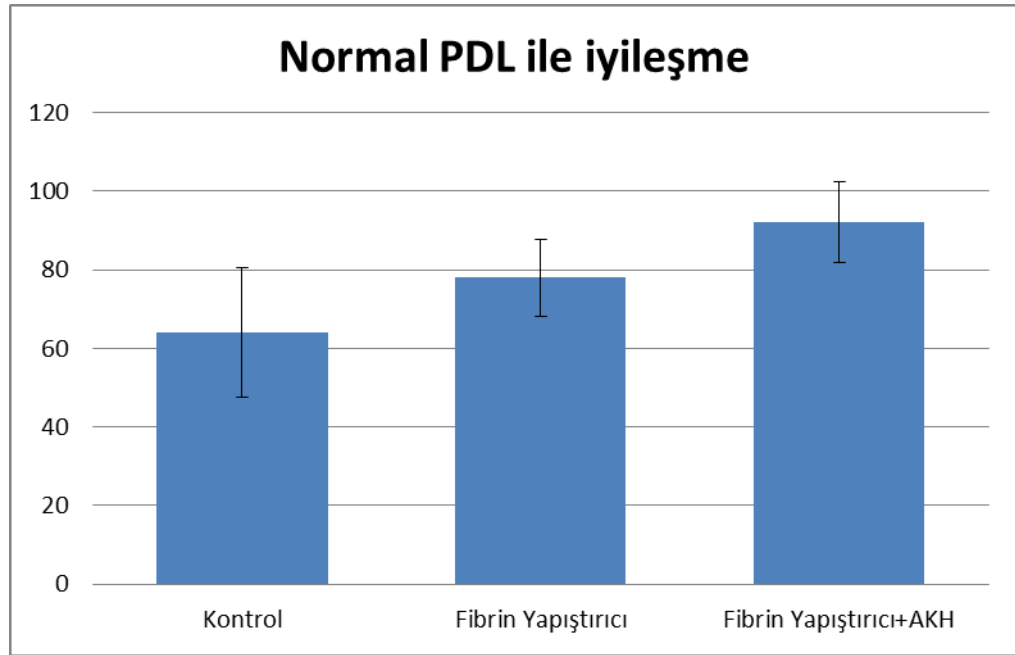


Resim 21. Fibrin yapıştırıcı grubu. (a) Bazı alanlarda bozulmamış cement ve sağlıklı PDL'ye (↗) komşu alanlarda ankiloz (→) ve inflamatuvar rezorpsiyon (↘), dentin (↗), alveol kemiği (↗). (b) Düzgün sement-PDL sınırının (↗) yanısıra inflamatuvar rezorpsiyon alanları (↘), dentin (↗), alveol kemiği (↗). (c) Kök yüzeyi boyunca gözlenen inflamatuvar rezorpsiyon alanları (↘), dentin (↗), alveol kemiği (↗). (d) Tüm kök yüzeyi boyunca bozulmamış sement ve dentine (↗) uzanan sağlıklı periodontal ligament (PDL) ve alveol kemiği (↗).

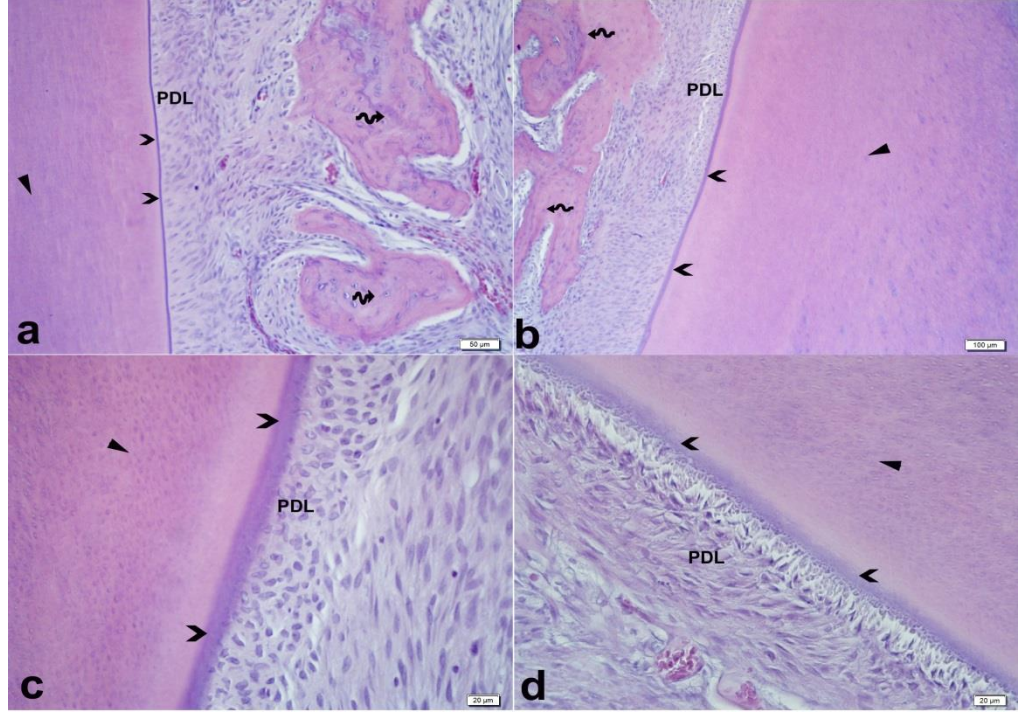
4.1.4. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının normal PDL ile iyileşme bulguları

Grupların normal PDL ile iyileşme düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık vardı ($p<0.01$) (Tablo 6). Normal PDL ile iyileşme, kontrol grubunda kök yüzeyinin $63,90\pm16,46$ 'sında görülürken, fibrin yapıştırıcı grubunda $77,99\pm9,85$ oranında, fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda ise $92,04\pm10,23$ oranında bulundu (Şekil 5). Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunun normal PDL ile iyileşme düzeyleri, kontrol ve fibrin yapıştırıcı gruplarından ileri düzeyde anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.01$). Fibrin yapıştırıcı grubunun normal PDL ile iyileşme düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 7). Fibrin yapıştırıcı ve AKH'nin beraber uygulandığı gruptaki örneklerin çoğunda

düzgün, bozulmamış sement, yeni PDL oluşumu (Resim 22a, b, c ve d) dikkati çekerken, fibrin yapıştırıcının tek başına uygulandığı gruptaki örneklerde bozulmamış sement ve yeni oluşmuş PDL'e komşu alanlarda ankiloz veya inflamatuvar rezorpsiyon (Resim 21a ve b) görüldü. Nadir olmakla birlikte fibrin yapıştırıcı grubunda tüm kök yüzeyi boyunca PDL'in devamlılığı görüldü (Resim 21 d). PDL formasyonu ve hem semente hem de alveolar kemiğe PDL'in fiksasyonu, fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda çok daha belirgindi (Resim 22a). Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda PDL'in devamlılığı (Resim 22b ve c) söz konusuysen, fibrin yapıştırıcı grubunda bazı alanlarda dentin rezorpsiyon alanları (Resim 21a ve b) görüldü. Buna karşın, kontrol grubunda ankiloz ve inflamatuvar rezorpsiyon baskın görüntülerdi (Resim 20a, b ve c).



Şekil 5. Gruplar arası yüzeyel rezorpsiyon görülme oranları.



Resim 22. Fibrin yapıştırıcı+AKH grubu. (a) Düzgün sement (➤) ve PDL yapısı, etrafında yoğun damarlanma gösteren alveol kemiği (➤), dentin (➤). (b) Bozulmamış PDL ve sement (➤), alveol kemiği (➤), dentin (➤). (c-d) Son derece düzgün olarak gözlenen yeni oluşmuş PDL'in semente bağlanması (➤), dentin (➤). PDL'in kök yüzeyine paralel sıralanışı dikkat çekmektedir.

4.2. Kollajen Bulguları

Grupların kollajen sonuçları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu ($p<0.01$). Kontrol grubunda kollajen değerleri $0,031\pm0,006$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ protein, fibrin yapıştırıcı grubunda $0,040\pm0,017$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ protein, fibrin yapıştırıcı +AKH grubunda ise $0,052\pm0,022$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ proteindi (Tablo 8, Şekil 6). Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunun kollajen düzeyleri, kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunurken ($p<0.01$), fibrin yapıştırıcı grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$). Fibrin yapıştırıcı grubunun kollajen düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 9).

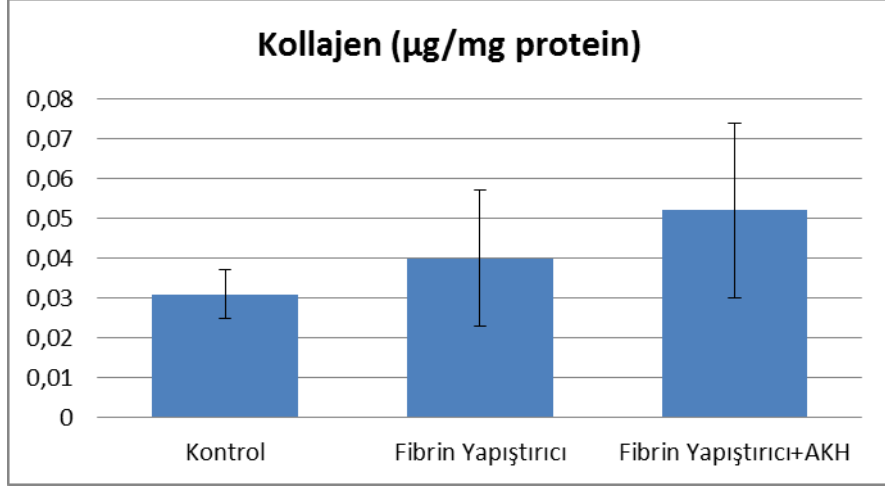
Tablo 8. Grupların kollajen düzeylerinin değerlendirilmesi

	Kollajen ($\mu\text{g}/\text{mg}$ protein)	P
	Ort $\pm$ SS (Medyan)	
Kontrol	0,031 $\pm$ 0,006 (0,030)	0,001**
Fibrin Yapıştırıcı	0,040 $\pm$ 0,017 (0,034)	
Fibrin Yapıştırıcı+AKH	0,052 $\pm$ 0,022 (0,045)	

*Kruskal Wallis Test***** $p < 0.01$** **Tablo 9.** İkili karşılaştırma sonuçları.

	Kollajen ($\mu\text{g}/\text{mg}$ protein)
	P
Kontrol - Fibrin Yapıştırıcı	0,013*
Kontrol - Fibrin Yapıştırıcı+AKH	0,001**
Fibrin Yapıştırıcı - Fibrin Yapıştırıcı+AKH	0,014*

*Mann Whitney U Test**** $p < 0.05$** **** $p < 0.01$**



Şekil 6. Grupların kollajen sonuçları.

5. TARTIŞMA

5.1. Gereç ve Yöntemin Tartışması

5.1.1. Hayvan seçimi

Çalışmalarda köpek, maymun gibi hayvanların yanı sıra sıçanların tercih edilmesi, sıçanların temininin ve bakımının kolay olması ayrıca sıçanlardan elde edilen sonuçların diğer hayvanlardan elde edilenler ile benzer olmasındandır (54, 238, 241). Literatürde avülsiyon sonrası replantasyon ile ilgili yapılmış birçok çalışmada sıçanlar kullanılmıştır (54, 84, 104, 152, 217, 237, 239, 240, 250, 256, 261, 277, 296, 319, 343, 361). Biz de çalışmamız da literatüre uygun olarak deney hayvanı olarak sıçanları tercih ettik.

Sıçanların maksiller kesici dişleri ile insan maksiller kesici dişleri arasında bazı farklılıklar vardır. Sıçanlar kemirgen hayvanlar olduklarından kesici dişleri aşındığı miktarda sürekli büyür. İnsan ve sıçan dişleri arasındaki bu farkı ortadan kaldırmak için çalışmamızda sürekli büyümeden sorumlu olan ve apikal bölgede bulunan dental papilla ortadan kaldırıldı. Saito ve ark. (296) 2011 yılında yaptıkları, sıçanlarda diş replantasyonu öncesi düşük doz lazer terapisinin iyileşmeye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında pulpa ekstirpasyonu öncesinde dental papillayı ortadan kaldırmışlardır. Sottovia ve ark. (319) replantasyon öncesinde sıçan maksiller kesici dişlerinin kök yüzeylerini sodyum hipoklorit ve sodyum florür ile tedavi etmeyi denemişler ve sıçan dişlerinin sürekli büyümesini durdurmak için kök kanal tedavisi öncesinde apikalde bulunan dental papillayı çıkarmışlardır. Benzer şekilde Lustosa-Pereira ve ark. (217) replantasyon öncesi topikal alendronat uygulamasının maksiller santral kesici dişlerin kök yüzey iyileşmesine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında pulpa ekstirpasyonu öncesinde dental papillayı ortadan kaldırmışlardır.

Sıçanların santral kesici dişleri kıvrık köke sahiptir ve bukkal kök yüzeyi boyunca mine devam eder (241). Bu nedenle çalışmamızda histolojik incelemeye sadece proksimal ve palatinal yüzeyler dahil edildi.

5.1.2. Örneklem sayısının belirlenmesi

Çalışmalarda örneklem sayısı çalışmanın amacına göre yeterli sayıda olmalıdır. Örneklem sayısının az olduğu çalışmalar faydalı sonuçların elde edilmemesinden dolayı kullanılan kaynakların boşa gitmesine neden olurken örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalar ise gerekenden daha fazla kaynağın harcanmasına yol açar. İnsan ve hayvan çalışmalarında örneklem sayısı etik nedenlerden dolayı en önemli unsurdur. Örneklem sayısının düşük olduğu çalışmalarda potansiyel zararlı tedaviler ortaya çıkabilir. Örneklem sayısının yüksek olduğu çalışmalarda ise potansiyel zararlı tedaviler ortaya çıkabileceği gibi potansiyel yararlı tedaviler ortaya çıkmayabilir (205).

Hayvan çalışmalarındaki en önemli unsurlardan biri Zoolog Russell ve Mikrobiyolog Burch'ün (291) ortaya koyduğu 3R kuralıdır. 3R kuralının açılımı reduction (indirgeme, azaltma), refinement (sadeleştirme) ve replacement (yerine koyma)'dır. Replacement; gelişmiş hayvan yerine filojenik skalada düşük hayvanların kullanılması (böcekler, omurgasızlar), organ, doku, hücre kültürü gibi *in vitro* teknikler kullanılması, hayvan olmayan cansız sistemlerin kullanılması (retroviral gen transferi) veya canlı olmayan sistemlerin (örneğin bilgisayar sistemi) kullanılmasıdır. Reduction ise istatistiksel önemliliği sağlamak için gerekli toplam hayvan sayısını azaltmayı amaçlar. Refinement, kullanılacak teknik veya işlemi sadeleştirmektir. Buradaki amaç, ağrı veya sıkıntıyı daha iyi kontrol etmek, invaziv olmayan teknik kullanmak ve invaziv işlemi azaltmaktır.

Her grupta 9 sıçan (18 diş) olarak planlanan çalışmamızda çalışma süresince kontrol grubunda 5, fibrin yapıştırıcı grubunda 2 ve fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda 1 sıçanın ölmesiyle örnek sayısı kontrol grubunda 4 (8 maksiller santral kesici), fibrin yapıştırıcı grubunda 7 (14 maksiller santral kesici) ve fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda 8'e (16 maksiller santral kesici) düştü.

5.1.3. Genel anestezi yöntemi

Diş çekimi diğer cerrahi işlemler gibi lokal ya da genel anestezi gerektirir. Ketamin hidroklorürün birçok hayvan için iyi bir cerrahi anestezik olduğu

kanıtlanmıştır. İntramüsküler yolla uygulanım, hızlı ve kümülatif olmayan etki, geniş güven aralığı gibi avantajları bulunur. Ketamin hidroklorür hayvanları, çevrelerinden ilgilerinin kopmasını sağlayan bilinçsizlik haline sevkeder (45) ancak zararlı uyaranlara cevapla birlikte palpebral, farengiyal ve pedal refleksler devam eder (45, 282).

Ksilazin hidroklorür ise analjezik ve sedatif özellikleri ile birlikte narkotik olmayan bir santral sinir sistemi depresanıdır. Ketaminin tek başına uygulandığında oluşan kas sertliği ve konvülsiyonları ksilazin hidroklorür ortadan kaldırır (5, 306).

Ketamin literatürde tek başına ya da ksilazin ile birlikte anestezi amacıyla yılan (111), kaplumbağa (171), kertenkele (97), dağ gelinciği (60), kuş (298), köpek (36), kedi (264), koyun (244), keçi (53), insan dışındaki memeliler (161), tavşan (332), kobay (186), sıçan (93, 278), fare (351) ve hamsterlarda (351) kullanılmıştır. Ketaminin tek başına kullanımı birçok tür için sınırlandırılmışken ksilazin ile kombine kullanımının faydalı olduğu kanıtlanmıştır (148).

Vilela ve ark. (343) 2012 yılında yaptıkları ve düşük doz lazer terapisinin replante sıçan dişlerinde inflamatuvar cevaba etkilerini inceledikleri çalışmalarında ksilazin hidroklorür ve ketamin hidroklorürü kombine olarak kullanmışlardır. Mori ve ark. (240) sıçan dişlerinin propolis içinde bekletilmesinin iyileşmeye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında sedatif olarak ksilazin hidroklorür ve anestezik olarak ketamin hidroklorürü tercih etmişlerdir. Sıçanlarda gerçekleştirilmiş birçok replantasyon çalışmasında da sıçanların uyutulmasında ksilazin hidroklorür ile birlikte ketamin hidroklorür intramüsküler yolla uygulanmıştır (104, 152, 217, 239, 250, 277, 319)

Çalışmamızda biz de bahsedilen özelliklerinden dolayı anestezi öncesi sedatif olarak ksilazin hidroklorür ve anestezik olarak ketamin hidroklorürü intramüsküler yolla uyguladık.

5.1.4. Yara alanı asepsisinin sağlanması

Cerrahi öncesi deri dezenfeksiyonu evrensel olarak kabul görmüş cerrahi pratik uygulamalarının önemli bir parçasıdır. Cerrahi öncesi deri antisepsisi deride kolonize

olmuş bakteri sayısını azaltır ve cerrahi alanı sterilize eder. Operasyon sonrası yara enfeksiyonuna neden olan en önemli risk faktörlerinden biri operasyon sırasında yara alanında bakteri bulunmasıdır. Endojen kontaminasyonun beklenmediği durumlarda eksojen bakterilerin operasyon boyunca yaraya girdiği ve böylece enfeksiyona neden olduğu düşünülür (297). Olası kontaminasyon kaynakları operasyon sahasının üstünde bulunan deri, operasyon takımının üyeleri, cerrahi ekipmanlar ve operasyon odasında bulunan diğer malzemelerdir (135). Deri antiseptisi Centers for Disease Control and Prevention (222) ve Association of peri-Operative Registered Nurses (137) gibi profesyoneller ve sağlık organizasyonları tarafından önerilir. Cerrahi bölge enfeksiyonları yaklaşık %30 oranında görülür (67).

Klorheksidin 1950'lerde İngiltere'de geliştirilmiş antiseptik bir ajandır (96). Klorheksidin antiseptik ajan olarak tıbbi pratikte, ağız gargaraları ve diş macunları gibi kişisel hijyen araçlarının içinde kullanılır. Klorheksidin bakteristatik, bakterisit, fungusit ve bazı virüsleri öldürme özelliğine sahiptir. Minimum inhibe edici konsantrasyonu Gram (+) bakteriler için, Gram (-) bakterilerden daha azdır çünkü klorheksidinin Gram (+) bakterilerin hücre duvarına afinitesi vardır (96). Uzun süreli uygulama birçok bakteri için bakterisit etki gösterir. Klorheksidinin antibakteriyel aktivitesi kan gibi vücut sıvılarından etkilenmez (62).

Carvalho Edos ve ark. (77) gecikmiş diş replantasyonu çalışmalarında sıçanların üst çene ön bölge asepsisini %2'lik klorheksidin solüsyonu ile gerçekleştirmişlerdir. Choi ve ark. (84) replante sıçan dişlerine topikal bifosfonatların etkisini araştırdıkları çalışmalarında temiz bir operasyon sahası elde edilmesinde %2'lik klorheksidin solüsyonunu kullanmışlardır. Benzer şekilde Lustosa-Pereira ve ark. (217) alendronatın, Mori ve ark.'nın (239) ise zolendronik asitin replante sıçan dişlerine topikal etkilerini inceledikleri çalışmalarında maksiller santral kesici dişlerin çekimi öncesi maksillanın ön bölgesinin asepsisini %2'lik klorheksidin solüsyonu ile sağlamışlardır.

Biz de çalışmamızda Carvalho Edos ve ark., Choi ve ark., Lustosa-Pereira ve ark. ve Mori ve ark.'na benzer şekilde %2'lik klorheksidin solüsyonunu diş çekimleri öncesi yara alanının antiseptisi için kullandık.

5.1.5. Diş seçimi

Avülsiyon yaralanmaları dentoalveolar yaralanmalar içinde en kötü olanıdır. Avülsiyon genelde tek bir diş ilgilendirir. En sık avülse olan diş maksiller santral kesicidir (23). Maksiller santral kesici dişler sıçanlarda yapılan birçok replantasyon çalışmasında kullanılmıştır (77, 84, 104, 217, 239, 250, 261, 277, 296, 343). Biz de literatüre uygun olarak çalışmamızda avülsiyonu taklit etmek için sıçanların maksiller santral kesici dişlerini kullandık.

5.1.6. Kanal tedavisi gerekliliği

Replantasyon sonrası pulpa dokusunun enfeksiyonu sıklıkla görülür. Pulpa enfeksiyonu, enfeksiyonla ilişkili inflamatuvar kök rezorpsiyonu gelişiminde önemli role sahiptir. Pulpa kaynaklı inflamatuvar kök rezorpsiyonunun meydana geldiği olgularda birkaç hafta ya da ay içinde diş kaybedilebilir (23, 118, 337). Yapılan bir meta-analizde gecikmiş pulpa ekstirpasyonu (14 günden fazla) ile enfeksiyonla ilişkili kök rezorpsiyonu arasında yüksek anlamlılıkta ilişki bulunmuştur (168). Enfeksiyonla ilişkili kök rezorpsiyonunu engellemek için uygun zamanda kanal tedavisinin yapılması önerilir (26, 118). Bu nedenle çalışmamızda çekilen tüm dişlere kök kanal tedavisi uyguladık.

5.1.7. Pulpa ekstirpasyon şekli

Sıçan dişlerinin kök uçları ömür boyu açık kalır. Bu nedenle retrograd yol tercih edildiğinde giriş kavitesi açmaya gerek yoktur. Bazı araştırmacılar replantasyon öncesinde kök kanal tedavisinin elle uygulanmasını önerirler (23, 112, 238, 240). Carvalho Edos ve ark.'nın (77) 2012 yılında, Saito ve ark.'nın (296) ise 2011 yılında yaptıkları replantasyon çalışmalarında kök kanal tedavisini retrograd yoldan elle gerçekleştirmişlerdir. Choi ve ark. (84) replante sıçan büyük azı dişlerinin kök kanal tedavisini elle kök ucundan pulpa dokusuna ulaşarak yapmışlardır. Poi ve ark. (277) gecikmiş diş replantasyonu çalışmalarında retrograd yoldan elle kök kanal tedavisini gerçekleştirmişlerdir. Benzer şekilde Sottovia ve ark. (319), Mori ve ark. (239), Lustosa-Pereira ve ark. (217), Gulinelli ve ark. (152) sıçan dişlerinde farklı maddelerle kök yüzey tedavisinin iyileşmeye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında

pulpa ekstirpasyonunu retrograd yoldan elle yapmışlardır. Biz de literatüre uyumlu olarak çalışmamızda çekilmiş maksiller santral kesici dişlere kanal tedavisini retrograd yoldan elle gerçekleştirdik.

5.1.8. Kanal içi irrigasyon solüsyonu seçimi

Kök kanallarının temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi yüksek oranda irrigasyon maddelerinin mekanik ve kimyasal etkilerine bağlıdır (313, 315). Kanal irrigasyonunun önemi, kanal tedavisi esnasında kanala giriş yapan bakterileri irrigasyon veya enstrümantasyon tekniğine bakmaksızın azaltmasıdır (315).

Serum fizyolojik solüsyonu sodyum klorür içeren sulu çözeltilidir. Diğer kanal içi irrigasyon solüsyonları (sodyum hipoklorit gibi) ile karşılaştırıldığında serum fizyolojinin irrigan özelliği yoktur (327). Kanal tedavisi sırasında akut alevlenmeleri önlemek veya apikalde bir stop oluşturulamadığında başta sodyum hipoklorit olmak üzere diğer solüsyonların meydana getirebileceği irritasyondan kaçınmak için kanal içi irrigasyonda sadece serum fizyolojik solüsyonu önerilir (327).

Byström ve ark. (71) mekanik enstrümantasyonun ve irrigasyonun antibakteriyel etkinliğini incelemişler, serum fizyolojik ile bakteri sayısında önemli ölçüde düşüş olduğunu saptamışlardır.

Choi ve ark. (84) kök kanal tedavisi sırasında irrigasyon solüsyonu olarak serum fizyolojik solüsyonunu kullanmışlardır. dos Santos ve ark. (104) saklama ortamı olarak kullandıkları sulandırılmış süt tozunun gecikmiş diş replantasyonunda iyileşmeye etkisini inceledikleri çalışmalarında kanal içi irrigasyonunu serum fizyolojik solüsyonu ile gerçekleştirmişlerdir. Gulinelli ve ark. (152) gecikmiş diş replantasyonunda propolis ve florür ile kök yüzey tedavisinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında serum fizyolojik solüsyonu ile kanal içi irrigasyon yapmışlardır. Sıçanlar üzerinde yapılmış birçok replantasyon çalışmasında da kanal içi irrigasyon solüsyonu olarak serum fizyolojik solüsyonu kullanılmıştır (217, 239, 250, 296, 319).

Çalışmamızda kullandığımız dişlerin canlı ve enfekte olmamış dişler olması nedeniyle yüksek antibakteriyel özelliğe sahip olmayan, dolayısıyla periapikal

dokularda iritan özelliği bulunmayan serum fizyolojik solüsyonunu kanal irrigasyon solüsyonu olarak tercih ettik.

5.1.9. Kanal içi patı seçimi

Avülsiyonda nörovasküler demette yırtılma olur. Bu da bakteriyel kontaminasyonu kolaylaştıran pulpa nekrozuna neden olduğundan avülsiyon olgularında kanal tedavisi gerekir (125, 338). Kök kanal sisteminde ya da dentin tübüllerinde bakteri bulunması inflamatuvar kök rezorpsiyonuna yol açar (120, 340).

Kalsiyum hidroksit, replante dişlerin kanal içi pansumanında kullanılabilecek en iyi materyaldir (72, 208, 232, 263, 341). Güçlü ve güvenilir antibakteriyel etkiye sahip olması, kök kanalı içinde kalan doku artıklarını nötralize etmesi ve sürekli olarak hidroksil iyonları serbestleyerek çevre dokularda alkali osteojenik bir ortam yaratması gibi olumlu özellikleri vardır (128). Kalsiyum hidroksit antibakteriyel etkinliğini, hidroksil iyonlarının difüzyon yeteneği ile mekanik şekillendirme ve irrigasyon solüsyonuyla ulaşılamayan alanlardaki organik materyalleri eriterek gösterir (314). Mükemmel biyolojik özelliklerinin yanında uzun tedavi süresi, ilacın belirli sürelerde değişmesinin gerekmesi (113, 251) ve uzun süreli tedavilerde kök yapısının zayıflaması gibi dezavantajları da bulunur (28, 160, 290).

Panzarini ve ark. (261) gecikmiş diş replantasyonunda C vitamininin etkilerini inceledikleri çalışmalarında kanal içi patı olarak $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'i kullanmışlardır. Saito ve ark. (296) replantasyon çalışmalarında kanal içini $\text{Ca}(\text{OH})_2$ patı ile doldurmuşlardır. Benzer şekilde Carvalho Edos ve ark. (77), Choi ve ark. (84), dos Santos ve ark. (104), Gulinelli ve ark. (152), Lustosa-Pereira ve ark. (217), Mori ve ark. (239, 240), Panzarini ve ark. (261), Poi ve ark. (277), Saito ve ark. (296) sıçanlar üzerinde yaptıkları replantasyon çalışmalarında kanal içi patı olarak $\text{Ca}(\text{OH})_2$ patını kullanmışlardır.

Çalışmamızda biz de literatüre uygun olarak kanal içi patı olarak kontaminasyonu ve dolayısıyla inflamatuvar kök rezorpsiyonunu kontrol altına alan $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'i, iyi bilinen antimikrobiyal ve toksin nötralize edici özelliklerinden dolayı tercih ettik.

5.1.10. Kök ucu dolgusu seçimi

Cam iyonomer simanlar kalsiyum floroaminosilikat cam tozu ve poliakrilik asit aköz solüsyonundan oluşan bir dental restoratif materyaldir (185). Cam iyonomer simanlar nemli diş yapısına ve baz materyaline yapışma, flor salınımıyla antikaryojenik özellik gösterme, düşük toksisite ve yüksek biyouyumluluğa sahip olma gibi önemli özelliklere sahiptir. Bununla beraber cam iyonomer simanlar diş yapısına benzer düşük katsayılı termal ekspansiyon özelliği ile diş minesiyle uyumlu özellikler sergiler. Ancak düşük mekanik özellikleri bu simanın Sınıf I ve Sınıf II gibi yüksek stres alanlarında kullanımını sınırlar (353).

Cam iyonomer simanların retrograd kök dolgusu olarak kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (4, 85, 257, 363). Chong ve ark. (85)'nin yaptığı bir çalışmada kök ucu dolgu materyali olarak amalgam ve konvansiyonel cam iyonomer siman karşılaştırılmış ve konvansiyonel cam iyonomer simanın sızdırmazlığının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Alhadainy ve ark. (4) retrograd dolgu maddesi olarak kullanılan cam iyonomer siman, çinko polikarboksilat siman, amalgam ve guta perkanın apikal sızdırmazlıklarını araştırdıkları çalışmalarında cam iyonomerin en az sızdıran madde olduğunu bildirmişlerdir. Zetterqvist ve ark. (363) apikal rezeksiyon yapmış dişlerin kök uçlarının cam iyonomer ve amalgam ile tıkaçlanmasının başarıya etkisini araştırdıkları çalışmalarında cam iyonomerin başarılı sonuçlarını göstermişlerdir. Retrograd kök ucu dolgularının karşılaştırıldığı bir hayvan çalışmasında cam iyonomerle alakalı inflamasyona rastlanmamıştır (73).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak retrograd kök dolgu materyali olarak konvansiyonel cam iyonomer simanı kullandık.

5.1.11. Dişlerin kuru ortamda bekleme süresi

Uzun süre ağız dışı ortamda kalmış dişlerde yüzeysel, replasman ve inflamatuvar rezorpsiyonun görüldüğü deneysel olarak gösterilmiştir (15). Kuru ağız dışı ortamın kuvvetli etkileri PDL hücrelerinin nekrozu şeklinde görülmektedir (212). Kısa süreli kuru ortamda bile (örneğin 30 dakika) izole alanlardaki PDL hücrelerinde şiddetli kayıplar görülür (231). Altmış dakikalık kuru ortamda bekleyen dişlerin PDL

hücreleri dejenere olur ve replante dişin kökü, rezorpsiyon ve ankiloza açık hale gelir (158). Benzer sonuçlar insan (27), köpek (215) ve sıçan (200) çalışmalarıyla gösterilmiştir.

Ancak klinik pratikte avülse dişin hekime ulaştırılana kadar ve diş replante edilene kadar ağız dışı ortamda kalma süresi sıklıkla 60 dakikayı bulur (27, 158).

Farklı ülkelerde yapılmış birçok çalışmada, toplumda avülse dişlerin tedavisi hakkında bilgi eksikliği olduğu gösterilmiştir (79, 235, 242, 292). Chan ve ark. (79) çalışmalarında, Honk Kong'da yaşayan beden eğitimi öğretmenlerinin diş travmaları konusunda bilgi eksikliğini göstermişlerdir. Mori ve ark. (235) 2009 yılında yaptıkları çalışmalarında sporcuların diş avülsiyonu hakkında bilgi eksikliğini bildirmişler ve bu konuda eğitim verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Yine Mori ve ark. (242) Brazilya'nın Adamantina şehrindeki okul çalışanlarının diş avülsiyonu ile ilgili bilgisini araştırdıkları çalışmalarında öğretmenlerin avülsiyonla ilgili bilgi eksikliği olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Sea-Lim ve ark. (292) çalışmalarında Singapur'daki okul öncesi öğretmenlerinin diş travması tedavileri konusundaki bilgi eksikliğini bildirmişlerdir. Avülse dişlerin tedavisi ile ilgili ebeveynlerin, öğretmenlerin bilinçlendirilmesi hastaların diş hekimine gelme süresinin kısalmasına dolayısıyla tedavi başarısının artmasına neden olacaktır.

Choi ve ark. (84) çalışmalarında sıçan dişlerini 60 dakika ağız dışı kuru ortamda beklettikten sonra replante etmişlerdir. Carvalho Edos ve ark. (77) replantasyon öncesi sıçan dişlerini 60 dakika ağız dışı kuru ortamda bekletmişlerdir. Gulinelli ve ark. (152) sıçan dişlerini 60 dakika ağız dışı kuru ortamda tutmuşlardır. Benzer şekilde birçok replantasyon çalışmasında çekilmiş dişler 60 dakika ağız dışı kuru ortamda bekletilmiştir (217, 239, 250, 319).

Literatür bilgileri doğrultusunda çalışmamızda avülse dişleri gecikmiş diş replantasyonunu taklit etmek için 60 dakika kuru ortamda beklettik.

5.1.12. Kök yüzey tedavisinde fibrin yapıştırıcı kullanılması

Çalışmamızda fibrin yapıştırıcı, diş replantasyonu öncesi kök yüzey tedavisinde ilk defa kullanılmıştır.

Fibrin yapıştırıcı hem kompozisyon hem de klinik uygulama olarak en önemli insan plazma ürünlerinden biridir. Bu ürün trombinle fibrinojeni aktive ederek fibrin pıhtısının oluşumuna neden olur ve böylece koagülasyon basamaklarının son aşamasını taklit eder. Sıvı geçirmez bir ajan halini alan fibrin yapıştırıcı, uygulama alanına yapışarak hemostatik ve iyileştirici özelliklerinin yanısıra dokuları ya da materyalleri istenilen yerde tutma özelliği de gösterir (280). Günümüzde fibrin yapıştırıcı kadar doku uyumluluğu bulunan, toksik olmayan ve klinik yararları bulunan bir biyolojik ya da sentetik adeziv materyal yoktur. Dvorak ve ark. (106) fibrin yapıştırıcının anjiyogenezi ya da yeni damar oluşumunu artırdığını gösterirken Kram ve ark. (195) ve Matras ve ark. (227) fibrin yapıştırıcının yerel doku büyüme ve onarımını desteklediğini bildirmişlerdir.

PRP' nın diş replantasyonundaki başarısı birçok çalışma ile gösterilmiştir (285, 334). PRP; kemik (144), kırık (247), tendon (127) ve periodontal dokuların (334) rejenerasyonunu sağlar. Ancak özellikle genç hastalardan PRP elde etmek zor ve zaman alıcıdır. Oysa avülsiyon olgularında dişin olabildiğince hızlı replante edilmesi çok önemlidir. PRP'nın tersine fibrin yapıştırıcı kullanıma hazır bir materyal olması nedeniyle çalışmamızda kullandık.

5.1.13. Kök yüzey tedavisinde AKH'in kullanılması

Çalışmamız replantasyonda AKH'lerin kullanıldığı ilk çalışmadır.

Kök hücreler farklılaşmadan birçok hücre bölünme döngüsüne girebilme (self-renewal) (134) ve farklılaşma (153) kapasitesi olan hücrelerdir. Kök hücreler neredeyse tüm çok hücreli organizmalarda bulunur (129).

Kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler üzerinde yapılan çalışmalar KİMKH'in adipozitlere (47, 275), kondrositlere (50, 75, 179, 275, 359), miyoblastlara (116, 346) ve osteoblastlara (75, 275) farklılaşabildiğini göstermiştir. Bu hücreler gelecekteki doku mühendisliği stratejileri için ümit vericidir. Kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler periodontal dokular gibi kompleks yapıların rejenerasyonunda olumlu sonuçlar vermiştir (182, 357). Ancak kemik iliğinin elde edilmesinin ağırlı olması, genel ya da spinal anestezi gerektirmesi ve az sayıda MKH

elde edilmesi dezavantajlarıdır (68, 286). Klinik olarak anlamlı sayıda hücre elde edebilmek için düşük sayıdaki hücrelerin *ex vivo* şartlarda çoğaltılması gerekir ancak bu işlemlerin uygulanımı pahalıdır, zaman gerektirir ve hücre kayıplarına ya da kontaminasyonuna neden olabilir.

İdeal otolog kök hücre kaynağı kolay elde edilebilir, hastanın maksimum konforunu sağlayan ve zengin hücre sayısının elde edilebildiği kaynaktır. Adipoz doku kolay bir şekilde zengin kök hücre sayısının elde edildiği bir kaynaktır. Adipoz doku kemik iliği gibi embriyonik mezodermden kaynak alır ve heterojen stromal hücre popülasyonu içerir (163, 164, 216, 268, 269). Bu benzerlik kemik iliği yerine adipoz dokudan kök hücre izolasyonunu mantıklı kılar. Zuk ve ark.'nın (366) yaptığı bir çalışmada multipotent hücreler içeren insan adipoz dokusunun, kemik iliği kökenli MKH'e alternatif kök hücre kaynağı olabileceği sonucuna varılmıştır. AKH kemik, kırık, yağ doku ve nöronlar gibi çeşitli dokulara farklılaşabilir (254, 295, 365, 366). Aynı zamanda AKH'in periodontal doku rejenerasyonunu da artırdığı bildirilmiştir (331). Periodontal doku rejenerasyonu sıçan, köpek, maymun ve domuz gibi birçok deneysel hayvan modelinde gösterilmiştir (159, 182, 305, 331).

5.1.14. Splintleme

Rijit olmayan splintleme replante dişi stabilize eder ve dişi belirli bir pozisyonda tutar. Güncel kılavuzlar ve çalışmalar, kısa süreli ağız dışı kuru ortamda beklemiş dişler için 7-10 gün arasındaki sürelerde splintlemeyi önerirken uzun süreli ağız dışı kuru ortamda beklemiş dişler ve/veya avülsiyona alveolar kırığının eklendiği olgular için ise daha uzun süreli splintlemeyi uygun görürler (34, 123, 265, 338). Kısa süreli splintlemenin daha az eksternal kök rezorpsiyonuna neden olduğu düşünülür (27, 189, 190). Ancak splintleme süresi ile replantasyon sonrası periodontal iyileşme arasındaki ilişkiyi araştıran 4 çalışmanın sonuçlarının incelendiği bir derlemede periodontal iyileşmenin splintleme süresiyle alakalı olmadığı sonucuna varılmıştır (169).

Son zamanlarda yapılmış 42 replante dişin dahil edildiği ve dişlerin ortalama 2.8 yıl takip edildiği bir çalışmada ağız dışı saklama süresi ve koşullarının splintleme süresine göre periodontal iyileşmeyi daha fazla etkilediği sonucuna varılmış ve farklı

splintleme sürelerinin periodontal iyileşme üzerine etkisi gösterilememiştir (348).

Sıçanların kesici dişleri ‘C’ şeklinde kıvrımlı köklere sahiptir. Bu durum dişlerin soketine tutunmasını sağlar.

Dişlerin sabit kalmasını sağlayan başka bir unsur da fibrin yapıştırıcı uygulaması sonrası oluşan yarı katı fibrin pıhtısıdır.

dos Santos ve ark. (104) sıçan dişlerine replantasyon sonrası herhangi bir splintleme işlemi yapmamışlardır. Lustosa-Pereira ve ark. (217) çalışmalarında sıçan dişlerine herhangi bir splintleme işlemi uygulamamışlardır. Mori ve ark.(237-241) sıçan dişlerinde farklı maddelerin replante dişlerin iyileşmesine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında dişlere herhangi bir splintleme işlemi uygulamamışlardır. Benzer şekilde Poi ve ark. (277) ve Sottovia ve ark. (319) araştırdıkları çalışmalarında dişleri splintlememişlerdir.

Biz de çalışmamızda Mori ve ark. (237-241), Poi ve ark. (277), Sottovia ve ark.’na (319) benzer şekilde replantasyon sonrası dişlere herhangi bir splintleme yapmadık.

5.1.15. Antibiyotik uygulaması

Pulpa nekrozunun inflamatuvar kök rezorpsiyonuna neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca pulpa nekrozundan başka kontaminasyona neden olan diğer bir unsur da ağız dışı süre boyunca kök yüzeyinin dış çevreye açık bulunmasıdır. Bu kontaminasyon sistemik antibiyotik terapisi (338) ve kök yüzey tedavisi (124, 175, 261, 308, 316) ile kontrol edilebilir. Travmatik yaralanma sonrası periodontal alandaki bakterileri etkisiz hale getirmek için penisilin tercih edilir (157).

Carvalho Edos ve ark. (77) 2012 yılında yaptıkları çalışmalarında sıçanlara replantasyon sonrası intramüsküler yolla 20 000 IU benzatin G penisilin uygulamışlardır. dos Santos ve ark. (104), Gulinelli ve ark. (152), Lustosa Pereira ve ark. (217), Mori ve ark. (239, 240), Negri ve ark. (250), Panzarini ve ark. (261). Poi ve ark. (277). Sottovia ve ark. (319), Vilela ve ark. (343) sıçanlarda yaptıkları

replantasyon çalışmalarında sıçanlara replantasyon sonrasında 20 000 IU benzatin G penisilini intramuskler yolla uygulamışlardır.

Çalışmamızda bütün sıçanlara literatüre uygun olarak intramuskler yolla 20 000 IU benzatin G penisilin uyguladık.

5.1.16. Sıçanların beslenmesi

Klinik avülsiyon olgularında replantasyon sonrası hastanın 2 hafta süreyle yumuşak gıdalarla beslenmesi önerilir (123). Böylece dişin ikincil travmaları engellenir ve dişe iyileşmesi için stabil bir ortam yaratılmış olur.

Choi ve ark. (84) replantasyon sonrası sıçanları yumuşak yemle beslemişlerdir. Sorensen ve ark. (318) rhBMP-12'nin replantasyonu takiben periodontal bağlanmaya etkilerini inceledikleri çalışmalarında köpeklere replantasyon sonrası yumuşak yem vermişlerdir.

Çalışmamızda, ikincil travmalara neden olmaması için replantasyon sonrası hayvanları yağ oranı artırılarak yumuşatılmış standart pellet yem ile besledik.

5.1.17. Sakrifikasyon yöntemi ve zamanı

Sıçanlar fiziksel ya da kimyasal yöntemlerle sakrifiye edilirler. Fiziksel yöntemler kafaya darbe, dekapitasyon, servikal dislokasyon, mikrodalga ve hızlı bir şekilde dondurmadır. Kimyasal yöntem olarak birçok anestezik madde (izotan, enfluran, halotan, karbondioksit, karbon monoksit gibi inhalasyon anestezikleri ya da sodyum pentobarbital gibi enjekte edilen ajanlar) yüksek dozda uygulanır (88). Bunlara ek olarak anestezik madde uygulamasını takiben kardiyak ponksiyon ile kan almak ağrısız ve tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle kan örneklerinin toplanacağı çalışmalarda uygulanır.

O'brien ve ark. (252) serumda bulunan kardital troponin T'nin kardiyak hasar belirteci olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında sıçanların sakrifikasyonunu anestezi uygulanımı sonrası kardiyak ponksiyonla yapmışlardır. Dissanayake ve ark. (103) mycophenolate mofetilin kemik mineral metabolizmasına etkilerini

araştırdıkları çalışmalarında sıçanların sakrifikasyonunu anestezi madde uygulaması sonrası kardiyak ponsiyon yöntemiyle gerçekleştirmişlerdir.

Biz de çalışmamızda sıçanların sakrifikasyonunda anestezi ile beraber kardiyak ponsiyon yöntemini kullandık.

Çekim sonrası PDL fibrillerdeki yırtık genellikle alveolar kemik ve kök yüzeyi arasında aralanmayla sonuçlanır. Ancak yırtık, alveolar kemiğe ya da kök yüzeyine yakın olabilir. Dört gün sonra PDL'in servikal ve apikal parçaları revaskülarize olmaya başlar (78). Yedi gün sonunda PDL'deki aralık çoğalan fibroblastlar ve kan damarları tarafından doldurulur. İzole alanlarda ana fibrillerde birleşme görülmeye başlar. On dört gün sonra iyileşen ana fibril sayısı oldukça artar. Bu zamanda hasarlı PDL'in mekanik özellikleri hasarsız PDL'in yaklaşık %50-60'ı kadardır. Altmış gün sonunda hasarlı PDL histolojik olarak hasarsız PDL'den ayırt edilemez (221).

dos Santos ve ark. (104) çalışmalarında sıçanları replantasyondan sonra 60. günde sakrifiye etmişlerdir. Gulinelli ve ark. (152) deneysel diş replantasyonunda dişlere kök yüzey tedavisi için propolis ve florür uyguladıkları çalışmalarında sıçanları replantasyon sonrası 60. günde sakrifiye etmişlerdir. Lustosa Pereira ve ark. (217), Mori ve ark. (240), Negri ve ark. (250), Panzarini ve ark. (262), Sottovia ve ark. (319) sıçanlar üzerinde yaptıkları replantasyon çalışmalarında sıçanları replantasyondan 60 gün sonra sakrifiye etmişlerdir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda biz de sıçanların sakrifikasyonunu replantasyon sonrası 60. günde gerçekleştirdik.

5.1.18. Histolojik inceleme için kökün orta üçlüsünün seçilmesi

Dişlerin servikal ve apikal üçlüsü cerrahi işlemler (31, 95) ve kanal tedavisi işlemleri (31) sırasında ya da davye ile kavrama ve bistüri ile bağların koparılması sırasında hasar görmüş olabileceğinden çalışmamızda replante santral kesici dişlerin histolojik incelenmesinde dişin orta üçlüsünü tercih ettik.

Bu yöntem sıçanlarda gerçekleştirilen farklı replantasyon çalışmaları ile uyumludur (104, 217, 250).

5.2. Avülsiyon olgularında tedavi

Diş avülsiyonu dişin soketinden dışarıya bütünüyle yer değiştirmesini ifade eder (3). Farklı çalışmalar daimi dentisyondaki travmatik yaralanmaların % 0.5-16'sının diş avülsiyonları olduğunu gösterir (23, 177, 284).

Süt dişlerinde avülsiyona yol açan başlıca neden çocuğun sert objelerin üzerine düşmesidir (23). Süt dişlerindeki travmatik diş yaralanmalarının %2-7'sini avülsiyon olguları oluşturur (133). Süt kesicilerin avülsiyonu genellikle 8 ay-2 yaş arası dönemde meydana gelir. Avülsiyon yaralanmalarına süt dişlerinde daimi dişlere göre daha sık rastlanır. Bunun nedenleri, alveol kemiğin süt dişlenme döneminde daha yumuşak ve süngerimsi karakterde olması ve daimi dişlere göre daha kısa olan süt dişi köklerinin fizyolojik rezorpsiyonla daha da kısalarak tutuculuğunun azalmasıdır. Bu olguların %75'inde gelişmekte olan daimi dişte hasar olduğu bildirilmiştir (23). Süt kesici dişlerinin replantasyonundan sonra diş abseleri, kök rezorpsiyonu, ankiloz, daimi keser dişte şekil değişikliği ve hipoplazik değişiklikler görülür (191). Bu nedenle süt dişlerinde meydana gelen avülsiyon olgularında avülse süt dişinin replantasyonu önerilmez (23, 122, 126). Benzer şekilde Amerikan Çocuk Diş Hekimliği Akademisi (American Academy of Pediatric Dentistry), gelişmekte olan daimi dişi etkileyebileceğinden avülse süt dişlerinin replantasyonunu önermez (3).

Avülsiyonda PDL, alveolar kemik, diş eti, dudak ve diş pulpası gibi birçok doku hasar görebilir (23). Ayrıca PDL'de kopma, PDL'in oryantasyonunda bozulma ve canlılığında azalma meydana gelir (23, 31, 238). Diş pulpasını besleyen kan damarlarında yırtılma meydana gelmesiyle nekroz gerçekleşir (23). Bu nedenlerden dolayı diş avülsiyonu kompleks travmatik bir yaralanmadır (238).

Diş, normal fonksiyonlarını sağlayabilmesi için avülsiyon sonrasında hemen soketine yerleştirilmelidir. Kök yüzeyinde bulunan hücrelerin canlılığının devamlılığı başarılı bir replantasyon için esastır (23, 31, 158). Bu nedenle dişin acil replantasyonu ya da hücrelerin hayatta kalabilmesi için avülse dişin uygun ortamda saklanması önemlidir (18, 23).

Dişin hızlı bir şekilde replante edilmemesi ya da uygun saklama koşullarında saklanmaması replantasyon tedavisini olumsuz yönde etkilemektedir (23, 238).

Aynı dış ortam süresine sahip avülse dişlerde ankilozun yayılımında ciddi farklılıklar görülür. Bu fenomen, hastanın yaşı ve uygulanan endodontik tedavideki farklılıklar olduğu kadar kök yüzeyinin başlangıçta aldığı hasardaki farklılıklardan da kaynaklanabilir (27, 29). Kökün 60 dakikadan fazla kuru dış ortamda kaldığı olgularda, PDL'in canlı kalması beklenmediğinden kemiksel replasman kaçınılmazdır (23). Bu durumda replantasyonun amacı resplasman rezorpsiyonunun olabildiğince yavaş olmasıdır. Ankiloz geliştirse, ilerlemesi, hastanın yaşına ya da kemiğin dönüşümüne (turnover) bağlıdır. Bu nedenle, replasman rezorpsiyonu genç bireylerde genellikle daha agresifken yaşlı hastalarda uzun süreli bir yol izler (27). Genç bireylerde avülse dişlerin replante edilmesi yüz gelişimi tamamlanana kadar yararlıdır. Genç bireylerdeki travmatik yaralanmalarda, kemiğin hızlı bir şekilde dişin yerini alması yerine yavaş replasman rezorpsiyonu olması tercih edilir. Benzer kök koşullarında yetişkin bireylerde dişin replante edilmesi dişin gömük kalmasını ve böylece daha uzun bir sürede socketin genişlik ve uzunluğunun devam ettirilmesini sağlayacaktır. Bu olgularda replantasyonun amacı alveol kemiğinin mevcut konturlarını korumak ve ileride yapılacak olan protetik yaklaşımlara olanak sağlamaktır (233).

Avülsiyonda uygun koşullarda replante edilse bile bazı olgularda travma sonrası eksternal kök rezorpsiyonu nedeniyle diş kayıpları görülebilir (8, 27, 40).

5.3. Replantasyonda başarıyı etkileyen faktörler

Replantasyon sonrasında avülse dişin iyileşmesi, dahil olan dokuların her bir hücresel bileşeninin iyileşmesine bağlıdır. Replante dişin prognozunu, PDL'deki hasar belirler. Hasar ne kadar azsa bağlanmayı sağlayacak olan yapıların rejenerasyonu o kadar fazla, kök rezorpsiyonu ise o kadar az olur (143, 170).

Avülsiyon sementoblastların ölmesine ve Malassez epitel kalıntılarının yok olmasına neden olur. Bu durum replasman rezorpsiyonu olarak adlandırılır (234). Replasman rezorpsiyonunda sementoblastların yerini osteoblastlar alarak kemik-

sement aralığının birleşmesine ve dişin yeniden şekillenme sürecine girmesine neden olur. Böylece antijenler açığa çıkar ve immünopatolojik cevap gelişir (108).

Avülse dişler için hazırlanan uluslararası tedavi kılavuzları travmatik yaralanma sonrası kaza alanında hızlı bir şekilde ilk yardımın yapılmasını önerir (3, 123). Andreasen ve ark. 400 avülse olmuş ve replante edilmiş daimi dişte yaptıkları çalışmalarında acil replantasyonun en iyi prognozu gösterdiğini bildirmişlerdir (12). Ancak acil replantasyon çoğu zaman klinik olarak gerçekleşmez, uygun tedavinin yapılabilmesi için travma hastalarının genellikle hemen diş hekimine gelmemesi nedeniyle dişin gecikmiş replantasyonu yapılır.

Dental travma tedavileri ve replantasyon konusunda bilgi eksikliğinin olması nedeniyle birçok olguda tedavi başarısının yüksek olmadığı bildirilmiştir (79, 156). Avülse dişin taşınması sırasında dişin saklanacağı ortam konusunda bilgi eksikliğinin olması da tedavi başarısını etkiler. Avülse dişlerin replantasyon sonrası hayatta kalması hasar değişkenlerinden baskın şekilde etkilenir (27).

Günümüze kadar hasar (saklama koşulları ve ağız dışı ortamda kalış süresi) ve tedavi değişkenleri (kanal tedavisi zamanı, kök kanalı içinde kullanılan ilaçlar) arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için birçok replantasyon çalışması yapılmıştır (72, 104, 240). Bu çalışmalarda pek çok iyileşme komplikasyonu da görülmüştür. Hemen replante edilmeyen dişler kök rezorpsiyonu ya da infraokluzyon nedeniyle kaybedilir. Andreasen ve ark. (27) 1995 yılında PDL iyileşmesindeki belirleyici faktörün hemen replantasyon olduğunu bildirmiştir. Ancak Barrett ve ark.'na (40) göre dişin hemen replante edilmesi bir ölçüt değildir. Lin ve ark. (207) çekilmiş insan küçük azı dişlerinde saklama koşullarının etkilerini inceledikleri çalışmalarında avülsiyon sonrası geri dönüşümü olmayan hücresel hasarı göstermişlerdir.

Periodontal doku rejenerasyonu için 4 kriterin gerçekleşmesi gerekir. Bunlar; 1) fonksiyonel epitel tıkaçının tekrar oluşması, 2) kök yüzeyinde yeni sement oluşumu, 3) yeni oluşmuş sement içine Sharpey fibrillerinin girmesi, 4) mine-sement birleşimine 2mm mesafede yeni alveolar kemik oluşumudur (43).

Replantasyon tedavileri sonucunda kök rezorpsiyonu en sık karşılaşılan ve en istenmeyen komplikasyondur. İnflamatuvar rezorpsiyon ise önemli bir bulgu olmayıp kanal tedavisi ve antibiyotik terapisi ihtiyacını gösterir (21).

Dişin hemen replante edilemediği olgularda kök rezorpsiyonunu engellemek ya da sınırlamak ve onarımı artırmak için kök yüzeyi ve kanal tedavisi ile birlikte gecikmiş replantasyon yapılır (23). Bu tedavilere rağmen hâlâ başarısızlık oranı fazladır ve dişler ortalama 4-6 yıl içinde kaybedilir (249). Bu nedenle replantasyonda kök rezorpsiyonunu geciktiren ya da engelleyen ve onarımı artıran yeni maddelerin kullanımı ile ilgili çalışmaların yapılması önemlidir.

Araştırmacılar replantasyon öncesi PDL rejenerasyonunu sağlamak için kök yüzeyine birçok maddenin kullanımını önerirler (41, 262). Bu maddelerden biri olan Emdogain PDL fibroblast migrasyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarak periodontal cerrahide bağlanmayı artırmak için kullanılsa da bazı çalışmalar diş replantasyonu sonrası PDL iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini gösterememiştir (117, 233, 277, 349). Lam ve ark. (199) maymunlarda yaptıkları bir çalışmada EMD ile tedavi edilmiş dişlerde replasman rezorpsiyonunda azalma olmadığını bildirmişlerdir. Bu veriler Araujo ve ark.'ın (35) EMD'in periodontal iyileşmeye olumlu etkilerinin olmadığı sonucuna vardıkları deneysel köpek çalışmaları ile de doğrulanmıştır. Yapılan bir klinik çalışmada kanal tedavisi uygulanmış ve uygulanmamış dişlere EMD uygulanmasına rağmen her iki grupta da ankiloz gelişmiştir (300). Bu nedenle araştırmacılar EMD'in ankilozu önlemediği ve tedavi etmediği sonucuna varmışlardır. Chappuie ve ark.'ın (82) yaptığı bir takip çalışmasında benzer veriler elde edilmiştir. Barrett ve ark. (41) replantasyonda EMD'in periodontal rejenerasyonu sağlayamadığını göstermişlerdir. Çalışmaların sonucuna göre EMD'in başarısızlığının, EMD'in başarılı periodontal doku rejenerasyonu için gerekli olan hücreleri hasarlı alana toplayamamasından kaynaklanmış olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır.

Replantasyon öncesi EMD'in kök yüzeyine uygulanımının canlı PDL hücrelerinin çoğalmasını ve kök yüzeyini sarmasını sağladığını ve bu özellikleri ile EMD'in PDL'in onarımını gerçekleştirdiğini düşünen çalışmalar da bulunmaktadır (155, 175). Bu çalışmaların ortak noktası replantasyon öncesi dişin uzun sürelerde

olumsuz ağız dışı ortamlarda bekletilmiş olmamasıdır. Dolayısıyla başarının EMD'den kaynaklı olmadığı düşünülmektedir. EMD'in bahsedilen olumlu etkilerine rağmen canlı olmayan PDL varlığında PDL'in yeniden yapılanması günümüze kadar başarılamamıştır. Bu nedenle EMD'in avülse dişlerin tedavisinde kullanımı Uluslararası Dental Travmatoloji Derneği'nin 2007 kılavuzunda da önerilmemektedir (123).

Literatürde gecikmiş diş replantasyonunda başarıyı artırmak için farklı maddeler (sitrik asit, tetrasiklin, alendronat, asetazolamid, florür solüsyonları, C vitamini, BMP-12, PRP gibi) denenmiştir. Sementteki kollajen fibrilleri açığa çıkarmak ve PDL kollajenlerinin yapışması için bağlantı yüzeyi oluşturmak amacıyla araştırmacılar kök yüzeyini sitrik asit ile tedavi etmeyi denemişlerdir. Zervas ve ark. (362) replantasyon öncesi köpek dişlerini sitrik asit ile muamele etmişler ancak bu tedavi sonucunda geniş alanlara yayılmış ankiloz alanları ve inflamasyon gözlemişlerdir. Skoglund ve ark. (316) replasman rezorpsiyonunu engellemek için replantasyon öncesi köpek dişlerine topikal sitrik asit uyguladıkları çalışmalarında sitrik asitin replasman rezorpsiyonunu engelleyemediğini bildirmişlerdir. Ripamonti ve ark. (287) ankilozu önlemek için kök yüzeyini sitrik asitle demineralize ettikten sonra allojenik fibronektin-fibrin kullanmışlar ancak başarılı olamamışlardır.

Tetrasiklin antimikrobiyal etkileri (322, 323) ve periodontal rejenerasyonu kolaylaştıran fibroblast yapışmasını artırması (329) nedeni ile periodontal cerrahilerde sıklıkla kullanılır. Tetrasiklinin kollajenaz (140-142) ve osteoklastları (192) inhibe ederek rezorpsiyonu engelleyici etki gösterdiği bildirilmiştir. Ancak Ma ve ark. (219) replantasyon öncesi 1 saat dış ortamda bekletildikten sonra topikal minosiklin uygulanan dişler ile 1 saat dış ortamda bekletilip hiçbir şey uygulanmadan replante edilen dişler arasında replasman rezorpsiyonu açısından fark bulamamışlardır. Bryson ve ark. (69) uzun ağız dışı kuru ortamda kalmış köpek dişlerine topikal minosiklin uygulayarak replantasyonu gerçekleştirdikleri çalışmalarında minosiklin ile başarılı sonuç elde edememişler ve minoksiklin tedavisini önermemişlerdir.

Bifosfonatlar (alendronat ve zolendronat) replantasyon öncesinde iyileşmeyi artırmak için kök yüzeyine uygulanmıştır. Alendronat osteoporoz tedavisinde

kullanılan bir maddedir (183). Alendronat kemik rezorpsiyonu süresince osteoklastik rezorpsiyondan etkilenen kemik yüzeydeki hidroksiapatite bağlanarak osteoklast aktivitesini baskılar (302). Choi ve ark. (84) replante sıçan molar dişlerine topikal bifosfonatların uygulanmasının iyileşmeye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında zolendronatın alendronat kadar periodontal rejenerasyonu artırabileceği ve kök rezorpsiyonunu engelleyebileceği sonucuna varmışlardır. Buna karşın Lustosa-Pereira ve ark.'ın (217) yaptığı bir çalışmada alendronatın replantasyonda ankiloz sıklığını azaltmadığı sonucuna varmışlardır. Komatsu ve ark. (194) replante sıçan dişlerine lokal alendronat uygulamasının iyileşmeye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında alendronatın ankiloz gelişimini engelleyemediğini bildirmiştir. Bu çalışmaların sonucuna göre alendronatın gecikmiş diş replantasyonunda ankiloz oluşumunu engelleyemediği görülmüştür.

Karbonik anhidraz, rezorpsiyon sürecinde görev alan birçok enzimin işlevini yerine getirebilmesi için gerekli olan asidik pH'ı dengede tutar (154). Asetazolamidin karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek rezorpsiyon siklusünü değiştireceği böylece kök rezorpsiyonunu azaltacağı düşünülmüştür. Ancak Panzarini ve ark.'ın (260) yaptığı bir çalışmada asetazolamidin, inflamatuvar ve replasman rezorpsiyonunun oluşumunu engelleyemediği gösterilmiştir.

Florür solüsyonları birçok araştırmacı tarafından gecikmiş diş replantasyonunda kök yüzeyini tedavi etmek için değişik yapı (asitlendirilmiş sodyum florür, kalay florür) ve konsantrasyonlarda (%2'lik asitlendirilmiş sodyum florür, %0.1-1 arasında kalay florür) kullanılmıştır. Örneğin AAE avülse dişlerin tedavisinde PDL'nin kaldırılması ve kök yüzeyinin sodyum florür ile tedavisini önerir (33). Florür; hidroksiapatiti fluoroapatite dönüştürerek, klastik hücreler üzerine inhibe edici özellik göstererek veya her ikisini birlikte yaparak kemik, sement ve dentine direkt etki eder (54, 217, 236, 260). Florür kök yüzeyi çevresinde fluoroapatit kristallerinin oluşmasına ve böylece osteoklast aktivitesini azaltarak rezorpsiyonun azalmasına neden olur (308). Florürün başka bir özelliği de mikrobiyal büyüme ve metabolizmasını inhibe etmesi ve hücre pH'ını düşürmesidir.

Florür solüsyonlarının içerisinde %2'lik asitlendirilmiş sodyum florür birçok replantasyon çalışmasında kullanılmıştır. Poi ve ark. (277) sıçanlarda gecikmiş diş

replantasyonunda EMD ve asitlendirilmiş sodyum florür uygulamasının iyileşmeye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında asitlendirilmiş sodyum florürin ankiloz alanlarını azaltmadığını bildirmişlerdir. Gulinelli ve ark. (152) propolis ve asitlendirilmiş sodyum florürin replante sıçan dişlerinde iyileşmeye etkilerini inceledikleri çalışmalarında her iki grupta da başarılı etki saptayamamışlardır. Barbakow ve ark. (39) replantasyon öncesi kök yüzey tedavisi için nötral sodyum florür'ü kullanmışlar ve onarım açısından asitlendirilmiş sodyum florür ile arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır.

Kalay florür ile yapılan çalışmalarda %0.1-1 arası konsantrasyonlarda kalay florür solüsyonları kullanılmıştır. Selvig ve ark. (303) %1'luk kalay florürün PDL, pulpa ve alveol kemik üzerine zararlı etkilerini bildirirken %0,1'lik kalay florür'ün daha az inflamatuvar etki göstermişlerdir. Ancak kalay florürün konsantrasyonu azaldıkça inflamatuvar rezorpsiyonu ve ankilozu engelleme etkisi azalmaktadır. Kalay florür solüsyonlarının diş kuronunun boyanması, çevresel etkenlere karşı dayanıksızlık ve bağ doku irritasyonu gibi dezavantajları bildirilmektedir (54, 303, 304).

C vitamini, kollajen sentezi için esansiyel olan prolin ve lizin aminoasitlerinin hidroksilasyonuna etki eder. Buna ek olarak uygun konsantrasyonda lökositlerin fagositik aktivitesi ve etkinliğini koruması ve asidik özelliği ile doku tamirini etkileyebilecek özelliklere sahip olması nedeniyle gecikmiş diş replantasyonunda kök yüzeyi tedavisinde kullanılmıştır. Panzarini ve ark. (261) 2005 yılında sıçanlarda diş kök yüzeyi tedavisinde C vitamininin iyileşmeye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında C vitamininin ankiloz ve replasman rezorpsiyonunu engelleyemediğini bildirmişlerdir. Yine Panzarini ve ark. (262) 2008 yılında C vitamininin replantasyon başarısına etkilerini inceledikleri çalışmalarında C vitamininin ankilozu engellemedeki etkinliğini gösterememişlerdir. Bu uygulamaların sonucunda C vitamininin replantasyon tedavisinde olumlu katkısının olmadığı görülmüştür.

BMP-12, TGF- β / BMP gen ailesinin bir üyesi olup fare büyüme-farklılaşma faktörü olan GDF-7 nin homoloğudur. BMP-12 ve BMP-13, ektopik bölgelere *in vivo* olarak yerleştirildiğinde, Tip-1 kollajen liflerden zengin, neonatal tendon ve ligamentleri taklit eden bağ dokusu formasyonunu indükler (352). Bu özellikleri nedeniyle rhBMP-12 replantasyon öncesi kök yüzeyine uygulanmış ancak sementin rejenerasyonu ve fonksiyonel olarak fibrillerin düzenlenmesiyle birlikte PDL yeniden kazanılamamış, ankiloz ve kök rezorpsiyonu engellenememiştir (318).

PRP belirli bir plazma hacminde trombositlerin yoğun olarak bulunduğu kan bileşenidir (74, 76, 267, 333). Trombositler yara iyileşmesini artıran ve dokuların rejenerasyonuna yardımcı olan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor) ve insüline benzer büyüme faktörü (insülin-like growth factor) gibi çeşitli büyüme faktörleri içerir (91, 223, 273). Camargo ve ark. (74) periodontitiste görülen kemik içi defektlerin iyileşmesinde PRP ile olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Benzer şekilde Carlson ve ark. (76) PRP'in doku rejenerasyonunu ve alveol kemik formasyonunu artırdığını bildirmişlerdir. Tözüm ve ark. (334) bu özelliklerinden yola çıkarak PRP'yi 3. derece yatay mobilite ile beraber dikey yer değiştirmesi olan mandibular sağ kesici dişin replantasyonunda kullanmışlar ve 18 aylık takip sonucunda PRP uygulamanının yara iyileşmesini ve kemik formasyonunu hızlandırabileceği sonucuna varmışlardır. Da Silva ve ark. (303) köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarında replantasyonda trombinle aktive edilmiş trombositleri kullanmışlar ve dokuların iyileşmesinde önemli etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Kalsiyumla aktive edilmiş trombosit grubunda ise aynı etkiyi gözlemleyemedikleri için başarının trombosit yerine trombinden kaynaklı olabileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle PRP'in replantasyon sonrası PDL rejenerasyona etkileri henüz kesin değildir ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biz de çalışmamızda hastadan kan örneği alarak elde edilen, hazırlaması zaman alıcı olan PRP yerine, kullanıma hazır ve içinde trombin bulunan fibrin yapıştırıcıları diş replantasyonunda kullandık.

Replantasyonda başarıyı artırmak için değişik maddelerin yanı sıra literatürde lazer uygulamalarına da rastlanmaktadır. Carvalho Edos ve ark. (77) sıçanlarda gecikmiş diş replantasyonunda diod lazer ile kök yüzey tedavisinin iyileşmeye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında diod lazerin kontrol grubu ve sodyum florür gruplarına göre eksternal kök rezorpsiyonunu daha fazla engellediği sonucuna varmışlardır. Buna karşın Friedman ve ark. (131) köpeklerde kök yüzeyine Nd:YAG lazer uygulamasının inflamatuvar ve replasman rezorpsiyonu üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında Nd:YAG lazerin olumlu etkilerini gösterememişlerdir. Benzer şekilde Saito ve ark. (296) 2011 yılında yaptıkları çalışmalarında replantasyon öncesi kök yüzeyine ve alveole düşük doz lazer terapisi uygulamışlar ancak düşük doz lazer terapisinin iyileşmeye etkisini bulamamışlardır. Bu çalışmaların ortak sonucu olarak lazerin avülsiyon sonrası diş replantasyonundaki başarısı kanıtlanamamıştır.

Diş replantasyonunda başarılı bir maddenin bulunmaması araştırmacıları yeni bir madde arayışına sokmuştur. Fibrin yapıştırıcı ve AKH, avülsiyon olgularının tedavisinde terapötik potansiyele sahip olabileceği düşüncesi ile çalışmamızda ilk defa kullanılmıştır.

5.4. Bulguların Tartışması

5.4.1. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının ankiloz, inflamatuvar rezorpsiyon, yüzeyel rezorpsiyon ve normal PDL ile iyileşme bulguları

Replante dişlerde PDL ve sementoblastların canlılığının korunması fibrillerin bağlantısının sağlanabilmesi açısından esastır (16). Bu yapılar travma ya da kök yüzeyinin kuruması sonucu hasara uğradığında yüzeyel rezorpsiyon, inflamatuvar rezorpsiyon ya da replasman rezorpsiyonu oluşabilir. Yüzeyel rezorpsiyon, hasarlı alanın küçük olduğu ve inflamasyonun bulunmadığı durumlarda gerçekleşir. Kontaminasyonun bulunduğu durumlarda inflamatuvar rezorpsiyon gelişebilir (157). Kontaminasyon yoksa ve lezyon kök yüzeyinde geniş bir alana yayılıyorsa ankiloz ya da replasman rezorpsiyonu meydana gelir (16).

5.4.1.1. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının ankiloz bulguları

Ankiloz en sıklıkla görülen ve en zor teşhis edilen PDL komplikasyonudur (27). Ankiloz kök yüzeyindeki canlı olmayan PDL ile ilişkilidir (31). Ankilozun klinik belirtileri (metalik perküsyon sesi ve kısıtlı mobilite ya da mobilite yokluğu) genellikle radyografik belirtilerinden daha önce görülür. Başlangıç ankilozun labiyal ya da lingual pozisyonunda olması ankilozun radyografik olarak teşhisini imkansız hale getirebilir (7). Dişin uzun süreli ağız dışı kuru ortamda kalması kök yüzeyinde oluşan hasarla birlikte ankiloza neden olur (120, 335). Kurumuş PDL'de Malassez epitel kalıntılarının yokluğu ankiloza neden olur çünkü bu hücreler periodontal alanın devamlılığından sorumludur (215). Çalışmamızda kontrol grubunda ankiloz $\%20,81 \pm 17,08$ görülürken fibrin yapıştırıcı grubunda bu değer $\%15,57 \pm 8,56$, fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda ise $\%7,65 \pm 10,24$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubu, ankilozun en sık görüldüğü gruptur. Ankiloz fibrin yapıştırıcının kullanıldığı tüm örneklerde daha az görülürken fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda nadiren ankiloz alanlarına rastlanmıştır. Chan ve ark. (80) yaptıkları bir çalışmada fibrin yapıştırıcı içinde bulunan trombinin hücre büyümesi, protein sentezi ve hücresel kümelenme gibi PDL fibroblastlarının fonksiyonlarını aktive ettiğini göstermişlerdir. Chang ve ark. (81) ise kök yüzeyinde canlı PDL kalıntılarındaki bulunan fibroblastların trombin varlığında etkilenecek hücrelerin proliferasyonunu ve migrasyonunu sağlayabildiğini bildirmişlerdir. Bu bilgiler doğrultusunda fibrin yapıştırıcı ve fibrin yapıştırıcı+AKH gruplarında ankilozun daha az görülmesi beklenen bir sonuçtur.

Avülse dişlerin geç replantasyonuyla ilişkili olarak oluşan replasman rezorpsiyonu, normal kök yapısının kemikle yer değiştirmesiyle sonuçlanan progresif (ilerleyici) bir durumdur. Sementoblastların osteoblastlarla yer değiştirmesi kemik-sement-dentin ara yüzünde dişin yerini kemiğin almasına neden olur (108). Birçok çalışma travma sonrasında eksternal kök rezorpsiyonları içinde en sıklıkla replasman rezorpsiyonunun görüldüğünü bildirirken görülme oranları açısından çalışmadan çalışmaya farklılıklar vardır. Andreasen ve ark.'nın (27) birçok klinik faktörün (yaş, dişin saklanma süresi ve ortamı, diş gelişim aşaması, kuron ya da kemik kırığının bulunup bulunmaması gibi) PDL iyileşmesine etkilerini inceledikleri çalışmalarında

400 avülse dişte eksternal kök rezorpsiyonlarının %76'sında ankiloz görülmüştür. Soares Ade ve ark.'nın (317) avülse olmuş ve replante edilmiş dişlerin replantasyon sonrası klinik ve radyografik durumlarını inceledikleri çalışmalarında 100 dişin % 63'ünde ankiloz saptanmıştır. Chappuis ve ark.'nın (82) tüm dişleri replantasyon öncesi tetrasiklinde beklettikleri ve ağız dışı kuru ortam süresinin 30 dakikayı aştığı olgularda buna ek olarak EMD kullandıkları çalışmalarında 45 avülse dişin %42.3'ünde replasman rezorpsiyonu bildirilmiştir. Deneysel diş replantasyonunda fibrin yapıştırıcı ve AKH'lerin periodontal iyileşmeye etkilerini incelediğimiz çalışmamızda literatüre uygun şekilde replante edilen tüm dişlerin %65,79'unda replasman rezorpsiyonu görüldü. Replasman rezorpsiyonu kontrol grubunda tüm dişlerde, fibrin yapıştırıcı grubundaki dişlerin %78,58'inde, fibrin yapıştırıcı+AKH grubundaki dişlerin ise %37,5'inde görülmüştür. Fibrin yapıştırıcı+AKH grubundaki bu başarının AKH'in olumlu etkilerinden kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

5.4.1.2. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının inflamatuvar rezorpsiyon bulguları

Replantasyon sonrası antibiyotik uygulaması kök yüzeyi kaynaklı olduğu kadar dental alveol kaynaklı kontaminasyonu da kontrol etmek için önemlidir (294). İnflamatuvar rezorpsiyonu engellemeye yönelik girişimlere rağmen çalışmamızda kontrol ve fibrin yapıştırıcı gruplarında inflamatuvar rezorpsiyon görüldü. İnflamatuvar rezorpsiyon kontrol grubunda $13,54 \pm 13,42$, fibrin yapıştırıcı grubunda $5,01 \pm 4,42$ oranında görülürken fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda inflamatuvar rezorpsiyona rastlanmadı.

Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda inflamatuvar rezorpsiyona rastlanmaması ve normal PDL ile iyileşme oranlarının yüksek olması nedeniyle sıçanların yemek yeme sırasında dişlerini daha fonksiyonel kullanabildiği dolayısıyla beslenmelerini tam olarak yerine getirebildikleri için en az sayıda (1 adet sıçan) deney hayvanı kayıplarına bu grupta rastlandığı kanaatindeyiz.

Lam ve ark. (199) replantasyon öncesi sıçan dişlerine EMD uygulamasının iyileşmeye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında tüm gruplarda düşük oranlarda inflamatuvar rezorpsiyona (kontrol grubunda $12,25 \pm 13,86$, EMD grubunda

%5,41±6,46) rastlamışlardır. Çalışmamızda inflamatuvar rezorpsiyon oranları Lam ve ark.'na benzer şekilde tüm gruplarda düşük oranlarda saptandı. Bu durum endodontik tedavi, Ca(OH)₂ ile kanal içi tedavi (15, 204) ve sistemik antibiyotik tedavisinin (157) inflamatuvar rezorpsiyonu kontrol altına almadaki etkinliği ile açıklanabilir.

Çalışmamızda AKH, diş replantasyonunda ilk defa kullanılmış olduğundan AKH'in diş replantasyondaki başarısını tartışacak bir çalışma bulunmamaktadır.

5.4.1.3. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının yüzeyel rezorpsiyon bulguları

Yüzeyel rezorpsiyon, hasarlı alanın küçük olduğu ve inflamasyonun bulunmadığı durumlarda gerçekleşir.

Grupların yüzeyel rezorpsiyon görülme düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubunda kök yüzeyinin %1,72±1,70'inde yüzeyel rezorpsiyon görülürken, fibrin yapıştırıcı grubunda % 1,05±1,73, fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda ise %0,31±0,50 oranında yüzeyel rezorpsiyona rastlandı. Aradaki fark sayısal olarak azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamdı değildi.

Yüzeyel rezorpsiyon histolojik olarak kök yüzeyi boyunca yeni sement ile onarımı rezorpsiyon lakünleri gösteren lokal alanlarla karakterize bir iyileşme şeklidir (14, 15, 30). Diğer tip rezorpsiyonların tersine, yüzey rezorpsiyonu ilerlemez, kendi kendini sınırlar ve yeni sementle tamir gösterir. Birçok rezorpsiyon lakünü yüzeyeldir ve sementle sınırlıdır. Yüzeyel rezorpsiyon sınırlı bir alanda gerçekleştiği için replantasyon olgularında önemli bir iyileşme belirtici olarak değerlendirilmez.

5.4.1.4. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol gruplarının normal PDL ile iyileşme bulguları

Grupların normal PDL ile iyileşme düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık vardı ($p<0.01$). Normal PDL ile iyileşme, kontrol grubunda

kök yüzeyinin $63,90 \pm 16,46$ 'sında görülürken, fibrin yapıştırıcı grubunda $77,99 \pm 9,85$ oranında, fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda ise $92,04 \pm 10,23$ oranında bulundu. Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunun normal PDL ile iyileşme düzeyleri, kontrol ve fibrin yapıştırıcı gruplarından ileri düzeyde anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.01$). Fibrin yapıştırıcı grubunun normal PDL ile iyileşme düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.05$). Kontrol ve fibrin yapıştırıcı grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken fibrin yapıştırıcı+AKH grubu ile diğer gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Avülse dişlerin replantasyonu sonrası en çok istenen durum olan normal PDL ile iyileşme sırasıyla en fazla fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda, daha sonra fibrin yapıştırıcı grubunda, en az ise kontrol grubunda gözlemlenmiştir. Bu durum fibrin yapıştırıcı içinde bulunan trombinin yukarıda belirtilen özelliklerinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Lokalize inflamatuvar kök rezorpsiyonu alanlarıyla birlikte normal PDL ile iyileşme, PDL'in alveol kemiğine yeniden bağlanması ve yeni kemik oluşumu fibrin yapıştırıcı ile birlikte AKH'in uygulandığı grupta gözlemlenmiştir. Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda normal PDL ile iyileşme açısından en yüksek oranların elde edilmesini trombinin etkisine ek olarak AKH'in periodontal doku rejenerasyonuna olumlu etkilerinden kaynaklanabilir.

5.4.2. Kollajen bulguları

Bütün yumuşak fibröz dokular gibi PDL de hücreler, kan damarları ve sinirleri içeren matriks içindeki fibröz stromadan oluşur. Fibröz stroma birincil olarak kollajenden meydana gelir ve içerdiği hücreler temel olarak fibroblastlardır (49). Biyokimyasal olarak PDL'de bulunan kollajenin büyük çoğunluğu tip I kollajendir (70). Bu nedenle replantasyon sonrası PDL alanındaki kollajen sayısı ne kadar fazlaysa normal PDL ile iyileşme o kadar fazla olduğu şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda PDL alanındaki kollajen miktarı en fazla bulunurken ($0,052 \pm 0,022$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ protein), fibrin yapıştırıcı grubunda daha az ($0,040 \pm 0,017$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ protein), kontrol grubunda ise en az ($0,031 \pm 0,006$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ protein) bulunmuştur. Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunun kollajen düzeyleri, kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunurken ($p < 0.01$), fibrin yapıştırıcı grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Fibrin yapıştırıcı grubunun

kollajen düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).

Fibrin-fibronektin kompleksi geniş alana yayılan bir ağ örgüsü oluşturarak pıhtıya fibroblastların göçünü ve tutunmasını kolaylaştırır (218). Çalışmamızda fibrin yapıştırıcı içinde bulunan fibronektin, fibroblastların PDL alanına göç etmesini sağlamış olabilir. Ayrıca Brown ve ark. (65) fibronektinin kollajenle fibroblastlar arasında bağlantı kurduğunu belirtmişlerdir. Dvorak ve ark. (105) fibronektinin, Tip I, Tip II, ve Tip IV kollajen birikiminde iskelet görevi gördüğünü bildirmişlerdir. Fibronektin, fibroblastlardan sentezlenen kollajenin birikiminde iskelet görevi görmüş olabilir.

Fibrin yapıştırıcı içinde bulunan diğer bir madde olan fibrinojenin, Tip I kollajen sentezini artırdığı, Masamune ve ark. (226) tarafından gösterilmiştir.

Faktör XIII, fibrin yapıştırıcı içinde bulunan farklı bir madde olup fibroblast proliferasyonunu uyarma özelliği ile fizyolojik bir role sahiptir (46).

Chen ve ark. (83) trombinin, fibroblastlar ve endotel hücreler için potansiyel büyüme uyarıcısı olarak görev yaptığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Howell ve ark. (172) trombin inhibisyonunun akciğer kollajeninde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda fibrin yapıştırıcı grubunda elde edilen kollajen değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasının, fibrin yapıştırıcı içinde bulunan fibronektin, fibrinojen, faktör XIII ve trombinin fibroblast ve kollajen üzerine bahsedilen etkilerinden kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Zuk ve ark. (365, 366) insan AKH'in miyojenik farklılaşma kapasitesinin olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde Lin ve ark. (209), fare çalışmalarında AKH'in miyojenik farklılaşmasını göstermişlerdir. Kim ve ark. (187) AKH'in fibroblast çoğalmasında, fibronektin ve Tip I kollajen sentezini artırdığını bildirmiştir. Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda en yüksek kollajen değerlerinin elde edilmesi fibrin yapıştırıcı içinde bulunan maddelerin fibroblast çoğalması ve kollajen

üretimini artırmasına ek olarak AKH'in fibroblast, kollajen ve fibronektin üzerine olumlu etkileri nedeniyle gerçekleştiği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda biyokimyasal veriler ile ışık mikroskopu sonuçları birbiriyle uyumlu bulunmuştur. Işık mikroskopu incelemelerinde fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda en fazla normal PDL ile iyileşme görülürken bu veriler biyokimyasal incelemelerde en fazla kollajenin fibrin yapıştırıcı+AKH grubunda saptanmasıyla desteklenmektedir.

6. SONUÇLAR

Deneysel diş replantasyonunda fibrin yapıştırıcı ve fibrin yapıştırıcı ile birlikte AKH'lerin kullanımının periodontal iyileşme üzerine etkilerini incelediğimiz çalışmamızın sonuçları aşağıdaki gibidir.

6.1. Işık Mikroskobu Sonuçları

6.1.1. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol grupları arası ankiloz düzeyleri karşılaştırma sonuçları

- Grupların ankiloz görülme düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$).
- Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunun ankiloz görülme düzeyleri, kontrol ve fibrin yapıştırıcı gruplarından anlamlı şekilde düşüktü ($p<0.05$).
- Kontrol ve fibrin yapıştırıcı gruplarının ankiloz görülme düzeyleri arasında sayısal olarak fark bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

6.1.2. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol grupları arası inflamatuvar rezorpsiyon düzeyleri karşılaştırma sonuçları

- Grupların inflamatuvar rezorpsiyon görülme düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu ($p<0.01$).
- Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunun inflamatuvar rezorpsiyon görülme düzeyleri, kontrol ve fibrin yapıştırıcı gruplarından ileri düzeyde anlamlı şekilde düşüktü ($p<0.01$).
- Kontrol grubunda daha fazla inflamatuvar rezorpsiyon görülmesine rağmen fibrin yapıştırıcı grubunun inflamatuvar rezorpsiyon değerleri ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

6.1.3. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol grupları arası yüzeyel rezorpsiyon düzeyleri karşılaştırma sonuçları

- Grupların yüzeyel rezorpsiyon görülme düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

6.1.4. Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcı+AKH ve kontrol grupları arası normal PDL ile iyileşme düzeyleri karşılaştırma sonuçları

- Grupların normal PDL ile iyileşme düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu ($p<0.01$).
- Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunun normal PDL ile iyileşme düzeyleri, kontrol ve fibrin yapıştırıcı gruplarından ileri düzeyde anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.01$).
- Fibrin yapıştırıcı grubunun normal PDL ile iyileşme düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).

6.2. Kollajen sonuçları

- Grupların kollajen tayini sonuçları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu ($p<0.01$).
- Fibrin yapıştırıcı+AKH grubunun kollajen düzeyleri, kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunurken ($p<0.01$), fibrin yapıştırıcı grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$).
- Fibrin yapıştırıcı grubunun kollajen düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$).

Verilerimize göre avülse dişlerin hemen replante edilmedikleri ve kuru ortamda bekletililerek gecikmiş sürelerde replante edildikleri durumlarda fibrin yapıştırıcılar ve özellikle de fibrin yapıştırıcılarla birlikte AKH'in kullanımı kök rezorpsiyonunu engelleyebilir ve PDL rejenerasyonunu sağlayabilir.

Kök hücre çalışmaları günümüzde birçok alanda yapılmaktadır. Çalışmamızda AKH'in replantasyon sonrası normal PDL ile iyileşme üzerine olumlu etkileri açık bir şekilde saptandığı gibi ankiloz ve inflamatuvar rezorpsiyonu engelleyici etkisi de gösterilmiştir. Diş replantasyonunda fibrin yapıştırıcı ve AKH'in iyileşmeye etkilerinin ilk defa araştırıldığı çalışmamızda ileriye dönük ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Kök hücrelerin gelecekte, Çocuk Diş Hekimliği'nin en önemli konularından olan avülsiyon olgularında başarılı olabileceği düşüncesindeyiz.

Ancak başarıyı etkileyen çok fazla sayıda etkenin bulunması nedeni ile replantasyon sonrası kök rezorpsiyonunun engellenmesi ve PDL rejenerasyonunun sağlanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hayvan çalışması ile henüz sınırlı olan bu uygulamanın gelecekte klinik çalışmalar ile desteklenmesinin yararlı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Abbott PV. (1991). Self-replantation of an avulsed tooth: 30-year follow-up. *Int Endod J*, 24(1):36-40.
2. Abbott PV, Hume WR, Heithersay GS. (1989). Barriers to diffusion of Ledermix paste in radicular dentine. *Endod Dent Traumatol*, 5(2):98-104.
3. American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. (2008). A guideline on management of acute dental trauma. *J Pediatr Dent*, 30(7):175-183.
4. Alhadainy HA, Elsaed HY, Elbaghdady YM. (1993). An electrochemical study of the sealing ability of different retrofilling materials. *J Endod*, 19(10):508-511.
5. Amend JF, Klavano PA, Stone EC. (1972). Premedication with xylazine to eliminate muscular hypertonicity in cats during ketamine anesthesia. *Vet Med Small Anim Clin*, 67(12):1305-1307.
6. Anderson AW, Sharav Y, Massler M. (1968). Reparative dentine formation and pulp morphology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 26(6):837-847.
7. Andersson L, Blomlof L, Lindskog S, Feiglin B, Hammarstrom L. (1984). Tooth ankylosis. Clinical, radiographic and histological assessments. *Int J Oral Surg*, 13(5):423-431.
8. Andersson L, Bodin I, Sorensen S. (1989). Progression of root resorption following replantation of human teeth after extended extraoral storage. *Endod Dent Traumatol*, 5(1):38-47.
9. Andreasen J. (1981). The effect of excessive occlusal trauma upon periodontal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Swed Dent J*, 5(3):115-122.
10. Andreasen JO. (1970). Etiology and pathogenesis of traumatic dental injuries. A clinical study of 1,298 cases. *Scand J Dent Res*, 78(4):329-342.
11. Andreasen JO. (1971). Treatment of fractured and avulsed teeth. *ASDC J Dent Child*, 38(1):29-31.
12. Andreasen JO. (1980). Analysis of pathogenesis and topography of replacement root resorption (ankylosis) after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Swed Dent J*, 4(6):231-240.
13. Andreasen JO. (1980). Analysis of topography of surface- and inflammatory root resorption after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Swed Dent J*, 4(4):135-144.

14. Andreasen JO. (1980). A time-related study of periodontal healing and root resorption activity after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Swed Dent J*, 4(3):101-110.
15. Andreasen JO. (1981). Effect of extra-alveolar period and storage media upon periodontal and pulpal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Int J Oral Surg*, 10(1):43-53.
16. Andreasen JO. (1981). The effect of pulp extirpation or root canal treatment on periodontal healing after replantation of permanent incisors in monkeys. *J Endod*, 7(6):245-252.
17. Andreasen JO. (1981). Interrelation between alveolar bone and periodontal ligament repair after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *J Periodontal Res*, 16(2):228-235.
18. Andreasen JO. (1981). Periodontal healing after replantation and autotransplantation of incisors in monkeys. *Int J Oral Surg*, 10(1):54-61.
19. Andreasen JO. (1981). Relationship between cell damage in the periodontal ligament after replantation and subsequent development of root resorption. A time-related study in monkeys. *Acta Odontol Scand*, 39(1):15-25.
20. Andreasen JO. (1981). Relationship between surface and inflammatory resorption and changes in the pulp after replantation of permanent incisors in monkeys. *J Endod*, 7(7):294-301.
21. Andreasen JO. (1987). Experimental dental traumatology: development of a model for external root resorption. *Endod Dent Traumatol*, 3(6):269-287.
22. Andreasen JO, Andreasen FM. (1992). Root resorption following traumatic dental injuries. *Proc Finn Dent Soc*, 88(1):95-114.
23. Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L. (2007). Textbook and color atlas of traumatic injuries to teeth. 4th ed, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, United Kingdom.
24. Andreasen JO, Borum MK, Andreasen FM. (1995). Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 3. Factors related to root growth. *Endod Dent Traumatol*, 11(2):69-75.
25. Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. (1995). Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 1. Diagnosis of healing complications. *Endod Dent Traumatol*, 11(2):51-58.
26. Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. (1995). Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 2. Factors related to pulpal healing. *Endod Dent Traumatol*, 11(2):59-68.

27. Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. (1995). Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 4. Factors related to periodontal ligament healing. *Endod Dent Traumatol*, 11(2):76-89.
28. Andreasen JO, Farik B, Munksgaard EC. (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol*, 18(3):134-137.
29. Andreasen JO, Hjorting-Hansen E. (1966). Replantation of teeth. I. Radiographic and clinical study of 110 human teeth replanted after accidental loss. *Acta Odontol Scand*, 24(3):263-286.
30. Andreasen JO, Hjorting-Hansen E. (1966). Replantation of teeth. II. Histological study of 22 replanted anterior teeth in humans. *Acta Odontol Scand*, 24(3):287-306.
31. Andreasen JO, Kristerson L. (1981). The effect of limited drying or removal of the periodontal ligament. Periodontal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Acta Odontol Scand*, 39(1):1-13.
32. Andreasen JO, Schwartz O, Andreasen FM. (1985). The effect of apicoectomy before replantation on periodontal and pulpal healing in teeth in monkeys. *Int J Oral Surg*, 14(2):176-183.
33. Anonymous. (1995). Treatment of the avulsed permanent tooth. Recommended Guidelines of the American Association of Endodontists. *Dent Clin North Am*, 39(1):221-225.
34. Anonymous. (2004). Clinical guideline on management of acute dental trauma. *Pediatr Dent*, 26(7):120-127.
35. Araujo M, Hayacibara R, Sonohara M, Cardaropoli G, Lindhe J. (2003). Effect of enamel matrix proteins (Emdogain') on healing after re-implantation of "periodontally compromised" roots. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*, 30(10):855-861.
36. Ashford DA, David JR, Freire M, David R, Sherlock I, Eulalio MC, Sampaio DP, Badaro R. (1998). Studies on control of visceral leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 59(1):53-57.
37. Ashkenazi M, Marouni M, Sarnat H. (2001). In vitro viability, mitogenicity and clonogenic capacities of periodontal ligament fibroblasts after storage in four media supplemented with growth factors. *Dent Traumatol*, 17(1):27-35.
38. Aust L, Devlin B, Foster SJ, Halvorsen YD, Hicok K, du Laney T, Sen A, Willingmyre GD, Gimble JM. (2004). Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuction aspirates. *Cytotherapy*, 6(1):7-14.

39. Barbakow FH, Cleaton-Jones PE, Austin JC, Vieira E. (1980). Effects of thyrocalcitonin, acidulated sodium fluoride, and neutral sodium fluoride on the mobility of experimentally replanted teeth. *J Endod*, 6(11):823-828.
40. Barrett EJ, Kenny DJ. (1997). Survival of avulsed permanent maxillary incisors in children following delayed replantation. *Endod Dent Traumatol*, 13(6):269-275.
41. Barrett EJ, Kenny DJ, Tenenbaum HC, Sigal MJ, Johnston DH. (2005). Replantation of permanent incisors in children using Emdogain. *Dent Traumatol*, 21(5):269-275.
42. Barry EL, Mosher DF. (1989). Factor XIIIa-mediated cross-linking of fibronectin in fibroblast cell layers. Cross-linking of cellular and plasma fibronectin and of amino-terminal fibronectin fragments. *J Biol Chem*, 264(7):4179-4185.
43. Bartold PM, McCulloch CA, Narayanan AS, Pitaru S. (2000). Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol 2000*, 24(253-269).
44. Beattie GM, Otonkoski T, Lopez AD, Hayek A. (1997). Functional beta-cell mass after transplantation of human fetal pancreatic cells: differentiation or proliferation? *Diabetes*, 46(2):244-248.
45. Beck CC. (1976). Answers to some common questions about Vetalar (ketamine HCl). *Vet Med Small Anim Clin*, 71(7):905-908.
46. Beck E, Duckert F, Ernst M. (1961). The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in vitro and wound healing. *Thromb Diath Haemorrh*, 15(6):485-491.
47. Beresford JN, Bennett JH, Devlin C, Leboy PS, Owen ME. (1992). Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci*, 102(2):341-351.
48. Berggreen E, Sae-Lim V, Bletsa A, Heyeraas KJ. (2001). Effect of denervation on healing after tooth replantation in the ferret. *Acta Odontol Scand*, 59(6):379-385.
49. Berkovitz BK. (1990). The structure of the periodontal ligament: an update. *Eur J Orthod*, 12(1):51-76.
50. Berry L, Grant ME, McClure J, Rooney P. (1992). Bone-marrow-derived chondrogenesis in vitro. *J Cell Sci*, 101(2):333-342.
51. Bianco P, Gehron Robey P. (2000). Marrow stromal stem cells. *J Clin Invest*, 105(12):1663-1668.

52. Bianco P, Robey PG. (2001). Stem cells in tissue engineering. *Nature*, 414(6859):118-121.
53. Bjork VO, Sternlieb J. (1986). Artificial heart valve testing in goats. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 20(2):97-102.
54. Bjorvatn K, Massler M. (1971). Effect of fluorides on root resorption in replanted rat molars. *Acta Odontol Scand*, 29(1):17-29.
55. Blomlof L, Lindskog S. (1994). Quality of periodontal healing. II: Dynamics of reparative cementum formation. *Swed Dent J*, 18(4):131-138.
56. Blomlof L, Lindskog S, Andersson L, Hedstrom KG, Hammarstrom L. (1983). Storage of experimentally avulsed teeth in milk prior to replantation. *J Dent Res*, 62(8):912-916.
57. Blomlof L, Otteskog P, Hammarstrom L. (1981). Effect of storage in media with different ion strengths and osmolalities on human periodontal ligament cells. *Scand J Dent Res*, 89(2):180-187.
58. Bochaton-Piallat ML, Gabbiani F, Redard M, Desmouliere A, Gabbiani G. (1995). Apoptosis participates in cellularity regulation during rat aortic intimal thickening. *Am J Pathol*, 146(5):1059-1064.
59. Bockenstedt P, McDonagh J, Handin RI. (1986). Binding and covalent cross-linking of purified von Willebrand factor to native monomeric collagen. *J Clin Invest*, 78(2):551-556.
60. Bone L, Battles AH, Goldfarb RD, Lombard CW, Moreland AF. (1988). Electrocardiographic values from clinically normal, anesthetized ferrets (*Mustela putorius furo*). *Am J Vet Res*, 49(11):1884-1887.
61. Bosshardt DD. (2008). Biological mediators and periodontal regeneration: a review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels. *J Clin Periodontol*, 35(8):87-105.
62. Boyce JM, Pittet D, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Society for Healthcare Epidemiology of America. Association for Professionals in Infection Control. Infectious Diseases Society of America. Hand Hygiene Task F. (2002). Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23(12):S3-40.
63. Breivik M, Kvam E. (1977). Evaluation of histologic criteria applied for description of pulp reactions in replanted human premolars. *Scand J Dent Res*, 85(6):392-395.

64. Breivik M, Kvam E. (1987). Histometric study of root resorption on human premolars following experimental replantation. *Scand J Dent Res*, 95(4):273-280.
65. Brown LF, Dubin D, Lavigne L, Logan B, Dvorak HF, Van de Water L. (1993). Macrophages and fibroblasts express embryonic fibronectins during cutaneous wound healing. *Am J Pathol*, 142(3):793-801.
66. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, Arny M, Thomas L, Boyse EA. (1989). Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86(10):3828-3832.
67. Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. (2001). The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess*, 5(22):1-194.
68. Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. (1997). Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *J Cell Biochem*, 64(2):278-294.
69. Bryson EC, Levin L, Banchs F, Trope M. (2003). Effect of minocycline on healing of replanted dog teeth after extended dry times. *Dent Traumatol*, 19(2):90-95.
70. Butler WT, Birkedal-Hansen H, Beegle WF, Taylor RE, Chung E. (1975). Proteins of the periodontium. Identification of collagens with the [alpha1(I)]2alpha2 and [alpha1(III)]3 structures in bovine periodontal ligament. *J Biol Chem*, 250(23):8907-8912.
71. Bystrom A, Sundqvist G. (1981). Bacteriologic evaluation of the efficacy of mechanical root canal instrumentation in endodontic therapy. *Scand J Dent Res*, 89(4):321-328.
72. Caliskan MK, Turkun M, Gokay N. (2000). Delayed replantation of avulsed mature teeth with calcium hydroxide treatment. *J Endod*, 26(8):472-476.
73. Callis PD, Santini A. (1987). Tissue response to retrograde root fillings in the ferret canine: a comparison of a glass ionomer cement and gutta-percha with sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 64(4):475-479.
74. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. (2002). Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontal Res*, 37(4):300-306.
75. Caplan AI. (1991). Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*, 9(5):641-650.
76. Carlson NE, Roach RB, Jr. (2002). Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc*, 133(10):1383-1386.

77. Carvalho Edos S, Costa FT, Campos MS, Anbinder AL, Neves AC, Habitante SM, Lage-Marques JL, Raldi DP. (2012). Root surface treatment using diode laser in delayed tooth replantation: radiographic and histomorphometric analyses in rats. *Dent Traumatol*, 28(6):429-436.
78. Castelli WA, Nasjleti CE, Caffesse RG, Diaz-Perez R. (1980). Vascular response of the periodontal membrane after replantation of teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 50(5):390-397.
79. Chan AW, Wong TK, Cheung GS. (2001). Lay knowledge of physical education teachers about the emergency management of dental trauma in Hong Kong. *Dent Traumatol*, 17(2):77-85.
80. Chan CP, Lin CP, Chang MC, Hsieh CC, Hsu CC, Lin CL, Jeng JH. (1998). Effects of thrombin on the growth, protein synthesis, attachment, clustering and alkaline phosphatase activity of cultured human periodontal ligament fibroblasts. *Proc Natl Sci Counc Repub China B*, 22(4):137-143.
81. Chang MC, Lin CP, Huang TF, Lan WH, Lin YL, Hsieh CC, Jeng JH. (1998). Thrombin-induced DNA synthesis of cultured human dental pulp cells is dependent on its proteolytic activity and modulated by prostaglandin E2. *J Endod*, 24(11):709-713.
82. Chappuis V, von Arx T. (2005). Replantation of 45 avulsed permanent teeth: a 1-year follow-up study. *Dent Traumatol*, 21(5):289-296.
83. Chen LB, Buchanan JM. (1975). Mitogenic activity of blood components. I. Thrombin and prothrombin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 72(1):131-135.
84. Choi SC, Kwon YD, Kim KC, Kim GT. (2010). The effects of topical application of bisphosphonates on replanted rat molars. *Dent Traumatol*, 26(6):476-480.
85. Chong BS, Pitt Ford TR, Watson TF. (1991). The adaptation and sealing ability of light-cured glass ionomer retrograde root fillings. *Int Endod J*, 24(5):223-232.
86. Clark RA. (1985). Cutaneous tissue repair: basic biologic considerations. I. *J Am Acad Dermatol*, 13(5):701-725.
87. Clark RA, Lanigan JM, DellaPelle P, Manseau E, Dvorak HF, Colvin RB. (1982). Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. *J Invest Dermatol*, 79(5):264-269.
88. Close B, Banister K, Baumans V, Bernoth EM, Bromage N, Bunyan J, Erhardt W, Flecknell P, Gregory N, Hackbarth H, Morton D, Warwick C. (1997). Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2. DGXT of the European Commission. *Lab Anim*, 31(1):1-32.

89. Coccia CT. (1980). A clinical investigation of root resorption rates in reimplanted young permanent incisors: a five-year study. *J Endod*, 6(1):413-420.
90. Cornelius CP, Ehrenfeld M, Umbach T. (1987). Transplantation results after traumatic tooth luxation. *Dtsch Zahnarztl Z*, 42(3):211-215.
91. Cromack DT, Porras-Reyes B, Mustoe TA. (1990). Current concepts in wound healing: growth factor and macrophage interaction. *J Trauma*, 30(12):129-133.
92. Cronkite EP, Lozner EL, JM. D. (1944). Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *JAMA*, 124(14):976-978.
93. Cury DP, Dias FJ, Sosthenes MC, Dos Santos Haemmerle CA, Ogawa K, Da Silva MC, Mardegan Issa JP, Iyomasa MM, Watanabe IS. (2013). Morphometric, quantitative, and three-dimensional analysis of the heart muscle fibers of old rats: transmission electron microscopy and high-resolution scanning electron microscopy methods. *Microsc Res Tech*, 76(2):184-195.
94. Cvek M. (1973). Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. II. Effect on external root resorption in luxated teeth compared with effect of root filling with guttapercha. A follow-up. *Odontol Rev*, 24(4):343-354.
95. Cvek M, Cleaton-Jones P, Austin J, Lownie J, Kling M, Fatti P. (1990). Effect of topical application of doxycycline on pulp revascularization and periodontal healing in reimplanted monkey incisors. *Endod Dent Traumatol*, 6(4):170-176.
96. Davies GE, Francis J, Martin AR, Rose FL, Swain G. (1954). 1:6-Di-4'-chlorophenyldiguanidohexane (hibitane); laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. *Br J Pharmacol Chemother*, 9(2):192-196.
97. de Vera L, Pereda E, Santana A, Gonzalez JJ. (2005). Time-related interdependence between low-frequency cortical electrical activity and respiratory activity in lizard, *Gallotia galloti*. *J Exp Zool A Comp Exp Biol*, 303(3):217-226.
98. Dempster DW, Moonga BS, Stein LS, Horbert WR, Antakly T. (1997). Glucocorticoids inhibit bone resorption by isolated rat osteoclasts by enhancing apoptosis. *J Endocrinol*, 154(3):397-406.
99. Deslex S, Negrel R, Vannier C, Etienne J, Ailhaud G. (1987). Differentiation of human adipocyte precursors in a chemically defined serum-free medium. *Int J Obes*, 11(1):19-27.

100. Desmouliere A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. (1995). Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol*, 146(1):56-66.
101. Deuel TF, Huang JS. (1984). Platelet-derived growth factor. Structure, function, and roles in normal and transformed cells. *J Clin Invest*, 74(3):669-676.
102. Dias J, Gumenyuk M, Kang H, Vodyanik M, Yu J, Thomson JA, Slukvin, II. (2011). Generation of red blood cells from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev*, 20(9):1639-1647.
103. Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS, Epstein S. (1998). Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation*, 65(2):275-278.
104. dos Santos CL, Sonoda CK, Poi WR, Panzarini SR, Sundefeld ML, Negri MR. (2009). Delayed replantation of rat teeth after use of reconstituted powdered milk as a storage medium. *Dent Traumatol*, 25(1):51-57.
105. Dvorak HF, Form DM, Manseau EJ, Smith BD. (1984). Pathogenesis of desmoplasia. I. Immunofluorescence identification and localization of some structural proteins of line 1 and line 10 guinea pig tumors and of healing wounds. *J Natl Cancer Inst*, 73(5):1195-1205.
106. Dvorak HF, Harvey VS, Estrella P, Brown LF, McDonagh J, Dvorak AM. (1987). Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest*, 57(6):673-686.
107. Dvorak HF, Kaplan AP, Clark RAF. (1988). Potential functions of the clotting system in wound repair. 2nd ed, Plenum Press, New York, USA.
108. Ehnevid H, Lindskog S, Jansson L, Blomlof L. (1993). Tissue formation on cementum surfaces in vivo. *Swed Dent J*, 17(1-2):1-8.
109. Ellis RG DK. (1970). The classification and treatment of injuries to the teeth of children. 5th ed, Year Book Publishers Inc., Chicago, USA.
110. Ellis SG. (2001). Incomplete tooth fracture-proposal for a new definition. *Br Dent J*, 190(8):424-428.
111. Escalante T, Nunez J, Moura da Silva AM, Rucavado A, Theakston RD, Gutierrez JM. (2003). Pulmonary hemorrhage induced by jararhagin, a metalloproteinase from Bothrops jararaca snake venom. *Toxicol Appl Pharmacol*, 193(1):17-28.
112. Esper HR, Panzarini SR, Poi WR, Sonoda CK, Casatti CA. (2007). Mechanical removal of necrotic periodontal ligament by either Robinson bristle brush with pumice or scalpel blade. Histomorphometric analysis and scanning electron microscopy. *Dent Traumatol*, 23(6):333-339.

113. Estrela C, Holland R. (2003). Calcium hydroxide: study based on scientific evidences. *J Appl Oral Sci*, 11(4):269-282.
114. F. G-G. (1981). A classification for traumatic injuries to primary and permanent teeth. *J Pedod*, 5(4):295-297.
115. Faust IM, Johnson PR, Stern JS, Hirsch J. (1978). Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: a new model of obesity. *Am J Physiol*, 235(3):279-286.
116. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, Mavilio F. (1998). Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science*, 279(5356):1528-1530.
117. Filippi A, Pohl Y, von Arx T. (2001). Treatment of replacement resorption with Emdogain-preliminary results after 10 months. *Dent Traumatol*, 17(3):134-138.
118. Filippi A, von Arx T, Buser D. (2000). External root resorption following tooth trauma: its diagnosis, sequelae and therapy. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 110(7):712-729.
119. Filippi C, Kirschner H, Filippi A, Pohl Y. (2008). Practicability of a tooth rescue concept-the use of a tooth rescue box. *Dent Traumatol*, 24(4):422-429.
120. Finucane D, Kinirons MJ. (2003). External inflammatory and replacement resorption of luxated, and avulsed replanted permanent incisors: a review and case presentation. *Dent Traumatol*, 19(3):170-174.
121. Fishel RS, Barbul A, Beschoner WE, Wasserkrug HL, Efron G. (1987). Lymphocyte participation in wound healing. Morphologic assessment using monoclonal antibodies. *Ann Surg*, 206(1):25-29.
122. Flores MT. (2002). Traumatic injuries in the primary dentition. *Dent Traumatol*, 18(6):287-298.
123. Flores MT, Andersson L, Andreasen JO, Bakland LK, Malmgren B, Barnett F, Bourguignon C, DiAngelis A, Hicks L, Sigurdsson A, Trope M, Tsukiboshi M, von Arx T. (2007). Guidelines for the management of traumatic dental injuries. II. Avulsion of permanent teeth. *Dent Traumatol*, 23(3):130-136.
124. Flores MT, Andreasen JO, Bakland LK, Feiglin B, Gutmann JL, Oikarinen K, Ford TR, Sigurdsson A, Trope M, Vann WF, Jr. (2001). Guidelines for the evaluation and management of traumatic dental injuries. *Dent Traumatol*, 17(2):49-52.
125. Flores MT, Andreasen JO, Bakland LK, Feiglin B, Gutmann JL, Oikarinen K, Pitt Ford TR, Sigurdsson A, Trope M, Vann WF, Jr., Andreasen FM. (2001). Guidelines for the evaluation and management of traumatic dental injuries. *Dent Traumatol*, 17(5):193-198.

126. Flores MT, Malmgren B, Andersson L, Andreasen JO, Bakland LK, Barnett F, Bourguignon C, DiAngelis A, Hicks L, Sigurdsson A, Trope M, Tsukiboshi M, von Arx T, International Association of Dental Traumatology. (2007). Guidelines for the management of traumatic dental injuries. III. Primary teeth. *Dent Traumatol*, 23(4):196-202.
127. Floryan KM, Berghoff WJ. (2004). Intraoperative use of autologous platelet-rich and platelet-poor plasma for orthopedic surgery patients. *AORN J*, 80(4):668-674, quiz 675-668.
128. Foreman PC, Barnes IE. (1990). Review of calcium hydroxide. *Int Endod J*, 23(6):283-297.
129. Fortier LA. (2005). Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg*, 34(5):415-423.
130. Friedenstien AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. (1970). The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet*, 3(4):393-403.
131. Friedman S, Komorowski R, Maillet W, Nguyen HQ, Torneck CD. (1998). Susceptibility of Nd:YAG laser-irradiated root surfaces in replanted teeth to external inflammatory resorption. *Endod Dent Traumatol*, 14(5):225-231.
132. Fuss Z. (1985). Successful self-replantation of avulsed tooth with 42-year follow-up. *Endod Dent Traumatol*, 1(3):120-122.
133. Gabris K, Tarjan I, Rozsa N. (2001). Dental trauma in children presenting for treatment at the Department of Dentistry for Children and Orthodontics, Budapest, 1985-1999. *Dent Traumatol*, 17(3):103-108.
134. Gardner RL. (2002). Stem cells: potency, plasticity and public perception. *J Anat*, 200(3):277-282.
135. Garibaldi RA, Skolnick D, Lerer T, Poirot A, Graham J, Krisuinan E, Lyons R. (1988). The impact of preoperative skin disinfection on preventing intraoperative wound contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 9(3):109-113.
136. Gobble JW, Ness PM. (1990). Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion*, 30(8):741-747.
137. Girard NJ. (2006). Standards, recommended practices, and guidelines. *AORN J*, 83(2):307-308.
138. Glendor U. (2008). Epidemiology of traumatic dental injuries-a 12 year review of the literature. *Dent Traumatol*, 24(6):603-611.

139. Glendor U, Halling A, Andersson L, Eilert-Petersson E. (1996). Incidence of traumatic tooth injuries in children and adolescents in the county of Vastmanland, Sweden. *Swed Dent J*, 20(1-2):15-28.
140. Golub LM, Lee HM, Lehrer G, Nemiroff A, McNamara TF, Kaplan R, Ramamurthy NS. (1983). Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodontal Res*, 18(5):516-526.
141. Golub LM, McNamara TF, D'Angelo G, Greenwald RA, Ramamurthy NS. (1987). A non-antibacterial chemically-modified tetracycline inhibits mammalian collagenase activity. *J Dent Res*, 66(8):1310-1314.
142. Golub LM, Ramamurthy N, McNamara TF, Gomes B, Wolff M, Casino A, Kapoor A, Zambon J, Ciancio S, Schneir M, et al. (1984). Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J Periodontal Res*, 19(6):651-655.
143. Gomes M, Westphalen V, Westphalen F, da Silva Neto U, Fariniuk L, Carneiro E. (2009). Study of storage media for avulsed teeth. *Braz J Dent Traumatol*, 1(2):69-76.
144. Gonshor A. (2002). Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 22(6):547-557.
145. Goodell MA, Brose K, Paradis G, Conner AS, Mulligan RC. (1996). Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med*, 183(4):1797-1806.
146. Gottrup F. (2004). Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg*, 28(3):312-315.
147. Gould TR. (1983). Ultrastructural characteristics of progenitor cell populations in the periodontal ligament. *J Dent Res*, 62(8):873-876.
148. Green CJ, Knight J, Precious S, Simpkin S. (1981). Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in Lab Anim: a 10 year experience. *Lab Anim*, 15(2):163-170.
149. Grinnell F, Feld MK. (1979). Initial adhesion of human fibroblasts in serum-free medium: possible role of secreted fibronectin. *Cell*, 17(1):117-129.
150. Grzesik WJ, Cheng H, Oh JS, Kuznetsov SA, Mankani MH, Uzawa K, Robey PG, Yamauchi M. (2000). Cementum-forming cells are phenotypically distinct from bone-forming cells. *J Bone Miner Res*, 15(1):52-59.
151. Grzesik WJ, Narayanan AS. (2002). Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med*, 13(6):474-484.

152. Gulinelli JL, Panzarini SR, Fattah CM, Poi WR, Sonoda CK, Negri MR, Saito CT. (2008). Effect of root surface treatment with propolis and fluoride in delayed tooth replantation in rats. *Dent Traumatol*, 24(6):651-657.
153. Gurdon JB, Byrne JA. (2003). The first half-century of nuclear transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(14):8048-8052.
154. Hall TJ, Higgins W, Tardif C, Chambers TJ. (1991). A comparison of the effects of inhibitors of carbonic anhydrase on osteoclastic bone resorption and purified carbonic anhydrase isozyme II. *Calcif Tissue Int*, 49(5):328-332.
155. Hamamoto Y, Kawasaki N, Jarnbring F, Hammarstrom L. (2002). Effects and distribution of the enamel matrix derivative Emdogain in the periodontal tissues of rat molars transplanted to the abdominal wall. *Dent Traumatol*, 18(1):12-23.
156. Hamilton FA, Hill FJ, Mackie IC. (1997). Investigation of lay knowledge of the management of avulsed permanent incisors. *Endod Dent Traumatol*, 13(1):19-23.
157. Hammarstrom L, Blomlof L, Feiglin B, Andersson L, Lindskog S. (1986). Replantation of teeth and antibiotic treatment. *Endod Dent Traumatol*, 2(2):51-57.
158. Hammarstrom L, Blomlof L, Lindskog S. (1989). Dynamics of dentoalveolar ankylosis and associated root resorption. *Endod Dent Traumatol*, 5(4):163-175.
159. Hammarstrom L, Heijl L, Gestrelus S. (1997). Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*, 24(9):669-677.
160. Hansen BH, Hanash JA, Rasmussen A, Hansen JF, Birket-Smith M. (2011). Comparison of participants and non-participants in a randomized study of prevention of depression in patients with acute coronary syndrome. *Nord J Psychiatry*, 65(1):22-25.
161. Hantraye P, Riche D, Maziere M, Isacson O. (1990). A primate model of Huntington's disease: behavioral and anatomical studies of unilateral excitotoxic lesions of the caudate-putamen in the baboon. *Exp Neurol*, 108(2):91-104.
162. Harrison DE. (1992). Evaluating functional abilities of primitive hematopoietic stem cell populations. *Curr Top Microbiol Immunol*, 177:13-30.
163. Hausman GJ. (1981). Techniques for studying adipocytes. *Stain Technol*, 56(3):149-154.
164. Hausman GJ, Champion DR. (1982). Histology of the stroma in developing rat subcutaneous adipose tissue. *J Anim Sci*, 55(6):1336-1342.

165. Hematti P. (2011). Human embryonic stem cell-derived mesenchymal progenitors: an overview. *Methods Mol Biol*, 690:163-174.
166. Hermans J, McDonagh J. (1982). Fibrin: structure and interactions. *Semin Thromb Hemost*, 8(1):11-24.
167. Hiltz J, Trope M. (1991). Vitality of human lip fibroblasts in milk, Hanks balanced salt solution and Viaspan storage media. *Endod Dent Traumatol*, 7(2):69-72.
168. Hinckfuss SE, Messer LB. (2009). An evidence-based assessment of the clinical guidelines for replanted avulsed teeth. Part I: Timing of pulp extirpation. *Dent Traumatol*, 25(1):32-42.
169. Hinckfuss SE, Messer LB. (2009). Splinting duration and periodontal outcomes for replanted avulsed teeth: a systematic review. *Dent Traumatol*, 25(2):150-157.
170. Hiremath G, Kidiyoor KH. (2011). Avulsion and storage media. *J Invest Clin Dent*, 2(2):89-94.
171. Holz RM, Holz P. (1995). Electrocardiography in anaesthetised red-eared sliders (*Trachemys scripta elegans*). *Res Vet Sci*, 58(1):67-69.
172. Howell DC, Goldsack NR, Marshall RP, McAnulty RJ, Starke R, Purdy G, Laurent GJ, Chambers RC. (2001). Direct thrombin inhibition reduces lung collagen, accumulation, and connective tissue growth factor mRNA levels in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*, 159(4):1383-1395.
173. Hupp JG, Mesaros SV, Aukhil I, Trope M. (1998). Periodontal ligament vitality and histologic healing of teeth stored for extended periods before transplantation. *Endod Dent Traumatol*, 14(2):79-83.
174. Iqbal K. (1986). The role of fibronectin in the process of wound healing. *Thromb Res*, 44(4):455-465.
175. Iqbal MK, Bamaas N. (2001). Effect of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) upon periodontal healing after replantation of permanent incisors in beagle dogs. *Dent Traumatol*, 17(1):36-45.
176. Ishino F, Tamaki S, Spratt BG, Matsushashi M. (1982). A mecillinam-sensitive peptidoglycan crosslinking reaction in *Escherichia coli*. *Biochem Biophys Res Commun*, 109(3):689-696.
177. Ivancic Jokic N, Bakarcic D, Fugosic V, Majstorovic M, Skrinjaric I. (2009). Dental trauma in children and young adults visiting a University Dental Clinic. *Dent Traumatol*, 25(1):84-87.
178. Jackson MR. (2001). Fibrin sealants in surgical practice: An overview. *Am J Surg*, 182(2):1-7.

179. Johnstone B, Hering TM, Caplan AI, Goldberg VM, Yoo JU. (1998). In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Exp Cell Res*, 238(1):265-272.
180. Kameyama Y. (1975). Autoradiographic study of 3-h-proline incorporation by rat periodontal ligament, gingival connective tissue and dental pulp. *J Periodontal Res*, 10(2):98-102.
181. Kaqueler JC, Massler M. (1969). Healing following tooth replantation. *ASDC J Dent Child*, 36(5):303-314.
182. Kawaguchi H, Hirachi A, Hasegawa N, Iwata T, Hamaguchi H, Shiba H, Takata T, Kato Y, Kurihara H. (2004). Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Periodontol*, 75(9):1281-1287.
183. Keller RK, Fliesler SJ. (1999). Mechanism of aminobisphosphonate action: characterization of alendronate inhibition of the isoprenoid pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 266(2):560-563.
184. Kelly OG, Chan MY, Martinson LA, Kadoya K, Ostertag TM, Ross KG, Richardson M, Carpenter MK, D'Amour KA, Kroon E, Moorman M, Baetge EE, Bang AG. (2011). Cell-surface markers for the isolation of pancreatic cell types derived from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*, 29(8):750-756.
185. Kent BE, Lewis BG, Wilson AD. (1973). The properties of a glass ionomer cement. *Br Dent J*, 135(7):322-326.
186. Kernodle DS, Gates H, Kaiser AB. (1998). Prophylactic anti-infective activity of poly-[1-6]-beta-D-glucopyranosyl-[1-3]-beta-D-glucopyranose glucan in a guinea pig model of staphylococcal wound infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 42(3):545-549.
187. Kim WS, Park BS, Sung JH, Yang JM, Park SB, Kwak SJ, Park JS. (2007). Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*, 48(1):15-24.
188. Kindlova M. (1965). The blood supply of the marginal periodontium in *Macacus rhesus*. *Arch Oral Biol*, 10(6):869-874.
189. Kinirons MJ, Boyd DH, Gregg TA. (1999). Inflammatory and replacement resorption in reimplanted permanent incisor teeth: a study of the characteristics of 84 teeth. *Endod Dent Traumatol*, 15(6):269-272.
190. Kinirons MJ, Gregg TA, Welbury RR, Cole BO. (2000). Variations in the presenting and treatment features in reimplanted permanent incisors in children and their effect on the prevalence of root resorption. *Br Dent J*, 189(5):263-266.

191. Kinoshita S, Mitomi T, Taguchi Y, Noda T. (2000). Prognosis of replanted primary incisors after injuries. *Endod Dent Traumatol*, 16(4):175-183.
192. Klapisz-Wolikow M, Saffar JL. (1996). Minocycline impairment of both osteoid tissue removal and osteoclastic resorption in a synchronized model of remodeling in the rat. *J Cell Physiol*, 167(2):359-368.
193. Klimanskaya I, Rosenthal N, Lanza R. (2008). Derive and conquer: sourcing and differentiating stem cells for therapeutic applications. *Nat Rev Drug Discov*, 7(2):131-142.
194. Komatsu K, Shimada A, Shibata T, Shimoda S, Oida S, Kawasaki K, Nifuji A. (2008). Long-term effects of local pretreatment with alendronate on healing of replanted rat teeth. *J Periodontal Res*, 43(2):194-200.
195. Kram HB, Nathan RC, Mackabee JR, Klein SR, Shoemaker WC. (1988). Clinical use of nonautologous fibrin glue. *Am Surg*, 54(9):570-573.
196. Krebsbach PH, Robey PG. (2002). Dental and skeletal stem cells: potential cellular therapeutics for craniofacial regeneration. *J Dent Educ*, 66(6):766-773.
197. Kristerson L, Andreasen JO. (1983). The effect of splinting upon periodontal and pulpal healing after autotransplantation of mature and immature permanent incisors in monkeys. *Int J Oral Surg*, 12(4):239-249.
198. Kubo M, Norris DA, Howell SE, Ryan SR, Clark RA. (1984). Human keratinocytes synthesize, secrete, and deposit fibronectin in the pericellular matrix. *J Invest Dermatol*, 82(6):580-586.
199. Lam K, Sae-Lim V. (2004). The effect of Emdogain gel on periodontal healing in replanted monkeys' teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 97(1):100-107.
200. Leite MC, Okamoto T. (1984). The influence of extra-oral time upon healing after tooth replantation. A histological study in rat incisors. *J Nihon Univ Sch Dent*, 26(4):316-330.
201. Lekic P, Sodek J, McCulloch CA. (1996). Relationship of cellular proliferation to expression of osteopontin and bone sialoprotein in regenerating rat periodontium. *Cell Tissue Res*, 285(3):491-500.
202. Lekic PC, Kenny DJ, Barrett EJ. (1998). The influence of storage conditions on the clonogenic capacity of periodontal ligament cells: implications for tooth replantation. *Int Endod J*, 31(2):137-140.
203. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. (2002). Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone

- mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol*, 73(2):198-205.
204. Lenchgheden A, Blomlof L, Lindskog S. (1991). Effect of immediate calcium hydroxide treatment and permanent root-filling on periodontal healing in contaminated replanted teeth. *Scand J Dent Res*, 99(2):139-146.
 205. Lenth R. (2001). Some practical guidelines for effective sample size determination. *Am Stat* 55(3):187-193.
 206. Levin L, Bryson EC, Caplan D, Trope M. (2001). Effect of topical alendronate on root resorption of dried replanted dog teeth. *Dent Traumatol*, 17(3):120-126.
 207. Lin DG, Kenny DJ, Barrett EJ, Lekic P, McCulloch CA. (2000). Storage conditions of avulsed teeth affect the phenotype of cultured human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*, 35(1):42-50.
 208. Lin LM, Chance K, Skribner J. (1986). Calcium hydroxide in endodontic therapy. *Compend Contin Educ Dent*, 7(2):121, 126-130.
 209. Lin Y, Chen X, Yan Z, Liu L, Tang W, Zheng X, Li Z, Qiao J, Li S, Tian W. (2006). Multilineage differentiation of adipose-derived stromal cells from GFP transgenic mice. *Mol Cell Biochem*, 285(1-2):69-78.
 210. Linden M, Brattsand R. (1994). Effects of a corticosteroid, budesonide, on alveolar macrophage and blood monocyte secretion of cytokines: differential sensitivity of GM-CSF, IL-1 beta, and IL-6. *Pulm Pharmacol*, 7(1):43-47.
 211. Lindskog S, Blomlof L. (1992). Mineralized tissue-formation in periodontal wound healing. *J Clin Periodontol*, 19(10):741-748.
 212. Lindskog S, Blomlof L, Hammarstrom L. (1983). Mitoses and microorganisms in the periodontal membrane after storage in milk or saliva. *Scand J Dent Res*, 91(6):465-472.
 213. Lindskog S, Pierce AM, Blomlof L, Hammarstrom L. (1985). The role of the necrotic periodontal membrane in cementum resorption and ankylosis. *Endod Dent Traumatol*, 1(3):96-101.
 214. Line SE, Polson AM, Zander HA. (1974). Relationship between periodontal injury, selective cell repopulation and ankylosis. *J Periodontol*, 45(10):725-730.
 215. Loe H, Waerhaug J. (1961). Experimental replantation of teeth in dogs and monkeys. *Arch Oral Biol*, 3:176-184.
 216. Loffler G, Hauner H. (1987). Adipose tissue development: the role of precursor cells and adipogenic factors. Part II: The regulation of the adipogenic

- conversion by hormones and serum factors. *Klin Wochenschr*, 65(17):812-817.
217. Lustosa-Pereira A, Garcia RB, de Moraes IG, Bernardineli N, Bramante CM, Bortoluzzi EA. (2006). Evaluation of the topical effect of alendronate on the root surface of extracted and replanted teeth. Microscopic analysis on rats' teeth. *Dent Traumatol*, 22(1):30-35.
 218. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, Stich H, Fox CH, Williams RC. (1991). Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol*, 62(11):710-716.
 219. Ma KM, Sae-Lim V. (2003). The effect of topical minocycline on replacement resorption of replanted monkeys' teeth. *Dent Traumatol*, 19(2):96-102.
 220. Macdonald RA. (1959). Origin of fibroblasts in experimental healing wounds: autoradiographic studies using tritiated thymidine. *Surgery*, 46(2):376-382.
 221. Mandel U, Viidik A. (1989). Effect of splinting on the mechanical and histological properties of the healing periodontal ligament in the vervet monkey (*Cercopithecus aethiops*). *Arch Oral Biol*, 34(3):209-217.
 222. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. (1999). Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20(4):250-278; quiz 279-280.
 223. Martin P, Hopkinson-Woolley J, McCluskey J. (1992). Growth factors and cutaneous wound repair. *Prog Growth Factor Res*, 4(1):25-44.
 224. Martinowitz U, Schulman S. (1995). Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost*, 74(1):486-492.
 225. Martins WD, Westphalen VP, Westphalen FH. (2004). Tooth replantation after traumatic avulsion: a 27-year follow up. *Dent Traumatol*, 20(2):101-105.
 226. Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Hirota M, Hamada S, Shimosegawa T. (2009). Fibrinogen induces cytokine and collagen production in pancreatic stellate cells. *Gut*, 58(4):550-559.
 227. Matras H. (1985). Fibrin seal: the state of the art. *J Oral Maxillofac Surg*, 43(8):605-611.
 228. Matras H. (1985). Fibrin sealant in maxillofacial surgery. Development and indications. A review of the past 12 years. *Facial Plast Surg*, 2(4):297-313.
 229. McCulloch CA, Nemeth E, Lowenberg B, Melcher AH. (1987). Paravascular cells in endosteal spaces of alveolar bone contribute to periodontal ligament cell populations. *Anat Rec*, 219(3):233-242.

230. Minguell JJ, Conget P, Erices A. (2000). Biology and clinical utilization of mesenchymal progenitor cells. *Braz J Med Biol Res*, 33(8):881-887.
231. Modeer T, Dahllof G, Otteskog P. (1984). Effect of drying on human periodontal ligament repair in vitro. *J Int Assoc Dent Child*, 15(1):15-20.
232. Mohammadi Z, Dummer PM. (2011). Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J*, 44(8):697-730.
233. Molina GO, Brentegani LG. (2005). Use of enamel matrix protein derivative before dental reimplantation: a histometric analysis. *Implant Dent*, 14(3):267-273.
234. Moretton TR, Brown CE, Jr., Legan JJ, Kafrawy AH. (2000). Tissue reactions after subcutaneous and intraosseous implantation of mineral trioxide aggregate and ethoxybenzoic acid cement. *J Biomed Mater Res*, 52(3):528-533.
235. Mori GG, de Mendonca Janjacom DM, Castilho LR, Poi WR. (2009). Evaluating the knowledge of sports participants regarding dental emergency procedures. *Dent Traumatol*, 25(3):305-308.
236. Mori GG, de Moraes IG, Garcia RB, Borro LC, Purificacao BR. (2007). Microscopic investigation of the use of gallium nitrate for root surface treatment in rat teeth submitted to delayed replantation. *Braz Dent J*, 18(3):198-201.
237. Mori GG, Garcia RB, de Moraes IG, Bramante CM, Bernardineli N. (2006). Morphometric and microscopic evaluation of the effect of gallium nitrate as a root canal dressing in rat teeth submitted to late replantation. *J Appl Oral Sci*, 14(6):405-409.
238. Mori GG, Garcia RB, Gomes de Moraes I. (2006). Morphometric and microscopic evaluation of the effect of solution of acetazolamide as an intracanal therapeutic agent in late reimplanted rat teeth. *Dent Traumatol*, 22(1):36-40.
239. Mori GG, Janjacom DM, Nunes DC, Castilho LR. (2010). Effect of zoledronic acid used in the root surface treatment of late replanted teeth: a study in rats. *Braz Dent J*, 21(5):452-457.
240. Mori GG, Nunes DC, Castilho LR, de Moraes IG, Poi WR. (2010). Propolis as storage media for avulsed teeth: microscopic and morphometric analysis in rats. *Dent Traumatol*, 26(1):80-85.
241. Mori GG, Poi WR, Castilho LR. (2013). Evaluation of the anti-resorptive ability of an experimental acetazolamide paste for the treatment of late replanted teeth: a study in rats. *Dent Traumatol*, 29(1):34-40.

242. Mori GG, Turcio KH, Borro VP, Mariusso AM. (2007). Evaluation of the knowledge of tooth avulsion of school professionals from Adamantina, Sao Paulo, Brazil. *Dent Traumatol*, 23(1):2-5.
243. Mosher DF. (1984). Cross-linking of fibronectin to collagenous proteins. *Mol Cell Biochem*, 58(1-2):63-68.
244. Moss TJ, Sloboda DM, Gurrin LC, Harding R, Challis JR, Newnham JP. (2001). Programming effects in sheep of prenatal growth restriction and glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 281(3):960-970.
245. Murakami S, Takayama S, Ikezawa K, Shimabukuro Y, Kitamura M, Nozaki T, Terashima A, Asano T, Okada H. (1999). Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J Periodontal Res*, 34(7):425-430.
246. Nadig RR. (2009). Stem cell therapy - Hype or hope? A review. *J Conserv Dent*, 12(4):131-138.
247. Nagae M, Ikeda T, Mikami Y, Hase H, Ozawa H, Matsuda K, Sakamoto H, Tabata Y, Kawata M, Kubo T. (2007). Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres. *Tissue Eng*, 13(1):147-158.
248. Nasjleti CE, Caffesse RG, Castelli WA, Lopatin DE, Kowalski CJ. (1986). Effect of lyophilized autologous plasma on periodontal healing of replanted teeth. *J Periodontol*, 57(9):568-578.
249. Ne RF, Witherspoon DE, Gutmann JL. (1999). Tooth resorption. *Quintessence Int*, 30(1):9-25.
250. Negri MR, Panzarini SR, Poi WR, Sonoda CK, Gulinelli JL, Saito CT. (2008). Analysis of the healing process in delayed tooth replantation after root canal filling with calcium hydroxide, Sealapex and Endofill: a microscopic study in rats. *Dent Traumatol*, 24(6):645-650.
251. Nerwich A, Figdor D, Messer HH. (1993). pH changes in root dentin over a 4-week period following root canal dressing with calcium hydroxide. *J Endod*, 19(6):302-306.
252. O'Brien PJ, Dameron GW, Beck ML, Kang YJ, Erickson BK, Di Battista TH, Miller KE, Jackson KN, Mittelstadt S. (1997). Cardiac troponin T is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim Sci*, 47(5):486-495.
253. Ogasawara T, Yoshimine Y, Kiyoshima T, Kobayashi I, Matsuo K, Akamine A, Sakai H. (2004). In situ expression of RANKL, RANK, osteoprotegerin and cytokines in osteoclasts of rat periodontal tissue. *J Periodontal Res*, 39(1):42-49.

254. Ogawa R, Mizuno H, Watanabe A, Migita M, Hyakusoku H, Shimada T. (2004). Adipogenic differentiation by adipose-derived stem cells harvested from GFP transgenic mice-including relationship of sex differences. *Biochem Biophys Res Commun*, 319(2):511-517.
255. Ohman A. (1965). Healing and Sensitivity to Pain in Young Replanted Human Teeth. An Experimental, Clinical and Histological Study. *Odontol Tidskr*, 15(73):166-227.
256. Oikarinen K. (1993). Dental tissues involved in exarticulation, root resorption and factors influencing prognosis in relation to replanted teeth. A review. *Proc Finn Dent Soc*, 89(1-2):29-44.
257. Olson AK, MacPherson MG, Hartwell GR, Weller RN, Kulild JC. (1990). An in vitro evaluation of injectable thermoplasticized gutta-percha, glass ionomer, and amalgam when used as retrofilling materials. *J Endod*, 16(8):361-364.
258. Ooshima T, Mihara J, Saito T, Sobue S. (1986). Eruption of tooth-like structure following the exfoliation of natal tooth: report of case. *ASDC J Dent Child*, 53(4):275-278.
259. Ortel TL. (1999). Clinical and laboratory manifestations of anti-factor V antibodies. *J Lab Clin Med*, 133(4):326-334.
260. Panzarini SR, Gulinelli JL, Poi WR, Sonoda CK, Pedrini D, Brandini DA. (2008). Treatment of root surface in delayed tooth replantation: a review of literature. *Dent Traumatol*, 24(3):277-282.
261. Panzarini SR, Perri de Carvalho AC, Poi WR, Sonoda CK. (2005). Use of vitamin C in delayed tooth replantation. *Braz Dent J*, 16(1):17-22.
262. Panzarini SR, Poi WR, Pedrini D, Sonoda CK, Brandini DA, Luvizuto ER. (2008). Root surface treatment with vitamin C in tooth replantation: microscopic study in rats. *Minerva Stomatol*, 57(9):423-428.
263. Panzarini SR, Trevisan CL, Brandini DA, Poi WR, Sonoda CK, Luvizuto ER, Dos Santos CL. (2012). Intracanal dressing and root canal filling materials in tooth replantation: a literature review. *Dent Traumatol*, 28(1):42-48.
264. Pare D, Shink E, Gaudreau H, Destexhe A, Lang EJ. (1998). Impact of spontaneous synaptic activity on the resting properties of cat neocortical pyramidal neurons In vivo. *J Neurophysiol*, 79(3):1450-1460.
265. Pavek DI, Radtke PK. (2000). Postreplantation management of avulsed teeth: an endodontic literature review. *Gen Dent*, 48(2):176-181.
266. Pera MF, Reubinooff B, Trounson A. (2000). Human embryonic stem cells. *J Cell Sci*, 113(1):5-10.

267. Petrungaro PS. (2002). Treatment of the infected implant site using platelet-rich plasma. *Compend Contin Educ Dent*, 23(4):363-366.
268. Pettersson P, Cigolini M, Sjostrom L, Smith U, Bjorntorp P. (1984). Cells in human adipose tissue developing into adipocytes. *Acta Med Scand*, 215(5):447-451.
269. Pettersson P, Van R, Karlsson M, Bjorntorp P. (1985). Adipocyte precursor cells in obese and nonobese humans. *Metabolism*, 34(9):808-812.
270. Pettiette M, Hupp J, Mesaros S, Trope M. (1997). Periodontal healing of extracted dogs' teeth air-dried for extended periods and soaked in various media. *Endod Dent Traumatol*, 13(3):113-118.
271. Phinney DG, Prockop DJ. (2007). Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views. *Stem cells*, 25(11):2896-2902.
272. Pierce A, Berg JO, Lindskog S. (1988). Calcitonin as an alternative therapy in the treatment of root resorption. *J Endod*, 14(9):459-464.
273. Pierce GF, Vande Berg J, Rudolph R, Tarpley J, Mustoe TA. (1991). Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *Am J Pathol*, 138(3):629-646.
274. Pitaru S, McCulloch CA, Narayanan SA. (1994). Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing. *J Periodontal Res*, 29(2):81-94.
275. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284(5411):143-147.
276. Pohl Y, Filippi A, Tekin U, Kirschner H. (2000). Periodontal healing after intentional auto-alloplastic reimplantation of injured immature upper front teeth. *J Clin Periodontol*, 27(3):198-204.
277. Poi WR, Carvalho RM, Panzarini SR, Sonoda CK, Manfrin TM, Rodrigues Tda S. (2007). Influence of enamel matrix derivative (Emdogain) and sodium fluoride on the healing process in delayed tooth replantation: histologic and histometric analysis in rats. *Dent Traumatol*, 23(1):35-41.
278. Profant O, Burianova J, Syka J. (2013). The response properties of neurons in different fields of the auditory cortex in the rat. *Hear Res*, 296:51-59.
279. Proye MP, Polson AM. (1982). Effect of root surface alterations on periodontal healing. I. Surgical denudation. *J Clin Periodontol*, 9(6):428-440.

280. Radosevich M, Goubran HI, Burnouf T. (1997). Fibrin sealant: scientific rationale, production methods, properties, and current clinical use. *Vox Sang*, 72(3):133-143.
281. Ramalho-Santos M, Willenbring H. (2007). On the origin of the term "stem cell". *Cell stem cell*, 1(1):35-38.
282. Ramsden RO, Coppin PF, Johnston DH. (1976). Clinical observations on the use of ketamine hydrochloride in wild carnivores. *J Wildl Dis*, 12(2):221-225.
283. Rao MS, Mattson MP. (2001). Stem cells and aging: expanding the possibilities. *Mech Ageing Dev*, 122(7):713-734.
284. Ravn JJ. (1974). Dental injuries in Copenhagen schoolchildren, school years 1967-1972. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2(5):231-245.
285. Reichert da Silva Assuncao L, Colenci R, Ferreira do-Amaral CC, Sonoda CK, Mogami Bomfim SR, Okamoto R, de Assis Golim M, Deffune E, Percinoto C, Penha de Oliveira SH. (2011). Periodontal tissue engineering after tooth replantation. *J Periodontol*, 82(5):758-766.
286. Rickard DJ, Kassem M, Hefferan TE, Sarkar G, Spelsberg TC, Riggs BL. (1996). Isolation and characterization of osteoblast precursor cells from human bone marrow. *J Bone Miner Res*, 11(3):312-324.
287. Ripamonti U, Petit JC. (1989). Patterns of healing on replanted baboon incisors coated with an allogeneic fibrin-fibronectin protein concentrate. *J Periodontal Res*, 24(5):335-342.
288. Roberts WE, Chamberlain JG. (1978). Scanning electron microscopy of the cellular elements of rat periodontal ligament. *Arch Oral Biol*, 23(7):587-589.
289. Rocha MJ, Cardoso M. (2001). Traumatized permanent teeth in Brazilian children assisted at the Federal University of Santa Catarina, Brazil. *Dent Traumatol*, 17(6):245-249.
290. Rosenberg B, Murray PE, Namerow K. (2007). The effect of calcium hydroxide root filling on dentin fracture strength. *Dent Traumatol*, 23(1):26-29.
291. Russell W, Burch R. The Principles of Humane Experimental Technique. London, UK: http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/addendum, 1959.
292. Sae-Lim V, Lim LP. (2001). Dental trauma management awareness of Singapore pre-school teachers. *Dent Traumatol*, 17(2):71-76.
293. Sae-Lim V, Metzger Z, Trope M. (1998). Local dexamethasone improves periodontal healing of replanted dogs' teeth. *Endod Dent Traumatol*, 14(5):232-236.

294. Sae-Lim V, Wang CY, Trope M. (1998). Effect of systemic tetracycline and amoxicillin on inflammatory root resorption of replanted dogs' teeth. *Endod Dent Traumatol*, 14(5):216-220.
295. Safford KM, Hicok KC, Safford SD, Halvorsen YD, Wilkison WO, Gimble JM, Rice HE. (2002). Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 294(2):371-379.
296. Saito CT, Gulinelli JL, Panzarini SR, Garcia VG, Okamoto R, Okamoto T, Sonoda CK, Poi WR. (2011). Effect of low-level laser therapy on the healing process after tooth replantation: a histomorphometrical and immunohistochemical analysis. *Dent Traumatol*, 27(1):30-39.
297. Samira YK, David AK, Narayan D. (1999). A comparison of chlorhexidine and povidone-iodine skin preparation for surgical operations. *Curr Surg*, 56(6):341-343.
298. Samour HJ, Spratt DM, Hutton RE, Jones DM. (1985). Studies on semen collection in waterfowl by electrical stimulation. *Br Vet J*, 141(3):265-268.
299. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E, Rodan GA. (1991). Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest*, 88(6):2095-2105.
300. Schjott M, Andreasen JO. (2005). Emdogain does not prevent progressive root resorption after replantation of avulsed teeth: a clinical study. *Dent Traumatol*, 21(1):46-50.
301. Sculean A, Lioubavina N, Theilade J, Karring T. (1998). Absence of Malassez epithelial rests in the regenerated periodontal ligament. A pilot study in the monkey. *J Periodontal Res*, 33(5):310-314.
302. Selby P. (1996). Alendronate treatment for osteoporosis: a review of the clinical evidence. *Osteoporos Int*, 6(6):419-426.
303. Selvig KA, Bjorvatn K, Bogle GC, Wikesjo UM. (1992). Effect of stannous fluoride and tetracycline on periodontal repair after delayed tooth replantation in dogs. *Scand J Dent Res*, 100(4):200-203.
304. Selvig KA, Bjorvatn K, Claffey N. (1990). Effect of stannous fluoride and tetracycline on repair after delayed replantation of root-planed teeth in dogs. *Acta Odontol Scand*, 48(2):107-112.
305. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahimi J, Young M, Robey PG, Wang CY, Shi S. (2004). Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*, 364(9429):149-155.
306. Shmidl JA. (1974). Experimental Use of Rompun in the Exotic Species. *J Zoo Anim Med*, 5(4):8-9.

307. Shulman LB. (1972). Allogenic tooth transplantation. *J Oral Surg*, 30(6):395-409.
308. Shulman LB, Gedalia I, Feingold RM. (1973). Fluoride concentration in root surfaces and alveolar bone of fluoride-immersed monkey incisors three weeks after replantation. *J Dent Res*, 52(6):1314-1316.
309. Shulman LB, Kalis P, Goldhaber P. (1968). Fluoride inhibition of tooth-replant root resorption in Cebus monkeys. *J Oral Ther Pharmacol*, 4(5):331-337.
310. Sierra DH. (1993). Fibrin sealant adhesive systems: a review of their chemistry, material properties and clinical applications. *J Biomater Appl*, 7(4):309-352.
311. Simpson DM, Ross R. (1972). The neutrophilic leukocyte in wound repair a study with antineutrophil serum. *J Clin Invest*, 51(8):2009-2023.
312. Singer AJ, Clark RA. (1999). Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*, 341(10):738-746.
313. Siqueira JF, Jr., Lima KC, Magalhaes FA, Lopes HP, de Uzeda M. (1999). Mechanical reduction of the bacterial population in the root canal by three instrumentation techniques. *J Endod*, 25(5):332-335.
314. Siqueira JF, Jr., Lopes HP. (1999). Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *Int Endod J*, 32(5):361-369.
315. Siqueira JF, Jr., Rocas IN, Santos SR, Lima KC, Magalhaes FA, de Uzeda M. (2002). Efficacy of instrumentation techniques and irrigation regimens in reducing the bacterial population within root canals. *J Endod*, 28(3):181-184.
316. Skoglund A. (1991). A study on citric acid as a proposed replacement resorption inhibitor. *Swed Dent J*, 15(4):161-169.
317. Soares Ade J, Gomes BP, Zaia AA, Ferraz CC, de Souza-Filho FJ. (2008). Relationship between clinical-radiographic evaluation and outcome of teeth replantation. *Dent Traumatol*, 24(2):183-188.
318. Sorensen RG, Polimeni G, Kinoshita A, Wozney JM, Wikesjo UM. (2004). Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-12 (rhBMP-12) on regeneration of periodontal attachment following tooth replantation in dogs. *J Clin Periodontol*, 31(8):654-661.
319. Sottovia AD, Sonoda CK, Poi WR, Panzarini SR, Lauris JR. (2006). Delayed tooth replantation after root surface treatment with sodium hypochlorite and sodium fluoride: histomorphometric analysis in rats. *J Appl Oral Sci*, 14(2):93-99.
320. Southall TD, Egger B, Gold KS, Brand AH. (2008). Regulation of self-renewal and differentiation in the Drosophila nervous system. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 73(523-528).

321. Spotnitz WD, Mintz PD, Avery N, Bithell TC, Kaul S, Nolan SP. (1987). Fibrin glue from stored human plasma. An inexpensive and efficient method for local blood bank preparation. *Am Surg*, 53(8):460-462.
322. Stabholz A, Kettering J, Aprecio R, Zimmerman G, Baker PJ, Wikesjo UM. (1993). Antimicrobial properties of human dentin impregnated with tetracycline HCl or chlorhexidine. An in vitro study. *J Clin Periodontol*, 20(8):557-562.
323. Stabholz A, Kettering J, Aprecio R, Zimmerman G, Baker PJ, Wikesjo UM. (1993). Retention of antimicrobial activity by human root surfaces after in situ subgingival irrigation with tetracycline HCl or chlorhexidine. *J Periodontol*, 64(2):137-141.
324. Steinbeck JA, Koch P, Derouiche A, Brustle O. (2012). Human embryonic stem cell-derived neurons establish region-specific, long-range projections in the adult brain. *Cell Mol Life Sci*, 69(3):461-470.
325. Sunil P, Manikandhan R, Muthu M, Abraham S. (2012). Stem cell therapy in oral and maxillofacial region: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol*, 16(1):58-63.
326. Svejda J, Skach M. (1973). The periodontium of the human tooth in the scanning electron microscope (stereoscan). *J Periodontol*, 44(8):478-484.
327. Şüyün G. (2011). Farklı Kombinasyonlardaki İrrigasyon Solusyonlarının Dişlerde Yapay Olarak Yaratılan Yan Kanallara Penetrasyonlarının İncelenmesi. Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. Yaşar Meriç).
328. Tandara AA, Mustoe TA. (2004). Oxygen in wound healing-more than a nutrient. *World J Surg*, 28(3):294-300.
329. Terranova VP, Franzetti LC, Hic S, DiFlorio RM, Lyall RM, Wikesjo UM, Baker PJ, Christersson LA, Genco RJ. (1986). A biochemical approach to periodontal regeneration: tetracycline treatment of dentin promotes fibroblast adhesion and growth. *J Periodontal Res*, 21(4):330-337.
330. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282(5391):1145-1147.
331. Tobita M, Uysal AC, Ogawa R, Hyakusoku H, Mizuno H. (2008). Periodontal tissue regeneration with adipose-derived stem cells. *Tissue Eng Part A*, 14(6):945-953.
332. Toombs CF, Moore TL, Shebuski RJ. (1993). Limitation of infarct size in the rabbit by ischaemic preconditioning is reversible with glibenclamide. *Cardiovasc Res*, 27(4):617-622.

333. Tozum TF, Demiralp B. (2003). Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc*, 69(10):664.
334. Tozum TF, Keceli HG, Serper A, Tuncel B. (2006). Intentional replantation for a periodontally involved hopeless incisor by using autologous platelet-rich plasma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101(6):119-124.
335. Tronstad L. (1988). Root resorption-etiology, terminology and clinical manifestations. *Endod Dent Traumatol*, 4(6):241-252.
336. Trope M. (1998). Root resorption of dental and traumatic origin: classification based on etiology. *Pract Periodontics Aesthet Dent*, 10(4):515-522.
337. Trope M. (1998). Subattachment inflammatory root resorption: treatment strategies. *Pract Periodontics Aesthet Dent*, 10(8):1005-1010.
338. Trope M. (2002). Clinical management of the avulsed tooth: present strategies and future directions. *Dent Traumatol*, 18(1):1-11.
339. Trope M, Friedman S. (1992). Periodontal healing of replanted dog teeth stored in Viaspan, milk and Hank's balanced salt solution. *Endod Dent Traumatol*, 8(5):183-188.
340. Trope M, Moshonov J, Nissan R, Buxt P, Yesilsoy C. (1995). Short vs. long-term calcium hydroxide treatment of established inflammatory root resorption in replanted dog teeth. *Endod Dent Traumatol*, 11(3):124-128.
341. Trope M, Yesilsoy C, Koren L, Moshonov J, Friedman S. (1992). Effect of different endodontic treatment protocols on periodontal repair and root resorption of replanted dog teeth. *J Endod*, 18(10):492-496.
342. Van Furth R, Diesselhoff-den Dulk MC, Mattie H. (1973). Quantitative study on the production and kinetics of mononuclear phagocytes during an acute inflammatory reaction. *J Exp Med*, 138(6):1314-1330.
343. Vilela RG, Gjerde K, Frigo L, Leal Junior EC, Lopes-Martins RA, Kleine BM, Prokopowitsch I. (2012). Histomorphometric analysis of inflammatory response and necrosis in re-implanted central incisor of rats treated with low-level laser therapy. *Lasers Med Sci*, 27(3):551-557.
344. Villedieu A, Diaz-Torres ML, Hunt N, McNab R, Spratt DA, Wilson M, Mullany P. (2003). Prevalence of tetracycline resistance genes in oral bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(3):878-882.
345. Wahl LM, Wahl SM. (1992). Inflammation, WB Saunders, Philadelphia, USA.
346. Wakitani S, Saito T, Caplan AI. (1995). Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine. *Muscle Nerve*, 18(12):1417-1426.

347. Weinstein FM WN, Andreasen JO. (1981). The effect on periodontal and pulpal tissues of various cleansing procedures prior to replantation of extracted teeth. An experimental study in monkeys. *Acta Odontol Scand*, 39(251):251-255.
348. Werder P, von Arx T, Chappuis V. (2011). Treatment outcome of 42 replanted permanent incisors with a median follow-up of 2.8 years. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 121(4):312-320.
349. Wiegand A, Attin T. (2008). Efficacy of enamel matrix derivatives (Emdogain) in treatment of replanted teeth--a systematic review based on animal studies. *Dent Traumatol*, 24(5):498-502.
350. Wirthlin MR. (1981). The current status of new attachment therapy. *J Periodontol*, 52(9):529-544.
351. Wirtz S, Neufert C, Weigmann B, Neurath MF. (2007). Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat Protoc*, 2(3):541-546.
352. Wolfman NM, Hattersley G, Cox K, Celeste AJ, Nelson R, Yamaji N, Dube JL, DiBlasio-Smith E, Nove J, Song JJ, Wozney JM, Rosen V. (1997). Ectopic induction of tendon and ligament in rats by growth and differentiation factors 5, 6, and 7, members of the TGF-beta gene family. *J Clin Invest*, 100(2):321-330.
353. Xie D, Brantley WA, Culbertson BM, Wang G. (2000). Mechanical properties and microstructures of glass-ionomer cements. *Dent Mater*, 16(2):129-138.
354. Xu C, Police S, Hassanipour M, Li Y, Chen Y, Priest C, O'Sullivan C, Laflamme MA, Zhu WZ, Van Biber B, Hegerova L, Yang J, Delavan-Boorsma K, Davies A, Lebkowski J, Gold JD. (2011). Efficient generation and cryopreservation of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Regen Med*, 6(1):53-66.
355. Yalvac ME, Ramazanoglu M, Rizvanov AA, Sahin F, Bayrak OF, Salli U, Palotas A, Kose GT. (2010). Isolation and characterization of stem cells derived from human third molar tooth germs of young adults: implications in neo-vascularization, osteo-, adipo- and neurogenesis. *Pharmacogenomics J*, 10(2):105-113.
356. Yamada H, Maeda T, Hanada K, Takano Y. (1999). Re-innervation in the canine periodontal ligament of replanted teeth using an antibody to protein gene product 9.5: an immunohistochemical study. *Endod Dent Traumatol*, 15(5):221-234.
357. Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. (2006). A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 26(4):363-369.

358. Yamasaki A, Rose GG, Pinero GJ, Mahan CJ. (1987). Ultrastructural and morphometric analyses of human cementoblasts and periodontal fibroblasts. *J Periodontol*, 58(3):192-201.
359. Yoo JU, Barthel TS, Nishimura K, Solchaga L, Caplan AI, Goldberg VM, Johnstone B. (1998). The chondrogenic potential of human bone-marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am*, 80(12):1745-1757.
360. Zabierowski SE, Herlyn M. (2010). Embryonic stem cells as a model for studying melanocyte development. *Methods Mol Biol*, 584(301-316).
361. Zanetta-Barbosa D, de Carvalho AC. (1990). Effect of brief storage in ATP solution on periodontal healing after replantation of teeth in rats. *Endod Dent Traumatol*, 6(5):193-199.
362. Zervas P, Lambrianidis T, Karabouta-Vulgaropoulou I. (1991). The effect of citric acid treatment on periodontal healing after replantation of permanent teeth. *Int Endod J*, 24(6):317-325.
363. Zetterqvist L, Hall G, Holmlund A. (1991). Apicectomy: a comparative clinical study of amalgam and glass ionomer cement as apical sealants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 71(4):489-491.
364. Zhao M, Jin Q, Berry JE, Nociti FH, Jr., Giannobile WV, Somerman MJ. (2004). Cementoblast delivery for periodontal tissue engineering. *J Periodontol*, 75(1):154-161.
365. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. (2002). Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*, 13(12):4279-4295.
366. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. (2001). Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*, 7(2):211-228.



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU
PROJE ONAY FORMU

PROJE ADI : Deneysel Diş Replantasyonunda Farklı Materyallerin Periodontal Doku İyileşmesindeki Etkisinin Biyokimyasal ve Histolojik Değerlendirilmesi
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ : Prof. Dr. Serap AKYÜZ
PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR : Dt. Sezin DEMİREL, Arş.Grv.Mehmet Emir YALVAÇ
Prof. Dr. Ayşen YARAT, Doç. Dr. Şule ÇETİNEL, Arş.Grv.Esin AK
PROJENİN YÜRÜTÜLECEĞİ LABORATUVAR :
ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI : 24.06.2011- 30.2011.mar

Sayın : Prof. Dr. Serap AKYÜZ

“Deneysel Diş Replantasyonunda Farklı Materyallerin Periodontal Doku İyileşmesindeki Etkisinin Biyokimyasal ve Histolojik Değerlendirilmesi” isimli projeniz Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.
Çalışmalarınızda başarılar dileriz.

Prof.Dr. Betül YEĞEN
Hayvan Deneyleri Etik Kurul
Başkanı

Not: Deneylerin yapılması sırasında ortaya çıkan zorluklar, deney protokolünde yapılması gereken değişiklikler, “Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu’na” bildirilmelidir. Bütün yazışmalarda, proje onay tarihi ve onay sayısı belirtilmelidir. Araştırmacıların proje ile yapılan bütün yazışmalarda proje onay tarih ve numarası belirtmesi zorunludur.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
MÜSEM

Marmara Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi
Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
EĞİTİM SERTİFİKASI

Sezin DEMİREL

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair
Yönetmelik Uyarınca

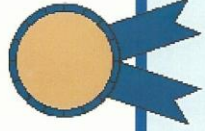
6-17 Haziran 2011 Tarihleri arasında düzenlenen

“Araştırmacılar için Deney Hayvanları Kullanımına Ait Eğitim”

adlı sertifika programına devam ederek 40 saatlik dersleri ve 40 saatlik
uygulamaları başarı ile tamamlamıştır.

Prof. Dr. Berrak YEĞEN
Program Koordinatörü

Prof. Dr. M. Zafer GÜLL
Rektör



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sezin	Soyadı	Demirel
Doğum Yeri	Denizli	Doğum Tarihi	18/02/1984
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	39259132330
E-mail	sezin_demirel@hotmail.com	Tel	+90 535 795 20 66

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Marmara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi	2008
Lise	Denizli Anadolu Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	Orta

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	81.250							

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	84.008	82.761	81.254
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer