

T.C.  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MANDİBULADA DİŞ ÇEKİMİ SONRASI ÇEKİM SOKETİNE  
UYGULANAN FARKLI SANTRİFÜJ DEĞERLERİNE SAHİP  
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN YENİ KEMİK OLUŞUMU ÜZERİNE  
ETKİSİNİN HİSTOMORFOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TOGHRUL ALİYEV  
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
DR. ÖĞR. ÜYESİ MURAT ULU

İZMİR

2018

T.C.  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MANDİBULADA DİŞ ÇEKİMİ SONRASI ÇEKİM SOKETİNE  
UYGULANAN FARKLI SANTRİFÜJ DEĞERLERİNE SAHİP  
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN YENİ KEMİK OLUŞUMU ÜZERİNE  
ETKİSİNİN HİSTOMORFOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TOGHRUL ALİYEV  
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
DR. ÖĞR. ÜYESİ MURAT ULU

İZMİR  
2018

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Programı** Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Bitirme Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 28 / 12 / 2018

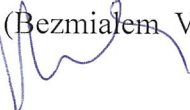
Tez Danışmanı : Dr.Öğr.Üyesi Murat ULU (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.)



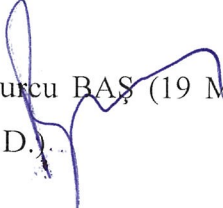
Üye : Prof.Dr. Gülten KAVAK (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.)



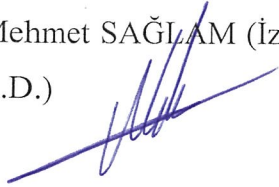
Üye : Doç.Dr. Nükhet KÜTÜK (Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.)



Üye : Doç.Dr. Burcu BAŞ (19 Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.)



Üye : Doç.Dr. Mehmet SAĞLAM (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D.)



ONAY : Bu doktora bitirme tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'na belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.



Prof.Dr. Ahmet KOYU

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini İzmir Katip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- o **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**
- o **Tezimin/Raporumun 22.07.2021 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını istemiyorum (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç)**
- o **Tezimin/Raporumun 22.07.2021 tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**
- o **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

28/12/2018

İmza

Toghrul Aliyev

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Murat ULU danışmanlığında **tarafımdan üretildiğini** ve İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

28/12/2018

İmza

Toghrul Aliyev

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sürecinde benden desteğini esirgemeyen, tez çalışmamın planlanmasında katkıda olan tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Murat ULU'a;

Doktora eğitimim süresince pratik ve teorik anlamda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum ,her zaman anlayışlı ve güleryüzlü olan Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Dr. Öğr.Üyesi Hüseyin AKÇAY'a , Dr. Öğr.Üyesi Onur ŞAHİN'e, Prof.Dr.Nergiz YILMAZ'a, Prof.Dr.Gülten KAVAK'a;

Tezimin Histolojik incelemelerinin yapılmasında değerli hocam Doktor Öğr.Üyesi Fatma ŞİMŞEK'e ;

Tezimin istatistiksel incelemelerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Doç.Dr.Ferhan ELMALI'ya;

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda birlikte çalışma imkanı bulduğum başta Keremcan KURU, Fatih Bayram EFEOĞLU, Nuri Ünal ve Birkan TATAR olmak üzere Doktora sürecim boyunca zor anları bile kolaylaştıran, arkadaştan öte kardeş olarak gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane personeline;

Arkadaşlığı ile hem iyi hem kötü günümde sürekli yanımda olan ve destek veren değerli gardaşım Mustafa SÖNMEZ 'e

Hayatımın son yıllarına daha da anlam katan, tanıştığımız günden itibaren bana olan desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, iyi günde ve kötü günde hep yanımda olduğu gibi tez sürecimde de büyük desteği olan yol arkadaşım sevgili eşim Aydan ALİYEV'a ve benim yaşam kaynağım olan canım oğlum CAMAL ALİYEV'a

Benim bugünlere gelişimde şüphesiz ki en büyük emeği olan , beni ben yapan, hiçbir karşılık beklemeden beni her zaman seven, aldığım kararlarda, attığım her adımda bana destek olan ve en önemlisi bana doğru bir insan olmayı öğreten canım babam Adil ALİYEV'a, canım annem Ferah ALİYEV'a, ve hayat öğretmenim olan dedem Prof.Dr.Şirmemmed HÜSEYNOV'a sonsuz teşekkür ederim.

## SUMMARY

Platelet concentrate products are frequently used in recent years to accelerate tissue healing due to the high growth factor they contain. There are many studies evaluating the effects of different thrombocyte rich fibrin constructs on tissue healing. The number of studies comparing the effects of thrombocyte-rich fibrin concentrates obtained at different centrifuges on bone healing is limited. The aim of this study is to evaluate the effect of thrombocyte-rich fibrin obtained at different centrifugal values on the new bone formation, histomorphometric analysis applied to the extraction socket after extraction in the lower jaw.

20 patients who applied to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry in İzmir Katip Çelebi University (İKÇU), who had indications of at least 3 teeth extractions in the lower jaw and following dental implantation after the healing process in the extraction sites were included in this study. Immediately after tooth extraction, extraction sockets were standardized with 3,7x10mm sized drills then leucocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) and advanced platelet rich fibrin (A-PRF) were applied into the extraction sockets for preservation. But the group was allowed to recover naturally without applying anything. After applying PRF to the extraction socket, it was waited for 8 weeks and then samples were obtained for histomorphometric evaluation with trephine burs from the extraction site where the implants planned to be placed. 3 months waited for osseointegration prior to prosthetic rehabilitation.

Histological evaluations showed that platelet concentration products significantly increased bone healing statistically. The histomorphometric evaluations showed that L-PRF is a product that has a longer duration of action than A-PRF and increases the formation of new bone at a higher rate. It was determined that in the groups where L-PRF or A-PRF were applied alone, the formation of new bone was higher than in the control group.

## İÇİNDEKİLER

Onay	i
Yayımlama ve Fikri Mülkiyet Hakları Beyanı	ii
Etik Beyan Sayfası	iii
Teşekkür	iv
Özet	v
Abstract	vi
İçindekiler	vii
Simgeler Ve Kısaltmalar Dizini	x
Şekiller Dizini	xi
Resimler Dizini	xii
Tablolar Dizini	xiii
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1. Kemik Dokusu	2
2.1.1. Kemiğin Biyokimyasal Özellikleri	4
2.1.2. Kemiğin Mikroskobik Yapısı	4
2.1.3. Kemiğin Makroskobik Yapısı	5
2.1.4. Kemik Hücreleri	6
2.1.5. Kemik Zarları	9
2.2. Kemik Formasyonu (Osteogenezis)	10
2.2.1 İntramembranöz Kemikleşme	10
2.2.2. Endokondral Kemikleşme	10



2.3. Kemik Modelasyonu Ve Remodelasyonu	11
2.3.1. Kemik Modelasyonu	11
2.3.2. Kemik Remodelasyonu	11
2.4. Alveolar Kemik	12
2.4.1. Alveolar Kemiğin Remodelasyonu	13
2.5. Diş Çekim Soketinde İyileşme	13
2.5.1. Diş Çekimi Sonrası Alveolar Kemik Rezorpsiyonu	16
2.5.2. Diş Çekimi Sonrası Alveolar Soket Boyutunun Ölçülmesi	17
2.6. Soket Koruma Teknikleri	19
2.7. Trombositten Zengin Fibrin	26
2.7.1. Tarihçe	26
2.7.2 Trombosit Konsantrasyonlarının İçeriği Ve Sınıflandırılması	29
2.7.3 Sitokinler ve Büyüme Faktörleri	31
2.7.4 Sitokinlerin Yavaş Salınımında Lökositlerin Rolü	33
2.7.6 Trombosit konsantrasyonları ve hazırlanması	35
2.7.7. Trombositten Zengin Fibrin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları	39
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>40</b>
3.1. Cerrahi Yöntem	41
3.2 Değerlendirme Yöntemleri	42
3.2.1 Histolojik Değerlendirme	42
3.2.2 Radyolojik Değerlendirme	45
3.3 İstatistiksel Analiz	45
<b>4. BULGULAR</b>	<b>46</b>

4.1 Histopatolojik Bulgular	46
4.1.1 Yeni Oluşan Kemik Miktarı	46
4.2 İmmünohistokimyasal Bulgular	47
4.2.1. Osteokalsin (OCN)	48
4.2.2. Alkalen Fosfataz (ALP)	49
4.2.3. Çoğalan Hücre Nükleer Antijeni (PCNA)	51
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>53</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>86</b>
<b>EKLER</b>	<b>113</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP: Alkalen Fosfataz

BMP: Kemik Morfojenetik Proteinler

CGF: Konsantre Büyüme Faktörü

HA-: Hidroksiapatit

HE: Hematoksilen-Eozin

ISQ: Implant Stability Quotient

İGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

İ-PRF: Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin

KKH: Kırmızı Kan Hücreleri

L-PRF: Lökosit içeren "Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin

OCN: Osteokalsin

OMFS: Oral Maksillofasiyal Cerrahi

PCNA: Çoğalan Hücre Nükleer Antijeni

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

P-PRP: Lökositler Olmaksızın "Saf Trombositten Zengin Plazma"

PRGF: Trombositten Zengin Büyüme Faktörleri

RCF: Nispi Santrifüj Değeri

TFP: Trombositten Fakir Plazma

TGF: Transforme Edici Büyüme Faktör

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TRC: (Tissue Repair Cell) Doku Tamir Edici Hücre

TZF: Trombositten Zengin Fibrin

TZP: Trombosit Zengin Plazma

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

YKR: Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şeki 1: A: 1 piksel; B: 1 voksel	18
Şekil 2: Sitokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkileri	31
Şekil 3: Sitokinlerin biyolojik etkileri	32



## **RESİMLER DİZİNİ**

Resim 1. TZF elde etmek amacıyla hastalardan kan alınması

Resim 2. TZF'nin elde edilmesi için kanın santrifüj edilmesi

Resim 3: Hastanın ameliyat öncesi görüntüsü

Resim 4: Hastanın davye ile atravmatik diş çekimi.

Resim 5: Hastanın diş çekim sonrası görüntüsü.

Resim 6: Diş çekim socketinin standardize edilmesi.

Resim 7: Diş çekim socketine TZF uygulanması.

Resim 8: Diş çekim socketlerine TZF uygulamasından sonra suture edilmesi.

Resim 9: hastanın 8 hafta sonraki görüntüsü.

Resim 10: 8 hafta sonra çekim socketinin görüntüsü.

Resim 11: 8 hafta sonra kemik örneklerinin trefan frez ile alınması.

Resim 12: Örneklerin alınmasından sonra implantların yerleştirilmesi.

Resim 13: Alınan örneklerin histopatolojik inceleme için laboratuvara gönderilmesi.

Resim 14: RFA ile stabilitenin değerlendirilmesi

Resim 15: Protetik aşama öncesi ağız için görünüm

Resim 16: Protetik rehabilitasyon

Resim 17: Tüm grupların Hemtaoksilen&Eozin ile boyanmış görünümü (A; Kontrol, B; A-TZF, C; L-TZF). a; vital kemik, b; non-vital kemik, d; bağ doku, e; osteoblast, f; kan damarı, h; kan pıhtısı (fibrin), ok; laküna içinde osteosit. X200.

Resim 18: Kontrol, A-TZF ve L-TZF gruplarının indirekt immünohistokimyasal yöntem kullanılarak OCN primer antikoru ile boyanmış görünümü (Ok; pozitif immünoreaktivite). X200.

Resim 19: Kontrol, A-TZF ve L-TZF gruplarının indirekt immünohistokimyasal yöntem kullanılarak ALP primer antikoru ile boyanmış görünümü (Ok; pozitif immünoreaktivite). X200

Resim 20: Kontrol, A-TZF ve L-TZF gruplarının indirekt immünohistokimyasal yöntem kullanılarak PCNA primer antikoru ile boyanmış görünümü (Ok; pozitif immünoreaktivite). X200.

## **TABLULAR DİZİNİ**

Tablo 1: Hematoksilen-eozin boyama protokolü

Tablo 2: İndirekt İmmünohistokimya Boyama Protokolü

Tablo 3: H&E boyanmış yüzde verileri (%)

Tablo 4: Grupların immunoreaktivite OCN Skorlama

Tablo 5: Grupların immunoreaktivite ALP Skorları

Tablo 6: Grupların immunoreaktivite PCNA Skorlama

Tablo 7: Rezonans frekans analizi ile elde edilen sonuçlar

## 1.GİRİŞ

İmplantasyon tedavisinin amacı, eksik diş bölgelerinin anatomik, fonksiyonel ve estetik olarak restorasyonudur. Diş çekimi sonrası çekim soketinde yara iyileşmesi, alveol kemiğinin rezorpsiyonu ile bilinmektedir . Bu rezorpsiyon, implantasyon öncesi alveolar kemik hacmini azaltarak restoratif ve estetik zorluklara neden olmaktadır. Diş çekimi sonrası alveolar kemikte değişiklikler ilk 1 yıl içinde oluşurken, oluşan kemik rezorpsiyonunu ilk 3 ayda gerçekleştirir (1). Diş çekimi takiben çekim boşluğunun mimarisinin korunması, implantasyon sonrasında estetik ve fonksiyonel açıdan başarılı bir protetik tedavi sağlanmasında etkili bir rol oynar (2). Çekim soketi boşluğunu koruma teknikleri, alveol kemiğin 3 boyutlu mimarisinin korunmasını hedefler. Çekim bölgesindeki yumuşak ve sert dokuda çökmenin önüne geçilmesi, ileri dönemde ögumentasyon prosedurlarının gerekliliğini minimize veya tamamen ortadan kaldırabilir (3). Son dönemlerde çekim boşluğunun korunmasında bir sıra farklı materyal kullanılmakla birlikte henüz bir altın standarta varılmamıştır.

Polipeptid büyüme faktörleri, bağ ve kemik dokusu hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenleyici etkileri olan biyolojik mediyatörler arasındadır. Trombositten zengin fibrin (TZF), herhangi bir antikoagülan ajan duyulmaksızın, hastanın kendi kanı kullanılarak üretilen bir konsantresidir (4). Polimerizasyonu oldukça yavaş olan TZF, hücre proliferasyonu ve migrasyonuna olanak sağlayan özellikte bir fibrin skalfolda maliktir (4). Fibrin skalfoldunun remodelasyonu esnasında içeriğindeki aktive trombositlerden çoğu önemli matriks glikoproteini ve büyüme faktörünün salınımı gerçekleşir (4). TZF'nin içeriğindeki bu biyokimyasal yapı yara iyileşmesinde görev alırken , doku rejenerasyonunda da anlamlı yönde etkiler (5). TZF, içerdiği immün sistem ajanları ve yüksek miktarda trombosit sayesinde yara iyileşmesini hızlandırmaktadır, böyle özelliğinden dolayı maksillofasiyal cerrahi uygulamalarında sıklıkla kullanılır (1,6,7). Diş çekiminden sonra soket içerisinin TZF ile ögumentasyonu epitelizasyon ve nörovaskülarizasyon daha hızlı oluşmaktadır (7,8). Gözlemlenen klinik deneylerde TZF'nin alveolar çekim soketinde hızlı iyileşmeye neden olduğunu , TZF uygulanan olgularda iyileşme esnasında iltihabi, ağrı ve alveolit tarzında komplikasyonların gözlemlendiği bildirilmemiştir (5). TZF'nin insan periost hücrelerinin çoğalması için bir çatı oluşturduğu ve osteoblast proliferasyonunu tetiklediği de in vitro araştırmalarda

gösterilmiştir (5,6). TZF'nin yumuşak ve sert doku iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri sayesinde, çekime takiben gerçekleşen rezorpsiyonu azaltarak, kemik mimarisinin korunmasını sağlayacağı öngörülebilir. Bu tez çalışmasında diş çekiminin ardından alveol kemiğin 3 boyutlu yapısının korunması ve sonrasında yerleştirilecek implant için yeterli kemik miktarının sağlanması amacıyla çekim soketine uygulanan farklı santrifüj değerlerine sahip trombositten zengin fibrinin yeni kemik oluşumu üzerine etkisinin, histomorfometri ile değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kemik Dokusu**

Kemik dokusu en sert vücut dokularındandır. Kıkırdaktan sonra en dayanıklı vücut dokusudur ve hayati önem taşıyan diğer dokuları korur. İyon dengesinin sağlanmasında rol oynar ve bu iyonları depolar. Çizgili kas kasılmalarının yarattığı kuvvetleri arttırarak hareketlere dönüştürür. Hücreler arası maddenin kalsifiye olduğu özel bir bağ dokusu şeklidir.

Kemiğin dış yüzünde kalan sert katman çoğunlukla proteinlerden ve hidroksiapatitten (HA) oluşur. Başta kalsiyum olmakla ve diğer minerallerden oluşan HA, bedenin kalsiyum deposudur ve kemik sağlamlığı ve mimarisinden sorumludur. Kemiğin içirisinde bulunan osseos iliğinin gözenekli ve yumuşak yapısı vardır; kan hücrelerinin bu bölgede üretildiği hücreler bulunur. Damarlar, kemiğin içirisinden geçer ve etrafı sinir hücreleriyle çevrilmiştir. Kemiğin ana matriksi içinde osteoblastlar vardır ve kalsiyum yardımı ile kemik oluşumunu sağlar. Kalsiyum, kemiğe lazım olan sertlikle temin etmektedir. Aynı zamanda matrikste var olan kollajen ile kemik belirli miktarlarda esneme payı sağlamaktadır. Kemiği zar biçiminde sağlıklı bir yapı olan periostium tabakası kaplar (9). Kemik yüzeyini sıkıca örten, kemiğe yer yer yapışmış olan periostium zarı, kemiğin beslenmesi için kan iletimi sağlar ve çok sayıda duyu siniri ucu içerir. Kemik, hiç bir şeyden etkilenmeyen ve maruz kalmayan cansız bir oluşum değil, iç salgıdan ziyade beslenme değişikliklerinden, damarsal ve biyokimyasal faktörlerden, enfeksiyon veya travmalardan etkilenen canlı bir dokudur. Kemik mimari yapımı, bebeklikten başlayarak genç döneme kadar uzun devam eder (9). Erişkin zamanlara nispeten düşük hızla da olsa kemikleşme devam eder. Özellikle zedelenen veya eskiyen kemik kısımları osteoklastlar sorumluluğu ile temizlenir ve



osteoblastik aktivite takiben kemik dokusunu formasyona getirmeye çalışır. Bu süreç döngü olarak sürer.

Kemiklerin merkezinde içinde kemik iliği bulunan geniş bir boşluk vardır. İlik; su, yağ, akyuvar ve alyuvarlardan oluşur (10). Bazı kemiklerde ise yüksek oranda yağdan oluşan "sarı ilik" bulunmaktadır. Dolayısıyla Kırmızı iliklerde hem besleyici hem de enfeksiyonlara karşı vücut savunmas görevini yapan hücreleri üreterek depolanır.

### 2.1.1. Kemiğin Biyokimyasal Özellikleri

Kemik doku, gerçek anlamda vücudumuza desteklik sağlamaktadır. Organizmaya biçim kazandıran ve yükünü taşıyan kemiklerin oluşturduğu iskelet sistemidir. Diş minesinden sonraki vücudun sert dokularından biridir (11). Benzer diğer dokularda olduğu gibi hücreler ile dokunun aslını teşkil eden ekstraselüler matriksten oluşur. Diğer destek dokularında yalnızca organik ögeler varken kemik dokusunda inorganik maddeler de vardır. Kemik; organik ve inorganik elemanlar içerir. Kütlelerinin yaklaşık % 20'si sıvıdır. Kuru ağırlığının %60-70'i inorganik madde olan kalsiyum fosfat, %31-36'i organik madde olan fibröz proteinler ve kollajenden oluşur (9). Kalsiyum fosfat ( $\text{CaPO}_4$ ), kemikte var olan hidroksiapatit kristalleri  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  şeklinde bulunmaktadır (11). HA iğne formunda bir spesifik kristallerdir. Buna nazaran haricinde; inorganik bölgesinde bikarbonat, potasyum, sodyum, florid, , sitrat, magnezyum bulunmaktadır. Bunlar ana madde net ağırlığının yarısını oluşturur ve sonuç olarak kemik dokusuna sertliğini kazandırır. Bununlada mineral kristaller , HA'in oluşumuna sebep olur.

Osteoid; kemik oluşumundan sorumlu olan osteoblastlar tarafından oluşturulan ve en esasında mineralize olmamış önemli bir organik matrikstir. %90'ı tip I kollajen; %10'u nonkansellöz proteinler, glikoproteinler, peptitler, lipidler, karbonhidratlar ve proteoglikanlardan oluşur (11). Osteoid mineralizasyonu inorganik tuzlar tarafından oluşturulur, kemiğin sertliğini ve gücünü sağlar. Diğer destek dokularda olduğu gibi şekilsiz temel maddeden ve fibrillerden meydana gelir. Organik maddelerin büyük bir kısmını yani %95'ini tip I olan kollajen lifler oluşturur (10). Organik madde, Tip I kollajenden ve proteinler ile ilgili glikozaminoglikanları içeren amorf maddeden

oluşur. Çok sertliğe rağmen kemik dokularının kolay kırılmamasından sorumludur (1). Kollajen liflerin HA ile ilişkisi, kemiğin dayanıklılığında ve sertliğinden sorumlu tutulmaktadır. Kemik maddesinde cüzi miktarda bulunan şekilsiz temel maddeyi; proteoglikanlar; kondroitin-6-sülfat, kondroitin-4-sülfat, glikoprotein ve yine bir keratan sülfat olan osteonektin, osteopontin, osteokalsin ve kemik sialoproteini meydana getirir (12).

### 2.1.2. Kemiğin Mikroskopik Yapısı

Vücudun en sert dokusu olan kemik dokusunun mikroskopik incelemesi, sekonder ve primer olmakla iki farklı tipte kemik dokusu olduğunu göstermiştir. Primer kemik özellikle ilk gelişimde yani embriyolojik gelişim aşamasında, kırık ve benzer tamir ve onarım olaylarında ilk meydana çıkan kemik türüdür. İkincili kemikte lameller şeklinde organize olmuş, primer kemikte, değişik ve rastgele yönlere dağılmış ince kollajen lifler bulunur. Primer kemik kalıcı olmayıp belli bir zaman sonrası ve yetişkin dönemde sekonder kemiğe dönüşür.

**Primer Kemik Dokusu :** İntrauterin aşamasından primer kemik şekil alır. Bu şekilde kemikleşmeye olgunlaşmamış kemik dokusu veya nonlameller bir başka deyişle Woven kemik de denir. Yerini daha sonra sekonder yani olgunlaşmış kemik dokusu alır. Primer kemik dokusunda kollajen lifler düzensiz demetler halinde dağınık seyrederek ağlar yapar. Kollajen lifler ve osteoblastlarla dizilmiş düzensiz vasküler boşluklardan oluşur. Mineral içeriği sekonder kemikten minimalizedir . Ana madde henüz yeterince kalsifiye olmamıştır. Doku, hücrelerden kifayet kadar zengindir. Woven kemik, embriyonik dönemde ve kırık iyileşme aşamasında kallus gelişiminde vardır. Daha sonra yeniden yapılanmayla kansellöz kemiğe şekil değiştirmektedir (11).

**Sekonder Kemik Dokusu:** Yapısı lamellidir. Dolayısıyla her lamelde bulunan kollajen fibriller kendi aralarında paraleldir, ancak diğer lamellerdeki fibrillere çapraz yönde ve spiraller yaparak devam ederler. Bu özel seyir fibrillerin sekonder kemiğe dayanıklılık vermektelerdir. Sekonder ve primer kemik dokularında HA kristalleri

genel olarak kollajen fibrillerin üzerlerine oturmuştur ve böylece kemik dokusuna sertlik kazandırmaktadırlar. (11).

Sekonder kemiğin primer kemiğe göre daha güçlü ve kalsifiyedir. Osteositler hem primer ve hemde sekonder kemik dokularında bulunur. Bu hücreler primer kemikte kaotik yerleşmişken sekonder kemik dokusunda sayıca daha azdır ve komşu lamellerin aralarına sıkışmışlardır.

Yetişkinlerde kemik dokusu yalnızca sekonder halde bulunur. Sekonder kemik dokusunun süngerimsi (spongioz, kansellöz) ve lameller (kompakt, kortikal) kemik dokusu olmak üzere iki şekilde mevcuttur (11).

### 2.1.3. Kemiğin Makroskobik Yapısı

**Kansellöz Kemik:** Uzun ve kısa kemiklerin epifizlerinin iç kısımları, metafiz ve yassı kemiklerde bulunur (13). İnce kemik trabekülleri birbiriyle anastomozlaşarak gelişirler. Trabeküllerin aralarında kemik dokusu iliği ile dolu, düzensiz boşluklar mevcuttur. Bunlar kemik iliğinde bolca bulunan damarlardan, besin maddelerini sitoplazma uzantıları aracılığıyla alırlar (14).

**Kortikal (Kompakt, Lameller) Kemik: Mevcut** tüm kemiklerin yüzlerinde kaplamaktadır. Nonlameller kemikten yeniden yapılanma sonucunda oluşur. Yassı kemiklerin dış ve iç tabakalarını, ayrıca uzun kemiklerin dış yüzünü oluşturur. Kortikal kemiğin ana yapısı “Harvesian sistem” olarak adlandırılan osteondur. Osteon; uzunlamasına olarak dizili vasküler harvesian kanalları saran, silindirik şekilli vasküler kemikten oluşur. Horizontal dizilimli volkman kanalları ise komşu osteonları birleştirir. Kortikal kemiğin mekanik direnci osteonların sıkı dizilimine bağlıdır (13).

Balpeteği görünümünde hematopoetik elemanlar içeren ağ ve kemik trabeküllerden oluşur. Trabeküller, kortekse dik yerleşimli olduklarında dış yüklenmeye yapısal direnme gücü sağlar. Kansellöz kemik internal endostal yüzeyde sürekli bir yeniden yapılanma oluşturur (14).

Kompakt kemik dokusunda iki farklı tür kanal bulunur. Havers kanalları; kompakt kemiğin uzun eksenine paralel aralıklarla yerleşirler. Volkman kanalları;

komşu havers kanallarını birbirlerine bağlayan yan kollardır (12).

Kemiklerin foramen nutrisyumlardan geçen damarları, volkman kanallarından havers kanallarına girer daha sonrasında burada dallanarak iki farklı bir şekilde yönde seyrederek. Daha sonra ayrılan yan kolları ise daha dibdeki volkman kanallarından geçerek daha derinlerdeki havers kanallarına ulaşırlar ve nihayet sonda derindeki kemik iliği boşluğuna ulaşırlar. Dolayısıyla kortikal kemiğin tüm hisselerine ve alanlarına kan damarları ulaşır (13).

#### 2.1.4. Kemik Hücreleri

Kemiği oluşturan hücreler (11):

1. Osteoprogenitör Hücreler (Osteojenik Prekürsör Hücreler),
2. Osteoklastlar,
3. Osteoblastlar
4. Osteositlerdir.

**Prekürsör ve ya Osteoprogenitör Hücreler :** Osteojenik prekürsör hücreler bütün kemik yüzeylerinde ratsgelmiyor. Periostun internal medüller ve en derin tabakasına uzanan endosteumu yaparlar. Periost vasküler konnektif doku tabakasıdır. Özellikle kemiğin dokusunun eklem oluşturmayan alanlarında ve yüzlerinde bulunur. “Fibröz tabaka” adlandırılan düzensiz, kalın dış tabakası yoğun konnektif dokudan oluşur. Daha zayıf ve ince iç tabakası ise “osteojenik tabaka” olarak isimlendiriliyor ve osteojenik hücrelerce oluşturulur. Endostiumda hiçbir şekilde fibröz içerik mevcut değildir. Dolayısıyla osteojenik içerikli hücre içeren tek tabakadır (13).

Kemik hücresi olmaya koşullanmış mezenkimal hücrelerdir. İğ şeklindeki fibroblastlara okşardılar . Bölünerek mitoz yoluyla çoğalırlar, çoğalan bu hücrelerin kısmi osteoblastlara dönüşür. Kemiklerde yıkılan, kemiğin birim yapısı olarak kabul edilen osteonların yerine yenilerinin yapımı esnasında ya da kırıklarda yeni kemik dokusu biçimlenerek aktifleşerek bölünürler (15). Bölünme yoluyla osteoblastlara dönüşürler. Periostun iç yüzünde, volkman ve havers kanallarındaki bağ dokusunda, endosteumda bulunurlar.

**Osteoblastlar:** Osteoblastlar; matür, metabolik yönden aktif, kemik üreten hücrelerdir. Bu hücreler matriksi oluşturan osteoidi meydana getirirler. Kemik yapım aktivitesi sonlanmaya başladığında, osteoblastların belirli bir kısmı osteositlere dönüşürken diğer kısmı periost ve endosteal tabakanın örtücü yüzeyi hücrelerine çevrilirler (13).

Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısmının; kollajen liflerin, glikoproteinlerin ve proteoglikanların sentezinden sorumludur. Henüz tam kalsifiye olmamış olan bu dokuya osteoid adı verilir. Osteoblastlar oluşturdukları osteoid içinde gömülü kalırlar. Bu doku kalsifiye olduktan sonra osteoblastlar aktivitelerini azaltır, şekilce basıklaşır ve birer osteosit hücresi olurlar. Kemiğin inorganik içeriğinin yapılabilmesi osteoblastların mevcudiyetine bağlıdır. Osteoblastlar kemik yüzeylerinde epitel hücrelerine benzer şekilde yan yana dizilirler (13). Matriks sentezini yapmaya başladıktan sonra şekilce kübikten prizmatığe kadar değişebilirler. Aktivitelerine göre kübik ya da oval şekilde olabilirler. Osteoblastların komşu osteoblastlar ile temaslarını sağlayan çeşitli sitoplazmik uzantıları vardır. Hücre ve bu sitoplazmik uzantıların etrafında matriksin meydana gelmesi lakuna ve kanalcıkları belirgin duruma getirir.

Osteoblastlar, kemik trabeküllerinin ya da lamellerin yüzeyinde tek sıra halinde dizilen kutuplaşmış hücrelerdir. Matriksin salgılanması, daha önce sentezlenmiş kemik matriksi ile temas halinde olan osteoblast yüzeylerinden gerçekleşir (14). Böylece henüz kalsifiye olmamış matriks, önce meydana gelmiş osteoblastlar kemik matriksi arasında yer alır. Bu olayın adı kemik appozisyonudur. Kemik yapımı boyunca kemik lamellerin ve trabeküllerin üzerinde sürekli bir şekilde osteoblast sırası bulunur.

**Osteoklastlar:** Kemik dokunun rezorpsiyonunu ve yeniden sformasyonunu sağlayan, sitoplazmik uzantıları bulunan dev ve çok çekirdekli hücrelerdir. Sitoplazmik uzantılar kendiliğinden düzensizdir. Kemiği yıkıma uğrattırlar. Kandan gelen monositlerin bir araya gelmesiyle şekillenir veya kemik dokusu iliği prekürsor hücrelerinden oluşurlar. Kemikte rezorpsiyonun başladığı bölgelerde, enzimatik yolla açılmış howship lakunalarında bulunurlar. Osteoklastlar kemik matriksine yönelen kollajenaz, asit, hidrofilik ve proteolitik enzimleri salgırlar. Kemik yüzeyine

tutunmuş bu hücreler; salgıladıkları enzimlerle kemiğin inorganik, organik matriksini ve kalsifiye kartilajı çözmektedir. Böylece kalsifiye temeli olan maddeyi serbestleştirip sonunda howship lakünaları olarak adlandırılan eroziv alanlar oluşur (13). Kemik rezorbsiyonu sırasında meydana gelen artıkların da imhasında aktif görev alırlar.

Kemik onarımı esnasında trabeküllerin yüzeyine ya da kortikal kısımların iç yüzeylerine yerleşerek bu bölgeleri rezorbe ederler. Böylece kemik yapı uzayabilme ve genişleme olanağını elde eder. Kemiklerde yıkımlar sırasında açığa çıkan kalsiyum iyonları kana geçerek kan kalsiyum düzeyini ayarlar. Sonuç olarak osteoklastlar; hormonal ve çeşitli hücrel mekanizmaların kontrolünde kemik dokusu rezorbsiyonunu gerçekleştirirler (16).

**Osteositler:** Osteositler; kendiliğinde çevrelenmiş matür osteoblastlardır. Osteoblastlardan köken alan osteositler, yerleşimi matriks lamelleri arasında bulunan lakunalardır (10). Kalsifiye kemiğin içerisinde yer alırlar. Sadece bir lakunada bir osteosit olur. Osteositler lakunalara uyacak biçimde oval ve yassı şekliindedirler. Kanalikuli lakunalardan her yöne uzanan dar, ince tünellerdir (13). Osteositten uzanan uzantılar kan damarlarına ve çevre osteositlere uzanarak bir matriks oluştururlar. Osteositlerin bu sitoplazmik uzantıları silindirik şeklindeki kanalikulilerle sarılmıştır. Önceden kısa olan uzantılar kanalikulilerin uçlarına doğru uzanır ve devamında komşu hücrelere bağlanır. Besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini komşu osteositlerin sitoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları aracılığı ile sağlarlar.

### **2.1.5. Kemik Zarları**

Kemiklerin external ve internal yüzeyleri kemik hücrelerinden ve bağ dokusundan temel alan tabakalarla örtülüdür. Bunlardan dış yüzde olana periost (periosteum), iç yüzde olana ise endost (endosteum) denir (11).

#### **Periosteum**

Gelişme aşamasından periost iki tabakalıdır. Dış tabakadaki fibroblast içeren kalsifiye olmamış düzensiz sıkı bağ dokusu yapısı, aynı zamanda kollajen lifleri

bakımından da zengindir. İç tabaka ise osteoprogenitör hücrelerden oluşur. Bu osteoprogenitör hücreler, konumları ve yassı şekilleri sayesinde tanınırlar. Kemik yapımı ve onarımı süreçlerinde iç kat çok aktiftir. Olgunlaşan kemiklerde ise oldukça incelik, fakat yine de her koşulda bir miktar osteoprogenitör hücre yedek olarak bulunur. Periost, damar yapıdan zengindir. Bunlardan bir kısmı foramen nutrisyum aracılığı ile kemik yapısına girerek kemiği besler.

Periost, olgunlaşmış kemiklerde sıkı bir şekilde yapışmıştır. Dış kattan ayrılan kollajen lifler kemik içerisine girerek dış sirkum feransiyel lamellerle yüzeye daha yakın ara lamellerin derinlerine kadar iner ve bu sayede periostu kemiğe bağlar (11).

### **Endosteum**

Endostium, kemiğin içerisindeki bütün boşlukları örter ve tek katlı yassı osteoprogenitör hücreler ile az miktarda bağ dokudan oluşur. Kompakt kemiklerin iç yüzleri ve spongiöz kemik trabeküllerinin dış yüzleri endost ile örtülüdür. Kemik iliği dokusunun devamı sayılan retiküler bağ dokusundan yapılmıştır. Kemik dokusuna bakan kısmında tek sıra halinde osteoprogenitör hücreler bulunur. Endosteum içinde osteoblastlar ve bölge bölge osteoklastlar da bulunur.

Periost ve endosteumun temel fonksiyonu; kemik dokusunun beslenmesi, büyümesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastların aralıksız olarak sağlanmasıdır (11).

## **2.2. Kemik Formasyonu (Osteogenezis)**

Kemik iki şekilde gelişir: Osteoblastların salgılandıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonu (intramembranöz kemikleşme) ya da daha önce var olan kıkırdak matriks üzerine kemik matriksinin çökmesi ile gelişir (endokondral kemikleşme) (17). İlk kemikleşme mezenkim içinde gelişir. Endokondral kemikleşme ise bir hyalin kıkırdak modelin yerinde meydana gelir (11). Her iki yolla da ilk ortaya çıkan kemik dokusu primer ya da olgunlaşmamış (immatür) kemik dokusudur. Primer kemik dokusu geçicidir ve kısa bir süre sonra yerini lamellar kemik (sekonder kemik dokusu) almaktadır (18).

### **2.2.1 İnamembranöz Kemikleşme**

Frontal ve pariyetal kemiklerin tamamı ile oksipital ve temporal kemikler, mandibula ve maksillanın bazı kısımları intramembranöz kemikleşme ile meydana gelir. İntramembranöz kemikleşmenin kısa kemiklerin büyümesinde ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında da rolü vardır (17). Mezenkim yoğunlaşması içinde kemikleşmenin başladığı ilk noktaya primer kemikleşme merkezi denir. Birçok kemikleşme merkezinin birbirleriyle birleşmesi ile spongioz kemik oluşur (19). Trabeküller fazla bir kalınlaşma göstermez. Aradaki bağ dokusu giderek kan yapıcı dokuya dönüşür. Kompakt kemik, önce spongioz kemik geliştikten sonra gelişmeye devam eder (20, 21).

### **2.2.2. Endokondral Kemikleşme**

Bazal olarak endokondral kemikleşme iki aşamadan ibarettir. İlk aşama kemik modelindeki kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyetidir. İkinci aşama ise, indiferent mezenkim hücrelerinin kırıkdağı rezorbe etmeleri ve osteoblastların oluşmasıdır (20).

Endokondral kemikleşmede öncekinden farklı olarak önce mezenkim doku kemiğin yetişkin şeklinin küçük bir hiyalin kırıkdağı modelini oluşturur ve kemikleşme bu kırıkdağı model içinde başlar. Kemiğin kırıkdağı model içinde gelişmesi için önce bu kırıkdağı dokunun yıkılması gerekir (17). Kırıkdağı yıkımı ve kemik yapımının yan yana seyretmesi nedeniyle endokondral kemik oluşumu daha karmaşık seyreder. Kırıkdağı modellerin kemikleşmesi, diafiz kırıkdağı orta yerinden çepeçevre saracak biçimde kuşatan, bir periostal kemik halkası oluşumu ile başlar. Periostal kemik halkası perikondral ve intramembranöz bir kemikleşmeyle oluşur (18).

### **2.3. Kemik Modelasyonu Ve Remodelasyonu**

Bir sıra ortopedist ve kemik bilimci, remodelasyon ve modelasyon tanımlarını aynı kabul etmelerine rağmen, bu iki terimin kemik dokusu yapımında farklı aşamaları süreçleri ifade ettiği unutulmamalıdır (22).

#### **2.3.1. Kemik Modelasyonu**

Kemik longitudinal büyüdüktan sonra kemiğin tıraşlanıp şekillenmesi anlamına gelir. Bu süreç, osteoklast ve osteoblastların birbirlerinden bağımsız aktivitelerini içerir. Bu sebeple bir yüzeyde kemik rezorbe olurken diğer yüzeyde ise



oluşarak depolanır. Kemik modelasyonu dolayısıyla mekanik faktörlerce kontrol edilebilen bir aşamadır. Örneğin ortodontik diş hareketi sırasında kuvvet uygulanması kemiğin diş yüzeyine bakan tarafında rezorbe olmasına, karşı yüzeyde yeni kemik dokusunun şekillenmesine neden olur. Diş böylece etrafındaki kemikle birlikte hareket eder. Kemik modelasyonu, kemiğin hem boyutunu hem şeklini değiştirebilir (22).

### **2.3.2. Kemik Remodelasyonu**

Osteoklast ve Osteoblastların birbiriyle ilişkili ve ardışık hareketleri ile kemik remodelasyonu gerçekleşir. Bu işlem kemiğin şeklinde veya boyutunda değişiklik yaratmaz. Kemik remodelasyonunda bir miktar eski kemik uzaklaştırılırken yerini yeni kemik dokusuna bırakır.

Büyüme atılımı durduktan sonra oldukça yavaş şekilde ilerleyen kemik modelasyonunun aksine remodelasyon hayat boyunca devam eder. Kemik remodelasyonu, iskelet sisteminde fokal, zamanlaması ve lokalizasyonu farklı olan ayrı bölümlerde de oluşur. Bu durum, remodelasyondan sorumlu bir dizi hücresel aktivasyonun otokrin veya parakrin faktörler gibi otopregülatör mekanizmalar aracılığı ile lokal yoldan kontrol edildiğini düşündürmektedir (22, 21).

Kemik modelasyonu, yara iyileşmesi (örneğin endoosseoz implantların iyileşmesi sırasında) ve kemik yüklenmesine bir yanıt olarak meydana gelmektedir. Kemik remodelasyonunun aksine, modelasyonun rezorpsiyondan önce olması şart değildir. Rezorpsiyona neden hücrelerin ve kemik yapan hücrelerin aktivitesi aynı kemiğin farklı yüzeylerinde oluşabilir. İlaveten, modelasyon süreci kemik iyileşmesi, osseointegrasyonda ve greftlemede da olduğu gibi büyüme faktörleri aracılığıyla kontrol edilir (22).

### **2.4. Alveolar Kemik**

Alveoler kemik, mandibula ve maksillanın bir parçasıdır ve diş soketlerini desteklemek ve şekillendirmekle görevlidir. Alveoler kemiğin hacmi ve şekli, dişlerin formu, dişlerin erüpsiyon doğrultuları, dereceli gömülülükleri tarafından belirlenir (23). Alveoler kemik, dişler sürdüğünde şekillenen periodontal ligamente bağlı kemiği desteklemek amacıyla oluşur, diş kaybından sonra kademeli olarak ortadan kalkar.

Alveoler kemik 3 kısım olarak incelenir (24):

- 1) Havers sistemiyle lamellalardan oluşan kemik dış yüzeyinde kortikal yapı şekillenir.
- 2) Soketin iç duvarında, radyografilerde lamina dura olarak izlenen ince, kompakt yapıda kemik bulunur. Histolojik olarak, damar-sinir paketini alveoler kemiğin merkez kısmı olan kansellöz kemik ile birlikte periodontal ligamente bağlayan bir dizi kribriiform plaka izlenir.
- 3) Bukkal ve lingualde/palatinalde bulunan iki kompakt tabakanın arasında alveoler kemiği desteklemekle görevli olan kansellöz trabeküla yer alır. İnterdental septum, kompakt bir sınırı içeren destekleyici kansellöz kemikten oluşur.

Çene kemikleri, alveoler kemiğin dışında maksilla ya da mandibulanın apikal kısmında lokalize olan ancak dişlerle ilişkide olmayan bazal kemiği de içermektedir. Alveoler kemikte - diş soket duvarından, dens lamellar kemikten ve demet kemikten oluşmaktadır. Demet kemik, çok sayıda Sharpey lifi içeren periodontal ligamente komşu kemik dokusu olarak tanımlanmaktadır (24). Diş köküne paralel olarak dizilmiş ince lamellalarla karakterizedir.

Alveoler kemiğin kansellöz kısmı, ince endosteal hücre tabakasıyla kaplı, düzleşmiş ve irregüler şekildeki kemik iliği boşluklarından meydana gelen trabekülalardan oluşur. Kansellöz kemiğin okluzal kuvvetlerden etkilenmesiyle trabeküler şekli değişkenlik gösterir.

Kortikal kemik, interdental ve interradiküler alanlarda çoğunlukta bulunurken palatina dışındaki lingual ve fasiyal alanlardaki miktarı fazla değildir. Yetişkin bir insan maksillasında mandibulaya göre lameller(kompakt) kemik oranı daha fazladır (25).

#### **2.4.1. Alveoler Kemiğin Remodelasyonu**

Alveoler kemik, rijit görüntüsünün olmasına rağmen yapısının devamlı değişimde olmasından dolayı periodontal dokular içinde en az stabil olanıdır. Alveoler kemik, dış kuvvetlere cevap olarak fizyolojik remodelasyon gösterir. Remodelasyon süreci periodontal ligamentte, lingual ve bukkal korteksin periostunda, ayrıca kemik iliğinin endosteal yüzeylerinde gerçekleşir. Soket duvarı dış kuvvetlere alveoler kemiğin verdiği yanıtı yansıtmaktadır. Osteoblastlar ve şekillenen yeni osteoid sokette gerilme olan alanlarda birikir. Osteoklastlar ve rezorpsiyon ise basıncın olduğu

alanlarda görülür. Bu remodelasyonla, kemik yüksekliği, şekli ve dansitesi etkilenir. Kemik trabekülaları gerilme ve sıkışma kuvvetleri doğrultusunda dizilerek minimum kemik hacmiyle okluzal kuvvetlere karşı maksimum dayanımı sağlarlar. Kuvvetler arttığında kansellöz kemik trabekülaları sayı ve kalınlıkça artar. Lingual ve labial korteksin dış yüzeyine kemik dokusu eklenir.

Alveoler kemik remodelasyonu, sistemik ve lokal faktörler tarafından kontrol edilir. Lokal etkiler, fonksiyonel gereksinimleri ve yaşa bağlı kemik hücrelerinde görülen değişiklikleri içerir. Sistemik etkiler ise hormonlar (örneğin D vitamini, paratiroid hormon ve kalsitonin) tarafından kontrol edilir (22).

## 2.5. Diş Çekim Soketinde İyileşme

Diş çekim soketinde iyileşme, aktif bir süreçtir ve diş çekiminden hemen sonra sokette pıhtı oluşmasıyla başlar; olgun sert ve yumuşak dokuların şekillenmesiyle son bulur.

Sert ve yumuşak doku iyileşmelerinin her ikisi de enflamasyon, epitelizasyon, fibroplazi ve remodelasyon süreçlerini kapsar. İyileşmede enflamasyon evresi çekim travması ile başlar. Diş çekimi sonrasında ilk 24-48 içinde soket içerisinde vasküler değişiklikler başlar (26). Periodontal ligament kalıntıları içindeki kan damarlarında vazodilatasyon, konjesyon ve lökositlerin pıhtıya doğru gerçekleşen diapedezi izlenir. Pıhtı içinde yer yer kontraksiyon alanları oluşur. Serbest diş eti kenarlarının yara yerine doğru migrasyonu başlar ve sokette oluşan pıhtı bu yolla stabilize edilir. Epitelin soket içerisine migrasyonu ilk 1 hafta süresince devam eder. Epitel göçü granülasyon dokusuna temas ettiğinde son bulur. Soket iyileşmesinde epitel hücreleri granülasyon dokusundan migrasyon gösterir. Çünkü soketteki inflamatuvar hücreler epitel hücreleri tarafından bağ dokusu olarak kabul edilir; bu nedenle hücresel göç yüzey üzerinden meydana gelir. Cilt iyileşmesinde ise tam tersine, epitelyal hücreler pıhtı altından migrasyon gösterir ve böylece kan pıhtısı epiteli korur. Diş çekimi sonrası 7-14. günlerde, çekim soketinin içinde fibroblastlar sayıca artar ve anjiyogenezis izlenir. Yüzeysel epitelizasyon bu süreç içerisinde tamamlanır.

Diş çekim soketindeki iyileşme sürecini histolojik ve histomorfometrik olarak inceleyen fazla sayıda insan ve hayvan çalışması mevcuttur. İnsanda çekim soketi iyileşmesini histolojik olarak inceleyen öncü çalışmalardan bir tanesi Amler tarafından

gerçekleştirilmiştir(27).

Amler, 1969'da insanlarda yaptığı çalışmada çekim soketlerinden örnek alıp yara yeri iyileşmesini çekim gününden başlayarak 50. güne değin takip etmiştir. Yaptığı histolojik çalışma, iyileşmenin ilk gününde pıhtı formasyonunun gerçekleştiğini, 7. gününde pıhtının yerini granülasyon dokusunun aldığını ve soket tabanında osteoid gelişiminin izlendiğini belirtmiştir (27).

İyileşmenin 20. gününde ise granülasyon dokusunun bağ dokusu ile yer değiştirdiği, 38. gün histolojik incelemelerinde ise soketin minimum 2/3'ünün trabeküler kemikle dolduğu gösterilmiştir.

Scala ve ark. 2013'te maymunlarda yaptıkları çalışmada çekim soketi iyileşmesini 4., 10., 20., 30., 90. ve 180. günlerde yapılan ölçümlerle histolojik ve histomorfometrik olarak incelemişlerdir (28).

4. gündeki iyileşmede, soketin ortasında ve apikalinde inflamatuvar hücre yoğunluğu yüksek olan pıhtı formasyonu izlenmiştir. Soketin koronal ve orta üçlü bölgelerinde, merkezinde alveol girişini takip eden boşluk gözlenmiştir. Soket duvarlarına yakın kısımlarda yüksek oranda Sharpey fibrilleri saptanmıştır. Demet kemik uzunluğu oransal olarak, total alveol uzunluğunun %95.5' i dir.

10. günde pıhtı yapısı izlenmemektedir. 4. günde gözlenen boşluk yumuşak dokuyla dolmuştur. İnflamatuvar hücre muhtevası azalırken vasküler doku oranı artmıştır. Örgü kemik alveol duvarlarına yakın bölgelerde ve alveolün apikal bölgesinde oluşmaya başlamıştır. Bu aşamada demet kemiğin uzunluğunun oranı bütün alveolün %83.2' sine eşdeğer bulunmuştur.

20. günde, soketin tüm yüzeylerinde geniş miktarda vasküler yapılanma görülürken, demet kemik miktarı ise alveolün %65.8' i oranında tespit edilmiştir.

30. günde, alveol merkezine doğru konkavite oluşturan distal ve mezial kemik krestlerini bir araya getiren kemik köprü oluşmuştur. Demet kemik miktarı ise alveolün %56.1' i dir.

90. günde, koronal bölgede remodele olan olgun kemik distal ve mezial kemik krestlerini birleştirmiştir (kortikalizasyon). Bu safhada Sharpey lifleri tamamıyla ortadan kalkmıştır. Total alveol uzunluğunun %10.4' ü kadar demet kemik saptanmıştır.

180. güne gelindiğinde, sonuçları itibariyle koronal bölge için 90. gündeki

iyileşmeye oldukça benzerdir. Orta ve apikal bölgede yüksek miktarda olgun trabeküler kemik saptanmıştır. Apikal bölgede ise yüksek oranda hematopoetik hücre saptanmıştır. Sokette halen demet kemik artıkları izlendiği tespit edilmiştir.

### **2.5.1.Diş Çekimi Sonrası Alveolar Kemik Rezorpsiyonu**

Alveoler kemiğin rezorpsiyonu, yapısal, fizyolojik ve fonksiyonel bileşenleri olan karmaşık bir süreçtir. Diş çekimi esnasında meydana gelen cerrahi travmanın, yaş, cinsiyet, sistemik durumun fasiyal morfolojinin ve çekim bölgesine gelen fonksiyonel kuvvetlerin alveol kemik kaybını doğrudan etkilediği bilinmektedir (29). Rezorpsiyon süreci progresif bir durum olması nedeni ile bazal kemiği de etkileyebilir ve geri dönüşümlü olmadığı için fonksiyonel, estetik ve protetik problemlere yol açabilir. Alveoler kemik kaybının nedeni hala tam olarak anlaşılamamıştır (30). Farklı araştırmacılar yapmış oldukları hayvan çalışmaları ile çekim soketinde bukkal kemiğin koronal kısmının sadece demet kemikten oluştuğunu belirtmişlerdir (31, 32). Çalışmalarında demet kemiğin periodonsiyumun bir bileşeni olduğu için dişin çekiminden sonra gereksiz hale geldiğini, doğal iyileşme süreci içerisinde rezorbe olduğunu savunmuşlardır (33). Diğer yönden, dişin çekimi sırasında meydana gelen travmanın periostun kemikten ayrılmasına neden olduğu ve buna bağlı ortaya çıkan vasküler hasar ve akut inflamasyonun da kemik rezorpsiyonuna neden olduğunu savunan araştırmacılar bulunmaktadır (34).

Lekovic ve ark. diş çekiminden sonraki ilk 6 ayda alveoler genişliğinde %60, yüksekliğini ise %40'ının kaybedildiğini belirtmiştir (35).

Scropp ve ark. diş çekiminden hemen sonra, 3., 6. ve 12. aylarda yapılan klinik ve radyolojik değerlendirmelere bağlı olarak alveoler kret genişliğinin ½'sinin diş çekiminden yaklaşık 12 ay sonra kaybedildiğini, bunun da 2/3'ünün ilk 3 ay içinde gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir. Soket genişliğinde gözlenen azalma molar bölgede premolardan daha fazla, mandibulada ise maksilladan daha fazla bulunmuştur (36).

Moya-Villaescusa ve ark., insanda tek diş çekiminin hemen sonrasında ve 3 ay sonra paralel teknik ile aldıkları periapikal radyograflarla, soketteki boyut değişikliğini ölçmüşlerdir. Diş çekiminden 3 ay sonra ortalama vertikal kayıp 4.32 mm bulunmuştur. Bu değer tek köklü dişlerde 4.16 mm iken çok köklü dişlerde ise kayıp 4.48 mm dir (37).

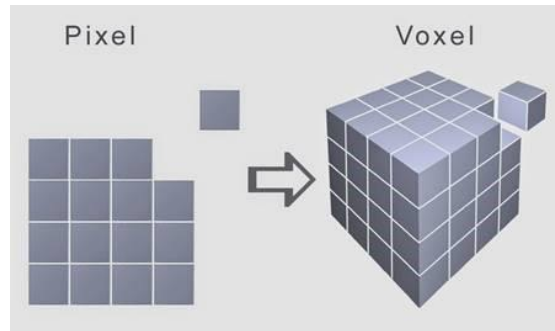
Farmer ve Darby, insanda yapmış oldukları çalışmada, maksillada tek diş çekimini takiben 6-8 hafta sonraki boyutsal değişiklikleri alçı modelde ve periodontal sond yardımı ile hesaplamışlardır. Horizontal krestal kemik kaybını da alçı modellerde ölçmüşler ve kretin genişliğinde %15' lik azalma olduğunu saptamışlardır (38).

### 2.5.2. Diş Çekimi Sonrası Alveolar Soket Boyutunun Ölçülmesi

Diş çekimi sonrası alveoler kemikte oluşan rezopsiyon miktarı, periodontal sondlar, subtraksiyonel radyografi, alçı modeller, konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) gibi çeşitli tekniklerle insan ve hayvan çalışmalarında değerlendirilmiştir. Alveoler kemik boyutlarının cerrahi esnasında direkt ölçümü kemik hacminde olan değişiklikleri değerlendirmek için en kesin yöntem olarak düşünülmektedir (39).

Periapikal ve panoramik radyograflar gibi iki boyutlu radyograflar alveoler kemikteki 3-boyutlu değişiklikleri değerlendirmek için yetersizdir. Alçı modellerin değerlendirilmesinde sadece alveoler kemiğin değil üzerindeki yumuşak dokunun da işe dahil edilmesi gerekir. Bu sebepten kemik dokusunun klinik ya da 3-boyutlu radyografi teknikleri ile değerlendirilmesi önem taşır. KIBT, kemik değişikliklerini göstermek için kullanılan geçerli bir yöntemdir lakin bu tekniğin ilk şartı ölçüm öncesi bazı standardizasyonlarının yapılma gerekliliğidir. Böylece eldeki görüntü her seferinde aynı pozisyondan alınabilir. KIBT, hareketli bir X-ışını kaynağı kullanır ve bir dental arkın yarısından bütün kafanın görüntülenmesine kadar farklı boyutlarda modifiye edilebilen genişliğe sahip konik ışın üretir (40) (Şekil 1). (41).

Voksel hacim elemanı demektir. Voksel, 1 pikselin 3 boyutlu karşılığıdır. Piksel bir noktayı 2-boyutlu olarak tanımlarken voksel bir noktayı 3-boyutlu uzayda tanımlayan grafik bilgisidir (Şekil 3).



**Şeki 1:** Piksel ve voksel verisinin düzlemsel farkı

KIBT' de standart görüntü şekil olarak düzlemseldir, ancak voksellerin seçilerek yeniden düzenlenmesiyle düz ya da eğri herhangi bir düzlemde (aksiyal, sagittal, koronal) çeşitli görüntülerin rekonstrüksiyonuna izin verir. Sonuç olarak elde edilen görüntü seçilen düzlemdeki voksellerin yansımasıdır.

KIBT cihazlarında, voksellerin boyutu ne kadar küçük olursa ve tarama zamanı ne kadar uzun olursa elde edilen görüntünün çözünürlüğü ve ayrıntısı o kadar iyi olur. Fakat KIBT cihazlarının kullanma kılavuzlarına göre, küçültülmüş voksel boyutu uzatılmış tarama zamanı ile ilişkilidir. Tarama zamanının uzamasının hastanın aldığı radyasyon dozunu artırması, görüntülerin ise rekonstrüksiyon zamanını uzatması ve ayrıca hastanın hareket etme ihtimalini arttırması gibi çeşitli dezavantajları vardır (41). Görüntüleme teknolojilerinde FOV (field of view) adıyla tanımlanan görüntü alanındaki saha boyutu da görüntü kalitesini etkileyen başka bir faktördür. FOV, spesifik bir KIBT cihazının tarama hacminin tanımlamasıdır ve dedektörün boyutu ve şekline, ışın projeksiyonun geometrisine ve markadan markaya değişiklik gösteren ışın demetinin kolimasyon yeteneğine bağlıdır. Işın kolimasyonu, ilgili bölgede hastanın maruz kaldığı iyonize radyasyon miktarını sınırlar ve olguya spesifik olarak seçilebilen uygun FOV sağlar (42, 43).

## **2.6. Soket Koruma Teknikleri**

Çekim soketlerinde meydana gelen rezorpsiyon özellikle dental implant tedavilerinde implantın prognozunu ve pozisyonunu etkilemektedir. Bu sebeple, diş çekimi sonrası var olan sert ve yumşak dokuları korumak amacıyla bir dizi teknikler geliştirilmiştir.

2012 yılında yayınlanan Osteoloji Konsensus Raporu' na göre; soket koruma ve ögumentasyonu birbirinden ayrı işlemler olarak tanımlanmıştır (44).

- ❖ Soket Koruması: Diş çekimi esnasında var olan profilin sınırları içindeki alveoler kemik hacminin korunmasıdır.
- ❖ Soket Ögumentasyonu: Diş çekimi sonrasında mevcut iskeletsel katmanın ötesinde alveoler kemik hacmi arttırılmasıdır.

Vignoletti ve ark. nın yapmış oldukları sistematik derlemeye göre soket korunması nedenleri (45):

- 1) Mevcut sert ve yumuşak dokunun korunması,
- 2) Fonksiyonel ve estetik sonuçları en ideal duruma getirmek için sokette stabil bir hacmin sağlanması,
- 3) Soket korunmasından sonraki tedavi prosedürlerini basitleştirmek,
- 4) İmplant yerleştirme sırasında iyi bir yumuşak doku hacminin oluşturulması, bu sayede daha erken dönemde implantasyonu gerçekleştirmek,
- 5) İmplantasyon zamanında iyi bir sert doku hacminin sağlanması, böylece daha ileri dönemlerde implantasyonu kolaylaştırmak şeklinde açıklanmıştır.

#### **Soket korumasının endikasyonları:**

- 1) İmplant uygulaması diş çekiminden sonraki zamanda planlanıyorsa:
  - ❖ İmmediat veya erken aşamada implantasyona uygun olmayan durumlarda.
  - ❖ Dental İmplantın primer stabilitesinin yetersiz kaldığı durumlarda,
  - ❖ Adölesanlarda.
- 2) Protez için gerekli olan soket konturunun sağlanması için.
- 3) Maliyet/fayda oranının pozitif olması.
- 4) Sinüs tabanı yükseltme operasyonuna ihtiyacın azaltılması. (45)

#### **Soket korumasının kontrendikasyonları:**

- 1)Alveol Soket korunması planlanan bölgede infeksiyon varlığı.
- 2) Hastanın alveol soket Koruması planlanan alanda radyoterapi almış olması.
- 3) Hastanın bisfosfonat kullanma hikayesi mevcudiyeti (45).

Horvath ve ark. 2013 yılında yapmış oldukları araştırmada, alveoler soket koruma tekniğinin etkinliğini incelemişlerdir. incelenen bu sistematik çalışma klinik, histolojik ve radyolojik değerlendirmeler yapan 14 çalışma içermektedir. Derlemenin sonucunda, alveoler soket koruma yapılan çalışmalarda alveoler kemikte horizontal olarak değişiklik -1mm ila - 3.5±2.7 mm arasında azalırken, kontrol gruplarında -2.5 mm ila -4.6±0.3 mm arasında azaldığı gözlenmiştir. Alveoler kemik yüksekliğindeki değişiklik ise alveoler soket koruma gruplarında -0.7±1.4 mm ve +1.3±2 mm arasında değişmekte iken, kontrol gruplarında -0.8±1.6 mm ve -3.6±1.5 mm arasında azaldığı görölmüştür. Sonuç olarak, diş çekimi sonrasında görölen alveoler kemikteki



rezorpsiyonun soket koruma teknikleriyle limitlendirilebileceği fakat tam olarak engellenemeyeceği görüşü hakimdir (39).

Literatürde soket koruma tekniği ile yapılan çalışmalarda, membran uygulanarak veya membran uygulanmadan çekim socketinin greft materyalleri ile doldurulması, immediat implantasyon uygulanması, çekim socketinin yumuşak doku ile örtülmesi ve geçici restorasyon uygulaması bulunmaktadır. Literatürde yer alan çalışmalarda belirtilen soket koruma yöntemlerini 7 ana başlık altında toparlayabiliriz.

**1) Kemik Greft Materyalleri ile Alveoler Kemik Koruması:** Literatürde alveoler kemik hacminin korunması ve greftleme ihtiyacı olan işlemlerde greft materyallerinin uygulanması geniş yer tutmaktadır.

Alveoler kemik korunması, uygulanan greft materyaline göre uzun dönem, geçici dönem ve kısa dönem olarak ayrılmaktadır (29).

**Kısa Dönem Soket Koruması:** Kısa dönem alveol soket korumanın amacı, dental implant uygulanmadan önce başlangıç iyileşme aşamasında var olan kemik hacmini korumaktır. Bu süreç için kullanılacak materyaller hızlı bir turnover'a sahip olmalarından ötürü tercih edildikleri takdirde implant cerrahisinin ortalama 3-6 ay içinde gerçekleştirilmesi gerekmektedir (29). Bu amaca uygun olarak, düşük yoğunlukta hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat ve anorganik sığır kemik matriksiyle kombine edilmiş demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftleri veya otojen kemik kullanılabilir. Uygulanan kompozit greftlerin fonksiyonu yeni kemik oluşumu için sinerjistik etki gösterecek yapısal bir iskelet oluşturmaktır. Otojen kemiğin veya demineralize-dondurulmuş kurutulmuş kemik greftinin tek başına kullanıldığı durumda, çekim socketinde oluşan kemikte anlamlı bir yoğunluk artışı sağlandığı veya diş çekimi öncesi kemik socketinin boyutlarının korunduğu mevcut çalışmalarda ispatlanamamıştır (46, 47, 48).

**Geçici Dönem Soket Koruması:** Geçici dönem alveoler soket koruması, diş çekiminden sonraki bir aşamada olası bir implant tedavisi için tercih edilebilir bir yöntemdir. Bu teknikte implant cerrahisinin 4-12 ay içinde gerçekleştirilmesi göz önünde bulundurulabilir (29). Geçici soket korumasında 3 amaç vardır:

1) erken dönemde görülen kemik rezorpsiyonunu kontrol altında tutmak

- 2) kemik yoğunluğunu arttırmak
- 3) implant cerrahisini kolaylaştırmak.

Geçici soket korumasında greft materyali seçiminin dikkatli yapılması önemlidir. Eğer sokete uygun olmayan materyal yerleştirilirse, implantasyon sırasında greft materyalinin temizlenmesi gerekebilir veya implant cerrahisi imkansız hale gelebilir. Geçici soket koruması için uygun materyaller, anorganik sığır kemik matriksi, rezorbe kalsiyum fosfat seramikler ve makroporöz biyoaktif camlardır.

Anorganik sığır grefti, doğal yoldan elde edilen ve insan kemik yapısına benzer kristal yapısı, mineral bileşimi ve pörözitesi olan bir üründür. 2 farklı formda bulunur: biri kemiğin organik bileşenlerinin ısıyla uzaklaştırıldığı, diğeri ise organik bileşenlerin kimyasal bir işlemde geçirildiği greft materyalidir.

Artzi ve ark., insanda pöröz sığır kemik mineralleri kullanarak yaptıkları soket korumasında, pöröz sığır kemik mineralinin soket koruması için uygun bir materyal olduğunu lakin greft partiküllerinin 9 aylık iyileşme süreci sonrasında halen belirgin bir rezorpsiyon göstermediğini, ayrıca sokette artık greft materyallerinin izlediklerini belirtmişlerdir (49).

**Uzun Dönem Soket Koruması:** Bu amaçla, biyoaktif cam, sentetik hidroksiapatit ve pöröz polimetil metakrilat gibi uzun rezorpsiyon süreleri olan greft materyalleri kullanılır. Bu materyallerinin elastisite modüllerinin yüksek değerlerde olması ve osteokondüktif özelliklerinin limitli olması sebebiyle implant cerrahisi planlanan bölgelere yerleştirilmeleri uygun değildir. Lakin aynı özellikleri sebebiyle uzun dönem soket koruması için mükemmel seçeneklerdir.

Çeşitli greft materyalleri kullanılarak yapılmış birçok çalışmada, greft partikülünün yalnızca bir kısmının rezorbe olduğu bildirilmiş, bu durum ogmente alanlara yerleştirilen implantların osseointegrasyon başarısına yönelik şüpheleri arttırmıştır (50-57). Ancak hayvanlar üzerinde yapılan histolojik çalışmalarda doğal kemik üzerine yerleştirilen implantlar ile ogmente alanlara uygulanan implantların kemik ve implant temasının benzer şekilde olduğu bildirilmiştir (58, 59). Bununla beraber, mineralize greft materyalleriyle rejenere olan kemiğe yerleştirilen implantlarda, doğal kemiğe yerleştirilenlere benzer uzun dönem sonuçların olması diğer çalışmaları destekleyen niteliktedir (60).

## **2) Mineralize Olmayan Greft Materyalleri ile Alveoler Kemik Koruması:**

Soket korumasında polilaktik-poliglolik asit sünger kullanımının soket iyileşmesini geciktirmeden tamamen absorbe olduğu izlenmiştir. Greftlerin hızlı rezorpsiyon oranı sebebiyle implantasyon sırasında rezidüel greft partikülleri bırakmadan kemik oluşumuna izin verdiği görülmüştür (21, 61). Fakat uzun dönemde alveoler kemik hacmini koruma becerileri mineralize greftlere nazaran daha düşüktür (62).

### **3)Alveoler Bukkal Kemiğin Ögmentasyonu:**

Alveoler soket bukkal yüzeyindeki mevcut ve öngörülen kemik kaybının telafi edilmesi amacıyla çeşitli greft materyalleri kullanılarak bölgenin ögmente edilmesidir. Bu yöntemle elde edilen sonuçların başarısı tartışmalıdır. Histolojik incelemeler, bukkal duvarın xenogreftle ögmentasyonunun lingual ve bukkal duvarlarda fizyolojik kemik modelasyonu ile remodelasyonunu önlemede başarısız olduğunu ancak greft materyali yerleştirmenin sert doku formasyonunu yeniden stimüle ettiğini ve kemik hacmindeki kontraksiyonu sınırlandırdığını göstermiştir. Xenogreft ve kollajen membran kullanarak yapılan bukkal kemik ögmentasyonunda ise, çekim sonrası soket dışı greftlemede bukkal dokulara gelen ek travma sebebiyle alveoler kemik hacmindeki değişikliği tolere edemeyeceği gösterilmiştir (63-65).

### **4)İmmediat İmplant Yerleştirilmesi:**

Diş çekimi sonrası alveoler kemik miktarını ve doğal anatomiye korumak için tercih edilen diğer bir yöntem immediat implant uygulamasıdır. Barzilay ve ark., 1991 yılında yapmış oldukları bir araştırmada immediat implantasyon sonrası, alveol soket iyileşmesinin ilk aşamasında, alveoler kemik rezorpsiyonunu azalttığını savunmuşlardır (66).

Literatür taramalarında immediat implant uygulamasının erken veya geç dönem implant yerleştirilmesine kıyasla avantaj ve dezavantajlarını ortaya koyan birçok çalışmaya rastlanmaktadır.

Araujo ve ark., köpeklerde immediat implantasyon sonrası yerleştirilmiş soketleri spontan iyileşmeye bırakarak soketlerdeki histometrik ve hacimsel değişikliği incelemiştir. 3 aylık iyileşme süresi sonunda immediat implantasyonun soket duvarlarındaki remodelasyonu önlemede yetersiz olduğunu ve immediat implantasyon uygulanan soketlerdeki lingual ve bukkal duvar yüksekliğinin spontan iyileşmeye bırakılan soketlerle kıyaslandığında benzer bulunduğu bildirilmiştir (67).

Vignoletti ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları benzer bir çalışmada 6 haftalık iyileşme sonunda immediat implant yerleştirilen soketlerde bukkal kemik rezorpsiyonu daha fazla bulmuşlardır. Bu sonuç immediat implantasyonun soket duvarlarında remodelasyonu önlediği ve erken iyileşme döneminde daha belirgin kemik rezorpsiyonuna yol açtığı şeklinde bildirmişlerdir (68).

Immediat implantasyon sonrası, implantla bukkal kemik arasında oluşan mesafe, daha geniş çaplı implantın seçimi, implantın biraz daha bukkal pozisyona konumlandırılması veya bukkal defektin greftlerle doldurulmasıyla azaltılabilir. Araujo ve ark., yaptıkları araştırmada implant ve bukkal duvar arasındaki boşluğun greft ile dolumu yeni kemik formasyonunu etkilediği ve implant kemik temasını arttırdığını bildirmişlerdir, implant çapının daha geniş tercihi veya implantın biraz daha koronale uygulanmasını önermişlerdir (69).

##### **5)Alveoler Kemik Korumasında Membranların Kullanılması:**

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) tekniklerinde, diş eti hücrelerinin rejenerasyon için defekt içine penetrasyonunu önlemek için bariyer membranlar kullanılır. Kompartmanlara ayırma konsepti, periodontal yaralarda iyileşmeyi açıklamak için tanımlanmıştır ancak bu konsept soket iyileşmesine için uygun değildir. Bu tarz bir iyileşme paterni söz konusu olsaydı, diş çekimi sonrasında soketin yumuşak dokuyla dolması beklenirdi. Diş çekimi soketlerinin iyileşmesinde pıhtı stabilizasyonu, soketteki iyileşme sürecinin temelini oluşturmaktadır. Epitel hücreleri, soket iyileşmesinde yara alanını örtmek için kan pıhtısının organize olması ile şekillenen granülasyon dokusu üzerinden göç eder ve soketi örter. Bunun sebebi epitelyal hücrelerin sokette bulunan inflamatuvar hücre popülasyonunu bağ dokusu olarak tanımlamasıdır (62).

Filipek ve ark., 40 hastada diş çekimi sonrasında soketlerin yarısını sığır kaynaklı kemik grefti materyali ile doldurup bunun üzerine kollajen membranı yerleştirmiş ve soketi primer olarak kapatmışlardır, diğer yarısını ise sığır kaynaklı greft ile doldurup primer kapama yapmadan membran ile kapatmışlardır (70). İşlemin hemen sonrasında ve 6 ay sonrasında aldıkları alçı modeller üzerinde çekim soketlerinin horizontal boyutlarını ölçmüşlerdir. Mukoperiosteal flep ile primer kapatılmış olan soketlerde genişlikteki azalma daha fazla olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunamamıştır. Bariyer membran

materyallerinin, bütünlüğünü kaybetmiş periost dokusu söz konusu olduğunda alveoler kemikte görülen rezorpsiyonu minimize ettiği savunulmuştur (62).

#### **6)Greftlenen Soketlerin Serbest Yumuşak Doku Grefti ile Kapatılması:**

Soket korumasında başvurulan teknik, alveol soketin greftlenmesini ve/veya immediat implantasyon içerdiğinde ve cerrahi sahanın primer kapatılmasında, flep elevasyonunun yarattığı travmanın ek rezorpsiyona neden olmasının yanı sıra marjinal diş eti çekilmesi, yapışık diş etinin kaybı, interdental papiller seviyesinin azalması ve yumuşak dokuda skar oluşturması gibi dezavantajları olduğu belirtilmektedir (63). Maksiller veya mandibular bölgede oluşabilecek bu etkiler, konuşma ve estetikte istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Dolayısıyla yara yeri iyileşmesinin dezavantajlarını ortadan kaldırmak için farklı flep teknikleri, alveoler soket koruması uygulanan bölgelerin membran veya serbest diş eti greftleri ile kapatılması düşünülmüştür. Diş çekim soketinin serbest diş etiyle kapatılmasına yönelik yapılan ilk cerrahi Landsberg ve ark. (64) tarafından uygulanmış olup, alveoler soketin sert ve yumuşak dokularını muhafaza etmek için rejeneratif, basit ve minimal invaziv yaklaşımlar tanımlanmıştır (65-70). Literatürde, çekim sonrası alveoler soketlere serbest diş eti grefti uygulanan çok sayıda insan ve hayvan çalışması mevcuttur (71-78). Bu araştırmaların amaçları;

- 1) Alveoler soketin greft materyali ile primer kapatılmasını sağlamak,
- 2) İmmediat implantasyonla soketlerde yumuşak doku kaybının önüne geçmek,
- 3) Erken dönem implant tedavisi planlanan hastalarda yumuşak doku iyileşmesini hızlandırmak, böylece implant operasyonu için beklenen süreyi kısaltmak,
- 4) Koronale kaydırılan fleplerin oluşturmuş olduğu kemikteki rezorpsiyonun önüne geçmek,
- 5) İnce periodontal biyotipli hastalarda bukkal diş etini desteklemek şeklinde sıralanmıştır.

#### **7)Doku Mühendisliği Teknikleri:**

Kemik formasyon kalitesini ve alveoler kemik morfolojisini uzun dönem korumak ve yükseltmek için büyüme faktörlerini içeren doku mühendisliği teknikleri gelişmektedir. Bu sebeple trombosit kökenli büyüme faktörleri (PDGF=platelet

derived growth factor), BMP ve doku tamir eden hücreleri (TRC=tissue repair cell) kullanan araştırmalar mevcuttur (79, 80, 81).

## **2.7. Trombositten Zengin Fibrin**

Trombositler, kemik iliği içindeki megakaryositlerin sitoplazmik kısımlarından köken alırlar. Trombositler sadece pıhtıyı şekillendirerek lokal kan ve lenf kaybını önlemekle kalmaz; aynı zamanda yara iyileşmesi sırasında degranülasyona uğrayarak hücre çoğalması, matriks remodelasyonu, anjiyogenezin uyarılması kabiliyetine sahip kilit roldeki büyüme faktörleri ve sitokinlerin de esas kaynağını oluştururlar (82, 83, 84). Trombositlerin bir diğer önemli özelliği, organizmanın kendini koruması için (host defense) virüslere, bakterilere, mantarlara karşı oynadıkları hayati roldür.

### **2.7.1. Tarihçe**

Bu konuyla ilgili literatür önemli, ancak yayınlanan sonuçlar çelişkilidir. Çok sayıda hazırlama tekniği, terminoloji ve bu materyallerin formları ve potansiyel uygulamaların bulunması nedeniyle mevcut verileri sıralamak ve yorumlamak çok zordur. Trombosit konsantreleri hastanın kendi kanından elde edilen otojen rejeneratif materyallerdir. Bu yöntemin kullanımı 40 yıldan uzun süre önce fibrin yapıştırıcısının geliştirilmesiyle başlar. İyileşmeyi artırmak ve yaygın kanamayı durdurmak için cerrahi ajanlara ihtiyaç duyulması, fibrin yapıştırıcılarının gelişimini teşvik eder. Pıhtılaşmanın ilk matrisi olarak, fibrin aslında iyileşme sürecinin önemli bir unsurudur ve bu yapıştırıcılar halen günümüzde kullanılmaktadır (85, 86).

Fibrin; fibrinojenin aktifleşmiş halidir. Hemostaz esnasında bu fibrinler plazma ve trombositlerin alfa granüllerinde çok miktarda bulunur ve trombosit agregasyonunda önemli bir role sahiptir. Fibrinojen tüm koagülasyon reaksiyonlarının sonuncunda oluşan üründür. Fibrinojen çözünebilir bir protein iken trombin sayesinde çözünebilir bir ürün olan fibrine dönüşmektedir. Fibrin, koagülasyon reaksiyonunda ilk oluşan trombositlerin etrafında vasküler yapıya koruyucu bir duvar oluşturur (60). İlk olarak Whitman ve arkadaşları tarafından kullanılan bu teknik günümüzde oldukça yaygın hale gelmiştir (60,105) .

Bu yöntemin temeli, büyüme faktörleri bakımından zengin trombositler, fibrin ve bazen lökositler olmak üzere kan numunesinden en aktif bileşenlerini toplamak ve bunları klinik olarak kullanılabilir bir formda hazırlama esasına dayanır. Bu preparatlar solüsyon veya jel şeklinde kullanılmaktadır.

Bazı araştırmacılar, koagülasyonun sürecinde rol alan çeşitli ajanları ile birleştirerek fibrin yapıştırıcı preparatları iyileştirmeye çalışmışlardır. Bu otolog preparatlar « platelet-fibrinojen-trombin karışımları » olarak adlandırılır ve oftalmoloji, genel cerrahi ve nörocerrahide başarıyla kullanılmaktadır.

Bazı otörler buna « jelatin platelet (gel foam) » demektedir. Bu uygulamalarda, yeni müstahzarlar fibrin doku yapıştırıcıları olarak kullanılmış ve trombositlerin rolü, sadece fibrin matris mimarisini güçlendirmek için kullanılmak üzere savunulmuştur (87, 88).

1986'da Knighton ve ark. kronik iyileşmeyen kutanöz ülserlerin tedavisinde, 2 aşamalı bir santrifüj prosedürü kullanılarak hazırlanan "trombositten türetilen yara iyileştirme faktörleri" (PDWHF) adlı etkili bir klinik uygulama geliştirdi.

1988 ve 1990 yıllarında yapılan çalışmalarda, aynı teknik "trombosit kökenli yara iyileştirme formülü (PDWHF)" olarak anıldı. O dönemde "trombositten zengin plazma" terimi yalnızca teknik bir terim olarak kullanılmıştır. Birkaç yıl sonra, Whitman ve ark. "platelet gel" dedikleri ürünün maksillofasiyal cerrahide klinik kullanımının sonuçlarını açıkladılar. (89, 90).

Büyüme faktörleri tutkusu ve "Platelet-Rich Plasma" (PRP) ismi Marx ve ark. 1998'de PRP'nin maksilofasiyal rekonstrüksiyona etkisiyle ilgili yazdığı bir makaleyle başlamıştır. Platelet süspanasyonu sığır trombiniyle aktifleştirilmiştir. PRP teriminin o dönem otörlerce kullanımı doğrudur zira hematoloji laboratuvarında hücre ayırıcıyla hazırlanıyordu. PRP/TZP terimi başlangıçta 1954'te Kingsley tarafından şiddetli trombositopenili hastaların tedavisine yönelik trombosit konsantrasyonu için ortaya konulmuştur (84). Bu yayından sonra TZP terimi yaygınlaştı ve kısa sürede büyüme faktörleri konseptiyle bağlantılı her türlü preparat ve tekniği belirtmek için kullanılmıştır.

TZP, hastanın kendi kan dokusundan elde edilen, düşük hacimdeki plazma içerisinde yüksek konsantrasyondaki trombosit ve büyüme faktörlerinden zengin birinci nesil trombosit konsantrasyon ürünü olarak tanımlanmıştır. PDGF, EGF, IGF,

TGF, FGF, VEGF trombositlerde bulunan ve TZP içeriğinde yer alan başlıca büyüme faktörleridir. Doğal kan pıhtısı %4 trombosit, %1 beyaz kan hücresi ve %95 kırmızı kan hücresi içermektedir. Santrifüj sonrası otojen kan dokusundan elde edilen TZP %95 trombosit, %4 kırmızı kan hücresi ve %1 beyaz kan hücresi içermektedir (99).

TZP hazırlarken önce sitratlı bir tüpe 8 ml kadar kan alınır. Elde edilen kan santrifüj cihazında 2400 rpm'de 10 dk santrifüj edildiğinde, tüpün üst katmanında sarımsı renkte trombositten fakir plazma (TFP) ve alt kısmında kahverengimsi kırmızı renkte eritrositler birikir. TFP uzun kanül ile ikinci tüpe alınarak tekrar 3600 rpm'de 15 dk santrifüj edilir. İşlemden sonrası tüpün üst katmanında TZP altta ise TFP birikir. Uzun kanül ile TZP alınır. Pıhtılaşmayı engellemek için kullanılan %10'luk kalsiyum klorid içeren 1 ml salin solüsyonu ile fibrin jelleşmesini aktivleştirmek için kullanılan steril sığır trombini karıştırılıp uygulamaya hazır hale getirilir. Antikoagülan ile prepare edilen TZP'nin 8 saat süre içerisinde uygulanması önerilmektedir. TZP'nin, uzun süresine saklanabilmesine rağmen hızlı bir şekilde kullanılması önerilir. Bunun sebebi, daha önce sentezlenen hazır haldeki büyüme faktörlerinin %95'inin 1 saat içerisinde salınmasıdır. Operasyon sonrası 7 gün içerisinde trombositlerin büyüme faktörü salımına devam ettiği ve büyüme faktörlerinin operasyon sahasında etkinliklerini 7 gün sürdürdüğü bildirilmektedir (98).

TZP'nin doku iyileşmesini artırması, iyileşme süresini kısaltması ve enfeksiyon riskini azaltması gibi avantajları ağız diş ve çene cerrahisinde kullanımının fayda sağlayacağını düşündürmektedir. Fakat TZP kullanımını öneren bir çok çalışma olsa da, güncel bazı araştırmalar TZP'nin greft materyalleri ile birlikte ya da tek başına kemik defektine uygulandığında kemik iyileşmesine olumlu etkisinin olmadığını öne sürmektedir. (76,99).

Son 15 yılda çok sayıda ticari ve deneysel teknik ortaya atılmıştır. Trombosit konsantratlari ile ilgili birçok makalede olduğu gibi (ticari olarak temin edilebilir veya "ev yapımı") protokoller "PRP" adı altında test edilmiş ancak çoğu vakada denenen konsantrelerin içeriğinin ve mimarisinin doğru bir şekilde tanımlanması yoktu, literatürde önemli bir karışıklığa neden olan şu anda budur. Dahası, "büyüme faktörleri yoluyla yenilenme" kavramı birçok yazarın cezbederken, fibrinin temel rolü uzun yıllar boyunca neredeyse tamamen ihmal edildi, sanki fibrin esaslı cerrahi



adjuvanlardaki 30 yıllık araştırmalar hiç varolmamıştı (91, 92).

## **2.7.2 Trombosit Konsantrasyonlarının İçeriği Ve Sınıflandırılması Mevcut POSEIDO Terminolojisi**

Periodontoloji, Ağız Cerrahisi, Estetik ve İmplant Dişhekimleri Örgütü (POSEIDO) konsensus konferansının önerileri daha önce yayınlanmış cerrahi kullanım için trombosit konsantratlarının sınıflandırılmasına dayanmaktadır ve terminolojinin gelişimlerine ve klinik kullanıma yönelik önerilere temel oluşturmuştur.

- İlk olarak, bu kategorideki tüm ürünler, formları veya hücre içeriği ne olursa olsun "trombosit konsantreleri" genel terimi altında yeniden gruplandırılır.
- İkincisi, lökosit içermesinin ve fibrin mimarisinin etkilerini vurgulamak potansiyel klinik ve deneysel etkileri ayrıca biyolojik imzaları açısından önemlidir.

2013'te gerçekleşen POSEIDO konsensus konferansı bu ürünlerin sınıflandırma sistemini desteklemek amacıyla bu konudaki yayınların iyileştirilmesi ve netleştirilmesi amacıyla kurulmuştur (93).

Lökosit ve fibrin içeriğine dayalı aşağdaki sıralama vurgulanabilir.

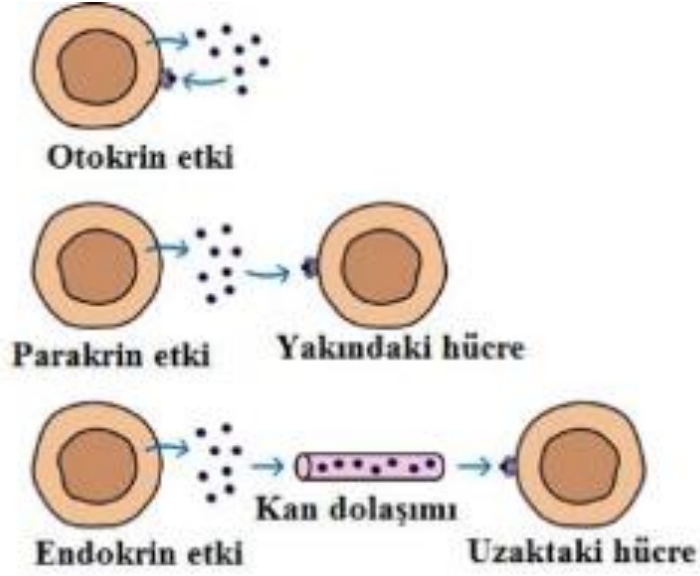
- Sıvı trombosit konsantresi süspansiyonları (aktivasyondan önce) Trombositten Zengin Plazma -(PRP/TZP)
  - Lökositler olmaksızın "Saf Trombosit Zengin Plazma"- (P-PRP/S-TZP),
  - Lökosit içeren "Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma" -(L-PRP/L-TZP) olarak adlandırılır.
  - Lökositler olmaksızın Trombositten zengin fibrin -(PRF/TZF)
  - Lökosit içeren "Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin- ( L-PRF/L-TZF)
  - Konsantre büyüme faktörü - (CGF/KBF)
  - Gelişmiş-Trombositten zengin fibrin-(A-PRF/G-TZF) (A-PRF+/G-TZF+)
  - Enjekte edilebilir Trombositten zengin fibrin – ( İ-PRF/E-TZF)
- Literatür taramasında ise karşımıza çıkan tablo aşağdaki gibidir.
- Trombosit jel (1940)

- **Platelet konsantrasyonu** (cPRP/K-TZP, Marx, 1998)
- **Plateleti Zengin Plazma** (PRP/TZP)
- **Plateleti Zengin Büyüme Faktörleri** (PRGF/TZBF, E. Anitua, 1999)
- **Plateleti Zengin Fibrin** (PRF/TZF, J. Choukroun, 2001)
- **C.G.F. - Konsantre Büyüme Faktörleri** (CGF/KBF Sacco 2006, IAIO)
- **Advances -Plateleti Zengin Fibrin** ( A-PRF/G-TZF J.Choukroun 2013)
- **Advances-Plus -Plateleti Zengin Fibrin** (A-PRF +7 G-TZF+) J. Choukroun 2016)
- **Enjekte edilebilir -Plateleti Zengin Fibrin** (İ-PRF/E-TZF Choukroun 2016)

### 2.7.3 Sitokinler Ve Büyüme Faktörleri

Sitokinler bağışıklık, inflamasyon ve hematopoeze aracılık eden ve bunları düzenleyen küçük proteinlerdir. Uyarılan hücrelerden oldukça kısa sürede salgılanırlar fakat depolanmazlar. Bir bağışıklık uyarısına tepki olarak de novo üretilirler.

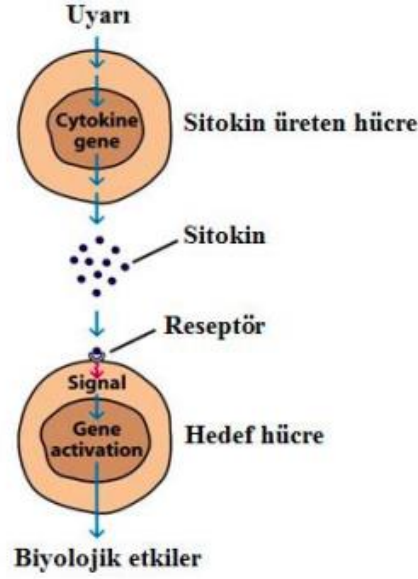
Genellikle kısa mesafelerde ve kısa zaman aralıklarında çok düşük yoğunlukta hareket ederler. Davranışlarını değiştirmek için (gen ekspresyonu) ikinci habercilerle, çoğunlukla tirozin kinazlarla hücrelere işaret eden spesifik membran reseptörlerine bağlanarak hareket ederler. Sitokinlere verilen tepkiler, zar proteinlerinin (sitokin reseptörleri dahil) artması ya da azalması efektör moleküllerin salınmasını içerir. Çok çeşitli hücrelerce üretilebilirler ve çok çeşitli hücrelerde etki gösterebilirler (Pleiotropic), benzer etkiler gösterebilirler (redundant), kendi aralarında agonist ve antagonist etki gösterebilirler. Stokinler polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücre üzerindeki özel reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler (94). Otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahiptirler (Şekil 2).



**Şekil 2:** Sitokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkileri

### **GENEL ETKİLERİ;**

- Lenfoid sistem ve diğer bazı hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlarlar.
- İnflamasyonda rol alan hücreleri aktive ederek reaksiyon bölgesine çekerler.
- Yara iyileşmesini sağlarlar.
- Kemik iliğine etki ederek hematopoietik düzenlemeye katılırlar.
- Embriyogenezi ve sinir sisteminin gelişimini sağlarlar.
- Düşük konsantrasyonlarda ateş, miyalji, baş ağrısı ve akut faz cevabı gibi genel enfeksiyon bulgularına, yüksek konsantrasyonlarda ise şok ve ölüme yol açarlar.
- Bazı hipofiz hormonlarının sentez ve salınımına neden olurlar.
- Antiviral etkinlik gösterirler



**Şekil 3:** Sitokinlerin biyolojik etkileri

#### **Temel Proinflamatuvar Sitokinler:**

Bunlar tümör nekrozis faktör (TNF), interferonlar, interlökin (IL) 1 ve 6'dan oluşur. Periodontal hastalığın patogeneğinde en önemli proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-1'in pek çok biyolojik aktivitesi vardır ve enflamasyonda sentezlenen en çoğu geni regüle eder (96). IL-1, aktive olmuş mononükleer fagositlerden, dokuda bulunan nötrofil, monosit, lenfosit, fibroblast ve makrofajlar tarafından sentezlenir. Bununla beraber, endotelial hücreler ve keratinositler de dahil olmak üzere uygun şekilde uyarıldıklarında pek çok farklı hücrede de sentezlenebileceği yayınlarda rapor edilmiştir (97).

#### **2.7.4 Sitokinlerin Yavaş Salınımında Lökositlerin Rolü**

TZF oluşum süreci içinde lökositler, hemostatik ve inflamatuvar olayların uyarılmasına bağlı olarak sitokin salgılamaktadır. Lökositlerden salınan sitokinler; çözünebilen küçük moleküllerdir ve santrifüj neticesinde fibrin polimer mimariyle birleşir ve bu yapı içinde kalırlar. Polimerizasyon sırasında bu fibrin ağ yapısı içerisinde trombositler gibi hapsedilerek daha sonrasında yavaşça salınımları sağlanacaktır. Trombositten fakir plazma (TFP), TZP ve TZF pıhtı eksüdatı; PDGF-BB, IGF-I, TGF- $P_1$  yönünden karşılaştırıldığında TFP ile TZF pıhtı eksüdatı arasında sitokin yoğunlukları açısından fark bulunamamıştır ancak bu değerlerin TZP'den

düşük olduğu belirtilmiştir. Bu durumun TZF pıhtısında bulunan sitokinlerin, fibrin ağ yapısı içinde hapsolmuş halde olmasından kaynaklandığı rapor edilmiştir (98).

Trombosit kaynaklı ürünlerde bulunan lökositlerin rolü halen tartışmalı bir konudur (99). Trombosit kaynaklı ürünlerden biri olan TZP lökosit içerir ancak trombositten zengin büyüme faktörü (PRGF) lökosit içermemektedir (100). Bazı araştırmacılar enflamatuar olayları engellemek amacıyla lökositlerin trombosit konsantrelerinden çıkarılmasını önermişlerdir (101). Lökositlerin enflamasyondaki anahtar rollerini gösteren olumlu çalışmalara rağmen lökositlerin toplanmaması gerektiği belirtilmiştir (102). Bazı araştırmacılar ise lökositlerin direkt etkilerine (103) ya da immün düzenlenmedeki antienfeksiyöz rolleri üzerine dikkat çekmişlerdir (98, 104).

Antienfeksiyöz rollerinden başka lökositlerin, yara iyileşmesini hızlandıran ve anjiogeneziste rol alan VEGF'yi büyük miktarlarda salgılamaktadır (105). Ayrıca trombositler hem anjiyogenez uyarıcılarını (bFGF, VEGF) hem de trombosit inhibitörlerini (trombospondin-1, endostatin) içerirler (106).

TZF içerisinde aktive olmuş lökositlerden önemli miktarlarda TGF- $\beta$ 1 ve VEGF salgılandığı ve büyüme faktörleri için de kaynak olarak gösterilebileceği düşünülmektedir. Bu faktörlerin yoğunlukları düştüğünde lökositler, yeniden salgılayarak gerekli olan düzeylere tekrar çıkmalarını sağlayabilir. Öte yandan TZF'nin içerisindeki yavaş sitokinlerin salınımının, fibrin matriks içerisindeki lökositler ile düzenlendiği düşünülmektedir (4).

TFP ile TZF pıhtı eksüdası arasında IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  ve VEGF konsantrasyonları açısından anlamlı farklılık bulunmadığı, ancak TZF'nin sitokin değerlerinin plazma sitokin değerlerine göre yüksek olduğu belirtilmiştir (98).

### **2.7.5 TZF'nin İyileşme Mekanizmasına Etkisi**

TZF'nin yavaş polimerizasyon süreci, trombosit sitokinlerinin ve glikolik asit zincirlerinin fibrin ağ içerisinde birleşmesine izin verir. Uygulamadan sonra hemen çözülmez; güçlü fibrin yapı doğal kan pıhtısına benzer şekilde remodelasyona uğrar. Bu şekilde lökositler ve trombositler bir araya toplanırlar. Büyüme faktörleri ve trombositlerin yaklaşık %95'i fibrin matriks içinde kalır (98). Trombosit sitokinleri, fibrin matriksin fizyolojik rezorpsiyonu esnasında düzenli olarak salınır ve matriks

glikoproteinleri TZF'nin fibrin mimarisi içerisinde hızlı hücre göçünü ve hücre çoğalmasını sağlar. Sitokinlerin düzenli salınımı yaralanan doku içerisindeki enflamatuvar olaylarda düzenleyici rol oynamaktadır. Fibrin matris ve içeriğindeki büyüme faktörleri sinerjistik etkileşim ile sert ve yumuşak dokuların doğal yolla ve daha hızlı iyileşmesine olanak tanır. Bu sitokinler ve büyüme faktörleri yara iyileşmesi, hasar görmüş dokuların yerine konması ve vasküler bütünlüğün sağlanmasında rol oynar (98).

TZF'nin doku iyileşmesini hızlandırmasında, etkili neovaskularizasyon özelliği, hızlı sikatrisyel doku iyileşmesi ve enfeksiyöz olayların hemen hemen hiç oluşmaması gibi faktörler etkilidir (107).

TZF, tetra moleküler yapısı ile endotel hücreler ve fibroblastlar için matris oluşturur. Hızlı anjiogenez ve fibrinin kolay remodelasyonunu sağlar. TZF sadece basit bir fibrin yapı değil aynı zamanda iyileşmeyi sağlayan tüm molekülleri ve hücre elemanları içeriğinde bulunduran bir matristir (108). Erken dönemde yara bölgesini korur ve yumuşak dokunun primer kapanmasına yardımcı olur (109).

Fibrin, kollajen sentezi ve biyomekanik yara direncinin sağlanmasında önemlidir, ayrıca fibrin ağ yapısı büyüme faktörlerinin proteolitik degradasyonlarını önleyerek TZF'nin etkili olmasını sağlar (110).

### **2.7.6 Trombosit konsantreleri ve hazırlanması**

İnsan bedeni, her gün yaklaşık 100 milyar trombosit üretir. Bunların çok az bir kısmı hemostazda kullanılır; geriye kalan trombositler karaciğer ve dalak sayesinde dolaşımdan uzaklaştırılır. Trombositlerin dolaşımdaki yaşam süreleri yaklaşık 10 gündür.

**Trombositten Zengin Plazma(TZP):** TZP, tam kanın santrifüjü ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek trombosit konsantrasyonu içeren hücre plazma komponentidir. TZP, kabaca dört ila yedi kez daha yüksek konsantrasyona sahip normal bir kan pıhtısıdır.

Normalde plazmanın hücresel komponenti; %93 eritrosit, %6 trombosit ve %0.1 lökositten oluşur. TZP'de ise normal tam kana göre 3-5 kat daha yüksek oranda trombosit bulunur. TZP olarak tanımlanabilecek plazma için, genel kabul görmüş net

bir platelet konsantrasyonu değeri yoktur. Ancak tam kanda 150 000/ $\mu$ l ile 350 000/ $\mu$ l kadar bulunan trombositlerin sayısının, 5ml plazmada 1 000 000/ $\mu$ l üzerinde olduğu zaman iyileşmeyi arttırıcı etkisinden bahseden çalışmalar mevcuttur (83).

Antikoagülan ile prepare edilen PRP'nin uygulama sahasına taşınması 8 saati geçmemelidir. Fakat hızlı bir şekilde kullanılmalıdır, çünkü daha önceden sentezlenen, hazır haldeki büyüme faktörlerinin %95'i 1 saat içerisinde salgılanmakta ve etkinliğinin transplant edildiği bölgede sadece 7 güne kadar sürdürmektedir (84).

TZP, sitrat-fosfat-dekstroz ile karıştırılarak pıhtılaşması engellenen total kanın santrifüj edilerek, hücre ayırma işlemlerine tabi tutulması prensibine dayanır. Yoğunluk derecesine göre total kan, kırmızı kan hücreleri, trombositen zengin plazma, trombositen fakir plazma olarak üç temel bileşene ayrılmaktadır.

PRP hazırlanırken ilk önce sitratlı bir tüpe 8ml kan alınır. Standart santrifüjde 1000 rpm de 7 dk santrifüj edildiğinde, tüpün üst kısmında sarımsı renkli trombositen fakir plazma (TFP) ve altta kahverengimsi kırmızı eritrositler birikir. TFP uzun bir kanül yardımıyla ikinci tüpe alınarak tekrar 3600 rpm' de 15 dk santrifüje edilir. İşlemden sonra tüpün üst kısmında TZP alt kısmında TFP birikir (104).

Amable ve ark. tarafından yapılan çalışmanın sonucuna göre, 1600 rpm 5 dakika için 12 C derecede ve 1400 rpm 8 dakika için 16 C derecede birinci spin için en iyi sonuçlar elde edilmiştir. İkinci spinde 2400 rpm 17 dakika için seçilmiş ve bunun daha az trombosit kaybını gerçekleştirdiği belirlenmiştir (111).

Perez ve ark, 3.5 mL kanın 945 rpm ve 10 dakikada (birinci spin), 1890 rpm ve 10 dakikada (ikinci spin) uygulamalarının, platelet yoğunluğunu yüksek bir oranda (%70-%80) koruduğunu göstermiştir (112).

**Lökosit ve Trombositen Zengin Fibrin (L-PRF/L-TZF):** TZP tarihçesine paralel olarak TZF birkaç yıl sonra geliştirildi , TZF protokolü oldukça basit ve ucuz bir yöntemdir Choukroun'un TZF'si alınan venöz kanın 10 ml'lik kuru cam tüplere veya cam kaplı plastik tüplere toplanarak 3000 rpm devirde 10 dakika boyunca santrifüj (Process Protocol, Nice, France) edilmesiyle elde edilir. Trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonunu sağlamak için sığır trombinini, heparin, kalsiyum klorid ve EDTA gibi antikoagülan kullanımına gerek yoktur. Antikoagülanların yokluğunda birkaç dakika içerisinde tüpe komşu trombositlerde, trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu uyarılır ve koagülasyon süreci başlar

(113). Bir antienfeksiyöz etki dışında, lökositler büyük miktarda VEGF üretmektedirler.

Santrifüj sonunda tüp içerisinde 3 katman oluşmaktadır. Tüpün en üstteki kısmında trombositten fakir plazma ortada TZF pıhtı, en alt tabakada ise kırmızı kan hücreleri (KKH) birikmektedir (113)



**Şekil 3.** TZF ve altında oluşan kırmızı kan hücreleri (RBC) tabakası

TZF, steril bir penset yardımıyla tüpün uç kısmına doğru çekilir ve KKH tabakasından ayrıldıktan sonra steril bir metal kabın içerisine aktarılır (113).

Çıplak gözle bakıldığında, TZF'nin ana gövdesinin sarı bir fibrin pıhtı tabakasından oluştuğu görülür. Pıhtının uç kısmındaki KKH'lerinden oluşan kırmızı bölge ile sarı fibrin pıhtı arasında "buffy coat" olarak adlandırılan beyaz renkli bir tabaka bulunur. Bu bölge geniş ve yoğun kümeler halinde bulunan fibrin ve trombositlerden oluşur. Fibrin yapı histolojik olarak incelendiğinde ise dağılmış hücresel elemanların, fibrin ağın çok kalın paralel lifler halinde bulunması nedeniyle ayırt edilemediği belirtilmiştir (98).

Fibrin pıhtı ve KKH tabakası birleşiminin ilk 2 mm'lik kısmında pıhtı boyunca



trombosit ve lökosit dağılımı homojen dağılım gösterirken pıhtı içerisindeki trombosit ve lökosit dağılımı eşit değildir. Trombosit ve lökositler, fibrin pıhtı ve KKH tabakası arasındaki tabakada yoğunlaşmaktadır. Bu nedenle TZF pıhtının uç kısmında bir miktar KKH tabakası bırakılarak daha çok sayıda trombosit ve lökosit toplanabilir. Bu durum TZF'nin kırmızı renkli kısmının da klinik uygulamalarda etkili olabileceğini göstermektedir (107).

Bu tekniğin başarısı kanın toplanma ve santrifüje aktarılma hızına bağlıdır. Yavaş ve yetersiz kan alma işlemi, toplanan kan örneğinin hemen pıhtılaşmaya başlamasına ve zayıf mekanik özelliklere sahip, stabil olmayan TZF benzeri küçük bir kan pıhtısının oluşmasına sebep olacaktır. Bu yapının bilinmeyen seviyelerde büyüme faktörü ve hücre içeriğine sahip olabileceği de belirtilmiştir. TZF benzeri bu yapıyı alttaki KKH tabakasından ayırmanın kolay olmadığı ve üründe fazla miktarda kırmızı kan hücresi bulunduğu belirtilmiştir (107).

**Plazmadan Zengin Büyüme Faktörü (PRGF/PZBF):** İlk olarak 1999 yılında Anitua tarafından tanımlanan ve ticarileştirilen ilk trombosit konsantrat protokollerinden biridir. PRGF, büyüme faktörlerinden zengindir. Tüplerde antikoagulan olarak sodyum sitrat içermektedirler. PRGF-Endoret lökositleri içermez. 9 ml kan yaklaşık 2000 (460g) rpm de 8 dakika boyunca santrifüj edilmektedir. Özel tasarlanmış pipetlerle tüplere toplandıktan sonra prgf akvitör denilen kalsiyum klorit ile aktive edilir. Üst tabakada mevcut olan fraksiyonlar büyüme faktörleri bakımından zengindir (114).

**Konsantre Büyüme Faktörü (CGF/KBF):** Kişinin kendisinden alınan kanın dört farklı devir ve süredeki santrifüj işlemi ile bileşenlerine ayrılmasından sonra trombositleri, lökositleri ve çeşitli büyüme faktörlerini ve sitokinleri içeren katmanın adıdır. PRP, PRGF ve PRF'ten farklı olarak CGF sabit bir sıcaklıkta değişik hızlarda kontrollü bir şekilde bir rotor tarafından döndürülerek ve toplardamar elde edilen kanın ayrıştırılmasından elde edilen bir üründür. Uygulanan protokolda 2dk 2700 rpm, 4dk 2400 rpm, 4 dk 2700 rpm, 3 dk 3000 rpm santrifüj devirleri sırasıyla gerçekleştirilir (115).

CGF/KBF 4 faz ile karakterizedir ve giderek artan yoğunlukla birlikte son aşamada

elde edilen kırmızı faz, konsantre kırmızı ve beyaz kan hücreleri, trombositler ve pıhtı faktörleri içerir (116).

**Advanced PRF:** Lökosit ve PRF (L-PRF), steril cam esaslı plastik tüplerde 12 dakika boyunca 2700 rpm hızında üretilir. A-PRF'nin oluşturulması için, steril düz cam tabanlı vakumlu tüplerde (A-PRF tüpleri) yavaş hız (1500 rpm) ve daha fazla zaman (14 dakika) kullanılır. Yazarlar bu protokolün, artmış B- & T-lenfositlere, trombositlerin ve nötrofillerin daha eşit dağılımına yol açtığını savunmaktadırlar. Ayrıca yazarlar, trombositler de dahil olmak üzere canlı hücre sayısının A-PRF'de çok daha yüksek olduğunu söylemektedir. Monosit, makrofajlar ve lenfositler de daha iyi yayılmaktadır (116).

**Advanced PRF+:**2016 yılında Fujioka- Kobayashi ve ark. tarafından A-PRF'nin başka bir modifikasyonu önerildi; bu yöntemde, 1300 rpm devirde 8 dakika santrifüjleme süresi kullanılmaktadır. Yazarlar, daha az santrifüjleme zamanının, kan hücrelerinin maruz kalacağı kuvvetlerin miktarında bir azalmaya neden olacağını ve dolayısıyla PRF matriksinde bulunan hücrelerin sayısını artıracaklarını iddia etmektedir (117).

**İ-PRF:** Lökosit, tip I kollajen, osteokalsin ve büyüme faktörleri içeren trombositten zengin ve enjekte edilebilir bir fibrin ağı oluşturulması yumuşak ve mineralize doku iyileşmesinde popüler bir yaklaşım haline gelmiştir.

Antikoagulan veya herhangi bir katkı madde içermeyen 9ml tüple 700 rpm 3 dakika boyunca santrifüj sonunda likid yapıda enjekte edilebilir TZF formu elde edilir. Enjeksiyondan hemen sonra koagülasyon başlar. Bu tüplerle hem 'Sticky Bone' yapılabilir, ayrıca Sodyum Sitrat ilave ederek TZP elde edilebilir (118).

### **2.7.7. TZF' nin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları**

Yara iyileşmesi, rejeneratif cerrahi alanında genel bir konsepttir. Çeşitli hücreler ve sinyal molekülleri arasındaki karmaşık etkileşim sonucunda yara iyileşmesi gerçekleşir. Diş çekiminden sonra soketin TZF ile doldurulması ile epitelizasyon ve nörovaskülarizasyon hızlı bir şekilde meydana gelmektedir. TZF kullanılan olgularda iyileşme esnasında alveolit, ağrı, iltihabi komplikasyonların gözlenmediği

bildirilmiştir (119). Kist enükleasyonundan sonra yapılan araştırmalarda kist kavitesine sadece trombosit konsantreleri uygulanmasının kemik densitesini artırdığı gözlenmiştir (120). Distraksiyon osteogenezisi ile TZF uygulamaları doku mühendisliği teknikleri içinde son yıllarda kullanılan büyüme odaklı uygulamalardır. Yapılan araştırmalar distraksiyon osteogenezisi esnasında TZF uygulamasının kemik dokusu iyileşmesini artıracakını düşündürmüştür (121).

Ortognatik cerrahi, implant cerrahisi, dentoalveolar cerrahi ve maksillofasiyal bölge travmalarından sonra sıklıkla periferik sinir yaralanmaları gözlenmektedir. İnférieur alveolar sinir, lingual sinir, hypoglossal sinir, fasiyal sinir bölgede yapılan işlemler sonrasında sıklıkla yaralanan sinirlerdir. Maksillofasiyel cerrahi işlemler sonrası ortaya çıkan sinir yaralanmalarının tamirinde TZF kullanımı ile ilgili literatürde çok sayıda araştırma mevcuttur (122).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

L-TZF/PRF, steril cam esaslı plastik tüplerde 10 dakika boyunca 3000 rpm hızında üretilen bir fibrin ürünüdür. A-TZF/PRF'nin oluşturulması için ise steril düz cam tabanlı vakumlu tüplerde (A-TZF/PRF 10ml tüpleri) yavaş hız (1500 rpm) ve daha fazla zaman (14 dakika) kullanılır ve bu protokolün, artmış trombosit, B ve T lenfosit sayıları ile birlikte trombositlerin ve nötrofillerin daha homojen dağılımını sağladığı, artan büyüme faktörü ve sitokinlerin klinik faydayı artırdığı savunulmaktadır (107). Bununla birlikte, bazı çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir.

Dohan ve arkadaşlarının çalışmasında A-PRF protokolündeki hafif polimerizasyonun daha kısa ve daha dar pıhtı üretimine neden olduğu, daha fazla ezilmiş pıhtı gövde yapısı gösterdiği savunulmuştur (83). A-PRF'den salınan büyüme faktörlerinin (TGF, PDGF-bAB VEGF) miktarının, L-PRF ile karşılaştırıldığında, yarısından daha az olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, başka bir çalışmada, A-PRF'nin, geleneksel PRF'ye kıyasla, toplam büyüme faktörü miktarlarını daha yüksek oranda artırdığı söylenmektedir (98). İki protokolün karşılaştırılmasına ilişkin sınırlı sayıda ve çelişkili literatür vardır. L-PRF'nin A-PRF'ye göre yararlarını ve dezavantajlarını saptamak için ileri çalışmaların yapılma gerekliliği bu yayınlarda vurgulanmıştır. Bu bilgiler ışığında, biz de çalışmamızda osteoblastik aktiviteyi

provoke ettiği bilinen farklı santrifüj değerleriyle elde edilmiş TZF konsantrelerinin yeni kemik oluşumuna etkilerini klinik olarak değerlendirmeyi amaç edindik.

Bu tez çalışması İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapıldı. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10/08/2017 tarihinde onay alındı (karar no: 83). (ek-1)

Çalışma öncesi örneklem büyüklüğünü belirleyebilmek için yapılan güç analizi ile 18 sayısı tespit edilip, yaşanabilecek olumsuzluklar ve çeşitli sebeplerden hastaların çalışma dışı bırakılma ihtimali göz önünde bulundurularak %10 oranında bir ekleme yapılmıştır. Osteoblast oranlarındaki değişimleri belirleyebilmek için %90 güç, %95 güven düzeyi, 0,5 etki büyüklüğü ve 4 serbestlik derecesinde her bir grup için 20 örnekle çalışılması kararlaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilecek bireyler, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniği'ne alt çene anterior bölgede diş çekimi sonrası implant yaptırmak için başvuran 18 yaşından büyük, sistemik olarak sağlıklı hastalar arasından rastgele seçildi. Çalışmaya ön bölgede en az 3 adet dişine çeşitli sebeplerle (periodontal hastalık, diş yapısının restore edilemeyecek derecede hasara uğramış veya derin çürük bulunması vb.) çekim endikasyonu koyulan 20 hasta (4 kadın, 16 erkek) dahil edildi.

#### **Çalışmaya dâhil edilme ölçütleri:**

- Alt çene premolarlar arası bölgede en az 3 adet diş çekimi endikasyonu bulunması
- Diş çekimleri sonrası yapılmak üzere implant endikasyonu konmuş hastalar
- Daha önceden aynı bölgeye implant veya ogmentasyon işlemlerinin yapılmamış olması

#### **Çalışma dışı bırakılma ölçütleri:**

- İmplant yapılmasına engel sistemik durum veya hastalıkların varlığı
- Çenelerde implant yapılmasına engel oluşturan anatomik faktörlerin varlığı
- Yetersiz kemik mevcudiyetine bağlı ogmentasyon işlemleri gerekliliği
- Çalışma sırasında kullanılacak materyallere karşı alerji

- Çalışma süresince kontrol randevularına düzenli katılmama

Her hastadan alt çene 1.premolarlar kalan bölgeden en az 3 adet diş çekimi yapıldı. Çekim soketleri 3.7mm çapında 10mm uzunluğundaki frezlerle standardize edildi. Sonrasında hazırlanan çekim soketlerinden bir tanesine herhangi bir işlem uygulanmadı (1.grup/kontrol grubu), bir çekim soketine L-TZF uygulandı (2.grup/L-TZF grubu) ve diğer bir çekim soketine ise A-TZF uygulanıp (3.grup/A-TZF grubu) sonraki süreçte implant tedavisi prosedürleri uygulandı. Çalışma sırasında kontrollere düzenli gelmeyen bir erkek hasta çalışma dışı bırakıldı.

0. Gün			8. Hafta			20. Hafta		
Kontrol (n:19)	A-TZF (n:19)	L-TZF (n:19)	Kontrol (n:19)	A-TZF (n:19)	L-TZF (n:19)	Kontrol (n:19)	A-TZF (n:19)	L-TZF (n:19)
Diş çekimlerinin yapılması			Trefan frezlerle çekim bölgelerinden histolojik inceleme için örnek alınması			RFA ile stabilite ölçümleri		
Çekim soketlerinin standardizasyonu			Bölgelerin implant yerleşimi için hazırlanması			İyileşme başlığının yerleştirilmesi		
Çekim Soketlerine TZF yerleştirilmesi			İmplantların yerleştirilmesi			Hastanın protetik rehabilitasyon için yönlendirilmesi		
			RFA ile primer stabilitenin ölçülmesi					

**Tablo 1.1:** Çalışma boyunca ilk operasyon sırasında, 8.hafta ve 5.ay sonunda yapılan girişimlerde uygulanan işlemler  
RFA; Rezonans Frekans Analizi, TZF; Trombositten Zengin Fibrin

### 3.1. Cerrahi Yöntem

Çalışma kriterlerine uyan hastalara yapılacak işlemler ve olası riskler hakkında bilgi verildi. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara “Bilgilendirilmiş Gönüllü onam formu” imzalatılarak onayları alındı (ek-2).

Çalışmaya dahil olan hastalardan ayrıltılı medikal ve dental anamnez alınarak olgu rapor formuna işlendi (ek-3). Tüm hastaların yaş, cinsiyet, sistemik durum ve sigara kullanma durumları kaydedildi.

Araştırmaya katılan hastaların diş çekimleri, TZF ve implant uygulaması İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi

Anabilim Dalı ameliyathanesinde lokal anestezi altında asepsi-antisepsi koşulları sağlanarak gerçekleştirildi.

Tüm hastalara aynı cerrah tarafından cerrahi işlemler uygulandı ve kontrolleri yapıldı. Operasyona başlamadan önce çekim endikasyonu olan dişlere müdahale için lokal infiltrasyon anestezileri yapıldı. Lokal anestezi solüsyon olarak, 40 mg/ml articaine HCl ve 0.012 mg/ml epinefrin HCl içeren lokal anestezi maddeden (Ultracain DS forte-Aventis İlaç Sanayi Tic. A.Ş., Türkiye) kullanıldı. Anestezi sonrası ilgili dişlerin davye ile atravmatik çekimi yapıldı. Çekim soketleri dikkatlice kürete edildi.

### 3.1.1 TZF elde edilmesi:

Hastalardan lokal anestezi uygulandıktan hemen sonra, diş çekimleri öncesinde kubital ven aracılığıyla antikoagülan içermeyen 10ml'lik cam kaplı tüpler kullanılarak 2 tüp kan alındı. Bu tüpler eşdeğer iki farklı santrifüj cihazına (IntraSpin™, Intra-Lock International, Boca-Raton, FL, ABD) yerleştirildi. Alınan kanlar, L-TZF eldesi için 3000rpm hızda 10dk, A-TZF eldesi için ise 1500rpm 14dk değerleriyle santrifüj edildi.



Resim 1. TZF elde etmek amacıyla hastalardan kan alınması



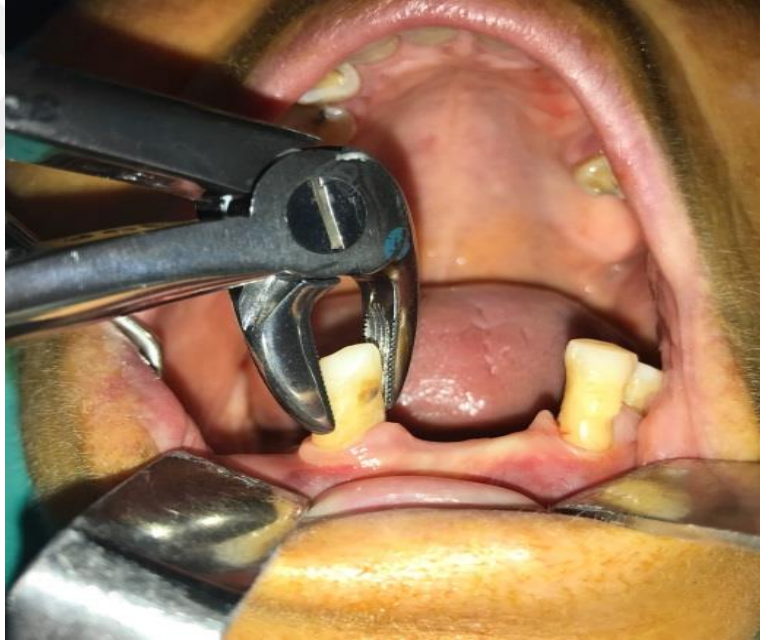
**Resim 2.** TZF'nin elde edilmesi için kanın santrifüj edilmesi

### 3.1.2 Diş çekimleri, soket hazırlığı ve TZF uygulaması:

Lokal anestezinin yeterli derinliğe ulaştığı kontrol edildikten sonra dişlerin davye ile atraumatik çekimi gerçekleştirildi. Soketlerin standardizasyonu diş eti ve kemik arasındaki mesafeler periodontal sondla ölçülüp 3.7mm çapında 10mm uzunluğundaki frezlerle eşdeğer soket içi kaviteler hazırlanarak sağlandı. Ardından, santrifüj cihazından çıkarılan tüplerin içerisindeki TZF materyalleri bir periost elevatörü yardımıyla yapışık oldukları Kırmızı kan hücreleri (RBC) içeren kısımdan ayrıldı. A-TZF ve L-TZF materyalleri ek bir işlem yapılmadan eşit boyutlarda soketlere uygun olarak kesilerek pasif şekilde yerleştirildi. Her üç yara yeri de birer sekiz suture ile 4-0 polipropilen iplik kullanılarak yaklaştırıldı. Operasyonlar ameliyathane şartlarında steril koşullarda gerçekleştirildi. Post-operatif medikasyon için rutin prosedüre uygun şekilde antibiyotik, ağrı kesici ve gargara reçete edildi. Hastalara ameliyat sonrası dönemde yapması ve yapmaması gereken hususlar anlatıldı ve bilgilendirme kağıdı verildi. Hastalar haftalık düzenli kontrollere çağırıldı.



**Resim 3:** Hastanın ameliyat öncesi görüntüsü



**Resim 4:** Hastanın davye ile atravmatik diş çekimi.

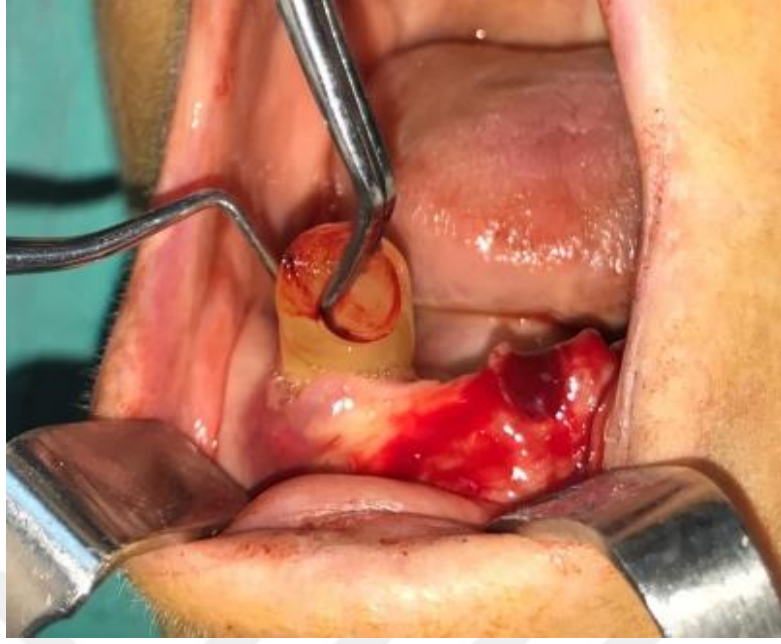




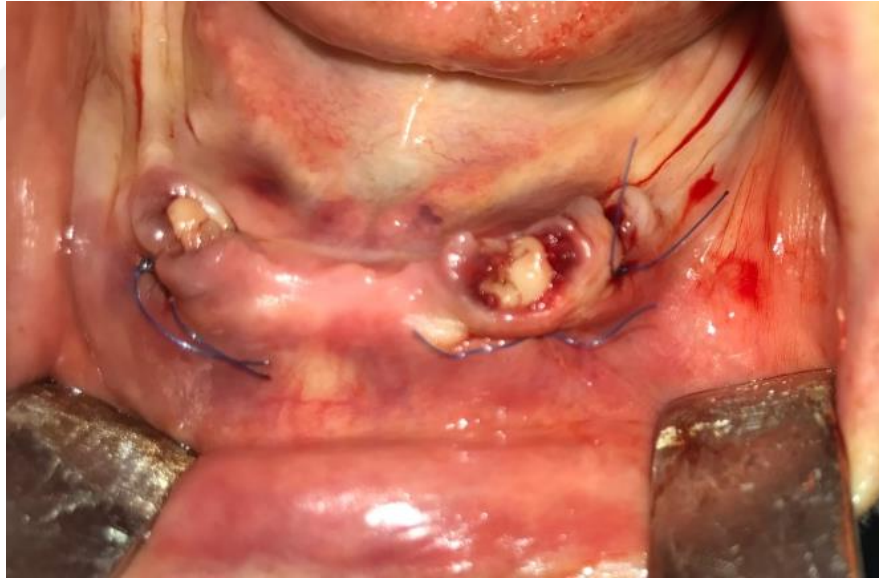
**Resim 5:** Hastanın diş çekim sonrası görüntüsü.



**Resim 6:** Diş çekim socketinin standardize edilmesi.



**Resim 7:** Diş çekim soketine TZF uygulanması.



**Resim 8:** Diş çekim soketlerine TZF uygulamasından sonra suture edilmesi.

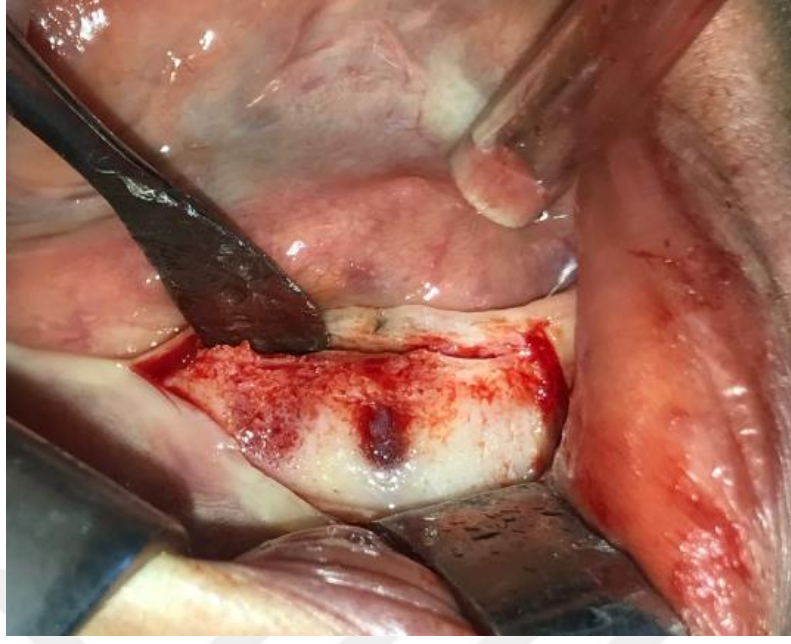
### 3.1.3 Örnek alımı ve implantasyon:

Herhangi bir enfeksiyon bulgusu görülmeyen 8 haftalık iyileşme süreci tamamlandıktan sonra ikinci faz cerrahi uygulama için lokal anestezi altında flep kaldırılıp, işlem yapılmış bölgelerden 3.6mm çap ve 8mm boyundaki trefan frezlerle örnekler alınarak %10 formaldehit içeren solüsyonlara daha sonra histolojik incelemesi yapılmak üzere konuldu. Örnek alınan bölgelere implant firmasının kendi seti kullanılarak tavsiye edilen rutin preparasyonlar uygulanıp 3.7mm çapında ve 10mm uzunluğundaki implantlar yerleştirildi. Primer stabilite RFA cihazı ile (Penguin, Penguin Integration Diagnostics, İsveç) 5 farklı yönden ölçüm yapıp ortalama değeri alınarak kaydedildi.



**Resim 9:** hastanın 8 hafta sonraki görüntüsü.





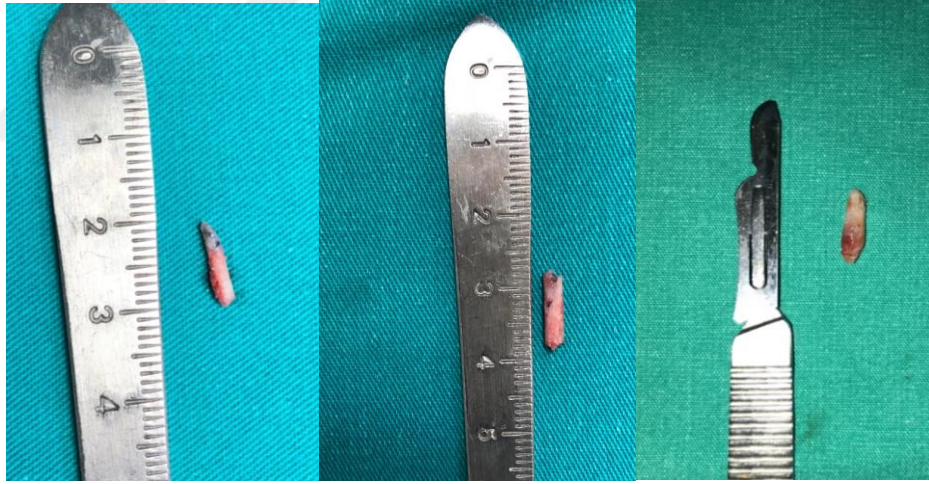
**Resim 10:** 8 hafta sonra çekim soketinin görüntüsü.



**Resim 11:** 8 hafta sonra kemik örneklerinin trefan frez ile alınması.



**Resim 12:** Örneklerin alınmasından sonra implantların yerleştirilmesi.

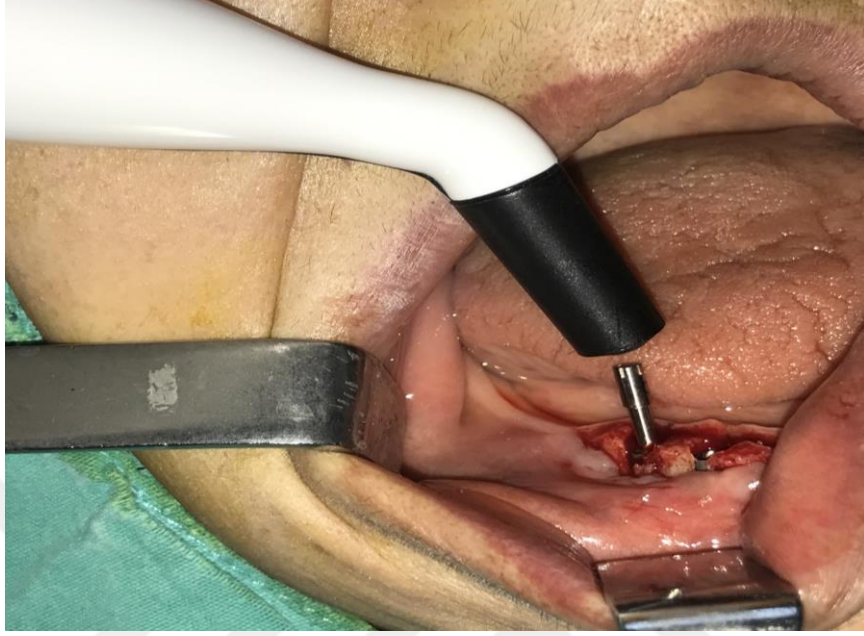


**Resim 13:** Alınan örneklerin histopatolojik inceleme için laboratuvara gönderilmesi.

### 3.1.4 İyileşme başlığı yerleştirilmesi:

Herhangi bir enfeksiyon bulgusu görülmeyen iyileşme süreci tamamlandıktan sonra üçüncü faz cerrahi uygulama için 5.ayın sonunda lokal anestezi altında konservatif flepler kaldırılıp, implantlar üzerindeki kapama vidaları çıkarıldı. RFA cihazı ile bu aşamada da 5 farklı yönden ölçüm yapıлып ortalama değeri alınarak

kaydedildi. İyileşme başlıkları yerleştirildikten sonraki süreçte kontroller yapıp suturelar alındıktan sonra hasta protetik tedavi için yönlendirildi.



**Resim 14.** RFA ile stabilitenin değerlendirilmesi



**Resim 15.** Protetik aşama öncesi ağız için görünüm





**Resim 16.**Protetik rehabilitasyon

## **3.2 Değerlendirme Yöntemleri**

### **3.2.1 Histolojik Değerlendirme**

#### **Hematoksilen-Eozin Boyaması :**

Tüm gruptaki doku örneklerinden HE ve immünohistokimya boyamaları için Rotary mikrotom (Leica RM2125RT, Nussloch; Germany) aracılığı ile alınan 5µm'lik parafin kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 gece 60°C'lik etüve bırakıldıktan sonra, 30'ar dakika iki değişim ksilene tabi tutuldu. Ardından rehidratasyon işlemi için 2'şer dakika %95'den %60'a azalan alkol serilerinden geçirilen kesitler 5 dakika akarsu altında yıkandı. 2 dakika hematoksilen (01562E, Surgipath, Bretton, Peter Borough, Cambridgeshire) ile boyamanın ardından, fazla boyanın dokudan uzaklaştırılması için 5 dakika akarsuda yıkanan kesitler asit alkola batırılıp çıkarıldıktan sonra tekrar 5 dakika akarsuda yıkandı ve 30 saniye eozin (01602E, Surgipath, Bretton, Peter Borough, Cambridgeshire) boyası ile boyandı. Aynı şekilde 5 dakika akarsu altında yıkama yapıldıktan sonra sırasıyla %80 ve %95'lik alkol serilerinden geçirilip havada kurutulan kesitler şeffaflaştırma amacıyla 30'ar dakika iki değişim ksilende tutulduktan sonra entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı.

İŞLEM	MADDE	SÜRE
DEPARAFİNİZASYON		60°C Etüvde 1 Gece
	Ksilen	30 Dakika
	Ksilen	30 Dakika
REHİDRATASYON	% 95 Alkol	2 Dakika
	% 80 Alkol	2 Dakika
	% 70 Alkol	2 Dakika
	% 60 Alkol	2 Dakika
BOYAMA	Hematoksilen	5 Dakika
YIKAMA	Akar Su	5 Dakika
DİFERANSİYASYON	Asit-Alkol	1-2 Saniye
YIKAMA	Akar Su	5 Dakika
BOYAMA	Eozin	3 Dakika
YIKAMA	Akar Su	5 Dakika
	% 80 Alkol	1 Dakika
	% 90 Alkol	1 Dakika
	Ksilen	1 Saat
KAPATMA	Entellan	

**Tablo 1:** Hematoksilen-eozin boyama protokolü



## İndirekt İmmunohistokimya Boyaması

Alınan kesitler immunohistokimyasal boyama için bir gece 60 °C'lik etüvde tutulduktan sonra, 30'ar dakika iki değişim ksilen ile şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Ardından % 95'ten % 60'a azalan derecede alkol serileri ile rehidratasyon sağlanarak distile suda 5 dakika bekletildi. Dakopen (Invitrogen 008877, ABD) ile sınırlandırılan % 0,5'lik tripsin solüsyonu içinde oda sıcaklığında 15 dakika tutulan kesitlere, doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dakika %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulandı. 3 defa 5'er dakika fosfat tampon solüsyonu (PBS; Posphate buffer solution) ile yıkanan kesitlere bloklama amacıyla 1 saat bloklama solüsyonu ile muamele edildi. Bloklama solüsyonu dokudan uzaklaştırıldıktan sonra primer antikolar ALP (sc-166261, Santa Cruz Biotechnology, Almanya), OCN (sc-365797, Santa Cruz Biotechnology, Almanya), ve PCNA (sc-56, Santa Cruz Biotechnology, Almanya) ile bir gece inkübe edildi. Ertesi gün tampon solüsyonu ile 3 defa yıkanan kesitler, anti-mouse biotin-streptavidin hidrojen peroksidaz ikincil antikoru (Invitrogen 859043, Histostain plus kit, ABD) ile 30'ar dakika boyandı. Yine üç defa 5'er dakika tampon solüsyonu solüsyonu ile yıkanan kesitler, oluşturulan immunohistokimyasal reaksiyonun görünürlüğünü saptamak amacıyla Diaminobenzidin (DAB Invitrogen 00-2020, ABD) ile 5 dk boyandı. Mayer's hematoksilen (72804E, Microm, Walldorf, Almanya) ile artalan boyaması sağlandıktan sonra distile su ile 10 dk yıkanan kesitler kapatma medyumu (AML060, Scytek, Logan, Utah, ABD) ile kapatıldı (Tablo 2).

Dokular rutin avidin-biyotin-peroksidaz yöntemine uygun olarak anti ALP, anti OCN ve anti PCNA primer antikoları kullanılarak indirek immunohistokimyasal yöntemle boyandı. İmmunoreaktivite şiddetleri hafif (+), orta (++), şiddetli (+++) ve çok şiddetli (++++) olarak skorlandı. Boyanma şiddetleri gruplar arasında karşılaştırmalı olarak istatistik testi ile değerlendirildi.

İŞLEM	MADDE	SÜRE
DEPARAFİNİZASYON		60°C Etüvde 1 Gece
	Ksilen	30 Dakika
	Ksilen	30 Dakika
REHİDRATASYON	% 95 Alkol	2 Dakika
	% 80 Alkol	2 Dakika
	% 70 Alkol	2 Dakika
	% 60 Alkol	2 Dakika
YIKAMA	Distile Su	10 Dakika
	Pbs	10 Dakika
HAVUZ OLUŞTURMA	Dako Pen	
	Tripsin	15 Dakika 37°c
YIKAMA	Pbs	3×5 Dakika
PEROKSİDAZ İNHİBİSYONU	%3 Hidrojen Peroksit	5 Dakika
YIKAMA	Pbs	3×5 Dakika
BLOKLAMA	Non-İmmun Bloklama Solüsyonu	1 Saat
PRİMER ANTİKORLAR	Anti-Enos, PI3K, Akt, Mtor	18 SAAT +4°C nemli ortam
YIKAMA		
SEKONDER ANTİKOR	Pbs	3×5 Dakika
YIKAMA	Biotin İle İşaretli	30 Dakika
	Pbs	3×5 Dakika
	Streptavidin	30 Dakika
YIKAMA	Pbs	3×5 Dakika
YIKAMA	Distile Su	3×5 Dakika
ARTALAN BOYAMA	Mayer's Hematoksilen	3 Dakika
YIKAMA	Distile Su	10 Dakika
KAPAMA	Entellan	
İNCELEME	Işık Mikroskobu	

**Tablo 2:** İndirekt İmmünohistokimya Boyama Protokolü

### 3.2.2 RFA Değerlendirmesi

Çalışmada implant yerleştirildikten hemen sonra ve 3 aylık osseointegrasyon süreci sonunda ölçümler yapıldı. Implants implantlarına uygun olarak üretilmiş olan Penguin ISQ cihazının (Penguin, Penguin Integration Diagnostics, İsveç) manyetik SmartPeg parçası her implanta tam oturacak şekilde adapte edildi ve implantlardan beş ayrı yönde ölçüm yapılmış ve bunların ortalaması alınarak bir implantın ISQ değeri elde edildi.

### 3.3 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) for Windows istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ( $\bar{x}\pm ss$ ), medyan ve persentil değerler olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler için yöntemler arası karşılaştırmalar verilerin dağılımına göre Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal-Wallis Analizi ile değerlendirildi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında rxc tabloları için Fisher exact testi kullanılacaktır.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

#### 4.1.1 YENİ OLUŞAN KEMİK MİKTARI

Yapılan Histolojik inceleme sonrası elde edilen yeni kemik miktarı tabloda gösterilmiştir (Tablo 3).

N	MİKTAR(%)		
	KONTROL	A-TZF	L-TZF
1	22	70	80
2	0	55	73
3	33	45	70
4	45	63	60
5	45	50	70
6	45	65	60
7	40	65	70
8	20	53	70
9	17	70	77
10	21	60	70
11	25	70	80
12	25	53	58
13	0	40	50
14	3	30	63
15	25	80	70
16	70	73	75
17	50	68	83
18	75	80	85
19	40	70	80

**Tablo 3:** H&E boyanmış yüzde verileri (%)

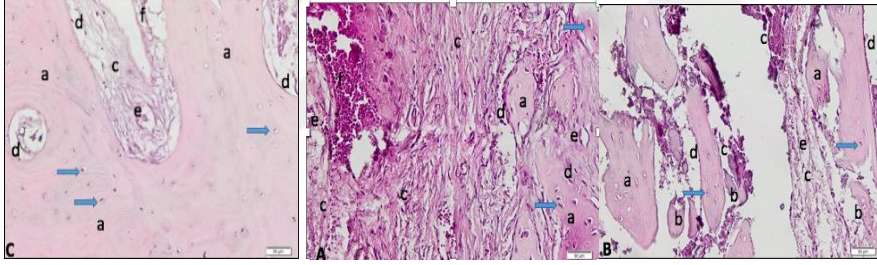
Yapılan istatistiksel analizde;

8 hafta sonra yeni oluşan kemik miktarı ortalamaları kontrol grubunda %32,68, A-PRF grubunda %61,37, L-PRF grubunda %70,74 bulunmuştur.

L-PRF grubunun 8 hafta sonra yeni oluşan kemik miktarı ortalamaları kontrol grubuna göre belirgin derecede artış göstermekte ve istatistiksel olarak anlamlıdır. (P=0,001).

A-PRF grubunun 8 hafta sonra yeni oluşan kemik miktarı ortalamaları kontrol grubuna göre belirgin derecede artış göstermekte ve istatistiksel olarak anlamlıdır (P=0,002).

L-PRF grubunun 8 hafta sonra yeni oluşan kemik miktarı ortalamaları A-PRF grubuna göre artış göstermekte ve fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (P=0,250).



**Resim 17:** Tüm grupların Hemtaoksilen&Eozin ile boyanmış görünümü (A; Kontrol, B; APRF, C; LPRF). a; vital kemik, b; non-vital kemik, d; bağ doku, e; osteoblast, f; kan damarı, h; kan pıhtısı (fibrin), ok; laküna içinde osteosit. X200.

## 4.2 İmmünohistokimyasal Bulgular

Örnekler, ALP, OCN, PNCA ekspresyonu açısından incelenmek üzere immünohistokimyasal olarak analiz edilmiştir. İmmünohistokimyasal inceleme yapılırken pozitif boyanan hücreler ve alanların oranı değerlendirilerek skorlama yapılmıştır.

#### 4.2.1. Osteokalsin

N	SKORLAMA		
	KONTROL	A-TZF	L-TZF
1	0	1	1
2	1	2	2
3	1	1	1
4	2	2	2
5	1	1	1
6	1	2	1
7	1	1	1
8	2	2	2
9	1	2	2
10	1	1	1
11	1	2	1
12	1	3	1
13	1	2	2
14	0	1	1
15	0	1	2
16	1	2	2
17	1	1	2
18	2	3	1
19	0	2	2

**Tablo 4:** Skorlama

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda;

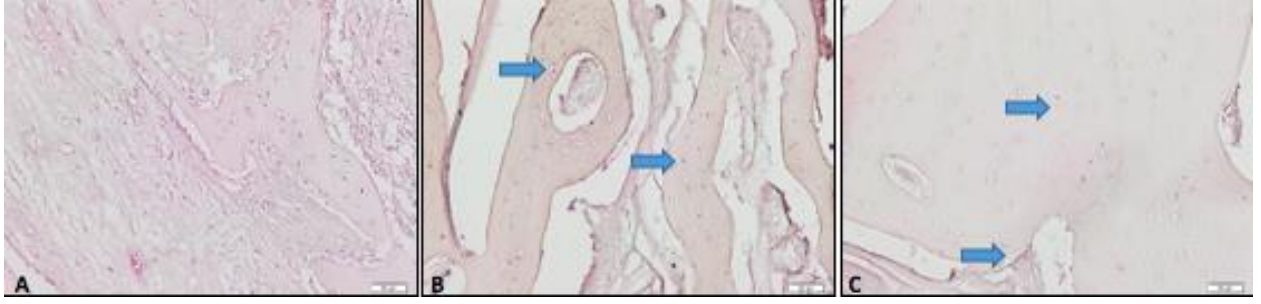
57 örnek OCN ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında;

A-TZF uygulanan defektlerdeki OCN ekspresyonunun, kontrol grubundaki defektlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,013$ ).

L-TZF uygulanan defektlerdeki OCN ekspresyonu, kontrol grubundaki defektlere göre yüksek bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,121$ ).

A-TZF uygulanan defektlerdeki OCN ekspresyonunun, L-TZF grubundaki defektlere göre yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı

değildir.(p=0,1).



**Resim 18:** Kontrol, A-TZF ve L-TZF gruplarının indirekt immünohistokimyasal yöntem kullanılarak OCN primer antikoru ile boyanmış görünümü (Ok; pozitif immünoaktivite). X200

#### 4.2.2. Alkalanfosfataz

N	SKORLAMA(+)		
	KONTROL	A-TZF	L-TZF
1	1	1	4
2	1	3	2
3	2	2	3
4	2	3	4
5	3	4	3
6	2	3	4
7	2	4	3
8	1	3	4
9	1	3	3
10	3	3	3
11	2	3	3
12	1	3	4
13	2	2	4
14	2	3	3
15	2	4	3
16	2	3	4
17	3	4	3
18	1	3	3
19	1	1	3

**Tablo 5:** Grupların immunoreaktivite Skorları

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda;

57 örnek ALP ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında;

A-TZF uygulanan defektlerdeki ALP ekspresyonunun, kontrol grubundaki defektlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,001$ ).

L-TZF uygulanan defektlerdeki ALP ekspresyonunun, kontrol grubundaki defektlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,001$ ).

L-TZF uygulanan defektlerdeki ALP ekspresyonunun, A-TZF grubundaki defektlere göre yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $p=0,832$ ).



**Resim 19:** Kontrol, APRF ve LPRF gruplarının indirekt immünohistokimyasal yöntem kullanılarak ALP primer antikoru ile boyanmış görünümü (Ok; pozitif immünoaktivite). X200



### 4.2.3. PNCA

N	SKORLAMA		
	KONTROL	A-TZF	L-TZF
1	0	2	2
2	1	2	1
3	1	1	2
4	2	2	2
5	1	1	1
6	2	2	2
7	1	2	2
8	1	2	3
9	2	2	2
10	1	1	3
11	1	2	2
12	1	2	3
13	2	3	2
14	0	2	1
15	1	3	2
16	1	2	2
17	1	2	1
18	1	1	1
19	0	1	1

**Tablo 6:** Grupların immünoaktivite **PCNA** Skorlama

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda;

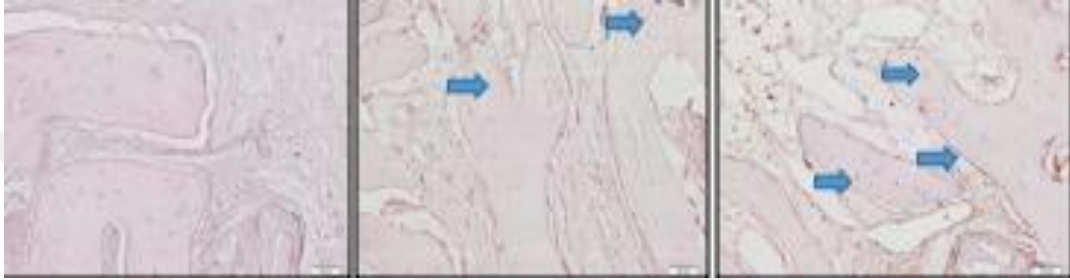
57 örnek PNCA ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında;

A-TZF uygulanan defektlerdeki PNCA ekspresyonunun, kontrol grubundaki

defektlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,001).

L-TZF uygulanan defektlerdeki PNCA ekspresyonunun, kontrol grubundaki defektlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,001).

L-TZF uygulanan defektlerdeki PNCA ekspresyonunun, A-TZF grubundaki defektlere yakın skorlar göstermiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.(p=0,1).

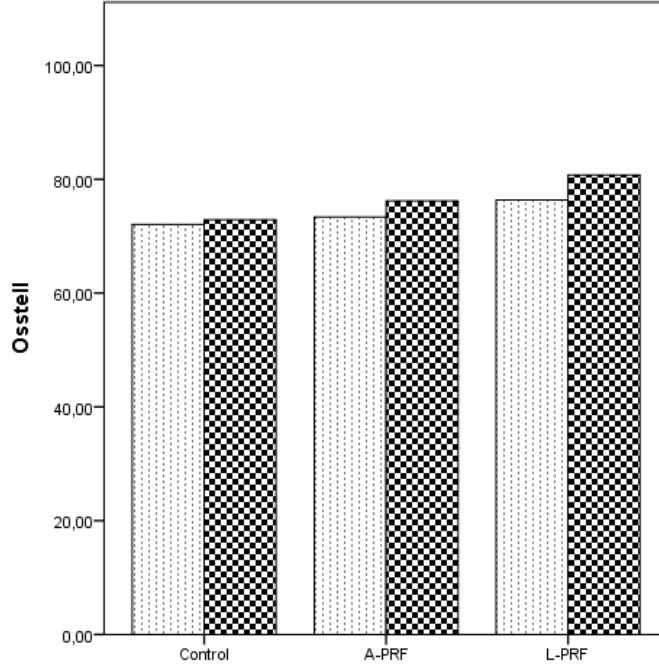


**Resim 20:** Kontrol, APRF ve LPRF gruplarının indirekt immünohistokimyasal yöntem kullanılarak PCNA primer antikoruna ile boyanmış görünümü (Ok; pozitif immünoreaktivite). X200.

### 4.3 RFA Bulguları

Hasta	8. Hafta			5. Ay		
	L-TZF	Kontrol	A-TZF	L-TZF	Kontrol	A-TZF
1	79	69	76	82	74	78
2	74	64	63	78	70	66
3	64	68	62	73	71	65
4	75	71	70	77	72	73
5	68	64	69	80	78	81
6	63	65	63	78	63	62
7	78	70	76	82	76	80
8	68	67	71	75	69	76
9	69	60	68	75	64	70
10	82	64	74	84	69	78
11	83	74	78	81	72	85
12	75	62	73	84	62	83
13	87	78	83	88	78	82
14	84	72	69	85	75	70
15	77	73	81	79	72	80
16	79	80	82	82	80	80
17	85	78	80	83	75	78
18	80	75	77	83	74	81
19	81	76	79	85	74	80

Tablo 7: Rezonans frekans analizi ile elde edilen sonuçlar



RFA ölçümleri ele alındığında TZF uygulamalarının control grubuna göre bölgeye uygulanan implantların primer ve erken dönem stabilitesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı ortaya konmuştur. Bunun yanında farklı santrifüj protokolleriyle elde edilen L-TZF ve A-TZF gruplarının RFA değerleri birbirleriyle karşılaştırıldıklarında fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildir ( $P<0.05$ ).

## 5.TARTIŞMA

Travma, enfeksiyon, tümör rezeksiyonu, gelişimsel ya da konjenital malformasyonlara bağlı olarak, diş çekimi, apikal rezeksiyon ya da kist enükleasyonu operasyonları sonrası, oral ve maksillofasiyal bölgede meydana gelen kemik defektlerinin onarımı için rekonstrüktif cerrahi müdahalelere ihtiyaç duyulmaktadır (123, 124). Oral kavitede meydana gelen kemik defektleri protetik rehabilitasyonu ve dental implant uygulamalarını zorlaştırmaktadır (125).

Kemik defektlerinin onarım sürecini hızlandırarak tedavi sürecini kısaltmak böylelikle hasta konforunu arttırmak amacıyla birçok çalışma yapılmış ve halen yapılmaya devam edilmektedir (125, 126). Bu çalışmada oral ve maksillofasiyal cerrahide sıklıkla karşılaşılan problemlerden olan kemik defektleri ve kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu konusu ele alınmıştır.

Başarılı implant tedavisi için gerekli olan ön koşullar; implantın osseointegrasyonu, ideal implant pozisyonu ve uygun sert ve yumuşak doku konturlarıdır (123). İmplant uygulamalarının sonuçları artık sadece implantın ömrüyle değil aynı zamanda implantın uzun dönem estetik ve fonksiyonel başarısıyla da ölçülmektedir (2, 3). Yumuşak ve sert doku arasındaki ilişki implant hastalarındaki estetik sonuçlar için önemlidir. Yumuşak doku konturu, altındaki kemiğin anatomisine bağlıdır. İmplantın üç boyutlu pozisyonlandırılmasının yanlış yapılması restoratif tedavide zorluğa neden olan uygun olmayan restorasyon-implant uyumuyla sonuçlanabilir (127). Estetik sonuçlar, implantın üç boyutlu olarak doğru yerleştirilmesinin yanı sıra implant bölgesinde uygun olan kemik miktarından da etkilenmektedir (3). Diş çekiminden sonra alveoler krette değişen miktarlarda rezorptif değişiklikler görüldüğü bilinmektedir (1,5, 6, 3).

Yapılan araştırmalar diş çekimi sonrası iyileşme sırasında kemik yüksekliğinin ve genişliğinin aynı şekilde kalmadığını göstermiştir (128). Diş çekimi sonrası 6. ayda çekim boşluğu vertikal yüksekliğinin yaklaşık %50'sinin, orijinal çekim boşluğu çapının ise yaklaşık 2/3'nin kaybedildiği gösterilmiş, horizontal genişlik kaybının ise 4-5 mm olduğu saptanmıştır (128). Fark radyografisi ile yapılan 12 aylık bir çalışmada en çok kaybın çekim sonrası ilk 3 ayda gerçekleştiği belirtilmiştir (128). Köpeklerde yapılan başka bir araştırmada ise diş çekimi sonrası 8. haftada çekim socketinin krestal

kısımında belirgin osteoklastik aktivite gözlemlendiği ve kemik rezorpsiyonunun fasiyal yüzde lingual bölgeye göre daha çok olduğu belirtilmiştir (129).

Çekim soketinin eksternal bukkal ve lingual duvarlarında görülen rezorpsiyon kretin boyutlarında değişikliklerle sonuçlanmaktadır (130). Yapılan çalışmalarda; soket iyileşmesi sırasında, okluzalden bakınca rezidüel kret tepesi linguale doğru kayarken, lateralden bakıldığında ise; komşu dişlere göre krette bir yassılaşıma çukurlaşma görüldüğü bildirilmektedir (32, 131, 132). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kret genişliğinde kret yüksekliğine göre çok daha fazla azalma görüldüğünü belirtmektedir (37, 130, 133). Rezorpsiyondaki bu çeşitliliğin nedeni olarak; anatomik, metabolik, fonksiyonel, protetik, genetik ve iyatrojenik faktörler gösterilmiştir (130, 131). Bukkal ve lingual duvarlardaki rezorpsiyon birbiriyle çakışan iki fazda gerçekleşmektedir. Faz 1 sırasında, periodontal ligament liflerinin bağlandığı kemik (bundle bone) fonksiyonunu kaybettiği için rezorbe olur ve süngerimsi kemikle yer değiştirir. Bukkal kemik tepesi periodontal ligament liflerinin bağlandığı kemik ile kaplı olduğundan bu rezorpsiyon bukkalde vertikal kemik kaybına neden olur. Faz 2; bukkal ve lingual kemik duvarlarının dış yüzlerinde olan kemik rezorpsiyonunu içermektedir. Diş çekimi sırasında flep kaldırılması sonucunda kemiklerin kan damarları zarar görür, kemiklerin damarsal beslenmesi azaldığı için osteositler nekroze olur ve sonucunda kemik duvarlarının mineralize dokusu nekroze olur. Bukkal kemik lingual kemikten ince olduğu için bu horizontal rezorpsiyon bukkal kemikte vertikal kemik kaybına da neden olabilir. Flep kaldırılmadığı halde diş çekimi sonrasında faz 2'de görülen kemik rezorpsiyonları görülebilir. Bunun nedenleri; çekim sahasında fonksiyon eksikliğine adaptasyon, diş eksikliğinde genetik olarak kret geometrisinin gerekliliklerini karşılamak için doku uyumlanması olabilir (32).

Araujo ve ark. bukkal ve lingual kemiklerdeki rezorpsiyon farkını yukarıdaki nedenlere ek olarak; periodontal ligament liflerinin bağlandığı kemiğin erken kaybına ve ek yüzey rezorpsiyonlarının geniş lingual kemik duvarından daha çok hassas bukkal kemikte etkili olmasına bağlamaktadırlar. Periodontal ligament dişlerin lingual kısmındaki kemiğe nazaran bukkal kemik duvarlarının marjinal kısmına daha büyük bir oranda bağlanmaktadır (134).

Maksilla ve mandibulada rezidüel krette görülen rezorpsiyonun derecesi de çekimden sonra geçen zamanla yakından ilişkilidir. En hızlı değişiklikler ilk 6 ay ve 2

yıllık dönemi kapsayan çekim sonrası erken periyotta görülmektedir. Damarsal beslenmesi daha iyi olduğu için maksillada mandibuladan daha hızlı bir iyileşme görülmektedir ki bu da mandibulada maksillaya göre rezorpsiyonun 4 kat daha hızlı olmasını açıklamaktadır (130, 131).

Schropp ve ark. yaptıkları bir çalışmada tek diş çekiminin ardından görülen rezorpsiyon modelini araştırmışlardır. Çalışmada 12 aylık dönemde tek diş çekimi sonrasında alveoldeki kemik formasyonu ve alveoler proçesteki kontur değişiklikleri incelenmiştir. Çalışmaya göre alveoler genişlikte %50'lik bir azalma görülmüştür ve bu azalmanın üçte ikisi ilk üç ayda görülmüştür, kayıp ortalama 5-7 mm'dir ve tüm bölgelerde benzerdir. Diş çekimi sonrası kret genişliği ortalama 12 mm iken, 12 ay sonra 5,9 mm olarak ölçülmüştür. Kemik yüksekliğindeki değişiklikler çok azdır (ortalama 1 mm). Rejenere olan kemik yüksekliği hiçbir zaman komşu dişlerin koronal seviyesine ulaşamamıştır. Kemik yüzeyi apikale doğru eğimlidir. Araştırmacılar, kemikteki bu kayıp önlenbilirse bunun bir avantaj olacağını belirtmişlerdir (135).

Çekim boşluğunu koruma teknikleri, diş çekimi sonrası sert ve yumuşak dokunun bütünlüğünün korunmasını amaçlayan uygulamalardır (3). Çekim boşluğuna yerleştirilen materyal pıhtının stabilizasyonunu sağlarken, aynı zamanda kemik rejenerasyonu için sert dokunun hacminin korunmasına yardımcı olur. Orijinal kemik morfolojisinin korunması, implant uygulaması öncesi ogmentasyon gereksinimi azaltır ve bölgeye yapılacak protetik restorasyonun estetiğini olumlu yönde etkiler (71).

Birçok çalışmada diş çekimi sonrası oluşan fizyolojik rezorpsiyonu durdurmak için farklı teknikler uygulanmıştır, ancak konuyla ilgili elde edilen veriler tartışmalıdır. Son on yıl içinde çekim boşluğunun korunmasında otojen, allojen, ksenojen ve alloplastik kemik greftlerinin yanı sıra, rezorbe olan ve olmayan membranlar kullanılmıştır (3).

Yapılan araştırmalara göre kret korunması için birçok yöntem uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin bazıları; çekim soketi içine greft yerleştirilip, membranla örtüldükten sonra tam ya da parsiyel olarak fleple kapatılması; sokete greft yerleştirilip membransız bir şekilde koronale kaydırılan fleplerle ya da rotasyonel fleplerle greftin kapatılması; membranın sokete tek başına yerleştirilip tam ya da parsiyel olarak soketin fleplerle kapatılması, tek başına greft yerleştirilmesi;

greftlenmiş socketin tek başına membranla kapatılması; sadece greftleyip kretin korunması; greft kollajen doku örtüsüyle kaplanması; rezorbe olan tampon yerleştirip yumuşak dokuyla örtmek; PRP ve PRF kullanılması; minimal travmatik diş çekimi; immedat implant yerleştirilmesidir (50, 61, 128, 130, 133, 134, 136).

Diş çekimi kaçınılmaz olarak travmatik bir işlem olmasına rağmen uygun aletlerle minimal kuvvet uygulanması sert ve yumuşak dokuya verilen zararın kısıtlanması için tavsiye edilmektedir. İyi elevatörler ve periotomlarla dişler periodontal ligamentlerinden ayrılarak davyelerle yavaşça socketlerden çıkarılabilir. Çok köklü dişlerde önce kronu ayırıp daha sonra kökleri ayırarak almak bölgeyi daha az travmaya uğratmaktadır. İmplant uygulamalarındaki artış tüm diş çekimlerinin minimal travma ile yapılması gerekliliğini düşündürmektedir. Diş çekimi sırasında implant planlanmıyorsa bile daha sonra implant yapılabileceği göz önüne alınarak diş çekimi yapılmalıdır (130).

Greftleme sonrası kemik iyileşmesi ve ardından yeni kemik formasyonu osteogenesis, osteoindüksiyon ve/veya osteokondüksiyon aracılığıyla meydana gelmektedir (137, 138). Otojen kemik greftleri, kemik rejenerasyonu prosedürlerinde 'altın standart' olarak kabul edilmektedir (139, 140, 141). Ancak otojen kemik greftlerinin; kısıtlı miktarda elde edilebilmesi, kısmi rezorpsiyon yatkınlığı, ek cerrahi işlem gerektirmesi ve verici sahada morbidite riski gibi dezavantajları bulunmaktadır (139, 141, 142, 143, 144). Otojen greftlerin bu dezavantajları, araştırmacıları alternatif greft materyalleri araştırmaya yönlendirmiştir (145). Allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik materyaller alternatif olarak kullanılmaktadır (139).

Alveoler kemik atrofisi diş kaybının sık görülen bir sonucu olduğu ve çoğu durumda çeşitli kemik greft materyallerinin pozitif sonuçlar gösterdiği belirtilmektedir. Bu nedenle alveoler kemik atrofisini azaltmak amacıyla çekim socketlerine; demineralize kuru dondurulmuş kemik allogreftleri (DFDBA), deproteinize sığır kemiği mineralleri (DBBM), otojen kemik greftleri, biyoaktif cam ve kalsiyum sülfat gibi çeşitli greft materyalleri yerleştirilmiştir (67, 128, 130, 137, 146, 147). Bu greft materyalleri, sadece osteojenik hücrelerin osteokondüksiyonuna yardım etmek için yer sağlamak ve istenmeyen hücreleri yaradan uzak tutma görevinde değillerdir, aynı zamanda yeni kemik oluşumunu da teşvik ederler (137).



Greft, socketin üçte ikilik apikal kısmına çok sıkı olmayacak şekilde yerleştirilmelidir. Socketin fazla doldurulması koronal greft parçalarının sekestrasyonuna neden olur. Kalan üçte birlik kısım gingival dokuların oluşumunu sağlar (130).

Becker ve ark., otojen kemik greftleri ile demineralize kuru dondurulmuş kemik allogreftlerini (DFDBA) karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda, otojen greft konulan bölgelerde üç ay sonra yeni kemik oluşumu görülürken, demineralize kuru dondurulmuş kemik allogreftleri kullanılan bölgelerin yedisinin altısında yeni kemik oluşumu görülmediği ve DFDBA'nın kemik iyileşmesini sekteye uğratabileceği belirtilmiştir (147).

Artzi ve ark., sıklıkla kullanılan sığır kemiği greftini 15 çekim socketinde socketi yumuşak doku ile kapatarak kullanmışlardır. 9 ay sonra %82,3 kemik dolumu olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlara göre sığır kemiği grefti, kret korunması için kabul edilebilir biyouyumlulukta bir kemik ürünüdür (146).

Oltramari ve ark., domuzlarla yaptıkları çalışmalarında, ksenogreftle doldurulmuş çekim socketlerinde, radyografik olarak kemik yoğunluğu ve kemik yüksekliğini incelemişlerdir. Deney grubundaki socketler ksenogreftlerle doldurulurken kontrol grubundaki socketler spontan iyileşmeye bırakılmıştır. 3 ay sonra ilgili bölgelerden radyografiler alınarak değerlendirme yapılmıştır. 3 ay sonunda; deney grubunda, belirgin şekilde daha az yükseklik kaybı görüldüğü ve kemik yoğunluğunun daha fazla olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak yazarlar, çekim socketlerinde ksenogreft kullanımının başlangıçta kemik yüksekliğini koruduğunu; ama kemik yoğunluğu farkının sürekli olmadığını bildirmişlerdir (148).

Alkan ve ark., diş çekimi sonrasında kret korunmasında deproteinize sığır kemiği ve mine matriksi türevi greft materyalini karşılaştırdıkları klinik çalışma sonucunda; her iki materyalin de kret korunması için kullanılabileceğini belirtmiş ve iki materyal arasında belirgin bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (149).

Nemcovsky ve Serfaty yaptıkları 23 diş çekim socketine hidroksiapatit kristalleri yerleştirip primer kapatma uyguladıkları çalışmada 24 aylık takip sonrası minimal kret deformasyonu ile birlikte kret korunmasının başarılı şekilde sağlandığını belirtmişlerdir (150).

Heberer ve ark., yaptıkları bir klinik çalışmada çekim soketlerindeki kemik iyileşmelerini greft kullanıp kullanmamalarına göre karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada greft kullanmadan kollajen membran ile kapatılan soketlerde, greftleme yapılan soketlerdekine kıyasla kemik iyileşmesinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (151).

Guarnieri ve ark., 10 çekim soketine bariyer membran kullanmadan kalsiyum sülfat yerleştirmişler ve 3 ay sonra ilgili bölgeyi tekrar açmışlardır. Çalışma sonucunda kalsiyum sülfatın tamamen rezorbe olduğu ve %100'lük kemik dolumu görüldüğü bildirilmiştir (152).

Sandor ve ark., yaptıkları bir çalışmada 21 hastada 17 tanesi anterior bölgede travma sonucu kaybedilmiş diş soketinde, 31 tane posterior dişin toplam 48 dişin çekimi sonucu oluşan soketlerin ogmentasyonunda kalsiyum karbonat esaslı greft materyalini kullanmışlardır. Greft partikülleri kemikle tamamen yer değiştirmiş ancak anterior bölgede travma sonucu kaybedilmiş dişlerin soketinde geçici olarak kret restorasyonu sağlamışlardır. Bu bölgede implant yerleştirilmesi sırasında tekrar ogmentasyon yapılması gerektiği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Posterior bölgede ise greftleme işlemi başarılı olmuştur. Çalışmaya göre, kalsiyum karbonat esaslı greft materyali uygun bölgelerde alvolar kreti rezorpsiyondan korumaktadır (153).

Lekovic ve ark., bir çalışmada çekim sonrası kret devamlılığını sürdürmek için rezorbe olmayan genişletilmiş politetrafloroetilen (e-PTFE) membranları kullanmışlardır. Soketler kürete edildikten sonra membran ve soketler primer olarak kapatılmış ve 6 ay sonra bölgeler tekrar açılmıştır. Kontrol grubunda büyük genişlik ve boy kaybı olurken, e-PTFE membranların kullanıldığı çalışma grubunda daha fazla kemik dolumu görülmüştür. Buna rağmen membranların %30'u ekspoz olmuştu bu da kontrol grubuyla benzer sonuçların elde edilmesine neden olmuştur. Greftlerin ekspoz olma riski yüksek olduğu için yazarlar ePTFE membranların kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir (133).

Aynı araştırmacılar daha sonra rezorbe olan membranları kullanarak bir çalışma yapmışlardır. Poliglikolit/laktit membranlar kullanmışlar ve bölgeleri 6 ay sonra tekrar açmışlardır. Membran kullanılan grupta alveolar kemik kaybı belirgin şekilde daha az olurken, sokette daha fazla kemik dolumu olduğu ve genişlik kaybının yükseklik kaybından daha fazla olduğu görülmüştür. Membranların ekspoz olmama

sının önemli bir sonuç olduğu ve bu nedenle rezorbe olan membranların rezorbe olmayan membranlara göre tercih edilebilir olduğu belirtilmiştir (35).

Kret koruma prosedürlerinde çeşitli oranlarda rezidüel greft materyalleri ve yeni kemik birlikte görülmektedir. Bu oranlar kullanılan teknik ve materyale göre değişmektedir. Bir tekniğin diğerine göre üstünlüğünü gösteren bir kanıt yoktur. Değişik greftleme materyalleri ve değişik iyileşme periyotları çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır. Membran kullanımında en iyi tedavi sonuçlarını elde etmek için iyi bir yumuşak doku kapaması gerekmektedir. Membranların açığa çıkması istenmeyen sonuçlara neden olabilir. e-PTFE membranların açığa çıkması kollajen membranlardan daha fazla soruna neden olmaktadır. Yaranın primer kapatılması her zaman gerekli değildir. Kret stabilitesi ve implantın uzun dönem başarısı ile ilgili bilgi sınırlıdır. Estetik sonuçlarla ilgili bilgi yoktur ve kret korunmasının implant yerleştirilmesini kolaylaştırdığına dair kesin bir kanıt yoktur.

Carmagnola ve ark. deproteinize sığır kemiği partikülleri ile doldurulmuş çekim soketlerinin iyileşmesini araştırmışlardır. Çalışmada 31 soketin 11'inde sadece kollajen membran, 7'sinde membran ve deproteinize sığır kemiğini birlikte kullanmışlar, 10 soketi de spontan iyileşmeye bırakmışlardır. Membran ve greftin birlikte kullanıldığı soketlerin tekrar açıldıkları zaman implant yerleştirilmesi için uygun oldukları görülmüştür. Membran ile örtülen soketlerde bölge 4 ay sonra tekrar açıldığında bol miktarda lamellar kemik ve kemik iliği ve az miktarda süngerimsi kemik görülmüştür. Bunun yanında, spontan iyileşmeye bırakılan kontrol grubunda oluşan süngerimsi kemik membran ve greft ile örtülen soketlerden 25.8 kat, sadece membran ile örtülen soketlerden 16.8 kat daha az olarak saptanmıştır (50).

Norton ve ark., sığır kemiği minerallerinin osteokondüktivitesini araştırmışlardır. Çalışmada 15 hastada soketler, sığır kemiği ve otojen greftle doldurulmuş ve rezorbe olabilen kollajen membranlarla kapatılmışlardır. Çalışma sonucunda sığır kemiği minerallerinin çekim defektlerinde ve sinüs kavitesinde yeni kemik oluşumunda etkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmaya göre sığır kemiği mineralleri, implant yerleştirilmesi öncesinde alveoler defektlerin greftlenmesinde uygun bir materyaldir (154).

Stimmelmayr ve ark.' diş çekimi sonrasında bukkal kemikteki defektlerin tedavisi ve kret korunması için soketlerin bukkal duvarlarını kollajen membranla kaplayıp, soket içini otojen kemik-sıgır kemiği karışımı ile doldurduktan sonra soketleri bağ doku grefti ile kapatmışlardır. Çalışma sonucunda; diş çekimi ile aynı seansta bukkal alveoler defektlerin greftlenmesinin ve soketin bağ doku grefti ile kapatılmasının, umut verici sonuçlar verdiği ve geç dönemde yapılacak sert doku greftlemelerine alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (155).

Froum ve ark. yaptıkları bir çalışmada rezorbe olabilen asellüle dermal matriks allogreft (ADMA) ile rezorbe olmayan e-PTFE membranları ve hidroksiapatit (HA) ile inorganik sıgır kemiğini (İSK) karşılaştırmışlardır. Çalışmada 8 tane soketi HA ile doldurup yarısını ADMA yarısını da e-PTFE membranlarla kaplamışlardır, diğer 8 soketi de İSK ile doldurup yarısını ADMA diğer yarısını da ePTFE membranlarla örtmüşlerdir. Çekimden 6-8 hafta sonra bölgeler implant yerleştirilmesi için tekrar açılmış, sonuç olarak, ADMA ile kaplanmış soketlerde HA veya İSK kullanımı fark etmeksizin ePTFE ile kaplanan soketlerden daha fazla kemik oluşumu görüldüğü belirtilmiştir (156).

Fowler ve ark., çalışmalarında demineralize kuru dondurulmuş kemik grefti ve aselüler dermal greft kullanmışlardır. Çalışma sonucunda, araştırmacılar doku miktarını implant yerleştirilmesi için uygun bulmuşlar ve soketin primer kapatılamadığı durumlarda aselüler dermal greftin kullanılabileceğini belirtmişlerdir (157).

Serino ve ark., 20 hastada absorbe olabilen poliaktit-poliglikolit tampon kullanmışlardır. Dişler çekildikten sonra soket debride edilmiş, tam kalınlıkta flep kaldırılmış, rezorbe olabilen tampon yerleştirilmiş ve soket primer kapatılmamıştır. 3 ay sonra bölgeler tekrar açıldığında yoğun osteoblastik aktiviteyle birlikte yeni kemik oluşumu görülmüştür (36).

Başka bir çalışmada Serino ve ark., 36 hastada absorbe olabilen poliaktit-poliglikolit tampon kullanmışlardır. 6 ay sonunda kontrol gruplarına göre özellikle kemik kaybının fazla olduğu orta bukkal bölgelerde anlamlı olarak daha belirgin iyileşme saptanmıştır. Bunun olası nedeninin rezorbe olabilen tamponun, soketi çevreleyen yumuşak dokunun soket içine çökmesini engellemesi olduğu düşünülmüştür. Demineralize kuru dondurulmuş kemik allogrefti, inorganik sıgır

kemiği veya biyoaktif camın kullanıldığı insan çalışmalarında yerleştirildikten 6-9 ay sonra greft partiküllerinin halen soket içinde olduğu görülmektedir. Poliaktit-poliglikolit tamponun kullanıldığı vakalarda ise materyal parçaları izlenmemektedir. Bunun nedeni olarak, poliaktit-poliglikolit tamponun 50-60 günde rezorbe olabilmesi gösterilmiştir (61).

İmmediat implant yerleştirilmesi başarılı bir tedavi şeklidir; fakat implant yerleştirilmesi soketteki uzun dönem rezorpsiyonu engelleyememektedir (130). Araujo ve ark., köpeklerde yaptıkları bir çalışmada immediat implant yerleştirmenin soket duvarlarının rezorpsiyonunu önlemede, özellikle bukkal duvarda, başarısız olduğunu bildirmişlerdir (67). Bunun nedenini; periodontal ligament liflerinin bağlandığı kemiğin erken kaybı ve flep kaldırılmasına bağlı olarak bukkal kemiğin damarsal beslenmesinin kesilmesi olarak açıklamışlardır (67, 134).

“Platelet zengini plazma (PRP)” terimi ilk kez 1954'te Kingsley tarafından kan pıhtılaşması deneyleri sırasında trombosit konsantrını belirlemek için kullanılmıştır ve bugün hala kan transfüzyonu bilminde kullanılmaktadır(159). Trombosit konsantrilerinin kullanımının, TZP'nin keşfinden bu yana geçen yıllar içinde popülaritesinde önemli artış görülmüştür. Buna rağmen, kandan elde edilen büyüme faktörlerinin yirmi yıldan beri tıpta kullanıldığını anlamak önemlidir (160). Marx ve ark.nın makalesi oral ve maksillofasiyal cerrahide trombosit konsantraları için bir başlangıca neden oldu (84). Bu yazarlar, trombosit konsantralarında kullanılan ve trombopeni sıkıntısı çeken hastaların tedavisinde kullanılan “Platelet-Rich Plazma (PRP)” terimini kullanmışlardır (90). Konsantr trombosit büyüme faktörlerini kullanmaya yönelik bu ilk girişimler, ameliyat sırasında ve sonrasında yara iyileşmesini desteklemek için supra-fizyolojik dozların trombositlerden alınabileceği gerçeğinden kaynaklanmıştır (161, 162).

Veriler, PRP'den gelen büyüme faktörlerinin hızlı “patlama tarzı(burst)” salınımına işaret etmiştir. O zamandan beri, PRP kullanılarak bulunan hızlı ve kısa bir patlamanın aksine, zaman içinde daha yavaş salınan bir eğri ile büyüme faktörlerinin tercihli bir salınımının elde edilebileceği öne sürülmüştür (116, 163, 164).

Bölükbaşı ve ark. yaptıkları çalışmada diş çekimi sonrası soketteki rezorptif değişiklikleri önlemek için platelleten zengin plazma (TZP) kullanmışlardır. Hastadan alınan 10 ml'lik kandan elde edilen TZP steril koşullarda kaviteye

yerleştirildikten sonra soket duvarları birbirine yaklaştırılarak suturlarla kapatılmıştır. İşlemden 1 ay sonra bölge tekrar açılarak implant yerleştirilmiştir (136).

Marx'a (1998) göre bilinen greft yöntemlerine oranla PRP uygulamalarının mevcut pek çok avantajı vardır. Basit ve kullanışlı bir yöntemle büyüme faktörlerini kullanabilme olanağı sunmaktadır (84). Otolog, toksik ve immünolojik reaksiyona sebep olmayan bu faktörler normal kemik rejenerasyonuna göre hız ve miktar açısından üstünlüğe sahiptir. PRP, yapılan klinik uygulamalarda grefti pekiştirmekte, sağlamlaştırmaktadır. Greftlerle kombine uygulamalarda salt greft uygulamalarına oranla daha matür ve yoğun kemik oluşumu sağladıkları gözlenmiştir. İçerdiği PDGF, TGF- $\beta_1$ , TGF- $\beta_2$ , IGF, VEGF ile yara iyileşmesini hızlandırdıkları bildirilmiştir (165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172).

Kassolis ve ark. (2000), TZP ile dondurulup kurutulmuş demineralize kemiği sinüs lift operasyonunda kullanmışlar ve başarılı sonuçlar bulmuşlardır. PRP kullanımıyla ilgili ileri çalışmaların gerekliliğini öne sürmüşlerdir (173).

Aghaloo ve ark. (2002), 15 tavşanda 8mm çapında kalvaryum defektleri oluşturmuşlar; PRP ve otojen kemik greftini kıyaslamışlardır. Her bir greft materyalini yalın ve kombine kullanmışlar; PRP'nin otojen grefte eklenmesinin kemik iyileşmesi üzerine olumlu bir etki gözlemlenmemişlerdir (174). Butterfield ve ark. (2005), 12 adet Yeni Zelanda tavşanı üzerinde iliak kemik greftini yalın ve PRP ile kombine olarak kıyaslamışlardır. 2., 4. ve 8. haftalarda yapılan incelemelerde PRP'nin otojen grefte stimüle edici etkisini saptamamışlardır (175). Grageda ve ark. (2005), koyun maksiller sinüslerinde allojen greftleri yalın ve PRP ile kombine olarak karşılaştırmışlardır. PRP ilavesinin olumlu bir etkisini saptamamışlardır (176). Bu çalışmaların aksine Rodriguez ve ark. (2003), mandibular defektlerin rekonstrüksiyonunda PRP ile otojen kemik kombinasyonunun başarılı sonuçlar verdiğini görmüşlerdir (177). Marx ve ark., (1998), PRP'nin anjiyojenik özelliğinin revaskülarizasyonu hızlandırdığı ve greftin konsolidasyonunu artırdığı düşünülmektedir (84). Oyama ve ark. (2005), 7 yarık damak hastasında otojen kemik greftiyle PRP kullanımının başarılı olduğunu göstermişlerdir (178).

Zechner ve ark. (2003), domuzlarda implant yerleştirilmesi sırasında bir tarafa sadece TZP uygulamışlar; bir tarafı da boş bırakmışlardır. 3., 6. ve 12. haftalarda hayvanları sakrifiye etmişler ve TZP uygulanan bölgede kemik rejenerasyon

kapasitesinin daha fazla olduğunu görmüşlerdir (179).

Wiltfang ve ark. (2003), 45 vakanın 22'sinde  $\beta$ -TCP'ı TZP ile karıştırarak; 23'ünde ise sadece  $\beta$ -TCP kullanarak sinüs lift operasyonu yapmışla.  $\beta$ -TCP ile TZP'nin kombine kullanıldığı grupta kemikleşme hızının %8-10 oranında arttığını gözlemlemişlerdir (180).

Okuda ve ark. (2005), periodontal defektlerde HA'ı TZP ile kombine kullanmışlar, sadece HA kullanılan gruba göre PRP ile beraber kullanılan grupta daha iyi sonuçlar almışlardır.

İlerleyen yıllarda benzer çalışmalar Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla da tasarlanıp uygulanmıştır. Cho ve ark. (1995), köpeklerde Class-III periodontal defektlerde PDGF kullanmışlar, PDGF'nin periodontal rejenerasyonda olumlu etkilerini görmüşlerdir (181).

Anitua (1999), 20 sağlıklı gönüllüde çekim sonrası soketlere yalın PDGF ve otojen greft ile kombine uygulamışlardır. 5 tanesini de kontrol amaçlı boş bırakmışlardır. PDGF uygulanan grupta iyileşmenin çok daha iyi olduğu gözlenmiştir. 10.-16. haftada alınan örneklerde olgun kompakt kemik izlenmiştir. PDGF uygulanan bölgelerde çok daha hızlı epitelizasyon olduğu görülmüştür. İyi organize olmuş bir trabeküler yapı ve daha yüksek kemik rejenerasyonu gözlenmiştir. TZP ve PDGF kullanımının ileri dönem implant uygulamaları için avantajları olduğu bildirilmiştir (234).

Fuerst ve ark. (2003), 8 domuza ikişer implant yerleştirmişler; implantların birini PRGF ile diğerini de PDGF'siz uygulamışlardır. Sonuç olarak; aktive trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin de ,PRP gibi, kemik iyileşmesini artırdığını görmüşlerdir (235).

Farina ve ark. çekim soketine büyüme faktörleri (PDGF) açısından zengin olan plazman uylugayarak 6. ve 10. Haftalarda trefanla almış oldukları örnekleri histomorfometrik olarak Osteokalsinler değerlendirmişler ve bunun sonucunda kontrol grubu ve PRGF grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (236).

Bizim çalışmamızda ise A-TZF uygulanan defektlerdeki OCN ekspresyonunun, kontrol grubundaki defektlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,013$ ).L-PRF uygulanan defektlerdeki OCN ekspresyonu, kontrol grubundaki defektlere göre yüksek bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir

( $p=0,121$ ).APRF uygulanan defektlerdeki OCN ekspresyonunun, L-PRF grubundaki defektlere göre yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı değildir.( $p=0,1$ ).

Bazı yazarlar, bir fibrin matrisinin kemik hücrelerinin ve diğer birçok dokunun rejenerasyonuna katkıda bulunan, dolayısıyla kemik defektlerinin iyileşmesine yardımcı olan mezenkimal kök hücreler sağlayarak iyi bir destek sağladığını göstermiştir. (182, 183).

Vivek ve ark., 10 hastanın mandibular üçüncü molar diş çekim socketinde otolog trombosit açısından zengin plazmanın yumuşak doku iyileşmesi ve kemik rejenerasyonundaki etkinliğini değerlendirmişler. Kontrol grubuna göre, çalışma bölgesinde ağrının daha az olduğunu ve yumuşak doku iyileşmesinin daha iyi olduğunu belirtmişler. PRP bölgesinde, PRP olmayan kontrol grubuna kıyasla, kemik harmanlaması ve trabeküler kemik oluşumu daha erken başlamıştır (184).

Üçüncü gömülü molar dişin cerrahi çekimi sonrası TZP uygulanan hastalarda ağrının anlamlı şekilde azaldığı Ogundipe ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Üstelik bu hastalarda şişlik ve ağız açıklığında iyileşme sağlanmıştır: bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile lamina dura, trabeküler patern ve kemik yoğunluğu skorları TZP grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (185).

Benzer bulgular Ruktowski ve ark. (2010), TZP ile tedavi edilen bölgelerdeki kemik dansitesindeki değişiklikleri takip etmek için dijital radyografi ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) yöntemlerini kullanmışlar. TZP ile tedavi edilen bölgeler, diş çekimini takiben başlangıçtaki ölçümlere göre erken ve belirgin bir artmış radyografik yoğunluk sergilemiştir. TZP'nin sağladığı en büyük fayda ilk 2 haftalık postoperatif iyileşme süresi boyuncadır: kontrol grubunda istenilen kemik yoğunluğuna ulaşmak için 6 hafta gerekiyken, PRP ile tedavi edilen alanlarda 1. haftada kontrol grubuyla aynı kemik yoğunluğuna ulaşılmıştır (186).

Benzer şekilde, Celio-Mariano ve ark. (2012), yaptıkları çalışmada mandibular üçüncü molarların çekiminden sonra PRP uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla daha fazla radyografik kemik yoğunluğu saptayarak, kontrol grubuna kıyasla socketlerde kemik iyileşmesinde belirgin bir iyileşme olduğunu göstermişler (187).

Arenaz-Bua ve ark. (2010) üçüncü molar çekimi sonrası kemik rejenerasyonunu desteklemede PRP'nin etkinliğini incelemişler. Yazarlar PRP



uygulanan grupta 6 ay sonunda daha fazla kemik gözlememiş ve postoperatif dönemde ağrı, şişlik, trismus ve enfeksiyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulmamışlar (188). Benzer şekilde, Gürbüz ve ark. (2008) (sintigrafi kullanarak), mandibuler üçüncü molar çekim soketlerine PRP uygulamışlar, PRP ile muamele edilmemiş soketlere kıyasla 1. ve 4. haftalarda osteoblastik aktiviteyi etkilemediğini gözlemlemişler (189).

İmplant cerrahisi öncesinde ya da sırasında kemik defektlerinin onarılmasında kemik rejenerasyonu yöntemlerinin kullanılması implantın istenilen konumda yerleştirilebilmesi için önemlidir. Kret morfolojisini bozan rezorpsiyonların iyileştirilmesi yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) ile mümkün hale gelmektedir. Vijayalakshmi ve ark., bir implant etrafındaki fenestrasyon defektini,(2700rpm 12 dk protoko , ikinci nesil bir trombosit konsantresi, trombosit açısından zengin fibrin ve kemik grefti ile doku rejenerasyonunu açıklanmaktadır.hastaya ugulamış oldukları implantasyon sonrası bukkal kısımda oluşan defekti 2700 rpm 12 dk protokolü ile elde edilen Prf-i greft ile karıştırarak mevcut defekti onarmışlar. GBR tedavisinden altı ay sonra, mevcut kemik ölçerek 7 mm'lik bir kortikal kemik genişliği görülmüştür (190).

Rezonans frekans analizi (RFA), implantların lateral yönde primer stabilitesi ve daha sonraki istenilen her dönemde sekonder stabilitesi ölçülebilen objektif bir yöntemdir (191). Geçmişte L şekline benzeyen, vida ile implanta sabitlenen ölçüm parçasına sahip cihaz modeli kullanılmıştır. Günümüzde "SmartPeg" denilen baş kısmında manyetik alan ihtiva eden özel metal parçası implanta yerleştirildikten sonra temassız bir şekilde ölçüm yapılmaktadır. Elde tutulan Ostell ISQ cihazının kablolu uç kısmıyla implanta sabitlenen metal çubuğun mıknatıs kısmına manyetik uyarılar gönderilir. Metal çubuk birbirine dik olan iki yönde manyetik uyarıyı alır ve titreşim gösterir. Bu iki yönden alınan titreşimlerden birisi implantın en stabil olduğu yön, diğeri de en az stabil olduğu yöndür. Her implant firmasına özel olarak üretilen SmartPeg implanta yerleştirildikten sonra Ostell ISQ cihazının ucu SmartPeg parçasına temas etmeyecek şekilde 1-2 saniye süren ölçüm yapılır. İmplantın stabilite değeri cihazın ekranında okunan ISQ (İmplant Stability Quotient- İmplant Stabilite Katsayısı) ile ifade edilir. 0-100 arasında değişen ISQ değerleri genellikle 40-85 arasında değişmekte; 40 başarısız implantı, 85 ise maksimum stabiliteye sahip bir

implantı gösterir. Klinik çalışmalarda başarılı bir implant stabilitesi için kabul edilen ISQ değeri 55-85 aralığındadır (194).

Nedir ve ark.'nın, implant stabilitesinin belirlenmesinde Osstell cihazının etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, Osstell ölçümlerinin tekrarlanabilir olduğunu ancak mobil implantların belirlenebilmesi amacıyla kullanılabilir bir tanı yöntemi olmadığını, bununla beraber ISQ değerlerinin  $\geq 47$  olduğu implantların stabilitesinin güvenilir olduğunun söylenebileceğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, operasyondan hemen sonra ölçülen ISQ değerleri  $\geq 49$  olan implantlarda 3 aylık iyileşme dönemi boyunca yüklemeye yapılmamasını önerirken,  $ISQ \geq 54$  olan implantlarda immediyat yüklemeye yapılabileceğini ve bu implantların osseointegre olmuş implantlar gibi kabul edilebileceğini bildirmişlerdir. Başlangıç yerleştirme ISQ değeri düşük olan implantların takip edilip implant stabilitesi yeniden kazanılana kadar yüklemeye yapılmadan beklenmesini, mekanik travma veya enfeksiyon açısından takip edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (190). Pattijn ve ark. Osstell cihazının, implantın kemiğe tutunma miktarını saptayabildiğini, dolayısıyla implant stabilitesinde zaman içerisinde meydana gelen değişimleri belirlemek için ideal bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (206).

Bizim çalışmamızda yapılan Osstell ölçümlerine bağlı stabilite değerleri her iki deney grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır, ancak deney grupları arasındaki fark anlamlı değildir. Bu sonuç TZF'nin kemikleşmeyi hızlandıran etkilerine değinen çalışmaların sonuçlarıyla paralel görünmektedir.

Srisurang ve ark., domuzlarda yaptıkları deneysel çalışmada çekim soketlerini 4 gruba ayırmış ve soketleri çeşitli materyallerle doldurmuşlar. Birinci gruptaki soketleri, platelletten zengin fibrin (TZF) ile doldurmuş ve suture etmişler. İkinci grupta soketi serbest palatal greftle kapatmışlar, üçüncü grubu TZF ile doldurup üzerini serbest palatal greftle kapatmışlardır, son grubu ise spontan iyileşmeye bırakmışlardır. 12 hafta sonunda soketler açılıp örnekler alınmıştır. Çalışma sonucunda; TZF'nin erken dönem kret korunmasında etkili bir materyal olduğu, serbest palatal greftin tek başına veya TZF ile birlikte herhangi bir fark oluşturmadığını belirtmişlerdir (193).

A-TZF ve L-TZF gibi TZF tabanlı matrislerin üretim sürecindeki rolünü anlamak için bileşenlerinin fizyolojik fonksiyonlarını anlamak önemlidir. Her cerrahi girişimden sonra gelişen bir olay olarak yara iyileşmesi, trombositlerin ve lökositlerin doku rejenerasyonundaki önemli rolünü göstermektedir. Bu süreç, inflamasyon, proliferasyon ve yeni doku formasyonu dahil olmak üzere üç aşamalı fazdan oluşur (194). Bir yaralanmadan hemen sonra, trombositler başlangıç hemostazı için bir tıkaç(plug) oluştururlar, bu tıkaç daha sonra bir fibrin pıhtıya dönüşmektedir. Aktive edildikten sonra, bu hücreler, rejenerasyon prosesi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF  $\beta$ ) 'den sorumlu olan trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF'ler) gibi çeşitli sinyal moleküllerini serbest bırakmaktadır (195). Fibrin skafold, enflamatuar hücreleri infiltre etmek ve göç için bir çerçeve sağlar, lökositler ise, çeşitli doku tiplerinde rejenerasyon için yaygın oyunculardır. Bu hücrelerin devreye girmesi ile, yara iyileşmesi için büyük öneme sahip olan artmış anjiyogenez ve lenfanjiyogenez işlevlik göstermektedir (196). Buna ek olarak, lökositler kemik rejenerasyonu boyunca çeşitli hücreler arasındaki etkileşime katılmaktadırlar (197). Nötrofilik granülositler, bir yaralanmadan sonra ilk toplanan hücreler olarak ilk reaksiyonda bulunmaktadırlar. Bu hücreler, yara iyileşmesinde erken inflamasyon evresi için önemlidir. Fagositotik potansiyelleri ve nötrofilik ekstrasellüler tuzaklar patojenleri ortadan kaldırarak yarada enfeksiyon riskini azaltmaktadırlar (198, 199).

Tan ve ark., bir murin(fare) modelinde lenfanjiyogenezin desteklenmesi ve VEGF-D'nin salgılanması ile nötrofilik granülositlerin rejeneratif potansiyeli arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (200).

Grassi ve ark., T-lenfositler gibi lenfosit alt dizilerinin in vitro ortamda insan mezenkimal stromal hücrelerin osteojenik farklılaşması üzerinde etkisi olduğunu göstermişlerdir (201). Ek olarak, T-lenfositler ve B-lenfositler kemik kırığı iyileşmesinde rol oynar ve B-hücrelerinin kaybı klinik bozulmuş insan kırık iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir (202, 203, 204). TZF tabanlı matrisler, bir fibrin ağında birikmiş olan tüm hücreler dahil olmak üzere kolay ve erişilebilir bir otolog sistem sunmaktadırlar. Böylece, TZF'nin bozulmuş bir bölge içinde bir "biyo-katalizör" olarak uygulanması, gerekli hücrelerin yaralanmadan hemen sonra sağlanmasıyla yara iyileşmesini hızlandırır, böylece daha az hücre alımı gerektirmektedir. Aynı zamanda

biyomateryallerle kombinasyonu, uygulanan biyomateryallerin kapasitelerini ve biyoaktivitelerini arttırarak kemik ve doku rejenerasyonunda umut veren bir yaklaşım haline gelmiştir.

Choukroun'un yerleşik protokolüne göre katı TZF'nin hazırlanması için kan almada cam tüpler kullanılmaktadır. Spesifik cam yüzey, santrifüj işlemi sırasında pıhtılaşma kaskadı aktivasyonuna izin vererek katı bir fibrin pıhtı oluşturmayı mümkün kılmaktadır (205). Ayrıca, 10 dakika boyunca yüksek bir nispi santrifüj kuvvetinin (RCF) uygulanması yani, 708-1000g (2800-3000 rpm), gereklidir (205). Bu RCF aralığında, fibrin ağı minimal interfibröz boşluğa sahip yoğun bir yapı sergilemektedir (206). Fibrin skafold, trombositler dışında, lökositler ve bunların alt aileleri, lenfositler, makrofajlar ve kök hücreler gibi farklı inflamatuvar hücreleri içermektedir. Dahası, hücresele dağılım paterni çoğunlukla, buffy coat'a yakın olan proksimal kısımda biriktirilirken, trombosit yoğunluğu distal kısma doğru azalır.

Uygulanan RCF'yi düşürerek hazırlama protokolünün modifikasyonu ile 208 g(1500rpm) kullanılarak gelişmiş katı TZF (A-TZF) için geliştirilmiş bir hazırlama protokolü ortaya koyulmuştur. A-TZF'nin pıhtısı, L-TZF'ninkine kıyasla daha geniş bir interfibröz alan ile daha gözenekli bir yapı göstermektedir. Ayrıca, tüm pıhtı boyunca dağılımlarda bile hücreler, özellikle trombositler gözlenmiştir (Resim 1). Kullanılan RCF'nin azaltılması, sadece daha fazla hücresele dağılımı değil, aynı zamanda, dahil edilen inflamatuvar hücrelerin ve trombositlerin artan sayısını da beraberinde getirmektedir. Böylece, A-TZF'nin histolojik analizi, L-TZF'dekine kıyasla, bir lökosit alt familyası olan çok sayıda nötrofilik granülosit göstermektedir (206). Ek olarak, A-TZF pıhtısının orta ve distal kısımlarında farklı inflamatuvar hücreler de gözlemlenmiştir, bu da uygulanan RCF'nin belirli hücre tipleri üzerindeki etkisini göstermektedir. Ayrıca, in vivo klinik öncesi araştırmalar, vaskülarizasyon ve rejenerasyon süreçlerinde pıhtı yapısının rolünü göstermiştir. Karşılaştırmalı histolojik analizler, gözenekli yapısı nedeniyle A-TZF'nin, fibrin iskeletine hücresele penetrasyonu önemli ölçüde kolaylaştırdığını göstermiştir, bu da TZF'ye kıyasla farelerde subkütan implantasyondan 10 gün sonra önemli ölçüde geliştirilmiş vaskülarizasyon paterni göstermektedir (207).

El Bagdadi ve ark., RCF azaltılmasıyla katı TZF bazlı matrislerin içinde büyüme faktörü salınımının arttığını ve düşük hızlı santrifüjleme konsepti (LSCC)

kavramının etkinliğini kanıtlamaya çalışmışlardır. Yapmış oldukları çalışmada, üç farklı farklı RCF ve santrifüjleme süreleri kullanılarak hazırlanan TZF matrisleri içindeki trombosit dağılım paterni ve büyüme faktörü salınımı (VEGF, TGF- $\beta$ 1 ve EGF) karşılaştırılmıştır (L-PRF, A-PRF ve A-PRF +). Üç farklı santrifüj süreleri ile elde edilen TZF matrisinde trombosit dağılım paternini immünohistokimya yapılarak değerlendirmişlerdir. Mevcut TZF-ler 3 protokol olarak L-TZF: 10 ml; 2400 rpm; 12 min; 708 g • A-TZF: 10 ml; 1300 rpm; 14 min; 208 g • A-TZF+: 10 ml; 1300 rpm; 8 min; 208 g şeklinde hazırlanılmıştır. Her bir protokol için 25 ve 60 yaşları arasında (2 kadın, 2 erkek) antikoagülan kullanım geçmişi olmayan dört sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Büyüme faktörü salımı, ELISA kullanılarak 10 gün boyunca ölçülmüştür. A-TZF+'da VEGF protein içeriğinin 7. günde en yüksek salgılandığı ve A-TZF ve L-TZF'den anlamlı derecede daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. A-TZF+ 'da 10. günde salınım A-TZF ve L-TZF ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksekti. Çalışma zamanında erken dönemde tüm gruplarda salınan EGF'de belirgin bir artış tespit edildi. 72 saat sonra ve 10'uncu günde serbestlenen EGF miktarının L-TZF'de belirgin biçimde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Çeşitli TGF- $\beta$ 1 salınım paternleri L-TZF, A-TZF ve A-TZF+ 'da ölçülerek L-TZF grubunda erken dönemde hafif bir artış gözlenmiştir (6-72 saat). 72 saatte L-TZF, toplam deney süresi içerisindeki en yüksek konsantrasyonunu göstermiştir. Bu zaman noktasında, L-TZF sadece A-TZF ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek ( $p < 0.0001$ ) çıkmıştır ancak A-TZF+ ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak düşük devirle elde edilen TZF'de 10 gün sonunda TGF- $\beta$ 1 salınımında artış izlenmiştir. Her bir zaman noktasında değerlendirildiğinde üç grubun genel eğiliminde benzerlik gözlenmiştir. L-TZF den VEGF'in salınımı A-TZF ile kıyaslandığında daha yüksek görülmüştür. Tüm TZF gruplarından elde edilen büyüme faktörlerinin uzun süreli, sürekli ve yavaş salınımı, hücre göçünü ve hücre çoğalmasını destekleyip yara iyileşme sürecinde avantajlar sağlayabilmektedir (208).

Schar ve ark., yapmış oldukları çalışmada lökosit ve trombosit açısından zengin fibrin (L-TZF 400g, 12dk), lökosit ve trombosit açısından zengin plazma (L-TZF 1900g, 15dk) ve doğal kan pıhtılarından salınan büyüme faktörlerinin konsantrasyonunu ve kinetiğini ortaya çıkaran faktörleri incelemişler. TZF'nin mezenşimal kök hücrelerin ve umbilikal arter endotel hücrelerinin göçünü artırışı ve

başlangıç trombosit / lökosit sayıları veya indüklenen hücre göçü ile bireysel büyüme faktörleri arasındaki belirgin etkileri ortaya çıkarmışlardır. 11 donörden hazırlanan L-PRF, L-PRP ve doğal kan pıhtıları 28 gün boyunca in vitro kültürlenerek 8 saat ve 1, 3, 7, 14 ve 28 gün sonra toplanan ortam süpernatantları kullanılmıştır. Transforme büyüme faktörü b1 (TGF-b1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin büyüme faktörü (IGF-1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGFAB), ve interlökin-1b (IL-1b), enzim bağlantılı immünosorbent analiz ile süpernatantlarda ölçülmüştür. TGF-β1 L-PRF'de anlamlı şekilde fazla çıktığı halde IGF-1 ve PDGF-AB'de hiçbir farklılık gözlenmemiştir. Tüm konsantrelerde, VEGF'nin salınımı 3 ile 7 gün, IL-1b salınımı ise 1 ile 7 gün arasındaki arada meydana gelmiştir. L-TZF'ye kıyasla, L-TZF daha yüksek miktarda serbest bırakılmış TGF-b1, büyüme faktörlerinin uzun süreli salınımı ve hücre göçünün daha güçlü bir şekilde indüklendiği tespit edilmiştir (209).

Choukroun ve ark., RCF'nin sıvı TZF matrisi içindeki lökosit, trombosit ve büyüme faktörü salınımı üzerindeki etkisini sistematik olarak analiz etmişlerdir. Altı sağlıklı gönüllüden periferik kan kullanılarak sistematik olarak, RCF spektrumunda (710–44 g) her biri için dört kez azaltılarak üç deneysel protokol oluşturularak sabit bir santrifüjleme süresi korunmuştur. Protokoller sırasıyla I: 710 g; 2400 rpm; 8 dk II: 177 g; 1200 rpm; 8 dk III: 44 g; 600 rpm; 8 dk şeklinde belirlenmiştir. Bu çalışma için, daha önce tarif edilen protokollere göre sıvı kan konsantratları üretmek için 10 ml'lik bir hacimde steril plastik tüpler (PRF, Nice, Fransa için Proses) kullanılmıştır. Trombosit ve lökosit sayısını belirlemek için akış sitometrisi uygulanmış, büyüme faktörü konsantrasyonu ELISA kullanılarak pıhtılaştıktan 1 ve 24 saat sonra ölçülmüştür. Sonuç olarak Protokol-II'de (177 g) RCF'nin azaltılması, protokol-I'e (710 g) kıyasla önemli ölçüde daha yüksek trombosit ve lökosit sayılarına yol açmıştır. Protokol-III'de (44 g) -I ve -II'ye kıyasla yüksek oranda lökosit ve trombosit sayısı artışı gözlenmiştir. Büyüme faktörleri VEGF ve TGF-β1 konsantrasyonu protokol-II'de I'e kıyasla anlamlı olarak yüksek iken, protokol-III protokol -I ve -II'ye göre daha yüksek büyüme faktörü konsantrasyonu sergilemiştir. Bu bulgular pıhtıda 1- 24 saat boyunca ve 24 saat sonra biriken büyüme faktörü konsantrasyonunda gözlenmiştir (210).

Santrifüj, bir sıvı karışımı içindeki biyolojik bileşenleri ayırmak için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu tekniğin ilkeleri, yer çekiminden çok daha yüksek olan santrifüj kuvvetinin kullanımına dayanmaktadır. Santrifüj sırasında, farklı kuvvetler, santrifüj kuvveti, yerçekimi kuvveti ve parçacıkların sürüklenme kuvveti, yani hücreler dahil olmak üzere sıvı içindeki parçacık hareketini etkilemektedir. Bu süreç boyutlarına, dansitesine ve kütlesine bağlı olarak parçacık göçüne neden olur. Böylece, lökosit ve trombositlerle zenginleştirilmiş TZF bazlı sıvı matrisler üretmek için RCF bir “alet” olarak kullanılabilir. Lökositler, doku rejenerasyon sürecinde hücrelerden sorumlu anjiyogenik ve lenfogenik faktörlerin salınmasına katkıda bulunarak, kemik ve yumuşak doku rejenerasyonunun ana etkenlerinden biri olduğundan, bu fenomen yüksek bilimsel ve klinik etkinlik açısından önemlidir (211, 212).

Lökositlerin ayrıca kemik oluşumu açısından, prekürsör hücrelerin ve mezenkimal hücrelerin arasındaki iletişimde yer aldığı bilinmektedir (197, 213). Buna göre, lökositler olmadan, doku rejenerasyonu için sofistike hücre-hücre iletişimi mümkün değildir. Ek olarak, trombositlerin güçlü büyüme faktörleri (PDGF'ler) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) gibi doku rejenerasyonu için trombosit kökenli büyüme faktörleri barındırdığı (214, 215, 216) ve sadece trombosit agregasyonundan sonra serbest bırakıldığı bilinmektedir (217, 218). Ek olarak, trombositler doku rejenerasyonundaki tek faktör değildir ve doku rejenerasyonuna yönelik daha iyi performans için lökositler gerekmektedir.

Özet olarak, bu sınırlamaların bir kısmının kombinasyonu, başka araştırmacıları başarılı bir rejenerasyon için yeni modeller araştırmaya zorlamıştır. Bu açıdan, anti-koagulan kullanılmayan ikinci nesil bir trombosit konsantresi, TZF olarak adlandırılan daha kısa hazırlık süreleriyle gelişmiştir (205). Bu harmanlama işlemi sırasında, hücreler (ek lökositleri içeren) birçok büyüme faktörü ile birlikte fibrin matrisi içinde sıkışmaktadır (219). TZF ek lökosit içeriği nedeniyle L-TZF olarak yeniden adlandırılmıştır.

A-TZF ve L-TZF aileleri arasındaki ana fark fibrin matrisinin mimarisidir. L-TZF daha yoğun bir fibrin ağa ve daha güçlü bir fibrin polimerizasyonuna sahiptir (7, 219, 220). Ayrıca bu parametre çok önemlidir, çünkü matriks mimarisi malzemenin

biyolojisini ve içinde mevcut olan hücreleri, özellikle de çeşitli lökosit ailelerini etkiler (98). Dahası, fibrin, özellikle neoanjyogenezin geliştirilmesi yoluyla iyileşme süreçleri üzerinde güçlü bir genel etkiye sahiptir (221, 222, 216, 223). Bu nedenle, bir L-TZF'de, lökositlerin ve fibrin matrisinin etkileri birbirine sıkı bağlıdır (224).

Alveolar kemikte post-ekstraksiyon değişiklikler, sabit, çıkarılabilir ve / veya implant destekli protez ile prostodontik rehabilitasyonu tehlikeye sokar. Alveolar kret koruma, ekstraksiyon sonrası kemik kaybını önemli ölçüde azaltmak için greft ve bariyer materyallerinin uygulanmasını içeren bir tekniktir (44). TZF'lerin kemik onarımını hızlandırabildiğini ve geliştirebildiğini (225, 226), fibroblast proliferasyonunu (98, 226) teşvik ettiğini ve vaskülaritesini (227) artırabildiğini ve bu nedenle de ekstraksiyon sonrası iyileşme sürecini ve alveolar kret korunması yaklaşımında potansiyel olarak desteklediğini göstermiştir.

Singh ve ark. mandibular üçüncü molar ekstraksiyon soketlerinde yumuşak doku iyileşmesinde ve kemik rejenerasyonunda otolog trombosit açısından zengin fibrinin etkinliğini 20 hasta üzerinde değerlendirmişler. TZF hazırlanması standart protokola uygun olarak 3000 rpm 10 dk olarak ayarlanmıştır. Hastalarda postoperatif ağrı, yumuşak doku iyileşmesi ve trabeküler kemik iyileşmesini değerlendirilmiştir. Ekstraksiyon sonrası 3 aylık bir süre sonunda kemik yoğunluğundaki değişimi radyolojik olarak değerlendirmişler. Sonuç olarak, TZF'nin biyo-uyumlu olduğunu ve yumuşak doku iyileşmesini önemli ölçüde hızlandırdığını göstermişler. Ekstraksiyon soketlerinde kemik rejenerasyonu ve kemik yoğunluğunda artış olduğu izlenmiştir (228).

İlk TZP konseptinden sonra ortaya çıkan teknikler çok farklıydı, farklı bir isme duyulan ihtiyaç bariz ve doğaldı. Choukroun ve ark. 2001'de TZF tekniği (205) tanımlanmış ve bu yöntem ikinci nesil bir trombosit konsantrat tekniği olarak kabul edilmiştir (98, 108, 229).

Bu terminoloji tarihinin son adımı, tüm trombosit konsantreleri için tam bir sınıflandırma sisteminin tanımlanmasıydı (83). Dört aile, lökosit ve fibrin içeriğine göre tasarlandı. Sıvı trombosit konsantresi süspansiyonları (aktivasyon öncesi) TZP: lökositler ile "Saf Platelet-Zengin Plazma" (P-TZP), lökositlerle "Lökosit ve Platelet-Zengin Plazma" (L-TZP) olarak adlandırıldı. Tam tersine, güçlü bir fibrin mimarisine sahip (ve dolayısıyla her zaman aktive edilmiş) katı trombosit konsantrat



biyomateryallerine TZF: lökosit olmaksızın “Saf Trombosit Zengin Fibrin” (P-TZF) ve) “Lökosit ve Platelet-Zengin Fibrin” L-TZF denmektedir. Bu sınıflandırma muhtemelen daha basit ve doğrudur, ancak bir konsensüs terminolojisi bulmak için hala birkaç açıklama gerekmektedir (230).

Choukroun'un PRF protokolü, Choukroun ve arkadaşları tarafından Fransa'da geliştirilen basit ve özgür bir tekniktir (205). Doğal konsantre herhangi bir antikoagülan veya jelleştirici ajan olmaksızın üretildiği için ikinci nesil bir trombosit konsantresi olarak düşünülebilir (7). Venöz kan, kuru cam tüplerde toplanır ve düşük hızda santrifüjlenir (Proses protokolü, Nice, Fransa). Antikoagülanların yokluğunda, trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu hemen tetiklenir. Bu nedenle, santrifüjlemeden sonra, üç tabaka oluşur: Kırmızı kan hücreleri (RBC) baz tabakası, hücresel plazma üst tabakası ve ortada bir TZF pıhtılaşması. TZF pıhtı karmaşık bir üç boyutlu mimariye sahip güçlü bir fibrin matrisi oluşturur, burada hasat(harvest) edilen kandaki trombositlerin ve lökositlerin çoğu konsantre edilir (98). İki gazlı bez arasında preslendiğinde TZF güçlü bir membrana dönüşür ve bu otolog biyomateryalin bazı uygulamaları oral, maksillofasiyal (108, 231), KBB (kulak, burun, boğaz) (232) ve plastik cerrahi de (233) tanımlanmıştır.

Dohan ve ark., TZF türevleri üretilirken ortaya çıkan titreşimleri ve hücrelerin makroskobik karakterlerine etkisini(boyut, ağırlık...) ve fibrin mimarisini değerlendirmişlerdir. İkinci kısımda ise aynı cihazda ama farklı protokollerle üretilen iki farklı TZF formunun(L-TZF ve A- TZF) büyüme faktörleri içeriği ve yavaş salınımı (=biyolojik imza) incelenmiştir. (237).

İlk makroskobik gözlem olarak, 9 ml kanla üretilen orijinal L- TZF pıhtıları ve membranları, her zaman, 10 ml'lik kanla üretilen A- TZF pıhtıları ve membranlarından daha büyüktü. Sistemik olarak L- TZF 'nin A- TZF pıhtıları ve zarlarından en az% 30 daha büyük olduğu ortaya çıktı. Testte A- TZF'nin 1-3 gün içinde tamamen eridiği gözlenirken L- TZF 7.günde bile iyi durumdaydı. L- TZF, 5.güne kadar belirgin ancak yavaş salınım gösterirken son 2 günde belirgin miktarda ancak oldukça yavaş bir salınım gösterdi. A-TZF salınımı da ilk 24 saatten sonra azaldı ancak, membranın çözülmesiyle birlikte hızlı bir şekilde yok oldu. A-TZF için, salınan faktörlerin toplam miktarı ve membran hazırlandıktan hemen sonra çıkarılan toplam miktarlar, L- TZF membrandan anlamlı ölçüde daha küçüktür (237).

Ling ve ark.(2009) trombosit açısından zengin plazma (TZP) ve trombosit açısından zengin fibrin (TZF) 'nin sıçan osteoblastlarının proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki biyolojik özelliklerinin etkisini araştırmışlar. Yapmış oldukları araştırmada TZF veya TZP ile kültürlenmiş sıçan calvaria osteoblastlarının ALP aktivitesini karşılaştırmışlar sonuç olarak anlamlı bir fark bulmamışlar (238).

Bu çalışmada ise A-TZF uygulanan defektlerdeki ALP ekspresyonunun, kontrol grubundaki defektlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,001$ ). L-TZF uygulanan defektlerdeki ALP ekspresyonunun, kontrol grubundaki defektlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,001$ ). L-TZF uygulanan defektlerdeki ALP ekspresyonunun, A-TZF grubundaki defektlere göre yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,832$ ).

2016 yılında Temmerman ve ark. Soket yönetimi ve alveolar soket korumasında L-TZF kullanımı: başlığı altında randomize, kontrollü bir klinik çalışma yapmışlar. Maksilla ya da mandibulada tek bilateral ve yakın simetrik diş çekimlerine ihtiyaç duyan 22 hasta, rastgele seçilerek çekimler yapılmıştır. Çalışma 2 grup L-TZF soket dolumu (L-TZF hazırlanması 2700 rpm 12 dk protokolüne göre yapılmıştır) ve doğal iyileşme şeklinde tasarlanmıştır. Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) taramaları diş çekildikten ve 3 ay sonra elde edilmiştir.

Diş çekildikten 3 ay sonra yatay ve dikey sırt boyutlarının korunmasını sağlamak için L-TZF'nin soket dolgu malzemesi olarak kullanılmasının faydalı olacağı sonucuna varmışlar (239,240).

Dohan ve ark.'nın yaptıkları bir çalışma, L- TZF pıhtılarının üretilmesinin cam tüplerin veya cam kaplı plastik tüplerin kullanılmasından etkilenmediğini göstermiştir. Bu nedenle A- TZF ve L- TZF tüplerinin farklılıkları etkilerinde gözlemlenen farklılıkları açıklamaya uygun değildir (219). Bu nedenle, çalışmamızda santrifüj değerlerinin etkisini saptamada standardizasyon amaçlı olarak her iki TZF üretiminde standart 10 ml cam tüpler kullanılmıştır.

BMP-2, TGF- $\beta$  osteoindüksiyon ve kemik gelişimi için önemli proteinlerdir. Bu nedenle, ortopedik ve maksillofasiyal cerrahide kemik defekti onarımı için rekombinant formları bazı ülkelerde etkisi tartışmalı da olsa piyasaya sürülmüştür (241). Orijinal L- TZF'den BMP2 salınımı kemik hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu için (5, 242) in-vitro olarak rejenerasyonda etkili görülmüştür (243).

Fakat toplam hücre popülasyonu ve fibrin matriksindeki oranı açısından etkisini net olarak konumlandırmak henüz mümkün değildir (5, 224, 244).

İlginçtir ki BMP-2, A-TZF'de saptanamamıştır (26 pg/mL gürültü seviyesinin altında saptanmıştır), halbuki A-PRF pazarlanırken vurgulanan bir markerdir. BMP-2 kemik hücrelerine spesifik bir marker olmakla birlikte ELISA testlerinin de kemik doku için üretilmiş olması L-TZF'de nasıl saptandığını açıklamayı güçleştirir. Küçük miktarları bazı durumlarda kanda saptanabilir (245), ancak fazla salınımı patolojiktir (246, 247).

Kobayashi ve ark.(2016) TZP, TZF ve A-TZF'den büyüme faktörlerini karşılaştırmışlar. Çalışma 6 gönüllüden (30-50 yaş aralığı) alınan toplam 18 kan örneği üzerinde gerçekleştirilmiştir. Gönüllülerden alınan kan örnekleri sırasıyla TZP için 7 dk 1000 rpm ve 10 dk 3000rpm'e, TZF için 12dk 2700 rpm'e ve sonuncu olarak A-PRF için 14 dk 1500 rpm protokolü ile elde edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, TZP, TZF ve A-TZF 'nin, kendi trombosit formülasyonlarından zaman içinde büyüme faktörlerini serbest bırakabildiğini göstermiştir. İlginç tarafı şu ki, TZP, erken dönem noktalarında(15 ve 60 dakika boyunca) önemli ölçüde daha yüksek büyüme faktörleri seviyeleri sunma yeteneğini ortaya koymuştur, lakin TZF ve A-TZF, 10 günlük bir süreye kadar büyüme faktörlerinin kademeli olarak salındığı izlenmiştir. TZF'nin yeni formülasyonu (A-TZF), standart TZF 'ye kıyasla zamanla önemli ölçüde daha yüksek büyüme faktörü salınımını uyardığını ve gelecekteki rejeneratif prosedürler için klinik olarak yararlı olabileceğini ortaya koymuşlardır (116).

Shahram ve ark., çalışmalarında, standart TZF (2700 rpm, 12 dakika) ve ikinci jenerasyon trombosit bakımından zengin fibrin (A-TZF) (1500 rpm, 14 dakika) protokollerini histolojik olarak hücre tespiti ve histomorfometrik ölçümle karşılaştırmışlar. Çalışma, antikoagülan kullanmayan 18 ile 60 yaş arasında olan dört sağlıklı gönüllüden alınan kan örnekleriyle gerçekleştirilmiştir. Santrifüj işlemi iki protokole göre gerçekleştirilmiştir: standart TZF, steril 9 ml cam kaplı plastik tüp (12dk 2700 rpm) ve A-TZF için steril düz 10 ml cam tabanlı vakum tüpleri (1500 rpm 14 dakika) kullanılmıştır (206).

Sonuç olarak, TZF ve A-TZF yara iyileşmesi ve doku onarımının yanı sıra doku rejenerasyonuna katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, A-PRF, otolog

hücreler (özellikle nötrofiller ve makrofajlar) için ideal bir kaynak gibi görünmektedir, bu nedenle karşılıklı uyarımı mümkün kılmakta, böylece doku rejenerasyonu açısından sinerjik bir ilişki ortaya çıkmaktadır. Standart santrifüjleme protokolüne (2700 rpm, 12 dakika) göre yapılan TZF pıhtısının boyuna kesitinde, yoğun bir fibrin pıhtısında en az interfibröz boşluk görülmüştür. Standart histokimyasal boyama yöntemleri ile, pıhtı boyunca hücreler gözlenmiştir, ancak PRF pıhtısının daha uc kısımlarına doğru azalmaktadır. A-TZF santrifüjleme protokolü (1500 rpm, 14 dakika) ile oluşturulan TZF pıhtısında ise daha gevşek interfibröz boşluğa sahip ve fibrin açısından zengin daha fazla hücre sayılmıştır. Dahası, hücreler, TZF'ye kıyasla pıhtı boyunca daha eşit şekilde dağılmıştır ve bazı hücreler, pıhtıların daha uzak kısımlarında bile bulunabilmektedir (206).

Fibrin matrisinin yoğunluğu ve bileşimi, herhangi bir trombosit konsantrisinin bir başka anahtar parametresidir (248,249). Bununla birlikte, trombosit konsantrilerinin biyolojik etkilerini ele alan çalışmaların çoğu, trombosit büyüme faktörlerini araştırmaya odaklanmış ve çevrelerindeki sitokinleri ya da salınımlarını destekleyen fibrin matrisinin etkisini göz ardı etmiştir.

Son zamanlardaki araştırmalar, L-TZF'nin tendonların anabolizmasını ve yeniden şekillenme kapasitelerini uyarabildiğini göstermiştir (250) ve tendonit tedavisi için enjekte edilen formda başarılı bir şekilde kullanılabilir (251).

Gilberto ve ark.(2011) Antikoagülan Tedavi Altında Açık Kalp Cerrahisi Hastalarının Diş Ekstraksiyonları sonrası kanama komplikasyonlarının önlenmesi için lökosit-ve Trombosit Zengin Fibrin kullanmışlar. Yapmış oldukları çalışmanın amacı, antikoagülan oral tedavinin modifikasyonu olmaksızın kalp cerrahisi hastalarında hemorajik komplikasyonların önlenmesi için diş çekimi sonrası L-TZF'nin güvenli bir doldurma ve hemostatik materyal olarak kullanımını değerlendirmek olmuştur. Çalışmaya, diş çekimi gereken oral antikoagülan tedavi gören 50 kalp cerrahisi hastası seçilmiştir. Hastalar antikoagülan tedavinin modifikasyonu olmaksızın 168 çekim soketine yerleştirilen L-TZF pıhtıları ile tedavi edilmişler. Sadece 2 hastada hemorajik komplikasyonlar geliştiğini bildirmişler (% 4). Bunlarda cerrahi sonrası birkaç saat sonra kompresyon ve hemostatik topikal ajanlar ile düzeltilmiş. 10 hastada (% 20) hafif kanama görülmüş ve bu da kendiliğinden düzelmiş ya da ameliyattan 2 saatten daha kısa sürede minimal kompresyon ile çözülmüştür. Gecikmiş kanama vakası rapor

edilmemiştir. Kalan 38 hastada (% 76) diş çekimi sonrası yeterli hemostaz görülmüştür. Herhangi bir alveolit veya ağrılı durum bildirilmemiştir, yumuşak doku iyileşmesi hızlı ve ameliyattan bir hafta sonra sütür alımı sırasında yara kapanmasıyla tamamlanmıştır (239).

Simonpier ve ark.,(2011) tek açık sinüslift işlemi sonrası dolgu malzemesi olarak L-TZF ile eşzamanlı sinüs-lift ve implantasyonun ilişkisini değerlendirmişler. Eş zamanlı implant yerleştirilmesi olan 20 hastaya yirmi üç adet lateral pencere ile sinüs yükseltilmesi yapılmıştır. L-TZF(1890 rpm 12 dk) membranları Schneiderian membranı kaplamak için kullanılmış olup, implant uçları L-PRF-le kaplanmış sinüs zarları için “çadır mandalları” olarak kullanılmış ve sinüs altındaki boşluk sonunda sadece L-TZF'nin buffy kısmı ile doldurulmuştur. İmplant yerleştirildikten hemen sonra, 6 ay ve 1 yıl sonrası takip radyografileri alınmıştır. Ameliyattan altı ay sonra, tüm implantlar abutment sıkma sırasında klinik olarak osteointegre olduğu izlenmiştir. 6 yıllık takip sırasında her hangi bir implant kaybı izlenmemiştir. Dikey kemik kazancı 8.5 ile 12 mm arası arasında olduğu rapor etmişlerdir. Eşzamanlı sinüs yükseltme ve implantasyon sırasında tek dolgu malzemesi olarak L-TZF kullanımı, doğal kemik rejenerasyonunu destekleyen güvenilir bir cerrahi seçenek gibi görünmüşler (252).

Ozgul ve ark., üçüncü molar dişin cerrahi çekimi sonrası TZF'nin ağrı ve şişliğe olan etkisini değerlendirmişler. Yapmış oldukları çalışmanın amacı, üçüncü molar cerrahiden sonra ağrı ve şişlikteki değişiklikleri değerlendirerek iyileşme sürecinde PRF'nin etkinliğini değerlendirmek olmuştur. Çalışmaya kriterleri sağlayan 56 hasta (23 erkek, 33 kadın) dahil seçilmiştir. Yüzdeki şişliğin değerlendirilmesi yatay ve dikey bir yöntem kullanılarak yapılmıştır. Ağrı, postoperatif dönemde, 100 mm'lik bir görsel analog skala (VAS) kullanılarak 1.3. ve 7.günde değerlendirilmiştir. Çekimlerden önce, hemşire her hastadan 10 ml cam kaplı plastik tüplere venöz kanı santrifüj cihazına yerleştirerek Choukroun ve arkadaşlarına göre 3000 rpm'de 10 dakika santrifüje ediyor. Yatay ve dikey ölçümler postoperatif 3. günde kontrol tarafında anlamlı olarak daha fazla şişliğin olduğunu ( $p < 0.05$ ) ancak gruplar arasında ağrı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak, üçüncü molar dişin cerrahi çekimi sonrası postoperatif şişlikte TZF'nin etkili olduğu görülmektedir (253).

Kumar ve ark., TZF postoperatif ağrı, şişlik ve trismus üzerindeki etkilerini ve ayrıca ikinci molar distal taraftaki periodontal iyileşmeyi ve mandibular üçüncü molar çekim soketlerinde kemik rejenerasyonunun gelişimini değerlendirmişler. 2 yıllık bir süre içinde, çalışmaya yaş ortalaması 26.1 olan 31 hasta çalışmaya dahil edilmişlerdir. Kontrol grubunda üçüncü molar cerrahi olarak çekildikten sonra sadece primer kapama yapılırken, çalışma grubunda (16 hasta) TZF (5ml venöz kandan elde edilen kan 3000 rpm 10 dakika santrifüje edilerek TZF elde edilmiştir) çekim boşluğuna konularak primer kapatılmıştır. Hastalar postoperatif 1. gün, 1. ay ve 3. ayda değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Ağrının ve şişliğin, postoperatif birinci günde Pasqualini ve arkadaşlarına göre görsel analog skalada, bir ay ve üç ayda kaydedilmiştir. Postoperatif birinci günkü çalışma grubunda ağrı (p değeri 0.017), şişlik (p değeri 0.022) ve inter-insizsal mesafe (p değeri 0.040) kontrol grubuna göre daha az çıkmıştır. Periodontal cep derinliği, hem çalışma grubunda (p <0.001) hem de Kontrolde (p = 0.014) operasyon sonrası 3. ay azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Ameliyat sonrası üç aydaki kemik yoğunluğu skorları, Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, çalışma grubunda daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. PRF uygulaması hemen ameliyat sonrası sekellerin (sequela) şiddetini azaltır, ameliyat öncesi cep derinliğini azaltır ve kemik oluşumunu hızlandırır (254, 255).

Uyanık ve ark. (2015), tasarlamış oldukları bir çalışmada TZF, piezocerrahi ve konvansiyonel rotasyonel osteotomi kullanılarak çekilen mandibular üçüncü molarlarda postoperatif sonuçların karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya 40 çekim olmak üzere 20 hasta dahil edilmiştir. Her hasta için başlangıçta değerlendirilen parametreler arasında ağrı, alınan analjeziklerin sayısı, trismus ve yanak şişmesi vardı. Bu değişkenler postoperatif 1., 2., 3. ve 7. günlerde de değerlendirildi. Ameliyattan yaklaşık 15 dakika önce, 10 mL'lik cam kaplı plastik tüplerde antikoagülan olmadan alınan kan 3,000 rpm'de (yaklaşık 400 g) 10 dakika boyunca santrifüj edilerek Prf elde edilmiştir. Çalışmalarının sonuçları, TZF'nin geleneksel cerrahi ve TZF'nin piezocerrahi ile birlikte kullanılmasının postoperatif dönemde ağrıyı önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Ek olarak TZF, piezocerrahi ile kombinasyon halinde alınan analjeziklerin sayısını önemli ölçüde azaltmıştır. Her iki operasyon da ameliyattan 24 saat sonra trismus miktarını önemli ölçüde azaltmıştır (256).

Hauser ve ark., TZF membranların soket Koruması için kullanılmasının, premolar çekiminden sonra alveolar kemiğin mikro mimarisini ve intrinsik kemik doku kalitesini iyileştirip iyileştiremeyeceğini klinik ve histolojik olarak değerlendirmişler. Premolar çekim gerektiren 23 hastayı randomize olarak üç gruba ayırmışlar. 1,basit ekstraksiyon ve soketin TZF ile dolumu; 2;mukozal flap ile ekstraksiyon ve TZF ile soket dolumu, ve 3,soket dolumu olmadan basit ekstraksiyon ile kontrol grup. İmplant yerleştirilmesi 8. haftada yapılmış olup ve histomorfometrik analiz için kemik biyopsisi ameliyat esnasında alınmıştır. TZF yapımı 2700 rpm 12 dakika protokolüne göre yapılmıştır. Mikro bilgisayarlı tomografiyle yapılan analizler, grup 1'de ( $P < 0.05$ ) daha iyi kemik iyileşmesi olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, diş çekimi için minimal travmatik bir prosedürün ve sert dokunun korunmasını sağlamak için TZF ile soket dolgusunun kullanılmasını desteklemiştir (8).

Bizim çalışmamızın sonuçları da Hauser ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Hauser ve arkadaşları yapmış oldukları randomize kontrollü klinik çalışmada, çekim boşluğuna bir grupta TZF uygulamış, diğer grupta ise boş bırakmıştır. 8 hafta sonra implant yerleştirilmeden önce alınan kemik biyopsisi incelendiğinde TZF uygulamasının alveol kemiğinin korunmasına ve yeni oluşan kemiğin kalitesine istatistiksel olarak anlamlı şekilde belirgin bir katkı sağladığı belirtilmiştir.

Alzahrani ve ark. (2017), çalışmalarında TZF kullanarak çekim sonrası soket iyileşmesini klinik ve radyografik olarak değerlendirmişler. Basit çekime ihtiyaç duyan 24 hasta test grubu (PRF,  $n = 12$ ) ve kontrol grubu (kan pıhtısı,  $n = 12$ ) şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Santrifüj ayarları 3000 rpm (400g) 10 dakika şeklinde ayarlanmıştır. TZF, test grubu soketlerine yerleştirilerek , basit 8 sütür tekniği ile primer kapatılmıştır. Kontrol grubuna ise her hangi bir işlem yapılmadan aynı şekilde suture edilmiştir. Alveolar kret genişliği, akrilik stent ve kumpas yardımıyla model analizi kullanılarak değerlendirilmiş ve klinik takip değerlendirmeleri 1, 4 ve 8 haftalarda yapılmıştır. Test grubundaki ortalama RBF yüzdesi, 1, 4 ve 8 haftalarda sırasıyla  $\% 74.05 \pm 1.66$ ,  $\% 81.54 \pm 3.33$  ve  $\% 88.81 \pm 1.53$  olarak ölçüldü. Test grubundaki ortalama RBF, tüm zaman aralıklarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Çalışma sonuçları, TZF kullanımının, diş çekimi sonrası çekim soketinde yara iyileşmesini hızlandırdığını, artmış kemik dolumu ve alveoler

kemik rezorpsiyonunun klinik ve radyografik yöntemler kullanılarak fark edildiğini göstermiştir (257).

Yaptığımız bu çalışmanın sonuçları 8.hafta sonunda kontrol grubunda oluşan yeni kemik dokusu miktarının ortalama %32,68 olduğunu, L- TZF grubunda %70,74 , A- TZF grubunda ise %61,37 olduğunu göstermektedir. Yapılan analizde yeni kemik oluşumu açısından L-TZF ve A-TZF gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha üstündür.

L-TZF ile A-TZF'nin etkinliğinin ayrı ayrı karşılaştırıldığı birçok çalışma vardır fakat, L-TZF ile A-TZF'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır.

Gurbuzer ve ark., TZFnin diş çekimi sonrası sintigrafi ile erken kemik iyileşme sürecine etkisini, üçüncü molar çekim soketlerinde değerlendirmişlerdir. Çalışmaya, bilateral mukozal retansiyonlu manibular üçüncü gömülü molar dişi olan 14 hasta dahil edilmiştir. Bilateral gömülü dişlerin çekimleri aynı seansta yapıp çekim soketlerinden birine TZF koyulup, diğer çekim soketi uygulama yapılmadan bırakılmıştır. Ameliyattan 4 hafta sonra, TZF ile tedavi edilen ve TZF ile tedavi edilmemiş soketler arasındaki sintigrafik farklılıkları değerlendirmek için sintigramlar elde edilmiştir. Klinik çalışmanın tamamlanmasından sonra, TZF örnekleri ışık ve taramalı elektron mikroskobu ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak artmış kemik iyileşmesinin bir göstergesi olarak teknesyum-99m metilen difosfonat alımındaki ortalama artış, ameliyattan 4 hafta sonra TZF ile tedavi edilen ve TZF ile uygulanmayan soketler arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (258).

Gassling ve ark., lateral sinüs osteotomisi yapılan hastalarda bariyer membran olarak kullanılan TZF 'nin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmişler. İki taraflı sinüs tabanı yükseltme gerektiren 6 hastada 12 sinüs ameliyatı ve 5 ay sonrasında implant tedavisi yapılmıştır. Sinüsler 1:1 oranında otolog kemikle ve kemik grefti ile ogmente edildikten sonra birinin üzeri TZF membranla (12 dakika 400g) ve diğer taraftı ise bir kollajen membranla kapatılmıştır. Beş ay sonra implatasyon ameliyatı öncesi trefan frezle histomorfometrik değerlendirme için kemik örnekleri alınmıştır. Kemik kalitesi, ogmente edilmiş sinüslerin her iki bölgesinde de eşit görünmüştür. 5 ay sonra ortalama vital kemik oluşumu, TZF ve kollajen bölgeleri için sırasıyla% 17.0 ve% 17.2 idi. Tedavi edilen hastaların hiçbirinde dehisens veya



membran ekspozu gibi hiçbir lokal komplikasyon görülmemiştir. Çalışmanın sınırları dahilinde, iki farklı rezorbe membran ile lateral sinüs penceresinin kapatılmasında kemik oluşumunda anlamlı fark görülmemiştir (259).

Suttapreyasri ve ark., TZF'nin diş çekilmesinin ardından erken yara iyileşmesi ve alveoler kret korunmasına olan etkisini araştırmışlar. Çalışmaya simetrik premolar diş çekimi yapılacak hastalar dahil edilmiştir. Periapikal radyografilerde yara iyileşmesi, alveolar sırt çevresi değişiklikleri ve krestal kemik rezorpsiyonu değerlendirmesi yapılmıştır (T0, başlangıç; T1, 1 hafta; T2, 2 hafta; T4, 4 hafta; T6, 6 hafta; T8, 8 hafta.). TZF elde etmek için cam tüpe toplanmış kan 10 dk 3000 rpm'de satrifüj edilmiştir. TZF'nin klinik olarak ilk 4 hafta içinde yumuşak doku göçünü engellediğini ve çekim soketinin erken iyileşmesini hızlandırdığı gözlenmiştir (260).

Çalışmamızda, TZF uygulaması sonrası çekim boşluğunda oluşan yeni kemiğin mimarisinin düzgün ve kalitesinin iyi olması, soket koruma işleminde TZF'nin kemik greftlerine alternatif olabileceğini ortaya koyulmuştur.

PNCA ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında;

A-TZF uygulanan defektlerdeki PNCA ekspresyonunun, kontrol grubundaki defektlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,001).

L-TZF uygulanan defektlerdeki PNCA ekspresyonunun, kontrol grubundaki defektlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,001).

L-TZF uygulanan defektlerdeki PNCA ekspresyonunun, A-TZF grubundaki defektlere yakın skorlar göstermiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.(p=0,1).

Sawamura ve ark (2009) dejeneratif intervertebral diskler üzerinde TZP uygulaması ile yaptıkları çalışmada PCNA ekspresyonuna bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulunduğu görülmektedir (261).

Rezonans frekans analizi ile implant stabilitesinin değerlendirilmesi yöntemi ilk defa Meredith ve ark. tarafından uygulanmıştır (262). Bir çok araştırmacı tarafından kullanılan RFA yöntemi, çalışmalarda yerleştirme torku ve kemik-implant bağlantısını gösteren histolojik çalışmalarla karşılaştırılmış ve sonuçların birbiri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (263,264).

Öncü ve ark. 2700rpm 12dk protokolü ile elde ettikleri TZF materyallerini kullanarak implantlardaki primer stabiliteyi RFA ile değerlendirdikleri çalışmada 7.

gün ISQ ölçümlerinde kontrol grubunda istatistiksel önemi olmayan hafif bir düşüş gözlemlerken, TZF grubunda ISQ değerinin yükseldiğini saptamışlardır. Daha sonraki dönemde ise her iki grubun ISQ değerlerinin arttığı gözlenmiş ve TZF uygulanan grubunun ISQ değerleri 7 ve 30. günlerde kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (265).

Çalışmamızda; implant stabiliteğini değerlendirmek amacı ile kullanımının kolay olması, non-invaziv bir yöntem olması, objektif ve sayısal bir değer vermesi, kemik iyileşmesine herhangi bir zararı olmaması ve tekrar edilebilir olması nedenleri göz önünde bulundurularak RFA yöntemi kullanılmıştır ve TZF uygulanan soketlerde primer stabilite ve erken dönem stabilitesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak üstün olduğu görülmüştür.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Dental implant uygulamaları diş eksikliklerinin tedavisinde yaygın uygulanan tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir. Hastaların en büyük beklentisi; daha kısa sürede fonksiyona girebilecek yani protetik tedavinin en kısa sürede tamamlanabileceği şekilde gerçekleştirilmesidir.

İmplant yapılacak bölgelerdeki kemik yapının formasyonunu geliştirmek amacı ile bir çok cerrahi işlemde olumlu etkileri gösterilmiş olan TZF'nin fibrin yapısı içinde bulunan büyüme faktörlerine ek olarak, içeriğindeki trombosit ve lökosit aktivasyonları iyileşme sırasında ortama salınan büyüme faktörü miktarını da arttırarak iyileşmeye güçlü katkılar sağlamaktadır. Bunun yanında farklı santrifüj değerinde uygulanan protokollerin etkinliğine dair somut klinik veriler elde etmek çalışmamızın temel amacı olmuştur.

Histolojik incelemeler ve RFA ölçümleri ele alındığında TZF uygulamalarının yeni oluşan kemik dokusunu ve bölgeye uygulanan implantların primer ve erken dönem stabilitesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı ortaya konmuştur. Bunun yanında farklı santrifüj protokolleriyle elde edilen L-TZF ve A-TZF'nin etkileri ele alındığında L-TZF grubunda daha yüksek yeni kemik oluşumunu artırma etkisi gözlenirken bu sonuç A-TZF karşısında istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildir.

Çalışmamız ve literature değerlendirildiğinde TZF'nin kemik iyileşmesini hızlandırabileceği ve böylece bir çok cerrahi uygulamada olduğu gibi implant tedavisinde de etkinlik ve başarıyı artırabileceği öne sürülebilir. Çalışmamızda TZF'nin tek başına greft materyali olarak kullanıldığında yeni kemik oluşumunu anlamlı derecede arttırdığı görülmüştür. Kist enükleasyonundan sonra, sinüs yükseltme operasyonlarında, periodontal defektlerin onarımında, çenelerdeki küçük defektlerin cerrahi onarımında, diş çekiminden sonra implant yapılacak hastalarda çekim boşluğunun doldurulmasında, TZF'nin tek başına kullanımı yeni kemik oluşumunu hızlandırmak açısından fayda sağlayabilir. Farklı santrifüj değerlerinde farklı protokollerle elde edilen TZF ürünlerinin etkinlikleri ve birbirlerine karşı üstünlükleri konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post- extraction sockets in humans: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2009;36: 1048-1058.
2. John V, De Poi R, Blanchard S. Socket preservation as a precursor of future implant placement: Review of the literature and case reports. *Compend Contin Educ Dent* 2007;28: 646-653.
3. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, et al. Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 906-913.
4. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, et al. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009;27: 63-69.
5. Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, et al. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:341-352.
6. Gassling V, Douglas T, Warnke PH, et al. Platelet- rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:543-549.
7. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet- rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(3):37-44.
8. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, et al. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant Dent* 2013;22(3):295-303.
9. Iain H, Kalfas MD. F.A.C.S. *Neurosurg Focus* 2001; 10(4):Article 1.
10. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Histology*. Appleton & Lange Company, 1989:136-153.
11. Müftüoğlu, S.F. *Kemik Dokusu*, 2005.

Erişim:[[http://www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D2/1/1930\\_files/frame.htm#slide\\_0024.htm](http://www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D2/1/1930_files/frame.htm#slide_0024.htm)].Erişim Tarihi: 08.02.2006.

12. Kafkas, İ .H. Kemik İyileşmesinin Temelleri. Neurosurgical Focus, 2001; 10. Erişim: [[http://meds.ktu.edu.tr/~sbaykal/kemik\\_fuz.htm](http://meds.ktu.edu.tr/~sbaykal/kemik_fuz.htm)].Erişim Tarihi: 08.02.2006.
13. Recker RR. Embryology, Anatomy and Microstructure of Bone. In Coe FI, Favus MJ, eds. Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York: Raven, 1992: 219-240
14. Ruimerman R. Modeling and remodeling in bone tissue. Eindhoven: University Press Facilities, 2005: 1-8.
15. Baron R. Anatomy and ultrastructure of Bone. In Favus MJ, ed. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism. Lippincot-Raven Company, 1993: 3-9.
16. Stevenson JC, Marsh MS. An Atlas of osteoporosis. 3. Baskı, London: Novartis, 2007:1-19.
17. Kierszenbaum A., Histoloji ve Hücree Biyolojisi 1th ed. Çeviren: Demir R, Palme Yayıncılık, Ankara, 2006; 95-144
18. Soydan N, 1992. Genel Histoloji, İstanbul, Palme Yayıncılık s. 28-31, Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO, 1998. Temel Histoloji. 8.Baskı. İstanbul: Barış Kitabevi, s. 132-51.
19. Ovalle W.K., Nahirney P.C. Netter's Essential Histology. First Edition. Chapter 6. Cartilage and Bone. 2008; 145-146
20. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO, Temel Histoloji. 8.Baskı. İstanbul: Barış Kitabevi, 1998; 132-51.
21. Junqueira L.C., Carneira J. Basic Histology: Text & Atlas. Tenth Edition. Chapter 8. Bone. 2003; 146-148).
22. Garg A.K. Bone Biology, Harvesting and Grafting for Dental Implants. Quintessence Publishing. Chapter 1, Bone Physiology for Dental Implantology. 2004; 3-20.
23. Schroeder, H.E. The periodontium. In: Schroeder,H.E., ed. Handbook of Microscopic Anatomy.1st edition, 1986; 47–64. Berlin: Springer.

24. Newman M.G., Takei H.H., Carranza F.A. Carranza's Clinical Periodontology. Ninth Edition. Saunders Publishing. Chapter 2. The Tooth-Supporting Structures. Chapter Editors; Carranza F.A., Bernard W. 2001; 45-50.
25. Weinmann J.P., Sicher H. Bone and Bones. Fundamentals of Bone Biology. Second Edition. Mosby Publishing, 1955.
26. Ahn JJ, Shin HI. Bone tissue formation in extraction sockets from sites with advanced periodontal disease: a histomorphometric study in humans. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 2008; 23(6):1133-8
27. Amler MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. 1969; 27(3):309-18
28. Scala A, Lang NP, Schweikert MT, de Oliveira JA, Rangel-Garcia I Jr, Botticelli D. Sequential healing of open extraction sockets. An experimental study in monkeys. *Clinical Oral Implants Research*. 2013.
29. Bartee BK. Extraction site reconstruction for alveolar ridge preservation. Part 1: rationale and materials selection. *Journal of Oral Implantology*. 2001; 27(4):187-93.
30. Barone A, Ricci M, Tonelli P, Santini S, Covani U. Tissue changes of extraction sockets in humans: a comparison of spontaneous healing vs. ridge preservation with secondary soft tissue healing. *Clinical Oral Implants Research*. 2012.
31. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology*. 2003; 30(9):809-18.
32. Araujo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005; 32(2):212-8
33. Al-Harbi SA. Minimizing trauma during tooth removal: A systematic sectioning approach. *The European Journal of Esthetic Dentistry*. 2010; 5(3):274-287.
34. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W, Huerzeler M. Tissue alterations after tooth extraction with and without surgical trauma: a volumetric study in the beagle dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008; 35(4):356-63.
35. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, Weinlaender M, Kenney EB, Dimitrijevic B, Nedic M. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using

- bioabsorbable membranes. *Journal of Periodontology*. 1998; 69(9):1044-9.
36. Serino G, Rao W, Iezzi G, Piattelli A. Polylactide and polyglycolide sponge used in human extraction sockets: bone formation following 3 months after its application. *Clinical Oral Implants Research*. 2008; 19(1); 26–31.
37. Moya-Villaescusa MJ, Sánchez-Pérez A. Measurement of ridge alterations following tooth removal: a radiographic study in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2010; 21(2):237-42.
38. Farmer M, Darby I. (2013). Ridge dimensional changes following single-tooth extraction in the aesthetic zone. *Clinical Oral Implants Research*. doi: 10.1111/clr.12108. [Epub ahead of print]
39. Horváth A, Mardas N, Mezzomo LA, Needleman IG, Donos N. Alveolar ridge preservation. A systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 2013; 17(2):341-63
40. Angelopoulos C, Aghaloo T. Imaging technology in implant diagnosis. *Dental Clinics of North America*. 2011; 55(1):141-58.
41. Torres MG, Campos PS, Segundo NP, Navarro M, Crusoé-Rebello I. Accuracy of linear measurements in cone beam computed tomography with different voxel sizes. *Implant Dentistry*. 2012; 21(2):150-5.
42. Benavides E, Rios HF, Ganz SD, An CH, Resnik R, Reardon GT, Feldman SJ, Mah JK, Hatcher D, Kim MJ, Sohn DS, Palti A, Perel ML, Judy KW, Misch CE, Wang HL. Use of cone beam computed tomography in implant dentistry: the International Implantologists consensus report. *Implant Dentistry*. 2012; 21(2):78-86.
43. De Vos W, Casselman J, Swennen GR. Cone-beam computerized tomography (KIBT) imaging of the oral and maxillofacial region: a systematic review of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 38(6):609-25.
44. Hämmerle CH, Araujo MG, Simion M; Osteology Consensus Group Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clinical Oral Implants Research*. 2011; 5:80-2.
45. Vignoletti F, Matesanz P, Rodrigo D, Figuero E, Martin C, Sanz M. Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2012; 5:22- 38.

46. Becker W, Urist M, Becker BE, Jackson W, Parry DA, Bartold M, Vincenzzi G, De Georges D, Niederwanger M. Clinical and histologic observations of sites implanted with intraoral autologous bone grafts or allografts. 15 human case reports. *Journal of Periodontology*. 1996; 67(10):1025-33
47. Becker W, Clokie C, Sennerby L, Urist MR, Becker BE. (1998). Histologic findings after implantation and evaluation of different grafting materials and titanium micro screws into extraction sockets: case reports. *Journal of Periodontology*. 69(4):414-21
48. Silva AM, Souza WM, Souza NT, Koivisto MB, Barnabé Pde A, Poló Tda S. Filling of extraction sockets with autogenous bone in cats. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2012; 27(1):82-7
49. Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets: 2. Histochemical observations at 9 months. *Journal of Periodontology*. 2001; 72(2):152-9.
50. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clinical Oral Implants Research*. 2003; 14(2):137-43.
51. Araujo M, Linder E, Lindhe J. Effect of a xenograft on early bone formation in extraction sockets: an experimental study in dog. *Clinical Oral Implants Research*. 2009; 20(1):1-6.
52. Luttikhuisen DT, Harmsen MC, Van Luyn MJA. Cellular and molecular dynamics in the foreign body reaction. *Tissue Engineering*. 2006; 12 (7):1955-1970.
53. Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Drisko C, Bohra AA, Scheetz JP. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *Journal of Periodontology*. 2003; 74(7):990-9.
54. Brugnamì F, Then PR, Moroi H, Leone CW. Histologic evaluation of human extraction sockets treated with demineralized freeze-dried bone allograft (DFDBA) and cell occlusive membrane. *Journal of Periodontology*. 1996; 67 (8); 821-825.
55. Wang HL, Tsao YP. Histologic evaluation of socket augmentation with mineralized human allograft. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2008; 28(3); 231-237.



56. Mordenfeld A, Hallman M, Johansson CB, Albrektsson T. Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone. *Clinical Oral Implants Research*. 2010; 21(9); 961–970.
57. Rasperini G, Canullo L, Dellavia C, Pellegrini G, Simion M. Socket grafting in the posterior maxilla reduces the need for sinus augmentation. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2010; 30(3); 265–273.
58. Santis De E, Botticelli D, Pantani F, Pereira FP, Beolchini M, Lang NP. Bone regeneration at implants placed into extraction sockets of maxillary incisors in dogs. *Clinical Oral Implants Research*. 2011; 22( 4); 430–437.
59. Fiorellini JP, Kim DM, Nakajima Y, Weber HP. Osseointegration of titanium implants following guided bone regeneration using expanded polytetrafluoroethylene membrane and various bone fillers. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2007; 27(3); 287–294.
60. Fiorellini JP, Nevins ML. Localized ridge augmentation/ preservation. A systematic review. *Annals of Periodontology*. 2003; 8(1); 321–327.
61. Serino G, Biancu S, Iezzi G, Piattelli A. Ridge preservation following tooth extraction using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2003; 14 (5); 651–658.
62. Pagni G, Pellegrini G, Giannobile WV, Rasperini G. Postextraction alveolar ridge preservation: biological basis and treatments. *International Journal of Dentistry*. 2012:151030.
63. Araújo M, Linder E, Wennström J, Lindhe J. The influence of Bio-Oss collagen on healing of an extraction socket: an experimental study in the dog. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2008; 28 (2); 123–135.
64. Fickl S, Schneider D, Zuhr O, Hinze M, Ender A, Jung RE, Hürzeler MB. Dimensional changes of the ridge contour after socket preservation and buccal overbuilding: an animal study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2009; 36(5):442-8
65. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Kerschull M, Hürzeler MB. Hard tissue alterations after socket preservation with additional buccal overbuilding: a study in the beagle

- dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 2009; 36(10); 898–904.
66. Barzilay I, Graser GN, Iranpour B, Natiella JR. Immediate implantation of a pure titanium implant into an extraction socket: report of a pilot procedure. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 1991; 6(3); 277–284.
67. Araujo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005; 32(6):645-52.
68. Vignoletti F, Discepoli N, Müller A, de Sanctis M, Muñoz F, Sanz M. Bone modelling at fresh extraction sockets: immediate implant placement versus spontaneous healing: an experimental study in the beagle dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012; 39(1):91-7.
69. Araujo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J. Tissue modeling following implant placement in fresh extraction sockets. *Clinical Oral Implants Research*. 2006; 17(6):615–624.
70. Filipek D, Koszowski R, Smieszek-Wilczewska J. A comparative clinical study on human tooth extractions: flap vs flapless buccal surgery. *Quintessence International*. 2012; 43(10):887-9.
71. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W, Huerzeler MB. Hard tissue alterations after socket preservation: an experimental study in the beagle dog. *Clinical Oral Implants Research*. 2008;19(11):1111-8.
72. Landsberg CJ. Implementing socket seal surgery as a socket preservation technique for pontic site development: surgical steps revisited--a report of two cases. *Journal of Periodontology*. 2008; 79(5):945- 54.
73. Jung RE, Siegenthaler DW, Hämmerle CH. Postextraction tissue management: a soft tissue punch technique. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2004; 24(6):545-53.
74. Tal H. Autogenous masticatory mucosal grafts in extraction socket seal procedures: a comparison between sockets grafted with demineralized freeze-dried bone and deproteinized bovine bone mineral. *Clinical Oral Implants Research*. 1999; 10(4):289-96.
75. Oghli AA, Steveling H. Ridge preservation following tooth extraction: a

comparison between atraumatic extraction and socket seal surgery. *Quintessence International*. 2010; 41(7):605-9.

76. Stimmelmayer M, Allen EP, Reichert TE, Iglhaut G. Use of a combination epithelized-subepithelial connective tissue graft for closure and soft tissue augmentation of an extraction site following ridge preservation or implant placement: description of a technique. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2010; 30(4):375-81.

77. Thalmair T, Hinze M, Bolz W, Wachtel H. The Healing of Free Gingival Autografts for Socket-seal Surgery: a Case Report. *The European Journal of Esthetic Dentistry*. 2010; 5(4):358-68.

78. Thalmair T, Fickl S, Schneider D, Hinze M, Wachtel H. Dimensional alterations of extraction sites after different alveolar ridge preservation technique-a volumetric study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013; 40(7):721-7.

79. Howell TH, Fiorellini J, Jones A, Alder M, Nummikoski P, Lazaro M, Lilly L, Cochran D. A feasibility study evaluating rhBMP- 2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 1997; 17(2):124-39.

80. Nevins ML, Camelo M, Schupbach P, Kim DM, Camelo JMB, Nevins M. Human histologic evaluation of mineralized collagen bone substitute and recombinant platelet-derived growth factor-bb to create bone for implant placement in extraction socket defects at 4 and 6 months: a case series. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2009; 29(2): 129–139.

81. Kaigler D, Pagni G, Park CH, Tarle SA, Bartel RL, Giannobile WV. Angiogenic and osteogenic potential of bone repair cells for craniofacial regeneration. *Tissue Engineering Part A*. 2010; 16( 9): 2809-2820.

82. RE, Garg, A.K. . Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. *Quintessence Publishing* 2005,3-30.

83. Dohan Ehrenfest, D.M.; Rasmusson, L.; Albrektsson, T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P- PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Bio- technol.*, 2009; 27(3): 158-167.

84. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR.

Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-646.

85. Matras H. Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin. *Osterr Z Stomatol.* 1970; 67(9):338-59.

86. Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion.* 1990;30(8):741-7.

87. Rosenthal AR, Harbury C, Egbert PR, Rubenstein E. Use of a platelet-fibrinogen-thrombin mixture as a corneal adhesive: experiments with sutureless lamellar keratoplasty in the rabbit. *Invest Ophthalmol.* 1975;14(11):872-5.

88. Fischer H. A method of suture-free anastomosis of nerve transplantation is being reported, using facial nerve as the example (author's transl). *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1979;58(2):154-6.

89. Knighton DR, Doucette M, Fiegel VD, Ciresi K, Butler E, Austin L. The use of platelet derived wound healing formula in human clinical trials. *Prog Clin Biol Res.* 1988;266:319-29.

90. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55(11): 1294-9.

91. Tamimi FM, Montalvo S, Tresguerres I, Blanco Jerez L. A comparative study of 2 methods for obtaining platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(6):1084-93.

92. Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Borzini P. Platelet-rich plasma and platelet gel preparation using Plateltex. *Vox Sang.* 2008; 94(3): 202-8.

93. Dohan Ehrenfest D. M., Sammartino G., Shibli J., Wang H. L., Zou D. R., and Bernard J. P., Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma - PRP, or Platelet-Rich Fibrin - PRF): the international classification of the POSEIDO, 2013; 1(1).

94. Judith A. Owen, Jenni Punt, Sharon A. Stranford. *Kuby Immunology*, 7th Edition. Macmillan, USA, 2007.

95. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Jordan S. Pober. *Cellular and Molecular Immunology* First Edition. HBJ International Edition W.B. Saunders 1991.

96. Dinarello C. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095-2147.
97. Yi-June L, Cheing Meii L, Man-Ying W, Lein-Tuan H, Weikuei C. Interleukin-1 secreting cells in inflamed gingival tissue of adult periodontitis patients, *Cytokine*. 1999; 11: 626-33.
98. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II, Part III: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006; 101 (3), 45-50.
99. Everts PA, Van Zundert A, Schonberger JP, Devilee RJ, Knape JT., What do we use: Platelet- rich plasma or platelet-leukocyte gel. *J Biomed Mater Res*, 2008; 85 (4), 1135-6.
100. Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI, Is Platelet rich plasma the perfect enhancement factor? A current review *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2003; 18, 93-103.
101. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*, 2007; 28 (31), 4551-60.
102. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: The good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol*, 2005; 15 (11), 599-607.
103. Moojen DJ, Everts PA, Schure RM, Overdevest EP, van Zundert A, Knape JT, Castelein RM, Creemers LB, Dhert WJ. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res*. 2008 Mar;26(3):404-10.
104. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu FT, Alshahat M, Van Dyke TE, Platelet- rich plasma: Growth factors and pro and antiinflammatory properties. *J Periodontal*, 2007; 78 (4), 661- 9.
105. Nielsen HJ, Werther K, Mynster T, Svendsen MN, Rosendahl S, Elley T, Skov F., Bacteria- induced release of white cell and platelet-derived vascular endothelial growth factor in vitro. *Vox Sang*, 2001; 80 (3), 170-8.
106. Italiano JE, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S., Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: Pro and antiangiogenic proteins are

organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood*, 2008; 111 (3), 1227-33.

107. Dohan DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB, Three-dimensional architecture and cell composition of a choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 2011; 1: 53-7.

108. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006;101(3): 56-60.

109. Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) membranes in periodontal surgery: understanding the biomaterial or believing into the magic of growth factors. *J Periodontal*, 2009; 80(11): 1694-7.

110. Lundquist R, Dziegiel MH, Agren MS., Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair Regen*, 2008; 16, 356-63.

111. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJ, Granjeiro JM, Borojevic R. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013 Jun 7;4(3):67.

112. Amanda G. M. Perez, José Fábio S. D. Lana, Ana Amélia Rodrigues, Angela Cristina M. Luzo, William D. Belangero, Maria Helena A. Santana. Relevant Aspects of Centrifugation Step in the Preparation of Platelet-Rich Plasma. *ISRN Hematol*. 2014; 2014: 176060.

113. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006; 101 (3): 37-44.

114. Shilpi Gangwar, U. S. Pal, Sunita Singh, R. K. Singh, Vibha Singh, Lakshya Kumar:Immediately placed dental implants in smokers with plasma rich in growth factor versus without plasma rich in growth factor: A comparison *Natl J Maxillofac Surg*. 2018; 39-4.

115. Amit A.A.: Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology: *World J Clin Cases*. 2017 May 16; 5(5): 159–171.
116. Kobayashi E, Fluckiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical oral investigations*. 2016.
117. Shah R, M G T, Thomas R, Mehta DS: An Update on the Protocols and Biologic Actions of Platelet Rich Fibrin in Dentistry. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2017 Jun; 25(2):64-72.
118. Varela HA, Souza JCM, Nascimento RM, Araújo RF Jr, Vasconcelos RC, Cavalcante RS, Guedes PM, Araújo AA. Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. *Clin Oral Investig*. 2018 Jul 12.
119. Choukroun J., Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Dohan DM. A second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral radiol Endod*, 2006; 101: 299-303.
120. Agata C., Tomaz B., Tadeusz SG., Tadeusz C., Tomasz S., Improved treatment of mandibular odontogenic cyst with platelet-rich gel. *Oral Surg Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod* 2008, 105, 423-429.
121. Swennen GRJ., Schutyser F., Mueller MC., Kramer FJ., Eulzer C., Schliephake H., Effect of platelet rich plasma on cranial distraction osteogenesis in sheep: preliminary clinic and radiographic results. *Int. J Oral Maxillofac. Surg.* 2004, 34, 294-304.
122. Elgazzar RF., Mutabagani MA., Abdelaal SE., Sadakah AA., Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: a controlled blind study on rats *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2008, 37. 748-755.
123. Rossi AC, Freire AR, Perussi MR. Use Homologous Bone Grafts in Maxillary Sinus Lifting. *Int. J. Odontostomat* 2012; 6(1):19-26.
124. Markovic A, Todorovic L. The Influence of Low-power Laser on Healing of Bone Defects after Periapical Surgery: A Clinical Study. *J Oral Laser Applications* 2006; 6(3):163-68.

125. Wilczewska JS, Koszowski R, Pająk J. Comparison of postoperation bone defects healing of alveolar processes of maxilla and mandible with the use of Bio-Gen and Bio-Oss. *J Clin Exp Dent* 2010;2(2):60- 6.
126. Vertenten G, Gasthuys F, M C, Schacht E, Vlaminc L. Enhancing bone healing and regeneration: present and future perspectives in veterinary orthopaedics. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2010;23(3):153-62.
127. John V, De Poi R, Blanchard S. Socket preservation as a precursor of future implant placement: Review of the literature and case reports. *Compend Contin Educ Dent* 2007;28:646-653.
128. Darby I, Chen ST, Buser D. Ridge preservation techniques for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24:260-271.
129. Araujo MG, Lindhe J. Ridge alterations following tooth extraction with and without flap elevation: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2009;20: 545-549.
130. Darby I, Chen S, De Poi R. Ridge preservation: what is it and when should it be considered. *Aust Dent J* 2008;53:11-21.
131. Irinakis T. Rationale for socket preservation after extraction of a single-rooted tooth when planning for future implant placement. *J Can Dent Assoc* 2006;72:917-22.
132. Pietrokovski J. The bony residual ridge in man. *J Prosthet Dent* 1975;34:456-62.
133. Lekovic V, Kenney EB, Weinlaender M, Han T, Klokkevold P, Nedic M, Orsini M. A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *J Periodontol.* 1997;68:563-70.
134. Araujo MG, Wennstrom JL, Lindhe J. Modeling of the buccal and lingual bone walls of fresh extraction sites following implant installation. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:606-14.
135. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23: 313-23.
136. Bölükbaşı N, Mısırlıoğlu E, Havlucu U, Özdemir T. İmplant uygulaması planlanan alanlarda soket koruma tekniğinin uygulanması. *Oral İmplantoloji Dergisi* 2008;9: 31-6.



137. Wang HL, Kiyonobu K, Neiva RF. Socket augmentation: rationale and technique. *Implant Dent* 2004;13:286-96.
138. Marx RE. Bone and bone graft healing. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007;19:455-66.
139. Scarano A, Piattelli A, Perrotti V, Manzon L, Iezzi G. Maxillary sinus augmentation in humans using cortical porcine bone: a histological and histomorphometrical evaluation after 4 and 6 months. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011;13:13- 8.
140. Katsuyama H, Jensen SS. ITI treatment guide: Sinus floor augmentation. Berlin: Quintessence; 2012.
141. Hupp JR, Ellis E, Tucker MR. Contemporary oral and maxillofacial surgery. 5 ed. St. Louis: Mosby; 2008. p. 605-7.
142. Orsini G, Scarano A, Piattelli M, et al. Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. *J Periodontol* 2006; 77: 1984-90.
143. Barone A, Crespi R, Aldini NN, et al. Maxillary sinus augmentation: histologic and histomorphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20:519-25.
144. Pradel W, Eckelt U, Lauer G. Bone regeneration after enucleation of mandibular cysts: comparing autogenous grafts from tissue-engineered bone and iliac bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:285-90
145. Xu H, Shimizu Y, Onodera K, Ooya K. Long-term outcome of augmentation of the maxillary sinus using deproteinised bone particles experimental study in rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43:40-5.
146. Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: histomorphometric evaluations at 9 months. *J Periodontol* 2000;71:1015-23.
147. Becker W, Becker BE, Caffesse R. A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *J Periodontol* 1994;65:1128-33.

148. Oltramari PV, Navarro Rde L, Henriques JF, et al. Evaluation of bone height and bone density after tooth extraction: an experimental study in minipigs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:e9-16.
149. Alkan EA, Parlar A, Yildirim B, Senguven B. Histological comparison of healing following tooth extraction with ridge preservation using enamel matrix derivatives versus Bio-Oss Collagen: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:1522-8.
150. Nemcovsky CE, Serfaty V. Alveolar ridge preservation following extraction of maxillary anterior teeth. Report on 23 consecutive cases. *J Periodontol* 1996;67:390-5.
151. Heberer S, Al-Chawaf B, Jablonski C, et al. Healing of ungrafted and grafted extraction sockets after 12 weeks: a prospective clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011;26:385-92
152. Guarnieri R, Pecora G, Fini M, et al. Medical grade calcium sulfate hemihydrate in healing of human extraction sockets: clinical and histological observations at 3 months. *J Periodontol* 2004; 75: 902-8.
153. Sandor GK, Kainulainen VT, Queiroz JO, Carmichael RP, Oikarinen KS. Preservation of ridge dimensions following grafting with coral granules of 48 post-traumatic and post-extraction dentoalveolar defects. *Dent Traumatol* 2003;19:221-7.
154. Norton MR, Odell EW, Thompson ID, Cook RJ. Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: a human histologic study. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:775-83.
155. Stimmelmayer M, Guth JF, Iglhaut G, Beuer F. Preservation of the ridge and sealing of the socket with a combination epithelialised and subepithelial connective tissue graft for management of defects in the buccal bone before insertion of implants: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50:550- 5.
156. Froum S, Cho SC, Elian N, et al. Extraction sockets and implantation of hydroxyapatites with membrane barriers: a histologic study. *Implant Dent* 2004;13:153-64.

157. Fowler EB, Breault L, Rebitski G. Ridge preservation utilising an acellular dermal allograft and demineralised freeze-dried bone allograft: Part 1. A report of 2 cases. *J Periodontol* 2000; 71: 1353–9.
158. Serino G, Rao W, Iezzi G, Piattelli A. Polylactide and polyglycolide sponge used in human extraction sockets: bone formation following 3 months after its application. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:26- 31.
159. Kingsley, C.S. Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature*, 1954, 173(4407), 723-724.
160. de Vries RA, de Bruin M, Marx JJ, Hart HC, Van de Wiel A. Viability of platelets collected by apheresis versus the platelet-rich plasma technique: a direct comparison. *Transfusion science*. 1993; 14(4):391–8.
161. Anfossi G, Trovati M, Mularoni E, Massucco P, Calcamuggi G, Emanuelli G. Influence of propranolol on platelet aggregation and thromboxane B2 production from platelet-rich plasma and whole blood. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 1989;36(1):1–7.
162. Fijnheer R, Pietersz RN, de Korte D, Gouwerok CW, Dekker WJ, Reesink HW, et al. Platelet activation during preparation of platelet concentrates: a comparison of the platelet-rich plasma and the buffy coat methods. *Transfusion*. 1990;30(7):634–8.
163. Lucarelli E, Beretta R, Dozza B, Tazzari PL, O’Connell SM, Ricci F, et al. A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix. *European cells & materials*. 2010; 20:13–23.
164. Saluja H, Dehane V, Mahindra U. Platelet Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Annals of maxillofacial surgery*. 2011;1(1):53–7.
165. Antoniades HN, Williams LT. Human platelet-derived growth factor: structure and function. *Fed Proc*. 1983 Jun;42(9):2630-4.
166. Greenhalgh CJ, Jacobs HJ, Meeusen EN. An in vivo mammary infusion model for tissue migration of leucocytes during inflammation. *Immunol Cell Biol*. 1996 Dec;74(6):497-503.

167. Lind M, Overgaard S, Nguyen T, Ongpipattanakul B, Büniger C, Søballe K. Transforming growth factor-beta stimulates bone ongrowth. Hydroxyapatite-coated implants studied in dogs. *Acta Orthop Scand*. 1996 Dec;67(6):611-6.
168. Carlson NE, Roach RB Jr. Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2002 Oct;133(10):1383-6.
169. Yazawa M, Ogata H, Nakajima T, Watanabe N. Influence of antiplatelet substances on platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Jun;62(6):714-8.
170. Fréchette JP, Martineau I, Gagnon G. Platelet-rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. *J Dent Res*. 2005 May;84(5):434-9.
171. Landesberg R, Burke A, Pinsky D, Katz R, Vo J, Eisig SB, Lu HH. Activation of platelet-rich plasma using thrombin receptor agonist peptide. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Apr;63(4):529-35.
172. Tsay RC, Vo J, Burke A, Eisig SB, Lu HH, Landesberg R. Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Apr;63(4):521-8.
173. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J Periodontol*. 2000 Oct;71(10):1654-61.
174. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002 Oct;60(10):1176-81.
175. Butterfield KJ, Bennett J, Gronowicz G, Adams D. Effect of platelet-rich plasma with autogenous bone graft for maxillary sinus augmentation in a rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Mar;63(3):370-6.
176. Grageda E, Lozada JL, Boyne PJ, Caplanis N, McMillan PJ. Bone formation in the maxillary sinus by using platelet-rich plasma: an experimental study in sheep. *J Oral Implantol*. 2005;31(1):2-17.
177. Rodriguez A, Anastassov GE, Lee H, Buchbinder D, Wettan H. Maxillary sinus augmentation with deproteinated bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseous implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Feb;61(2):157-63.

178. Oyama T, Nishimoto S, Takeda M. Alveolar bone regeneration utilizing b-TCP and platelet-rich plasma (PRP) derived from bone marrow aspirate. *Ann Plast Surg*. 2005 Feb;54(2):222-3.
179. Zechner W, Tangl S, Tepper G, Fürst G, Bernhart T, Haas R, Mailath G, Watzek G Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003 Jan-Feb;18(1):15-22.
180. Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res*. 2003 Apr;14(2):213-8.
181. Okuda K, Tai H, Tanabe K, Suzuki H, Sato T, Kawase T, Saito Y, Wolff LF, Yoshiex H. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: a comparative controlled clinical study. *J Periodontol*. 2005 Jun;76(6):890-8.
182. Bensaid W, Triffitt JT, Blanchat C (2003) A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cells transplantation. *Biomaterials* 24:2497–2502 14.
183. Boo JS, Yamada Y, Okazaki Y, Hibino Y, Okada K, Hata K et al (2002) Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells an a biodegradable scaffold. *J Craniofac Surg* 13:231–239.
184. Vivek GK., Sripathi Rao., Potential for osseous regeneration of platelet rich plasma: a comparative study in mandibular third molar sockets., *J Maxillofac Oral Surg* 8(4):308–311.
185. Ogundipe OK, Ugboko VI, Owotade FJ. Can autologous platelet-rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars? *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:2305–2310.
186. Rutkowski JL, Johnson DA, Radio NM, Fennell JW. Platelet rich plasma to facilitate wound healing following tooth extraction. *J Oral Implantol*. 2010;36:11–23.
187. Célio-Mariano R, Morais de Melo W, Carneiro-Avelino C. Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-

rich plasma after impacted mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70: 19–24.

188. Arenaz-Búa J, Luaces-Rey R, Sironvalle-Soliva S, Otero-Rico A, Charro-Huerga E, Patiño-Seijas B, García-Rozado A, Ferreras-Granados J, Vázquez-Mahía I, Lorenzo-Franco F, Martín-Sastre R, López-Cedrún JL. A comparative study of platelet-rich plasma, hydroxyapatite, demineralized bone matrix and autologous bone to promote bone regeneration after mandibular impacted third molar extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15:483–489.

189. Gürbüzer B, Pıkdöken L, Urhan M, Süer BT, Narin Y. Scintigraphic evaluation of early osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66:2454–2460.

190. Vijayalakshmi R., C. S. Rajmohan, D. Deepalakshmi, and G. Sivakami ., Use of platelet rich fibrin in a fenestration defect around an implant., *J Indian Soc Periodontol.* 2012; 16(1): 108–112.

191. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont* 1998;11:491-501.

192. Landesberg R., Robert S. Glickman DMD., Quantification of Growth Factor Levels Using a S.mpliRed Method of Platelet-Rich Plasma Gel Preparation ., *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58: 297-300.

193. Srisurang S, Kantheera B, Narit L, Prisana P. Socket preservation using platelet-rich fibrin in conjunction with epithelialized palatal free graft in minipigs. *Journal of Oral and Maxillofac Surg Med and Pathol* 2013;108-17.

194. Ostman PO, Hellman M, Sennerby L. Direct implant loading in the edentulous maxilla using a bone density-adapted surgical protocol and primary implant stability criteria for inclusion. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005; 7(1); 60- 69.

195. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity., *Int. J. Lab. Hematol.* 2013; 35:254–61.

196. Soloviev DA, Hazen SL, Szpak D, Bledzka KM, Ballantyne CM, Plow EF, Pluskota E., Dual Role of the Leukocyte Integrin M 2 in Angiogenesis, *J. Immunol.* 2014; 193:4712–21.

197. Ekstro m K, Omar O, Grane ´ li C, Wang X, Vazirisani F, Thomsen P. Monocyte exosomes stimulate the osteogenic gene expression of mesenchymal stem cells., *Plosone*.2013; 8:e75227.
198. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria., *Science*. 2004;303:1532–5.
199. Mo ´csai A., Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond., *J. Exp. Med.* 2013;210: 1283–99.
200. Tan KW, Chong SZ, Wong FHS, Evrard M, Tan SM-L, Keeble J, Kemeny DM, Ng LG, Abastado J-P, Angeli V. Neutrophils contribute to inflammatory lymphangiogenesis by increasing VEGF-A bioavailability and secreting VEGF-D., *Blood*. 2013;122:3666–77.
201. Grassi F, Cattini L, Gambari L, Manferdini C, Piacentini A, Gabusi E, Facchini A, Lisignoli G. T cell subsets differently regulate osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells in vitro., *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2016;10: 305–14.
202. Ono T, Okamoto K, Nakashima T, Nitta T, Hori S, Iwakura Y, Takayanagi H. IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells enhance bone regeneration, *Nat. Commun.* 2016;7.
203. Croes M, Cumhuri O ´ner F, van Neerven D, Sabir E, Kruyt MC, Blokhuis TJ, Dhert WJ, Alblas J. Proinflammatory T cells and IL-17 stimulate osteoblast differentiation. 2016.
204. Yang S, Ding W, Feng D, Gong H, Zhu D, Chen B, Chen J. Loss of B cell regulatory function is associated with delayed healing in patients with tibia fracture., *APMIS*. 2015; 123: 975–85.
205. Choukroun J, Addaf, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunit´e en parodontologie: le PRF, *Implantodontie*. 2001;42: 55–62.
206. Pattijn, V., Van Lierde, C., Van Der Perre, G., Naert, I., Vander Sloten, J. The resonance frequencies and mode shapes of dental implants: Rigid body behaviour versus bending behaviour. A numerical approach. *J Biomech* 2006;39: 939-947.
207. Kubesch A, Barbeck M, Orłowska A, Booms P, Al-Maawi S, Sader RA, Kirkpatrick CJ, Choukroun J, Ghanaati S. Pre-clinical in vivo evaluation of Platelet-rich fibrin (PRF) scaffolds: G-force reduction in advanced platelet-rich fibrin (A-PRF)

scaffolds increases scaffold integration and vascularization: First pre-clinical in vivo evaluation, (n.d.) JMSM, submitted.

208. El Bagdadi, K., Kubesch, A., Yu, X., Al-Maawi, S., Orłowska, A., Dias, A., Ghanaati, S., Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*.2017.

209. Schär, M. O., Diaz-Romero, J., Kohl, S., Zumstein, M. A., Nesic, D., Platelet-rich Concentrates Differentially Release Growth Factors and Induce Cell Migration In Vitro. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2015; 473(5): 1635–1643.

210. Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable PRF-(Platelet-Rich-Fibrin) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: First introduction of the low speed centrifugation concept (LSCC). *Eur J Trauma Emerg*. 2017.

211. Soloviev DA, Hazen SL, Szpak D, Bledzka KM, Ballantyne CM, Plow EF, et al. Dual role of the leukocyte integrin M 2 in angiogenesis. *J Immunol*. 2014; 193: 4712–21.

212. Kawazoe T, Kim HH. Tissue augmentation by white blood cell-containing platelet-rich plasma. *Cell Transplant*. 2012; 21: 601–7.

213. Omar OM, Granéli C, Ekström K, Karlsson C, Johansson A, Lausmaa J, et al. The stimulation of an osteogenic response by classical monocyte activation. *Biomaterials*. 2011; 32: 8190–204.

214. Nami N, Feci L, Napoliello L, Giordano A, Lorenzini S, Galeazzi M, et al. Crosstalk between platelets and PBMC: new evidence in wound healing. *Platelets*. 2016;27:143–8.

215. Tan KW, Chong SZ, Wong FHS, Evrard M, Tan SM-L, Keeble J, et al. Neutrophils contribute to inflammatory lymphangiogenesis by increasing VEGF-A bioavailability and secreting VEGF-D. *Blood*. 2013; 122: 3666–77.

216. Van Hinsbergh VW, Collen a, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 936: 426–37.



217. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost.* 2005; 31: 381–92.
218. Walsh TG, Metharom P, Berndt MC. The functional role of platelets in the regulation of angiogenesis. *Platelets.* 2015; 26: 199–211.
219. Dohan, Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of periodontology.* 2010; 81(4): 546-55.
220. Fernandez-Barbero, J.E.; Galindo-Moreno, P.; Avila-Ortiz, G.; Caba, O.; Sanchez-Fernandez, E.; Wang, H.L. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel. *Clin. Oral Implants Res.*, 2006; 17(6): 687-693.
221. Clark, R.A. Fibrin and wound healing. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2001; 936: 355-367.
222. Mosesson, M.W.; Siebenlist, K.R.; Meh, D.A. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2001; 936: 11-30.
223. Collen, A.; Koolwijk, P.; Kroon, M.; van Hinsbergh, V.W. Influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules by human microvascular endothelial cells. *Angiogenesis*, 1998; 2(2): 153-165.
224. Bielecki, T.; Dohan Ehrenfest, D.M.; Everts, P.A.; Wiczowski, A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: New perspectives. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13: 1153–1162.
225. Pripatnanont, P.; Nuntanaranont, T.; Vongvatcharanon, S.; Phurisat, K. The primacy of platelet-rich fibrin on bone regeneration of various grafts in rabbit's calvarial defects. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2013; 41: e191–e200.
226. Muñoz, F.; Jiménez, C.; Espinoza, D.; Vervelle, A.; Beugnet, J.; Haidar, Z. Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO): Clinical effects on edema and pain. *J. Clin. Exp. Dent.* 2016; 8: e119–e124.
227. Chen, Y.; Niu, Z.; Xue, Y.; Yuan, F.; Fu, Y.; Bai, N. Improvement in the repair of defects in maxillofacial soft tissue in irradiated minipigs by a mixture of adipose-

- derived stem cells and platelet-rich fibrin. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014; 52: 740–745.
228. Singh, A.; Kohli, M.; Gupta, N. Platelet Rich Fibrin: A Novel Approach for Osseous Regeneration. *J. Maxillofac. Oral. Surg.* 2012; 11: 430–434.
229. Sunitha Raja, V.; Munirathnam Naidu, E. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J. Dent. Res.*, 2008; 19(1): 42-463.
230. Dohan Ehrenfest, D.M., Bielecki, T., Del Corso, M., Inchingolo, F., Sammartino, G. Shedding light in the controversial terminology for platelet-rich products: Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet- Rich Fibrin (PRF), Platelet-Leukocyte Gel (PLG), Preparation Rich in Growth Factors (PRGF), classification and commercialism. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2010; 95(4): 1280-1282.
231. Diss, A. et al., Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a one-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2008; 105: 572–579.
232. Choukroun, J.I. et al. (2007) Influence of platelet rich fibrin (PRF) on proliferation of human preadipocytes and tympanic keratinocytes: a new opportunity in facial liposstructure (Coleman's technique) and tympanoplasty? *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord.)* 128, 27–32.
233. Braccini, F. and Dohan, D.M. The relevance of Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) during facial aesthetic liposstructure (Coleman's technique): preliminary results. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord.)* 2007;128: 255–260.
234. Anitua E, Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999 Jul-Aug;14(4):529-35.
235. Fuerst, G., Gruber, R., Tangi, S., Sanroman, F., Watzek, G., Enhanced Bone – To – Implant Contact By Platelet – Released Growth Factors In Mandibular Cortical Bone: A Histomorphometric Study In Minipigs, 2003.
236. Farina R, Bressan E, Taut A, Cucchi A, Trombelli L. Plasma rich in growth factors in human extraction sockets: a radiographic and histomorphometric study on early bone deposition. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Dec;24(12):1360-8.

237. Dohan Ehrenfest D. M., Pinto N. R., Pereda A., Jiménez P., Corso M. D., Kang B., Nally M., Lanata N., Wang H. L., Quirynen M., The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane, *Platelets*.2017.
238. Ling H, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Nov;108(5):707-13.
239. Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM, Carile F, Tia M, Bucci P. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: The use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *J Oral Implantol* 2011;37:681–690.
240. Temmerman, A., Vandessel J., Castro A., Jacobs R., Teughels W., Pinto N., Quirynen M. The use of Leucocyte and Platelet Rich Fibrin (L-PRF) in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomised, controlled clinical. 2016.
241. Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK. A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: Emerging safety concerns and lessons learned. *Spine J* 2011;11:471–491.
242. Dohan Ehrenfest DM, Doglioli P, de Peppo GM, Del Corso M, Charrier JB. Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. *Arch Oral Biol* 2010;55:185–194.
243. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: A radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol* 2009;80:2056–2064.
244. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbe G, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing

a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:1145–1152.

245. Kruger JP, Freymannx U, Vetterlein S, Neumann K, Endres M, Kaps C. Bioactive factors in platelet-rich plasma obtained by apheresis. *Transfus Med Hemother* 2013;40:432–440.

246. Tosovsky M, Bradna P, Andrys C, Andrysova K, Cermakova E, Soukup T. The VEGF and BMP-2 levels in patients with ankylosing spondylitis and the relationship to treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2014;57:56–61.

247. Fei ZH, Yao CY, Yang XL, Huang XE, Ma SL. Serum BMP-2 up-regulation as an indicator of poor survival in advanced non-small cell lung cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:5293–5299.

248. Khalafi, R.S. et al. (2008) Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34: 360–364.

249. Soffer, E. et al., Effects of platelet lysates on select bone cell functions. *Clin. Oral Implants Res.* 2004; 15: 581–588.

250. Schnabel, L.V. et al. Platelet rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. *J. Orthop.* 2007.

251. Mishra, A. and Pavelko, T., Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am. J. Sports Med.* 2006; 34: 1774–1778.

252. Simonpieri A., Choukroun J., Corso MD, MD, Sammartino G., Dohan Ehrenfest D. M., Simultaneous Sinus-Lift and Implantation Using Microthreaded Implants and Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin as Sole Grafting Material: A Six-Year Experience., *Implant Dentistry.* 2011.

253. Ozgul O., Senses F., Er N., Tekin U., Tuz H., Alkan A., Kocyigit İ., Atil F., Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial., *Head & Face Medicine*, 2015; 11:37.

254. Kumar N, Prasad K, Ramanujam L, K R, Dexith J, Chauhan A. Evaluation of Treatment Outcome After Impacted Mandibular Third Molar Surgery With the Use of

Autologous Platelet-Rich Fibrin: A Randomized Controlled Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2014.

255. Su CY, Kuo YP, Tseng YH, Su CH, Burnouf T. In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108(1):56–61.

256. Uyanik LO, Bilginaylar K, Etikan I. Effects of platelet-rich fibrin and Piezosurgery on impacted mandibular third molar surgery outcomes. *Head Face Med* 2015;11: 25.

257. Ahmed Abdullah Alzahrani , Afraa Murriky , Sami Shafik., Influence of platelet rich fibrin on post-extraction socket healing: A clinical and radiographic study. *The Saudi Dental Journal* (2017),dx.doi.org/10.1016/j.sdentj.2017.07.003

258. Gürbüzler B, Pıkdöken L, Tunah M, Urban M, Kucukodaci Z, Ercan F: Scintigraphic evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with Platelet-Rich Fibrin. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010; 68: 980.

259. Gassling V, Purcz N, Braesen JH, Will M, Gierloff M, Behrens E, Acil Y, Wiltfang J. Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;41:76–82.

260. Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *J Craniofac Surg* 2013;24:1088–94.

261. Sawamura K, Ikeda T, Nagae M, Okamoto S, Mikami Y, Hase H, Ikoma K, Tetsuya Yamada, Sakamoto H, Matsuda K, Tabata Y, Kawata M, Kubo T., Characterization of In Vivo Effects of Platelet-Rich Plasma and Biodegradable Gelatin Hydrogel Microspheres on Degenerated Intervertebral Discs., *Tissue Engineering.* 2009.

262. MEREDITH, N., BOOK, K., FRIBERG, B., JEMT, T., SENNERBY, L. Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clin Oral Implants Res* 1997;8: 226-233.

263. GLAUSER, R., SENNERBY, L., MEREDITH, N., REE, A., LUNDGREN, A., GOTTLLOW, J., HAMMERLE, C. H. Resonance frequency analysis of implants

subjected to immediate or early functional occlusal loading. Successful vs. failing implants. Clin Oral Implants Res 2004;15: 428-434.

264. FRIBERG, B., SENNERBY, L., MEREDITH, N., LEKHOLM, U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. A 20-month clinical study. Int J Oral Maxillofac Surg 1999;28: 297- 303.

265. Trombositten Zengin Fibrinin İmplant Stabilitesi üzerindeki Etkisinin Rezonans Frekans Analizi ile İncelenmesi (Doktora tezi). 2013, Başkent Üniversitesi, Ankara.



T.C.  
**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mandibulada Diş Çekimi Sonrası Çekim Soketine Uygulanan Farklı Santrifüj Değerlerine Sahip Trombositten Zengin Fibrinin Yeni Kemik Oluşumu Üzerine Etkisinin, Histomorfometri Ve Konik Işınli Bilgisayar Tomografi İle Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar/İZMİR
	TELEFON	0232 245 04 38
	FAKS	0232 245 04 38
	E-POSTA	-

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Murat ULU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız, Diş Ve Çene Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	



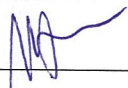
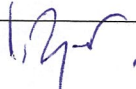
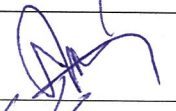

Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ



T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu


ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Mandibulada Diş Çekimi Sonrası Çekim Soketine Uygulanan Farklı Santrifüj Değerlerine Sahip Trombositten Zengin Fibrinin Yeni Kemik Oluşumu Üzerine Etkisinin, Histomorfometri Ve Konik Işınlı Bilgisayar Tomografi İle Değerlendirilmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-			
DEĞERLENİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası		Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	22.05.2017	1		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	22.05.2017	1		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	22.05.2017	1		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	-		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> 22.05.2017	1		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	-		
	İLAN	<input type="checkbox"/>	-		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	-		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	-		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	-		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>	-			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 83	Tarih: 10.08.2017			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili 20.07.2017 tarihli etik kurul toplantısında istenen düzeltmeler araştırmacılar tarafından yapılmış uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Başkan	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR / Başkan Yardımcısı	Çocuk Nörolojisi	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	İKÇÜTEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Servet AKAR	İç Hastalıkları/ Romatoloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hatice Sabiha TÜRE	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Utku Kürşat ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	



T.C.  
**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI			Mandibulada Diş Çekimi Sonrası Çekim Soketine Uygulanan Farklı Santrifüj Değerlerine Sahip Trombositten Zengin Fibrinin Yeni Kemik Oluşumu Üzerine Etkisinin, Histomorfometri Ve Konik Işınlı Bilgisayar Tomografi İle Değerlendirilmesi						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			-						
Yrd. Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Hukuk	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Meral MEHREKULA	Sivil	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

\*:Toplantıda Bulunma

Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ

