

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**İMMEDİYAT İMPLANTLAR ÇEVRESİNDE
TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN İKİ FARKLI
GREFT MATERYALİ İLE BİRLİKTE KULLANIMININ
İNCELENMESİ**

CENKER ZEKİ KOYUNCUOĞLU

**DANIŞMAN
PROF. DR. ÖZEN TUNCER**


**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

05 / 10 / 2010


Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
Müdür

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Periodontoloji Programı
Programın seviyesi : Yüksek Lisans Doktora
Anabilim Dalı : Periodontoloji Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Cenker Zeki Koyuncuoğlu
Tez Başlığı : İMMEDİYAT İMPLANTLAR ÇEVRESİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN İKİ FARKLI GREFT MATERYALİ İLE BİRLİKTE KULLANIMININ İNCELENMESİ
Sınav Yeri : İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Sınav Tarihi : 31 / 08 / 2010

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

1. Prof. Dr. Özen Tuncer (Danışman - İ.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD) 

2. Prof. Dr. Elvan Efeoğlu (M.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD) 

3. Prof. Dr. Aslan Y. Gökbuget (İ.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD) 

4. Prof. Dr. Serdar Çintan (İ.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD) 

5. Doç. Dr. Alpdoğan Kantarcı (Boston Üniv. Henry M. Goldman Diş hekimliği Okulu, Periodontoloji ve Oral Biyoloji Bölümü) 

BEYAN

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

Cenker Zeki Koyuncuoğlu

İTHAF

Anneme, Babama ve Eşime ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin hazırlanması sırasında ve tüm eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden sürekli olarak yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim danışmanım ve hocam sayın **Prof. Dr. Özen TUNCER**'e;

Doktora eğitimim süresince ilgisi ve desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübesini esirgemeyen Doç. Dr. **Alpdoğan KANTARCI** ve **Dr. Zeynep YASSIBAĞ**'a;

Tezime katkılarından dolayı tez izleme komitesindeki hocalarım **Prof. Dr. Elvan EFEOĞLU** ve **Prof. Dr. Serdar ÇİNTAN**'a;

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanmama olanak veren anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri **Prof. Dr. Utku ONAN**, **Prof. Dr. Hasan MERİÇ**, **Prof. Dr. Ahmet EFEOĞLU**, **Prof. Dr. Aslan GÖKBUGET**, **Prof. Dr. Gülden IŞIK**, **Prof. Dr. Erhan FIRATLI**, **Prof. Dr. Korkud DEMİREL** ve **Prof. Dr. Funda YALÇIN**'a;

Doktora tezimin radyografik değerlendirmelerindeki yardımları nedeniyle **Dr. Sinan HORASAN**'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili arkadaşlarım;

Dt. Süleyman METİN ve **Dt. Işıl MİNOĞLU ŞAYLAN**'a

Doktora eğitimim boyunca birlikte çalıştığım sevgili **çalışma arkadaşlarıma**;

Hayatımın her anında yanımda olan kıymetli **anneme ve babama**;

Sonsuz sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan **sevgili eşim ve meslektaşım Gülhan**'a,

Gönülden teşekkür ve saygılarımla...

Doktoram süresince sağladıkları destek için **TÜBİTAK**'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-44/05122006

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dental İmplant Uygulamaları ve İmmediyat İmplantasyon.....	3
2.1.1. İmmediyat İmplantasyon ve Kemik Greftleri	7
2.1.1.1. Otojen Greftler	9
2.1.1.2. Allogreftler	9
2.1.1.3. Heterogreftler (Ksenogreftler)	10
2.1.1.4. Alloplastik Greftler	10
2.1.2. İmmediyat İmplantasyon ve Bariyer Membranlar	11
2.1.3. İmmediyat İmplantasyon ve Büyüme Faktörleri	13
2.2. Trombositten Zengin Plazma (TZP)	14
2.2.1. Trombositler.....	14
2.2.2. Yara İyileşmesi	15
2.2.3. Trombositten Zengin Plazma (TZP)	15
2.2.4. Trombositlerin içerisindeki büyüme faktörleri	19
<i>Platelet-derived Growth Factor (PDGF, Trombosit kaynaklı büyüme faktörü)</i>	19
<i>Transforming Growth Factor-β (TGF-β, Dönüştürücü büyüme faktörü)</i>	20
<i>Platelet-derived Epidermal Growth Factor (PDEGF, Trombosit kaynaklı epidermal büyüme faktörü)</i>	20
<i>Insulin-like Growth Factor (IGF, İnsülin benzeri büyüme faktörü)</i>	20

<i>Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF, Damarsal Endotelyal Büyüme Faktörü)</i>	21
<i>Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF, Bazik fibroblast büyüme faktörü)</i>	21
<i>Epidermal Growth Factor (EGF, Epidermal Kaynaklı Büyüme Faktörü)</i>	21
2.2.5. TZP Kullanımının Güvenliği, Potansiyel Riskleri ve Kontrendikasyonları	24
2.2.6. TZP ile ilgili diş hekimliğinde yapılmış çalışmalar	26
2.2.6.1. TZP'nin İmplantlar ile Birlikte Kullanılması.....	33
2.3. Konik Işın Hüzmeli Bilgisayarlı Tomografi (CBCT).....	35
2.3.1. Hastaya Ulaşan Radyasyon Dozunun Değerlendirilmesi ile ilgili Çalışmalar .37	
2.3.2. CBCT ile ilgili yapılmış ölçümlerin değerlendirilmesi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Hasta ve defektlerin seçilmesi	40
3.1.1. Hastaların çalışma kapsamına alınma kriterleri:.....	40
3.1.2. Hastaların çalışma kapsamı dışında bırakılma kriterleri:.....	40
3.2. Klinik İşlemler	41
3.2.1. TZP'nin Hazırlanması.....	41
3.2.2. Operasyon Yöntemi	42
3.2.3. Klinik Ölçümler	43
3.2.3.1. Dikey Ölçümler	43
3.2.3.2. Yatay Ölçümler	43
3.2.3.3. Klinik Ölçüm Şeması	44
3.3. Radyografik Ölçümler	45
3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi ve Kullanılan İstatistiksel Yöntem.....	45
4. BULGULAR.....	47
4.1. Klinik Ölçüm Bulguları	47
4.2. Radyografik Ölçüm Bulguları.....	72
5. TARTIŞMA	84
KAYNAKLAR	108
FORMLAR	132
ETİK KURUL KARARI	133
ÖZGEÇMİŞ	134

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Stent kenarından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.	47
Tablo 4-2: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak stent kenarından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.	48
Tablo 4-3: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak stent kenarından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.	50
Tablo 4-4: Stent kenarından defekt kenarına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi	52
Tablo 4-5: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak stent kenarından defekt kenarına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.	53
Tablo 4-6: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak stent kenarından defekt kenarına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	55
Tablo 4-7: Defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	57
Tablo 4-8: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi	58
Tablo 4-9: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	60
Tablo 4-10: İmplant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	62
Tablo 4-11: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	63
Tablo 4-12: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	65

Tablo 4-13: Defekt genişliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. .	67
Tablo 4-14: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt genişliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	68
Tablo 4-15: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt genişliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	70
Tablo 4-16: CBCT incelemesinde defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	72
Tablo 4-17: CBCT incelemesinde kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	73
Tablo 4-18: CBCT incelemesinde kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	75
Tablo 4-19: CBCT incelemesinde implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	77
Tablo 4-20: CBCT incelemesinde kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	78
Tablo 4-21: CBCT incelemesinde kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi.....	80

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3-1: TZP seti	41
Şekil 3-2: Klinik ölçümlerin yapılması.....	43
Şekil 3-3: NewTom 3G CBCT Cihazı.....	45
Şekil 3-4: Çalışma Planı	46
Şekil 4-1: Stent Kenarından Defekt Tabanına Olan Mesafe (Klinik Ölçüm).....	47
Şekil 4-2: Stent Kenarından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm).....	49
Şekil 4-3: Stent Kenarından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)	51
Şekil 4-4: Stent Kenarından Defekt Kenarına Olan Mesafe (Klinik Ölçüm).....	52
Şekil 4-5: Stent Kenarından Defektin Kenarına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm).....	54
Şekil 4-6: Stent Kenarından Defektin Kenarına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)	56
Şekil 4-7: Defekt Derinliği (Klinik Ölçüm).....	57
Şekil 4-8: Defekt Derinliği (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm).....	59
Şekil 4-9: Defekt Derinliği (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm).....	61
Şekil 4-10: İmplant Kapama Vidasından Defekt Tabanına Olan Mesafe (Klinik Ölçüm)	62
Şekil 4-11: İmplant Kapama Vidasından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm).....	64
Şekil 4-12: İmplant Kapama Vidasından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)	66
Şekil 4-13: Defekt Genişliği (Klinik Ölçüm)	67
Şekil 4-14: Defekt Genişliği (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm).....	69
Şekil 4-15: Defekt Genişliği (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm).....	71
Şekil 4-16: Kret Kenarından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Radyografik Ölçüm)...	72

Şekil 4-17: Kret Kenarından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Radyografik Ölçüm).....	74
Şekil 4-18: Kret Kenarından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Radyografik Ölçüm).....	76
Şekil 4-19: İmplant Kapama Vidasından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Radyografik Ölçüm)	77
Şekil 4-20: İmplant Kapama Vidasından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Radyografik Ölçüm).....	79
Şekil 4-21: İmplant Kapama Vidasından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Radyografik Ölçüm).....	81
Şekil 4-22: 12- 22 numaralı dişler yerine yapılan immediyat implantasyon ve ölçümler	82
Şekil 4-23: 12- 22 numaralı dişler yerine yapılan immediyat implantasyon, greft/TZP kombinasyonlarının uygulanması ve CBCT ölçümleri	83

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor (Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü)
BMP	Bone Morphogenetic Protein (Kemik Morfojenik Proteinleri)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBCT	Konik Işın Hüzmeli Bilgisayarlı Tomografi (Cone Beam Computed Tomography)
CTGF	Connective Tissue Growth Factor (Bağ Dokusu Büyüme Faktörü)
DDKKA	Demineralize Dondurulmuş-Kurutulmuş Kemik Allogrefti
EGF	Epidermal Growth Factor (Epidermal Kaynaklı Büyüme Faktörü)
FDA	Food and Drug Administration
ICRP	International Commission on Radiological Protection (Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu)
IGF	Insulin-Like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
MDBT	Multi Detector Bilgisayarlı Tomografi
PDGF	Platelet-derived Growth Factor (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)
PDEGF	Platelet-Derived Epidermal Growth Factor (Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü)
PDL	Periodontal Ligament
SKK	Sığır Kaynaklı Ksenogreft
TGF- β	Transforming Growth Factor- β (Dönüştürücü Büyüme Faktörü-B)
TSP	Trombospondin
TZP	Trombositten Zengin Plazma
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Damarsal Endotelial Büyüme Faktörü)
β -TKF	β -Trikalsiyumfosfat

ÖZET

Koyuncuoğlu CZ. İmmediyat İmplantlar Çevresinde Trombositten Zengin Plazmanın İki Farklı Greft Materyali ile Birlikte Kullanımının İncelenmesi

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2010.

Taze çekim soketlerine immediyat implant uygulamasının uzun dönemde başarılı olduğu vaka raporları ve klinik çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bu tedavi yönteminin avantajları; toplam cerrahi işlem ve tedavi süresinin azaltılması, alveol kemiğinin dikey boyutunun ve genişliğinin korunarak optimal boyutlardaki implantların yerleştirilmesine olanak sağlaması olarak belirtilmiştir. Bu çalışmanın amacı üst çene ön bölgedeki simetrik dişlerin çekimi sonrası yapılan immediyat implantların çevresindeki defektlere; sığır kaynaklı ksenogreft (SKK) veya demineralize dondurulmuş allogreftin (DDKKA) trombositten zengin plazma (TZP) ile birlikte uygulanmasının sonuçlarının değerlendirilmesidir. Bu amaçla çalışma kapsamına sistemik olarak sağlıklı 9 bireyde yapılan 22 implantın çevresindeki defekt dahil edilmiştir. Her hastada üst çene ön bölgede simetrik olarak yerleştirilen implantlardan birine TZP ile SKK kombinasyonu uygulanırken diğer implantın çevresine TZP ile birlikte DDKKA uygulanmıştır. Değerlendirmeler implantların yerleştirildiği gün ve 9 ay sonra klinik ölçümler ve Konik Işın Hüzmelili Bilgisayarlı Tomografi (Cone Beam Computed Tomography - CBCT) ile yapılmıştır. Klinik ölçümlerde; SKK+TZP grubunun başlangıçtaki ortalama defekt derinliği $5,9 \pm 2,5$ mm'den $0,3 \pm 0,5$ mm'ye ($p < 0,05$), DDKKA+TZP grubunun ise $5,1 \pm 1,6$ mm'den $0,2 \pm 0,4$ mm'ye ($p < 0,05$) düşmüştür ve başlangıçtaki ölçümlere göre her iki grup için benzer kemik kazancı olmuştur. CBCT ölçümlerinde ise SKK+TZP grubunun başlangıçtaki ortalama defekt derinliği $6,1 \pm 1,8$ mm'den $0,7 \pm 1,1$ mm'ye ($p < 0,05$), DDKKA+TZP grubunun ise $6,2 \pm 1,0$ mm'den $0,2 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) düşmüştür. SKK+TZP grubundaki dikey kemik kaybı $1,1 \pm 0,1$ mm olurken, DDKKA+TZP grubunun ise $2,1 \pm 1,1$ mm olmuştur. Sonuç olarak kullanılan iki yöntemin de başarılı olduğu görülmüştür; CBCT'nin immediyat implantların çevresindeki defektlerin ve bu defektlerde meydana gelen kemik kazancının belirlenmesinde başarıyla kullanılabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: İmmediyat implant, trombositten zengin plazma, sığır kaynaklı ksenogreft, demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogrefti, konik ışın hüzmelili bilgisayarlı tomografi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-44/05122006

ABSTRACT

Koyuncuoğlu CZ. Platelet Rich Plasma In Regenerative Treatment Of Peri-Implant Defects Around Immediate Implants in The Anterior Maxilla. İstanbul University, Institute of Health Science, Periodontology. Thesis. İstanbul. 2010.

Findings from clinical studies and case reports indicated that placement of implants in fresh extraction sites may facilitate long-term implant survival. This treatment method reduces total overall treatment time and number of surgical procedures preserving the alveolar anatomy. The aim of this study was to compare bovine derived xenograft (BDX) with demineralized freeze dried allograft (DFDA) both supplemented with platelet rich plasma (PRP) in bone regeneration around immediate implants. A total of 9 systemically healthy patients and defects around 22 implants were selected. After extraction on the anterior maxilla after then implants were installed. One group received PRP + BDX and the other group received PRP + DFDA. Clinical and CBCT measurements were done at the day of implant placement and 9 months after initial surgery. The average vertical bone defect depth reduction for BDX-PRP reduced from $5,9 \pm 2,5$ mm to $0,7 \pm 1,1$ mm and in DFDA-PRP group from $5,1 \pm 1,6$ to $0,2 \pm 0,6$ mm, reflecting a similar and significant gain in both groups compared to baseline ($p < 0,05$). CBCT measurements revealed $6,1 \pm 1,8$ and $6,2 \pm 1,0$ mm of bone at baseline and $0,7 \pm 1,1$ mm and $0,2 \pm 0,6$ mm at 9 months for BDX-PRP and DFDA-PRP treated defects, respectively ($p < 0,05$). Vertical resorption of the buccal crest was $1,1 \pm 0,1$ mm for BDX-PRP group and $2,1 \pm 1,1$ for DFDA-PRP group. These results suggest that both graft materials were similar in the treatment of peri-implant infrabony defects where CBCT provides a reliable method for measurement of the changes over time.

Key Words: Immediate implant, platelet rich plasma, bovine bone xenograft, demineralized freeze-dried bone allograft, cone-beam computed tomography.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University.
Project No. T-44/05122006

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş hekimliğinin amacı; ağız-diş sağlığının, fonksiyonun, estetiğinin, ve konuşmanın restore edilmesidir. İmplant destekli protezler kullanılarak bu amaçlar geleneksel protezlere göre daha iyi bir şekilde yerine getirilebilmektedir (147). Geleneksel yaklaşıma göre implant uygulaması 2 aşamadan oluşmaktadır: Dişler çekildikten sonra ve implantların yerleştirilmesinden önce alveol kemiğinin iyileşmesinin (remodeling) tamamlanması için yaklaşık 6-12 ay; implantlar yerleştirildikten sonra yükleme yapılmadan osseointegrasyonun oluşabilmesi için 3-6 ay beklenmesi gereklidir (42). Sonraki yıllar içerisinde tedavinin toplam süresinin uzun olması, birden fazla cerrahi işlem gerektirmesi ve diş çekimleri sonrası alveol kemiğinde gerçekleşen yatay ve dikey kemik erimeleri gibi nedenlerle araştırmacılar bu orijinal protokolda değişiklikler yapmak istemişlerdir. Diş çekimini takiben çekim boşluklarına implantların yerleştirilmesi ile immediyat implantasyon kavramı 1970'lerin ikinci yarısında Schulte tarafından ortaya atılmıştır (183, 184). Klinik uygulamalar immediyat implantasyon tekniğinin başarılı olduğunu göstermiştir (39, 61, 90, 188, 214). Bununla birlikte tekniğin primer stabilizasyonun ve yeterli yumuşak doku elde edilmesinin zorluğu gibi dezavantajları bulunmaktadır (32, 187).

İmmediyat implant uygulamalarındaki sorunların en önemli kaynağı; çekim boşluğu ile implant arasında kalan boşluktur (defekt). En geniş yeri kuralde olan (8) bu boşluğun yeniden kemikle dolması ve ideal bir osseointegrasyon oluşması amacıyla çeşitli greft materyalleri kullanılmıştır. Otojen kemik greftleri, deproteinize kemik greftleri, sentetik kemik greftleri, demineralize ya da mineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik greftleri tek başlarına ya da rezorbe olan veya olmayan membranlar birlikte incelenmiştir (210). Çalışmaların çoğunda immediyat olarak yerleştirilen implantların etrafında kalan defektlerde yapılan rejeneratif işlemler ile klinik olarak tam kemik dolumu sağlandığı bildirilmiştir (22, 28, 60, 166, 190, 193).

Büyüme ve farklılaşma faktörlerinin önemli bir kısmını içeren ve hastanın kendi kanından elde edilen ve yüksek oranda konsantre olmuş trombosit içeren; Trombositten Zengin Plazma (TZP)'nin direkt olarak veya başka bir materyalle karıştırılarak kemik rejenerasyonunda kullanılması son yıllarda birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Kim ve ark. (112) 10 köpeğin iliyak kemiklerine implantlar yerleştirildikten sonra oluşturdukları defektlere demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftlerini (DDKKA) tek başına veya TZP ile birlikte uygulamışlardır. Histomorfometrik analiz sonucunda, TZP'li grubun en yüksek yeni kemik ve kemik olgunlaşması oranlarına ve en düşük fibröz bağ dokusu temasına sahip olduğunu ve TZP'nin yeni kemik oluşumunu arttırdığını bildirmişlerdir. Buna karşılık Sánchez ve ark. (177, 178) benzer şekilde dizayn ettikleri çalışmalarında; implantlar etrafındaki defektlere uygulanan DDKKA'ya TZP eklenmesinin rejeneratif kapasitesini ve kemik mineral yoğunluğu değişiklikleri üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Histomorfometrik incelemeler sonucunda; allogreftlere TZP eklenmesinin kemik oluşumunu arttırıcı etkisinin az olduğu ve bu kombinasyonun uygulama sonrası farklı zamanlarda radyografik olarak kemik mineral yoğunluğunu ve içeriğini istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturacak şekilde etkilemediğini bildirmişlerdir. You ve ark. (233) köpek tibialarına yerleştirdikleri implantların çevresindeki defektlere; SKK veya TZP ile SKK kombinasyonunu uygulamışlardır. 4 ay sonra yapılan histomorfometrik incelemenin sonuçlarına göre; implant çevresindeki defektlerin rejenerasyonu için SKK'ya yardımcı olarak TZP kullanılmasının peri-implant kemik iyileşmesini bozduğunu ileri sürmüşlerdir.

Araştırmalardan elde edilen farklı sonuçlar ve bu çalışmaların tümünün hayvan çalışması olması nedeniyle; insanlarda implantlar çevresindeki defektlere farklı özellikteki greft materyalleri ile TZP'nin birlikte kullanımının başarısını klinik ve radyolojik incelemelerle ortaya koymak önemlidir ve bu yönde bir yayın mevcut değildir. Bu nedenle çalışmamızdaki amacımız; immediyat implant uygulamaları sonrasında implantların çevresinde oluşan defektlere; TZP'nin iki farklı kemik grefti birlikte uygulanmasının sonuçlarının klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dental İmplant Uygulamaları ve İmmediyat İmplantasyon

Günümüzde diş hekimliğinin amacı; hastanın fonksiyonunun, estetiğinin, konuşmasının ve ağız sağlığının restore edilmesidir. İmplant destekli protezler, bu amaçları geleneksel protezlere göre daha iyi bir şekilde yerine getirebilmektedir (147). Diş implantları protetik amaçla çene kemiklerine cerrahi olarak yerleştirilen ve yüzeylerinde kemiğin büyüdüğü alloplastik maddelerdir. Işık mikroskopunda görüntülenen canlı kemik ile implant yüzeyi arasındaki doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantıya osseointegrasyon denir ve ilk olarak Brånemark (41) tarafından 1977 yılında tanımlanmıştır. Brånemark tarafından önerilen tedavi protokolüne göre dişler çekildikten sonra implantların yerleştirilebilmesi için alveol kemiği iyileşmesinin (remodeling) tamamlanması için yaklaşık 6-12 ay beklenmeli, implantlar ikinci bir cerrahi işlemle yerleştirilmeli ve osseointegrasyonun oluşabilmesi için 3-6 ay yükleme yapılmadan beklenmesi gereklidir (3, 42). Ancak yıllar içerisinde tedavinin toplam süresinin uzun olması, birden fazla cerrahi işlem gerektirmesi ve diş çekimleri sonrası alveol kemiğinde gerçekleşen yatay ve dikey kemik erimeleri gibi sebepler nedeniyle diş çekimini takiben çekim kavitelerine diş implantlarının uygulanması; yani immediyat implantasyon kavramı 1970'lerin ikinci yarısında Schulte tarafından tanıtılmış ve o tarihten itibaren üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır (183, 184).

İmmediyat implantasyonun avantajları diş çekimi sonrası bekleme süresi gerektirmemesi nedeniyle protetik tedavinin diş çekimini takiben 3-6 ay içinde başlayabilmesi, toplam tedavi süresinin azaltılması (187) cerrahi işlem sayısının ve hastanın dişsiz kalma süresinin azaltılması, psiko-sosyolojik olarak hastalar tarafından daha rahat kabul görmesi (25, 32, 187), implantın doğru pozisyon ve açı ile yerleştirilmesi sonucu optimal estetik sonuç elde edilmesi (187, 225), alveol kemiğinin dikey boyutunun ve genişliğinin korunarak optimal implant boyutunun yerleştirilmesine olanak sağlanması (123, 161, 215, 237) ve toplam tedavi maliyetinin düşürülmesi (161) olarak belirtilmiştir.

Dental implantların çekim soketine yerleştirilmesi ile ilgili protokoller ve bunların avantaj ve dezavantajları Hämmerle ve ark. (95) tarafından aşağıdaki gibi sınıflanmıştır:

Sınıfı	Tanımı	Avantajları	Dezavantajları
1	İmplantın diş çekimi ile aynı seansta yapılması	<ul style="list-style-type: none"> - Cerrahi işlem sayısının azaltılması - Toplam tedavi zamanının azaltılması - Var olan kemiğin değerlendirilmesi 	<ul style="list-style-type: none"> - Kemik morfolojisinin implantın yerleştirilebilmesi ve stabilizasyonu açısından komplikasyon oluşturabilmesi - İnce dişetin sonuçları olumsuz etkilemesi - Keratinize dişetin flebin adaptasyonu için yetersiz olma ihtimali - Artı cerrahiler gerektirebilmesi - Hassas bir teknik olması
2	Soketin yumuşak doku ile örtülmesinden sonra implantın yapılması (Ortalama 4-8 hafta)	<ul style="list-style-type: none"> - Yumuşak doku hacminin artmasının flep örtülmesini kolaylaştırması - Lokal patolojinin iyileşmiş olması 	<ul style="list-style-type: none"> - Kemik morfolojisinin implantın yerleştirilebilmesi ve stabilizasyonu açısından zorluk oluşturabilmesi - Tedavi zamanının uzaması - Çekim soketinde değişen oranlarda oluşan rezorpsiyon - Artı cerrahiler gerektirebilmesi - Hassas bir teknik olması
3	Klinik ya da radyografik olarak sokette kemik dolumu sonrası implantın yapılması (Ortalama 12-16 hafta)	<ul style="list-style-type: none"> - Çekim soketinin kemikleşmesinin, implant yerleştirilmesini kolaylaştırması - Olgunlaşmış yumuşak dokunun flep örtülmesini kolaylaştırması 	<ul style="list-style-type: none"> - Tedavi zamanının uzaması - Çekim soketinde değişen oranlarda oluşan rezorpsiyon - Artı cerrahiler gerektirebilmesi
4	İyileşmiş bölgeye implantın yapılması (16 haftadan daha fazla)	<ul style="list-style-type: none"> - Klinik olarak iyileşmiş alveol kreti - Olgunlaşmış yumuşak dokunun flep örtülmesini kolaylaştırması 	<ul style="list-style-type: none"> - Tedavi zamanının uzaması - Kemik hacminde yüksek oranda farklılıklar gösteren rezorpsiyonlar meydana gelmesi. - Artı cerrahiler gerektirebilmesi

Esposito ve ark. ise dental implantların çekim soketine yerleştirilmeleriyle ilgili yaptıkları derlemede; implantları yerleşim zamanlarına göre sınıflamıştır. Araştırmacılar, immediyat implantasyonu, diş çekimi ile aynı seansta implantın çekim soketine yerleştirilmesi olarak tanımlamıştır. Gecikmiş-immediyat implantasyon ise çekim soketine implantın 8 hafta içinde yerleştirilmesi olarak tanımlanmıştır. Diş çekiminden 8 hafta sonra yapılan implantlar ise geç-normal implantlar olarak tanımlanmıştır (76).

Block ve Kent (35) immediyat implant uygulanmalarının endikasyonlarını şu şekilde özetlemişlerdir:

- İleri kemik kaybına neden olmamış travma nedeniyle diş çekimi
- Yaygın çürük nedeniyle diş çekimi
- Hatalı endodontik tedavi sonucu oluşan diş çekim endikasyonu
- Primer yara iyileşmesinin gerçekleşebilmesi için sağlıklı ve yeterli miktarda yumuşak doku varlığı

İmmediyat implant uygulanmalarının kontrendikasyonları ise şunlardır (35):

- Diş çekim anında aktif iltihap varlığı
- Komşu yumuşak dokularda iltihabi reaksiyon varlığı
- Çekim boşluğunun apikalinde yeterli kemik hacminin olmaması
- Alt çene kanalının, maksiller sinüsün, nazal kavitenin immediyat implantasyonu engelleyici lokalizasyonu
- Kalan kemik hacminin ideal protez yapımını engelleyici anatomik şekli
- Primer yumuşak doku iyileşmesini engelleyici klinik durumların var olması

İmmediyat implantların yerleştirildikleri çekim boşluklarıyla aralarında kalan kemik defektlerinin dolumu ve osseointegrasyon başarısının artırılması için farklı rejeneratif uygulamalar yapılmıştır. Lazzara (118) rezorbe olmayan membranları yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu amacıyla immediyat implantlar etrafında ilk defa kullanmış ve hastalarda osseointegrasyonun klinik ve radyografik olarak sağlandığını bildirmiştir. Yukna (234) silindir implantların immediyat olarak çekim boşluklarına veya iyileşmiş kemiğe uygulanmasını ortalama 16 aylık süre içerisinde karşılaştırmış ve her iki grup arasında klinik parametreler açısından istatistiksel olarak bir farklılık bulunmadığını bildirmiştir. Becker ve ark. (27) titanyum implantları çekim boşluklarına

yerleştirmiş ve rezorbe olmayan membranlar ile ogmente etmişlerdir. Çalışmanın bir yıllık sonuçlarına göre başarı oranı %93.9 olarak bildirilmiş, ancak çok sayıdaki membranın ikinci cerrahiden önce ağız ortamına açılması ve bu sebepten çıkarılmaları nedeniyle implantların çevresinde sınırlı miktarda kemik elde edildiği belirtilmiştir. Schwartz-Arad ve Chashu (188) 49 hastada farklı nedenlerle çekilen dişlerin yerine immediyat olarak toplam 95 adet implant yerleştirmiş ve implantların etrafındaki defektlere otojen kemik uygulamış ve immediyat implantların başarı oranını %95 olarak bildirmişlerdir. Aynı araştırıcıların 1997 yılında yayınladıkları immediyat implantlar ile ilgili derlemede taze çekim boşluklarına yerleştirilmiş implantların başarısının %93.9 ile %100 arasında değiştiği ve immediyat implantasyonun başarılı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (187). Gomez-Roman ve ark. (90) 124 adet implantı 1990 ve 1996 yılları arasında toplam 104 hastaya immediyat olarak uygulamışlar; 1 yıllık %99 ve 5,6 yıllık % 97 başarı bildirmişlerdir. Covani ve ark. (61) 95 hastaya diş çekimini takiben immediyat olarak 163 adet implant yerleştirmişlerdir. Bunlardan 58'i için herhangi bir rejeneratif işlem yapılmazken kalan 105 implant etrafında otojen kemik grefti ve rezorbe olabilen membranlar ile yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu gerçekleştirilmiştir. Tüm protetik restorasyonların tek kuron şeklinde olduğu çalışmanın 4 yıllık sonuçları değerlendirildiğinde başarı oranı %97 olarak bildirilmiştir. Wagenberg ve Froum (214) 1988-2004 yılları arasında farklı 2 implant firmasının implantlarını kullanarak toplam 1925 implant (1398'i cilalı yüzeyle ve 527'si pürüzlü yüzeyle) immediyat olarak yerleştirmişlerdir. Kaybedilmiş implantların çoğu yüklenme öncesinde olmuş ve cilalı yüzeyle implantlardaki başarısızlık oranı 2 kat daha fazla olmuştur. Sonuç olarak toplamda 68 hastada 77 implant kaybı yaşanmış ve 1 ile 16 yıl arasında değişen takip sürelerinde %96.0 başarı oranı sağlanmıştır. Boticelli ve ark. (39) 18 hastada yaptıkları immediyat implantların 5 yıllık takibi sonucunda; radyografik olarak başlangıçtaki kemik seviyelerinin korunduğunu ve tüm implantların başarıyla ağızda kaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalar, immediyat implantların başarılı bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymuştur.

İmmediyat implantların alveol kemiğinin boyutlarının korunması konusunda da yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (123, 161, 189). Schwartz-Arad ve ark. (189) 44 hastada 1989 ile 1996 yılları arasında immediyat olarak çekim kaviterine ya da olgunlaşmış kemiğe uyguladıkları toplam 381 implantın (144'ü immediyat) boyun bölgelerindeki kemik kaybını ve buna etki eden faktörleri incelemişlerdir. Üst çenede ve alt çenedeki arka bölgede implantların boyun bölgesinde meydana gelen kemik kayıplarının; immediyat implantasyon yöntemi ile daha az olduğu ve bu yöntemin zayıf kemik kalitesinin meydana getirdiği olumsuzlukları telafi ettiği bildirilmiştir.

İmmediyat implantasyon tekniğinin başarılı olduğuna dair çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen bu yöntemin dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar; diş dizisi dışında kalan bir dişin çekilmesi sonrası yerine konulacak implantın istenmeyen bir açı ile yerleştirilmesi, primer stabilizasyonun bazı vakalarda elde edilmesinin zorluğu, yeterli yumuşak doku örtülmesinin elde edilememesi, dişeti çekilmesi riskinin artması (32, 54, 187), çekim boşluğunun enfekte olmasıyla implantın kaybedilme riskinin artması (173) ve çekim sonrası kemiğin iyileşmesi sırasında ortaya çıkabilecek sonuçların tahmin edilememesi (54) olarak belirtilmiştir.

2.1.1. İmmediyat İmplantasyon ve Kemik Greftleri

İmmediyat implantların uygulanması sırasında araştırmacıların en sık karşılaştığı problem; çekim soketi ile implant arasında kalan boşluktur (defekt). İmmediyat implantasyonda en geniş yeri çekim soketinin kural kısmı (8) olan bu boşluğun kemikleşmesi ve bu bölgede ideal bir osseointegrasyon oluşması amacıyla; rezorbe olmayan membranlar (22, 27) rezorbe olan membranlar (60), otojen kemik greftleri (28), sığır kaynaklı ksenogreft (SKK) (166, 210), sentetik kemik greftleri (193), demineralize ve mineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftleri (DDKKA) (190) ve bunların çeşitli kombinasyonları (88) kullanılmıştır. Bu çalışmaların tümünde immediyat olarak yerleştirilen implantların etrafında kalan boşluklarda yapılan rejeneratif işlemler ile klinik olarak tam kemik dolumu sağlandığı bildirilmektedir. Schwartz-Arad ve Chashu (187)'nin ve Esposito ve ark. (75)'nin yaptıkları derlemelerde immediyat implantlar çevresinde yapılan kemik ogmentasyon

yöntemlerinin birbiri üzerine üstünlükleri bulunmadığını ve en iyi greft materyali üzerine bir konsensus oluşmadığını bildirilmişlerdir.

Nasr ve ark. (151) kemik greftlerini aşağıdaki şekilde sınıflamışlardır:

İnsan kaynaklı kemik greftleri

- Otojen greftler
 - Ağız Dışı Kaynaklı
 - Ağız İçi Kaynaklı
- Allojen greftler- Allogreftler
 - Taze Dondurulmuş Kemik
 - Dondurulmuş-Kurutulmuş Kemik Allogreftleri
 - Demineralize-Dondurulmuş-Kurutulmuş Kemik Allogreftleri

İnsan kaynaklı olmayan kemik greftleri

- Alloplastik greftler
 - Polimerler
 - Biyoseramikler
 - β -Trikalsiyumfosfat (β -TKF)
 - Hidroksiapatit (HA)
 - Biyoaktif Camlar
- Heterogreftler (Ksenogreftler)
 - Sığır Kaynaklı Ksenogreftler
 - Mercan Kökenli Kalsiyum Karbonat

Greft materyallerinin kullanılması ile kemiğin iyileşme mekanizması üç farklı şekilde açıklanabilir (79):

1. Osteogenez, osteoblastlar tarafından mineralize kemiğin yapılmasıdır. Osteoprogenitör hücreler ve osteojenik prekürsör hücrelerin greft içinde bulunmasına bağlıdır.

2. Osteoindüksiyon, kök hücrelerin lokal büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- β gibi) stimülasyonu ile olgun hücrelere farklılaşabilme yeteneği olarak tanımlanabilir.

3. **Osteokondüksiyon**, damarsal ve hücresele göçü sağlayan bir iskeletin varlığı ile oluşur.

2.1.1.1. Otojen Greftler

Ağız içi kaynaklı otojen kemik greftleri bütün diğer greft materyalleri arasında referans olarak kabul edilir. Otojen kemik greftleriyle iyileşme canlı osteoblastlar ve osteoprogenitör kök hücreleri aracılığıyla gerçekleşir ve osteogenezisi uyarır. Bu nedenle kullanımları sıklıkla tercih edilmektedir. Ağız içinden greft almak için en sık kullanılan bölgeler; üst çene tüber bölgesi, iyileşmekte olan çekim kaviteleri ve dişsiz bölgelerdir (151). Otojen kemik greftlerinin kullanımının sonuçları başarılı olmasına rağmen kemik alınabilecek bölgelerin sınırlı olması ve ek bir cerrahi işleme gereksinim duyulması bu greftlerin kullanımının dezavantajlarını oluşturur (151).

2.1.1.2. Allogreftler

Allogreftler, aynı türe ait ancak aralarında genetik benzerlik bulunmayan vericiden elde edilen kemik greftleridir ve canlı hücre içermezler. Dondurma-kurutma işlemleri greftlerin uygulanması sırasında meydana gelebilecek enfeksiyon ya da immun reaksiyon gibi riskleri önemli derecede azaltır. Demineralizasyon işlemi ise kemik morfojenik proteinlerini de içeren kemik matriksi içerisindeki kemik büyümesini uyuracak faktörlerin ortaya çıkarılması amacıyla yapılmaktadır (151). Kemik morfojenik proteinleri TGF- β ailesine bağlı bir grup asidik polipeptidden oluşur ve pluripotent kök hücrelerinin kemik hücrelerine dönüşmesini osteoindüksiyon vasıtasıyla sağlayarak kemik oluşumunu uyarırlar (207). Ancak demineralize greftlerin osteoinduktif kapasitesi kesin olarak kanıtlanmamıştır. Farklı doku bankalarından elde edilen demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik greft örnekleri fareler üzerinde uygulanmış ve bazılarının osteoinduktif kapasitesinin bulunduğu, bazılarının ise osteoinduktif olmadığı bildirilmiştir (186). Dembone (Dembone- Pacific Coast Tissue Bank, Los Angeles - Amerika) demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftlerine bir örnektir. Sistemik sağlıklı hastalardan alınan kortikal kemik hidroklorik asit içerisinde demineralize edildikten sonra dondurulur ve kurutulur. Paketlenmeden önce sterilize edilir ve partikül büyüklüğü ise 250-500 mikron olarak

hazırlanır. Bu greftlerin aktif kemik iyileşmesini sağlayamadığını ileri süren çalışmalar olmasına rağmen DDKKA'nın implant çevresi defektlerde kullanımının başarılı olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (112, 177).

2.1.1.3. Heterogreftler (Ksenogreftler)

Sığır kaynaklı ksenogreft (SKK), insan kemiğine benzerliği nedeniyle dış hekimliğinde en çok araştırılan ve yaygın olarak kullanılan greft materyalidir. Sığır kemiğindeki proteinler immunolojik reaksiyonlara yol açmaması için ayrıştırılır; ancak bu işlem kemiğin osteoindüktif kapasitesini de ortadan kaldırır. Yani bu greft materyalinin sadece osteokondüktif kapasitesi vardır (93). En fazla kullanılan SKK'lerinden biri Bio-Oss'tur. Bio-Oss (Bio-Oss; Geistlich Pharma AG, CH-Wolhusen, İsviçre) sığır kemiğinden tüm organik materyalleri yok edilerek elde edilir. Kristal şekli ve morfolojik yapısı insan kansellöz kemiğine benzemektedir. Ayrıca fiziksel özellikleri de insan kemiğine benzemektedir. Bio-Oss'un basınç direnci 35 Mpa'dır ve insan kemiğinin ise 5 ile 35 Mpa arasındadır. Bio-Oss'un elastiklik katsayısı 11 ve insan kemiğinin ise 1,4 Gpa'dır (231). Bio-Oss'un tüm hacminin % 75'ini oluşturan pöroz yapısı materyalin yüzey alanının büyük ölçüde artmasını sağlamaktadır. Bu artmış yüzey alanı, damarlanmanın artmasını ve yeni oluşan kemik için yapı iskelesi görevini görmesini sağlar. Ayrıca bu pöroz yüzey alıcı bölgedeki kemik ile bağlanmayı artırır. Bu greft uzun yıllardan beri hayvanlar ve insanlarda çalışılmıştır. İlk 6-8 haftalar arasındaki erken makrofaj infiltrasyonu haricinde herhangi bir immun reaksiyona neden olmaz ve bu yüzden klinik kullanımı uygundur (172). Bu greftin implantlar ile birlikte kullanımının başarısız olduğunu bildiren çalışmalar (46) olmasına rağmen birçok araştırmacı bu greftin implantlar etrafında kullanımını önermiştir (1, 94).

2.1.1.4. Alloplastik Greftler

Alloplastik greftler kimyasal olarak farklı sentetik, kalsiyum bazlı greft materyalleridir. Kimyasal kompozisyonları, yapısal, mekanik ve biyolojik özellikleri değişiklik göstermektedir. Ayrıca bazıları rezorbe olabilirken bazıları rezorbe olmaz (93). Bu gruba dahil kemik greftleri osteokondüktif özellik gösterir. Kemiğin üzerine ve içine doğru yeni kemik oluşumuna izin verecek bir iskelet oluştururlar (151). Bu

greftlerin por büyüklükleri kemik oluşturma yetenekleri için belirleyici bir faktördür. Por büyüklüğü 300 mikrometreden büyük olması yeni damar ve kemik oluşumunu arttırıcı etki gösterir. Por büyüklüğü 100 mikrometreden küçük olması hücre geçişine ve kapiller damarların ilerlemesine izin vemez ve bu nedenle kemik oluşumu gerçekleşmez (93). Alloplastik materyallerin kullanımının en önemli avantajları; sınırlı olmamaları ve kullanımlarının kolay olmasıdır. Ancak bu materyallerin en önemli dezavantajı biokompatibiliteleri yani yabancı cisim reaksiyonu oluşturma riskleridir (193).

2.1.2. İmmediyat İmplantasyon ve Bariyer Membranlar

Doğal dişlerin çevresinde olduğu gibi bariyer membranlar kullanılarak implantlar çevresinde de yeni kemik oluşumu ve rejenerasyonu elde edilmesi oldukça sıklıkla yararlanılan bir yöntemdir. Bu amaçla kullanılan bariyer membranlar şu şekilde sınıflandırılabilir (72, 229):

Sentetik- Rezorbe olmayan Membranlar

- e-PTFE (extended politetra-flouroetilen)
- Titanyum ile güçlendirilmiş e-PTFE
- e-PTFE olmayan

Sentetik Rezorbe-Biyoabsorbe Membranlar

- Poliglaktin 910
- Polilaktik asit
- Poliglikolik asit
- Polihidroksibütrat

Doğal biyo-çözünür

- Tip I ksenojenik kollagen – domuz derisi
- Tip I ksenojenik kollagen – sığır tendonu
- Allojenik insan deri matriksi – Tip I kollagen

Bariyer membranlar, immediyat implantasyon sonucu implantların çevresinde oluşan defektlerde kemik oluşturmak amacıyla tek başlarına ya da kemik greftleriyle birlikte uygulanmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (22, 27, 60, 118). Ancak yıllar içerisinde kullanılan bariyer membranların (özellikle rezorbe olmayan) operasyon sonrası erken zamanlarda açığa çıkması ve bunun getirdiği komplikasyonlar (enfeksiyon, istenilen kemik kazancının gerçekleşmemesi) (113, 149) araştırmacıları

rejeneratif materyal kullanmadan ya da farklı rejeneratif materyaller ve teknikler kullanarak bu boşlukları tedavi etmeye yönlendirmiştir.

Paolantonio ve ark. (161) taze çekim boşluklarına membran ve greft kullanılmadan implant yapılması ile olgunlaşmış kemiğe implant yapılmasını histolojik olarak karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmaya 48 hasta dahil edilmiş ve iyileşme başlıklarının yerleştirilmesi aşamasında birer implant histolojik inceleme amaçlı alınmıştır. Histolojik inceleme sonucunda implant ile kemik arasındaki direkt temas yüzdesi iki grup arasında benzer olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, implant ile çekim socketinin kemik duvarı arasındaki mesafe 2 mm'den az ise herhangi bir rejeneratif işlem gerekmediğini bildirmişlerdir. Boticelli ve ark. (37) implant çevresindeki çevresel defektlerdeki yeni kemik oluşumunu ve buradaki implant kemik teması derecesini değerlendirmek amacıyla 4 köpeğin; küçük azılarını ve birinci büyük azılarını çift taraflı olarak çekmiş ve 3 ay sonra köpeklerin sağ alt çenelerine dörder adet implant yerleştirmişlerdir. İmplantlardan birinin etrafında kemik defekti oluşturulmamış diğer üçünde ise 5 mm derinliğinde ve 1.25 mm genişliğinde çevresel defektler oluşturulmuştur. 4 ay sonra alınan örnekler incelendiğinde defektlerin yeni kemik oluşumu ile dolduğu gözlenmiş ve yeni oluşmuş kemik ile implant arasındaki kemik teması yüksek ve kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur.

Bununla birlikte bazı araştırmacılar; implant ile çekim socketinin kemik duvarı arasındaki boşluğun iyileşmesi sırasında bu bölgenin kemik ile tam olarak dolmadığını bildirmişlerdir. Akimoto ve ark. (8) çekim socketlerini taklit edecek şekilde hazırlanan değişik genişliklerde implant yuvalarına yerleştirilen implantların osseointegrasyonuna implantların etrafındaki boşlukların etkisini köpek alt çenelerinde değerlendirmişlerdir. 0,5-1,35 mm arasında değişen boşlukların tümünde klinik olarak tam kemik dolumu gözlenmiştir. Ancak kural 4 mm'lik bölgede yapılan histolojik incelemelerde implantların etrafındaki boşluk genişledikçe kemik-implant temasının azaldığı ve kemik-implant temasının en yüksek olduğu noktanın implantın apikaline doğru yer değiştirdiği bildirilmiştir. Polyzois ve ark. (166) da implantların etrafında diş çekim boşluklarını taklit edecek şekilde 1 mm'lik ve 2,37 mm'lik çevresel defektler hazırlamışlar ve geniş defektlerde greft kullanımının daha iyi sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

2.1.3. İmmediyat İmplantasyon ve Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri (polipeptid büyüme faktörleri) hücrelerin proliferasyonu, kemotaksisi, farklılaşması ve matriks sentezi gibi doku tamirindeki anahtar hücresel olayları, spesifik hücre reseptörlerine bağlanarak düzenleyen biyolojik mediatörlere verilen isimdir. Zarar görmüş organın tamirinde tedavi amaçlı büyüme faktörlerinin uygulanması; fetal ya da postnatal büyüme sırasında bu organ ya da vücut kısmını oluşturan gelişimsel süreci uyarılması yoluyla dokunun rejenerasyonunu sağlamak için yapılmaktadır (199). Meraw ve ark. (144) bioabsorbe olan kalsiyum fosfat taşıyıcı içinde kemik morfojenik protein-2 (BMP-2) ile çeşitli büyüme faktörlerinin kombine edilmesini değerlendirmek amacıyla köpek alt çenelerinde küçük azı dişlerini çektikten sonra implantları immediyat olarak yerleştirmiş ve implantların etrafında 1,5 mm genişliğinde çevresel defektler hazırlamışlardır. Bu defektlere sadece taşıyıcıyı ya da taşıyıcı ile birlikte hazırlamış olduğu kombinasyon uygulanmış veya boş bırakılmıştır. Kemik-implant teması miktarı değerlendirildiğinde büyüme faktörlerinin uygulandığı grup istatistiksel olarak diğer gruplardan daha etkili ve başarılı bulunmuştur. Lutz ve ark. (132) domuz kafataslarında hazırladığı defektlere implantları immediyat olarak yerleştirmişlerdir. Test grubundaki implantların etrafındaki defektleri BMP-2 liposomal gen taşıyıcıyı sistem ile birlikte ya kollajen taşıyıcı ya da otojen kemiği kombine ederek doldurmuştur. 7. ve 28. günlerde alınan örnekler incelendiğinde; BMP-2'nin implant çevresindeki defektlerde kemik rejenerasyonu ve implantların osseointegrasyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu bulunmuştur.

Büyüme faktörlerinin tek başlarına veya kemik greftleriyle birlikte implantların çevresinde kullanımının, kemik iyileşmesi üzerine etkisinin başarılı sonuçlar verdiğini bildiren çalışmalar (132, 144) olmasına rağmen büyüme faktörlerinin yarılanma ömürlerinin kısa olması, hedef hücreler üzerine etkili olmayan salınım, yüksek fiyatları ve etkilerinin doza bağlı olması gibi bir çok dezavantajı bulunmaktadır (164). 1990'lı yılların başlarında büyüme faktörlerinin kemik defektlerine uygulamalarında taşıyıcı olarak metilselüloz ya da kollajen matriks kullanılmıştır. Periodontal yara iyileşmesi değerlendirildiğinde; taşıyıcı maddenin yara bölgesinde rezorpsiyonunun uzun sürmesi halinde, periodontal doku iyileşmesinde önemli gecikme ve bozulmalara yol açabileceği, rezorpsiyonu kısa sürdüğünde ise, büyüme faktörü varlığının da bundan

etkilenebileceği ve kemik oluşumu için yeterli boşluğun korunamayacağı ileri sürülmüştür (133).

2.2. Trombositten Zengin Plazma (TZP)

Büyüme ve farklılaşma faktörlerinin önemli bir kısmını içeren ve hastanın kendi kanından elde edilebilen ve yüksek oranda konsantre olmuş trombosit içeren; trombositten zengin plazmanın (TZP)'nin direkt olarak veya başka bir materyalle karıştırılarak kemik rejenerasyonunda kullanılması son on yıldan beri birçok araştırmacı tarafından incelenmektedir. Bu yöntem teorik olarak hem daha kolay ve ucuz, hem de daha etkili görünmektedir.

2.2.1. Trombositler

Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmik bölünmeleriyle oluşur. Trombositler kırmızı kan hücreleri gibi kan dolaşımına çekirdeksiz olarak katılır ve bu yüzden kısıtlı yaşam süreleri vardır. Kırmızı kan hücrelerinin yaşama süresi ortalama 120 gün iken trombositler sadece 7-10 gün boyunca yaşarlar (141). Yaşam süreleri boyunca hemostaz, yara iyileşmesi ve enflamasyonda hayati rolleri vardır (93). Bir trombositin en geniş çapı 2 mikrometredir ve çok sayıda yalancı uzantılara ve depo granüllere sahiptir. 3 tip granül içermektedir; lizozomal granüller, yoğun (dense) granüller ve alfa granülleri. Lizozomal granüller sindirici enzimleri barındırmaktadır. Yoğun granüller içinde, diğer trombositler için uyarıcı ve aktive edici olan adenosin difosfat depolanmakta ve burdan salgılanmaktadır. Ayrıca bu granüllerde serotonin ve histamin gibi moleküller de bulunmaktadır. Alfa granüller içerisinde (i) adhezyon molekülleri (P-selektin, trombosit endotelyal adhezyon molekülü-1, glikoprotein IIb/IIIa, von Willebrand faktör, trombospondin-1, vitronektin ve fibronektin), (ii) büyüme faktörleri (iii) koagülasyon faktörleri (fibrinojen, plazminojen, protein S ve faktör V, VII, XI ve XIII). Trombositlerin içerisinde büyüme faktörleri biyo-inaktif olarak depolanmaktadır. Ayrıca trombositler, BMP içermemektedir (93, 141).

2.2.2. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi farklı ama birbiri içine geçmiş 4 aşamadan oluşmaktadır (70):

Hemostaz: Trombositler, damarlar, plazma pıhtılaşma proteinleri ve düşük molekül ağırlıklı maddeler arasında oluşan dengeli bir etkileşim olarak tanımlanmaktadır. Yaralanma sonrasında (örn; cerrahi bir travma) kan pıhtılaşmasını sağlayan ilk reaksiyonlar; trombositler ve kan damarlarının duvarlarındaki değişimler tarafından başlatılır. Hasara uğramış damar duvarı sub-endotelyal kollajen açığa çıkararak plazmadaki von Willebrand faktörü ile birleşir. Böylece yapısı değişir ve trombositler damar duvarına yapışabilir. Bu mekanizma trombosit adhezyonu olarak tanımlanır ve trombosit membranında bulunan glikoprotein Ib ve IIb/IIIa reseptörleri vasıtasıyla gerçekleşir. Bu olaydan sonra trombositler aktive olur ve trombosit agregasyonu başlar. Aktive olan trombositler disk şeklinden küresel şekle geçer ve yara yüzeyinde dağılırlar. Bu sürece trombosit agregasyonu adı verilir (79). Trombositlerin içerisindeki alfa granülleri, zedelenme anında trombosit büyüme faktörleri salgıladığından, doku ve damarların tamiri yeni bağ dokusu ve damarlanma ile doğrudan başlatılır (79).

İltihap: Aktive olmuş trombositler yaralanma sonrasında, yara bölgesinde en fazla bulunan hücre tipidir ve iltihabi hücreler (nötrofil, makrofaj), fibroblastlar ve endotelyal hücreler üzerine etkili olan büyüme faktörlerinin kaynağıdır (175).

Proliferasyon: Yaralanmadan 2-3 gün sonra, yara bölgesine fibroblastların gelmesiyle başlar (175).

Okaynaklı büyüme faktörleri; hücre-hücre ve hücre-matriks arasındaki karmaşık etkileşimleri düzenler ve bu sürecin değişik aşamalarında anahtar rol oynar (175).

2.2.3. Trombositten Zengin Plazma (TZP)

TZP yüksek oranda konsantre olmuş trombosit içeren bir otojen kan pıhtısıdır. Hastanın kendi kanından elde edildiği için hastalık bulaştırma riski taşımaz ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olmaz. Yara bölgesinde bulunan normal kan pıhtısı %94 kırmızı kan hücresi, %6 trombosit ve %1'den daha az beyaz kan hücresi içerirken TZP %94 trombosit, %5 kırmızı kan hücresi ve %1 beyaz kan hücresi içermektedir. Böylelikle yara iyileşmesini uyarma etkisi olmayan kırmızı kan hücreleri iyileşmenin

tüm fazlarını uyarabilen trombositlerle yer değiştirmiş olur (141). Trombositlerin yara iyileşmesindeki etkisi; trombositlerin α granüllerinin içerisinde sentezlenmiş ve salınmaya hazır olan büyüme faktörlerinin yara bölgesinde ortama çıkmasıyla gerçekleşir. Pıhtılaşma işlemi trombositleri aktive ettikçe; α granülleri trombosit hücre membranı ile birleşir ve burada histon ve karbonhidrat zincirlerinin eklenmesiyle büyüme faktörleri biyoaktif hale geçer. Salgılanan büyüme faktörleri transmembran reseptörleri aracılığı ile greft, flep ya da yaradaki hücrelerin (erişkin mezenkim kök hücreleri, osteoblastlar, fibroblastlar, endotel hücreleri ve epidermal hücreler) hücre membranlarına bağlanır. Bu transmembran reseptörleri, hücre proliferasyonu, matriks oluşumu, osteoid üretimi ve kollajen sentezi gibi hücrenin spesifik gen sırasının ekspresyonuna neden olan internal endojen sinyal proteinlerinin aktivasyonunu başlatır (140).

TZP'nin kullanılmasındaki temel hipotez; yüksek konsantrasyondaki trombositlerin greftlere eklenmesiyle lokal olarak salgılanan büyüme faktörlerinin artırılması ve bunun sonucunda başlangıç kemik rejenerasyonunu arttırmaktır. Birkaç gün sonra uygulanan TZP'nin doğrudan etkisi yavaş yavaş kaybolmakta ancak kemik rejenerasyonunda fizyolojik mekanizmalar hızlanmış bir seviyede devam etmektedir (102). TZP'nin diş hekimliğinde kullanımı, 1997 yılında Whitman ve ark. (226) tarafından tanıtılmıştır. Araştırmacılar, TZP'nin kan bankalarından elde edilen fibrin yapıştırıcılardan farkını; yüksek konsantrasyonda trombosit ve fibrinojen içermesi olarak belirtmişlerdir. Ayrıca, trombosit jeli, fibrin yapıştırıcı sistemlerle karşılaştırıldığında daha güvenli, ortama salınan büyüme faktörleri göz önüne alındığında yara iyileşmesine katkısı olan bir uygulama olarak düşünülmüştür (226). Marx ve ark. (138) benign veya malign lezyon eksizyonu yapılmış fakat radyoterapi uygulanmamış 5 cm. ve daha büyük alt çene defektine sahip 88 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada otojen kemik grefti ile TZP kombinasyonunu, sadece otojen kemik grefti uygulaması ile karşılaştırmışlardır. Radyografik sonuçlar incelendiğinde TZP kullanılan bölgelerde kemik olgunlaşmasının, TZP kullanılmayan bölgelere oranla 1,62 den 2,16'ya kadar değişen oranlarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda yapılan histomorfometrik ölçümlerde, TZP eklenen bölgelerde kemik yoğunluğu ortalama %74, TZP eklenmeyen bölgelerde ise bu oran %55 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre TZP eklenmesi kemik oluşum oranını ve kemik grefti içinde kemik oluşumunun derecesini en azından ilk 6 ay boyunca

hızlandırmaktadır. Boyapati ve Wang (40) sinüs lifting operasyonlarında TZP kullanımı ile ilgili yaptıkları derlemede TZP'nin avantajlarını; partiküllü greftlerin cerrahi bölgeye taşınmasını ve uygulanmasını kolaylaştırması ve greftlerin operasyon bölgesindeki stabilitesini artırması olarak bildirmişlerdir. Ayrıca TZP'nin ucuz olması, içinde büyüme faktörlerini barındırması, doğal biyolojik bir yapıştırıcı olması ve bulaşıcı hastalık geçişine ya da immun reaksiyona neden olmaması da TZP'nin diğer avantajlarıdır.

TZP elde etme yöntemleri trombosit zengin plazma yöntemi ve buffy-coat yöntemi olarak iki başlık altında toplanabilir. Trombosit zengin plazma genellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde, buffy-coat ise Avrupa'da daha yaygın uygulanmış metotlardır. Trombosit zengin plazma yönteminde, elde edilen venöz kan ilk olarak yavaş bir dönme hızında ve kısa süreli olarak santrifüj edilmekte ve kan iki komponente ayrılmaktadır. Bunlardan tüpün alt kısmında kalan tabaka eritrositlerden, üstte kalan kısım ise trombosit ve kanın diğer şekilli elemanlarından oluşmaktadır. Eritrositlerin olduğu tabaka ayrıldıktan sonra geri kalan kısım daha süratli bir dönme hızında ve uzun süreli olarak ikinci bir santrifüj işlemine tabi tutulmaktadır. Santrifüj sonrası bu kez tüpün taban kısmında molekül ağırlığı en yüksek hücre olan trombositlerin ve az miktarda da lökositin biriktiği düşünülmektedir. Alttaki bu komponent istenen işlem için kullanılmaktadır. Buffy-coat yönteminde ise venöz kan alındıktan hemen sonra hızlı ve uzun süreli santrifüj yapılmakta ve bu işlem sonrası venöz kan üç farklı renkten oluşan üç tabakaya ayrılmaktadır. Bunlardan en alt kısım eritrosit, ortadaki kısım trombosit ve lökosit, üst kısım ise hücresiz plazmanın olduğu düşünülen katmanlardır. Daha sonra eritrosit ve trombosit tabakaları ikinci tüpe aktarılıp bu sefer yavaş ve kısa süre çevrilerek trombosit konsantrasyonu elde edilmektedir. Bu iki temel hazırlama anlayışından yola çıkılarak çok sayıda PRP hazırlama yöntemi tanımlanmıştır (108).

TZP elde etmek için bugüne dek temel olarak farklı iki tip hücre ayırıcı kullanılmıştır. Bunlardan ilki genel amaçlı hücre ayırıcılardır (Afarez). İkinci tip hücre ayırıcılar trombosit toplayıcı olarak adlandırılırlar. Bunlar; Platelet Concentrate Collection System (PCCS), Harvest SmartPREP, Curasan, Friadent-Schütze, Platelet Rich-in-Growth Factors (PRGF) olarak sayılabilir (176, 224).

Afarez yöntemi ile hastadan 400–450 ml venöz kan alınarak 30 ml kadar TZP hazırlanabilmektedir. Alınan venöz kan direkt olarak santrifüj sistemine geçmektedir. Bu esnada kan iki aşamalı bir sedimentasyon işlemi ile eritrosit, trombosit ve plazma komponentlerine ayrılmaktadır. İstenen komponent istenen hacme ulaştıkça ayrı bir kısma geçip sistemden ayrılmaktadır. Tüm işlemler istenen hacimde TZP elde edilene kadar tekrarlanmakta ve artan kan komponentleri sistem aracılığı ile hastaya geri döndürülmektedir (222). Afarez yönteminin dezavantajları fazla miktarda kan alınmasına ihtiyaç duyulması ve hastane ortamında uygulanmasının gerekmesidir. Trombosit toplayıcıların avantajları daha az miktarda kan alınmasına ihtiyaç duyulması ve sonuçta artık kan ürünlerinin tekrar dolaşıma katılmasının gerekmemesidir (79, 176). PCCS (3i/Implant Innovations, Palm Beach Gardens, FL) kiti ile hastadan 54 ml kadar venöz kan alınıp 3000 rpm’de 3 dakika 45 sn santrifüj edilmektedir. Daha sonra trombosit içeren plazma kısmı cihazdaki farklı bir bölmeye aktarılarak 3000 rpm’de 13 dakika süreyle ikinci santrifüj işlemi uygulanmaktadır. İkinci santrifüjü takiben elde edilen komponent TZP yaklaşık 10 ml’dir (217). PRGF (G.A.C. Medica San Antonio, Vitoria, İspanya) kitinde; tüp başına (3 tüp) 5 ml venöz kan alınıp 1800 rpm’de 8 dk santrifüj edilmekte ve kan 3 komponente ayrılmaktadır. Bu komponentlerden orta kısımda trombositlerin yoğun olduğu düşünülerek bu tabaka ve üstteki trombositlerin en fazla %15’ine sahip olduğu düşünülen fakir tabakanın bir kısmı alınarak operasyonda kullanılmaktadır. İşlem sonucunda tüp başına 1,2 ml PRP elde edilmektedir (12, 224). Ancak tek dönme yapan makinelerin daha küçük olan trombositlerin daha büyük olan kırmızı kan hücrelerinin çukur kısımlarında sıkışıp kalmasından dolayı terapötik düzeyde trombosit separasyonu ve konsantrasyonu sağlayamadığı ileri sürülmüştür. (141). Curasan (Curasan, Kleinostheim, Almanya) kiti kullanıldığında hastadan 8,5 ml venöz kan alınıp ilk olarak 2400 rpm’de 10 dk santrifüj edilmektedir. Bu ilk santrifüj sonunda dipte kalan eritrosit kısmı atılıp kalan kan komponenti içerisinde trombositleri ayırmak için 3600 rpm’de 15 dk süreyle ikinci bir santrifüj işlemi yapılmaktadır. Bu aşama sonunda yaklaşık 0,8 ml PRP elde edilmektedir (220). Friadent-Schütze (Friadent-Schütze, Viyana, Avusturya) kiti, Curasan kitleri ile oldukça benzerdir. Ancak hazırlık aşamasında kullanılan tüpler farklılık göstermektedir (221). Smart PreP (Harvest Technologies Corp., Plymouth, Massachusetts, Amerika) sisteminde hastadan 20 ml kadar venöz kan alınıp 12 dakika süreyle iki aşamalı bir santrifüj işlemine tabi tutulmaktadır. Bu aşamanın sonunda kan trombositten fakir plazma (TFP), TZP ve

eritrositler olmak üzere üç komponente ayrılmaktadır. Daha sonra TFP kısmı atılıp kalan kısım TZP ve eritrositler tamamen ayrılana kadar santrifüj işlemi yapılmaktadır. İşlem sonucunda 3 ml kadar TZP elde edilmektedir (109).

TZP hazırlama yöntemlerinin etkinlikleri birbirleriyle kıyaslanırken trombosit toplama etkinliği formülünden yararlanılmaktadır. Bu formülde etkinliği hesaplamak için TZP içindeki trombosit sayısı ile elde edilen TZP miktarı ile çarpılır ve elde edilen sayı; venöz kan içindeki trombosit sayısı ile venöz kan miktarının çarpımına bölünür. Bu formül ile yapılan hesaplamalara göre SmartPreP sisteminde %63,4 (221), PCCS kiti ile % 68 (217), Curasan kiti ile % 17,6 (217), PRGF kiti ile % 48,4 (224), Friadent-Schütze kiti ile %49,6 etkinlik sağladığı belirlenmiştir (221).

2.2.4. Trombositlerin içerisindeki büyüme faktörleri

Platelet-derived Growth Factor (PDGF, Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)

İlk olarak trombositlerin içerisinde saptandığı için bu adı almıştır (12). Aynı zamanda monosit, makrofaj, düz kas ve endotel hücreleri tarafından da sentezlenebilir. 3 adet izomeri (AA, AB ve BB) vardır ve her birinin yaklaşık ağırlığı 30.000 d'dur. A ve B olarak isimlendirilen 2 amino asit zincirinden oluşan dimerik yapısı olan polipeptid bir moleküldür. Her bir izomerin birbirinden az da olsa farklı görevleri vardır ve ancak görevler birbirinin içine geçmiş durumdadır. PDGF-AB ve PDGF-BB sistemik dolaşımında yer alan trombositlerin alfa granüllerinde depolanmakta ve pıhtılaşma sürecinde ortama salınmaktadır. Mezenkimal hücrelerin replikasyonunu, osteoblastların replikasyonunu ve osteoid üretmelerini, endotel hücrelerin yeni kan damarları için bazal lamina oluşturmasının replikasyonunu ve fibroblastların replikasyonunu ve kollagen üretmesini stimüle eder (12, 141, 176). PDGF'ler kemik kırıklarının iyileşmesinin erken aşamalarında iltihabi hücreler için kuvvetli bir kemotaktik bir madde olmasının yanında osteoblast ve makrofaj hücreleri için önemli bir uyarıcı görevi görmektedir (93).

Transforming Growth Factor- β (TGF- β , Dönüştürücü Büyüme Faktörü)

Adını ilk defa saptandığı sarkom dokusundan (dönüşmüş-transformed) almıştır. Alfa ve beta olmak üzere iki tipi vardır. TGF- β , disülfid bağlarla tutunan iki zincirli bir polipeptid molekülüdür. TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere üç farklı yapıda bulunabilir. Bunlardan özellikle TGF- β 1 trombositler, nötrofiller ve lenfositlerde yüksek konsantrasyonda bulunur. TGF- β 2 ise kemikte, trombositler, nötrofiller ve lenfositlerde bulunmaktadır. TGF- β 1 ve TGF- β 2 % 72 oranında benzerdir (12). TGF- β , trombositler veya makrofajlar tarafından salındığında, etkisini fibroblastlar, kemik iliği kök hücreleri, endotel hücreleri ve preosteoblastlar gibi komşu hücreler üzerine göstermektedir. Anjiogenezi ve bağ dokusunda fibronektin, glikozaminoglikan, kollagen yapımını uyarır. En önemli etkilerinden biri de osteoblast öncü hücrelerinin kemotaksis ve mitogenezini sağlamasıdır (176). TGF- β kemik matriks proteinlerinin yapımını da uyarır. Aynı zamanda osteoklast sentezini ve kemik rezorpsiyonunu da inhibe ederek kemik yapımına katkıda bulunmaktadır. Ancak TGF- β 'ler BMP'ler gibi ektopik kemik formasyonu oluşturamazlar (93).

Platelet-derived Epidermal Growth Factor (PDEGF, Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü)

PDEGF tanımlanan ilk büyüme faktörüdür. Epidermal rejenerasyonu uyarır, keratinositleri ve dermal fibroblastları uyararak yara iyileşmesini hızlandırır. Buna ek olarak diğer büyüme faktörlerinin etkilerini ve üretimini arttırmaktadır (176).

Insulin-like Growth Factor (IGF, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)

IGF'ler terim olarak proinsülin ile yapısal homoloji gösteren büyüme faktörlerini ifade etmektedir. IGF I ve IGF II olmak üzere iki formu vardır. Biyokimyasal ve fonksiyonel olarak insüline benzeyen ve kemik matriksinde en fazla bulunan büyüme faktörüdür (148). IGF-1, tek zincirli polipeptid yapıda bir büyüme faktörüdür. Kıkırdak büyümesini, kemik matriks oluşumunu ve preosteoblastlar ile osteoblastların replikasyonunu uyarıcı etki gösterir. Otokrin etki gösterir ve osteoblastik hücrelerde alkalın fosfataz aktivitesini arttırmaktadır. PDGF ile birlikte uygulandığında yara iyileşmesi hızını ve kalitesini arttırmaktadır (176).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF, Damarsal Endotelyal Büyüme Faktörü)

VEGF'nin A,B,C,D olmak üzere 4 izoformu vardır. Makrofajlar, düz kas hücreleri ve osteoblastlar tarafından üretilir. VEGF endotelyal hücrelerin migrasyonunu ve proliferasyonunu uyarır ve endotelyal hücrelerin hücreler arası bağlantısını gevşeterek damar geçirgenliğini artırır. Ayrıca uyarılmış endotelyal hücreler matriks yıkıcı enzimler salgılayarak hücre migrasyonunu kolaylaştırır. Son yıllarda VEGF'nin kök hücre hareketliliğini arttıran ve yöneten önemli bir faktör olduğu bulunmuştur (93).

Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF, Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü)

İlk kez sığır hipofizinden elde edilmiş olan bFGF'in, fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkisi gösterilmiş ve daha sonra anjiogenez, yara iyileşmesi ve embriyolojik gelişim gibi hücresel süreçlerde modülatör rolü olduğu saptanmıştır. Bazik fibroblast büyüme faktörü temel olarak; endotelyal hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, kondrositler ve mast hücreleri tarafından sentez edilerek salınır. bFGF'nin hücre tipleri üzerindeki etkisi değişkendir. Yara iyileşmesi sürecinde özellikle keratinositlerin migrasyon ve proliferasyonu artırmaktadır. Aynı zamanda fibroblastlardan kollegenaz enziminin salınımını ve kapiller endotelyal hücrelerin proliferasyonunu stimüle ederek, anjiogenez için ortam yaratır (195). TZP'de bFGF'nin salınımını ve bunun trombin konsantrasyonuna bağlı olduğunu bildiren ilk çalışma Lacoste ve ark. (114)'nın çalışmasıdır. bFGF'nin yara iyileşmesindeki önemi; periodonsiyumun rejenereasyonuna katkıda bulunması ve endotelyal hücre bölünmesi ve kan damarı oluşumu için in vitro ve in vivo olarak güçlü bir stimulatör olmasıdır.

Epidermal Growth Factor (EGF, Epidermal Kaynaklı Büyüme Faktörü)

EGF kaynağını; trombositler, makrofajlar ve monositlerden alır. Hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşmasını düzenlemede önemli bir rol oynar. EGF fizyolojik dozlarda periostal kemik oluşumunu ve endostal kemik rezorpsiyonunu artırır ve kemik rejenerasyonunda olumlu aktivitesini mitojenik karakteriyle ortaya

çıkarmaktadır (100). Ayrıca EGF'nin endotelial hücreler üzerine yüksek derecede mitojenik etkisi olduğu bildirilmiştir (31).

Marx ve ark. (138) TZP ile ilgili yayınladıkları ilk çalışmalarında; trombositlerin TZP içinde başlangıç miktarına göre %338 oranında arttığını ve elde ettikleri sonuçların başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Ferreria ve ark. (83) yüksek konsantrasyondaki TZP'nin osteoblastların proliferasyonu üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla insandan elde edilmiş osteoblast kültürlerine % 50, % 25, % 12,5 ve % 6,125 oranında sulandırılmış TZP uygulanmıştır. % 50'lik TZP osteoblast kültüründe en iyi proliferatif sonuçları vermiş ancak daha düşük yüzdeleri dilüsyonlar istatistiksel bir fark yaratmamıştır. Graziani ve ark. (91) TZP'nin değişik konsantrasyonlarının insan ağızından elde ettikleri fibroblast ve osteoblastlar üzerine erken iyileşme (1. ve 3. günlerde) etkisini in vitro olarak incelemek istemiştir. Trombosit sayısında % 420 - 550 arasında artış sağlanmış ve TZP dilüe edilerek % 250 (2,5 x) ve % 350 (3,5 x)'lik konsantrasyonlarda incelenmiştir. Araştırmacılar, en iyi proliferasyon oranlarının 2,5 x konsantrasyonu ile sağlandığını ve TZP'nin proliferasyon üzerine etkisinin doza bağlı olmasına rağmen daha yüksek TZP konsantrasyonlarının proliferasyonda artışa neden olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu durumu; proliferasyon ve farklılaşmanın kemik rejenerasyonu için önemli olmasına rağmen bu iki olayın hücre içerisinde aynı zamanda gerçekleşmediğini ve yüksek konsantrasyondaki trombositlerin osteoblastların proliferasyonunu azaltacak şekilde farklılaşmaya neden olması olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Weibrich ve ark. (223) hazırladıkları implant kavitesine ve implant yüzeyine uyguladıkları TZP'yi trombosit sayısına göre üçe ayırmışlardır; düşük (Trombosit sayısı mikrolitrede 164.000-373.000), orta (Trombosit sayısı mikrolitrede 503.000 – 1.729.000) ve yüksek (Trombosit sayısı mikrolitrede 1.845.000 – 3.200.000). Araştırmacılar, 1. grup TZP'nin uygulanmasının kemik rejenerasyonunu arttırmadığını, 3. grup TZP uygulanmasının osteoblastlar üzerine inhibe edici etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Mikrolitrede yaklaşık 1.000.000 trombosit sayısının yani 2. grubun TZP'nin biyolojik olarak başarılı etkilerini ortaya çıkardığını ileri sürmüştür. Sonuç olarak yapılan çalışmalarda TZP'nin başarılı olabilmesi için gerekli olan trombosit sayısının miktarı net olarak belirlenememiştir.

Weibrich ve ark. (218) PCSS ile Curasan TZP hazırlama sistemlerini karşılaştırmışlar; PCSS lehine yani TZP hazırlama sistemine göre trombosit sayısı ve büyüme faktörleri (PDGF-AB ve TGF- β 1) arasında anlamlı korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Okuda ve ark. (155) da TZP’de büyüme faktörlerinden PDGF-AB ve TGF- β 1 ile trombosit sayıları arasında anlamlı korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Ancak Weibrich ve ark. (220) büyüme faktörlerinin üretiminin ve depolanmasının yüksek oranda bireysel farklılık göstermesi ve bireysel büyüme faktörleri seviyelerinin halen tamamen bilinmeyen biyolojik faktörlerden etkilenmesi nedeniyle büyüme faktörleri ile trombosit sayısı arasındaki korelasyonunun zayıf olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca TZP içerisindeki trombosit sayısına ya da büyüme faktörlerinin miktarına cinsiyet ve yaşın etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Lacoste ve ark. (114) TZP’yi farklı bir yöntem (PCSS) ile hazırlamışlar ve inceledikleri büyüme faktörleri ile trombosit sayıları arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Christgau ve ark. (57) da benzer şekilde TZP içinde bulunan büyüme faktörü seviyelerinin TZP içindeki trombosit sayısından etkilenmediğinin yani aralarındaki korelasyonun zayıf olduğunu bildirmişlerdir.

TZP’nin PDGF ve TGF- β içeriğinin uzun saklama periyodlarında azaldığı ve venöz kan alımı sonrasında 4 saat ile 3 gün arasında hücre büyümesini stimüle edici etkilerinin kademeli olarak azaldığı bildirilmiştir (83). Kassolis ve ark. (105) TZP’nin hazırlandıktan sonra en kısa zaman içinde kullanılması gerektiğini ve özellikle ilk 6 saat içerisinde kullanımının materyal kontaminasyonu ve hastalık taşıma risklerini düşük tutmak için önemli olduğu bildirmişlerdir. Ancak TZP içindeki büyüme faktörlerinin aktif olarak salınmasının kanın pıhtılaşma işleminden 10 dakika sonra başladığını ve büyüme faktörlerinin % 95’den fazlası 1 saat içerisinde salgılandığını; bu nedenle, TZP’nin koagüle olmamış durumda hazırlanıp, pıhtılaşmanın başlamasından sonra 10 dakika içinde grefte, flebe veya yaraya uygulanmasının gerektiği de ileri sürülmüştür (140). TZP’nin etki süresini kesin olarak bildiren bir çalışma mevcut değildir. Ancak normal olarak gerçekleşen pıhtılaşma sürecinde trombositlerin degranülasyonu ve büyüme faktörlerinin salınımının ilk 3-5 günde olduğu ve büyüme faktörlerinin aktivitesinin de bu yüzden 7-10 gün olduğu ileri sürülmüştür (139, 169).

2.2.5. TZP Kullanımının Güvenliği, Potansiyel Riskleri ve Kontrendikasyonları

TZP, hastanın kendi kanından hazırlandığı için güvenlidir ve bulaşıcı hastalıklara sebep olmaz. Ayrıca TZP'nin aktive edilmesinde kullanılan sığır trombininde Cruetzfeld-Jacob hastalığına neden olmaz. Çünkü bu hastalığın bulaşma vektörü santral sinir sistemindeki nöral dokularda bulunan prionlar vasıtasıyla olur ve sığır trombinini kandan elde edilir. Ayrıca sığır trombinini dünya çapında milyonlarca cerrahi girişimde kullanılmış ve Cruetzfeld-Jacob hastalığının bulaşması gibi bir bildirim olmamıştır (140). Ancak bazı araştırmacılar, TZP aktive edilirken 'sığır trombinini' kullanılmasının dezavantajlarını; pıhtılaşma faktörlerinden V ve XI'e karşı antikorların oluşması ve yaşamı tehdit edecek koagülopatilerin oluşma riski olarak bildirmişlerdir (59, 192). Ayrıca hayvanlarda trombinin; protrombin, faktör V ve kardiyolipine karşı ciddi postoperatif kanamalara, lupusa benzer otoimmün sendromlara neden olan antikorların gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir (117). Bu nedenle; Landsberg ve ark. (115) TZP'nin aktive edilmesinde klasik olarak kullanılan kalsiyum-trombin yöntemi ile bir tür jelleştirici ajan-kalsiyum kombinasyonunu karşılaştırmış ve trombositlerin aktive edilmesi için her iki yöntemin kullanılmasının da benzer sonuçlar verdiğini ancak bu jelleştirici ajanın kullanımında koagülopati riskinin olmamasının önemli olduğunu bildirmişlerdir. Tsay ve ark. (205) TZP'nin aktive edilmesinde klasik olarak kullanılan kalsiyum-trombin yöntemi ile trombin reseptör aktivatör peptid-6'yı (TRAP-6) karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, trombositlerin aktive edilmesinde her iki yöntemin kullanılmasının da benzer sonuçlar verdiğini ancak TRAP-6 kullanımında koagülopati riskinin olmamasının önemli olduğunu bildirmişlerdir. Shen ve ark. (191) TZP'nin aktive edilmesinde trombin yerine 'chitosan' kullanımının büyüme faktörlerinden PDGF-AB, TGF-β1 ve EGF'nin salgılanması üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla 10 hastadan elde ettiği TZP'yi chitosan ya da trombin ile aktive etmiş ve sonuç olarak chitosan'ın trombin yerine güvenli bir şekilde kullanılabilirliğini ileri sürmüşlerdir. TZP'nin aktivasyonu otolog olarak elde edilen trombinle de sağlanabilir. Harvest SmartPreP HAT (Harvest Autologous Trombine - Harvest Otolog Trombin) kit (Smart PreP2 Harvest Technologies Corp., Plymouth, Massachusetts, Amerika) ve Clotalyst (Biomet Biologics, Biomet Inc, Warsaw, Amerika) otolog trombin elde etmekte kullanılan iki sistemdir. Otolog trombinin avantajları hastanın kendi kanından elde edilmesi, bulaşıcı hastalık geçişine neden olmamasıdır. Arıkan ve ark. (19) TZP'nin farklı konsantrasyonlarının üç farklı hücre

üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında hazırladıkları TZP'yi aktive etmek için Smart PreP HAT kiti kullanmışlar ve bu yöntemin başarılı olduğunu bildirmişlerdir.

Martinez-Gonzales ve ark. (137) büyüme faktörlerinin tümörlü dokularda fazla oranda ekspresyonuna rastlanılmasından yola çıkarak: prekanseröz oral durumların ya da prekanseröz lezyonlara dönüşme olasılığı olan lezyonların (oral lökoplaki, eritroplazi) varlığı ve karsinojenlere maruz kalma hikayesi ya da primer skuamöz hücreli karsinoma varlığında yüksek büyüme faktörü konsantrasyonu içeren TZP'nin uygulanmaması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Marx (139) ise TZP'den salınan büyüme faktörlerinin hücre çekirdeğine etki etmediğini ve bunların hücre membran reseptörleri ile etkileşime girerek hücre içi sinyal yolunu başlatıp hücrelerin çoğalmasını arttırdığını dolayısıyla herhangi bir kanserojen madde gibi tanımlanmaması gerektiğini ileri sürmüştür.

Trombosit disfonksiyon sendromu, kritik trombositopeni, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ve gebelerde TZP kullanımı kontrendikedir (11). Ayrıca Everts ve ark. (79) TZP kullanımının kontraendikasyonlarını; mikrolitrede 100.000'den daha az trombosit olması, hemoglobinin seviyesinin 10 g/dl'den daha az olması, yara bölgesinde tümoral oluşum veya metastatik bir hastalığın varlığı ve aktif enfeksiyonun var olması şeklinde açıklamışlardır. Ayrıca araştırmacılar, sığır trombinin kullanımını en aza indirilmesini ve hatta TZP'yi aktive etmek için onun kadar etkili olan alternatif ürünler olduğu için sığır trombinini kullanılmamasını önermişlerdir.

TZP, normal kan pıhtısı olması nedeniyle bazı araştırmacılar ampirik olarak bunun laboratuvar da oluşturulmuş bakteri kültürüne benzediğini ileri sürmüşlerdir. Normal bir kan pıhtısının pH'ı 7,0 - 7,2 iken TZP 6,5 - 6,7'lik pH'a sahiptir, bu yönde kesin bir veri olmasa da diğer asidik solüsyonlar gibi düşük pH'ye sahip olması nedeniyle bakteriyel büyümeyi önleyebileceği ileri sürülmüştür (141). Ancak TZP hazırlanması için birçok işlem gerekmektedir ve teorik olarak kontaminasyon riski içermektedir (109). Bu nedenle TZP'nin hazırlanmasında aseptik şartlara dikkat edilmesinin önemi vurgulanmıştır (141).

Bannister ve Powell (24) 2008 yılında yayınladıkları vaka raporunda TZP ile ilgili olabilecek bir yabancı cisim reaksiyonunun bahsetmişlerdir. Araştırmacılar, implant yerleştirilmesi için yetersiz olan alveol kemiğinin ogmentasyonu için otojen kemik, SKK ve TZP kombinasyonunu rezorbe olabilen bir membran ile

uygulamışlardır. 4 ay sonra yapılan incelemede rejenerasyon oluşmadığı görülmüştür. Bu bölgeden alınan örnek histolojik olarak incelendiğinde çok çekirdekli dev hücrelerin SKK partikülleri etrafında toplandığı görülmüştür. Araştırmacılar, bu durumun Wiltfang'ın çalışmasının sonuçları ile benzerlik gösterdiğini bildirmiştir. Wiltfang, TZP ile β -TKF (β -TriKalsiyumFosfat) kombinasyonunu sinüs lifting işleminde kullanmışlar ve β -TKF ile kemik arasında direkt temas olmadığını, seramik granüllerinin yumuşak doku ile sarılı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yabancı cisim dev hücrelerinin TZP grubunda daha fazla görüldüğünü bildirmişler ve bunun nedenini de TZP içerisinde var olan TGF'nin fibroblastların kemotaksisini arttırması olabileceği şeklinde açıklamışlardır (227).

2.2.6. TZP ile ilgili diş hekimliğinde yapılmış çalışmalar

TZP kullanımı ile ilgili yapılmış ilk derleme Sánchez ve ark. (176) tarafından 2003 yılında yapılmıştır. Derlemenin sonucunda TZP'nin ogmentasyon yöntemlerinde kemik greftleriyle birlikte kullanımı yönünde bilimsel kanıtların eksik olduğu ancak bu yeni ve ümit verici tekniğin ileride iyi dizayn edilmiş, kontrollü çalışmalarda kullanılarak etkinliğinin kanıtlanması gerektiğini belirtmişlerdir. Tözüm ve Demiralp (204)'in 2003 yılında yaptıkları derlemede; TZP'nin diş hekimliğinde kullanımı değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, TZP içindeki büyüme faktörlerinin ve bunların etki mekanizmalarının tam olarak anlaşılamadığını ancak TZP'nin kanamayı azaltması ve iyileşmeyi hızlandırılması gibi özellikleri nedeniyle klinik kullanımının umut verici olduğunu belirtmişlerdir. Plachokova ve ark. (165) TZP'nin kemik rejenerasyonu üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir.. Araştırmacılar, daha önce yapılmış derlemelerinin hiçbirinin sistematik bir yaklaşımla hazırlanmadığını ileri sürmüşler ve TZP' nin periodontal defektlerde kullanımının yararlı etkileri olduğu yönünde kanıtlar mevcut iken sinüs lifting operasyonlarında TZP kullanımının başarılı olduğuna dair kanıtların zayıf olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca diş hekimliğindeki diğer uygulamalar hakkında bir sonuç elde edilmediği bildirilmiştir.

Okuda ve ark. (155) TZP'nin dişeti fibroblast, ağız epitel, osteoblast ve periodontal ligament (PDL) hücreleri üzerine olan proliferatif etkilerini değerlendirmek amacıyla 20 gönüllüden elde ettiği örnekleri in vitro olarak incelemişlerdir.

Araştırmacılar, % 5'lik TZP'nin epitel hücrelerinin çoğalmasını % 80 oranında azalttığı, diğer hücrelerin çoğalmasını (örnek; osteoblast hücrelerinde % 138) arttırdığı gözlemlemişlerdir. Lacoste ve ark. (114) TZP'ye değişen kalsiyum ve trombin oranlarında eklendiğinde salgılanan büyüme faktörlerinin; TZP ve venöz kan içerisinde incelenmesinin yanı sıra TZP'nin damarlanma prosesi ile ilişkisini *in vitro* olarak değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Trombin ve CaCl_2 üç farklı kombinasyonda hazırlanmış ve Marx ve ark. (138)'nin 1998 yılında bildirdiği oranlar, büyüme faktörlerinin salgılanmasında en fazla etkiyi göstermiştir. Ayrıca çalışmada TZP'nin mitojenik aktivitesini değerlendirmek için human endotelial hücrelerinin (İnsan Endotelial Hücreleri-HUVECs) proliferasyon oranlarını *in vitro* olarak değerlendirilmiş ve HUVECs proliferasyonunun TZP örneklerinde daha fazla olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar, elde ettikleri bilgilerin ışığında TZP'nin başarıyla kullanılabilir otonom bir madde olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kanno ve ark. (104) osteoblast hücrelerinin; proliferasyon ve differansiasyonuna TZP'nin etkisini değerlendirmek için bir *in vitro* çalışma modeli oluşturmuşlardır. Araştırmacılar, alkalik fosfatase aktivitesini ve prokollagen tip I, osteopontin ve osteoprotegerin seviyelerini incelemişler ve TZP uygulanmasının 2 farklı tipteki osteoblast hücrelerinin proliferasyonunu doza ve zamana bağlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir. Kawase ve ark. (107) yaptıkları *in vitro* çalışmada TZP'nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla TZP'nin veya TGF-B1 ve PDGF-AB kombinasyonunun hücre kültüründe hücre proliferasyonu üzerine etkisini ve kollagen kaplı plakalara ekilen insan PDL hücrelerinin alkalik fosfatase aktivitesine ve kollagen sentezine etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar, çalışmanın sonunda TZP'nin hücre proliferasyonunu uyardığını ve alkalik fosfatase aktivitesini arttırdığını ancak TZP içindeki esas büyüme faktörleri olan TGF-B1 ve PDGF-AB kombinasyonunun TZP'nin sadece mitojenik aktivitesini taklit edebildiğini bildirmişlerdir. Bu durumun nedenini TZP'nin içeriğinde henüz tanımlanmamış ve alkalik fosfatase aktivitesini arttıran maddeler olabileceği şeklinde açıklamışlardır. Cáceres ve ark. (50) TZP'nin insan dişeti fibroblastları üzerine potansiyel etkilerini değerlendirmek istemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; TZP'nin hücre adezyonu, hücre migrasyonu ve myofibroblastik farklılaşmayı da içeren yara iyileşmesindeki mekanizmaları olumlu bir şekilde etkilediği belirtilmiştir. El-Sharkawy ve ark. (73) TZP içindeki büyüme faktörleri ve anti-enflamatuvar maddeleri incelemişlerdir. Araştırmacılar, TZP'nin büyüme faktörleri bakımından zengin bir kaynak olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca

TZP'de Lipoksin A(4)'ün artmasının, sitokin salınımını baskılayacağını ve enflamasyonu sınırlayacağını dolayısıyla doku rejenerasyonunu arttırabileceği ileri sürülmüştür.

TZP ile başarılı sonuçlar alınmış bir çok *in vitro* çalışma olmasına rağmen TZP'nin başarılı olmadığını, etkilerinin ihmal edilebilir olduğunu ya da yüksek konsantrasyonlarda hücre proliferasyonunu baskılayıcı etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Arpornmaeklong ve ark. (20) TZP ile rekombinant BMP-2'yi 3 boyutlu hücre kültürü (sığır kansellöz kemiği) kullanarak karşılaştırmışlardır. TZP ve kemik iliği hücreleri farelerden elde edilmiştir. Araştırmacılar, yüksek konsantrasyondaki TZP'nin osteojenik hücre proliferasyonunu arttırdığını ancak differansiasyonu inhibe ettiğini ve TZP'nin BMP'ler gibi kemik oluşumu üzerine uyarıcı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Cenni ve ark. (51) aktive edilmiş TZP'nin insan fibroblastları ve osteoblastları üzerine etkisini değerlendirmek istemiş ve oluşturulan hücre kültürleri 3. günün sonunda incelenmişlerdir. Araştırmacılar, TZP'nin fibroblast proliferasyonu ile osteoblast büyümesi ve fonksiyonlarına etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Choi ve ark. (55) daha önce yapmış oldukları çalışmada TZP'nin otojen greftlere eklenmesinin yeni kemik oluşumunu geciktirdiğini ileri sürmüşlerdir. Bu yüzden aynı çalışma grubu bir sonraki yıl TZP konsantrasyonunun alveoler kemik hücrelerinin canlılığı ve proliferasyonu üzerine etkilerini değerlendirmek için bir *in vitro* çalışma modeli oluşturmuşlar ve yüksek konsantrasyondaki TZP'nin kemik hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığını ancak düşük konsantrasyondaki TZP'nin ise bu hücrelerin proliferasyonunu stimüle ettiğini bildirmişlerdir (56). Roussy ve ark. (174) TZP içindeki büyüme faktörlerinin etkisini değerlendirmek için *in vivo* ve *in vitro* bölümleri olan bir çalışma modeli oluşturmuşlardır. Araştırmacılar çalışmanın amaçlarını; farklı konsantrasyonlardaki trombin ve CaCl₂ ile aktive edilmiş TZP'nin endotelial hücre proliferasyonu üzerine etkisini *in vitro* incelemek ve erken-geç kemik oluşumunu *in vivo* olarak mikro-BT (Bilgisayarlı Tomografi) ile değerlendirmek ve sonuçların birbiriyle korelasyonunu ortaya koymak olarak belirtmişlerdir. Aktive edilmiş TZP'nin ortama eklenmesiyle endotelial hücre proliferasyonu yüksek oranda artmasına rağmen atimik fare modelinde erken-geç kemik oluşumu açısından test ve kontrol grupları arasında fark gözlenmediği bildirilmiştir.

Kassolis ve ark. (105) 2000 yılında, 15 bireyde üst çenede sinüs lifting operasyonu ve/veya kret ogmentasyonuna gerek duyulan bölgelere, TZP ve dondurulmuş kurutulmuş mineralize kemik allogrefti kombinasyonunu uygulamışlar; 4-5 ay sonra elde edilen klinik ve histolojik verilere dayanılarak, bu kombinasyonun implantların yerleştirilmesinden önce uygun kemik elde edilmesinde alternatif bir yöntem olarak kullanılabilceğini bildirmişlerdir. Rodriguez ve ark. (172) 15 hastada sinüs lifting operasyonunda; Sığır Kaynaklı Ksenogreft (SKK) ve TZP'yi birlikte kullanmışlar ve 70 implantı aynı anda yerleştirmişlerdir. 4 ay sonra implantlar yüklenmiştir. Araştırmacılar, TZP ve SKK'nın sinüs lifting operasyonlarında birlikte kullanılmasının tedavi süresini standart operasyonlara göre 3-4 kat daha azalttığı ve sinüs ogmentasyonu için etkili materyaller olduklarını bildirilmişlerdir. TZP ile yapılmış sinüs lifting operasyonlarının başarılı sonuçları olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen bu operasyonlarda TZP kullanımının etkisinin ihmal edilebilir olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Jakse ve ark. (102) 12 koyunda çift taraflı olarak sinüs lifting işlemini yapmışlardır. Bir bölgeye otojen kemiği uygularken diğer bölgeye TZP + otojen kemik yerleştirmiştir. 4. ve 12. haftalar sonunda alınmış örnekler incelendiğinde araştırmacılar her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını ve TZP'nin rejeneratif potansiyelinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Wiltfang ve ark. (228) 39 hastada 45 adet sinüs lifting operasyonu yapmışlardır. Test grubunda TZP ve β -TKF, kontrol grubunda ise yalnızca β -TKF uygulamışlardır. İmplantlar sinüs lifting işleminden 6 ay sonra yerleştirilmiş ve bu aşamada örnekler alınmıştır. Test grubunda yeni kemik oluşumunun % 8-10 oranında daha hızlı olduğunu ancak β -TKF'nin yıkımı yönünden her iki grup arasında fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Thor ve ark. (201) 11 hastada çift taraflı sinüs lifting operasyonu yapmış ve test grubunda TZP ile otojen kemik greftini, kontrol grubunda ise sadece otojen kemik grefti kullanmışlardır. Biyopsiler 3 ay sonra alınmış ve bu esnada mikro-implantlar yerleştirilmiş ve 6. ayda çevresindeki kemikle birlikte mikro-implantlar alınmıştır. Test grubundaki yeni kemik oluşumunun 3. ayda daha fazla olduğunu ancak 6. ayda bu etkinin devam etmediği bildirilmiştir. Araştırmacılar, bu durumu TZP'nin kemik iyileşmesinin erken fazını etkileyebildiği ancak rejeneratif etkinliğinin düşük olduğunu şeklinde açıklamış ve sinüs lifting operasyonlarında TZP kullanımının tartışmaya açık olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Lekovic ve ark. (121) 21 hastada, çift taraflı kemikiçi defektlerin tedavisinde TZP, Sığır Kaynaklı Ksenogreft (SKK) ve rezorbe olabilen membran kombinasyonunu; TZP ve SKK kombinasyonu ile 6 ay sonra re-entry yaparak karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak her iki tedavinin de etkili olduğunu, aralarında istatistiksel ve klinik olarak bir fark bulunmadığını ve rezorbe olabilen membran kullanımının herhangi bir ek yarar sağlamadığını bildirilmiştir. Hanna ve ark. (96) 13 hastada, çift taraflı kemikiçi defektlerin tedavisinde sadece SKK'nın tek başına veya TZP ile birlikte kullanılmasının 6 ay sonraki klinik sonuçlarını karşılaştırmış ve TZP grubunda sondalama derinliğindeki azalmanın ve klinik ataşman kazancındaki artışın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca TZP grubu bölgelerindeki dişetin bir hafta sonunda sadece greft grubuna oranla daha az ödemli ve daha sıkı kıvamlı olduğunu gözlemlemişler ve TZP ile greft grubunun sadece greft grubuna oranla daha başarılı klinik sonuçlar verdiğini ileri sürmüşlerdir. Okuda ve ark. (156) 70 hastada, kemikiçi defektlerin tedavisinde alloplastik greft ile alloplastik greft ve TZP kombinasyonunu karşılaştırmış ve 12 ay sonra TZP+HA kombinasyonunun; istatistiksel ve klinik olarak anlamlı derecede daha iyi sonuçlar sağladığını bildirmişlerdir. TZP'nin peridontal defektlerin tedavi edilmesinde başarıyla kullanıldığını bildiren çalışmalara rağmen bu uygulamanın etkili olmadığını bildiren çalışmalarda vardır. Christgau ve ark. (58) 25 hastada çift taraflı kemikiçi defektlerin tedavisinde β -TKF ile rezorbe olabilen membran kombinasyonu ile bu gruba TZP eklenmesini 3., 6. ve 12. aylarda klinik ve radyolojik olarak karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, TZP'nin erken yumuşak doku iyileşmesi, membranın açığa çıkma prevalansını düşürmesi ve ilk aylardaki hızlı sert doku olgunlaşması gibi olumlu etkilerinin olduğunu bildirmiş ancak iyileşme üzerine etkilerinin ihmal edilebilir olması nedeniyle periodontal defektlerin rejenerasyonunda TZP'nin kullanılmasını önermemişlerdir. Yassibag-Berkman ve ark. (230) 25 hastada 30 adet kemik içi defektin tedavisinde sadece β -TKF, TZP ile β -TKF ve ikili kombinasyona ilave olarak rezorbe olabilen membran kullanılmışlardır. 12 ay sonundaki ölçümlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını ve TZP'nin greft veya rezorbe olabilen membran ile birlikte kullanılmasının, klinik olarak olumlu bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Piemontese ve ark. (162) 60 hastayı iki gruba bölerek; kemikiçi defektlerin tedavisinde demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftini (DDKKA) ile TZP'nin birlikte uygulanmasını sadece DDKKA uygulanması ile 1 yıl sonraki tedavi başarılarını karşılaştırmışlardır. DDKKA

ile birlikte TZP uygulanmasının sadece DDKKA uygulanmasına göre sondalama derinliğinin azalmasında ve klinik ataşman kazancında anlamlı olarak üstün bulunmuş ancak araştırmacılar iki grup arasında sert doku cevabı açısından bir fark bulunmadığını ve bunun TZP'nin sert doku üzerine etkisinin olmadığı ve yeni kemik oluşumunda artış sağlamadığını doğruladığını bildirmişlerdir.

Kim ve ark. (110) 20 adet tavşan kafatasında oluşturdukları defektlere; TZP ile Sığır Kaynaklı Ksenogreftin (SKK) birlikte veya bu greftin tek başına uygulanmasının etkilerini, defekt bölgelerinden; 4. ve 8. haftalarda aldığı biyopsiler ve BT çekimleri ile değerlendirmişlerdir. TZP eklenen grupta yeni oluşan kemiğin mineralizasyon miktarının sadece greft uygulanan gruba göre % 26 oranında ve kemik densitesi oranı ise % 18 oranında daha fazla olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak araştırmacılar, SKK'ya TZP eklenmesinin kemik oluşumunu arttırdığını bildirilmişlerdir. Fennis ve ark. (81,82) keçi modelinde oluşturdukları alt çene defektlerinde TZP'yi iliak kemik kaynaklı partiküllü otojen kortiko-kansellöz kemik greftleri ile birlikte kullanmışlar; klinik, radyolojik ve histomorfometrik incelemeler sonucunda 3. haftada gruplar arasında fark bulamazken, 6. ve 12. haftalarda test bölgelerinde istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı kemik iyileşmesi saptadıklarını bildirmişlerdir. Aghaloo ve ark. (5) TZP'nin SKK'ye eklenmesinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla 15 tavşan kafatasında 8 mm çapında defektler oluşturmuşlardır. Birinci, ikinci ve dördüncü ayda alınan örnekler histomorfometrik olarak incelenmiş; TZP'nin SKK ile birlikte kullanılmasının, SKK'nın tek başına kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Torres ve ark. (203) TZP'nin kemik rejenerasyondaki lokal etkinliğini değerlendirmek amacıyla 12 tavşanın kafatasında ikişer adet 10 mm çapında defektler hazırlamış ve kontrol grubunda defektlerin sadece kan pıhtısı ile dolması sağlanırken test grubunda ise defektlere TZP yerleştirmişlerdir. Araştırmacılar defektlere lokal olarak uygulanan TZP'nin iyileşmeyi ilk 4 haftada (erken fazda) kemik rejenerasyonunu anlamlı olarak etkilediğini bildirmişlerdir. Messoro ve ark. (145) TZP'nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla 32 fare kafatasında 8 mm çapında defektler hazırlanmış ve denekler 2 gruba bölünmüştür. Kontrol grubunda defektlerin sadece kan pıhtısı ile dolması sağlanmış test grubunda ise defektlere önce TZP yerleştirilmiş daha sonra üzeri TFP ile örtülmüştür. 4. ve 8. haftalar sonunda alınan örnekler incelendiğinde; test grubu lehine anlamlı derecede yeni kemik oluşumu gözlemlendiği bildirilmiştir. Aynı araştırmacılar bu defa 2 farklı aktivatörle koagüle edilen

TZP'nin kemik iyileşmesi üzerine etkinliğini benzer çalışma modelinde değerlendirmişler ve kullanılan TZP'nin benzer trombosit konsantrasyonlarına sahip olduğu halde aktivatörlerin farklı olması nedeniyle kemik iyileşmesi üzerine biyolojik etkilerinin farklı olduğu bildirilmişlerdir (146). Kritik boyutta olan ya da olmayan kemik defektlerine TZP uygulanmasının başarılı olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen bu uygulanmanın etkisiz olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Aghaloo ve ark. (4) TZP'nin kemik iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla, TZP ve otojen grefti yalın olarak veya kombine ederek kullanmışlardır. Birinci, ikinci ve dördüncü ayda alınan örnekler incelenmiş; TZP'nin otojen greftle birlikte kullanılmasının, tek başına otojen greft kullanımına göre kemik iyileşmesi üzerine radyolojik ve histolojik olarak anlamlı etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Schlegel ve ark. (181) farklı konsantrasyonlardaki TZP ve otojen kemik uygulamalarını, domuz modellerinde oluşturdukları kritik boyutlu kafatası defektlerinde incelemişlerdir. Mikroradyografik ve histolojik inceleme sonuçlarına göre özellikle ilk 2 haftada TZP'nin erken iyileşmeyi sadece otojen kemiğin uygulandığı kontrol grubuna göre belirgin derecede artırdığını, ancak, bu farkın 12. haftada neredeyse kapandığını bildirmişlerdir. Aynı yıl Wiltfang ve ark. (228) benzer çalışma modelini kullanmışlar ve TZP ile birlikte otojen kemik uygulanan bölgelerde kemik rejenerasyonu açısından ilk 2 haftada istatistiksel olarak anlamlı olan fark görülsede, 4. ve 12. haftalarda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını ifade etmişlerdir. Ayrıca Sığır Kaynaklı Ksenogreft (SKK) ile TZP'nin birlikte kullanılmasının bu greftlerin tek başına kullanılmasına göre artı bir yarar sağlamadığı gibi negatif etkilerinin de olabileceği bildirilmiştir. Pryor ve ark. (167, 168) TZP'nin osteokondüktif etkinliğini değerlendirmek amacıyla 30 sıçanın kafatasında çift taraflı 6 mm çapında defektler hazırlamış ve absorbe olabilen kollagen süngerini yalın olarak ve TZP ile birlikte uygulamışlardır. 4. ve 8. haftalar sonunda alınan örnekler histomorfometrik olarak ve standart radyografiler ile incelenmiş; TZP grubunda elde edilen kemik dolumu daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak farklı olmadığından TZP'nin kullanılmasının kemik rejenerasyonu üzerine sınırlı etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Aghaloo ve ark. (6) mineralize ve demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik greftlerine TZP eklenmesinin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla 15 tavşanın kafataslarında dörder adet 8 mm çapında defekt oluşturmuşlardır. Birinci, ikinci ve dördüncü ayda alınan örnekler ve çekilen radyografileri incelenmiş ve TZP'nin her iki

greft ile kombine olarak kullanılmasının, bu greftlerin tek başına kullanımına göre kemik oluşumu açısından radyolojik ve histolojik olarak anlamlı bir artış sağlamadığını bildirmişlerdir. Gerard ve ark. (89) 12 köpek üzerinde çift taraflı defektler oluşturmuş ve kontrol grubuna sadece otojen kemik yerleştirmiş, test grubuna ise TZP ve otojen kemiği birlikte uygulamışlardır. Histomorfometrik ölçümler değerlendirildiğinde, ilk iki ay süresince test grubunda yeni kemik oluşumu daha fazla ve greftlenmiş kemik oranı daha az görülmüştür. Ancak araştırmacılar 3. aydan itibaren TZP'nin yeni kemik oluşumunu ve radyografik olarak trabeküler kemik yoğunluğunu artırıcı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Plachokova ve ark. (164) TZP'nin alloplastik bir greft ile kombine edilmesinin etkinliğini hayvan çalışmasında incelemişler ve 4. hafta sonunda yapılan histomorfometrik ve radyografik mikro-BT incelemelerine göre greft ile birlikte aktive edilerek ya da edilmeden TZP kullanımının defekt içinde yeni kemik oluşumunu artırıcı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

2.2.6.1. TZP'nin İmplantlar ile Birlikte Kullanılması

Zechner ve ark. (236) 12 domuzda küçük azılar bölgesinde toplam 72 implant kavitesi hazırlamışlar ve 1. gruba implant yerleştirilmeden önce TZP uygulamış 2. gruba ise sadece implant uygulamışlardır. Histomorfometrik değerlendirme sonucunda TZP'nin 3. ve 6. haftalarda kemik implant temasını anlamlı olarak attırdığını ancak daha sonra istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir. Fontana ve ark. (85) benzer şekilde dizayn ettikleri çalışmalarında 15 sıçanın tibialarına toplam 30 implant yerleştirmişlerdir. 1 ay sonra alınan örneklerin histomorfometrik değerlendirme sonuçlarına göre TZP uygulanan grupta yeni kemik oluşumu; $30 \text{ cm}^2 \pm 7$ iken 2. grupta; $16 \text{ cm}^2 \pm 7$ olmuştur. Araştırmacılar TZP'nin implant çevresi kemik oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığını bildirmişlerdir. Weibrich ve ark. (223) TZP'nin implant çevresi kemik rejenerasyonundaki etkinliğini ve bunun TZP içindeki trombosit konsantrasyonu ile ilişkisini değerlendirmek istemişlerdir. Araştırmacılar, trombosit konsantrasyonunun TZP'nin biyolojik etkisi için önemli faktör olduğu belirtmiş ve bu değer yaklaşık mikrolitrede 1 milyon civarında olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu konsantrasyondaki TZP'nin bile implantlar çevresindeki osseointegrasyonu hızlandırmadığı bildirilmiştir. Casati ve ark. (49) implant çevresindeki dehisens tipi defektlerin tedavisinde tek başına kullanılan TZP'nin

etkinliğini değerlendirmek amacıyla 10 kopeğin; 2., 3. ve 4. kucuk azıları çift taraflı olarak çekmiş ve 3 ay sonra yine çift taraflı olarak 4 mm x 5 mm dehisens tipi defektler implantlar yerleştirmeden hazırlanmışlardır. Test grubuna dikiş öncesi TZP uygulanırken kontrol grubundaki defekt boş bırakılmıştır. 3 ay sonra alınan örnekler incelendiğinde TZP'nin kemik defektlerine tek başına uygulanmasının ; kemik-implant teması, kemik alanı ve kemik yoğunluğu üzerine artı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. de Vasconcelos Gurgel ve ark. (68) implant çevresindeki dehisens tipi defektlerin tedavisinde TZP ve Yönelendirilmiş Kemik Rejenerasyonunun etkinliğini değerlendirmek amacıyla bir önceki çalışma dizaynını kullanmışlardır. 3 ay sonra alınan örnekler incelendiğinde, implant çevresindeki defektlerin Yönelendirilmiş Kemik Rejenerasyonu ile tedavi edilmesinde; TZP'nin artı bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak; implant çevresindeki dehisens tipi defektlerde ise TZP'nin tek başına veya membran ile birlikte uygulanmasının etkili olmadığı ileri sürülmüştür.

TZP, immediyat implantlar çevresinde defektlerin tedavisinde greftler ile birlikte de kullanılmıştır. Bu konuda ilk araştırmada; Kim ve ark. (111) 10 kopeğin iliyak krestine implantların çevresinde 4 mm derinliğinde 2 mm genişliğinde çevresel defektler olacak şekilde üçer adet implant yerleştirmişlerdir. 1. gruptaki defektler boş bırakılmış, 2. gruptakilere sadece partiküle dentin/alçı yerleştirilmiş ve son gruba da TZP ile partiküle dentin/alçı kombinasyonunu uygulanmışlardır. Histomorfometrik inceleme sonucunda, greftlenen bölgelerde kemik implant temasının daha yüksek düzeyde olduğu ve TZP'nin tedavi başarısını arttırdığını bildirmişlerdir. Aynı yıl Kim ve ark. (112) benzer şekilde dizayn ettikleri çalışmalarında; TZP/DDKKA kombinasyonunu değerlendirmiş ve histomorfometrik analizlerinin sonucunda, TZP'li grubun en yüksek yeni kemik oluşum oranlarına ve en düşük fibröz bağ dokusu temasına sahip olduğunu bildirmişlerdir. İmmediyat implantların çevresinde oluşan defektlerin tedavi edilmesinde greftlerin TZP ile birlikte kullanılmasının başarılı olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen bu uygulamanın etkisiz olduğu ya da iyileşmeyi bozduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Sánchez ve ark. (177, 178) implantlar etrafındaki defektlere uygulanan allogreftlere (DDKKA) TZP eklenmesinin rejeneratif kapasitesini ve bu kombinasyonun kemik mineral yoğunuluğu üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla Kim ve ark. (112)'nin çalışmasına benzer şekilde defektleri hazırlamış ve greftleri uygulamışlardır. Histomorfometrik ve radyografik inceleme sonucunda; DDKKA'ya TZP eklenmesinin kemik oluşumunu arttırıcı etkisinin az olduğu ve bu uygulamanın;

kemik mineral yoğunluğunu ve içeriğini istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturacak şekilde etkilemediği bildirilmiştir. You ve ark. (233) 6 köpeğin tibialarına implantların çevresinde 5 mm derinliğinde 2 mm genişliğinde defektler olacak şekilde ikişer adet implant yerleştirmiş ve kontrol grubundaki defektlere sadece SKK, test grubundakilere ise TZP/ SKK kombinasyonu uygulanmışlardır. 4 ay sonra örnekler alınmış ve yapılan histomorfometrik inceleme sonucunda; SKK'ya yardımcı olarak TZP kullanılmasının peri-implant kemik iyileşmesini bozduğu ileri sürülmüştür.

2.3. Konik Işın Hüzmesi Bilgisayarlı Tomografi (CBCT)

İmplant çevresi defektlerin belirlenmesinde paralel teknik ile çekilmiş radyografiler ya da panoramik radyografiler kullanılabildiği gibi, Bilgisayarlı Tomografiler (BT) gibi kemik yapısını üç boyutlu ve gerçek boyutlarında gösteren görüntüleme teknikleri de kullanılabilir. Ayrıca Konik Işın Hüzmesi Bilgisayarlı Tomografi (*Cone Beam Computed Tomography – CBCT*) de implant çevresi defektlerin belirlenmesinde kullanılabilir (143).

Konik Işın Hüzmesi Bilgisayarlı Tomografinin (Newtom QR DVT 9000, Quantitative Radiology, Verona, İtalya) dentomaksillofasiyal bölgenin görüntülenmesinde kullanılmasını tanıtan ilk çalışmayı 1998 yılında Mozzo ve ark. (150) yapmış ve bu cihaz, FDA (Food and Drug Administration) (80) tarafından 2001 yılının Mart ayında kabul edilen ilk CBCT olmuştur.

NewTom QR DVT 9000 cihazının diş hekimliğinde kullanılmasının tanıtılmasını takiben; 3D Accuitomo-XYZ Slice View Tomograph (J. Morita, Irvine, Amerika), i-CAT (Imaging Sciences International, Hatfield), Iluma Ultra Cone Beam CT Scanner (Carestream, Rochester, Amerika), NewTom 3G and VG (AFP Imaging, Elmsford, Amerika), Picasso (E-woo Technology, Houston), PreXion 3D (TeraRecon, San Mateo, Amerika), ProMax 3D (Planmeca, Roselle, Amerika), Scanora 3D (Soredex, Tuusula, Finlandiya) ve Iluma Orthocat (Imtec Corp, Ardmore OK, Amerika) gibi birçok CBCT teknolojisine sahip cihaz geliştirilmiştir (97).

Araştırmacılar CBCT'nin avantajlarını :

- 3 boyutlu ve gerçek boyutta görüntülerin elde edilmesi (69, 136, 150)
- Çizgisel olarak doğru ölçümlerin yapılabilmesi (69, 116,150, 196)
- Hastaya BT'ye göre anlamlı derecede düşük doz verilmesi (64, 69, 126, 131, 150, 180)
- BT'ye göre daha ucuz olması (69, 150)
- İrradiate edilecek alanın küçültülmesiyle X ışınının yayılması sınırlandırılması (180)
- Metal yansımalarından daha az etkilenmesi (69, 143)
- Çözünürlüğünün daha yüksek olması (69)
- Voksel boyutlarının izotropik yani en, boy ve derinlik için eş boyutlu olması (69, 180)
- CBCT, görüntüleme tek bir rotasyon gerçekleştirdiği için tarama zamanının kısa olması ve dolayısıyla hastanın hareketine bağlı artefaktların azalması (180) olarak belirtmişlerdir.

Araştırmacılar CBCT'nin dezavantajlarını:

- Çekim sırasında etrafa saçılan x-ray ışınının farklı bir açı ile objeden geçip tekrar sensör üzerine yasımasının elde edilen görüntülerin kalitesinin azaltması (74)
- Hastanın hareketinin tüm görüntüyü etkilemesi (69)
- Kontrast çözünürlüğünün düşük olması (69)
- Yumuşak dokular hakkında kısıtlı bilgi vermesi (69)
- Hounsfield units değerlendirmeleri için kullanılamaması (69)
- Detektör büyüklüğüne bağlı olarak; tarama ve görüntüleme alanının küçük olması (69, 150, 198)
- Diş hekimliğinde kullanılan diğer görüntüleme tekniklerine göre maliyetinin yüksek olması (97) olarak belirtmişlerdir.

CBCT kullanım endikasyonları yıllar içerisinde;

- Alt ve üst çenede, kalan kemik yapısının genişliği ve yüksekliği değerlendirilmesi (143)
- Anatomi yapıların belirlenmesi (Sinüsler, burun tabanı ve mandibular sinir vs.) (143)
- İmplant veya ortognatik cerrahide opereasyon öncesi değerlendirilmesi (116, 136, 143, 180)

- Ağızda kalan dişlerin değerlendirilmesi (143)
- Maksillofasiyal bölgedeki patolojik durumların saptanması (14, 86)
- Periodontal ya da periapikal patolojilerin neden olduğu defektlerin saptanması (142, 163, 194)
- İmplant çevresi defektlerin saptanması (143) olarak belirlenmiştir.

Bilgisayarlı tomografi sisteminde kullanılan yelpaze şeklindeki ışın demeti yerine konik şekilde bir ışın demetinin kullanıldığı ve tamamen maksillofasiyal bölgeyi görüntüleme hedefi ile üretilen CBCT görüntüleme sistemlerinde röntgen tüpü-detektör sisteminin hastanın çevresinde 360 derecelik tek bir rotasyon gerçekleştirilmesiyle, incelenen bölgenin hacimsel bir görüntüsü elde edilir (64).

Ayrıca CBCT’de, bilgisayarlı tomografide kullanılan yüksek enerjili döner anot yerine dental panoramik cihazlardakine benzer düşük enerjili sabit bir anot tüpü kullanılır (64). İncelenecek olan objeden geçen x-ışını demeti görüntü güçlendiricisi (*image intensifier*) tarafından algılanarak yüksek çözünürlükte CCD (charge-coupling digital) kameraya aktarılır ve hacimsel görüntü elde edilir. Yelpaze şeklindeki ışın demeti yerine konik şekilde ışın demetinin kullanılması; daha kısa tarama zamanı, daha iyi uzaysal çözünürlük ve daha düşük ışınlama dozu gibi avantajlar sağlamıştır. Oluşan görüntünün dijital görüntülerdeki yapıtaşısı olan ve saptanabilen en küçük birim olan voksel boyutları, tıbbi BT’lerle karşılaştırıldığında çok küçüktür. Buna bağlı olarak görüntülerin çözünürlüğü diğer bilgisayarlı tomografi yöntemlerine kıyasla yüksektir (135). Bunun yanında BT’lerde CBCT’nin tek rotasyonda elde ettiği görüntü hacmine ulaşabilmek için çok sayıda ışınlama yapılması gerekmektedir. Sonuç olarak hastaya ulaşan radyasyon dozu artmakta ve x-ışını tüpü de daha çabuk yıpranmaktadır (33).

2.3.1. Hastaya Ulaşan Radyasyon Dozunun Değerlendirilmesi ile ilgili Çalışmalar

Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu (International Commission on Radiological Protection- ICRP) radyolojik görüntüleme için temel olarak; mümkün olan en düşük doz yani ALARA (as low as reasonably achievable) prensibini benimsemiştir (200). Ancak burada amaç sadece hastaya ulaşan radyasyon dozunu azaltmak değil aynı zamanda radyografilerden elde edilen diagnostik bilgileri en

yüksek düzeye ulaştırmaktır. Bu nedenle CBCT ile yapılan görüntülemelerin ALARA prensibine uygun olduğu düşünülmektedir.

CBCT ile yapılan görüntülemelerdeki doz değerlendirilmelerinde genellikle fantom modellere yerleştirilen termoluminisans dozimetre chiplerinden yararlanılmıştır (129, 131, 206). Genel olarak CBCT cihazlarıyla hastaya ulaşan efektif radyasyon dozu 36,9- 59 μ Sv arasında değişkenlik göstermektedir. Bu değer konvansiyonel BT cihazlarının efektif doz değerlerine kıyasla yaklaşık % 98 oranında daha azdır. CBCT cihazlarıyla elde edilen efektif doz değeri bir panoramik radyografi ile hastaya ulaşan radyasyon dozunun 4- 15 katına eşdeğer olarak değerlendirilebilir (180).

2.3.2. CBCT ile ilgili yapılmış ölçümlerin değerlendirilmesi

CBCT ile yapılmış çizgisel ölçümlerin doğruluğu ile ilgili yapılmış çalışmalarda polimetilmetakrilat esaslı modellerden (136), kadavralardan (125) ve domuz alt çenelerinden yararlanılmıştır (142). Ancak Pinksy ve ark. (163) CBCT de yapılan ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesinde; hastanın yumuşak dokularının ve hastanın olası hareketinin sonuçlara etkisinin incelenmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Grimard ve ark. (92) rejeneratif periodontal tedavi sonuçlarını değerlendirmede CBCT'nin re-entry (direkt ölçüm) yerine kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Oliveira ve ark. (157) ortognatik cerrahi öncesi 12 hastada, 3 boyutlu sefalometrik ölçümleri CBCT (NewTom 3G) ile yapmış ve elde edilen sonuçların güvenilirliğinin mükemmel olduğunu bildirmişlerdir. Mengel ve ark. (143)'nin implant çevresi kemik defektlerinin saptanmasına yönelik çalışmalarında bu defektlerin CBCT ve BT tekniği ile 3 boyutlu olarak değerlendirilebildiğini ve en iyi görüntü kalitesine CBCT tekniği ile ulaşıldığını bildirmişlerdir.

Üst çene ön bölgede uygulanan immediyat implantların çevresindeki defektlerin rejenerasyonu ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu bölgelerde kemik rejenerasyonunu arttırmak için greft materyalleri farklı maddeler ile ya da membranlar ile kombine edilmiştir. Ayrıca immediyat implantlar çevresinde farklı özellikteki greft materyallerinin TZP ile birlikte kullanılmasının sonuçları da çelişkilidir. Bu nedenle çalışmamızda amacımız simetrik olarak çekilmiş dişlerin yerlerine yapılan immediyat implantların çevresinde oluşan defektlere; TZP'nin iki farklı kemik grefti birlikte uygulanmasının sonuçlarının klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi ve bu iki

greft materyalinin başarısının karşılaştırılmasıdır. Ayrıca insanlarda yapılmış immediyat implantların çevresindeki defektlerin CBCT ile değerlendirilmesi konusunda daha önceden yapılmış bir çalışmanın olmaması nedeniyle bu görüntüleme sisteminin başarısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve defektlerin seçilmesi

Çalışma kapsamına; İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına tedavi amacıyla başvuran sistemik olarak sağlıklı, yaşları 42–55 arasında değişen toplam 9 hasta alındı. Bu hastalara toplam 22 adet immediyat implant yapıldı. Hastalara yapılan her türlü işlem İstanbul Üniversitesi Etik Kurul Onayı'nın dahilinde gerçekleşti.

3.1.1. Hastaların çalışma kapsamına alınma kriterleri:

- İmplant cerrahisine engel olabilecek herhangi bir hastalığının bulunmaması,
- Üst çene ön bölgede simetrik olarak diş çekim endikasyonu (periodontal yıkım, çürük, kök kırığı veya kök perforasyonu nedeniyle) konmuş dişlerin varlığı
- Çekim sonrasında implantın primer stabilitesi için yeterli kemik desteğinin bulunması,
- Hastanın oklüzal durumunun uygun olması,
- Hastanın operasyon öncesi ve sonrası ağız bakımı seviyesinin optimum olması,
- Aşırı diş çapraşıklığı olmaması,
- İmplantlar yerleştirildikten sonra alveol socketinin en az 1 en çok 2 yüzeyinde en fazla 8 mm derinliğinde kemikiçi defekt olması.

3.1.2. Hastaların çalışma kapsamı dışında bırakılma kriterleri:

- Hamileler ve sistemik olarak cerrahi uygulamalar için uygun olmayan kişiler,
- Yara iyileşmesini bozacak sistemik hastalığı olanlar ya da bu tür ilaç kullanan kişiler,
- Çalışmada kullanılacak herhangi bir maddeye karşı alerjisi olan kişiler.

3.2. Klinik İşlemler

Hastalara periodontal başlangıç tedavileri yapıldı. Ağız bakımının önemi anlatıldı ve ağız bakım eğitimi verildi. Gereken durumlarda periodontal cerrahi işlemler, restoratif ve endodontik tedavileri tamamlandı. İmplant cerrahisinden önce hastalardan ağız içi modeller elde edildi ve bu modeller üzerinde cerrahi sırasında kullanılmak üzere stentler üretildi. İşlemden yaklaşık bir saat önce hastadan kan alınarak TZP hazırlanması işlemine geçildi.

3.2.1. TZP'nin Hazırlanması

TZP (Smart PreP2 Harvest Technologies Corp., Plymouth, Massachusetts, Amerika) nin hazırlanmasına operasyondan yaklaşık 1 saat önce başlandı. 2 ml ACD-A (antikoagülan) çekilmiş enjektöre hastanın antekubital veninden 20 ml venöz kan alındı ve santrifüj kabının kan odacığına nakledildi. Trombositlerin aktive edilmemesi ve kırmızı kan hücrelerin hemolize olmaması için kanın hızlı alınmamasına dikkat edildi. 0.5 ml'lik ADC-A santrifüj kabının plazma odacığına nakledildi ve 14 dakika sürecek santrifüj işlemi başlatıldı. Santrifüj işlemi sonrasında, santrifüj kabının bir kısmında kırmızı ve beyaz kan hücreleri, diğer kısmında ise trombositler ve plazma ayrılmış halde elde edildi. Ucunda stopper olan özel bir enjektör yardımı ile bu kaptaki plazma çekildi ve arta kalan trombositten fakir plazma ve TZP enjektörün 2-3 kez çekip bırakılmasıyla karıştırıldı. Elde edilen yaklaşık 3 ml'lik TZP ayrı bir enjektör ile alınarak kırmızı plastik kaba transfer edildi.



Şekil 3-1: TZP seti

Otolog trombin hazırlanması amacıyla, 1 ml ACD-A çekilmiş enjektöre hastanın antekubital veninden 10 ml venöz kan alındı ve bir dizi işlemi takiben oda sıcaklığında 45 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonu takip eden santrifüj işlemi sonrasında otolog trombin elde edildi ve kaba transfer edildi. TZP içeren 3 ml'lik enjektör ile otolog trombin içeren 1 ml'lik enjektör tabanca şeklindeki özel bir alete adapte edilerek, TZP ve trombinin aynı anda uygulanmasına olanak tanındı.

Tüm hastalardan işlemlere başlamadan önce kan alındı ve tam kan sayımları yapıldı. TZP hazırladıktan sonra; TZP içindeki değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla tam kan sayımı yinelenildi.

3.2.2. Operasyon Yöntemi

Bölgeye lokal anestezi (Ultracaine D-S forte, Hoechst Marion Roussel, Frankfurt, Almanya) uygulandıktan sonra tüm bireylerde diş çekimleri bir periotom (Anterior Periotome, Hu-Friedy, Chicago, IL, Amerika) yardımıyla mevcut kemik desteğinin korunmasına özen gösterilerek atravmatik olarak yapıldı. Çekim boşlukları enfekte doku kalmaması amacıyla kürete edildi ve aynı seansta implantlar (Bränemark Sistem MkIII TiU RP-3.75 mm, Nobel Biocare, Göteborg, İsveç) çekim boşluklarına immediyat olarak yerleştirildi. İmplantların yerleştirilmesini takiben stentler yardımıyla 15 mm'lik periodontal sondalar kullanılarak (PCP 15 UNC, Hu-Friedy, Chicago, IL, Amerika) klinik ölçümler yapıldı. Önceden hazırlanmış olan TZP defektlerden birine Sığır Kaynaklı Ksenogreft (SKK) (Bio-Oss; Geistlich Pharma AG, CH-Wolhusen, İsviçre) ve diğerine ise Demineralize Dondurulmuş-Kurutulmuş Kemik Allogrefti (DDKKA) (Dembone; Pacific Coast Tissue Bank, Los Angeles - Amerika) ile karıştırılarak uygulandı. Defektin, etrafındaki kemik seviyesine kadar doldurulmasına dikkat edildi. Bu işlemleri takiben vestibül ve lingual flep kenarları primer olarak 4/0 atravmatik polieter dikiş (Doğsan A.Ş. İstanbul, Türkiye) ile kapatıldı. Operasyon sonrası hastalara, sistemik amoksisilin + klavulanik asit (Augmentin, GSK, Gebze, Türkiye) günde 2 kez 1000 mg olmak üzere 5 gün süre ile ve % 0.2'lik klorheksidin glukonat (Klorhex % 0,2, Drog-san İlaçları San. ve Tic. A.S., Ankara, Türkiye) içeren ağız gargarası günde 2 kez olmak üzere 2 hafta süre ile verildi. Cerrahi sonrası 10. günde dikişler alındı. Ağız hijyenlerine dikkat etmeleri konusunda hastalar uyarıldı. Tam dişsiz olan hastalarda geçici protezlerin kullanımına ilk bir ay izin verilmedi.

Hastalar 3 ayda bir kontrole çağrıldı. 9 ay sonra iyileşme başlıklarının yerleştirilmesi esnasında klinik ölçümler tekrarlandı. Yaklaşık 3 hafta beklendikten sonra protetik işlemlere geçildi.

3.2.3. Klinik Ölçümler

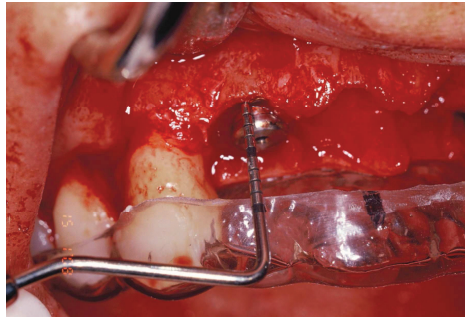
İmplantlar yerleştirildikten sonra çevresindeki kemik boşluğunun dikey boyutu mezial, distal, fasiyal ve oral yüzeylerden olmak üzere toplam 4 bölgeden ölçüldü ve yine aynı ölçüm yönlerinden defektin genişliği de yatay olarak ölçüldü.

3.2.3.1. Dikey Ölçümler

- Stent kenarından defekt tabanına kadar olan mesafe :
- Stent kenarından defekt kenarına kadar olan mesafe :
- Defektin derinliği :
- İmplant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafe :

3.2.3.2. Yatay Ölçümler

- Defektin yatay genişliği :



Şekil 3-2: Klinik ölçümlerin yapılması

3.2.3.3. Klinik Ölçüm Şeması

İ.Ü. DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI	
TEZ PROJESİ HASTA TAKİP FORMU	
Sorumlu Araştırmacı: Özen Tuncer	Doktora Öğrencisi: Cenker Koyuncuoğlu
Hasta Adı-Soyadı:	İmplant No :
1. Ölçüm Tarihi :	2. Ölçüm Tarihi:

DIKEY ÖLÇÜMLER

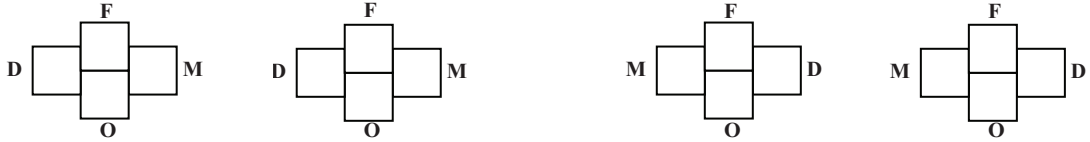
1. Stent kenarından defekt tabanına olan mesafe:



2. Stent kenarından defekt kenarına olan mesafe :



3. Defektin derinliği :



4. İmplant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafe :



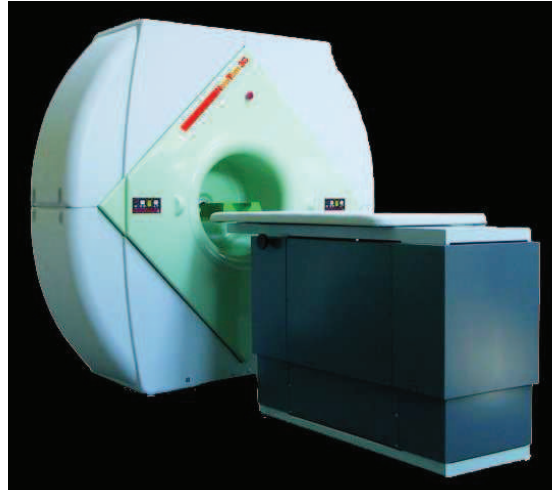
YATAY ÖLÇÜMLER

5. Defektin yatay genişliği :



3.3. Radyografik Ölçümler

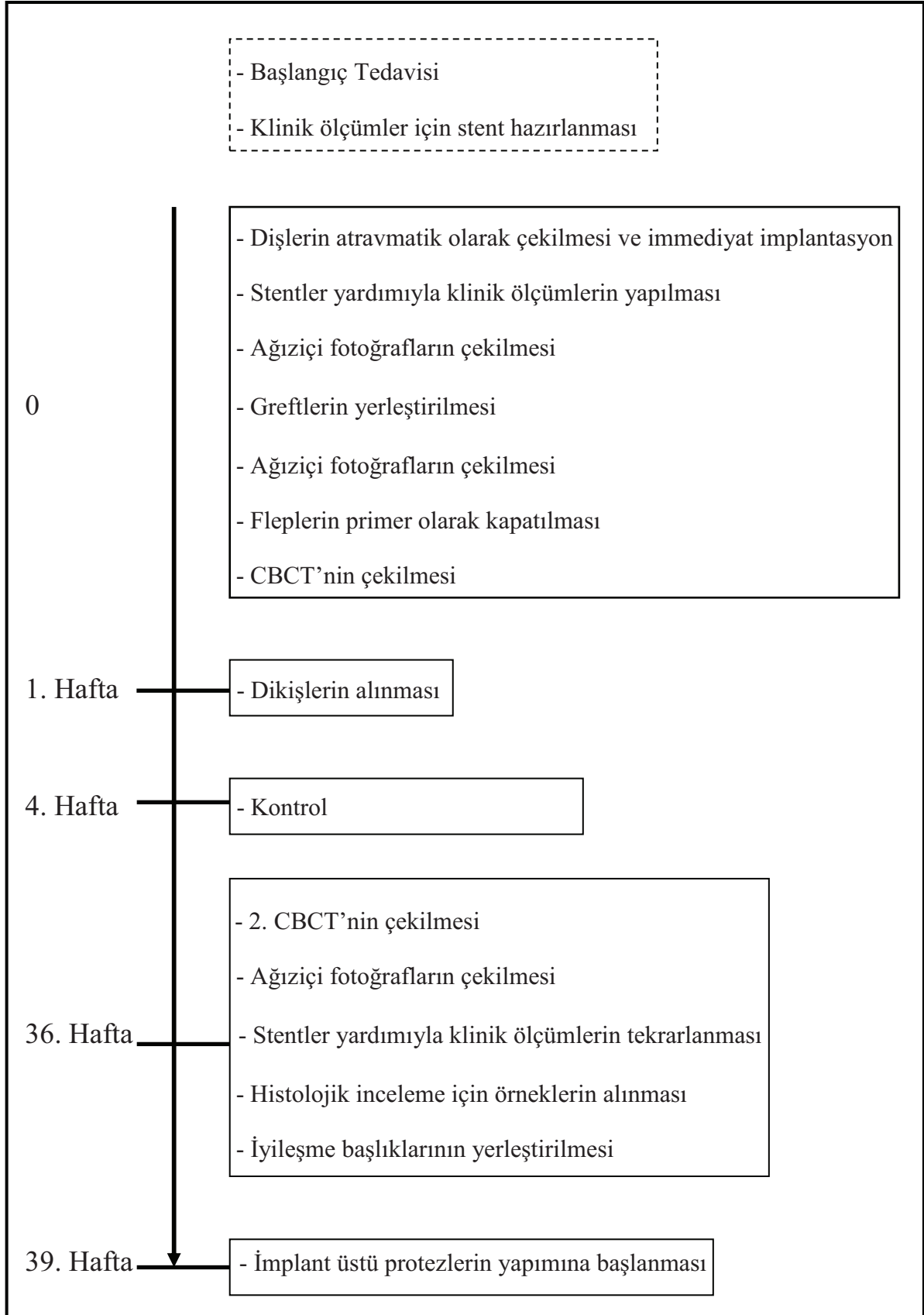
Radyografik ölçümler için NewTom 3G (Newtom 3G, Quantitative Radiology, Verona, İtalya) Konik Işın Hüzmesi Bilgisayarlı Tomografi (Cone Beam Computed Tomography – CBCT) kullanıldı. Hastalardan implantların yerleştirildiği gün ve iyileşme başlıklarının yerleştirilmesinden hemen önce CBCT ile radyografiler elde edildi. CBCT incelemeleri 0,5 mm'lik aralıklarla elde edilen cross-section kesitler üzerinde tek bir kişi tarafından yapıldı.



Şekil 3-3: NewTom 3G CBCT Cihazı

3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi ve Kullanılan İstatistiksel Yöntem

Çalışma sonuçları değerlendirilirken yararlanılan tüm parametreler için ortalama ve standart sapmalar hesaplandı. Bu değerlere ait grupların sonuçları ve zamana bağlı değişimleri tablo ve grafikler halinde bulgular bölümünde sunuldu. Gruplar içerisindeki zamana bağlı değişimin hesaplanması için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. İki grup arasındaki karşılaştırma için Student t testinde yararlanıldı. Tüm hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlılık 0,05 olarak alındı ve SPSS 16,0 (SPSS Inc., Chicago,IL,USA) paket programı kullanıldı.



Şekil 3-4: Çalışma Planı

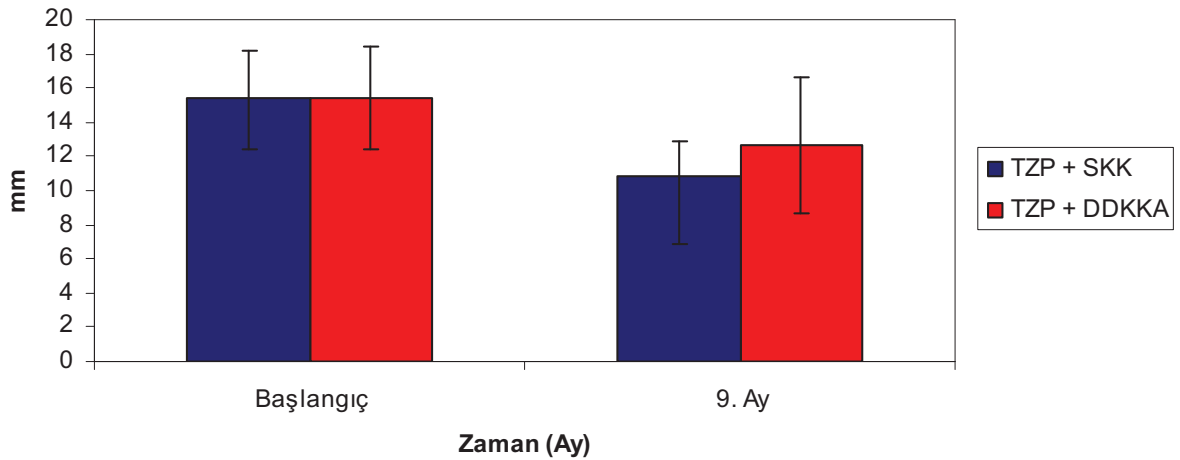
4. BULGULAR

4.1. Klinik Ölçüm Bulguları

Her iki greft için de stent kenarından defekt kenarına olan mesafenin (Tablo 4-1, Şekil 4-1) deney gruplarında başlangıç değerlerine göre 9. ayda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. (TZP/SKK için p: 0,003* ve TZP/DDKKA için p: 0,033*). Stent kenarından defekt tabanına kadar olan mesafenin çalışma süresince değişimi, rakamsal olarak SKK lehine olsa da istatistiksel olarak iki greft arasında anlamlı fark oluşturmamıştır.

Tablo 4-1: Stent kenarından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * İstatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder ($p < 0,05$).

	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	15,4 ± 2,8	10,9 ± 2,0	4,5 ± 0,8	0,003*
TZP + DDKKA	15,4 ± 3,0	12,7 ± 3,9	2,7 ± 0,9	0,033*
p	0,965	0,321	0,222	

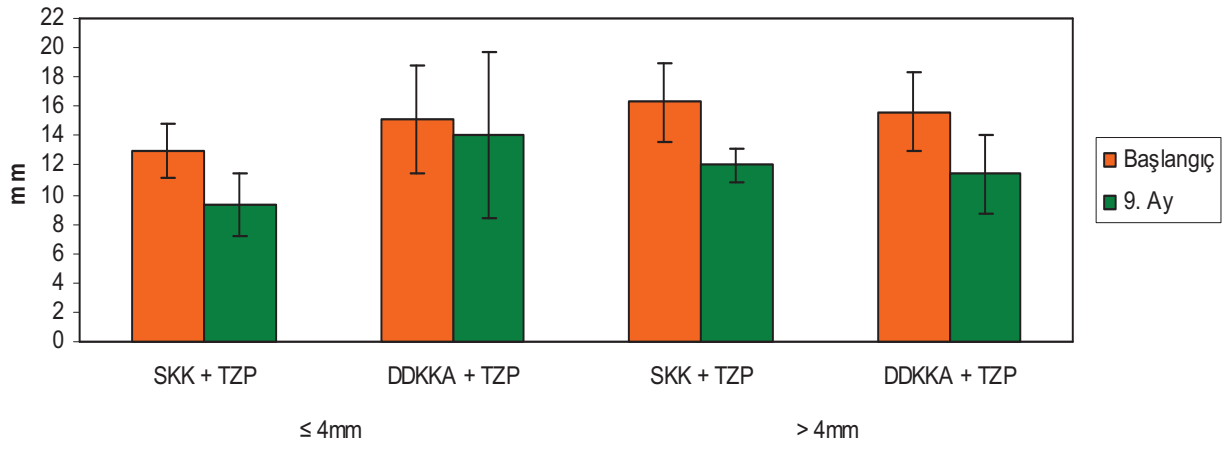


Şekil 4-1: Stent Kenarından Defekt Tabanına Olan Mesafe (Klinik Ölçüm)

Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak 4 mm'den daha derin defektlerde stent kenarından defekt tabanına kadar olan mesafenin (Tablo 4-2, Şekil 4-2) deney gruplarında başlangıç değerlerine göre 9. ayda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (TZP/SKK \leq 4 için p: 0,127 SKK /TZP $>$ 4 için p: 0,022*, Fark için p: 0,012*, TZP/DDKKA \leq 4 için p: 0,530 TZP/DDKKA $>$ 4 için p: 0,015*, Fark için p: 0,018*). Defektlerin sığ veya derin olması her iki greft açısından karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (\leq 4 mm için p: 0,551, $>$ 4mm için p: 0,170).

Tablo 4-2: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak stent kenarından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * İstatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

	Başlangıçtaki Defekt Derinliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	\leq 4 mm	13,00 \pm 1,83	9,33 \pm 2,08	3,67 \pm 0,25	0,127
	$>$ 4mm	16,27 \pm 2,61	12,00 \pm 1,15	4,27 \pm 1,46	0,022*
	p	0,056	0,352	0,012*	
TZP + DDKKA	\leq 4 mm	15,14 \pm 3,67	14,00 \pm 5,66	1,14 \pm 1,99	0,530
	$>$ 4mm	15,64 \pm 2,66	11,40 \pm 2,70	4,24 \pm 0,04	0,015*
	p	0,719	0,276	0,018*	
2 greft arasındaki farkın p değeri	\leq 4 mm				0,551
	$>$ 4mm				0,170

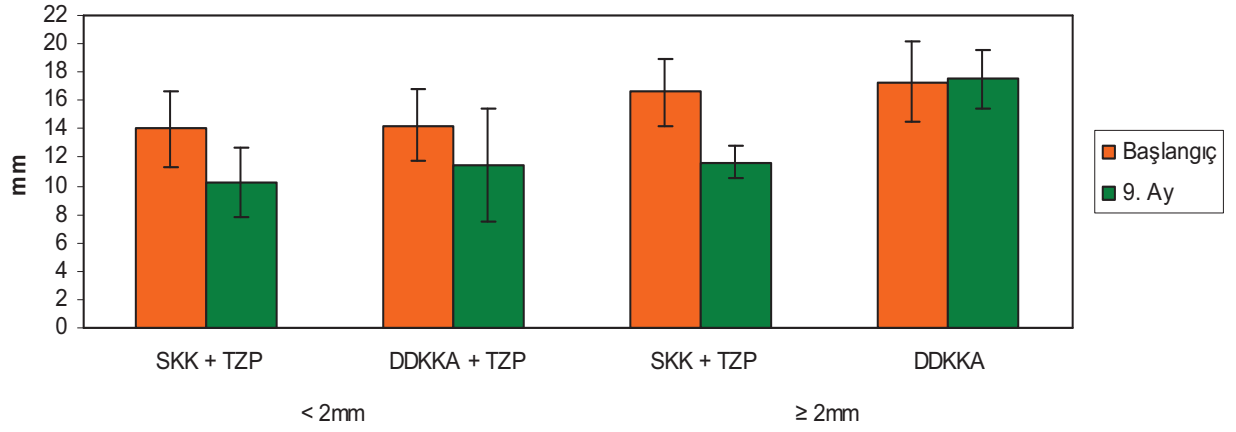


Şekil 4-2: Stent Kenarından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)

Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt genişliğinin 2 mm'den dar ya da geniş olması, TZP/SKK kullanılan grupta stent kenarından defekt tabanına kadar olan mesafenin (Tablo 4-3, Şekil 4-3) anlamlı olarak azalmasını sağlamıştır (< 2 mm için p: 0,040*, ≥ 2mm için p: 0,013*). Defektlerin dar veya geniş olması her iki greft karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (< 2 mm için p: 0,925 , ≥ 2mm için p: 0,166).

Tablo 4-3: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak stent kenarından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * İstatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

	Başlangıçtaki Defekt Genişliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	< 2 mm	14,00 ± 2,71	10,25 ± 2,50	3,75 ± 0,21	0,040*
	≥ 2mm	16,63 ± 2,39	11,67 ± 1,15	4,96 ± 1,24	0,013*
	p	0,062	0,579	0,059	
TZP + DDKKA	< 2 mm	14,27 ± 2,57	11,50 ± 4,00	2,77 ± 1,43	0,041*
	≥ 2mm	17,29 ± 2,81	17,50 ± 2,12	0,21 ± 0,69	0,925
	p	0,024*	0,037*	0,714	
2 greft arasındaki farkın p değeri	< 2 mm				0,925
	≥ 2mm				0,166

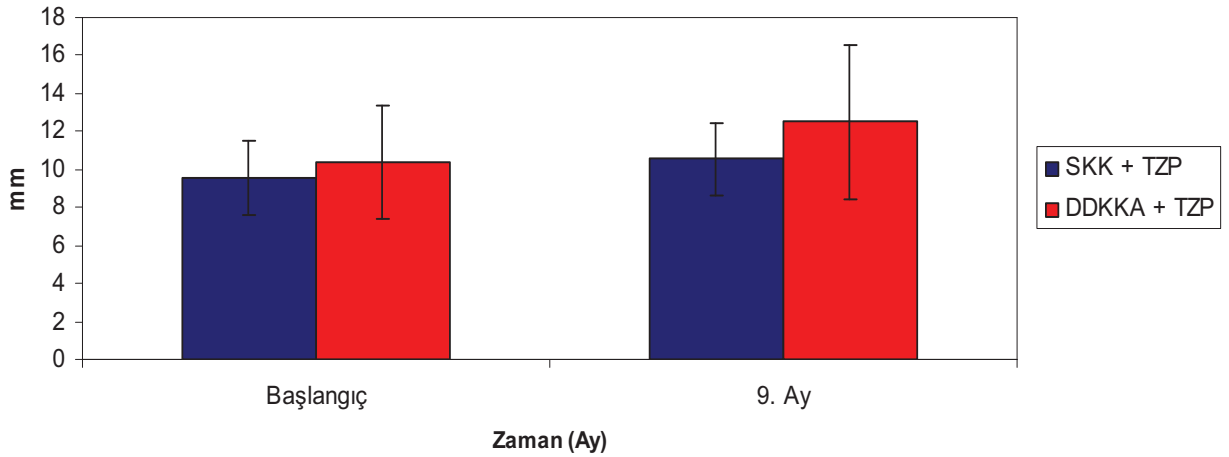


Şekil 4-3: Stent Kenarından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)

Her iki grup için de stent kenarından defekt kenarına kadar olan mesafenin (Tablo 4-4, Şekil 4-4) deney gruplarında başlangıç değerlerine göre 9. ayda anlamlı olmasa da artış gösterdiği görülmüştür. Bu artış; TZP/SKK için $1,1 \pm 0,1$ mm olurken, TZP/DDKKA için $2,1 \pm 1,1$ mm olmuştur. Çalışma süresince oluşan değişim değerlendirildiğinde her iki greft arasında fark bulunmadığı görülmüştür.

Tablo 4-4: Stent kenarından defekt kenarına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder ($p < 0,05$).

	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	$9,5 \pm 2,0$	$10,6 \pm 1,9$	$- 1,1 \pm 0,1$	0,416
TZP + DDKKA	$10,4 \pm 3,0$	$12,5 \pm 4,1$	$- 2,1 \pm 1,1$	0,236
p	0,345	0,480	0,850	

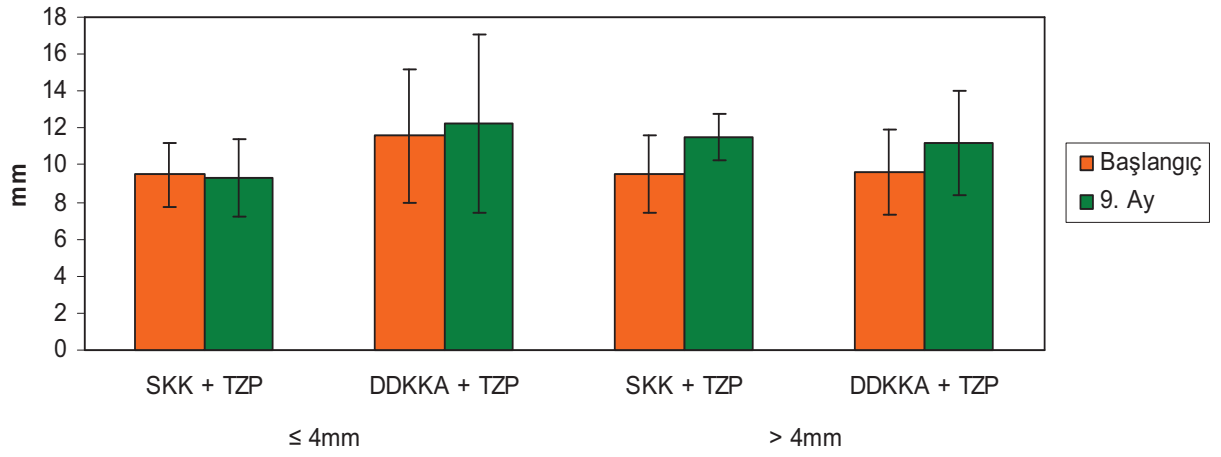


Şekil 4-4: Stent Kenarından Defekt Kenarına Olan Mesafe (Klinik Ölçüm)

Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak (Tablo 4-5, Şekil 4-5) 4 mm ve daha sığ defektlerde TZP/DDKKA kullanılan grupta $0,63 \pm 1,18$ mm rezorpsiyon görülmüştür. 4 mm'den daha derin defektlerde ise TZP/SKK kullanılan grupta $1,95 \pm 0,82$ mm rezorpsiyon görülürken, TZP/DDKKA kullanılan grupta $1,56 \pm 0,57$ mm rezorpsiyon görülmüştür. Defektlerin sığ veya derin olması her iki greft açısından karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (≤ 4 mm için $p: 0,126$, > 4 mm için $p: 0,227$).

Tablo 4-5: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak stent kenarından defekt kenarına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * İstatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder ($p < 0,05$).

	Başlangıçtaki Defekt Derinliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	≤ 4 mm	$9,50 \pm 1,73$	$9,33 \pm 2,08$	$0,17 \pm 0,35$	0,938
	> 4 mm	$9,55 \pm 2,11$	$11,50 \pm 1,29$	$- 1,95 \pm 0,82$	0,236
	p	0,976	0,402	0,226	
TZP + DDKKA	≤ 4 mm	$11,57 \pm 3,64$	$12,20 \pm 4,82$	$- 0,63 \pm 1,18$	0,702
	> 4 mm	$9,64 \pm 2,29$	$11,20 \pm 2,86$	$- 1,56 \pm 0,57$	0,303
	p	0,125	0,637	0,113	
2 greft arasındaki farkın p değeri	≤ 4 mm				0,126
	> 4 mm				0,227

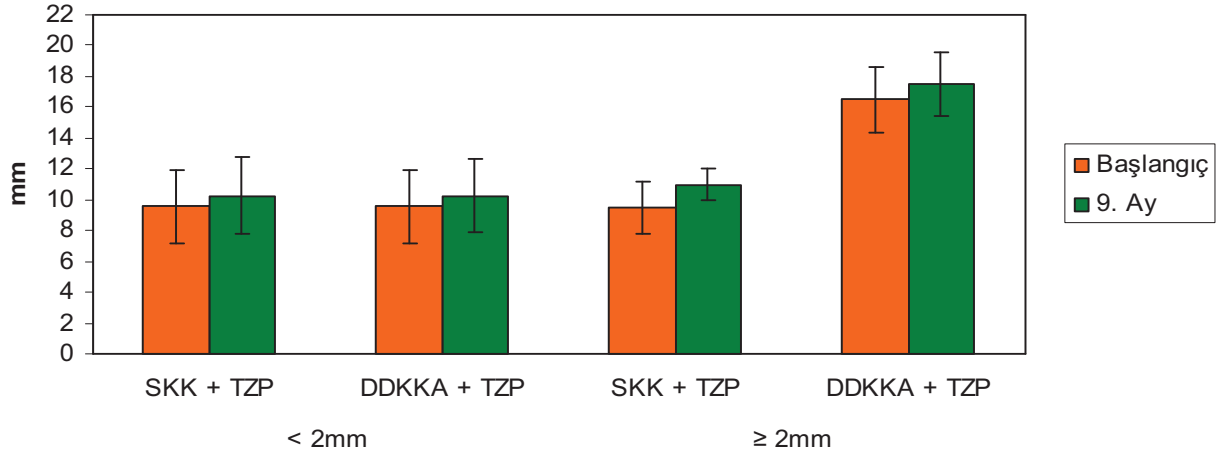


Şekil 4-5: Stent Kenarından Defektin Kenarına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)

Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına (Tablo 4-6, Şekil 4-6) bağlı olarak defekt genişliğinin 2 mm veya daha geniş olması her iki greft grubunda da daha fazla rezorpsiyona yol açmıştır (TZP/SKK < 2 mm için fark: $-0,68 \pm 0,13$, TZP/SKK ≥ 2 mm için fark: $-1,50 \pm 0,69$ olmuştur. TZP/DDKKA < 2 mm için fark: $-0,70 \pm 0,04$, TZP/DDKKA ≥ 2 mm için fark: $-1,00 \pm 0,00$). Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Defektlerin dar veya geniş olması her iki greft karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (< 2 mm için p: 0,529, ≥ 2 mm için p: 0,572).

Tablo 4-6: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak stent kenarından defekt kenarına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * İstatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

	Başlangıçtaki Defekt Genişliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	< 2 mm	$9,57 \pm 2,37$	$10,25 \pm 2,50$	$-0,68 \pm 0,13$	0,657
	≥ 2 mm	$9,50 \pm 1,69$	$11,00 \pm 1,00$	$-1,50 \pm 0,69$	0,366
	p	0,956	0,667	0,501	
TZP + DDKKA	< 2 mm	$9,55 \pm 2,34$	$10,25 \pm 2,38$	$-0,70 \pm 0,04$	0,535
	≥ 2 mm	$16,50 \pm 2,12$	$17,50 \pm 2,12$	$-1,00 \pm 0,01$	0,856
	p	0,084	0,001*	0,624	
2 greft arasındaki farkın p değeri	< 2 mm				0,529
	≥ 2 mm				0,572

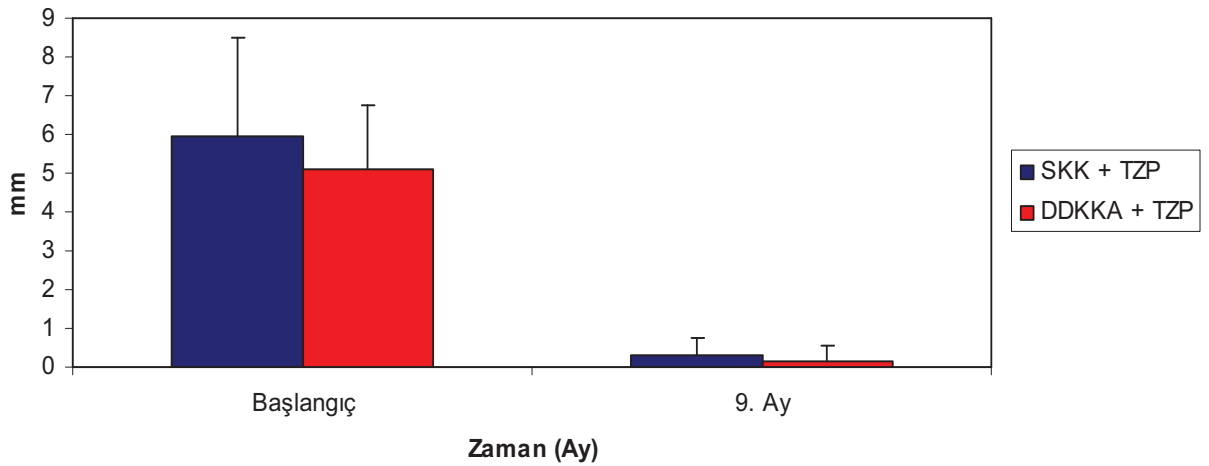


Şekil 4-6: Stent Kenarından Defektin Kenarına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)

Her iki çalışma grubu için de defekt derinliğinin (Tablo 4-7, Şekil 4-7) başlangıç değerlerine göre 9. ayda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (TZP/SKK için p: 0,000* ve TZP/DDKKA için p: 0,000*). Çalışma süresince oluşan değişim değerlendirildiğinde her iki greft arasında fark bulunmadığı görülmüştür.

Tablo 4-7: Defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	5,9 ± 2,5	0,3 ± 0,5	5,6 ± 2,0	0,000*
TZP + DDKKA	5,1 ± 1,6	0,2 ± 0,4	4,9 ± 1,2	0,000*
p	0,298	0,474	0,549	

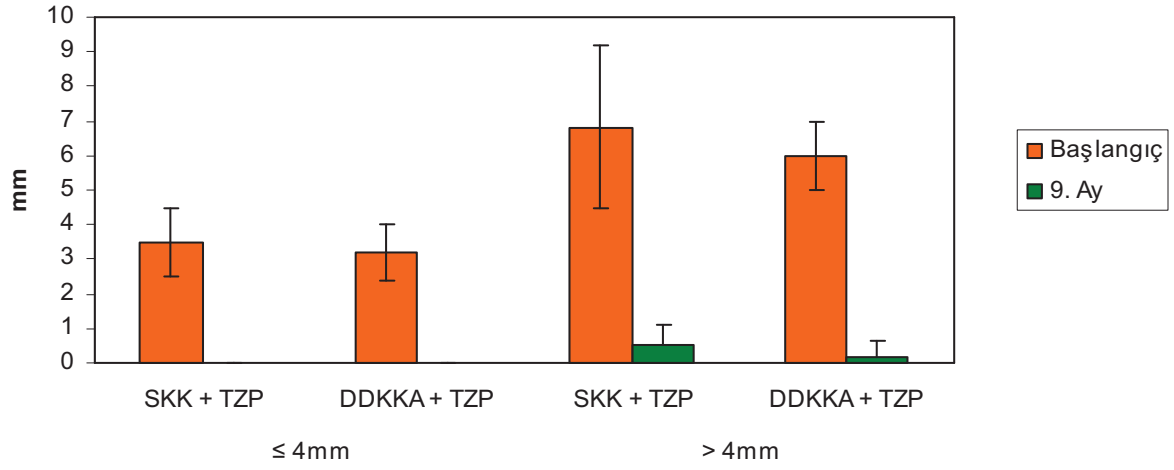


Şekil 4-7: Defekt Derinliği (Klinik Ölçüm)

Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak (Tablo 4-8, Şekil 4-8) 4 mm ve daha sığ olan defektlerde TZP/SKK kullanılmışsa defekt derinliği: $3,50 \pm 1,00$ 'den 9. ayda $0,00 \pm 0,00$ 'a düşmüştür (p: 0,002*). 4 mm'den daha derin defektlerde ise TZP/SKK kullanılmışsa defekt derinliği: $6,82 \pm 2,36$ 'den $0,50 \pm 0,58$ 'e düşmüştür (p: 0,000*). Defektin sığ veya derin olması sonucu TZP/SKK kullanılan grupta oluşan fark için p: 0,010* olmuştur. 4 mm ve daha sığ olan defektlerde TZP/DDKKA kullanılmışsa defekt derinliği: $3,20 \pm 0,84$ 'den 9. ayda $0,00 \pm 0,00$ 'a düşmüştür (p: 0,003*). 4 mm'den daha derin defektlerde ise TZP/DDKKA kullanılmışsa defekt derinliği: $6,00 \pm 1,00$ 'den $0,20 \pm 0,45$ 'e düşmüştür (p: 0,000*). Defektin sığ veya derin olması sonucu TZP/DDKKA kullanılan grupta oluşan fark için p: 0,012* olmuştur. Defektlerin sığ veya derin olması her iki greft açısından karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (≤ 4 mm için p: 0,553, > 4 mm için p: 0,336).

Tablo 4-8: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

	Başlangıçtaki Defekt Derinliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	≤ 4 mm	$3,50 \pm 1,00$	$0,00 \pm 0,00$	$3,50 \pm 1,00$	0,002*
	> 4 mm	$6,82 \pm 2,36$	$0,50 \pm 0,58$	$6,32 \pm 1,78$	0,000*
	p	0,002*	0,134	0,010*	
TZP + DDKKA	≤ 4 mm	$3,20 \pm 0,84$	$0,00 \pm 0,00$	$3,20 \pm 0,84$	0,003*
	> 4 mm	$6,00 \pm 1,00$	$0,20 \pm 0,45$	$5,80 \pm 0,55$	0,000*
	p	0,004*	0,512	0,012*	
2 greft arasındaki farkın p değeri	≤ 4 mm				0,553
	> 4 mm				0,336

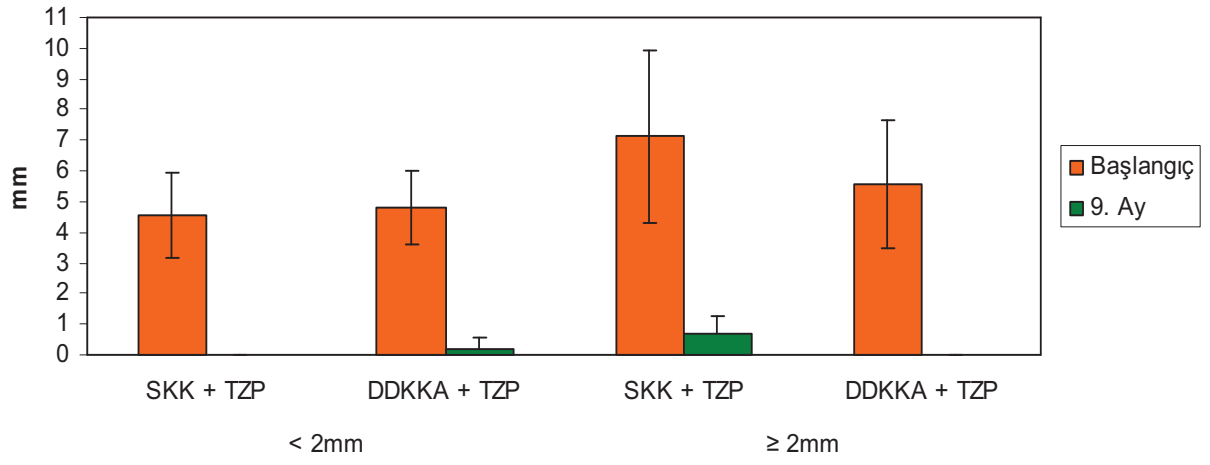


Şekil 4-8: Defekt Derinliği (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)

Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak (Tablo 4-9, Şekil 4-9) 2 mm'den dar olan defektlerde TZP/SKK kullanılmışsa defekt derinliği $4,57 \pm 1,40$ 'den 9. ayda $0,00 \pm 0,00$ 'a düşmüştür (p: 0,000*). 2 mm veya daha geniş olan defektlerde TZP/SKK kullanılmışsa defekt derinliği: $7,13 \pm 2,80$ 'den 9. ayda $0,67 \pm 0,58$ 'e düşmüştür (p: 0,000*). Defektin dar veya geniş olması sonucu TZP/SKK kullanılan grupta oluşan fark için p: 0,097 olmuştur. 2 mm'den dar olan defektlerde TZP/DDKKA kullanılmışsa defekt derinliği $4,78 \pm 1,20$ 'den 9. ayda $0,17 \pm 0,41$ 'e düşmüştür (p: 0,000*). 2 mm veya daha geniş olan defektlerde TZP/DDKKA kullanılmışsa defekt derinliği: $5,57 \pm 2,07$ 'den 9. ayda $0,00 \pm 0,00$ 'a düşmüştür (p: 0,000*). Defektin dar veya geniş olması sonucu TZP/DDKKA kullanılan grupta oluşan fark için p: 1,000 olmuştur. Defektlerin dar veya geniş olması her iki greft karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (< 2 mm için p: 0,770, ≥ 2 mm için p: 0,243).

Tablo 4-9: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

	Başlangıçtaki Defekt Genişliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	< 2 mm	$4,57 \pm 1,40$	$0,00 \pm 0,00$	$4,57 \pm 1,00$	0,000*
	≥ 2 mm	$7,13 \pm 2,80$	$0,67 \pm 0,58$	$6,46 \pm 2,22$	0,000*
	p	0,018*	0,038*	0,097	
TZP + DDKKA	< 2 mm	$4,78 \pm 1,20$	$0,17 \pm 0,41$	$4,61 \pm 0,79$	0,000*
	≥ 2 mm	$5,57 \pm 2,07$	$0,00 \pm 0,00$	$5,57 \pm 0,00$	0,000*
	p	0,429	0,591	1,000	
2 greft arasındaki farkın p değeri	< 2 mm				0,770
	≥ 2 mm				0,243

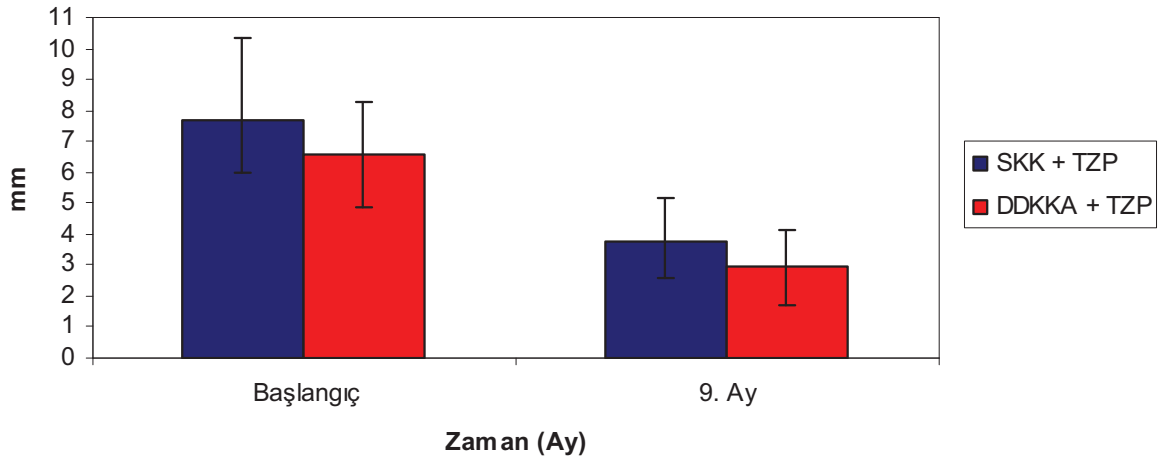


Şekil 4-9: Defekt Derinliği (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)

Her iki çalışma grubu için de implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin (Tablo 4-10, Şekil 4-10) başlangıç değerlerine göre 9. ayda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (TZP/SKK için p: 0,000* ve TZP/DDKKA için p: 0,000*). Çalışma süresince oluşan değişim değerlendirildiğinde her iki greft arasında fark bulunmadığı görülmüştür.

Tablo 4-10: İmplant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	7,7 ± 2,6	3,8 ± 1,4	3,9 ± 1,2	0,000*
TZP + DDKKA	6,6 ± 1,7	2,9 ± 1,2	3,7 ± 0,5	0,000*
p	0,172	0,282	0,893	

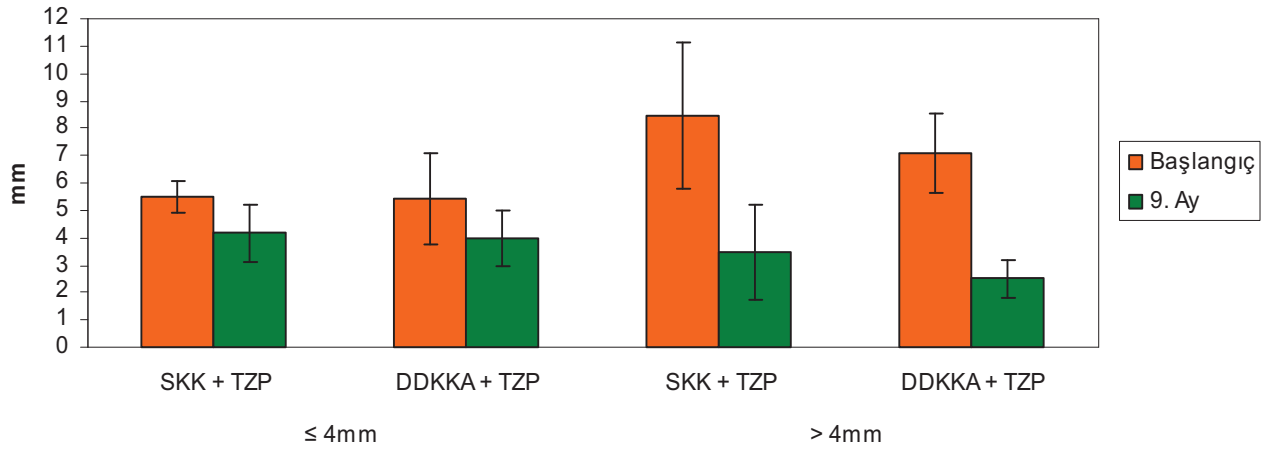


Şekil 4-10: İmplant Kapama Vidasından Defekt Tabanına Olan Mesafe (Klinik Ölçüm)

Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak 4 mm'den daha derin defektlerde implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin (Tablo 4-11, Şekil 4-11) deney gruplarında başlangıç değerlerine göre 9. ayda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (TZP/SKK ≤ 4 için p: 0,330, TZP/SKK > 4 için p: 0,000*, Fark için p: 0,008*, TZP/DDKKA ≤ 4 için p: 0,286, TZP/DDKKA > 4 için p: 0,000*, Fark için p: 0,001*). Defektlerin sığ veya derin olması her iki greft karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (≤ 4 mm için p: 0,418, > 4 mm için p: 1,000).

Tablo 4-11: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * İstatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

	Başlangıçtaki Defekt Derinliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	≤ 4 mm	5,50 \pm 0,58	4,17 \pm 1,04	1,33 \pm 0,46	0,330
	> 4 mm	8,45 \pm 2,66	3,50 \pm 1,73	4,95 \pm 0,93	0,000*
	p	0,016*	0,473	0,008*	
TZP + DDKKA	≤ 4 mm	5,40 \pm 1,67	4,00 \pm 1,00	1,40 \pm 0,67	0,286
	> 4 mm	7,09 \pm 1,45	2,50 \pm 0,71	4,59 \pm 0,74	0,000*
	p	0,122	0,108	0,001*	
2 greft arasındaki farkın p değeri	≤ 4 mm				0,418
	> 4 mm				1,000

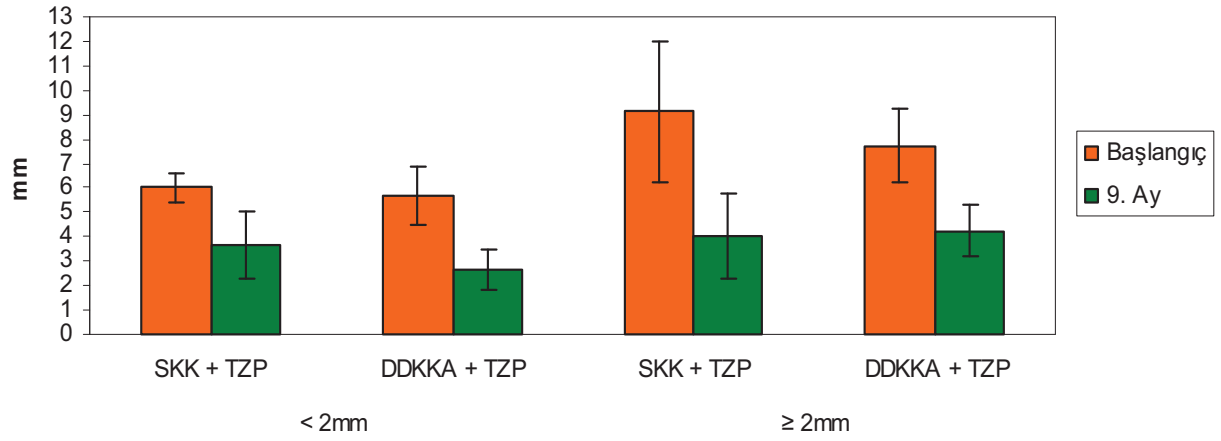


Şekil 4-11: İmplant Kapama Vidasından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)

Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt genişliğinin 2 mm'den dar ya da geniş olması, deney gruplarında implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin (Tablo 4-12, Şekil 4-12) anlamlı olarak azalmasını sağlamıştır (TZP/SKK < 2 mm için p: 0,027*, TZP/SKK \geq 2mm için p: 0,000*, Fark için p: 0,135, TZP/DDKKA < 2 için p: 0,001*, TZP/DDKKA \geq 2 için p: 0,012*, Fark için p: 0,597). Defektlerin dar veya geniş olması her iki greft karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (< 2 mm için p: 0,605 , \geq 2mm için p: 0,636).

Tablo 4-12: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir (p < 0,05).

	Başlangıçtaki Defekt Genişliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	P
TZP + SKK	< 2 mm	6,00 \pm 0,58	3,63 \pm 1,38	2,37 \pm 0,80	0,027*
	\geq 2mm	9,13 \pm 2,90	4,00 \pm 1,73	5,13 \pm 1,17	0,000*
	p	0,002*	0,693	0,135	
TZP + DDKKA	< 2 mm	5,67 \pm 1,22	2,67 \pm 0,82	3,00 \pm 0,40	0,001*
	\geq 2mm	7,71 \pm 1,50	4,25 \pm 1,06	3,46 \pm 0,44	0,012*
	p	0,031*	0,138	0,597	
2 greft arasındaki farkın p değeri	< 2 mm				0,605
	\geq 2mm				0,636

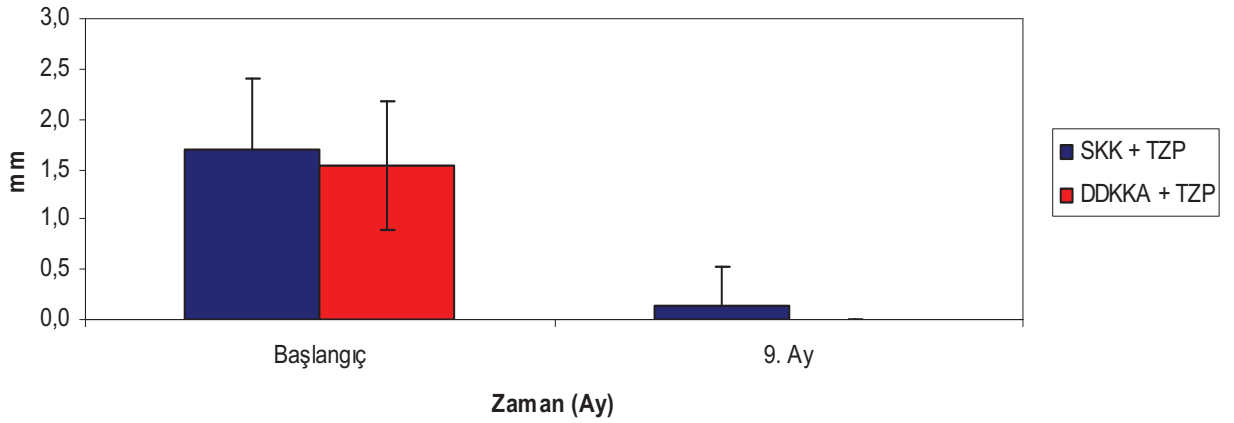


Şekil 4-12: İmplant Kapama Vidasından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)

Her iki çalışma grubu için de defekt genişliğinin (Tablo 4-13, Şekil 4-13) başlangıç değerlerine göre 9. ayda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (TZP/SKK için $p: 0,000^*$ ve TZP/DDKKA için $p: 0,000^*$). Çalışma süresince oluşan değişim değerlendirildiğinde her iki greft arasında fark bulunmadığı görülmüştür.

Tablo 4-13: Defekt genişliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder ($p < 0,05$).

	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	1,7 ± 0,7	0,1 ± 0,4	1,6 ± 0,3	0,000*
TZP + DDKKA	1,5 ± 0,6	0,0 ± 0,0	1,5 ± 0,6	0,000*
p	0,491	0,302	0,612	

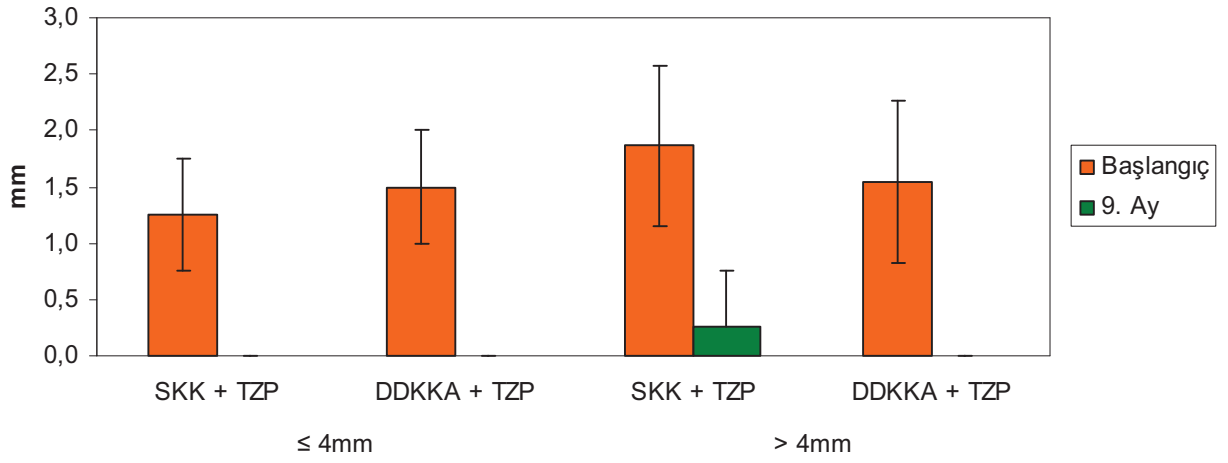


Şekil 4-13: Defekt Genişliği (Klinik Ölçüm)

Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak (Tablo 4-14, Şekil 4-14) 4 mm ve daha sığ olan defektlerde TZP/SKK kullanılmışsa defekt genişliği: $1,25 \pm 0,50$ 'den 9. ayda $0,00 \pm 0,00$ 'a ($p: 0,008^*$) ve 4 mm'den daha derin defektlerde ise defekt genişliği: $1,86 \pm 0,71$ 'den 9. ayda $0,25 \pm 0,50$ 'ye düşmüştür ($p: 0,000^*$). Defektin sığ veya derin olması sonucu TZP/SKK kullanılan grupta oluşan fark için $p: 0,162$ olmuştur. 4 mm ve daha sığ olan defektlerde TZP/DDKKA kullanılmışsa defekt genişliği: $1,50 \pm 0,50$ 'den 9. ayda $0,00 \pm 0,00$ 'a ($p: 0,001^*$) ve 4 mm'den daha derin defektlerde ise defekt genişliği: $1,55 \pm 0,72$ 'den 9. ayda $0,00 \pm 0,00$ 'a düşmüştür ($p: 0,000^*$). Defektin sığ veya derin olması sonucu TZP/DDKKA kullanılan grupta oluşan fark için $p: 0,786$ olmuştur. Defektlerin sığ veya derin olması her iki greft karşılaştırıldığında defekt genişliklerinin azalması bakımından anlamlı bir fark oluşturmamıştır (≤ 4 mm için $p: 0,546$, > 4 mm için $p: 0,237$).

Tablo 4-14: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt genişliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder ($p<0,05$).

	Başlangıçtaki Defekt Derinliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	≤ 4 mm	$1,25 \pm 0,50$	$0,00 \pm 0,00$	$1,25 \pm 0,50$	$0,008^*$
	> 4 mm	$1,86 \pm 0,71$	$0,25 \pm 0,50$	$1,61 \pm 0,21$	$0,000^*$
	p	0,127	0,236	0,162	
TZP + DDKKA	≤ 4 mm	$1,50 \pm 0,50$	$0,00 \pm 0,00$	$1,50 \pm 0,50$	$0,001^*$
	> 4 mm	$1,55 \pm 0,72$	$0,00 \pm 0,00$	$1,55 \pm 0,72$	$0,000^*$
	p	0,900	1,000	0,786	
2 greft arasındaki farkın p değeri	≤ 4 mm				0,546
	> 4 mm				0,237

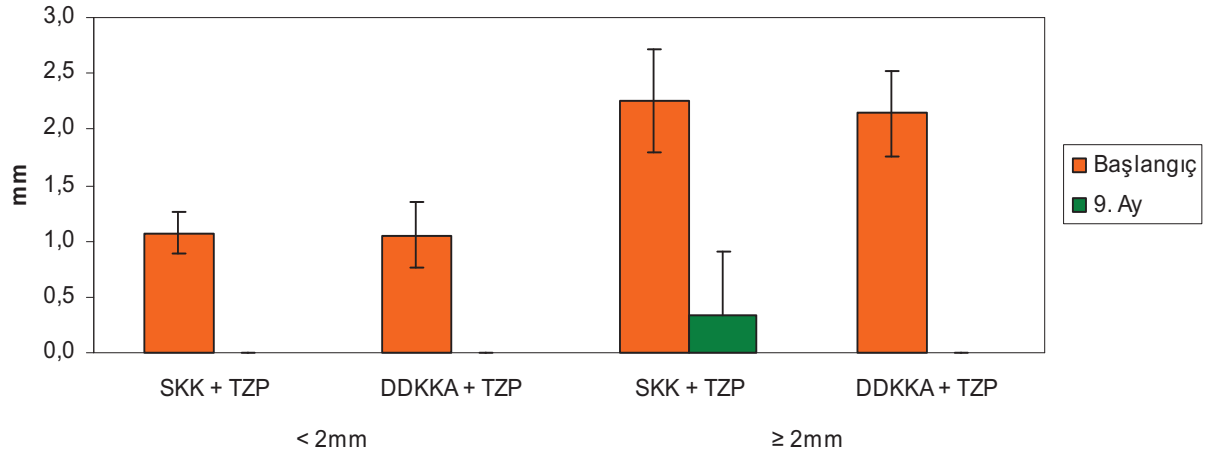


Şekil 4-14: Defekt Genişliği (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)

Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak (Tablo 4-15, Şekil 4-15) 2 mm'den dar olan defektlerde TZP/SKK kullanılmışsa defekt genişliği $1,07 \pm 0,19$ 'den 9. ayda $0,00 \pm 0,00$ 'a ($p: 0,000^*$) ve 2 mm veya daha geniş olan defektlerde ise defekt genişliği: $2,25 \pm 0,46$ 'den 9. ayda $0,33 \pm 0,58$ 'e düşmüştür ($p: 0,000^*$). Defektin dar veya geniş olması sonucu TZP/SKK kullanılan grupta oluşan fark için $p: 0,019^*$ olmuştur. TZP/DDKKA kullanılmışsa; 2 mm'den dar olan defektlerde defekt genişliği: $1,06 \pm 0,30$ 'den 9. ayda $0,00 \pm 0,00$ 'a ($p: 0,000^*$) ve 2 mm veya daha geniş olan defektlerde ise defekt genişliği: $2,14 \pm 0,38$ 'den 9. ayda $0,00 \pm 0,00$ 'a düşmüştür ($p: 0,000^*$). Defektin dar veya geniş olması sonucu TZP/DDKKA kullanılan grupta oluşan fark için $p: 0,026^*$ olmuştur. Defektlerin dar veya geniş olması her iki greft karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (< 2 mm için $p: 1,000$, ≥ 2 mm için $p: 1,000$).

Tablo 4-15: Kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt genişliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder ($p < 0,05$).

	Başlangıçtaki Defekt Genişliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	< 2 mm	$1,07 \pm 0,19$	$0,00 \pm 0,00$	$1,07 \pm 0,19$	$0,000^*$
	≥ 2 mm	$2,25 \pm 0,46$	$0,33 \pm 0,58$	$1,92 \pm 0,12$	$0,000^*$
	p	$0,000^*$	$0,104$	$0,019^*$	
TZP + DDKKA	< 2 mm	$1,06 \pm 0,30$	$0,00 \pm 0,00$	$1,06 \pm 0,30$	$0,000^*$
	≥ 2 mm	$2,14 \pm 0,38$	$0,00 \pm 0,00$	$2,14 \pm 0,38$	$0,000^*$
	p	$0,000^*$	$1,000$	$0,026^*$	
2 greft arasındaki farkın p değeri	< 2 mm				$1,000$
	≥ 2 mm				$1,000$



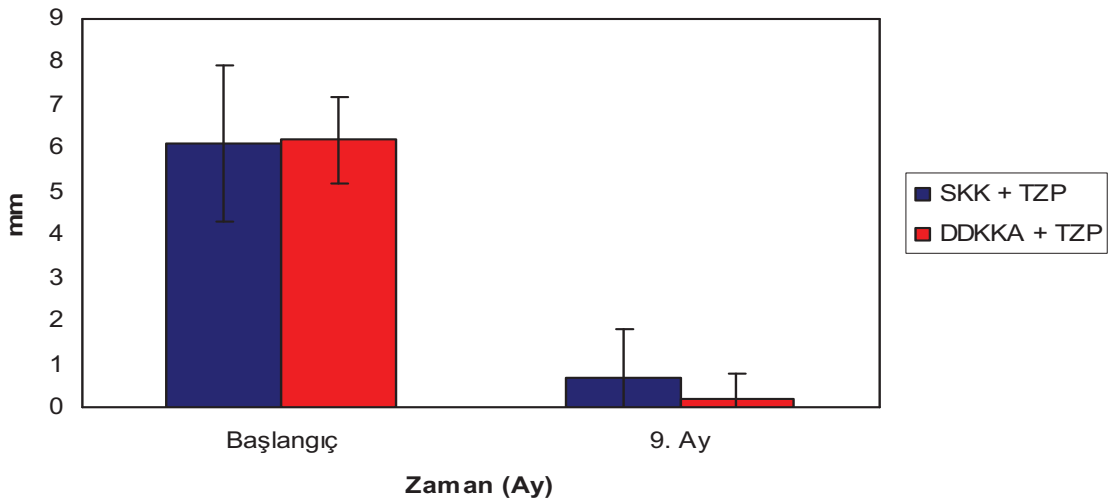
Şekil 4-15: Defekt Genişliği (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Klinik Ölçüm)

4.2. Radyografik Ölçüm Bulguları

CBCT incelemesinde; her iki çalışma grubu için de defekt derinliğinin (Tablo 4-16, Şekil 4-17) başlangıç değerlerine göre 9. ayda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (TZP/SKK için p: 0,000* ve TZP/DDKKA için p: 0,000*). Çalışma süresince oluşan değişim değerlendirildiğinde her iki greft arasında fark bulunmadığı görülmüştür.

Tablo 4-16: CBCT incelemesinde defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.* istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	6,1 ± 1,8	0,7 ± 1,1	5,4 ± 0,7	0,000*
TZP + DDKKA	6,2 ± 1,0	0,2 ± 0,6	6,0 ± 0,4	0,000*
p	0,665	0,533	0,977	

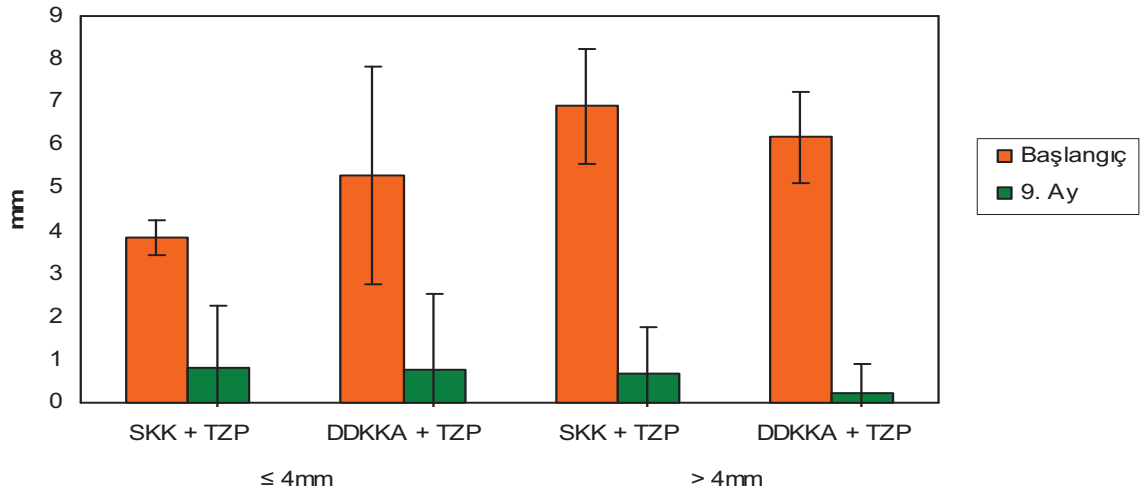


Şekil 4-16: Kret Kenarından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Radyografik Ölçüm)

CBCT incelemesinde; kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak (Tablo 4-17, Şekil 4-17) 4 mm ve daha sığ olan defektlerde TZP/SKK kullanılmışsa defekt derinliği: $3,83 \pm 0,42$ 'den 9. ayda $0,83 \pm 1,44$ 'e ($p: 0,010^*$) ve 4 mm'den daha derin defektlerde ise defekt derinliği: $6,91 \pm 1,34$ 'den $0,70 \pm 1,06$ 'ya düşmüştür ($p: 0,000^*$). Defektin sığ veya derin olması sonucu TZP/SKK kullanılan grupta oluşan fark için $p: 0,013^*$ olmuştur. 4 mm ve daha sığ olan defektlerde TZP/DDKKA kullanılmışsa defekt derinliği: $3,20 \pm 0,84$ 'den 9. ayda $0,78 \pm 1,74$ 'e düşmüştür ($p: 0,000^*$) ve 4 mm'den daha derin defektlerde ise defekt derinliği: $6,18 \pm 1,06$ 'den $0,24 \pm 0,67$ 'ye düşmüştür ($p: 0,000^*$). Defektin sığ veya derin olması sonucu TZP/DDKKA kullanılan grupta oluşan fark için $p: 0,168$ olmuştur. Defektlerin sığ veya derin olması her iki greft açısından karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (≤ 4 mm için $p: 0,258$, > 4 mm için $p: 0,753$).

Tablo 4-17: CBCT incelemesinde kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder ($p < 0,05$).

	Başlangıçtaki Defekt Derinliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	≤ 4 mm	$3,83 \pm 0,42$	$0,83 \pm 1,44$	$3,00 \pm 1,02$	$0,010^*$
	> 4 mm	$6,91 \pm 1,34$	$0,70 \pm 1,06$	$6,21 \pm 0,28$	$0,000^*$
	p	$0,006^*$	$0,865$	$0,013^*$	
TZP + DDKKA	≤ 4 mm	$3,20 \pm 0,84$	$0,78 \pm 1,74$	$2,42 \pm 0,90$	$0,000^*$
	> 4 mm	$6,18 \pm 1,06$	$0,24 \pm 0,67$	$5,94 \pm 0,39$	$0,000^*$
	p	$0,000^*$	$0,424$	$0,168$	
2 greft arasındaki farkın p değeri	≤ 4 mm				$0,258$
	> 4 mm				$0,753$

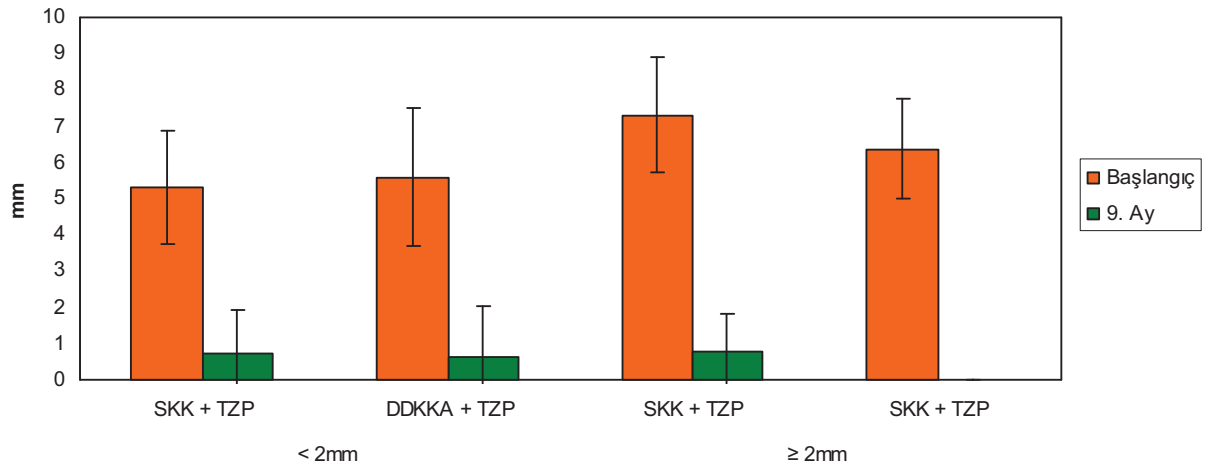


Şekil 4-17: Kret Kenarından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Radyografik Ölçüm)

CBCT incelemesinde, kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak (Tablo 4-18, Şekil 4-18) 2 mm'den dar olan defektlerde TZP/SKK kullanılmışsa defekt derinliği $5,31 \pm 1,56$ 'den 9. ayda $0,71 \pm 1,22$ 'ye düşmüştür (p: 0,000*) ve 2 mm veya daha geniş olan defektlerde ise defekt derinliği: $7,30 \pm 1,58$ 'den 9. ayda $0,76 \pm 1,04$ 'ya düşmüştür (p: 0,000*). Defektin dar veya geniş olması sonucu TZP/SKK kullanılan grupta oluşan fark için p: 0,101 olmuştur. 2 mm'den dar olan defektlerde TZP/DDKKA kullanılmışsa defekt derinliği: $5,59 \pm 1,89$ 'den 9. ayda $0,64 \pm 1,37$ 'ye düşmüştür (p: 0,000*) ve 2 mm veya daha geniş olan defektlerde ise defekt derinliği: $6,38 \pm 1,39$ 'den 9. ayda $0,00 \pm 0,00$ 'a düşmüştür (p: 0,000*). Defektin dar veya geniş olması sonucu TZP/DDKKA kullanılan grupta oluşan fark için p: 0,232 olmuştur. Defektlerin dar veya geniş olması her iki greft karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (< 2 mm için p: 0,727 , ≥ 2 mm için p: 0,900).

Tablo 4-18: CBCT incelemesinde kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak defekt derinliğinin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

	Başlangıçtaki Defekt Genişliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	< 2 mm	$5,31 \pm 1,56$	$0,71 \pm 1,22$	$4,60 \pm 0,34$	0,000*
	≥ 2 mm	$7,30 \pm 1,58$	$0,76 \pm 1,04$	$6,54 \pm 0,54$	0,000*
	p	0,056	0,947	0,101	
TZP + DDKKA	< 2 mm	$5,59 \pm 1,89$	$0,64 \pm 1,37$	$4,95 \pm 0,52$	0,000*
	≥ 2 mm	$6,38 \pm 1,39$	$0,00 \pm 0,000$	$6,38 \pm 1,39$	0,000*
	p	0,443	0,366	0,232	
2 greft arasındaki farkın p değeri	< 2 mm				0,727
	≥ 2 mm				0,900

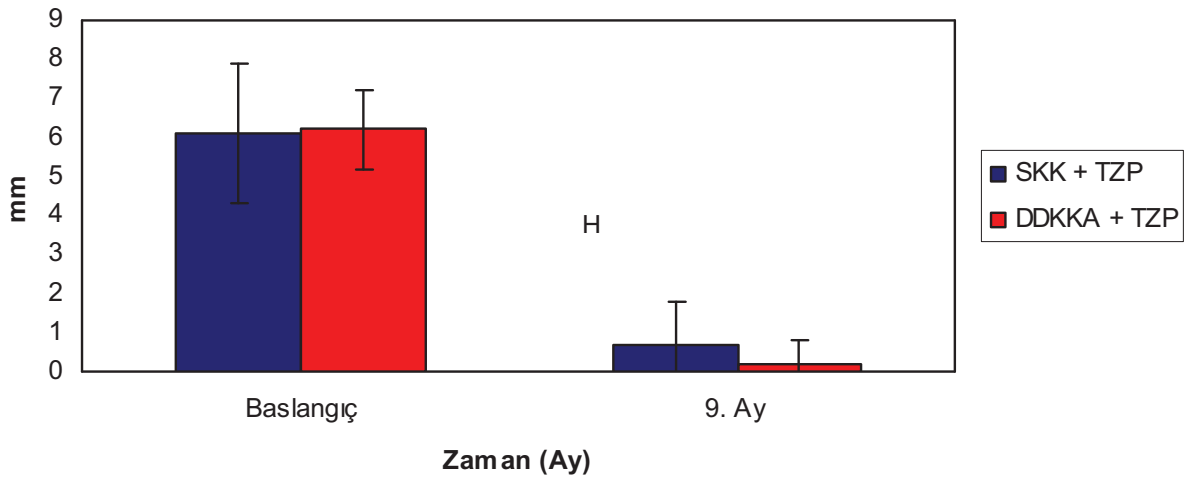


Şekil 4-18: Kret Kenarından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Radyografik Ölçüm)

CBCT incelemesinde; her iki çalışma grubu için de implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin (Tablo 4-19, Şekil 4-19) başlangıç değerlerine göre 9. ayda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (TZP/SKK için $p: 0,000^*$ ve TZP/DDKKA için $p: 0,000^*$). Çalışma süresince oluşan değişim değerlendirildiğinde her iki greft arasında fark bulunmadığı görülmüştür.

Tablo 4-19: CBCT incelemesinde implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder ($p < 0,05$).

	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	7,7±1,5	4,0±2,1	3,7±0,6	0,000*
TZP + DDKKA	8,0±1,7	4,0±1,5	4,0±0,2	0,000*
p	0,903	0,756	0,894	

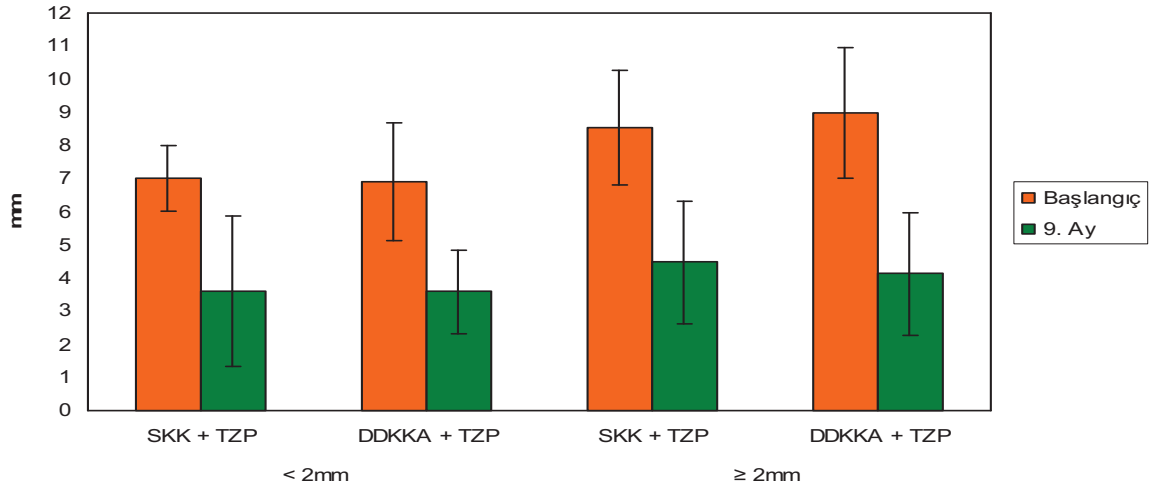


Şekil 4-19: İmplant Kapama Vidasından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Radyografik Ölçüm)

CBCT incelemesinde, kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak 4 mm'den daha derin defektlerde implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin (Tablo 4-20, Şekil 4-20) deney gruplarında başlangıç değerlerine göre 9. ayda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (TZP/SKK > 4 için p: 0,000*, TZP/DDKKA > 4 için p: 0,000*). Ayrıca TZP/DDKKA için 4 mm'den daha sığ defektlerde de başlangıç değerlerinde göre 9. ayda anlamlı azalma olmuştur (TZP/DDKKA ≤ 4 için p: 0,003*). Defektlerin sığ veya derin olması her iki greft karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (≤ 4 mm için p: 0,238, > 4mm için p: 0,702).

Tablo 4-20: CBCT incelemesinde kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt derinliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

	Başlangıçtaki Defekt Derinliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	≤ 4 mm	6,10 ± 0,46	4,67 ± 3,04	1,43 ± 2,58	0,329
	> 4mm	8,17 ± 1,34	3,74±1,82	4,43 ± 0,48	0,000*
	p	0,089	0,454	0,073	
TZP + DDKKA	≤ 4 mm	7,40 ± 2,93	3,86 ± 1,71	3,54 ± 1,22	0,003*
	> 4mm	7,66 ± 1,43	3,69 ± 1,32	3,97 ± 0,11	0,000*
	p	0,794	0,869	0,751	
2 greft arasındaki farkın p değeri	≤ 4 mm				0,238
	> 4mm				0,702

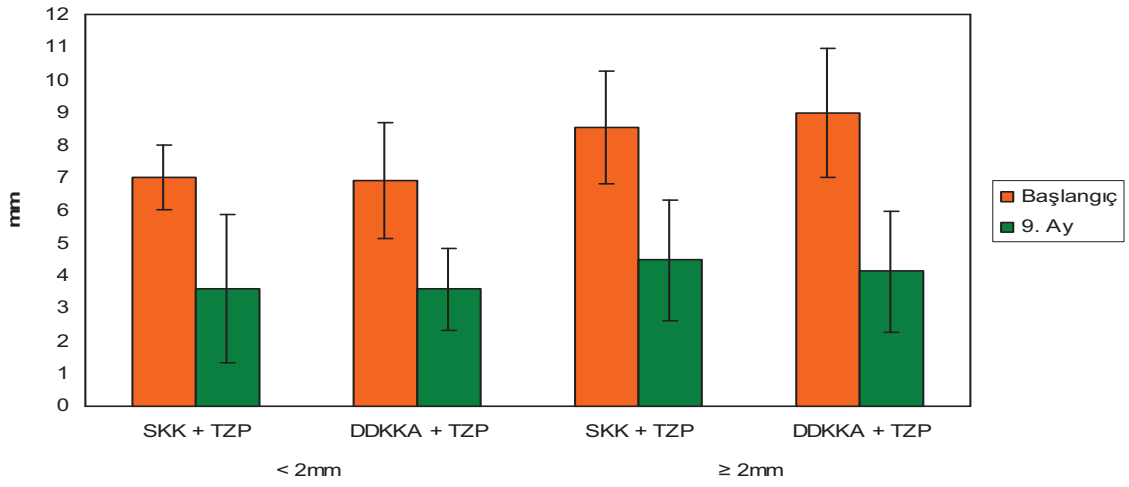


Şekil 4-20: İmplant Kapama Vidasından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Derinliğine Göre Sınıflandırma; Radyografik Ölçüm)

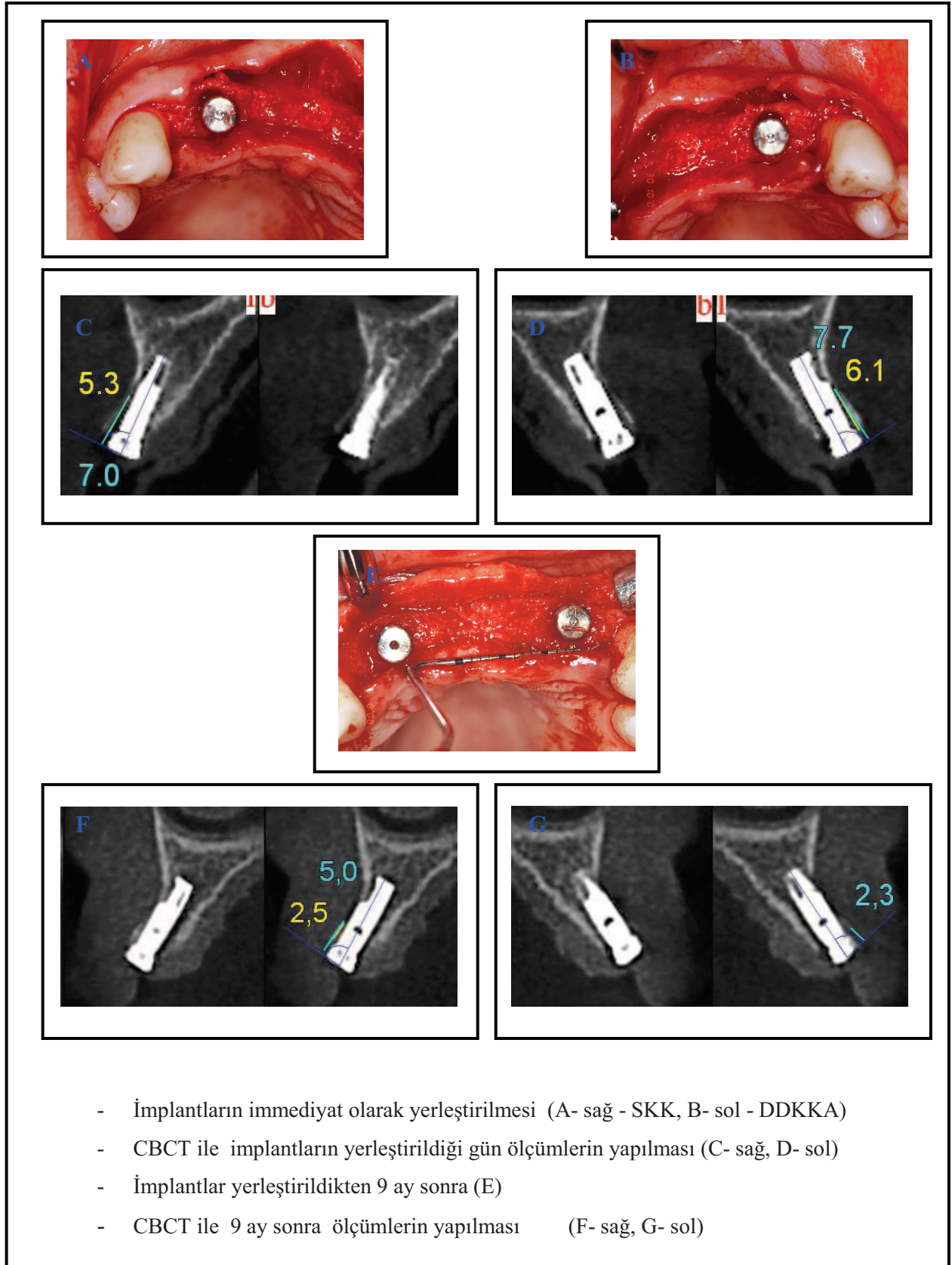
CBCT incelemesinde, kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak; 2 mm'den dar ya da geniş defektlerde, deney gruplarında implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafe (Tablo 4-21, Şekil 4-21) anlamlı olarak azalmıştır (TZP/SKK < 2 mm için p: 0,001*, TZP/SKK ≥ 2mm için p: 0,001*, Fark için p: 0,657, TZP/DDKKA < 2 için p: 0,000*, TZP/DDKKA ≥ 2 için p: 0,000*, Fark için p: 0,317). Defektlerin dar veya geniş olması her iki greft karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (< 2 mm için p: 0,958 , ≥ 2mm için p: 0,632).

Tablo 4-21: CBCT incelemesinde kemikiçi defektlerin başlangıçtaki defekt genişliğine göre sınıflandırılmasına bağlı olarak implant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafenin deney grupları arasında çalışma süresince değişimi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. * istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder (p < 0,05).

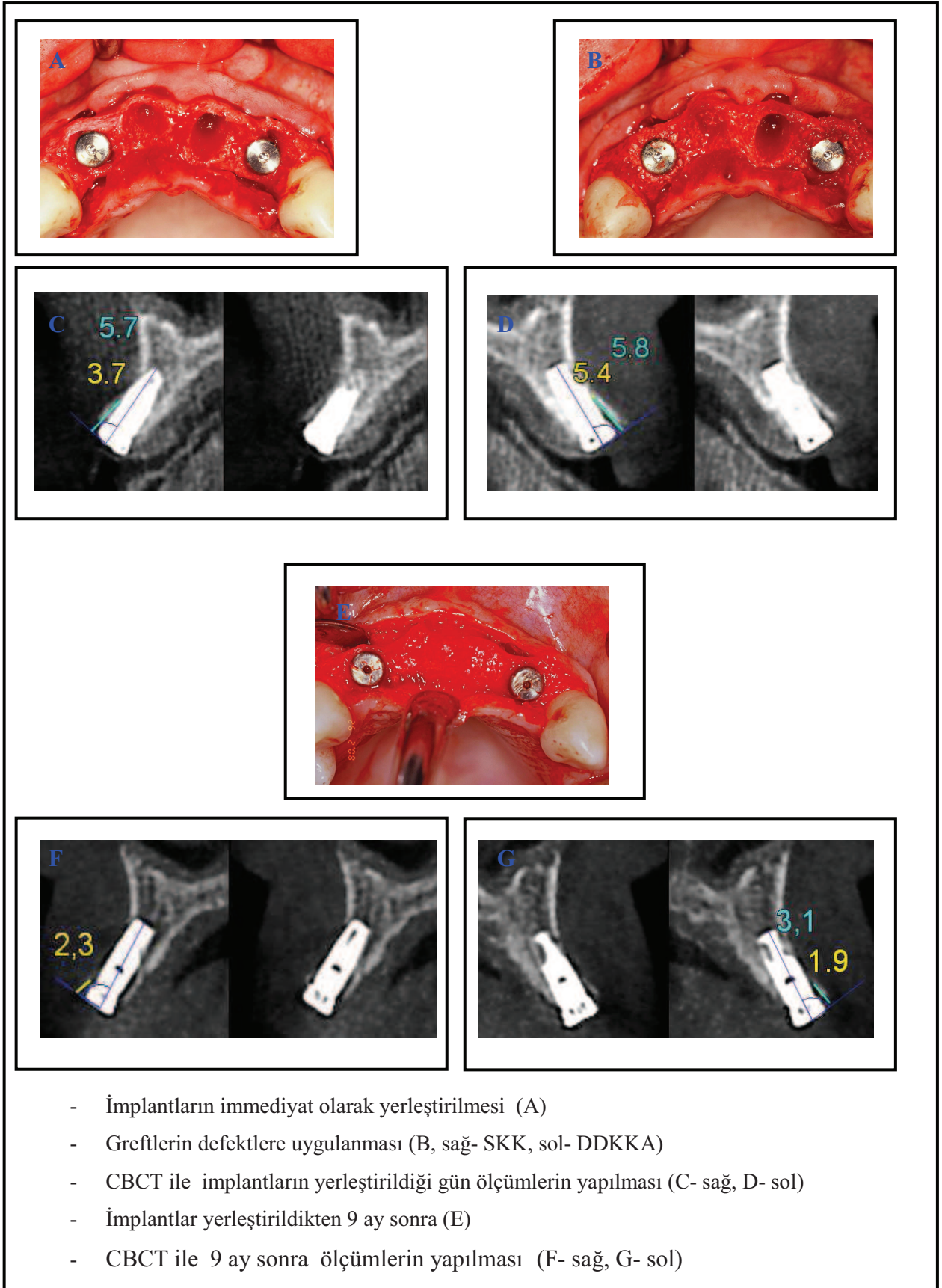
	Başlangıçtaki Defekt Genişliği	Başlangıç	9. Ay	Fark	p
TZP + SKK	< 2 mm	7,01 ± 0,97	3,61 ± 2,28	3,40 ± 1,31	0,001*
	≥ 2mm	8,54 ± 1,72	4,48 ± 1,85	4,06 ± 0,13	0,001*
	p	0,121	0,421	0,657	
TZP + DDKKA	<2 mm	6,92 ± 1,78	3,59 ± 1,27	3,33 ± 0,51	0,000*
	≥ 2mm	9,00 ± 1,98	4,13 ± 1,85	4,87 ± 0,13	0,000*
	p	0,044*	0,625	0,317	
2 greft arasındaki farkın p değeri	< 2 mm				0,958
	≥ 2mm				0,632



Şekil 4-21: İmplant Kapama Vidasından Defektin Tabanına Olan Mesafe (Başlangıçtaki Defektin Genişliğine Göre Sınıflandırma; Radyografik Ölçüm)



Şekil 4-22: 12- 22 numaralı dişler yerine yapılan immediyat implantasyon ve ölçümler



Şekil 4-23: 12- 22 numaralı dişler yerine yapılan immediyat implantasyon, greft/TZP kombinasyonlarının uygulanması ve CBCT ölçümleri

5. TARTIŞMA

Bir dişin çekimi sonrası taze çekim boşluğunun iyileşmesi için meydana gelen değişikliklerin incelenmesi; hayvanlar üzerinde yapılan histolojik çalışmalar ve insanlardan elde edilen biyopsiler kullanılarak yapılmıştır (10, 36). Çekim boşluğunun iyileşmesi için 5 aşama tanımlanmıştır. Dolaşımından gelen kan hücrelerinin oluşturduğu pıhtı formu ilk aşamadır. İkinci aşamada; 5 günlük bir zamanda granülasyon dokusu pıhtının yerini alır. Bağ dokusunun kademe kademe granülasyon dokusunun yerini alması 14-16 günü bulur ve bu durum üçüncü aşamayı oluşturur. Bağ dokusu, kollajen fibrillerin ve metakromatik ana maddenin görünür hale gelmesiyle karakterize olmaktadır. Dördüncü aşamada, çekim boşluğunun tabanında ve kenarlarında kalsifiye olmuş osteoid yapısı görülmeye başlar. Kemik trabekülü 6. haftada çekim boşluğunun hemen hemen tamamını doldurur. 24 ile 35. günler arasında çekim boşluğunun epitelyal kapanması 5. aşama olarak gerçekleşir ve 5 ile 10. haftalar arasında önemli miktarda kemik dolumu gerçekleşmektedir (10). En yüksek osteoblastik aktivite çekim sonrası 4 ile 6. haftalar arasında gerçekleşir. 8. haftadan sonra kemikleşme süreci yavaşlar ve 16. haftadan sonra socketin kemik dolumu tamamlanır (77). Çekim boşluklarının iyileşmesi ile oluşan morfolojik değişiklikler; sefalometrik ölçümler (21), çalışma modellerinde yapılan ölçümler (182) ve alveol kretinin re-entry yapılarak yeniden ölçülmesi (21, 43) ile belirlenmiştir. Schropp ve ark. (182) tanı modellerini kullanarak yaptıkları ölçümlere göre çekim sonrası iyileşme döneminde yumuşak doku ve kemikte büyük morfolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Kretin bukkolingual (yatay) genişliğinin başlangıca göre yaklaşık % 50'sinin 6-12 ay içerisinde kaybedildiği ve bu değişikliklerin üçte ikisinin ilk üç ay içinde meydana geldiği ve birbirine komşu olan dişlerin çekimi sonrası tek diş çekimlerine göre daha fazla dikey kemik kaybı olduğu bildirilmiştir. van der Weijden ve ark. (209)'nın 2009 yılında diş çekimi sonrası alveol kemiğinde meydana gelen boyutsal değişikliklerin incelenmesi amacıyla yaptıkları derlemede; çekim boşluğunun yatay genişliğinin ortalama 3,87 mm azaldığını, bukkal orta noktadaki dikey boyut kaybının ise ortalama 1,67 mm olduğunu bildirmişlerdir Ayrıca radyografik inceleme sonuçlarına göre dikey kemik kaybının ortalama 1,53 mm olduğunu bildirmişlerdir.

Araştırmacılar, implantların taze çekim boşluklarına immediyat olarak yerleştirilmesinin; diş çekimi sonrasında alveol kemiğinde oluşan dikey ve yatay kemik kaybını dolayısıyla kretin boyutlarında meydana gelen azalmayı önleyebileceğini ileri sürmüşlerdir (123, 161, 215, 237). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda immediyat implantasyonun kret boyutlarında meydana gelen azalmayı önleyemediği gösterilmiştir. Covani ve ark. (62) implantları immediyat olarak yerleştirmiş ve ortalama bukkolingual kret genişliğini 10 mm olarak ölçmüşlerdir. İyileşme başlıklarının yerleştirilmesi (4-6 ay sonra) aşamasında yapılan ikinci ölçümde kretin ortalama bukkal genişliğinin 8,1 mm'ye düştüğünü bildirmişlerdir. Araújo ve Lindhe (15) 5 köpeğin alt çene 3. ve 4. küçük azılarınınna hemiseksiyon işlemi uygulamış ve distal kökleri çekmişlerdir. Sağ alt çenedeki çekim boşluklarına immediyat olarak implantlar yerleştirilirken, sol alt çenedeki çekim boşlukları primer olarak kapatılarak iyileşmeye bırakılmıştır. 3 ay sonraki iyileşme incelendiğinde hem dişsiz hem de implantların yerleştirildiği bölgelerdeki bukkal kemik kayıplarınının 2 mm'den fazla olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, daha ince olan bukkal kemiğin içerisinde demet kemik (bundle bone) miktarınının daha fazla olduğunu ve demet kemiğin diş ile ilişkili bir yapı olması nedeniyle diş çekimi sonrası iyileşme safhasında ortadan kaybolduğunu; bu durumun da soketin bukkal tarafında daha fazla kemik kaybına yol açmakta olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bir yıl sonra aynı çalışma grubunun benzer şekilde dizayn ettikleri çalışmalarının sonucuna göre; daha ince olan kemikte daha fazla rezorpsiyon ihtimali olduğu ileri sürülmüştür (16). Vignoletti ve ark. (211, 212) 16 köpeğin alt çene 3. ve 4. küçük azılarınının distal kökleri yerine implantları immediyat olarak yerleştirmiş ve 2 ay sonra yapılan değerlendirmelerde daha dar olan 3. küçükazı bölgesinde daha fazla kemik kaybı olduğunu bildirilmişlerdir. Tüm bu çalışmaların (15, 62, 211) ortak sonucu; taze çekim boşluklarına implantların immediyat olarak yerleştirilmesinin sert dokuda meydana gelen boyutsal değişimleri yani; alveol kemiğinde oluşan dikey ve yatay kemik kaybını engelleyemediği yönündedir. Son yıllarda yapılan bu çalışmalar göz önüne alındığında çalışmamızın sonuçlarını değerlendirmek daha anlamlı olabilir.

İmmediyat implantların flep kaldırılmadan yerleştirilmesinin, implantların çevresinde daha az bukkal kemik kaybına neden olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (34, 84). Araújo ve Lindhe (18) diş çekimlerinde flep kaldırılmasının ya da kaldırılmamasının sert doku iyileşmesi üzerine etkilerini hayvan çalışmasında değerlendirmiş; her iki çekim yöntemiyle de uzun dönemde elde edilen sonuçların benzer olduğu ve diş çekiminin alveol kretinde anlamlı değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda tüm diş çekimleri ve sonrasında implantların yerleştirilmesi flep kaldırılarak yapılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tümünde diş çekimleri kronik periodontitise bağlı olarak meydana gelmiş kemik kaybı nedeniyle olmuştur. Ahn ve ark. (7) periodontal hastalığa sahip dişler ve sağlıklı dişlerin çekimi sonrasında gerçekleşen çekim socketinin iyileşmesini insanlarda yaptıkları bir histomorfometrik çalışmayla değerlendirmiştir. Araştırmacılar, sağlıklı dişlerin çekim socketinde; 8 hafta sonra oluşan yeni kemik miktarının tüm dokuların % 50'sinden fazlasını oluştururken, ileri periodontal yıkımı olan dişlerin çekim socketinde; bu seviyeye 16 hafta sonra ulaşıldığını bildirmiş ve bu durumu; periodontal hastalığı olan dişlerin çekim socketlerinde meydana gelen kemik rejenarasyonunun daha yavaş olması şeklinde açıklamışlardır. Evian ve ark. (78) 149 hastayı dahil ederek yaptıkları retrospektif çalışmaya göre hastanın periodontitis hikayesinin bulunmasının implantın immediyat ya da standart protokolde yapılmasına bağlı olmadan; implant başarısını olumsuz olarak etkilediğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Wagenberg ve Froum (214) periodontal kaynaklı çekilmiş dişler yerine immediyat olarak yapılmış implantların başarısızlık oranının diğer nedenlerle çekilmiş dişlerin yerine yapılan implantlara göre 2,3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Periodontal olarak enfekte bölgeler ile periodontal olarak sağlıklı bölgelere immediyat olarak yerleştirilen implantlardaki kemik implant temasını; Novaes ve ark. (152) histolojik/histomorfometrik incelemeyle, Marcaccini ve ark. (154) ise flourosans mikroskopisi ile değerlendirmişler; her iki grup arasında kemik implant teması açısından farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Waasdrop ve ark (213)'nın 2010 yılında yapmış olduğu enfekte bölgelere implantların immediyat olarak yapılması ile ilgili sistematik derlemeye göre periapikal ya da periodontal enfeksiyon bulunan bölgelere implantların immediyat olarak yerleştirilebileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca

enfekte bölgelerin debridmanının implantlar yerleştirilmeden önce yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Bizde çalışmamıza dahil edilen hastaların kronik periodontitisli olmasının, çalışmamızda kullandığımız inceleme zamanları da göz önüne alındığında elde ettiğimiz sonuçları etkilemediğini düşünmekteyiz.

Yaşlanmanın, kemik kırıklarının iyileşmesi sürecinde damarlanmayı etkilediği ve bununla ilişkili olarak kemik oluşumunun ve kallus damarlanmasının azalmasına, remodelingin gecikmesine neden olduğu fareler üzerinde yapılan araştırmalarda ortaya çıkarılmıştır (127, 128, 160). Tomasi ve ark. (202) diş çekimi sonrası immediyat olarak yerleştirilen implantların dokuda meydana getirdiği değişiklikleri etkileyen faktörleri incelemek amacıyla yaşları 19 ile 80 arasında değişen 93 hastanın dahil olduğu çok değişkenli bir çalışma dizaynı oluşturmuşlardır. İmplantların yerleştirildiği gün ve 4 ay sonraki durumun değerlendirildiği çalışmanın sonuçlarına göre, implantların etrafındaki defektlerde kemik dolumunun yaş faktörüne bağlı olduğu bildirilmiştir. Ancak Zarb ve Schmitt (235) yaşlılarda osseointegrasyon kavramını değerlendirmiş ve yaş faktörünün implantın uzun dönem başarısını etkilemediğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde de Baat (67) yaşlılarda dental implantların başarısını sistematik bir derleme ile değerlendirmiş ve yaşlılarda yapılan implantların yüksek başarı oranlarına sahip olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmalara paralel olarak, Wagenberg ve Froum (214) yaşları 14 ile 94 (ortalama; 57,9) arasında değişen 891 hastada toplam 1925 implantın immediyat olarak uygulamasını değerlendirdikleri çalışmalarında; implant kayıpları ile yaş arasında bir korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması; 45,4'tür ve yaş faktörünün elde ettiğimiz sonuçları etkilemediğini düşünmekteyiz.

İmmediyat implantasyon tekniğinin başarılı olduğuna dair çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen bu yöntemin de bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bunlar; primer stabilizasyonun elde edilmesinin zorluğu, yeterli yumuşak doku örtülmesinin elde edilememesi ve dişeti çekilme riskinin artması (32, 54, 187) ve çekim boşluğunun remodele olmasıyla ortaya çıkabilecek sonuçların tahmin edilememesi (54) olarak belirtilmiştir. Bu dezavantajların yanı sıra araştırmacıların, immediyat implantasyonda en sık karşılaştığı problemlerden biri de çekim soketi ile implant arasında kalan defektir. İmmediyat implantasyonda en geniş yeri çekim soketinin kural kısmı (8) olan bu boşluğun kemikleşmesi ve bu bölgede ideal bir osseointegrasyon oluşması amacıyla

otojen kemik greftleri Sığır Kaynaklı Ksenogreftler (SKK) ve allogreftler tek başlarına ya da rezorbe olan veya olamayan bariyer membranlar ile birlikte kullanılmıştır (210). Yapılan çalışmalarda immediyat olarak yerleştirilen implantların etrafında kalan defektlerin yapılan rejeneratif işlemler ile klinik olarak tam kemik dolumu sağlandığı bildirilmektedir (27, 60, 88, 118, 166).

Bariyer membranların immediyat implantasyonda kullanılmasının amaçları; çekim boşluğunun dış etkenlere karşı izole edilmesi, kan pıhtısının stabilize edilmesi ve implant çevresinde rejenerasyonun oluşabilmesi amacıyla boşluğun korunmasıdır. Ayrıca bariyer membranlar bakteriyel invazyonu ve epitelyal dokuların implant çevresindeki defektleri infiltre etmesini önlemek amacıyla da kullanılır. Ancak bariyer membranların immediyat implantlar ile birlikte kullanımı literatürde sık sık tartışılan bir konudur (72). Rejenereatif amaçla kullanılan bariyer membranların (özellikle rezorbe olmayan) operasyon sonrası erken zamanlarda açığa çıkması sonucu oluşan enfeksiyon ve bu nedenle istenilen kemik kazancının gerçekleşmemesi (113, 149) araştırmacıları, immediyat implantların çevresinde oluşan defektleri ortadan kaldırmak amacıyla farklı tekniklere yönlendirmiştir.

Davies'in (158, Kaynak: 66 p. 935), Osborn ve Newesely'den bildirdiğine göre implantların etrafında gerçekleşen kemikleşmenin; Mesafe Osteogenezi (implant çevresindeki var olan kemiğin apozisyonel olarak implanta doğru büyümesiyle oluşan kemikleşme) ya da Temas Osteogenezi (implant yüzeyinden direkt olarak başlayan yeni kemik oluşumu) olarak adlandırılan 2 mekanizma ile gerçekleşebileceğini ileri sürülmüştür. Bu nedenle araştırmacılar, rejeneratif materyal kullanmadan immediyat implantlar çevresindeki defektlerin iyileşmesini incelemeyi amaçlamışlardır.

Boticelli ve ark. (37) implant çevresindeki çevresel defektlerdeki oluşan yeni kemik miktarını ve buradaki implant kemik teması derecesini değerlendirmek amacıyla köpek alt çenelerine yerleştirdiği implantlardan birinin etrafında kemik defekti oluşturmamış diğer üçünde ise 5 mm derinliğinde ve 1,25 mm genişliğinde çevresel defektler oluşturmuşlardır. 4 ay sonra alınan örnekler incelendiğinde defektlerin yeni kemik oluşumu ile dolduğu gözlenmiş ve yeni oluşmuş kemik ile implant arasındaki kemik teması yüksek ve kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur. Rimondini ve ark. (170) immediyat implantların yüzeyinde oluşan osseointegrasyon derecelerini karşılaştırmak ve epitelin çekim kavitesinde ne kadar ilerlediğini değerlendirmek

amacıyla 8 domuzda implantların kural bölgesinde 3 ya da 6 mm olacak şekilde çevresel defektler hazırlanmışlardır. 60 gün sonunda kemik implant teması %60 olarak bulunmuş ve epitelin 1,8 mm'den daha apikale doğru ilerlemediği bildirilmiştir. Jung ve ark. (103) implant çevresinde oluşturulan 1, 1,5 veya 2 mm genişliğindeki çevresel defektlere greft ya da membran uygulamadan oluşacak iyileşmeyi karşılaştırmak amacıyla köpek alt çenelerini kullanmışlardır. Histomorfometrik inceleme için 2. ve 4. aylarda alınan örnekleri incelemiş ve implant ile çekim socketinin kemik duvarı 2 mm'den küçük ise herhangi bir rejeneratif bir işlem gerekmediğini ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmaların çoğunda çekim kavitelelerini taklit edecek şekilde oluşturulan implant yuvaları kullanılmıştır. Bu nedenle gerçek çekim kaviteleleri ile onları taklit edecek şekilde hazırlanan defektlerin farkı bilinmelidir. Gerçek çekim kavitelelerinde demet kemiğe komşu olan periodontal ligament (PDL) hücreleri ilk bir hafta boyunca canlılığını koruduğu ve bu süre içerisinde çekim boşluğu içinde oluşan geçici matrikse doğru migrasyon yaptığı bildirilmiştir (44). Benzer şekilde Lin ve ark. (122) da farelerde diş çekimi sonrası PDL fibroblastlarını incelemiş ve bunların çekim socketinde oluşan kemikleşmede önemli rol üstlendiğini yani PDL'in iyileşme kapasitesini arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Ancak Cardropoli ve ark. (45) diş çekimi sonrası; PDL dokuları tamamen uzaklaştırılan çekim boşluğu ile PDL dokuları bırakılan çekim boşluğunun iyileşmesini 3 ay sonunda karşılaştırmış ve her iki bölgenin de benzer yara iyileşmesi karakterine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Bu nedenle çekim kavitelelerini taklit edecek şekilde hazırlanan defektlerin çalışmalarda kullanılmasının elde edilen sonuçları etkilemediği düşünülebilir.

İnsanlarda rejeneratif materyal kullanmadan immediyat implantlar çevresindeki defektlerin iyileşmesi de birçok çalışmada incelenmiştir. Paolantonio ve ark. (161) çalışmalarında taze çekim boşluklarına greft ve membran kullanılmadan implant yapılması ile iyileşmiş kemiğe implant yapılmasını histolojik olarak karşılaştırmışlardır. İyileşme başlıklarının yerleştirilmesi aşamasında birer implant histolojik inceleme amaçlı alınmıştır. Klinik ve radyolojik parametrelerin incelenmesi sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca histolojik inceleme sonucunda implant ile kemik arasındaki direkt temas yüzdesi iki grup arasında benzer olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar; implant ile çekim socketinin kemik duvarı arasındaki mesafe 2 mm'den az ise herhangi bir rejeneratif bir işlem

gerekmediğini ileri sürmüşlerdir. Boticelli ve ark. (38) 18 hastada 21 implantı immediyat olarak yerleştirmiş ve hiçbir rejeneratif işlem uygulamamışlardır. 4 ay sonunda iyileşme başlıklarının yerleştirilmesi esnasında tekrarlanan klinik ölçümlerde implantların etrafındaki boşlukların yeni kemik ile dolduğunu ama defekt genişlikleri ≥ 3 mm olan bölgelerde; defekt genişliklerinde azalma olsa dahi tamamen kemikleşme olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca bukkal kemiğin %56'sının ve lingual kemiğin yaklaşık %30'unun rezorbe olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmalar immediyat olarak yerleştirilen implantların etrafında olan boşluklarda klinik olarak tam kemik dolumu sağlandığını bildirmektedir. Ancak histolojik değerlendirmeler klinik incelemelerden farklı sonuçlar verebilmektedir. Akimoto ve ark. (8) çekim soketlerini taklit edecek şekilde hazırlanan değişik genişliklerde implant yuvalarına yerleştirilen implantların osseointegrasyonuna implantların etrafındaki defektlerin etkisini köpek alt çenelerinde değerlendirmek istemişlerdir. Genişlikleri 0,5 ile 1,35 mm arasında değişen ve derinliği 6 mm olan defektlerin tümünde klinik olarak tam kemik dolumu gözlenmiştir. Ancak kural 4 mm'lik bölgede yapılan histolojik incelemelerde implantların etrafındaki boşluk genişledikçe kemik implant temasının azaldığını ve kemik implant temasının en yüksek olduğu noktanın implantın apikaline doğru yer değiştirdiğini bildirmişlerdir. Polyzois ve ark. (166) 2007 yılında Akimoto'nun çalışmasına benzer bir şekilde dizayn ettikleri araştırmalarında; implantların etrafında diş çekim boşluklarını taklit edecek şekilde 6 mm derinliğinde ve 1 mm ya da 2,37 mm genişliğinde çevresel defektler hazırlamışlardır. Bu defektler ya boş bırakılmış ya da SKK ile doldurulmuştur. 4 ay sonra yapılan histomorfometrik incelemeler sonucunda; geniş defektlerde greft kullanımının daha iyi sonuçlar sağladığı bildirilmiştir. Abushahba ve ark. (1) köpek alt çenelerinde implantları yerleştirdikten sonra 1,35 mm genişliğinde ve 5 mm derinliğinde çevresel defektler oluşturmuş ve test gruplarında implant etrafındaki boşluklarına otojen kemik veya SKK yerleştirmiş ya da boş bırakmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar, osseointegrasyon derecesi ve kemik rejenerasyon miktarı bakımından greft uygulanmış bölgeler lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca greft uygulanmamış bölgelerdeki kemik defektlerinin genişliğinde azalma olsa dahi implantın yivleri arasındaki kemik miktarının daha az olduğu bildirilmiştir. Yani bu tip defektlerde greft olarak SKK ya da otojen greft

kullanıldığında greft kullanılmamasına göre daha fazla kemik implant teması elde edilmiştir.

Ancak bu araştırmaların hepsinde ya defekt genişliklerinin ya da defektlere greft uygulanıp uygulanmamasının kemik implant teması üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Yoon ve ark. (232) 4 köpeğin alt küçük azı dişlerini çektikten sonra 2 ay beklemiş ve kontrol grubunda implantı iyleşmiş kemiğe yerleştirirken test gruplarında ise implantların çevresinde 1,5 mm genişliğinde ve 2,5 mm (T1) ya da 5 mm (T2) derinliğinde çekim kavitelerini taklit edecek şekilde defektler hazırlanmışlardır. İmplantların boynu ile osseointegrasyonun olduğu en kural nokta arasındaki mesafe; 8. haftada: kontrol grubunda (0,75 mm), T1 grubunda (1,20 mm), T2 grubunda (1,98 mm) ve 12. haftada: kontrol (0,59 mm), T1 (0,36 mm), T2 (2,52 mm) bulunmuştur. Ayrıca test grubunda defekt derinliği azalsa da bıçak sırtı şeklinde defekt kaldığı belirtilmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar implant çevresindeki 1,5 mm genişliğindeki defektlerde derinliğin artmasının kemik implant temasını boyun bölgesinde bozduğunu bildirmişlerdir.

Araştırmacılar, immediyat implantların yerleştirileceği bölgelerin bukkal kemik kalınlığının önemli olduğunu ve alveol kemiğinin dikey seviyesinin korunması için bukkal kemik kalınlığının en az 2 mm olması gerektiğini bildirmişlerdir (30, 159). Çalışmamızda implantlar üst çene ön bölgeye diş çekimlerini takiben immediyat olarak yerleştirilmiştir. Huynh-Ba ve ark. (99) üst çene ön bölgeye immediyat implant yapılması ile çekim sonrası kalan kemik duvarlarının boyutları arasındaki ilişkiyi 93 hastada değerlendirmiş ve incelenen ön bölge dişlerinin çekim sonrası bukkal kemik kalınlıklarının % 87'sinin ≤ 1 mm olduğunu ve sadece % 3 'ünün 2 mm civarında olduğunu bildirmişlerdir. Nowzari ve ark. (153) da 101 hastada CBCT ile yapmış oldukları değerlendirmede üst çene santral kesici dişlerinin köklerinin kural 5 mm'lik bölümünü incelendiğinde; sadece % 3'ünde 2 mm veya daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle, ön bölgede yapılan immediyat implantasyon işlemlerinde greftlemenin önemi vurgulanmıştır (53, 99).

İmmediyat implantasyonda implant ile kemik duvarı arasında kalan boşluğun kemikle dolarak implantın osseointegrasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleşmesi amacıyla; rejeneratif işlem yapılmaması halinde yetersiz kemik implant teması elde etme riski ve kemik greftleri kullanılmadığında alveol kemiğinin dikey yüksekliğinin azalma ihtimalinden dolayı araştırmacılar farklı rejeneratif tekniklere yönelmişlerdir. Büyüme faktörlerinin kemik greftleriyle birlikte kullanımının kemik iyileşmesi üzerine etkisinin başarılı sonuçlar verdiğini bildiren çalışmalar (132,144) olmasına rağmen büyüme faktörlerinin; yarılanma ömürlerinin kısa olması, hedef hücreler üzerine etkili olmayan salınım, yüksek fiyat ve etkilerinin doza bağlı olması gibi birçok dezavantajı bulunmaktadır. Büyüme faktörlerinin önemli bir kısmını içeren ve hastanın kendi kanından elde edilebilen ve yüksek oranda konsantre olmuş trombosit içeren; trombosit zengin plazmanın (TZP)'nin rejeneratif amaçlı tedavilerde kullanımını son yıllarda en çok incelenen konulardan biri olmuştur.

Marx (140) 2004 yılında yayınladığı ve literatürdeki TZP kullanımını incelediği çalışmada, TZP'nin başarılı olabilmesi için, FDA tarafından onaylanmış sistemlerin kullanılmasını gerektiğini bildirmiştir. FDA tarafından onaylanmış TZP hazırlama sistemlerinden biri de Smart PreP'dir (Harvest Technologies Corp., Plymouth, Massachusetts, Amerika). Weibrich ve ark. (221) iki farklı TZP hazırlama sistemini karşılaştırmış ve Smart PreP'in daha yüksek trombosit toplama etkinliğine sahip olduğunu ayrıca bu sistem ile TZP hazırlamasının daha basit ve kısa olduğunu bildirmişlerdir. Kevy ve Jacobson (109)'un kullanılan TZP hazırlama sistemlerini değerlendirdikleri çalışmanın sonuçları Weibrich'in çalışması ile benzerlik göstermektedir. Araştırmacılar, Smart PreP'in en az işlem sayısına ve toplamda en kısa işlem zamanına sahip olduğunu bildirmişlerdir. İncelenen sistemler arasında trombosit toplama etkinliğinde ise % 72 ile Smart PreP'in ilk sırada olduğu bildirilmiştir. TZP içindeki toplam PDGF-AB ve TGF-B1 miktarları değerlendirildiğinde de Smart PreP daha başarılı bulunmuştur. Bu TZP hazırlama sisteminin bir sonraki versiyonu Smart PreP2'dir. Çalışmamızda bu sistemin yeni versiyonu kullanılmıştır.

Smart PreP2 sisteminin diğ er bir avantajı ise hazırlanan TZP'nin aktivasyonu için hastanın kendi kanından elde edilen otolog trombin kullanılmasıdır. Everts ve ark. (79) yaygın olarak kullanılan sığı r trombininin risklerini ortadan kaldırmak için otolog trombinin kullanılmasını önermiştir. Hastadan alınan venöz kanın, TZP hazırlanması için gerekli olan sürede pıhtıla şmaması için kullanılan antükoagülan ajanı seçiminde, literatürde araştı rıcıların genellikle sitrat türevlerini kullandıkları görülmüştür (51, 96, 111, 138, 201). Landesberg ve ark. (115) hastadan alınan venöz kandan daha fazla trombosit elde edebilmek amacıyla sodyum sitrat ile birlikte etilendiamintetra-asetik asit (EDTA) kullandıklarında daha fazla trombosit elde etmelerine rağmen, ışık mikroskobu incelemelerinde trombositlerde hasar ve parçalanmanın fazla olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda antikoagülan olarak adenosin-citrate-dextrose-acid (ACD-A) kullanılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tümü kadın ve yaş ortalamaları 45,4'tür. TZP içindeki trombosit sayısına ve büyüme faktörleri değerlerine, etkisi olan değı şkenleri en çok Weibrich'in çalışma grubu incelemiştir. Weibrich ve ark. (216) 158 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında yaş ve cinsiyetin TZP'deki trombosit sayısına klinik olarak anlamlı sayılabilecek derecede etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışma grubu bir sonraki yıl 213 kişiyi dahil ettikleri çalışmalarında; afarez yöntemiyle hazırladıkları TZP içindeki trombosit sayısına ya da büyüme faktörlerinin miktarına; cinsiyet ve yaşın etkisinin olmadığı bildirmiştir (220). 2002 yılında yayınladıkları diğ er bir çalışmaya ise 237 kişiyi dahil etmişler ve kadınlarda elde edilen TZP içindeki trombosit sayısının erkeklerden daha fazla olduğunu ancak TZP içindeki büyüme faktörü konsantrasyonunun cinsiyete bağı lı olmadığını bildirmişlerdir (219). Sonuç olarak çalışmaya dahil olan hastaların tümünün kadın olmasının ve yaş ortalamalarının bulgularımızı etkilemediğini düşünmekteyiz.

Smart PreP TZP hazırlama sisteminin; periodontal defektlerin tedavisinde (96) sinüs lifting işlemlerinde (172) ve kritik boyutlu defektlerin tedavisinde (89) başarıyla kullanılabilceğı bildirilmiştir. Ayrıca bu sistem kullanılarak hazırlanan TZP'nin hücre adezyonu, hücre migrasyonu ve myofibroblastik farklılaşmayı da içeren yara iyileşmesindeki mekanizmaları olumlu bir şekilde etkilediğı belirtilmiştir (50). Ancak bu sistemin kullanıldığı ve başarılı olmamış çalışmalar da mevcuttur (177, 178).

TZP'nin implantlar yerleştirilmeden implant yüzeylerine veya hazırlanan kaviteye uygulanmasının sonuçları araştırmacılar tarafından başarılı bulunmuştur (85, 236). Ancak implant çevresindeki dehisens tipi defektlerde; TZP'nin tek başına (49) veya membran ile birlikte uygulanmasının etkili olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (68).

TZP, immediyat implantlar çevresindeki defektlerin tedavisinde greftlerle birlikte de kullanılmıştır. Kim ve ark. (112) DDKKA'nın TZP ile birlikte immediyat implantlar çevresindeki defektlerde kullanılmasını histomorfometrik olarak değerlendirmişler; TZP'li grubun en yüksek yeni kemik ve kemik olgunlaşması oranlarına ve en düşük fibröz bağ dokusu temasına sahip olduğunu ve 6. haftada implant çevresinin hemen hemen tamamında yeni kemik oluştuğunu bildirmişlerdir. Ayrıca implantlar etrafındaki defektlerin tedavisinde DDKKA'nın başarıyla kullanılabileceğini ve TZP'nin yeni kemik oluşumunu arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Basa ve ark. (26) 30 hastada alt çene azılar bölgesine 125 implantı immediyat olarak β -TKF/TZP kombinasyonunu ile split osteotomi tekniğini birlikte kullanarak yerleştirmişlerdir. Araştırmacılar, 4 ay sonra implantları başarılı bir şekilde yüklediklerini ve bu tekniğin TZP ile birlikte kullanılmasının, geleneksel olarak 6-9 ay süren iyileşme süresini yaklaşık 3-4 ay azalttığını bildirmişlerdir.

İmmediyat implantların çevresinde oluşan defektlerin tedavi edilmesinde greftlerin TZP ile birlikte kullanılmasının başarılı olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen bu uygulamanın etkisiz olduğu ya da iyileşmeyi bozduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Sánchez ve ark. (177, 178) implantlar etrafındaki defektlere uygulanan DDKKA'ya TZP eklenmesinin kemik oluşumunu arttırıcı etkisinin az olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu kombinasyonun, uygulama sonrası farklı zamanlarda bile radyografik olarak kemik mineral yoğunluğunu ve içeriğini istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturacak şekilde etkilemediği bildirilmiştir. You ve ark. (233) immediyat implantların çevresinde oluşan defektlerde, SKK'nın tek başına veya TZP ile birlikte uygulanmasının etkinliğini değerlendirmek istemişlerdir. 4 ayda yapılan histomorfometrik incelemenin sonuçlarına göre kemik-implant teması SKK grubunda ($\% 60,1 \pm 10,0$) iken TZP + SKK grubunda ($\% 30,8 \pm 6,3$) olmuştur. Ayrıca SKK grubunda yeni oluşan kemik implant yüzeyi ile temas halindeyken TZP+SKK grubunda ise implant yüzeyine paralel fibrilleri bulunan fibröz bir membran bulunmaktadır.

Araştırmacılar, bu sonuçlara dayanarak implant çevresindeki defektlerin tamiri-rejenerasyonu için SKK'ya yardımcı olarak TZP kullanılmasının peri-implant kemik iyileşmesini bozduğunu ileri sürmüşlerdir.

İmmediyat implantasyon sonrası oluşan defektlerin; derinliklerindeki değişikliklerin insanlarda değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Chen ve ark. (53) 30 hastayı 3 gruba ayırarak implantları immediyat olarak uygulamışlardır. İmmediyat implantların çevresinde; 1. gruba sadece SKK, 2. gruba SKK ve rezorbe olabilen membran uygulamış, son gruba ise rejeneratif bir işlem uygulamamışlardır. Başlangıçtaki defekt derinlikleri; 1. grup $10,1 \pm 1,7$ mm, 2. grup $10,0 \pm 2,6$ mm, 3. grup $8,7 \pm 2,2$ mm ve ortalama $9,6 \pm 2,2$ mm olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise SKK+TZP grubunun başlangıçtaki ortalama defekt derinliği $5,9 \pm 2,5$ mm olurken, DDKKA+TZP grubunun ise $5,1 \pm 1,6$ mm olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır (p: 0,298). Defekt derinliklerinin CBCT ile incelemesinde ise SKK+TZP grubunun başlangıçtaki ortalama defekt derinliği $6,1 \pm 1,8$ mm olurken, DDKKA+TZP grubunun ise $6,2 \pm 1,0$ mm olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır (p: 0,665). Chen ve ark. (53) çalışmalarında; başlangıçtaki defekt genişlikleri 1. grubun $1,9 \pm 0,9$ mm, 2. grubun $1,8 \pm 0,9$ mm, 3. grubun ve $1,9 \pm 0,5$ mm ve ortalama $1,8 \pm 0,7$ mm olarak belirlenmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise SKK+TZP grubunun başlangıçtaki ortalama defekt genişliği $1,7 \pm 0,7$ mm olurken, DDKKA+TZP grubunun ise $1,5 \pm 0,6$ mm olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır (p: 0,491). Chen ve ark. (53) çalışmalarında 2. ölçümdeki (re-entry) defekt derinlikleri 1. grubun $1,9 \pm 0,2$ mm, 2. grubun $2,8 \pm 2,3$ mm 3. grubun $2,7 \pm 0,2$ mm olarak ölçmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise SKK+TZP grubunun 2. ölçümdeki ortalama defekt derinliği $0,3 \pm 0,5$ mm olurken, DDKKA+TZP grubunun ise $0,2 \pm 0,4$ mm olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır (p: 0,474). Defekt derinliklerinin CBCT ile incelemesinde SKK+TZP grubunun 2. ölçümdeki ortalama defekt derinliği $0,7 \pm 1,1$ mm, DDKKA+TZP grubunun ise $0,2 \pm 0,6$ mm bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır (p: 0,533). Chen ve ark. (53) çalışmalarında 2. ölçümde defekt genişlikleri 1. grubun: $0,4 \pm 0,1$ mm, 2 grubun $0,3 \pm 0,0$ mm ve 3. grubun $0,8 \pm 0,1$ mm olarak ölçmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise SKK+TZP grubunun başlangıçtaki ortalama defekt genişliği $0,1 \pm 0,4$ mm, DDKKA+TZP grubunun ise $0,0 \pm 0,0$ mm olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel fark

bulunmamaktadır (p: 0,302). Chen ve ark. (53) immediyat implantasyon sonrası dikey kemik kaybını: 1. grup için; $1,1 \pm 1,2$ mm, 2. grup için : $1,0 \pm 0,6$ ve 3. grup için : $1,3 \pm 0,9$ olarak belirlemiştir. Covani ve ark. (63) immediyat implantasyon sonrasında meydana gelen dikey kemik kaybını 20 hastada değerlendirmişler ve 6 ay sonra bukkal bölgedeki rezorpsiyonu ortalama $0,8 \pm 0,7$ mm olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise SKK+TZP grubundaki dikey kemik kaybı $1,1 \pm 0,1$ mm olurken, DDKKA+TZP grubunun ise $2,1 \pm 1,1$ mm olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır (p: 0,850). 4 mm ve daha sığ defektlerde SKK+TZP kullanılan grupta $0,17 \pm 0,35$ mm rezorpsiyon görülürken, DDKKA+TZP kullanılan grupta $0,63 \pm 1,18$ mm rezorpsiyon görülmüştür. 4 mm'den daha derin defektlerde ise SKK+TZP kullanılan grupta $1,95 \pm 0,82$ mm rezorpsiyon görülürken, DDKKA+TZP kullanılan grupta $1,56 \pm 0,57$ mm rezorpsiyon görülmüştür.

SKK materyallerinin implantların çevresindeki defektlerde ya da çekim soketlerinde kullanılmasının başarılı olduğunu bildiren (1, 119, 210) çok sayıda çalışma vardır. van Steenberghe ve ark. (210) 15 hastada toplam 21 implantı immediyat olarak yerleştirmiş ve implantların çevresindeki defektlere SKK yerleştirmiş ve bu greft materyalinin immediyat implantların çevresindeki defektlerde güvenli bir şekilde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Hämmerle ve ark. (94) ise SKK'lerin implantlar etrafında kullanımının başarısını değerlendirdiği hayvan çalışmasında; SKK'lerin osteokondüktif özellik gösterdiğini bu nedenle implantlar etrafındaki dehisens tipi defektlerde dikey ve yatay yönde kemik kayıplarının tedavisi için YDR işlemlerinde kullanılmasını önermişlerdir. Ancak SKK'lerin bu amaçlarla ya da büyüme faktörleri ve fibrin yapıştırıcılar ile birlikte kullanılmasının başarısız olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Becker ve ark. (29) çekim kavitelerine greft materyallerinin uygulanmasını karşılaştırdıkları vaka serisi şeklindeki çalışmada; SKK veya DDKKA'nın çekim soketinin iyileşmesini olumlu yönde etkilemediğini bildirmiş ve her iki materyalinde implantların etrafında kullanımını önermemişlerdir.

Carmagnola ve ark. (46) fibrin yapıştırıcı ve SKK ile ogmente edilmiş bölgelere yapılan implantların osseointegre olmadığını ve bu bölgede ogmente edilen kısmın bağ dokusu kapsülü ile sarılı olmasından dolayı implant veya konak kemiği ile bağlantısının olmadığını görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı araştırma grubu 2002 yılında köpek alt çenelerinde oluşturduğu çift taraflı silindirik defektlere tek başına SKK uygulanması ile

SKK'nın fibrin yapıştırıcısıyla birlikte uygulanmasını karşılaştırmış ve fibrin yapıştırıcısının bu greftlere eklenmesinin; greft partiküllerinin kemiğe entegre olmasını bozduğunu bildirmişlerdir (47). Aynı grubun bir sonraki yıl yaptığı çalışmada 21 hastada SKK'nın çekim soketlerinin kullanılmasının etkisi incelenmiştir. Çekim soketlerine SKK uygulanmış, sadece membran ile örtülmüş ya da boş bırakılmıştır. Diğer iki grupta kemikleşme gözlenirken, SKK uygulanan gruptaki çekim soketlerinin bağ dokusu ve greft partiküllerini çevreleyen az miktarda yeni kemikten oluştuğu bildirilmiştir (48). Santos ve ark. (179) çekim soketlerine uygulanan SKK ve iki farklı sentetik greftin çekim soketlerinde oluşturduğu sert doku cevabını, yaptıkları hayvan çalışması ile değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, 28 hafta sonra yaptıkları değerlendirmede kullanılan tüm greftlerin çekim soketinin iyileşmesini geciktirdiğini bildirmişlerdir. Lioubavina-Hack ve ark. (124) 8 sıçanın her iki ramusunda 7 mm çapında defekt hazırlamış ve içlerine pöroz olmayan yarım-küre şeklinde teflon kapsüller yerleştirmişlerdir. Test bölgesine büyüme faktörü emdirilmiş SKK ve otojen kan uygulanırken kontrol bölgesine büyüme faktörü hariç uygulama yapılmıştır. Örnekler 3. ve 5. aylarda alınmış ve histolojik değerlendirme sonucunda kapsüller içindeki kemik oluşum miktarının her iki grup içinde sınırlı olduğu bildirilmiştir.

DDKKA'nın implantlar etrafında kullanımının başarılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (112, 177, 178). Sánchez ve ark. (178) implant çevresinde hazırladığı 3 duvarlı defektlere DDKKA uygulanmasının greft kullanılmamasına göre kemik mineralizasyonu üzerine yararlı etkileri olduğunu ve kemik oluşumunu arttırdığını bildirmişlerdir.

Al Ruhaimi (9) 2001 yılında yaptığı çalışmada; tavşan tibialarında oluşturduğu defektlere 6 farklı greft uygulamış ve bunların osteojenik potansiyellerini karşılaştırmayı amaçlamıştır. 8 hafta sonunda yapılan değerlendirmeye göre DDKKA uygulandığı defektlerde, greft partikülleri ya da kalıntıları yoğun olarak görülmüştür. Ayrıca incelenen bölgede yeni kemik oluşumu belirtisi olmaksızın ağırlıklı olarak fibröz bağ dokusu görüldüğünü ve DDKKA partiküllerinin aktif kemik oluşumuna katkıda bulunmadığı ileri sürülmüştür.

Çekim soketinde meydana gelen rezorpsiyona karşı DDKKA ve SKK materyalleri çalışmalarda yoğun olarak kullanılmıştır. Bu konuda en çok kullanılan yöntem; greftin çekim soketine yerleştirilmesi ve üzerinin rezorbe olan ya da olmayan bir membran ile örtülmesidir. Ayrıca sadece greft ya da membran uygulamaları da kullanılmıştır. Darby ve ark. (65) çekim sonrası alveol kretinin korunması ile ilgili yaptıkları derlemede; bu yöntemler ile alveol kretinin genişliğinin ve yüksekliğinin daha fazla korunduğunu ve kullanılan greftler ile yöntemlerin sonuçları arasında farkların çok az olduğunu yani birbirlerine üstünlüklerinin bulunmadığını belirtmişlerdir. Ancak bazı araştırmacılar çekim soketine greft yerleştirilmesinin; soketin iyileşme prosesine müdahale ettiğini dolayısıyla iyileşmeyi geciktirdiğini bildirmişlerdir (17, 48). Sonuç olarak SKK veya DDKKA gibi greft materyallerinin implantlar ya da çekim soketlerinde kullanılmasının başarısıyla ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarını etkileyen değişkenlerden birinin de bu olabileceğini düşünmekteyiz.

TZP içindeki büyüme faktörlerinin en önemlileri bir çok çalışmada; *PDGF* (73, 141), *TGF- β* (93, 141), *IGF* (57, 73, 176), *VEGF* (57, 73, 93), *bFGF* (93, 114), *EGF* (31, 57, 100) olarak belirtilmiştir. Araştırmacılar, TZP'nin osteoblastların proliferasyon (83, 91, 104, 155) ve differansiasyonunu (104) arttırdığını, fibroblastların (13, 91, 155) ve PDL hücrelerinin (13, 107, 155) proliferasyonunu arttırdığını ve PDL hücrelerinden alkalin fosfataz ve kollagen sentezini arttırdığını (107) belirlemişlerdir.

Bütün bu büyüme faktörlerinin yanında TZP, yüksek düzeyde fibrinojen içermekte (106, 155) bu özelliği ile yara stabilitesini artırmakta ve hücrel migrasyon için yapı iskelesi görevi görmektedir (226). TZP, osteokondüksiyon için hücre adezyon molekülü, kemik ve bağ doku için matris görevi gören fibrinojenin yanında fibronektin ve vitronektin gibi diğer adeziv protein moleküllerini de içermektedir (106, 107, 155). Boyapati ve Wang (40) TZP'nin genel kullanılma nedenlerini; greft bölgesinde damarsal büyümenin oranını ve kalitesini artırması, yumuşak doku iyileşmesinin daha iyi olması, kemik rejenerasyonunu artırması ve daha az post-operatif komplikasyon görülmesi olarak bildirmişlerdir. Araştırmacılar, TZP'nin avantajlarını; partiküle greftlerin cerrahi bölgeye taşınmasını ve uygulanmasını kolaylaştırması ve greftlerin operasyon bölgesindeki stabilitesini artırması olarak bildirmişlerdir. Ayrıca ucuz olması, içinde büyüme faktörlerini barındırması, doğal - biyolojik bir yapıştırıcı olması ve bulaşıcı

hastalık geçişine ya da immun reaksiyona neden olmaması da TZP'nin diğer avantajları olarak bildirilmiştir.

TZP'nin SKK ile birlikte kullanımının sinüs lifting operasyonlarında (172), periodontal kemikiçi defektlerin tedavisinde (96, 121) ve kritik boyutlu kemik defektlerinin tedavisinde (5) başarılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak bugüne kadar SKK ile TZP'nin birlikte implantlar çevresindeki defektlerde kullanıldığı tek bir çalışma vardır ve bu çalışmanın sonucunda SKK'ya yardımcı olarak TZP kullanılmasının peri-implant kemik iyileşmesini bozduğu ileri sürülmüştür. TZP'nin DDKKA ile birlikte kullanımının implantlar çevresindeki defektlerde başarılı olduğunu bildiren Kim ve ark. (112)'nin çalışmasına karşın TZP ile DDKKA'nın periodontal kemikiçi defektlerin tedavisinde (162), kritik boyutlu kemik defektlerinde (6) ve implant çevresindeki defektlerde (177) kullanımının tek başına greft kullanımı ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların ışığında literatürde TZP'nin greftler ile birlikte kullanımının etkinliği hakkında bir görüş birliğinin olmadığı görülmekte ve bu konuda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Yara bölgesinde bulunan normal kan pıhtısı içinde % 94 kırmızı kan hücresi, % 6 trombosit ve % 1'den daha az beyaz kan hücresi bulunduğunu, TZP de ise tam tersine %9 4 trombosit, % 5 kırmızı kan hücresi ve % 1 beyaz kan hücresi bulunduğu bildirilmiştir. TZP de yara iyileşmesini uyarma etkisi olmayan kırmızı kan hücrelerinin iyileşmenin tüm fazlarını uyaran trombositlerle yer değiştirmiş olduğu ileri sürülmüştür (141). Leitner ve ark. (120)'nin farklı TZP hazırlama sistemlerinin verimliliğini değerlendirdikleri çalışmalarında kullanılan sistemlerden biri Harvest SmartPreP2'dir. Bu sistem ile lökosit sayısının ortalama 2 kat, trombositlerin ortalama değerini 3,80 kat arttığı, kırmızı kan hücrelerinin ve hematokrit değerinin ise %75 azaldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda aynı TZP hazırlama sistemi kullanılmıştır; lökositlerin ortalama 1,88 kat arttığı, kırmızı kan hücrelerinin ve hematokrit değerinin % 61 azaldığı görülmüştür. Ayrıca trombositlerin ortalama değerinin 283.780'den, 719.110' a çıktığı (2,49 kat) görülmüştür. Fréchette ve ark. (87) ise TZP ile trombosit sayısında ortalama 5,5 ve lökosit sayısında ortalama 2 kat artış sağladıklarını bildirmişlerdir. Eritrosit sayısında ise % 99 azalma olmuştur. Yani çalışmamızda elde edilen eritrosit değerleri diğer çalışmalara oranla oldukça yüksektir. Ayrıca trombosit sayılarındaki artış; hem aynı sistemin kullanıldığı hem de diğer sistemlerin kullanıldığı

çalışmalar değerlendirildiğinde oldukça düşüktür. Bu durumun çalışmamızdaki TZP'nin etkinliğini dolayısıyla implant çevresi defektlerin iyileşme oranını etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Hsu ve ark. (98) TZP çalışmalarının sonuçlarının değişkenlik göstermesinin nedenlerini; TZP'nin farklı teknikler ve sistemler ile elde edilmesi, çalışmalarda değişik hayvan modelleri kullanılması, TZP'nin etkilerinin farklı yöntemlerle değerlendirilmesi ve TZP içinde doku iyileşmesini bozacak faktörlerin bulunması ihtimali olarak sıralamıştır. Araştırmacılar, diğer araştırmalarda hazırlanan TZP'nin genellikle -80 °C derecede saklandığını; bu nedenle trombositlerin ya da TZP'nin özelliklerinin değişebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Kim ve ark. (110) tavşanlardan elde edilen kan miktarının yeterli olması, üretilen TZP içindeki trombosit sayısının istenen seviyede ve insanlardan elde edilene yakın olması sebebi ile TZP çalışmalarının tavşan modelleri kullanılarak kolay ve etkili bir şekilde yapılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak TZP üretmek için yetersiz kan miktarına sahip hayvanların kullanılması nedeniyle bazı çalışmalarda TZP diğer bir vericiden elde edilmiştir (167, 174). Roussy ve ark. (174) çalışmalarında kullanılan sıçanları atimik hale getirmiş olmalarına rağmen TZP'nin kemik oluşumu üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla insanlardan elde ettikleri TZP'yi kullanmışlardır. Yani bazı hayvanlarda otolog TZP elde edilememesinin TZP kullanılmış çalışmaların başarısız sonuçlarını etkileyen faktörlerden biri olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (79). Benzer şekilde Marx (140) gerçek TZP'nin her zaman otolog olması gerektiğini ve homolog olmaması gerektiğini bildirmiştir. Bunun nedenini de homolog trombositlerin canlı olmaması ve biyoaktif büyüme faktörlerini salgılamama ihtimallerinin olması olarak belirtmiştir. Ayrıca homolog trombositlerin hücre membranları nedeniyle antijenik etki gösterebileceğini ve immün reaksiyonlara yol açabileceğini ileri sürmüştür.

TZP'nin başarılı olamamasının nedenleri araştırmacılar tarafından incelenmiş ve bu konu ile ilgili birçok teori ileri sürülmüştür. Choi ve ark. (55) maymun alt çenelerinde; TZP'nin otojen greftler ile birlikte kullanılmasını incelemiş ve TZP'nin otojen greftlere ilave edilmesinin yeni kemik oluşumunu geciktirdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, literatürde TZP'nin kemik greftlerine hangi oranda ekleneceğine dair bir veri olmadığını ve az miktarda greftin yüksek hacimde TZP (105, 138) ile karıştırılmasıyla komşu dokularda ya da greftin içinde bulunan primer olarak kemik

rejenerasyonunu başlatan kemik hücrelerinin yüksek oranda TZP'ye maruz kalabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışma grubu bir sonraki yıl TZP konsantrasyonunun alveoler kemik hücrelerinin canlılığı ve proliferasyonu üzerine etkilerini değerlendirmek için oluşturdukları çalışma modelinde; düşük konsantrasyondaki (%1-5 ; 1% (11,000 trombosit/ml), 5% (55,000 trombosit/ml)) TZP'nin kemik hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiğini ancak yüksek konsantrasyondaki (%30'dan fazla; 330,000 trombosit/ml) TZP'nin bu hücrelerin canlılığını ve proliferasyonunu baskıladığını bildirmişlerdir. Bu sonuçların bir önceki çalışmada gösterilen kemik oluşumundaki gecikmenin nedenini açıklayabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca % 100'lük (1.100.000 trombosit/ml) TZP kültüre edilmiş hücreler üzerinde anlamlı olarak toksisiteye neden olduğunu bildirmişlerdir (56). Christgau ve ark. (58) ise TZP'yi periodontal kemik içi defektlerde kullanmış ve iyileşme üzerine etkisinin zayıf olmasının nedenlerini; TZP'nin içinde konsantrasyonu artmış olarak bulunan büyüme faktörlerinin etkisinin doğal olarak bulunan büyüme faktörleri ile karşılaştırıldığında ihmal edilebilir olması ve TZP içerisindeki büyüme faktörlerinin yarılanma ömürlerinin kalıcı-uzun süren iyileşme periyoduna anlamlı etkisi olmaması olabileceğini bildirmişlerdir .

You ve ark. (233) implant çevresindeki defektlerin rejenerasyonu için SKK greftlerine yardımcı olarak TZP kullanılmasının peri-implant kemik iyileşmesini bozduğunu bildirmiş ve TZP'nin kemik oluşumunu azaltma nedenlerini sıralamışlardır. Bunlardan ilki; grefte eklenen TZP'nin konsantrasyonudur. Çünkü TZP belirli konsantrasyonların üzerinde implant çevresi kemik rejenerasyonunu bozduğu Weibrich ve ark. (223) tarafından gösterilmiştir. Ayrıca TZP konsantrasyonlarını etkileyen diğer bir faktör ise kemikten gelen kanamadır. Defektten gelen kanama ile dilüe olan TZP'nin final konsantrasyonunun değişmesidir.

TZP'nin başarısız olmasında Trombospondin (TSP)'in de etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür. TSP, başlangıçta trombin ile aktive edilmiş trombositlerden salgılanması nedeniyle 'trombine duyarlı protein' olarak isimlendirilmiştir (23). Trombospondin, trombositlerin alfa granülleri içerisinde çok miktarda bulunmaktadır. TSP ailesinin; TSP-1'den TSP-5'e olmak üzere 5 farklı üyesi vardır. TSP'ler çeşitli hücre tiplerinin adezyonunu, migrasyonunu, proliferasyonunu, yaşamını ve farklılaşmasını etkileyen büyük hücre dışı-ekstrasellüler matrix proteinleridir (2). TSP-1

150-180 kDa ağırlığında ve 3 adet benzer disülfid bağlı polipeptid zincirinden oluşan bir glikoproteindir. TSP-1 in vitro kültürdeki endotelial hücrelerin adezyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder (101). Hsu ve ark. (98) TZP içindeki TSP-1 seviyesini ve saflaştırılmış TSP-1 proteinin PDL, osteoblast ve HUVEC hücreleri üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla 20 hastadan kan örnekleri almışlardır. Bu çalışmanın, diğer araştırmalardan farkı; her deney için taze olarak hazırlanmış TZP'nin kullanılması olarak belirtilmiştir. Araştırmacılar, yüksek konsantrasyondaki TZP'nin anlamlı derecede hücre proliferasyonunu azalttığını, TZP içinde yüksek konsantrasyonda TSP-1 saptandığını ve yüksek konsantrasyonda TSP-1'in anlamlı derecede hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda Brånemark Sistem Mk III implantlar kullanılmıştır. Bu implantların yüzeyi özel birkaç elektrolit ile elektrokimyasal olarak anodik oksidasyona tabi tutulmuş ve TiUnite® olarak adlandırılmıştır. İmplantın üst bölgesi ince bir oksit tabakası ile kaplı iken apikal bölgesinde bu tabakanın kalınlığı yaklaşık 10 kat artırılmıştır. İmplantın yüzeyi orta derecede pürüzlendirilmiştir ve implant gövdesi abutman ile external olarak bağlanmaktadır. Bu nedenle implantın parlak yüzeyinin de kemik içine gömülmemesi hesaplandığında; implantın kapama vidasının kret kenarından yüksekliği yaklaşık 3 mm'dir. Bu implantların immediyat implantasyonda kullanımının başarılı olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (68, 176, 208, 223). Ayrıca Davies (66), düz yüzeyli implantların aksine pürüzlendirilmiş yüzeye sahip implantların yüzey alanını arttırarak fibrin bağlantısını sağladıklarını ve bu durumun osteokondüksiyonu arttırdığını ileri sürmüştür. Çalışmamızda kullandığımız implant yüzeyinin pürüzlü olmasının sonuçlara olumlu etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

İmplant çevresi defektlerin belirlenmesinde paralel teknik ile çekilmiş radyografiler ya da panoramik radyografiler kullanılabilmesinin yanı sıra, Konik Işın Hüzmeli Bilgisayarlı Tomografi (*Cone Beam Computed Tomography – CBCT*) gibi kemik yapısını üç boyutlu ve gerçek boyutlarında gösteren görüntüleme teknikleri de kullanılabilir (143). CBCT ile yapılan ölçümlerin doğruluğu birçok araştırmada incelenmiştir. Lascala ve ark. (116) CBCT ile yapılan çizgisel ölçümleri değerlendirmek amacıyla kadavra kafataslarından yararlanmışlardır. Direkt yapılan ölçümlerin CBCT ile yapılan ölçümlerden daha yüksek bulunduğunu ancak istatistiki olarak anlamlı sayılabilecek farkların sadece kafatasının tabanında bulunduğunu dolayısıyla CBCT'nin dentomaksillofasiyal bölgenin görüntülenmesinde güvenle

kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Marmulla ve ark. (136) CBCT ile yapılan ölçümlerin kesinliğini değerlendirmek amacıyla polimetilmetakrilat esaslı bir küp üzerinde belirlenen ölçüm noktalarını kullanmışlardır. Araştırmacılar, CBCT ile yapılan ölçümlerin sonuçlarının geometrik olarak doğru olduğunu ve bu cihazın 3 boyutlu implant planlamalarında da güvenli bir şekilde kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Mengel ve ark. (142)'nin periodontal kemik defektlerinin saptanmasına yönelik gerçekleştirdikleri periapikal film, panoramik film, BT ve CBCT olmak üzere 4 farklı görüntüleme tekniğini karşılaştırdıkları çalışmalarında da en iyi görüntü kalitesine CBCT tekniği ile ulaşıldığını bildirmişlerdir. Stavropoulos ve ark. (194) domuz alt çenelerinde mekanik olarak oluşturulan periapikal patolojilerin saptanması amacıyla dijital ve konvansiyonel film radyografisi ile CBCT tekniğini karşılaştırdıkları çalışmada; iki boyutlu görüntüleme sistemleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık gözlenmez iken, CBCT'nin mevcut lezyonları saptama hassasiyetinin yaklaşık 2 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Pinsky ve ark. (163) periodontal ya da periapikal hastalıklardaki defekt görünümüne benzer şekilde simüle edilmiş küçük defektlerde CBCT kullanımıyla elde edilen ölçümlerin doğruluğunu incelemişlerdir. Araştırmacılar, CBCT'nin kemik lezyonlarının hacminin ve büyüklüğünün saptanmasında; sonuçları doğru ve pratik bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca ölçümlerde elde edilen sonuçların kullanıcılardan bağımsız olduğu bildirilmiştir. Suomalainen ve ark. (196) CBCT ile BT (Bilgisayarlı Tomografi)'nin farklarını değerlendirmek amacıyla kadavra alt çenelerinde çalışmışlardır. Araştırmacılar, çizgisel ölçümlerdeki hataların CBCT de BT'ye göre daha az olduğunu bildirmişlerdir. Loubele ve ark. (125) ise CBCT ile BT'yi karşılaştırmak amacıyla kadavra üst çenelerini kullanmışlardır. Araştırmacılar, yaptıkları fiziksel ölçümlerle her iki yöntemin kontrolünü yapmış ve bu yöntemleri istatistiksel olarak başarılı bulmuşlardır.

Pinsky ve ark. (163) CBCT de yapılan ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesinde; hastanın yumuşak dokularının ve hastanın olası hareketinin sonuçlara etkisinin incelenmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Bu nedenle insanlarda yapılmış çalışmaların daha dikkatli incelenmesi gereklidir. Grimard ve ark. (92) rejeneratif periodontal tedavi sonuçlarını değerlendirmede CBCT ve periapikal radyografilerde yapılan ölçümlerle re-entry yöntemini karşılaştırmışlardır. Tedavi sırasında ve 6 ay sonra yapılan ölçümlerde CBCT ile elde edilen değerler anlamlı olarak periapikal radyografilerden

doğru çıkmıştır. Araştırcılar, CBCT ile görüntülemenin re-entry (direkt ölüm) yerine kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Oliveira ve ark. (157) ortognatik cerrahi öncesi 12 hastada, 3 boyutlu sefalometrik lmleri CBCT (NewTom 3G) ile yapmış ve elde edilen sonuçların kullanıcının kendi içerisinde ve farklı kullanıcılar arasında temel alınarak değerlendirildiğinde güvenilirliğinin mükemmel olduğunu bildirmişlerdir.

Mengel ve ark. (143) implant çevresi kemik defektlerinin saptanmasına yönelik 19 domuzun alt çenelerinde periapikal film, panoramik film, BT ve CBCT olmak üzere 4 farklı görüntüleme tekniğini karşılaştırmışlardır. Araştırcılar, implant çevresi defektlerin CBCT ve BT tekniği ile 3 boyutlu olarak değerlendirilebildiğini ve en iyi görüntü kalitesine CBCT tekniği ile ulaşıldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, implantların çevresinde yaptıkları ölümleri direkt ölümler ile karşılaştırmış ve aralarında $0,17 \pm 0,11$ mm fark bulunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise defekt derinliğinin değerlendirilmesinde; CBCT ile direkt ölümler arasındaki fark; TZP + SKK grubunda $0,2 \pm 0,7$ mm, TZP + DDKKA grubunda ise $1,1 \pm 0,6$ mm olmuştur. CBCT ile direkt ölümler arasında oluşan farkların nedenleri birkaç Şekilde açıklanmaktadır. Görüntüleme tekniklerinin görüntüleme alanı içindeki metal varlığı, her zaman artefakt oluşumuna neden olur ve belirli vakalarda oluşan metal artefaktlarının CBCT'nin kullanılmasında problemler oluşturduğu ileri sürülmüştür (185). Draenert ve ark. (71) implantların görüntülenmesi sırasında MDBT ile karşılaştırıldığında CBCT'de daha fazla artefakt oluştuğunu bildirmiştir. Newtom 3G CBCT ile görüntü alınırken konvansiyonel BT tekniğinde olduğu gibi, hastanın yatar pozisyonda olmasının çenenin yanlış Şekilde konumlanmasına neden olabileceği ve maksillofasiyal bölgede yapılacak ölümlerin farklı sonuçlar vermesine yol açabileceği ileri sürülmüştür (197). Ayrıca Cevidanes ve ark. (52) da bu konu ile ilgili yaptıkları çalışmada Newtom CBCT sisteminde tarama süresince hastanın yatar pozisyonda konumlandırılmasının, maksillofasiyal bölgedeki hava boşluklarının morfolojilerinin farklı görüntülenmesine neden olduğunu belirtmişlerdir. Ritter ve ark. (171) CBCT ile elde edilen görüntünün kalitesine etki eden faktörleri incelemişler; vücut kütle indeksinin ve cinsiyetin etkili olmadığını ancak yaş ile CBCT'nin görüntü kalitesi arasında negatif bir korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Araştırcılar, bunun nedenini hastaların ilerleyen yaşlarda ağızlarında implantları da içeren çok çeşitli restorasyonları yaptırmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Radyolojik görüntüleme için temel olarak; mümkün olan en düşük doz yani ALARA (as low as reasonably achievable) prensibi benimsenmiştir. Ancak burada amaç sadece hastaya ulaşan radyasyon dozunu azaltmak değil aynı zamanda radyograflardan elde edilen diagnostik bilgileri en yüksek düzeye ulaştırmaktır (200). Bu nedenle, CBCT ile yapılan ölçümlerde hastaya ulaşan doz ile ilgili çekinceler yapılan çalışmalar ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ludlow ve ark. (129) CBCT ile bir panoramik görüntüleme cihazını absorbe edilen radyasyon miktarlarına göre karşılaştırmak amacıyla fantom modellere yerleştirdiği termoluminisan dozimetre chiplerinden yararlanmışlardır. Efektif doz değeri CBCT ile alt ve üst çenenin aynı anda görüntülenebildiği en geniş görüntüleme alanı seçeneği seçildiğinde; 36,9 μSv ve panoramik cihaz ile 6,2 μSv olarak saptanmıştır. Mah ve ark. (134)'nın aynı yıl yayınladıkları çalışmalarında; CBCT ile yapılan görüntülemelerde dokular tarafından absorbe edilen etkin radyasyon dozunu belirlemek için benzer bir test modeli oluşturmuş ve alt-üst çenenin birlikte görüntülenmesi için gereken etkin dozun 50,3 μSv olduğunu bildirmişlerdir. Tsiklakis ve ark. (206) da CBCT'nin maksillofasiyal görüntülemede kullanılmasını inceledikleri çalışmalarında; tükürük bezlerini dahil ederek veya edilmeden elde ettikleri sonuçları değerlendirmişler ve CBCT'nin absorbe edilen ve etkili-efektif dozun azaltılmasında başarılı bir şekilde kullanıldığını bildirmişlerdir. Ludlow ve ark. (130) 2006 yılında 3 farklı CBCT cihazını, ICRP'nin belirlediği organlar üzerindeki efektif doz değerleri açısından karşılaştırdığı çalışmada NewTom 3G cihazında saptanan değerlerin 59 μSv olduğunu belirlenmişlerdir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda ışınlama parametrelerinin ve efektif dozları ölçülen organların farklı oluşu nedeniyle radyasyon dozu açısından birbirinden farklı değerler elde edilmişse de, genel olarak CBCT cihazlarıyla hastaya ulaşan efektif radyasyon dozu 36,9- 59 μSv arasında değişkenlik göstermektedir. Bu değer konvansiyonel BT cihazlarının efektif doz değerlerine kıyasla yaklaşık %98 oranında daha azdır (alt çene için efektif doz değeri:1,320–3,324 μSv , üst çene için ise 1,301–1,420 μSv). CBCT cihazlarıyla elde edilen efektif doz değeri, konvansiyonel periapikal filmler kullanılarak alınan seri radyografi çekimi sonrası hastaya ulaşan radyasyon dozu kadar (13–100 μSv) ya da bir panoramik radyografi ile hastaya ulaşan radyasyon dozunun 4- 15 katına eşdeğer olarak değerlendirilebilir (180).

ICRP, 2007 yılında radyasyon dozunu incelemeye yeni düzenlemeler yapmış ve tükürük bezlerini, ekstrathorakik bölge ve ağız mukozası da değerlendirilecek bölgelere dahil etmiştir (200). ICRP'nin 2007 önerileri ile ilgili ilk çalışma Ludlow ve ark (131)'nin 2008 yılında 8 farklı CBCT (biri NewTom 3G) cihazını ve MDBT (Multi Detector Bilgisayarlı Tomografi) cihazının absorbe edilen radyasyon dozu ve efektif doz temel olarak karşılaştırdığı çalışmadır. Bu amaçla fantom modellere yerleştirilen termoluminisans dozimetre çiplerinden yararlanılmıştır. Araştırmacılar, ICRP 2007 standartlarına göre MDBT'nin değerlendirilen CBCT cihazlarından 1.5 ile 12.3 kat daha yüksek efektif doza sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle CBCT'lerin ağız ve çene-yüz görüntülemelerinde doz azaltılması amacıyla önerilebileceğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak; CBCT'nin immediyat implantların çevresindeki defektlerin belirlenmesinde ALARA prensibinin de gözetilerek başarıyla kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak;

- Çalışma süresince oluşan değişim değerlendirildiğinde her iki greft arasında istatistiksel bir fark bulunmadığı görülmüştür.
- Her iki tedavi yöntemi de immediyat implantlar çevresindeki defektlerin tedavisinde başarılı bulunmuştur.
- İmmediyat implantlar çevresinde yapılan rejeneratif girişimlere rağmen dikey kemik kaybı olduğu gözlenmiştir. Bu kayıp SKK + TZP uygulanan implantların çevresinde ortalama $1,1 \pm 0,1$ mm olurken, DDKKA + TZP uygulanan implantların çevresinde ortalama $2,1 \pm 1,1$ mm olduğu bulunmuştur. Defekt derinliğinin 4 mm'den daha büyük olduğu defektlerde, dikey kemik kaybının istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen derinliği ≤ 4 mm olan defektlere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.
- Kullanılan TZP hazırlama sisteminin kolay olduğu ve hasta konforunu etkilemediği gözlenmiştir.
- TZP'nin adeziv özelliğinden dolayı partiküler yapıdaki DDKKA ve SKK ile karıştırılmasının bu greftlerin uygulanmasını kolaylaştırdığı gözlenmiştir.
- TZP'nin elde edilmesinden sonra içeriğinin tespit edilmesinin önemli olduğu gözlenmiştir.
- İmmediyat implantların çevresindeki defektlerin tespit edilmesinde ve bu bölgelerde ölçüm yapılmasında CBCT'nin başarıyla kullanılabileceği belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Abushahba F, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Effect of grafting materials on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2008;**19**(4):329-34.
2. Adams JC. Thrombospondins: multifunctional regulators of cell interactions. *Ann Rev Cell Dev Biol.* 2001;**17**:25-5.
3. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981;**10**(6):387-416.
4. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;**60**(10):1176-81.
5. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with anorganic bovine bone in the rabbit cranium: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;**19**(1):59-65.
6. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone in the rabbit cranium. A pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2005;**16**(2):250-7.
7. Ahn JJ, Shin HI. Bone tissue formation in extraction sockets from sites with advanced periodontal disease: a histomorphometric study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;**23**(6):1133-8.
8. Akimoto K, Becker W, Persson R, Baker DA, Rohrer MD, O'Neal RB. Evaluation of titanium implants placed into simulated extraction sockets: a study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;**14**(3):351-60.
9. Al Ruhaimi KA. Bone graft substitutes: a comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001;**16**(1):105-14.
10. Amler MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1969;**27**(3):309-18.

11. Anila S, Nandakumar K. Applications of platelet rich plasma for regenerative therapy in periodontics. *Trends Biomater Artif Organs*. 2006;**20**(1):78-83.
12. 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;**14**(4):529-35.
13. Annunziata M, Oliva A, Buonaiuto C, Di Feo A, Di Pasquale R, Passaro I, Guida L. In vitro cell-type specific biological response of human periodontally related cells to platelet-rich plasma. *J Periodont Res*. 2005;**40**:489-495.
14. Araki M, Kameoka S, Mastumoto N, Komiyama K. Usefulness of cone beam computed tomography for odontogeni myxoma. *Dentomaxillofac Radiol*. 2007;**36**(7):423-7.
15. Araújo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2005;**32**(6):645-52.
16. Araújo MG, Wennström JL, Lindhe J. Modeling of the buccal and lingual bone walls of fresh extraction sites following implant installation. *Clin Oral Implants Res*. 2006;**17**(6):606-14.
17. Araújo MG, Linder E, Lindhe J. Effect of a xenograft on early bone formation in extraction sockets: an experimental study in dog. *Clin Oral Implants Res*. 2009;**20**(1):1-6.
18. Araújo MG, Lindhe J. Ridge alterations following tooth extraction with and without flap elevation: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2009;**20**(6):545-9.
19. Arıkan F, Becerik S, Sönmez S, Deliloğlu Gürhan İ. Trombositten zengin plazmanın farklı konsantrasyonlarının üç farklı hücre üzerine etkisi-yeni in vitro yara iyileşmesi modeli. *EÜ Diş Hek Fak Derg*. 2007;**28**:85-92.
20. Arpornmaeklong P, Kochel M, Depprich R, Kübler NR, Würzler KK. Influence of platelet-rich plasma (PRP) on osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. An in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;**33**(1):60-70.
21. Atwood DA, Coy WA. Clinical, cephalometric, and densitometric study of reduction of residual ridges. *J Prosthet Dent*. 1971;**26**(3):280-95.

22. Augthun M, Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S. Healing of bone defects in combination with immediate implants using the membrane technique. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995;**10**(4):421-8.
23. Baenziger NL, Brodie GN, Majerus PW. Isolation and properties of a thrombin-sensitive protein of human platelets. *J Biol Chem*. 1972;**247**:2723-31.
24. Bannister SR, Powell CA. Foreign body reaction to anorganic bovine bone and autogenous bone with platelet-rich plasma in guided bone regeneration. *J Periodontol*. 2008;**79**(6):1116-20.
25. Barzilay I. Immediate implants: their current status. *Int J Prosthodont*. 1993;**6**(2):169-75.
26. Basa S, Varol A, Turker N. Alternative bone expansion technique for immediate placement of implants in the edentulous posterior mandibular ridge: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;**19**(4):554-8.
27. Becker W, Dahlin C, Becker BE, Lekholm U, van Steenberghe D, Higuchi K, Kultje C. The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: a prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1994;**9**(1):31-40.
28. Becker W, Becker BE, Polizzi G, Bergström C. Autogenous bone grafting of bone defects adjacent to implants placed into immediate extraction sockets in patients: A prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1994;**9**:389-96.
29. Becker W, Clokie C, Sennerby L, Urist MR, Becker BE. Histologic findings after implantation and evaluation of different grafting materials and titanium micro screws into extraction sockets: case reports. *J Periodontol*. 1998;**69**(4):414-21.
30. Belser U, Martin W, Jung R, Hämmerle CHF, Schmid B, Morton D, Buser D. *ITI Treatment Guide, Volume 1: Implant Therapy in the Esthetic Zone*. Single-tooth Replacements. Berlin: Quintessence Publishing Co. Ltd.; 2007
31. Bertrand Duchesne MP, Grenier D, Gagnon G. Epidermal growth factor released from platelet-rich plasma promotes endothelial cell proliferation in vitro. *J Periodont Res*. 2010;**45**(1):87-93.

32. Bhola M, Neely AL, Kolhatkar S. Immediate Implant Placement: Clinical Decisions, Advantages, and Disadvantages. *J Prosthodont.* 2008;**17**(7):576-81. Review.
33. Bianchi SD, Lojcono A. 2D and 3D images generated by cone beam computed tomography (CBCT) for dentomaxillofacial investigations. *Computer Assisted Radiology and Surgery.* 1998:792-7.
34. Blanco J, Nunez V, Aracil L, Munoz F, Ramos I. Ridge alterations following immediate implant placement in the dog: flap versus flapless surgery. *J Clin Periodontol.* 2008;**35**(7): 640-8.
35. Block MS, Kent JN. Placement of endosseous implants into tooth extraction sites. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991;**49**(12):1269-76.
36. Bodner L, Dayan D, Rothchild D, Hammel I. Extraction wound healing in desalivated rats. *J Oral Pathol Med.* 1991;**20**(4):176-8.
37. Botticelli D, Berglundh T, Buser D, Lindhe J. The jumping distance revisited: An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2003;**14**(1):35-42.
38. Botticelli D, Berglundh T, Lindhe J. Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *J Clin Periodontol.* 2004;**31**(10):820-8.
39. Botticelli D, Renzi A, Lindhe J, Berglundh T. Implants in fresh extraction sockets: a prospective 5-year follow-up clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 2008;**19**(12):1226-32.
40. Boyapati L, Wang HL. The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: a critical review. *Implant Dent.* 2006;**15**(2):160-70
41. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl.* 1977;**16**:1-132.
42. Brånemark PI. Introduction to osseointegration. İçinde: Brånemark PI, Zarb G, Albrektsson T, editor. *Tissue-integrated prostheses. Osseointegration in clinical dentistry.* Chicago, Berlin: Quintessence Publishing Co., 1985. pp. 11-76.

43. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Klokkevold PR, Kenney EB, Dimitrijevic B, Nedic M, Jancovic S, Orsini M. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;**90**(5):581-6.
44. Cardaropoli G, Araújo MG, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2003;**30**(9):809-18.
45. Cardaropoli G, Araújo MG, Hayacibara R, Sukekava F, Lindhe J. Healing of extraction sockets and surgically produced-augmented and non-augmented-defects in the alveolar ridge. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005;**32**(5):435-40.
46. Carmagnola D, Berglundh T, Araújo M, Albrektsson T, Lindhe J. Bone healing around implants placed in a jaw defect augmented with Bio-Oss. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2000;**27**(11):799-805.
47. Carmagnola D, Berglundh T, Lindhe J. The effect of a fibrin glue on the integration of Bio-Oss with bone tissue. A experimental study in labrador dogs. *J Clin Periodontol.* 2002;**29**(5):377-83.
48. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clin Oral Implants Res.* 2003;**14**(2):137-43.
49. Casati MZ, de Vasconcelos Gurgel BC, Gonçalves PF, Pimentel SP, da Rocha Nogueira Filho S, Nociti FH Jr, Sallum EA. Platelet-rich plasma does not improve bone regeneration around peri-implant bone defects-a pilot study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;**36**(2):132-6.
50. Cáceres M, Hidalgo R, Sanz A, Martínez J, Riera P, Smith PC. Effect of platelet-rich plasma on cell adhesion, cell migration and myofibroblastic differentiation in human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2008;**79**(4):714-20
51. Cenni E, Ciapetti G, Pagani S, Perut F, Giunti A, Baldini N. Effects of activated platelet concentrates on human primary cultures of fibroblasts and osteoblasts. *J Periodontol.* 2005;**76**(3):323-8.

52. Cevidanes LH, Styner MA, Proffit WR. Image analysis and superimposition of 3-dimensional cone-beam computed tomography models. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;**129**(5):611-8.
53. Chen ST, Darby IB, Reynolds EC. A prospective clinical study of non-submerged immediate implants: clinical outcomes and esthetic results. *Clin Oral Implants Res.* 2007;**18**(5):552-62.
54. Chen ST, Beagle J, Jensen SS, Chiapasco M, Darby I. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding surgical techniques. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;**24** Suppl:272-8.
55. Choi BH, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;**33**(1):56-9.
56. Choi BH, Zhu SJ, Kim BY, Huh JY, Lee SH, Jung JH. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;**34**(4):420-4
57. Christgau M, Moder D, Hiller KA, Dada A, Schmitz G, Schmalz G. Growth factors and cytokines in autologous platelet concentrate and their correlation to periodontal regeneration outcomes. *J Clin Periodontol.* 2006;**33**(11):837-45.
58. Christgau M, Moder D, Wagner J, Gläbl M, Hiller KA, Wenzel A, Schmalz G. Influence of autologous platelet concentrate on healing in intra-bony defects following guided tissue regeneration therapy: a randomized prospective clinical split-mouth study. *J Clin Periodontol.* 2006;**33**(12):908-21.
59. Cmolik BL, Spero JA, Magovern GJ, Clark RE. Redo cardiac surgery: late bleeding complications from topical thrombin-induced factor V deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;**105**(2):222-7;discussion 227-8.
60. Cornelini R, Cangini F, Martuscelli G, Wennström J. Deproteinized bovine bone and biodegradable barrier membranes to support healing following immediate placement of transmucosal implants: a short-term controlled clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2004;**24**(6):555-63.
61. Covani U, Crespi R, Cornelini R, Barone A. Immediate implants supporting single crown restoration: a 4-year prospective study. *J Periodontol.* 2004;**75**(7):982-8.

62. Covani U, Bortolaia C, Barone A, Sbordone L. Bucco-lingual crestal bone changes after immediate and delayed implant placement. *J Periodontol.* 2004;**75**(12):1605-12.
63. Covani U, Cornelini R, Barone A. Vertical crestal bone changes around implants placed into fresh extraction sockets. *J Periodontol.* 2007;**78**(5):810-5.
64. Danforth RA, Dus I, Mah J. 3-D volume imaging for dentistry: a new dimension. *J Calif Dent Assoc.* 2003;**31**(11):817-23.
65. Darby I, Chen ST, Buser D. Ridge preservation techniques for implant therapy. Review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;**24** Suppl:260-71.
66. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ.* 2003;**67**(8):932-49. Review.
67. de Baat C. Success of dental implants in elderly people-A literature review. *Gerodontology* 2000;**17**(1):45-8. Review.
68. de Vasconcelos Gurgel BC, Gonçalves PF, Pimentel SP, Ambrosano GM, Nociti Junior FH, Sallum EA, Casati MZ. Platelet-rich plasma may not provide any additional effect when associated with guided bone regeneration around dental implants in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2007;**18**(5):649-54.
69. de Vos W, Casselman J, Swennen GRJ. Cone-beam computerized tomography (CBCT) imaging of the oral and maxillofacial region: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;**38**(6):609-25.
70. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 2004;**9**:283-9.
71. Draenert FG, Coppenrath E, Herzog P, Muller S, Mueller-Lisse UG. Beam hardening artefacts occur in dental implant scans with the NewTom cone beam CT but not with the dental 4-row multidetector CT. *Dentomaxillofac Radiol* 2007;**36**(4):198-203
72. El Helow K, El Askary Ael S. Regenerative barriers in immediate implant placement: a literature review. *Implant Dent.* 2008;**17**(3):360-71.
73. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Van Dyke TE. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol.* 2007;**78**(4):661-9.

74. Endo M, Tsunoo T, Nakamori N, Yoshida K. Effect of scattered radiation on image noise in cone beam CT. *Med Phys*. 2001;**28**(4):469-74.
75. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. The efficacy of various bone augmentation procedures for dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;**21**(5):696-710. Review.
76. Esposito MA, Koukouloupoulou A, Coulthard P, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: dental implants in fresh extraction sockets (immediate, immediate-delayed and delayed implants). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;**18**(4):CD005968.
77. Evian CI, Rosenberg ES, Coslet JG, Corn H. The osteogenic activity of bone removed from healing extraction sockets in humans. *J Periodontol*. 1982;**53**(2):81-5.
78. Evian CI, Emling R, Rosenberg ES, Waasdorp JA, Halpern W, Shah S, Garcia M. Retrospective analysis of implant survival and the influence of periodontal disease and immediate placement on long-term results. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;**19**(3):393-8.
79. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schönberger JP, Hoffmann J , Overdevest EP, Box HA, van Zundert A. Platelet rich plasma and platelet gel, A review. *J Extra Corpor Technol*. 2006;**38**(2):174-187.
80. FDA March 2001 510(k) Clearances. USA: Food and Drug Administration (İnternette). (Mart 2001). Erişim 05.08.2010,
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/510kClearances/ucm091811.htm>
81. Fennis JP, Stoelinga PJ, Jansen JA. Mandibular reconstruction: a clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002;**31**(3):281-6.
82. Fennis JP, Stoelinga PJ, Jansen JA. Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;**33**(1):48-55.

83. Ferreira CF, Carriel Gomes MC, Filho JS, Granjeiro JM, Oliveira Simões CM, Magini Rde S. Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. *Clin Oral Implants Res.* 2005;**16**(4):456-60.
84. 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. *J Clin Periodontol.* 2008;**35**(4):356-63.
85. Fontana S, Olmedo DG, Linares JA, Guglielmotti MB, Crosa ME. Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study. *Implant Dent.* 2004;**13**(1):73-8.
86. Fullmer JM, Scarfe WC, Kushner GM, Alpert B, Farman AG. Cone beam computed tomographic findings in refractory chronic suppurative osteomyelitis of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;**45**(5):364-71.
87. Fréchette J-P, Martineau I, Gagnon G. Platelet-rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. *J Dent Res.* 2005;**84**(5):434-9.
88. Gelb DA. Immediate implant surgery: Three-year retrospective evaluation of 50 consecutive cases. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993;**8**(4):388-99.
89. Gerard D, Carlson ER, Gotcher JE, Jacobs M. Effects of Platelet-Rich Plasma on the Healing of Autologous Bone Grafted Mandibular Defects in Dogs. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;**64**(3):443-451.
90. Gomez-Roman G, Kruppenbacher M, Weber H, Schulte W. Immediate postextraction implant placement with root-analog stepped implants: surgical procedure and statistical outcome after 6 years. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001;**16**(4):503-513.
91. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res.* 2006;**17**(2):212-9.
92. Grimard BA, Hoidal MJ, Mills MP, Mellonig JT, Nummikoski PV, Mealey BL. Comparison of clinical, periapical radiograph, and cone-beam volume tomography measurement techniques for assessing bone level changes following regenerative periodontal therapy. *J Periodontol.* 2009;**80**(1):48-55.

93. Hallman M, Thor A. Bone substitutes and growth factors as an alternative / complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontol 2000*. 2008;**47**:172-92.
94. Hämmerle CH, Chiantella GC, Karring T, Lang NP. The effect of a deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration around titanium dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 1998;**9**(3):151-62.
95. Hämmerle CH, Chen ST, Wilson TG Jr. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding the placement of implants in extraction sockets. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;**19** Suppl:26-8. Review.
96. Hanna R, Trejo PM, Weltman RL. Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: a randomized clinical trial. *J Periodontology*. 2004;**75**(12):1668-77.
97. Howerton WB, Mora MM. Advancements in digital imaging: What is new and on the horizon?. *J Am Dent Assoc*. 2008;**139**:20S-24S
98. Hsu CW, Yuan K, Tseng CC. The negative effect of platelet-rich plasma on the growth of human cells is associated with secreted thrombospondin-1. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;**107**(2):185-92.
99. Huynh-Ba G, Pjetursson BE, Sanz M, Cecchinato D, Ferrus J, Lindhe J, Lang NP. Analysis of the socket bone wall dimensions in the upper maxilla in relation to immediate implant placement. *Clin Oral Implants Res*. 2010;**21**(1):37-42.
100. Intini G. The use of platelet-rich plasma in bone reconstruction therapy. *Biomaterials*. 2009;**30**(28):4956-66. Review.
101. Iruela-Arispe ML, Lombardo M, Krutzsch HC, Lawler J, Roberts DD. Inhibition of angiogenesis by thrombospondin-1 is mediated by 2 independent regions within the type 1 repeats. *Circulation*. 1999;**100**:1423-31.
102. Jakse N, Tangl S, Gilli R, Berghold A, Lorenzoni M, Eskici A, Haas R, Pertl C. Influence of PRP on autogenous sinus grafts An experimental study on sheep. *Clin Oral Implants Res*. 2003;**14**(5):578-83.

103. Jung U-W, Kim C-S, Choi S-H, Cho K-S, Inoue T, Kim C-K. Healing of surgically created circumferential gap around non-submerged-type implants in dogs: a histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res.* 2007;**18**(2):171-8.
104. Kanno T , Takahashi T, Tsujisawa T , Ariyoshi W, Nishihara T. Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like cell proliferation and differentiation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;**63**(3):362-9.
105. 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;**71**(10):1654-61.
106. Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol.* 2003;**74**(6):858-64.
107. Kawase T, Okuda K, Saito Y, Yoshie H. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor. *J Periodontol.* 2005;**76**(5):760-7.
108. Keçeli HG. Estetik periodontal cerrahide bağ dokusu grefti ile trombosit zengin plazmanın bir arada kullanımı. Periodontoloji AD. Doktora Tezi. Ankara, 2007
109. Kevy SV, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J Extra Corpor Technol.* 2004;**36**(1):28-35.
110. Kim ES, Park EJ, Choung PH. Platelet concentration and its effect on bone formation in calvarial defects: an experimental study in rabbits. *J Prosthet Dent.* 2001;**86**(4):428-33.
111. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin-plaster of paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002;**17**(1):86-94.
112. Kim SG, Kim WK, Park JC, Kim HJ. A comparative study of osseointegration of avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; **60**(9):1018-25.

113. Kohal RJ, Mellas P, Hürzeler MB, Trejo PM, Morrison E, Caffesse RG. The effects of guided bone regeneration and grafting on implants placed into immediate extraction sockets. An experimental study in dogs. *J Periodontol.* 1998;**69**(8):927-37.
114. Lacoste E, Martineau I, Gagnon G. Platelet concentrates: effects of calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release. *J Periodontol.* 2003;**74**(10):1498-507.
115. Landesberg R, Martin RO, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;**58**(3):297-300.
116. Lascalea CA, Panella J, Marques MM. Analysis of the accuracy of linear measurements obtained by cone beam computed tomography (CBCT-NewTom). *Dentomaxillofac Radiol.* 2004;**33**(5):291-4.
117. Lawson JH. The clinical use and immunologic impact of thrombin in surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2006;**32**(1):98-110.
118. Lazzara RJ. Immediate implant placement into extraction sites: surgical and restorative advantages. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1989;**9**(5):332-43.
119. Lee DW, Pi SH, Lee SK, Kim EC. Comparative histomorphometric analysis of extraction sockets healing implanted with bovine xenografts, irradiated cancellous allografts, and solvent-dehydrated allografts in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;**24**(4):609-15.
120. Leitner GC, Gruber R, Neumüller J, Wagner A, Kloimstein P, Höcker P, Körmöczi GF, Buchta C. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang.* 2006;**91**(2):135-9.
121. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol.* 2002;**73**(2):198-205
122. Lin WL, McCulloch CA, Cho MI. Differentiation of periodontal ligament fibroblasts into osteoblasts during socket healing after tooth extraction in the rat. *Anat Rec.* 1994;**240**(4):492-506.

123. Lindeboom JA, Tjiook Y, Kroon FH. Immediate placement of implants in periapical infected sites: a prospective randomized study in 50 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;**101**(6):705-10.
124. Lioubavina-Hack N, Carmagnola D, Lynch SE, Karring T. Effect of Bio-Oss with or without platelet-derived growth factor on bone formation by “Guided Tissue Regeneration”: a pilot study in rats. *J Clin Periodontol.* 2005;**32**(12):1254-60.
125. Loubele M, Assche NV, Carpentier K, Maes F, Jacobs R, Steenberghe DV, Suetens P. Comparative localized linear accuracy of small-field cone-beam CT and multislice CT for alveolar bone measurements. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;**105**(4):512-8.
126. Loubele M, Bogaerts R, Van Dijck E, Pauwels R, Vanheusden S, Suetens P, Marchal G, Sanderink G, Jacobs R. Comparison between effective radiation dose of CBCT and MSCT scanners for dentomaxillofacial applications. *Eur J Radiol.* 2009;**71**(3):461-8.
127. Lu C, Miclau T, Hu D, Hansen E, Tsui K, Puttlitz C, Marcucio RS. Cellular basis for age-related changes in fracture repair. *J Orthop Res.* 2005;**23**(6):1300-7.
128. Lu C, Hansen E, Sapozhnikova A, Hu D, Miclau T, Marcucio RS. Effect of age on vascularization during fracture repair. *J Orthop Res.* 2008;**26**(10):1384-9.
129. Ludlow JB, Davies-Ludlow LE, Brooks SL. Dosimetry of two extraoral direct digital imaging devices: NewTom cone beam CT and Orthophos Plus DS panoramic unit. *Dentomaxillofac Radiol.* 2003;**32**(4):229-234
130. Ludlow JB, Davies-Ludlow LE, Brooks SL, Howerton WB. Dosimetry of 3 CBCT devices for oral and maxillofacial radiology: CB Mercuray, NewTom 3G and i-CAT. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;**35**(4):219-26.
131. Ludlow JB, Ivanovic M. Comparative dosimetry of dental CBCT devices and 64-slice CT for oral and maxillofacial radiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;**106**(1):106-14
132. Lutz R, Park J, Felszeghy E, Wiltfang J, Nkenke E, Schlegel KA. Bone regeneration after topical BMP-2-gene delivery in circumferential peri-implant bone defects. *Clin Oral Implants Res.* 2008;**19**(6):590-9.

133. Lynch SE, Colvin RB, Antoniades HN. Growth factors in wound healing. Single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds. *J Clin Invest.* 1989;**84**(2):640-6.
134. Mah JK, Danforth RA, Bumann A, Hatcher D. Radiation absorbed in maxillofacial imaging with a new dental computed tomography device. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;**96**(4):508-13.
135. Maki K, Usui T, Kubota M, Nakano H, Shibasaki Y, et al. Application of cone-beam X-ray CT in dento-maxillofacial region. *Computer Assisted Radiology and Surgery.* 2002;1003-8.
136. Marmulla R, Wörtche R, Mühling J, Hassfeld S. Geometric accuracy of the NewTom 9000 cone beam CT. *Dentomaxillofac Radiol.* 2005;**34**(1):28-31
137. Martinez-Gonzales JM, Sanchez JC, La Fuente JCG, Trapero JC, Gomez GCE, Leston JMS. Do ambulatory-use platelet-rich plasma (PRP) concentrates present risks?. *Medic Oral.* 2002;**7**(5):375-90.
138. 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**(6):638-46.
139. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dentistry.* 2001;**10**(4):225-8
140. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;**62**(4):489-96
141. Marx RE, Garg AK. The biology of platelets and the mechanism of platelet-rich plasma. İçinde: Bywaters LC, editor. *Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma.* Chicago: Quintessence; 2005. pp. 3-30.
142. Mengel R, Candir M, Shiratori K, Flores-de-Jacoby L. Digital volume tomography in the diagnosis of periodontal defects: an in vitro study on native pig and human mandibles. *J Periodontol.* 2005;**76**(5):665-73.
143. Mengel R, Kruse B, Flores-de-Jacoby L. Digital volume tomography in the diagnosis of peri-implant defects: an in vitro study on native pig mandibles. *J Periodontol.* 2006;**77**(7):1234-41.

144. Meraw SJ, Reeve CM, Lohse CM, Sioussat TM. Treatment of peri-implant defects with combination growth factor cement. *J Periodontol*. 2000;**71**(1):8-13.
145. Messora MR, Nagata MJH, Mariano RC, Dornelles RCM, Bomfim SRM, Fucini SE, Garcia VG, Bosco AF. Bone healing in critical-size defects treated with platelet-rich plasma. A histologic and histometric study in rat calvaria. *J Periodont Res*. 2008;**43**(2):217-23.
146. Messora MR, Nagata MJH, Dornelles RCM, Bomfim SRM, Furlaneto FAC, de Melo LGN, Deliberador TM, Bosco AF, Garcia VG, Fucini SE. Bone healing in critical-size defects treated with platelet-rich plasma activated by two different methods. A histologic and histometric study in rat calvaria. *J Periodont Res*. 2008;**43**(6):723-9.
147. Misch CE. Rationale for dental implants. *Contemporary Implant Dentistry*. 2th ed. St. Louis: Mosby; 1999. pp. 3-12.
148. Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;(263):30-48. Review.
149. Moses O, Pitaru S, Artzi Z, Nemcovsky CE. Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clin Oral Implants Res*. 2005;**16**(2):210-9
150. Mozzo P, Procacci C, Tacconi A, Martini Tinazzi P, Begamo I, et al. A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone beam technique: preliminary results. *European Radiology*. 1998;**8**(9):1558-64.
151. Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA. Bone and bone substitutes. *Periodontol 2000*. 1999;**19**:74-86.
152. Novaes AB Jr, Marcaccini AM, Souza SL, Taba M Jr, Grisi MF. Immediate placement of implants into periodontally infected sites in dogs: a histomorphometric study of bone-implant contact. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;**18**(3):391-8.
153. Nowzari H, Molayem S, Chiu CH, Rich SK. Cone beam computed tomographic measurement of maxillary central incisors to determine prevalence of facial alveolar bone width ≥ 2 mm. 25.05.2010. *Clin Implant Dent Relat Res*. (serial online) (11.05.2010) Erişim 25.05.2010

154. Marcaccini AM, Novaes AB Jr, Souza SL, Taba M Jr, Grisi MF. Immediate placement of implants into periodontally infected sites in dogs. Part 2: A fluorescence microscopy study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;**18**(6):812-9.
155. Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M, Saito Y, Suzuki H, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol*. 2003;**74**(6):849-57.
156. 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;**76**(6):890-8.
157. Oliveira AEF, Cevidanes LHS, Phillips C, Motta A, Burke B, Tyndall D. Observer reliability of three-dimensional cephalometric landmark identification on cone-beam computerized tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;**107**(2):256-65.
158. Osborn JF, Newesely H. Dynamic aspects of the implant bone interface. İçinde Heimke G, editor. Dental implants: materials and systems. München: Carl Hanser Verlag;1980. pp. 111-23.
159. Qahash M, Susin C, Polimeni G, Hall J, Wikesjö UM. Bone healing dynamics at buccal peri-implant sites. *Clin Oral Implants Res*. 2008;**19**(2):166-72.
160. Quarto R, Thomas D, Liang CT. Bone progenitor cell deficits and the age-associated decline in bone repair capacity. *Calcified Tissue International*. 1995;**56**(2):123-9.
161. Paolantonio M, Dolci M, Scarano A, d'Archivio D, di Placido G, Tumini V, Piattelli A. Immediate implantation in fresh extraction sockets. A controlled clinical and histological study in man. *J Periodontol*. 2001;**72**(11):1560-71.
162. Piemontese M, Aspriello SD, Rubini C, Ferrante L, Procaccini M. Treatment of periodontal intrabony defects with demineralized freeze-dried bone allograft in combination with platelet-rich plasma: a comparative clinical trial. *J Periodontol*. 2008;**79**(5):802-10.

163. Pinsky HM, Dyda S, Pinsky RW, Misch KA, iSarment DP. Accuracy of three-dimensional measurements using cone-beam CT. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;**35**(6):410-6.
164. Plachokova AS, van den Dolder J, Stoelinga PJ, Jansen JA. The bone regenerative effect of platelet-rich plasma in combination with an osteoconductive material in rat cranial defects. *Clin Oral Implants Res.* 2006;**17**(3):305-311
165. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NHJ. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2008;**19**(6):539-45.
166. Polyzois I, Renvert S, Bosshardt DD, Lang NP, Claffey N. The effect of Bio-Oss on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects of different dimensions: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2007;**18**(3):304-10.
167. Pryor ME, Polimeni G, Koo K-T, Hartman MJ, Gross H, April M, Safadi FF, Wikesjö U. Analysis of rat calvaria defects implanted with a platelet-rich plasma preparation: histologic and histometric observations. *J Clin Periodontol.* 2005;**32**(9):966-72.
168. Pryor ME, Yang J, Polimeni G, Koo KT, Hartman MJ, Gross H, Agelan A, Manns JM, Wikesjö UM. Analysis of rat calvaria defects implanted with a platelet-rich plasma preparation: radiographic observations. *J Periodontol.* 2005;**76**(8):1287-92.
169. Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RSB, Ruben JL, van Der Wal JE, Vissink A. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor?. *Clin Oral Implants Res.* 2005;**16**(3):349-56.
170. Rimondini L, Bruschi GB, Scipioni A, Carrassi A, Nicoli-Aldini N, Giavaresi G, Fini M, Mortellaro C, Giardino R. Tissue healing in implants immediately placed into postextraction sockets: a pilot study in a mini-pig model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;**100**(3):e43-50.
171. Ritter L, Mischkowski RA, Neugebauer J, Dreiseidler T, Scheer M, Keeve E, Zöllner JE. The influence of body mass index, age, implants, and dental restorations on image quality of cone beam computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;**108**(3):e108-16.

172. 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;**61**(2):157-163.
173. Rosenquist B, Grenthe B. Immediate placement of implants into extraction sockets: implant survival. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;**11**(2):205-9.
174. Roussy Y, Bertrand Duchesne MP, Gagnon, G. Activation of human platelet-rich plasmas: effect on growth factors release, cell division and in vivo bone formation. *Clin Oral Implants Res.* 2007;**18**(5):639-48
175. Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2007;**16**(4):156-65.Review.
176. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? a current review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003;**18**(1):93-103.
177. Sánchez AR, Eckert SE, Sheridan PJ, Weaver AL. Influence of platelet-rich plasma added to xenogeneic bone grafts on bone mineral density associated with dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;**20**(4):526-32.
178. Sánchez AR, Sheridan PJ, Eckert SE, Weaver AL. Regenerative potential of platelet-rich plasma added to xenogenic bone grafts in peri-implant defects: a histomorphometric analysis in dogs. *J Periodontol.* 2005;**76**(10):1637-44.
179. Santos FA, Pochapski MT, Martins MC, Zenóbio EG, Spolidoro LC, Marcantonio E Jr. Comparison of biomaterial implants in the dental socket: histological analysis in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010;**12**(1):18-25.
180. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc.* 2006;**72**(1):75-80.
181. Schlegel KA, Donath K, Rupprecht S, Falk S, Zimmermann R, Felszeghy E, Wiltfang J. De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. *Biomaterials.* 2004;**25**(23):5387-93.

182. 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 Restor Dent*. 2003;**23**(4):313-23.
183. Schulte W, Heimke G. The Tübingen immediate implant. *Die Quintessenz*. 1976;**27**(6):17-23.
184. Schulte W, Klelneikenscheidt H, Linder K, Schareyka R. The Tubingen immediate implant in clinical studies. *Dtsch Zahnarzt Z*. 1978;**33**(5):348-59.
185. Schulze RKW, Berndt D, d'Hoedt B. On cone-beam computed tomography artifacts induced by titanium implants. *Clin Oral Implants Res*. 2010;**21**(1):100-7.
186. Schwartz Z, Mellonig J, Carnew D, DeLa Fontaine , Cochran D, Dean D, Boyan BD. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation. *J Periodontol*. 1996;**67**(9):918-26.
187. Schwartz-Arad D, Chaushu G. The ways and wherefores of immediate placement of implants into fresh extraction sites: a literature review. *J Periodontol*. 1997;**68**(10):915-23.
188. Schwartz-Arad D, Chaushu G. Placement of implants into fresh extraction sites: 4 to 7 years retrospective evaluation of 95 immediate implants. *J Periodontol*. 1997;**68**(11):1110-6.
189. Schwartz-Arad D, Yaniv Y, Levin L, Kaffe I. A radiographic evaluation of cervical bone loss associated with immediate and delayed implants placed for fixed restorations in edentulous jaws. *J Periodontol*. 2004;**75**(5):652-7.
190. Shanaman RH. A retrospective study of 237 sites treated consecutively with guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1994;**14**(4):292-301.
191. Shen E-C, Chou TzC, Gau C-H, Tu H-P, Chen Y-T, Fu E. Releasing growth factors from activated human platelets after chitosan stimulation: a possible bio-material for platelet-rich plasma preparation. *Clin Oral Implants Res*. 2006;**17**(5):572-8.
192. Spero JA. Bovine thrombin-induced inhibitor of factor V and bleeding risk in postoperative neurosurgical patients. Report of three cases. *J Neurosurg*. 1993;**78**(5):817-20.

193. Spiekermann H, Donath K, Hassel TM, Jovanovic S, Richter E-J. Alloplastic Materials. İçinde: Rateitschak, Wolf HF, editor. *Color Atlas of Dental Medicine, Implantology*. New York: Thieme Medical Publishers Inc.,1995. pp. 12
194. Stavropoulos A, Wenzel A. Accuracy of cone beam dental CT, intraoral digital and conventional film radiography for the detection of periapical lesions. An ex vivo study in pig jaws. *Clin Oral Invest*. 2007;**11**(1):101-6.
195. Steed DL. Modifying the wound healing response with exogenous growth factors. *Clin Plast Surg*. 1998;**25**(3):397-405. Review.
196. Suomalainen A, Vehmas T, Kortnesniemi M, Robinson S, Peltola J. Accuracy of linear measurements using dental cone beam and conventional multislice computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol*. 2008;**37**(1):10-17
197. Sutthiprapaporn P, Tanimoto K, Ohtsuka M, Nagasaki T, Iida Y, Katsumata A. Positional changes of oropharyngeal structures due to gravity in the upright and supine positions. *Dentomaxillofac Radiol*. 2008;**37**(3):130-5.
198. Swennen GRJ, Schutyser F. Three dimensional cephalometry: spiral multislice vs cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;**130**(3):410-16.
199. The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. *J Periodontol*. 1996;**67**(5):545-53. Position Paper.
200. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP*. 2007;**37**(2-4):1-332.
201. Thor A, Franke-Stenport V, Johansson C.B, Rasmusson L. Early bone formation in human bone grafts treated with platelet-rich plasma: preliminary histomorphometric results. *Int J Oral Maxillofac. Surg*. 2007;**36**:1164-71.
202. Tomasi C, Sanz M, Cecchinato D, Pjetursson B, Ferrus J, Lang NP, Lindhe J. Bone dimensional variations at implants placed in fresh extraction sockets: a multilevel multivariate analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2010;**21**:30-36.
203. Torres J, Tresguerres I, Tamimi F, Clemente C, Niembro E, Blanco L. Influence of platelet-rich plasma on bone regeneration: a histomorphometric study in rabbit calvaria. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;**22**(4):563-8.

204. Tözüm TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2003;**69**(10):664. Review.
205. 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;**63**(4):521-8.
206. Tsiklakis K, Donta C, Gavala S, Karayianni K, Kamenopoulou V, Hourdakis CJ. Dose reduction in maxillofacial imaging using low dose Cone Beam CT. *Eur J Radiol.* 2005;**56**(3):413-7.
207. Urist MR, Strates B. Bone formation in implants of partially and wholly demineralized bone matrix. Including observations on acetone-fixed intra and extracellular proteins. *Clin Orthop Relat Res.* 1970;**71**:271-8.
208. Vanden Bogaerde L, Rangert B, Wendelhag I. Immediate/early function of Brånemark System TiUnite implants in fresh extraction sockets in maxillae and posterior mandibles: an 18-month prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005;**7** Suppl 1:S121-30.
209. 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**(12):1048-58.
210. van Steenberghe D, Callens A, Geers L, Jacobs R. The clinical use of deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration in conjunction with immediate implant installation. *Clin Oral Impl Res.* 2000;**11**(3):210-6.
211. Vignoletti F, Johansson C, Albrektsson T, De Sanctis M, San Roman F, Sanz M. Early healing of implants placed into fresh extraction sockets: an experimental study in the beagle dog. De novo bone formation. *J Clin Periodontol.* 2009;**36**(3):265-77.
212. Vignoletti F, de Sanctis M, Berglundh T, Abrahamsson I, Sanz M. Early healing of implants placed into fresh extraction sockets: an experimental study in the beagle dog. II: ridge alterations. *J Clin Periodontol.* 2009;**36**(8):688-97.
213. Waasdorp JA, Evian CI, Mandracchia M. Immediate placement of implants into infected sites: A systematic review of the literature. *J Periodontol.* 2010;**81**(6):801-8.

214. Wagenberg B, Froum SJ. A retrospective study of 1925 consecutively placed immediate implants from 1988 to 2004. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;**21**(1):71-80.
215. Watzek G, Haider R, Mensdorff-Pouilly N, Haas R. Immediate and delayed implantation for complete restoration of the jaw following extraction of all residual teeth: a retrospective study comparing different types of serial immediate implantation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995;**10**(5):561-7.
216. Weibrich G, Kleis WK, Kunz-Kostomanolakis M, Loos AH, Wagner W. Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age, sex, and platelet count of the donor. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001;**16**(5):693-9.
217. Weibrich G, Kleis WK. Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system. Collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparation of platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res*. 2002;**13**(4):437-43.
218. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G. Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: Curasan-type PRP kit versus PCCS PRP system. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002;**17**(2):184-90.
219. Weibrich G, Buch RS, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE, Wagner W. Quantification of thrombocyte growth factors in platelet concentrates produced by discontinuous cell separation. *Growth Factors*. 2002;**20**(2):93-7.
220. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg*. 2002;**30**(2):97-102.
221. Weibrich G, Kleis WK, Buch R, Hitzler WE, Hafner G. The Harvest Smart PRePTM system versus the Friudent-Schutze platelet-rich plasma kit. *Clin Oral Implants Res*. 2003;**14**(2):233-9.
222. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE, Wagner W. Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clin Oral Implants Res*. 2003;**14**(3):357-62.

223. Weibrich G, Hansen T, Kleis WK, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone*. 2004;**34**(4):665-71.
224. Weibrich G, Kleis WK, Hitzler WE, Hafner G. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: a technical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;**20**(1):118-23.
225. Werbitt MJ, Goldberg PV. The immediate implant: bone preservation and bone regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1992;**12**(3):206-17.
226. 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.
227. Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. Sinus floor augmentation with b-tricalciumphosphate (b-TCP): Does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res*. 2003;**14**(2):213-8.
228. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R, Schlegel KA. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin Oral Implants Res*. 2004;**15**(2):187-93.
229. Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH, Hassell TM. Selection membranes and barriers. İçinde: Rateitschak KH, Wolf HF, editor. *Color Atlas of Dental Medicine, Periodontology, 3rd Edition*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. 2005. pp. 340.
230. Yassibag-Berkman Z, Tuncer O, Subasioglu T, Kantarci A. Combined use of platelet-rich plasma and bone grafting with or without guided tissue regeneration in the treatment of anterior interproximal defects. *J Periodontol*. 2007;**78**(5):801-9.
231. Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss in combination with venous blood: A histologic and histomorphometric study in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2000;**11**(3):217-29.

232. Yoon HC, Choi JY, Jung UW, Bae EK, Choi SH, Cho KS, Lee HY, Kim CK, Shim JS. Effects of different depths of gap on healing of surgically created coronal defects around implants in dogs: a pilot study. *J Periodontol*. 2008;**79**(2):355-61
233. You TM, Choi BH, Li J, Jung JH, Lee HJ, Lee SH, Jeong SM. The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;**103**(4):e8-12.
234. Yukna RA. Clinical comparison of hydroxyapatite-coated titanium dental implants placed in fresh extraction sockets and healed sites. *J Periodontol*. 1991;**62**(7):468-72
235. Zarb GA, Schmitt A. Osseointegration for elderly patients: the Toronto study. *J Prosthet Dent*. 1994;**72**(5):559-68. Review.
236. Zechner W, Tangl S, Tepper G, Fürst G, Bernhart T, Haas R, Mailath G, Watzek G. Influence of PRP on osseous healing of dental implants: A histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;**18**(1):15-22
237. Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP: Factors influencing the success of GBR. Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. *J Clin Periodontol*. 1999;**26**(10):673-82.

FORMLAR

İ.Ü. DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI	
TEZ PROJESİ HASTA TAKİP FORMU	
Sorumlu Araştırmacı: Özen Tuncer	Doktora Öğrencisi: Cenker Koyuncuoğlu
Hasta Adı–Soyadı:	İmplant No :
1. Ölçüm Tarihi :	2. Ölçüm Tarihi:

DIKEY ÖLÇÜMLER

1. Stent kenarından defekt tabanına olan mesafe:



2. Stent kenarından defekt kenarına olan mesafe :



3. Defektin derinliği :



4. İmplant kapama vidasından defekt tabanına kadar olan mesafe :



YATAY ÖLÇÜMLER

5. Defektin yatay genişliği :



ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
Yerel Etik Kurulu



Sayı : 2070

Tarih : 27/10/2006

Konu : Prof.Dr.Özen TUNCER hk,

Sayın, Prof.Dr.Özen TUNCER
Dişhekimiği Fakültesi Klinik Bilimler Bölümü
Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
İlgi : 20.09.2006 tarihli, 5273 sayılı yazınız,

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Doktora Öğrencisi Cenker KOYUNCUOĞLU'nun yürüteceği 2006/1889 dosya no'lu "İmmediyat simetrik anterior implantlar çevresinde trombosit zengin plazmanın iki farklı greft materyali ile birlikte kullanımının incelenmesi" başlıklı çalışma Araştırma Fonundan Desteklenmek şartı ile kurulumuzun 11.10.2006 tarihli, 10 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.
Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. Zafer ARI
İstanbul Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Cenker Zeki	Soyadı	Koyuncuoğlu
Doğ. Yeri	İstanbul	Doğ. Tar.	09.06.1981
Uyruğu	TC	TC Kim No	41929463514
Email	cenker.k@gmail.com	Tel	05327000867

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İ.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı	
Yük.Lis.	İ.Ü. Diş Hek. Fak.	2004
Lisans		
Lise	Büyükşehir Hüseyin Yıldız Anadolu Lisesi	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

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

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	81,25	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı		80,25	
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsof Office Programları	Çok iyi
Adobe Photoshop	İyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1.**Cenker Koyuncuoğlu**, Süleyman Metin, Özen Tuncer. Puberte Gingivitis, Bir Olgu Bildirisi. Türk Periodontoloji Derneği 35. Bilimsel Kongresi 12-14 Mayıs 2005, İstanbul (POSTER).

2.**Koyuncuoğlu C**, Metin S, Minoğlu I, Tuncer Ö. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinin Ağız Bakımı Uygulamalarının, Ağız Kokusu Şikayetlerinin ve Bunları Etkileyebilecek Değişkenlerin İncelenmesi. Türk Periodontoloji Derneği 35. Bilimsel Kongresi. 21-23 Eylül 2006. İzmir (POSTER).

3. **Koyuncuoğlu C**, Yassıbağ-Berkman Z, Metin S, Minoğlu I, Kantarcı A, Tuncer O. Platelet Rich Plasma in Regenerative Treatment of Peri-implant Defects around Immediate Implants in the Anterior Maxilla. Europerio 5, 28 Haziran – 1 Temmuz 2006, Madrid (POSTER)

4.Süleyman Metin, Zeynep Yassıbağ Berkman, **Cenker Koyuncuoğlu**, Işıl Minoğlu Şaylan, Alpdoğan Kantarcı, Özen Tuncer. Trombositten Zengin Plazma ile birlikte kullanılan Sığır Kaynaklı Ksenogreftin Periodontal Kemik İçi Defektin İyileşmesi Üzerine Olan Etkisi: Bir Olgu Sunumu. Türk Periodontoloji Derneği 38. Bilimsel Kongresi, 22-24 Mayıs 2008, İstanbul (POSTER).

5.**Cenker Koyuncuoğlu**, Zeynep Yassıbağ Berkman, Kerem Çalışır, Süleyman Metin, Işıl Minoğlu Şaylan, Alpdoğan Kantarcı, Özen Tuncer. Generalize Agresif Periodontitiste İmplant Uygulaması: Bir Olgu Bildirisi. Türk Periodontoloji Derneği 38. Bilimsel Kongresi, 22-24 Mayıs 2008, İstanbul (POSTER).

6.Işıl Minoğlu Şaylan, **Cenker Koyuncuoğlu**, Süleyman Metin, Zeynep Yassıbağ Berkman, Alpdoğan Kantarcı, Özen Tuncer. Dev Hücreli Reperatif Granüloma: Bir Olgu Bildirisi. Türk Periodontoloji Derneği 38. Bilimsel Kongresi, 22-24 Mayıs 2008, İstanbul (POSTER).

7.Işıl Minoğlu Şaylan, Özen Tuncer, **Cenker Koyuncuoğlu**, Süleyman Metin, Zeynep Yassıbağ, Alpdoğan Kantarcı. Agresif Periodontitisli Hastalarda Tek Diş İmplant Çevresinde Kemik Seviyelerinin Radyolojik ve Klinik Olarak Değerlendirilmesi. Türk Periodontoloji Derneği 40. Bilimsel Kongresi, 14-16 Mayıs 2010, İzmir (POSTER).

8.Cenker Koyuncuoğlu, Zeynep Yassıbağ Berkman, Sđleyman Metin, Işıl Minoğlu şaylan, Alpdoğan Kantarcı, Özen Tuncer. Platelet Rich Plasma And Bone Grafts Around Immediate Implants. 88th General Session & Exhibition of the IADR, 14-17 Temmuz, Barselona, İspanya (POSTER).

Seyahat Bursu- IADR CED Travel Stipend Award, Barselona, 2010 (ŐDŐL)

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Mđzik, Kitap ve İnternet