

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ENJEKTE EDİLEBİLEN TROMBOSİTTEN ZENGİN
FİBRİNİN İMPLANT STABİLİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

SERHAT GÜVENÇ

ZONGULDAK

2020

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ENJEKTE EDİLEBİLEN TROMBOSİTTEN ZENGİN
FİBRİNİN İMPLANT STABİLİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

SERHAT GÜVENÇ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. M. CENK DURMUŞLAR

ZONGULDAK

2020



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sũresince yardımlarını, bilgi ve birikimlerini esirgemeyen tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Mustafa Cenk Durmuşlar'a, uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkılarından ve yardımlarından dolayı değerli hocalarımız Doç. Dr. Ahmet Ferhat Mısır'a, Doç. Dr. Akif Tũrer'e, Dr. Öğr. Üyesi Uğur Gũlřen'e, Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Berre Karöz'e ve Dr. Öğr. Üyesi Evşen Ertem'e,

Değerli katkılarından ve dostluklarından ötürũ sevgili kıdemlilerim Uzm. Dt. Burak İrfan İçten ve Uzm. Dt. Elif Aslı Gũlřen'e, eş kıdemlilerim Arş. Gör. şant Altunkara, Arş. Gör. Hũseyin Gũlcan'a, Arş. Gör. Barış Demirtaş'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Arş. Gör. Atakan Karaman, Arş. Gör. Osman Cihan, Arş. Gör. Osman Gök Türk, Arş. Gör. Nazlı Yetik, Arş. Gör. Serdar Acar, Arş. Gör. Nurgũl Tuyu, Arş. Gör. Furkan am, Arş. Gör. Berk Satır, Arş. Gör. Arif şamil Tuğ, Arş. Gör. Elif etin'e,

Son olarak, her daim yanımda ve arkamda olan, beni bugũnlere getiren en değerli aileme ve her zaman desteğini esirgemeyen Dt. İrem etinbak'a sonsuz teőekkũrlerimi sunarım.

Serhat Gũven

Mart 2020, ZONGULDAK

ÖZET

Serhat Güvenç, Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrinin İmplant Stabilitesi Üzerine Etkileri, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2020

Çalışmamızın amacı enjekte edilebilen trombositten zengin fibrinin (ETZF) implant stabilitesi üzerine etkilerinin incelenmesidir. Bu amaçla 40 adet implant hastaların alt çenelerine uygulandı ve sonrasında rezonans frekans analizi (RFA) yöntemi ile stabilite ölçümleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen implantların 20 tanesi kontrol grubu, 20 tanesi çalışma (ETZF) grubu olacak şekilde çalışma sürdürüldü. Çalışma grubunda ETZF hem implant yüzeyine hem de implant soketine enjektör yardımıyla uygulandı. Hastaların implant operasyonları esnasında, 1. haftada, 2. haftada ve 4. haftalardaki implant stabiliteyi RFA yöntemi ile yapıldı ve implant stabilite katsayısı (ISQ-implant stability quotient) ortalama değerleri elde edildi. Stabilite ölçüm dönemleri sonunda elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde kontrol grubunda ilk haftada ISQ ortalama değerlerindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Sonraki haftalarda yapılan değerlendirmelerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edildi. Çalışma grubunda ise ölçüm dönemlerinde ISQ değerlerinde artış olduğu ve 2. ve 4. haftalardaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Sonuçlar değerlendirildiğinde ETZF'nin erken dönem implant stabilitesi üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: Enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin, rezonans frekans analizi, primer implant stabilitesi

ABSTRACT

Serhat Güvenç, The Effects Of Injectable Platelet Rich Fibrin On Implant Stability, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Postgraduate Specialty Thesis, Zonguldak, 2020

The aim of our study is to investigate the effects of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) on implant stability. For this purpose, it is planned to apply 40 implants to the lower jaws of patients and then evaluate them with resonance frequency analysis (RFA). The study was carried out as 20 of the implants included in the study were control groups and 20 of them were study (i-PRF) groups. In the study group, ETZF was applied to both the implant surface and the implant socket with the help of an injector. During the implant operations of the patients, RFA analysis was performed at week 1, week 2 and week 4, and the mean values of implant stability quotient were obtained. When the results obtained after the stability measurement periods were completed, it was seen that the decrease in the mean values of ISQ in the control group was statistically significant in the first week. It was reported that the evaluations made in the following weeks were not statistically significant. In the study group, it was observed that there was an increase in ISQ values during the measurement periods and the increase in the 2nd and 4th weeks was statistically significant. When the results were evaluated, i-PRF had positive effects on early implant stability.

Keywords: Injectable platelet-rich fibrin, resonance frequency analysis, primary implant stability.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dental İmplantlar ve Tarihçesi.....	3
2.2. Dental İmplantların Osseointegrasyonu	4
2.3. Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Faktörler	7
2.4. Dental İmplantların Geometrisi ve Yüzey Özellikleri	9
2.4.1. Dental İmplantların Yüzey Geometrisi (Makro yapı).....	9
2.4.2. İmplant Yüzey Karakteristikleri (Mikro yapı)	10
2.4.3. Dental İmplant Yüzey Enerjisi ve Pürüzlülük	10
2.4.4. Dental İmplantlarda Yüzey Pürüzlendirme Yöntemleri	11
2.4.5. Dental İmplantlarda Yüzey Kaplaması ve Biyomimetik Yaklaşımlar	12
2.5. Dental İmplantlarda Başarı Kriterleri	14
2.6. Primer ve Sekonder Stabilite.....	15
2.6.1. Primer Stabilitayı Değerlendirme Yöntemleri	17
2.7. Trombosit Konsantreleri	20
2.7.1. Trombositlerin Yapısı ve Büyüme Faktörleri	21

2.7.2. Trombosit Konsantrlerinin Gelişim Süreci	24
2.7.3. Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin (ETZF)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta Seçimi.....	30
3.2. ETZF Elde Edilme Protokolü	32
3.3. Cerrahi Prosedür.....	32
3.4. Implant Stabilitelerinin Ölçümü.....	36
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	50
7. KAYNAKLAR	52
8.EKLER.....	61
9.ÖZGEÇMİŞ.....	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

cpTi	: Saf titanyum- commercially pure titanium
DEBF	: Damarsal endotelyal büyüme faktörü
EBF	: Epidermal büyüme faktörü
ETZF	: Enjekte edilebilen trombosit zengin fibrin
GTZF	: Geliştirilmiş trombosit zengin fibrin
ICOI	: International Congress of Oral Implantologists
ISQ	: Implant stability quotient-implant stabilite katsayısı
İBF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
RFA	: Rezonans frekans analizi
KBF	: Konsantre edilmiş büyüme faktörü
KMP	: Kemik morfojenetik protein
TEB- β	: Transforme edici büyüme faktör-beta
TKBF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TiF4	: Titanyum tetraflorid
Ti6Al4V	: Titanyum 6-alüminyum 4-vanadyum
TZP	: Trombosit zengin plazma
TZF	: Trombosit zengin fibrin
RGD	: Arginin, glisin, aspartik asit yapısı

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. BEGO (Semados® RS/RSX implants, BEGO Implant System GmbH & Co. KG, Bremen, Germany) cerrahi seti.	34
Şekil 2. ETZF santrifüj cihazı (Process for PRF, Nice, France).	34
Şekil 3. Santrifüj sonrası ETZF'nin enjektöre çekilmesi.	35
Şekil 4. ETZF'nin implant yüzeyine uygulanması.	35
Şekil 5. ETZF'nin hazırlanan implant soketine uygulanması.	35
Şekil 6. RFA yöntemi ile stabilite ölçümleri için kullanılan Penguin RFA cihazı ve Multipag transdüktör parçası.....	36
Şekil 7. Dişeti iyileşme başlığı ve Multipag parçası yardımıyla farklı yüzeylerden ISQ ölçüm değerlerinin belirlenmesi.....	36
Şekil 8. ISQ ortalama değerlerinin ölçüm dönemlerine göre dağılımı	39

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Oral İmplantoloji Kongresinde (ICOI) alınan konsensus kararına göre dental implant sağlık skalası (2007).....	14
Tablo 2. İmplant stabilite yöntemlerinin karşılaştırılması (56).....	20
Tablo 3. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve etkileri	23
Tablo 4. TZF hazırlık yöntemleri.....	29
Tablo 5. Kontrol ve çalışma gruplarının ölçüm dönemlerine göre ISQ ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 6. Grupların dönemler arasındaki ISQ değerlerinin analizi.....	39

1. GİRİŞ

Diş kaybı, hastalık veya travma sonucu oluşabilen ve yüz estetiğini ve çiğneme fonksiyonunu doğrudan olumsuz etkileyen yaygın bir durumdur. Bu nedenlerden dolayı dişlerini kaybetmiş hastalarda eksik dişlerin tedavi edilebilmesi için dental implantlarının kullanımı söz konusudur (1). Dental implantlar diş hekimliği pratiğinde uzun bir süredir kullanılmakta olup % 94.5'lik bir başarı oranı yakalamaktadır (2).

Dr. Brenamark, titanyum etrafında kemiğin büyüebileceğini fark ettikten sonra osseointegrasyon terimini tanımlamıştır ve dental implantların gelişim sürecine öncülük etmiştir. Başarılı bir osseointegrasyon için yara iyileşme sürecinde bir dizi olay gerçekleşir ve osseointegrasyonun tamamlanıp protetik aşamaya başlanması sağlıklı bir hastada ortalama olarak 3-6 ay sürer (3). Osseointegrasyon süreci birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir ve araştırmacılar osseointegrasyon sürecini hızlandırmak ve daha erken protetik yüklemeyi sağlayabilmek için trombositten zengin konsantrelerin primer stabilite ve osseointegrasyon üzerine etkilerini araştırmışlardır (4-6).

Trombositlerin, kanın pıhtılaşma mekanizmasında rol oynamasının yanında salınımını sağladığı birçok büyüme faktörü sayesinde yara iyileşmesi üzerinde önemli etkileri mevcuttur. Büyüme faktörleri yara iyileşmesi sürecini kontrol eden biyoaktif proteinlerdir. Doku rejenerasyonu için hücre migrasyonu, hücre proliferasyonu ve angiogeneziste kritik role sahiptirler. Trombositten zengin plazma (TZP), trombositten zengin fibrin (TZF) ve konsantre edilmiş büyüme faktörü (KBF) gibi çeşitli trombosit konsantrasyonları kemik defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır (7).

Son yıllarda düşük santrifüjleme konseptine göre TZF'nin sıvı formu olan enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (ETZF) geliştirilmeye başlanmıştır. ETZF'nin içeriğinde TZF'ye göre daha fazla immün sistem elemanları (lökosit) ve iyileşme faktörü olduğu görülmüştür (8). Yapılan çalışmalarda osteoblast hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunda ETZF uygulamalarının olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (9).

İmplantların osseointegrasyonunu sağlayabilmek için implantın mekanik olarak tutuculuğunu tanımlayan primer stabilitenin sağlanması öncelikli olarak gerekmektedir. İmplant stabilitesinin değerlendirilebilmesi için çeşitli yöntemler olmasına rağmen girişimsel olmayan rezonans frekans analizi (RFA) yöntemi kolay uygulanabilirliği, tekrarlanabilir ölçümleri, güvenilir sonuçları ve niceliksel olarak verdiği implant stabilite katsayısı (ISQ- implant stability quotient) değerleri sayesinde birçok çalışmada stabilite ölçüm yöntemi olarak tercih edilmektedir (10).

Çalışmamızın amacı ETZF'nin implant stabilitesi üzerine etkilerinin incelenmesidir. Bu amaçla 40 adet implantın hastaların alt çenelerine uygulanması ve sonrasında RFA ile değerlendirilmesi planlandı. Çalışmaya dahil edilen implantların 20 tanesi kontrol grubu, 20 tanesi çalışma (ETZF) grubu olacak şekilde çalışma sürdürüldü. Hastaların implant operasyonları esnasındaki ve 1., 2., ve 4. haftalardaki ISQ ortalama değerleri elde edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dental İmplantlar ve Tarihçesi

Diş kaybı, oral hastalıkların veya kafa-yüz bölgesinde meydana gelen yaralanmaların sonucunda sık görülen bir durumdur. Dental implantlar diş eksikliği durumunda eksik dişlerin yerine uygulanan ve diş görevi görmesi amaçlanan yapılardır (3). Dental implantlar, yaklaşık olarak 1970’li yıllardan beri kullanılmakta olup günümüz diş hekimliği uygulamalarında tekli veya çoklu diş eksikliklerini gidermek için rutin olarak uygulanmaya başlanan, bilimsel olarak kabul görmüş başarılı bir tedavi seçeneğidir (1, 11).

Diş kaybı insanoğlu için tarih boyunca psikolojik ve fiziksel yönden bir sorun halini almıştır. Antik Mısır dönemine ait, diş eksikliklerinin tedavisi amacıyla deniz kabuklarının veya taşların insan çene kemiklerine uygulanmasına dair kalıntılar bulunmaktadır (12). Tarihte görülen ilk başarılı implant tedavisinin, Maya toplumuna ait MS 7. ve 8. yüzyıllar arasında bulunan ve alt çene kesici dişler yerine uygulanmış olan diş şeklinde kabuklar olduğu belirtilmektedir (13).

Yakın tarihe bakıldığında Dr. Norman Goldberg İkinci Dünya Savaşı esnasında vücutta kullanılabilen metaller sayesinde diş restorasyonlarının yapılabileceğini düşünmüştür ve 1948 yılında Dr. Aaron Gershkoff ile beraber ilk başarılı subperiostal implantı üretmişlerdir (1).

Dental implantolojideki en önemli gelişme; Branemark tarafından yapılan çalışmalarda kemiğin titanyum etrafında büyüyebileceğinin bulunması ile olmuştur ve osseointegrasyon terimini tanımlanmıştır. Branemark yaptığı birçok hayvan çalışması

doğrultusunda 1965 yılında ilk defa bir hastanın alt çenesine 4 adet implant uygulaması yapmıştır (14, 15).

Branemark, titanyum implantlarının kullanımıyla ilgili birçok çalışma yayınlamış ve 1970'li yılların sonlarına doğru kendi adıyla bir implant sistemi geliştirmiştir. Branemark'ın geliştirdiği implant sistemi şu ana kadar 7 milyondan fazla hastaya uygulanmış olup diş hekimliğinde çok büyük bir etki yaratmıştır (13, 16). Günümüzde, dental implantlar hastaların diş eksikliklerini gidermek amacıyla uygulanmakta ve %94.6'lık bir başarı oranı yakalamaktadır (2).

2.2. Dental İmplantların Osseointegrasyonu

Branemark, yaptığı çalışmalar sonucunda 1969 yılında osseointegrasyon tanımını “canlı kemik ile yük taşıyan implant yüzeyi arasındaki direkt fonksiyonel ve yapısal birleşme” olarak tanımlamıştır (3, 14, 15, 17). Bu tanımlama doğrultusunda yapılan çalışmaları takiben 1982 yılında Zarb ve Albrektsson osseointegrasyonun tanımını “fonksiyonel yüklem altında kemikte, alloplastik materyallerin klinik olarak asemptomatik rijit fiksasyonunun sağlandığı ve sürdürüldüğü bir durum” olarak yapmışlardır (18).

Amerikan Dental İmplantoloji Akademisi'nin 1986 yılında yaptığı osseointegrasyon tanımlaması ise “implanttan kemiğe devamlı bir kuvvet iletimi olacak şekilde kemikle implant arasında kemik haricinde bir doku olmaksızın kurulan bağlantı” olarak belirtilmiştir ve bu tanımlamada fibröz integrasyonun osseointegrasyon için istenmeyen bir durum olduğu kabul edilmiştir (19).

Mikroskobik seviyede osseointegrasyon incelendiğinde, implantın titanyum kaplı yüzeyinin etrafında normal kemik ve kemik iliği içeriklerinin gözlenmesi ve implantı çevreleyen normal kemik dokusuna dönüşmesi olarak tanımlanmaktadır (3, 19).

Osseointegrasyon süreci çene kemiklerinde implant socketinin preparasyonu sonucu oluşan kanama ile implant-kemik arayüzünde başlamış olur. Bu iyileşme süreci kemik kırığına benzer şekilde bir dizi olaylar içerir ve bunlar iltihabi reaksiyon, kemik rezorpsiyonu, büyüme faktörlerinin salınımı ve osteoprogenitör hücrelerin bölgeye kemotaksisinin gerçekleşmesidir. Osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara farklılaşması ile implant yüzeyinde kemik oluşumu gerçekleşir. Osteokalsin gibi hücre dışı matriks proteinleri apatit kristallerinin oluşmasından sorumludur (20). İlk 1 ile 2 haftalık dönemde implant yüzeyi ile temasta olan kemikte öncelikle rezorpsiyon süreci gerçekleşeceğinden yeni kemik oluşumu izlenmez. Daha sonraki aşamalarda, 6. haftadan sonra kompakt kemikte görülen primer ve sekonder osteonlar kemik şekillenmesinin gerçekleştiğini gösterir. İmplant yüzeyinin bir kısmı trabeküler kemik ile diğer kısmı da kompakt kemik ile temas halinde olur ancak implantın anatomik lokasyonuna ve çene kemiğindeki pozisyonuna göre değişiklik gösterebilir (21).

İmplant cerrahisi osteotomisi esnasında implant-kemik arası boşluk kan pıhtısı ile dolar, ardından implant yüzeyine ince tabaka halinde serum proteinleri tutunur ve kanda bulunan hücresel elemanlardan olan trombositlerin adezyonu gerçekleşir. Trombositlerin adezyonu sonrasında trombosit aktivasyonu gerçekleşir ve yara iyileşmesinde önemli rolleri olan büyüme faktörleri ve sitokinler salınmaya başlanır. Trombositlerin içerdiği trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF) ve transforme edici büyüme faktör-beta (TEB- β) gibi büyüme faktörlerinin hücrelerin proliferasyonunu ve migrasyonunu sağlayarak osseointegrasyon sürecinde önemli etkileri bulunmaktadır (22). Trombositlerin membranında bulunan adezyon glikoproteinleri fibrinojen gibi hücre adezyon proteinlerinin bağlanmasını sağlar ve fibrin ağı oluşmaya başlar (23).

İmplant ile kemik arasındaki iyileşmenin sağlanabilmesi için yeni damarların oluşumu (anjyogenez) ve hücresel aktivitenin sürdürülmesi gerekmektedir. İyileşme periyodunda görülen granülasyon dokusunun büyük bir kısmını yeni kapillerler oluşturmaktadır. Granülasyon dokusu 4. günden itibaren görülür ve yaklaşık olarak 3 hafta boyunca kalır. Granülasyon dokusundaki makrofajlardan salınan büyüme faktörleri fibroblastları uyarır ve fibroblastlar ilerleyen süreçte kollajenden zengin fibrin matriksi sentezler. Bu fibrin matriks mezenşimal hücrelerden salgılanan preosteoblastların bölgeye migrasyonunu sağlar ve osteoblast hücreleri iyileşme alanında görülür (24).

İmplant cerrahisi esnasında kemikte oluşan debridman normal kemik iyileşmesinin sağlanabilmesi için osteoklastlar tarafından bölgeden uzaklaştırılmaktadır. Kanda bulunan bu çok çekirdekli hücreler günde 50-100 µm kemik rezorbe edebilmektedir. Kemik rezorpsiyonu ve apozisyonu birbiriyle bağlantılı bir şekilde devam etmektedir. Mezenşimal hücrelerden farklılaşan preosteoblastlar kemik iyileşmesinin sürdürülmesini sağlar fakat yeterli vasküler destek ve oksijenizasyon sağlanamaz ise bu kök hücreler fibroblastlara dönüşür, implant kaybına neden olan skar dokusu meydana gelir (25).

Osseointegrasyon sürecinde yeni kemik oluşumu incelendiğinde ilk olarak implant ile kemik arasındaki boşluğa woven (örgü) kemik her yönde günde 100 µm kadar oluşmaya başlar. Örgü kemikte kollajen fibriller rastgele dizilim göstermektedir. Örgü kemiğin hücre aktivitesi yüksek, mineralizasyonu ve biyomekanik kapasitesi düşüktür. Bu erken iyileşme döneminde implant üzerine gelebilecek oklüzal yüklerin kontrolü sağlanmalıdır. Kemik iyileşmesinin ilerleyen döneminde örgü kemik, yerini düzenli sıralanmış paralel lifler içeren kollajen fibrillere ve mineralizasyonu artmış lameller kemiğe bırakmaktadır. Lameller kemiğin örgü kemiğe göre oluşumu günlük ortalama birkaç mikron olacak şekilde daha yavaş ilerlemektedir. 18 aylık iyileşme sonunda lameller kemiğin sürekli olarak rezorpsiyon ve apozisyonu sabit bir şekilde devam eder (26).

İmplant-kemik ara yüzündeki kemikleşme mekanizmasında kemik tipinin önemli rolü bulunmaktadır. Kemik yapının sahip olduğu tabeküler ve kortikal yapının stabilite ve kemik oluşumu üzerine etkileri mevcuttur. Kortikal yapıda implant osteotomisi sonrasında yavaş ilerleyen osteoklastik aktivite ve yeni kemik oluşumu izlenir ve kortikal yapının implant stabilitesine olumlu etkisi bulunmaktadır. Kortikal kemiğin olduğu bölgelerde mesafe osteogenezisi olarak belirtilen kemik yüzeyinden implanta doğru yeni kemik oluşumu izlenir. Trabeküler kemiğin yoğun olduğu alanlarda implant osteotomisi sonrası hızlı osteoklastik aktivite izlenir ve sonrasında implant yüzeyinde kemik oluşumunu belirten temas osteogenezisi gerçekleşir (27).

Kemik iyileşmesi, primer ve sekonder kemik iyileşmesi olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer kemik iyileşmesinde madde kaybının görülmediği kırık hatları mevcuttur ve minimal granülasyon dokusu oluşumu ile iyi organize olmuş kemik

formasyonu bulunur. Sekonder kemik iyileşmesi daha büyük çaptaki madde kayıplarının olduğu defektlerde görülmektedir ve fazla miktarda granülasyon dokusu oluşumu ile karakterizedir. Sekonder kemik iyileşmesi süreci granülasyon dokusu miktarına bağlı olarak daha uzundur ve enfeksiyona daha yatkındır. İmplantların osseointegrasyon sürecindeki iyileşme, primer kemik iyileşmesine benzer ilerlemektedir (28).

2.3. Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Faktörler

Dental implantların başarılı bir şekilde osseointegrasyonunun sağlanabilmesi için bazı önemli faktörlerin sağlanması gerekmektedir;

1. Biyouyumlu bir materyal (implant),
2. Minimal doku hasarı için atravmatik cerrahi,
3. İmplantın kemik ile tam temasının sağlanması,
4. İmplant stabilitesinin sağlanması olarak gösterilebilmektedir (29).

İnsan vücuduna uygulanan ve dokular ile uzun süre temas halinde bulunacak bir biyomateryalden kimyasal ve biyolojik olarak biyouyumlu olması beklenmektedir. Osseointegrasyon için başka bir önemli husus da implant-kemik ara yüzeyinde fibröz doku bulunmayan stabil bir fiksasyonun sağlanmasıdır (30). Biyouyumluluğu etkileyen ana faktörler materyalin kimyasal bileşimi, mekanik özellikleri, elektrik yükü ve yüzey özellikleridir. Dental implantlarda kullanılan malzemelerin biyouyumluluğunu değerlendirebilmek için implantın kemik ve yumuşak doku ile arasındaki reaksiyonun incelenmesi ile değerlendirilebilir (31).

Titanyum materyali implant malzemesi olarak yaygın olarak kullanılır; avantajları arasında yüksek biyouyumluluk, korozyona karşı direnç, makrofaj ve fibroblastlara karşı toksisite gelişmemesi ve peri-implant dokularda azalmış enflamatuar

yanıt gösterilmektedir. Titanyum yüzey hasar gördüğünde reoksidasyon ile kendini onarma kabiliyetine sahiptir (30). Diş hekimliğinde kullanılan implantlar genellikle saf titanyum veya titanyum alaşımlarından üretilmektedir. Saf titanyumun (cpTİ-commercially pure titanium) ticari olarak 1 ila 4 arasında değişen derecelerde farklı saflığa sahip formları bulunmaktadır ve çoğu dental implant daha sert olduğu için 4. dereceden cpTİ kategorisinde bulunmaktadır (32).

İmplant cerrahisi osteotomisi esnasında meydana gelen travma osseointegrasyon sürecini direkt olarak etkilemektedir. Özellikle preparasyon esnasında ortaya çıkan ısının artması nonmineralize skar dokusu oluşumu ve fibrotik iyileşmeyle sonuçlanmaktadır. Kemik hücrelerinin 47° C (116.6° F) ısıya 7 dakika boyunca maruz kalması ile osseointegrasyonun sağlanamayacağı belirtilmektedir (26). İmplant cerrahisi osteotomisi esnasında bölgede etkili soğutmanın yapılması, keskin frezlerin orta derecede devirle kullanımı ve mikrobiyal kontaminasyonu en aza indirmek için aseptik tekniklere uyulması tavsiye edilmektedir (25).

Dental implantların osteotomi işlemi sonrası hazırlanan kaviteye yerleştirilmesi sonrasında yüzeyinin kemik ile olan sıkı teması ile elde edilen hareketsizliğinin (primer stabilizasyon) osseointegrasyon için kritik bir önemi vardır. Kemik yoğunluğu ve kalitesinin implantların primer stabilizasyonu üzerine direkt etkileri mevcuttur (29). Kemik yoğunluğu ve kalitesini değerlendirebilmek amacıyla farklı sınıflandırmalar mevcuttur. Günümüzde daha çok Lekholm ve Zarb sınıflaması kabul görmektedir (33).

Çeşitli faktörler osseointegrasyonu artırıcı veya azaltıcı yönde etki edebilir. Osseointegrasyonu etkileyen faktörler arasında implant tasarımı ve kimyasal bileşimi, implant yüzeyinin topografyası, materyali, şekli, uzunluğu, çapı, implant yüzey özellikleri, kemik socketinin durumu ve iyileşme potansiyeli, İmplantın mekanik stabilitesi (fibröz doku bulunmayan mekanik fiksasyon) ve üzerine gelen yükleme koşulları, kemik grefti ve biyolojik membranlar gibi ek tedavilerin kullanımı ve hastaların kullandığı farmakolojik maddeler etki edebilmektedir (34, 35).

2.4. Dental İmplantların Geometrisi ve Yüzey Özellikleri

İmplantların osseointegrasyonunu ve başarısını implantların makro ve mikro yapısı, yüzey enerjisi ve pürüzlülüğü, yüzey kaplamaları ve biyomimetrik yaklaşımlar etkileyebilmektedir.

2.4.1. Dental İmplantların Yüzey Geometrisi (Makro yapı)

Günümüzde kullanılan güncel implant sistemlerinden önce çeşitli geometrik (makro yapı) tasarımlara sahip çok sayıda implant sistemi geliştirilmiş ve kullanılmıştır. 1970'li yıllardan sonra endosseöz (kemikiçi) implantlar yapılan çalışmalar sonucunda kullanılmaya başlanmış ve modern diş hekimliğindeki yerini almıştır. Günümüzde tercih edilen kemikiçi implantlar makroskobik yapısına göre silindirik veya konik, vida şeklinde ve dişli bir tasarıma sahiptir (36).

Modern diş hekimliğinde yivli silindirik implantlar kemiğe iyi entegre olması ve primer stabilizasyonu sağlaması nedeniyle en yaygın tercih edilen implantlardır. Silindirik implantların genellikle paralel duvarlı olmasının getirdiği bazı dezavantajlar nedeniyle son dönemlerde konik tasarımlı implantların kullanımı yaygınlaşmıştır. Konik tasarım sayesinde apikal bölgede daralma sağlanmasıyla anatomik yapılara (komşu diş kökü ve labial duvar perforasyonu gibi) bağlı oluşabilecek komplikasyonların azaldığı belirtilmektedir. Konik implantlar ayrıca diş çekim soketlerinde kullanım için de önerilmektedir (25).

2.4.2. İmplant Yüzey Karakteristikleri (Mikro yapı)

İmplant mikro yapısında yapılan modifikasyonlar son 20 yılda önemli bir araştırma alanı olmuştur ve oldukça gelişmiştir. Yüzey enerjisindeki, kimyasal bileşimdeki ve yüzey topografisindeki modifikasyonların, hücrel aktiviteye ve kemik oluşumuna olumlu etkileri bildirilmiştir (37).

Moleküler seviyede implant yüzeylerindeki modifikasyonlar hücrel göçü ve bağlanmayı destekleyen serum proteinlerinin, mineral iyonlarının ve sitokinlerin adsorpsiyonunu artırır, yüzeye fibrin pıhtının tutulmasına yardımcı olur. Oluşan fibrin pıhtısı sayesinde farklılaşan osteojenik hücrelerin implant yüzeyine ulaşması için bir göç yolu oluşturur. Günümüzde implant yüzeylerine, kemik oluşumunu arttırmak için yüzey özellikleri (mikro ölçekli veya nano ölçekli) çeşitli teknolojilerle geliştirilmiştir (38).

Mevcut implant yüzeyine yapılan işlemler ile yüzeyin mikro yapısı ve kimyasal yapısında değişiklikler yapmak mümkündür. Bu amaçla implant yüzeylerinde bazı pürüzlendirme yöntemleri ve yüzey kaplama teknikleri kullanılmaktadır. Genel olarak yüzey modifikasyonları ile topografik olarak arttırılmış pürüzlü implant yüzeyleri elde edilmektedir (25, 39).

2.4.3. Dental İmplant Yüzey Enerjisi ve Pürüzlülük

İmplant yüzeylerinin ıslanabilirliğini gösteren yüzey enerjisi, proteinlerin adsorpsiyonunu etkiler ve implant yüzeyi üzerine adezyonu artırır. Yüksek yüzey enerjisi sayesinde biyolojik sıvıların implant yüzeyine tutunması artar ve osseointegrasyona olumlu etkileri görülür (40).

Yüzey bileşimi, hidrofilitik ve pürüzlülük implant doku etkileşimi ve osseointegrasyonda rol oynayabilecek parametrelerdir. Dental implant üreticileri, farklı bileşenlerde ve pürüzlülük derecelerinde çeşitli yüzeyler geliştirmiştir (41). İmplantların yüzey pürüzlülüğü, osseointegrasyon sürecini önemli ölçüde etkilemektedir çünkü hücrelerin pürüzsüz ve pürüzlü yüzeylere olan bağlantıları farklılıklar göstermektedir. Fibroblastlar ve epitel hücreleri pürüzsüz yüzeylere daha güçlü adezyonu sağlarken, pürüzlü yüzeylerde osteoblastik proliferasyon ve kollajen sentezinin arttığı görülmüştür (42, 43). Yüzey pürüzlülüğündeki artış, daha fazla mekanik ankraj sağlamasına rağmen, implant-kemik ara yüzey bağlantısı yüzey pürüzlülüğünün sürekli artmasıyla artmamaktadır (44).

Titanyum implantların yüzey pürüzlülüğünün osseointegrasyon ve biyomekanik fiksasyon oranını etkilediğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (31, 37, 45). Yüzey pürüzlülüğü makro ($>10 \mu\text{m}$) mikro ($1-10 \mu\text{m}$) ve nano ($<1 \mu\text{m}$) seviyelerde değerlendirilmektedir. İmplant yüzeyinde yapılan farklı seviyelerdeki bu pürüzlendirmelerin etkileri de farklı olmaktadır. Makro seviyede yapılan pürüzlendirmeler implantın mekanik tutuculuğuna etki etmektedir. Mikro seviyede pürüzlendirme ile artan yüzey alanı sayesinde trombositlerin ve monositlerin adezyonunda, proliferasyonunda ve farklılaşmasında artış gözlenir. Nano seviyede pürüzlendirmenin ise proteinlerin adsorpsiyonu ve osteoblastik hücrelerin adezyonu ile osseointegrasyona olumlu etkileri bulunmaktadır (46).

2.4.4. Dental İmplantlarda Yüzey Pürüzlendirme Yöntemleri

Dental implantların yüzey alanını genişletmek ve kemik ile olan osseointegrasyonunu arttırabilmek için çok farklı yöntemler denenmiştir. Bu yöntemler fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal metotlar olarak sınıflandırılabilir. Bu yöntemler sayesinde implant yüzey kimyası, morfolojisi ve yapısı değiştirilerek kemik

oluşumu uyarılır ve osseointegrasyon artar, yüzey kontaminasyonu engellenir, aşınma ve korozyona direnç sağlanarak implant biyomekanik özellikleri geliştirilir (44).

Fiziksel yöntemler ile implant yüzeyinde yapılan uygulamalar mekanik yollarla yüzey üzerinde pürüzlendirmeyi amaçlamıştır. Bu yöntem ile elde edilen yüzeyler; tornalanmış yüzeyler, kumlanmış yüzeyler ve titanyum plazma sprey ile pürüzlendirilmiş yüzeylerdir (45). Osteoblastik hücreler rugofilik (pürüzlü veya oluklu yüzey seven) özelliğe sahiptirler ve fiziksel yöntemlerle hücrelerin bu oluklar boyunca tek taraflı bir büyümesi görülmektedir. Bu özellik iyileşme sürecini ve protezin yüklenme zamanını uzatmaktadır (47).

İmplant yüzeyinde kimyasal yöntemlerle titanyum materyalinde modifikasyonlar yapılarak osseointegrasyonun artırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla asit ile pürüzlendirme ve elektrokimyasal pürüzlendirme yöntemleri kullanılabilir. Yüzeye uygulanan asit ile homojen pürüzlülük elde edilir, artmış aktif yüzey alanı ve gelişmiş biyoadezyon sağlanır. Bu tip yüzeyin sadece osteojenik hücrelerin tutulmasını kolaylaştırmadığı, aynı zamanda implant yüzeyine doğru hücrelerin migrasyonunu da sağladığı görülmüştür (48). Elektrokimyasal yöntemler, yüksek akım yoğunluğunda (200 A/m² veya 100V) titanyumun potansiyostatik veya galvanostatik olarak anodizasyonun yapılmasıdır. Anodizasyon ile pürüzlendirme sayesinde implantların biyomekanik ve histomorfometrik testlerde implant kemik bağlantısının daha olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür (49).

2.4.5. Dental İmplantlarda Yüzey Kaplaması ve Biyomimetik Yaklaşımlar

Dental implant yüzeylerine osseointegrasyonu hızlandırmak ve arttırmak amacıyla florit çözeltileri, kalsiyum fosfat tuzları, büyüme faktörleri ve kemik morfogenezik protein gibi biyomimetik ürünler tercih edilmiştir.

İmplant yüzeylerine yapılan kaplama işlemleri arasında implant yüzeylerine florit çözeltilerinin uygulanması da bulunmaktadır. İmplant yüzeyindeki titanyum, florür iyonlarına karşı reaktif özelliktedir ve hızlı çözünebilen titanyum tetraflorid (TiF₄) oluşumu görülür. Bu oluşum sayesinde yüzey pürüzlülüğü ve osteoblastik aktivite artarak osseointegrasyon süreci olumlu etkilenmektedir. Florun ayrıca kemik rejenerasyonunu hızlandırıcı yönde özellikleri de mevcuttur (50).

İmplant yüzeylerine kalsiyum fosfat (hidroksiapatit, beta-trikalsiyum fosfat veya karışımları) kaplama yöntemi de uygulanabilmektedir ve implant yüzeyinde biyolojik olarak uyumlu osteokondüktif bir yüzey oluşturulabilmektedir. Bu yüzey kaplaması sayesinde hidroksiapatitten oluşan kalsiyum fosfat tabakalarının periimplant dokulara salınımı ile osteojenik hücrelerin bu bölgede adezyonunun ve proliferasyonunun arttığı ve osseointegrasyon sürecine olumlu etkileri olduğu görülmüştür (51).

İmplant yüzey kaplaması için büyüme faktörleri gibi biyoadeziv özelliği bulunan bazı biyomoleküller de kullanılmıştır. Bu amaçla hücre adezyon reseptörlerini bağlayan ve hücre tutunmasını arttıran RGD yapısı (arginin, glisin, aspartik asit) kullanılmıştır. RGD yapısı sayesinde implant yüzeyinde erken dönem kemik oluşumunun arttığı in vitro çalışmalarda görülmüştür (52).

Dental implantların osseointegrasyon başarısını implant kemik arayüzündeki matriks sentezi, osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu etkilemektedir. Kemik morfogenetik protein (KMP) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (TKBF) osteogenezisi arttırıcı etkisi ile periimplant dokuların rejenerasyonunu hızlandırabileceği için osseointegrasyon sürecine olumlu etkileri olacağı düşünülmüştür. KMP, multipotent hücreleri osteojenik dizime yönlendirebilmekte ve ekstrasellüler matriks oluşumunu sağlamaktadır. KMP' nin bu özelliklerinden yola çıkılarak yapılan in vitro çalışmalarda kemik üretimini arttırabileceği düşünülmüş ve çalışmalar sonucu diş çekim soketi, periimplant dokuların iyileşmesi ve kemik ogmentasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (53, 54).

2.5. Dental İmplantlarda Başarı Kriterleri

Dental implantların başarı kriterleri 2007 yılında Uluslararası Oral İmplantoloji Kongresinde (ICOI) alınan konsensus kararı ile yayınlanmıştır. İmplant sağlık kalitesini belirleyen bu rehber sayesinde bir implant, uygun sağlık veya hastalık kategorisine göre değerlendirilip daha sonra gerekli tedavinin yapılmasını sağlar. Bu rehber 4 bölümden oluşmaktadır ve tablo 1’de gösterilmiştir (55).

Tablo 1. Uluslararası Oral İmplantoloji Kongresinde (ICOI) alınan konsensus kararına göre dental implant sağlık skalası (2007).

İmplant Kalite Skalası Grubu	Klinik Durumlar
Başarı (optimum sağlık)	a) Fonksiyonda ağrı veya hassasiyet yok b) Mobilite yok c) Operasyon sonrası <2 mm kemik kaybı d) Eksuda hikayesi yok
Yeterli Sağ kalım	a) Fonksiyonda ağrı yok b) Mobilite yok c) 2-4 mm radyografik kemik kaybı d) Eksuda hikayesi yok
Riskli Sağ kalım	a) Fonksiyonda hassasiyet olabilir b) Mobilite yok c) Radyografik kemik kaybı>4 mm (implant gövdesinin 1 / 2'sinden az) d) Sondalama derinliği 7 mm e) Eksuda hikayesi olabilir
Başarısızlık	a) Fonksiyonda ağrı b) Mobilite var c) Radyografik kemik kaybı>implant uzunluğunun yarısı d) Eksuda var e) Sokette yerleşik değil

2.6. Primer ve Sekonder Stabilite

Dental implantların erken dönemde sağlanan başarılı iyileşme süreci implantların uzun dönemdeki sağlığı için önemli bir kriterdir. Bu yüzden implantların kemik içerisine yerleştirilmesi anında sağlanan başarılı bir mekanik stabilite, kısa ve uzun dönem klinik başarı için ön şart olarak görülmektedir (31).

İmplantın yerleştirilmesi esnasında kazanılan mekanik tutunma implantın primer stabilitesidir ve kemik duvarları ile implant yüzeyi arasındaki sıkışma etkisi ile sağlanır, biyolojik bir bağlantı söz konusu değildir. Osseointegrasyon süreci incelendiğinde öncelikli olarak kemik ve implant yüzeyi arasında gerçekleşen mekanik kilitlenme yani primer stabilite oluşmaktadır. İyileşme sürecinin sonunda ise kemikte meydana gelen apozisyon ve remodeling mekanizması sonucunda bir biyolojik bağlantı olarak tanımlanan sekonder stabilite oluşmaktadır (56).

Primer stabiliteyi belirleyen birçok faktör mevcuttur. Bunlar; implant yüzeyinin makro-mikro dizaynı (çap, uzunluk, silindirik veya açılı yapı, yiv yapısı), implant soket preparasyonu, alveoler krette implantın vertikal seviyesi, implant yüzey pürüzlülüğü ve kemik kalitesi ve yoğunluğu olarak gösterilmektedir (21). Osseointegrasyon sürecinde implantın primer stabilitesi zayıf olduğunda implant ile kemik dokusu arasında fibröz membran formasyonu oluşumu izlenmektedir ve başarısız bir osseointegrasyon ile sonuçlanmaktadır (57).

Sekonder stabilite, başarılı bir primer stabilite öncülüğünde 4. haftadan sonra izlenmeye başlanır ve bu dönemde implant stabilitesinin en düşük seviyede olduğu bildirilmiştir. Sekonder stabiliteyi etkileyen faktörler arasında primer stabilite, kemik formasyon süreci ve implant yüzey özellikleri gösterilmektedir (58).

Kemik yoğunluğu ve kalitesi diş hekimliğinde uzun yıllardır incelenmiş olan bir konudur ve implantın primer stabilitesi üzerine direkt etkileri mevcuttur. Kemik yoğunluğu ve kalitesini değerlendirebilmek amacıyla çene kemiklerini radyografik olarak inceleyen ve makroskopik yapısına göre (kortikal veya trabeküler) tarifleyen

Lekholm ve Zarb sınıflaması kabul görmektedir. Bu sınıflamaya göre 4 farklı tipte değerlendirilen kemik yapısına göre tip 1 kemik kortikal yoğunluğu fazla kemiği tanımlarken, tip 4 kemik ise trabeküler yapının fazla olduğu kemiği tanımlamaktadır (33). Misch ve arkadaşları bu sınıflamaya ek olarak implant osteotomisi sırasındaki dokunma ve sertlik hissine göre subjektif bir sınıflamadan bahsetmiştir(59). Kemik yoğunluğu ve kalitesinin çene kemiklerindeki dağılımı ile ilgili yapılan incelemeler mandibulada tip 2, maksillada ise tip 3 kemik ile daha çok karşılaşıldığını belirtmektedir. Kemik yoğunluğu ve kalitesinin düşük olması implant tedavi sürecini olumsuz yönde etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Mevcut kemiğin kortikal ve yapısını incelemek ve kemik morfolojisini değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) en iyi radyografik yöntem olarak kabul görmektedir (60-62).

İmplant tasarımı, bir implantı karakterize eden tüm bileşen ve özelliklerini gösteren 3 boyutlu yapısını ifade eder ve primer implant stabilitesi üzerine önemli bir etkisi mevcuttur. Farklı kemik tiplerine yerleştirilmiş olan çeşitli yapıdaki implantların stabilitelerinde farklılıklar görülmüştür ve yapılan çalışmalar göstermektedir ki implant tasarımının osseointegrasyon üzerine direkt etkileri bulunmaktadır (63).

İmplant yüzey özelliklerinin primer stabilite üzerine etkisi de söz konusudur. Pürüzlendirilmiş implant yüzeyleri daha geniş bir yüzey alanı sunduğundan çevre dokular ile olan mekanik bağlantısı fazla olmaktadır. Yapılan çalışmalar yüzey morfolojisinin ve pürüzlülüğünün konak hücre yüzeyi etkileşimlerini teşvik ederek iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Klinik çalışmalar, daha küçük çaplı implantların sahip oldukları yüzey özellikleri sayesinde sınırlı kemik hacmine sahip bölgelerde dahi yeterli primer stabiliteyi sağladığını göstermiştir (64).

İmplantın primer stabilitesini kemik yoğunluğu ve kalitesinin yanı sıra uygulanan cerrahi teknik de etkilemektedir. İmplantın kemik içerisindeki soketi hazırlanırken kemik yoğunluğu düşük olan bölgelerde normalden küçük bir soket hazırlanıp implantın bu bölgeye sıkışma etkisi ile yerleştirilmesi bu amaçla yapılan bir tekniktir (65). Bazı çalışmalarda üst çene posterior bölge gibi kemik yoğunluğunun düşük olduğu bölgelerde ilk pilot frezden sonra kondensatörler (osteotomlar) ile kemikte sıkışma etkisi yaratarak implant yuvasının hazırlanmasının primer stabiliteyi arttıracakını savunulmaktadır (66).

2.6.1. Primer Stabiliteyi Değerlendirme Yöntemleri

İmplant stabilitesi ölçümleri, tedavi sürecinde implant ile kemik arasındaki bağlantıyı değerlendirmek için ve tedavilerin klinik sonuçlarını belgelemek için kullanılmaktadır. İmplant stabilitesi değerlendirilirken kullanılan yöntemler çeşitlilik göstermektedir. Bu yöntemler girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemler olarak 2 başlıkta toplanabilmektedir. Girişimsel yöntemlerde histomorfolojik analiz, gerilim testi, geri çekme testi ve ters tork analiz testi kullanılmaktadır. Girişimsel olmayan yöntemlerde cerrahın el hissi, radyografik analiz/görüntüleme teknikleri, kesme torku direnci, ters tork, model analizi ve implatest, perküsyon testi, periotest ve rezonans frekans analizi (RFA) kullanılmaktadır (10). Çalışmacılar, stabilite ölçüm yöntemlerinde mikroskopik ve histolojik incelemenin altın standart olduğunu fakat girişimsel yöntemler olduğu için klinik kullanım da çok tercih edilmediğini belirtmişlerdir (10, 58, 67).

Cerrahi operasyonu yapan hekimin el hissi ile primer stabiliteyi değerlendirme yöntemi, operasyon esnasında soket içinde implantın sıkışma hissinin hekimin subjektif değerlendirmesine göre belirlenmesidir. İmplant kemik içindeki sokete yerleştirilirken hissedilen ani bir durma hissi ile iyi stabilite algısı oluşabilir. Bu yöntemde hekimin kendi değerlendirmesi ön planda olduğu için niteliksel olarak bir karşılık ile belirtilmesi zordur. Bu ölçüm yöntemi sadece implant yerleştirildiği anda yapılabilir daha sonraki aşamalarda kullanılamaz (10).

Görüntüleme teknikleri, implant operasyonları öncesi ve sonrasında kemik miktarı ve kalitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır (58). İmplantların sağlığını değerlendirmek, kemik miktarı ve kalite değişikliğini değerlendirmek ve osseointegrasyon sonrası görülen krestal kemik kaybını tahmin etmek için periapikal ve panoramik radyografiler kullanılabilir. Kullanılan radyografik değerlendirmeler implantların bukkolingual seviyedeki kemik miktarını değerlendirmeye yardımcı olamazken, meziodistal kemik kaybı hakkında fikir vermektedir. İmplant etrafında rezorpsiyon öncelikle bukkal veya lingual yüzeylerde görülmektedir ve kemik yapısındaki değişikler demineralizasyonun %40'ı gerçekleşene kadar radyografik olarak

tespit edilemez. Bilgisayar destekli tomografiler görüntüleme yöntemleri içerisinde değerlendirme için en ideal olanıdır (60, 62). Görüntüleme yöntemleri kemik ile ilgili değerlendirmeler yapılmasına yardımcı olsa dahi primer stabiliteyi değerlendirmek için yetersiz kalmaktadır (58).

İmplant yerleştirilmesi sırasında kemik kalitesini değerlendirmek ve primer stabilite hakkında fikir alabilmek için yerleştirme torku değerleri kullanılmıştır. Yerleştirme torku bağımsız bir stabilite ölçümü olarak kullanılabilir fakat implant stabilitesini etkileyen bir değişken olarak da düşünülmelidir. Yerleştirme torku tercih edilen cerrahi tekniğe, implant tasarımına ve kemik kalitesine göre değişebilen mekanik bir parametredir. Bu teknik sekonder stabilite yani yeni kemik oluşumu hakkında fikir vermez. Bu sebeple implant yerleştirme sonrasında stabilite değişikliklerini ölçmek ve veri toplamak için kullanılamaz (68).

Ters tork testi implantların primer stabilitesi hakkında fikir vermez iken sekonder stabilitesini değerlendirmek için kullanılabilir. Ters tork uygulandığında dönen implantlar osseointegrasyonun başarısız olduğunu gösterir fakat ters tork değeri hastaya, implant materyaline, kemik kalitesi ve miktarına göre değişebildiğinden osseointegrasyonun derecesini ölçemez. Yapılan çalışmalar uygulanan ters torkun yarattığı stresin de başarısızlıktan sorumlu olabileceğini göstermiştir (58).

Perküsyon testi, osseointegrasyonu değerlendirmek için kullanılacak en basit yöntemdir. Klinik olarak metal bir alet ile implant üzerine perküsyon yapıldığında duyulan çınlayan kristal ses başarılı bir osseointegrasyonu gösterirken, donuk bir ses başarısız bir osseointegrasyonu göstermektedir. Bu yöntem büyük ölçüde klinisyenin deneyimine ve kendi değerlendirmesine bağlı olduğundan standart bir test yöntemi değildir bu nedenle deneysel olarak kullanımı yoktur (58, 68).

Periotest, dişlerin etrafını çevreleyen periodontal ligamentin gerilime bağlı hareketini tespit ederek mobilitesinin değerlendirilmesini sağlamaktadır. Elektromanyetik uç dişe uygulanır iken metal uç elde tutulur ve aradaki etkileşim ölçülür. Mobilite değerleri en düşük -8, en yüksek +50 olmak üzere ölçüm yapılabilir. Bu yöntem, hassasiyetinin düşük olması ve birçok değişkenden etkilenebilmesi nedeniyle güvenilirliği yeterli değildir (69).

Meredith (70) tarafından tanımlanan RFA yöntemi, implant stabilitesi ve kemik yoğunluğunu değerlendirmek için titreşim ve yapısal analiz prensibini kullanarak çalışır. RFA yöntemi implant üzerine doğrudan vidalanarak yerleştirilen bir dönüştürücüden ve tekrarlanan sinyaller gönderebilen ve bu sinyalleri veri haline getiren bir cihazdan oluşmaktadır. RFA yönteminde ölçüm sonuçları 1-100 arasında değişen implant stabilite katsayısına (ISQ) göre skorlanabilmektedir (10). RFA yöntemi ile ilgili yapılan çalışmalar doğrultusunda üretici firmalar $ISQ > 70$ yüksek stabilite, $60 < ISQ < 69$ orta stabilite, $ISQ < 60$ düşük stabilite olarak belirtilmektedir (71). İmplantların ISQ ölçümleri belirli bir değerin (≤ 47) altında olan durumlarda stabilitenin değerlendirilmesinin mümkün olmadığı, çalışmalarda ortalama olarak 52-90 arasında ISQ ölçümlerinin yapıldığı ve protetik yüklemenin yapılabilmesi için $ISQ \geq 54$ olması gerektiği önerilmiştir (72, 73).

RFA yöntemi tanımlandığı günden itibaren Osstell™ (Osstell, Gothenburg, İsveç) ve dönüştürücüsü olan Smartpeg™ (Osstell, Gothenburg, İsveç) kullanılmakta olan ticari formlarıdır. Son dönemlerde RFA ölçümleri için Penguin™ (Penguin Integration Diagnostics, Gothenburg, İsveç) ve titanyumdan yapılmış olan dönüştürücüsü Multipag™ (Penguin Integration Diagnostics, Gothenburg, İsveç) cihazının da kullanımı mevcuttur. Günümüzde her iki cihaz da implant stabilitesini ifade eden ISQ değerinin ölçümünü sağlayabilmektedir (74). Birçok çalışma osseointegrasyon sürecini değerlendirebilmek için RFA yöntemini kullandığını belirtmiştir (10, 61, 75, 76)

Tablo 2' de stabilizasyon ölçüm yöntemlerinin operasyon öncesinde, esnasında sonrasında ölçüm yapılabilmesi, ölçümün girişimselliği ve implant stabilitesinin objektif değerlendirilmesi özetlenmiştir (58).

Tablo 2. İmplant stabilite yöntemlerinin karşılaştırılması (58).

Yöntem	Operasyon öncesinde ölçüm	Operasyon esnasında ölçüm	Operasyon sonrasında ölçüm	Girişimsel olmayan	Objektiflik
Histolojik analiz	+	+	+	-	+++
Perküsyon testi	-	++	++	+	+
Radyografi	++	++	++	++	-
Ters tork analizi	-	-	++	-	++
periotest	-	++	++	++	++?
RFA	-	+++	+++	+++	++?

(+++= yüksek güvenilirlik, ++= orta güvenilirlik, += düşük güvenilirlik, -=kullanılamaz, ?= daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır)

2.7. Trombosit Konsantreleri

Klinik araştırmaların karşılaştığı en büyük zorluklar arasında dokuda meydana gelen travma sonrasında iltihabı düzenleyen ve iyileşmeyi arttıran biyoaktif reaksiyonların geliştirilmesi bulunmaktadır. Sert ve yumuşak dokuların iyileşme sürecine, sinyal proteinleri ile düzenlenen çok çeşitli hücre içi ve dışı olayların aracılık ettiği bilinmektedir. Trombositlerin sadece hemostaz aşamasında değil, aynı zamanda yara iyileşmesi sürecinde de önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (77).

Yara iyileşmesi süreci birçok etkene bağlıdır fakat trombositler, lökositler, büyüme faktörleri ve oluşan fibrin matriks ana rolü üstlenmektedir. Yara iyileşmesi mekanizmasında tüm bu etkenler bir sinerji içerisinde çalışır. Araştırmacılar yara iyileşmesi üzerine yaptıkları çalışmalar sonucunda otolog veya allojen fibrin

yapıştırıcıları geliştirmişlerdir ve son zamanlarda trombosit konsantrelerinin kullanımı popülerlik kazanmıştır (7).

2.7.1. Trombositlerin Yapısı ve Büyüme Faktörleri

Trombositler, kemik iliği megakaryosit hücrelerinden türetilen çekirdeksiz ve çapı 2-3 µm olan hücrelerdir. Bu hücreler çok sayıda granül, az sayıda mitokondri, 2 belirgin zar yapısı, yüzeye bağlı kanaliküler sistem ve yoğun tübüler sistem içerirler. Trombositlerde bulunan alfa, delta ve lambda granüllerin farklı işlevleri vardır. Bu granül yapıları bir membran ile çevrilmiştir ve 200-500 nm arasında değişen çaplara sahip küresel veya oval yapılardır (77).

Alfa granüller trombositlerin granül yapısının büyük kısmını oluşturur ve yara iyileşmesi için hayati rolü olan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TBF-β), epidermal büyüme faktörü (EBF), damarsal endotelial büyüme faktörü (DEBF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (İBF) hücre içerisinde depolar. Trombositlerden salınan bazı büyüme faktörlerinin köken aldığı hücreler ve etkileri tablo'3 de özetlenmiştir (78).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF), ilk olarak trombositlerde görüldüğü için adını buradan almıştır. TKBF, mezenşimal kökenli hücrelerin migrasyonunun, proliferasyonunun ve hayatta kalmasının esas düzenleyicisidir. TKBF sayesinde kemik gelişimi ve yeniden şekillendirilmesinde etkisi olan hücrelerin çoğalması sağlanır. Yara iyileşmesi esnasında trombositlerden salından TKBF fibroblastları çeker ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi için kollajen sentezini artırır. TKBF'nin başka bir etkisi de büyüme faktörlerinden TBF-β sentezini sağlamak için makrofaj hücrelerini uyarmasıdır (79). Kaigler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda şiddetli periodontal hastalığı olan hastalara lokal TKBF uygulaması ile kemik yapımının arttırdığı ve periodontal rejenerasyonun sağlandığı bildirilmiştir (54).

Transforme edici büyüme faktörü beta (TBF-β), yara bölgesinde trombositlerden aktif olarak serbest bırakılır. TBF-β'nin latent formu fibrin pıhtısında depo halinde

bulunur. TGF- β 'nin inflamasyona, anjiogeneze, granülasyon dokusu oluşumuna, bağ dokusu yenilenmesi ve bağışıklık sistem hücrelerinin kemotaksisine etkileri bulunmaktadır. TGF- β , kollajen üretimi artırır ve yıkımını engellemek için proteaz inhibitörlerinin sentezini uyarır. Trombositlerden salınan TGF- β kemik iyileşmesi için kemik yapımını uyarıcı etkisi de bulunmaktadır. TGF- β eksikliğinde yara iyileşmesinin bozulduğu görülmektedir. Yara iyileşmesinde azalmanın görüldüğü yaşlılık, steroid kullanımı ve diyabet gibi durumlarda da TGF- β seviyesinde azalma olduğu tespit edilmiştir (80).

Epidermal büyüme faktörünün (EGF), endotel hücrelerinin kemotaksisi ve anjiyogenezisi ile mezenşimal hücrelerin mitozunu uyarıcı etkisi bulunmaktadır. EGF, epitelizasyonu hızlandırır ve yaralardaki gerilme kuvvetini artırır. Kronik yaralı klinik çalışmalarda, topikal EGF tedavisinin epitelizasyonu arttırdığı ve iyileşme süresini kısalttığı görülmüştür (81).

Damarsal endotelial büyüme faktörü (DEGF) yara bölgesinde aktive olmuş trombositlerden ve makrofajlardan salınır, anjiyogenezi uyararak yara ve kemik iyileşmesini desteklemektedir. Diğer büyüme faktörleri tarafından da DEGF'nin salınımı uyarılabilmektedir. Yara iyileşmesindeki ana görevi endotel hücre çoğalması ve göçünü düzenleyerek anjiogenezi teşvik etmektir. İyileşme bozukluğu olan durumlarda tedavi amaçlı DEGF eksojen uygulaması yapılan çalışmalarda önerilmiştir (82).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), çoğu hücre tipinin proliferasyonu ve farklılaşması için pozitif bir düzenleyicidir. Bu büyüme faktörü, aktivasyon ve degranülasyon sırasında trombositlerden salınır ve mezenşimal hücrelerin farklılaşmasını ve mitogenezini uyarır. İGF, osteoblastların proliferasyonuna ve matriks salgılanmasına etkisinin olduğu ve yaşla birlikte kemik mineral yoğunluğunun azalmasını engellediği bilinmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında İGF'in sistemik ve lokal olarak uygulanması ile kemik iyileşmesini arttırdığı bildirilmiştir (79).

Tablo 3. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve etkileri (83)

Büyüme faktörü	Köken aldığı hücre	Etkileri
TKBF	Trombositler, Osteoblastlar, Endotel hücreleri, Makrofajlar, Monositler, Düz kas hücreleri	Mezenşimal hücreler ve osteoblastlar için mitogenetik; fibroblast / glial / düz kas hücrelerinde kemotaksisi ve mitogenezi uyarır; kollajenaz sekresyonunu ve kollajen sentezini düzenler, makrofaj ve nötrofil kemotaksisini uyarır.
TBF- β	Trombositler, Makrofajlar, Monositler, Nötrofiller	Farklılaşmamış mezenkimal hücre çoğalmasını uyarır; endotel, fibroblastik ve osteoblastik mitogenezi düzenler; kollajen sentezi ve büyüme faktörlerinin mitojenik etkilerini düzenler; endotelial kemotaksisi ve anjiyogenezi uyarır, makrofaj ve lenfosit proliferasyonunu inhibe eder
EBF	Trombositler, Makrofajlar, Monositler	Endotelial kemotaksisi ve anjiyogenezi uyarır, kollajen sentezini düzenler, epitelial ve mezenşimal mitotik aktiviteyi uyarır
DEBF	Trombositler, Endotelial hücreler	Anjiyogenezi ve demar geçirgenliğini artırır, endotelial hücrelerin mitogenezisini uyarır.
İBF	Trombositler, Osteoblast, Makrofaj, Monosit	Mezenşimal hücrelerin proliferasyonu ve mitogenezi, osteoblastların replikasyonu,

2.7.2. Trombosit Konsantrelerinin Gelişim Süreci

Trombosit konsantreleri içerdiği yüksek orandaki büyüme faktörleri nedeniyle maksillofasiyal cerrahide çeşitli teknikler ile kullanım bulmaktadır. Trombosit konsantrelerinin gelişimi, ilk olarak fibrin yapıştırıcılarının tanımlanması ile başlamıştır. Fibrin yapıştırıcıları 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanan, pıhtılaşma mekanizmasının son aşamalarını taklit eden ve bir pıhtı oluşumunu sağlayan plazma türevleridir (84). 1994 yılında Tayapongsak ve arkadaşları, otolog fibrin adezivlerini kansellöz kemiğe ekleyerek, mandibula bölgesinde rekonstrüksiyon sağlamak için kullanmışlardır (85).

Tarihsel gelişimi boyunca farklı isimlerde trombosit konsantreleri tanımlanmıştır. Dohan Ehrenfest ve arkadaşları bu konu ile ilgili 2009 yılında yaptıkları derleme ile bir sınıflandırma yapmışlardır. Bu sınıflandırma da trombosit konsantrelerinin lökosit ve fibrin içeriklerine göre; saf trombositten zengin plazma, lökosit ve trombositten zengin plazma, saf trombositten zengin fibrin, lökosit ve trombosit fibrin olarak ayrılmıştır. İçeriğindeki lökositler ve yoğun fibrin ağı ile karakterize olan Choukroun'un tanımladığı lökosit ve trombositten zengin fibrin (TZF) bu sınıflamadaki yerini almıştır (86).

Trombositten zengin plazma (TZP) ilk olarak 1997 yılında rekonstrüktif ve maksillofasiyal cerrahi alanında kullanımı Whitman ve arkadaşları (87) tarafından osseointegre implantların yerleşiminde ek bir prosedür olarak sunulmuştur. Marx ve arkadaşları 1998 yılında TZP'yi kemik greftleri ile karıştırarak mandibulada oluşturulan defektlerde kullanmışlardır. Bu çalışmada TZP'nin greft materyalinde TKBF ve TBF- β emilimini arttırdığı ve bu sayede kemik oluşumunun hızlandığını rapor etmişlerdir (88).

TZP, tam kan ile karşılaştırıldığında trombosit konsantrasyonu oranının arttığı görülmektedir. TZP'nin en büyük avantajı otolog bir ürün olmasıdır ve cerrahi girişimler veya yaralanma sonrası iyileşmeyi hızlandırmak için güvenilir bir yöntem olarak sunulmuştur (88). TZP'nin rejeneratif bir kan konsantresi olarak maksillofasiyal cerrahide yumuşak ve sert doku iyileşmesini kolaylaştırmak için kullanımını belirten çok fazla sayıda çalışma mevcuttur (83, 88-90). TZP'nin içeriğindeki büyüme faktörlerinin

%70'ini ilk 10 dakika içerisinde; 1 saatin sonunda da tamamına yakınına çevre ortama saldığı gösterilmiştir. Bu büyüme faktörleri erken aşamada salınmasına rağmen birçok hücre tipinin hücresel davranışı üzerinde önemli etkileri mevcuttur (89). TZP'nin osteoblast davranışları ile ilgili yapılan çalışmalar, osteoblast proliferasyonu ve farklılaşması üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir (88, 90, 91).

TZP'nin hazırlanması günümüzde kullanılan diğer trombosit konsantrilerine göre daha uzun ve aşamalıdır. TZP kullanımını esnasında pıhtılaşmayı engellemek için sığır kaynaklı trombin veya kalsiyum klorid kullanılmaktadır. Sığır kaynaklı kullanılan trombinin çapraz enfeksiyon riski olması ve yara iyileşmesini inhibe etmesi yöntemin en büyük dezavantajlarıdır (92).

TZP'nin hazırlık aşamasında antikoagülanlar gibi ikincil yan ürünlerin kullanılması ve oluşabilecek sitotoksik etkiler nedeniyle araştırmacıları yeni trombosit konsantrilerine odaklanmalarına yol açmıştır (89, 92, 93). Trombosit konsantrileri adına Choukroun'un sürdürdüğü çalışmalar sonucunda trombositten zengin fibrin (TZF) tanımlaması 2001 yılında literatüre girmiştir. TZF yönteminde herhangi bir antikoagülan olmadan tüplerde kan toplanmakta ve hemen santrifüj edilmektedir (tablo 4) (93).

TZF yöntemi, yüksek hızda santrifüjleme (12dk, 2700rpm) ve antikogülan içermeyen tüpler sayesinde kanın kırmızı kan hücrelerinden ayrıştırılmasıyla plazma, beyaz kan hücreleri ve trombositlerin bir fibrin iskelesi içerisinde kullanımını sağlamaktadır. TZF, normal kan örneklerine göre %97 oranda daha fazla trombosit ve %50 oranında daha fazla lökosit ile yüksek yoğunlukta fibrin ağı içermektedir. (92).

TZF doku rejenerasyonu için sahip olduğu özellikler sayesinde önemli etkilere sahiptir. TZF, üç boyutlu olarak fibrin iskelesi görevi görmektedir. TZF içerdiği lökositler, makrofajlar, nötrofiller ve trombositler sayesinde enfeksiyon riskini azaltıcı etkisi bulunmaktadır. TZF büyüme faktörleri (TKBF, TBF- β , EBF, DEBF, İBF ve kemik morfojenik protein) açısından bir rezervuar görevi görmekte ve 10-14 günlük bir sürede salınımı devam etmektedir (92). TZF ile TZP'nin büyüme faktörleri salınımı ile ilgili Kobayashi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucunda TZP'de hızlı salınım ile büyüme faktörlerinin erken dönemde yüksek olduğu, TZF'de ise yaklaşık 10-14 gün ile daha uzun süre büyüme faktörü salınımının sürdürdüğu belirtilmiştir (94).

TZF'nin içeriğindeki yüksek oranda bulunan TBF- β ağız içerisindeki farklı hücre tiplerinin hızlı proliferasyonundan; TKBF mezenşimal hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu ve hayatta kalmasının düzenleyicisi olarak; DEBF de anjiogenezis ile iyileşme bölgesinin kan desteğinin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Diğer büyüme faktörlerinden EBF ve İBF hücrelerin proliferasyon ve diferansiyasyonunda düzenleyici rol oynamaktadır (93).

TZF ile TZP arasındaki ana farklardan biri TZF de yüksek oranda lökosit hücrelerinin bulunmasıdır. Lökositler, antienfeksiyöz etkilerinden dolayı yara iyileşmesinde olan etkisinin yanında interlökin ve tümör nekroz faktör gibi immün sitokinlerin salgınlanmasını tetikler (92). TZF ile ilgili yapılan çalışmalarda üçüncü molar çekimleri sonrasında uygulanan TZF sayesinde osteomyelit enfeksiyonlarında 10 kat azalma olduğu rapor edilmiştir (95).

TZF hazırlanması esnasında kullanılan cam tüpler koagülasyon kaskadını aktive etmektedir ve sonuç olarak sıkı yapıda fibrin ağı oluşmaktadır. Ghanati ve arkadaşlarının TZF ile ilgili yaptıkları çalışmalarında santrifüj süresi kısaltılarak daha gevşek yapıda fibrin iskelesi elde edilmiştir ve bu sayede hücre penetrasyonunun kolaylaştığı, enflamatuvar hücrelerin ve trombositlerin sayısının artmasına neden olduğu tespit edilmiştir. Bu yeni TZF protokolü, geliştirilmiş trombosit zengin fibrin (GTZF) adını almıştır (tablo 4). GTZF'nin histolojik incelemelerinde TZF'ye oranla fibrin ağı içerisinde eşit hücresel dağılım, trombosit sayısında ve nötrofilik granülosit sayısında artış rapor edilmiştir. Her iki yöntem büyüme faktörü salınımı yönünden değerlendirildiğinde anlamlı olarak farklılık olmadığı rapor edilmiştir (96).

Düşük hızlı santrifüj konseptine göre Kobayashi tarafından yapılan çalışmalar sonucunda GTZF yöntemine göre santrifüj hızı ve süresi düşürülerek (1300 rpm, 8dk) (tablo 4) GTZF(+) yöntemi tanımlanmıştır. Bu yöntem TZF ve GTZF ile karşılaştırıldığında TKBF, TEB- β , EBF ve İBF salınımının daha yüksek olduğu görülmüştür. GTZF(+) sayesinde fibroblast göçünün, proliferasyonunun ve kollajen mRNA seviyelerinin arttığı ve doku yenilenmesine doğrudan etkisi olduğu belirtilmektedir (97).

2.7.3. Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin (ETZF)

Sıvı trombosit konsantreleri arasında TZP ve plazma bakımından zengin büyüme faktörleri kullanımı mevcuttur. Bu her iki sistemde de santrifüj işleminden sonra sıvı kan konsantreleri oluşturmak için otolog olmayan antikoagülanların eklenmesi gerekmektedir. TZP ayrıca elde edilmesi için çok aşamalı santrifüjleme gerektirmektedir. TZP, trombosit ve büyüme faktörleri bakımından zengin olsa dahi içeriğinde lökosit bulunmayışı bir dezavantaj olarak görülmektedir (83).

TZF'nin tek başına veya biyomateryaller ile karıştırılarak kullanımı sonucunda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. TZF yapısı gereği katı bir formdadır ve kullanımı esnasında sıvı bir biyolojik materyal ihtiyacı olmaktadır. Bu fikirden yola çıkılarak yapılan çalışmalar sonucu sıvı trombosit konsantresi olarak enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin tanımı ortaya çıkmıştır (92). ETZF'nin en büyük avantajı TBF- β , TKBF ve DEBF gibi büyüme faktörlerinin daha uzun süreli salınımını sağlar, lokal anjiogenezi uyarır, kök hücrelerin adezyonunu artırır, bölgenin bağışıklık sistemini modüle eder ve epitelyal mitogenezi artmasını sağlar (98).

Trombosit konsantrelerinin sıvı formu olan ETZF, düşük hızla ve düşük merkezkaç kuvveti ile santrifüj yapılabilmesi amacıyla 700 rpm'de 3 dk olacak şekilde antikoagülsüz cam tüplerde hazırlanmaktadır. ETZF'nin en büyük avantajı TBF- β , TKBF ve DEBF gibi büyüme faktörlerinin daha uzun süreli salınımını sağlar, lokal anjiogenezi uyarır, kök hücrelerin adezyonunu artırır, bölgenin bağışıklık sistemini modüle eder ve epitelyal mitogenezinin artmasını sağlar (98).

ETZF hazırlanması için düşük hızlı santrifüjleme konseptine göre, santrifüjleme esnasında merkezkaç kuvvetinin azaltılması (60gr) ve antikoagülan içermeyen plastik tüplerin kullanımı söz konusudur (98). Antikoagülan içermeyen plastik tüplerde 10 ml venöz kan 700 rpm'de 3 dakika santrifüj edilerek EZTF elde edilmektedir (tablo 4). Santrifüj işlemi sonrasında üstte kalan sarı-turuncu renkteki sıvı kısım ETZF'yi oluşturmaktadır. ETZF enjektör ile kolaylıkla çekilip sıvı formda kullanıma uygundur ve 10-15 dk bekleme sürecinden sonra katı halini almaktadır (99).

ETZF ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, santrifüjleme hızı düşmesiyle trombosit ve lökosit seviyesinde TZF'e göre artış olduğu görülmüştür. ETZF ile diğer sıvı konsantrelerinden TZP karşılaştırılmalı analizinde, ETZF'de daha fazla sayıda trombosit, lökosit, monosit ve granülosit olduğu rapor edilmiştir (100). ETZF'nin insan osteoblastlarının göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını etkileyerek osteoblast davranışlarını TZP'ye göre daha belirgin bir şekilde etkileyebileceği yapılan çalışmalar sonucunda belirtilmektedir (9). Varela ve arkadaşlarının çalışmalarında ETZF ile periferel kan örnekleri karşılaştırılmış olup, ETZF'nin üç boyutlu fibrin ağının içeriğinde yüksek oranda lökosit, trombosit, osteokalsin, tip 1 kollajen ve büyüme faktörlerinin bulunduğuna dikkat çekilmiştir (8). Bizim alışmamızda da ETZF'nin dental implantların osseointegrasyonunda önemi büyük olan primer stabiliteye olan etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

TZF ve türevleri ile ilgili yapılan çalışmalar sonunda çok sayıda klinik girişimsel işlem esnasında bu trombosit konsantrelerinin kullanımı söz konusudur. Kolay hazırlanması, minimal invaziv bir yöntem olması, kısa santrifüj süresi nedeniyle ve tamamen otolog bir ürün olması en büyük avantajlarıdır. Diş hekimliğinde TZF türevi trombosit konsantreleri ileri atrofik çenelerde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ve kemik ogmentasyon işlemleri esnasında, sinüs lift operasyonlarında ve çekim soketi korunmasında greft materyalleri ile karıştırılarak; periodontoloji alanında yumuşak doku rejenerasyonunu arttırıcı etkisiyle kronik periodontitis ve dişeti çekilmelerinde; kronik iyileşmeyen yara tedavisinde, bifosfonata bağlı çenelerde görülen osteonekroz ve osteomyelit vakaları gibi çok sayıda cerrahi girişimde tercih edilebilmektedir (92, 95, 101-103).

Tablo 4. TZF hazırlık yöntemleri

	Merkezkaç kuvveti	Santrifüj hızı	Santrifüj zamanı	Kullanılan tüp
TZF (Choukroun-2001)	708gr	2700 rpm	12 dk	Cam kaplı plastik tüp
GTZF (Choukroun, Ghanaati-2014)	208gr	1500 rpm	14 dk	Cam vakumlu tüp
GTZF+ (Kobayashi 2016)	208gr	1300 rpm	8 dk	Cam vakumlu tüp
ETZF (Choukroun, Ghanaati-2015)	60gr	700 rpm	3 dk	Antikoagülansız plastik tüp

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 2018-32-30/01 protokol numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmamız Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2018-68370268-02 protokol numaralı proje ile desteklenmiştir. Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 56733164/203 sayılı kararı ile alınan izni doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniğine implant tedavisi talebi ile başvuran hastalar arasından seçilerek, alt çenesinde diş eksikliği bulunan yaşları 25-67 arasında olan 15 hastada toplamda 40 implant (BEGO Semados® RS/R SX implants, BEGO Implant System GmbH & Co. KG, Bremen, Germany) üzerine yürütüldü. Kontrol ve çalışma grubu eşit sayıda olmak üzere her iki grupta 20'şer implant olacak şekilde çalışma tamamlandı.

Hasta seçimi yapılırken öncelikle;

- Kliniğimize implant tedavisi talebi ile gelen ve protetik diş tedavisi kliniği ile ortaklaşa implant tedavisi endikasyonu verilen hastalar,
- Alt çenesinde aynı bölgede veya simetrik olacak şekilde en az 2 diş eksikliği olan ve en az 6 ay öncesinde diş çekimi yapılmış hastalar,
- Diş eksikliği sayısının 2 ve katları olacak şekilde çalışma ve kontrol grubu eşit sayıda olacak şekilde olan hastalar çalışmamıza dahil edildi.

Hasta seçimi yapılırken dahil edilmeme kriterleri;

- Muayenesi sonucu yetersiz kemik hacmi ve anatomik yapılara yakınlığı bulunan ve buna bağlı ek cerrahi işlemlere ihtiyacı olan hastalar,
- İmplant operasyonlarına engel oluşturabilecek herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunan hastalar,
- Kan alınmasına engel oluşturabilecek rahatsızlığı bulunan hastalar,
- Sigara kullanımı olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilmesi düşünülen hastalardan rutin muayene esnasında alınan panoramik radyografiler ile değerlendirme yapıldı. Radyografik incelemeler ve klinik muayeneler sonucunda belirttiğimiz kriterlere uyan hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Literatür incelendiğinde kemik kalitesi ve yoğunluğunun implant stabilitesine olan etkileri göz önünde bulundurularak (104, 105) ve çalışmamızın standardizasyonunu sağlamak amacıyla Lekholm ve Zarb sınıflamasına (33) göre tip 2 kemik kalitesi ve yoğunluğuna sahip olan hastalar dahil çalışmaya edildi. Operasyon esnasında cerrahın el hissine göre kemik tipinin belirlenmesine karar verildi. Tek tip kemik tipinin tercih edilmesindeki amaç, çalışmamızda enjekte edilebilen trombosit zengin fibrin uygulamasının (ETZF) implant stabilitesine olan etkilerinin incelenmesi esnasında kemik kalitesi ve yoğunluğunun etkisini en aza indirmektedir.

Operasyonlar öncesinde hastalar implant tedavisi konusunda ve çalışmamızın bütün aşamaları hakkında detaylı olarak bilgilendirildi. Hastaların implant tedavisi planlamaları protetik diş tedavisi kliniği ile yapılan ortaklaşa muayeneler sonucunda yapıldı ve hastalar operasyon öncesinde çalışmamızın her aşaması hakkında detaylı olarak bilgilendirilip, asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formları okutuldu ve yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen 40 implantın yarısı kontrol grubu diğer yarısı çalışma grubu olacak şekilde planlandı. Çalışma grubunda ETZF hem implant yüzeyine hem de kemik içerisinde hazırlanan implant soketine uygulaması planlandı. Kontrol grubuna hiçbir ek uygulama yapılmadan normal protokole sadık kalınması planlandı. Çalışma ve

kontrol grubunun stabilizasyonunu değerlendirmek için rezonans frekans analiz (RFA) yöntemi ile operasyon esnasında, 1., 2. ve 4. haftada olmak üzere ölçümlerin yapılması planlandı.

3.2. ETZF Elde Edilme Protokolü

Steril enjektör seti ile hastalardan antikoagölan içermeyen plastik tüplere 10 ml venöz kan alındı. Tüpler santrifüj cihazında (Process for PRF, Nice, France) 700 rpm'de 3 dakika (60gr) santrifüj edildi (şekil 2). Santrifüj işlemi sonrasında tüpün alt kısmında kırmızı kan hücresi tabakası ve üstte sarı-turuncu renkteki ETZF tabakası elde edildi. ETZF sıvı özelliği sayesinde tek kullanımlık 5cc'lik enjektörler ile çekilerek implant yüzeyine ve hazırlanan implant soketine uygulandı (şekil 3).

3.3. Cerrahi Prosedür

Çalışmamızın bütün aşamaları Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğinde aynı hekim ve ekibi tarafından sürdürüldü. Operasyonlar öncesinde implantların konumlarının planlamaları için hastaların klinik muayeneleri ve radyografik değerlendirmeleri yapıldı. Tüm cerrahi girişimler lokal infiltrasyon anestezi (Maxicaine fort, Vem, Türkiye) altında yapıldı. İmplant operasyonu yapılacak bölge 15 nolu bistüri yardımı ile horizontal ve gerekli durumlarda rahatlatıcı vertikal insizyonlar ile tam kalınlıklı flep (mukoperiostal)

kaldırıldı. Kemik içerisindeki implant soketleri hazırlanırken tercih edilen implant sisteminin uygun protokolü izlenerek operasyonlar sürdürüldü (şekil 1). İmplant boy ve çapları belirlenir iken klinik ve radyolojik muayeneye sonucu mevcut kemik durumuna göre 3.75 ve 4.1 çaplı; 8.5, 10.0 ve 11.5 boyunda implantlar tercih edildi. İmplant soketleri uygun protokol ile hazırlandıktan sonra çalışma grubunda ETZF implant yüzeyi ile implant soketine 5cc'lik steril enjektör yardımıyla uygulandı (şekil 4 ve şekil 5). Kontrol grubunda normal implant uygulama protokolüne bağlı kalınarak operasyonlar tamamlandı. Çalışma ve kontrol grubundaki implantların belirlenen dönemlerdeki RFA ölçümlerinin yapılabilmesi için implant sistemine ait olan dişeti iyileşme başlıkları tercih edilerek tek aşamalı implant cerrahisi yapıldı (şekil 7). Mukoperipstal açılan flepler 3,0 ipek suture ile suture edilerek primer olarak kapatıldı.

Operasyonlar sonrası hastalara antibiyotik (amoksisilin ve klavulanik asit, 2x1), analjezik (deksketoprofen, 2x1) ve gargara (%0,2 Klorheksidin glukonat gargara, 3x1) reçete edildi. Hastalar operasyon sonrası karşılaşılabilecek olası komplikasyonlar hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirildi ve belirlenen takip dönemleri için çağrıldı. Hastaların suturları ortalama 7-10 gün sonrasında alındı.

Çalışma dahilinde uygulanan implantların protetik tedavileri yine Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalında sürdürülmüştür.



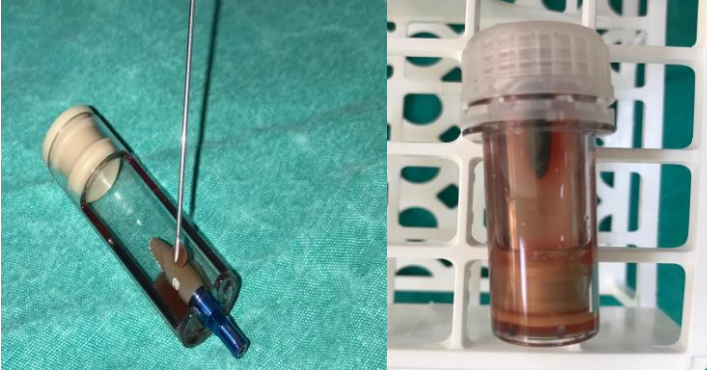
Şekil 1. BEGO (Semados® RS/RSX implants, BEGO Implant System GmbH & Co. KG, Bremen, Germany) cerrahi seti.



Şekil 2. ETZF santrifüj cihazı (Process for PRF, Nice, France).



Şekil 3. Santrifüj sonrası ETZF'nin enjektöre çekilmesi.



Şekil 4. ETZF'nin implant yüzeyine uygulanması.



Şekil 5. ETZF'nin hazırlanan implant soketine uygulanması.



Şekil 6. RFA yöntemi ile stabilite ölçümleri için kullanılan Penguin RFA cihazı ve Multipag transdüktör parçası.



Şekil 7. Dişeti iyileşme başlığı ve Multipag parçası yardımıyla farklı yüzeylerden ISQ ölçüm değerlerinin belirlenmesi.

3.4. Implant Stabiliteilerinin Ölçümü

Araştırma sürecinde implant stabiliteilerinin değerlendirilebilmesi için rezonans frekans analiz (RFA) yöntemi kullanıldı. RFA ölçümleri için Penguin RFA cihazı ve Multipeg (Integration Diagnostics Sweden AB, Göteborg, Sweden) transdüktör parçası kullanıldı (şekil 6). Çalışma sürecinde operasyon esnasında, 1., 2. ve 4. Haftada olmak

üzere ölçümler yapılarak implant stabilite katsayısı (ISQ) değerleri elde edildi (şekil 7). Ölçümler esnasında Multipag parçası implantın içerisine taşıyıcısı ile vidalanarak sabitlendi ve ölçümler Multipag parçasının dört yüzeyinden (bukkal, lingual, mezial ve distal) yapılarak elde edilen ISQ değerlerinin aritmetik ortalaması alındı ve tek bir ISQ verisi değerlendirmeye alındı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin normalliğinin değerlendirilmesi için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Gruplar arası ISQ değişkeninin sayısal verilerinin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi ISQ değişkeninin belirlenen zamanlardaki sayısal verilerinin karşılaştırılması için Friedman ve Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilebilmesi için Paket Veri Programı olarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago IL, ABD) 19.0 kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 40 implantın operasyonları başarılı bir şekilde tamamlandı ve sonrasındaki kontrol dönemlerinde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmadı. RFA yöntemi ile belirlenen dönemlerdeki ölçümler başarılı bir şekilde yapıldı (tablo 5).

Çalışmamızı elde edilen sonuçları değerlendirildiğinde, grupların belirlenen dönemlere göre elde edilen ortalama ISQ değerleri tablo 5'te gösterilmektedir. Her iki grubun belirlenen dönemlere göre karşılaştırmalı analizi yapıldığında operasyon esnasında kontrol grubunun yüksek olduğu, takip eden ölçümlerde çalışma grubunun yüksek olduğu görülmektedir fakat herhangi bir dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

Tablo 5. Kontrol ve çalışma gruplarının ölçüm dönemlerine göre ISQ ortalama değerlerinin karşılaştırılması. ($P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.)

	Operasyon	1.Hafta ISQ	2. Hafta ISQ	4. Hafta ISQ
Kontrol	74,67 ± 8,92	72,08 ± 10,11	72,37 ± 8,04	72,66 ± 8,27
Çalışma	72,48 ± 8,52	74,22 ± 8,30	75,02 ± 7,97	76,85 ± 4,87
P	0,330	0,490	0,203	0,074

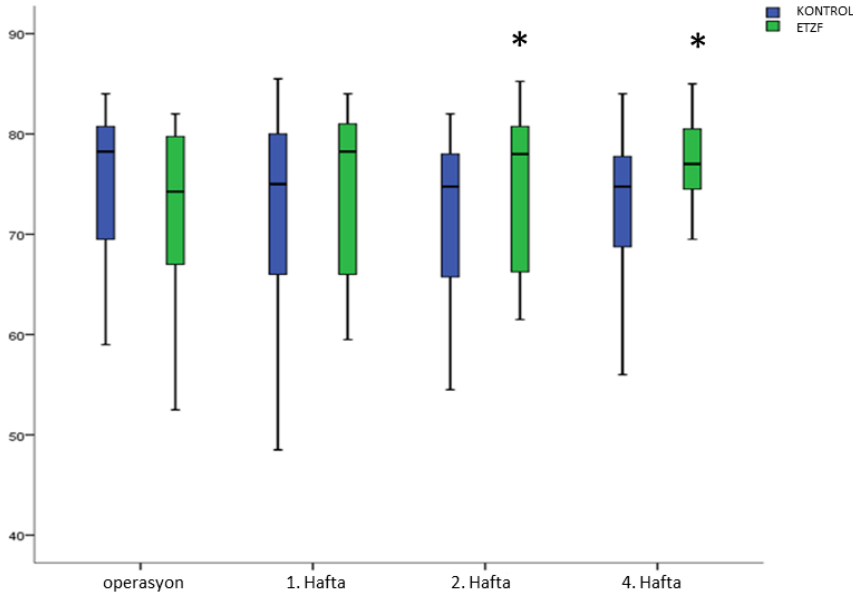
Çalışmada, grupların ölçüm dönemlerine göre ISQ ortalama değerleri incelendiğinde (tablo 5), kontrol grubunda operasyon ile 1. hafta ölçümleri karşılaştırıldığında ISQ ortalama değerlerinde azalma olduğu belirlendi ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P = 0,021$). Kontrol grubunun operasyon ile 1.

hafta karşılaştırması dışındaki ölçüm dönemleri arasındaki ISQ sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (tablo 6 ve şekil 8).

Çalışma grubunun dönemleri arasındaki ISQ ortalamaları incelendiğinde, operasyon esnasında yapılan ölçümler ile takip eden dönemlerdeki ISQ ölçüm değerlerinde artış görülmektedir fakat bu artışın operasyon ile 2. hafta (p=0,048) ve 4. hafta (p= 0,004) arasındaki dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,004) (tablo 5 ve tablo 6, şekil 8).

Tablo 6. Grupların dönemler arasındaki ISQ değerlerinin analizi. (P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ‘*’ işareti istatistiksel olarak anlamlı olan değerleri belirtmektedir).

	OP- 1. hafta	OP-2. hafta	OP-4.hafta	1.-2. hafta	1.-4.hafta	2.-4.hafta
Kontrol	0,021*	0,064	0,103	0,920	0,614	0,827
Çalışma	0,125	0,048*	0,004*	0,627	0,121	0,231



Şekil 8. ISQ ortalama değerlerinin ölçüm dönemlerine göre dağılımı (*= ETZF grubunda operasyon esnasındaki ölçümler ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görüldü.)

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalık, konjenital eksiklik, diş çürüğü veya travma sonucu gerçekleşebilen diş eksikliklerinin tedavi edilmesiyle hastaların çiğneme fonksiyonlarının kazandırılmasının yanında hastaların estetik beklentileri de karşılanmaktadır (16). Günümüz diş hekimliğinde diş eksikliklerinin giderilmesi amacıyla, Branemark ve arkadaşlarının çalışmaları sonucunda yerini alan titanyum implant sistemleri klinik pratiğinde tercih edilmektedir (3).

Dental implantların çene kemiğinde hazırlanan sokete yerleştirilmesinden sonra yüzeyi ile kemik arasındaki biyolojik bağlantı önemli bir rol oynamaktadır. Osseointegrasyon olarak tanımlanan ve implant ile kemik arasındaki direkt bağlantıyı tanımlayan bu terim, 1960'lı yıllarda Branemark'ın çalışmaları sonucunda literatürde yerini almıştır (14).

Modern diş hekimliğinde hastaların eksik dişlerinin en hızlı ve en sağlıklı bir şekilde giderilmek istenmesi, araştırmacıları osseointegrasyon sürecini hızlandırmaya yönelik çalışmalara yönlendirmiştir (22, 41). Son dönemlerde implant yüzeyine uygulanan ve otolog kan ürünlerinden olan trombosit konsantrelerinin, osseointegrasyon üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar literatürde yerini almıştır (5, 6, 106). Çalışmamızda da trombosit konsantrelerinden enjekte edilebilen trombosit zengin fibrinin (ETZF) implant stabilitesi üzerine olan etkileri araştırıldı.

Osseointegrasyon sürecinin başarılı bir şekilde başlaması ve tamamlanabilmesi için öncelikle implantın kemik soketi içerisindeki mekanik tutuculuğunu tanımlayan primer stabilizasyonunun sağlanması gerekmektedir. Yapılan çalışmalar da primer stabilizasyonun yeterli seviyede olmaması ve mikro hareketlerin mevcut olması halinde kemik ile implant yüzeyi arasında osseointegrasyonun gerçekleşmeyeceği ve fibrotik iyileşmeyle sonuçlanabileceği belirtilmektedir. Osseointegrasyonun tam olarak sağlanması başlangıçta mevcut olan mekanik bağlantının yerini biyolojik bağlantıya bırakması ile sonuçlanır (25) (107).

Bizim çalışmamız planlanırken özellikle erken dönem mekanik stabilitenin önemi göz önünde bulunduruldu. Literatür incelendiğinde implantların mekanik bağlantısının yani primer stabilitesinin osseointegrasyon üzerine etkileri çok sayıda çalışmada belirtilmektedir (67, 73, 107). Bununla birlikte implantların stabilitesinin objektif ve niceliksel olarak değerlendirilebilmesi ve fonksiyonel yüklemeye zamanına karar verilebilmesi için stabilite ölçüm yöntemlerinin önemi yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır (58, 107). Çalışmacılar, stabilite ölçüm yöntemlerinde mikroskobik ve histolojik incelemenin altın standart olduğunu fakat girişimsel yöntemler olduğu için klinik kullanım da çok tercih edilmediğini belirtmişlerdir (10, 58, 67).

Çalışmamızda stabilite ölçüm yöntemi olarak girişimsel olmayan yöntemlerden rezonans frekans analiz (RFA) yöntemi tercih edildi. Stabilite ölçümü için çeşitli yöntemler bulunmasına rağmen RFA yöntemi klinik olarak kullanım kolaylığı ile ön plana çıkmaktadır (75). Meredith ve arkadaşları tarafından tanımlanan RFA yöntemi kolay uygulanabilirliği, tekrarlanabilir ölçümleri, güvenilir sonuçları ve niceliksel olarak verdiği implant stabilite katsayısı (ISQ- implant stability quotient) değerleri sayesinde birçok çalışmada stabilite ölçüm yöntemi olarak tercih edilmiştir (10, 68, 75). Çalışmamızda RFA yöntemi ile ISQ ortalama değerleri operasyon esnasında ve sonraki dönemlerde kolaylıkla ve başarılı bir şekilde belirlenebildi.

Çalışmamıza dahil edilen 40 adet implanta, operasyon esnasında tek aşamalı implant cerrahisi planlanarak dişeti iyileşme başlıkları yerleştirildi ve protetik yüklemeye yapılmadı. Tek aşamalı cerrahi sayesinde planlanan dönemlerde RFA ölçümleri rahatlıkla yapılabilirdi. Tek aşamalı implant cerrahisi sayesinde yüklemeye yapılmadan beklenen dönemde dişeti iyileşmesi istenilen seviyede olmaktadır ve osseointegrasyon tamamlandıktan sonra ikinci bir cerrahi işlem ihtiyacı olmamaktadır. Çift aşamalı implant cerrahisi ise iyileşme döneminde enfeksiyon riskini aza indirmesi ve implanta gelebilecek kuvvetlerin engellenmesi nedeniyle tercih edilebilmektedir (108). Çalışmamızda planlanan dönemlerde RFA ölçümü yapılabilmesi için implant içerisine vida sistemi ile yerleştirilen ölçüm parçası nedeniyle tek aşamalı implant cerrahisi tercih edildi.

Oral bölgede yapılan cerrahi işlemler sonrasında görülen bakteriyal enfeksiyonlardan stafilokoklar, streptokoklar ve anaerob rodlar etken olarak

gösterilmektedir. Erken dönem implant kayıplarında, bakteri kontaminasyonu bir risk faktörü olarak gösterilmektedir ve tedavisi zor olmakla birlikte %2 implant kayıp oranı bildirilmektedir. İmplant operasyonları sonrası sistemik antibiyotik kullanımı tartışmalı bir konu olsa da bakteriyal kontaminasyonu ve erken dönem implant kaybını önlemek amacıyla tavsiye edilmektedir (109). Çalışmamızda da cerrahi operasyonlar sonrası gelişebilecek enfeksiyonları engellemek amacıyla geniş spektrumlu antibiyotik (amoksisilin ve klavulanik asit, 2x1) kullanımı oral yolla 1 hafta olacak şekilde uygulandı. Hastaların iyileşme döneminde ve sonraki takip sürecinde herhangi bir enfeksiyon bulgusu ile karşılaşılmadı.

Çalışmamızda kullandığımız RFA yönteminde 1-100 arasında değişen ISQ değerine göre skorlanabilmektedir (10). Dental implantların stabiliteilerinin değerlendirildiği çalışmalarda ISQ değer ortalamalarının 52-90 arasında olduğu rapor edilmiştir (72, 73). Çalışmamız sonunda elde ettiğimiz elde ettiğimiz ortalama ISQ değerlerinin hem kontrol hem çalışma grubunda literatür ile uyumlu olarak bu değerler arasında olduğu görüldü.

Günümüzde RFA yöntemine uygun farklı ticari isimlerde çeşitli cihazlar bulunabilmektedir. Çalışmamızın ISQ değerleri penguin RFA cihazı ve Multipag (Integration Diagnostics Sweden AB, Göteborg, Sweden) ölçüm parçası ile yapılmış olup, ölçümler kolaylıkla ve başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Becker ve arkadaşlarının farklı RFA ölçüm cihazlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında 30 hastada 38 implant üzerinde değerlendirme yapmışlardır ve farklı cihazlarda elde edilen ISQ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmediğini rapor etmişlerdir. Osstell ve Penguin cihazlarının karşılaştırıldığı bu çalışmada çalışmacıların subjektif değerlendirmelerine göre penguin cihazının ve multipag parçasının daha kullanışlı olduğunu belirtmişlerdir (76).

Çalışmamızda implant stabiliteilerini değerlendirirken belli bir standardizasyonun sağlanması amacıyla bazı kriterlere göre hasta grupları belirlendi. Çalışmamıza alt çenelerinde diş eksikliği simetrik olarak aynı bölgede veya yan yana olan hastaların dahil edilmesi kararlaştırıldı. Bunun sebebi kemik kalitesi ve yoğunluğunun üst ve alt çenede hatta aynı çenenin farklı bölgelerinde dahi farklılık göstermesidir. Yapılan çalışmalar alt çenede Lekholm ve Zarb sınıflamasına (33) göre tip 2 kemiğin daha fazla

olduğu belirtilmektedir ve tip 2 karakterli kemik kalın kortikal tabaka ve iç kısımda yoğun trabeküler kemik yapısı eklinindedir. Kemik kalitesi ve yoğunluğunun implant başarısı üzerine etkileri değerlendirildiğinde alt çene de yapılan implant uygulamalarının özellikle st çene posterior bölgeye göre daha başarılı olduğu belirtilmektedir (107). Bizim alışmamızda da tip 2 kemiğe sahip hastalar değerlendirmeye alındı ve bu sayede kemik yapısının implant stabilitesine olan etkisi en aza indirgenmek istendi. Çalışma sonunda her iki gruptaki ölüm dönemlerine göre tip 2 kemikte 73-74 ISQ ortalama değerleri elde edildi. Literatür incelendiğinde Herekar ve arkadaşları kemik tiplerine göre ISQ ortalamalarını tip 2 kemikte 77,35, tip 3 kemikte 70,55 ve tip 4 kemikte 60,0 olarak rapor etmişlerdir (110). Başka bir çalışmada da maksilla ve mandibula da implantların ISQ ortalama değerleri araştırılmış ve mandıbulada 71,4, maksilla da 63,0 olarak belirtilmiştir (111). Çalışmamızda elde ettiğimiz ISQ ortalama değerlerinin önceki çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü.

Kemik kalitesi ve yoğunluğunun belirlenebilmesi için en ideal görüntüleme yönteminin bilgisayar destekli tomografiler olduğu belirtilmektedir (60-62). Literatür incelendiğinde Song ve arkadaşları konik ışınlı bilgisayarlı tomografi ile kemik kalitesi ve yoğunluğunun implant stabilitesi ile olan ilişkisini 61 implant üzerinde incelemişlerdir. Çalışmanın sonunda kompakt kemik kalınlığı ile ISQ ortalama değerlerinin birbirleri ile bağıntılı olduğu bildirilmiştir (61). Bizim alışmamızda operasyon öncesi alınan rutin panoramik radyografilere göre implant operasyonlarının planlaması yapılmış olup, konik ışınlı bilgisayarlı tomografiye başvurulmamıştır. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi ile görüntülemeye başvurulmamasının sebebi çalışmaya dahil edilen hastaların yeterli kemik hacim ve miktarına sahip olan hastalar olması ve ek görüntülemeye ihtiyaç olmamasıdır.

Javed ve arkadaşları çalışmalarında 1983 ve 2013 yılları arasında implant stabilitesini etkileyen faktörler ile ilgili yayınları ele almışlardır ve çalışmanın sonunda kemik kalitesi ve miktarının, implant geometrisinin ve uygulanan cerrahi tekniğin dental implantların primer stabilitesi ile genel başarı oranını önemli lde etkilediğini rapor etmişlerdir (107). Çalışmamızda da stabiliteyi etkileyen bu faktörler göz önünde bulundurularak alt çenelerinde diş eksikliği olan hastaların aynı implant sistemi ile ve aynı cerrahi ekip tarafından operasyonlar sürdürüldü.

Literatür incelendiğinde kemik kalitesi ve miktarının implant stabilitesi üzerine olan etkisi vurgulanmaktadır ve özellikle primer stabilitenin tip 4 kemikte düşük olduğu belirtilmektedir. Bu amaçla çalışmacılar implant boy ve çapının artırılabilceğini savunmuşlardır fakat kemik kalitesinin yeterli olduğu özellikle kortikal kemik kalınlığının istenilen seviyede olduğu durumlarda etkisinin olmadığı belirtilmiştir (104, 105). Çalışmacılar 13 mm'den uzun implantlarda stabilitenin artmadığını ve frezleme esnasında kullanılan uzun frezlerin meydana getirdiği ısı artışına bağlı olarak kemikte daha fazla rezorpsiyon olduğu ve primer stabilite üzerine olumsuz etkilerinden bahsedilmiştir (111). Bizim çalışmamızda literatür doğrultusunda tip 2 kemiğin yeterli kemik kalitesi ve yoğunluğu sağladığı bilindiğinden kısa veya uzun implantlar ya da çap olarak mini implantlar tercih edilmedi. Operasyonlarda 3.75 ve 4.1 çaplı; 8.5, 10.0 ve 11.5 mm boyunda implantlar ile çalışma sürdürüldü. Çalışmacılar implant boy ve çapının primer stabilite üzerine olan etkisinden ziyade kemik yapısında bulunan kortikal tabakanın trabeküler yapıya göre 10 ila 20 kat daha rijit bir yapı oluşturmasıyla primer stabilite üzerine daha çok etkisi olduğunu belirtmektedirler (105, 111).

Kemik kalitesi ve yoğunluğunun, implant stabilitesi üzerine olan etkisi yerleştirme torku değerleri ile de incelenebilmektedir. Konu ile ilgili Makary ve arkadaşlarının çalışmaları sonunda, yerleştirme torku ile ISQ ortalama değerlerine kemiğin kalite ve yoğunluğunun direkt etkisinin olduğu görülmüştür (112). Friberg ve arkadaşları da yerleştirme torku ve RFA yöntemini 61 implant üzerine yaptıkları insan çalışmasında histolojik olarak değerlendirmişler ve her iki yöntemin birbirleriyle bağıntılı sonuçları olduğunu rapor etmişlerdir (113). Çalışmamız sonunda da literatür ile uyumlu olarak ISQ değerlerin ile yerleştirme torku değerlerinin birbirleri ile bağıntılı olarak değişkenlik gösterdiği görüldü.

Çalışmamızda ISQ ölçüm dönemleri operasyon esnasında, 1., 2. ve 4. hafta da olmak üzere planlandı. Literatür incelendiğinde çalışmacılar implantların ilk bir aylık süreçte ISQ ortalama değerlerinde azalma olduğunu gözlemlemişler ve bu durumu implant ile kemik arasındaki iyileşme periyodundaki rezorpsiyon ve yeniden şekillendirme ile ilişkilendirmişlerdir (114, 115). Han ve arkadaşlarının çalışmalarında ISQ ortalama değerlerindeki azalmanın 3. haftada en fazla olduğunu rapor edilmiş ve 8 haftanın sonunda stabilitenin operasyon ölçümlerine yaklaştığı belirtilmiştir (116).

Monov ve arkadaşlarının çalışmacılarında ise özellikle 0-4 günlük ölçüm periyodundaki ISQ değerlerinde azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (5).. Çalışmamızda literatür doğrultusunda implant stabilitesinin özellikle hızlı düşüş gösterdiği ilk 1 aylık döneme, içeriğinde yüksek oranda büyüme faktörü olan ETZF'nin etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızın elde edilen sonuçları değerlendirildiğinde, kontrol grubunun operasyon ile 1. hafta arasındaki ISQ ortalama değerlerinde görülen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Kontrol grubunda operasyon sonrasında görülen ISQ ortalama değerlerindeki azalmanın daha önceki çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü. Devam eden ölçüm dönemlerinde kontrol grubunda anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Çalışma grubunun ölçüm dönemlerindeki ISQ ortalama değerleri karşılaştırıldığında, operasyondan sonraki dönemlerde artış görülmektedir ve operasyon ile 2. ve 4. hafta ölçümleri karşılaştırıldığında bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu rapor edildi. ETZF'nin erken dönemde salınımını sağladığı büyüme faktörleri sayesinde çalışma grubundaki ISQ ortalama değerlerinin arttığı düşünülmektedir.

Kontrol ve çalışma grupları ölçüm dönemlerine göre birbirleriyle karşılaştırıldığında, ISQ ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olmamasında çalışmamızın sadece tip 2 kemikte sürdürülmesinin etkisi olduğu düşünülmektedir çünkü tip 2 kemik iyi kortikal destek sağlaması ile yeterli primer stabiliteyi sağlamaktadır (104). Çalışmamızdaki grupların ISQ ortalama değerlerinin 70'in üzerinde olduğu görülmektedir ve bu değer yüksek implant stabilitesini göstermektedir (71). ETZF'nin sahip olduğu özellikler göz önünde bulundurulduğunda, özellikle primer stabilitenin zayıf olduğu tip 4 kemik yapısına sahip bölgelerde uygulanan implantlarda erken dönem primer stabilite üzerine daha fazla etkisi olacağı düşünülmektedir.

Çalışma grubunda ölçüm dönemlerine göre incelediğimizde elde ettiğimiz veriler ETZF'nin ISQ ortalama değerlerinde artış olduğunu göstermektedir. Özellikle operasyon ile 2. ve 4. hafta arasındaki artışın en fazla olduğu rapor edildi. Bu etkinin özellikle ETZF'nin içeriğindeki yüksek orandaki büyüme faktörleri sayesinde olduğu düşünülmektedir. ETZF'nin büyüme faktörü salınımının incelendiği bir çalışmada Miron ve arkadaşları erken dönemde (15 dakika) TZP'nin daha yüksek oranda büyüme faktörü

salınımı yaptığını, 10 günlük süreçte ise ETZF'nin büyüme faktörü salınımının (TKBF, EBF, IBF) daha yüksek olduğunu, TBF- β ile DEBF ise TZP grubunda salınımının yüksek olduğunu bildirilmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ETZF grubunda görülen anlamlı artış Miron ve arkadaşlarının elde ettikleri veriler ile uyumlu olarak 2. haftada başlamaktadır. Miron ve arkadaşları ayrıca çalışmalarında ETZF ve TZP'nin biyoyumluk, hücre migrasyonu ve proliferasyonu açısından değerlendirdiğinde her iki grupta olumlu etkilerinin olduğunu fakat ETZF'nin hücre migrasyonunda; TZP'nin ise hücre proliferasyonundaki etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı derece de yüksek olduğu rapor edilmiştir (99). Wang ve arkadaşlarının ETZF ve TZP'nin insan osteoblast hücresi davranışları üzerindeki etkileri konusundaki çalışmalarında belirgin bir şekilde ETZF'nin, TZP ve kontrol doku kültürü plastiği grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla osteojenik etkisinin olduğu belirtilmiştir. Çalışmacılar ek olarak EZTF'nin lökosit içeriğinin ve pıhtılaşmamış fibrin proteinlerinin avantajlarını vurgulamışlardır (9).

Literatür incelendiğinde, bizim çalışmamızla benzer şekilde trombosit konsantreleri ve büyüme faktörlerinin osseointegrasyon süreci ve primer implant stabilitesi üzerine olan etkilerinin RFA yöntemi veya histolojik değerlendirmeler ile incelendiği birçok çalışma görülmektedir. (5, 6, 91, 106, 117). Çalışmamızda ETZF grubundaki ISQ ortalama değerlerindeki anlamlı artışın benzerini Öncü ve arkadaşlarının çalışmalarında da görülmektedir. Çalışmacılar, TZF'nin implant stabilitesine olan etkilerini RFA yöntemiyle 1. ve 4. haftalarda değerlendirmişler ve erken dönem stabilitenin arttığını belirtmişlerdir (6). Başka bir klinik çalışmada da Pirpir ve arkadaşları trombosit konsantrelerinden KBF uygulaması yapmışlardır ve RFA yöntemi ile değerlendirmeleri sonucunda erken dönem iyileşme üzerinde olumlu etkilerinden söz etmişlerdir (106). Literatür incelendiğinde aksini savunan çalışmalar da mevcuttur. Monov ve arkadaşları çalışmalarında TZP'nin etkilerini RFA yöntemi ile değerlendirmişler ve ISQ ortalama değerlerinde anlamlı bir farklılığın olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışmanın sonunda yazarlar alt çene anterior bölgede çalışmanın yapıldığını ve yeterli implant stabilitesinin sağlandığını, bu yüzden takip dönemlerinde ISQ ortalama değer değişikliklerinin anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (5). TZP ile ilgili benzer bir çalışmada Ergün ve arkadaşları TZP'nin stabilite üzerine etkisi olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışmanın sonunda araştırmacılar her iki grupta başlangıç ve devam

eden dönemlerde ISQ ortalama değerlerinin erken yükleme için elverişli olduğunu belirtmişler ve kemik yapısının zayıf olduğu bölgelerde benzer çalışmaların yapılmasını tavsiye etmişlerdir (118).

Trombosit konsantrasyonunun osseointegrasyon üzerine olan etkilerinin araştırıldığı histomorfolojik çalışmalara bakıldığında Zechner ve arkadaşları, TZP'nin etkilerini değerlendirmek amacıyla 72 implant uygulaması yapmışlardır. 3, 6 ve 12 haftalık periyotlarda gruplar sakrifiye edilip histomorfolojik inceleme yapılmıştır. Gruplar incelendiğinde 3 ve 6 haftalık dönemlerde TZP uygulanan implant soketlerinde kemik yoğunluğu ve implant-kemik bağlantısı artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (91). Bizim çalışmamızın sonuçlarına da bakıldığında ETZF uyguladığımız implantlarda 2 ve 4 haftalık dönemlerde ISQ ortalama değerlerinde anlamlı bir artış olduğu görüldü. Benzer bir çalışmada da Kammerer ve arkadaşları, büyüme faktörlerinden TKBF'nin implantların osteojenezisi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmanın 6 haftalık histomorfolojik değerlendirmesinde TKBF (+) olan grubun kemik oluşumunun daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar çalışmanın sonunda TKBF'nin kemik oluşumunu desteklediği ve bu sayede özellikle kötü kemik kalitesine sahip bölgelerde implantın stabilitesini arttırabileceğini belirtmişlerdir (119).

Araştırmamızın kontrol ve çalışma gruplarının ISQ ölçüm dönemlerine göre yapılan değerlendirmesinde anlamlı bir farklılık görülmemesinde kemik kalitesi ve yoğunluğunun yanında çalışmaya dahil edilen hastaların tamamen sağlıklı bireylerden oluşmasının etkisinin de olacağı düşünülmektedir. Özellikle iyileşme bozukluğunun olduğu diyabet gibi durumlarda azalan anjiogenezis, büyüme faktörü salınımı ve yetersiz kollajen sentezi ile karşılaşmaktadır (120). Konu ile ilgili Durmuşlar ve arkadaşlarının çalışmasında, diyabetik tavşan modellerinin parietal kemiklerinde oluşturulan kritik boyutlardaki kemik defektlerinde TZF'nin etkileri incelenmiş ve diyabetik tavşanlarda TZF uygulanan grupta kemik iyileşmesinin arttığını rapor edilmiştir (121). Özellikle yara iyileşmesi bozukluğu ile karşılaşılan diyabet gibi hastalıklar durumunda ETZF'nin etkilerinin incelenebileceği klinik ve histolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETZF'nin tek başına veya diğer biyomateryaller ile kullanımını ve avantajlarını belirten çalışmalar literatürde bulunmaktadır. ETZF ile kemik greftlerinin beraber kullanıldığı klinik uygulamalarda oluşan greft materyali ile ETZF bir pıhtılaşmış yapı

oluşturur. Jel veya macun kıvamında olan bu yapı sayesinde greft materyalinin dağılmasını engellenir, hacmi artar, rahat çalışılabilir bir kıvam elde edilir ve defekt bölgesine kolay uygulanabilir. ETZF de bulunan trombositler, büyüme faktörlerini salınmasını indükler ve bu sayede kemik grefti için biyoaktivasyon desteklenmiş olur (102). Gülşen ve arkadaşlarının 12 hastada sinüs lift operasyonları ile eş zamanlı uyguladıkları 18 implant operasyonunda, ETZF ile emdirilmiş kollajen tıkaçıcıları birlikte uygulamış ve 6 aylık radyografik muayenenin sonunda yeni kemik oluşumu olduğu rapor edilmiştir (101).

Sürdürdüğümüz çalışmanın ISQ ölçüm dönemlerinde ve devam eden rutün takip sürecinde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşmadı ve ortalama 12 haftalık bekleme sürecinden sonra protetik yükleme aşamasına geçildi. Dental implantların klinik başarısını değerlendirmek için Misch ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınladıkları konsensus kararı bulunmaktadır. Implant sağlık kalitesini belirleyen bu konsensus kararı, implantların sağlık durumunun belirlenmesi ve tedaviye karar verilmesine yardımcı olmaktadır (55). Çalışmamıza dahil edilen toplam 40 implant bu rehber göre değerlendirildiği de başarılı olduğunu söylemek mümkündür.

ETZF hazırlanması için düşük hızlı santrifüjleme konseptine göre (700 rpm – 3 dk), santrifüjleme esnasında merkezkaç kuvvetinin azaltılması (60gr) ve antikoagülan içermeyen plastik tüplerin kullanımı söz konusudur (98). ETZF ile ilgili sürdürülen çalışmaların sonunda hazırlanış konsepti sayesinde büyüme faktörlerinin miktarının arttığı ve bunun yanında insan osteoblast hücrelerinin göçünün, çoğalmasının ve farklılaşmasının arttırdığı rapor edilmiştir. Çalışmamız sonunda ETZF grubunda gördüğümüz ISQ ortalama değerlerindeki artışında bu etki ile oluştuğu düşünülmektedir. Fakat takip sürecimiz RFA yöntemi ile yapılmış olmakla beraber implant-kemik arasındaki iyileşmenin değerlendirilmesinde en ideal yöntemin histomorfolojik inceleme olduğu bilinmektedir.

Günümüzde diş eksikliklerinin giderilmesi için sıklıkla tercih edilen implant tedavilerinin iyileşme sürecini kısaltabilmek hastaların öncelikli beklentileri arasındadır. Dental implantların protetik yükleme aşaması için önemli bir kriter olan yeterli stabilitenin sağlanmasının önemi çalışmamız için ön fikir olmuştur. Araştırmamız sonunda elde ettiğimiz veriler ETZF'nin implantların erken dönemdeki mekanik

stabilitesi üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Çalışmamız kemik kalitesi ve yoğunluğu bakımından yeterli seviyede olan tip 2 kemik tipinde sürdürüldü ve elde edilen ortalama ISQ değerlerinin erken protetik yükleme için yeterli olduğu görüldü (71). Literatür incelendiğinde trabeküler kemiğin fazla olduğu alanlarda primer stabilitenin azaldığı ve protetik yükleme için daha uzun süreler beklenmesi gerektiği belirtilmektedir (104). Araştırmamız sonunda ETZF'nin erken dönem stabilite üzerine olumlu etkileri olduğu görülse de stabilite için tercih ettiğimiz RFA yöntemi osseointegrasyon miktarını belirleyememektedir ve bu konu ile ilgili histomorfolojik incelemeler yapılması gerekmektedir. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda özellikle primer stabilitenin düşük olduğu bilinen trabeküler kemik yapısının hakim olduğu alanlarda ETZF'nin stabilizasyon ve osseointegrasyon süreci üzerine etkilerinin incelendiği klinik ve histolojik olarak araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 40 adet implant uygulaması başarılı bir şekilde tamamlandı ve takip dönemlerinde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmadı.
2. Çalışmamızda stabilite ölçümü için RFA yöntemi tercih edildi ve bu yöntemin kolay uygulanabildiği, operasyon esnasında ve sonraki dönemlerde tekrarlanabilen ölçümlere izin verdiği, girişimsel olmayan bir yöntem olduğu ve niteliksel olarak değerlendirmeyi sağlayan ISQ değerleri ile stabilite değerlendirme yöntemleri arasında tercih edilebileceği gözlemlendi.
3. Çalışmamızın 4. haftasının sonunda her iki grubunda ISQ ortalamalarının protetik yükleme için yeterli seviyede olduğu saptandı.
4. Çalışmamızda etkilerini incelediğimiz ETZF yönteminin, hazırlanması esnasında kısa santrifüjleme süresi ve uygulama kolaylığı ile hızlı ve başarılı bir şekilde kullanılabilirdiği görüldü. Çalışma sürecinde ETZF hazırlanışı, uygulanması ve post operatif dönemde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmadı.
5. Çalışmamızda ETZF uygulanan grupta operasyon ortalama ISQ değerleri ile 1., 2. ve 4. hafta takip dönemlerindeki ISQ ortalama değerlerinde artış olduğu görüldü. Bu ölçümlerden operasyon ile 2. hafta ve operasyon ile 4. hafta ISQ artışları istatistiksel olarak anlamlı görüldü.
6. Kontrol grubunun operasyon ortalama ISQ değerleri ile 1. hafta ortalama ISQ değerleri arasında azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Kontrol grubunun devam eden takip dönemlerinde ISQ değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı olarak görülmedi.
7. Kontrol ve çalışma grupları ölçüm dönemlerine göre birbirleri ile karşılaştırıldığında operasyon esnasında kontrol grubunun ISQ ortalama değerlerinin yüksek olduğu; devam eden haftalardaki ölçümlerde ise çalışma grubunun ortalama ISQ

değerlerinin yüksek olduğu görüldü fakat bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.

8. Çalışmamızın 4 haftalık takip dönemleri sonunda RFA yöntemiyle yapılan değerlendirme ile ETZF'nin implant stabilitesi üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü fakat değerlendirme için tercih edilen RFA yöntemi, osseointegrasyonun incelenmesi için yeterli bir yöntem değildir. ETZF'nin osseointegrasyon üzerine etkilerini belirleyebilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Gaviria L, Salcido JP, Guda T, Ong JL. Current trends in dental implants. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;40(2):50-60.
2. Moraschini V, Poubel LdC, Ferreira V, dos Sp Barboza E. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2015;44(3):377-88.
3. Brånemark P-I, Chien S. *The osseointegration book: from calvarium to calcaneus*: Quintessence Publishing Company; 2005.
4. Anitua E, Orive G, Pla R, Roman P, Serrano V, Andía I. The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: a histologic and histomorphometric study. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2009;91(1):158-65.
5. Monov G, Fuerst G, Tepper G, Watzak G, Zechner W, Watzek G. The effect of platelet-rich plasma upon implant stability measured by resonance frequency analysis in the lower anterior mandibles: A pilot study. *Clinical oral implants research*. 2005;16(4):461-5.
6. Öncü E, Alaaddinoglu EE. The effect of platelet-rich fibrin on implant stability. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2015;30(3).
7. M Dohan Ehrenfest D, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012;13(7):1131-7.
8. Varela HA, Souza JC, Nascimento RM, Araújo RF, Vasconcelos RC, Cavalcante RS, et al. Injectable platelet rich fibrin: Cell content, morphological, and protein characterization. *Clinical oral investigations*. 2019;23(3):1309-18.
9. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets*. 2018;29(1):48-55.
10. Swami V, Vijayaraghavan V, Swami V. Current trends to measure implant stability. *The Journal of the Indian Prosthodontic Society*. 2016;16(2):124.
11. Abraham CM. Suppl 1: A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *The open dentistry journal*. 2014;8:50.
12. Lee JH, Frias V, Lee KW, Wright RF. Effect of implant size and shape on implant success rates: a literature review. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2005;94(4):377-81.

13. Pasqualini U, Pasqualini ME. THE HISTORY OF IMPLANTOLOGY. Treatise of Implant Dentistry: The Italian Tribute to Modern Implantology: Ariesdue; 2009.
14. Brånemark P-I, Breine U, Adell R, Hansson B, Lindström J, Ohlsson Å. Intraosseous anchorage of dental prostheses: I. Experimental studies. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*. 1969;3(2):81-100.
15. Sullivan RM. Implant dentistry and the concept of osseointegration: a historical perspective. *Journal of the California Dental Association*. 2001;29(11):737-45.
16. Diaz-Marcos J. Bone response to decontamination treatments for dental biomaterials. *Bone Response to Dental Implant Materials: Elsevier*; 2017. p. 163-84.
17. Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson H-A, Lindström J. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1981;52(2):155-70.
18. Zarb GA, Albrektsson T. Osseointegration: a requiem for the periodontal ligament. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1991;11(1):88-91.
19. Jayesh RS, Dhinakarsamy V. Osseointegration. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2015;7(Suppl 1):S226.
20. Xiao G, Cui Y, Ducey P, Karsenty G, Franceschi RT. Ascorbic acid-dependent activation of the osteocalcin promoter in MC3T3-E1 preosteoblasts: requirement for collagen matrix synthesis and the presence of an intact OSE2 sequence. *Molecular endocrinology*. 1997;11(8):1103-13.
21. Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontology 2000*. 2017;73(1):22-40.
22. Park JY, Gemmell CH, Davies JE. Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography. *Biomaterials*. 2001;22(19):2671-82.
23. Gorbet MB, Sefton MV. Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. *The Biomaterials: Silver Jubilee Compendium: Elsevier*; 2004. p. 219-41.
24. Hong J, Andersson J, Ekdahl KN, Elgue G, Axen N, Larsson R, et al. Titanium is a highly thrombogenic biomaterial: possible implications for osteogenesis. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82(07):58-64.
25. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology: Elsevier health sciences*; 2011.
26. Albrektsson T, Brånemark P-I, Zarb GA. *Tissue-integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry: Quintessence*; 1985.
27. Ramazanoglu M, Oshida Y. Osseointegration and bioscience of implant surfaces-current concepts at bone-implant interface. *Implant dentistry—a rapidly evolving practice*. 2011:978-53.
28. Huwais S, Meyer EG. A Novel Osseous Densification Approach in Implant Osteotomy Preparation to Increase Biomechanical Primary Stability, Bone Mineral Density, and Bone-to-Implant Contact. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2017;32(1).
29. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. *Contemporary oral and maxillofacial surgery: Mosby St. Louis*; 1988.

30. Browne M, Gregson P. Effect of mechanical surface pretreatment on metal ion release. *Biomaterials*. 2000;21(4):385-92.
31. Elias CN. Factors affecting the success of dental implants. *Implant dentistry: a rapidly evolving practice Rijeka: InTech*. 2011:319-64.
32. Steinemann SG. Titanium—the material of choice? *Periodontology* 2000. 1998;17(1):7-21.
33. Lekholm U. Patient selection and preparation. *Tissue-integrated prostheses Osseointegration in clinical dentistry*. 1985:199-209.
34. Eberhardt C, Habermann B, Müller S, Schwarz M, Bauss F, Kurth AH. The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model. *Journal of Orthopaedic Science*. 2007;12(1):61-6.
35. Mavrogenis A, Dimitriou R, Parvizi J, Babis G. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2009;9(2):61-71.
36. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson A. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int j oral maxillofac implants*. 1986;1(1):11-25.
37. Buser D, Schenk R, Steinemann S, Fiorellini J, Fox C, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *Journal of biomedical materials research*. 1991;25(7):889-902.
38. Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early wound healing around endosseous implants: a review of the literature. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2005;20(3).
39. Ellingsen JE, Thomsen P, Lyngstadaas SP. Advances in dental implant materials and tissue regeneration. *Periodontology* 2000. 2006;41(1):136-56.
40. Schakenraad J, Busscher H, Wildevuur CR, Arends J. The influence of substratum surface free energy on growth and spreading of human fibroblasts in the presence and absence of serum proteins. *Journal of biomedical materials research*. 1986;20(6):773-84.
41. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental materials*. 2007;23(7):844-54.
42. Boyan BD, Dean DD, Lohmann CH, Cochran DL, Sylvia VL, Schwartz Z. The titanium-bone cell interface in vitro: the role of the surface in promoting osteointegration. *Titanium in medicine: Springer*; 2001. p. 561-85.
43. Wennerberg A, Albrektsson T. Suggested guidelines for the topographic evaluation of implant surfaces. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2000;15(3).
44. Anil S, Anand P, Alghamdi H, Jansen J. Dental implant surface enhancement and osseointegration. *Implant dentistry—a rapidly evolving practice*. 2011:83-108.
45. Novaes Jr AB, Souza SLSd, Barros RRMd, Pereira KKY, Iezzi G, Piattelli A. Influence of implant surfaces on osseointegration. *Brazilian dental journal*. 2010;21(6):471-81.
46. Conner KA, Sabatini R, Mealey BL, Takacs VJ, Mills MP, Cochran DL. Guided bone regeneration around titanium plasma-sprayed, acid-etched, and

hydroxyapatite-coated implants in the canine model. *Journal of periodontology*. 2003;74(5):658-68.

47. Elias CN, Oshida Y, Lima JHC, Muller CA. Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2008;1(3):234-42.

48. Braceras I, De Maeztu M, Alava J, Gay-Escoda C. In vivo low-density bone apposition on different implant surface materials. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2009;38(3):274-8.

49. Sul Y-T, Johansson CB, Röser K, Albrektsson T. Qualitative and quantitative observations of bone tissue reactions to anodised implants. *Biomaterials*. 2002;23(8):1809-17.

50. Ellingsen JE, Johansson CB, Wennerberg A, Holmén A. Improved retention and bone-to-implant contact with fluoride-modified titanium implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19(5).

51. De Groot K, Wolke J, Jansen J. Calcium phosphate coatings for medical implants. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 1998;212(2):137-47.

52. Ferris D, Moodie G, Dimond P, Giorani C, Ehrlich M, Valentini R. RGD-coated titanium implants stimulate increased bone formation in vivo. *Biomaterials*. 1999;20(23-24):2323-31.

53. Sykaras N, Triplett RG, Nunn ME, Iacopino AM, Opperman LA. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on bone regeneration and osseointegration of dental implants. *Clinical oral implants research*. 2001;12(4):339-49.

54. Kaigler D, Avila G, Wisner-Lynch L, Nevins ML, Nevins M, Rasperini G, et al. Platelet-derived growth factor applications in periodontal and peri-implant bone regeneration. *Expert opinion on biological therapy*. 2011;11(3):375-85.

55. Misch CE, Perel ML, Wang H-L, Sammartino G, Galindo-Moreno P, Trisi P, et al. Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) pisa consensus conference. *Implant dentistry*. 2008;17(1):5-15.

56. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants: a model study in the dog. *Clinical oral implants research*. 2003;14(3):251-62.

57. CATER D. Effect of mechanical stress on tissue differentiation in the bony implant bed. *The bone-biomaterial interface*. 1991:368-76.

58. Atsumi M, Park S-H, Wang H-L. Methods used to assess implant stability: current status. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2007;22(5).

59. Misch CE. *Contemporary Implant Dentistry-E-Book: Arabic Bilingual Edition*: Elsevier Health Sciences; 2007.

60. Shahlaie M, Gantes B, Schulz E, Riggs M, Crigger M. Bone density assessments of dental implant sites: 1. Quantitative computed tomography. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2003;18(2).

61. Song Y-D, Jun S-H, Kwon J-J. Correlation between bone quality evaluated by cone-beam computerized tomography and implant primary stability. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2009;24(1).

62. Wyatt CC, Pharoah MJ. Imaging techniques and image interpretation for dental implant treatment. *International Journal of Prosthodontics*. 1998;11(5).
63. Chong L, Khocht A, Suzuki JB, Gaughan J. Effect of implant design on initial stability of tapered implants. *Journal of oral Implantology*. 2009;35(3):130-5.
64. Borsari V, Giavaresi G, Fini M, Torricelli P, Salito A, Chiesa R, et al. Physical characterization of different-roughness titanium surfaces, with and without hydroxyapatite coating, and their effect on human osteoblast-like cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2005;75(2):359-68.
65. Friberg B, Ekestubbe A, Sennerby L. Clinical outcome of Brånemark System implants of various diameters: a retrospective study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2002;17(5).
66. Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium (Newtown, Pa)*. 1994;15(2):152, 4-6, 8 passim; quiz 62.
67. Molly L. Bone density and primary stability in implant therapy. *Clinical oral implants research*. 2006;17(S2):124-35.
68. Bayarchimeg D, Namgoong H, Kim BK, Kim MD, Kim S, Kim T-I, et al. Evaluation of the correlation between insertion torque and primary stability of dental implants using a block bone test. *Journal of periodontal & implant science*. 2013;43(1):30-6.
69. Salvi GE, Lang NP. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19(7).
70. Meredith N, Books K, Fribergs B, Jemt T, Sennerby L. Resonance frequency measurements of implant stability in viva. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clinical oral implants research*. 1997;8(3):226-33.
71. Lages FS, Douglas-de Oliveira DW, Costa FO. Relationship between implant stability measurements obtained by insertion torque and resonance frequency analysis: A systematic review. *Clinical implant dentistry and related research*. 2018;20(1):26-33.
72. Bischof M, Nedir R, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Implant stability measurement of delayed and immediately loaded implants during healing. A clinical resonance-frequency analysis study with sandblasted-and-etched ITI implants. *Clinical oral implants research*. 2004;15(5):529-39.
73. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability: A resonance-frequency analysis study with delayed and immediately loaded ITI SLA implants. *Clinical oral implants research*. 2004;15(5):520-8.
74. Yao C, Ma L, Mattheos N. Can resonance frequency analysis detect narrow marginal bone defects around dental implants? An ex vivo animal pilot study. *Australian dental journal*. 2017;62(4):433-9.
75. Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontology 2000*. 2008;47(1):51-66.

76. Becker W, Hujoel P, Becker BE. Resonance frequency analysis: Comparing two clinical instruments. *Clinical implant dentistry and related research*. 2018;20(3):308-12.
77. Gaßling VL, Açıllı Y, Springer IN, Hubert N, Wiltfang J. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2009;108(1):48-55.
78. Reed GL, Fitzgerald ML, Polgár J. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the “secrete” life of thrombocytes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;96(10):3334-42.
79. Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: workable options for every size practice. *Journal of Oral Implantology*. 2014;40(4):500-10.
80. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological reviews*. 2003;83(3):835-70.
81. Berlanga-Acosta J, Gavilondo-Cowley J, López-Saura P, González-López T, Castro-Santana MD, López-Mola E, et al. Epidermal growth factor in clinical practice—a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *International wound journal*. 2009;6(5):331-46.
82. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Journal of Surgical Research*. 2009;153(2):347-58.
83. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schönberger JP, Hoffmann J, Overdevest EP, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *The Journal of extra-corporeal technology*. 2006;38(2):174.
84. Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2003;95(5):521-8.
85. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Diaz LY. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1994;52(2):161-5.
86. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology*. 2009;27(3):158-67.
87. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1997;55(11):1294-9.
88. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1998;85(6):638-46.
89. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *The American journal of sports medicine*. 2009;37(11):2259-72.
90. Arpornmaeklong P, Kochel M, Depprich R, Kübler N, Würzler K. Influence of platelet-rich plasma (PRP) on osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. An in vitro study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33(1):60-70.

91. Zechner W, Tangl S, Tepper G, Fürst G, Bernhart T, Haas R, et al. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometric study in minipigs. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2003;18(1).
92. Choukroun J, Miron RJ. Platelet rich fibrin: a second-generation platelet concentrate. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*. 2017;1.
93. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42(55):e62.
94. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical oral investigations*. 2016;20(9):2353-60.
95. Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *International journal of dentistry*. 2013;2013.
96. Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *Journal of Oral Implantology*. 2014;40(6):679-89.
97. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response. *Journal of periodontology*. 2017;88(1):112-21.
98. Choukroun J, Ghanaati S. Introducing the Low-Speed Centrifugation Concept. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*. 2017.
99. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical oral investigations*. 2017;21(8):2619-27.
100. Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2018;44(1):87-95.
101. Gülsen U, Dereci Ö. Evaluation of New Bone Formation in Sinus Floor Augmentation With Injectable Platelet-Rich Fibrin–Soaked Collagen Plug: A Pilot Study. *Implant dentistry*. 2019;28(3):220-5.
102. Shah R, Gowda TM, Thomas R, Kumar T, Mehta DS. Biological activation of bone grafts using injectable platelet-rich fibrin. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2019;121(3):391-3.
103. Prakash S, Thakur A. Platelet concentrates: past, present and future. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2011;10(1):45-9.
104. Miyamoto I, Tsuboi Y, Wada E, Suwa H, Iizuka T. Influence of cortical bone thickness and implant length on implant stability at the time of surgery—clinical, prospective, biomechanical, and imaging study. *Bone*. 2005;37(6):776-80.
105. Barikani H, Rashtak S, Akbari S, Badri S, Daneshparvar N, Rokn A. The effect of implant length and diameter on the primary stability in different bone types. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*. 2013;10(5):449.

106. Pirpir C, Yilmaz O, Candirli C, Balaban E. Evaluation of effectiveness of concentrated growth factor on osseointegration. *International journal of implant dentistry*. 2017;3(1):7.
107. Javed F, Ahmed HB, Crespi R, Romanos GE. Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: Factors of influence and evaluation. *Interventional Medicine and Applied Science*. 2013;5(4):162-7.
108. Buser D, Mericske-Stern R, Dula K, Lang NP. Clinical experience with one-stage, non-submerged dental implants. *Advances in dental research*. 1999;13(1):153-61.
109. Singh Gill A, Morrissey H, Rahman A. A systematic review and meta-analysis evaluating antibiotic prophylaxis in dental implants and extraction procedures. *Medicina*. 2018;54(6):95.
110. Herekar M, Sethi M, Ahmad T, Fernandes AS, Patil V, Kulkarni H. A correlation between bone (B), insertion torque (IT), and implant stability (S): BITS score. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2014;112(4):805-10.
111. Östman P-O, Hellman M, Wendelhag I, Sennerby L. Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery. *International Journal of Prosthodontics*. 2006;19(1).
112. Makary C, Rebaudi A, Sammartino G, Naaman N. Implant primary stability determined by resonance frequency analysis: correlation with insertion torque, histologic bone volume, and torsional stability at 6 weeks. *Implant dentistry*. 2012;21(6):474-80.
113. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants: A 20-month clinical study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1999;28(4):297-303.
114. Guler AU, Sumer M, Duran I, Sandikci EO, Telcioglu NT. Resonance frequency analysis of 208 Straumann dental implants during the healing period. *Journal of Oral Implantology*. 2013;39(2):161-7.
115. Huwiler M, Pjetursson BE, Bosshardt D, Salvi G, Lang NP. Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation. *Clinical oral implants research*. 2007;18(3):275-80.
116. Han J, Lulic M, Lang NP. Factors influencing resonance frequency analysis assessed by Osstell™ mentor during implant tissue integration: II. Implant surface modifications and implant diameter. *Clinical oral implants research*. 2010;21(6):605-11.
117. Kundu R, Rathee M. Effect of platelet-rich-plasma (PRP) and implant surface topography on implant stability and bone. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2014;8(6):ZC26.
118. Ergun G, Egilmez F, Cekic-Nagas I, Karaca İR, Bozkaya S. Effect of platelet-rich plasma on the outcome of early loaded dental implants: a 3-year follow-up study. *Journal of Oral Implantology*. 2013;39(s1):256-63.
119. Kämmerer PW, Schiegnitz E, Palarie V, Dau M, Frerich B, Al-Nawas B. Influence of platelet-derived growth factor on osseous remodeling properties of a variable-thread tapered dental implant in vivo. *Clinical oral implants research*. 2017;28(2):201-6.

120. Erdogan Ö, Uçar Y, Tatlı U, Sert M, Benlidayı ME, Evlice B. A clinical prospective study on alveolar bone augmentation and dental implant success in patients with type 2 diabetes. *Clinical oral implants research*. 2015;26(11):1267-75.

121. Durmuşlar MC, Ballı U, Dede FÖ, Doğan ŞB, Mısır AF, Barış E, et al. Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in diabetic rabbits. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2016;44(2):126-33.



8.EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 31/01/2018
TOPLANTI NO : 2018/03

KARARLAR :

- 3- Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-32-31/01 Protokol no'lu "Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrinin İmplant Stabilitesi Üzerine Etkileri" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

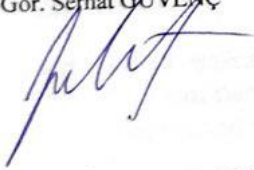
Ek 2. İntihal Beyan Formu

DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında yürütülen “Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrinin İmplant Stabilitesi Üzerine Etkileri” başlıklı tez için akademik intihal engelleme programında yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdadır.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Arş. Gör. Serhat GÜVENÇ



Doç. Dr. M. Cenk DURMUŞLAR



BENZERLİK ORANLARI: %4

Ek: İntihal tespit programı çıktısı

Ek 3. İntihal Tespit Programı Çıktısı

enjekte edilebilen trombositten zengin fibrinin implant stabilitesi
üzerine etkileri

ORIJINALLIK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	% 1
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
3	angora.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	BALCI, Hatice and TOKER, Hülya. "Trombositten zengin fibrin: Özellikleri ve dış hekimliğinde kullanımı", Gazi Üniversitesi, 2012. Yayın	<% 1
5	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	akademikcv.beun.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	egetipdergisi.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1

8	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
9	vdocuments.site İnternet Kaynağı	<% 1
10	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
11	ALTINTAŞ, Nuray Yılmaz, COŞKUN, Ümmügülsüm, KORKMAZ, Tolga and EREN KURU, Bahar. "Sinüs membran perforasyonunun trombositten zengin fibrin ile tamiri: Olgu sunumu", Yeditepe Üniversitesi Rektörlüğü, 2016. Yayın	<% 1
12	dokuman.osym.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.gazeteregli.com İnternet Kaynağı	<% 1
14	www.ulusalcerrahidergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
15	webftp.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	Submitted to Nigde University Öğrenci Ödevi	<% 1

- 17 ÇEVİK, Özge and ARSLAN, Ahmet Hamdi. <% 1
"Overektomili sıçanlarda alendronatın böbrek dokusu üzerindeki etkileri", Kafkas Üniversitesi, 2013.
Yayın
-
- 18 Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi <% 1
Öğrenci Ödevi
-
- 19 acikerisim.pau.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı
-
- 20 Submitted to Kirikkale University <% 1
Öğrenci Ödevi
-
- 21 ÖNER, Eyüp, GİRGİN, Sadullah, USLUKAYA, Ömer, BOZDAĞ, Zübeyir, GÜMÜŞ, Hatice, URAKÇI, Zuhat and GÜMÜŞ, Metehan. <% 1
"Güneydoğu Anadolu bölgesinde meme kanserinde tanı ve tedavide gecikme sebeplerine yönelik anket çalışması", Medisan Yayınevi, 2015.
Yayın
-

Alıntılarını çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat

Ek 4. Tez Yazım Değerlendirme Formu

DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında yürütülen “Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrinin İmplant Stabilitesi Üzerine Etkileri” başlıklı ve uzmanlık öğrencisi Serhat GÜVENÇ tarafından hazırlanan uzmanlık tezinde;

- DIŞ KAPAK SAYFASI
- İÇ KAPAK SAYFASI
- TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
- ÖNSÖZ SAYFASI
- TÜRKÇE ÖZET
- İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)
- İÇİNDEKİLER
- SİMGELER ve KISALTMALAR
- ŞEKİL DİZİNİ (Gerekli ise)
- TABLO DİZİNİ (Gerekli ise)
- GİRİŞ
- GENEL BİLGİLER
- GEREÇ ve YÖNTEM
- BULGULAR
- TARTIŞMA
- SONUÇLAR
- KAYNAKLAR
- EKLER (Etik kurul onayı vb.)
- ÖZGEÇMİŞ
- İNTİHAL RAPORU
- FORMATLA İLGİLİ DİĞER HUSUSLAR (Alt bölümler, Latince isimler, Ondalık ayrıçlar, Metin içerisindeki göndermeler ve kaynak göstermeler, Alıntılar, Dipnotlar, Simgeler ve kısaltmalar vb.)

Tez yazım kılavuzunda belirtildiği gibi hazırlanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususlar tarafımdan kontrol edilmiştir.

Danışmanın Adı-Soyadı: Doç Dr. Mustafa Cenk DURMUŞLAR

Tarih: 10/06/2020

Kontrol Eden

Adı-Soyadı: Doç Dr. Nurhat ÖZKALAYCI

Tarih: 12/06/2020

İmza:

İmza:

9.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Serhat GÜVENÇ

Doğum Yeri: Kocaeli

Doğum Tarihi: 17.04.1989

Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim Durumu: Gölcük İhsaniye Anadolu Lisesi-2007

Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi-2013

E-posta: serhatgvnc@gmail.com