

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**DENTAL İMPLANT UYGULAMALARINDA KONSANTRE
BÜYÜME FAKTÖRÜ KULLANIMININ DENTAL İMPLANT
STABİLİTESİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**Diş Hekimi
Kübra İÇPINAR ÇELİK**

**DANIŞMAN
Doç. Dr.Banu ÖZVERİ KOYUNCU**

İZMİR

2017

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan (Danışman): Doç.Dr.Banu ÖZVERİ KOYUNCU

.....

Üye / İmza : Prof.Dr.Tayfun GÜNBAY

.....

Üye / İmza : Prof.Dr.Cemal AKAY

.....

Üye / İmza : Prof.Dr.Erhan ÇÖMLEKOĞLU

.....

Üye / İmza : Yrd.Doç.Dr.Umut DEMETOĞLU

.....

Uzmanlık Tezinin Kabul Edildiği Tarih:

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, güler yüzü ile beraber pozitif enerjisini daima hissettiğim, tez çalışmamın karar aşamasından itibaren sonuçlandırılmasına kadar verdiği akademik destekle de kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Banu ÖZVERİ KOYUNCU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden daima yararlandığım, birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Tayfun GÜNBAŞI'ya, bilgisiyle yol göstererek bizlere her konuda yardımcı olan çok değerli hocam Ağz, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Prof. Dr. Cemal AKAY'a,

Öğrenim sürecim içerisinde aralarında bulunmaktan her zaman keyif aldığım bilgi ve tecrübeleriyle her daim yanımda olan değerli hocalarıma,

Çalışmamda gerekli olan istatistiksel analizlerin yapımında ve değerlendirilmesinde tüm anlayışıyla yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet N. ORMAN'a,

Gerek eğitim hayatım boyunca gerek tez çalışmamda benden yardımlarını esirgemeyen, sıkıntılara ortak ve destek olan başta Dr. Meltem ÖZDEN YÜCE, Uzm. Dt. Emine ADALI ve Dt. Gözde IŞIK olmak üzere tüm beraber çalıştığım arkadaşlarıma,

Ayrıca her zaman ve her koşulda yanımda olan yardımını desteğini ve sonsuz sevgisini her zaman derinden hissettiğim sevgili eşim Dt. Çağdaş ÇELİK'e ve her koşulda yanımda olduğunu bildiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

İzmir 2017

Dt.Kübra İÇPİNAR ÇELİK

ÖZET

Dental İmplant Uygulamalarında Konsantre Büyüme Faktörü Kullanımının Dental İmplant Stabilitesine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi

Diş kayıplarının tedavisi sabit ve hareketli protetik restorasyonlarla yapılabilmektedir. Ancak estetik ve fonksiyonel beklentilerin artması ya da konvansiyonel protetik restorasyonların yetersizliği sebebiyle bazı vakalarda bu yöntemler yerini implant destekli protezlere bırakmıştır. Uygun endikasyonlarda osseointegre implantlar büyük başarı göstermektedir. Günümüzde osseointegrasyonu artırarak protezin yüklenme zamanını ve tedavi süresini kısaltmak amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Osseointegrasyon sürecinde kemik iyileşmesi ve yenilenmesi göz önünde bulundurulduğunda trombositler ve trombosit kaynaklı büyüme faktörleri büyük öneme sahiptir.

Bu çalışmada, implant için hazırlanan kavitelere hastanın kendi kanı santrifüj edilerek elde edilen Konsantre Büyüme Faktörü (KBF) ile beraber implant yerleştirilmiş, diğer kaviteye ise implant KBF uygulanmadan yerleştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı; iyileşme döneminde KBF'nin implant stabilitesine olan etkisinin Rezonans Frekans Analizi (RFA) ile değerlendirilmesi olarak belirlendi. Standardizasyonu sağlamak amacıyla alt çene ön bölge diş eksikliği bulunan 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastaya iki adet dental implant yerleştirildi. Çalışma grubunda hazırlanan implant kavitesine implant yerleştirilmeden önce KBF membran yerleştirilirken, kontrol grubunda ise KBF membran yerleştirilmeden implant uygulaması yapıldı.

İmplantasyondan hemen sonra ve postoperatif 1., 2., 4., 6. ve 8. haftalarda Ostell™ Mentor cihazı ile Rezonans Frekans Analizi yapılarak elde edilen implant stabilite katsayı (ISQ) değerleri kaydedildi. Dönemler arasındaki ISQ değer farklılıkları değerlendirildi. Klinik olarak KBF uygulanan grupta 8 hafta sonunda kontrol grubuna göre daha yüksek ISQ değerleri ölçülmesine rağmen, yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda KBF uygulanan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$), ancak her iki grup için değerlendirildiğinde implantın stabilite değerlerinin zamanla arttığı görülmüştür. Bu çalışma KBF'nin implant stabilitesine etkisini değerlendirmek amacıyla alt çenede yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde KBF'nin

implant stabilitesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmadığı tespit edilmiştir. Ancak bu bulguların daha yüksek sayıda hasta grubu içeren çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Konsantre büyüme faktörü, Osseointegrasyon, Rezonans frekans analizi, Büyüme faktörleri, İmplant stabilitesi.



ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Concentrated Growth Factor Use on Dental Implant Stability in Dental Implant Applications

Treatment of tooth loss can be done with fixed and moving prosthetic restorations. However, due to the increase in aesthetic and functional expectations or inadequacy of conventional prosthetic restorations, in some cases these methods have left their place to implant supported prostheses. In appropriate indications, osseointegrated implants are very successful. Today, various researches are being done to increase the osseointegration and shorten the loading time of the prosthesis and the duration of the treatment. Considering bone healing and regeneration in the osseointegration process, thrombocytes and platelet-derived growth factors have great importance.

In this study, implant and CGF (Concentrated Growth Factor) obtained by centrifuging the patient's own blood was placed, into one of the cavities prepared for the implant together, the other implant was placed without applying CGF. The aim of this study was to evaluate the effect of CGF on implant stability in the period of recovery by resonance frequency analysis (RFA). To ensure standardization, 12 patients with mandibular anterior teeth missing were included in the study. Two dental implants were placed in each patient. In the study group, the implant cavity was implanted with CGF membrane prior to placement of the implant and in the control group implant was placed without placement of the CGF membrane.

Implant stability quotients (ISQ) values were recorded immediately after implantation and at postoperative 1st, 2nd, 4th, 6th and 8th weeks by resonance frequency analysis with Osstell™ Mentor device. ISQ value differences between the periods were evaluated. Although, clinically in the group CGF applied higher ISQ values were measured at the end of 8th week than in the control group, as a result of statistical evaluations there was no statistically significant difference between the control group and CGF applied group ($p>0,05$). But, when evaluated for both groups the stability values of the implant increased over time ($p<0,05$). This is the first study in the mandibles to evaluate the impact of CGF on implant stability.

When the results of our study were evaluated, it was found that CGF did not significantly increase implant stability compared to the control group. However, these findings need to be evaluated with studies involving a larger number of patient groups.

Key Words: Concentrated growth factor, Osseointegration, Resonance frequency analysis, Growth factors, Stability of implant



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	III
TABLolar DİZİNİ	IX
RESİMLER DİZİNİ	X
KISALTMALAR LİSTESİ.....	XI

BÖLÜM I

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dental İmplantların Tarihçesi	3
2.2. Osseointegrasyon Kavramı	4
2.3. İmplantasyon Sonrası Osseointegrasyon Mekanizması	5
2.4. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler.....	9
2.4.1. İmplantın Bağı Faktörleri	9
2.4.1.1. Biyouyumluluk	9
2.4.1.2. Şekil	10
2.4.1.3. İmplantın Yüzey Özellikleri	10
2.4.1.3.1. Kesilmiş ve Tornalanmış Yüzeyler.....	12
2.4.1.3.2. Kumlama ile Pürüzlendirilmiş Yüzeyler.....	12
2.4.1.3.3. Yüzey Kaplaması	13
2.4.1.3.3.1. Titanyum Plazma Sprey (TPS) Kaplı Yüzeyler	13
2.4.1.3.3.2. Asitle Pürüzlendirilmiş Yüzeyler	14
2.4.1.3.3.3. Kumlanmış ve Asitle Pürüzlendirilmiş Yüzeyler.....	15
2.4.1.3.3.4. Sandblasted Large Grid Acid-Etched (SLA İmplantlar)	16

2.4.1.3.3.5. Dental İmplantların Hidroksiapatit ve Kalsiyum Fosfat Tuzları ile Modifiye Edilmesi	16
2.4.1.3.3.6. Dental İmplantların Flor ile Modifiye Edilmesi.....	17
2.4.1.3.3.7. Dental İmplantların Büyüme Faktörleri ve Kemik Morfojenik Proteini ile Modifiye Edilmesi	18
2.4.2. Hastaya Bağlı Faktörler	19
2.4.2.1. Alıcı Bölgenin Durumu	19
2.5. İmplantolojide Başarı Kriterleri.....	20
2.6. Dental İmplantlarda Stabilite Kavramı	21
2.7. İmplant Stabilite Ölçüm Yolları	22
2.7.1. Histomorfometrik Analiz	22
2.7.2. Radyograflar	22
2.7.3. İtme/Çekme Testleri	23
2.7.4. Gerilim Testi.....	23
2.7.5. Yerleştirme Torku Testi	23
2.7.6. Çıkarma Torku Testi.....	24
2.7.7. Perküsyon Testi	24
2.7.8. Periotest®	24
2.7.9. Rezonans Frekans Analizi (RFA).....	25
2.8. İmplant Stabilite Katsayısını Etkileyen Faktörler	26
2.9. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörleri	26
2.9.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet Derived Growth Factor-PDGF)	28
2.9.2. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (Transforming Growth Factor-TGF-β).....	29

2.9.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF)	30
2.9.4. Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor-EGF).....	30
2.9.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (Insulin-like Growth Factor- İGF)	31
2.9.6. Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor- FGF).....	31
2.10. Trombosit Konsantrlerinin Gelişimi	32
2.10.1. Trombositten Zengin Plazma	33
2.10.2. Trombositten Zengin Fibrin	34
2.10.3. Konsantre Büyüme Faktörü.....	37
2.10.3.1. Konsantre Büyüme Faktörü İçeriği ve Etki Mekanizması.....	39

BÖLÜM II

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Hasta Seçimi	42
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri:	42
3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Ölçütleri:	42
3.2. Cerrahi Protokol	44
3.2.1. İmplant Yuvalarının Hazırlanması	44
3.2.2. Konsantre Büyüme Faktörünün Hazırlanması	46
3.2.3. İmplantların Yerleştirilmesi.....	49
3.2.4. Rezonans Frekans Analizi Ölçümleri.....	52
3.2.5. Postoperatif İşlemler.....	53
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	54

BÖLÜM III

4. BULGULAR.....	54
4.1. Takip Zamanlarına Göre ISQ Bulguları	55

4.2. Dönemler Arası ISQ Değerindeki Farklar	57
--	-----------

BÖLÜM IV

5. TARTIŞMA	60
--------------------------	-----------

BÖLÜM V

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
----------------------------------	-----------

BÖLÜM VI

7. YARARLANILAN KAYNAKLAR.....	73
---------------------------------------	-----------



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 1.	Hastaların Demografik Verileri	55
Tablo 2.	Kontrol Grubundaki İmplantların Dönemsel ISQ Değerleri	56
Tablo 3.	Çalışma Grubundaki İmplantların Dönemsel ISQ Değerleri	57
Tablo 4.	Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Dönemler Arası Ortalama ISQ Değer Değişiklikleri	59



RESİMLER DİZİNİ

Resim		Sayfa
Resim 1.	Başlangıç Radyografi Görüntüsü	43
Resim 2.	İmplant Kavitesi Hazırlanması	45
Resim 3.	İmplant Kavitelerinin Açılarının Kontrol Edilmesi	45
Resim 4.	Antikoagülansız Tüp	46
Resim 5.	KBF Santrifüj Cihazı	46
Resim 6.	Hastadan İntravenöz Kan Alınması	47
Resim 7.	Santrifüj Sonrası Elde Edilen KBF	48
Resim 8.	KBF'nin Membran Haline Getirilmesi	48
Resim 9a.	İmplant Kavitesine KBF Membran Yerleştirilmesi	49
Resim 9b.	İmplant Kavitesine KBF Membranın Yerleştirilmiş Hali	50
Resim 10.	Hazırlanan Kaviteye İmplant Yerleştirilmesi	50
Resim 11.	Operasyon Sonrası Rezonans Frekansının Ölçümü	51
Resim 12.	Dokunun Primer Olarak Kapatılmış Hali	51
Resim 13.	Ostell TM Mentor Cihazı	52
Resim 14.	Operasyon Sonrası Panoramik Radyografi	53

KISALTMALAR LİSTESİ

ark	Arkadaşları
KİT	Kemik İmplant Temas Yüzeyi
TZP	Trombositten Zengin Plazma
TZF	Trombositten Zengin Fibrin
KBF	Konsantre Büyüme Faktörü
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü- Beta
p	Önem Düzeyi
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
RFA	Rezonans Frekans Analizi
rpm	Dakikadaki Devir Sayısı
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
ISQ	İmplant Stabilite Katsayısı
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
HA	Hidroksiapatit
BMP	Kemik Morfojenik Proteini
Al₂O₃	Aluminyum Oksit
TiO₂	Titanyum Dioksit
CaP	Kalsiyum Fosfat
TPS	Titanyum Plazma Sprey
ZrO₂	Zirkonyum Oksit
HCl	Hidroklorik Asit
H₂SO₄	Sülfürik Asit

HNO₃	Nitrik Asit
HF	Hidroflorik Asit
SLA	Sandblasted Large Grid Acid-Etched
CaPO₄	Kalsiyum Fosfat
BSP	Kemik Sialoprotein
OP	Osteojenik Protein
ATP	Adenozin Trifosfat
ADP	Adenozin Difosfat
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL	İnterlökin
Rh	Rekombinant İnsan
VAS	Visuel Analog Skala
CaCl₂	Kalsiyum Klorit
TSP	Trombospontin
Ncm	Newton Santimetre
kHz	Kilohertz
nm	Nanometre
mm	Milimetre
μm	Mikrometre
%	Yüzde
Mg	Miligram
ml	Mililitre

BÖLÜM I

1. GİRİŞ

Yüzyıllardır diş kayıplarının giderilmesi için çeşitli tedavi yöntemleri denenmiştir. Diş kayıplarının tedavisi sabit ve hareketli protetik restorasyonlarla yapılabilse de günümüzde, estetik ve fonksiyonel beklentilerin artması ya da konvansiyonel protetik restorasyonların yetersizliği sebebiyle implant destekli protezler tercih edilmektedir.

Uygun endikasyonlarda osseointegre implantlar büyük başarı göstermektedir (1,2). Osseointegrasyon kavramı ilk olarak Bränemark tarafından ortaya atılmıştır (3). Osseointegrasyon; ‘Sağlıklı kemik ve dental implant arasında mikroskobik düzeyde yapısal ve fonksiyonel olarak tam bir bütünleşme’ şeklinde tanımlanmaktadır (4). Osseointegrasyon bir implantın uzun dönem sağkalımında oldukça önemli bir yere sahiptir.

Geleneksel implant sistemlerinde cerrahi işlem sonrasında alt çenede 3, üst çenede 6 aylık bir iyileşme süresi beklendikten sonra protetik işlemlere geçilmektedir. Bu bekleme süresinin amacı ise implant çevresindeki kemik dokusunun yeterli miktarda mineralize olup implantın üzerine gelecek protetik yükleri taşıyabilmesine olanak sağlanmasıdır (5,6).

Günümüzde protezin yükleme zamanını ve tedavi süresini kısaltıp osseointegrasyon sürecini hızlandırmak amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. İmplantın başlangıç iyileşme sürecine yüzey özellikleri önemli katkı sağlar. Örneğin; daha kaba ve pürüzlü yüzeyler implant yerleştirilmesi sırasında daha fazla kontakt yüzeyi oluşturup kemik implant temasını artırarak implantın fiksasyonuna yardımcı olmaktadır. İmplantın yerleştirileceği bölgede kemik kalitesinin iyi olmadığı veya implantın silindirik biçimde olduğu durumlarda yüzey pürüzlülüğü implantın cerrahi fiksasyonunu dolayısıyla primer stabilitesini artırır. Aynı zamanda implant yüzeyi pürüzlendirilerek implant ara yüzünde oluşan oklüzal yüklere karşı implant direnci artırılabilir (7).

Günümüzde trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ile trombosit kaynaklı ürünlerin osseointegrasyon, kemik iyileşmesi ve yenilenmesi üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar trombositlerden elde edilen trombositten zengin plazma (TZP), trombositten zengin fibrin (TZF) ve

konsantre büyüme faktörü (KBF) gibi ürünlerin içerisinde bulunan büyüme faktörlerinin hücre migrasyonu, proliferasyonu ve anjiogenezin düzenlenmesi gibi doku rejenerasyonundaki önemli basamaklarda oldukça etkili rolü olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu trombosit kaynaklı ürünler kemik defektlerinin tedavisinde de kullanılmaktadır (8).

Yaptığımız çalışmada amaç; KBF'nin implant stabilitesi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir. Bu çalışma sonucunda dental implantlara daha kısa sürede yükleme yapılabilmesi ve dental implant osseointegrasyonu için gereken sürenin kısaltılmasının yanında; trombosit kaynaklı ürünlerindeki büyüme faktörleri, sitokinler ve yoğun fibrin yapı sayesinde (9) implant çevresinde kemik yapım, yıkım ve anjiogenezden sorumlu faktörlerin konvansiyonel kemik iyileşmesine oranla daha yoğun bir şekilde toplanması sağlanıp, primer stabilitenin azalmasının ve dental implant çevresinde oluşabilecek iyileşme bozukluğunun önüne geçerek, implant başarısızlık oranlarının düşürülmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dental İmplantların Tarihçesi

Günümüzde modern diş hekimliği diş çürüklerinin ortadan kaldırılması veya diş eksikliklerinin giderilmesi ile hastaların çiğneme fonksiyonlarını, estetiğini, rahatını, konuşma özelliklerini ve sonuç olarak ağız sağlıklarını en iyi şekilde geri kazandırmayı amaçlamaktadır (7).

Dental implantlar, bir zamanlar dental açıdan yetersiz olarak tanımlanan pek çok hasta için yeni protetik tedavi planlamaları yapılabilmesinin önünü açmıştır. Ayrıca implant sistemlerindeki gelişmeler ile de diş eksikliği bulunan hastaların kendilerine ait hissedebilecekleri dişlere sahip olmaları sağlanarak hayat kalitelerinin korunup geliştirilmesi amaçlanmıştır. Dental implantlar, çene kemiğinin üstüne veya içine tek diş, birkaç diş veya tüm dişlere destek sağlamak amacı ile yerleştirilen biyomateryaller olarak tanımlanmaktadır. Dental implantların diş eksikliklerinin giderilmesi için kullanımı tarih öncesi dönemlere kadar uzanmaktadır (10).

Milattan önce 2500 yıllarında altın ligatür telleri kullanılarak dişler stabilize edilmiştir. Dental implantların ilk kanıtlarına milattan sonra 600 yıllarında rastlanmıştır. Bu dönemde Mayalar deniz kabuklarını alt çenedeki diş kayıplarını gidermek için kullanmışlardır.

1970 yılında bulunan Maya medeniyetine ait mandibulalardan alınan fotoğraflar incelendiğinde implant çevresindeki kemik dokusunun blade implantların çevresindeki kompakt kemik dokusuna benzerlik gösterdiği görülmüştür. (11).

18.yüzyılda eksik dişler insan dişleri kullanılarak tamamlanmaktaydı fakat implante edilen dişlerde doku reddi sebebiyle başarı sağlanamamıştır.

1952 yılında ortopedik cerrah Per Ingvar Bränemark ve ekibi, tavşanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada mikroskopik düzeyde kemik iyileşme sürecini incelerken birkaç aylık iyileşme süreci sonunda implantın titanyum silindirinun kemikle kaynaştığını keşfetmiştir. Bränemark bu olayı osseointegrasyon olarak tanımlamıştır (10). Bu tanım Bränemark tarafından geliştirilerek “ Canlı kemik ve yük taşıyan implantın yüzeyi arasındaki direk yapısal ve fonksiyonel bağlantı” olarak tanımlanmıştır (3).

1880'lerin sonlarında bir hekim platin bir post kullanmıştır. Bu dönemden itibaren çeşitli metal alaşımlar ve porselenler kullanılarak pek çok implant denemesi yapılmış ancak doku reddine bağlı olarak başarı oranı düşük olmuştur (10).

2.2. Osseointegrasyon Kavramı

Başlangıç olarak osseointegrasyon histolojik anlamda canlı kemikle yük taşıyan implant yüzeyi arasındaki yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak tanımlanmıştır (3,12). Kemik kaynaması veya osseointegrasyon terimleri birbirini yerine kullanılabilen olup mikroskobik düzeyde kemik implant arayüzünü tarif etmektedir (7).

Osseointegrasyon klinik stabilite kavramı temel alınarak "Fonksiyonel yük altındaki alloplastik bir yapının kemikle klinik olarak asemptomatik ve rijid fiksasyonunun gerçekleşmesi ile idamesini içeren süreç" olarak yeniden tanımlanmıştır (10). Osseointegrasyon implant yerleştirilmesini takiben 3-6 aylık bir süre içerisinde meydana gelir (13).

Osseointegrasyon hakkında araştırmalar arttıkça implant ile kemik arasında %100 bağlantı oluşmadığı bulunmuştur. Kemik-implant kontağı osseointegrasyon için bir ölçüm parametresidir. İmplant dizaynı, yüzey modifikasyonları, implant yüzeyine uygulanan kaplama materyalleri ve büyüme faktörleri kemik-implant kontağının artırılmasına katkı sağlar (14,15,16).

Osseointegrasyon başlangıç ve koruma fazı olmak üzere iki ayrı dönemden oluşan dinamik bir süreçtir. Başlangıç fazında, kemik rezorpsiyonu ve formasyonu görülürken, koruma fazında ise osseointegrasyon sürekli olarak fonksiyona adaptasyon ile korunmaya devam edilir (17). Osseointegrasyonun işlevini yerine getirebilmesi kesintisiz adaptasyon yoluyla sağlanmaktadır. Osseointegrasyon, osseoindüksiyon ve osseokondüksiyon terimleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Osseoindüksiyon sürecinde, kemikte osteoblast, osteoklast, osteositler gibi farklılaşmış kemik hücreleri bulunurken, çevre dokularda az miktarda farklılaşmamış kemik hücreleri bulunmaktadır. Bu farklılaşmamış kemik hücreleri bir araya toplanarak doğru stimülasyonlarla preosteoblastlara dönüşür ve zamanla farklılaşarak kemik iyileşmesinde görev alırlar.

Osseokondüksiyon ise "Bir yüzeyde büyüyen kemik" olarak tanımlanır. Osseokondüktif yüzey, içerisindeki kanallar, porlar yardımıyla üzerinde kemik

büyümesine izin veren yüzey demektir İmplant yüzeyindeki kemik büyümesi farklılaşmış kemik hücreleri ile sağlanmaktadır. Bu hücreler ya önceden travma nedeniyle oluşan preosteoblastlar/osteoblastlardan, ya da osteoindüksiyon sonucu oluşan farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden köken almaktadır (18).

Yapılan bir araştırmada hidroksiapatit kaplı titanyum implantların kemik ile olan ara yüzeyinin 3 boyutlu seri kesitleri, bilgisayarlı tomografi ve bilgisayar grafikler kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda kemik–implant temasının %68,8–80, aralığında olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, kısmi integrasyonun klinik başarı için yeterli olduğu şeklinde yorumlanmamıştır. Bunun yerine, en iyi şartlarda bile %100 osseointegrasyon elde edilmesinin zor olduğu belirtilmiştir.

Bugün osseointegrasyon kavramı sadece mikroskobik bir durum değil aynı zamanda klinik bir kavram olan rijit fiksasyonu da tanımlamaktadır. Rijit fiksasyon, kemik ile implant yüzeyinin direk temasta olduğu veya kemik ile implant arasında fibröz doku varlığında da oluşabilen, 1-500 g kuvvet uygulandığında implantta gözlemlenebilen bir hareketin olmadığı durumları tanımlayan klinik bir kavramdır (7).

2.3. İmplantasyon Sonrası Osseointegrasyon Mekanizması

İmplantların çevresindeki kemiğin iyileşmesi, kemik-implant ara yüzeyinin yeni oluşan kemik doku ile kaplanmasına kadar devam eden hücre içi ve hücre dışı biyolojik olaylar zincirinden meydana gelmektedir (19). Bu biyolojik zincir, kemik-implant ara yüzeyindeki aktif kan hücrelerinden salınan büyüme ve değişim faktörleri tarafından düzenlenir. İmplantasyonu takiben oluşan konak cevabı, implantın varlığına ve özelliklerine göre belirlenir.

İmplant yerleştirilmesi ile birlikte konakta sırasıyla;

- Hematom formasyonu,
- Mezenşimal doku gelişimi,
- İntramembranöz yolla örgü kemik oluşumu,
- Örgü kemik formunun lameller kemiğe dönüşümüyle karakterize

olaylar zinciri başlar (20).

İmplant uygulamalarında iyileşme primer kemik iyileşme süreciyle benzer şekildedir. İlk biyolojik süreç kan ile kemik içi implantın temas etmesiyle başlar (20). İmplantın yerleştirilmesi sonrasında dokuda meydana gelen gerinimin kemik

matriksinde lakünlerdeki osteositler tarafından algılanıp biyokimyasal sinyaller oluşturulması ve bölgede artan mediatörler iyileşme açısından büyük öneme sahiptir(21).

İmplantın yerleştirilmesi sonrasında implant yüzeyi, soketin hazırlanması sırasında meydana gelen vasküler hasar sebebiyle ortamda miktarı artmış olan eritrosit, trombosit, polimorfonükleer granülosit ve monosit gibi hücreler ile karşılaşır. Bu hücreler postkapiller venüllerden implant yüzeyindeki dokuya göç ederler. Bunlar arasında trombositler büyük öneme sahiptirler ve iyileşmenin erken evresinde anahtar rol oynarlar.

İmplant yüzeyine tutunan hücreler aktif hale gelerek sitokinler ile diğer çözülebilir büyüme ve diferansiyasyon faktörlerini salgırlar (20). Trombositlerin aktive olmasıyla hücre içi ve hücreler arası olayları düzenleyen sayısız mediatör salınır. Trombositlerin aktivasyonu ekstraselüler boşlukta trombin, adenzin difosfat, tromboksan A₂, trombosit aktivasyon faktörü ve kalsiyum gibi kofaktörlerin gözlenmesine veya bu kofaktörlerin diğer hücrelerden salınmasına neden olur. Bu kofaktörlerin salınması trombositlerde değişikliklere neden olur ve dens granüllerinden adenzin difosfat, adenzin trifosfat, serotonin, kalsiyum, fibrinojen, fibronektin, von Willebrand faktör (22) ve PDGF, TGF- β ve IGF gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınmasına neden olur. PDGF kök hücrelerin mitogenezini uyarırken TGF- β özellikle fibroblast ve preosteoblast mitogenezini desteklemektedir (23).

Trombosit aktivasyonu ve hemostaz ile birlikte enflamatuar süreç başlar. Bu süreçte bölgedeki bakterileri reaktif radikaller yardımıyla yok edecek olan polimorfonükleer lökositler implantasyon sonrası bölgeye gelen ilk hücreler olurken, monositler sonraki 24 saatte bölgeye ulaşırlar (22). Geç enflamatuar faz boyunca makrofajlar fagositoz yaparak bakterileri, doku artıklarını implanta komşu yüzeydeki nekroze tabakayı biyokimyasal olarak parçalarlar ve yeni ekstraselüler matriks oluşumunu sağlayacak olan fibrinojenik ve anjiojenik büyüme faktörleri salgırlar (24). Operasyondan 3-4 gün sonra başlayan proliferasyon sürecinde, fibroblastlar yara bölgesine göç eder (25). Kollajen, elastin ve proteoglikan ile stabilize edice ekstraselüler matrix oluşur. Makrofaj ve endotel hücreleri düşük oksijen konsantrasyonu olan bölgelerde matriks metalloproteinaz aktivitesi gösteren VEGF ile perisitlerin damar duvarından ayrılmasını sağlarlar. Perivasküler hücreler

osteoblast ve fibroblastlara farklılaşabilen mezenşimal kök hücrelerdir (26). Bu hücreler oksijen basıncının düşük olduğu bölgelere, VEGF'nin etkisi ile göç ederek, hasar görmüş damarsal ağları tamir ederler. Anjiogenezis ile bölgede yeniden oksijen desteği sağlamaya başlarlar (27).

Yedinci günün sonunda hasarlı kemik bölgelerine tutunan osteoklastlar burada kemikte kısmi rezorpsiyon gerçekleştirerek yeni oluşacak kemik için yer sağlarlar (28). İmplant çevresindeki kemik osteoklastik aktivite ile rezorbe olduğu için implantın primer stabilitesi azalır (29).

Osteoklastik aktivite sonrasında oluşan yeni kemik formu, eski kemik yüzeyinde şekillenir. Bu durum osteojenik hücreler tarafından implant yüzeyinin biyomimetik bir iskelet olarak tanınmasını sağlar. Bir yandan rezorpsiyon devam ederken diğer yandan osteoblastlar ve mezenşimal hücreler implant yüzeyine göç ederek bu bölgeye yapışırlar. Bu hücreler, kemik ile ilişkili proteinleri depolayarak hücre adezyonuna ve mineral bağlanmasına yardımcı olmak amacıyla bu bölgede kollajen bir matrix tabakası oluştururlar. Osteoblastlar, çok hızlı bir şekilde hareket etmezler. Mineralize kalsifiye bir matriks tarafından çevrelenen kemik lakünası adı verilen boşluklarda osteosit olarak toplanırlar (30).

Osteoid matriks 4 hafta sonunda şekillenir (23). Osteoblastlar implant yüzeyinde ince bir kalsifiye osteoid doku oluştururlar. Bu yapı sırasıyla rezorpsiyon ve apozisyonu uyarır (29). İmplant yüzeyinde yeni kemik depolanmasını takip eden süreçte örgü kemik ve kemik trabekülleri sırasıyla oluşmaya başlar. İmplant yüzeyinde oluşan bu erken kemik formu, kemik ile sement arasındaki dokuya benzer şekilde, zayıf mineralizasyon gösteren, kalınlığı yaklaşık 0.5 mm olan ve gittikçe artan kalsiyum, fosfor, osteopontin ve kemik sialoproteinlerinden zengin bir tabakadır. İmplant çevresinde oluşan vasküler ve mezenşimal hücrelerden zengin tabaka sayesinde artan vaskülarizasyon ile osteoklastların mononükleer öncüleri kortikal kemiğe nazaran daha hızlı bir şekilde bu kemik trabeküllerini yeniden şekillendirir (30,31).

Bu sayede implant kemik ara yüzeyi hızlı bir şekilde örgü ve trabeküler kemik ile dolar. Bu şekilde oluşan üç boyutlu düzenli kemik ağı erken implant yüklemesi için yüksek bir direnç sağlar. Oluşan bu fiziksel yapı hücre tutunması ve kemik depolanması için bir iskelet oluşturarak biyolojik fiksasyona katkı sağlar (32,33).

Örgü kemik hızlı bir şekilde yeniden şekillenip daha yüksek derecede mineralize ve daha olgun yapıya sahip olan lameller kemiğe dönüşür (32). IGF ve BMP'ler osteoid matriks içerisinde osteoblastlar tarafından salgılanarak bu dönüşümü kontrol eder. Ayrıca bu moleküller remodele edilmiş kemiğin osteoklastik rezorpsiyonu sırasında salgılanarak kök hücrelerin ve preosteoblastların proliferasyonu ile matriks sentezinden sorumlu osteoblastlara dönüşümlerine katkıda bulunur (23).

Biyolojik fiksasyon implant yerleştirildikten 10-14 gün sonra başlar. Biyolojik fiksasyon implantın yerleştirilmesi sırasında kolayca sağlanmış olan primer stabiliteden farklılık göstermektedir. İmplantın biyolojik fiksasyonu, implantın mekanik fiksasyonu olan primer stabilite, implant yüzeyi ile implant ve konak kemik doku arasındaki uzaklık gibi biyofiziksel koşulları kapsamaktadır (32,34).

Remodelasyon implant çevresi kemikte ömür boyu devam eden son prosestir. Remodelasyon öncelikle konak kemikte gözlenir. Daha sonra implant çevresindeki örgü kemikte devam eder. Bu süreç sonucunda bölgede olgun lamellar kemik gözlenir.

İmplant çevresi kemik oluşumu iki farklı mekanizma ile açıklanabilir:

1-Uzak (mesafeli) Osteogenez: Konak kemik boşluğundan implant yüzeyine doğru yeni kemik trabekülleri oluşur. Normal apozisyonel kemik büyümesine benzer şekilde devam ettirilen osteogenezde, osteojenik hücrelerin toplanmasıyla oluşturulan yeni kemik yüzeyi implanta destek sağlar. Bu mekanizmada en önemli nokta yeni kemik dokusunun implantın üzerinde oluşmaması, implantın kemik tarafından çevrelenmesidir (20).

2-Kontak (yakın) Osteogenez: Yeni kemik, implant yüzeyinden iyileşen kemik yüzeyine doğru oluşmaktadır. Oluşan yeni kemik trabekül ağı, bir yandan implant ile biyolojik bir fiksasyon sağlarken diğer yandan oluşan kemik iliği boşlukları birçok mezenşimal hücre ve kan damarı içermektedir (20,32,35).

Peri-implant kemik oluşumunun bozulmasında temel etkenler osteojenik hücrelerin sayılarının ve aktivitelerinin azalması, osteoklastik aktivitenin artması, anormal kemik hücresi proliferasyon hızı, kemik formasyonu ve kemiğin yeniden şekillenmesi esnasında anabolik ve katabolik lokal faktörler arasındaki dengenin bozulması, peri-implant dokunun damarlanmasının bozulması ve mekanik streştir.

Osteojenik hücrelerin diferansiyasyonu doku damarlanmasına bağlı olduğu için osseointegrasyonda vaskülarizasyon büyük önem taşımaktadır (36).

2.4. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler

Schroder ve ark.'nın 1970'lerde yaptığı çalışmalar, osseointegre implantların öncüsü olan Bränemark ve ark.'larının 1960'larda yaptığı çalışmaları desteklemektedir.

Her iki ekibin çalışmalarının sonuçları titanyum ile kemik arasında direkt bir bağlantı olduğunu göstermiş ve bu olay osseointegrasyon olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda osseointegrasyonun zamana bağlı bir olay olduğu görülmüştür. İmplantlar ilk geliştirildiklerinde kemik içi implantların osseointegrasyonunun gerçekleşmesi için 6 aya yakın bir zamana gerek duyulmaktaydı. Ancak günümüzde çeşitli implant sistemleri ve implant yüzey özelliklerinin geliştirilmesi sayesinde bu süre 1-3 aya kadar çekilebilmektedir. Osseointegrasyonu etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler temel olarak iki kategoride değerlendirilebilir:

1-İmplantla bağlı faktörler(İmplant tasarımı, kimyasal kompozisyonu, implant yüzey özellikleri, kullanılan materyal, implant uzunluğu, şekli, çapı ve implant yüzeyine yapılan kaplama işlemleri)

2- İmplantın yerleştirileceği kemikle ilgili faktörler (10)

2.4.1. İmplantla Bağlı Faktörler

2.4.1.1. Biyouyumluluk

İyi bir osseointegrasyonun sağlanabilmesi için implantın yapıldığı materyal ile yerleştirileceği bölge uyumlu olmalıdır. İmplant yapımı için çok çeşitli materyaller kullanılmıştır. Örneğin; 1990'lı yılların başında implantlar alüminyum oksitten (seramik) üretilmiştir. Ancak malzemenin oldukça kırılabilir olması, doku ile uyumunun iyi olmaması ve enfeksiyona sebep olması sonucunda implantların çıkarılması gerekmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda saf titanyumun ağız ortamıyla mükemmel bir şekilde uyum gösterdiği bulunmuştur. Titanyumdan üretilen implantlar havayla temas ettiği anda üzerinde bir oksit tabakası meydana gelir. Bu tabaka implant yerleştirildikten sonra oluşacak olan doku cevabında oldukça önemli bir etkiye sahiptir (10).

2.4.1.2. Şekil

Kemik stabilitesini belirleyen en önemli kriterlerden biri de implantın şeklidir. Günümüzde çoğunlukla silindirik veya yivli implantlar kullanılmaktadır. Silindirik implantlarda yivli veya vidalı implantların aksine vida yivi bulunmaz. Silindirik implantlar hazırlanan bölgeye bastırılarak yerleştirilirken yivli veya vidalı implantlar ise vidalanarak yerleştirilir. Vidalı implantlar başlangıçta daha yüksek bir stabilite gösterdiği için günümüzde daha çok tercih edilmektedir. Diş köküne benzer şekilde hazırlanan implantlar her iki tasarım tipi içinde uygundur. Bu tip implantlar diş çekimini takiben sokete yerleştirilebilmek amacıyla üretilmiştir. Bu tasarımda apikalde çap daraldığı için kemik genişliğinin az olduğu bölgelerde rahatlıkla kullanılabilir. Yeni çıkan bazı implant tasarımlarında ise koronel bölüm eğimli, apikal bölüm ise yivli şekilde yapılmıştır. Bu sayede hem koronalde hem de apikalde daha sıkı bir kemik teması sağlanmıştır (10).

2.4.1.3 İmplantın Yüzey Özellikleri

İyi bir osseointegrasyon sağlanabilmesi için implant ile kemik yüzeyi arasındaki temas oldukça önemlidir. Geliştirilen ilk implantlar cilalı yüzeylerden oluşuyorlardı ve osseointegrasyon için üst çenede yaklaşık 6 ay alt çenede ise 4 ay beklemek gerekiyordu. Ancak günümüzde implant yüzeylerinin kemik hücrelerinin giriş alanını artıracak şekilde düzenlenmesiyle osseointegrasyon 4 ile 8 haftaya kadar kısaltılabilmektedir (10).

Kemik implant arayüzeyinin oluşumu dört fazda gerçekleşmektedir. Bunlar;

1. Cerrahi entegrasyon
2. İyileşme dinamikleri
3. Erken yükleme dönemi
4. Olgunlaşma oluştuktan sonraki yükleme dönemidir.

İmplant tasarımı ve yüzey özellikleri birbirinden bağımsız olan bu süreçler üzerinde etkilidir.

İmplant yüzeyinde yapılan pürüzlendirme ve morfolojik değişikliklerin implantasyon sonrası oluşacak olan doku cevabını etkilediği düşünülmektedir. Genel olarak kaba ve pürüzlü yüzeyler kemik iyileşmesi sürecinde kemik implant temasını artırır (7).

Başlangıçta mekanik stabiliteyi artırmak amacıyla implant yüzeyleri pürüzlendirilmiştir. Pürüzlü ve cilalı yüzeylerin değerlendirilmesi için yapılan hayvan çalışmalarında pürüzlü yüzeylerin daha yüksek tork değerlerine dirençli olduğu tespit edilmiştir. Yine bu deneyler sonucunda pürüzlü alanların çok az bir bölümünün kemikle dolduğu görülmüştür (37).

Mustafa ve ark. (38) yaptıkları bir çalışmada, cilalı yüzeylerin kemiğe olan tutunmasının daha az olduğunu göstermişlerdir.

Herman ve ark.(39) yaptıkları bir çalışmada boyun bölgesinde 1.5 mm eninde parlatılmış bölge bulduran diğer bölgeleri pürüzlendirilmiş olan implantların bir kısmını parlatılmış bölgeler kemik kretinin altında kalacak şekilde diğer bir kısmını parlatılmış bölgeler kemik kretinin üzerinde olacak şekilde yerleştirmişlerdir. Bir ay sonra yapılan inceleme sonucunda parlatılmış bölgeleri kemik kretinin altında kalan implantlarda 1,5 mm kemik kaybı gözlenirken, parlatılmış yüzeyleri kemik seviyesinin üzerinde olacak şekilde yerleştirilen implantlarda 6 ay boyunca herhangi bir kemik rezorpsiyonu gözlenmemiştir.

Bir implantın yüzey özellikleri ve tasarımı erken yükleme dönemini etkiler. Stres kuvvetinin yüzey alanına bölünmesiyle tespit edilip kemikte gözlenen gerinim ile doğrudan bağlantılıdır. Gerinim kemiğin fizyolojik sınırları içerisinde olduğu zaman kemik ile implant ara yüzeyinde mineralize ve organize olan kemik lamelleri korunabilir.

İmplantın olgunlaşmış yükleme dönemi 3 ila 5 yıl sonra başlar. Bu sebepten dolayı implant yüzey özellikleri bu dönem üzerinde çok fazla etkili değildir.

Yüzey özellikleri uzun süreli implant desteği sağlayabilmek amacıyla gerekli koşullardan birisi olmasına rağmen implantın yapıldığı materyal, kemiğin durumu, cerrahi teknik, implant tasarımı ve implantın yükleme koşulları da implantın uzun dönem sağ kalımında etkilidir (7).

Yüzeyin morfolojisi hücrelerin davranışlarında oldukça önemlidir. Yüzeyin kültür ortamı ve serum ile etkileşmesi sonucunda osteoblastların yapışmasında proliferasyon ve farklılaşmasında değişiklikler görülmüştür (40,41). Ayrıca bu durumdan TGF- β ve prostoglandin e2 gibi lokal hücre düzenleyicilerin üretimi de etkilenmektedir (42,43,44,45).

İmplant yüzeylerinin hazırlanmasında çeşitli yöntemler kullanılır. Bu yöntemler sırasıyla şunlardır:

2.4.1.3.1. Kesilmiş ve Tornalanmış Yüzeyler

Kesme işlemi, bir karbon separe ile istenilen kesme hızı ve basıncında pürüzlülük derecesi kontrol edilerek yapılan pürüzlendirme işlemidir. Fakat titanyum ve titanyum alaşımlarında mekanik deformasyona sebep olduğu için dental implantlarda çok fazla kullanılmaz.

Tornalama ise paslanmaz çelikten bir kesme aпараты ile yapılmaktadır. Tornalama işlemi daha kontrollü yapılabildiği için titanyum ve alaşımlarında kesme gibi mekanik deformasyona sebep olmamaktadır (46).

2.4.1.3.2. Kumlama ile Pürüzlendirilmiş Yüzeyler

Aluminyum oksit (Al_2O_3), titanyum dioksit (TiO_2) ve kalsiyum fosfat (CaP) gibi abraziv seramik parçacıkların bir sıvı yoluyla yüzeye uygulanması ile birlikte parçacık büyüklüğüne göre değişen pürüzlülükte yüzey elde edilmesini sağlayan bir yöntemdir (46,84).

Bazı çalışmalar kumlamamanın osteoblastların yapışması, proliferasyonu ve farklılaşmalarını etkilediğini göstermiştir (40,48). Ayrıca fibroblastların bu yüzeylere tutunmada daha fazla zorluk çektiği bulunmuştur. Bu durum implant çevresinde oluşabilecek yumuşak doku oluşumunu sınırlandırabilmektedir. Bu sayede kemik yapımına fayda sağlanabilmektedir (49,50).

Al_2O_3 , uygulanabilirliği kolay ve yüzeyde değişik pürüzlülük yaratabilen bir materyal olmasına rağmen implant yüzeyine gömüldüğü ve asitte çözünmediği için ultrasonik temizleme, asit pasifizasyonu ve sterilizasyondan sonra bile kalıntı bırakabilmektedir. Ayrıca titanyum yüzeyinden uzaklaştırılması da zordur (51).

Tornalanmış ve Al_2O_3 parçacıkları ile kumlanmış titanyum yüzeylerin kemik implant temasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, tavşanların femoral diz eklem yüzeylerine implant yerleştirmiştir. Çalışma sonucunda kumlanmış yüzeylerin tornalanmış yüzeylere göre kemik implant temasının istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir (52).

Bazı araştırıcılar kemik iyileşme sürecinde Al₂O₃ parçacıklarının varlığında alüminyum iyonlarının kalsiyum ile yarışma içerisinde olacağını savunarak kemik oluşumunu bozacağına inanmaktadır (50,53,54).

Al₂O₃'e alternatif olarak TiO₂ parçacıkları dental implantların pürüzlendirilmesinde kullanılmıştır. TiO₂ dental implantlarda 1-2 µm civarında ortalama bir pürüzlülük oluşturmaktadır. TiO₂ ile pürüzlendirilmiş implantların, düz yüzeylere oranla çok daha fazla kemik teması sağladığına (55,56) bildiren birçok deneysel çalışmanın yanında daha yüksek kemik seviyeleri ve uzun dönem başarı sağladığına bildiren birçok klinik çalışmada mevcuttur (57,58).

Ivanoff ve ark. (59) insanlar üzerinde TiO₂ ile kumlanmış ve tornalanmış yüzeyleri karşılaştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada 27 hastaya mikroimplantlar yerleştirmişlerdir. Bu implantları maksilladan ortalama 6.3 ay mandibuladan 3.9 ay sonra çıkarmışlardır. Sonuçları incelediklerinde kumlanmış implantlarda tornalanmış implantlara göre daha yüksek kemik implant teması tespit etmişlerdir.

TiO₂ parçacıkları ile pürüzlendirilmiş en yaygın olarak kullanılan implantlar Astra–Tech firmasına ait olan TiOblast™ implantlardır (55).

Albrektsson ve Wennerberg (60) yaptıkları bir çalışmada, TiOblast™ implantları daha düz ve daha pürüzlü yüzeylerle karşılaştırmışlar, her iki yüzeyde de TiOblast™ implant yüzeyinden daha zayıf kemik cevabı tespit etmişlerdir. Bir diğer çalışmalarında ise TiUnite®, Frialit-2, SLA, Osseosit ve TiOblast™ implantları karşılaştırmışlardır. En başarılı çalışmaların TiOblast™ implantlar ile yapılanlar olduğunu gözlemlemişlerdir.

2.4.1.3.3. Yüzey Kaplaması

Osseointegrasyonu artırmak için bir diğer yöntem implantın çeşitli materyaller ile kaplanmasıdır.

2.4.1.3.3.1. Titanyum Plazma Sprey (TPS) Kaplı Yüzeyler

1974'ten itibaren implantların yüzey alanlarını genişleterek kemik-implant temasını artırmayı amaçlayan TPS kaplama tekniği kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknikte pürüzlü bir yüzey elde etmek için plazma alevi ile ısıtılmış olan 40 µ büyüklüğindeki titanyum partikülleri yüksek hızla titanyum yüzeye püskürtülür (61).

Leize ve ark. (62) çeşitli sebeplerle sökülen TPS kaplı implantları elektron mikroskobu ile incelediklerinde kemik ile kimyasal bir bağlantı kurulduğunu, pürüzlü yüzeye doğru kalsiyum fosfat kristallerinin büyüdüğünü gözlemlemişlerdir.

Plazma sprej kaplı yüzeylerin dezavantajı implant yerleştirildikten sonra titanyum tabakasının ayrılmasıdır. Franchi ve ark. (63) plazma sprej uygulanmış, kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş (100 µm AL₂O₃ veya 120 µm ZrO₂ ile) ve tornalanmış implantları karşılaştırdıkları bir çalışmada bu implantları koyunların femoral ve tibial diafizlerine yerleştirmişlerdir. Ondört gün sonra sadece titanyum plazma sprej uygulanmış yüzeylerdeki örneklerde titanyum örneklerine rastlanmıştır.

2.4.1.3.3.2. Asitle Pürüzlendirilmiş Yüzeyler

Hidroklorik asit (HCl), sülfürik asit (H₂SO₄), nitrik asit (HNO₃) ve hidroflorik asit (HF) gibi güçlü asitler titanyum yüzeylerin pürüzlendirilmesi amacıyla yaygın bir şekilde kullanılan bir başka pürüzlendirme yöntemidir (64,65). Asitleme ile implant yüzeyinde 1.5-2 µm çapında mikro çukurcuklar oluştuğu bildirilmektedir. Ayrıca asitlemenin osseointegrasyonu ciddi bir biçimde hızlandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Yapılan deneysel çalışmalarda, asitleme ile pürüzlendirmenin, düz yüzeylere veya TPS ile pürüzlendirilmiş yüzeylere oranla daha fazla kemik implant teması sağladığı ve kemik rezorpsiyonunu azalttığı bildirilmektedir (66).

Bazı çalışmalar çift asitleme tekniğinin fibrin ve osteojenik hücre ataçmanını arttırarak bu sayede osteokondüktif safhayı hızlandırıp implant yüzeyinde direkt kemik oluşumu meydana getirdiğini göstermektedir (67).

Klokkevold ve ark. (64) tavşan femurlarına tornalanmış ve asitle pürüzlendirilmiş (HCl ve H₂SO₄) implantları yerleştirmişlerdir. İmplantların çıkarma torku değerlerini 2 ay sonra değerlendirmişlerdir. Asitle pürüzlendirilmiş implantlarda tornalanmış implantlara göre 4 kat daha yüksek değerler bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar ikili asitle pürüzlendirme işlemi uygulanarak mikrodokulu yüzey oluşturulmasıyla istenen sonuçlara daha fazla yaklaşılabileceğini düşünmüşlerdir (68). Bu yöntemi seçmelerindeki amaç mikrodokulu yüzeylere trombosit adezyonunun ve hücre dışı gen ekspresyonunun daha fazla olmasıdır (69,70).

Weng ve ark. (71) yaptıkları bir hayvan çalışmasında ikili asitle pürüzlendirme yapılmış ve tornalanmış yüzeylere sahip implantları zayıf kemik kalitesine sahip olan mandibular premolar dişlerin çekiminden sekiz hafta sonra bölgeye yerleştirmişlerdir. Dört ay sonra yapılan değerlendirme sonucunda ikili asitle pürüzlendirme yapılan implantlarda tornalanmış yüzeye sahip implantlara oranla belirgin oranda yüksek değerlerde kemik implant temas yüzeyi gözlemlenmiştir.

İmplant yüzeylerinin HCl ve H₂SO₄ kullanılarak iki kez asitleme işlemine tabi tutulmasıyla osteotite implantlar üretilmiştir. İmplantın üst kısmı periimplantitis riskini azaltmak amacıyla asitle işleme tabi tutulmamış makineyle hazırlanmıştır. Osseotite implantlar minimal pürüzlüdür. Osseotite yüzeylerde en uzun takipli çalışma 6 yıllıktır ve başarı oranları % 95-99'dur (72).

Osseotite implantlar ile makine yüzeyli implantlar karşılaştırıldığında 3 yıllık bir takipte başarı oranı osseotite implantlar için % 95 iken, diğer düz yüzey implantlarda % 86.7 bulunmuştur (73).

2.4.1.3.3.3. Kumlanmış ve Asitle Pürüzlendirilmiş Yüzeyler

Daha iyi bir yüzey elde etmek ve metal kronlarda retansiyonu artırmak için uygulanan kumlama ve takiben asitleme tekniği titanyum implantların pürüzlendirilmesinde kullanılan diğer bir tekniktir (74).

Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada kumlama ve asitle pürüzlendirme yapılan implant yüzeyleri ile tornalanmış yüzeyler üzerindeki kemik oluşumu değerlendirilmiş, kumlama ve asitle pürüzlendirme yapılan yüzeylerde 1., 2., 3., 4., 6., 8. ve 12. haftalarda tornalanmış yüzeylere oranla belirgin derecede yüksek kemik implant temas yüzeyi gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda kumlama ve asitle pürüzlendirme işlemi yapılan implant yüzeylerinde osseointegrasyon düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (75).

Domuzların maksillalarına implant yerleştirildikten sonra 4., 8., ve 12. haftalarda kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş, plazma sprey uygulanmış ve tornalanmış yüzeylerin çıkarma torku değerlerinin incelendiği bir çalışmada, kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş ve plazma sprey uygulanmış implantların tork değeri tornalanmış implantlara göre istatistiksel olarak belirgin oranda yüksek bulunmuştur. Kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş ve plazma sprey uygulanmış implantların değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır (76).

Bir başka çalışmada osteoblastların asitle pürüzlendirilmiş ve Al₂O₃ veya ZrO₂ parçacıkları ile kumlanmış yüzeylere cevabı, plazma sprey uygulanmış ve tornalanmış yüzeylerle karşılaştırılmıştır. Al₂O₃'le kumlama 100 µm'lik ve 150 µm'lik, parçacıklarla yapılmış ve ZrO₂ ile kumlama 60 µm ve 120 µm'lik parçacıklarla yapılmıştır. En iyi kemik büyüme ve farklılaşması ZrO₂ ile kumlanarak mikro pürüzlendirilmiş yüzeylerde elde edilmiştir. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar yüzey düzensizliklerinin ve dağılımlarının, kavite morfolojisinin ve işlem sonucu oluşan kontamine edici elemanların varlığının hücre davranışını etkilediğini tespit etmişlerdir (77).

2.4.1.3.3.4. Sandblasted Large Grid Acid-Etched (SLA İmplantlar)

SLA implant yüzeyi oluşturulurken öncelikle büyük kum taneleri implant üzerine püskürtülerek makro pürüzlü yüzeyler oluşturulur. Daha sonra asitin yüzeye uygulanmasıyla 2-4 µm mikro çukurcuklar elde edilir. SLA implant yüzeyleri orta derece pürüzlü yüzeylerdir ve tüm implant yüzeyi boyunca bu pürüzlülük derecesi farklılık göstermez.

Martin ve ark. (44) yaptıkları bir çalışmada, osteoblast benzeri hücrelerde alkalen fosfataz aktivitesinin TPS yüzeylere göre SLA yüzeylerde daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

2.4.1.3.3.5. Dental İmplantların Hidroksiapatit ve Kalsiyum Fosfat Tuzları ile Modifiye Edilmesi

Farklı HA kaplama teknikleri vardır. Tüm tekniklerde kaplamanın metale tutunması ve kaplama yapısının bütünlüğünün korunması gibi dikkat edilmesi gereken noktalar vardır (78).

Gottlander ve ark. (79) cilalı titanyum Bränemark implantlar ve bunların HA kaplı versiyonlarıyla tavşan tibia ve femurlarında yaptıkları bir çalışma sonucunda her iki implant tipi etrafında da dev hücrelere ve makrofajlara rastlamışlar, iyileşme periodunda HA kaplı implantlarda daha fazla kemik teması olduğunu tespit etmişlerdir.

HA kaplı implantlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kısa dönem sonuçlar olumlu olmasına rağmen kaplamada soyulmalar, çözümler görülmüştür. Bu gibi komplikasyonlar sebebiyle HA kaplı implantlar üzerinde daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir (80).

Kalsiyum fosfat (CaPO₄) ise kemik mineraline benzer biyoaktif bir materyaldir. Hücrel fonksiyonu tetikleyerek güçlü bir kemik-kalsiyum fosfat bağlantısı oluşturur (81).

İmplant uygulanması sonrası peri-implant bölgeye CaPO₄ iyonlarının salınmasıyla vücut sıvılarının doygunluğunu arttırdığı ve bu sayede de implant yüzeyinde biyolojik apatit birikiminin sağlandığı belirtilmiştir. Bu biyolojik apatit tabakasının, içerisindeki endojen proteinler sebebiyle osteojenik hücrelerin bu bölgeye göçüne ve birikimine yardımcı olduğu savunulmuştur (29,82).

CaPO₄ kaplama iyileşme sırasında kemik cevabının iyileşmesini sağlayan HA'e benzer şekilde kimyasal bağlanma özelliği gösterdiği için halen yaygın olarak araştırılmaktadır (83). Bifazik CaPO₄ ve trikalsiyum fosfat'ın implant kaplamalarında kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır (84). Bununla birlikte optimal kaplama henüz bildirilmemiştir (85).

Bir görüşe göre yüksek kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları büyüme faktörlerinin afinitesini artırmaktadır. Ancak mekanizma tam olarak bilinmediği için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (81).

2.4.1.3.3.6. Dental İmplantların Flor ile Modifiye Edilmesi

Titanyumun korozyona olan direnci büyük oranda yerleştirildiği bölgedeki pH ve flor konsantrasyonuna bağlıdır. Asidik bir bölgede flor iyonları hidroflorür oluşturarak titanyum yüzeyindeki pasif film tabakasının yıkımına yol açabilir (86).

Flor, titanyum için tehlikeli olan bu özelliklere sahip iken titanyum ise flor iyonlarına çok tepkilidir ve hemen çözünebilen titanyum florid oluşturur. Titanyum bu şekilde flor ile modifiye edildiği zaman hem yüzey pürüzlülüğüne hem de florun osseointegrasyonu hızlandırıcı etkisine sahip olmaktadır (82).

Florun kemik rejenerasyonunu artırıcı özellikleri de mevcuttur. Büyüme faktörünü sentezleyen osteoprogenitör hücreler veya farklılaşmamış osteoblastlar üzerinde de etkilidir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada floridle modifiye implantlarda 2 haftalık bir süreçte daha fazla kemik oluşumu rapor edilmiştir (87).

Cooper ve ark. (88) flor ile modifiye edilmiş implant yüzeylerinde yaptıkları bir çalışmada, yüzeylerde kemik sialoprotein (BSP) ve kemik morfogenetik proteininde (BMP-2) artış gözlemlendiği, böylece osteogenesisin hızlandığı ve daha

fazla osteoblast farklılaşması sonucu implant yüzeyindeki kemikte artış olduğunu tespit etmişlerdir.

Albrektsson ve Wennerberg (81) düz yüzeyli titanyum implantları kumlanmış orta derece pürüzlü florlanmış ve florlanmamış yüzeyli implantlarla karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda kumlanmış implantlarda tork değerleri belirgin bir şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Florun osteoprogenitör hücreleri stimüle ettiği ve floroapatit bileşikleri oluşturarak osteoklast aktivitesini azalttığı da bildirilmektedir (89).

2.4.1.3.3.7. Dental İmplantların Büyüme Faktörleri ve Kemik Morfojenik Proteini ile Modifiye Edilmesi

Son zamanlarda osseointegrasyonu ve kemik formasyonunu artırmak amacıyla hücre aracılı gen terapileri kullanılmaya başlanmıştır. İmplant fiksasyonunu güçlendirmek ve kemik büyümesini artırmak amacıyla kemik morfojenik proteinleri (BMP (özellikle BMP-2 ve BMP-7)), osteojenik protein-1 (OP-1) gibi diferansiyasyon faktörleri, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF β -1,2) gibi büyüme faktörleri kullanılmıştır. Bu büyüme faktörleri ve proteinler dışında titanyum implantların osseointegrasyonunu artırmak için fibronektin ile vitronektin (90) gibi kollajen ve ekstrasellüler matrix proteinleri de kullanılmaktadır (91).

PDGF hücre membran reseptörlerine bağlandığında sitoplazmada bulunan yüksek enerjili fosfat bağı içeren bir sinyal proteini aktif olur. Bu sinyal iyileşme sürecinde görev alan hücrelerin çoğalmasına, anjiogeneze, kollajen üretimine, diğer büyüme faktörleri ve hücrelerin fonksiyonlarının artmasına yardım eder. Böylece fibroblastik ve osteoblastik aktivite artar. PDGF monosit, makrofaj, nötrofil ve fibroblastlar için kemotaktik olmasının yanında yara iyileşmesinin ileri safhalarında kollajenaz aktivasyonu yaparak kemiğin yeniden şekillenmesine katkıda bulunur (92,93,94).

BMP-2 kemik formasyonunda etkili olmasının yanında yeni kemik formasyonu için rejenerasyon bölgesinde kök hücreler ve osteojenik progenitör hücreleri de aktive eder (95). BMP-2 içeren rezorbe olabilen kollajen süngerler (INFUSE (Bone Graft, Medtronic, USA) sinüs agumentasyonu ve alveoler kemik agumentasyonunda kullanılmaktadır (96,97). BMP-2 geninin direkt uygulanması sonucu kemik

defektlerinde kemik yenilenmesinin arttığı, kemik greftiyle birlikte kullanılması sonucunda ise erken dönemde kemik implant ara yüzeyinde hızlı bir osseointegrasyon sağlandığı gözlenmiştir (98).

BMP-2'in endosseöz implantların çevresinde kemik oluşumunu indükleme kapasitesinin araştırıldığı hayvan çalışmaları memnuniyet verici sonuçlar ortaya koymuştur. BMP'ler mandibulanın segmental defektlerinde ve sonrasında implant yerleştirilmesinde başarıyla kullanılmıştır. Başarılı uygulamalar, implant uygulamaları ile birlikte olan alveoler kemik defektlerinin tamirinde de rapor edilmiştir (99). BMP'nin çeşitli büyüme faktörleri ile kullanımıyla ilgili de çalışmalar yapılmıştır. BMP-2' nin FGF ve IGF-1 ile kullanımıyla kemik implant osseointegrasyonunun arttığı, FGF ile BMP-2 nin kombine kullanımıyla 8 ayda hızlı bir şekilde yeni kemik oluştuğu görülmüştür. Yüksek doz OP-1 uygulamasının fibröz doku oluşumunu inhibe ettiği ve kemik formasyonunu artırdığı görülmüştür (100).

İmplant gövdeleri üzerinde bulunan kaplamaların faydalarının yanında bazı dezavantajları da vardır. Bu dezavantajlar;

- Pul pul dökülme çatlama veya yerleştirme sırasında sıyrılma,
- Kemik seviyesinin üzerinde kaldığında plak retansiyonunda artışa neden olmaları,
 - Bakterilerde artış ve enfeksiyon için uygun bir ortam sağlaması,
 - Başarısız olan implantların tedavilerinde komplikasyonların oluşması,
 - Kaplamaların kaplanmamış implantlara göre maliyeti artırmasıdır (7).

2.4.2. Hastaya Bağlı Faktörler

2.4.2.1. Alıcı Bölgenin Durumu

Alıcı bölgenin (kemik ve yumuşak dokular) sağlığı, implantın osseointegrasyon hızını ve şeklini belirlemede oldukça önemlidir. Kemikteki kanlanma miktarı ve kemiğin kalitesi osseointegrasyon için oldukça önemlidir.

Eğer kanlanma az ise kemik yapıcı hücrelerin sayısı da azalacağı için osseointegrasyon hızı da azalır. Kemik kalitesi kansellöz kemik miktarının kompakt kemiğe oranı olan kemik yoğunluğu şeklinde derecelendirilir (10). Kemik kalitesini değerlendirmek için yapılmış pek çok sınıflandırma mevcuttur.

Fakat geçmişten günümüze en sık Lekholm ve Zarb'ın 1985 yılında yaptıkları

sınıflama kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre:

Tip 1: Homojen kompakt kemik

Tip 2: Yoğun trabeküler kemiği saran kalın kompakt kemik

Tip 3: Yoğun trabeküler kemiği saran ince kompakt kemik

Tip 4: Düşük yoğunluklu trabeküler kemiği saran ince kompakt kemik (47)

Tip 1 kemik çok serttir ve az miktarda kan damarı bulundurur. Bu tip kemikte implant yerleştirilirken kemiğin fazla ısınmaması için yiv açıcı adı verilen özel ek frezler kullanılması gerekir. Kemiğin kalitesi maksillada mandibulaya kıyasla daha yumuşak yapıya sahiptir (10).

Tip 1 kemik çok sık olmamakla beraber mandibula anterior bölgede görülür. Mandibulada en çok tip 2 kemik görülür. Anterior bölgede sık görülmesine rağmen posterior bölgede de görülebilir. Maksilla anterior bölgede de görülebilen tip 2 kemik maksillada mandibula kadar sık değildir.

Tip3 kemik en çok maksilla anterior bölgede daha az sıklıkla maksilla posterior bölgede görülür. En yumuşak kemik tipi olan tip 4 kemik maksilla posterior bölgede veya sinüs greftlenmesi sonrası görülür (47). Çeşitli sistemik hastalıklar da osseointegrasyonu etkileyen hastaya bağlı faktörlerdir.

2.5. İmplantolojide Başarı Kriterleri

İmplant başarı kriterleri Alberktsson ve Zarb tarafından 1986'da tanımlanmış daha sonra Roos ve ark. tarafından modifiye edilmiştir. Başarı için oluşturulan kriterler şunlardır:

1. Mobilite olmaması,
2. Peri-implant radyolüsenliğine dair radyografik bir kanıt bulunmaması,
3. İmplantın yüklenmesini takiben 1 yıl sonra 1 mm veya daha az kemik kaybı olması,
4. İmplantın yüklenmesini takip eden yıllarda kemik kaybının 0.2 mm veya daha az olması,
5. İmplant çevresinde ağrı ve patoloji bulunmaması,

6. İmplantların 5 yıl sonunda %90, 10 yıl sonunda %85 oranında fonksiyonel olarak sağ kalabilmesidir.

Günümüzde estetik olarak kabul edilebilirlik de implant başarı kriterlerine eklenmiştir (101).

2.6. Dental İmplantlarda Stabilite Kavramı

Osteointegre implantların uzun dönem başarısındaki en önemli kriter implantın kemik içinde stabil olmasıdır (102). Dental implantların stabilitesi osseointegrasyonun sağlanması için temel koşuldur (103,104,105). İmplant ile kemik arasında bağlantı oluşurken primer ve sekonder olmak üzere iki tip stabilite meydana gelir. Primer ve sekonder stabilite sağlanmış ise osseointegrasyon başarılı olmuş demektir (102).

Primer implant stabilitesi mekanik bir kavramdır. Bölgesel kemik kalitesi, miktarı, implant tipi ve yerleştirme tekniği gibi kavramlarla ilişkilidir (106). Primer stabilite implantın entegrasyonu için çok önemli bir kriterdir. Çünkü mikro hareketler implantın osseointegrasyonunun bozulmasına ve fibröz kapsülasyon oluşumuna neden olur (107). Primer stabilite, implant yatağının kemik duvarında mekanik olarak oluşturulan makro retansiyon ile sağlanmaktadır (108). Diğer bir deyişle primer stabilite implant yerleştirildikten sonra implant yatağında hareketin olmaması olarak da tanımlanabilir (109).

İmplantların primer stabilitesini etkileyen iki faktör vardır. Birinci faktör, implant ile kemik arasındaki bağlantının miktarıdır. Yapılan araştırmalarda yoğun kortikal kemik içerisine yerleştirilen implantların trabeküler kemik içerisine yerleştirilen implantlara oranla daha stabil olduğu tespit edilmiştir. İkinci faktör ise implant kemik yüzeyinde oluşan streslerdir. İmplant kavitesi hazırlanırken implant çapından daha küçük frezlerle kavite hazırlanması durumunda bu kavitelere yerleştirilen implantlar kemik içerisinde sıkı bir şekilde durmasına rağmen implant çevresinde daire şeklinde bir gerilme kuvveti oluşmaktadır. Bu stresler implantın primer stabilitesinin sağlanmasında yararlı olmakta, ancak implant çevresindeki kemikte lokal iskemiye ve kemik nekrozuna neden olmaktadır (106,110).

İyileşme sırasında yeni oluşan kemik dokusu ile implant yüzeyi arasında biyolojik bir bağlantı oluşur. Bu da sekonder stabilite adını alır. Dokunun iyileşmesi ve olgunlaşması sırasında kemik-implant arasında meydana gelen değişimler

sekonder stabilitenin derecesi ile belirlenir (108). Sekonder stabilite implant yerleşimini takiben 4 hafta sonra görülmeye başlar. Sekonder stabilite iyileşme periyodunda görülür (111).

Primer stabilitesi iyi olan bir dental implantın yeniden şekillenme safhasında rezorpsiyona sebep olan hücrelerin aktivitesine bağlı olarak sekonder stabilitesi kötü olabilir. Bunun aksine primer stabilitesi kötü olan bir implantın yüzeyinde yeni kemik oluşumu sonucunda sekonder stabilitesi iyi olabilir (112,113).

İmplantın başarısızlık kriterlerinden en önemlileri mobilite ve implant çevresindeki alveoler kemikte rezorpsiyon görülmesidir. Klinik olarak uygulanan bazı testler ile implantın stabilitesi ve dolayısıyla osseointegrasyon durumu belirlenebilir (103).

2.7. İmplant Stabilite Ölçüm Yolları

İmplant stabilitesinin değerlendirilmesinde çeşitli tanısal yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler histomorfometrik analiz, gerilim testleri, itme/çekme testleri, yerleştirme torku testi, çıkarma torku testleri, perküsyon testi, radyografi, Periotest® (Siemens AG, Bensheim, Germany), ve rezonans frekans analizi testidir.

2.7.1. Histomorfometrik Analiz

Bu yöntem implant ve implant çevresindeki kemikten alınan histolojik kesitin boyalı örneğinin incelenip, kemik implant kontakt noktalarının hesaplanmasına dayanır. Hassas bir ölçüm yöntemidir. Ancak invaziv bir yöntemdir (114).

2.7.2. Radyograflar

Radyograflar iyileşme periyodunun herhangi bir safhasının incelenmesinde kullanılan invaziv olmayan yöntemlerdir (115,116). İmplant yüklemesini takiben ilk yıl 1.5 mm, sonraki yıllar 0.1 mm kemik kaybının normal sınırlarda olduğu rapor edilmiştir.

Radyograflar osseointegrasyon süreci, implant çevresindeki lezyonları gözleme ve primer implant stabilitesi hakkında ön görüde bulunmada yararlıdır. Merkezi x ışını dalgaları ölçüm yapılacak olan kemik kretine mükemmel bir şekilde paralel geldiği takdirde o bölgedeki değişiklikler güvenilir ölçümler verebilir. Kemikteki değişiklikler mineral kaybının %40'tan az olduğu durumlarda gözlemlenememektedir (117).

Radyografların tanısal hassasiyeti düşük olmasına rağmen uygulama kolaylığı sebebiyle stabilite ve osseointegrasyonun klinik değerlendirilmesinde kullanılan önemli yöntemlerdendir (118).

2.7.3. İtme/Çekme Testleri

Bu testler büyük oranda in vitro olarak kullanılmaktadır. Klinik olarak implant mobilitesi el aletlerinin sapları ile yapılan itme-çekme yöntemi ile değerlendirilebilir ve Miller sınıflamasına göre derecesi tespit edilip değerleri kaydedilebilir. Miller sınıflamasına göre mobilite miktarı 0,2 mm'den az ise sınıf 0; 0,2-1mm aralığında ise sınıf 1; 1-2 mm arasındaki hareketlilik sınıf 2; 2 mm'yi aşan hareketlilik ve dikey mobilite sınıf 3 olarak derecelendirilir. Ancak bu yöntem görsel ve dokunma hassasiyeti gerektirmektedir. Bu nedenle öznel bir yöntemdir. İmplantın primer stabilitesini ölçmek için cerrahi sırasında raşet ve tork aletleri de kullanılabilir. Raşet implant yerleştirilmesi sırasında primer stabilitenin saptanması hakkında fikir verebilir. Bununla implantın kaç Ncm güç ile yerleştiği ve sıkıştığı belirlenebilir.

Tork ölçümleri elektronik cihazlar ile de yapılabilir. Tork aleti 10, 20, 32 ve 45 Ncm'e kalibre edilmiştir. 32 Ncm ve üzerindeki değerlerde implant stabil kabul edilmektedir (114).

2.7.4. Gerilim Testi

Ara yüz gerilim dayanma gücü ilk kez destek kemikten implantın sökülmesi suretiyle ölçülmüştür (119). Daha sonra Bränemark, implanta lateral kuvvet uygulayarak bu tekniği modifiye etmiştir (120).

2.7.5. Yerleştirme Torku Testi

İmplantı yerleştirme sırasında uygulanan tork değeri ölçümleri de kullanılarak primer implant stabilitesi değerlendirilebilir (121). Bu yöntem ile bölgesel kemiğin kalitesi hakkında bilgi elde edilir. Bu bilgi ortalama iyileşme süresinin tahmin edilmesinde kullanılabilir. Bu teknik yerleştirme sırasında kemik kalitesi hakkında bilgi verirken cerrahi öncesi kemik kalitesini belirlemek için kullanılamamaktadır. Sadece cerrahi sırasında ölçüme imkân veren bu yöntem, implant yerleştirildikten sonra ölçüm yapmaya imkân tanımamaktadır (106).

2.7.6. Çıkarma Torku Testi

Gevşetme torku implanta abutment bağlantısı sırasında stabiliteyi değerlendirmek için uygulanmaktadır. Ancak osseointegrasyon sürecinde uygulanan tork kuvvetleri implant yüzeyinde fraktürlere sebep olabilmektedir. Osseointegre implantlar bu ters yönlü torka direnç gösterirken, başarısız implantlar yerlerinden kolayca ayrılır. Bu durum fibröz enkapsülasyon olduğunun göstergesidir.

Bränemark, tork yükü uygulamasının düşük dereceli torklarda bile implantlarda geri dönüşümsüz plastik deformasyona yol açtığını rapor etmiştir.

Ters yönlü tork testi implant çevresindeki kemik oluşumunu ve iyileşmenin derecesini değerlendiremez. İmplant-doku ara yüzünün yapısı hakkında sınırlı bilgi veren ve implant-kemik bağlantısının bozulmasına neden olabilen bir yöntemdir. Düşük kalitedeki bir kemiğe yerleştirilen bir implanta bu testin uygulanması veya kemik mineralizasyonunun tamamlanmasından önce bu uygulamanın yapılması sonucunda implantın kaybedilme olasılığını artmaktadır (114).

2.7.7. Perküsyon Testi

Perküsyon testinde aynanın sapıyla implanta vurularak iyi bir stabilite belirtisi olan “çınlama sesi” duyulmaya çalışılır. Ancak bu test ile implant stabilitesi hakkında zayıf kalitatif bilgiler elde edilmektedir (122).

2.7.8. Periotest®

Periotest® (Siemens AG, Benshein, German), ilk olarak Dr.Schulte tarafından dişlerin mobilitesini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Daha sonra bu yöntemi Dr.Teerlick implant stabilite ölçüm yollarına alternatif olarak kullanmıştır (123).

Periotest® uygulaması elektromekanik bir uygulamadır. Aletin hareketli ucu ölçüm yapılacak olan dişe ya da implanta 4 saniye boyunca saniyede 4 kere çarpma hareketi yapmaktadır. Hareketli ucun basınca duyarlı parçası ölçümü yapılan diş ya da implanta yayılan temas süresini ölçer ve kaydeder. Dişin ya da implantın stabilitesi ne kadar az ise temas süresi o kadar uzun, ölçülen Periotest® değeri de o kadar fazla olacaktır. Eğer implant stabil ise Periotest®’in temas süresi kısa ve Periotest® değerleri daha düşük olacaktır.

Geçerli ve anlamlı ölçümler elde etmek için Periotest® doğru ve standart pozisyonda kullanılmalıdır. Periotest®’te ölçüm değerleri -8 ile +50 arasındadır.

Testte belirtilen değer ne kadar dkse ölçülen dişin ya da implantın stabilitesi o kadar iyidir.

Bazı otoriteler Periotest®'in kemik-implant kontağını değerlendirebileceğini böylece kemik rezorbsiyonunun miktarını belirleyebileceğini savunmaktadır. Fakat bu yöntem implant ve prob arasındaki horizontal uzaklığın, ölçüm sonuçlarını etkilemesi ve implant-kemik ara yüzeyindeki kk değişikliklerin belirlenememesi, implant konumu, el aletinin aılanması, abutment özellikleri ve kontakt noktası doğruluğunun ölçüm yapan kişiye göre değişkenlik göstermesi gibi değişkenlerden etkilendiği için çok fazla tercih edilmemektedir (124,125).

2.7.9. Rezonans Frekans Analizi (RFA)

RFA tekniği ilk olarak 1996 yılında Meredith ve ark. tarafından implant stabilitesinin ölçümü ve in vitro ortamda implant yüzeyindeki sertlik değişimlerinin erken dönem değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır (123).

RFA iyileşmenin ilk haftalarından itibaren erken veya geleneksel olarak yüklenmiş implantlar arasındaki iyileşme farklılıklarını ayırt etmeyi amaçlayan bir yöntemdir (126).Yöntemin temeli implant ya da abutmenta tutturulan kk bir transduser aracılığıyla ilk rezonans frekansını analiz etmeye dayanır (103).

Yöntem bir transdktrn vida yardımı ile doğrudan implanta veya abutmenta yerleştirilmesi ile uygulanır. Transdktr 2 adet piezoseramik elemanın bağlanacağı gövde içeren paslanmaz çelikten yapılmış bir aygıttır. Uyarı (ıkış) sinyali frekansı 5 KHz'ten 15 KHz'e kadar değişen bir sin dalgasıdır. Piezo elemanlarından biri tarafından transdüktör titreştirilir. İkinci piezo elemanından bu titreşime olan tepki ölçülür. RFA yönteminde, implanta veya abutmenta bağlı kk bir transdüktör ilk rezonans frekansını analiz etmektedir (127).

RFA sistemiyle ölçülen rezonans frekansı transduserin dizaynı, implantın evre kemik ve dokularla olan bağlantısı ile implantın marjinal kemik seviyesi altındaki total efektif uzunluğu gibi değişkenlerden etkilenmektedir (128).

Birinci ve ikinci nesil rezonans frekans analizi cihazlarının en büyük dezavantajı; her transdktrn kendine özel temel rezonans frekansına sahip olması sebebiyle ölçümlerin karşılaştırılabilir olabilmesi için öncelikle belli bir standardizasyon yapılmasını gerektirmesiydi.

Üçüncü Jenerasyon rezonans frekans analizi cihazı daha hafif olması, ölçümleri daha basit ve hızlı yapabilmesi gibi avantajlara sahiptir. Yeni elektrik sistemini kullanan rezonans frekans analizi sistemi (Osstell™; Osstell AB, Gothenburg, Sweden), üretici tarafından ön ayarları yapılmış yeni jenerasyon transdüktöre sahiptir. Cihazın yaptığı ölçümler implant stabilite katsayısı adı verilen özel bir parametre olarak sunulmaktadır. İmplant stabilite katsayı (ISQ) birimi temel rezonans frekansına dayalı olup 1 (en düşük stabilite) ile 100 (en yüksek stabilite) arasında değişmektedir. Bu jenerasyonun transduseri farklı implant ve abutment sistemlerine uygun olarak üretilmiştir. Bundan sonra çıkan manyetik sistemi kullanan rezonans frekans versiyonu Osstell™ Mentor; (Osstell AB, Gothenbug, Sweden) kablosuz olarak üretilmiş olup metal bir çubuğun (Smartpeg™; Gothenburg, Sweden) implanta bağlanmasıyla kullanılır. Metal çubuk, tepesine bağlı elle tutulabilen bir bilgisayardan gelen manyetik vurularla uyarılan küçük bir magnet ataşmana sahiptir. Metal çubuk, yaklaşık olarak birbirine dik olacak şekilde iki yönde titreşim oluşturur. Titreşim en yüksek ve en düşük rezonans frekansı veren/verilen yönde oluşur. Böylece yüksek ve düşük olmak üzere iki ISQ değeri elde edilir (127).

Manyetik çubuklar yumuşak dokuyla temas ettiğinde değerlendirme gerçekleşmez. Bu sebeple Osstell™ Mentor cihazı yumuşak dokudan 3mm uzaklıkta, metal çubuğa(peg) 90 derece açıyla, yaklaşık 1-3mm uzaklıktan kullanılmalıdır (123).

2.8. İmplant Stabilite Katsayısını Etkileyen Faktörler

Yapılan çalışmalar sonucunda implant stabilite katsayısının implant uzunluğu, yüzey özellikleri, implant formu, kemik ile kontak oranı, implant bölgesi, implant sistemi, cerrahi prosedür, kemik kalitesi ve kemik yüksekliği gibi değişkenlerden etkilendiği gösterilmiştir (86).

Transduserin konumu da rezonans frekans analizini etkilemektedir. Veltri ve arkadaşları ile Fischer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada alveol kretine paralel yerleştirilen transdüserlerin implant stabilite katsayısı değerlerini dikey yerleştirilen transdüserlerden daha yüksek ölçtüğünü tespit etmişlerdir (127).

2.9. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörleri

Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alan, çekirdeksiz, yaklaşık 8-10 gün yaşayabilen 1.5-3.0 µm çapında ve sirkülasyonda aktif olmayan

disk şeklinde hücrelerdir. İnsan vücudu, her gün yaklaşık 100 milyar trombosit üretir. Bunların çok az bir kısmı hemostazda kullanılır. Geriye kalan trombositler karaciğer ve dalak sayesinde dolaşımdan uzaklaştırılır (129).

Trombositler elektron mikroskopuyla incelendiğinde üç bölge gözlenmiştir.

1. Kabuk ya da Periferik Bölüm: Bu bölüm plazma membranı ve açık kanallar sisteminden oluşmaktadır.

2. Sol-Jel Bölümü: Daha merkezde bulunan bu kısımda trombosit sitoplazması ve kontraktıl protein olan aktin ağı bulunur.

3. Organeller Bölümü: Çeşitli trombosit granülleri, mitokondri, lizozom ve peroksizomlardan oluşur (130).

Trombositlerde bulunan alfa ve dens granüller ve bu granüllerin içerikleri, trombositlerin temel fonksiyonları yanında, bugün yeni tanımlanmış inflamasyon, anjiyogenez, ateroskleroz ve yara iyileşmesi gibi farklı süreçleri gerçekleştirebilmek açısından çok önemlidir. Trombosit stoplazmasında gözlenen granüller üçe ayrılır.

1. Alfa granüller: Sadece trombositlere özgün ve en yüksek sayıda bulunan granül formudur. Granüllerin çapı 200–500 nm civarındadır. Alfa granüller, çok sayıda protein içerir. Bunlardan bir kısmı megakaryositlerden miras olarak gelmektedir. Örnek olarak; koagülasyon faktör V, trombospondin, P-selektin, von Willebrand faktör sayılabilir. Fibrinojen gibi bazı proteinler ise plazmadan granül içine transfer edilmektedir. Ayrıca bu granüllerden yara iyileşmesini düzenlenmesinde görev alan büyüme faktörleri de salınmaktadır.

2. Dens granüller: Alfa granüllerden daha küçüktür ve trombosit içinde daha az sayıdadır. Dens granüllerin içerisinde, adenin nükleotidleri, ATP, ADP, serotonin, pirofosfat, kalsiyum ve magnezyum bulunmaktadır.

3. Lizozomlar: Alfa granüllerden daha küçük ve genelde trombosit başına 1–3 adet izlenir. Lizozomlar en az 13 asit hidrolaz içerir, bunlardan en önemlileri arasında, katepsin D-E, WAMP-1, LAMP2 ve CD63 sayılabilir (129).

Aktive trombositlerin alfa granüllerinden salınan büyüme faktörleri yara iyileşmesinin düzenlenmesinde görev alırlar. Trombositlerden çok sayıda büyüme faktörü salgılanmaktadır. Bunlardan en etkin olanları; Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PGDF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), vasküler endotelial

büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktör (İGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) 'dür. Bunlar yara iyileşmesinde oldukça önemli görevlere sahiptirler.

Bunların başlıcaları:

- Damarlanmayı artırarak kanlanmanın artırılması,
- Monositler, makrofajlar, ve fibroblastlar için kemotaktik özelliklerinin olması,
- Kollajen yapımının artırılması,
- Epitel doku üretiminin artırılması,
- Kemik yapımının hızlandırılması, (131,132)
- Sahip oldukları yüksek lökosit konsantrasyonu ile antimikrobiyal etki göstermeleri,
- Tampon görevi yaparak postoperatif sızıntıyı önleyip ağrının azaltılması,
- Kemik greft partikülleri ile birlikte kullanılarak partiküllerin dağılmasının önlenmesi,
- Daha yoğun bir form oluşturulmasının sağlanmasıdır (133).

2.9.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet Derived Growth Factor- PDGF)

PDGF'ler yara iyileşmesinde temel rol oynayan büyüme faktörleridir. Temel işlevi bağ doku ve kemik iyileşme hücrelerinin mitogenezisini uyarmaktır (131,132). PDGF içeriğindeki birçok reseptör sayesinde yara iyileşmesi ve anjiogenez gibi fizyolojik olaylarda önemli rol oynar (134,135).

PDGF, makrofaj ve nötrofillerin kemotaksisi ile mezenşimal kök hücreler, fibroblastik ve osteoblastik hücrelerin mitogenezi ve kemotaksisini destekler (136,137,138). Birçok çalışmada PDGF ve IGF-1'in birbiriyle karşılıklı etkileşim içinde olan faktörler olduğu kemik hücre proliferasyonu ve formasyonunu artırdığı öne sürülmektedir (139).

Periodontal defektlerin tamiri sırasında ve dişler etrafında sement formasyonunun sağlanması için periodontal ligament ve gingival fibroblastların

proliferasyonunu artırır (140). PDGF'ler osteoprogenitor hücrelerin farklılaşmasını ve kemik kollajen sentezini uyarırken, osteoklast sayısını arttırıp kemik rezorbsiyonunu artırarak kemiğin yeniden şekillenme sürecini hızlandırırlar. Ayrıca osteoblastların hücre bölünmesi ve kemotaksisinin stimule edilmesi ile yeni kapillerlerin gelişmesini sağlayan (angiogenezis) endotelial hücrelerin aktivasyonunda görev alırlar (132).

PDGF ve IGF kombine olarak yapılan çalışmalarda kemik rejenerasyonunun arttığı ve uygulanan bölgelerin önemli değerde kemikle dolduğu görölmüştür (141).Yapılan diğer çalışmalarda PDGF ve IGF'nin kombine kullanılmasıyla çekim soketlerine yerleştiren implantların çevresinde kemik formasyonunun arttığı görölmüştür (142).

Yapılan çalışmalarda PDGF'nin granülasyon dokusunu, epitelizasyonu ve neovaskularizasyonun artırdığı, yara iyileşme sürecini hızlandırdığı ortaya konulmuştur. PDGF, büyüme faktörleri içerisinde kronik yaralarda, nöropatik ve diyabetik ülserlerde kullanımında etkili olduğu gösterilmiş ve bu alanda FDA onayı almış preparatı bulunan tek büyüme faktörüdür (143).

2.9.2. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (Transforming Growth Factor-TGF- β)

Trombositlerin alfa granülleri içinde yoğun miktarda bulunmasına rağmen; makrofajlar, lenfositler, kemik ve böbrek gibi farklı dokularda da tespit edilmiştir. Hasarlı bölgeye degranülasyonla salınır. Düşük dozda anjiogenik, yüksek dozda ise antianjiogenik özelliklere sahiptir. FGF, PDGF, TNF- α , IL-1 gibi faktörlerin salınımı için monositleri uyarır.

TGF- β çeşitli hücre tiplerinin çoğalma ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynar. TGF- β 'nın 5 izoformu bulunmasına rağmen β 1 ve β 2 bugüne kadar üzerinde en çok çalışılanlardır (144). Trombositlerde, TGF- β 1 ve TGF- β 2 olmak üzere iki formda bulunur (145). Uzun dönem iyileşme periodunda hem otokrin hem parakrin etki gösterir. Makrofaj ve lenfosit proliferasyonunu inhibe ederken mezenşimal kök hücre proliferasyonunu stimüle ederler. TGF- β 1 ve TGF- β 2 hücre çoğalması ve matriks sentezinin uyarılmasında, kemik yapım sürecinde osteoblastların çoğalmasını uyararak kemik kollajeni üretiminde, yara iyileşmesinde, immün cevabın düzenlenmesinde, iltihap ve embriyogenezisde etkili rol oynar (146).

TGF- β kollajen sentezi ve salınımı için endotel fibroblastlarını ve osteoblastik hücre mitogenezini düzenler (147,148). Bütün sitokinler içerisinde en güçlü fibrozis yapan ajandır. Osteoblast ve fibroblastlar tarafından kollajen-1 ve fibronektin gibi matrix proteinlerinin sentezini indükler. Ayrıca TGF- β fibröz iyileşmeyi indükleme kapasitesinden dolayı inflamasyon düzenleyicisi olarak da düşünülebilir (149). Fibroblastlarda fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarak yara kontraksiyonunda rol oynar. Matriks remodeling olayında görev yapar. Ayrıca epitelyal hücre proliferasyonunu uyarır (150).

TGF- β periodontal ligament fibroblastlarının kemotaksisini ve çoğalmasını uyarır (151).

2.9.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF)

Başlangıçta damar geçirgenliğini artıran bir faktör olarak tanımlansa da sitokin sentezi ve salınımını, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonunu ve düz kas hücre hiperplazisini düzenlediği tespit edilmiştir (152,153).

VEGF'nin anjiyojenik farklılaşmayı teşvik ettiği ve kemik oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir. Endokondral kemikleşme boyunca VEGF kondrositler ve osteoblastlar tarafından üretilir. Kıkırdak dokuda vaskülarizasyon oluşumunda büyük bir etkisi vardır. Anjiyogenezi indükleyerek osteogenez için gerekli olan oksijen ve diğer besin maddelerini artırır (154). Ayrıca VEGF endotelyal progenitör hücre mitogenezini ve kemotaksisini arttırarak yeni kan damarlarının oluşumunu sağlar (155,156). VEGF endotel hücrelerinin farklılaşması ve yeniden epitelizeasyonu bazal lamina sentezinin uyarılması, yeni kan damarı yapımı ve kollejenaz aktivitesinde rol alır (132,144).

2.9.4. Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor-EGF)

EGF'nin asıl kaynağı üriner ve tükürük bezleridir. Ayrıca serebrospinal ve amniyotik sıvılardan da izole edilebilir. EGF, epitelyum, endotel ve mezodermal kaynaklı hücrelerin DNA sentezini ve hücre büyümesini stimüle eder. TNF- α ile benzer özelliklere sahip olduğu için aynı reseptöre bağlanır (92,93).

Deri ve müköz membranlar üzerinde etkilidir. Bazal membrana özel bileşenlerin oluşturulması için bazal hücrelerinin uyarılmasını, çoğalmasını ve

hareketini aktive ederler. Bununla birlikte periodontal rejenerasyon ve tamir sırasında hücre çoğalmasını düzenlediği de düşünülmektedir (157). DNA sentezi ve hücre proliferasyonuna öncülük eden genlerin ekspresyonunu artırır. Mezenşimal kök hücreler ile epitel hücrelerinin mitogenezini düzenler. Aynı zamanda endotel hücrelerinin kemotaksisini, anjiogenez ve kollajen sekresyonunu destekler (158,159).

2.9.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktör (Insulin-like Growth Factor- İGF)

IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere iki formu bulunan insülin benzeri protein sıralamasına sahip polipeptit yapıda olan tek büyüme faktörüdür (160). IGF doku rejenerasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Osteoblastlardan protein salınımını sağlayarak mineralizasyonda, osteokalsin aktivasyonu yaparak osteogenezde rol oynar. Özellikle IGF-1'in kemik hücrelerinin farklılaşmasını teşvik ettiği gösterilmiştir. IGF bir yandan kemik mineralizasyonunu stimüle ederken diğer yandan da kemik formasyonunda negatif düzenleyici olarak görev alır. IGF-1 büyümenin sürdürebilmesi için osteoprogenitör hücre mitozunu ve farklılaşmasını stimüle eder. Olgun osteoblast sayısını artırır.

Bazı araştırmacılar PDGF ve IGF-1 kombinasyonunun kemik ve yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalar sonucunda bu kombine uygulamanın, implant çevresindeki alveolar kemikte oluşan defektlerin ve periodontal kemik kaybının tedavisinde kemik yenilenmesini teşvik etmek için umut vaat edebileceğini söylemişlerdir (161).

IGF fibroblast sistemi üzerinde de etkilidir. Yara iyileşmesi sırasında pre-osteoblastların hem çoğalmasını hem de osteositlere farklılaşmasını, kondroblast metabolizmasının düzenlenmesi ve tip I kollajen sentezinin stimülasyonunda etkilidirler (162,163,164,165).

2.9.6. Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor- FGF)

Fibroblast büyüme faktörü mitojenik etkisi, düzenleyici özelliği ve endokrin rolü bulunan çok fonksiyonlu bir büyüme faktörüdür. Bir yandan endotel hücreleri, mezenşimal kök hücreleri, osteoblastik hücreler ve fibroblastik hücreleri düzenlerken diğer yandan kondrositlerin mitogenezine ve daha önceden damarlanması bulunan veya bulunmayan bölgelerde yeni kan damarları oluşumuna katkı sağlar (166,167).

Bunların dışında kök hücre çoğalmasında ve periodontal rejenerasyonda etkin rol oynar (168,169). FGF-1 ve FGF-2 VEGF'yi indüklemesinin yanı sıra osteoblastik

ve anjiojenik aktiviteyi de destekler (170,171). Ancak FGF-2'nin kemik oluşumundaki etkileri tartişmalıdır. FGF-2 osteoblast hücre proliferasyonuna katkıda bulunurken osteoblast hücrelerinin geç evrelerinde farklılaşmayı ve kemik oluşumunu da inhibe eder (172,173). Kırık iyileşmesi sırasında FGF-2 ekspresyon seviyelerinin yükseldiği ve kritik boyuttaki kemik defektlerinde yara iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir (174,175).

2.10. Trombosit Konsantrelerinin Gelişimi

Yaklaşık 40 yıldır yara yüzeylelerinin örtülenmesi ve iyileşmenin uyarılması amacıyla kan kaynaklı ürünler, konsantre edilmiş fibrinojenden oluşan fibrin yapıştırıcılar kullanılmaktadır (176).

Yapılan çalışmalar sonucunda İyileşmeyi hızlandırmak amacıyla ilk olarak Whitman ve ark. Trombositten Zengin Plazma (TZP) kullanımını tarif etmiştir (177). TZP düşük hacimdeki plazma içerisinde yüksek konsantrasyonda trombosit ve büyüme faktörleri içeren bir kaynaktır. Çalışmalar sonucunda TZP'nin yumuşak doku, sert doku ve sinir dokuda iyileşmeyi artırdığı, ayrıca içeriğindeki lökositler ve interlökin (IL)'ler sayesinde immün sistemi de destekleyerek antimikrobal özellik de gösterdiği bildirilmiştir (178,179).

2001 yılında Chouckroun tarafından ikinci nesil trombosit konsantrasyonu trombosit zengin fibrin (TZF) tanımlanmıştır. TZP' den farklı olarak bu teknik antikoagulan veya sığır trombini ilavesi (veya diğer jel ajanlar) gerektirmediği için hiçbir biyokimyasal modifikasyon yapılmaksızın kanın santrifuj edilmesiyle elde edilir. Bu materyalin sert ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandırdığı düşünülerek greft ve membran materyali olarak kullanılmaktadır (180).

En son trombosit kaynaklı ürün olan konsantre büyüme faktörü (KBF) Sacco tarafından 2006 yılında tanıtılmıştır (181). Kanın değişik hız ve açılarda santrifuj edilmesiyle elde edilen bu ürünün içerisinde daha fazla büyüme faktörünün bulunması ile daha geniş ve sıkı bir fibrin tabakasına sahip olması sayesinde kemik oluşumu ve yumuşak doku iyileşmesinde diğer trombosit konsantrasyon ürünlerine oranla daha etkili olduğu rapor edilmiştir (182).

Kim ve ark.'nın (183) trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin kemik iyileşmesine olan etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada tavşan kafataslarında defektler oluşturulmuştur. Bu defektlere sırası ile TZP, TZF ve KBF

yerleştirilerek kapatılmıştır. Diğer bir grupta ise defekt boş bırakılmıştır. Altıncı ve onikinci haftalarda yapılan histomorfometrik değerlendirme sonucunda kontrol grubuna göre büyüme faktörleri ile doldurulan kavitelere daha fazla yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri arasında KBF ve TZF'ye oranla yeni kemik oluşumu en az TZP'de gözlenmiştir. KBF ve TZF kıyaslandığında KBF yerleştirilen defektlerde TZF'ye oranla daha fazla yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

2.10.1. Trombosit Zengin Plazma

Trombositlerin temel fonksiyonu pıhtılaşmanın sağlanmasıdır. Trombositlerin içerisinde bulunan büyüme faktörleri aynı zamanda kemik oluşumu için oldukça önemli bir role sahiptir (145). Bu sebeple iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla TZP ilk kez Whitman ve ark. tarafından kullanılmıştır (177).

TZP, düşük hacimde plazma içerisinde yüksek miktarlarda büyüme faktörleri barındıran, aynı zamanda içeriğindeki lökosit ve interlökinler sayesinde immün sistemi destekleyerek antimikrobiyal özellik gösteren trombosit kaynaklı bir kan üründür (178).

TZP elde edilirken çeşitli teknikler kullanılır. Diş hekimliğinde iki sistemle TZP elde edilir:

- 1- Concenrate Collection system(PCCS) (3i implant innovations, Palm. Beach Gardens, Florida)
- 2- Curasan PRP kit(Curasan Pharma GmbH AG; Lindigstrab, Germany)

TZP elde edilirken, kan iki kez santrifüj işleminden geçirilir. Trombositler pıhtı oluşumunu sağladıktan sonra serumda bulunmadıkları için mutlaka antikoagüle kan kullanılmalıdır (184). Kanın ilk santrifüjü (2400 rpm 10 dakika) sonrasında tüpte alt tabakada eritrositler, üst tabakada ise sarı renkli plazmadan oluşan iki farklı faz görülür. Plazma ile eritrosit fazı arasındaki bölümde trombositler yoğunlaşır. Bu bölgeye buffy coat adı verilir. Bu sebeple kan ikince kez santrifüj işleminden geçirileceği zaman plazma içeriğine ilave olarak eritrositten zengin tabakanın üst kısımlarından da alınması gerekmektedir. İkinci santrifüj (3600 rpm 15 dakika) sonrasında trombosit bakımından zengin plazma elde edilmiş olur (185).

Antikoagülasyonun ortadan kalkması için kalsiyum klorit (CaCl_2), trombositleri aktive etmek için trombin ya da hastadan alınan kan ile bu plazma karıştırılır (186). Bu şekilde trombosit granülleri boşalır ve etrafa granül içeriğinde bulunan PDGF, TGF- β , VEGF, EGF, IGF-I, FGF gibi büyüme faktörleri salınmış olur (179).

TZP kullanırken bazı temel noktalara dikkat edilmesi gerekmektedir. TZP hazırlandıktan sonra en geç 6 saat içerisinde kullanılmalıdır. Trombosit granüllerinden salınan büyüme faktörleri aktif olarak ilk 3-5 gün içerisinde salındığı için TZP aktivitesinin en fazla 7-10 gün arasında olduğu söylenmektedir (187,188,189).

TZP diş hekimliğinde kret agumentasyonu, sinüs tabanı yükseltilmesi, implant cerrahisi, mandibula rekonstrüksiyonu, periapikal cerrahi ve periodontal kemik defektlerinin tedavisi gibi birçok alanda kullanılmaktadır (184,190).

2.10.2. Trombositten Zengin Fibrin

İkinci nesil trombosit konsantresi olarak adlandırılan TZF, ilk olarak 2001 yılında Fransız Joseph Chouckroun tarafından tanımlanmıştır. TZF'nin TZP'ye göre birçok avantajı bulunmaktadır. Bu sebepten dolayı TZF, TZP ye göre daha fazla tercih edilmektedir.

TZF elde edilirken hiçbir antikoagülan ya da herhangi bir biyokimyasal modifikasyona ihtiyaç duyulmadan, tek santrifüj işlemiyle lökositlerden ve trombositlerden zengin çözelti meydana gelir (191). TZF TZP'ye göre daha elastik ve sağlam bir membran yapısında olup, daha yoğun bir trombosit, lökosit ve sitokin içeriğine sahiptir. Yavaş yavaş salınan bu faktörler sayesinde enflamatuvar olaylar düzenlenir (177,185,192).

TZF içerisindeki lökosit içeriğine bakıldığında daha çok lenfositler görülmüştür. Bu sebeple TZF içerisinde hem lökositlerden hem de trombositlerden salınan sitokinler bulunmaktadır. Lökositlerden salınan IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-4 gibi sitokinler trombositlerden salınan sitokinler gibi fibrin ağı içerisine hapsolmuş durumdadır. Bu sebeple TZF'nin bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple TZF cerrahi operasyon sonrası kullanıldığında operasyon sonrası oluşabilecek enfeksiyonların azalmasını sağlayabileceği düşünülmektedir (193).

TZF içeriği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Dohan ve ark. (185) yaptıkları bir çalışmada TZF'nin PDGF, IGF, VEGF, TGF gibi büyüme faktörlerini salarak vasküler sistem ve anjiogenezi aktive ederek sert ve yumuşak doku iyileşmesine katkı sağladığını tespit etmişlerdir.

Dohan ve ark.'nın (194) yaptıkları bir diğer çalışmada PDGF, TGF- β ve IGF'nin miktarları incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda incelenen trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin TZF' nin fibrin ağları arasında hapsolduğu bu sebeple de TZF'nin sadece yeni nesil trombosit jeli olmadığı aynı zamanda iyileşme konsantresi olarak kullanılabilereği sonucu çıkarılmıştır.

TZF membrandan bazı önemli büyüme faktörlerinin çeşitli zaman periyodlarında in vitro olarak salım miktarını tespit etmek amacıyla yapılan bir çalışmada, TGF- β 1, PDGF-AB, VEGF ve Trombospondin 1 (TSP-1) düzeyleri araştırılmıştır. Bu alışma sonuçlarına göre TZF içerisindeki büyüme faktörlerinin en az 7 gün boyunca yavaş bir şekilde salındığı, TGF- β 1 ve VEGF'nin çalışma sonunda salınan miktarının başlangıçta salınan miktarına göre daha yüksek olması fibrin matriks içerisindeki lökositlerin bu büyüme faktörlerini yüksek miktarda üretmeye devam etmelerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (182).

TZF içeriğindeki trombospondin-1 sayesinde antikoagülan tedavi gören hastalarda, koagülasyonu artırarak yara bölgesinin kapanmasına katkı sağlar. Diabetik ve immunsuprese hastalarda yara bölgesinde pıhtı gibi görev alıp damarlanmayı ve yeni, sağlıklı doku oluşumunu artırarak, iyileşme gecikmesine bağlı komplikasyonların (dry soket gibi) nlenmesinde önemli bir rol oynar (195,196).

TZF elde edilirken alınan kan 12 dakikada 2700 rpm de santrifüj edilir. Tpde antikoagülan bulunmadığı için tp yüzeyi ile temas eden trombositler dakikalar içinde pıhtılaşmayı meydana getirir. Fibrinojen tüpün st kısmında yoğunlaşmadan önce dolaşımdaki trombin tarafından fibrine dönüştürülür. Bu santrifüj sonrasında tpde  tabaka oluşur. st tabaka serum, orta tabaka fibrin pıhtı ve en alt tabakada ise eritrositler bulunmaktadır. Trombositler tüpün orta tabakasinda hapsolmüş durumdadır (197).TZF etkinliğini 14 gün boyunca sürdürdüğü için ortama daha uzun bir periyotta büyüme faktörleri salınımı olur. Bu da kemik yenilenmesinde daha etkin bir rol oynamasına sebep olur (198).

He ve ark. (199) TZP ve TZF'nin fare osteoblastlarının proliferasyon ve diferansiyasyonuna etkisini inceledikleri bir çalışmada, TZF'nin TZP'ye göre otolog büyüme faktörlerini kademeli bir şekilde ortama saldıgını bu sayede fare osteoblastlarının proliferasyonu ve diferansiyasyonuna daha güçlü ve uzun ömürlü bir etkisinin olduğu sonucuna varmışlardır.

Solmaz ve ark.'nın (200) TZF'nin kemik iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir hayvan çalışmasında tavşanların sağ femurunda 2, sol femurunda 3 adet kemik defekti oluşturulmuştur. Sağ femurda oluşturulan birinci defekte allogreft uygulandıktan sonra üzeri kollajen membran ile örtülürken, ikinci defekte sadece allogreft uygulanmıştır. Üçüncü defekt boş bırakılmıştır. Sol femurda oluşturulan birinci defekte allogreft+TZF uygulanıp üzeri TZF ile örtülmüş ikinci defekte ise sadece TZF uygulanmıştır. Histopatolojik ve histomorfometrik inceleme yapılmıştır. Çalışma sonucunda TZF'nin yabancı cisim reaksiyonuna sebep olmadığı, erken dönemde TZF'nin tek başına ve kemik grefti ile beraber kullanıldığında, geç dönemde ise TZF sadece kemik grefti ile beraber kullanıldığında yeni kemik oluşumunu istatistiksel olarak artırdığı sonucu bulunmuştur.

Abukhalaf ve ark. (201) TZF'nin gömük alt çene yirmi yaş diş operasyonlarından sonra uygulanmasının kemik iyileşmesi, postoperatif ağrı ve cep derinliğine etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada 20 hastada Winter sınıflandırmasına göre çift taraflı simetrik vertikal veya mezyoangüler alt çene tam gömük yirmi yaş dişlerini çekmişlerdir. Çekim soketlerinin bir tanesini TZF ile doldururken diğerini boş bırakmışlardır. Çekim öncesinde ve operasyondan 3 ay sonra alt çene ikinci molar dişlerin distalindeki cep derinliğini periodontal sond ile ölçmüşlerdir. Ayrıca operasyon sonrası VAS skalasına göre ağrıyı değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda TZF uygulanan tarafta ve uygulanmayan tarafta 3 ay sonra cep derinliğinde azalma tespit etmişlerdir. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ağrı durumu kıyaslandığında TZF uygulanan grupta ilk gün ile diğer günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken, diğer grupta 1. gün ile 2. ve 3. gün kıyaslandığında anlamlı bir fark yokken 1. gün ile 4. gün ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Ayrıca her iki grupta 7'şer gün karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

2.10.3. Konsantre Büyüme Faktörü

KBF ilk olarak 2006 yılında Sacco tarafından geliştirilmiş otojen lökosit ve trombosit zengin ikinci jenerasyon trombosit kaynaklı bir biyomateryaldir (202). KBF, TZF'ye benzer şekilde venöz kanın santrifüj edilmesiyle elde edilir. Kan santrifüj edilirken özel bir santrifüj aleti (Medifuge, Silfradentsrl, İtaly) kullanılmaktadır (203). Normal laboratuvar santrifüjlerinden farkı, sahip olduğu programla rotorun farklı hız ve açılarda çalışabilmesidir. Böylece büyüme faktöründen daha yoğun bir fibrin yapısı elde edilebilmektedir.

KBF, TZF'den farklı olarak değişen hız ve açılarda sırasıyla 2700 rpm'de 2 dakika, 2400 rpm'de 4 dakika 2700 rpm'de 4 dakika ve 3000 rpm'de 3 dakika boyunca kanın santrifüj edilmesiyle elde edilir (9). Bu şekilde TZF ye göre daha yüksek gerilme kuvveti olan, daha visköz, daha yoğun ve daha fazla miktarda büyüme faktörü içeren bir materyal elde edilmektedir (183,204). Dolayısıyla elde edilen materyalin rejeneratif kapasitesi artmış olmaktadır (183,205).

KBF içeriğindeki trombosit kaynaklı büyüme faktörleri sayesinde bir yandan osteoindüktif etki gösterirken, diğer yandan fibrin matriks sayesinde osteokondüktif etki gösterir (9).

Kanın santrifüjü sonrası tüpte 3 tabaka gözlenir:

- 1- En üst tabaka serumdur. (fibrinojeni ve pıhtısı olmayan kan plazması)
- 2- İkinci tabaka 'buffy coat' olarak da adlandırılan fibrin içeren jel formunda bir tabakadır.
- 3- En alt tabaka ise eritrositlerden zengin tabakadır (183).

TZP, TZF etkileri üzerinde birtakım araştırmalar yapılmasına rağmen KBF dış hekimliğinde yakın zamanda kullanılmaya başlanan bir biyomateryal olduğu için yeterli araştırma yoktur.

KBF içeriğindeki büyüme faktörleri sebebiyle oldukça iyi bir rejeneratif kapasiteye sahiptir. Bu sebeple KBF'nin sinüs agumentasyonu işleminde kullanımıyla ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. (206,207). Sohn ve ark. (207) lateral pencere açarak yaptıkları sinüs agumentasyonu işleminde KBF ve implantı beraber yerleştirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda KBF'nin kemik greftine alternatif olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir.

Yapılan bir diğerk çalışmada Adalı ve ark. (208) 10 hastaya her birine çift taraflı olmak üzere 20 sinüs agumentasyonu uygulamıştır. Bir grupta agumentasyon sırasında allojenik kemik grefti kullanılırken diğerk grupta allojenik kemik grefti+KBF kullanılmıştır. Altı ay sonra alınan DVT ve yapılan histomorfometrik değerlendirmeler sonucunda KBF uygulanan grupta istatistiksel olarak vertikal kemik yüksekliğindeki azalmanın daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu değerlendirme ile birlikte KBF'nin greftin ve oluşan yeni kemiğin hacimsel stabilitesinin korunmasında etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Kemik oluşum yüzdelerinin değerlendirilmesi sonucu elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen KBF uygulanan grupta kemik oluşum oranının yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sebeple KBF'nin yeni kemik oluşumuna destek olduğu greft partiküllerinin yeni kemik ile yer değiştirmesini hızlandırdığı düşünölmektedir.

Mirković ve ark. (209) KBF'nin kist kaviteleri rehabilitasyonunda kullanımının kemik iyileşme süresine etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir çalışma da hem alt çene hem de üst çenede anterior bölgede kist çıkardıktan sonra kalan kist kavitesini KBF ile doldurmuşlardır. Yaklaşık altı ay sonra kist kavitesinin yeni kemikle dolduğunu tespit etmişlerdir. Bu şekilde bu metodun kist kavitelerinde yumuşak doku ve kemikte oluşabilecek yapı bozukluklarını önlemesi, basit bir yöntem olması, ekonomik olması ve alerjik reaksiyon göstermemesi sebebiyle kemik defektlerinde kullanılabileceğini tespit edilmişlerdir.

Kemik içi yapılan işlemler dışında KBF'nin başka alanlardaki kullanımında araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada bukkal mukozada bulunan displastik lezyonların eksize edilmesinin ardından bu bölgeye KBF yerleştirilerek cerrahi stent yardımıyla KBF'nin fiksasyonu sağlanmıştır. Çalışma sonucunda KBF'nin oral mukoza defektlerinin rekonstrüksiyonunda; enfeksiyonu, doku reddini, ağrıyı, medikal ihtiyacı ve deri yaralarını azalttığı tespit edilmiştir. Bunun yanında estetiği, fonksiyonu ve yaşam kalitesini artırdığı bildirilmiştir (210).

Yapılan bir diğerk araştırmada KBF'nin sinir rejenerasyonunu destekleyen schwann hücre migrasyonuna etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Araştırmalar sonucunda KBF'nin integrin $\beta 1$ aracılı bölgesel adezin kinaz yoluyla schwan hücre migrasyonunu artırdığı dolayısıyla implant cerrahisi sonrası oluşabilecek sinir yaralanmalarının tamirinde kullanılabileceği düşünölmektedir. Ancak daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (211).

2.10.3.1. Konsantre Büyüme Faktörü İçeriği ve Etki Mekanizması

KBF içerisinde trombosit kaynaklı büyüme faktörleri PDGF-AB, TGF- β , VEGF, IGF, FGF, EGF gibi büyüme faktörleri, bunun dışında TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi enflamatuar sitokinleri ve lökositleri içerir (212,213).

TGF- β ve VEGF osteoblastların diferansiyasyonunu ve kemik dokusunun yenilenmesini sağlarken bir yandan da yeni damar oluşumunu artırıcı bir rol oynar (214). PDGF, trombositlerin alfa granüllerinden salınır. Osteoblastların çoğalması ve dönüşümünde, mezenşimal hücrelerin bölünmesinde ve fibroblastlardan kollajen sentezinde rol oynar. PDGF ve TGF- β yumuşak doku ve kemik iyileşmesi sırasında kallus oluşumu ve gerilme kuvvetinin düzenlenmesinde rol oynar (215,216).

KBF bu büyüme faktörleri ve sitokinler dışında diğer trombosit kaynaklı ürünlerden farklı olarak daha yoğun bir fibrin yapısına sahiptir. Bu fibrin pıhtı içerisinde fibrinojen, faktör VIII, ve trombin bulunması sebebiyle oldukça koheziv bir yapıya sahiptir. Faktör VIII trombinle aktive olarak fibrin pıhtı oluşumunu sağlar. Bu durum plazmin ile bozulmayı önleyerek daha yüksek dirençli ve sabit bir yapı oluşumunu sağlar (217). Bu kompleks ve stabil yapı sayesinde KBF trombosit zengin büyüme faktörlerinin salınımına yaklaşık 7-10 gün boyunca, sitokin salınımına ise 9-13 gün boyunca devam etmektedir (182,199).

Enflamatuar süreçte KBF yoğun fibrin yapısı sayesinde büyüme faktörlerinin bölgede daha uzun süre kalmasına yardımcı olarak iyileşmeyi arttırmaktadır. Ayrıca içeriğindeki CD34+ kök hücreler sayesinde ilgili bölgelerde damarsal onarım, anjiogenez ve bölgenin neovaskülarizasyonunun sağlanmasında önemli rol oynamaktadır (203).

Herhangi bir sebeple doku yaralanması meydana geldiğinde tamir sürecinde ilk olarak PDGF (137) ve FGF (166) ; makrofaj, nötrofil ve endotel hücrelerinin aktive edilmesini sağlar. Bu iki büyüme faktörüne ek olarak TGF- β yara iyileşmesinin başlangıcında kritik bir rol üstlenen nötrofil, monosit ve makrofajların kemotaksisi ve mitogenezinde rol oynar (147,148,218). İyileşme periyodu boyunca VEGF (159) damar geçirgenliğini ve yeni damar oluşumunu artırır. Daha sonraki süreçte epitelizasyon yara kontraksiyonu ve remodelasyonunda EGF devreye girer. Bu büyüme faktörleri topluluğu klinik kullanımda sadece hemorajiyi önlemekle kalmayıp iyileşme sürecini de destekler (219,220).

Kemik rejenerasyonunda da büyüme faktörleri etkin rol oynarlar. Yaralanmanın ardından trombositler aktive olarak yara bölgesinde stabil bir pıhtı meydana getirir. Fibrin ağı oluştuktan sonra, süreç degranüle olan trombositlerden PDGF ve TGF- β salınımı ile başlar (221). PDGF kemik iliği kök hücrelerinde mitogenezi ve endosteal osteoblastların sayılarını artırarak yaralanma alanına göçünü stimüle eder. Ayrıca endotelyal hücre mitozunu indükleyerek, bu öncü kapiller hücrelerin anjiogenezini başlatır. TGF- β ise; fibroblast ve preosteoblastları mitoz için aktive ederek sayıca artışlarını sağlar ve farklılaşarak matür osteoblastlara dönüşmelerini indükler. TGF- β salınımının devam etmesi kapiller gelişimi destekler. Bu salınım, osteoblastları etkileyerek kemik matriksi oluşumunu ve fibroblastları etkileyerek kollajen matriks oluşumunu artırır. Bu aktiviteler yaranın kapatılmasının hemen ardından gerçekleşir. Çok sayıda hücre iyileşirken ve rejenere olurken gereken enerjiyi en aza indirmek için bu sürecin ilk aşamaları oldukça hızlı ilerler. Büyüme faktörleri bu hücrelerin hızla sayıca artmasını ve aktivite kazanmalarını sağlar (184).

Pıhtıdaki trombositlerden kaynaklı büyüme faktörlerinin etkileri 5 gün boyunca devam eder. Buna rağmen iyileşme iki farklı mekanizma ile devam eden uzun bir süreçtir. Bunlardan birincisi osteoid matriks içerisinde diferansiye osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen TGF- β ve IGF üretimini kapsamaktadır. İkincisi ise büyüme faktörlerinin kaynağı olan trombositlerinin yerini aktive olan makrofajların alması ve 3. günden sonra büyüme faktörlerinin ana kaynağı olmasıdır (222,223). Oksijen konsantrasyonu ve PDGF 6. günün sonrasında makrofajların göçünde etkili olmaktadır. Yeni kemik formasyonunun başlangıç süreci, herhangi bir damarsal destek olmadan direkt ortamdan besin absorbe edebileceği ekspozite kemik yüzeyinde lokalize olan osteoblastlara dayanmaktadır (23). Öncelikle az miktarda mineralize örgü kemik oluşur. Örgü kemik hızlı bir şekilde yeniden şekillenip daha yüksek derecede mineralize daha olgun lameller kemiğe dönüşür (34). IGF ve BMP'ler osteoid matriks içerisinde osteoblastlar tarafından salgılanarak bu dönüşümü kontrol eder (23).

KBF içeriğindeki yoğun büyüme faktörü ve sitokinler sayesinde hem enflamatuar süreçte hemde kemik iyileşmesinde etkili olabileceği düşünülerek diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmıştır.

TZP, TZF gibi trombosit kaynaklı ürünlerin çeşitli çalışmalarda implantı

çevreleyen kemik dokunun iyileşmesi üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar olsada,otojen büyüme faktörlerini konsantre halde içeren KBF'nin alt çenede peri-implant kemik iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, KBF'nin, erken iyileşme döneminde, alt çene ön bölgede dental implantların stabilitesine olan etkisinin rezonans frekans analizi ile değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.



BÖLÜM II

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı'na alt çene diş eksikliklerini gidermek amacıyla dental implant isteği ile başvuran yaşları 53-86 arasında değişen (ortalama 67) 12 birey üzerinde yürütüldü. Çalışmaya dahil edilen her hastada standardizasyonu sağlamak için, alt çene ön bölgede sağ ve sol tarafa eşit uzunluk ve çapta iki adet implant uygulandı.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri:

1. Dental implant cerrahisine engel herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan,
2. Sigara içme alışkanlığı bulunmayan (günde 10 sigaradan az),
3. Alt çene 32,33 ve 42,43 nolu dişler bölgesinde diş eksikliği bulunan,
4. Bu boşluklara implant destekli protez endikasyonu konulmuş olan,
5. Kendi istekleriyle bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarını imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Ölçütleri:

1. Hastaların implant yapılmasına engel herhangi bir sistemik hastalığının bulunması,
2. Hastaların sigara içme alışkanlığının olması (günde 10 sigaradan fazla),
4. Hastaların son 2 yıl içinde baş-boyun bölgesinden herhangi bir sebeple radyoterapi görmüş olması,
5. Hastaların hamilelik döneminde olması,
6. Hastaların yapılacak olan rutin cerrahi işlemleri etkileyebilecek herhangi bir ilacı kullanıyor olması,
7. Hastaların 18 yaşından küçük olması,
8. Hastaların çalışma sırasında kullanılacak materyallerden birine karşı alerjisi olması,
9. Hastalarda anemi hikayesinin olması,
10. Hastaların psikiyatrik sorunu olması ya da hastalarla iletişim kurulamaması durumunda hastalar çalışmaya dahil edilmedi.



Resim 1. Başlangıç Radyografi Görüntüsü

Çalışmaya katılan hastaların alt çene bölgelerinde 42,43 ve 32,33 nolu dişler bölgesine anatomik koşullara uygun çap ve boyda implantlar yerleştirilmesi planlandı. Panoramik radyografi (Resim 1) ve endikasyon dahilinde dental volümetrik tomografi görüntüleri ile implant yerleştirilecek bölgeler değerlendirildi. Yapılan klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda anatomik oluşumların izin vermediği veya uygulamayı kısıtladığı ya da implantların yerleştirileceği bölgelerde ileri cerrahi uygulamaların (distraksiyon osteogenezi, biyomateryal uygulaması gibi) gerekli olduğu düşünülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma için gerekli etik kurul onayı Ege Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (karar numarası:16-4.1\17) alındı. Bu çalışma için seçilen ve uygun şartlara sahip olan hastalara yapılacak işlemler detaylı bir şekilde anlatıldı ve aydınlatılmış onam formları hastalar tarafından imzalandı. Tüm detayları ile birlikte çalışma takvimi hastalara açıklandı.

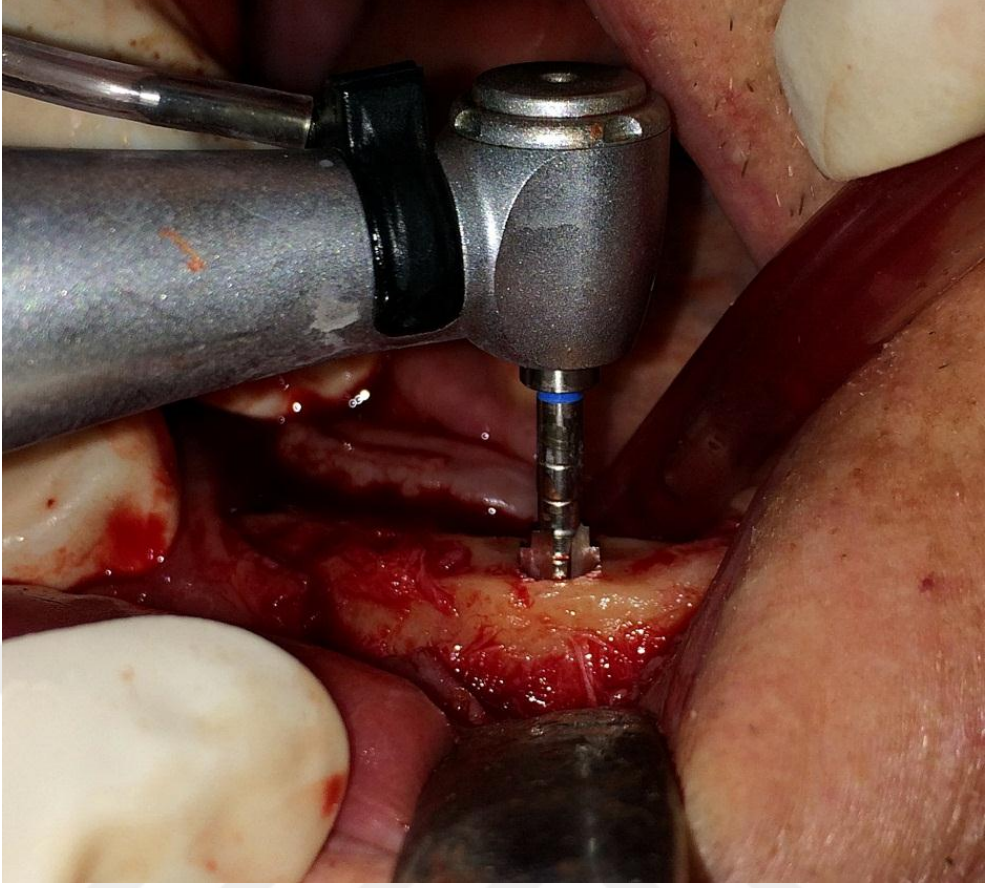
3.2. Cerrahi Protokol

Tüm cerrahi girişimler, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı kliniğinde, aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı. İmplant uygulanacak bölgede 40 mg lidokain hidroklorür ve 0,025 mg epinefrin içeren enjektabl anestezi solüsyon ile lokal anestezi sağlandı. Cilt asepsisi için %10'luk povidon iyot uygulandı. Lokal anestezi kontrol edildikten sonra operasyon bölgesindeki keratinize dişetinde, kretin lingualinden geçecek şekilde 15 numaralı bistüri ile horizontal insizyon yapıldı. Orta hatta yakın bölgede serbestleştirici vertikal insizyon yapıldı. Tam kalınlık mukoperiostal flep periost elevatörüyle kaldırıldı. Kontrol ve çalışma grubu rastgele belirlendikten sonra implant kavileri hazırlanmaya başlandı.

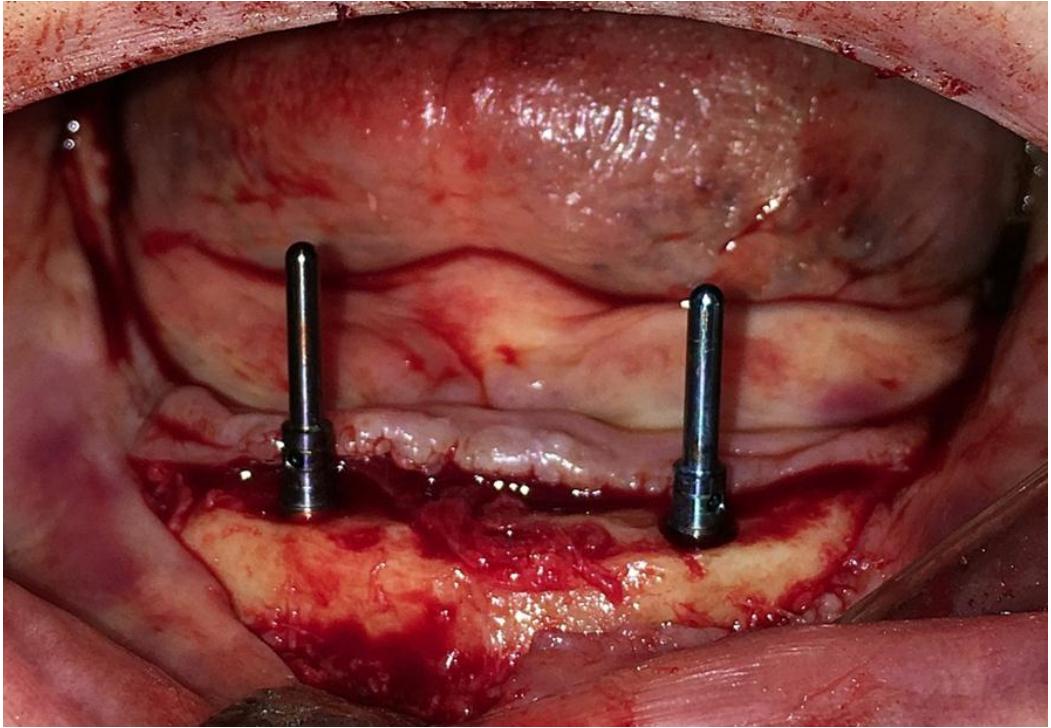
İki gruba da silindirik, yivli, yüzeyi pürüzlü, konik bağlantılı, platform switch özellikli bir implant (Biomet 3i™, Zimmer Biomet Palm Beach Gardens Florida, Amerika) yerleştirildi.

3.2.1. İmplant Yuvalarının Hazırlanması

İmplant sisteminin cerrahi setinde bulunan başlangıç frezi ile implantın yerleştirileceği bölge üzerinde başlangıç kavitesi açıldı. İşaretlemenin yapıldığı noktadanlardan gerekli frezlerle implant kavileri konvansiyonel yöntemle hazırlandı. (Resim 2) Her hastada standardizasyonu sağlamak için, alt çene ön bölgede sağ ve sol tarafa eşit uzunluk ve çapta birbirine paralel iki adet implant uygulandı. (Resim 3) Bütün bu işlemler sırasında steril serum fizyolojik ile irrigasyon yapılarak kemiğin aşırı ısınması engellendi.



Resim 2. İmplant Kavitesi Hazırlanması



Resim 3. İmplant Kavitelerinin Açılarının Kontrol Edilmesi

3.2.2. Konsantre Büyüme Faktörünün Hazırlanması

Çalışmada konsantre büyüme faktörü hazırlanması için standart, tek kullanımlık, steril, antikoagülansız tüp (Resim 4) ve enjektör seti, ile bu tüplere uygun olarak üretilmiş özel küçük, tek aşamalı, santrifüj cihazı (Resim 5) (MEDIFUGE, Silfradentsrl, S. Sofia, Italy) ve elde edilen KBF'nin uygulamaya hazır hale getirilmesi amacıyla kullanılan özel cerrahi kutu kullanıldı.



Resim 4. Antikoagülansız Tüp

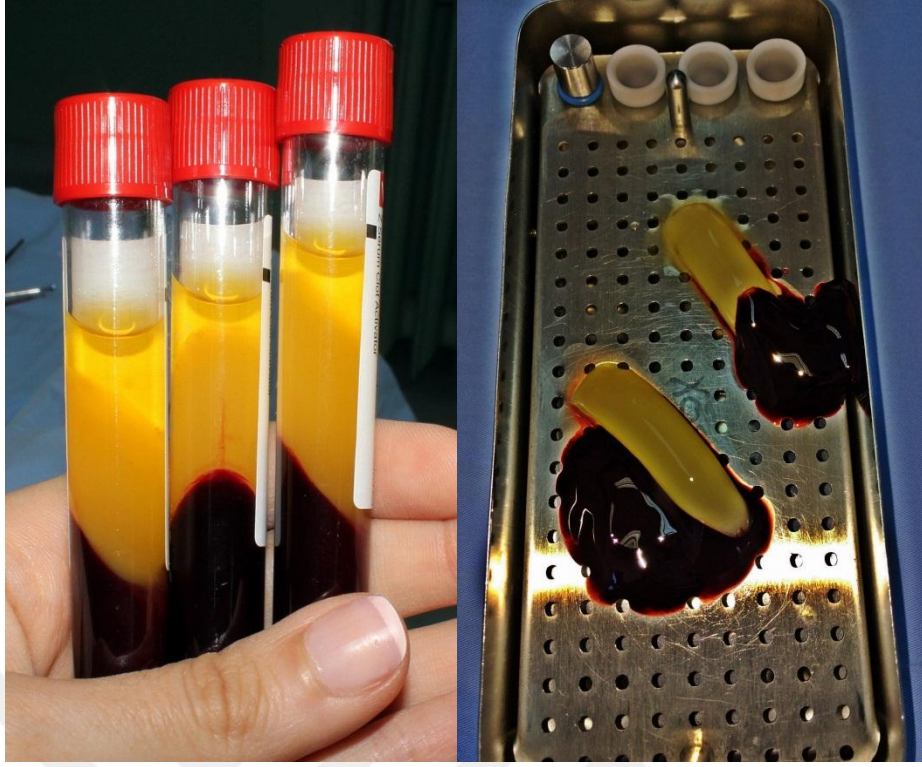


Resim 5. KBF Santrifüj Cihazı

Hastalardan alınan intravenöz 2 x 9 cc. kan örnekleri (Resim 6) özel KBF santrifüj cihazına yerleştirildi. Kan, KBF programında cihazın sırasıyla 2700 rpm de 2 dakika, 2400 rpm de 4 dakika, 2700 rpm de 4 dakika, 3000 rpm de 3 dakikalık çalışması ile santrifüj edilerek KBF elde edildi. Santrifüj cihazı, KBF programı seçildiğinde otomatik olarak işlemi yapmaktadır. Kanların santrifüj edilmesi sonucunda tüp içinde; en altta kırmızı kan hücresi tabakası, en üstte trombositten fakir plazma tabakası (hücresiz) ve ortada konsantre büyüme faktörü tabakası olmak üzere 3 tabaka gözlemlendi (Resim 7). Oluşan konsantre büyüme faktörü hemostat yardımıyla tutulup kırmızı kan hücresi tabakasından CD34+ kök hücre içeren kısmı haricinde makas ile kesilerek ayrıldı. Daha sonra elde edilen KBF özel pres kutu içinde preslenerek membran haline getirildi. (Resim 8)



Resim 6. Hastadan İntravenöz Kan Alınması



Resim 7. Santrifüj Sonrası Elde Edilen KBF



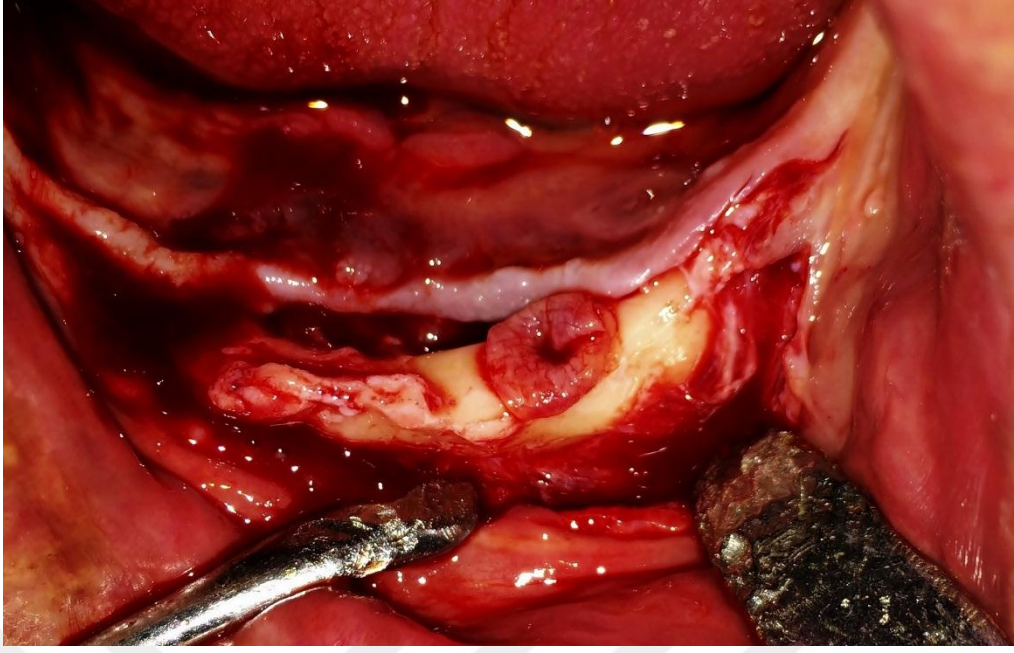
Resim 8. KBF'nin Membran Haline Getirilmesi

3.2.3. İmplantların Yerleştirilmesi

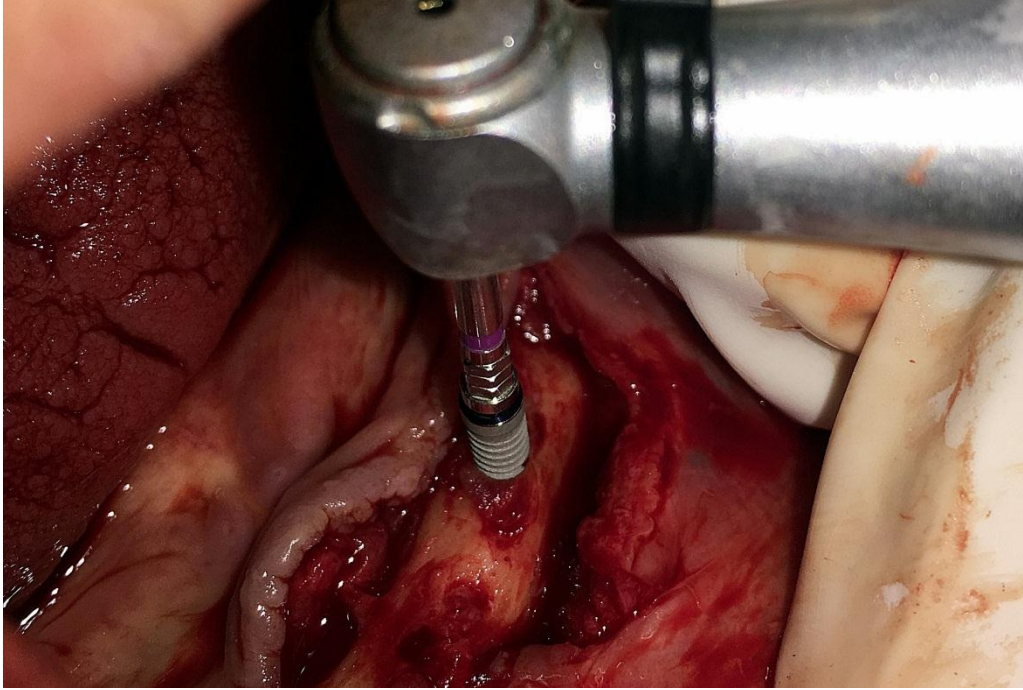
Kontrol grubunda kavite duvarları çepeçevre KBF membran ile döşendi. (Resim 9a, 9b) Taşıma parçasına yerleştirilen dental implantlar hazırlanan kaviteye kemik seviyesinde yerleştirildi. (Resim 10) Diğer implant kavitesi de konvansiyonel yöntemle hazırlandıktan sonra ilave bir işlem yapılmadan dental implant kaviteye yukarıda belirtilen şekilde yerleştirildi. Her iki uygulamada da, implant yerleştirildikten sonra üzerindeki taşıma parçası çıkarıldı. Smartpeg™ implantın üzerine yerleştirilerek osstell cihazı ile ISQ değerleri ölçüldü. (Resim 11) Daha sonra Smartpeg™ çıkarılarak yerine iyileşme başlığı takılarak, implant cerrahisi tek seansta bitirildi. Kaldırılmış olan mukoperiostal flep, orijinal pozisyonuna getirilerek dişeti şekillendirici iyileşme başlığının üzeri yumuşak doku ile örtülmeyecek şekilde düzeltildi ve 3/0 ipek suture materyali ile dikilerek kapatıldı. (Resim 12)



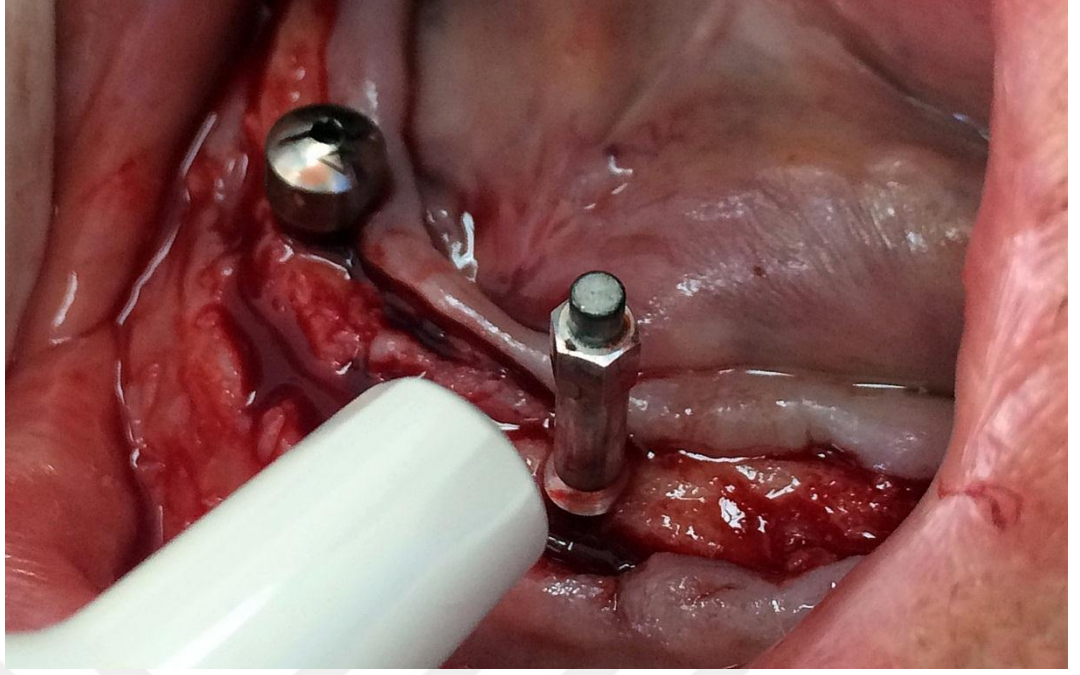
Resim 9a. İmplant Kavitesine KBF membran Yerleştirilmesi



Resim 9b. İmplant Kavitesine KBF Membranın Yerleştirilmiş Hali



Resim 10. Hazırlanan Kaviteye İmplant Yerleştirilmesi



Resim 11. Operasyon Sonrası Rezonans Frekansının Ölçümü



Resim 12. Dokunun Primer Olarak Kapatılmış Hali

3.2.4. Rezonans Frekans Analizi Ölçümleri

Her iki uygulamada da, implant yerleştirildikten sonra üzerindeki taşıma parçası çıkarıldı. Yerleştirilen implantların rezonans frekans yolu ile stabilitelelerinin değerlendirilmesinde Osstell™ Mentor (Integration Diagnostics, Göteborg, İsveç) (Resim 13) bu tip implanta uygun bir transdüktör olan Smartpeg™ (Integration Diagnostics, Göteborg, İsveç) kullanıldı. Ölçümler, implantın protetik parçasının oturduğu bölgeye Smartpeg™ adı verilen transdüktörün yerleştirilmesiyle yapıldı. Bu işlem sonucunda elde edilen sayısal değerler ISQ birimi olarak kaydedildi. RFA değerleri implantasyondan hemen sonra ve operasyon sonrasında 1.,2.,4.,6. ve 8. haftada olmak üzere toplam 6 kez ölçülerek aritmetik ortalamalar değerlendirildi.

Her implanttan iki farklı yönde rezonans frekans değerleri elde edildi. Osstell™ Mentor probu Smartpeg™'e bukkal ve lingual taraftan alveol krete dik olacak biçimde yerleştirilirken, diğerinde ise mezial ve distal taraftan krete paralel olacak şekilde yerleştirildi. Bu işlem sonucunda elde edilen sayısal verilerin aritmetik ortalaması ISQ birimi olarak kaydedildi. Her iki ölçüm sonrası düz formdaki iyileşme başlıkları yerleştirildi. RFA ölçümlerinin hepsi aynı hekim tarafından gerçekleştirildi.



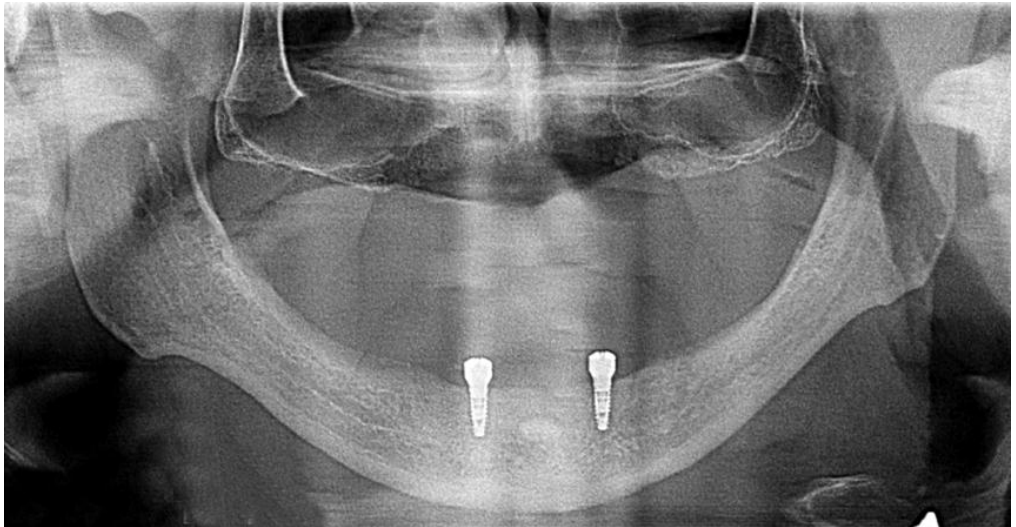
Resim 13. Osstell™ Mentor Cihazı

3.2.5. Postoperatif İşlemler

Hastalara operasyondan sonra 7 gün boyunca Amoksisilin+Klavulanik asit 1000 mg tablet günde iki kez birer tablet, 5 gün boyunca analjezik ve antiinflamatuvar Flurbiprofen tablet 100 mg günde 2 kez birer tablet ve %0,2'lik klorheksidin gargara günde 3 defa kullanılmak üzere reçete edildi. Hastalardan işlem sonrası kontrol amaçlı panoramik radyografi alındı. (Resim 14)

Hastalar, operasyon sonrası dikkat edilmesi gerekenler konusunda sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi. Hastalara ;

- Gün boyunca tükürmemeleri gerektiği,
- Katı, sıcak ve tanecikli gıdalar tüketmemeleri, ılık sıvı ya da püre kıvamında gıdalarla beslenmeleri,
- İlk 48 saat boyunca operasyon bölgesine ödemi en aza indirmek amacıyla soğuk kompres uygulanması,
- Ödem, şişlik ve ekimoz olabileceği,
- Önerilen ilaçlar dışında başka ilaç kullanmamaları,
- Ağızda görülen implant parçaları ile hiçbir koşulda çiğneme yapmamaları,
- 1 hafta sonra dikişlerin alınacağı, RFA değerlerine bakılacağı,
- Ağızda görülen implant parçalarının çok yumuşak bir fırça ile fırçalanmaları gerektiği bildirildi.



Resim 14. Operasyon Sonrası Panoramik Radyografi

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Numerik değişkenlerin Shapiro-Wilk testiyle normal dağılıma uygunluğu test edildi. Normal dağılıma uygunluk gösterdiği için tekrarlı ölçümlerde iki faktörlü varyans analizi yapıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0.05$ alındı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak özetlendi. Tüm değerlendirmelerde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı.

BÖLÜM III

4. BULGULAR

Çalışmamıza bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dolduran 53-86 yaş aralığında (ort. 67) 12 hasta (7 kadın, 5 erkek) dahil edildi. Hastaların alt çeneye sahip 32,33 ve 42,43 nolu dişler bölgesine toplam 24 adet dental implant yerleştirildi.

Hastalar, operasyonu takip eden süreçte günlük hayatlarında aksamaya yol açacak herhangi bir rahatsızlık ile karşılaşmadıklarını belirtmişlerdir. Hastalarda 1. hafta, 2. hafta, 4. hafta, 6. hafta ve 8. haftada yapılan kontroller sırasında implant bölgelerinde herhangi bir enfeksiyon gelişimi veya fonksiyon bozukluğu gözlenmedi. Ayrıca KBF uygulanan bölgelerde bu uygulamaya bağlı olarak herhangi bir şikayet belirtilmedi.

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda KBF uygulanan grup ile kontrol grubu arasında etkileşim olmadığı ($p_3=0,567 > 0,05$) görüldü. Bu sebeple haftalar arasında her iki grup içerisinde herhangi bir farklılık görülmediği tespit edildi. KBF kullanılan grup ile kontrol grubu arasında fark olmadığı ($p_1=0,267 > 0,05$), ancak her iki grup için değerlendirildiğinde implantın stabilite değerlerini zamanın anlamlı olarak etkilediği görülmüştür. ($p_2=0,007 < 0,05$)

HASTA	YAŞ	CİNSİYET	İMLANT SAYISI
1	65	KADIN	2
2	70	KADIN	2
3	63	KADIN	2
4	68	ERKEK	2
5	73	KADIN	2
6	68	KADIN	2
7	64	KADIN	2
8	65	KADIN	2
9	53	KADIN	2
10	86	ERKEK	2
11	59	ERKEK	2
12	70	ERKEK	2

Tablo-1. Hastaların Demografik Verileri

4.1. Takip Zamanlarına Göre ISQ Bulguları

İmmediyat postoperatif ISQ değerleri ortalama olarak kontrol grubu için $62.08 \pm 7,489$, çalışma grubu için $67,75 \pm 10,074$ olarak bulundu. Başlangıç ISQ ölçümleri açısından kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$) (Tablo 2 ve Tablo 3).

Operasyon sonrası 1. haftada kontrol grubunun ISQ değerleri ortalaması $62,67 \pm 6,213$ çalışma grubunun ISQ değerleri ortalaması $64,00 \pm 10,081$, 2. hafta sonunda kontrol grubunun ISQ değerleri ortalaması $61,75 \pm 7,162$ çalışma grubunun ISQ değerleri ortalaması $63,00 \pm 9,313$ olarak tespit edildi. Dördüncü hafta sonunda kontrol grubunun ISQ değerleri ortalaması $64,75 \pm 5,065$ çalışma grubunun ISQ

değerleri ortalaması ise $67,00 \pm 4,573$ olarak bulunurken. 6. hafta sonunda kontrol grubunun ISQ değerleri ortalaması $65,17 \pm 6,293$ çalışma grubunun ISQ değerleri ortalaması ise $67,58 \pm 4,316$ olarak belirlendi. Son olarak 8 hafta sonunda kontrol grubunun ISQ değerleri ortalaması $68,08 \pm 3,728$, çalışma grubunun ISQ değerleri ortalaması ise $69,50 \pm 3,826$ olarak bulundu. Bu ölçümler sonucunda gruplar arası farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p > 0.05$) tespit edildi.

İMLANT	İMMEDİYAT	1.HAFTA	2.HAFTA	4.HAFTA	6.HAFTA	8.HAFTA
1	66	63	58	57	64	65
2	57	60	64	64	68	68
3	77	76	78	77	77	76
4	55	54	56	65	66	71
5	49	65	62	63	50	69
6	59	61	63	62	69	70
7	65	64	61	60	60	62
8	59	53	52	70	68	65
9	60	63	63	65	66	70
10	69	70	69	62	63	70
11	60	63	63	66	65	65
12	69	60	52	66	66	66

Tablo 2. Kontrol Grubundaki İmplantların Dönemsel ISQ Değerleri

İMLANT	İMMEDİYAT	1.HAFTA	2.HAFTA	4.HAFTA	6.HAFTA	8.HAFTA
1	58	65	60	70	71	70
2	51	49	47	64	69	70
3	77	60	63	67	69	76
4	76	75	70	62	63	68
5	66	78	75	67	69	70
6	73	72	71	71	74	74
7	75	75	72	70	68	68
8	53	49	51	75	70	66
9	76	64	72	70	70	74
10	58	52	52	59	58	62
11	72	63	62	67	67	68
12	78	66	61	62	63	68

Tablo 3. Çalışma Grubundaki İmplantların Dönemsel ISQ Değerleri

4.2. Dönemler Arası ISQ Değerindeki Farklar

İmplant stabilitesinde ISQ değerlerinde oluşan dönemler arası artış veya azalma oranları iki faktörlü varyans analizi ile değerlendirildi.

Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında immediyat postoperatif değerler ile 1. hafta ölçümleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda $0,583 \pm 1,769$ 'luk bir artış gözlenirken, çalışma grubunda $3,750 \pm 2,368$ 'lik bir azalma, 2. hafta ölçümler karşılaştırıldığında kontrol grubunda $0,333 \pm 2,254$ 'lük bir azalma tespit edilirken çalışma grubunda $4,750 \pm 1,985$ 'lik bir azalma gözlemlendi. Dördüncü hafta yapılan ölçümler ile immediyat postoperatif değerler karşılaştırıldığında kontrol grubunda $2,667 \pm 2,158$ 'lik bir artış gözlenirken, çalışma grubunda $0,750 \pm 3,296$ 'lık bir azalma, altıncı hafta yapılan ölçümler karşılaştırıldığında kontrol grubunda $3,083 \pm 1,836$ 'lık bir artış gözlenirken çalışma grubunda $0,167 \pm 3,209$ 'luk bir azalma

gözlendi. Sekizinci hafta ölçümler kıyaslandığında kontrol grubunda $6,000 \pm 2,216$ 'lık bir artış tespit edilirken, çalışma grubunda $1,750 \pm 2,617$ 'lik bir artış gözlendi.

Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında yapılan 1. haftadaki ölçümler ile 2. hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $0,917 \pm 0,981$ lik bir azalma gözlenirken çalışma grubunda $1,000 \pm 1,115$ lik bir azalma gözlendi. Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında yapılan 1. haftadaki ölçümler ile 4. hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $2,083 \pm 2,032$ lük bir artış gözlenirken çalışma grubunda $3,000 \pm 3,318$ lik bir artış tespit edildi. Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında yapılan 1. haftadaki ölçümler ile 6. hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $2,500 \pm 2,404$ lük bir artış gözlenirken çalışma grubunda $3,583 \pm 2,989$ luk bir artış gözlendi. Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında yapılan 1. haftadaki ölçümler ile 8. hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $5,417 \pm 1,602$ lik bir artış gözlenirken çalışma grubunda $5,500 \pm 2,811$ lik bir artış gözlendi.(Tablo 4)

Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında yapılan;

İkinci haftadaki ölçümler ile 4. hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $3,000 \pm 2,060$ 'lik bir artış varken çalışma grubunda $4,000 \pm 2,752$ 'lik bir artış belirlendi.

İkinci haftadaki ölçümler ile 6. hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $3,417 \pm 2,294$ 'lük bir artış gözlenirken çalışma grubunda $4,583 \pm 2,653$ 'lük bir artış tespit edildi.

İkinci haftadaki ölçümler ile 8. hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $6,333 \pm 1,583$ 'lük bir artış gözlenirken çalışma grubunda $6,500 \pm 2,398$ 'lik bir artış gözlendi.

Dördüncü haftadaki ölçümler ile 6. hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $0,417 \pm 1,479$ 'luk bir azalma görülürken çalışma grubunda $0,583 \pm 0,733$ 'lük bir azalma tespit edildi.

Dördüncü haftadaki ölçümler ile 8. hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $3,333 \pm 1,239$ 'luk bir artış tespit edilirken çalışma grubunda $2,500 \pm 1,357$ 'lik bir artış gözlendi.

Altıncı haftadaki ölçümler ile 8. hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $2,917 \pm 1,663$ 'lük bir artış görülürken çalışma grubunda $1,917 \pm 0,900$ 'lük bir artış belirlendi.

DÖNEM	KONTROL	ÇALIŞMA
İMMEDİYAT-1.HAFTA	$-0,583 \pm 1,769$	$3,750 \pm 2,368$
İMMEDİYAT -2.HAFTA	$0,333 \pm 2,254$	$4,750 \pm 1,985$
İMMEDİYAT -4.HAFTA	$-2,667 \pm 2,158$	$0,750 \pm 3,296$
İMMEDİYAT -6.HAFTA	$-3,083 \pm 1,836$	$0,167 \pm 3,209$
İMMEDİYAT -8.HAFTA	$-6,000 \pm 2,216$	$-1,750 \pm 2,617$
1.HAFTA-2.HAFTA	$0,917 \pm 0,981$	$1,000 \pm 1,115$
1.HAFTA-4.HAFTA	$-2,083 \pm 2,032$	$-3,000 \pm 3,318$
1.HAFTA-6.HAFTA	$-2,500 \pm 2,404$	$-3,583 \pm 2,989$
1.HAFTA-8.HAFTA	$-5,417 \pm 1,602$	$-5,500 \pm 2,811$
2. HAFTA-4. HAFTA	$-3,000 \pm 2,060$	$-4,000 \pm 2,752$
2. HAFTA-6.HAFTA	$-3,417 \pm 2,294$	$-4,583 \pm 2,6531$
2.HAFTA-8.HAFTA	$-6,333 \pm 1,583$	$-6,500 \pm 2,398$
4.HAFTA-6.HAFTA	$0,417 \pm 1,479$	$0,583 \pm 0,733$
4.HAFTA-8.HAFTA	$-3,333 \pm 1,239$	$-2,500 \pm 1,357$
6.HAFTA-8.HAFTA	$-2,917 \pm 1,663$	$-1,917 \pm 0,900$

Tablo-4. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Dönemler Arası Ortalama ISQ Değer Değişiklikleri

BÖLÜM IV

5. TARTIŞMA

İmplant tedavisinin başarısını etkileyen en temel faktörlerden biri olan osseointegrasyon süreci ve bu süreci etkileyebilecek faktörler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar ile kemik iyileşme süreci hızlandırılıp osseointegrasyon süresi kısaltılarak, en kısa sürede protetik yüklemenin yapılabilmesi amaçlanmıştır.

Osseointegrasyonun sağlanmasında implant yerleştirilecek kemiğin niteliği, implant materyalinin doku uyumluluğu ve dizaynı, cerrahi teknik ve yük iletiminin yanı sıra, yüzey özelliklerinin de önemli bir yeri vardır. Çünkü kullanılan implantın yüzey özelliklerine göre kemik dokusunun cevabı farklı olmaktadır. Dental implant biyomateryalinin kemik iyileşme mekanizmasını engellemeyecek bir yüzeye sahip olması gerekmektedir. Operasyon sonrasında implant yuvasının hazırlandığı kemik çevresinde bir miktar alanın nekroze olması kaçınılmazdır. Nekrotik alanın genişliğinin cerrahi işlem sırasında açığa çıkan ısıya bağlı olduğu kadar, kemik içerisinde bölgeden bölgeye farklılık gösteren anatomik faktörlere de bağlı olduğu düşünülmektedir. İmplant yüzeyinin kemik kalite ve kantitesine ve anatomik bölgeye bakılmaksızın iyileşmeyi artırıcı etkisinin olması gerektiği belirtilmektedir (224).

Genel bir kural olarak kaba ve pürüzlü yüzeyler başlangıç kemik iyileşme sürecinde kemik implant temas (KİT) yüzdesini artırır. Bir implantın erken yükleme dönemi implantın gövde tasarımı ve yüzey özelliklerinden etkilenir (7).

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında makine ile işlenmiş yüzeylere oranla osseotite yüzeylerin kemik implant kontağının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (225,226).

Lazzara ve ark. (227) yaptıkları bir çalışmada daha önce yapılan çalışmalarını destekler nitelikte osseotite implantların makine ile işlenmiş yüzeylere oranla daha fazla kemik implant kontağının olduğu ve erken yükleme yapılan osseotite implantların (8 hafta) erken implant osseointegrasyonunu destekleyebileceği sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda hibrid bir tasarım olan osseotite implantları kullandık. Bu implantları kullanmamızdaki amaç; kemik implant temasını artırarak daha kısa sürede erken protetik yükleme aşamasına geçebilmek ve koronal bölgesi asitle işleme tabi tutulmamış makineyle hazırlanmış olan bu implantı kullanarak periimplantitis riskini azaltmaktır (72).

İmplantlar ilk geliştirildiklerinde osseointegrasyonun tamamlanabilmesi için protetik yükleme yapılmadan önce alt çenede 3-4 ay, üst çenede ise 6-8 aylık bir süre gerekli görülmekteydi. Günümüzde yapılan çalışmalar, implant yüzeyine eklenen çeşitli moleküller ve büyüme faktörleri ile osseointegrasyon süresinin daha da kısaltılabileceğini göstermektedir (228,229).

Lan ve ark.'nın (230) rhBMP-2'nin osseointegrasyona etkisini incelemek amacıyla tavşan femurları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 2 ayrı grup oluşturarak bu gruplara 32 implant yerleştirilmiştir. İmplantlardan sadece A grubu rhBMP-2 ile kaplanmış, B grubundaki implantlara ise herhangi bir kaplama yapılmamıştır. İmplantasyondan 12 hafta sonra A grubundaki implantların bağlanma kuvveti B grubundaki implantlara göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Elektron mikroskobu ile yapılan taramada A grubundaki implantların yüzeyinde yaygın mineralize matriks gözlenirken, aynı yapı B grubu implantlarda tespit edilmemiştir. Dördüncü ve sekizinci haftalarda konfokal lazer ile yapılan mikroskobik taramalarda A grubundaki implantlar, B grubundaki implantlarla karşılaştırıldığında implantların yüzeyine komşu alanda bulunan kemik oranının A grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Kim ve ark. (231) rhBMP-2'nin osseointegrasyona etkisinin incelenmesi amacıyla köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, iki ay önce diş çekimi gerçekleştirilmiş 4 hayvanın alt çenelerinin bir tarafına 3 ayrı konsantrasyonda rhBMP-2 ile kaplanmış SLA implant yerleştirmişler, diğer tarafına ise herhangi bir kaplama yapılmaksızın SLA implantlar yerleştirmişlerdir. Sekiz haftanın sonunda yapılan değerlendirmeler sonucunda; 0.5 ve 1,0 mg/ml rhBMP-2 ile kaplı olan implant grubunun, 0,1mg/ml rhBMP-2 ile kaplı ve kaplama yapılmaksızın uygulanan SLA implantlara göre kemik-implant kontağı ve kemik hacmi ortalamalarının daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte 1.0 mg/ml rhBMP-2 ile kaplı implant grubunun en yüksek implant stabilite katsayı değeri (ISQ)'ne sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

Yapılan bu araştırmalar sonucunda rhBMP-2 nin implant-kemik osseointegrasyonunun miktar ve kalitesini artırdığı tespit edilmiştir.

Lynch ve ark. (232) PDGF-B/IGF-I kombine kullanımının kemik implant kontağı üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir hayvan çalışmasında

implant yüzeyine PDGF-B/IGF-I uygulamışlardır. PDGF-B/IGF-I uygulanan grupta diğer gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek kemik implant kontağı gözlemişlerdir.

Abramson ve ark (233) PDGF ile yaptıkları bir çalışmada PDGF'nin dental implant çevresinde kemik formasyonunu dolayısıyla osseointegrasyonu arttırdığını tespit etmişlerdir.

Ramazanoğlu ve ark.'nın (234) domuzlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada rhBMP-2 kaplı implantlar ve rekombinant insan damarsal endotelial büyüme faktörünün (rhVEGF165) osseointegrasyona etkisini değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 5 farklı grup oluşturulmuştur. Birinci grup asitlenmiş yüzeyler, ikinci grup kalsiyum fosfat (CaP) kaplı yüzeyler, üçüncü grup CaP kaplı yüzeyler ile birlikte rhBMP-2 içerenler, dördüncü grup CaP kaplı yüzeyler ile birlikte rhVEGF165 içerenler ve beşinci grup ise CaP kaplı yüzeyler ile rhBMP-2 ve rhVEGF165 içeren implantlardan oluşmaktadır. Birinci, ikinci ve dördüncü haftalarda kemik oluşumunun histomorfometrik analizi yapılarak osseointegrasyon değerlendirilmiştir. İkinci haftada BMP ve BMP+VEGF grupları asitlenmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kemik hacim yoğunluğunda (BV density) önemli derecede artış gözlenmiştir. İkinci haftada yapılan değerlendirme sonucunda CaP kaplı tüm implantlardaki kemik-implant kontağı asitlenmiş implantlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Fakat BMP+VEGF içeren grupta 4. haftada kemik-implant kontağında belirgin bir artış gözlenmemiştir. Bu çalışma sonucunda CaP kaplı BMP ve VEGF içeren implantların kemik hacim yoğunluğunu artırdığı, kemik implant kontağına belirgin bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Büyüme faktörlerinin kemik iyileşmesi ve osseointegrasyon üzerine pozitif etkileri olduğu sonucuna varan Lynch ve ark. (232) , Abramson ve ark (233), Ramazanoğlu ve ark. (234)'nın aksine Nikolidakis ve ark. (235) yaptıkları bir çalışmada büyüme faktörlerinin kemik iyileşmesine ve osseointegrasyona negatif yönde etkisi olduğu sonucuna varmışlardır.

Nikolidakis ve ark.'nın (235) TGF- β 1'in implant çevresinde erken kemik iyileşmesi üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir hayvan çalışmasında her hayvana 3 adet titanyum implant yerleştirilmiştir. Bu titanyum implantlardan iki tanesi sırasıyla 0,5 μ g TGF- β 1 ve 1,0 μ g TGF- β 1 içerirken diğer

titanyum implanta herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Implantasyondan 6 hafta sonra TGF- β 1 yüklü implantların yaklaşık olarak yarısının çevresinde fibröz doku tabakasının meydana geldiği gözlenmiştir. En düşük oranda kemik –implant kontağı 1.0 μ g TGF- β 1 içeren titanyum implantlarda gözlenirken, bu oran TGF- β 1 içermeyen titanyum implantlarda en yüksek miktarda tespit edilmiştir. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Düşük doz TGF- β 1'in trabeküler kemik içerisine yerleştirilen erken iyileşme dönemindeki oral implantların integrasyonuna negatif yönde etkisinin olduğu sonucuna varmışlardır.

Rekombinant teknoloji ile elde edilebilen büyüme faktörlerinin kemik iyileşmesi ve osseointegrasyonun artırılmasında etkili olduğu tespit edilmiştir. Fakat bu teknolojinin yüksek maliyetli olması nedeniyle büyüme faktörlerinin rutin klinik kullanımı zordur. Bu sebeple daha düşük maliyetle elde edilebilen trombosit kaynaklı ürünler üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır. İlk olarak fibrin yapıştırıcılar kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra TZP, TZF ve en son olarak da KBF klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır (176,194,236).

Fontana ve ark. (237) kemik oluşumunu incelemek amacıyla hayvanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada TZP'li ve TZP'siz olarak implant yerleştirdikleri hayvanlardan 30 gün sonra aldıkları örneklerin histomorfometrik incelemesi sonucunda TZP ile birlikte yerleştirilen implant bölgelerinde TZP yerleştirilmeyen bölgelere oranla daha fazla kemik alanı saptamışlardır.

Zechner ve ark. (238) yaptıkları bir hayvan çalışmasında alt çene premolar çekimi ile oluşturulan implant sahalarına lokal olarak TZP uyguladıktan sonra histomorfometrik olarak kemik implant bağlantısı incelemişlerdir. TZP'li grupta TZP uygulanmayan gruba göre iyileşme döneminin erken safhasında kemik rejenerasyonunda belirgin derecede artış bulmuşlardır.

Petrungaro (239) enfekte implant sahalarının tedavisinde TZP ve demineralize kemik grefti uyguladığı vakalarında, implant uygulamasını takiben 2.5 ay sonra kemik grefti ve TZP uygulanan implant bölgelerinde kemik rejenerasyonu ve osteointegrasyonun sağlandığını, ancak TZP uygulanmayan hastalarda implant kayıpları olduğunu bildirmiştir. Bu çalışma sonucunda TZP'nin greft ve TZP kompleksinin stabilizasyonunu sağlayarak hem hemostatik amaçlı hem de yumuşak dokunun defekt alanına göçünü engelleyen biyolojik bir membran olduğu sonucuna varmıştır.

TZP'nin kemik iyileşmesini artırıcı etkisinin olduğunu savunan Fontana ve ark. (237), Zechner ve ark. (238) ve Petrunaro (239)'nun aksine bazı araştırmacılar TZP'nin kemik iyileşmesine herhangi bir etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir.

Monov ve ark. (230) 10 hastanın mandibula anterior bölgelerinde implant uygulaması öncesi hazırlanan implant yuvasına TZP uygulamışlar, implant stabiliteelerini belirli günlerde ölçüp değerlendirdikleri çalışma sonucunda TZP uygulanan hastalarda TZP uygulanmayan hastalara oranla pek bir değişiklik saptamamışlardır.

Ergun ve ark.(241) tek başına ve TZP ile birlikte implant yerleştirmişler ve 36 ay boyunca belirli aralıklarla ölçüm yapmışlardır. Bu ölçümler sonucunda her iki grupta farklılık gözlememişlerdir.

Öncü ve ark. (242) TZF'nin dental implant stabilitesine etkisini değerlendirmek amacıyla 20 hastada yaptıkları bir çalışmada implant kavileri açmışlar ve bu kavilerden iki grup oluşturmuşlardır. Birinci gruba dental implant ve TZF eş zamanlı olarak yerleştirmişler diğer gruba ise dental implantı tek başına yerleştirmişlerdir. Dental implantlar yerleştirildikten hemen sonra, postoperatif 1. hafta ve 1. ay sonunda rezonans frekans analizi ile elde edilen implant stabilite katsayısı değerlerini kaydetmişlerdir. Birinci hafta dental implant stabilitesinin değerlendirilmesi sonucunda TZF uygulanan implantlardaki ISQ değer ortalamaları $69,3\pm 10,5$, TZF uygulanmayan grupta $64,5\pm 12,2$ olarak ölçülmüştür. Dördüncü hafta sonunda ölçülen ISQ değerleri ise TZF uygulanan grupta $77,1\pm 7,1$, TZF uygulanmayan grupta ise $70,5\pm 7,7$ olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda dental implant ve TZF'nin eş zamanlı yerleştirildiği grupta erken iyileşme döneminde diğer gruba göre implant stabilitesi daha yüksek tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda, implant ile beraber KBF uyguladığımız grupta yapılan ölçümler sonucunda operasyon sonrası 1. haftada ISQ değerleri ortalaması $64,00\pm 10,081$ iken KBF uygulanmayan gruptaki ortalama $62,67\pm 6,213$ olarak tespit edildi. Dördüncü hafta sonunda yapılan ölçümlerde KBF uygulanan grupta ISQ değerleri ortalaması $67,00\pm 4,573$ iken KBF uygulanmayan gruptaki ortalama $64,75\pm 5,065$ olarak tespit edildi. Birinci ve dördüncü haftalardaki ISQ değerleri karşılaştırıldığında KBF uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre daha yüksek implant stabilite katsayıları tespit edildi. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Şimşek ve ark.'nın (243) TZF'nin dental implant stabilitesine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları bir çalışmada iki grup oluşturulmuştur. Birinci grupta implant yuvaları piezoelektrik cerrahi ile hazırlanmış ve implant yuvalarına TZF yerleştirilmiştir. İkinci grup ise piezoelektrik cerrahi ile hazırlanmamış ve TZF yerleştirilmemiştir. İmplantasyon sonrasında ve postoperatif 1.,4.,8. ve 12. haftalarda Ostell™ ISQ cihazı ile ölçüm yapılmıştır. TZF uygulanan grupta diğer gruba göre sadece 12. haftada ISQ değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda TZF'nin implant stabilitesini erken dönemde artırdığı tespit edilmiştir. Ancak yeni çalışmalarla daha fazla hasta sayısı ile çalışmanın desteklenmesi gerektiği sonucu çıkarılmıştır.

Bizim çalışmamızda, rezonans frekans analizi Ostell™ Mentor cihazı ile implantasyondan hemen sonra ve postoperatif 1., 2., 4., 6. ve 8. haftalarda ölçülüp elde edilen ISQ değerleri kaydedildi. Klinik olarak KBF uygulanan grupta 8. hafta sonunda kontrol grubuna göre daha yüksek ISQ değerleri ölçülmesine rağmen, yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda KBF uygulanan grup ile uygulanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Ancak her iki grup için değerlendirildiğinde implantın stabilite değerlerinin zamanla arttığı gözlemlendi ve bu artışın özellikle 2. ve 8. haftalar arasında olduğu tespit edildi.

Durmuşlar ve ark. (244) KBF'nin kemik iyileşmesine olan etkisini incelemek amacıyla tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada tavşan tibialarına implant yerleştirerek bu implantları 4 farklı gruba ayırmışlardır. 1. grupta implantı tek başına yerleştirmişlerdir. İkinci grupta implant ile beraber KBF yerleştirirken 3. grupta implantı sadece otojen greft ile beraber yerleştirmişlerdir. Dördüncü grupta ise implant ile beraber KBF ve otojen greft yerleştirmişlerdir. İmplantasyonu takiben 8 hafta sonra yaptıkları histolojik inceleme sonucu yeni kemik oluşumu en az 1. grupta gözlerken, diğer üç grupta (KBF, KBF+otojen greft, otojen greft) daha fazla kemik oluşumu gözlemişlerdir. Yaptıkları histomorfometrik analiz sonucunda KBF ve otojen kemiğin birlikte yerleştirildiği grupta sadece otojen greft yerleştirilen gruba göre daha fazla kemik oluşumu gözlemişlerdir. Bu sonuçlar irdelendiğinde KBF'nin yeni kemik oluşumunu desteklediği sonucuna varmışlardır. Ancak daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Park ve ark.'nın (245) yaptıkları bir hayvan çalışmasında öncelikle köpeklerin sağ femur kemiğine 4 adet 8mm'lik trefine frezle defektler oluşturulmuştur. Daha

sonra bu defekt bölgelerine 3.7 mm çapında 10 mm uzunluğunda implantlar yerleştirilmiştir. Birinci grupta herhangi bir işlem uygulanmazken 2. grupta defektli bölgelere TZF, 3. grupta KBF ve 4. grupta ise sentetik kemik grefti yerleştirilmiştir. İki hafta sonra sol femur kemiğine aynı yöntem ve gruplar uygulanarak işlem tekrarlanmıştır. İki hafta sonra köpekler sakrifiye edilmiş ve histolojik inceleme yapılmıştır. Çalışma sonucuna göre iki haftalık grupta kontrol ve çalışma grupları arasında yeni kemik formasyonu alanlarında herhangi bir farklılık gözlenmezken 4 haftalık grupta belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Kemik grefti ve KBF uygulanan grupta TZF uygulanan gruba göre daha fazla yeni kemik formasyonu görülmüştür. Kemik implant kontağı incelendiğinde 2 haftalık grupta kontrol ve çalışma gruplarında herhangi bir fark gözlenmezken 4 haftalık grupta sentetik kemik grefti uygulanan grupta diğer gruplara göre daha yüksek kemik implant kontağı saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda KBF'nin implant çevresi kemik defektlerinin tamirinde TZF'ye göre daha etkili olduğu, greft materyaline alternatif olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

KBF, TZF' ye benzer şekilde büyüme faktörlerinin içerisine hapsediği yoğun bir fibrin yapı içerir. Bu fibrin yapı içerisinde fibrinojen, faktör VIII, ve trombin bulunması sebebiyle oldukça koheziv bir yapıya sahiptir. Faktör VIII trombinle aktive olarak fibrin pıhtı oluşumunu sağlar. Bu durum plazmin ile bozulmayı önleyerek daha yüksek dirençli ve sabit bir yapı meydana getirir (217). Bu sebeplerden dolayı biz de çalışmamızda KBF'yi kullanmayı tercih ettik.

Yapmış olduğumuz literatür taramaları sonucunda, KBF'nin dental implantların iyileşme döneminde implant stabilitesine olan etkisini inceleyen çalışmaların yetersiz olduğunu, bu konuda sadece Pirpir ve ark. (246) tarafından yapılmış bir çalışma bulunduğunu tespit ettik.

Pirpir ve ark.'nın (246) yaptıkları bu çalışmada, maksilla anterior bölgede implant yerleştirilmesi planlanan 12 hasta iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba implant ve KBF eş zamanlı olarak yerleştirilirken diğer gruba implant tek başına yerleştirilmiştir. Birinci ve dördüncü haftalarda yapılan ölçümler sonucunda elde edilen ISQ değerleri karşılaştırılmıştır. İmplantların yerleştirilmesi sonrası ölçülen ISQ değerleri ortalama olarak kontrol grubu için $75,75 \pm 5,552$, test grubu için $78,00 \pm 2,828$ bulunmuştur. Başlangıç ISQ ölçümleri açısından KBF uygulanan ve uygulanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Operasyon sonrası 1. haftada KBF uygulanan grubunun ISQ değerleri ortalaması $79,40 \pm 2,604$ diğer grubun ISQ değerleri ortalaması $73,50 \pm 5,226$, 4. hafta sonunda KBF uygulanan grubun ISQ değerleri ortalaması $78,60 \pm 3,136$, diğer grubun ISQ değerleri ortalaması ise $73,45 \pm 5,680$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubu implantlarda 1. hafta sonunda ISQ değerlerinde azalma gözlenirken KBF uygulanan grupta artış gözlenmiştir. Bu ölçümler sonucunda gruplar arası farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,05$), KBF uygulanan grupta 1. hafta ve 4. hafta ISQ ölçümlerinin belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Alınan sonuçlara göre KBF'nin dental implant stabilitesine olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir.

Pirpir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak, bizim yaptığımız çalışmada KBF'nin implant stabilitesine etkisi alt çenede değerlendirilmiştir ve bu özelliğiyle ilk çalışma olma özelliğine sahiptir.

Çalışmamızda, KBF'nin implant stabilitesine ve erken protetik yükleme süreci üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla operasyon sonrası ve postoperatif 1. , 2. , 4. , 6. ve 8. haftalarda OstellTM Mentor cihazı ile Rezonans Frekans Analizi ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler sonucunda klinik olarak elde edilen implant stabilite katsayısı değerleri KBF uygulanan grupta diğer gruba göre bütün haftalarda daha yüksek değerde olmasına rağmen gruplar arası farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) tespit edildi. Ancak her iki grup incelendiğinde implant stabilite katsayı değerlerinin zamanla arttığı tespit edildi. Pirpir ve ark.'nın (246) yaptıkları çalışma ile kıyaslandığında, çalışmamızda her iki grupta implantasyon sonrası ölçümlerle 1. hafta ve 4. hafta ölçümler arasında implant stabilitesinde kontrol grubunda artış çalışma grubunda azalma gözlemlendi. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

İmplant stabilitesinin ölçülmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Klinik uygulamalarda kullanılan en güvenli ve en çok tercih edilen yöntem rezonans frekans analizidir. Histomorfometrik araştırmalar RFA değerleri ile kemik implant kontağı arasında yüksek ilişkinin olduğunu göstermektedir (247,248).

Çalışmamızda daha hafif olması, ölçümlerin daha basit ve hızlı yapılabilmesi sebebiyle 3. Jenerasyon rezonans frekans analizi cihazı olan OsstellTM Mentor (Osstell AB, Gothenbug, Sweden) cihazını kullandık. Bu teknikte ölçümlerin tedavi süreci içinde tekrarlanabilmesi ve implant stabilite değişikliklerinin monitörize edilebilmesi yöntemin diğer avantajlarından (127).

İmplant stabilite ölçüm zamanlarıyla ilgili yapılan bir çalışmada Atieh ve ark. (249) implant stabilite ölçümünün 8 hafta sonra yapılmasının implant yerleştirilmesini takiben yapılan ölçüme göre implant kayıp riskini belirlemede daha doğru bir sonuç verdiğini bulmuşlardır.

Biz de yaptığımız çalışmada alt çene ön bölgede KBF'nin implant stabilitesine olan etkisini değerlendirerek erken protetik yükleme yapılabilmesi için yarar sağlayıp sağlamadığını incelemek amacıyla en son RFA ölçümünü 8. haftada yaptık. Çalışmamız sonucunda KBF'nin implant stabilitesine herhangi bir etkisinin olmadığı dolayısıyla erken protetik yükleme için herhangi bir yarar sağlamayacağı düşünülmektedir. Ancak çalışmanın hasta sayısının artırılarak sürdürülmesi gerekmektedir.

Friberg ve ark.'nın (250) alt çeneye yerleştirdikleri 75 adet implantın ISQ değerleri operasyondan hemen sonra, birinci, ikinci, altıncı ve 15. haftalarda ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda, 15. haftadaki primer stabilizasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bulunurken, diğer haftalardaki değerlerde bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada sonucunda 1 hastanın 1 implantında klinik olarak mobilite veya ağrı gözlenmediği halde 2. ve 6. hafta primer stabilizasyon değerleri arasında çok fazla bir düşüş tespit edilmiş ve 9 hafta sonunda hasta implantı kaybetmiştir. Çalışmadaki bir diğer hastada 2. ve 6. hafta primer stabilizasyon değerlerinde 3 implantta belirgin bir düşüş gözlemlenmiş ve hastanın protezine besleme yapılarak implantlar üzerine okluzal yük gelmesi önlenmeye çalışılmıştır. Hastaya mümkün olduğu kadar protezini kullanmaması gerektiği söylenmiştir. Takip eden haftalar boyunca hastanın bu 3 implantında da primer stabilizasyon değerlerinde belirgin bir artış gözlemlenmiş ve 15. hafta sonunda bu değerlerin neredeyse ilk değerler seviyesine yükseldiği tespit edilmiştir.

Degidi ve ark. (251) yaptıkları bir çalışmada kemik kalitesinin ISQ değerlerindeki artışı etkilemediğini tespit etmişlerdir. Zix ve ark (252) bir klinik çalışma sonucunda da kemik kalitesi ve ISQ değerleri arasında düşük bir ilişki tespit etmişlerdir. Buna ek olarak Barewal ve ark. (253) RFA değerleri ve Lekholm ve Zarb sınıflamasına göre sadece tip 1 ve tip 4 kemik arasında fark olduğunu tespit etmişlerdir.

Bunun aksine Östman ve ark. (254) kemik kalitesi ile RFA değerleri arasında ilişkinin olduğunu, Huang ve ark. (255) implantlar etrafındaki kemik kalitesi

düştüğünde hesaplanan implant stabilite katsayı değerlerindeki düştüğünü bildirmişlerdir.

Nkenke ve ark. (256) ile Gedrange ve ark. (257) tarafından yapılan kadavra çalışmalarında implant stabilite katsayısı değerleri ile kortikal kret yüksekliği arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada belirli bir standardizasyonu yakalayabilmek amacıyla tüm implantlar mandibula anterior bölgeye yerleştirildi. Kemik yoğunluğu ve miktarının benzer olduğu bölgelere yerleştirilen implantlarda amaç implant stabilizasyonunda bölgesel olarak farklılık oluşmasının önlenmesidir. Yine benzer sebeplerden dolayı belirli bir standardizasyon sağlanabilmesi amacıyla aynı marka implant uygulandı ve 24 adet dental implantın stabilitesini değerlendirmek amacıyla RFA ölçümleri yapıldı.

Simunek ve ark. (258) immediat yükleme yapılmış implantların iyileşme boyunca stabilite değerlendirmek amacıyla implant yerleştirildikten sonraki 1., 2.,3.,4.,5.,6.,8. ve 10. haftada implantların ISQ değerlerini ölçmüşlerdir. İmplant stabilitesinde belirgin düşüşün 1. haftada görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bu sonuçlara ek olarak düşük primer stabilite gösteren implantların iyileşme periyodu boyunca stabilite artış gözlenirken, yüksek primer stabiliteli implantlarda zamanla bir miktar stabilite kaybı olduğunu tespit etmişlerdir.

Yapılan bazı araştırmalar, RFA değerlerinin implant yerleştirilmesini takiben ilk 2 hafta boyunca azaldığını göstermektedir. Barewall ve ark. (253) stabilite kaybının 3. haftada, Huwiler ve ark. (248) ise 2-4. haftalık dönemde ortaya çıktığını rapor etmiştir. Bu durum erken kemik iyileşmesi esnasında marjinal alveoler kemik rezorpsiyonu gibi biyolojik değişikliklere bağlanmaktadır. Bu çalışmalarda ISQ değerlerindeki azalma osseointegrasyon prosesinin başlaması ile birlikte ilerleyen haftalarda artış göstermiştir. Araştırmacılar stabilite değerlerindeki bu azalmayı ve daha sonra meydana gelen artışı, kemik iyileşmesi sırasında oluşan remodelasyona bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (248,253).

Bizim çalışmamızda ISQ değerlerinde azalma KBF uygulanan gupta implant yerleştirildikten 1 hafta sonra, KBF uygulanan ve uygulanmayan grupta 1. ve 2. haftalar arasında 4. ve 6. haftalar arasında gözlemlendi. KBF uygulanan grupta kemik ile implant arasında artan materyal yoğunluğu sayesinde meydana gelen mekanik

etkinin zamanla azalması sonucunda ilk hafta stabilite kaybının olduğu düşünülmektedir. Her grupta belirli haftalarda görülen stabilite kaybı ise osseointegrasyon sürecinde kemikte meydana gelen yapım-yıkım olaylarıyla ilişkilendirilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda araştırmacılar stabilite kaybına 3 faktörün neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu faktörlerden birincisi; cerrahi işlem nedeniyle meydana gelen travmanın sonucunda nekroze kemiğin rezorbsiyonu ile birlikte stabilite kaybı gözlenmesidir. İkinci faktör; implantın kendi çapından daha dar bir kaviteye yerleştirilmesi sonucu kemikte bir sıkışma meydana gelmesi ve bu sıkışmanın zamanla azalması nedeniyle stabilite kaybının gözlenmesidir. Üçüncü faktör ise; stabilite kaybının yükleme sırasında mikrofraktür oluşması sonucunda meydana gelmesidir (259).

İmplant sağ kalımı ve yükleme zamanı için gereken implant stabilite katsayısı değerlerinin araştırılması amacıyla birçok çalışma yapılmıştır.

Balleri ve ark. (260) yaptıkları çalışmalar sonucunda başarılı bir şekilde osteointegre implantların ISQ değerlerinin 57 ile 82 arasında olduğunu, yükleme yapıldıktan bir yıl sonra ise bu değer 69 olarak ölçüldüğünü tespit etmişlerdir.

Rodrigo ve ark. (261) ise ISQ değeri 60'dan düşük olan implantların stabilitesinin belirsiz olduğunu, 70'den yüksek ISQ değerlerine sahip implantların mükemmel stabilite gösterdiğini ve 60-70 arası ISQ değerlerine sahip implantların kabul edilebilir derecede stabiliteye sahip olduğunu yaptıkları çalışmalar sonucunda tespit etmişlerdir.

İmplant kayıplarının sebeplerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Baltayan ve ark. (262) implant yerleştirilmesi sırasında ISQ değeri 66'dan düşük olan ve yükleme periyodunda ISQ değeri 67' den düşük olan implantlar da kayıp görüldüğünü tespit etmişlerdir. Aynı zamanda ISQ değeri 60' dan düşük olan implantlara erken yükleme yapıldığında (3 aydan kısa süre) konvansiyonel yükleme yapılan zamana göre sağ kalım oranını daha düşük bulmuşlardır.

Çalışmamızda 8 hafta sonunda yaptığımız Rezonans Frekans Analizi sonucu elde ettiğimiz ISQ değerleri ortalaması KBF uygulanan grupta $69,50 \pm 3,826$ iken diğer grupta ISQ değerleri ortalaması $68,08 \pm 3,728$ olarak bulundu. Çalışma

sonucunda elde ettiğimiz veriler protetik yükleme açısından yapılan çalışmalarını destekler niteliktedir.

Buna karşın; Monje ve ark. (263) erken implant kayıplarını belirlemede RFA'nın etkisini inceledikleri bir çalışmada ISQ değerlerinin erken implant kayıplarını belirlemede güvenli olmadığını tespit etmişlerdir.

Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda RFA'nın implant stabilitesinin değerlendirilmesinde klinik uygulamalarda objektif bulgular veren güvenilir kullanışlı bir cihaz olduğu, bu yöntem sayesinde dental implantın iyileşme periyodu boyunca tekrarlanabilir ölçümler yapılabilabileceği tespit edilmiştir. Bu yöntem implant stabilitesi için tanısal bir kriter olmasının yanında uzun vadeli implant başarısı için prognostik bir kriter olarak da kabul edilmektedir.

BÖLÜM V

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alt çene çift taraflı olarak uyguladığımız implant operasyonlarında bir tarafa sadece implant, diğer tarafa implant + KBF yerleştirerek iki gruptaki implant stabilitesini karşılaştırdığımız çalışmamızda;

1. 12 hastaya alt çeneye çift taraflı olarak implant yerleştirildi.
2. Tüm olgularda implant yerleştirildikten sonra ve 1. 2. 4. 6. ve 8. haftalarda implant stabilitesini değerlendirmek amacıyla Ostell™ Mentor aletiyle ISQ değerleri ölçüldü. İmplant yerleştirildikten sonra yapılan ilk ölçümlerde KBF uygulanan grupta diğer gruba göre daha yüksek ISQ değerleri saptandı. KBF uygulanan grupta kemik ile implant arasında artan materyal yoğunluğu sayesinde meydana gelen mekanik etkinin bunu sağladığı düşünülmektedir. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Klinik olarak yapılan ölçümler sonucunda KBF'nin kontrol grubuna göre daha yüksek ISQ değerlerine sahip olmasına rağmen elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmaması sebebiyle, KBF'nin protetik yüklemeye geçişi hızlandırmadığı belirlendi.
3. Çalışmamızın verileri incelendiğinde KBF'nin dental implant osseointegrasyon sürecinde olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı, istatistiksel olarak anlamlı olmasada klinik incelemede ISQ değerlerinin diğer gruba göre ölçüm yapılan haftalar boyunca daha yüksek olduğu tespit edildi.
4. Çalışmamızda KBF uygulanan grupta enfeksiyon, sinir hasarı, hematom, hemoraji, yara yeri açılması, mandibular fraktür gibi herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.
5. Alt çeneye dental implant ile beraber KBF uygulanmasına ilişkin literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.
6. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bilgilere göre KBF yeni kemik yapımını destekleyebilecek ve iyileşmeyi hızlandırabilecek elde edilmesi ve uygulaması kolay, maliyeti düşük, güvenli bir yöntemdir. Ayrıca hastanın kendi kanının kullanılması nedeniyle antijenik özellik göstermez.
7. Ancak KBF'nin etkinliğinin değerlendirileceği daha fazla sayıda hasta içeren klinik ve histopatolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

BÖLÜM VI

7. YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. I. Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* 1998; 106 (1): 721–764.
2. Sennerby L, Roos J. Surgical determinants of clinical success of osseointegrated oral implants. A review of the literature. *Int J Prosthodont* 1998; 11 (5): 408–20.
3. Bränemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, Öhman A. Osseointegrated titanium implants in the treatment of the edentulous jaw. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11 Suppl 16:1–175.
4. Dalkız M. Pratik dişhekimliği implantolojisi. İstanbul:Vestiyer Yayın Grubu; 2009
- 5.Bränemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. Tissueintegrated prostheses. Osseointegration in clinical dentistry. 2nd Ed. ABD: Quintessence;1985.
6. Weber HP, Morton D, Gallucci GO, Rocuzzo M, Cordaro L, Grütter L. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding loading protocols. *Int J Oral Maxillofac Impl* 2009; 24 (Suppl): 180-3.
7. Adriano P,Carl EM, Ana EFP, Gioanna I, Anantonio S, Marco D. editor. Günümüz dişhekimliğinde implantoloji. Ankara:Atlas Kitapçılık; 2011.
8. Bhanot S, Alex JG. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plastic Surgery* 2002;18:27-33.
9. Hirotsugu H, Noruyuki T, Norufumi N, Hideki Y, Akira M. Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in rattus norvegicus calvaria defect model. *J Artif Organs* 2013; 16:305-315.
10. Miller M, Daarbar UR, Morkus S. Temel implantolojiye giriş İstanbul:Medya Yayın Grubu;2010.
11. Ring ME. Dentistry: an illustrated history. 2nd ed. Abradale Press; 1985
12. Sennerby L, Meredith N. Resonance frequency analysis: Measuring implant stability and osseointegration. *Compend Contin Educ Dent* 1998;19:493-8.
13. Daniel L, Qing L, Wei L. Naughton D, Michael A. Mandibular bone remodeling induced by dental implant. *Journal of Biomechanics* 2010; 43:287-293.

14. Cooper LF. A role for surface topography in creating and maintaining bone at titanium endosseous implants. *J Prosthet Dent* 2000;84: 522–534.
15. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529–535.
16. Stanford CM. Surface modification of biomedical and dental implants and the processes of inflammation, wound healing and bone formation. *Int J Mol Sci* 2010;11:354–369.
17. Hsuan-Yu C, John J. Jagodnik, S. Müftü. Predictions of bone remodeling around dental implant systems. *Journal of Biomechanics* 2008;41:1365–1373.
18. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 2001;10 Suppl 2: 96-101.
19. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Borsari V, Giardino R, Nicolini A, Carpi A. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomed Pharmacother* 2004;58:487-93.
20. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont* 1998;11:391-401.
21. Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int* 1995;57:344-358.
22. Tejero R, Anitua E, Orive G. Toward the biomimetic implant surface: Biopolymers on titanium-based implants for bone regeneration. *Progress in Polymer Science* 2014;39: 1406-1447.
23. Khoury F, Antoun H, Missika P, Bone augmentation in oral implantology. Germany: Quintessence Publishing Co, Ltd; 2007.
24. Perkins DJ, Kniss DA. Blockade of nitric oxide formation down-regulates cyclooxygenase-2 and decreases PGE2 biosynthesis in macrophages. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 792-799
25. Friedl P, Brocker EB T cell migration in three-dimensional extracellular matrix: guidance by polarity and sensations. *Dev Immunol* 2000; 7:249-266.
26. Lamagna C, Bergers G. The bone marrow constitutes a reservoir of pericyte progenitors. *J Leukoc Biol* 2006; 80:677-681.
27. Trowbridge HO, Emling RC. Inflammation; A review of the process. 5th ed. Chicago, USA: Quintessence Publ Co; 1997

28. Graves DL. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *J Dent Res* 2011;143-53.
29. Davies JE. Understanding periimplant endosseous healing. *J Dent Educ* 2003;67:932-49.
30. Murai K, Takeshita F, Ayukawa Y, Kiyoshima T, Suetsugu T, Tanaka T. Light and electron microscopic studies of bone-titanium interface in the tibiae of young and mature rats. *J Biomed Mater Res* 1996;30:523-33.
31. Meyer U, Joos U, Mythili J, Stamm T, Hohoff A, Fillies T, Stratmann U, Wiesmann HP. Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants. *Biomaterials* 2004;25:1959-67.
32. Franchi M, Fini M, Martini D, Orsini E, Leonardi L, Ruggeri A, Giavaresi G, Ottani V. Biological fixation of endosseous implants. *Micron* 2005;36:665-71.
33. Probst A, Spiegel HU. Cellular mechanisms of bone repair. *J Invest Surg* 1997;10:77-86.
34. Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2009; 9(2):61-71.
35. Gailit J, Clark RA. Wound repair in the context of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 1994;6:717-25.
36. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Periimplant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron* 2005;36:630-44.
37. Cook SD, Thomas KA, Haddad RJ. Histologic analysis of retrieved human porous-coated total joint components. *Clin Orthop* 1988;234:90- 101. 14.
38. Mustafa K, Wroblewski J, Hulthenby K, Silva Lopez B, Arvidson K. Effects of titanium surfaces blasted with TiO₂ particles on the initial attachment of cells derived from human mandibular bone. A scanning electron microscopic and histomorphometric analysis. *Clin Oral Impl Res* 2000;11:116-128.
39. Hermann JS, Cochran DL, Nummikoski PV et. al. Crestal bone changes around titanium implants: a radiographic evaluation of unloaded nonsubmerged and submerged implants in the canine mandible. *J Periodontol* 1997;68:1117-1130.
40. Bowers KT, Keller JC, Randolph BA et. al. Optimization of surface micromorphology for enhanced osteoblast responses in vitro. *Int Oral Maxillofac Implants* 1992;7:302-310.

41. Boyan BD, Batzer R, Kieswetter K et. al. Titanium surface roughness alters responsiveness of MG63 osteoblastic-like cells to 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$. J Biomed Mater Res 1988;39:77-85.
42. Kieswetter K, Schwartz Z, Hummert TW et. al. Surface roughness modulates the local production of growth factors and cytokines by osteoblast-like MG63 cells. J Biomed Mater Res 1996;32:55-63.
43. Doillon CJ, Silver FH, Berg RA. Fibroblast growth on a porous collagen sponge containing hyaluronic acid and fibronectin. Biomaterials 1987;8:195-200.
44. Martin JY, Schwartz Z, Hummert TW et. al. Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation and protein synthesis of human osteoblast-like cells(MG63). J Biomed Mater Res 1995;29:389-4-1.
45. Rupp F, Scheideler L, Olshanska N et. al. Effect of titanium surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surface. J Biomed Mater Res A 2006;76:323-334.
46. Bagnò A, Di Bello C. Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials. J Mater Sci Mater Med 2004;15: 935-949.
47. Carl EM. editor. Günümüz dişhekimliğinde implantoloji. Ankara:Atlas Kitapçılık; 2011.
48. Schwartz Z, Martin JY, Dean DD et. al: Effect of titanium surface roughness on chondrocyte proliferation, matrix production, and differentiation depends on the state of cell maturation; Biomed Mater Res 1996;30:145-155.
49. Abron A, Hopfensperger M, Thompson J et. Al. Evaluation of a predictive model for implant surface topography effects on early osseointegration in the rat tibia model. J Prosthet Dent 2001;85:40-46.
50. Blumenthal NC, Cosma V. Inhibition of apatite formation by titanium and vanadium ions, J Biomed Mater Res B Appl Biomater 1989;23:13-22.
51. Aparicio C, Gil FJ, Fonseca C, Barbosa M, Planell JA. Corrosion behaviour of commercially pure titanium shot blasted with different materials and sizes of shot particles for dental implant applications. Biomaterials 2003; 24: 263-273.

52. Piattelli A, Manzon L, Scarano A et. Al. Histologic and histomorphometric analysis of the bone response to machined and sandblasted titanium implants: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13:805-810.
53. Savarino L, Cenni E, Stea S et. al. X-ray diffraction of newly formed bone close to alumina or hydroxyapatite-coated femoral stem. *Biomaterials* 1993;14:900-905.
54. Darwell BW, Samman N, Luk WK et. al: Contamination of titanium castings by aluminum oxide blasting. *J Dent* 1995;23:319-322.
55. Gotfredsen K, Wennerberg A, Johansson C, Skovgaard LT, Hjorting-Hansen E. Anchorage of TiO₂-blasted, HA-coated, and machined implants: an experimental study with rabbits. *J Biomed Mater Res* 1995; 29:1223-1231.
56. Rasmusson L, Kahnberg KE, Tan A. Effects of implant design and surface on bone regeneration and implant stability: an experimental study in the dog mandible. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001;3:2-8.
57. Rasmusson L, Roos J, Bystedt H. A 10-year follow-up study of titanium dioxide-blasted implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005;7:36-42.
58. Gotfredsen K, Karlsson UA prospective 5-year study of fixed partial prostheses supported by implants with machined and TiO₂-blasted surface. *J Prosthodont* 2001;10:2-7.
59. Ivanoff CJ, Hallgren C, Widmark C et. al. Histologic evaluation of the bone integration of TiO₂ blasted and turned titanium microimplants in humans, *Clin Oral Implant Res* 2001; 12:128-134.
60. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 2--review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int J Prosthodont* 2004;17:544-564.
61. Weinlander M. Surface preparation of endosseous implants. in Watzek G. *Endosseous implants: Scientific and clinical aspects*. Quintessence Pub Inc Co;1996.
62. Leize EM, Hemmerle J, Leize M. Characterization, at the bone crystal level, of the titaniumcoating/bone interfacial zone. *Clin Oral Impl Res* 2000;11:279-288.

63. Franchi M, Bacchelli B, Martini D et. al. Early detachment of titanium particles from various different surfaces of endosseous dental implants. *Biomaterials* 2004;25:2239-2246.
64. Klokkevold PR, Nishimura RD, Adachi A, Caputo A Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface; A torque removal study in the rabbits. *Clin Oral Implants Res* 1997 8 442–447.
65. Wong M, Eulenberger J, Schenk R, Hunziker E. Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. *J Biomed Mater Res* 1995; 29: 1567–1575.
66. Geçkili O, Mumcu E, Bural C, Bilhan H, Bilgin T. Dental implant yüzeylerinde osseointegrasyonun geliştirilmesi için yapılan modifikasyonlar, *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2010;34:60-69.
67. Park JY, Davies JE. Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:530–539
68. Klokkevold PR, Johnson P, Dadgostari S et. al. Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:350-357.
69. Park JY, Gemmell CH, Davies JE. Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography. *Biomaterials* 2001;22:2671-2682.
70. Ogawa T, Nishimura I. Different bone interaction profiles of turned and acid-etched implants associated with modulated expression of extracellular matrix genes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:200-210.
71. Weng D, Hoffmeyer M et. al. Osseotite vs. machined surface in poor bone quality: a study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:703-708.
72. Sullivan DY, Sherwood RL, Porter SS. Long-term performance of Osseotite implants: a 6-year clinical follow-up. *Compend Contin Educ Dent* 2001;22(4):326-8.
73. Khang W, Feldman S, Hawley CE, Gunsolley J. A multi-center study comparing dual acid-etched and machined-surfaced implants in various bone qualities. *J Periodontol* 2001;72(10):1384-1390.

74. Keyf F, Özbek O. The effects of various surface treatments on the retention of cemented crowns. *J of Medical Sciences* 1994;21:27-30.
75. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:381-392.
76. Buser D, Nydegger T, Oxland T et. al. Interface shear strength of titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a biomechanical study in the maxilla of miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 1999;45:75-83.
77. Guizzardi S, Galli C, Martini D et. al. Different titanium surface treatment influences human mandibular osteo-blast response. *J Periodontol* 2004;75:273-282.
78. Koeneman J, Lemons J, Ducheyne P, Lacefield W, Magee F, Calahan T, Kay J. Workshop on characterization of calcium phosphate materials. *Journal of Applied Biomaterials* 1990;1:79-90.
79. Gottlander M, Johansson CB, Albrektsson T. Short- and long-term animal studies with a plasma-sprayed calcium phosphate-coated implant. *Clin Oral Impl Res* 1997;8:345-351.
80. David A, Eitenmuller J, Muhr G, Pommer A, Bar HF, Ostermann PA et. al. Mechanical and histological evaluation of hydroxyapatite-coated, titanium-coated and grit-blasted surfaces under weight-bearing conditions. *Arch Orthop Trauma Surg* 1995;114:112-118.
81. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1-review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 2004;17(5):536-543.
82. Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 2007;23:844-54.
83. Hayakawa T, Yoshinari M, Kiba H et. al. Trabecular bone response to surface roughened and calcium phosphate(Ca-P) coated titanium implants. *Biomaterials* 2003;23:1025-1031.
84. Citeau A, Guicheux J, Vinatier C et. al. In vitro biological effects of titanium rough surface obtained by calcium phosphate grid blasting. *Biomaterials* 2005;26:157-165.

85. Wen HB, de Wijn JR, Cut FZ et. al. Preparation of calcium phosphate coatings on titanium implant materials by simple chemistry. *J Biomed Mater Res* 1998;41:227-236.

86. Yamazoe J, Nakagawa M, Matono Y, Takeuchi A, Ishikawa K. The development of Ti alloys for dental implant with high corrosion resistance and mechanical strength. *Dent Mater J* 2007;26:260-267.

87. Ellingsen JE. The development of a bone regeneration promoting implant surface. *App Osseointegration Res* 2006;5:18-23.

88. Cooper LF, Zhou Y, Takebe J et. al. Fluoride modification effects on osteoblast behavior and bone formation at TiO₂ grit-blasted c.p. titanium endosseous implants. *Biomaterials* 2006;27:926-936.

89. Ellingsen JE. Pre-treatment of titanium implants with fluoride improves their retention in bone. *J Mat Science Mat Medicine* 1995;6:749-753.

90. Geissler U, Hempel U, Wolf C, Scharnweber D, Worch H, Wenzel K. Collagen type I coating of Ti6Al4V promotes adhesion of osteoblasts. *J Biomed Mater Res* 2000;51:752-60.

91. Eberhardt C, Habermann B, Tiemann S, Bauss F, Kurth AA. Improvement of osseointegration of cementless metal implant under ibandronate is dosedependent. *Bone* 2006;38:S42-S64.

92. Fındıkçioğlu K. Trombositten zengin ve fakir plazmanın kritik boyutta kemik defekti iyileşmesine etkisi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2016.

93. Taşkaldıran A, Koçyiğit İD, Tüz H, Tekin U, Atıl F. Trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrinin ağız, çene ve yüz cerrahisinde kullanım alanı. *ADO Klinik Bilimler Dergisi* 2011;Cilt:5,3:947-957.

94. Vikjaer D, Blom S, Hjørting-Hansen E, Pinholt EM. Effect of platelet-derived growth factor-BB on bone formation in calvarial defects: an experimental study in rabbits. *Eur J Oral Sci* 1907;105:59-66.

95. Tsuji K, Bandyopadhyay A, Harfe BD, Cox K, Kakar S, Gerstenfeld L et. al. BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing. *Nat Genet* 2006;38:1424-9.

96. Taba Jr M, Jin Q, Sugai JV, Giannobile WV. Current concepts in periodontal bioengineering. *Orthod Craniofac Res* 2005;8:292–302.
97. Wikesjo UM, Qahash M, Huang YH, Xiropaidis A, Polimeni G, Susin C. Bone morphogenetic proteins for periodontal and alveolar indications; biological observations – clinical implications. *Orthod Craniofac Res* 2009;12:263–70.
98. Park J, Lutz R, Felszeghy E, Wiltfang J, Nkenke E, Neukam FW, Schlegel KA. The effect on bone regeneration of a liposomal vector to deliver BMP-2 gene to bone grafts in peri-implant bone defects. *Biomaterials* 2007;28:2772-82.
99. Schliephake H, Aref A, Scharnweber D, Bierbaum S, Roessler S, Sewing A. Effect of immobilized bone morphogenetic protein 2 coating of titanium implants on peri-implant bone formation. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:563-9.
100. Lan J, Wang Z, Wang Y, Wang J, Cheng X. The effect of combination of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and basic fibroblast growth factor or insulin-like growth factor-I on dental implant osseointegration by confocal laser scanning microscopy. *J Periodontol* 2006;77:357-63.
101. Froum SJ. Dental İmplant komplikasyonları etyoloji, önleme ve tedavi . İstanbul: Medya Yayın Grubu; 2013
102. Bränemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent* 1983; 50: 399-410.
103. Meredith N, Alleyne D, Cawley P. Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res* 1996; 7(3): 261-67.
104. Meredith N, Book K, Friberg B, Jemt T, Sennerby L. Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on im-plants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clin Oral Implants Res* 1997;8(3):226-33.
105. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15(5): 520-28.
106. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont* 1998;11:491–501.

107. Lioubavina-Hack N, Lang NP, Karring T. Significance of primary stability for osseointegration of dental implants. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:244–250.

108. Christina PC, Sim Niklaus PL. Factors influencing resonance frequency analysis assessed by Osstell™ mentor during implant tissue integration: Instrument positioning, bone structure, implant length. *Clin Oral Impl Res* 2010; 21: 598-604.

109. Perren SM. Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological interface fixation: choosing a new balance between stability and biology. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2002;84:1093–110.

110. Meredith N, Friberg B, Sennerby L, Aparicio C. Relationship between contact time measurements and PTV values when using the Periotest to measure implant stability. *Int J Prosthodont* 1998;11:269-75.

111. Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early wound healing around the endosseous implants: A review of the literature. *Int J oral Maxillofac Implants* 2005;20:425-431.

112. O'Sullivan D, Sennerby L, Meredith N. Influence of implant taper on the primary and secondary stability of osseointegrated titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(4): 474-80.

113. O'Sullivan D, Sennerby L, Meredith N. Measurements comparing the initial stability of five designs of dental implants: a human cadaver study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2000; 2(2):85-92.

114. Öncü E, Büyükerkmen EB. Dental implantlarda stabilite ölçüm yöntemleri, *E Ü Diş hek Fak Derg* 2015; 36(3):115-120.

115. Attard NJ, Zarb GA. Long term treatment outcomes in edentulous patients with implant overdentures: the Toronto study. *Int J Prosthodont* 2004;17:425-433.

116. Hermann JS, Schooldfield JD, Nummikoski PV, Buser D, Schenk RK, Cochran DL. Crestal bone changes around titanium implants: A methodologic study comparing linear radiographic with histometric measurement. *Int J oral maxillofac implants* 2001;16:475-485.

117. Goodson JM Haffajee AD, Socransky SS. The relationship between attachment level loss and alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 1984;11:348-359.
118. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long term efficacy of currently used dental implants: A review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1986;1:11-25.
119. Kitsugi T, Nakamura T, Oka M, Yan WQ, Goto T, Shibuya T, Kokubo T, Miyaji. Bone bonding behavior of titanium and its alloys when coated with titanium oxide (TiO₂) and titanium silicate (Ti₅Si₃). *J Biomed Mater Res* 1996;32(2):149-56.
120. Bränemark R, Skalak R. An in-vivo method for biomechanical characterization of bone-anchored implants. *Med Eng Phys* 1998 ;20(3):216-9
121. Aparicio C, Lang NP, Rangert B. Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant / bone interface. *Clin Oral Implants Res* 2006;17 (Suppl): 2–7.
122. 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.
123. Parth S, Sandeep N, Ramaswamy R, Sheeba GC. Clinical evaluation of osseointegration using resonance frequency analysis. *The Journal of Indian Prosthodontic Society* 2015;15:3.
124. Chavez H, Ortman LF, DeFranco RL, Medige J. Assessment of oral implant mobility. *J Prosthet Dent* 1993;70:421-426.
125. Schulte W, Hoedt B, Lukas D, Maunz M, Steppeler M. Periotest for measuring periodontal characteristics correlation with periodontal bone loss. *J Periodontal Res* 1992; 27: 184-190.
126. Güncü MB, Aslan Y, Tümer C, et al(2008). In-patient comparison of immediate and conventional loaded implants in mandibular molar sites within 12 months. *Clin Oral Implants Res*;19:335–341.
127. Özdemir H, Bayındır F. İmplant stabilitesinin değerlendirilmesi: “Rezonans Frekans Analizi” . *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2012;98-104.

128. Rompen E, DaSilva D, Lundgren AK, Gottlow J, Sennerby L. Stability measurements of a double threaded titanium implant design with turned oxidized surface. *Appl Osseointegration Res* 2000;2(1):18–20.
129. Yıldız C, Özgürtaş T. Trombositten zengin plazma, *TOTBİD Dergisi* 2017;16:247–258
130. Celkan T. Trombosit fonksiyon bozuklukları ve vasküler nedenli kanamalar. *Sempozyum Dizisi* 2003;36: 37-60
131. Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet rich plasma. *Letters to the Editor. J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1119-21.
132. Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *The International J Oral & Maxillofacial Implants* 2003;18:93-103.
133. Buza PW. Case studies Platelet Rich Plasma (Thromboplast PRP). Spacecoast Aromedical Institute. Erişim tarihi: 2005. Erişim: http://www.heartpumpur.com/prp_clinical_applications.htm.
134. Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniades HN. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: Synergistic effects with other growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84:7696-7700 .
135. Tokunaga A, Oya T, Ishii Y et. al. PDGF receptor beta is a potent regulator of mesenchymal stromal cell function. *J Bone Miner Res* 2008;23:1519-1528.1121.
136. Montmayeur JP, Valius M, Vandenheede J, Kazlauskas A. The Platelet-Derived Growth Factor Beta Receptor Triggers Multiple Cytoplasmic Signaling Cascades That Arrive At The Nucleus As Distinguishable Inputs. *J Biol Chem* 1997;272:32670–8.
137. Andrae J, Gallini R, Betsholts C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 2008;22:1276–312.
138. Ghosh D, Lili L, McGrail DJ, Matyunina LV, McDonald JF, Dawson MR. Integral role of platelet derived growth factor in mediating Transforming Growth Factor- β 1 dependent mesenchymal stem cell stiffening. *Stem Cells Dev* 2014;23:245–61.

139. Lynch SE, Trippel 58, Finkelman RD. The combination of PDGF and IGF-I stimulates bone repair in adult yucatan miniature pigs. *Wound Repair Regen* 1994;2:182-90.

140. Javed F, Al-Askar M, Al-Rasheed A, Al-Hezaimi K. Significance of the platelet-derived growth factor in periodontal tissue regeneration. *Arch Oral Biol* 2011;56:1476–84.

141. Lynch SE, de Castilla GR, Williams RC, Kinty CP, Howell TH, Reddy MS, Antoniaides HN. The effects of short term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *J Periodontol* 1991;62:458-67

142. Rutherford RB, Sampath TK, Rueger DC, Taylor TD, Use of bovine osteogenic protein to promote rapid osseointegration of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7:297-301.

143. Chan RK, Liu PH, Pietramaggiore G, Ibrahim SI, Hechtman HB, Orgill DP. Effect of recombinant platelet-derived growth factor (Regranex) on wound closure in genetically diabetic mice. *J Burn Care Res* 2006;27:202-205.

144. Martinez-Gonzalez JM, Cano-Sanchez J, Gonzalo-Lafuente JC, Campo-Trapero J, Esparza-Gomez G, Seoane J. Do ambulatory-use Platelet-Rich Plasma (PRP) concentrates present risks?. *Med Oral* 2002;7:375-390.

145. Man D, Plosker H, Winland Brown JE. The use of autologous Platelet Rich Plasma (Platelet Gel) and autologous Platelet Poor Plasma (Fibrin Glue) in cosmetic surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2001; 107(1): 229-37.

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

147. Ito J, Harada N, Nagashima O, Makino F, Usui Y, Yagita H, et al. Wound-induced TGF- β 1 and TGF- β 2 enhance airway epithelial repair via HB-EGF and TGF- α . *Biochem Biophys Res Commun* 2011;412:109–14.

148. McNary SM, Athanasiou KA, Reddi AH. Transforming growth factor β -induced superficial zone protein accumulation in the surface zone of articular cartilage is dependent on the cytoskeleton. *Tissue Eng Part A* 2014;20:921–9.

149. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286-92.
150. Govinden R, Bhoola KD. Genealogy, expression, and cellular function of transforming growth factor-beta. *Pharmacol Ther.* 2003; 98: 257- 265.
151. Lang NP. Focus on intrabony defects-conservative therapy. *Periodontol.* 2000; 22: 51-8.
152. Stone J, Itin A, Alon T, Pe'er J, Gnessin H, Chan-Ling T, Keshet E. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995;15:4738-4747.
153. Turhan MS. Meme tümörlü hastalarda vasküler endotelial büyüme faktörü, nitrik oksit ve ürokinaz plazminojen aktivator. *Tıpta Uzmanlık tezi, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,2004,İstanbul.*
154. Schipani E, Maes C, Carmeliet G, Semenza GL. Regulation of Osteogenesis–Angiogenesis Coupling by HIFs and VEGF. *J Bone Miner Res* 2009;24 (8):1347–1353.
155. Becker PM, Verin AD, Booth MA, Liu F, Birukova A, Garcia JG. Differential regulation of diverse physiological responses to VEGF in Pulmonary Endothelial Cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281(6):1500–1511
156. Carpini JD, Karam AK, Montgomery L. Vascular Endothelial Growth Factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer. *Angiogenesis* 2010;13(1):43–58.
157. Fujita T, Shiba H, Van Dyke TE, Kurihara H. Differential effects of growth factors and cytokines on the synthesis of SPARC, DNA, fibronectin and alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament cells. *Cell Biol Int* 2004;28:281-286.
158. You DH, Nam MJ. Effects of human epidermal growth factor gene-transfected mesenchymal stem cells on fibroblast migration and proliferation. *Cell Prolif* 2013;46:408–15.

159. Brown GL, Curtsinger LJ, White M, Mitchell RO, Pietsch J, Nordquist R et. al. Acceleration of tensile strength of incisions treated with EGF and TGF- β . *Ann Surg* 1988;208: 788–94.
160. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(5):403-12.
161. Abreu FA, Ferreira CL, Silva GA, Paulo Cde O, Miziara MN, Silveira FF, Alves JB. Effect of PDGF-BB, IGF-I growth factors and their combination carried by liposomes in tooth socket healing. *Braz Dent J* 2013;24(4):299-307.
162. Erdemir H, Olgun E, Yücel ÖS. Trombositten zengin materyaller ve periodontolojideki kullanımı. *KÜ Tıp Fak Derg* 2014;16(1):18-22.
163. Lütfüoğlu M. Periodontal Rejenerasyon ve büyüme faktörleri. *Atatürk Üniv. Di Hek. Fak. Derg* 2007;17:35-43.
164. Canalis E, Pash J, Gabbitas B, Rydziel S, Varghese S. Growth factors regulate the synthesis of insulin like growth factor-I in bone cell cultures. *Endocrinology* 1993;133:33-38.
165. Dereka XE, Markopoulou CE, Vrotsos IA. Role of growth factors on periodontal repair. *growth factors* 2006;24:260-267.
166. Sonmez AB, Castelnuovo J. Applications of basic fibroblastic growth factor (FGF-2, bFGF) in dentistry. *Dent Traumatol* 2014;30:107–11.
167. Wasterlain AS, Braun HJ, Harris AH, Kim HJ, Drago JL. The systemic effects of platelet-rich plasma injection. *Am J Sports Med* 2013;41:186–93.
168. Kitamura M, Akamatsu M, Machigashira M, Hara Y, Sakagami R, Hirofuji T et. al. FGF-2 stimulates periodontal regeneration: results of a multi-center randomized clinical trial. *J Dent Res* 2011;90:35–40.
169. Kitamura M, Nakashima K, Kowashi Y, Fujii T, Shimauchi H, Sasano T et. al. Periodontal tissue regeneration using fibroblast growth factor-2: randomized controlled phase II clinical trial. *PLoS One* 2008;3:2611.
170. Carano RA, Filvaroff EH. Angiogenesis and bone repair. *Drug Discov Today* 2003; 8: 980–989.

171. Ornitz DM, Marie PJ. FGF Signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev* 2002;16 (12):1446–1465.
172. Rodan SB, Wesolowski G, Thomas KA, Yoon K, Rodan GA. Effects of acidic and basic fibroblast growth factors on osteoblastic cells. *Connect Tissue Res* 1989; 20 (1–4): 283–288.
173. Vora SR, Palamakumbura AH, Mitsi M et. al. Lysyl oxidase propeptide inhibits FGF-2-induced signaling and proliferation of osteoblasts. *J Biol Chem* 2010;285(10):384–7393.
174. Bolander ME, Regulation of fracture repair by growth factors. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:165–170.
175. Kawaguchi H, Kurokawa T, Hanada K et. al. Stimulation of fracture repair by recombinant human basic fibroblast growth factor in normal and streptozotocin-diabetic rats. *Endocrinology* 1994;135 (2):774–781.
176. Matras H. Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin. *Osterr Z Stomatol* 1970;67:338-359.
177. Dohan DM, Ramusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet rich plasma to leucocyte and platelet rich fibrin. *Trends in Biotechnology* 2009;27:158-167.
178. Kathleen ML, Dardik A. Platelet rich plasma: Support For Its Use In Wound Healing. *Yale J Of Biology and Medicine* 2010;83:1-9.
179. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH. Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systemic review. *Clin Oral Impl Res* 2008;19:539-545.
180. Dohan DM, Doglioli P, Giuseppe MP, Marco DC, Choukroun's platelet rich fibrin stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose dependent way. *Arch. Oral Biology* 2010;55:185-194.
181. Sacco L. Lecture, International academy of Implant Prosthesis and Osteoconnection. 2006;12:4.

182. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P et. al. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): A gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009;27:63–9.

183. Kim T-H, Kim S-H, Sador GK, Kim Y-D. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Archives of oral biology* 2014;59:550–558.

184. Marx RE, Carlson ER, Eischstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod* 1998;85:638-46.

185. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan JJA, Mouhyi J, Gogly B. Platelet rich fibrin: A second generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod* 2006; 101:37- 44.

186. Keskiner İ, Trombositten zengin plazma ve otojen kemik grefti uygulamalarının köpeklerde fenestrasyon tipi defektlerde incelenmesi. *Tez*, 2007.

187. Kocazeybek B, Arabaci U, Akdur H, Sezgic M, Erenturk S. Prospective evaluation of platelets prepared by single and random methods during 5 days of storage: aspects related to quality and quantity. *Transfus Apher Sci* 2002; 26: 29-34.

188. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series. *J. Periodontol* 2000; 71: 1654-61.

189. Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RSB, Ruben JL, Van Der Wal JE, Vissink A. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor?. *Clin Oral Implants Res.* 2005; 16: 349-56.

190. Rullo R, Festa VM, Guida L, Laino G. Bone grafting with platelet-rich plasma in alveolar cleft. case report. *Minerva Stomatologica* 2007; 56: 63-71.

191. Dohan DM et. al. Platelet-Rich Fibrin (TZF): second generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 1:37-44.

192. Dohan DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold Standard to achieve for all surgical platelet concentrates Technologies. *Growth Factors* 2009; 27(1): 63-9.

193. Dohan DM, Choukroun J, Diss A et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:51-55.

194. Dohan DM, Choukroun J, Diss A et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:45-50.

195. Dohan DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: 341-52.

196. Wirthlin MR. The current status of new attachment therapy. *J Periodontol* 1981; 52: 529-44.

197. Bajaj P, Nishanth S Rao, Agarwal E, Pradeep AR. Treatment of intrabony defect with platelet rich fibrin: *Archives of Oral Sciences & Research, AOSR* 2011; 1(2): 90-4.

198. Ling H, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet rich fibrin and platelet rich plasma on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblast in vitro. *Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod* 2009;108:707-713.

199. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:707–713.

200. Solmaz MC. Tavşanlarda oluşturulan kemik defektlerinde trombosit zengin fibrin kullanımının kemik iyileşmesi üzerine olan etkisinin histopatolojik ve histomorfometrik olarak İncelenmesi: Deneysel Çalışma. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2014.

201. Abukhalaf Y. Trombositten zengin fibrinin gömük alt çene yirmi yaş diş operasyonlarından sonra uygulanmasının kemik iyileşmesi üzerine olan etkisinin Klinik Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir,2015

202. Roberts WE, Helm FR, Marshall KJ, Gongloff RK. Rigid endosseous implants for orthodontic and orthopedic anchorage. *Angle Orthodont* 1990;59 (4):247–256.

203. Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G , Sacco L, Batani T, Rezzani R. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy Research And Technique* 2011;74:772–777.

204. Sohn DS, Moon JW, Moon YS, et al. The use of concentrated growth factors (cgf) for sinus augmentation. *J Oral Implant Japan* 2009;38:25–35.

205. Lee J-W, Kim S-G, Kim J-Y, et al. Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:459–463.

206. Kim JM, Sohn DS, Bae MS et. al. Flapless transcresal sinus augmentation using hydrodynamic piezoelectric internal sinus elevation with autologous concentrated growth factors alone. *Implant Dent*. 2014;23:168–174.

207. Sohn DS, Heo JU, Kwak DH et. al. Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant Dent* 2011;20:389–395

208. Adalı E. Çift taraflı Sinüs lifting vakalarında konsantre büyüme faktörü (KBF) kullanımının kemik oluşumuna etkisinin radyolojik ve histomorfolojik olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,İzmir,2016.

209. Mirković S, Mirković Djurdjević T, Puškar T. Application of concentrated growth factors in reconstruction of bone defects after removal of large jaw cysts – The two cases report. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(4): 368–371.

210. Lin SL, Wu SL, Tsai CC, Ko SY, Chiang WF, Yang JW. The use of solid-phase concentrated growth factors for surgical defects in the treatment of dysplastic lesions of the oral mucosa. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:2549-2556.

211. Qin J, Wang L, Zheng L, Zhou X, Zhang Y, Yang T, Zhou Y. Concentrated growth factor promotes Schwann cell migration partly through the integrin β 1-mediated activation of the focal adhesion kinase pathway. *International Journal of Molecular Medicine* 2016;37: 1363-1370.

212. Intini G. The use of platelet-rich plasma in bone reconstruction therapy. *Biomaterials* 2009;30:4956–4966.

213. Masuki H, Okudera T, Watanebe T, Suzuki M, Nishiyama K, Okudera H, Nakata K, Uematsu K, Su C-Y, Kawase T. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *International Journal of Implant Dentistry* 2016;2:19.

214. Fernandez-Barbero JE, Galindo- Moreno P, Avila-Ortiz G, et al. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:687–693.

215. Pierce GF, Tarpley JE, Allman RM, Goode PS, Serdar CM, Morris B, et al. Tissue repair processes in healing chronic pressure ulcers treated with recombinant platelet-derived growth factor BB. *American Journal of Pathology* 1994;145:1399–410.

216. Cromack DT, Porras-Reyes B, Mustoe TA. Current concepts in wound healing: growth factor and macrophage interaction. *Journal of Trauma* 1990;30:S129–33.

217. Tayaponsak P, O'Brien DA, Monterio CB, Arceo-Diaz LL. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone marrow. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1994;52:161–5.

218. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol* 2007;78:661–9.

219. Akingboye AA, Giddings S, Gamston P, Tucker A, Navsaria H, Kyriakides C. Application of autologous derived-platelet rich plasma gel in the treatment of chronic wound ulcer: diabetic foot ulcer. *J Extra Corpor Technol* 2010;42:20–9.

220. Villela DL, Santos VL. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors* 2010;28:111–6.

221. Yu X, Hsieh SC, Bao W, Graves DT. Temporal expression of PDGF receptors and PDGF regulatory effects on osteoblastic cells in mineralizing cultures. *Am J Physiol* 1997; 272(5Pt1): 1709-16.

222. Pierce GF, Tarpley J, Yanagihara D, Deuel TF. PDGF-BB, TGF-B1, and basic FGF in dermal wound healing: neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am J Pathol* 1992; 140:1375–88.

223. Mustoe TA, Purdy J, Gramates P, Deuel TF, Thomasen A, Pierce GF. Reversal of impaired wound healing in irradiated rats by platelet-derived growth factor-BB: requirement of an active bone marrow. *Am J Surg* 1989; 158:345-50.

224. Buser D, Schenk RK, Steinmann S, Fiorellini JP, Fox C, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Reserach* 1991;25:889-902.

225. Lazzara RJ, Testori T, Trisi P et. al. A human histologic analysis of Osseotite and machined surface using implants with two opposing surfaces. *Int J Periodontics Restor Dent* 1999; 19:117-129

226. Cordioli G, Majzoub Z, Piattelli A, Scarano A. Removal torque and histomorphometric investigation of four different titanium surfaces: an experimental study in the rabbit tibia. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15:668-674

227. Lazzara KJ, Porter SS, Testori T, et al. A prospective multicenter study evaluating loading of Osseotite implants two months after placements: one-year results. *J Esthet Dent* 1998; 10:280-289.

228. Weigl P. Implant prosthodontics: What next? *Quintessence Int* 2003; 34:653–669.

229. Bränemark R, Ohnrell LO, Nilsson P, Thomsen P. Biomechanical characterization of osseointegration during healing: An experimental in vivo study in the rat. *Biomaterials* 1997;18:969–978.

230. Lan J, Wang ZF, Shi B, Xia HB, Cheng XR. The influence of recombinant human BMP-2 on bone-implant osseointegration: biomechanical testing and histomorphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36:345–9.

231. Kim NH, Lee SH, Ryu JJ, Choi KH, Huh JB. Effects of rhBMP-2 on sandblasted and acid etched titanium implant surfaces on bone regeneration and osseointegration: Spilt-mouth designed pilot study. *Biomed Res Int* 2015;Article ID:459393.

232. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, Stich H, Fox CH, Williams RC. Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol* 1991;62:710-716.

233. Abramson ZR, Chang P, Cirelli JA, Jin Q, Sugai J, Giannobile WV. PDGF gene therapy to promote oral implant osseointegration. *Eur Cells Mater* 2007;13:43–44.

234. Ramazanoglu M, Lutz R, Ergun C, von Wilmowsky C, Nkenke E, Schlegel KA. The effect of combined delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and recombinant human vascular endothelial growth factor 165 from biomimetic calcium-phosphate-coated implants on osseointegration. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:1433–9.

235. Nikolidakis D, Meijer GJ, Oortgiesen DA, Walboomers XF, Jansen JA. The effect of a low dose of transforming growth factor β 1 (TFG- β 1) on the early bone-healing around oral implants inserted in trabecular bone. *Biomaterials* 2009;30:94–9.

236. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1294-1299.

237. Fontana S, Olmeda DG, Linares JA, Guglielmotti MB, Crosa ME. Effect of Platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study. *Implant Dent* 2004;13:73-78.

238. Zechner W, Tangl S, Teper G, Furst G, Bernhart T, Haas R, Mailath g, Watzek G. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a

histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:15-22.)

239. Petrunaro PS. Treatment of the implant site using platelet-rich plasma. *Compend Contin Educ Dent* 2002; 23:363-366.

240. Monov G, Fuerrst G, Teper 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. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:461-465.

241. Ergun G, Egilmez F, Cekic-Nagas I, Karaca IR, Bozkaya S. Effect of platelet-rich plasma on the outcome of early loaded dental implants: A three-year follow-up study. *J Oral Implantol* 2013;39:256–263.

242. Öncü E, Alaaddinoğlu EE. The effect of platelet-rich fibrin on implant stability. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015;30:578–82.

243. Şimşek B. İki farklı implant yuvası hazırlama tekniğinin osseointegrasyon üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. Doktora tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2016.

244. Durmuslar MC, Ballı U, Öngöz Dede F, Mısır A F, Barış E, Kürkçü M, Altındağ Kahraman S. Histological evaluation of the effect of concentrated growth factor on bone healing *J Craniofac Surg* 2016;27: 1494–1497.

245. Park HC, Kim SG, Oh JS, You JS, Kim JS, Lim SC, Jeong MA, Kim JS, Jung C, Kwon YS, Ji H. Early bone formation at a femur defect using CGF and PRF grafts in adult dogs: A comparative study. *implant dentistry* 2016;25:3.

246. Pirpir C, Yılmaz O, Candirli C, Balaban E. Evaluation of effectiveness of concentrated growth factor on osseointegration *International Journal of Implant Dentistry* 2017;3:7.

247. Alsaadi G, Quirynen M, Michiels K, Jacobs R, van Steenberghe D. A biomechanical assessment of the relation between the oral implant stability at insertion and subjective bone quality assessment. *J Clin Periodontol* 2007;34:359-66

248. Huwiler MA, Pjetursson BE, Bosshardt DD, Salvi GE, Lang NP. Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation. *J Clin Oral Implants Res* 2007;18:275-80.

249. Atieh MA, Alsabeeha NHM, Payne AGT, de Silva RK, Schwass DS, Duncan WJ. The prognostic accuracy of resonance frequency analysis in predicting failure risk of immediately restored implants. *Clin Oral Implants Res* 2014;25:29-35.

250. Friberg B, Sennerby L, Roos J, Lekholm U. Identification of bone quality in conjunction with insertion of titanium implants. A pilot study in jaw autopsy specimens. *Clin Oral Implants Res* 1995;6:213-9.

251. Degidi M, Daprile G, Piattelli A, Carinci F. Evaluation of factors influencing resonance frequency analysis values, at insertion surgery, of implants placed in sinus-augmented and nongrafted sites. *Clin Implant Dent Relat Res* 2007;9:144-9.

252. Zix J, Kessler-Liechti G, Mericske-Stern R. Stability measurement of 1-stage implants in the maxilla by means of resonance frequency analysis: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;5:747-52

253. Barewal RM, Oates TW, Meredith N, Cochran DL. Resonance frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid-etched surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:641-51.

254. Östman PO, Hellman M, Wendelhag I, Sennerby L. Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery. *Int J Prosthodont* 2006; 19(1): 77–83, discussion 84.

255. Huang HM, Lee SY, Yeh CY, Lin CT. Resonance frequency assessment of dental implant stability with various bone qualities: a numerical approach. *Clin Oral Implants Res* 2000;13:65-74

256. Nkenke E, Hahn M, Weinzierl K, Radespiel-Troger M, Neukam FW, Engelke K. Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(5): 601–9

257. Gedrange T, Hietschold V, Mai R, Wolf P, Nicklisch M, Harzer W. An evaluation of resonance frequency analysis for the determination of the primary stability of orthodontic palatal implants. A study in human cadavers. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16(4): 425–31

258. Simunek A, Kopecka D, Brazda T, Strnad I, Capek L, Slezak R. Development of implant stability during early healing of immediately loaded implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2012;27:619-27.

259. Stelzle F, Frenkel C, Riemann M et. al. The effect of load on heat production, thermal effects and expenditure of time during implant site preparation: An experimental ex viv comparison between piezosurgery and conventional drilling. *Clin Oral Impl Res* 2012;00:1-9.

260. Balleri P, Cozzolino A, Ghelli L, Momicchioli G, Varriale A. Stability measurements of osseointegrated implants using Osstell in partially edentulous jaws after 1 year of loading: a pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002;4:128-32.

261. Rodrigo D, Aracil L, Martin C, Sanz M: Diagnosis of implant stability and its impact on implant survival: A prospective case series study. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:255.

262. Baltayan S, Anfruns JP, Agbaloo T, Moy PK. The Predictive Value of resonance frequency analysis measurements in the surgical placement and loading of endosseous implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:1145-1152.

263. Monje A, Ortega-Oller I, Galindo-Moreno P, Catena A, Monje F, O'Valle F, *et al.* Sensitivity of resonance frequency analysis for detecting early implant failure: A case-control study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29:456-61.