



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KONSANTRE EDİLMİŞ BÜYÜME
FAKTÖRÜNÜN DENTAL İMPLANT PRİMER
STABİLİZASYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çağışan PİRİR

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI

TRABZON-2016



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ DIŞ ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KONSANTRE EDİLMİŞ BÜYÜME
FAKTÖRÜNÜN DENTAL İMPLANT PRİMER
STABİLİZASYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çağışan PİRİR

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI

TRABZON-2016

ONAY

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Doç.Dr. Celal ÇANDIRLI

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık öğrencisi Çağışan PİRİR'in hazırladığı "Konsantre edilmiş büyüme faktörünün dental implant primer stabilitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi" başlıklı tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek oy birliğiyle Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Celal ÇANDIRLI

Yrd.Doç.Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ

Doç. Ezher Hamza DAYISOYLU

Bu tez KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nın .../.../.... tarih ve ... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

.....
Prof. Dr. Hasan DİNÇ

DEKAN V.

MAYIS-2016

TRABZON

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

30.03.2016

Çağışan PİRİR



İthaf

Aileme

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince benden yardımını esirgemeyen hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Celal Çandırılı'ya,

Asistanlığım süresince üzerimde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan hocalarım Yrd.Doç. Dr. Yavuz Tolga Korkmaz ve Yrd. Doç Dr. Nuray Yılmaz Altıntaş'a

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, yaşantımda hiçbirşeyin eksikliğini bana hissettirmeyen annem İlknur PİRİR ve babam Gürhan PİRİR'e

Hayatıma son bir yılda girip her anımda yanımda olup bana destek olan, üzüntümü, sevincimi birlikte yaşadığım Yeliz Hayriye YAZICIOĞLU'na,

Kardeşlerim Anıl GERÇEK ve Afşin SALMAN'a

Uzmanlık ve öğrencilik sürecim boyunca bana abilik yapan, çok şey paylaştığım, bilgisini benden esirgemeyen çok sevgili abilerim Doç Dr. Cem ÜNGÖR ve Yrd. Doç. Dr Fatih TAŞKESEN'e

Uzmanlık eğitimime başladıktan kısa süre sonra aramıza katılan ve bu süreçte bana kardeşlik yapan Dt. Onur YILMAZ'a

Bilgi ve sevgisiyle bana her zaman destek olan ve aynı zamanda tezimin istatistiksel çalışmasında bana yardımcı olan çok değerli hocam Doç. Dr. Tamer TÜZÜNER'e,

Doktora eğitimim boyunca beraber çalışmaktan zevk aldığım sevgili arkadaşlarım Dt. Ümmügülsüm COŞKUN, Dt. Emre BALABAN, Dr. Kerem Turgut ATASOY ve Yrd. Doç. Dr. Burak CEZARLI'ye

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Araş. Gör. Dt.Çağışan PİRİR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İç kapak sayfası	
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜRLER	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ	xi
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Dental İmplantların Tanımı	4
4.2. Dental İmplantların Tarihçesi	4
4.3. Dental İmplantların Yüzey Özellikleri	5
4.3.1. Tornalanmış Yüzeyler	6
4.3.2. Kumlanmış Yüzeyler	7
4.3.3. Plazma Sprey Uygulanmış Yüzeyler	8
4.3.4. Asitle Pürüzlendirilmiş Yüzeyler	9
4.3.5. Kumlanmış ve Asitle Pürüzlendirilmiş Yüzeyler	10
4.3.6 Lazer ile Modifiye Edilmiş İmplant Yüzeyleri	11
4.4. İmplantolojide Başarı Kriterleri	11
4.5. İmplantolojide Başarısızlık Kriterleri	12
4.5.1. Biyolojik Kayıplar	12
4.5.2. Mekanik Kayıplar	12
4.5.3. İyatrojenik Kayıplar	12
4.5.4. Yetersiz Hasta Motivasyonu	12
4.6. Osseointegrasyon	12

4.6.1. Osseointegrasyon Mekanizması	13
4.6.1.1. Osseoindüksiyon	16
4.6.1.2. Osseokondüksiyon	16
4.6.2. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler	18
4.6.2.1. İmplant ile İlişkili Faktörler	18
4.6.2.1.1. Biyouyumluluk	18
4.6.2.1.1.1. Metal ve Metal Alaşımlar	18
4.6.2.1.2. Yüzey Pürüzlülüğü	19
4.6.2.1.3. Yüzey Kaplaması ve Biyomimetik Yaklaşımlar	20
4.6.2.1.3.1. Hidroksiapatit ve Kalsiyum Fosfat Tuzları	20
4.6.2.1.3.2. Dental İmplantların Flor ile Modifiye Edilmesi	21
4.6.2.1.3.3. Dental İmplantların Adezyon Faktörleri ile Modifiye Edilmesi	21
4.6.2.1.3.4. Dental İmplantların Büyüme Faktörleri ile Modifiye Edilmesi	22
4.6.2.1.3.5. Dental İmplantların Kemik Morfojenik Proteini ile Modifiye Edilmesi	22
4.6.2.1.3.6. Kombine Uygulamalar	23
4.6.2.2. Konak ile İlişkili Faktörler	24
4.7. Dental İmplantların Stabilitelerinin Değerlendirilmesi	24
4.8. Konsantre Edilmiş Büyüme Faktörü	28
4.8.1. Konsantre Edilmiş Büyüme Faktöründen Salınan Büyüme Faktörleri	28
4.8.1.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü	28
4.8.1.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü	29
4.8.1.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü - Beta	30
4.8.1.4. Fibroblast Büyüme Faktörü	31
4.8.1.5. Epidermal Büyüme Faktörü	31
4.8.1.6. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü	31
4.8.2. Konsantre Edilmiş Büyüme Faktörünün Etki Mekanizması	32
5. GEREÇ VE YÖNTEM	35
5.1. Hastaların Seçimi	35
5.2. Konsantre Edilmiş Büyüme Faktörünün Hazırlanması	36
5.3. Cerrahi Protokol	37
5.4. Rezonans Frekans Analizi Ölçümleri	38

5.5. İstatistiksel Değerlendirme	45
6. BULGULAR	46
6.1. Takip Zamanına Göre ISQ Bulguları	47
6.2. Dönemler Arasındaki ISQ Değer Farklılıkları	50
7. TARTIŞMA	51
8. SONUÇLAR	63
9. KAYNAKLAR	64
10. ETİK KURUL ONAYI	84
11. ÖZGEÇMİŞ	87



TABLO DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 1.	Hastaların demografik verileri	47
Tablo 2.	Kontrol grubundaki implantların dönemsel ISQ değerleri	48
Tablo 3.	Çalışma grubundaki implantların dönemsel ISQ değerleri	49
Tablo 4.	Çalışma ve kontrol gruplarındaki dönemler arası ortalama ISQ değer değişiklikleri	50



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Hastadan kan alınması.	39
Şekil 2.	Santrifüj cihazı.	40
Şekil 3.	Santrifü sonrası elde edilen KBF.	41
Şekil 4.	İmplant kavitesine KBF membran uygulanması.	42
Şekil 5.	İmplant yüzeyinin KBF ile muamele edilmesi.	42
Şekil 6.	Hazırlanan kaviteye implant yerleştirilmesi.	43
Şekil 7.	İmplantın hazırlanan kaviteye yerleştirilmiş hali.	43
Şekil 8.	Smartpeg ucu.	44
Şekil 9.	Osstell cihazı	44

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

ark	Arkadaşları
KİT	Kemik implant temas yüzeyi
TZP	Trombositten zengin plazma
TZF	Trombositten zengin fibrin
KBF	Konsantre edilmiş 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
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
BMP	Kemik morfojenik proteini
PRGF	Trombositten zengin büyüme faktörü

Simgeler

Ncm	Newton santimetre
kHz	Kilohertz
nm	Nanometre
mm	Milimetre
μm	Mikrometre
%	Yüzde

ÖZET

Konsantre Edilmiş Büyüme Faktörünün Dental İmplant Primer Stabilizasyonu Üzerine Etkiliğinin Değerlendirilmesi

Diş kayıpları hastalarda fasiyal estetiğın bozulmasının yanısıra çiğneme ve konuşma problemine de neden olur. Bu kayıplar konvansiyonel protezlerle rehabilite edilebilecek olsa da bu protezlerin fonksiyonel olarak yeterli olmaması durumunda hastalar implant destekli protezlere ihtiyaç duyar. Canlı kemik ile yük taşıyan implant arasındaki direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantıya osseointegrasyon denir. Osseointegrasyon prosesinde büyüme faktörlerinin ve ekstraselüler matriksten salınan iyileşmeyi sağlayıcı moleküllerin önemi büyüktür. Çalışmada implant için hazırlanan sokete ve implant yüzeyine hastanın kendi kanının santrifüjü sonucu elde edilen KBF (Konsantre Edilmiş Büyüme Faktörü) uygulanmıştır. İmplant kavitesine KBF uygulamasıyla büyüme faktörü ve iyileşme mediatörlerinin bölgeye daha hızlı gelmesi sağlanarak osseointegrasyon prosesinin daha erken dönemde başlaması, böylelikle osseointegrasyon prosesi için beklenen sürenin kısaltılması amaçlanmıştır. Maksilla anterior bölgede diş kaybı bulunan 12 hasta üzerinde çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubunda hazırlanan implant kavitesinin duvarları implant yerleştirilmeden önce KBF membran ile örtüldü, kontrol grubunda ise konvansiyonel implant uygulaması yapıldı. Rezonans frekans analizi ölçümleri Ostell™ cihazı ile ISQ olarak intraoperatif ve postoperatif 1. hafta ve takip eden 4. haftada yapıldı. Dönemler arasındaki ISQ değer farklılıkları değerlendirildi. Yapılan ölçümler sonucunda kontrol grubunda ilk 4 hafta ISQ değerlerinde düşüş gözlenirken, çalışma grubunda hafif yükselme görüldü. Çalışma ve kontrol grupları arasındaki ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Yapılan çalışma sonuçlarına göre KBF'nin implant primer stabilizasyonu üzerinde pozitif etkileri olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Büyüme Faktörleri, Dental İmplant, Osseointegrasyon, Osteogenezis, Yara İyileşmesi

SUMMARY

Evaluation of Concentrated Growth Factor's Effects on Dental Implant's Primer Stability.

Tooth loss can cause problems in the chewing and speech as well as the deterioration in the patient's facial aesthetics. Although these losses can be rehabilitated with conventional prostheses, patients need to implant supported dentures as the lack of adequate functional status of these prostheses. Osseointegration was originally defined as a direct structural and functional connection between ordered living bone and the surface of a load-carrying implant. Growth factors and recovery molecules released from extracellular matrix are of great importance in the process of osseointegration. In this study we applied CGF (Concentrated Growth Factor) which is obtained from patient's blood centrifugation in a socket that prepared for implant placement and implant surface. We proposed that by applying of CGF in implant cavity and implant surface provide growth factors and healing mediators arrive the area of implant more quickly and process of osseointegration start earlier, thus reduce waiting time for osseointegration process. Twelve patients with tooth loss on maxillary anterior region include in this study. In study group, CGF membrane placed in implant cavity before implant placement and in control group implant was placed with conventional technique. Resonance frequency measurements (RFA) were made by Osstell™ ISQ intraoperatively and on the post-operative 1st week and the following 4th week. We have evaluated the ISQ value differences between the periods. In control group result of measurements, ISQ values were decrease and in study group, ISQ values were slightly increased during four week. Value of measurements between study and control group statistically significant differences was found ($p < 0,05$). According to the result of the study we propose CGF affect dental implant primer stabilization positively.

Key Words: Dental Implants, Growth Factors, Osseointegration, Osteogenesis, Wound Healing

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş kayıpları hastalarda fasiyal estetiğin bozulmasının yanısıra çiğneme ve konuşma problemine de neden olur. Bu kayıplar konvansiyonel protezlerle rehabilite edilebilecek olsa da bu protezlerin fonksiyonel olarak yeterli olmaması durumunda hastalar implant destekli protezlere ihtiyaç duyar.

İmplant ile osteoblastların teması ve implant üzerinde kemik doku yapımına osseointegrasyon denir. Osseointegrasyon prosesinin karışık olması nedeniyle implant uygulaması veya implant üzeri protez yüklenmesi zamanlaması açısından belirli bir standardizasyon yoktur (1). Bu süreç 0-6 ay arasında değişkenlik gösterir (2). Osseointegrasyon kavramı Branemark ve ark. (3) tarafından canlı kemik dokusu ile titanyum implant arasında ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile gözlenen direkt temas olarak tanımlanmıştır. Aynı araştırmacılar daha sonra bu olguyu canlı kemik dokusu ile yükleme altındaki implant yüzeyi arasında direkt yapısal ve işlevsel bağlantı tanımı ile pekiştirmişlerdir.

Büyüme faktörleri yara iyileşmesi prosesini kontrol eden biyoaktif proteinlerdir. Doku rejenerasyonu için hücre migrasyonu, hücre proliferasyonu ve anjiogeneziste kritik role sahiptir. Trombositten zengin plazma (TZP), trombositten zengin fibrin (TZF) ve konsantre edilmiş büyüme faktörü (KBF) gibi çeşitli trombosit konsantrasyonları kemik defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır (4).

Bu çalışmada KBF'nin implant primer stabilitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlara göre implantın protetik rehabilitasyonu için gerekli sürenin azaltılması sağlanabilecektir. Ayrıca yine bölgede primer stabilizasyonun azalmaması sağlanarak bölgedeki fibröz iyileşmenin engellenmesi ve implanttaki başarısızlık oranlarının da azaltılması planlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Dental İmplantların Tanımı

İmplant kelimesi; Latince "in: içerisine", "planto: yerleştirme" anlamına gelen sözcüklerin birleşmesinden meydana gelmiştir; implant bir fonksiyonu yerine getirmek için bir yere yerleştirilen organik veya inorganik materyale verilen isimdir (5). Dental implant ise diş eksikliğini gidermesi amacıyla eksik dişlerin yerine uygulanan ve diş görevi görmesi amaçlanan yapılardır (6). Günümüzde bu implantlar titanyum ve alaşımlarından üretilir ve bu materyallerin kemikle integre olması beklenir.

4.2. Dental İmplantların Tarihçesi

Modern diş hekimliğinin amacı, diş çürüklerinin ortadan kaldırılması veya diş eksikliklerinin giderilmesi ile; hastaların normal yüz biçimlerini, çiğneme işlevlerini, estetiğini, rahatlıklarını, konuşma özelliklerini ve sağlıklarını tekrar geri kazandırmaktır. İmplant diş hekimliğini bu alanda benzersiz kılan; stomatognatik sistemin atrofileri, hastalıkları veya yaralanmaları tarafından engellenmeksizin bu amaçları gerçekleştirme olanağı sunmasıdır (7).

Diş kaybı tarih boyunca insanlar için psikolojik olarak ve fiziksel açıdan travmatik ve üzücü bir durum olmuştur. Bu nedenle binlerce yıl öncesinde bile kaybedilen dişlerin rehabilitasyonu amacıyla çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Antik Çin gibi toplumlarda da, bundan 4000 yıl öncesinde çivi şekli verilen bambu çubuklarının diş eksikliğini gidermek için kullanıldığı bildirilmiştir (8). Mısırlıların 2000 yıl önce, kıymetli metalleri yine bu amaçlarla kullandığı, Avrupa'da bulunan bir kafatasında demir benzeri bir metalin aynı dönemlerde diş eksikliklerinin giderilmesi amacıyla çenelere yerleştirildiği tespit edilmiştir (9). Arkeologlar tarafından Honduras'ta yaklaşık 1000 yıl öncesine kadar uzanan, implant tanımına uyan, diş şeklinde ve implant olarak kullanılmış taşlar ve deniz kabukları bulunmuştur (10).

Biyolojik uyumluluğu yeterli olmayan materyaller dolayısıyla bu ve daha sonraki dönemlerde uygulanmış olan implant destekli restorasyonların oldukça kısa ömürlü olduğu bildirilmiştir (11).

1940'larda Strock, kemik içi olarak nitelendirilebilecek içi dolu vida şeklindeki implantları geliştirmiştir (12). 1947'de Formiggi'nin uygulanan implantların kemik

içerisinde sabit kalmasını sağlamak amacıyla vida benzeri implant geliştirmesi ile kemik içi implantların gelişimi başlamaktadır. 1960'larda Cherchève'nin krom-kobalt alaşımı olan implantlar, 1967'de akrilikten diş formunda yapılan implantlar maymunlar üzerinde denenmiştir (5, 13).

1950'lerin sonlarında Per-Ingvar Bränemark kemikten implanta doğru apozisyon gerçekteştiğini gözlemlemiş ve bu durumu "osseointegrasyon" olarak tanımlamıştır. Bununla birlikte titanyumdan yapılmış silindir şeklindeki implantların insanlarda kullanımı başlamıştır (14).

Gregor'un titanyumu keşfinden yaklaşık bir buçuk asır sonra bu metalin dokularda inert olduğu görölmüş ve bu nedenle titanyum "biyolojik olarak kabul edilebilir" olarak değerlendirilmiştir (6). 1983 yılında yapılan bir çalışmada titanyumun implantlar için en uygun materyal olduğu belirtilmiştir (13).

Günümüzde, hemen her tipteki diş eksikliklerinin giderilmesi amacıyla endosseöz ve silindirik implantlar kullanılmaktadır (13, 14).

4.3. Dental İmplantların Yüzey Özellikleri

İmplant tasarımının ve yüzey özelliklerinin osseointegrasyon prosesi üzerine etkileri vardır. Kemik implant endosseöz oluşumu birbirinden bağımsız 4 fazda gerçekteşmektedir.

- Cerrahi entegrasyon
- İyileşme dinamikleri
- Erken yükleme dönemi
- Olgunlaşma sonrası yükleme dönemi

İmplant tasarımı ve yüzey özelliklerinin bu dört dönem üzerine de etkileri vardır.

İmplantların başlangıç iyileşme dönemi, birincil olarak implantın yüzey özelliklerinden etkilenen osseointegrasyon prosesidir. Genel bir kural olarak kaba ve pürüzlü yüzeyler başlangıç kemik iyileşmesi sürecinde kemik implant arasındaki temas oranını arttırır.

Steigenga ve ark. (15) yaptıkları çalışmada benzer genişlik, uzunluk, yiv derinliği ve yüzey özelliği olan implantlarda 3 farklı yiv tipini karşılaştırmışlar. V

biçimli ve ters buttress yivler benzer kemik implant temas yüzeyi ve çıkarma torku gösterirken kare yivli implantlarda daha fazla kemik implant temas yüzeyi ve daha fazla çıkarma torku olduğunu belirtmişlerdir (15).

İmplant yüzey özelliği, implant mukozal dokulardan dışarı uzandığında marjinal kemik kaybına neden olarak biyolojik genişlikte azalmaya neden olabilir.

Hermann ve ark. (16) boyun bölgesinde 1.5 mm parlatılmış yüzey bulunan diğer bölgeleri pürüzlendirilmiş implantlar ile yaptıkları çalışmada bazı implantlarda pürüzlü yüzey kemik seviyesinin altında kalacak şekilde, bazılarında ise tam kemik seviyesine gelecek şekilde implantları yerleştirmişler. Kemik seviyesinin altına yerleştirilen implantlarda 1.5 mm lik kemik kaybı gözlenirken kemik seviyesine yerleştirilen implantlarda 6 aylık takip sonucu rezorbsiyon gözlemlenmemişler (16). Bu çalışma sonucuna dayanarak pürüzlü yüzeylerin kemik implant temasını arttırdığı ve böylelikle implant çevresindeki rezorbsiyonu azalttığı söylenebilir.

İmplantın erken yükleme dönemi implantı gövde tasarımı ve yüzey özelliklerinden etkilenir. Stres kuvvetin etkilediği yüzey alanına bölünmesi ile elde edilir. Bu hesaplama göre kemik implant temas miktarı kemik implant arayüzündeki stres ile doğrudan ilişkilidir. Bu stres fizyolojik sınırlarda kalırsa kemik implant arayüzü organize bir şekilde korunur.

İmplant yüzeylerindeki pürüzlülüğün sağlanmasında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

4.3.1. Tormalanmış İmplant Yüzeyleri

En sık bu tip yüzeyler kullanılmıştır. Bu yöntemde implantlar tormalama işlemi sonrası sadece dekontaminasyon işleminden geçirilirler. Bu yüzeylere aynı zamanda makinada biçimlendirilmiş veya pürüzsüz yüzey de denmektedir, fakat yapılan çalışmalarda mikroskopik incelemede tormalama sırasında oluklar oluştuğu gözlenmiş ve pürüzsüz teriminden vazgeçilmiştir.

İmplant stabilitesinin ve yüzey alanının artırılması için tormalanmış yüzeyden pürüzlendirilmiş yüzeye dönüştürülmesinde çeşitli modifikasyonlar önerilmiştir (17-19). Yüzeyin kültür ortamı ve serum ile etkileşimi osteoblastların yapışmalarını ve bunu takiben proliferasyon ve diferansiasyonlarını pozitif yönde etkilediği; aynı zamanda

transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve prostaglandin E₂ gibi lokal hücre regülatörlerinin de üretilmesini etkilediği gözlenmiştir (20-23).

4.2.1.2. Kumlanmış İmplant Yüzeyleri

Metal yapıyı aşındırıcı ajanlarla kumlama bu tipteki modifiye yüzeyleri oluşturmaktadır. Bu süreç basınç ve kullanılan parçacıkların boyutları kadar implantların maruz kaldığı rotasyonların sayısı ve hızı ile de etkilenmektedir (24). Kumlama işlemi implant yüzeyindeki düzensizlikleri arttırmak amacıyla alüminyum oksit veya titanyum dioksit gibi ajanlar kullanılarak yapılmaktadır. Farklı implant yüzeylerinin analizi yapıldığında kumlama işleminde yüzeylerin en fazla görünüm yönünden değişiklik gösterdiği gözlenmiştir. Araştırmacılar bu özelliğin kullanılan partiküllerin kullanım sırasında kırıldıkları ve yeni partiküllerin döngüye kullanılmış partiküllerle girmesi olgusu ile açıklama getirilebileceği önerisini gertirmişler.

Bazı çalışmalarda kumlamanın osteoblast yapışması, proliferasyonu ve farklılaşmasını sağladığı belirtilmiştir (20, 25). Diğer yandan fibroblastların bu yüzeylere bağlanmada daha fazla zorluk çektiği gözlenmiş ve bunun da yumuşak doku proliferasyonunu sınırlayabileceği ve kemik yapımına potansiyel olarak fayda sağlayabileceği belirtilmiştir (26, 27).

Tornalanmış ve alüminyum oksit ile kumlanmış yüzeylerin kemik implant temas (KİT) yüzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Tavşanların femoral diz eklem yüzeylerine implantlar yerleştirilmiş ve kumlanmış yüzeylerde tornalanmış yüzeylere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla kemik implant temas yüzeyi varlığı belirtilmiş (28). Tavşanlarda yapılan başka bir çalışmada tornalanmış implantlar farklı boyutlardaki alüminyum oksit tozları ile kumlama yapılan implantlarla karşılaştırılmış. Tüm kumlanmış implant yüzeylerinde tornalanmış yüzeylere oranla daha yüksek kemik implant temas yüzeyi oranı belirtmiştir (29).

Kumlama işlemi implant yüzeyinde kalıntılar bırakmaktadır ve bu da kemik iyileşme sürecini etkileyebilmektedir. Bazı çalışmacılar yüzeyde kalan alüminyum oksit parçacıklarının osseointegrasyona, bu süreci indükleyecekleri için, fayda sağlayacaklarına inanmakta (30), bazı çalışmacılar ise alüminyum iyonlarının kalsiyum iyonları ile olası bir yarışma içerisinde olacağından bu süreci bozacağına inanmaktadırlar (26, 31, 32). Yapılan bir çalışmadan elde edilen histolojik sonuçlara

dayanarak implant yüzeyinde kalan alüminyum oksit parçacıklarının titanyumdan yapılmış dental implantların osseointegrasyonunu etileyeceği hipotezini destekleyecek kanıt oluşturmadığı öne sürülmüştür (33).

Alüminyum oksite alternatif olarak titanium dioksit ile kumlama yapılmış ve aynı büyüklükteki alüminyum oksit ve titanium dioksit ile kumlanan implantlar tavşan tibiasına uygulanmış. Bu çalışmada çıkarma tork değerleri ve kemik implant temas yüzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (24). Bir diğer hayvan çalışmasında titanyum dioksit ile kumlanan implantlar ile tornalanmış yüzeye sahip implantlar köpeklerde taze çekim soketlerine yerleştirilmiş ve 12 haftalık iyileşme periyodu sonrası kemik implant temas yüzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır, bununla birlikte kumlanmış yüzeylerde daha yüksek çıkarma torku değerleri elde edildiği belirtilmiştir (34).

İnsanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada titanium dioksit ile kumlanmış ve tornalanmış implant yüzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre kumlanmış yüzeylerde tornalanmış yüzeylere oranla daha fazla kemik implant temas yüzeyi elde edilmiştir (35).

4.3.3. Plazma Sprey Uygulanmış İmplant Yüzeyleri

Ortopedide 1970'lerden bu yana yüzeylerine titanyum plazma sprej uygulanmış implantların kullanımı bildirilmiştir (36). Plazma sprej uygulaması implant materyali üzerinde yüzey alanını 6-10 kat arttıracak şekilde düzensiz boyutlarda boşluklar oluşturacak şekilde erimiş metalin implant yüzeyine püskürtülmesiyle hazırlanır (37).

Plazma sprej ile yüzey modifikasyonu işlemi ilk olarak Hahn ve Palich (36) tarafından ortaya atılmış ve 20 yılı aşkın bir süre boyunca implant dişhekimliğinde kullanılmıştır. Kaplanarak pürüzlendirilmiş bir yüzey olmasından dolayı uygulanması sırasında titanyum partiküllerinin arasındaki bağlantıların kopması, çevre kemik yapıda ve lenf nodlarında partiküllerin bulunması, bu yüzeyin dezavantajı olarak rapor edilmiştir (38). Titanyum plazma sprej yüzeye alternatif olarak, implantların yüzeylerini kaplama yapmadan pürüzlendirmek amacıyla, hem asitle hem de kumlama tekniği ile implantlarda yüzey pürüzlendirilmesi işlemi yapılmaya başlanılmıştır (39, 40).

4.3.4. Asitle Pürüzlendirilmiş İmplant Yüzeyleri

Kumlama işlemi sonrası kalan artıkların implant yüzeyinden uzaklaştırılması için titanyum altyapıya asitle pürüzlendirilme işleminin yapılması önerilmiştir (37). Bu işlem için hidroklorik asit, sülfirik asit, hidroflorik asit ve nitrik asit kullanılabilir. Asitle pürüzlendirme öncesi yüzeyin kabalığı, asit karışımı, banyo ısısı ve pürüzlendirme süresi bu süreci etkilemektedir.

Çalışmacılar tavşan femuruna tornalanmış ve asitle pürüzlendirilmiş implantlar yerleştirmişler ve implantların çıkarma tork değerlerini uygulamadan 2 ay sonra değerlendirmişler. Asitle pürüzlendirilmiş implantlarda dört kat yüksek değerler elde edildiği belirtilmiştir (41).

Çalışmacılar elde edilmek istenen sonuçlara daha fazla yaklaşılacağını düşündüklerinden, ikili asitle pürüzlendirme işlemi uygulanarak mikrodokulu yüzey oluşturulmasını önermişlerdir (42). Bu düşünceye dayanak olarak; bu yüzeylere trombosit adezyonunun fazla olması ve hücre dışı gen ekspresyonunun daha fazla olması gösterilmiştir (43, 44). Çalışmacılar yaptıkları çalışmada köpeklerin mandibular premolar dişlerini ekstrakte etmişler ve sekiz hafta sonra bölgeye implant yerleştirmişlerdir. Dört ay sonra yapılan değerlendirmede ikili asitle pürüzlendirme yapılan implantlarda tornalanmış yüzeye sahip implantlara oranla belirgin oranda yüksek değerde kemik implant temas yüzeyi gözlemlenmiştir (45).

Degidi ve ark. (46) çalışmalarında insanlardan çıkarılan iki adet ikili asitle pürüzlendirilmiş yüzeye sahip implantın histolojik analizlerini sunmuşlardır. Bu iki implantın ara yüzeyinde boşluk veya fibröz doku olmaksızın %61.3 kemik implant temas yüzdesi belirtmişlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada ikili asitle pürüzlendirilmiş, plazma sprej uygulanmış ve tornalanmış implant yüzeyleri tavşan femurlarına uygulanmış ve birinci, ikinci ve üçüncü aylarda ortalama tork değerleri incelenmiştir. Üçüncü ayda sırasıyla 27.40 Ncm, 59.23 Ncm ve 6.73 Ncm tork değerleri elde edilmiştir. Buna ilave olarak asitlenmiş ve plazma sprej uygulanmış implant yüzeylerinde erken dönemde stabilite değerleri benzerlik gösterirken, tornalanmış yüzeye sahip implantların stabilitelerinin diğer iki gruba oranla daha düşük olduğu belirtilmiştir (42).

4.3.4. Kumlanmış ve Asitle Pürüzlendirilmiş İmplant Yüzeyleri

1900'lü yılların sonlarında kumlama yapılmış ve asitle pürüzlendirilmiş implant yüzeyleri ile yapılan çalışmalarda gelecek vaat eden sonuçlar yeni modifikasyonlar yapılması sonucunu doğurmuştur.

Kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş implantlar minyatür domuzlarda uygulanarak sadece asitle pürüzlendirme yapılmış implantlar ile kıyaslanmıştır. Üç ay sonra kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş implantlarda %75 ila %125 oranında daha fazla çıkartma torku değerleri vermişlerdir (47). Bir diğer çalışmada köpeklerde 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 torlananmış yüzeylere oranla belirgin derecede yüksek kemik implant temas yüzeyi gözlemişler ve çalışmacılar bu sonuçlara göre kumlama ve asitle pürüzlendirme işlemi yapılan implant yüzeylerinde osseointegrasyon düzeyinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (48).

Minyatür domuzlarda yapılan bir çalışmada maksillalarına, kumlama ve asitleme işlemi yapılan, plazma sprej uygulanan ve tornalanmış yüzeye sahip implantlar uygulanmış ve 4, 8 ve 12 haftalık iyileşme periyodu sonrası çıkarma torkları değerlendirilmiştir. Kumlama ve asitleme yapılmış ve plazma sprej uygulanmış implantlarda tornalanmış yüzeylere oranla belirgin oranda daha yüksek değerler elde edilmiştir, ancak bu iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (39).

İnsanlarda kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş implantlar üzerine çalışmalar yapılmış ve çıkarılan implantlar analiz edilmiştir. Bir vaka raporunda bir implant uygulandıktan 6 ay sonra çıkartılarak kemik implant temas yüzeyi oranı %76.6 olarak belirtilmiştir (49). Başka bir çalışmada da vida kırığı nedeniyle implant sökülmüş ve %75.4'lük bir kemik implant temas yüzey oranı belirtilmiştir (50).

Kumlama işlemi çeşitli aşındırıcı parçacıklar kullanılarak yapılabilir. Asitle pürüzlendirme ve zirkonyum dioksit parçacıkları ile kumlanan yüzeylerin plazma sprej uygulanan yüzeylere oranla daha iyi kemik depoizasyonu sağladığı gösterilmiştir (51).

Bir başka çalışmada osteoblastların asitle pürüzleme yapılmış ve alüminyum oksit veya zirkonyum dioksit ile kumlama yapılmış yüzeyler ile plazma sprej

uygulanmış ve tornalanmış yüzeyler karşılaştırılmıştır. Alüminyum oksit ile kumlama 100 ve 150 μm kumlarla, zirkonyum dioksit ile kumlama ise 60 ve 120 μm parçacıklarla uygulanmış. En iyi kemik büyümesi ve farklılaşması 60 μm taneciklerle yapılan zirkonyum dioksit parçacıklarıyla kumlanan yüzeylerde gözlenmiş ve çalışmacılar bu sonuca göre yüzey düzensizliklerinin derinlik ve dağılımlarının, kavite morfolojisinin ve işlem süreci sonunda oluşan kontamine edici elemanların varlığının hücre davranışında önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir (52).

4.3.5. Lazer ile Modifiye Edilmiş İmplant Yüzeyleri

İmplant yüzeyine lazer uygulanması işlemi materyal mühendisliğinde artmış sertlik, korozyon direnci, yüksek derecede saflık ve optimal osseointegrasyon için yeterli pürüzlülük sağlaması ile uygulanmaya başlanmıştır (53). Bununla birlikte lazer uygulamasının biyolojik olarak avantajlı morfolojisi ve yabancı materyaller tarafından kontamine olmamış aşırı temiz yüzey elde edilmesi ile çok güvenilir olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (54). Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarla lazer uygulanmış implantlarda kemik apozisyonu ve kemik hücre cevabının arttığı gözlenmiştir (55). Yapılan çalışmalarda ortopedik implantlar için en uygun dalga boyunu 11.6 μm ve yükseklik deviasyonunu 1.4 μm olarak belirtilmiştir (53, 56).

4.4. İmplantolojide Başarı Kriterleri

Albrektsson başarının minimum kriterlerini şu şekilde ortaya koymuştur;

1. İmplantın klinik olarak immobil olması
2. Radyografik olarak implant çevresinde radyolüsent yapıların olmaması
3. İmplantta birinci yıldan sonra her yıl 0.2 mm den az vertikal kemik kaybı olması
4. Ağrı, enfeksiyon, nöropati, parestezi veya mandibuler kanal hasarı gibi geri dönüşü olmayan durumların gözlenmemesi
5. Beş yıllık gözlem sonucunda %85, on yıl sonunda %80 başarı oranı yakalanması (57, 58).

2000 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi implant başarı kriterlerine implant destekli restorasyonda hekim ve hasta memnuniyetini ilave etmişlerdir (59).

4.5. İmplantolojide Başarısızlık Kriterleri

Osseointegrasyon konseptine göre başarısızlık, temel olarak biyolojik (erken, geç), mekanik, iyatrojenik olarak ve hasta adaptasyonunun sağlanamaması şeklinde sınıflandırılabilir.

4.5.1. Biyolojik Kayıplar

Biyolojik olarak başarısızlık konak dokuda osseointegrasyonun sağlanamaması ve korunamaması olarak tanımlanabilir. Biyolojik kayıplar zamana göre erken dönem (primer) ve geç dönem (sekonder) olarak ikiye ayrılır. Erken dönem kayıplar; osseointegrasyonun sağlanamamasına bağlı oluşmuş olan kayıplardır. İmplantların yüklenmesinden önce gözlenir. Geç dönem kayıplar, implantların yüklenmesinden sonra gözlenir ve osseointegrasyonun sağlanmış fakat devam ettirilememesi sonucu oluşan kayıplardır.

4.5.2. Mekanik Kayıplar

İmplantın, implant üstü sabit protezin, implant içi bağlantı vidalarının ve yapılan protezlerin kırılmasını içermektedir.

4.5.3. İyatrojenik Kayıplar

Stabil, osseointegre olmuş fakat malpoze implantları içerdiği gibi anatomik yapılara zarar veren implantları da içermektedir.

4.5.4. Yetersiz hasta motivasyonu

Psikolojik, fonetik, estetik olarak uygun şekilde yapılmamış ve hasta tarafından kabul edilememiş implantlardır. (60)

4.6. Osseointegrasyon

Osseointegrasyon; ilk olarak Per-Ingvar Bränemark tarafından; canlı kemik ile yük taşıyan implant yüzeyi arasındaki direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak tanımlanmıştır (61). Osseointegrasyon, birçok bakış açısından değerlendirilebilir. Makroskobik ve mikroskobik olarak biyolojisi değerlendirildiğinde implantın osseointegrasyonu; arada bağ doku veya fibröz doku oluşmadan yeni kemik dokusu

oluşması, direkt ve fonksiyonel bağlantının sağlanması, aşırı deformasyon ve atım mekanizması oluşturmadan normal fizyolojik yüklerin taşınabilmesidir. Işık ve elektron mikroskobu seviyesinde, implant etrafında normal kemik ve kemik iliği içeriklerinin, tanımlanan ince bölgenin devamında normal kemik dokusuna dönüşmesidir. Bu da mineralize dokunun implant yüzeyi ile temasta olup, arayüzde fonksiyonel olarak anlamlı bir materyalin varlığını gösterir. Kısacası osseointegrasyon; kemik-implant arayüzeyinde fibröz doku oluşmaksızın implantın etrafında kemik dokusu oluşması ile implantın direkt olarak desteklenmesidir (6).

Birçok araştırmacı, osseointegrasyon teriminin en iyi şekilde, "fonksiyonel yüklenme süresince kemik içerisinde klinik olarak asemptomatik rijit fiksasyon aracılığı ile alloplastik materyalin elde edildiği ve devamının sağlandığı bir uygulama" olarak tanımlandığını düşünmektedir (62, 63).

4.6.1. Osseointegrasyon Mekanizması

İyileşme mekanizması hem primer hem de sekonder olarak normal kemik iyileşmesi süreci ile aynıdır. Primer kemik iyileşmesinde minimal granülasyon dokusu oluşumu ile birlikte iyi organize olmuş kemik formasyonu bulunur ve bu da implant sistemleri için ideal kemik iyileşme şeklidir, bunun için cerrahi işlem, enfeksiyonun ve nekrotik dokuların bulunmadığı sağlıklı kemiğe uygulanmalıdır. Sekonder kemik iyileşmesinde, primer iyileşmenin aksine bölgede granülasyon dokusu oluşumu görülür ve enflamasyon mevcuttur aynı zamanda iyileşme süresi uzamıştır; bu tip bir iyileşme implant tedavilerinde istenmemektedir.

İmplant uygulamalarında iyileşme primer kemik iyileşmesi ile benzer tarzdadır. Fraktür, travma veya cerrahiye takiben kanama ve bölgenin yaralanmasıyla yara iyileşme mediatörlerinin bölgeye gelmesiyle hemostaz mekanizması başlar. İmplant yerleştirildiğinde özellikle kanda bulunan trombositler titanyum implant yüzeyine absorbe olur (64). İyileşmenin erken evresinde trombositler anahtar ajanlardır. Bu çekirdeksiz hücreler kemik iliğindeki megakaryositler tarafından üretilir. Trombositlerin aktive olmasıyla inter ve intraselüler prosesi regüle eden sayısız mediator salınır (65). Trombositlerin aktivasyonu ekstraselüler boşlukta trombin, adenosin difosfat, tromboksan A₂, trombosit aktivasyon faktörü veya kalsiyum gibi kofaktörlerin gözlenmesine veya bu kofaktörlerin diğer hücrelerden salınmasına neden olur (65). Bu

kofaktörlerin salınması trombositlerde uyumlu değişikliklere neden olur ve dens granüllerinden adenzin difosfat, adenzin trifosfat, serotonin, kalsiyum, fibrinojen, fibronektin, von Willebrand faktör ve büyüme faktörü salınmasına neden olur. Yüzeyin sürerek kesilmesi gibi bazı mekanik işlemler trombosit membranı engeller, trombosit mikropartiküllerin hazırlanmasını ve ayrılmasını engeller. Mikropartikül tabakaya fosfatidilserin karışması ile protrombinin trombine dönüşümü indüklenir ve fibrin formasyonu oluşumu sağlar. Bu mekanizma çalkalama veya santrifüj altında pürüzlü yüzeylerde trombosit aktivasyon seviyesinin artmasının nedenini açıklamaktadır (43, 66).

Aktive olan trombositler birçok ekstraselüler ajanla ilişki içerisinde olurlar. Bu noktada trombositlerin kendi membran adezyon glikoprotein reseptörlerinin fibrinojen, fibronektin, vitronektin, von Willebrand faktör gibi hücre adezyon proteinlerine bağlanmasına izin verir (67). Trombositler aynı zamanda diğer trombositlerle de bir arada bağlı olarak bulunur. Bu da fibrin ağının mekanik olarak stabil kalmasını sağlar (68).

İmplant çevresindeki stabil pıhtı formasyonu implant yüzeyine hücre atraksiyonunun sağlanması için mekanik ve biyomekanik olarak ilk adımdır. Bu fibrin pıhtı içerisinde hücre adezyon proteinleri, trombositler ve plazma büyüme faktörü gibi çevre hücrelerdeki kimyasal atraktanlar bulunmaktadır (69). Bu mitojenlerden bazıları direkt olarak osteojenik hücre fonksiyonu ile ilişkilidir.

Anjiogenezis yeni kemik formasyonu ve implant osseointegrasyonu için temel aşamadır. Çünkü osteogenezis ile ilişkili hücreler yani osteoblastlar eğer çevre dokuda kan damarları olmazsa canlılığını sürdüremeyip yeni kemik oluşumunu sağlayamazlar (70, 71).

Trombositler aktivasyonunun başlaması ve hemostaz ile birlikte inflamatuvar proses başlar. Makroskobik olarak inflamasyon bölgesinde şişlik ve ısı artışı gözlenir. İnflamasyonun ilk aşamasında implantasyon sonrası birinci gün civarında polimorfonükleer lökositler bölgeye gelir, bunu takiben daha sonraki 24 saatte yerini makrofajlara bırakacak olan monositler bölgeye gelir. polimorfonükleer lökositler bakterileri reaktif radikaller yardımıyla yok ederler (65). Bölgede aşırı bakteri bulunmasıyla uzamış polimorfonükleer lökosit aktivitesi çevre sağlıklı ekstraselüler

matrikste yıkıma neden olur ve toksik yara ortamı oluşturarak implantasyonun prognozuna zarar verilmesine neden olur (65). Geç inflamatuvar faz boyunca makrofajlar yeni ekstraselüler matriks oluşumunu sağlayacak olan fibrinojenik ve anjiojenik büyüme faktörleri salgırlar (72). Fibroblastlar hücre adezyon moleküllerinin fibronektin gibi integrin bağlayıcı bölgelerine yapışırlar ve böylelikle granülasyon dokusu formasyonu oluşmaya başlar (73).

Büyüme faktörleri fibroblastlar için kemotaktiktirler ve bunların farklılaşması ve ekstraselüler matriks proteinlerinden üretilmelerini indüklerler (74). Özellikle Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) matriks metalloproteinaz aktivitesi ile perisitlerin damar duvarından ayrılmasını sağlarlar. Perisitler kemik iliğindeki hücrelerden üretilen mezenşimal kök hücrelerdir (75). Perisitler uygun kimyasal uyarı ile osteoblastlara ve endotelial hücrelere dönüşebilirler. Bu da bize osteogenez ile anjiogenez arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Yara bölgesindeki hipoksik durum endotelial hücreler için kemotaktiktir. Bu hücreler kan damarlarından oksijen bağlanmasına yardımcı olurlar. Oluşan yeni kan damarları yeni kemik hücrelerinin canlılığını devam ettirebilmesini destekler yani osteogenezis için çok önemlidir.

Osteoblastlar implant yüzeyine geldiklerinde yüzeye integrin bağlayıcı kısımları ile daha önceden absorbe edilen protein tabakaya bağlanırlar. İmplant yüzeyinde bulunan daha önceden absorbe edilen bu protein tabaka osteoprogenitör hücrelerin diferansiasyonunda ve kemoatraksiyonunda son derece önemlidir.

Osteoblastlar implant yüzeyine bağlandıklarında ekstraselüler matriks salgılamaya başlarlar, alkalin fosfatın ve osteokalsinin etkisini hızlandırırlar. Osteoblastlar tip II ve tip III kollajen sekrete ederler fakat bunlar sonunda tip I kollajene dönüşürler. Primer kemik formasyonu göreceli olarak daha hızlıdır. Mineralizasyon kollajene göre daha çok ekstraselülerdir. Oluşan bu organize olmamış woven kemik olarak adlandırılan kemik yapısı implant yüzeyine birleşir. Bu sırada tamamen differansiye olmuş osteoblastlar lakuna adı verilen sirküler oluklarda osteositlere dönüşürler (76). Oluşan bu woven kemik bölgede stabilizasyonu sağlar ve hızlı bir şekilde remodelasyona uğrar.

Remodelasyon implant çevresi kemikte gözlenen son prostedir fakat ömür boyu

devam eden bir süreçtir. Remodelasyon öncelikle konak kemiğinde gözlenir daha sonra implant çevresindeki woven kemikte devam eder. Bu proses sonucunda bölgede olgun lamellar kemik gözlenir.

Remodeling kemikteki temel regülatör prostestir, osteositler ve bir seri sinyal yolu ve molekül tarafından regüle edilir. Osteoklastlar monosit kökenli çok çekirdekli hücrelerdir. Osteoblast ve bunun prekürsör hücreleri başlangıç aşamada reseptör aktivatör nükleer faktör kapp β ve bunun inhibitörü osteoprotegrin salgılayarak osteoklastogenezini modüle eder (77). Reseptör aktivatör nükleer faktör kapp β ligand bir ligandır ve osteoklast yüzey reseptöründe bulunan ve nükleer faktör kapp β ve makrofaj koloni stimülasyon faktör aktivasyonunu sağlayan reseptör aktivatör nükleer faktör kapp β 'nin aktive olmasını sağlar. Bu iki faktör de osteoklastların farklılaşmasını ve aktivasyonunu artırır (78). Devam eden bu remodeling sonucunda implant kemik arayüzünde implant yüzeyine en yakın kısımda non fibriler ve yüksek kalsifiye materyal gözlenmiştir (79). Kollajenin yerine bölgede osteopontin, kemik sialoproteini, osteonektin ve kalsiyum fosfat taşıyıcı fetuin-A alfa₂ gibi birçok kalsiyum bağlayıcı protein gözlenmiştir (79).

Osseointegrasyon, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon terimleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

4.6.1.1. Osseoindüksiyon

Osteoblast, osteoklast, osteositler gibi farklılaşmış kemik hücrelerinin yanı sıra çevre dokularda daha az miktarda farklılaşmış kemik hücreleri bulunmaktadır. Bu farklılaşmamış kemik hücreleri, doğru stimülasyonlarla preosteoblastlara dönüşür ve zamanla farklılaşır ve kemik iyileşmesinde ve implant dayanağı olması açısından önemli görev üstlenirler (80).

4.6.1.2. Osseokondüksiyon

Osteokondüksiyon terimi "bir yüzeyde büyüyen kemik" anlamındadır. İmplant yüzeyindeki kemik büyümesi farklılaşmış kemik hücreleri ile sağlanmaktadır. Bu hücreler; ya önceden travma nedeniyle oluşan preosteoblastlara, ya da osteoindüksiyon sonucu oluşan farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden gelen hücrelerden orijin almaktadır (80).

Osseointegrasyon mekanizmasını anlamak ve implant yüzeyinde kemik dokusunun oluşumu ve implant yüzeyinde kemik oluşum mekanizmasının ayrıştırılması amacıyla, Osborn ve Newsly (81) uzak ve kontak osteogenezini tanımlamıştır. Ancak kemik-implant arayüzünün dünya çapında kabul gören bir tanımlaması bulunmamaktadır.

Uzak osteogenezde, implant çevresindeki kemik yüzeyinde yeni kemik dokusu oluşmaktadır. Normal apozisyonel kemik büyümesine benzer şekilde, osteojenik hücrelerin toplanmasını sağlayan kemik yüzeyi oluşturarak osteogenezini devam ettirerek implantın kendisine destek sağlamaktadır. Buradaki en önemli gözlem; yeni kemiğin implantın üzerinde oluşmadığı, implantın kemik tarafından çevrelendiğidir.

İkinci fenomen kontak osteogenezidir. Buna göre yeni kemik implantın üzerinde oluşmaktadır. İmplantın yüzeyinde, implantasyon sırasında kemik bulunmamaktadır. Bu durumu apozisyonel kemik oluşumundan farklılığını belirtmek amacıyla "yeniden kemik oluşumu" terimi kullanılmaktadır. Yeniden kemik oluşumu için gerekli olan ön koşul, potansiyel osteojenik hücrelerin matriks formasyon bölgesine doğru iyileşmesidir. Bu popülasyonu tanımlamak amacıyla "farklılaşmış osteojenik hücreler" ve bunların migrasyonunu tanımlamak amacıyla osteokondüksiyon terimi kullanılmaktadır (82).

Trombinin reaksiyon ürünü olan fibrin ve fibrinojen iyileşme bölgesine salınır. İmplant yüzeyi, hücre migrasyonu sırasında fibrinin ayrılmasına engel olur. Bu yüzey enerjisi fibrin bağlantısı için yeterli ankrajı sağlar ve farklılaşmış osteojenik hücrelerin implant yüzeyine ulaşabilmesi için migratuar yolu sağlamaktadır. İmplant yüzeyine ulaşmadan farklılaşan hücreler kemik matriksi salgırlar. Farklılaşmış osteojenik hücreler, kalsiyum fosfat mineralizasyonu için nükleasyon alanları meydana getiren kollajen içermeyen organik matriks salgırlar. Nükleasyon oluşmasını kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesi takip eder, sonucunda kollajen kompartman kalsifikasyonu meydana gelir (82).

Titanyum implantların etrafında oluşan kemik rejenerasyonu, travma ya da fraktür sonrası gözlenen kemik rejenerasyonuna benzemektedir. Bu iyileşme inflamasyonun başarılı aşamalarına, rejenerasyona ve remodelasyona bağlıdır. İmplant olması durumunda, implantın kendisi defektin miktarını azaltan osteokondüktif bir

madde olarak yer alır.

Oklüzal kuvvetler altında osseointegre yapılar kortikal ve spongiöz kemik tarafından çevrilmiştir. Osseointegrasyon gerçekleştiğinde ve stres dağılımını sağlayacak şekilde dizayn edilen bir protez yapıldığında, implant yüzeyi boyunca birkaç milimetre kalınlığında kortikal kemik oluşur.

4.6.2. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler

Osseointegrasyonu sağlayan faktörler implantın yerleştirildiği konak ve implant özellikleriyle ilişkilendirilirken, osseointegrasyonun idamesi ise protetik yükleme protokolleri ve konakla ilişkili faktörlere bağlıdır.

4.6.2.1. İmplant ile İlişkili faktörler

4.6.2.1.1. Biyouyumluluk

Dental implant uygulamalarında osseointegrasyon sadece kemiğin iyileşme kapasitesine bağlı değildir, kullanılan materyal ve oluşturduğu reaksiyonlar da osseointegrasyonda önemlidir. Klinik olarak başarının sağlanması için implant materyalinin sahip olması gereken özellikler:

- Hücreler ve çevre dokulara toksik etkisi olmamalı, çözünerek hastaya sistemik olarak zarar vermemelidir.
- Oklüzal yükleri taşıyabilecek veya yükleri komşu kemiğe iletebilecek stabil kemik implant arayüzü oluşturmalıdır.

Kemik içi implantların üretiminde temel olarak kullanılmış sentetik materyaller metal ve metal alaşımlar, seramikler, karbonlar ve polimerlerdir.

4.6.2.1.1.1. Metal ve metal alaşımlar

Bakır ve gümüş gibi metaller üzerinde kemik kondüksiyonu sağlanamazken biyouyumluluk açısından ideal olmayan paslanmaz çelik ve biyouyumluluğu yüksek olan saf titanyum osteokondüktif özelliktedirler.

Dental implant üretimi için 2 çeşit titanyum kullanılmaktadır. Ticari olarak saf titanyum (en az %99,5 Titanyum) ve titanyum-alüminyum-vanadyum (Ti-6Al-4V) alaşımı kullanılmaktadır. Oksijen içeriğine göre 4 tip saf titanyum bulunur. Oksijen saf titanyumun sertliğinin artmasını bununla birlikte esnekliğinin azalmasını sağlar.

Nitrojen, karbon, hidrojen ve demir iyonları da bulunur ancak gradeler arasında az miktarda değişiklik gösterir. Grade I saf titanyum en yumuşak, Grade IV ise %0,4 oranında oksijen içeriğiyle dental implantlar için tercih edilmektedir. Ti-6Al-4V (Grade V) düşük oranda nitrojen, karbon, hidrojen, demir ve oksijen iyonları ve %6 alüminyum ve % 4 vanadyum içerir. Titanyumun diğer metallerle alaşım haline getirilmesi erime ve döküm ısısını düşürmenin yanında titanyum yoğunluğunu azaltır, direncini artırır. Ticari saf titanyum ile Grade V titanyuma oranla daha güçlü bir kemik-implant arayüzü elde edilir aynı zamanda sökme torku da daha yüksektir.

Zirkonyum; özellikle tetragonal zirkonya partikülleri olağanüstü estetik performans vermekte aynı zamanda mekanik özellikleri ve biyouyumluluğu ile dental restorasyonlarda konvansiyonel olarak kullanılan bir materyaldir (83, 84). Metalsiz restorasyon tercih eden hastalar için tetragonal zirkonya partikülleri ile kaplı implantlar iyi bir tedavi seçeneğidir. Yapılan in-vivo çalışmalarda tetragonal zirkonya partikülleri implantların yüzeylerine yüzey tedavisi yapılarak mikro ve nanotopografiler hazırlanmış ve bu işlemin osteoblast benzeri hücrelerin proliferasyonunu ve diferansiasyonunu arttırdığı belirtilmiştir (85). Bunlara ilave olarak yapılan in vivo çalışmalarda pürüzlü yüzeye sahip zirkonya implantların kemik içerisinde iyi bir stabilite sağladığı ve histolojik olarak kemik implant kontağı değerlendirildiğinde titanyum implantlar ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

4.6.2.1.2. Yüzey Pürüzlülüğü

Yüzey pürüzlülüğü; makro (pürüzlülük $> 10 \mu\text{m}$), mikro (pürüzlülük $1 - 10 \mu\text{m}$) ve nano (pürüzlülük $< 1 \mu\text{m}$) olmak üzere üçe ayrılır. Makro düzeydeki pürüzlülük vida geometrisi ve makropöröz yüzey pürüzlendirmesi işlemleridir. Yapılan çalışma sonuçları yüksek makropürüzlülüğün kemik oluşumunu ve implant uygulandıktan kısa süre sonra mekanik kilitlemeyi sağladığını göstermiştir (86, 87). Tornalanmış yüzeye oranla daha yüksek kemik-implant teması ve sökme torku gözlenmesi sekonder stabilitenin arttığını kanıtlamaktadır (88).

İmplant yüzey mikrotopografisinin peri-implant dokuların oluşumun üzerine etkisi yüzey enerjisi ve distorsiyon gerinimi teorileriyle açıklanmaktadır. Yüzeydeki tanecik boyutunun küçük olması yüzey enerjisini artırır ve hücre tutunmasını

kolaylaştırır. Bowers ve ark. (20) kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş yüzeylerin orta derecedeki pürüzlülüğünün hücre adezyonunu artırdığını göstermişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda yüzey pürüzlülüğünün daha az olmasının hücrelerin yayılmasını kolaylaştırdığı ve implant yüzeyinin distorsiyon sinyalleri aracılığıyla hücre farklılaşmasını etkileyebildiği bildirilmiştir (89). Minör distorsiyon gerinimleri ve düşük kompresif hidrostatik stresin mezenşimal kök hücrelerde osteojenik hücre farklılaşmasını uyardığı, aşırı distorsiyon geriniminin ise artmış hidrostatik basınç nedeniyle fibrojen ve kondrojenize neden olduğu gözlenmiştir (90). İmplant yüzeyine 5 - 12 µm boyundaki mezenşimal kök hücrelerinin adezyonu ve farklılaşması için yüzeydeki mikrotopografik çukurların 4 µm çapında ve 1,5 µm derinliğinde olması idealdir.

Yüzeydeki tanecikleri birbirinden ayıran yüzeyin (tane sınırı) artmasının yüzey enerjisini yükselterek hücre adezyonu, proliferasyonu, yayılması ve erken dönem osteojenik farklılaşmayı sağladığı gösterilmiştir (91). Piyasada mevcut implantların birçoğunda nanopürüzlülük özelliği olmasına rağmen belirgin nanoyapıları bulunmamaktadır. Nanoyapılı materyaller literatürde 1-100 nm boyutunda yapısal elemanlar içeren malzemeler olarak tanımlanır, nanokaplama ise 1-100 nm kalınlığındaki tek veya çok katmanlı kaplamalardır.

4.6.2.1.3. Yüzey Kaplaması ve Biyomimetik Yaklaşımlar

Osseointegrasyonu artırmak için bir diğer yöntem implantın biyoaktif materyalle kaplanmasıdır. Biyomimetik uygulamalar için kullanılabilecek ajanlar dört ana başlık altında toplanabilir

- Hidroksiapatit (HA) ve kalsiyum fosfat tuzları
- Florid
- Büyüme faktörleri

4.6.2.1.3.1. Hidroksiapatit ve Kalsiyum Fosfat Tuzları

Titanyum implant yüzeyi esas olarak HA'dan oluşan kalsiyum fosfatlarla plazma spreji yöntemiyle kaplanır. İmplantasyon sonrası kalsiyum fosfat implant çevresi alana salınarak biyolojik apatitlerin çökmesini sağlar. Bunlar osteojenik hücrelerin adezyonu ve büyümesi için matriks görevi görür. Hidroksiapatit kaplı yüzeylerde

titanyum yüzeye göre daha fazla osteojenik hücre adezyonu ve proliferasyonu sağlanarak osseointegrasyon artırılır. Fakat kaplanan materyalin implant yüzeyinden ayrılması ve partikül salımının uzun dönemde başarısızlığa neden olması bu uygulamanın en büyük dezavantajıdır. Bu durumu engellemek için elektro çökeltme veya vücut sıvısı benzeri likit içerisine daldırma yöntemleriyle HA kaplı implant geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir (91).

4.6.2.1.3.2. Dental İmplantların Flor ile Modifiye Edilmesi

Titanyumun korozyon direnci büyük ölçüde yerleştirildiği bölgedeki pH ve flor konsantrasyonuna bağlıdır. Asidik ortamda flor iyonları hidroflorür oluşturarak titanyum yüzeyindeki pasif film tabakasının yıkımına yol açabilir (92). Florun aslında titanyum için tehlikeli olan bu özelliklerinin yanında titanyum, 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. Florun kemikteki rejenerasyonu artırıcı özellikleri de bulunmaktadır (92). OsseoSpeed (flor ile modifiye edilmiş implant yüzeyi) yüzeyin TioBlast'a (kumlama işlemi uygulanmış implant yüzeyi) oranla daha iyi kemik oluşumu sağladığı gösterilmiştir. Bu artmış kemik cevabının yüzeye tutunmuş flor iyonlarından mı, farklı yüzey topografisinden mi yoksa her ikisinden de mi kaynaklandığı bilinmemektedir. SLActive (kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş hidrofilik implant yüzeyi) implantların da asitle dağlanmış yüzeyleri temel olarak mikropürüzlülük amacıyla yapılırsa da nano boyutta değişimlere neden olduğu SEM (taramalı elektron mikroskobu) ile gösterilmiştir (92).

4.6.2.1.3.3. Dental İmplantları Adezyon Faktörleri ile Modifiye Edilmesi

Osseointegrasyonu arttırmak için implant yüzeyi biyoadeziv özellikli veya büyüme faktörleri gibi biyomoleküllerle kaplanabilir. Adezyon reseptörlerini bağlayan ve hücre tutunmasını teşvik eden fibronektinin bağlanma RGD yapısı (arginin, glisin, aspartik asit) sıklıkla kullanılan bir biyoadezividir. RGD yapısı implant yüzeyine yapıların bağlanma sürecini hızlandırır. Hücre kültüründe 12 saatte adezyon kuvvetini 2 kat arttırdığı empirik olarak gösterilmiştir. Bu prosesin hızlandırılması başlangıç osseointegrasyon kuvvetinin artmasını ve başlangıç iyileşmesinin hızlandırılmasını sağladığı gözlenmiştir (93-97).

4.6.2.1.3.4. Dental İmplantların Büyüme Faktörleri ile Modifiye Edilmesi

Osseointegrasyon oranı matriks sentezi, osteoprogenitör hücre farklılaşması, çoğalması ve arayüzdeki dokuların olgunlaşmasına bağlıdır. Kemik morfogenetik proteini-2 (BMP-2) ve Trombosit kaynaklı büyüme faktörü'nün (PDGF) osteogenezisi teşvik ettiği, periodontal ve dentoalveoler dokuları rejenere ettiği için bu biyomoleküllerin çoğunun peri-implant kemik iyileşmesi ve osseointegrasyonu hızlandırma amacıyla kullanımı gündeme gelmiştir.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, periodontal ligament hücreleri ve osteoblastlar gibi mezenşimal kökenli hücreler için potent bir mitojen ve kemotaktik faktördür. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü aynı zamanda anjiyogenezi teşvik etmek için VEGF ekspresyonunu düzenleyen kemik ve yumuşak dokuların iyileşme sürecinde önemli bir hormon olarak bilinmektedir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü osteojenik hücre popülasyonlarının yara bölgesinde toplanmalarını ve çoğalmalarını sağlayarak osteogenezde dolaylı bir rol oynar, bu hücrelerin daha sonraki farklılaşmaları BMP tarafından sağlanır.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) kombinasyonunun press-fit titanyum implantlar çevresindeki kemik rejenerasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (98).

Otojen plazmadan zengin büyüme faktörü olan trombositten zengin büyüme faktörü (PRGF) de bir çok çalışmada implant etrafında stabiliteyi güçlendirmek amacı ile kullanılmıştır. Anitua ve ark. (99) PRGF'nin hidrofilik implant yüzeyine uygulanması ile dinamik yapıdaki titanyum yüzeyinin osteojenik özelliğinin geliştirileceği ve biyolojik olarak aktif hale geleceğini savunarak bu sistemi geliştirmişler ve yaptıkları birçok çalışmada bu yöntem ile kemik ve yumuşak dokuda iyileşmenin hızlandığını, primer stabilitenin ve osseointegrasyonun arttığını kanıtlamışlardır.

4.6.2.1.3.4. Dental İmplantların Kemik Morfojenik Proteini ile Modifiye Edilmesi

İmplant yüzeyi BMP gibi büyüme faktörleriyle kaplanarak osteoindüktif hale getirilebilir. Günümüzde BMP kalsiyumfosfat tabakasıyla bütünleştirilmekte ve

zamanla bu 3 boyutlu ağimsı yapı rezorbe oldukça salınımı sağlanmaktadır. Araştırma sonuçları in vivo olarak osteogenezis ve osseointegrasyonun arttırıldığını göstermekle birlikte başlangıçta yüksek konsantrasyonda BMP salımına bağlı olarak gelişen kemik rezorpsiyonu ve kalsiyumfosfat iskeletin çözünmesi sırasında gelişen yabancı cisim reaksiyonları da bildirilmiştir.

Kemik morfojenetik protein, multipotent hücreleri osteojenik dizime yönlendirebilmekte ve SMAD sinyal yol ağıyla hücre dışı matriks proliferasyonunu teşvik etmektedir. Tüm BMP izoformları arasında en çok araştırılan BMP-2 ve BMP-7'dir. BMP'in in vivo ektopik ve periostal kemik üretimini indükleyebildiği gösterilmiştir.

Diş hekimliği alanında BMP, çekim soketi, peri-implant yara iyileşmesini, sinüs tabanı ve alveoler kret augmentasyonunu teşvik ettiği prelinik araştırmalarda bildirilmiştir (100, 101). Bazı araştırmalarda ise BMP kullanımıyla kısa dönemde olumlu iyileşme elde edilirken uzun dönemde kontrole oranla farkının olmadığı gözlenmiştir (102, 103).

4.6.2.1.3.5. Kombine Uygulamalar

Osteogenez süreci büyüme faktörlerinin çoğu tarafından düzenlenir ve birbirleriyle etkileşimleri vardır. Bu nedenle büyüme faktörlerinin kombine bir şekilde kullanımı osteogenezi artırmak için tercih edilebilecek bir uygulamadır. Bu konuda ilk araştırma Lynch ve ark. (98) tarafından PDGF-BB ve IGF-1'in yara iyileşmesi üzerindeki sinerjik etkilerinden yararlanmak üzere gerçekleştirilmiştir. Bu sayede tek bir büyüme faktörü uygulamasına oranla daha fazla alveoler kemik ve sement rejenerasyonu elde edilmiştir. Daha sonra gerçekleştirilen araştırmalarda bu uygulamanın dental implantların osseointegrasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve BMP, BMP/TGF- β veya BMP/FGF kombinasyonları da in vivo osseointegrasyonu arttırmıştır (104, 105). Tüm bu olumlu sonuçlara rağmen büyüme faktörlerinin normal iyileşme sürecini taklit edebilecek sıra ile salınımı sağlayacak taşıyıcı sistemlerin geliştirilme gereği ortaya çıkmıştır. Bu amaçla biyolojik olarak çözünebilir doğal (kollajen, kitosan) veya sentetik (polilaktik veya poliglikolik asit) materyallerin geliştirilmesi yönünde çalışmalar devam etmektedir.

4.6.2.2. Konak ile İlişkili Faktörler

Dental implantlarda osseointegrasyonunun başarısı kemiğin kalitesiyle doğrudan ilişkilidir. Kemiğin kalitesi kemik yoğunluğu ile ölçülen bir birimdir. Kemik yoğunluğu hem primer stabilitenin sağlanmasında hem de dental implant uygulamasının sonucunun belirlenmesinde çok önemlidir (106). Kemik kalitesi için yapılmış pek çok sınıflama mevcuttur. Fakat geçmişten günümüze en sık Lekholm ve Zarb'ın (107) 1985 yılında yaptıkları sınıflama kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre:

Tip 1: Homojen kompakt kemik.

Tip 2: Yoğun bir spongios kemik çekirdeğini kaplayan kalın kompakt kemik.

Tip 3: Yoğun bir spongios kemik çekirdeğini kaplayan ince kompakt kemik

Tip 4: Az yoğun bir spongios kemik çekirdeğini kaplayan ince kompakt kemik

Tip 1 kemik çoğunlukla kortikal kemikten oluşur, başlangıçtaki stabilite bu tarz kemikte çok iyidir. Ancak özellikle 10 mm'den derin bölgelerde frezle yuva hazırlanması sırasında aşırı ısınmaya bağlı olarak daha kolaylıkla hasar görebilir. İmplant tedavisi için en ideal kemik kalitesi tip 2 ve 3 kemiktir. Tip 4 kemikte başlangıç stabilitesi son derece düşüktür. Osseointegrasyonu sağlamak için az sayıda osteojenik potansiyeli olan hücre vardır ve bu nedenle implant başarısızlık oranları tip 4 kemikte yüksektir (108). İmplant uygulanan kemiğin kantitesi, sigara kullanımı, kontrolsüz diabet gibi sistemik hastalıklar, ilaç kullanımı ve cerrahi protokol de aynı zamanda osseointegrasyonu etkileyen konağa ait faktörler arasında sayılabilir.

4.7. Dental İmplantların Stabilitelerinin Değerlendirilmesi

İmplantın yerleştirildikten sonra yeterli stabiliteye sahip olması, hem iyileşme sırasında implant çevresinde gerekli ve yeterli kemik oluşumunun sağlanması hem de iyileşme sonrasında çiğneme ve oklüzal fonksiyonel kuvvetlerin implant-kemik arayüzüne optimal olarak dağıtılabilmesi açısından önemlidir. Stabilite, uzun dönemdeki klinik başarıda son derece önemlidir. İmplantın uygulanması sırasında elde edilen stabilite, primer stabilite olarak değerlendirilirken; osseointegrasyonu takiben fonksiyon sırasında olan stabilite ise sekonder stabilite olarak değerlendirilmektedir (109-111).

Başlangıçtaki implantın primer stabilitesi; implant yuvasına komşu kemik

duvarında mekanik olarak oluşturulan makro retansiyon ile elde edilir. İyileşme sırasında yeni oluşan kemik dokusu ile implant yüzeyinde biyolojik bağlantı oluşur böylece primer stabilite, sekonder stabilite ile yer değiştirir (111). Dokunun iyileşme ve olgunlaşma döneminde kemik-implant bağlantısında meydana gelen değişiklikler, sekonder implant stabilitesinin derecesi ile belirlenebilir. İmplantın başarısızlığındaki belirtilerden en önemlileri implantta mobilite oluşması ve implant etrafında alveoler kemik rezorpsiyonunun görülmesidir. Klinik olarak uygulanabilen testler ile başarısızlık öngörülebilir ve stabilite değerlendirilmesi ile osseointegrasyon durumu belirlenebilir (111).

Günümüzde klinik olarak osseointegrasyonun belirlenmesini sağlayan invaziv ve non-invaziv yöntemler bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda ekstraksiyon torkunu ölçen testler yaygın olarak kullanılır. Non-invaziv sistemler ise periotest ve radyo frekans analizidir. Periotest® sistemi (Periotest®, Siemens AG, Bensheim, Germany) ilk olarak dişleri çevreleyen periodontal ligamentteki gerilime bağlı rezorpsiyonu ölçerek mobiliteyi değerlendirmek için tasarlanmıştır. Dişe bağlanan elektromıknatısla elde tutulan metal çubuk arasındaki etkileşimi ölçer. Sesli bir uyarı vererek -8 (düşük mobilite) ve 50 PTV ünitesi (aşırı mobilite) arasında değerler verir.

Meredith ve ark. (112) 1996 yılında rezonans frekans analizini (RFA) konu alan ilk çalışmalarını takiben, Integration Diagnostics AB (Svedalen, İsveç) 2000 yılında Osstell® sistemini piyasaya sürmüştür. Meredith ve ark. (109, 113) ilk çalışmalarında kullanılan ölçüm birimi 3500-8500 kHz arasında değişmekteydi. İmplant stabilite katsayısı (ISQ) daha sonra geliştirilerek kHz ile ifade edilen birimler 1 ile 100 arasında değişen ISQ birimine dönüştürülmüştür. Günümüzde kullanılan Osstell Mentor®, otomatik olarak kHz'i ISQ değerine çevirmektedir. Doğrudan implant veya abutment üzerine 5-10 Ncm güç ile vidalanan bir dönüştürücü tarafından tekrarlanan sinyaller yayan ve bu sinyallere verilen yanıtı ISQ değerine çeviren taşınabilir bir cihazdır.

Osstell Mentor®'dan kısa süre sonra geliştirilen Osstell ISQ, SmartPeg adı verilen dönüştürücüden gelen manyetik dalgayı algılayıp SmartPeg'i manyetik bir vuruş ile uyararak işlev gören daha pratik bir sistemdir. Bu manyetik vuruşun süresi yaklaşık 1 milisaniye civarındadır. Bu uyarıdan sonra SmartPeg serbestçe titreşmeye başlar ve

ucundaki mıknatıs, cihazın uç kısmındaki bobinde elektrik akımı meydana getirir. Bu elektrik voltajı rezonans frekans analizörü tarafından çözülen ölçüm sinyalıdır ve rezonans frekansı birçok kez ve birçok yönde ölçülür. Ölçüm sonucu, rezonans frekansının aritmetik algoritması yoluyla elde edilen ISQ değeri olarak verilir. Yine aynı eski sistemdeki gibi ISQ değeri 0-100 arasında değişir. Tipik bir ölçüm genelde 40-80 arasında değişmektedir. 40 değeri başarısız bir implantı, 80 ise maksimum stabiliteye sahip bir implantı temsil etmektedir. Osstell™ Mentor ve ISQ cihazlarının eski Osstell™ cihazından en büyük farkı ve avantajı, birçok ölçümü değişik yönlerde yapması ve sonuçta tek bir değer vermesidir (114).

Meredith ve ark. (109) 1998'de kemik içi implantların stabilite ve osseointegrasyonlarının ölçülmesinde yararlanılan non-invaziv tekniklerin değerlendirildiği bir çalışma yayınlamış, daha sonra Salvi ve ark. (110) 2003 yılına kadar yapılan çalışmaları değerlendirerek peri-implant dokuların incelenmesinde yararlanılabilecek klinik, biyokimyasal ve radyografik parametreleri analiz etmiştir.

Sennerby ve Meredith (115) primer stabilite değerleri ISQ 60-65'in üzerinde olan implantlara immediat yükleme yapılabileceğini, ISQ 40'in altında olan implantlarda ise başarısızlık ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (116). Meredith ve ark. (117) rezonans frekans analiziyle implant kemik ara yüzünde stabilite ve elastikiyetteki değişimlerin ölçülebileceğini ve bu sayede başarılı implantlar ve klinik başarısızlıkların ayırt edilebileceğini belirtmişlerdir.

Glauser ve ark. (118) 23 hastaya uyguladıkları 81 implantın 12 aylık RFA değerlerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, hemen kaybedilen implantlarla diğerlerinin ISQ değerleri arasında fark bulunamazken, ileri dönemde kaybedilen implantlarda ISQ değerleri 43'e düşmüştür. Rezonans frekans analiz ölçümlerinin başarısız implantların teşhisi için ileriki safhalarda da yapılması gerektiği, RFA tekniğiyle stabilitelerinde azalma gözlenen implantlarda geç yükleme yapmak gerektiği sonucuna varılmıştır.

Friberg ve ark. (119), üst çenelere yerleştirdikleri 61 adet implantın RFA değerlerini incelemişlerdir. Kesme torku değerlerine göre, yumuşak (sınıf 1), orta yumuşaklıkta (sınıf 2) ve yoğun (sınıf 3) olarak 3 sınıfa ayırdıkları implantasyon sahalarında, cerrahi operasyonu takiben, 8 ay ve 1 yıl sonra RFA değerlerini

ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonucunda ilk başta sınıf 1 ile sınıf 2 ve 3 arasında ISQ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar varken, 1 senenin sonunda bu farklılıkların kaybolduğu gözlemlenmiştir. ISQ tekniğinin, yoğunluğu az olan kemiklerde iyileşme periyodunun daha uzun olduğunu gösterdiği belirtilmiştir. İlave olarak Friberg ve ark. (120) alt çeneye yerleştirdikleri 75 adet implantın ISQ değerlerini operasyondan hemen sonra, birinci, ikinci, altıncı ve 15. haftalarda kaydetmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, 15. haftadaki primer stabilizasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bulunurken, diğer haftalardaki değerlerde bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada 1 hastanın 1 implantında klinik olarak mobilite veya ağrı gözlemlenmediği halde 2. ve 6. hafta primer stabilizasyon değerleri arasında çok fazla bir düşüş gözlenmiş ve 9. hafta sonunda hasta implantı kaybetmiştir. Yine başka bir hastada 2. ve 6. hafta primer stabilizasyon değerlerinde 3 implantta belirgin bir düşüş gözlemlenmiş ve hastanın protezine besleme yapılarak implantlar üzerine okluzal yük gelmemesi sağlanmıştır. Ayrıca hastaya mümkün olduğu kadar protezini kullanmaması gerektiği söylenmiştir. İzleme periyodunda hastanın bu 3 implantında primer stabilizasyon değerlerinde belirgin bir artış gözlemlenmiş ve 15. hafta sonunda bu değerlerin neredeyse ilk değerler seviyesine yükseldiği belirtilmiştir.

Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında, RFA'nın osseointegrasyon sürecinin takibinde çok önemli bir araç olduğu söylenilebilir. Rezonans Frekans Analizi sadece implantın yerleştirilmesi esnasında değil, iyileşme döneminde ve ileriki dönemlerde de stabilitedeki değişimlerin takip edilebilmesine olanak sağlayan bir cihazdır. İmplant destekli tam protezlerde stabilitenin zamanla nasıl değiştiğini görmek önemlidir. Özellikle bruksizm gibi parafonksiyonlara sahip hastalarda yüklemeye sonra stabilize değerlerinde düşme gözlenirse, gerekli okluzal düzeltmeler yapılarak ve implantlara gelen yükler azaltılarak implantların kaybı önlenmiş olur (120). Primer stabilizasyon değerlerinin değerlerinin Tip 4 kemikte Tip 2 ve Tip 3 kemikte alınan değerlere daha uzun sürede geldiği, bu yüzden bu tip implantasyon sahalarında yüklemeye daha geç başlanması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca ISQ değerleri düşük olan hastalarda implant kayıplarının daha geç yüklemeye yapılarak daha az bir değere indirilmiş olması da bu metodun implantolojide vazgeçilmez olduğunun bir göstergesidir (112, 115, 118-121).

4.8. Konsantre Edilmiş Büyüme Faktörü

Konsantre büyüme faktörü 2006 yılında Sacco tarafından tanımlanmıştır. Konsantre büyüme faktörü kan örneğinin özel bir santrifüj cihazı (Medifuge, Silfradent srl, Italy) ile santrifüjü sonucu elde edilir. Trombositten zengin fibrinin birçok çalışmada doku mühendisliğinde çok başarılı sonuçları olduğu gösterilmiştir (122-124). Bununla birlikte KBF'nin daha yüksek rejenerasyon kapasitesi ve çok amaçlı kullanılabilmesi Sohn ve ark. (125) 2009 yılında yaptıkları çalışma ile gösterilmiştir.

Bu preparasyon potansiyelini trombosit, lökosit, büyüme faktörü içeren fibrin ağı ile ve hücre migrasyonu için matriks sağlaması, anjiogenez ve doku remodelasyonu için fibroblast ve endotelyal hücre içermesi ile sağlar (126). Özellikle trombositler yüksek konsantrasyonda biyolojik olarak aktif proteinler içerirler ve iyileşme, büyüme ve hücre morfogenezini desteklerler (127-129).

Trombositten zengin plazma, PRGF ve TZF'den farklı olarak KBF sabit bir sıcaklıkta değişik hızlarda kontrollü bir şekilde bir rotor tarafından döndürülen toplardamar kanının ayrıştırılmasından elde edilen bir protokoldür.

Konsantre büyüme faktörü 3 faz ile karakterizedir (130):

1. En üst tabakada trombositten fakir plazma
2. Orta kısımda konsantre edilmiş büyüme faktörü ve trombosit agregasyonlarının bulunduğu fibrin jel
3. En alt kısımda kırmızı kan hücreleri gözlenmektedir.

4.8.1. Konsantre Edilmiş Büyüme Faktöründen Salınan Büyüme Faktörleri

4.8.1.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), kan pıhtısı içerisinde yer alan trombositler de yara iyileşmesi, revaskularizasyon, kollajen sentezi ve kemik rejenerasyonunda rol oynayan primer büyüme faktörüdür aynı zamanda doku yaralanmasından sonra da ilk tespit edilen büyüme faktörüdür. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü bir çok hücrede bulunmakla birlikte en önemli kaynağı trombositlerdir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün asıl kaynağı trombositler içerisindeki alfa granülleridir ancak monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotelyal hücreler gibi farklı hücre çeşitlerinden ve dokulardan da izole edilmiştir. Trombosit kaynaklı büyüme

faktörü fibroblast, glial, düz kas ve kemik hücrelerini stimüle eder. Yara bölgesinde trombositler içerisindeki alfa granüllerden PDGF salgılanır ve fibroblast, nötrofil ve makrofajlar için kemotaktik konsantrasyon seviyesine ulaşır. Daha sonra makrofajları, daha fazla büyüme faktörü üretmesi ve hasarlı doku debridmanı için aktive eder (131, 132). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü fibroblast ve düz kas hücrelerinde mitozise neden olarak bu hücrelerin proteoglikan, hyalüronik asit, fibronektin ve kollojen üretimini stimüle eder (131, 133). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü etkisindeki farklılıklar hedef hücredeki integrin bağlanma bölgesinin fenotipine göre değişiklik göstermektedir (134). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü hücre proliferasyonunda bir yeterlilik faktörüdür. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, mitojenik ve kemotaktik aktiviteleri ile bağ dokusunda büyüme ve protein sentezini stimüle ederek, yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır (135-137). Fibronektin, proteoglikan ve hyalüronik asit gibi ekstrasellüler matriks üyelerinin üretimini artırarak ve fibroblastları mitojenik olarak etkileyerek yara iyileşmesini hızlandırır (138, 139). Endotel hücrelerinin büyümesini stimüle ederek hasarlı bölgede fibroblastların sayısının artmasına neden olur aynı zamanda nötrofil ve monositlerin farklılaşmasını sağlar. Böylece anjiogenezis, kolajen üretiminin artırılması ve granülasyon oluşumu desteklenir. In vivo olarak embriyonik gelişimde, santral sinir sistemi gelişiminde, vasküler sistem gelişiminde, doku homeostazında ve yara iyileşmesinde çeşitli görevleri vardır (140, 141). Yapılan bir çok deneysel çalışmada PDGF ile granülasyon dokusunun, epitelizasyonun ve neovaskülarizasyonun arttırdığı, yara iyileşme süreci değişmez, yara iyileşme sürecinin hızlandığı ortaya konulmuştur. Kronik yaralarda, nöropatik ve diyabetik ülserlerde etkinliği gösterilmiş ve bu alanda FDA onayı almış tek büyüme faktörü preparatıdır (142). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü kollajen ve non-kollajen protein sentezini sağladığı gibi DNA sentezi ve kemotaksisini de stimüle eder (143). Trombositten zengin plazma ve KBF gibi trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin uygulaması ile artan trombosit sayısı ve buna bağlı olarak artan PDGF miktarı ile kemik rejenerasyonu ve yara iyileşme süreci hızlandırılabilir (144).

4.8.1.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

Tek zincirli bu peptidler insülin benzeri yapısal özellikleri nedeniyle insülin benzeri büyüme faktörleri olarak adlandırılmıştır. İnsülin benzeri büyüme faktörleri primer olarak karaciğerde üretilmelerine karşın keratinosit, osteoblast, fibroblast ve

trombosit gibi değişik hücreler tarafından üretilebilir. Doku büyümesi, gelişimi ve rejenerasyonunda etki gösterirler. Hücre kültürleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalar IGF'nin fibroblastlar, keratinositler, osteoblastlar, epitelyal hücreler gibi pek çok hücre üzerinde mitojenik olduğunu göstermektedir (139, 141). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve IGF-1'nin kombine kullanımlarında sinerjistik etki ile yara iyileşmesini desteklenmektedirler (145). İnsülin benzeri büyüme faktörleri-1 ve IGF-2 dahil, vasküler endotel hücreleri için kemotaktik role sahiptir. Böylece vasküler endotel hücrelerinin hasarlı alana migrasyonunu uyarır, anjiogenezi destekler (146). İnsülin benzeri büyüme faktörleri mitojenik büyüme faktörleri olup, biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri ile insüline benzerler. Trombositler içerisinde yer alan IGF'ler pre-osteoblastlara etki ederler. İnsülin benzeri büyüme faktörleri-1 ve IGF-2 nin osteoblast hücreleri üzerine mitojenik etkileri vardır ve diferansiye olmuş osteoblastlar ile kemik oluşumunu stimüle ederler. En önemli fonksiyonları osteoblastların mitogenezisini sağlamalarıdır.(143, 147)

4.8.1.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü- β

İlk olarak 1983 yılında plasenta kaynaklı elde edilmiş, asidik yapılı bir büyüme faktörüdür. Transforme edici büyüme faktörü- β , yara iyileşmesi aşamalarında, trombositler haricinde lenfositler, makrofajlar, osteoblastlar, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, epitelyal hücreler ve fibroblastlardan da salgılanmaktadır. Yara bölgesinde kemotaktik ve anjiogenezi hızlandırıcı etki göstermektedir ayrıca kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikanlar gibi birçok matriks proteininin sentezini regüle eder (139, 148). Kültür ortamında fibroblast proliferasyonunu sağladığı görülmüştür. TGF- β farklı dokularda üç farklı izoform şeklinde bulunmaktadır (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) ve bu formların polipeptit dizilimleri %60 oranında birbirinin aynıdır (148). Transforme edici büyüme faktörü- β 'nin temel aktivitesi, ekstraselüler matriks sentezi ve devamlılığını sağlamaktır (149). Transforme edici büyüme faktörü- β bağ doku iyileşmesi ve kemik oluşumunu sağlar. Osteoklast oluşumu ve kemik rezorbsiyonunu inhibe edip kemik rezorbsiyonunu önleyerek kemik oluşumunu sağlar (147). Transforme edici büyüme faktörü- β hücre tipine, büyüme koşullarına ve ortamda bulunan diğer büyüme faktörlerine göre, çeşitli hücrelere stimülatör ya da inhibitör etkiler gösterebilir (150).

4.8.1.4. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

Fibroblast büyüme faktörü osteogenez sürecinde önemli düzenleyici role sahip proteindir (151). Aminoasitleri benzer, ancak izoelektrik potansiyelleri farklı olan iki proteini içerir: FGF-1 asidik fibroblast büyüme faktörü, FGF-2 bazik fibroblast büyüme faktörüdür. Fibroblast büyüme faktörleri mezoderm ve nöroektodermden köken alan fibroblast, osteoblast, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kondrositler, melanositler gibi çeşitli hücrelerde kuvvetli mitojenik aktiviteleri nörotropik özellikleri ve heparin bağlama özellikleri ile karakterize edilmişlerdir (152). Yapılan çalışmalarda fibroblast büyüme faktörünün hücre migrasyonunu, neovaskülarizasyonu, granülasyon dokusu oluşumunu, yara gerilim kuvvetini arttırdığı aynı zamanda epitelizasyonu hızlandırdığı gözlenmiştir. Bazik FGF'nin anjiogenezisi uyarıcı özelliğinin yaklaşık 10 kat fazla olduğu belirtilirken, FGF-1'in de periferik sinir rejenerasyonunu desteklediği saptanmıştır (141). Fibroblast büyüme faktörü, anjiogenezin başlaması için gerekli olan kollajenaz üretimini ve kapiller endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar (139).

4.8.1.5. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

Epidermal büyüme faktörü ilk kez Dr. Stanley COHEN tarafından 1962 yılında erkek farelerin submandibular tükürük bezinden izole edilmiştir (141). Temel kaynağı üriner ve tükürük bezleri olmasına rağmen trombosit degranülasyonu sırasında da salgınır (153). Hücrelerin çoğunda bu büyüme faktörüne ait reseptörler bulunur. En çok sayıda reseptör epitel hücrelerinde bulunur; ancak endotel hücreler, fibroblast ve düz kas hücrelerinde de EGF için reseptörler vardır. Epitel hücreleri, endotel ve fibroblastlar için kemotaktik özelliği vardır. Anjiogenezisi ve kollajenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir (154).

4.8.1.6. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Vasküler endotelyal büyüme faktörü'nü Senger ve ark, (155) 1983 yılında deride damar geçirgenliğini arttıran tümör vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak tanımlamışlardır. Tümör hücrelerince salınan VEGF vasküler endotel hücre geçirgenliğini arttırarak, hücreler arası mesafe ve vücut boşluklarında sıvı birikimine neden olmaktadır ve bu nedenle 'vasküler permeabilite faktörü' olarak da tanımlanmıştır (156). Glikoprotein yapıda bir faktör olup, PDGF ile yapısal benzerlik gösterir. Endotel hücreleri, tümör hücreleri, makrofaj, perisit, düz kas hücreleri, lenfosit,

granülosit, monosit ve megakaryosit gibi pek çok farklı hücreden sentezlenebilir. Vasküler endotelial büyüme faktörü uygulaması ile endotel hücrelerinde permeabilite, büyüme ve migrasyon artma gözlenir. Yara iyileşmesi sırasında endotel hücrelerinin ekstrasellüler matrikse migrasyonunu uyararak, anjiogenezi önemli ölçüde artırır (141).

4.8.2. Konsantre Edilmiş Büyüme Faktörünün Etki Mekanizması

İnflamasyon genel olarak vasküler faz, hücre faz ve iyileşme fazıyla gerçekleşir. Vasküler faz hemostazın geliştiği ve lökositlerin aktive olup yara bölgesine ulaştığı fazdır. İnflamatuar bölgeye ilk olarak lökositler göç eder ve sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımı sağlayarak iyileşmeye etki ederler. Bu enflamasyon mediatörleri fibroblastların aktivasyonunda, proliferasyonda, biyosentetik aktivitenin stimüle edilmesi ve proteazların (MMP, plazmin) salgılanmasında rol oynarlar. Sitokinler doku hemostaz dengesinde önemlidirler (157).

Trombositten zengin fibrine benzer şekilde KBF de lökosit ve büyüme faktöründen zengin fibrin ağı içeren kompleks üç boyutlu bir yapıya sahiptir (130). Yapılan çalışmalarda TZF uygulamasında enflamatuar sitokinlerin daha fazla salındığı görülmüştür. Bunun nedeni TZF'nin lökositik olmasıdır; yani TZF uygulamasında yavaş kan aktivasyon süreci sonucu lökosit degranülasyonu artmaktadır. Trombositten zengin fibrin sadece bir trombosit konsantrasyonu değildir, aynı zamanda defans mekanizmalarını stimüle eden bir immün ağ görevi görmektedir (157, 158). Trombositten zengin fibrin gibi KBF'de lökositik yapıdan dolayı benzer etkiler gösterir.

Vasküler faz; Hemostazın oluşması ve lökositlerin göç etmesi ve son olarak koagülasyon ile, fibrin pıhtının oluşması ile karakterizedir. Yaraya ilk olarak PMNL'ler gelir ve daha sonra yüksek fagositoz özelliği olan monosit/ makrofajlarla yer değiştirir. İnflamatuar alanda iyileşme reaksiyonlarında görev alan hücreler aktive olurlar ve çoğu büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınımı sağlarlar. Aynı zamanda iyileşme sırasında meydana gelebilecek yıkıcı etkileri de azaltmaya yardımcı olurlar. Endotelial hücrelerin fenotip değişimi, migrasyonu ve bölünmesi için ekstrasellüler bir matriks gereklidir. Fibrin anjiyogenezis için doğal bir iskele görevi görür. Anjiyogenezis için gerekli büyüme faktörleri (FGF- β , VEGF, PDGF) fibrin matriks içinde bulunur. Bazı çalışmalarda bu faktörlerin fibrine yüksek afiniteyle bağlandığı görülmüştür (157).

Trombositten zengin fibrin fizyolojik fibrin matriks olarak kök hücreleri için, özellikle anjiyogenezin arttığı safhada, bir ağ gibi işlev görür. Kemik iliğinden köken alan mezenşimal hücreler kemik hücreleri ve birçok farklı dokuların rejenerasyonunu sağlar. Bu farklılaşmamış hücreler kandan yaralanmış dokulara gelirler ve birçok farklı hücre tipine dönüşürler. Bu ilk farklılaşma safhası için fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulmuş bir skar matriksi gereklidir. Birçok araştırmacı fibrin matriksin kemik defektlerinin rejenerasyonunda mezenşimal hücrelere destek bir yapı oluşturduğunu göstermişlerdir (157).

Dohan ve ark. (157) TZF'nin iyileşmeyi hızlandırıcı ve arttırıcı bir biyomateryal olduğunu klinik olarak da göstermişlerdir. İdeal iyileşme için gereken tüm parametreleri sağlamaktadır. Sohn ve ark. (125) yaptıkları çalışmada KBF'nin TZF'ye oranla daha yüksek rejeneratif kapasiteye sahip olduğunu ve çok yönlü kullanımını belirtmişler.

Hücre sel faz: Trombositten zengin fibrinin yavaş kan aktivasyon süreci lökosit degranülasyonu miktarını arttırır. Enflamasyon açısından lökositler de en az trombositler kadar önemlidir. Trombositten zengin fibrinin lökosit içeriği yüksektir. Trombosit molekülleri gibi lökosit sitokinleri fibrin yapı içinde depolanmıştır ve yavaş yavaş salınımı gerçekleşir. Anjiyogenezde aktif rol alan FGF- β veya VEGF salınımını gerçekleştirir aynı zamanda integrin salımı da yaparak nötrofil migrasyonunu arttırır. Membrandan CD11c/CD18 salınımını arttırarak damar geçirgenliğinin artmasını ve nötrofillerin endotele adezyonunu sağlarlar, bu arada fibrinojen üretilmesini arttırırlar. Fibroblastları aktive ederek fibroblastlardan kollajen sentezini başlatırlar. TZF epitelizasyonun oluşmasını hızlandırır (137, 157, 159).

Yapılan çalışmada KBF içeriğinde de bu tarz büyüme faktörleri ve CD34 pozitif hücreler bulunduğu gösterilmiştir (130). İçeriğinde bulunan CD34 pozitif hücrelerin de anjiogenez, neovaskülarizasyon ve vasküler devamlılığı sağladığı belirtilmiştir (160, 161).

İyileşme fazı: İmmün sistem anahtarı olan sitokinlerin salınımını sağlarlar ve sitokinler için kemotaktik özellik taşırlar. Ayrıca yapılan çalışmalarda TZF içeriğinde yüksek oranda interlökin-4 sitokinine rastlanmıştır ve bu sitokin B ve T hücrelerini aktive ederek enflamasyonda kontrolü sağlamaktadır (137, 157, 159). Konsantrasyon büyüme faktörünün de yüksek oranda sitokin içeriği sayesinde inflamasyonda kontrolün

sağlanmasında önemlidir.

Trombositten zengin plazma, PDGF ve KBF kaynaklı büyüme faktörü gibi bazı biyomolekül uygulamalarının implantı çevreleyen kemik dokunun iyileşmesi üzerine başarılı etkiler sağladığı gösterilmişse de, otolog büyüme faktörlerini konsantre halde içeren KBF'nin peri-implant kemik iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirildiği klinik araştırma bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında; Bu çalışma, KBF'nin, erken iyileşme döneminde, dental implantların stabilitesine olan etkisinin rezonans frekans analizi ile değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma üst çene diş eksikliklerin gidermek ve bu amaçla dental implant uygulaması yaptırmak üzere Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çeve Cerrahisi Ana Bilim Dalı'na başvuran bireyler üzerinde yürütüldü. Çalışmanın standardizasyonu açısından sadece maksiller anterior bölgeye implant uygulanması düşünülen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar rastgele çalışma ve kontrol olmak üzere 2 gruba ayrıldı.. Alıcı kemiğin durumuna göre uygun çap ve boylarda implantlar açılan yuvalara yerleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

- Maksilla anterior veya premolar bölgedeki dişsiz bölgelere implant endikasyonu konmuş hastalar
- Daha önceden aynı bölgeye implant veya augmentasyon işlemlerinin yapılmamış olması
- Maksiller anterior veya premolar bölgelerdeki diş eksikliği bulunması

Çalışma dışı bırakılma ölçütleri:

- İmplant yapılmasına engel sistemik hastalıkların varlığı
- Santrifüj işlemini engelleyecek kan hastalığı bulunması
- İmplant yapılmasına engel anatomik faktörlerin varlığı
- İlave kemik augmentasyonu işlemleri gerekliliği
- Çalışma sırasında kullanılacak materyallerden birine karşı alerji
- Hamilelik
- Sigara kullanımı olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan hastaların maksiller anterior veya premolar dişsiz bölgelerinde tip 2 veya tip 3 kemiğe sahip bölgelere anatomik koşullara uygun çap ve boyda implantlar yerleştirilmesi planlandı. Panoramik radyografi veya BT (bilgisayarlı 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 (maksiller sinüs tabanı augmentasyonu, distraksiyon osteogenezi, biyomateryal uygulaması gibi) gerekli olduğu düşünülen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Yerleştirilen implant markasının kendi sisteminin cerrahi kitleri ile önerilen metoda göre implant yuvaları hazırlandı. Yerleştirilecek olan implantlardan birinin ve uygulanacağı soketin duvarları ve tabanı KBF ile döşenmesi ve implant yüzeyinin KBF elde edilirken kutusunda kalan serum ile yıkanması, diğer implant ve soketine hiç bir uygulama yapılmaması ve yerleştirilen implantların, yerleştirme torqlarının ve ISQ değerlerinin rezonans frekans analizi ile; operasyon sırasında, operasyon sonrası 1. haftada, ve 4. haftada olmak üzere toplam 3 ölçüm ile değerlendirilmesi planlandı.

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 ve çalışma için gerekli etik kurul onayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulundan alındı.

5.2. Konsantre Edilmiş Büyüme Faktörünün Hazırlanması

Çalışmada konsantre edilmiş büyüme faktörü hazırlanması için standart, tek kullanımlık, steril, antikoagülsüz tüp ve enjektör setleri (kan alma iğnesi, holder, turnike) cilt dezenfektanı (alkol, isopropil alkol, vs), ile bu tüplere uygun olarak üretilmiş özel küçük, tek aşamalı, santrifüj cihazı (MEDIFUGE, Silfradentsrl, S. Sofia, Italy) kullanıldı. Yerleştirilen implantların rezonans frekanslarını yolu ile stabilitelelerinin değerlendirilmesinde Osstell ISQ (Integration Diagnostics, Göteborg, İsveç) ve bu tip implanta uygun bir transdüktör olan Smartpeg™ (Integration Diagnostics, Göteborg, İsveç) kullanıldı. Hastalardan alınan intravenöz kan örnekleri (Şekil 1) tüpler içinde santrifüj makinasına yerleştirildi ve antikoagülan ilavesi olmadan sırayla 30 saniyelik ivme ile hızlanarak 2700 rpm'de 2 dakika, 2400 rpm'de 4 dakika, 2700 rpm'de 4 dakika ve 3000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi ve santrifüj sonrası 36 saniyelik bir ivme ile cihaz durdu. Bu işlem için üretilen santrifüj cihazı (Şekil 2) özelliğinden dolayı tüm bu hızlanıp yavaşlama işlemi cihazın kendi tarafından ayarlanmaktadır. Bu işlem her ameliyata başlamadan önce hastalara uygulandı ve kanlarının santrifüj edilmesi sonucunda tüp içinde: en altta kırmızı kan hücresi tabakası, en üstte trombositten fakir

plazma tabakası (hücresiz) ve ortada konsantre edilmiş büyüme faktörü tabakası olmak üzere 3 tabaka gözlendi (Şekil 3). Konsantre edilmiş büyüme faktörü kısmı tüp içerisinden almadan önce en üstte kalan trombositten fakir kısmı steril enjektör ile alındı. Oluşan Konsantre büyüme faktörü hemostat yardımıyla tutulup kırmızı kan hücresi tabakasından CD34+ kök hücre içeren kısmı haricinde makas ile kesilerek ayrıldı daha sonra da membran haline getirdi (Spanç ile preslenerek).Toplanan sıvılarla implant yüzeyi tamamen ıslanacak şekilde implantlar yıkandı. İmplant kavitesi Bego implant sisteminin frezleri ile hazırlandı. Test grubunda kavite duvarları çepeçevre KBF membran ile döşendi (Şekil 4). Hazırlanan kavitelere implantlar yerleştirildi (Şekil 6, Şekil 7).

5.3. Cerrahi Protokol

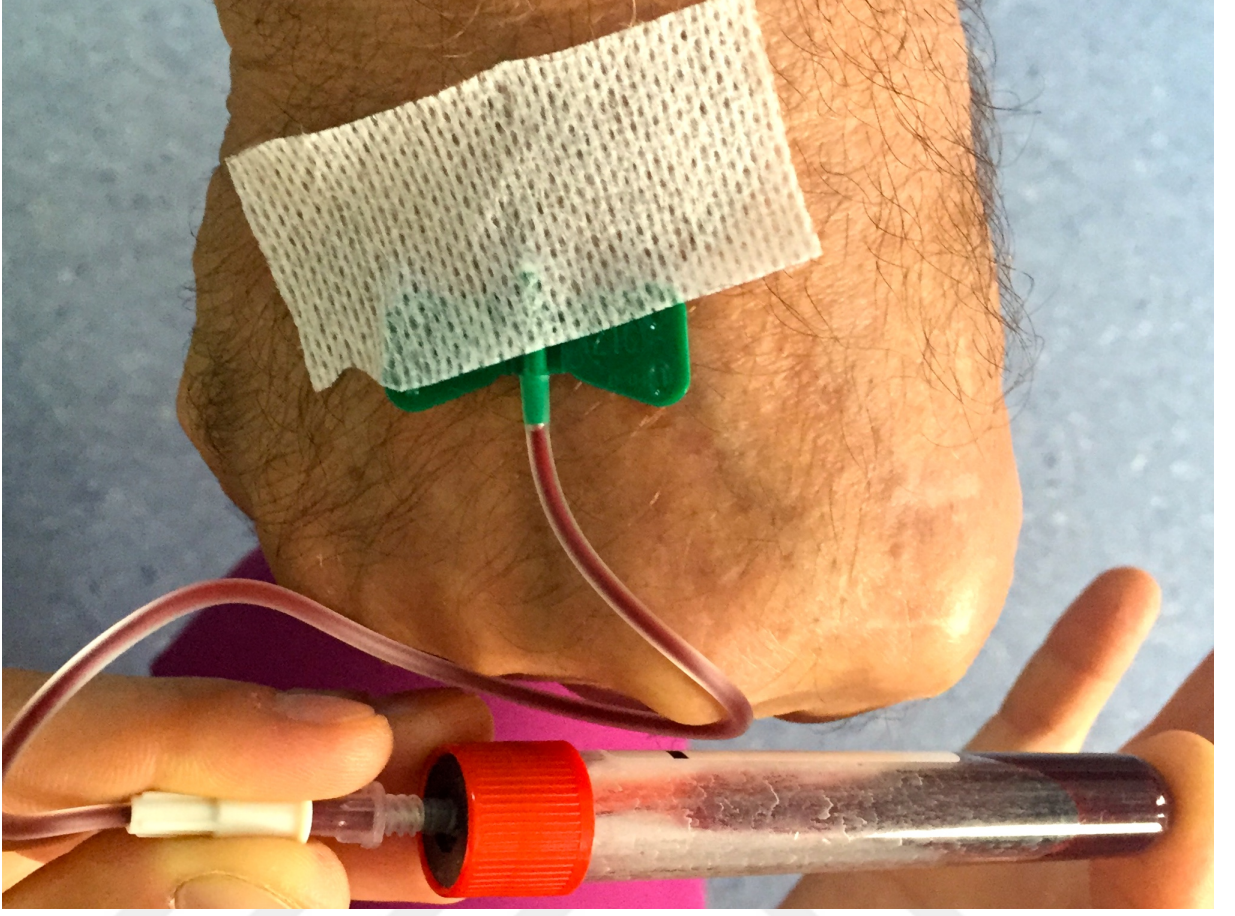
Tüm cerrahi girişimler, Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı kliniğinde, aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı. Cerrahi operasyonlar lokal infiltrasyon anestezisi (Ultracaine D-S®, Hoechst A.G, Türkiye) ile gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan implantlar, bu implant sisteminin cerrahi protokolüne uygun olarak yerleştirildi. Hastaların implant yerleştirilecek bölgelerinde yeterli düzeyde anestezi sağlandıktan sonra alveoler kret üzerinden 15 numaralı bistüri yardımı ile horizontal insizyon yapılarak tam kalınlık mukoperiostal flep kaldırıldı. Daha sonra implant sisteminin cerrahi setinde bulunan başlangıç drill ile implantın yerleştirileceği bölge üzerinde başlangıç kavitesi yapıldı. İşaretlemenin yapıldığı noktadan sistemin ilk frezi olan 2,2 mm'lik frez ile girilerek doğru konum ve açılanmayı sağlayacak giriş kavitesi açıldı. Takiben sırasıyla 3.25 mm'lik ve bölgenin uygunluğuna göre 3.75 mm ve gerekli ise 4.1, 4.5 mm veya 5.5 mm'lik frezler uygulanarak son yerleştirilecek implantın yatağı, gerekli çap ve derinlikte hazırlandı. Bütün bu işlemler sırasında steril serum fizyolojik ile irrigasyon yapılarak kemiğin aşırı ısınması engellendi. Konsantre büyüme faktörü ile kaplanan yatağa yerleştirilecek olan implant yüzeyinin KBF sıvısı ile irrigasyonu yapıldı. Daha sonra KBF ile muamele edilen implant (Şekil 5), sterilitesini bozmamasına özen gösterilerek, üzerindeki taşıma parçası ile birlikte önce sistemin taşıma parçası ile KBF ile döşenmiş olan sokete yerleştirildi (Şekil-4). Diğer implant yatağına hiçbir uygulama yapılmadı. Bu yatağa yerleştirilecek olan implant da kutusundan çıkarılarak, ilave bir işlem yapılmadan, sterilitesi korunarak, üzerindeki taşıma parçasıyla birlikte ilgili

sokete yukarıda belirtilen şekilde yerleştirildi. Her iki uygulamada da, implant yerleştirildikten sonra üzerindeki taşıma parçası çıkarıldı ve Smartpeg™ (Şekil-8) implantın üzerine yerleştirilerek osstell cihazı (Şekil-9) ile ISQ değerleri ölçüldü. 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 sütur materyali ile kapatıldı.

Cerrahi sonrasında hastalara, yüzlerinde meydana gelebilecek ödemi en düşük seviyeye indirmek amacıyla soğuk kompres uygulanması yapmaları ve gün boyunca sıcak yemeklerden uzak kalmaları önerildi ve postoperatif antibiyotik (Amoksisilin+ klavulanik asit kombinasyonu 1 gr 2x1), analjezik (arveles tablet tablet, 25 mgr 2x1) ve antiseptik gargara (% 0.2 Klorheksidin glukonat gargara, 3x1) bir hafta süre ile kullanılmak üzere reçete edildi. Hastalara, operasyon sonrasında dikkat edilmesi gereken hususlar açıklandı.

5.4. Rezonans Frekans Analizi Ölçümleri

Bu çalışmada implantların stabiliteyi rezonans frekans analizi yöntemi ile değerlendirildi. Ölçümler, implantın protetik parçasının oturduğu bölgeye smartpeg adı verilen transdüktörün yerleştirilmesiyle yapıldı. Bu işlem sonucunda elde edilen sayısal değerler ISQ birimi olarak kaydedildi. Daha sonra operasyon sonrası 1. ve 4. haftalarda rezonans frekans ölçümleri tekrarlandı. Rezonans frekans analizi ölçümlerinin hepsi aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Ölçümler sırasında, Smartpeg™, plastik yerleştirme anahtarı vasıtasıyla dirençle karşılaşılan ilk noktaya kadar vidalanarak implantın üzerine yerleştirildi. Ölçüm dönemlerinde, her implanttan dört farklı yönde rezonans frekans değeri elde edildi. Ölçümlerden birinde, Osstell™ ISQ'nun probu, Smartpeg™'e bukkal ve palatinal taraftan, alveoler krete dik olacak biçimde yaklaştırılırken diğerinde ise mezial veya distal taraftan, krete paralel olacak şekilde yaklaştırıldı. Krete paralel olarak yapılan ölçüm ile elde edilen ISQ değeri ve krete dik olarak yapılan ölçüm sonucu elde edilen ISQ değerinin aritmetik ortalaması alındı ve ISQ değeri belirlendi.



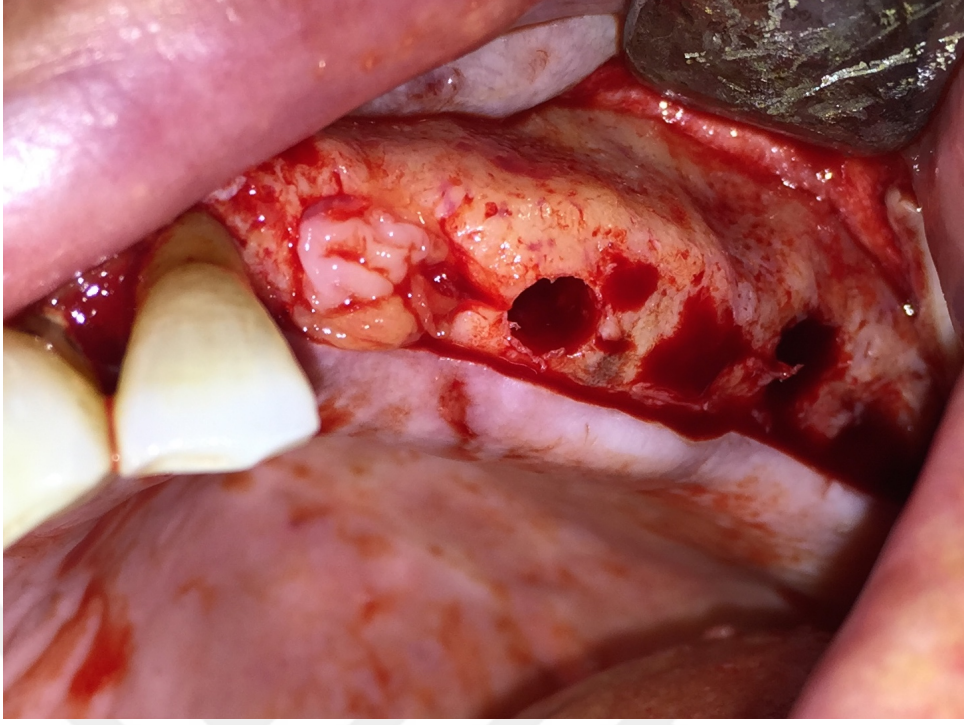
Şekil 1. Hastadan kan alınması



Şekil 2. Santrifüj cihazı



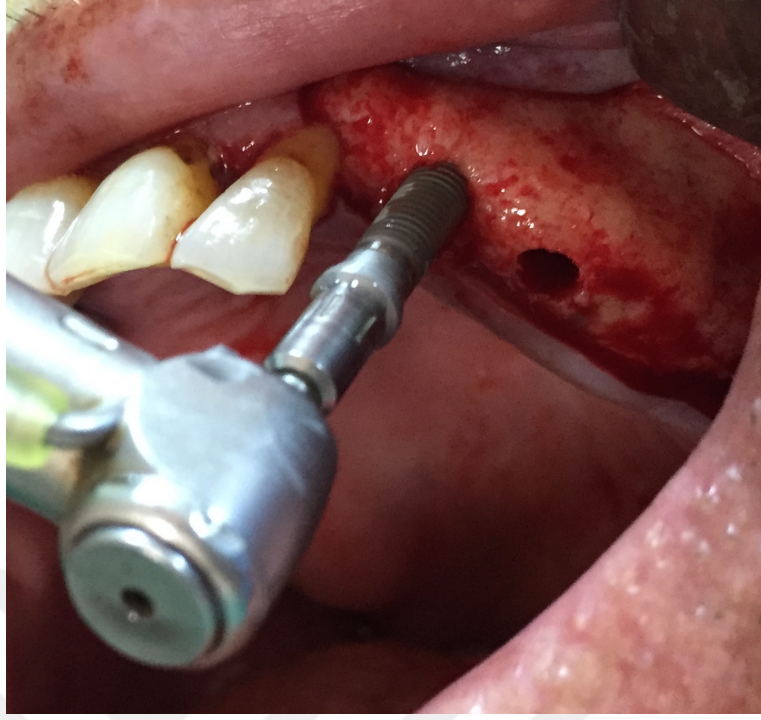
Şekil 3. Santrifüj sonrası elde edilen KBF



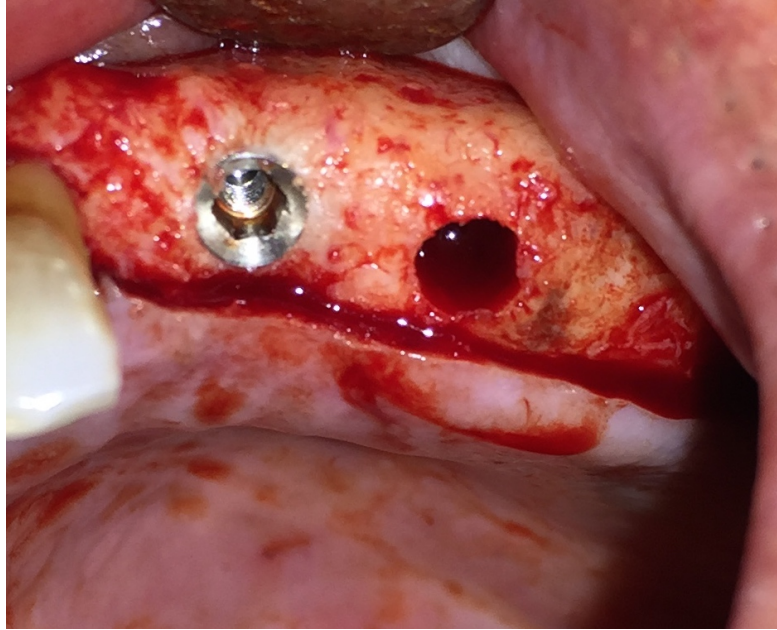
Şekil 4. İmplant kavitesine KBF membran uygulanması



Şekil 5. İmplant yüzeyinin KBF ile muamele edilmesi



Şekil 6. Hazırlanan kaviteye implantın yerleştirilmesi



Şekil 7. İmplantın hazırlanan kaviteye yerleştirilmiş hali



Şekil 8. Smartpeg ucu



Şekil 9. Osstell cihazı

5.5. İstatistiksel Değerlendirme

Dönemler içerisindeki elde edilen verilerin farkları alınarak 2 grup arasında bağımsız örneklem t testi uygulandı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı değeri kabul edildi. Tüm değlendirmeler Windows SPSS (sürüm 17.0, IBM Corp., New York, ABD) yazılımı ile gerçekleştirildi.



6. BULGULAR

Çalışmaya 12 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar 20-68 yaş aralığında ve ortalama yaş 44'tür. Çalışmadaki 12 hastaya (4 erkek, 8 kadın) toplam 40 implant uygulandı, bu implantlardan 20 (%50) tanesi çalışma grubuna, 20 (%50) tanesi kontrol grubuna dahil edildi (Tablo 1).

Hastalar, operasyondan sonraki dönemde günlük hayatlarında aksamaya yol açacak herhangi bir rahatsızlık ile karşılaşmadıklarını belirtmişlerdir. Hastaların 7. gün ve 4. hafta kontrollerinde implant bölgelerinde herhangi bir enfeksiyon gelişimi veya disfonksiyon gözlenmediği gibi KBF uygulamasına bağlı herhangi bir şikayet belirtilmedi.

İmplantların yerleştirilmesi sonrası ölçülen ISQ değerleri ortalama olarak kontrol grubu için $75,75 \pm 5,552$, test grubu için $78,00 \pm 2,828$ bulundu. Başlangıç ISQ ölçümleri açısından kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$) (Tablo 2 ve Tablo 3).

Tablo-1. Hastaların Demografik Verileri

HASTA	YAŞ	CİNSİYET	GRUP	İMLANT SAYISI
1	20	Kadın	Çalışma	1
2	28	Erkek	Kontrol	3
3	35	Kadın	Çalışma	4
4	32	Kadın	Çalışma	4
5	60	Erkek	Kontrol	5
6	64	Kadın	Çalışma	5
7	52	Kadın	Çalışma	5
8	34	Erkek	Çalışma	1
9	45	Kadın	Kontrol	3
10	48	Kadın	Kontrol	2
11	42	Erkek	Kontrol	3
12	68	Kadın	Kontrol	4

6.1. Takip Zamanlarına Göre ISQ bulguları

Operasyon sonrası 1. haftada çalışma grubunun ISQ değerleri ortalaması $79,40 \pm 2,604$ kontrol grubunun ISQ değerleri ortalaması $73,50 \pm 5,226$, 4. hafta sonunda çalışma grubunun ISQ değerleri ortalaması $78,60 \pm 3,136$ kontrol grubunun ISQ değerleri ortalaması ise $73,45 \pm 5,680$ olarak bulundu. Bu ölçümler sonucunda gruplar arası farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.05$) ve çalışma grubunda 1. hafta ve 4. hafta ISQ ölçümlerinin belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edildi. (Tablo 3, Tablo 4)

Tablo 2. Kontrol Grubundaki İmplantların Dönemsel ISQ Değerleri

İMLANT	İMMEDİATE DÖNEM	1. HAFTA	4. HAFTA
1	85	78	78
2	80	80	81
3	80	77	75
4	76	72	70
5	81	77	77
6	72	70	70
7	62	60	61
8	66	65	65
9	75	75	77
10	80	78	78
11	75	74	76
12	76	72	71
13	80	79	81
14	79	76	77
15	73	70	70
16	80	78	75
17	69	67	64
18	72	71	71
19	78	78	80
20	76	73	72

Tablo 3. Çalışma grubundaki İmplantları Dönemsel ISQ Değerleri

İMPLANT	İMMEDIATE DÖNEM	1. HAFTA	4. HAFTA
1	77	76	75
2	80	84	80
3	79	81	80
4	76	80	77
5	76	78	78
6	80	79	74
7	85	84	85
8	79	79	77
9	82	82	78
10	77	78	80
11	76	80	78
12	75	79	80
13	75	77	74
14	76	74	74
15	80	81	82
16	76	78	79
17	82	83	85
18	78	80	78
19	77	78	80
20	74	77	78

6.2. Dönemler Arası ISQ Değerindeki Farklar

İmplant stabilitesinde ISQ değerlerinde oluşan dönemler arası artış veya azalma oranları eşleştirilmiş T testi ile değerlendirildi. Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında immediate yapılan ölçümler ile 1 hafta yapılan ölçümler arasında kontrol grubunda $2,25 \pm 1,713$ lük azalma gözlenirken, çalışma grubunda $1,40 \pm 1,847$ lik bir artış gözlendi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında yapılan immediate ölçümler ile 4. Hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $2,30 \pm 2,774$ lük bir azalma gözlenirken çalışma grubunda $0,60 \pm 2,798$ lik bir artış gözlendi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Kontrol grubu ile çalışma grubunun 1. hafta ve 4. hafta ölçümleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, kontrol grubunda $0,05 \pm 1,572$ lik bir azalma gözlenirken çalışma grubunda $0,80 \pm 2,215$ lik bir azalma gözlenmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ($p > 0,05$). (Tablo-4)

Tablo-4. Çalışma ve kontrol gruplarındaki dönemler arasındaki ortalama ISQ değer değişiklikleri

DÖNEM	KONTROL	ÇALIŞMA
İMMEĞATE- 1.HAFTA	-2,25±1,713	1,40±1,847
1. HAFTA- 4. HAFTA	-2.30±2,774	0,60±2.798
İMMEĞATE- 4. HAFTA	-0,05±1,572	-0,80±2,215

7. TARTIŞMA

Dental implantlar 1960'lı yıllarda Branemark ve arkadaşları (162) tarafından araştırılmaya başlanmıştır ve o tarihten bu yana gelişerek günümüzde tam dişsizlikten tek diş eksikliğine kadar tüm durumlarda en ideal tedavi şekli haline gelmiştir.

Titanyum materyalinden, dizaynı ve yüzey özellikleri tasarlanarak üretilen dental implantların, uygunlandığı andan itibaren iyileşme süreçleri başlar. Başlangıçtaki çevre kemikte oluşan rezorpsiyonun ardından yaklaşık 3-6 aylık dönemde implant çevresinde yeni kemik dokusu oluşumu ve mineralizasyonu gerçekleşir. Bu süreç implantın osseointegrasyon sürecidir. Kemik ve titanyum dental implantın doğrudan teması ile oluşan bağlantının, implant stabilitesi için önemli olduğu vurgulanmış ve bu durum Branemark tarafından 1967 yılında osseointegrasyon olarak tanımlanmıştır. Osseointegrasyon, yaşayan kemik dokusu ile yük taşıyan implant arasındaki yapısal ve fonksiyonel bağlantıdır (163, 164). Bu tarihten birkaç yıl sonra dental implantlarla ilgili ilk klinik rapor yayınlanmıştır. Bu raporda; osseointegrasyonun idamesinin, dokunun iyileşme, tamir ve yeniden yapılanma kapasitesine bağlı olduğu bildirilmiştir (165). Hemen sonrasında ise çalışmacılar kemik-implant bağlantısını “fonksiyonel ankiloz” olarak tanımlanmıştır. Bu başlangıç tanımlamaları hala günümüzde geçerliliğini korumaktadır ve “osseointegrasyon” implant yüzeyinde yumuşak doku olmaksızın direk kemik apozisyonunu olarak tanımlanan histolojik bir terim olarak kabul edilmektedir (166, 167).

İmplant stabilitesi ölçümü, yükleme periyodunu ve dental implant başarısını etkileyen en önemli parametrelerden biridir. İmplant stabilitesi ölçümü için klinik uygulamalarda kullanılan en güvenilir yöntemlerden biri RFA'dır. Rezonans Frekans Analizi ölçümleri, iyileşme periyodu boyunca implantın osseointegrasyonunun takibi için gereklidir ve implantın yükleneceği zamanla ilgili güvenilir bilgi vermesi açısından çok yararlıdır.

Yapılan çalışmalarda, trombositlerin α granüllerinden büyüme faktörlerinin salgıladığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu salınan büyüme faktörlerinin kollajen sentezini arttırdığı bildirilmektedir. Kollajen sentezindeki artışın yumuşak dokuda direncin artmasında, kemik dokuda ise kallus oluşumunun başlamasında rol aldığı düşünülmektedir. Çalışmacılar büyüme faktörlerinin etkili fonksiyon

gösterdiklerinde doku iyileşmesini hızlandırdığı belirtmişlerdir (129, 168-170).

Marks tarafından 1998 yılında tanıtılan TZP, greftlenen bölgedeki kemik greftinin iyileşmesini hızlandırmak için oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmaktadır (129, 169, 171).

Marks ve ark. (143) yaptıkları çalışmada mandibuler defekti olan 88 hastanın 44 tanesinde sadece kemik grefti, 44 tanesinde ise kemik grefti ile birlikte trombosit zengin plazmayı kombine olarak kullanmışlardır. Operasyondan 6 ay sonra greftlenen bölge açıldığında örnek alınmış ve histomorfometrik analiz yapılmıştır. Kemik grefti ile trombosit zengin plazmanın kombine uygulandığı hastalarda defekt bölgesinin ortalama %74'ünde trabeküler kemik alanlarının oluştuğu, sadece kemik grefti kullanılan hastalarda %55,1 oranında trabeküler kemik alanlarının gözleendiği bildirilmiştir. Kemik rejenerasyon oranı insanlara (1,0-1,5mm/gün) benzeyen domuzlarda (1,2-1,5 mm/gün) yapılan bir başka çalışmada; oluşturulan defekti TZP ile kombine olarak ve sadece kemik greftiyle greftlemişler, TZP ile kombine kemik grefti kullanılan grupta greftlenen defektin kortikal kısmının ortalama % 55,9'unda, sadece kemik grefti kullanılan defekte kortikal kısmın ortalama % 39,3'ünde yeni kemik dokusu oluştuğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada defekt alanının merkezinden alınan örnekler incelendiğinde TZP kullanılan grubun defekt alanının ortalama % 53,6'sında, trombosit zengin plazma kullanılmayan grubun ortalama % 37,4'ünde yeni kemik dokusu oluştuğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına bakılarak TZP ile kombine olarak kemik grefti kullanılarak greftlenen olgularda yeni kemik oluşum miktarı, TZP kullanılmayan olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (172).

Trombosit zengin plazmanın kemikleşmeyi arttırdığını göstermek üzere yapılan klinik bir çalışmada 15 hastaya diş çekimi veya sinüs lift işleminden sonra TZP uygulanmış, kontrol grubundaki 15 hastaya ise sadece diş çekimi yapılmıştır. Hastalar, operasyondan sonra 2. ve 5. haftalarda, 3, 6, 12, 18. aylarda, yeni kemik oluşumu panoramik radyografi ve bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda TZP kullanılan hastalarda ortalama 24,1 hafta sonra hastaların % 54'ünde kemikleşmenin tamamlandığı, kontrol grubunda ise bu sürede hastaların sadece % 38'inde kemikleşmenin tamamlandığı tespit edilmiştir (173). Yapılan başka bir klinik

çalışmada implant uygulanacak bölgedeki sahaya rekonstrüksiyon uygulanacak hastalara augmentasyonda TZP ile kombine olarak kemik grefti kullanılmıştır. İmplantlar maksilla anterior, premolar, posterior bölgelere kemik grefti ve TZP kullanılarak yerleştirilmiştir. Flep primer olarak kapatılırken flep altına membran olarak trombositten zengin plazma uygulaması yapılmıştır. Operasyondan 3 ay sonra alınan bilgisayarlı tomografi ve panoramik radyografilerde kemik iyileşmesinin tamamlandığı belirtilmiştir. Kemik iyileşmesine ilave olarak yumuşak doku iyileşmesinin de eksiksiz olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada implant uygulamalarında rekonstrüksiyon yapılan bölgelerdeki kemikleşmenin tamamlanması için 6-8 ay gerektiği, TZP ile kombine kemik grefti kullanıldığında ise iyileşme sürecinin 3 aya kadar indirilebileceği bildirilmektedir (174).

Yapılan birçok çalışma TZP'nin kemik iyileşmesini pozitif yönde etkilediğini gösterse de bazı çalışmacıların yaptıkları çalışma sonuçları bunun aksini göstermektedir. Yapılan bir hayvan çalışmasında iliak kemikten alınan otojen kemik grefti, allojen kemik grefti ve TZP ile kombine olarak kullanılmıştır. Kontrol grubunda ise TZP kullanılmadan sadece otojen ve allojen kemik grefti kombine edilmiştir. Kısa ve uzun dönemde yapılan histolojik ve histomorfometrik analizler sonucunda TZP'nin kemik iyileşmesini üzerinde etkisi olmadığı belirtilmiştir (175). Yapılan başka bir çalışmada tavşanların kafatasında kritik kemik defekti hazırlanmış ve defektler otojen kemik grefti, otojen kemik grefti ile kombine TZP ve sadece TZP kullanılarak rekonstrükte edilmiştir. Çalışmanın sonucunda otojen kemik grefti ile kombine TZP kullanılan grupta kemikleşme miktarı sadece otojen kemik grefti kullanılan grupta aynı seviyede bulunmuştur. Sadece TZP kullanılan grupta ise kemikleşme miktarı diğer iki gruptan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha az bulunmuştur (176). Bu çalışmada da TZP'nin uzun dönemde yeni kemik oluşumuna etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

Son yıllarda Choukroun tarafından ikinci kuşak trombosit konsantrasyonu olarak trombositten zengin fibrin tanımlanmıştır. Bu materyal doku iyileşmesini arttırmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Trombositten zengin fibrin lökosit ve trombosit içeriği zengin fibrin biyomateryali olarak tanımlanmaktadır. Bu materyalin hazırlanmasında ilave olarak antikoagülana, sığır kaynaklı trombine, kalsiyum kloride, herhangi bir jelleştirici maddeye ihtiyaç duyulmaması tekniğin daha basit ve ucuz olmasını sağlamaktadır (177). Trombositten zengin fibrin maksiller sinüs

augmentasyonunda, diş çekiminden sonra soket iyileşmesinde, kist kavitesinin doldurulmasında, periodontolojide furkasyon defektlerinin tedavisinde ve yumuşak doku yaralanmalarında iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla kullanılmaktadır (178).

Tavşanlar üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında, tavşan kafatasında 9 mm çapında iki adet defekt oluşturulmuş ve defektlerden bir tanesi ipek fibrin tozu ve TZF kombine edilerek doldurulmuş diğer defekt alanı ise boş bırakılmış. Bu işlemde 6 hafta sonra yapılan histomorfometrik analiz sonucunda, ortalama yeni kemik oluşumunun kontrol grubunda % 39,59, deney grubunda ise bu oranın % 44,38 olduğu tespit edilmiştir. Altı hafta sonunda yapılan analiz sonucunda TZF'nin kemik iyileşmesini arttırdığı ancak aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirtilmiştir. On ikinci haftada alınan örneklerde yapılan histomorfometrik analiz sonuçlarında ise kontrol grubunda yeni kemik oluşumu ortalama % 49,86; deney grubunda ise % 59,83 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuca göre TZF'nin geç dönemde kemik iyileşmesini istatistiksel açıdan anlamlı derecede artırdığı bildirilmektedir (179).

İnsanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada kist kavitesine TZF uygulanmış ve değişik dönemlerde kavite içerisinde kemik oluşumu histolojik olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışma sonuçlarına göre çalışmacılar TZF'nin kemik oluşumunu anlamlı bir şekilde arttırdığını belirtmişler aynı zamanda 3. ay ve 6. ay içerisinde tamamen kemik oluşumu olduğunu belirtmişlerdir (180).

İnsanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada sinüs augmentasyonu için kontrol grubu olarak sadece deproteinize sığır kaynaklı greft ve çalışma grubu olarak deproteinize sığır kaynaklı greft ile TZF karışımı uygulanmış. İşlemden 7 ay sonra trefin frez ile bölgeden kemik biyopsisi alınmış ve histomorfometrik analiz uygulanmış. Çalışma grubunda yeni kemik formasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, aynı zamanda daha stabil kemik formasyonu belirtilmiş (181).

Kan ürünlerinin iyileşme üzerine olan olumlu etkileri farklı konsantrasyondaki ürünlerin gelişiminde tetiklemiştir. Bu ürünlerden biri olan KBF'yi Sacco 2006 yılında (130) tanımlamıştır. Konsantre büyüme faktörü de TZF'ye benzer tarzda kendine özel bir santrifüj cihazı vardır. Bu farklı santrifüj tekniği sayesinde daha uzun, yoğun ve büyüme faktörü içeriği bakımından daha zengin fibrin matriksi elde edilmiştir (130).

Yapılan hayvan çalışmasında tavşan kafatasında oluşturulan defekt kontrol

gubunda boş bırakılmış, çalışma grubunda ise ayrı ayrı KBF, TZF ve TZP yerleştirilerek kapatılmıştır. Yapılan histomorfometrik analizde 6. ve 12. haftalarda kontrol ve çalışma grupları arasında yeni kemik formasyonu oluşumu açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuş. Çalışma grubu içinde ise TZP’de en az KBF’de ise en fazla kemik oluşumu gözlenmiş ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (182).

Mirkovic ve ark. (183) insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada geniş kist bulunan hastaya enükleasyon sonrası kist kavitesine iyileşme döneminde KBF yerleştirmişlerdir. Çalışma sonuçlarında KBF uygulamasının tek başına veya greftle kombine olarak rekonstrüksiyonda başarılı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Takeda ve ark. (184) yaptıkları in-vivo çalışmada rat kalvarial defekti oluşturup bu defektleri KBF, trombositten fakir plazma ile doldurmuşlar ve birbirleri ve kontrol grubu olarak defektin boş bırakıldığı grup ile karşılaştırılmış. Çalışma sonuçlarında KBF uygulanan grupta alınan hücre kültüründe hücre proliferasyonu ve osteoblastik differansiasyonun anlamlı ölçüde fazla olduğu gözlenmiştir. Konsantre edilmiş büyüme faktörü uygulanan grupta anlamlı derecede fazla yeni kemik formasyonu gözleendiği belirtilmiştir.

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar KBF’nin de diğer kan ürünleri gibi doku iyileşmesine olumlu katkı yaptığını göstermektedir. Literatürde KBF’nin dental implantların iyileşme dönemindeki stabiliteyi üzerine olan etkisi ile ilgili çalışma mevcut değildir. Bu nedenle çalışmamızda KBF’nin dental implantların stabilitesi üzerine etkisinin incelenmesi planlanmıştır.

Lachman ve ark. (185) uygulanan implantın dönemsel primer stabiliteyi değerlendirmesinde Osstell ve Periotest cihazlarının güvenilirliğini yaptıkları hayvan çalışmasında karşılaştırmışlardır. Çalışma sonuçlarına bakarak çalışmacılar her iki cihazın da klinik olarak güvenilir ve kabul edilebilir olduğunu ve her iki yöntemin de klinik olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Pattjin ve ark. (186) yaptıkları çalışmada Osstell TM cihazının, implantın kemik teması miktarına göre farklı durumları ölçebildiğini, dolayısıyla bu tekniğin implant stabilitesinin operasyon sonrası herhangi bir dönemde değerlendirilmesinde ideal yöntem olduğunu belirtmişlerdir .

Osstell cihazının tanı koymadaki etkinliğini değerlendirilmek amacıyla yaptıkları çalışmada, Osstell ölçümlerinin tekrarlanabilir olduğunu ancak RFA yönteminin mobil implantların belirlenebilmesi amacıyla kullanılabilir bir tanı yöntemi olmadığı, bununla birlikte ISQ değerlerinin ≥ 47 olduğu implantların stabilitesinin güvenilir olabileceğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, implantlar yerleştirildiği gün ölçülen ISQ değerleri < 49 olan implantlarda 3 aylık iyileşme dönemi boyunca yüklemeye yapılmamasını önermişler, $ISQ \geq 54$ olan implantlarda ise, immedat yüklemeye yapılabileceğini bildirmişlerdir. İmplant uygulanması sırasındaki immedat primer stabilizasyon değeri düşük olan implantların yüklemeye yapılmadan yeterli primer stabilizasyon değerine ulaşıncaya kadar beklenmesini, aynı zamanda mekanik travma veya enfeksiyon açısından değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (121).

Literatürdeki Osstell cihazı ile ilişkili olarak yapılan bu çalışma ve diğer sonuçları göz önüne alınarak çalışmamızda primer stabilizasyon değerlendirmesinde güvenilebilir olacağını düşündüğümüz, invaziv olmayan bir yöntem olması, sayısal değer vermesi ve dönemsel olarak da primer stabilizasyonu değerlendirebileceğimiz Osstell ISQ cihazını ölçümlerimizde kullanmayı planladık.

Çalışmamıza standardizasyon amacıyla yalnızca maksilla anterior bölgede uyguladığımız implantlar dahil edilmiştir. Benzer yoğunlukta kemik olan bölgelere implant uygulayarak implant primer stabilizasyonunu bölgesel olarak etkilenmemesi amaçlanmıştır. Sonuçlara etki etmemesi amacıyla aynı marka uygulanan implantlar üzerinden değerlendirilme yapılması planlanmıştır. Bu amaçla çalışmamızda her bir grupta 20 implantın primer stabilizasyonu değerlendirildi, ve diğer uygulanan implantlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza benzer olarak Anand ve ark. (187) yaptıkları çalışmada standardizasyon amaçlı maksilla posterior bölgeye implant uygulamışlardır. Çalışmalarında toplamda 11 hastanın maksilla posteriorda tek diş eksikliği olan bölgeye implant uygulaması yapmışlardır ve hastaları 3., 6., 9. ve 12. aylarda alınan radyograflerde takip etmişlerdir.

Aynı şekilde Lynch ve ark. (98) köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada 20 beagle cinsi köpeğin (12 çalışma- 8 kontrol) sadece mandibulasına implant uygulamışlardır. Çalışma grubunda implant uygulaması öncesi implant yüzeyine PDGF-

B/IGF-I kombine olarak uygulanmış. Çalışmada kullanılan köpekler 7. ve 21. günlerde sakrifiye edilerek implant kemik kontakt miktarlarına bakılmış. Her iki sakrifikasyon periyodunda da çalışma grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek kemik implant kontağı gözlenmiştir.

Yüceer (188) yaptığı tez çalışmasında tavşan tibialarına implant uygulaması yapmış. Standardizasyon amacıyla kontrol grubu olarak aynı tavşanın diğer tibiasına da implant uygulanmış, aynı zamanda bir bölgede defekt oluşturmuşlardır. Çalışma grubunda oluşturulan soketlere TZP ile ıslatılmış implantlar yerleştirmişler ve defekt bölgesi de TZP ile ıslatılmış hidroksiapatit ile rekonstrükte edilmiştir. Kontrol grubunda ise oluşturulan yuvalara implantlar uygulanmış ve defekt bölgesi ise hidroksiapatit ile rekonstrükte edilmiştir.

Monov ve ark (189) ise yaptıkları çalışmada standardizasyon amacıyla sadece interforaminal bölgeye uyguladıkları 34 implantı değerlendirmeye almışlardır.

Çalışmamızın sonuçları irdelendiğinde, implant uygulanması hemen sonrasında alınan ISQ değerlerinin iki grup arasında anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmektedir. Bu sonuç çalışmamızda standardizasyonun sağlanabildiğini ve elde edilen sonuçların anlamlı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte 1. hafta içerisindeki alınan ölçümlerde kontrol grubunda ortalama ISQ değerinde $2,25 \pm 1,713$ azalma gözlenirken çalışma grubu ortalama ISQ değerlerinde $1,40 \pm 1,847$ 'lik artış gözlenmiştir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İlk dört haftalık değerlendirmede başlangıç ISQ değerlerine göre, kontrol grubunda $2,30 \pm 2,774$ 'lük bir azalma gözlenirken, çalışma grubunda $0,60 \pm 2,798$ 'lik bir artış gözlenmiştir. İlk dört haftadaki bu değişim farklılıkları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

İmplant stabilitesinin rezonans frekans analizi ile değerlendirildiği çalışmalardan bazılarında implantların yerleştirilmesini takiben bir süre sonra ölçülden ISQ değerlerinde anlamlı bir azalma belirtilmiştir (189-191). Bu azalma Barewall ve ark. (190) tarafından 3. haftada, Huwiler ve ark. (191) tarafından ise 2-4. haftalık dönemde ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Monov ve ark. (189) ise ISQ değerlerindeki belirgin azalmanın operasyon sonrası 4. gün gibi erken bir dönemde meydana geldiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da kontrol grubu implantların 1. Hafta ISQ değerlerinde azalma gözlenmiştir.

Belirtilen bu çalışmalardaki ISQ değerlerindeki azalma osseointegrasyon prosesinin başlaması ile ilerleyen haftalarında artış göstermiştir. Araştırmacılar stabilite değerlerindeki bu azalmayı ve daha sonra meydana gelen artışı, kemik iyileşmesi sırasında oluşan remodelasyona bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (189-191). Kemikte meydana gelen remodelasyon sırasında mekanik stabilitede azalma meydana gelmektedir.

Yapılan başka bir çalışmada ise diğer araştırmacıların söylemlerinin aksine stabilitede azalma olmadığı belirtilmiş, 4. - 6. hafta aralığında ISQ değerlerinin aynı kaldığını veya hafifçe arttığını, bu dönemden sonra daha belirgin bir artış belirtmişlerdir(192). Literatür incelendiğinde, stabilitedeki azalmanın daha çok 1. ve 6. haftalar arası dönemde olduğu görülmektedir (193).

Uygulanan çalışmada da implant uygulamasında başlangıç dönemde primer stabilizasyondaki azalma genel literatür ile uyumlu bulunmuştur. kontrol grubundaki ISQ değerlerine bakıldığında ilk dört haftada azalma göstermektedir. Çalışma grubunda ise artış veya aynı değerde stabil kaldığı gözlenmektedir. Çalışma kontrol grubu arasında her dönemde yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu da bize KBF uygulamasının implant primer stabilitesi üzerine osseointegrasyon prosesini hızlandırarak etki ettiğini göstermektedir.

Monov ve ark. (189) implant çevresinde TZP kullanarak yaptıkları çalışmada erken iyileşme döneminde (6 hafta) çalışma grubunda daha yüksek stabilite değeri elde edilse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulamamışlardır.

Yapılan bir tez çalışmasında implant çevresine TZF uygulanarak implant primer stabilizasyon değerleri başlangıç, 1. hafta ve 4. haftada değerlendirilmiş. Yapılan çalışma sonuçlarına göre çalışma grubunda her dönemde daha yüksek primer stabilizasyon değeri elde edilmiştir (194).

Kim ve ark. (195) yaptıkları çalışmada implant çevresinde TZP uygulanmasıyla kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla kemik-implant teması olduğu belirtilmiştir.

Trombositten zengin büyüme faktörü, TZP ve TZF'nin iyileşme üzerindeki etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda; TZF pıhtısının santrifüjü sonucunda oluşan doğal fibrin yapısıyla büyüme faktörleri ve matriks glikoproteinlerinin 7 gün veya daha fazla

yavaş salınımının mümkün olduğu belirtilmiştir. Bu veriye rağmen trombositten zengin plazma ve PRGF'den 4 saat boyunca hızlı büyüme faktörü salındığı daha sonra ise yapısının zayıfladığı belirtilmiştir. Aynı zamanda 3. gün içerisinde tamamen rezorbe olduğu belirtilmiştir. Ayrıca TZF'nin 7 günden daha fazla bir süre içinde rezorbe olduğu da belirtilmiştir (196). Bu tip bir yavaş salınım mekanizması TZP tekniklerinde mümkün değildir. Bu nedenle TZF uygulandığı bölgede TZP gibi şiddetli trombosit aktivasyonuna neden olmamaktadır (197). Trombositten zengin fibrin implant yüzeyine uygulandığı andan itibaren 7 gün boyunca aşamalı olarak trombositler, büyüme faktörleri ve lökositlerin salınmasına neden olduğu ve 7. günde iyileşme ortamında bulunan büyüme faktörlerinin miktarının başlangıca göre 6 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (196). Yapılan başka bir hayvan çalışmasında tavşan kafatasında oluşturulan defektlere TZP, TZF ve KBF uygulanmış bir grup ise kontrol grubu olarak yapılmış. 6 ve 12 haftalık kontrollerde çalışma gruplarının hepsinde kontrol grubuna oranla daha fazla kemik oluşumu belirtilmiş. Çalışma grubu içerisinde ise KBF'de TZP ve TZF'ye oranla daha fazla kemik oluşumu belirtilmiş ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (182).

Tüm bu faktörlere bakılarak KBF ve TZF'nin implant osseointegrasyon prosesini hızlandırdığı, stabilizasyon değerlerini olumlu yönde etkilediği söylenebilir. Bu çalışmamızda da daha fazla ve yoğun büyüme faktörü içeriği olduğu çalışmalarda (130) gösterilen KBF kullanmış ve sonucunda implant iyileşme dönemi üzerine pozitif etkileri olduğu gözlenmiştir.

Osseointegrasyon süreci primer veya sekonder olarak normal kemik iyileşmesi süreci ile benzerdir. Primer kemik iyileşmesinde minimal granülasyon dokusu oluşumu vardır ve bununla birlikte iyi organize olmuş kemik formasyonu bulunur ve bu da implant sistemleri için ideal olan iyileşme şeklidir, bunun için cerrahi işlem, enfeksiyonun ve nekrotik dokuların bulunmadığı sağlıklı kemiğe uygulanmalıdır.

İmplant uygulamalarında iyileşme süreci primer kemik iyileşme süreci ile benzerlik göstermektedir. Cerrahi işlemi takiben kanama ve bölgenin yaralanmasıyla yara iyileşme mediatörlerinin bölgeye gelmesiyle hemostaz mekanizması başlar. İmplant yerleştirildiğinde özellikle kanda bulunan trombositler titanyum implant yüzeyine absorbe olur (64). İyileşmenin erken evresinde trombositler anahtar rol

oyunlar. Trombositlerin aktivasyonu ile inter ve intraselüler prosesi regüle eden çok sayıda mediatör salınır (65).

Yapılan çalışmalarda trombosit ürünleri içeriğinde yüksek oranda sitokin varlığı gösterilmiştir (137). Konsantre edilmiş büyüme faktörünün yüksek oranda sitokin içeriği B ve T hücrelerine etki ederek inflamasyonda kontrolün sağlanmasında rol almaktadır.

Aktive durumdaki trombositler birçok ekstraselüler ajanla ilişki içerisinde olurlar. Bu aşamada trombositlerin kendi membran adezyon glikoprotein reseptörlerinin fibrinojen, fibronektin, vitronektin, von Willebrand faktör gibi hücre adezyon proteinlerine bağlanmasına izin verirler (67). Trombositler aynı zamanda diğer trombositlerle de bir arada bulunarak fibrin ağının stabil olarak kalmasını sağlarlar (68). Bu stabil fibrin pıhtı formasyonu içerisinde hücre adezyon proteinleri, trombositler ve plazma büyüme faktörü gibi çevre hücrelerdeki kimyasal atraktanlar bulunmaktadır ve bu mitojenlerden bazıları direkt osteojenik hücre fonksiyonu ile ilişkilidir (69).

Anjiogenezis yeni kemik formasyonunun oluşumu ve dental implant osseointegrasyonu için temel aşamadır. Bunun nedeni osteogenezis ile ilişkili hücrelerin yani osteoblastların çevre dokuda kan damarları olmaması durumunda canlılığını sürdüremeyip yeni kemik oluşumunu sağlayamamalarıdır (70, 71).

Konsantre edilmiş büyüme faktörü fizyolojik fibrin matriks olarak kök hücreleri için, özellikle anjiyogenezisin arttığı safhada, bir ağ gibi işlev görür. Yapılan çalışmada yüksek trombosit içeriklerinin anjiogenezisi arttırdığı, TZF ile KBF'nin kıyaslanmasında KBF'nin daha yüksek rejenerasyon kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (125).

Trombositler aktivasyonu ve hemostaz ile birlikte inflamatuvar proses başlar. İnflamasyonun ilk aşamasında implantasyon sonrası birinci gün civarında PMN'ler bölgede hakim durumdadırlar, bunu takiben sonraki 24 saatte yerini makrofajlara bırakacak olan monositler bölgeye gelir. Polimorf nükleer lökositler bakterileri reaktif radikaller yardımıyla yok ederler (65). Bölgede aşırı bakteri bulunmasıyla uzamış PMN aktivitesi çevre sağlıklı ekstraselüler matrikste yıkıma neden olur ve toksik yara ortamı oluşmasına neden olarak implantasyon sonrası osseointegrasyon sürecinin prognozuna zarar verilmesine neden olur (65). Geç inflamatuvar faz boyunca makrofajlar yeni

ekstraselüler matriks oluşumunu sağlayacak olan fibrinojenik ve anjiogenik büyüme faktörleri salgırlar (72). Fibroblastlar hücre adezyon moleküllerinin fibronektin gibi integrin bağlayıcı bölgelerine yapışrlar ve böylelikle granülasyon dokusu formasyonu oluşmaya başlar (73).

Büyüme faktörleri fibroblastlar için kemotaktiktirler ve bunların farklılaşması ve üretilmelerini indüklerler (74). Özellikle Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü matriks metalloproteinaz aktivitesi ile perisitlerin damar duvarından ayrılmasını sağlarlar. Perisitler kemik iliği kaynaklı mezenşimal kök hücreleridir (75). Perisitler uygun kimyasal uyarı ile osteoblastlara ve endotelial hücrelere dönüşebilirler ve dolayısıyla osteogenez sürecinin başlamasında rol alırlar. Bu da bize osteogenez ile anjiogenez arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Bölgeye KBF uygulanması anjiyogenezide aktif rol alan FGF- β veya VEGF salınımı artar aynı zamanda integrin salımı da yaparak nötrofil migrasyonunu artırır. Aynı zamanda KBF içeriğinde de bu tarz büyüme faktörleri ve CD34 pozitif hücreler bulunduğu gösterilmiştir (130). İçeriğinde bulunan CD34 pozitif hücrelerin de anjiogenez, neovaskularizasyon ve vasküler devamlılığı sağladığı belirtilmiştir (160, 161).

Osteoblastlar implant yüzeyine geldiklerinde yüzeye integrin bağlayıcı kısımları ile daha önceden absorbe edilen protein tabakaya bağlanırlar. İmplant yüzeyinde bulunan daha önceden absorbe edilen bu protein tabaka osteoprogenitör hücrelerin diferansiasyonunda ve kemoatraksiyonunda son derece önemlidir.

Remodelasyon implant çevresi kemikte gözlenen son prostedir fakat ömür boyu devam eden bir süreçtir. Remodelasyon öncelikle konak kemiğinde gözlenir daha sonra implant çevresindeki woven kemikte devam eder. Bu proses sonucunda bölgede olgun lamellar kemik gözlenir.

Bu veriler göz önüne alındığında trombosit ürünlerinin osseointegrasyonu erken dönemde hızlandırdığı, bölgedeki inflamasyonu baskıladığı dolayısıyla implantasyonunun başarısının arttığı ve protetik yükleme için beklenmesi gereken sürenin azaltılmasına olanak sağladığı görülmektedir. Çalışmamızda KBF'nin ISQ değerleri üzerine olan olumlu sonuçları; özellikle remodelasyon sürecindeki inflamatuvar prosesi baskılayıp implant stabilizasyonunu koruması ile açıklanabilir.

Kan ürünlerinin osseointegrasyon sürecindeki olumlu etkilerinin histopatolojik düzeyde gösterilmesi için ilave laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç vardır.



8. SONUÇLAR

- 1) Konsantre edilmiş büyüme faktörü uygulanan deney grubunda her dönemde daha yüksek ISQ değerleri elde edilmiştir.
- 2) Konvansiyonel uygulamada dental implant primer stabilizasyon değeri ilk 4 haftada düşüş göstermektedir.
- 3) Çalışmamızın verileri değerlendirildiğinde konsantre edilmiş büyüme faktörünün dental implantların osseointegrasyon süreci üzerine olumlu etkisi vardır.
- 4) Çalışmamızda KBF kullanımına bağlı herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmamıştır.
- 5) İmplant çevresine KBF uygulanması ile protetik rehabilitasyona geçilmesi için beklenmesi gereken süre kısaltılabilir.
- 6) Dental implant çevresine KBF uygulaması ile ilişkili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Daha fazla randomize klinik çalışma yapılarak etkinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Mathieu V, Vayron R, Richard G, Lambert G, Naili S, Meningaud JP, Haiat G (2014). Biomechanical determinants of the stability of dental implants: Influence of the bone-implant interface properties. *J Biomech* 47: 3-13.
2. Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD (2005). Early wound healing around endosseous implants: A review of the literature. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 20: 425-431.
3. Branemark R, Branemark PI, Rydevik B, Myers RR (2001). Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: A review. *J Rehabil Res Dev* 38: 175-181.
4. Bhanot S, Alex JC (2002). Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 18: 27-33.
5. GÜZEL KG, MEŞE, A., DÜNDAR, B. (2006). Tür, form ve materyal açısından günümüz dental implantların tarihçesi. *Türkiye Klinikleri J. Med. Ethics* 14: 41-46.
6. BRÄNEMARK PI (2005). *The Osseointegration Book From Calvarium to Calcaneus*. Berlin,.
7. OH T (1988). *The Omni implant system*. Alabama Implant Congress, Birmingham, Ala.
8. DREW MOORE E (2002). *History of tooth replacement and dental implants and current stats of dental implants*.
9. Crubezy E, Murail P, Girard L, Bernadou JP (1998). False teeth of the Roman world. *Nature* 391: 29.
10. Sullivan RM (2001). Implant dentistry and the concept of osseointegration: a historical perspective. *J Calif Dent Assoc* 29: 737-745.
11. LUCKEY HA, KUBLI, F. (1983). *Titanium Alloys in Surgical Implants*. Philadelphia, PA: ASTM Intl.
12. TUNALI B (2000). *Multi-disipliner bir yaklaşımla Oral İmplantoloji*. Nobel. İstanbul.

13. Hobo S, Ichida, E., Garcia, L.T. (1991). Osseointegration and Occlusal Rehabilitation., Quintessence.
14. CARRANZA FA (2006). Carranza's Clinical Periodontology., China, Elsevier.
15. Steigenga J, Al-Shammari K, Misch C, Nociti FH, Jr., Wang HL (2004). Effects of implant thread geometry on percentage of osseointegration and resistance to reverse torque in the tibia of rabbits. *J Periodontol* 75: 1233-1241.
16. Hermann JS, Cochran DL, Nummikoski PV, Buser D (1997). Crestal bone changes around titanium implants. A radiographic evaluation of unloaded nonsubmerged and submerged implants in the canine mandible. *J Periodontol* 68: 1117-1130.
17. Kasemo B (1983). Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects. *J Prosthet Dent* 49: 832-837.
18. Thomas KA, Kay JF, Cook SD, Jarcho M (1987). The effect of surface macrotecture and hydroxylapatite coating on the mechanical strengths and histologic profiles of titanium implant materials. *J Biomed Mater Res* 21: 1395-1414.
19. Johansson CB, Han CH, Wennerberg A, Albrektsson T (1998). A quantitative comparison of machined commercially pure titanium and titanium-aluminum-vanadium implants in rabbit bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13: 315-321.
20. Bowers KT, Keller JC, Randolph BA, Wick DG, Michaels CM (1992). Optimization of surface micromorphology for enhanced osteoblast responses in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants* 7: 302-310.
21. Martin JY, Schwartz Z, Hummert TW, Schraub DM, Simpson J, Lankford J, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD (1995). Effect of Titanium Surface-Roughness on Proliferation, Differentiation, and Protein-Synthesis of Human Osteoblast-Like Cells (Mg63). *J Biomed Mater Res* 29: 389-401.
22. Kieswetter K, Schwartz Z, Hummert TW, Cochran DL, Simpson J, Dean DD, Boyan BD (1996). Surface roughness modulates the local production of growth factors and cytokines by osteoblast-like MG-63 cells. *J Biomed Mater Res* 32: 55-63.

23. Rupp F, Scheideler L, Olshanska N, de Wild M, Wieland M, Geis-Gerstorfer J (2006). Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 76A: 323-334.
24. Wennerberg A, Albrektsson T, Johansson C, Andersson B (1996). Experimental study of turned and grit-blasted screw-shaped implants with special emphasis on effects of blasting material and surface topography. *Biomaterials* 17: 15-22.
25. Schwartz Z, Martin JY, Dean DD, Simpson J, Cochran DL, Boyan BD (1996). Effect of titanium surface roughness on chondrocyte proliferation, matrix production, and differentiation depends on the state of cell maturation. *J Biomed Mater Res* 30: 145-155.
26. Blumenthal NC, Cosma V (1989). Inhibition of apatite formation by titanium and vanadium ions. *J Biomed Mater Res* 23: 13-22.
27. Abron A, Hopfensperger M, Thompson J, Cooper LF (2001). Evaluation of a predictive model for implant surface topography effects on early osseointegration in the rat tibia model. *J Prosthet Dent* 85: 40-46.
28. Piattelli A, Manzon L, Scarano A, Paolantonio M, Piattelli M (1998). Histologic and histomorphometric analysis of the bone response to machined and sandblasted titanium implants: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13: 805-810.
29. Wennerberg A, Hallgren C, Johansson C, Danelli S (1998). A histomorphometric evaluation of screw-shaped implants each prepared with two surface roughnesses. *Clin Oral Implants Res* 9: 11-19.
30. Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B (1996). Bone tissue response to commercially pure titanium implants blasted with fine and coarse particles of aluminum oxide. *Int J Oral Maxillofac Implants* 11: 38-45.
31. Savarino L, Cenni E, Stea S, Donati ME, Paganetto G, Moroni A, Toni A, Pizzoferrato A (1993). X-ray diffraction of newly formed bone close to alumina- or hydroxyapatite-coated femoral stem. *Biomaterials* 14: 900-905.

32. Darvell BW, Samman N, Luk WK, Clark RKF, Tideman H (1995). Contamination of Titanium Castings by Aluminum-Oxide Blasting. *J Dent* 23: 319-322.
33. Piattelli A, Degidi M, Paolantonio M, Mangano C, Scarano A (2003). Residual aluminum oxide on the surface of titanium implants has no effect on osseointegration. *Biomaterials* 24: 4081-4089.
34. Gotfredsen K, Nimb L, Hjorting-Hansen E, Jensen JS, Holmen A (1992). Histomorphometric and removal torque analysis for TiO₂-blasted titanium implants. An experimental study on dogs. *Clin Oral Implants Res* 3: 77-84.
35. Ivanoff CJ, Hallgren C, Widmark G, Sennerby L, Wennerberg A (2001). Histologic evaluation of the bone integration of TiO₂ blasted and turned titanium microimplants in humans. *Clin Oral Implants Res* 12: 128-134.
36. Hahn H, Palich W (1970). Preliminary evaluation of porous metal surfaced titanium for orthopedic implants. *J Biomed Mater Res* 4: 571-577.
37. Scarano A, Piattelli M. (2005). superficiii implantari. In Novello G: *Implantologia pratica*. Cordenons, italy. New Service International.
38. Weingart D, Steinemann S, Schilli W, Strub JR, Hellerich U, Assenmacher J, Simpson J (1994). Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg* 23: 450-452.
39. Buser D, Nydegger T, Oxland T, Cochran DL, Schenk RK, Hirt HP, Snetivy D, Nolte LP (1999). 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* 45: 75-83.
40. Scacchi M, Merz BR, Schar AR (2000). The development of the ITI DENTAL IMPLANT SYSTEM. Part 2: 1998-2000: Steps into the next millennium. *Clin Oral Implants Res* 11 Suppl 1: 22-32.
41. Klokkevold PR, Nishimura RD, Adachi M, Caputo A (1997). Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 8: 442-447.

42. Klokkevold PR, Johnson P, Dadgostari S, Caputo A, Davies JE, Nishimura RD (2001). Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: a torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 12: 350-357.
43. Park JY, Gemmell CH, Davies JE (2001). Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography. *Biomaterials* 22: 2671-2682.
44. Ogawa T, Nishimura I (2003). Different bone integration profiles of turned and acid-etched implants associated with modulated expression of extracellular matrix genes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 18: 200-210.
45. Weng D, Hoffmeyer M, Hurzeler MB, Richter EJ (2003). Osseotite vs. machined surface in poor bone quality. A study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 14: 703-708.
46. Degidi M, Petrone G, Iezzi G, Piattelli A (2003). Bone contact around acid-etched implants: a histological and histomorphometrical evaluation of two human-retrieved implants. *J Oral Implantol* 29: 13-18.
47. Buser D, Nydegger T, Hirt HP, Cochran DL, Nolte LP (1998). Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13: 611-619.
48. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J (2004). Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 15: 381-392.
49. Hayakawa T, Kiba H, Yasuda S, Yamamoto H, Nemoto K (2002). A histologic and histomorphometric evaluation of two types of retrieved human titanium implants. *Int J Periodontics Restorative Dent* 22: 164-171.
50. Sakakura CE, Nociti FH, Jr., Mello GP, de Mello ED, de Rezende ML (2005). Histomorphometric evaluation of a threaded, sandblasted, acid-etched implant retrieved from a human lower jaw: a case report. *Implant Dent* 14: 289-293.
51. Franchi M, Orsini E, Trire A, Quaranta M, Martini D, Piccari GG, Ruggeri A, Ottani V (2004). Osteogenesis and morphology of the peri-implant bone facing dental implants. *ScientificWorldJournal* 4: 1083-1095.

52. Guizzardi S, Galli C, Martini D, Belletti S, Tinti A, Raspanti M, Taddei P, Ruggeri A, Scandroglio R (2004). Different titanium surface treatment influences human mandibular osteoblast response. *J Periodontol* 75: 273-282.
53. Gaggl A, Schultes G, Muller WD, Karcher H (2000). Scanning electron microscopical analysis of laser-treated titanium implant surfaces--a comparative study. *Biomaterials* 21: 1067-1073.
54. Berardi D, Colagiovanni M, Scoccia A, Raffaelli L, Manicone PF, Perfetti G (2008). Evaluation of a new laser surface implant: scanning electron microscopy/energy dispersive X-ray and X-ray photoelectron spectroscopy analyses. *J Biol Regul Homeost Agents* 22: 161-167.
55. Paz MD, Alava JI, Goikoetxea L, Chiussi S, Diaz-Guemes I, Uson J, Sanchez F, Leon B (2011). Biological response of laser macrostructured and oxidized titanium alloy: an in vitro and in vivo study. *J Appl Biomater Biomech* 9: 214-222.
56. Hallgren C, Reimers H, Chakarov D, Gold J, Wennerberg A (2003). An in vivo study of bone response to implants topographically modified by laser micromachining. *Biomaterials* 24: 701-710.
57. Albrektsson T (1980). The healing of autologous bone grafts after varying degrees of surgical trauma. A microscopic and histochemical study in the rabbit. *J Bone Joint Surg Br* 62: 403-410.
58. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1: 11-25.
59. IACONO VJ (2000). Committee on research, science and therapy, the american academy of periodontology. Dental implants in periodontal therapy. *J. Periodontol.* 71: 1934-1942.
60. M. E, J.M. H, U. L, P. T (1988). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I) Success criteria and epidemiology. *Eur. J. Oral Sci.* 106: 527-551.
61. BRÄNEMARK PI, ZARB, G.A., ALBREKTSSON, T. (1989). *Tissue-Integrated Protheses.*, Chicago, Quintessence.

62. ZARB GA, ALBREKTSSON, T. (1991). Osseointegration: A requiem for the periodontal ligament? *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 11: 88-91.
63. Albrektsson T,Zarb GA (1993). Current interpretations of the osseointegrated response: clinical significance. *Int J Prosthodont* 6: 95-105.
64. Kanagaraja S, Lundstrom I, Nygren H,Tengvall P (1996). Platelet binding and protein adsorption to titanium and gold after short time exposure to heparinized plasma and whole blood. *Biomaterials* 17: 2225-2232.
65. Tejero R, Anitua E,Orive G (2014). Toward the biomimetic implant surface: Biopolymers on titanium-based implants for bone regeneration. *Progress in Polymer Science* 39: 1406-1447.
66. Kikuchi L, Park JY, Victor C,Davies JE (2005). Platelet interactions with calcium-phosphate-coated surfaces. *Biomaterials* 26: 5285-5295.
67. Gorbet MB,Sefton MV (2004). Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. *Biomaterials* 25: 5681-5703.
68. Lam WA, Chaudhuri O, Crow A, Webster KD, Li TD, Kita A, Huang J,Fletcher DA (2011). Mechanics and contraction dynamics of single platelets and implications for clot stiffening. *Nat Mater* 10: 61-66.
69. Gruber R, Karreth F, Kandler B, Fuerst G, Rot A, Fischer MB,Watzek G (2004). Platelet-released supernatants increase migration and proliferation, and decrease osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells under in vitro conditions. *Platelets* 15: 29-35.
70. Ko HC, Milthorpe BK,McFarland CD (2007). Engineering thick tissues--the vascularisation problem. *Eur Cell Mater* 14: 1-18; discussion 18-19.
71. Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S,Stadlinger B (2012). Osseointegration--communication of cells. *Clin Oral Implants Res* 23: 1127-1135.
72. Perkins DJ,Kniss DA (1999). Blockade of nitric oxide formation down-regulates cyclooxygenase-2 and decreases PGE2 biosynthesis in macrophages. *J Leukoc Biol* 65: 792-799.

73. Friedl P, Brocker EB (2000). T cell migration in three-dimensional extracellular matrix: guidance by polarity and sensations. *Dev Immunol* 7: 249-266.
74. Anitua E, Troya M, Orive G (2012). Plasma rich in growth factors promote gingival tissue regeneration by stimulating fibroblast proliferation and migration and by blocking transforming growth factor-beta1-induced myodifferentiation. *J Periodontol* 83: 1028-1037.
75. Lamagna C, Bergers G (2006). The bone marrow constitutes a reservoir of pericyte progenitors. *J Leukoc Biol* 80: 677-681.
76. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O (2005). Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron* 36: 630-644.
77. Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, Uehara S, Kobayashi Y (2011). Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. *Front Biosci (Landmark Ed)* 16: 21-30.
78. Vaananen HK, Zhao H, Mulari M, Halleen JM (2000). The cell biology of osteoclast function. *Journal of Cell Science* 113: 377-381.
79. Puleo DA, Nanci A (1999). Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials* 20: 2311-2321.
80. Albrektsson T, Johansson C (2001). Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 10 Suppl 2: S96-101.
81. Osborn JF, Newesely H (1980). The material science of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials* 1: 108-111.
82. Davies JE (1998). Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont* 11: 391-401.
83. Ahmad I (1998). Yttrium-partially stabilized zirconium dioxide posts: an approach to restoring coronally compromised nonvital teeth. *Int J Periodontics Restorative Dent* 18: 454-465.
84. Piconi C, Maccauro G (1999). Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomaterials* 20: 1-25.

85. Ito H, Sasaki H, Saito K, Honma S, Yajima Y, Yoshinari M (2013). Response of osteoblast-like cells to zirconia with different surface topography. *Dent Mater J* 32: 122-129.
86. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J (2003). De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res* 14: 251-262.
87. Franchi M, Fini M, Martini D, Orsini E, Leonardi L, Ruggeri A, Giavaresi G, Ottani V (2005). Biological fixation of endosseous implants. *Micron* 36: 665-671.
88. WENNERBERG A, ALBREKTSSON, T., LAUSMAA, J. (1996). Torque and histomorphometric evaluation of c.p. titanium screws blasted with 25- and 75- microns-sized particles of Al₂O₃. *J Biomed Mater Res* 30: 251-260.
89. Anselme K, Biggerelle M (2005). Topography effects of pure titanium substrates on human osteoblast long-term adhesion. *Acta Biomater* 1: 211-222.
90. Andreykiv A, van Keulen F, Prendergast PJ (2008). Computational mechanobiology to study the effect of surface geometry on peri-implant tissue differentiation. *J Biomech Eng* 130: 051015.
91. Le Guehenec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y (2007). Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 23: 844-854.
92. SVANBORG LM (2011). On the importance of nanometer structures for implant incorporation in bone tissue. Malmö: Malmö University.
93. Schwartz J, Avaltroni MJ, Danahy MP, Silverman BM, Hanson EL, Schwarzbauer JE, Midwood KS, Gawalt ES (2003). Cell attachment and spreading on metal implant materials. *Materials Science & Engineering C-Biomimetic and Supramolecular Systems* 23: 395-400.
94. Kroese-Deutman HC, Van Den Dolder J, Spauwen PHM, Jansen JA (2005). Influence of RGD-loaded titanium implants on bone formation in vivo. *Tissue Engineering* 11: 1867-1875.
95. Elmengaard B, Bechtold JE, Soballe K (2005). In vivo effects of RGD-coated titanium implants inserted in two bone-gap models. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 75A: 249-255.

96. Elmengaard B, Bechtold JE, Soballe K (2005). In vivo study of the effect of RGD treatment on bone ongrowth on press-fit titanium alloy implants. *Biomaterials* 26: 3521-3526.
97. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Percy MJ (2005). Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: A review. *Tissue Engineering* 11: 1-18.
98. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, Stich H, Fox CH, Williams RC (1991). Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol* 62: 710-716.
99. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT (2004). Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 91: 4-15.
100. Nevins M, Kirker-Head C, Nevins M, Wozney JA, Palmer R, Graham D (1996). Bone formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen sponge implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Periodontics Restorative Dent* 16: 8-19.
101. Barboza EP, Caula AL, Caula Fde O, de Souza RO, Geolas Neto L, Sorensen RG, Li XJ, Wikesjo UM (2004). Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in an absorbable collagen sponge with space-providing biomaterials on the augmentation of chronic alveolar ridge defects. *J Periodontol* 75: 702-708.
102. Matin K, Nakamura H, Irie K, Ozawa H, Ejiri S (2001). Impact of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on residual ridge resorption after tooth extraction: an experimental study in the rat. *Int J Oral Maxillofac Implants* 16: 400-411.
103. Jovanovic SA, Hunt DR, Bernard GW, Spiekermann H, Wozney JM, Wikesjo UM (2007). Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. *Clin Oral Implants Res* 18: 224-230.
104. Lan J, Wang Z, Wang Y, Wang J, Cheng X (2006). 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* 77: 357-363.
105. Sumner DR, Turner TM, Urban RM, Viridi AS, Inoue N (2006). Additive enhancement of implant fixation following combined treatment with rhTGF-beta2 and rhBMP-2 in a canine model. *J Bone Joint Surg Am* 88: 806-817.
106. MISCH CE (2008). Bone Density: A Key Determinant for Clinical Success. *Contemporary Implant Dentistry*. (Ed: MISCH CE) St. Louis: Mosby Elsevier, 112-114.
107. LEKHOLM U, ZARB, G. A (1985). Patient selection and preparation. *Tissue-Integrated Prosthesis-Osseointegration in Clinical Dentistry*. (Ed: BRANEMARK PI, ZARB, G. A., ALBREKTSSON, T.) Chicago: Quintessence Publishing.
108. PALMER R (2002). *Implants in clinical dentistry*. London: Martin Dunitz. 273.
109. MEREDITH N (1998). A review of nondestructive test methods and their application to measure the stability and osseointegration of bone anchored endosseous implants. *Crit Rev Biomed Eng* 26: 275-291.
110. Salvi GE, Lang NP (2004). Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *Int J Oral Maxillofac Implants* 19 Suppl: 116-127.
111. Atsumi M, Park SH, Wang HL (2007). Methods used to assess implant stability: current status. *Int J Oral Maxillofac Implants* 22: 743-754.
112. Meredith N, Alleyne D, Cawley P (1996). Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res* 7: 261-267.
113. Rasmusson L, Meredith N, Kahnberg KE, Sennerby L (1998). Stability assessments and histology of titanium implants placed simultaneously with autogenous onlay bone in the rabbit tibia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 27: 229-235.
114. SHAFIE HR (2007). *Clinical and laboratory manual of implant overdentures*. (Ed: Ames, Iowa: Blackwell Munksgaard, xvi, 247 p.
115. Meredith N, Book K, Friberg B, Jemt T, Sennerby L (1997). Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal

study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clin Oral Implants Res* 8: 226-233.

116. Rasmusson L, Meredith N, Cho IH, Sennerby L (1999). The influence of simultaneous versus delayed placement on the stability of titanium implants in onlay bone grafts. A histologic and biomechanic study in the rabbit. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28: 224-231.

117. Meredith N (1998). A review of nondestructive test methods and their application to measure the stability and osseointegration of bone anchored endosseous implants. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 26: 275-291.

118. Glauser R, Sennerby L, Meredith N, Ree A, Lundgren A, Gottlow J, Hammerle CH (2004). Resonance frequency analysis of implants subjected to immediate or early functional occlusal loading. Successful vs. failing implants. *Clin Oral Implants Res* 15: 428-434.

119. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U (1999). A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. A 20-month clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28: 297-303.

120. Friberg B, Sennerby L, Linden B, Grondahl K, Lekholm U (1999). Stability measurements of one-stage Branemark implants during healing in mandibles. A clinical resonance frequency analysis study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28: 266-272.

121. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J (2004). Predicting osseointegration by means of implant primary stability. *Clin Oral Implants Res* 15: 520-528.

122. Coetzee JC, Pomeroy GC, Watts JD, Barrow C (2005). The use of autologous concentrated growth factors to promote syndesmosis fusion in the Agility total ankle replacement. A preliminary study. *Foot Ankle Int* 26: 840-846.

123. Rutkowski JL, Thomas JM, Bering CL, Speicher JL, Radio NM, Smith DM, Johnson DA (2008). Analysis of a rapid, simple, and inexpensive technique used to obtain platelet-rich plasma for use in clinical practice. *J Oral Implantol* 34: 25-33.

124. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G (2009). 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* 27: 63-69.

125. Sohn DS MJ, Moon YS, Park JS, Jung HS. (2009). The use of concentrated growth factors (CGF) for sinus augmentation. *J Oral Implantologia* 38: 25-38.

126. Gassling VL, Acil Y, Springer IN, Hubert N, Wiltfang J (2009). Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108: 48-55.

127. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E (2008). Platelets and wound healing. *Front Biosci* 13: 3532-3548.

128. Anitua E, Sanchez M, Zalduendo MM, de la Fuente M, Prado R, Orive G, Andia I (2009). Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif* 42: 162-170.

129. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H (2009). 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* 108: 707-713.

130. Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G, Sacco L, Batani T, Rezzani R (2011). Growth Factors, CD34 Positive Cells, and Fibrin Network Analysis in Concentrated Growth Factors Fraction. *Microsc Res Tech* 74: 772-777.

131. Heldin CH, Westermark B (1999). Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 79: 1283-1316.

132. Uutela M, Wirzenius M, Paavonen K, Rajantie I, He Y, Karpanen T, Lohela M, Wiig H, Salven P, Pajusola K, Eriksson U, Alitalo K (2004). PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis. *Blood* 104: 3198-3204.

133. Pierce GF, Vande Berg J, Rudolph R, Tarpley J, Mustoe TA (1991). Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *Am J Pathol* 138: 629-646.

134. Xu J, Clark RA (1996). Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. *J Cell Biol* 132: 239-249.
135. Hsieh SC, Graves DT (1998). Pulse application of platelet-derived growth factor enhances formation of a mineralizing matrix while continuous application is inhibitory. *J Cell Biochem* 69: 169-180.
136. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE (2006). Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc* 81: 1241-1257.
137. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: e37-44.
138. Yeo SW, Kim SW, Suh BD, Cho SH (2000). Effects of platelet-derived growth factor-AA on the healing process of tympanic membrane perforation. *Am J Otolaryngol* 21: 153-160.
139. Hsu C, Chang J (2004). Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. *J Hand Surg Am* 29: 551-563.
140. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, Deuel TF (1989). Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol* 109: 429-440.
141. Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Bilski JJ, Redmer DA, Reynolds LP, Abdullah A, Abdullah KM (2003). Wound healing: the role of growth factors. *Drugs Today (Barc)* 39: 787-800.
142. Chan RK, Liu PH, Pietramaggiore G, Ibrahim SI, Hechtman HB, Orgill DP (2006). Effect of recombinant platelet-derived growth factor (Regranex) on wound closure in genetically diabetic mice. *J Burn Care Res* 27: 202-205.
143. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 638-646.

145. Greenhalgh DG (1996). The role of growth factors in wound healing. *J Trauma* 41: 159-167.
145. Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniadou HN (1987). Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84: 7696-7700.
146. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, Moroni M, Carabelli A (2004). Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci* 30: 145-151.
147. Lind M (1996). Growth factors: possible new clinical tools. A review. *Acta Orthop Scand* 67: 407-417.
148. Bennett NT, Schultz GS (1993). Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 165: 728-737.
149. Luttenberger T, Schmid-Kotsas A, Menke A, Siech M, Beger H, Adler G, Grunert A, Bachem MG (2000). Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis. *Lab Invest* 80: 47-55.
150. Ridley AJ, Davis JB, Stroobant P, Land H (1989). Transforming growth factors-beta 1 and beta 2 are mitogens for rat Schwann cells. *J Cell Biol* 109: 3419-3424.
151. Ornitz DM, Marie PJ (2002). FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev* 16: 1446-1465.
152. Ayşe Yıldırım ST, Çiğdem Çetin, Murat Akkuş (2009). Osteogenezde Fibroblast Büyüme Faktörleri (Fbf) ve Kemik Morfogenetik Proteinlerin (Kmp) Rolü. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 16: 135-140.
153. Steed DL (1998). Modifying the wound healing response with exogenous growth factors. *Clin Plast Surg* 25: 397-405.
154. Lawrence WT, Diegelmann RF (1994). Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol* 12: 157-169.

155. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF (1983). Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 219: 983-985.
156. Aebischer P, Salessiotis AN, Winn SR (1989). Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. *J Neurosci Res* 23: 282-289.
157. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B (2006). 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* 101: e51-55.
158. Giannobile WV (1996). Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone* 19: 23S-37S.
159. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: e45-50.
160. Ademokun JA, Chapman C, Dunn J, Lander D, Mair K, Proctor SJ, Dickinson AM (1997). Umbilical cord blood collection and separation for haematopoietic progenitor cell banking. *Bone Marrow Transplant* 19: 1023-1028.
161. Majka M, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J, Ehrenman K, Pietrzkowski Z, Kowalska MA, Gewirtz AM, Emerson SG, Ratajczak MZ (2001). Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34(+) cells, myeloblasts, erythroblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in an autocrine/paracrine manner. *Blood* 97: 3075-3085.
162. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A (1969). Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 3: 81-100.
163. Stanford CM, Keller JC (1991). The concept of osseointegration and bone matrix expression. *Crit Rev Oral Biol Med* 2: 83-101.

164. Searson LJ, Gough M., Hemmings K. (2005). *Implantology in General Dental Practice.*, London: Quintessence Publishing.
165. Zarb GA,Zarb FL (1985). Tissue integrated dental prostheses. *Quintessence Int* 16: 39-42.
166. Schroeder A, van der Zypen E, Stich H,Sutter F (1981). The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillofac Surg* 9: 15-25.
167. Henry PJ (1999). Clinical experiences with dental implants. *Adv Dent Res* 13: 147-152.
168. Kroese-Deutman HC, Vehof JW, Spauwen PH, Stoelinga PJ,Jansen JA (2008). Orthotopic bone formation in titanium fiber mesh loaded with platelet-rich plasma and placed in segmental defects. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37: 542-549.
169. Hsu CW, Yuan K,Tseng CC (2009). The negative effect of platelet-rich plasma on the growth of human cells is associated with secreted thrombospondin-1. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology* 107: 185-192.
170. Shen YX, Fan ZH, Zhao JG,Zhang P (2009). The application of platelet-rich plasma may be a novel treatment for central nervous system diseases. *Medical Hypotheses* 73: 1038-1040.
171. Choi BH, Zhu SJ, Kim BY, Huh JY, Lee SH,Jung JH (2005). Effect of platelet-rich plasma (PRIP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 420-424.
172. Hakimi M, Jungbluth P, Sager M, Betsch M, Herten M, Becker J, Windolf J,Wild M (2010). Combined use of platelet-rich plasma and autologous bone grafts in the treatment of long bone defects in mini-pigs. *Injury-International Journal of the Care of the Injured* 41: 717-723.
173. Gentile P, Bottini DJ, Spallone D, Curcio BC,Cervelli V (2010). Application of Platelet-Rich Plasma in Maxillofacial Surgery: Clinical Evaluation. *Journal of Craniofacial Surgery* 21: 900-904.

174. Mannai C (2006). Early implant loading in severely resorbed maxilla using xenograft, autograft, and platelet-rich plasma in 97 patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 64: 1420-1426.
175. Mooren RE, Dankers AC, Merckx MA, Bronkhorst EM, Jansen JA, Stoelinga PJ (2010). The effect of platelet-rich plasma on early and late bone healing using a mixture of particulate autogenous cancellous bone and Bio-Oss: an experimental study in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39: 371-378.
176. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG (2002). Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 60: 1176-1181.
177. KOÇYİĞİT İD TM, ÖZDEMİR H, KARTAL Y, SÜER BT (2012). İkinci nesil trombosit konsantrasyonunun klinik uygulamaları. *Cumhuriyet Dent J* 15: 279-287.
178. Prakash S, Thakur A (2011). Platelet concentrates: past, present and future. *J Maxillofac Oral Surg* 10: 45-49.
179. Lee EH, Kim JY, Kweon HY, Jo YY, Min SK, Park YW, Choi JY, Kim SG (2010). A combination graft of low-molecular-weight silk fibroin with Choukroun platelet-rich fibrin for rabbit calvarial defect. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109: e33-38.
180. Meshram VS, Lambade PN, Meshram PV, Kadu A, Tiwari MS (2015). The autologous platelet rich fibrin: A novel approach in osseous regeneration after cystic enucleation: A pilot study. *Indian J Dent Res* 26: 560-564.
181. Tanaka H, Toyoshima T, Atsuta I, Ayukawa Y, Sasaki M, Matsushita Y, Hiraoka R, Koyano K, Nakamura S (2015). Additional Effects of Platelet-Rich Fibrin on Bone Regeneration in Sinus Augmentation With Deproteinized Bovine Bone Mineral: Preliminary Results. *Implant Dent* 24: 669-674.
182. Kim TH, Kim SH, Sandor GK, Kim YD (2014). Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Arch Oral Biol* 59: 550-558.
183. Mirkovic S, Djurdjevic-Mirkovic T, Pugkar T (2015). Application of concentrated growth factors in reconstruction of bone defects after removal of large jaw cysts--the two cases report. *Vojnosanit Pregl* 72: 368-371.

184. Takeda Y, Katsutoshi K, Matsuzaka K, Inoue T (2015). The Effect of Concentrated Growth Factor on Rat Bone Marrow Cells In Vitro and on Calvarial Bone Healing In Vivo. *Int J Oral Maxillofac Implants* 30: 1187-1196.
185. Lachmann S, Jager B, Axmann D, Gomez-Roman G, Groten M, Weber H (2006). Resonance frequency analysis and damping capacity assessment. Part I: an in vitro study on measurement reliability and a method of comparison in the determination of primary dental implant stability. *Clin Oral Implants Res* 17: 75-79.
186. Pattijn V, Van Lierde C, Van der Perre G, Naert I, Vander Sloten J (2006). The resonance frequencies and mode shapes of dental implants: Rigid body behaviour versus bending behaviour. A numerical approach. *J Biomech* 39: 939-947.
187. Anand U, Mehta DS (2012). Evaluation of immediately loaded dental implants bioactivated with platelet-rich plasma placed in the mandibular posterior region: A clinico-radiographic study. *J Indian Soc Periodontol* 16: 89-95.
188. YÜCEER E (2004). Dental İmplantların Osseointegrasyonu Üzerinde Plateletten Zengin Plazma'nın Etkileri. *Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı*,
189. Monov G, Fuerst G, Tepper G, Watzak G, Zechner W, Watzek G (2005). The effect of platelet-rich plasma upon implant stability measured by resonance frequency analysis in the lower anterior mandibles. *Clin Oral Implants Res* 16: 461-465.
190. Barewal RM, Oates TW, Meredith N, Cochran DL (2003). Resonance frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid-etched surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* 18: 641-651.
191. Huwiler MA, Pjetursson BE, Bosshardt DD, Salvi GE, Lang NP (2007). Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation. *Clin Oral Implants Res* 18: 275-280.
192. Bischof M, Nedir R, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J (2004). Implant stability measurement of delayed and immediately loaded implants during healing. *Clin Oral Implants Res* 15: 529-539.
193. Hammerle CH, Glauser R (2004). Clinical evaluation of dental implant treatment. *Periodontol* 2000 34: 230-239.

194. Elif O (2013). Trombositten Zengin Fibrinin İmplant Stabilitesi Üzerindeki Etkisinin Rezonans Frekans Analizi ile İncelenmesi. *Oral and Maxillofacial Surgery*,
195. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC (2002). Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 17: 86-94.
196. Ehrenfest DMD, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB (2009). In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology* 108: 341-352.
197. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: e56-60.

10. ETİK KURUL ONAYI

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL
ARAŞTIRMALAR
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ETHIC COUNCIL

Sayı: 24237859- 413
Konu: Onay Belgesi

Tarih:25/06/2015

Sayın; Doç.Dr.Celal ÇANDIRLI
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD.

“Farklı Trombosit Ürünlerinin Dental İmplant Primer Stabilitesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı etik kurul 2015/21 no.lu tez çalışması raportör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Faruk AYDIN
Etik Kurul Başkanı

Eki : 1 onay belgesi

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

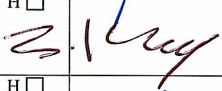
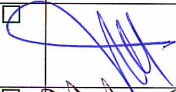
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Farklı Trombosit Ürünlerinin Dental İmplant Primer Stabilitesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi”		
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL/PLAN KODU	2015/21		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Celal ÇANDIRLI		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız-Diş ve Çene Cerrahisi		
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dt.Çağışan PİRPIR, Y.Doç.Dr.Esra ERCAN		
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1	Tarih: 22/06/2015
	Doç.Dr.Celal ÇANDIRLI'nın sorumluluğunda yürütülen Arş.Gör.Dt.Çağaçan PİRİR'a ait "Farklı Trombosit Ürünlerinin Dental İmplant Primer Stabilitesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı 2015/21 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (1002 TUBİTAK bütçe onayının dosyaya eklenmesi koşulu ile)	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.S.Caner KARAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.S. Murat KESİM Raportör:	Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Yılmaz BÜLBÜL Üye:	Göğüs Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Şafak ERSÖZ Üye:	Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Evrim ÖZKORUMAK Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Murat ÇAKIR Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

11.ÖZGEÇMİŞ:

KİŞİSEL BİLGİLER:

Soyadı, Adı : PİRİR, Çağışan
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri : 18/05/1988-RİZE
Medeni Hali : Bekar
Telefon : 0 (462) 3774751-45
Faks : 0 (462) 3253017
E-Posta : cagasanpirpir@hotmail.com
Yazışma Adresi: : KTÜ Diş Hekimliği Fakóltesi Ağız Diş Çene
Cerrahisi A.D. Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans/Yüksek Lisans	Ankara Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2011
Lise	Trabzon Yomra Fen Lisesi	2005

AKADEMİK / MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1. Araştırma Görevlisi	KTÜ Diş Hekimliği Fakóltesi	2012 -

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi

YAYINLAR

SCI EXPANDED KAPSAMINDAKİ DERGİLERDE YAYINLANAN

MAKALELER:

1. Ungor C, Atasoy KT, Taskesen F, Pirpir C, Yilmaz O. Long-Term Outcome of Arthrocentesis Plus Hyaluronic Acid Injection in Patients With Wilkes Stage II and III Temporomandibular Joint Internal Derangement. J Craniofac Surg. 2015 Oct;26(7):2104-8. doi: 10.1097/SCS.0000000000002078.



