



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

**TAVŞAN TİBİASINDA DENEYSEL OLARAK  
OLUŞTURULAN PERİİMPANTAL KEMİK  
DEFEKTLERİNİN REJENERASYONUNDA TİTANYUM  
TÜPLERDE HAZIRLANAN TROMBOSİTTEN ZENGİN  
FİBRİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**HAZIRLAYAN  
T.EMRE KUZU**

**DOKTORA TEZİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
YRD.DOÇ.DR HAKAN ÖZDEMİR**

**SİVAS  
2015**

T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TAVŞAN TİBİASINDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN  
PERİİMLANTAL KEMİK DEFEKTLERİNİN  
REJENERASYONUNDA TİTANYUM TÜPLERDE HAZIRLANAN  
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN ETKİNLİĞİNİN  
ARAŞTIRILMASI

HAZIRLAYAN

T.EMRE KUZU

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİMDALI

TEZ DANIŞMANI

YRD.DOÇ.DR HAKAN ÖZDEMİR

SİVAS

2015

Tavşan Tibiasında Deneysel Olarak Oluşturulan Periimplantal Kemik Defektlerinin Rejenerasyonunda Titanyum Tüplerde Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrinin Etkinliğinin Araştırılması” adlı Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç.Dr Mustafa Tunalı.....

Üye: Doç.Dr.H.Hüseyin KÖŞGER .....

Üye:Yrd.Doç.Dr.Vildan Bostancı.....

Üye:Yrd.Doç.Dr.Hatice BALCI YÜCE.....

Üye(Danışman) :Yrd.Doç.Dr.Hakan Özdemir.....

#### ONAY

Bu tez çalışması, 03.12.2015 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali ÇELİKSÖZ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

## ÖZET

### **Tavşan Tibiasında Deneysel Olarak Oluşturulan Periimplantal Kemik Defektlerinin Rejenerasyonunda Titanyum Tüplerde Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrinin etkinliğinin Araştırılması**

Turan Emre Kuzu

Doktora Tezi

Periodontoloji Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR, 2015, 75 Sayfa

**Amaç:** Bu çalışmada Titanyum tüplerde hazırlanan trombositten zengin fibrinin kemik rejenerasyonuna, erken dönem implant stabilitesi ve kemik implant kontağına etkisi incelenecektir.

**Materyal-method:** Çalışmada 12 adet erkek Yeni Zellanda tavşanı kullanılmış olup her bir tavşanın sağ ve sol tibiasına trephan frez ile 7 mm genişliğinde 4 mm derinliğinde defektler oluşturulmuştur. 3.3X8 mm lik implantlar (AL-Technology dental implants sharkimplants Graefelfing/Germany) tibialara yerleştirilmiş olup periimplantal defektler sırasıyla otojen greft, TZF, sentetik greft (MIS 4BONE) ile restore edilmiştir kontrol grubuna herhangi bir rejeneratif işlem uygulanmamıştır. İmplant stabilitesine Osstell ISQ cihazıyla bakılmıştır. Kemik implant kontağı ise gruplardan alınan kesitlerin histomorfometrik incelenmesiyle belirlenmiştir.

**Bulgular:** Osstell sonuçlarına bakıldığı zaman otojen greft ve T-TZF grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı değil iken diğer tüm gruplar arasında farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Kemik implant kontağına bakıldığı zaman tüm gruplar arasında farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sınırları dahilinde periimplantal defektlerde T-TZF'nin rejeneratif potansiyelinin otojen grefte yakın olduğu sonucuna varılmıştır. Araştırma sonuçları T-TZF'nin gelecekte otojen matrix olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Titanyum tüplerde hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin periimplantal defekt, Rezonans Frekans Analizi, Kemik İmplant Kontakı

## ABSTRACT

### To Investigate The Effect of Bone Regeneration Titanium Prepared Platelet Rich Fibrin Treated Experimentally Induced Peri-Implant Osseous Defects at

#### Rabbit Tibia

Turan Emre KUZU

Doctora Thesis

Department of Periodontology

Supervisor: Assoc. Prof..Dr Hakan ÖZDEMİR

2015,75 Pages

**Objective:**In this study, we aimed to examine the efficiency and the effect of Titanium-Platelet-Rich Fibrin (T-PRF), which which can be used in guided bone regeneration, and its early period regeneration capacity on implant stability and the amount of bone implant contact histomorphometrically evaluation

**Material-Methods:**Twelve male New Zealand white rabbits were used for this study.each of the right and left tibias of rabbits using a trephine bur (diameter 7.0 mm), monocortical defects were prepared (7 mm width,4 mm depth).Subsequently, dental implants(AL-Technology dental implants Shark implants) were installed into the left and right tibia (diameter 3.0 mm, length 8 mm). In the experimental groups, the peri-implant defect was filled respectively 1-autogenous grafts, 2-T-PRF 3-synthetic grafts (MIS 4BONE ). The control was left in an unfilled state. Implant stability was evaluated with the resonance frequency analysis method (RFA). bone-to-implant contact amount were obtained examining histomorphometrically the sections taken from study groups.

**Results:** According to the study results, Ostell ISQ values, the difference between the 2 groups (autogenous graft and PRF group) was statistically not significant while all other differences between groups are statistically significant.When analyzed bone-to-implant contact amount difference between all groups was statistically significant ( $p<0,05$ )

**Conclusion:** Within the limits of this study, it was found that periimplantal defects in the regeneration of T-PRF is effective almost the autogenous bone graft.We believed that T-PRF can be used guided bone regenerationand guided tissue regeneration as autogenic matrix in the future.

**Key words:**Titanium-prepared-Platelet-Rich-Fibrin,Periimplantal defect, Resonance frequency analysis,Bbone-to-implant contact

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, beni destekleyen ve deneyimlerini paylaştan Tez Danışmanım Yrd. Doç Dr. Hakan ÖZDEMİR'e

Uzmanlık öğrenimim boyunca yanımda olan desteğini esirgemeyen değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. Hülya TOKER, Doç. Dr. Hakan DEVELİOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Aysun AKPINAR, Yrd. Doç. Dr. Vildan BOSTANCI, Yrd. Doç. Dr. Emine PİRİM GÖRGÜN'e, sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm bölüm personeline.

Dostlukları ile hayatımda bana her zaman güç veren ALPER KAPDAN ve SERKAN AKSOY'a

Bu günlerime gelmemde büyük pay sahibi olan ANNEM BABAM ve KARDEŞİME

Doğduğu günden bugüne kadar sevimliliği ve yaramazlıkları ile yaşamıma büyük anlam kazandıran kızım KIVILCIM ÖYKÜ KUZU'ya

Hayatımdaki tüm zorlukları aşmamda bana yardımcı olan, zor günlerimde desteğini benden esirgemeyen hayat arkadaşım sevgili eşim MERAL KUZU'ya

**TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM**

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.-Dental İmplantların Tanım ve Tarihçesi .....	3
2.2. Osseointegrasyon.....	4
2.2.1. Osseointegrasyonda biyolojik süreç: .....	5
2.2.2. Osseointegrasyonu değerlendirmede kullanılan yöntemler[19].....	6
2.3.İmplant Uygulamalarında Başarı ve Başarısızlıklar.....	10
2.3.1. İmplantların Başarı Kriterleri .....	10
2.3.2. İmplantlarda sağ kalım kriterleri.....	11
2.3.3İmplant Uygulamalarında Komplikasyonlar ve Başarısızlıklar.....	11
2.3.4 Dental İmplant Komplikasyonlarının Sınıflandırılması .....	11
2.3.4.1.Cerrahi Komplikasyonların Sınıflandırılması .....	11
2.4.İmplantta Başarısızlık Faktörleri .....	12
2.4.1.Hekim Kaynaklı Risk Faktörleri .....	12
2.4.1.1.Cerrahi aşama .....	12
2.4.1.2.Protetik aşama .....	13
2.4.2. İmplant Materyali İle İlgili Risk Faktörleri: .....	13
2.4.2.1.Dental implant materyalinin karakteri: .....	13
2.4.2.2.Yüzey Özellikleri .....	13
2.4.3Konak ile ilişkili risk faktörleri: .....	14
2.4.3.1.Lokal Risk Faktörleri.....	14
2.4.3.1.1.Biyomekanik Okluzal Yükleme .....	14
2.4.3.1.2-Peri-implant dokuların bakteriyel enfeksiyonu.....	14
2.4.3.1.2.1 Periimplant mukozitis .....	14
2.4.3.1.2.2 Periimplantitis.....	14
2.4.4 Periimplantal doku yıkımına neden çevresel ve sistemik faktörler .....	15
2.4.4.1 Sigara, tütün kullanımı.....	15
2.4.4.2 Parafonksiyonel alışkanlıklar, brüksizm .....	15
2.4.4.3 Sistemik hastalıklar .....	16
2.4.4.3.1 Diabetes mellitus .....	16
2.4.4.3.2 Osteoporöz .....	16
2.4.4.3.3 Kemoterapi ve Radyoterapi .....	16
2.5TEDAVİ SEÇENEKLERİ .....	17
2.5.1.Tedavi Seçeneklerinde Kullanılan Rejeneratif Materyaller .....	18
2.5.1.1 Kemik greftleri .....	18
2.5.1.1.1-Otojen Greftler .....	18



2.5.1.1.2. Allogreftler .....	19
2.5.1.1.3 Ksenogreftler .....	19
2.5.1.1.4 Alloplastik greftler .....	19
2.5.1.2. Membranlar .....	20
2.5.1.2.1. Rezorbable Membranlar .....	20
2.5.1.2.2 Non-rezorbable Membranlar .....	20
2.5.1.3- Kemik Morfojenik Protein .....	20
2.5.1.4- Mine Matriks Türevleri .....	21
2.6. Rejenerasyonda Trombosit Konsantreleri .....	22
2.6.1 Platelet konsanrelerinin gelişimi .....	22
2.7.2. Trombositten zengin fibrin (plateleth rich fibrin) .....	23
2.6.2. TZF elde edilmesi .....	23
2.6.3. Trombosit konsantrelerinin farklı polimerizasyonları ve farklı molekül yapıları .....	25
2.6.4. TZF'nin Hücrel Birleşimi .....	27
2.6.5. TZF içindeki büyüme faktörleri dağılımı .....	27
2.6.5.1- Transforme edici büyüme faktörü -1 (TGF -1) .....	27
2.6.5.2- Platelet kaynaklı (türevi) büyüme faktörleri (PDGF) .....	27
2.6.5.3- İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) .....	28
2.6.5.4. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) .....	28
2.6.5.5. Epidermal Büyüme Faktörü .....	28
2.6.6 Titanyum ile Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin .....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	30
3.1. Çalışma Dizaynı ve oluşturulan çalışma gruplarının tanımı .....	30
3.3. Histomorfometrik Değerlendirme İçin Kesitlerin Hazırlanması .....	35
3.4. Kesitlerin Histomorfometrik Değerlendirilmesi .....	39
3.5. İstatistiksel Analiz .....	40
4- SONUÇLAR .....	41
4.1- Histomorfometrik Bulgular .....	41
4.2- Ostell Ölçüm Sonuçları : .....	42
5. TARTIŞMA .....	45
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	55
ÖZGEÇMİŞ .....	56
KAYNAKÇA .....	57

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Titanyum-kemik arayüzünde iyileşme..	6
Şekil 4: perimplantal doku yıkımı ile ilgili faktörler ve etkileşimleri	17
Şekil 5: TZFelde etmek için kullanılan santrifüj cihazı kan alma kiti ve tüpü.	23
Şekil 6: Santrifüj işleminden sonra TZF'nin kullanılabilir hale gelmesi.....	24
Şekil 7: TZF'nin yapısal olarak Bilateral Bağlantı Ve Equilateral Bağlantıları	26
Şekil 8 : TZF'nin şematik görüntüsü	26
Şekil 10: Tibiada deneysel olarak oluşturulan çevresel defekt.	32
Şekil 11: Otojen greft grubunda defektin otojen greft ile restorasyonu	33
Şekil 12: Kontrol grubunda defektin spontan iyileşmeye bırakılmış hali.	33
Şekil 13: Sentetik greft grubunda defektin restor edilmiş hali.	34
Şekil 15 : Örneklerin dehidrate edilesi için kullanılan alkol solüsyonları	36
Şekil 16: Dehidrate edilen örneklerin infiltre edilmesinde kullanılan tecnovit solüsyonları	36
Şekil 17: Örnekleri içeren metil metakrilat rezin blokların lam üzerine vakum altında yapıştırılması.....	37
Şekil 18: Örneklerden kesit almak için kullanılan Exact sert doku kesme cihazı	38
Şekil 19: Aşındırma cihazında 40 µm kalınlığa kadar zımparalanmış örnek	38
Şekil 20: Çalışma gruplarının kesitleri	39

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Periotest ölçüm değerlerinin klinik olarak karşılığı.....	7
<b>Tablo 2:</b> Kemik İmplant Kontağı uzunluğu .....	41
<b>Tablo3 :</b> KİK ve Ostell değerleri ile ilgili istatistiksel dağılım tablosu .....	42
<b>Tablo 4 :</b> Kemik implant kontağı miktarlarının grafiksel anlatımı .....	42
<b>Tablo 5:</b> ISQ başlangıç ve 8. Hf değerlerinin tablo olarak anlatımı .....	43
<b>Tablo 6 :</b> İmplantlar ilk yerlestirildiklerinde elde edilen Osstell ölçüm değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılması (ISQ).....	43
<b>Tablo 7:</b> ISQ ilk ve ISQ son ölçümlerinin grafiksel anlatımı .....	44

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

Al:Aluminyum  
ATM:Atmosfer  
APP:Amerikan Periodontoloji Akademisi  
BCP:Bifazik kalsiyum fosfat  
BMP:Bone morhphogenic protein  
Co:Kobalt  
EGF:Epitelyal büyüme faktörü  
EMD:Emdogain  
e-PTFE:Poli tetra flor etilen  
FGF:Fibroblast büyüme faktörü  
IGF:İnsulin benzeri büyüme faktörü  
ISQ:İmplant stabilite katsayısı  
L-TZF:Lökositten zengin trombositten zengin fibrin  
T-TZF:Titanyum tüpte hazırlanmış plateletten zengin fibrin.  
KİK:Kemik implant kontağı  
Mm:Milimetre  
MMP:Matriks metalloproteinaz  
Ncm:Newton santimetre  
PDGF,PDBF:Trombosit kaynaklı büyüme faktörü  
PGA:Propilen glikol aljinat  
RFA:Rezonans frekans analizi  
RPM:Dakikadaki santirfuj sayısı  
TGF-L:Dönüştürücü Büyüme faktörü-L  
TGF-M:Dönüştürücü Büyüme faktörü-M  
TGF- $\beta$ :Dönüştürücü Büyüme faktörü- $\beta$   
Ti:Titanyum  
TiO<sub>2</sub>:Titanyumdioksit.  
TZF:Trombositten Zengin Fibrin.  
TZP:Trombositten Zengin Plazma  
 $\mu$ M:Mikrometre  
 $\pm$ :Hata Payı

## 1.GİRİŞ

Trombosit ürünleri ilk olarak ciddi trombositopenili hastalarda hemorajiyi önlemek ve tedavi etmek amacıyla kullanıldı.Kandan elde edilen yarayı kapatmaya yarayan ve iyileşmenin başlamasını uyaran bu fibrin yapıştırıcı ürünler ilk kez 40 yıl önce uygulanmıştır.TZP (Trombositten Zengin Plazma) yapılan çalışmalarla yumuşak doku ve sert doku iyileşmesine ciddi anlamda pozitif yönde katkısı olduğu belirlenen otolog platelet metabolitidir. Trombositten Zengin Fibrin (TZF) ise ilk kez Choukroun ve ark. tarafından tanımlanmış olup diğer TZP eldesine göre daha kolay elde edilebilen ikinci jenerasyon platelet konsantresidir.[1] Santrifüj işlemi sonrası, doğal pıhtılaşma mekanizmasının yarattığı lökositten ve trombositten zengin pıhtı, kanın herhangi bir biyokimyasal modifikasyona gerek kalmadan elde edilmesi sağlanır[2].

TZF hazırlama protokolü ise basamak basamak şu şekildedir.

1-Hastanın kendisinden alınan venöz kan (10 ml) herhangi bir antikoagülan içermeyen cam kaplı silikon ya da cam tüpe hemen yerleştirilir.

2- Antikoagülan yokluğunda platelet aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu hemen tetikleneceğinden, vakit geçirilmeden venöz kan santrifüj cihazında 2800 rpm'de 10 dk. santrifüj edilir.

Santrifüj işleminden sonra tüpün alt kısmında toplanan kırmızı kan hücreleri katmanı, tüpün üst kısmında trombositten fakir asellüler plazma, tüpün orta kısmında ise trombositten zengin fibrin yani TZF pıhtısı oluşur.

TZF kompleks bir üç boyutlu yapıdaki fibrin matrisi oluşturur fibrin matrikste, alınan kanın trombosit ve lökositlerinin büyük bir kısmı toplanmıştır. Hastadan alınan kan ile oluşan TZF, dolaşımdaki eritrosit/trombosit oranını tersine çevirerek, büyüme faktörlerinin konsantre halde cerrahi bölgesine uygulanmasını sağlamak, yara iyileşmesini ve rejenerasyonu hızlandırmaktadır[3, 4].

Yara iyileşmesi süreci, doku tamirini arttırmak için uyum içinde hareket eden çok sayıda büyüme faktörünü içerir. Hayvanlardaki çalışmalarda trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet derived growth factor-PDGF), epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor-EGF), transforme edici büyüme faktörü (transforming growth factor-TGF) TGF-L ve TGF-M ve fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor-FGF) gibi polipeptid büyüme faktörlerinin yumuşak doku tamirini arttırdığı gösterilmiştir[5]

Lökosit ve plateletten zengin fibrin (L-TZF) başarıyla yara iyileşmesi optimize etmek için kullanılan trombosit konsantresidir.Çeşitli çalışmalar, aynı zamanda kemik oluşumunu teşvik etmek yeteneğine sahip olabileceğini göstermektedir.Diş hekimliğinde TZF'nin ve TZF membranının potansiyel kullanım alanları yumuşak doku iyileşmesinin güçlendirilmesi, kemik greftleri ile birlikte YDR ve YKR (yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonları) uygulamalarında, sinüs membran perforasyonlarının kapatılmasında veya tek başına sinus lift uygulamalarında osteokondüktif greft materyali olarak sayılabilir.[6]

Ayrıca kazanılmış ya da oluşturulmuş kemik defektlerinin tamirinde kullanılabileceği gibi dental implantların çevresinde oluşabilecek primer veya sekonder kemik kayıplarında da kullanım alanı bulmuştur.Son çalışmalarda TZF protokolünün cam tüpler yerine titanyum tüplerde santrifüj edilmesinin daha efektif sonuçlar oluşturabileceği ve bağ doku, kemik doku formasyonunu artırabileceğini destekleyen çalışmalar yapılmıştır.[7]

2001 yılında Choukroun tarafından içerisinde lökosit ve trombosit bulunduran otojen bir materyal olarak geliştirilen ve bir çok klinik çalışmada kullanılan TZF'nin yapılan araştırmalarda bazı olumsuz özellikleri olduğu belirtilmiştir.O'Connell silika ile etkileşimin kaçınılmaz olduğunu silika partiküllerinin az bir kısmının buff coat ya da fibrin pıhtı yada trombositten fakir plazma ile hastaya geçebileceğini bildirmişlerdir.[8]

Titanyum tüplerde hazırlanmış TZF (T-TZF) bu silika etkileşimini elimine etmek için geliştirilmiştir.Bu yöntemde geleneksel prosedürde 10 ml lik Grade IV titanyum tüplere hemen alınan venöz kanın 2800 rpm de 12 dk. Santrifüj ile elde edilmektedir.Fibrin pıhtı tüpte kırmızı kan hücreleri ile hücresiz plazma arasında bulunmaktadır.[9]

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Dental İmplantların Tanım ve Tarihçesi

Tıp alanında implant terimi genel anlamıyla “tedavi amacıyla suni bir materyalin vücut içerisine yerleştirilmesi” olarak kullanılır. Dişhekimliği pratiğinde günümüzde geniş bir kullanım alanına sahip dental implantlar, üzerine yapılacak olan proteze dayanak olması amacıyla çene kemiğinin içine, üzerine veya mukozaya yerleştirilerek diş kökü vazifesi görmesi beklenen materyallere verilen isimdir.[10]

Dental implantların yüzyıllar boyunca değişerek ve gelişerek günümüz dişhekimliği pratiğinin vazgeçilmez tedavi materyalleri arasında yerini aldığını görüyoruz. Tarih boyunca çekilmiş dişler, tahta parçaları, kurumuş kemik gibi nesnelere implant materyali olarak kullanılmıştır[11].

Elimizdeki verilere göre; dental implantolojiye ait en eski buluntuların ülkemizde, İzmir dolaylarında yapılan arkeolojik çalışmalar sonucu bulunduğu ve bu kanıtların M.Ö. 550 yıllarına ait olduğu bilinmektedir[12].

1931 yılında Honduras'ta yapılan kazılarda M.S. 600 yıllarına ait Maya uygarlığında yaşamış 20'li yaşlarda bir kadın mandibulası bulunmuş ve alt çenede eksik dişlerinin yerine, deniz canlılarının dış kabuklarının implante edildiği tespit edilmiştir. 12. yüzyılda Abulcosid Zaero, çekilen bir dişin yerine bir inek dişinin implante edilebileceğinden bahsetmiştir.[11]

1953'te Sollier ve ark. kemik içi implantın dikey yönde kemiği boydan boya kat etmesi ve kemiğin ötesinden çıkan ucunun vidalarla sabitleştirilmesi yöntemini kullanarak transosseöz implant kavramını ortaya atmışlardır [11]. 1968'de Linkow blade implantları keşfederek implantolojiye farklı bir perspektif kazandırmıştır. Bu zamana kadar alveol kemiğinin derinlik ve yüzey olmak üzere sadece iki boyutu düşünülüyorken, Linkow alveol kemiğinin genişlik boyutunu da değerlendirerek blade implantları geliştirmiştir[11].

Lecluse 1780 yılında azı dişlerini çekip içlerini kurşunla doldurup dişeri yeniden alveol kemiğine yerleştirmiş ve bu işlemin üzerinden sekiz gün geçtikten sonra hastaların ağrı şikayeti olmaksızın bu dişleri kullanabildiğini söylemiştir. Lecluse bu yöntemi başarılı bir şekilde 300'ün üzerinde hasta grubuna uyguladığından söz etmiştir [13].

Dentalimplantların yüzyıllar boyunca değişerek ve gelişerek günümüz diş hekimliği pratiğinin vazgeçilmez tedavi materyalleri arasında yerini aldığını görüyoruz.

Modern anlamda günümüzde kullandığımız kemik içi implantların gelişimine yönelik ilk bilimsel çalışmaları 1960'lı yıllarda İsveç'te Branemark ve ark.'nın saf titanyum implantlar ile yaptıkları deneysel araştırmalar oluşturur . Bu çalışmalar sırasında ilk defa osseointegrasyon kavramı ortaya atılmıştır. Daha önce Linkow; başarılı bir implantasyon sonrası iyileşme sürecinin ardından implant yüzeyi ile canlı kemik doku arasında periodontal ligamente benzer yapıda fibröz doku oluşmasının gerekli olduğunu iddia etmiştir [11], Branemark ve ark. yaptıkları deneysel çalışmalar neticesinde Linkow'un tezini çürütmüşler ve 1969'da kemik ile implant yüzeyi arasındaki ilişkiyi tarif eden osseointegrasyon kavramını; *"yaşayan kemik dokusu ile titanyum implantarasında, ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile gözlenen direkt temas"* şeklinde günümüze kadar geçerliliğini koruyan tanımını yapmışlardır. . Sonrasında Schroeder ve ark. implant ile kemik arasındaki bağlantıyı *"fonksiyonel ankiloz"* olarak tanımlamıştır.Başarılı bir osseointegrasyon sürecinin ardından implant-kemik kontak bölgesinden alınan histolojik kesitler incelendiğinde arada yumuşak doku olmaksızın implant yüzeyi ile kemik doku arasında direkt temas olduğu görülmektedir.[14]

## **2.2. Osseointegrasyon**

İmplant çevresindeki dokuların iyileşmesi ve remodeling metabolizması kompleks bir dizi olaylar bütünü olup bu olaylar bütününün temelindeki kavram osseointegrasyondur.[15]

Osseointegrasyon latince bir kelime olup *"os"*(kemik) ve *"integrate"* (birleşmek) kelimelerinin birleşmesiyle oluşur klinik tanım olarak ise *"canlı kemik dokusu ile implant arasında fibröz bağ dokusu olmaksızın oluşan ve ışık mikroskobu düzeyinde görülen direkt bağlantı"* şeklindedir.

Osseointegrasyon ile ilgili daha sonraları Albrektsson et al. osseointegrasyonu *"canlı kemik ve yük taşıyan bir implant yüzeyi arasında direkt, fonksiyonel ve yapısal bağlantı"* şeklinde tanımlamıştır Albrektsson güvenilir bir osseointegrasyonun sağlanması için gerekli olan faktörleri şöyle sıralamıştır.[15]

- 1) İmplant malzemesinin biyouyumluluğu.
- 2) İmplant materyalinin dizaynı.



- 3) İmplantın yüzey özelliği.
- 4) Hazırlanan implant yuvasının durumu.
- 5) Kullanılan cerrahi teknik.
- 6) Protez aşamasındaki yükleme koşulları,[15]

Zarb osseointegrasyonu kendince şöyle tanımlamıştır;“alloplastik bir materyalin fonksiyonel yüklemede , kemik doku ile asemptomatik rijit bir fiksasyon sağlaması ve bu fiksasyonun sürdürülmesi”şeklinde tanımlamıştır.[16]

### 2.2.1. Osseointegrasyonda biyolojik süreç:

İmplant yerleştirildikten sonra biyolojik bir süreç olan kemik iyileşmesi kompleks bir olaylar bütünü olup iki farklı kemik oluşumu gözlemlenmektedir bunlar membranöz ve endokondral kemikleşmelerdir.[17]

**Endokondral kemikleşme:**uzun kemiklerin epifizyal plaklarında ve mandibulanın kondil başında gerçekleşen kemikleşmelerdir.[17]

**Membranöz kemikleşme:**Mezenşimal hücrelerin osteoid üreten osteoblastlara dönüşümü şeklinde oluşan kemikleşmeye verilen isimdir.Kalvaryumda fasiyal kemiklerin çoğunda ve mandibulada bu şekilde kemikleşme görülür.Bu kemikleşme çeşidine temel olarak primer kemik iyileşmeside denir ve implant etrafı kemik oluşumu bu şekilde kemikleşmeye örnektir.[17],

İmplant kemiğe yerleştikten sonra çevre kemikte gerçekleşen olaylar 3 aşamada gerçekleşir.

- 1-İnflamatuar faz.
- 2-Proliferatif faz.
- 3-Maturasyon fazı.[17]

1.İnflamatuar faz

İmplant yuvasını drilleme protokolü sonrası oluşan doku yaralanması erken dönemde trombositlerin implant yüzeyi ile temasıyla birlikte hücre içi granüller serbest kalır ve devamında pıhtı oluşur.Yara iyileşmesinin bu aşamasında hakim hücre grubu nötrofiller olup bu hücrelerin asıl görevleri debridman ve yaralanmış dokuları fagosite etmektir.Dokuların sindirimi nötrofillerin yapısında bulunan elastaz, kollejenaz ,gibi enzimler aracılığıyla gerçekleşir.Beşinci gün sonrası tabloya hakim olan hücre grupları makrofajlar olup bu süreç reperatif süreç sonuna kadar devam eder.[17]

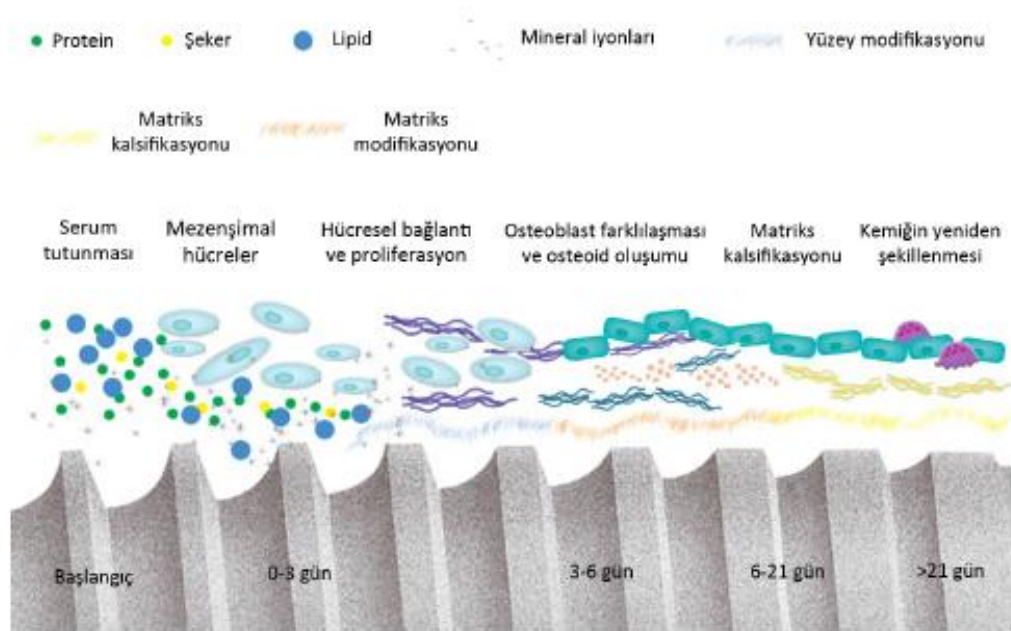
## 2.Proliferatif faz

Bu safhada yara bölgesinde revaskularizasyon ve immatür bağ doku matriksi oluşumu görülür,Lokal inflamatuvar hücreler yara içinde kollajen üretimini başlatır , kollajen ve zengin kapiller ağ kombinasyonu granülasyon dokusu oluşumu ile sonuçlanır.Daha sonra sitokinlere ve hipoksiye cevaben mezenşimal hücreler fibroblastlara,kondroblastlara ,osteoblastlara farklılaşır. Başlangıçtaki fibröz doku ve matriks yapı sonunda woven bone yani örgü kemik isimli yapıya dönüşür.Bu kemik iyileşme sonrası 4-6 haftalık süre zarfında olaya hakim histolojik kemik çeşididir.[17]

## 3.Maturasyon fazı

Bu fazda osteogenez süreci ,osteoblastik hücrelerin toplanması,çoğalması ve farklılaşması şeklinde devam eder.Farklılaşmış osteoblastlar matriks mineralizasyonuna katkıda bulunur.[17]

Dental implantın yüklenmesi örgü kemiğin daha organize bir yapı olan lameller kemiğe dönüşümünü stimüle eder.Daha sonra ise fonksiyon altındaki kemik dokuda gelen kuvvetler ile kemiğin remodeling başlar ki bu bir ömür sürer.[15]



Şekil 1: Titanyum-kemik arayüzünde iyileşme.[18]

### 2.2.2. Osseointegrasyonu değerlendirmede kullanılan yöntemler[19]

I.Radyolojik yöntemler

II.İmplant stabilite ölçümleri

- 1.Perküsyon testi
- 2.Periotest
- 3.Çıkarma tork testi
- 4.Rezonans frekans analizi

#### I-Radyolojik Yöntemler

Radyolojik muayene hem implant cerrahisi öncesi hem de sonrası için en yaygın kullanılan yöntemdir.panoramik filmler, periapikal filmler ve daha ileri olarak bilgisayarlı tomografilerden faydalanılmaktadır.[19]

#### II.İmplant stabilite ölçümleri

##### 1.Perküsyon testi

Diş hekimliği rutinindeki perküsyon testinin implant üzerinde uygulanan halidir sistem ayna ya da sondgibi bir aletin sapı ile implantın üzerine vurma ve çıkan sesin yorumlanması üzerine kurulmuştur, çıkan ses iyi ve yüksek frekansta ise osseointegrasyonun olduğu anlamına gelir, düşük frekansta ve kötü bir ses ise osseointegrasyonun oluşmadığını gösterir.[20],

##### 2-Periotest

Periotest <sup>TM</sup> 1980 li yıllarda SIEMENS firması tarafından geliştirilmiş olup günümüzde Gulden Medizintechnik (Periotest <sup>TM</sup> device, Medizintechnik Gulden,BENNSHEİM Germany) tarafından üretilmektedir.Geliştirilme amacı periodonsiyumdaki destek azalmasını sayılabilir verilerle ölçmek ve mobilite açısından değerlendirmektir .

Osseointegrasyon seviyesinin implantların yüklenmesi için yeterli olup olmadığınıv belirlenmesinde kullanılan periotest ölçüm degerleri tablo 1’de özetlenmektedir.[21]

**Tablo 1:** Periotest ölçüm degerlerinin klinik olarak karşılığı.[21]

Periotest ölçüm deger aralığı	Anlamı
<b>-8 ile 0 arası</b>	<b>Yeterli osseointegrasyon, implant yüklenebilir</b>
<b>+1 ile +9 arası</b>	<b>Klinik muayene gerekli, bir çok vakada implantlar yüklenmeye henüz hazır degildir</b>
<b>+10 ile +50 arası</b>	<b>Osseointegrasyon yetersiz, implant yüklenmemelidir</b>



Şekil 2:Periotest Cihazı[17]

### 3.Çıkarma tork testi

Bu yöntemde osseointegrasyonu değerlendirmek için implantlara 10 Ncm'den 20 Ncm'ye kadar tork uygulanır ki implantlar eğer bu testen geçemez ise osseointegrasyonun yetersiz olduğu düşünülür.Böylece hem implant-kemik arasındaki bağlantının makaslama kuvvetine olan olan direncini hemde implantın çevre dokulara bağlanma kalitesi değerlendirilmiş olur [22].

### 4. Rezonans Frekans Analizi

Rezonans Frekans Analizi (RFA) yöntemi ilk kez 1996 yılında Meredith tarafından denenmiştir.[23].Bu yöntem ile implantların primer stabilitesinin ölçülebileceği, implant stabilitesinin uzun dönem zarfında takibi ve osseointegrasyonun sayısal ölçüm ile değerlendirilebilme imkanı olabileceği bildirilmiştir [24].

RFA yönteminde sabit durumda ilerleyen frekans dalgası ve uyarılabilen bir transdüktör kullanılır.Bu transdüktör implant veya dayanak üzerine vidalanır ve transdüktöre gönderilen rezonans frekansına alınan cevap ile çevre doku içindeki implantın stabilitesi ölçülür[25].

Rezonans frekans analizini yapan ilk ticari cihaz Osstell® adı altında piyasaya sürülmüştür (Osstell, Integration DiagnosticAB, Goteborg, Sweden).Daha sonraki dönemlerde aynı firma ait olan, implant veya abutmenta bir alüminyum peg ile vidalanan ve ölçümlerin kablosuz yapmaya imkan veren OsstellMentor® cihazı ve piyasaya sürülmüştür.(Mentor, Integration Diagnostic, Goteborg, Sweden).OsstellMentor® cihazında 'Smart Peg' implanta ya da abutmenta vidalanabilen,dönüştürücü, pime verilen isimdir.OsstellMentor® cihazı bu pimin

oluşturduğu manyetik sahayı algıladığında SmartPeg'i süresi yaklaşık 1 milisaniye olan manyetik bir etki ile uyarır uyarıyla beraber küçük vibrasyonlara başlayan SmartPeg isimli pimin ucundaki mıknatıs, OsstellMentor® cihazının uç kısmındaki elektrik akımı oluşturur. Bu akım rezonans frekans analizatörü tarafından çözülür ve değerlendirme sonucu, rezonans frekansının algoritması ISQ (İmplant stabilite kotası) olarak verilir.[26]

Normalde frekans Hertz (Hz) ile ölçülür ve 3500-8500 Hz aralığındadır ama bu ölçek değerlendirilebilir olmadığından ISQ'a çevrilmiştir. ISQ değeri 0-100 arasında değişir. ISQ değeri ne kadar yüksek olursa implantın stabilitesi o kadar fazla olur.[26],[23, 27]

Osstell ISQ, son olarak tasarlanan cihaz olup kullanım kolaylığı , boyutunun daha da küçültülmüş olması Setinde bulunan kendine ait Smartpeg'i ya da her implant firması, bu doğrultu da kendi implant dizaynlarına göre ürettiği smartpeglerin varlığı gibi avantajları bulunmaktadır.Data Manager yazılımı ile bilgisayarda hastaya dair bilgilen ve ölçüm sonuçları saklanabilir. Ölçümler entegre aktarım ünitesi sayesinde bilgisayara aktarılabilmesi gibi bazı avantajları vardır.[28]



Şekil 3 :OSTELL ISQ cihazı ve Smartpeg[28]

Araştırmalar cihazın avantajlarını şöyle sıralamaktadır:

1-Yükleme zamanını bildirir: Osstell, hekim tarafından yerleştirilen implantın stabilitesini ve kemik kalitesini ölçülmesini sağlar ,aynca implantın yükleme zamanı hakkında bilgi verir.

2- Hatalardan kaçınmayı sağlar: Osstel diş hekiminin implant çevresindeki iyileşmeyi ve değişiklikleri ölçmesini sağlar.Bu şekilde güvenli bir restorasyon için uygun zaman belirlenebilir. Aynca olası hatalar önceden belirlenip gerekli önlemler alınabilir Bu özellik direkt olarak klinik başarısızlıkların sayısını da azaltır.

3- İmplant performansını değerlendirir: Osstel İmplantın klinik performansının ölçülmesini sağlar ve böylece implant sistemleri arasında seçim yapılabilir.

4- Hasta takibini kolaylaştırır: Osstell diş hekiminin hasta kayıtları ile beraber tutabileceği ölçümler elde etmesini sağlar. Bu hasta takibinde ve yasal uygulamalarda yararlı olacaktır ,[28].

ISQ cihazının değer aralığı 0-100 arasında olsada Genellikle ölçümler 40-80 arasında dağılım gösterir.Yapılan bazı klinik çalışmalar sonucunda implant stabilitesinde kabul edilebilir değer aralığı 55 -85 ISQ arasında bulunmuştur[23]

### **2.3.İmplant Uygulamalarında Başarı ve Başarısızlıklar**

#### **2.3.1. İmplantların Başarı Kriterleri**

İmplant uygulamalarında uzun dönem klinik başarı, implantın primerstabilitesi ve yumuşak doku bütünlüğünün devamına bağlıdır.Primer stabilite, osseoentegrasyon miktarına bağlı olup osseointegrasyonun sağladığı yapısal ve fonksiyonel temasın bozulması implant tedavilerinde başarısızlıklara neden olur.

İmplantın başarısında Alberktsson ve Zarb'ın belirttiği kriterler en çok kabul gören kriterler olup , bunlar sırasıyla şöyledir.

- 1-İmplantlarda klinik olarak mobilite olmamalıdır.
- 2-Radyografid eperiimplantal bölgede radyolusensi olmamalı
- 3-Birinci yıldan sonra İmplant etrafındaki dikey yöndeki kemik kaybı max.0,2 mm.den fazla olmamalıdır
- 4-Fonksiyondaki implantta ağrı, parestezi, nöropati gibi bulgular olmamalıdır.

5-İmplant üstü protezlerde sağ kalım oranları ilk 5 yılda minimum %85; 10 yıl sonunda ise %80 olmalıdır.

Alberktsson ve ark.'nın implantta başarı kriterleridaha sonra American Periodontoloji Akademisi (AAP)tarafından 2000 yılında modifiye edilmiş olup başarı kriterleri şöyledir.

- 1) Ağrı, enfeksiyon, nöropati, parestezi gibi major semptomlar olmamalı
- 2) İmplant mobilitesi olmamalı
- 3) Radyografide ilerleyen bir radyolüsensi gözlemlenmemeli.
- 4) İmplant yerleştirilmesini takip eden ilk yıl sonrası yıllık 0,2mm'den az kemik kaybı gözlemlenmeli.
- 5) Protetik restorasyonun hasta ve hekimi memnun etmelidir.[29]

### **2.3.2. İmplantlarda sağ kalım kriterleri**

İtalyaPisa'da Uluslararası Oral İmplantologlar Kongresinde (2007) İmplant Başarı Kalitesi sınıflaması oluşturulmuştur .

Sınıflamaya göre klinik tablo üç başlıkta değerlendirilmektedir: başarılı, sağ kalan,başarısız implantlar.Başarılı implantlar sınıfında minimum 1 yıl süreyle protetik restorasyona dayanak olmuş, sağ kalan başlığı altında optimum denemiyecek ancak fonksiyonda olan implantlar ve başarısız implant sınıflaması ise veya uzaklaştırılması gereken ya da kaybedilen implantları tanımlamaktadır. [30]

### **2.3.3İmplant Uygulamalarında Komplikasyonlar ve Başarısızlıklar**

Uluslararası Oral İmplantologlar Kongresi Pisa Toplantısında alınan kararlara göre implantta başarısızlık kavramı kaybedilen yada ağız ortamında uzaklaştırılacak kadar kötü durumdaki implantlar için kullanılır. İmplant komplikasyonu tanımı ise tedaviden sonuç alınamadığı ya da protez tesliminden sonra ek tedavi gerektiren durumları kapsar.[31]

### **2.3.4 Dental İmplant Komplikasyonlarının Sınıflandırılması**

#### **2.3.4.1.Cerrahi Komplikasyonların Sınıflandırılması**

##### **2.3.4.1.1 Misch ve Wang**

1-1.Tedavi planlaması kapsamındaki komplikasyonlar

1-2.Anatomik oluşumlarla ilişkili (Sinir hasarı, kanama, ) komplikasyonlar

1-3.Operasyon sırasındaki hatalar kaynaklı (kemiğin ısınması, osteotominin aşırı preparasyonu),komplikasyonlar[32]

1-4.Diğer

2.3.4.1.2-Greenstein ve ark.[33]

1.Yumuşak doku yaralanmaları

2.Sert doku yaralanmaları

#### **2.3.4.2-Protetik Kompikasyonların Sınıflandırılması**

##### **Jung**

**Biyolojik komplikasyonlar:**Periimplantal dokuları etkileyen komplikasyonlar.

**Estetik komplikasyonlar:**Hekim veya hastayı tatmin etmeyen estetik durum.

**Teknik komplikasyonlar:**İmplant ya da üst yapı ile ilgili mekanik hasarlar.[34]

#### **2.4.İmplantta Başarısızlık Faktörleri**

İmplantların başarısızlığı ile ilgili risk faktörleri ana başlık olarak hekim, implant ve konakla ilişkili faktörler olarak 3 e ayrılabilir

##### **2.4.1.Hekim Kaynaklı Risk Faktörleri**

İmplant yerleştirilmeden önce klinik ve radyolojik incelemeler rutinde kullanılan tetkiklerdir. Radyografiler implantın uygulanacağı bölgedeki kemiğin yoğunluğunu, kalitesini ve miktarını incelemeye ve kemiğin mandibular kanal ve maksiller sinüs gibi komşu anatomik yapılar ile ilişkisini incelemeye kullanılmaktadır [35].

Radyolojik teknikler periapikal radyografiler, panoramik radyografiler, bilgisayarlıtomografi ve manyetik rezonansgörüntülemedir. İntraoral radyografilerin yaklaşık % 14'lük büyütme (magnifikasyon) gösterdiği Panoramik radyografilerin ise bu büyütme oranı yaklaşık % 25 civarında olduğu rapor edilmiştir her iki radyografik yöntemdede kesin ölçümler için bazı hazırlıklar gerekmektedir [36].

Panoramik ya da ağız içi filmlerin yukarıda bahsedilen problemlerinden ötürü gerekli görüldüğü takdirde bilgisayarlı tomografi ya da dental volümetrik tomografi gibi yöntemlerinden yararlanılabilir.

İmplant tedavisi multidisipliner bir tedavi olup tedavinin başarısı iyi bir iletişim ve işbirliğinden geçmektedir.[37]

##### **2.4.1.1.Cerrahi aşama**

Bu aşamada karşımıza çıkan önemli sorunlardan biri iyi bir irrigasyonda yapılmayan frezleme işlemi sonucunda açığa çıkan ısının kemikte hasar oluşturmasıdır,Kemiğin 1 dakika boyunca 47°C sıcaklığa maruz kalırsa kemik dokuda nekroz başlar.[38]



### **2.4.1.2.Protetik aşama**

Protez ile ilişkili planlama hataları implant başarısını etkilemektedir. Kron genişliği, oklüzal düzlemin uyumu gelen oklüzal kuvvetlerin kontrollü dağılımını sağlar. Artmış oklüzal yükler implantlarda mekanik hasarlara ve peri-implant kemikte mikro çatlaklar gibi biyolojik hasara ve komplikasyon kontrol altına alınmazsa osseointegrasyonun kaybına yol açar. İyi planlanmış bir protezde oklüzal kuvvetler implantın uzun aksına paralel gelmelidir. Lateral ve oblik kuvvetler yıkıcı kuvvetler olup bu kuvvetlerin protez dizaynında minimuma indirilmesi gereklidir.[38].

### **2.4.2. İmplant Materyali İle İlgili Risk Faktörleri:**

**2.4.2.1.Dental implant materyalinin karakteri:**İdeal dental implant materyalinde aranan özellikler şöyledir

- 1) Biyouyumlu olmalı,
- 2) Protetik fonksiyon için dayanıklı olmalı,
- 3) İmplant çevresindeki dişeti ve kemiğe adapte olabilmeli,
- 4) Oklüzal kuvvetleri implant çevresindeki kemiğe uygun olarak iletebilmeli,
- 5) Çeşitli peri-implant mikrobiyal birikimlere dirençli olmalıdır.[39]

Gerçekte hiçbir dental implant sistemi tüm kriterleri karşılayamaz. Bu faktörlerin arasında en önemlisi implantın Biyouyumlu olması yani implantın uygun konak cevabı göstermesidir ki biyoyum göstermeyen implant materyalinin kullanımı uygunsuz konak cevabını başlatarak implant başarısızlığına sebep olur. İmplant biyouyumluluğunu geliştirmek için birçok kaplama teknikleri geliştirilmiştir. Bu kaplamalar; titanyum oksit (TiO<sub>2</sub>), seramik kaplama, elmas kaplama şeklinde sınıflandırılabilir. Günümüzde uygulanan birçok dental implant materyali insan dokularına biyouyumludur. Bu dental implantlar genellikle titanyum, titanyum-alüminyum vanadyum (Ti-6Al-4V), krom-kobalt-molibden karışımı olabilmektedir.

Kullanımları kanıta dayalı ve yüksek başarı oranlarına sahiptir[36].

### **2.4.2.2.Yüzey Özellikleri**

İmplant yüzeyi boyun ve gövde kısmında farklı özelliklerde olup Boyun kısmında bakteriyel birikimi önlemek amacıyla parlak yüzeyler oluşturulurken ,Gövde bölümünde osteoblast adezyonu ve osseointegrasyonu artırmak için pürüzlü yüzeyler tercih edilir.[40]

Gövde kısmındaki pürüzlülüğün yanında daha iyi osseointegrasyon değerleri için implant yüzeyinin çeşitli tekniklerle özellikleri geliştirilmiştir. Titanyum plazma sprej veya hidroksiapatit kaplamalar en fazla yüzey modifikasyon yöntemleridir.[41]

### **2.4.3 Konak ile ilişkili risk faktörleri:**

#### **2.4.3.1. Lokal Risk Faktörleri**

##### **2.4.3.1.1. Biyomekanik Okluzal Yükleme**

Optimal şatlarda yapılan bir implant ve üst yapı olsa bile peri-implant kemik kayıpları kaçınılmazdır. Bu durum periimplantal ve periodontal dokuların karşılaştırılmasıyla açıklanabilir. Dişlerde periodontal ligament varlığı okluzal kuvvetlere karşı periodontal dokuları korurken aynı durum dental implant ve kemik arayüzündeki aşırı yüklerin karşılanmasında geçerli değildir[42].

Sonuç olarak aşırı okluzal yükler peri-implantal kemik dokuda gerilmeye neden olmaktadır. Alveoler kemikte oluşan aşırı yükleme ile kemikte mikro fraktürler oluşur.[43]

##### **2.4.3.1.2- Peri-implant dokuların bakteriyel enfeksiyonu**

Periimplantal dokular hücresel, vasküler bakımdan periodontal dokularla kıyaslanıldığında daha zayıftır. Bu zayıflıkta peri-implant dokularda oluşan bir hastalığın periodontal dokulara göre daha hızlı ilerlemesine neden olabilir.[44]

###### **2.4.3.1.2.1 Periimplant mukozitis**

Periimplantal mukozal dokularla sınırlı geri dönüşümlü bir inflamatuvar lezyonlara verilen isimdir.

###### **2.4.3.1.2.2 Periimplantitis**

Peri-implant mukozitisin ilerlemesi sonunda, implantta boyun bölgesindeki kemikte kayıp ile başlayıp, daha sonra, radyografide belirgin kemik kaybına kadar ilerleyen lezyondur.[45]

Peri-implant mukozitis tablosunda bakteriyel dental plak en önemli etiyolojik faktördür ve bu tablo klinik olarak gingivitise benzer.[46]

Mombelli ve ark. peri-implantitisin klinik göstergelerini şöyle özetlemiştir.

- 1) Radyografide görülen vertikal kemik kaybı
- 2) periimplantal cep formasyonu
- 3) Sondlama kanama
- 4) Mukozada hiperemi ve ödem

5) Hastalarda ağrı yönünde bir semptom bulunmaması[47]

Peri-implantitis ve periodontitisteki dental plak , hem içerik hem de miktar açısından benzer olduğu için klinik olarak birbirine yakın tablolardır.[48].

Periodontal ve peri-implant dokulardaki inflamasyon dokuların farklı anatomik özellikleri kaynaklı farklı yönde ilerleme gösterir.İmplant çevresi dokularda plak kaynaklı lezyonların sınırlanması periodontal dokulara göre daha zordur.[49].

Ericsson ve ark. 3 aylık plak birikimine karşı periodontal ve periimplantal dokuların cevabını değerlendirmişlerdir. Her iki dokudaki inflamasyonun birçok ortak özelliği olmasıyla beraber peri-implant dokulardaki enflamasyonun apikale uzantısı, periodontal dokulara göre çok daha belirgindir.[50].

Periodontal ve peri-implant yumuşak dokuların birçok ortak özelliği olmasıyla beraber periimplantal dokularda kollajen fibrillerin yerleşimi ,daha fazla kollajen içeriği olması ve daha az sayıda fibroblast varlığı gibi farklılıklar vardır ayrıca Peri-implant mukoza, plak enfeksiyonuna karşı skar dokusu oluşturma eğilimindedir.[51]

#### **2.4.4 Periimplantal doku yıkımına neden çevresel ve sistemik faktörler**

##### **2.4.4.1 Sigara, tütün kullanımı.**

Nikotin hücre çoğalmalarını durdurur ve hücre bazında sitotoksik bir maddedir. Nikotin aynı zamanda osteoblastlara farklılaşmayı engeller ve alveolar kemiğin kalitesini düşürür.Sigaranın implant başarısına etkisi ile ilgili yapılan retrospektif bir çalışmada implant kaybı ile sigarakullanımı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.Toplam 540 hastada 6 yılını tamamlamış 2194 implant çalışmaya dahil edilmistir.Sigara içen hastalara toplam 1804 implant, sigara içmeyenlere ise 390 implant yerleştirilmiştir. 6 yıllık sürecin ardından sigara kullanan hastalara yerleştirilen 390 implantın, 44'ü kaybedilmiş (%11.28), sigara kullanmayan hastalara yerlestirilen 1804 implantın ise 86'sı başarısız olmuştur (%4.76).Her iki grupta kullanılan implant sayıları arasında fark bulunsa da çalışma sonuçları sigara içenlerde implant basarisinin anlamlı olarak azaldığını göstermektedir .[52]

##### **2.4.4.2 Parafonksiyonel alışkanlıklar, bruksizm**

İmplant destekli restorasyon planlamasında bruksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıkları olan hastalarda dikkatli olunmalıdır,yapılan çalışmalarda implantlarında kırık görülen hastaların %77'sinden fazlası hikayesinde bruksizm olan hastalardır .[44]

### **2.4.4.3 Sistemik hastalıklar**

İmplant başarısızlığı ile ilgili sistemik faktörleri aşağıdaki gibi sıralıyabiliriz.

- Diabet
- Romatolojik Hastalıklar,
- Metabolik Kemik Hastalıkları,
- Nörolojik Hastalıklar
- Böbrek Hastalıkları
- Kortikosteroid Tedavisi
- Kemoterapi ve Radyoterapi [37].

#### **2.4.4.3.1 Diabetes mellitus**

Diabet periodontal hastalık için bir risk faktörüdür.Hastalığın patogenezinde dokularda, kollajen sentezini baskılanır ve MMP üretimini artar, artan MMP miktarı ise dokularda kollajen yıkımını artırır.Diabet tablosu kontrol altına alınmış hastalarda dental implant uygulamaları bir kontrendikasyon oluşturmaz.[53].

#### **2.4.4.3.2 Osteoporöz**

Osteoporoz Avrupa, Japonya ve Amerika'da 75 milyon insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır.Amerika'da yılda 2 milyon kişide osteoporozla ilgili kemik kırıkları görüldüğü saptanmıştır[36]. Osteoporozda , düşük kemik kitlesi, kemik çatlaklarına sebep olan mikromimari bozukluklar ve artmış kırık riski gibi klinik patolojiler gözlenmekte olup.Genetik predispozisyon,sistemik ve lokal hormonların düzeylerindeki değişimler ve bunların çevre faktörleriyle etkileşimi osteoporozün patojenik faktörlerini oluşturur.Hem maksilla hem mandibula osteoporozden etkilenebilir. [54]

Bu durumun periodontal hastalıklar ve implant başarısızlıklarında risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir. İmplantın uygulanacağı bölgedeki lokal kemik kalitesi osteoporoz hastalarındaki genel periferik kemiklerdekine göre daha hassas bir prognostik faktör oluşturmaktadır[55].

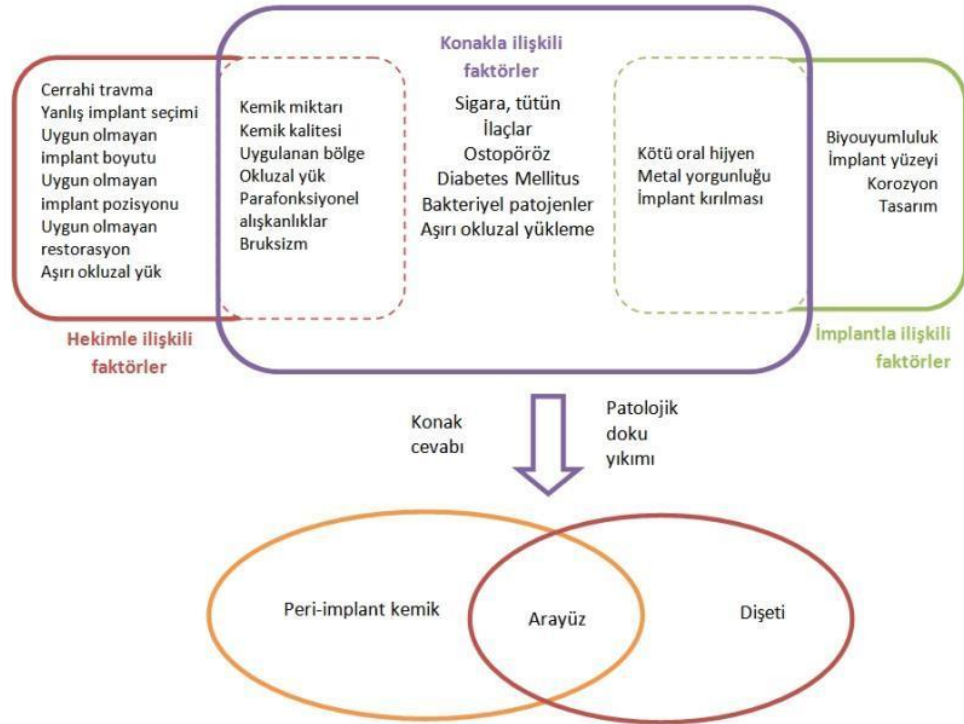
#### **2.4.4.3.3 Kemoterapi ve Radyoterapi**

Kemoterapide kullanılan Glikokortikosteroidler artan kemik rezorpsiyonu ve osteoklast oluşumunu stimule ederek iatrojenik osteoporozla sebep olur.Kemik üzerinde yan etkilere sahip diğer ilaçlar doksorubisin ve metotreksat gibi osteoblastları inhibe eden, kemik formasyonunu azaltan kemoteröpatik ajanlardır. [56]

Yapılan bir çalışmada; radyoterapinin implant başarı oranını kısa dönemde etkilemediği rapor edilmiştir. Diğer başka bir çalışmada ise implant başarı oranının radyoterapi sonrasında daha düşük olduğu gözlemlenmiştir [57].

Bazı risk faktörleri birbirlerine etki ederek implant çevresindeki yıkım olayına bağımsız veya ortaklaşa tesir edebilmektedir (Şekil 4). İmplant çevresindeki dokunun yıkımının esas patolojik sebebi uygunsuz konak cevabı sonucunda periimplant destek dokuda oluşan ilerleyici kayıptır [36]

Şekil 4: Perimplantal doku yıkımı ile ilgili faktörler ve etkileşimleri



## 2.5 TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Peri-implantitis tedavisinde küretaj uygulamasından flep cerrahisine gerektiği durumlarda antimikrobiyal ilaç kullanımından yüzey dekontaminasyonuna kadar çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Periimplantitis tablosunda gerekli durumlarda kemik rejenerasyonunu arttırmak amacıyla rejeneratif materyallerde kullanılabilir. [58]

Peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavi protokolleri ile ilgili daha önceki çalışmalarda bu protokollerin 6 ay yada 1 yıllık bir süre ile sınırlı olduğunu ve uzun

dönem etkisinin yetersiz olduğu gösterilmiştir. Cerrahi olmayan tedavilerin uzun dönem kendini koruyamayışının sebebi titanyum implant yüzeyindeki bakteriyel birikimin tam elimine edilememesine bağlanmıştır ve bu yetersiz eliminasyon yeni kemik-implant kontağı oluşumunu engellemektedir[59].

Peri-implantitisle ilgili yapılan hayvan deneylerinde cerrahi tedavilerin implant etrafındaki inflamatuvar infiltratı daha iyi elimine ettiği bu eliminasyonun ise yeni kemik dolumu ve kemik-implant kontağının tekrar sağlamada ciddi katkı sağlayacağı gösterilmiştir.[60].

## **2.5.1.Tedavi Seçeneklerinde Kullanılan Rejeneratif Materyaller**

### **2.5.1.1 Kemik greftleri**

Kemik greftleri 4 gruba ayrılır[61]

Otojen greftler

Allogreftler

Ksenogreftler

Alloplastik greftler

#### **2.5.1.1.1-Otojen Greftler**

Hem donör hem de alıcının aynı kişi olduğu greft tipine verilen isimdir.Otogreftler en sık olarak kalvariumdan, iliak kemikten ve kostalardan;ağız içinden ise simfizden, ramustan, tuber bölgesinden,ekzostozlardan,iyileşme durumundaki diş çekim socketinden ve interseptal alveol kemiğinden elde edilir.[62]

Otojen kemik grefti kullanımının yabancı cisim reaksiyonları, kemik gelişimi için sahip oldukları potansiyel ve rekonstrüktif etkilerialanı taklit edebilme özelliği veya enfeksiyon ya da hastalık riski komplikasyonlarını ortadan kaldırma gibi avantajları vardır.Otojen kemikler hem kortikal hem spongiyoz kemik içerir greftin kortikal kısmı form sağlayıp, dayanıklı bir yapı oluştururarak grefte bir iskelet vazifesi görürükten,osteogenezisi stimüle edici etkisi yoktur. Kanselloz kemik mekanik olarak zayıf olsada yapısında, osteojeniteyi artıracak moleküllerin olması ve osteoblastlara dönüşen hücreleri barındırması sayesinde osteogeneze belirgin yönde katkı sağlar. [62]

### **2.5.1.1.2. Allogreftler**

Allogreftler, alıcı ile aynı türden olan, ancak genetik olarak farklı bireylerden elde edilen kemik grefti türüdür. Taze dondurulmuş kemik, dondurulmuş kurutulmuş kemik ve demineralize edilmiş kemik matriksi olarak sınıflandırılabilirler [62]

Allogreftlerin immunolojik komplikasyonlar ve donörden AIDS ya da hepatit gibi hastalıkların greft uygulanan hastaya geçmesi gibi komplikasyonların önüne geçmek için allogreftler dondurma, dondurup kurutma gibi bir dizi işleme tabi tutulur. [62].

Demineralize edilmiş kemik matriksi, kemikte mevcut olan mineral yapının ortadan kaldırılmasıyla elde edilir. Bu işlem sırasında kemiğin mekanik özellikleri azalması bir dezavantaj olsa da kemik matriksinde mevcut olan BMP gibi proteinler açığa çıkar ve bu tip greftler osteoindüktif etkilidirler. [63].

### **2.5.1.1.3 Ksenogreftler**

Bu tür kemik greftlerinde alıcı ile vericinin türleri birbirlerinden farklıdır. Genellikle memeli hayvanların kemiklerinden ya da mercan kaynaklılardır. Bu kemikler etilen diamin gibi organik çözücülerde bekletilerek organik bileşenlerinden arındırılırlar ve bu işlem immün yanıt meydana gelişini önler. Daha sonra geride kalan inorganik matriks sterilize edilerek kullanıma hazırlanır. İnorganik ve proteinsiz olan bu yapı doymamış kalsiyum apatit kristallerinden oluşur. [62, 63]

### **2.5.1.1.4 Alloplastik greftler**

Otogreftlerin sınırlı miktarda elde edilmesi, allogreft ve ksenogreftlerin hastalık transfer riski gibi istenmeyen özellikler araştırmacıları sentetik greft materyali arayışına sokmuştur. Bu nedenle de birçok sentetik materyal kemik defektlerinde kullanılmak üzere üretilmiştir. Alloplastlar, son yıllarda maksillofasiyal iskeletin onarımında kullanılan gerekli bir materyal haline gelmiştir [64].

Otojen kemik greftleriyle karşılaştırıldığında, alloplastik greftlerin , donör sahaya ihtiyaç duyulmaması, Ek bir operasyon alanı ve ilave anestezi süresi oluşturmaması, Ayrıca istenilen miktarda ve büyüklükte elde edilebilmesi gibi avantajlarıyla beraber Bazen yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilmesi, ve greftin rezorbe olması ihtimalleri vardır. [65]

İskelet sistemi primer olarak kalsiyum, yumuşak dokularda da hidrokarbondan oluşur. Genelde alloplastlar bu iki yapının temel taşı olan karbon ve kalsiyumdan elde

edilmişlerdir ve alloplast materyallerin elemental özellikleri kalsiyum ve karbona yaklaştıkça, uzun dönem başarısını artırmaktadır .[65]

### **2.5.1.2. Membranlar**

#### **2.5.1.2.1.Rezorvable Membranlar**

Membranlar rezorbe olan ve olmayan olarak ikiye ayrılır.Yeni geliştirilmiş rezorbe olabilen membranlar, glikolid ve laktid polimerlerinden derivate ürünlerdir ve vücutta bu membranların rezorbsiyonu 6. haftada minimal düzeyde başlasada tam rezorpsiyon süresi 8 aydır.Rejeneratif materyal olarak kullanılabilir rezorbe olabilen bu membranlar hidroliz ile parçalanır. Erken dönemde gözlemlenen membran rezorbsiyonu hafif düzeyde enflamatuar reaksiyona sebep olsada iyileşmeyi engellemez.[66]

Absorbe olabilen membranların kullanıldığı çalışmalarda, kemik iyileşmesine etkisinin e-PTFE'e denk olduğu bulunmuştur.Bu membran kullanımında kemik dokudaki rejenerasyona olan pozitif etkinin membranın lokal stimülasyon etkisi ya da oluşan hafif düzeydeki enflamasyon kaynaklı olduğu belirtilmiştir.[66]

Rezorbe olabilen membranların en önemli avantajı tek aşamalı cerrahi işlemdir. Dezavantajı ise herhangi bir komplikasyon görülüp membranın uygulandığı yerden uzaklaştırılması durumunda bütünlüğünün bozulması ve kullanıma hale gelmesidir.[66]

#### **2.5.1.2.2 Non-rezorvable Membranlar**

e-PTFE diş hekimliğinde uzun yıllardır membran olarak kendine geniş bir kullanım alanı bulmuştur.e-PTFE Biyolojik olarak inert oluşu,yabancı doku reaksiyonu oluşturmayışı gibi artıları bu materyali tıbbi amaçlara uygun bir hale getirir. [66]

Dışhekimliğinde Kullanım Alanları:

- 1- İmplant yerleştirilirken oluşan defektlerin tedavisinde,
- 2-İmplant öncesindekemikte yapılacak işlemlerde
- 3-Çekim sonrası uygulanan immediyat implantasyonda
- 4-Maksiler yarıkların tedavisinde
- 5-YDR operasyonlarında kullanılmaktadır.

#### **2.5.1.3-Kemik Morfojenik Protein**

Kemik morfojenik protein ilk kez 1965 yılında Marshal Urist isimli bir araştırmacının dekalsifiye kemik matriksinin iskelet dışı bölgelerdede kemik formasyonunu stimüle



ettiğini gözlemlemesiyle belirlenmiştir.Sonraki yıllarda aynı araştırmacı bu stimülasyonu sağlayan proteinleri izole etmeyi başar ve bu proteinlerin demineralize kemikle kıyasla morfogenetik aktivitesinin çok daha yüksek olduğunu gözlemlemiş ve bu proteinleri Bone Morphogenetic Protein(BMP)adıylatanımlamıştır.[67]

BMP osteositler ve osteoblastlar ve tarafından sentezi yapılan ve en çok kemik ve dentinde bulunan bir proteindir.BMP'nin rekombinant olarak eldesi 1988 yılında Wozney isimli bir araştırmacı tarafından geliştirilmiş olup bu yöntem ile hem istenilen miktarda BMP elde edilmiş olur hemde dokudan pürüfüye edilerek elde edilmesi yönteminden daha güvenli bir yöntemdir.[68].

BMP'ler (TGF- $\beta$ ) ailesinin bir üyesi olup Günümüzde 15 adet BMP tanımlanmıştır. bu proteinler yapılarında bulunan Aminoasitlerin diziliş benzerliklerine göre kendi içlerinde farklı gruplara ayrılmışlardır. BMP-2, BMP-4,BMP-7 bu ailenin osteoindüktif özellikleriyle öne çıkan süyeleri olup Bu proteinler arasında BMP-2 bu ailenin en yüksek osteoindüktif özellik taşıyan üyesidir.[69]

#### **2.5.1.4-Mine Matriks Türevleri**

Bir mine matriks türevi olan Emdogain (EMD) embriyolojik dönemde domuz germlerinden elde edilen amelogeninleri içeren saflaştırılmış asidik bir biyomateryaldir.[70]

EMD marjinal periododontitis nedeniyle kaybedilen periodonsiyumun rejenerasyonunu teşvik etmek, çok fazla ataşman kaybı olan hastalarda fonksiyonel olarak periodontal ligament, sement ve alveolar kemiğin geri kazanımını sağlamak amacıyla kullanılan bir üründür.EMD'nin klinik olarak peridontal ligament hücrelerinin proliferasyonu ve yara bölgesine migrasyonunu yönlendirerek periodontal yara rejenerasyonunu sağlamaktadır. EMD, uygulandığı bölgede,peridontal ligament hücrelerinin gelişimini ve metabolizmasını,ortama büyüme faktörlerini salgılayarak güçlendirmektedir.[71]

Materyalin günümüzde enjektör içinde visköz kıvamda jel şeklinde bulunmaktadır,en ideal taşıyıcı solüsyon olarak propilen glikol aljinat (PGA) kullanılmıştır. PGA, asidik pH'da ve düşük ısıda visköz halde bulunmaktadır. Vücut ortamında doku sıvılarıyla temas ettiğinde sıcaklık artmasına bağlı olarak viskösité azalmakta ve EMD ortama serbestlenmektedir. Taşıyıcı PGA'nın 2 gün içinde ortamdant uzaklaştığı EMD'nin ise en az 2 hafta ortamda kaldığı belirtilmiştir[72].Yara yüzeyine

uygulanan EMD jel, bölgede yaklaşık bir haftadan fazla çözünmeyerek bir protein matriksi şeklinde kalmaktadır.[73]

EMD'nin fonksiyonel periodontal ligament formasyonuna izin veren asellüler sement formasyonunu stimüle ettiği aynı zamanda mekanik olarak ekspoz olmuş veya asitle pürüzlendirilmiş dentin yüzeyinde asellüler sement formasyonundaki kondüktifmekanizmayı da tetiklemektedir.[71]

## **2.6. Rejenerasyonda Trombosit Konsantreleri**

### **2.6.1 Platelet konsantrelerinin gelişimi**

Platelet konsantrelerinin tıpta ilk kez trombopeniye bağlı hemorajilerin tedavi ve önlenmesinde kullanılmıştır. Kandan elde edilen ürünlerin yara örtümü ve iyileşmeyi stimüle edici etkileri için kullanımı, yaklaşık 40 yıl önce konsantrite fibrinojen içeren fibrin yapıştırıcılarının kullanımı ile başlamıştır. Fibrin kullanımları hastalık taşıma riski, karmaşık ve maliyetli üretim protokolleri sebebiyle kısıtlanmıştır.[74]

TZP ilk kez 90'lı yılların başında plazmaferez ve TZP sekestrasyon olarak tanımlanmıştır [75]. TZP insan plateletlerinin otolog konsantrsidir ve bu konsantrde trombositler yüksek oranda bulunurlar. TZP kan pıhtısı %4 kırmızı kan hücresi, %95 platelet ve %1 beyaz kan hücresi içerir (normalde bu oran %95 eritrosit %4 trombosit %1 de lökosit şeklindedir).[76]

Yukarıdaki söylenenlere ek olarak, TZP plateletler tarafından aktif olarak salgılanan polipeptit yapıda büyüme faktörü içerir. Yapısındaki bu moleküller sayesinde TZP hem kandaki diğer proteinlerle birlikte yara iyileşmesini başlatmak için adezyon molekülleri olarak etki gösterirler, hem de bağ dokusu oluşumu, epitelyal göç ve kemik oluşumu için matriks işlevi görürler. Bu özellikleri ile, TZP güvenilir, ucuz maliyetli ve kolay hazırlanabilen otolog bir üründür. TZP antibakteriyel özelliği ile hastalık bulaşması ve immün reaksiyon gelişim riskini elimine eder [75].

Elde edilen TZP antikoagüle durumda, 8 saat stabil ve steril kalır. Bu özelliği uzun cerrahi işlemlerde avantaj sağlar. Ancak, sığır trombinine karşı nadir de olsa görülen reaksiyonlar, geleneksel TZP'nin yetersiz mekanik özellikleri kaynaklı klinik kullanımını zorlaştırılması ve spesifik bölgelerde sabitlenmesini zorunluluğu TZP'nin dezavantajları olup kullanılan trombin dozunun azaltılmasına ve daha hassas saflaştırma işlemlerinin uygulanmasına ve sebep olmuştur [75].

TZP ile ilgili diğer bir dezavantaj ise, çevre dokudan hücre göçü olmadan evvel büyüme faktörlerini hızlı şekilde salgılaması yapısındaki büyüme faktörlerinin %95 ini

1 saat içinde salgılamakta ve kemik rejenerasyonunda kısıtlı stimülasyon oluşturmaktadır.[77].

TZP kullanımının iyileştirmeyi önerdiği literatür çoğunluktaysada son dönemde yapılan çalışmalar TZP'nin doku iyileşmesinde ek bir hızlanma oluşturmadığı ve dokunun kalitesini artırmadığı yönündedir.[78]

### **2.7.2.Trombositten zengin fibrin (plateleth rich fibrin)**

TZF Fransa'da.2001 yılında Choukroun ve ark.tarafından geliştirilen, yumuşak ve sert doku iyileşmesini hızlandırmada kullanılan ikinci jenerasyon platelet konsantresidir.Otolog lökosit ve plateletten zengin fibrin biyomateryal olarak tanımlanır.TZP'yegöre daha kolay hazırlanması ve uygulanması, , biyokimyasal modifikasyona ihtiyaç duyulmaması(sığırtrombini veya antikoagülan kullanımı gerektirmemesi) ve düşük maliyetli bir malzeme oluşu TZF'nin avantajları olarak sayılabilir. TZF ile fibrin pıhtı oluşmakta ve bu pıhtıda birçok iyileşme ve immünite sağlayan ajan ve çeşitli sitokinler bulunmaktadır. Direkt olarak pıhtı şeklinde ya da sıkıştırılarak membran şeklinde de kullanılabilir[76].

### **2.6.2.TZF elde edilmesi**

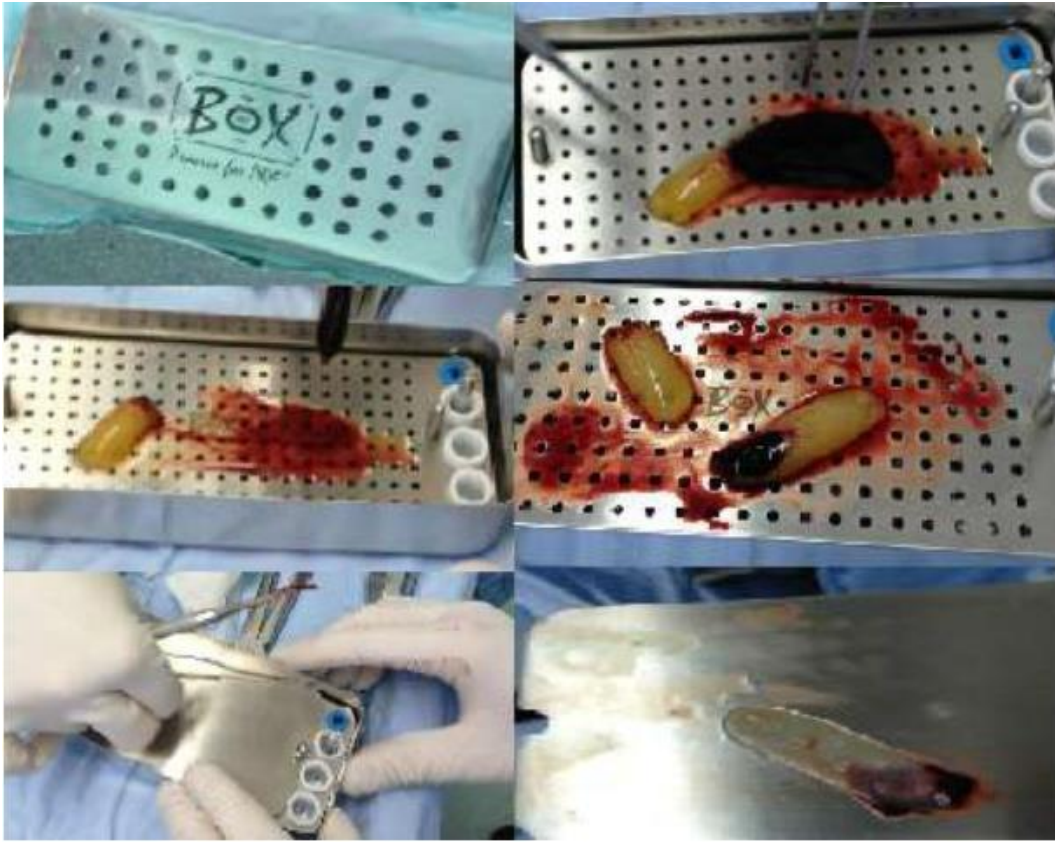
Bu sistemde hastadan alınan 9 ml'lik venöz kan 10 ml lik antikoagülsüz cam tüpe alınıp 10 dakika süreyle 3000 rpm'de santrifüj edilir.Santrifüj işleminden sonra kan ,en altta kırmızı kan hücrelerinin ortada TZF'nin ve en üstte Trombositten Fakir Plazmanın olduğu 3 fraksiyona ayrılır. Daha sonra orta tabaka keskin olmayan bir alet ile diğer iki tabakadan ayrılır ve TZF elde edilmiş olur.[79]



Şekil 5:TZFelde etmek için kullanılan santrifüj cihazı kan alma kiti ve tüpü.[75]

Tüp içerisinde antikoagulan olmayışı tekniğin tek aşamalı olması daha kolay ve çabuk uygulanmasını sağlamaktadır,kanın tüp duvarıyla temasa geçer geçmez içindeki trombositler çok kısa zaman zarfında aktive olup ve pıhtılaşma kaskadının başlamasına sebep olur,ancak kanın alımı ile santrifüj işlemine başlanması arasındaki süre uzarsa fibrin şekilde tüp içerisinde hızlı bir biçimde polimerize olacağından küçük miktarlarda bir kan tabakası elde edilecektir.Fibrinojen fibrine dönüşümü öncesi tüpde üst bölgede yer alırken , Santrifüj işlemi ardından bu fibrin tabaka kırmızı kan hücrelerinin oluşturduğu tabaka ile Trombisitten fakir plazma arasındaki kısımda yer alır. Trombositlerin ise fibrin ağı içinde bulunduğu düşünülmektedir.[80]

TZF'den, yapısındaki sıvıların uzaklaştırılıp, otolog Membran eldesi için Choukroun 2007 senesinde "PRF BOX" (Process.Nice.France ) isimli bir kutu dizayn etmiştir.Bu tasarım yukarıda bahsedildiği gibi TZF'nin yapısındaki sıvıyı uzaklaştırıp dirençli membranlar eldesine yarar, birden fazla TZF'den aynı anda membran eldesine izin veren kullanılmasına izin veren tasarımı aynı zamanda TZF kaynaklı eksuda toplamamıza yardımcı olur ve kutuda bunlara ilave çekim soketlerine TZF'nin tıkaç olarak kullanımı için TZF'yi silindir blok haline getiren bölmelerde bulunmaktadır.[80]

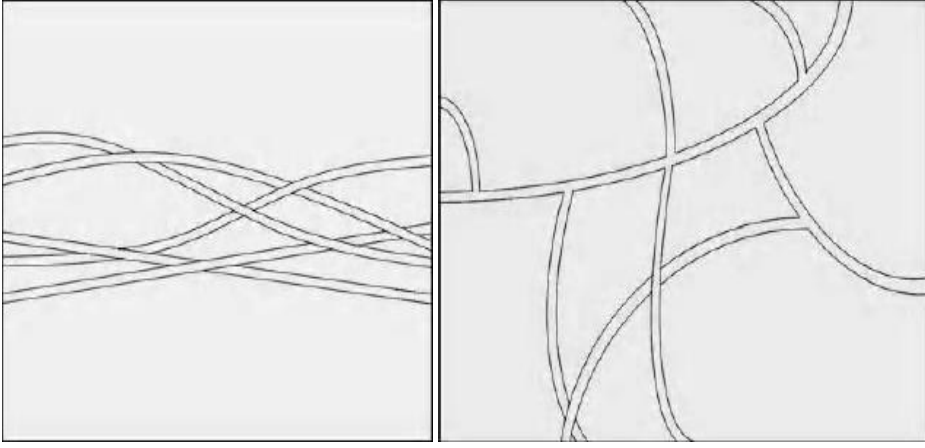


Şekil 6: Santrifüj işleminden sonra TZF'nin kullanılabilir hale gelmesi.

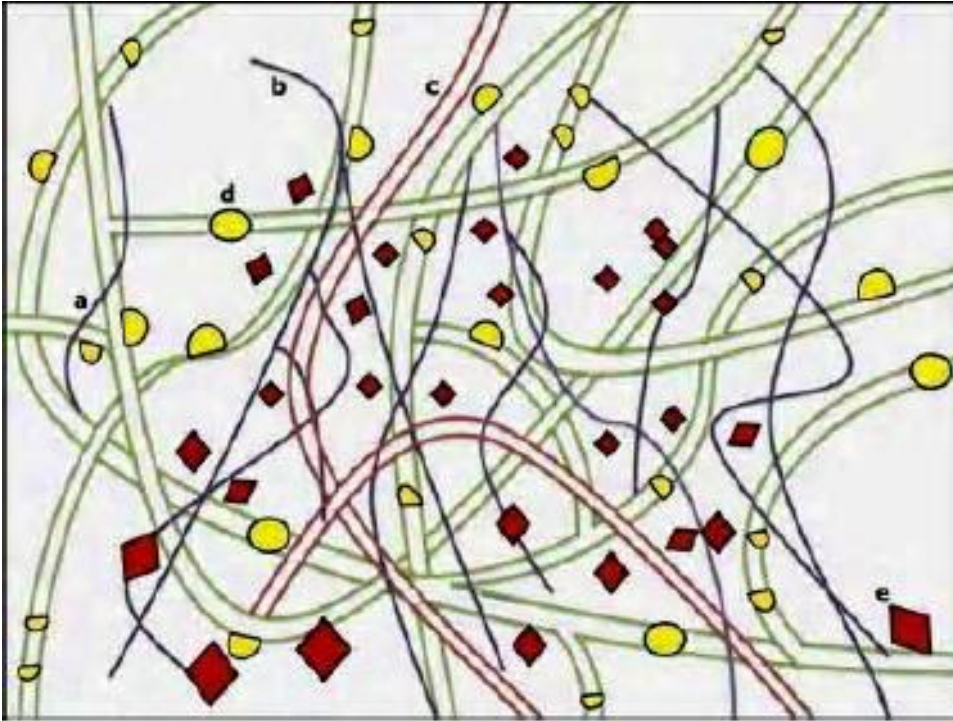
### **2.6.3.Trombosit konsantrelerinin farklı polimerizasyonları ve farklı molekül yapıları**

Polimerizasyon safhası elde edilen fibrin matriksin mekanik ve biyolojik özelliklerini anlamlı olarak etkileyecektir. Jelleşme safhasında fibrin iğcikleri trombin konsantrasyonuna göre iki farklı biyokimyasal yapıda oluşabilir; kondanse tetramoleküler/bilateral bağlantılar ve bağlantılı trimoleküler/eşkenar bağlantılar. TZF ve fibrin yapıştırıcılarda ilave sığır trombini kullanıldığı için yüksek trombin konsantrasyonuna bağlı olarak şiddetli polimerizasyon safhası gerçekleşir ve bilateral bağlantılar oluşur bu bağlantı şeklinde fibrin matriksile sitokinler yakın teması geçip arada oluşacak etkileşime izin vermez, bu yüzden salınan sitokinler jelleşme safhasında fibrin ağı ve kolloidal süspansiyon arasında sıkışır (extrenseksitokinler) ve fizyolojik eliminasyonları hızlı bir şekilde gerçekleşir ve sitokin/fibrin sinerjisinin büyük kısmı kaybedilir, fibrin polimerlerini kalınlaştırıp sitokin salınımı ve hücre göçünü zorlaştırırlar. Aksine, düşük trombin konsantrasyonları anlamlı oranda eşkenar bağlantı kurulmasını sağlar. Bu birbiri ile ilişkili bağlantıların sitokin salınımına ve hücre göçünü kolaylaştıran ince, esnek fibrin ağı oluşumunu sağlar. Bu üç boyutlu organizasyon aynı zamanda fibrin matrikse elastisite kazanır [77].

TZF eldesinde oluşan ilerleyici polimerizasyon modunda ise fibrin ağı bağlantı kuran sitokin miktarında anlamlı artış sağlanır (intrenseksitokinler). Bu bağlantı şeklinde sitokinlerin etki süreleri uzar. Bu sürenin uzamasında altta yatan mekanizma ise bu sitokinlerin başlangıç sikatrişiyal matriks remodelasyon döneminde salınıp kullanılırlar (uzun dönem etki). Böylece sitokinler uygun ortamda muhafaza edilerek, hücreler sikatrişiyal matriks remodelasyon fazına geçtiğinde stimülasyon etkilerini gösterirler ve yaralı alanın rekonstrüksiyonunu başlatırlar. TZF kompozisyonunun biyokimyasal analizi, sitokinlerin glikanik zincirlerinin ve yapısal glikoproteinlerin (fibronektin) yavaş polimerize olan fibrin ağı içerisinde yakın şekilde bağ kurduklarını göstermiştir, bu biyokimyasal bileşenlerin iyileşme sürecindeki sinerjistik bir şekilde birbirini etkilemektedir. [77]



Şekil 7: TZF'nin yapısal olarak bilateral bağlantı ve equilateral bağlantıları [80]



Şekil 8 :TZF'nin şematik görüntüsü:

- a-İntrenseksitokinler ve glikanik zincirlerle birleşmiş fibrin fibrilleri.
- b-Glikanik zincirlerle ilişkili fibrin.
- c-Dolaşımdaki glikoproteinler (fibronectin)
- d-Fibrin fibrilleri içine ve arasına tutunmuş sitokinler.
- e-Solüsyon içindeki plateletsitokinleri [81].

#### **2.6.4.TZF'nin Hücresel Birleşimi**

Choukroun ve ark.tarafından belirtilen protokolle elde edilen TZF'nin hücresel kompozisyonunda %97 oranında trombositler , lökositler ki lökositlerin ağırlıklı kısmını lenfositler oluşturur ve farklılaşmamış mezenşimal hücreler bulunur[82].

TZF yüksek oranda büyütmede incelendiğinde normal pıhtı ya da TZF' ye göre fibrin yapının daha organize ve yoğun olduğu görülmektedir ve bu daha organize yapı TZF ye daha uzun rezorpsiyon süresi ve iyileşmeye daha fazla katkısı olması gibi avantajlar sunar.TZF'nin yapısındaki trombosit ve lökositler çok büyük oranda kırmızı kan hücreleri ve TZF arasındaki 'buffycoat' denilen bölgede bulunmaktadır.Bu sebeple membran eldesinde TZF'nin üzerinde bir miktar kırmızı tabaka bulunması önemlidir.[82].

#### **2.6.5. TZF içindeki büyüme faktörleri dağılımı**

##### **2.6.5.1-Transforme edici büyüme faktörü -1 (TGF -1)**

TGF- $\beta$ 1, TGF-1'in esas olarak üretilen izoformudur. Tüm sitokinler arasında bilinen en güçlü fibrozis ajanıdır .Hücrelerden kollajen ve fibronektin üretimini stimüle etmenin yanı sıra aynı zamanda fibroblast kemotaksisini de artırır. Kollajen yıkımını proteazları azaltıp proteaz inhibitörlerini arttırarak baskılar, fibrogenezi artırır TGF $\beta$ -1 osteoblast prekürsörlerinin kemotaksis ve mitogenezini sağlarken, aynı zamanda osteoblast birikimini de stimüle eder. Ek olarak, osteoklast oluşumunu ve kemik yıkımını inhibe ederek kemik oluşumunu artırır [82].

##### **2.6.5.2-Platelet kaynaklı (türevi) büyüme faktörleri (PDGF)**

PDGF'nin yara sahasında bulunan ilk büyüme faktörü olduğu ve bağ doku iyileşmesini, kemik rejenerasyon ve tamir sürecini başlattığı belirtilmektedir.PDGF'ler mezenşimal hücre dizilerinin migrasyon, proliferasyon ve canlılığının sağlanmasında önemli bir role sahiptir.PDGF'nin önemli aktiviteleri arasında mitogenez(iyileşmekte olan hücrelerin sayısında artış.) anjiogenezis (endotelial mitozla fonksiyonel kapillere dönüşüm) ve makrofaj aktivasyonu(yara sahasının debridmanı,tamir ve kemik rejenerasyonunun devamı için ikincil büyüme faktörü kaynağı)bulunmaktadır. Tek bir platelette 1200 PDGF molekülü bulunur.Bu yüzden, TZF'de görülen yüksek platelet konsantrasyonuna bağlı olarak, yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunda belirgin artış beklenmektedir [5].



### **2.6.5.3-İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)**

IGF-1 ve 2 birçok hücre türü için (tümör hücreleri de dahil) çoğalma ve farklılaşmada pozitif düzenleyici olarak rol oynarlar ve hücreleri apoptozisten korurlar [82].

### **2.6.5.4.Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)**

VEGF'nin anjiogenezele ilişkili süreçte ana düzenleyici molekül olduğu düşünülmekte olup proliferasyon, migrasyon, özelleşme veya sadece hayatta kalma gibi endotelyal hücre davranışları üzerinde direkt rolü olduğu bilinmektedir. IGF-1 ve IL-1 $\beta$  gibi faktörler VEGF'nin ekspresyonunu artırarak anjiogenezin düzenlenmesinde rol oynarlar.[5]

### **2.6.5.5.Epidermal Büyüme Faktörü**

Deri ve müköz membranların bazal hücreleriyle ilişkili olup, bu hücrelerin migrasyonunu, replikasyonunu ve uyarılmasını indükleyerek bazal membranın oluşturulmasına yardımcı olurlar. Periodontal rejenerasyon ve tamir sırasında proliferasyonda rol aldıkları düşünülmektedir. Bu büyüme faktörlerinin TZF'de 7.güne kadar yavaş salınım gerçekleştirildikleri bildirilmiştir. Fibrin matriks içinde hapsolmuş lökositler birtakım enflamatuvar ve iyileşme sitokinleri salgırlarlar.[83]

Enflamasyonda rol alan en önemli sitokinler IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF - $\alpha$ 'dır. Bunlar enflamasyonda kilit role, Kemik yıkımını, enflamatuvar hücrelerin fagositoz ve sitotoksitite kapasitesini artırıcı, antikor salınımını uyarıcı etkilere sahiptirler.[84]

İyileşme sitokinlerinden IL-4, fibroblastlardan kollajen sentezini artırır ve IL-1 $\beta$  tarafından MMP-1 MMP-3'ün sekresyonunu engeller. Fibrin matriks içerisinde hapsolmuş ve yavaş salınan bu sitokinler, bağışıklığın düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar ve kendi miktarlarını kontrol etme özelliklerinede sahiptir. Yapılan bir çalışmada aynı miktarda serum TZF ve trombositten fakir plazmada IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF - $\alpha$  ve VEGF araştırılmıştır. VEGF dışında tüm parametrelerin TZF içerisinde en yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir.[85]

Yumuşak doku maturasyonu ve iyileşmeyi; anjiogenezis, immune kontrol, dolaşımdaki kök hücrelerin kullanılması ve yara bölgesinin epitelyal olarak kapanması gerçekleştirilir. Fibrin matriks yapının anjiogenezis üzerindeki etkisi, üç boyutlu fibrin jel yapısıyla ve içeriğinde bulunan sitokinlerin aynı zamanda aktive olmasıyla açıklanabilir. Asıl anjiogenezisi, fibrin jel içerisindeki: FGF, VEGF, PDGF gibi çözülebilir faktörler meydana getirmektedir.[86]



### **2.6.6 Titanyum ile Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin**

2001 yılında Fransa'da Choulroun tarafından geliştirilen içerisinde lökosit ve trombosit bulunduran, otojen bir materyal olarak geliştirilen ve bir çok klinik çalışmada kullanılan TZF'nin bazı hekimlerce olumsuz özellikleri olabileceği belirtilmiştir. Bu durum cam tüp içerisine alınan kanın silika ile aktive olması sonucu sağlığa zararlı olabileceği yönünde kaygılar içermektedir. O'Connell silika ile etkileşimin kaçınılmaz bir durum olduğunu, silika partiküllerinin büyük miktarının santrifüj sırasında kırmızı kan hücreleriyle sedimante olmasına rağmen, az bir miktarın buffy coat, fibrin ve trombositten fakir plazmada asılı kalabildiğini ve tedavi sırasında da bu partiküllerin hastaya geçme ihtimalinin bulunduğunu belirtmiştir.[8]

Kısa ya da uzun dönemde cam tüp veya cam kaplı plastik tüplerde silika etkisiyle oluşabilecek yan etkilerin eliminasyonu için T-TZF geliştirilmiştir

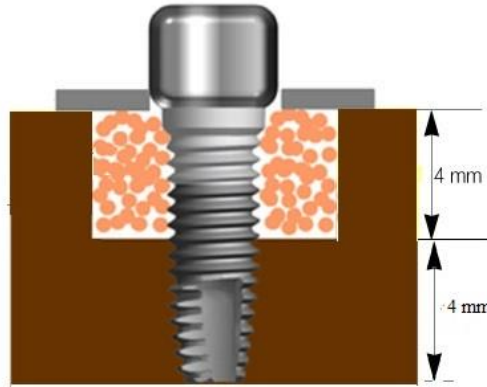
Bu yöntemdeki fibrin, geleneksel TZF prosedürü şeklinde, herhangi bir antikoagülan içermeyen 10 ml. Grade IV titanium tüplere hemen alınan venöz kanın 2800 rpm de 12 dk süreyle santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir. Fibrin pıhtı titanyum tüp içerisinde kırmızı kan hücreleri ile hücresiz plazma arasında bulunmaktadır.[9]

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 50/77 karar numaralı onayı ile yapıldı. Çalışmanın deneysel kısmı bu proje için gerekli her türlü alt yapıya sahip Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne bağlı olarak hizmet veren Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışma için gerekli olan makine teçhizat ve sarf malzemenin büyük bir kısmı Cumhuriyet üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.B.D.'ndan karşılanmıştır. Örneklerin Histomorfometrik değerlendirme için hazırlanması ve değerlendirilmesi Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi sert doku araştırma laboratuvarında yapıldı.

#### 3.1. Çalışma Dizaynı ve oluşturulan çalışma gruplarının tanımı

Çalışmada veteriner kontrolü ile sağlıklı olduğu belirlenen, tavşanların arasında ortalama 5 ay ve ağırlığı 2.5 kg olan, 12 adet erkek, beyaz Yeni Zelanda tavşanı çalışmaya alınmıştır. Deney süresi boyunca tavşanlar standart deney kafesleri içerisine konulmuş ve hayvan odasında (22-24 °C de, % 55-70 nem, 1 atm, 12 saat aydınlık/karanlık oda) standart laboratuvar diyeti uygulanmıştır. Tavşanların laboratuvar ortamına uyum sağlayabilmeleri için, deneyden iki hafta önce kafeslerine yerleştirilip, sağlıkları yönünden gözlemlenmiştir. Daha sonra her tavşanın arka ayağına trephan frez aracılığı ile tibia kemiğine 4 mm derinliğinde 7 mm genişliğinde defektler oluşturulmuştur.



Şekil 9: Oluşturulan defektlerin ve uygulanan tedavi protokolünün şematik gösterimi.

Tavşanlar 4 gruba ayrılmıştır.

1-Otojen kemik grefti uygulanan grup

2-TZF grubu

3- Sentetik kemik grefti uygulanan grup

#### 4-Kontrol grubu

**1-Otojen kemik grefti uygulanan grup:**3 adet tavşanın yukarıda anlatıldığı gibi arka ayaklarına tibial defektler oluşturulduktan sonra her bir ayağa 1 er tane olmak üzere toplam 6 adet 3.3x8 mm lik (AL-Technology dental implants sharkimplants Graefelfing/Germany) implantlar yerleştirilmiş ve defekt oluştururken elde edilen otojen kemikler greft materyali olarak defekte yerleştirilmiş ve üzeri rezorbe olabilen membranla(*OsteoBiol by Tecnos*) kapatılmıştır.

**2- T-TZF grubu:**3 adet tavşanın yukarıda anlatıldığı gibi arka ayaklarına tibial defektler oluşturulduktan sonra her bir ayağa 1 er tane olmak üzere toplam 6 adet 3.3x8 mm lik (AL-Technology dental implants sharkimplantsGraefelfing/Germany) implantlar yerleştirilmiş ve daha sonra tavşandan alınan venöz kandan elde edilen T-TZF'ler defekt etrafına yerleştirilmiş ve en son defektin üzeri rezorbe olabilen membranla(*OsteoBiol by Tecnos*) kapatılmıştır.

**3-.Sentetik kemik grefti uygulanan grup:**3 adet tavşanın yukarıda anlatıldığı gibi arka ayaklarına tibial defektler oluşturulduktan sonra her bir ayağa 1 er tane olmak üzere toplam 6 adet 3.3x8 mm lik (AL-Technology dental implants sharkimplants Graefelfing/Germany) implantlar yerleştirilmiş ve defekt sentetik greft ile doldurulmuş (*MIS4BONE* ) ve daha sonra üzeri rezorbe olabilen membranla(*OsteoBiol by Tecnos*) kapatılmıştır.

**4-Kontrol grubu :** 3 adet tavşanın yukarıda anlatıldığı gibi arka ayaklarına tibial defektler oluşturulduktan sonra her bir ayağa 1 er tane olmak üzere toplam 6 adet 3.3x8 mm'lik (AL-Technology dental implants sharkimplants,Graefelfing/Germany) implantlar yerleştirilmiş ve daha sonar defektin üzeri rezorbe olabilen membranla (*OsteoBiol by Tecnos*) kapatılmıştır.

Tüm gruplar Tavşanlar 8.hafta sonunda yüksek dozda (200 mg/kg i.v.)Sodyum Pentotal enjeksiyonu (Petotal) ile sakrifiye edilmiştir.Ötenazi sonrasında, tavşanların tibiaları çıkarılmadan önce implantın osseointegrasyon (tutuculuğu) oranı “Rezonans Frekans Analizi” yöntemi ile değerlendirilecek sonrasında kemik ve implant blokları kesilerek formaldehit dolu biyopsi kaplarında muhafaza edilecektir.

#### 3.2.Cerrahi işlem ve TZF eldesi

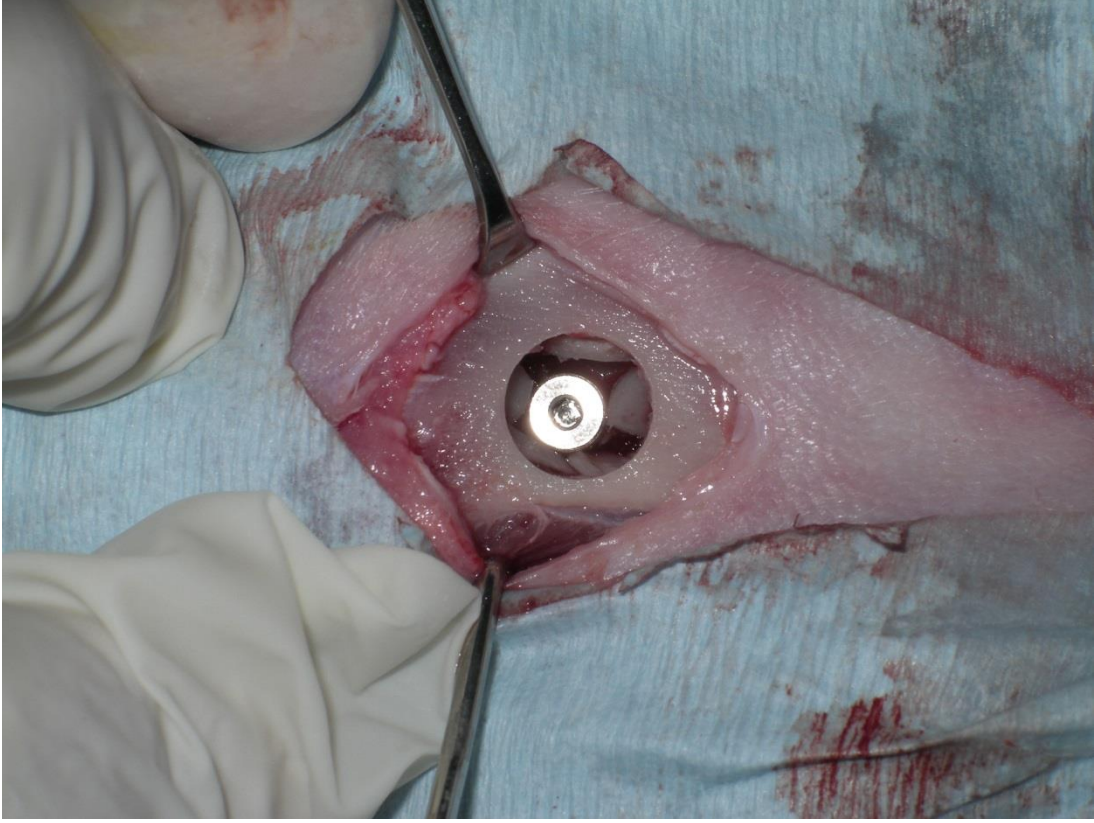
Tüm cerrahi işlemler steril cerrahi koşullar altında asepsi, antisepsi ve sterilizasyon kurallarına dikkat edilerek gerçekleştirilecektir.Genel anesteziyi sağlamak için deney

hayvanlarının hepsine Xylazine (10 mg/kg) ve Ketamin Hidroklorür (Ketasol %10 50 mg/kg) enjeksiyonu intramüsküler yolla yapılacaktır. Anestezi sonrası, tavşanların tibia kemikleri tüylerinden arındırılacak ve povidin iyot ile dezenfekte edilecektir. Tam kalınlık flep kaldırılarak daha sonra kemiğe sağ ve sol tibialarına trephan frez yardımı ile 1'er adet 7 mm genişliğinde 4 mm derinliğinde defektler oluşturulmuştur. Daha sonra implan yuvaları uygun frezlerle açılıp 3x8 mm lik implantlar her deneğe 2'şer adet olmak üzere yerleştirilmiştir. Kontrol grubunda defekt bölgesi sadece rezorbe olabilen membran ile kapatılmış, TZF grubunda tavşanın kanından elde edilen TZF ve üzerine rezorbe olabilen membran yerleştirilmiş, Otojen kemik grefti grubunda defekt oluşturulurken elde edilen otojen kemikler küçük parçalara bölünerek defekt bölgesine yerleştirildikten sonra üzerine rezorbe olabilen membranla kapatılmıştır. Sentetik kemik grefti grubunda ise defekt sentetik kemik grefti ile doldurulduktan sonra üzeri rezorbe olabilen membran ile örtülmüştür. Periost mümkün olduğunca yaklaştırılıp, cilt ve cilt altı dokular 3/0 poliglaktin (Vicryl, Ethicon, ABD) ile suture edilmiştir. Cerrahi işlem sonrası analjezi sağlamak için Carprofen 4 mg/kg (Rimadyl) subkütan yolla 24 saatte bir 3 gün boyunca verilmiştir.

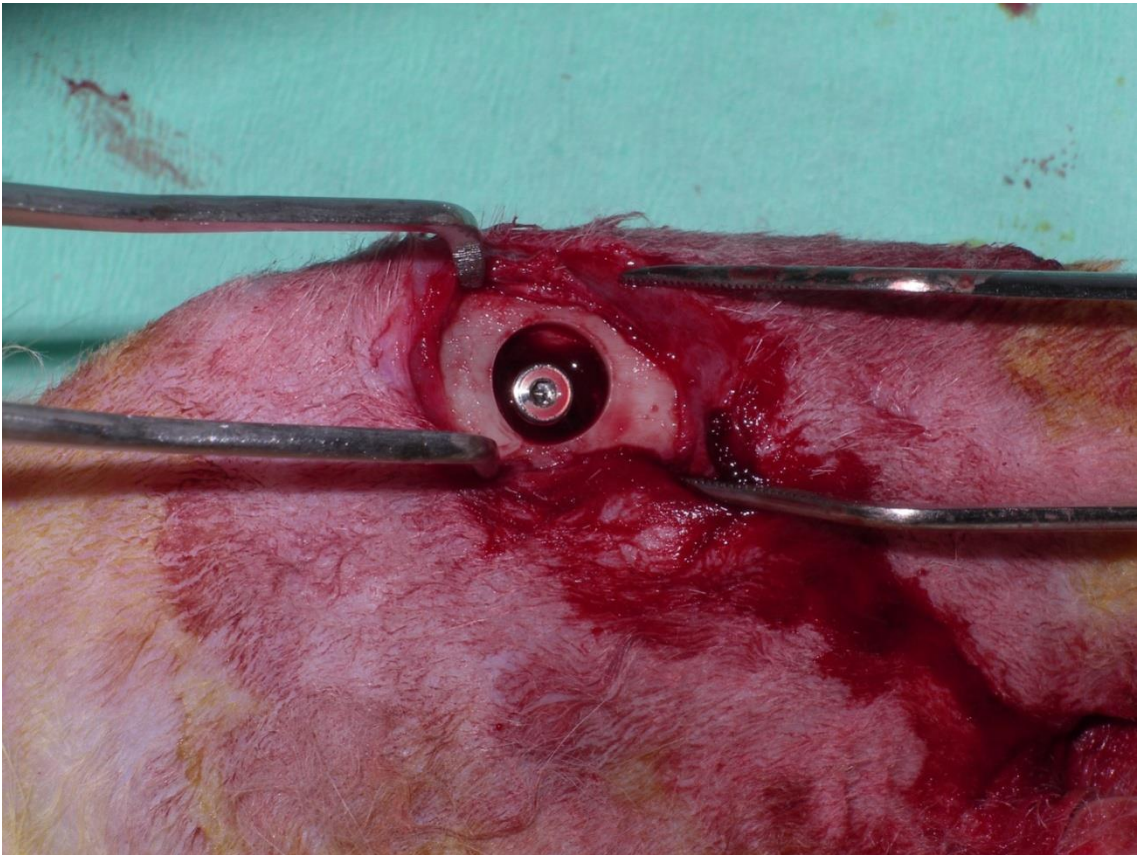


Şekil 10: Tibiada deneysel olarak oluşturulan çevresel defekt.



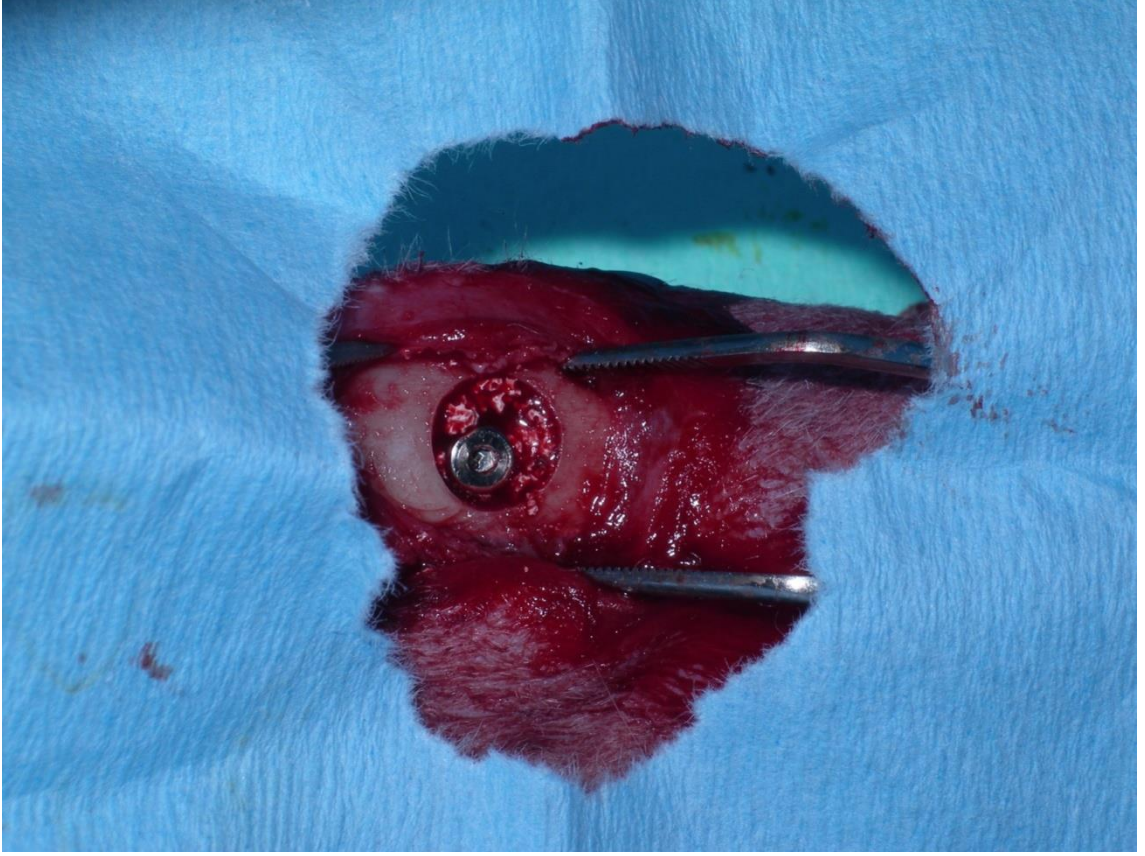


Şekil 11: Otojen greft grubunda defektin otojen greft ile restorasyonu

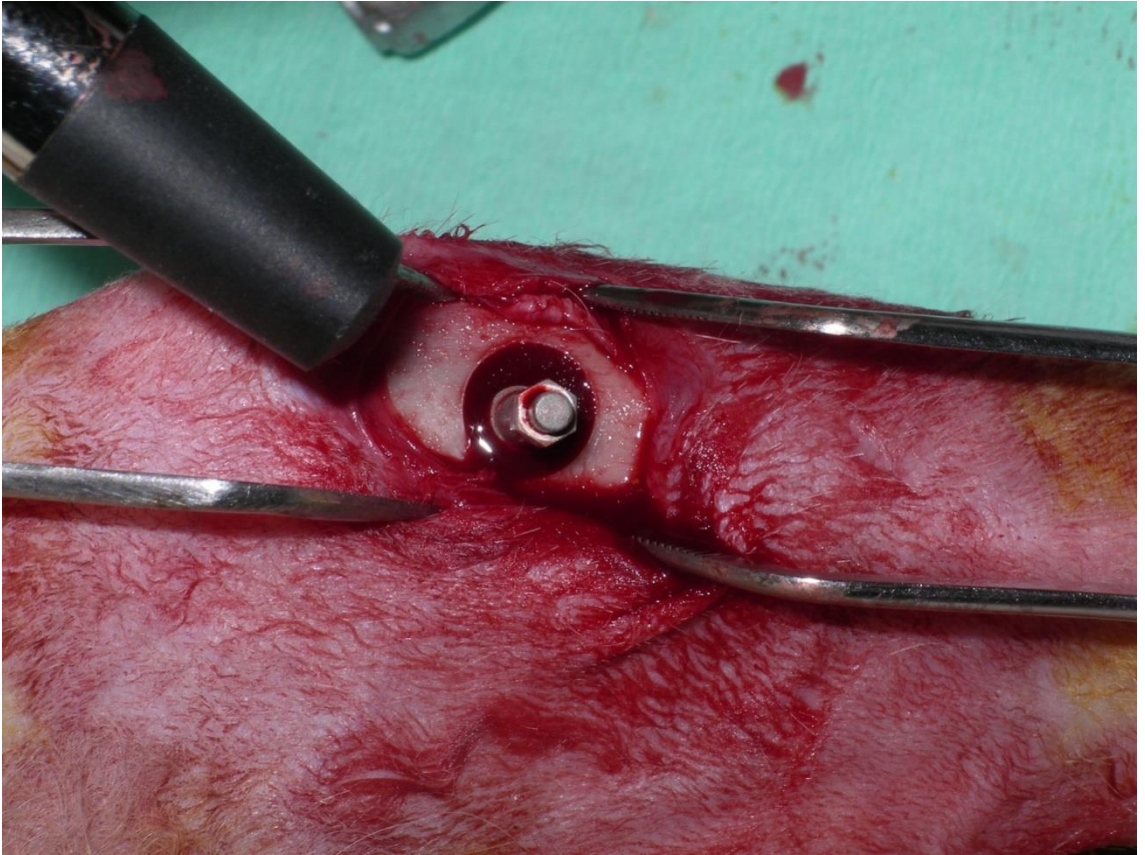


Şekil 12: Kontrol grubunda defektin spontan iyileşmeye bırakılmış hali.





Şekil 13: Sentetik greft grubunda defektin restore edilmiş hali.



Şekil 14: Tibiaya yerleştirilen implanttan Ostell ile ölçüm yapılırken

### **TZF preparasyonu:**

Daha önceki literatür çalışmalarına uygun bir şekilde genel anestezi sonrası kulaktaki santral arterden 3-5 ml kan alınmış ve ve titanyum tüplerine transfer edilen kan santrifüj cihazında (EBA 20, Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen Germany) 15 dakika 3500 rpm devirde santrifüj edilmiş ve 3 fraksiyona ayrılan kanın orta kısmındaki fibrin pıhtı T-TZF olarak kullanılmıştır.

### **3.3.Histomorfometrik Değerlendirme İçin Kesitlerin Hazırlanması**

İmplantlar veya kemik dokusu çevresindeki kemik-greft dokusu ile birlikte blok halinde çıkarılıp %4 lük nötral tamponlanmış formalin içinde laboratuara getirilen örnekler en az 24 saatlik fiksasyon süresinin ardından blok halinde gelen kemik-greft dokusundan 2-3 mm kalınlığında kesitler alınmıştır. Örnekler %60, %80, %96, ,%100 oranlarında etanol içeren alkol havuzlarında birer gün süreyle dehidrate edildi

Dehidrate edilen örnekler sırasıyla, %30 metil metakrilat rezin (Tecnovit 7200) ve %70 alkol karışımında daha sonra %50 alkol %50 tecnovit 7200 , %70 Tecnovit 7200- %30 alkol ve en sonunda da %100 lük Tecnovit 7200 de bir gün vakum altında infiltre edildi.

Daha sonra, örnekler metil metakrilat içeren kalıplara vakumlanarak gömüldü. Bu kalıplar 40°C'de, 450 nm dalga boyuna sahip ışıkta 8 saat süre zarfında polimerizasyona tabi tutulur. Sertleşen bloklar, kutularından çıkarıldı. Bloklar Düz alt yüzeylerinden bir pleksiglas lam üzerine Technovit 7210 VLC (Kulzer & CO. GmbH, Friedrichsdorf, Almanya) vasıtasıyla vakum altında yapıştırıldı.

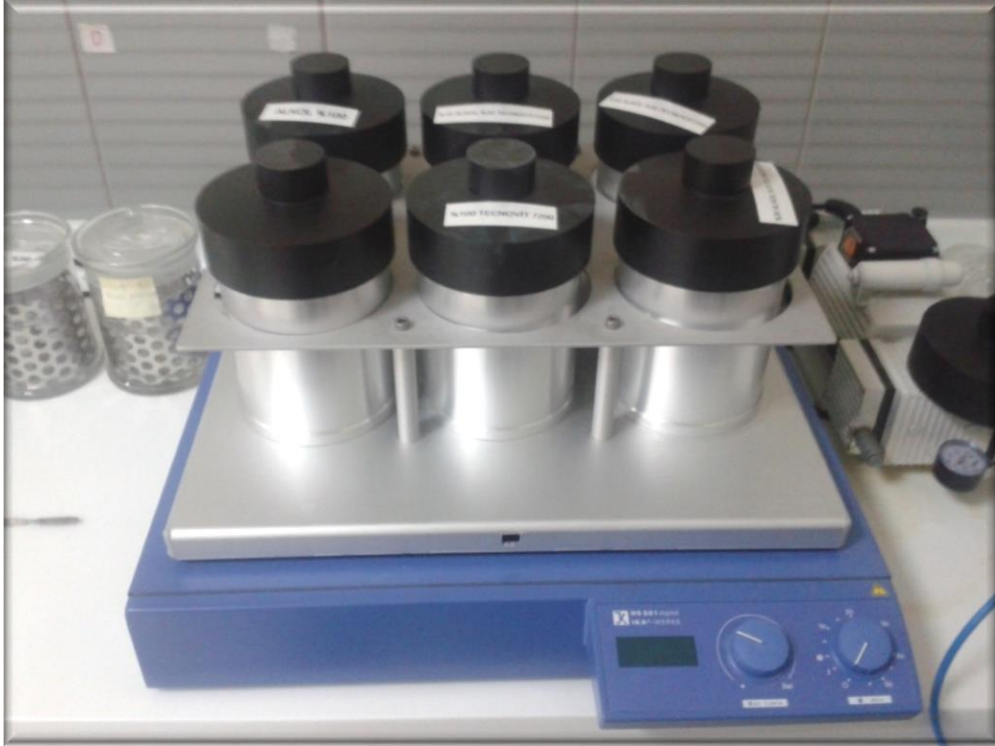
Örneklerden hassas kesme cihazındaki elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) yardımıyla 300-350 µm kalınlığında kesitler elde edildi. Daha sonra bu kesitler, mikro aşındırma sistemine (Exakt 400 CS, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) bağlı zımparalar yardımıyla 40 µm kalınlığına kadar inceltildi. İsteğe bağlı olarak seçilen boyama yöntemi ile boyandıktan sonra, metil metakrilat kullanılarak üzerleri lamel ile kapatıldı.

Tüm kesitler histomorfometrik değerlendirme için Işık mikroskobu (Olympus® CX41, Tokyo, Japan) ve bu mikroskoba bağlı bir dijital kamera (Olympus® DP 25,

Tokyo, Japan) yardımıyla kesitlerin görüntüleri Olympus analysis LS research programı yardımı ile dijital görüntüleri alındı.



Şekil 15 : Örneklerin dehidrate edilesi için kullanılan alkol solüsyonları



Şekil 16:Dehidrate edilen örneklerin infiltre edilmesinde kullanılan teknovit solüsyonları





Şekil 17:Örneklere içeren metil metakrilat rezin blokların lam üzerine vakum altında yapıştırılması



Şekil 18:Örneklerden kesit almak için kullanılan Exact sert doku kesme cihazı

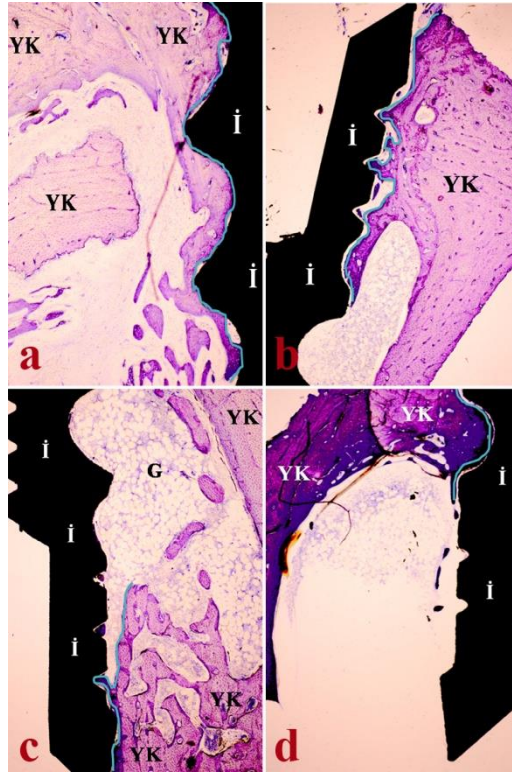


Şekil 19:Aşındırma cihazında 40 µm kalınlığa kadar zımparalanmış örnek

### 3.4.Kesitlerin Histomorfometrik Değerlendirilmesi

Tüm kesitler histomorfometrik değerlendirme için ışık mikroskobuna (Olympus® CX41, Tokyo, Japan) bağlı dijital kamera (Olympus® DP 25, Tokyo, Japan) yardımı ile incelendi. 4X magnifikasyonda elde edilen dijital görüntüler üzerinde bilgisayar programı ile histomorfometrik analiz gerçekleştirildi. (AnalySIS LS Research, Versiyon 5.0, Olympus Soft Imaging Solutions)

Tüm gruplarda, İmplant-yeni kemik kontağı mesafesi; implantın en bazal kısmın üst tarafında oluşan yeni kemikteki kemik -implant kontakt alanlarının toplam uzunluğunu ölçerek ,implanta komşu kemik sınırları takip edilerek bilgisayar programındaki çoklu çizgisel işaretleme sekmesi kullanılarak mikrometre (µm) biriminde otomatik olarak hesaplandı.



Şekil 20: Kesitlerin histolojik görüntüsü A:Otojen greft B:T-TZF, C:Sentetik greft,D:Kontrol ,(büyütme 4X) toluidin mavisi boyama

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 14.0 programına yüklenerek değerlendirildi ,verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde Varyans analizi ,tukey testi ,eşler arası farklılık önemlilik testi uygulanmış olup yanılma düzeyi 0.05 olarak hesaplanmıştır

## 4-SONUÇLAR

Çalışmanın deney aşaması ve laboratuvar çalışmaları sorunsuz geçti. Ameliyatlarda herhangi bir problem yaşanmadı, postoperatif iyileşme dönemi komplikasyon olmadan tamamlandı. Yara yerinde herhangi bir açılma yada enflamasyon gözlemlenmedi.

Hayvanların sakrifiye edilmesi ve blok kemiklerin çıkartılması sırasında implantların klinik olarak osseointegre olduğu görüldü.

Çalışmanın deneysel aşamasının sonunda klinik olarak osseointegrasyon sağlandı. Araştırmanın sonunda yapılan histomorfometrik ölçümler ve deneysel aşamada yapılan osstell ölçümleri değerlendirildiğinde tüm implantların osseointegrasyon seviyesinin iyi olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 14.0 programına yüklenerek değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde Varyans analizi ,tukey testi ,eşler arası farklılık önemlilik testi uygulanmış olup yanılma düzeyi 0.05 olarak hesaplanmıştır.

### 4.1-Histomorfometrik Bulgular

Tüm gruplarda oluşan yeni kemik dokudaki implant-yeni kemik kontağı mesafesi; implantın en bazal kısmının üst tarafında oluşan yeni kemikteki kemik -implant kontakt alanlarının toplam uzunluğunu ,implanta komşu kemik sınırları takip edilerek bilgisayar programındaki çoklu çizgisel işaretleme sekmesi kullanılıp, mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) biriminde otomatik olarak hesaplanmasıyla elde edildi.

**Tablo 2:** Kemik İmplant Kontaklı uzunluğu ( $\mu\text{m}$ )

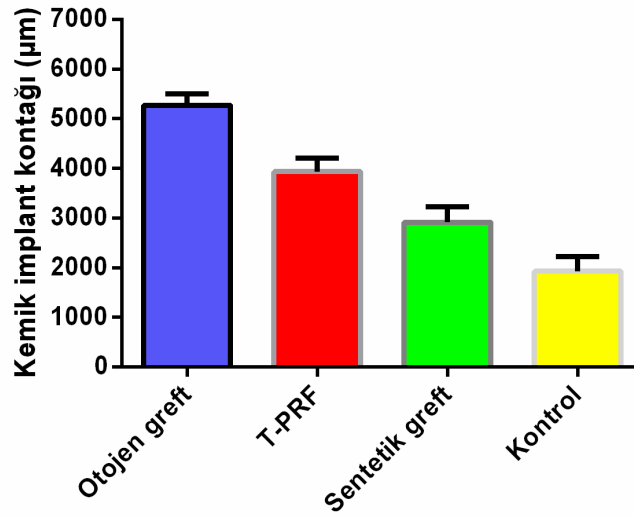
	GRUP-1	GRUP-2	GRUP-3	GRUP-4
1	5027	2453	3574	2154
2	5445	2645	3742	1658
3	5079	2905	3864	1987
4	5153	3052	4109	1785
5	5282	3254	4355	2358
6	5620	3178	3951	1609

**Tablo3 :**KİK ve Ostell değerleri ile ilgili istatistiksel dağılım tablosu

GRUPLAR	KİK X±S	Ostell Başlangıç X±S	Ostell Son X±S
GRUP 1otojen	5267,50±228,95	26,16±4,79	76,00±3,89
GRUP 2prf	3932,50±275,50	27,16±4,35	75,00±3,84
GRUP 3sentetik	2914,50±312,82	27,00±5,83	67,00±5,72
GRUP 4kontrol	1925,16±294,79	25,33±3,66	56,33±5,12
SONUÇ	F=156,72 P=0,001* P<0,05	F=0,19 p=0,901 P>0,05	F=22,34 P=0,001* P<0,05

p<0,05 =istatistiksel olarak önemli \*

**Tablo 4 :** Kemik implant kontağı miktarlarının grafiksel anlatımı



Kemik implant kontağı yönünden bakıldığında gruplar arası farklılıklar önemli bulunmuştur (p <0.05). gruplara ait değerler 2 şerli karşılaştırıldığında tüm gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

**4.2-Ostell Ölçüm Sonuçları :**Her bir denekte başlangıç ve sonuç döneminde ölçülen ostell değerleri tablo 5 te gösterildiği şekildedir

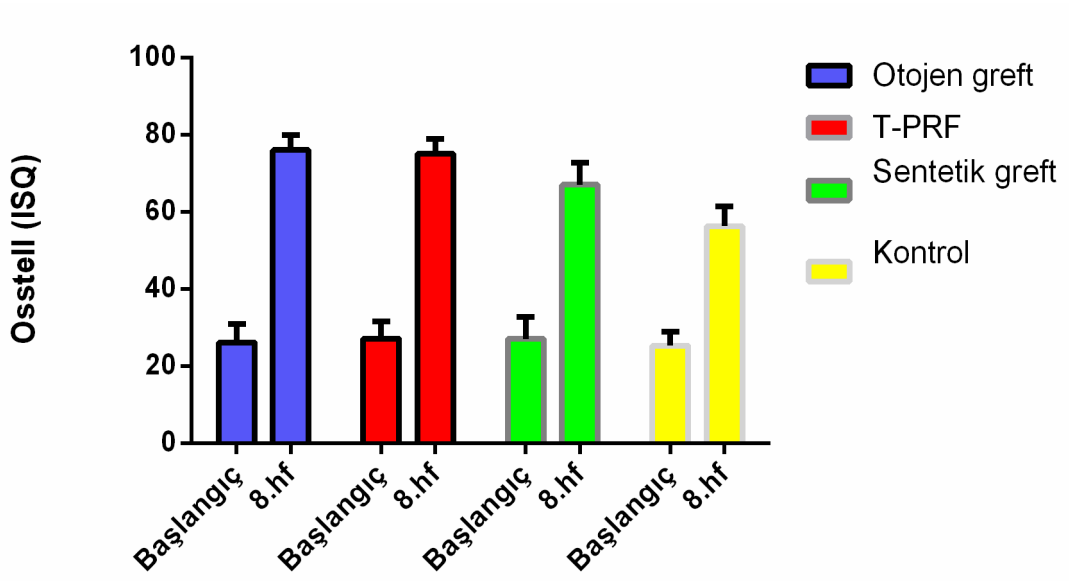
**Tablo 5:**Osstell başlangıç ve 8. Hf değerlerinin tablo olarak anlatımı

GRUPLAR	OSTELL BAŞLANGIÇ (ISQ)	OSTELL SON (ISQ)
<b>1</b> <b>(Otojen)</b>	23	77
	25	70
	28	81
	35	75
	22	77
	26	79
<b>2</b> <b>(prf)</b>	22	72
	31	69
	33	78
	23	75
	28	77
	26	70
<b>3</b> <b>(sentetik)</b>	33	75
	21	63
	33	60
	23	72
	28	68
	26	64
<b>4</b> <b>(kontrol)</b>	30	55
	20	50
	23	59
	27	62
	24	61
	28	51

**Tablo 6 :** İmplantlar ilk yerleştirdiklerinde elde edilen Osstell ölçüm değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılması (ISQ).

	Ostell başlangıç (ISQ) X±S	Ostell Son X±S (ISQ)	SONUÇ
<b>Grup-1 (otojen)</b>	26,16±4,79	76,00±3,89	t=19,35 p=0,001*
<b>Grup -2(TZF)</b>	27,16±4,35	75,00±3,84	t=21,05 p=0,001*
<b>Grup3(sentetik)</b>	27,00±5,83	67,00±5,72	t=29,81 p=0,001*
<b>Grup-4(kontrol)</b>	25,33±3,66	56,33±5,12	t=12,72 p=0,001*

p<0.05= İstatistiksel açıdan önemli \*



**Tablo 7:** Ostell ilk ve ostell son ölçümlerinin grafiksel anlatımı

Ostell başlangıç yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. Ostell son yönünden gruplar karşılaştırıldığı zaman ikili eşleşmelerde istatistiksel olarak gruplar arası farklılık önemli iken yalnızca grup-1 ve grup 2 arası farklılık önemsiz bulunmuştur.

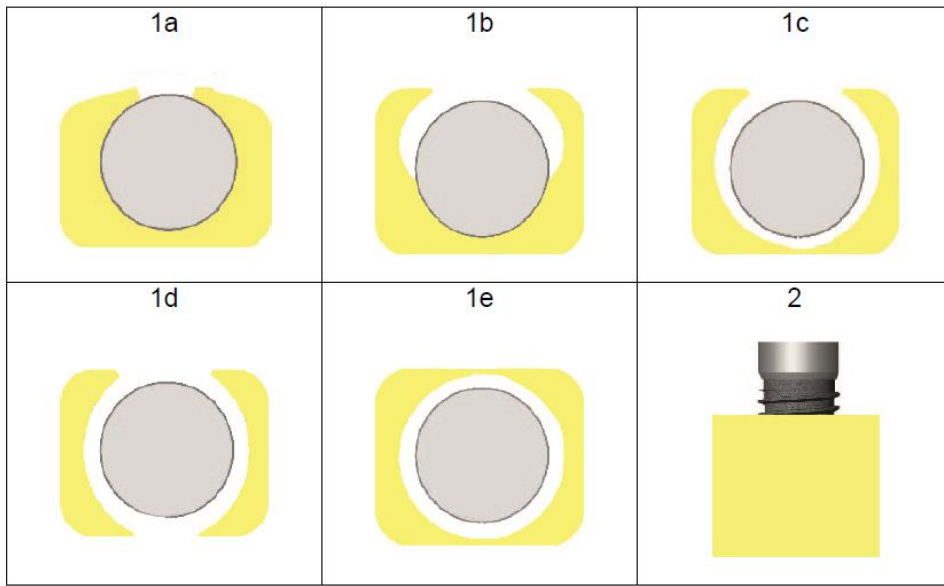
Tüm gruplarda ostell başlangıç ve ostell son değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur



## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda dental implantların diş tedavilerinde rutine girmesine paralel implant uygulamalarında ilişkili komplikasyonlar da artmıştır. Yapılan çalışmalar da implant başarısızlık oranlarının %5-11 arası olduğu belirtilmiştir.[87]

Periimplantitis sonucu oluşan kemik kayıpları Schwarz ve ark tarafından sınıflandırılmış olup hem deney hayvanlarında hem de insanlarda en fazla periimplantal kaybın çevresel defekt şeklinde olduğu gözlemlenmiştir. Biz de bu çalışmamızda periimplantal defekt şekli, olarak çevresel defektleri seçtik [59, 88]



**Tablo 7:** Schwarz ve ark. peri-implant defektleri sınıflandırması[88]

Kullanılacak olan hayvan modelinin seçimi periimplantal kemik rejenerasyonunda kritik boyutta defekt oluşturmaya olanak sağlaması noktalarında önceden araştırılmalıdır ,ekstra oral yaklaşım plak birikimini önlenmesi gibi intraoral faktörlerin eliminasyonunu sağlandığı için ekstraoral yaklaşım tercih edilmiştir. Seçilecek hayvan modelinde ise immünite olarak insanla benzerlik gösterdiği bakım beslenme kolaylığı gibi avantajları olduğu için tavşan seçilmiştir.

Kemik defektlerinin cerrahi olarak tedavisinde tatmin edici sonuçlarının elde edilmesine yönelik yapılan çalışmalarda TZF son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Burada altta yatan mekanizma yara bölgesinde TZF aracılığı ile yüksek konsantrasyonda büyüme faktörünü bölgeye taşımak ve burada olası iyileşme ve rejenerasyonu artırmaktır.[89]

TZF'ninyapısındaki mediyatörlerle ilgili yapılan çalışmalarda büyüme faktörlerinden özellikle PDGF, TGF- $\beta$  ve İGF miktarları üzerine odaklanılmıştır. Bu çalışmaların ışığında incelenen trombositkaynaklı büyüme faktörlerinin TZF' nin fibrin ağları arasında bulunduğu olduğu sonucu belirtilmiştir.TZF'nin biyokimyasal analizinde bu büyüme faktörlerinin aynı zamanda yapısal glikoprotein taşıdığı ve bu yapısal farklılığın TZF'ye yeni nesil trombosit jeli olmasının ötesinde bir iyileşme ekstresi olarak da değerlendirilebileceğini bildirmektedir[82].

TZF'nin içeriği hakkında yapılan bir başka çalışmada TZF'nin yapısında lökosit kaynaklı IL- 1 $\beta$ , IL-4,IL-6, VEGF, TNF- $\alpha$  sitokinlerinin miktarına bakılmıştır ve çalışmanın sonuçları lökosit kaynaklı bu sitokinlerin hepsinin yüksek miktarlarda salındığı gözlemlenmiş olup fibrin ağ arasında kalan lökositlerden salınan bu sitokinlerin yavaş bir şekilde salınım gösterdiği görülmüştür.Bu salınım ise TZF' ye aynı zamanda defans mekanizmasını uyarıcı ve immün modülatör bir özellik kazandırmaktadır.TZF' nin bu yönüyle kullanıldığı zaman post operatif enfeksiyonları azalttığı açıklanmaktadır.[90]

TZF membrandan çeşitli zaman periyotlarında in vitro olarak salınan bazı önemli büyüme faktörlerinin miktarı ve salınım profillerini belirlemek için yapılan çalışmada TGF- $\beta$ 1,PDGF-AB,VEGF,Trombospondin 1 (TSP-1)salınım miktarları üzerinde çalışılmış ve bu çalışmanın sonuçları bize TZF içerisindeki büyüme faktörlerinin en az 1 hafta süreyle yavaş bir salınım profiline sahip olduklarını göstermiştir. TGF- $\beta$ 1 ve VEGF'nin salınan miktarlarının deneyin sonunda başlangıçta salınan miktara kıyasla daha yüksek bulunması fibrin matriks içerisinde lökositlerin bu büyüme faktörlerinin üretimine devam etmesiyle ilişkilendirileceği bildirilmiştir. Burada incelen TSP-1 koagülasyon prosesinde major role sahip bir moleküldür bu molükülünde tıpkı diğer büyüme faktörleri gibi yüksek derişimde bulunması TZF' nin iyileşmeyi artıran bir materyal olmasının yanında uygulandığı bölgede kanamayı durdurucu etkisinde olabileceği sonucuna varılmıştır.[91]

TZF'nin kollajen membranla karşılaştırıldığı bir çalışmada periosteal hücre farklılaşması yönünden kollajen membrana göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.[91]

TZF'nin çeşitli hücreler üzerindeki in-vitro etkisinin araştırıldığı çalışmalar fibroblastları,osteoblastlar,mezenşimal kök hücrelerinin üzerindeki üzerinde osteoblastlar ve mezenşimal kök hücreleri için doz bağımlı fibroblastlarda ise dozdan bağımsız bir biçimde hücre proliferasyonunu stimüle ettiği saptanmıştır.[7]

TZF'nin osteoblastların proliferasyonu ve kemik metabolizmasındaki osteojenik, osteolitik belirleyiciler üzerine etkisinin incelendiği bir diğer çalışmada osteoblast proliferasyonunu zaman bağımlı olarak stimüle ettiği, OPG salınımının TZF aracılı indüklendiği ve bunun da osteoklastogenezi inhibe ettiği belirtilmiştir.[92]

Simonpieri ve ark.'a göre kemik grefti uygulamalarında TZF kullanımını dört önemli kazanım sağlar: 1-TZF pıhtı ve kemik grefti arasında birleştirici rol oynar.2-TZF'nin yapısındaki büyüme faktörlerinin yavaş ve kontrollü salınımı düzenli bir iyileşme prosesi oluşturur.TZF bölgede neoanjyogenez,vaskülarizasyon ve endotelial hücrelerin migrasyonunu stimüle eder.4-TZF'nin yapısındaki lökosit ve inflamatuvar sitokinler sayesinde greft içindeki enfeksiyöz ve inflamatuvar olayların regülasyonuna katkıda bulunur.[93]

TZF'nin rezorpsiyon süresi insanlarda in vivo çalışmalarda 7-11, gün olarak belirtilmiştir,bu sürenin yumuşak doku iyileşmesinde başarıyı artıracacağı belirlense de ,kemik iyileşmesinde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (GBR) ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (GTR) tekniklerindeki başarı belirsizliğini korumaktadır [94]

Daha önce yapılan çalışmada , titanyum tüplerde elde edilen T-TZF 'nin cam tüpte elde edilen ile klinik olarak kıyaslanılabilir olduğu gözlenmiştir. Ayrıca titanyum tüplerde oluşan T-TZF'de fibrin yapının daha sıkı olduğu ve bununda daha uzun bir rezorpsiyon süresi oluşturacağı ve kemik iyileşmesi için bir scaffold olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir [9, 95]

Tunalı ve ark. yapmış olduğu çalışmada tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan kalvaryal defektlerde T-TZF'nin tek başına kullanımının kemik grefti (bioss) ile kombine kullanıldığı ya da sadece kemik grefti(bioss) kullanılan gruba göre daha fazla yeni kemik oluşumu ve daha yüksek miktarda yeni kemik alanı oluşumu sağladığı belirlenmiştir.[96]

TZF'nin rejeneratif etkisiyle ilgili yapılan bir hayvan çalışmasında, tavşan tibiasına implant yerleştirildikten sonra etrafında defekt oluşturulmuş ve rejenerasyon için defektte TZF kullanılmıştır. Yapılan histomorfometrik analiz sonucunda TZF kullanılan grupta yeni kemik oluşumu ortalama % 29,30; kontrol grubunda ise ortalama % 11,06 olarak tespit edilmiştir. TZF kullanılan grupta kemik implant temas yüzeyi % 39,43; kontrol grubundaise % 17,11 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da TZF kullanımının yeni kemik oluşumunu ve implant kemik temas yüzeyini anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir [97]

Yapılan bir başka çalışmada ise TZF materyali sinüs yükseltme işleminden sonra tek başına greft olarak kullanılmıştır.Çalışmanın sonucunda TZF'nin tek başına greft materyali olarak kullanıldığı grupta 4 hafta sonunda oluşan yeni kemik dokusu miktarı ortalama % 49,84 olarak tespit edilmiştir. Aynı dönemde sadece  $\beta$ -TCP kullanılan kontrol grubunda ise yeni kemik oluşum miktarı ortalama % 24,17 olarak tespit edilmiştir.Çalışmaya göre tek başına TZF kullanımı kemikleşme miktarını erken dönemde istatistiksel açıdan anlamlı derecede arttırmıştır.Aynı çalışmada 12.haftada yapılan histomorfometrik değerlendirmede TZF grubunda oluşan yeni kemik dokusu miktarı ortalama % 30,80;  $\beta$ -TCP kullanılan grupta ise % 33,52 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde TZF'nin kemikleşmeyi geç dönemde istatistiksel açıdan arttırmamasına rağmen histolojik değerlendirmede greft malzemesine benzer oranda yeni kemik oluşumunu sağladığı tespit edilmiştir.Elde edilen busonuçlara göre 3 boyutlu fibrin matris yapısına sahip olan TZF'nin, tek başına greft malzemesi olarak kullanılabilmesinin mümkün olacağı düşünülmektedir. Yapılan histolojik değerlendirmede erken dönemde kontrol grubuna oranla yeni kemik oluşumunun fazla olduğu,geç dönemde ise yeni kemik oluşumunun kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark olmadığı tespit edilmiştir.[98]

Lee ve arkadaşları TZF'ye ipek fibroin kombinasyonunu etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada tavşanlar üzerinde kafatasında 9 mm çapındaki adet defekt oluşturulmuştur.Oluşturulan defektlerden bir tanesi ipek fibrin tozu ve TZF kombine edilerek doldurulmuştur.İkinci defekt ise boş bırakılmıştır. Operasyondan 6 hafta sonra yapılan histomorfometrik analiz sonucunda, ortalama yeni kemik oluşumunun kontrol grubunda % 39,59, deney grubunda ise % 44,38 olduğu tespit edilmiştir. Altı hafta sonunda yapılan analiz sonucunda TZF'nin kemik iyileşmesini arttırdığı ancak aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Onikinci haftada alınan örneklerde 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. [99]

TZF+ipek fibroin kombinasyonu aynı zamanda tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan periimplant defektlerin tedavisinde de incelenmiştir. Yapılan bir tavşan çalışmasında tavşanların tibialarına deneysel periimplantal defektler oluşturulup bu defektlere implantlar yerleştirilmiştir.Kontrol grubunda implantın etrafı boş bırakılırken deney grubunda periimplantal bölgeye TZF - ipek fibroin kombinasyonu uygulanmıştır. 8.hf sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiş ve İmplantların hem tork değerlerine hemde

histomorfometrik analize bakılmıştır. Deney sonuçlarına göre TZF-ipek fibrin kombinasyonu histomorfometrik parametrelerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır.[100]

TZF nin tek başına olduğu gibi greft materyalleriyle de kombine kullanımı ile ilgilide çalışmalar vardır.

Maksiler sinüs augmentasyonunda TZF'nin ksenogreft ile kombine kullanımının kemik rejenerasyonuna etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada kontrol grubunda maksiller sinüs sadece ksenogreft ile test grubunda ise TZF +ksenogreft kombinasyonu ile restore edilmiştir. 6. ayın sonunda yapılan analiz sonucu TZF uygulanan grupta daha fazla yeni kemik olduğu ancak bu fazlalığın istatistiksel bir anlamı olmadığı bildirilmiştir.[101]

TZF'nin sert doku üzerine etkisi ile ilgili Choukroun ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada sinüs lift işlemi sırasında TZF ye ek olarak kemik grefti kullanılmış olup çalışmanın sonuçlarına göre kemik grefti ve TZF'nin kombine kullanıldığı çalışmada kontrol grubunun 8. ay bulgularına denk bulunmuştur.[102]

Sinüs duvarının yükseltilmesinde TZF'nin greft olarak kullanıldığı diğer çalışmada, her implant için minimum 3 TZF membranı kullanılmıştır. Protez aşamasına implantlar yerleştirildikten 12 hafta sonra başlanmıştır. Radyografik analiz için alınan filmler için zaman periyotları cerrahi öncesi, implant uygulamasından hemen sonra ve işlem sonrası 1. yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarında TZF' nin tek başına greft materyali olarak kullanımının sinüs duvarında ortalama 3,2 mm lik bir kemik kazanımı oluşturduğu belirtilmiştir.[103]

Sinüs lifting işleminde greft materyali kapsamında sadece TZF'nin incelendiği bir çalışmada. 20 adet hasta ve toplamda 25 sinüs lifting işlemi yapılmış olup 6. ayın sonunda hem panoramik radyografiler hemde dental volümetrik tomografi ile sinüs altındaki kemiğin yüksekliği ölçülmüştür. Hastaların bir kısmında ise direkt kemik biyopsisi yapılmıştır. Çalışma sonucunda TZF'nin sinüs lifting işleminde kullanımının doğal kemik oluşumunu stimüle ettiği bildirilmiştir. Histolojik sonuçlara göre biyopsi olarak alınan kemiğin tam olarak rejenere olduğu bildirilmiştir.[104]

Toffler ve ark. TZF' nin osteotomla yapılan sinüs lift işleminde güvenle kullanılabilir bir materyal olduğunu belirtmiştir [105].

Yapılan çalışmalardaki klinik ve radyografik sonuçlar referans alınarak Sinüs lift işlemlerinde TZF' nin tek başına rejeneratif materyal olarak kullanımının rejenerasyonu artıran güvenilir bir tedavi yöntemi olabileceği bildirilmiştir[93]

Bizim çalışmamızda TZF grubunun yeni kemik-implant kontağı ve Osstell değerlerine bakıldığı zaman otojen grefte yakın değerler çıkması TZF'nin tek başına kullanımının rejenerasyonu artırdığı görülmüştür.

TZF tek başına greft materyali olarak da kullanılabilirdiği gibi greft materyalleri ile kombine olarak da kullanılabilir. TZF'nin tek başına kullanıldığında rejenerasyon olarak sentetik greftten daha iyi bulduğumuz tez çalışmasına paralel sonuçlar bulunduğu gibi kombine bir kullanımın olası aditif etkinin belirtilmediği çalışmalarda yapılmıştır.

Nacuopulaos ve ark yapmış olduğu bir çalışmada tavşanlarda femural kondillere defektler oluşturulup defektler TZF ve TZF+Sentetik greft ile tedavi edilmiştir elde edilen sonuçlara göre histolojik ve radyolojik paramereler kemik iyileşmesinin ve kemik dansitesinin daha TZF ve sentetik greft kullanılan grupta daha fazla olduğu yolundadır [106]

Greft materyalleri ile TZF'nin kombinasyonu ile ilgili yapılan bir başka çalışmada 6 adet koyunun her iki tibiasına 5 er mm lik defektler oluşturulup defektler sırasıyla kontrol, TZF ,BCP, TZF+BCP şeklinde 4 gruba ayrılmıştır 40.günde hayvanlar sakrifiye edilip sonuçlar histolojik ve histomorfometrik olarak analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre 40 günde TZF+BCP grubundaki yeni kemik oluşumu diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmış iken diğer 3 grupta birbirine yakın sonuçlar çıkmıştır[107].

Prisana Pripatnanont ve ark yapmış olduğu çalışmada 20 adet Yeni Zellanda tavşanına 10'una TZF uygulanmış diğer 10'una ise uygulanmamıştır ayrıca gruplar kendi içlerinde greft uygulanmayan kontrol grupları ve otojen ve xenogreft (sığır kaynaklı) kullanılan kombine greft kullanılan olarak 4 alt gruba ayrılmıştır ve kesitler optik dansite ve histomorfometrik analiz yöntemleriyle incelenmiştir.Sonuç olarak boş defektlerde ve otojen greft gruplarında TZF'nin ilavesi pozitif bir etki gösterirken bu etkileşim xenogreft ve TZF ve kombinasyonunda gözlemlenmemiştir[108].

İmplant stabilitesine TZF'nin etkisi üzerine yapılan bir çalışmada aynı hastada açılan implant yuvalarının birine direkt implant yerleştirilmekte iken diğerinde açılan implant yuvasına TZF konulup daha sonra implant yerleştirilmiştir. Bu çalışmada implant stabilitesi ostell ile ölçülmekte olup bu ölçümler 1. ve 4. hafta yapılmaktadır TZF grubundaki implantların Osstell değerleri kontrol grubuna göre anlamlı miktarda yüksek çıkmıştır. [109]

TZF'nin sert doku rejenerasyonu ile ilgili stimüle edici çalışmalarının yanında diş hekimliğinde yumuşak doku membranı ve diş eti çekilmelerinin tedavisi kret

rehabilitasyonu ve çekim socketinin korunması gibi klinik durumlarda kullanılmasıyla ilgili çalışmalar mevcuttur.

TZF'nin membran olarak kullanımı hem otolog bir ürün olduğu için yabancı cisim reaksiyonunu önler hem de fibrin bir doku ile greftin örtülmesi greftin ekspoz olmasını önler.[110]

Dişeti çekilmelerinin tedavisinde TZF'nin etkisinin değerlendirildiği bir vaka raporunda laterale pozisyone flep uygulaması ile TZF membran kullanımı kombine edilmiştir. vaka raporunun sonuçlarına göre 6. ayın sonunda mükemmel birlikte % 100 kök yüzeyi kapanması ve ideal doku konturu sağlandığı bildirilmiştir.[111]

Yapılan bir başka çalışmada çoklu çekilmelerde TZF koronale pozisyonlandırılmış flep ile kombine uygulanmış olup bu çalışmanın 6. ay bulgularına göre TZF uygulaması dişeti kalınlığını artırsada kök kapanmasına ilave bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir.[2]

Koronale pozisyonlandırılmış flebin, TZF mine matriks proteinleri ile kombinasyonunun karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği bir başka çalışmada 12 aylık takip sonucunda koronale pozisyonlandırılmış flep ve mine matriks proteini kombinasyonunun TZF kombinasyonuna üstünlük sağlamadığı bildirilmiştir.[112]

TZF'nin hem diş eti hemde kemik dokudaki iyileşme potansiyellerini ne düzeyde etkilediğinin araştırıldığı bir çalışmada sınıf 2 furkasyon defekti olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup kontrol grubuna sadece flep uygulaması yapılırken deney grubunda flap operasyonu ve bölgeye TZF uygulanmıştır.9. ayın sonunda klinik parametreler,radyografik değerlendirme sonuçlarına göre çalışma grubunda tüm klinik ve radyografik parametreler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır.Bu çalışmanın sonuçlarına göre TZF'nin furkasyon defektlerinin tedavisinde etkin bir yöntem olabileceği belirtilmiştir.[112]

İmplant uygulamaları öncesinde kret rehabilitasyonu gerektiren durumlarda TZF ve greft kombinasyonunun etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada rezorbe olmuş maksilla ya allogreft uygulanmış ve membran olarak TZF kullanılmıştır.İşlem sonrası 10.Hafta bilgisayarlı tomografi sonuçlarına göre TZF-greft kombinasyonu çevresindeki kemik ile aynı düzey homojenite sağladığı belirtilmiştir. [113]

Diş çekimini takiben alveoler kretin hacmini koruması amaçlı çekim socketine TZF uygulandığı bir vaka raporunda 6. hafta sounda açılan çekim bölgesinde kretin morfolojisini koruduğu ve rezorpsiyon gözlenmediği belirtilmiştir.[114]

Son dönemlerde Tunalı ve ark. yapmış olduğu çalışmada T-TZF ilk olarak hayvan modeli üzerinde bağ doku iyileşmesinin üzerindeki etkinliği üzerinde araştırma yapılmıştır.Tavşanlara uygulanan T-TZF nin 10. Günde mevcut olduğu 15. Günde rezorbe olduğu kemik kallusları ve yeni bağ dokusu formasyonu oluştuğu yani çok iyi rejeneratif potansiyel içerdiği gösterilmiştir.[9]

Tunalı ve ark. 2014 yılında yayınladıkları çalışmalarında insanlardan elde edilen 18 ml venöz kan 9 ml.lik Grade IV titayum tüpe ve cam tüpe oda sıcaklığında aktararak santrifüj edilmiştir.Elde edilen T-TZF ve TZF'ler histolojik olarak incelendiğinde T-TZF'nin belirgin,daha iyi organize olmuş ,sıkı dokunmuş, daha küçük aralıklara sahip bir fibrin ağa ve hücresel yapıya sahip olduğu gösterilmiştir.Histomorfometrik analizde ise, T-TZF'nin birim alana düşen fibrin miktarının,cam tüpte hazırlanan TZF'ye göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu rapor edilmiştir.[91]

Tunalı ve ark. 2015 yılında T-TZF 'nin yeni kemik oluşumu ile ilgili yaptıkları hayvan çalışmasında ,standart tavşan kalvaryalarında oluşturulan defektler,yeni kemik oluşumu açısından kontrol grubu dahil;T-TZF,Bio-oss,T-TZF ve Bio-oss olmak üzere toplam 4 grupta karşılaştırıldı.Çalışmanın sonucunda 1. Ayda T-TZF'nin tamamen rezorbe olmadığı ,sadece T-TZF uygulanan grupta diğer gruplara göre en fazla yeni kemik oluşumu gözleendiği 1. ve 3. aylarda oluşan kemik maturasyon hızının bu grupta istatistiksel olarak en yüksek olduğu rapor edilmiştir.[115]

Dental implantlarda sürdürülebilir bir osseointegrasyon implant sağ kalımı için hayati önem taşır osseointegrasyonun önemli bir klinik göstergesi olan implant stabilitesinin klinik olarak ölçülmeside bu yönden önemlidir.[28] Rezonans frekans analizi (RFA)implant stabilitesinin klinik olarak ölçülmesi yöntemlerinden biri olup bu yöntem ile implant stabilitesinin belirlenmesi ilk kez Meredith ve ark tarafından denenmiştir.[116]

Rezonans frekans analizi ölçüm sonuçlarının, implantlarda yerleştirme torkunu ölçen çalışmalar ya da kemik-implant bağlantısını değerlendiren histomorfometrik çalışmalarla kıyaslandığında sonuçların birbiri ile paralel olduğu bildirilmiştir. [117, 118]

Huang ve ark., yaptığı çalışmalarda RFA değerlerinin, implant stabilitesini değerlendirmede güvenilir olduğu ve Ostell cihazının dental implantların stabilitesini değişik dönemlerde değerlendirmek amacıyla kullanılabileceği belirtilmiştir.[119, 120]



Nedir ve ark.'nın, Osstell cihazının tanı koymadaki etkinliğini belirlemek için yaptıkları çalışmada, RFA ölçümünün mobil implantların belirlenebilmesi kapsamında bir tanı koyma aracı olamayacağı, ayrıca implant stabilitesi için güvenilir olan ISQ taban değerinin 47 olduğu , implantlar yerleştirildiği anda ölçülen ISQ değeri 49 dan az olan implantlarda yükleme için en az 3 ay beklenilmesi gerektiği ancak bu değerin 54 den daha büyük olması durumunda immediyat yükleme yapılabileceğini bildirmişlerdir.[121]

Literatürdeki konu ile ilgili çalışmalarda yapılan ölçüm sonuçları incelendiğinde ISQ değerlerinin 52-90 arası geniş bir aralıkta çıktığı ve 62-70 arası ortalama değerler olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre implantların yükleme yapılabilecek düzeyde stabilizeye sahip olması için ISQ değeri  $\geq 50$  gerektiği bildirilmiştir.[122, 123]

Aynı hastada TZF'nin' implant stabilitesine etkisinin RFA yöntemiyle değerlendirilebileceği bir başka çalışmada aynı hastada aynı bölgeye 2 adet implant uygulaması yapılmış olup implant yuvaları hazırladıktan sonra bir implant yuvaya normal olarak yerleştirilmiş diğer implant ise yerleştirilmeden önce implant yuvasına TZF uygulanmış ve implanta ise TZF'nin serum kısmı yüzeyine değdirilmeden enjekte edilmiştir çalışma sonunda deney grubunda ISQ değerleri implantasyondan hemen sonra 59,4 iken 4. haftanın sonrasında 77,2 olarak belirenmişken kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 62,7 ve 70,5 olarak belirlenmiştir.[18]

Friberg ve ark., başlangıç ISQ değeri  $> 70$  ise implantların geçici bir süre için daha düşük değerler verseler bile daha sonra mutlak stabil hale geldiklerini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, başlangıç ISQ değeri 60-65 aralığında olan implantların sıkı bir takibe gerek olmaksızın stabil kalabildikleri ya da hafif düşüş gösterebildikleri; ISQ değeri  $< 60$  olan implantların ise zamanla artış gösterebilecekleri vurgulanmıştır [124].

Glauser ve ark. 60 ve üstü ISQ değeri veren implantların immediyat yükleme için uygun olduğunu belirtmişlerdir. Aynı şekilde Balshi ve ark. 60 ve üstü ISQ i değeri veren bütün implantların immediyat yükleme altında başarılı olduğunu: 60 ve altı ISQ i değeri veren implantların ise % 97 oranında osseointegrasyon kazandıklarını bildirmişlerdir.[125]

Sennerby ve Meredith, primer stabilitesi 60-65 arası ISQ i değeri veren implantların immediyat yükleme için uygun olduğunu, 40 ve altındaki ISQ değerlerinde ise başarısızlık ihtimalinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir [126]

Nedir ve ark. ,tip IV kemiğe sahip hastaları dahil etmedikleri çalışmalarda immediyat ve geç yükleme yaptıkları vakaları karşılaştırmış ve başlangıçtan itibaren 3 ay boyunca RFA ölçümleri yapılmıştır.Çalışmada her iki gruptan birer implant kaybedilmiş ve tüm ISQ ölçümleri 42-72 arası çıkmış olup araştırma sonucunda başarılı bir osseointegrasyon için immediyat yüklemde 54 geç yüklemde 49'un sınır değeri olduğunu kabul etmiştir.[121]

RFA yönteminin implant stabilitesini değerlendirmede güvenilir ve diğer yöntemlere göre hassas bir yöntem olduğu ve ve tork değerleri paralel sonuçlar gösterdiği belirtilmesiyle birlikte bu yöntemin implant stabilitesini değerlendirmede uygun ve yeterli olmadığı yukarıda belirtildiği gibi RFA değerleri ile tork değerlerinin birbiri ile korelasyon göstermediğini belirten çalışmalarda bulunmaktadır.[127-129]

İmplant stabilitesinin RFA yöntemi ile periyodik olarak belirlendiği bazı çalışmalarda implantların yerleştirilmesinin ardında ISQ değerlerinde gözle görülür bir düşüş olduğu belirtilmiştir.[130]

Ersanlı ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda bu düşüşün 3-6. haftalar arasında olduğunu gözlemlemişken Huwiler ve ark. 2-4. haftalık dönemde bu azalmanın olduğunu belirtmişlerdir.Monov ve ark.ise bu azalmanın operasyon sonrası 4. günde meydana geldiğini bildirmiştir.[130] ,[131]

İlgili çalışmalarda Araştırmacılar stabilite değerlerindeki bu azalmayı ve takiben oluşan artışı kemiğin iyileşmesi sırasında oluşan kallustan sonra matur kemiğe giden değişimin neden olduğunu belirtmişlerdir yani kemikteki bu remodeling prosesinin klinik olarak mekanik stabilitede azalma şeklinde yansıdığını belirtmişlerdir.[130, 131]

Bizim çalışmamızda 8 hf lık iyileşme periyodu sonrası ölçülen ISQ değerleri kontrol grubunda 56 çıkmış iken çalışma gruplarında 67-76 arası sonuçlar çıkmıştır her ne kadar gruplar arası istatistiksel farklılık çıkmış olsada yukarıdaki çalışmalara paralel olarak rejeneratif prosedürlerin sonrasında implantların stabilitesinin yeterli olacağı gözlenilmiştir.

## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

\*T-TZF uygulanan grupta oluşam yeni kemik –implant kontağı miktarı sentetik greft kullanılan gruba göre anlamlı miktarda yüksek bulunmuştur.

\*Tüm gruplarda Osstell değerlerinde artış gözlemlensede otojen greft ve T-TZF grubunda ki artış diğer gruplara göre anlamlı miktarda yüksek çıkmıştır.

\*Ostell değerlerindeki istatistiksel değerlendirmede otojen greft ve T-TZF arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

\*Çalışmanın sınırları dahilinde periimplantal defektlerde T-TZF grubunun sonuçları her iki parametredede otojen greft grubu ile yakın değerler göstermiştir.

\*Çalışmanın sonuçlarına göre periimplantal defektlerde T-TZF kemik grefti materyallerine alternatif olarak kullanılabilir.

\*Çalışmanın sonuçları ilerleyen dönemlerde T-TZF'nin tek başına otojen matrix olarak kullanılabileceğini göstermiş olup yeterli miktarda literatür desteği olmadığından ,çalışma grubunda ki öremkelrin nitel ve nicelik yönünden eksiklikleri nedeniyle kesin bir yargıya varmak için ileri ve daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel bilgiler

Adı Soyadı Turan Emre Kuzu  
Doğum Yeri ve Tarihi Sivas 1982  
Medeni Hali Evli  
Yabancı Dil İngilizce  
İletişim Adresi Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji A.B.D, 58140-Sivas  
E-posta Adresi [emrekuzu82@gmail.com](mailto:emrekuzu82@gmail.com)

### Eğitim ve Akademik Durumu

Lise SİVAS lisesi  
Lisans  
Yüksek Lisans Gazi üniversitesi , 2007

### İş Tecrübesi

Özel Poliklinik Diş Hekimi, 2008-2011  
Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma görevlisi, 2011

## KAYNAKÇA

- [1] Sunitha Raja, V. ve Munirathnam Naidu, E. (2008). Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate, *Indian J Dent Res*, 19(1), 42-6.
- [2] Aroca, S., Keglevich, T., Barbieri, B., Gera, I., ve Etienne, D. (2009). Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study, *J Periodontol*, 80(2), 244-52.
- [3] Carlson, N.E. ve Roach, R.B., Jr. (2002). Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry, *J Am Dent Assoc*, 133(10), 1383-6.
- [4] Tozum, T.F. ve Demiralp, B. (2003). Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry, *J Can Dent Assoc*, 69(10), 664.
- [5] Marx, R.E., Carlson, E.R., Eichstaedt, R.M., Schimmele, S.R., Strauss, J.E., ve Georgeff, K.R. (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 85(6), 638-46.
- [6] Han, J.S., John, V., Blanchard, S.B., Kowolik, M.J., ve Eckert, G.J. (2008). Changes in gingival dimensions following connective tissue grafts for root coverage: comparison of two procedures, *J Periodontol*, 79(8), 1346-54.
- [7] Dohan Ehrenfest, D.M., Doglioli, P., de Peppo, G.M., Del Corso, M., ve Charrier, J.B. (2010). Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way, *Arch Oral Biol*, 55(3), 185-94.
- [8] O'Connell, S.M. (2007). Safety issues associated with platelet-rich fibrin method, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103(5), 587; author reply 587-93.
- [9] Tunali, M., Ozdemir, H., Kucukodaci, Z., Akman, S., ve Firatli, E. (2013). In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51(5), 438-43.
- [10] Dizen, F., *Osteointegre Dental İmplant Yapılmış Hastalarda IL-1B Genotipi ve Düzeylerinin İncelenmesi*, in *Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.B.D.* 2008, İstanbul Üniversitesi İstanbul
- [11] Güzel KD, M.A., DüNDAR B. (2006). Tür, Form ve Materyal Açısından Günümüz Dental İmplantların Tarihçesi, *Türkiye Klinikleri J Med Ethics* 14:41- 46.
- [12] G., A. (1993). A rare find in Anatolia- A tooth implant (mid- sixth century B.C.), *J Oral Implant* ; 19: 54 - 57.
- [13] Nakajima H, O.T. (1996). development and research in the U.S.A., *Dent Mater J*, 15(2): 77-90.
- [14] Schroeder, A., van der Zypen, E., Stich, H., ve Sutter, F. (1981). The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces, *J Maxillofac Surg*, 9(1), 15-25.
- [15] Schenk, R.K. ve Buser, D. (1998). Osseointegration: a reality, *Periodontol* 2000, 1722-35.
- [16] GA., Z. (1991). Osseointegration: A requiem for the periodontal ligament., *Int J Oral Maxillofac Implant*, 11: 88-91.
- [17] Block MS, A.R., *Osseointegration, In: Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2nd ed. Volume I BC Decker Inc., 2004: Canada. p. 192.*

- [18] Dt. Elif ÖNCÜ , D.D.E.E.A., *Trombositten zengin fibrinin implant stabilitesi üzerindeki etkisinin rezonans frakans analizi ile incelenmesi in Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji A.B.D.* 2013, BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ: ANKARA
- [19] Bragger, U. (1998). Use of radiographs in evaluating success, stability and failure in implant dentistry, *Periodontol* 2000, 1777-88.
- [20] Dario, L.J., Cucchiaro, P.J., ve Deluzio, A.J. (2002). Electronic monitoring of dental implant osseointegration, *J Am Dent Assoc*, 133(4), 483-90.
- [21]<http://www.dentaltradeonline.com.au/images/stories/lmtec/periostest%20brochure.pdf>.
- [22] Meredith, N. (1998). Assessment of implant stability as a prognostic determinant, *Int J Prosthodont*, 11(5), 491-501.
- [23] O., G., *İki Farklı İmplant Yüzeyinin Kemik İçi Stabilite Ve Krestal Kemik Kayıpları Üzerine Etkilerinin İki Farklı Abutment Tipinin Hasta Memnuniyetlerinin Karşılaştırılması, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, in İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, . 2007 İstanbul.*
- [24] Egilmez F, E.G. (2007). Dental implantların değerlendirilmesinde rezonans frekans analizi yönteminin klinik önemi ve geçerliliği, *Klinik bilimler dergisi* 2007, 1(2)50 -58.
- [25] U., A., *İmplant Tedavisi Uygulanacak Bölgelerin Tomografik Ve Histolojik Kemik Kalitesi Değerlendirilmesinin İmplant Stabilitesi ile Korelasyonu,, in Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, . 2006: Ankara. p. 21*
- [26] APARICIO C, L.N., RANGERT B. (2006). Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface., *Clin Oral Implants Res*, 17(2)2-7.
- [27] OSSTELL. *Integration diagnostics*. Erişim:(<http://www.osstell.com/ext.asp>). (2002).
- [28] Meredith, N., Book, K., Friberg, B., Jemt, T., ve 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(3), 226-33.
- [29] Iacono, V.J. (2000). Dental implants in periodontal therapy, *J Periodontol*, 71(12), 1934-42.
- [30] Misch, C.E., Perel, M.L., Wang, H.L., Sammartino, G., Galindo-Moreno, P., Trisi, P., Steigmann, M., Rebaudi, A., Palti, A., Pikos, M.A., Schwartz-Arad, D., Choukroun, J., Gutierrez-Perez, J.L., Marenzi, G., ve Valavanis, D.K. (2008). Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference, *Implant Dent*, 17(1), 5-15.
- [31] LANG, N.P., BERGLUNDH, T., HEITZ-MAYFIELD, L. J., PJETURSSON, ve B. E., S., G. E., SANZ, M. (2004). ((2004)). Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications., *Int J Oral Maxillofac Implants*, 19 Suppl150-4
- [32] Misch, K. ve Wang, H.L. (2008). Implant surgery complications: etiology and treatment, *Implant Dent*, 17(2), 159-68.
- [33] Greenstein, G., Cavallaro, J., Romanos, G., ve Tarnow, D. (2008). Clinical recommendations for avoiding and managing surgical complications associated with implant dentistry: a review, *J Periodontol*, 79(8), 1317-29.

- [34] Jung, R.E., Pjetursson, B.E., Glauser, R., Zembic, A., Zwahlen, M., ve Lang, N.P. (2008). A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns, *Clin Oral Implants Res*, 19(2), 119-30.
- [35] Dula, K., Mini, R., van der Stelt, P.F., ve Buser, D. (2001). The radiographic assessment of implant patients: decision-making criteria, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 16(1), 80-9.
- [36] Ma, J., *Adverse host tissue responses in loosening of dental implants. Proteolytic enzymes and peri-implant tissue destruction.* (2004). Helsinki
- [37] Fonseca RJ, *Oral and Maxillofacial Surgery*, ed. Powers MP, B.H.W.S.C. 2000, Philadelphia. 283.
- [38] Piattelli, A., Scarano, A., Balleri, P., ve Favero, G.A. (1998). Clinical and histologic evaluation of an active "implant periapical lesion": a case report, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 13(5), 713-6.
- [39] LeGeros, R.Z. ve Craig, R.G. (1993). Strategies to affect bone remodeling: osteointegration, *J Bone Miner Res*, 8 Suppl 2S583-96.
- [40] Lumbikanonda, N. ve Sammons, R. (2001). Bone cell attachment to dental implants of different surface characteristics, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 16(5), 627-36.
- [41] Buser, D., Brogini, N., Wieland, M., Schenk, R.K., Denzer, A.J., Cochran, D.L., Hoffmann, B., Lussi, A., ve Steinemann, S.G. (2004). Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface, *J Dent Res*, 83(7), 529-33.
- [42] Klineberg, I. ve Murray, G. (1999). Osseoperception: sensory function and proprioception, *Adv Dent Res*, 13:120-9.
- [43] Rubin, C., Sun, Y.Q., Hadjiargyrou, M., ve McLeod, K. (1999). Increased expression of matrix metalloproteinase-1 in osteocytes precedes bone resorption as stimulated by disuse: evidence for autoregulation of the cell's mechanical environment?, *J Orthop Res*, 17(3), 354-61.
- [44] MISCH, C.E. (2007). St. Louis, Mosby, Contemporary Implant Dentistry.
- [45] Tonetti, M.S. ve Schmid, J. (1994). Pathogenesis of implant failures, *Periodontol* 2000, 41:27-38.
- [46] Drake, D.R., Paul, J., ve Keller, J.C. (1999). Primary bacterial colonization of implant surfaces, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14(2), 226-32.
- [47] Mombelli, A. (1997). Etiology, diagnosis, and treatment considerations in peri-implantitis, *Curr Opin Periodontol*, 4:127-36.
- [48] LINDHE, J., LANG, N. P., KARRING, T. , in *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* NJ, W.-B., Editor. 2008.
- [49] Gotfredsen, K., Berglundh, T., ve Lindhe, J. (2002). Bone reactions at implants subjected to experimental peri-implantitis and static load. A study in the dog, *J Clin Periodontol*, 29(2), 144-51.
- [50] Ericsson, I., Berglundh, T., Marinello, C., Liljenberg, B., ve Lindhe, J. (1992). Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog, *Clin Oral Implants Res*, 3(3), 99-103.
- [51] Palacci, P. ve Nowzari, H. (2008). Soft tissue enhancement around dental implants, *Periodontol* 2000, 47:113-32.

- [52] Bain, C.A. ve Moy, P.K. (1993). The association between the failure of dental implants and cigarette smoking, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 8(6), 609-15.
- [53] Olson, J.W., Shernoff, A.F., Tarlow, J.L., Colwell, J.A., Scheetz, J.P., ve Bingham, S.F. (2000). Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 15(6), 811-8.
- [54] Lazner, F., Gowen, M., Pavasovic, D., ve Kola, I. (1999). Osteopetrosis and osteoporosis: two sides of the same coin, *Hum Mol Genet*, 8(10), 1839-46.
- [55] Becker, W., Hujuel, P.P., Becker, B.E., ve Willingham, H. (2000). Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study, *J Periodontol*, 71(4), 625-31.
- [56] Friedlaender, G.E., Tross, R.B., Doganis, A.C., Kirkwood, J.M., ve Baron, R. (1984). Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model, *J Bone Joint Surg Am*, 66(4), 602-7.
- [57] Visch, L.L., van Waas, M.A., Schmitz, P.I., ve Levendag, P.C. (2002). A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients, *J Dent Res*, 81(12), 856-9.
- [58] Roos-Jansaker, A.M., Renvert, S., ve Egelberg, J. (2003). Treatment of peri-implant infections: a literature review, *J Clin Periodontol*, 30(6), 467-85.
- [59] Schwarz, F., Bieling, K., Nuesry, E., Sculean, A., ve Becker, J. (2006). Clinical and histological healing pattern of peri-implantitis lesions following non-surgical treatment with an Er:YAG laser, *Lasers Surg Med*, 38(7), 663-71.
- [60] Schwarz, F., Bieling, K., Latz, T., Nuesry, E., ve Becker, J. (2006). Healing of intrabony peri-implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide). A case series, *J Clin Periodontol*, 33(7), 491-9.
- [61] Tuskan C, Y.M., *Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller.*, in *İSTANBUL NİVERSİTESİ. 2002, İSTANBUL NİVERSİTESİ: İSTANBUL.* p. 19-26.
- [62] Kökden A, T.M. (1999). Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Kemik Greftleri ve Biyomateryaller., *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 2(2):134-140.
- [63] Sándor GKB, L.T., Clokie CML. , *Bone regeneration of the craniomaxillofacial and dentoalveolar skeletons in the framework of tissue engineering.*, in *Tissue Engineering* Ashammakhi N, F.P., Editor. 2003. p. 1-46.
- [64] Tuskan C., Y.M. (2002). Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan Biyomateryaller, İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları, Bölüm I,II
- [65] Bloomquist, D.S., Turvey, T.A.,, *Modern practice in orthognatic and reconstructive surgery.*, in *InFonseca 2000*, WB Saunders Company: Philadelphia, London. . p. 513-21.
- [66] Caffesse, R.G., Nasjleti, C.E., Morrison, E.C., ve Sanchez, R. (1994). Guided tissue regeneration: comparison of bioabsorbable and non-bioabsorbable membranes. Histologic and histometric study in dogs, *J Periodontol*, 65(6), 583-91.
- [67] Wolfe MW, S.S., Cook SD. (1999). Bone morphogenetic proteins in the treatment of non-unions and bone defects: historical perspective and current knowledge., *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal*, 121-6
- [68] Wozney JM, R.V., Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA. (1988). Protein factors involved in bone formation, *Science*, 242:1528-.



- [69] Groeneveld, E.H. ve Burger, E.H. (2000). Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration, *Eur J Endocrinol*, 142(1), 9-21.
- [70] Qu, Z., Laky, M., Ulm, C., Matejka, M., Dard, M., Andrukhov, O., ve Rausch-fan, X. (2010). Effect of Emdogain on proliferation and migration of different periodontal tissue-associated cells, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109(6), 924-31.
- [71] Hammarstrom, L., Blomlof, L., ve Lindskog, S. (1989). Dynamics of dentoalveolar ankylosis and associated root resorption, *Endod Dent Traumatol*, 5(4), 163-75.
- [72] Cuisinier, F.J., Steuer, P., Senger, B., Voegel, J.C., ve Frank, R.M. (1992). Human amelogenesis. I: High resolution electron microscopy study of ribbon-like crystals, *Calcif Tissue Int*, 51(4), 259-68.
- [73] Deutsch, D. (1989). Structure and function of enamel gene products, *Anat Rec*, 224(2), 189-210.
- [74] NM, R.S. (2008). Platelet-rich fibrin: evolution of a second generation platelet concentrate. , *Indian J Dent Res*, 1942-46.
- [75] CA, J. (2007). Autologous platelet concentrate for the production of platelet gel, *Lab Med* 3839-42.
- [76] Toffler M TN, H.D., Corso MD, Dohan DM. (2009). Introducing Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu, *J Implant Adv Clin Dent* 122-31.
- [77] Saluja, H., Dehane, V., ve Mahindra, U. (2011). Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons, *Ann Maxillofac Surg*, 1(1), 53-7.
- [78] Gentile, P., Bottini, D.J., Spallone, D., Curcio, B.C., ve Cervelli, V. (2010). Application of platelet-rich plasma in maxillofacial surgery: clinical evaluation, *J Craniofac Surg*, 21(3), 900-4.
- [79] M., L. (2007). Periodontal Rejenerasyon ve Büyüme Faktörleri Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Der, 1735-43.
- [80] Dohan, D.M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S.L., Dohan, A.J., Mouhyi, J., ve 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(3), e37-44.
- [81] Kumar, R.V. ve Shubhashini, N. (2013). Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration, *Cell Tissue Bank*, 14(3), 453-63.
- [82] Dohan, D.M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S.L., Dohan, A.J., Mouhyi, J., ve 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(3), e45-50.
- [83] Fujita, T., Shiba, H., Van Dyke, T.E., ve Kurihara, H. (2004). Differential effects of growth factors and cytokines on the synthesis of SPARC, DNA, fibronectin and alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament cells, *Cell Biol Int*, 28(4), 281-6.
- [84] Dinarello, C.A. (2004). Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation, *Curr Opin Pharmacol*, 4(4), 378-85.
- [85] Tiggelman, A.M., Boers, W., Linthorst, C., Sala, M., ve Chamuleau, R.A. (1995). Collagen synthesis by human liver (myo)fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of IL-1 beta, IL-4, TGF beta and IFN gamma, *J Hepatol*, 23(3), 307-17.

- [86] Edel, A. (1974). Clinical evaluation of free connective tissue grafts used to increase the width of keratinised gingiva, *J Clin Periodontol*, 1(4), 185-96.
- [87] O'Mahony, A. ve Spencer, P. (1999). Osseointegrated implant failures, *J Ir Dent Assoc*, 45(2), 44-51.
- [88] Schwarz, F., Sahm, N., Schwarz, K., ve Becker, J. (2010). Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis, *J Clin Periodontol*, 37(5), 449-55.
- [89] Lacoste, E., Martineau, I., ve Gagnon, G. (2003). Platelet concentrates: effects of calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release, *J Periodontol*, 74(10), 1498-507.
- [90] Dohan, D.M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S.L., Dohan, A.J., Mouhyi, J., ve 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(3), e51-5.
- [91] Dohan Ehrenfest, D.M., de Peppo, G.M., Doglioli, P., ve 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(1), 63-9.
- [92] Chang, I.C., Tsai, C.H., ve Chang, Y.C. (2010). Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signal-regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts, *J Biomed Mater Res A*, 95(1), 327-32.
- [93] Simonpieri, A., Choukroun, J., Del Corso, M., Sammartino, G., ve Dohan Ehrenfest, D.M. (2011). Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience, *Implant Dent*, 20(1), 2-12.
- [94] Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M.O., Schoeffler, C., Dohan, S.L., Dohan, A.J., Mouhyi, J., ve Dohan, D.M. (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(3), e56-60.
- [95] Tunalı M, Ö.H., Küçükodacı Z (2014). A Novel Platelet Concentrate: Titanium Prepared Platelet-Rich Fibrin (T-PRF), *Biomed Res Int.*, 209548
- [96] Tunalı M., Ö.H., Küçükodacı Z., Ezirganlı Ş., Barış E. (2015). A novel platelet concentrate for guided bone regeneration: Titanium Prepared Platelet-Rich Fibrin (T-PRF), *Gulhane Medical Journal*, 57102-106.
- [97] Lee, J.W., Kim, S.G., Kim, J.Y., Lee, Y.C., Choi, J.Y., Dragos, R., ve Rotaru, H. (2012). Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 113(4), 459-63.
- [98] TAŞKALDIRAN, A., *Trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrin yapılarının kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin hayvan modelinde karşılaştırılması*, in *Kırıkkale Üniversitesi AĞIZ, DIŞ, ÇENE CERRAHİSİ A.B.D.* 2013, Kırıkkale Üniversitesi: Kırıkkale.
- [99] Lee, E.H., Kim, J.Y., Kweon, H.Y., Jo, Y.Y., Min, S.K., Park, Y.W., Choi, J.Y., ve Kim, S.G. (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(5), e33-8.

- [100] Jang, E.S., Park, J.W., Kweon, H., Lee, K.G., Kang, S.W., Baek, D.H., Choi, J.Y., ve Kim, S.G. (2010). Restoration of peri-implant defects in immediate implant installations by Choukroun platelet-rich fibrin and silk fibroin powder combination graft, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109(6), 831-6.
- [101] Zhang, Y., Tangl, S., Huber, C.D., Lin, Y., Qiu, L., ve Rausch-Fan, X. (2012). Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study, *J Craniomaxillofac Surg*, 40(4), 321-8.
- [102] Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M.O., Schoeffler, C., Dohan, S.L., Dohan, A.J., Mouhyi, J., ve Dohan, D.M. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101(3), 299-303.
- [103] Diss, A., Dohan, D.M., Mouhyi, J., ve Mahler, P. (2008). Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105(5), 572-9.
- [104] Mazor, Z., Horowitz, R.A., Del Corso, M., Prasad, H.S., Rohrer, M.D., ve Dohan Ehrenfest, D.M. (2009). Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months, *J Periodontol*, 80(12), 2056-64.
- [105] Toffler, M., Toscano, N., ve Holtzclaw, D. (2010). Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients, *Implant Dent*, 19(5), 447-56.
- [106] Nacopoulos, C., Dontas, I., Lelovas, P., Galanos, A., Vesalas, A.M., Raptou, P., Mastoris, M., Chronopoulos, E., ve Papaioannou, N. (2014). Enhancement of bone regeneration with the combination of platelet-rich fibrin and synthetic graft, *J Craniofac Surg*, 25(6), 2164-8.
- [107] Bolukbasi, N., Yenyol, S., Tekkesin, M.S., ve Altunatmaz, K. (2013). The use of platelet-rich fibrin in combination with biphasic calcium phosphate in the treatment of bone defects: a histologic and histomorphometric study, *Curr Ther Res Clin Exp*, 7515-21.
- [108] Pripatnanont, P., Nuntanarant, T., Vongvatcharanon, S., ve Phurisat, K. (2013). The primacy of platelet-rich fibrin on bone regeneration of various grafts in rabbit's calvarial defects, *J Craniomaxillofac Surg*, 41(8), e191-200.
- [109] ÖNCÜ, E., *Trombositten zengin fibrinin İmplant satabilitesi üzerindeki etkisinin rezonans frekans analizi ile incelenmesi*, in *Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji A.B.D. 2013*, BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ: ANKARA
- [110] Şençimen M., G.A., Özkaynak Ö., Varol A., Okçu KM., Doğan N. (2009). Trombositten zengin fibrin membran kaplı otojen kemik grefti ile tek taraflı alveol yarığı onarımı., 2009.: p., Hacettepe Üniversitesi Diş Hek. Fak. Dergisi, 33 37-42.
- [111] Anilkumar, K., Geetha, A., Umasudhakar, Ramakrishnan, T., Vijayalakshmi, R., ve Pameela, E. (2009). Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach, *J Indian Soc Periodontol*, 13(1), 50-4.
- [112] Jankovic, S., Aleksic, Z., Milinkovic, I., ve Dimitrijevic, B. (2010). The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study, *Eur J Esthet Dent*, 5(3), 260-73.

- [113] Wallace, S.S. ve Froum, S.J. (2003). Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review, *Ann Periodontol*, 8(1), 328-43.
- [114] Peck, M.T., Marnewick, J., ve Stephen, L. (2011). Alveolar ridge preservation using leukocyte and platelet-rich fibrin: a report of a case, *Case Rep Dent*, 2011345048.
- [115] Tunalı M., O.H., Kucukodacı Z., Ezirganlı S., Baris E., Akman S., Atay A., Fıratlı E. (2015). A Novel Platelet Concentrate For Guided Bone Regeneration: Titanium Prepared Platelet-Rich Fibrin (T-PRF), *Gulhane Med J.*, 57(102-106).
- [116] Albrektsson, T. ve Wennerberg, A. (2005). The impact of oral implants - past and future, 1966-2042, *J Can Dent Assoc*, 71(5), 327.
- [117] Nkenke, E., Hahn, M., Weinzierl, K., Radespiel-Troger, M., Neukam, F.W., ve Engelke, K. (2003). Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants, *Clin Oral Implants Res*, 14(5), 601-9.
- [118] Huang, H.M., Pan, L.C., Lee, S.Y., Chiu, C.L., Fan, K.H., ve Ho, K.N. (2000). Assessing the implant/bone interface by using natural frequency analysis, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 90(3), 285-91.
- [119] Huang, H.M., Lee, S.Y., Yeh, C.Y., ve Lin, C.T. (2002). Resonance frequency assessment of dental implant stability with various bone qualities: a numerical approach, *Clin Oral Implants Res*, 13(1), 65-74.
- [120] Huang, H.M., Chiu, C.L., Yeh, C.Y., ve Lee, S.Y. (2003). Factors influencing the resonance frequency of dental implants, *J Oral Maxillofac Surg*, 61(10), 1184-8.
- [121] Nedir, R., Bischof, M., Szmukler-Moncler, S., Bernard, J.P., ve Samson, J. (2004). Predicting osseointegration by means of implant primary stability, *Clin Oral Implants Res*, 15(5), 520-8.
- [122] Ostman, P.O., Hellman, M., Wendelhag, I., ve Sennerby, L. (2006). Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery, *Int J Prosthodont*, 19(1), 77-83; discussion 84.
- [123] Boronat-Lopez, A., Penarrocha-Diago, M., Martinez-Cortissoz, O., ve Minguez-Martinez, I. (2006). Resonance frequency analysis after the placement of 133 dental implants, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11(3), E272-6.
- [124] Friberg, B., Sennerby, L., Grondahl, K., Bergstrom, C., Back, T., ve Lekholm, U. (1999). On cutting torque measurements during implant placement: a 3-year clinical prospective study, *Clin Implant Dent Relat Res*, 1(2), 75-83.
- [125] Glauser, R., Sennerby, L., Meredith, N., Ree, A., Lundgren, A., Gottlow, J., ve Hammerle, C.H. (2004). Resonance frequency analysis of implants subjected to immediate or early functional occlusal loading. Successful vs. failing implants, *Clin Oral Implants Res*, 15(4), 428-34.
- [126] Sennerby, L. ve Meredith, N. (1998). Resonance frequency analysis: measuring implant stability and osseointegration, *Compend Contin Educ Dent*, 19(5), 493-8, 500, 502; quiz 504.
- [127] Pattijn, V., Van Lierde, C., Van der Perre, G., Naert, I., ve 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(5), 939-47.
- [128] Cavusoglu, Y., Sahin, E., ve Akca, K. (2012). Efficacy of resonance frequency analysis in the diagnosis of compromised bone-implant interface, *Implant Dent*, 21(5), 394-8.

- [129] Teerlinck, J., Quirynen, M., Darius, P., ve van Steenberghe, D. (1991). Periotest: an objective clinical diagnosis of bone apposition toward implants, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 6(1), 55-61.
- [130] Huwiler, M.A., Pjetursson, B.E., Bosshardt, D.D., Salvi, G.E., ve Lang, N.P. (2007). Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation, *Clin Oral Implants Res*, 18(3), 275-80.
- [131] Monov, G., Fuerst, G., Tepper, G., Watzak, G., Zechner, W., ve 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(4), 461-5.