

TC
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOĞI ANABİLİM DALI



**TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN İMPLANT STABİLİTESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN REZONANS FREKANS ANALİZİ İLE İNCELENMESİ**

Doktora Tezi
Dt. Elif ÖNCÜ

Ankara/2013

TC
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOĞI ANABİLİM DALI



**TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN İMPLANT STABİLİTESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN REZONANS FREKANS ANALİZİ İLE İNCELENMESİ**

Tez alıŐması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiŐtir.

Doktora Tezi
Dt. Elif ÖNCÜ
DanıŐman
Doç. Dr. Emine Elif Alaaddinoğlu

Ankara/2013

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Periodontoloji Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora **Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 31/01/2013

TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN İMPLANT STABİLİTESİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN REZONANS FREKANS ANALİZİ İLE
İNCELENMESİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emine Elif Alaaddinoğlu

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı	İmzası
Prof. Dr. Nurdan Özmeriç Kurtuluş
Doç. Dr. Alpdoğan Kantarcı
Prof. Dr. Şule BULUT
Yrd. Doç. Dr. Bahar Füsun ODUNCUOĞLU
Doç. Dr. Emine Elif ALAADDİNOĞLU

ONAY:

Bu tez Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve SBE/...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve bu tezin oluşturulmasında benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, engin bilgisi, bitmez tükenmez sabrı, hoşgörüsü ve sevgisiyle bu meslekte bilgi ve beceri kazanmamı sağlayan, yardımseverliğini, cesaretini, çalışkanlığını her zaman örnek alacağım ve meslek hayatım boyunca minnet ve şükranla anacağım, saygı değer hocam Doç. Dr. Emine Elif ALAADDİNOĞLU'na;

Doktora hayatım boyunca her konuda desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Şule BULUT'a; engin bilgisi, deneyimi, sabrı ve sevgisi ile mesleki beceri kazanmamda büyük payı olan değerli hocam Doç. Dr. Bayazıt BAĞCI'ya; sevgisi ve sabrı ile zamanını ayırarak bilgilerini paylaşan ve yardımları ile her zaman yanımda olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Bahar Füsun ODUNCUOĞLU'na; hoşgörüsü, becerisi, sabrı ve sevgisi ile bir abla gibi destek olan Uzm. Dr. Seda ÜNAL'a;

Mesleki anlamda benim için yeni ufuklar açan, engin bilgisi, sabrı ve sevgisi ile yeni beceriler kazanmamı sağlayan, çalışmalarımnda desteğini esirgemeyen, her zaman örnek alacağım değerli hocam; Doç. Dr. Alpdogan KANTARCI'ya;

Bugüne kadar bana sevgi ve yardımlarıyla destek olan tüm meslektaşlarıma, fakülte çalışanlarına ve değerli dostlarıma;

Hayatım ve eğitimim boyunca maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sonsuz sevgileri, şevkat ve hoş görüleri ile bu günlere gelmemi sağlayan, ömür boyu desteklerini ve sevgilerini hissedeceğim çok değerli AİLEME;

Sonsuz sevgisi, sabrı ve hoşgörüsü ile bana her zaman destek olan, fikirleri ile ufkumu açan, çalışmalarım sırasında benim için her türlü fedakarlığı gösteren çok sevgili eşim Fatih ÖNCÜ'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Bu çalışmanın amacı Trombositten Zengin Fibrinin (TZF), erken iyileşme döneminde, dental implantların stabilitesine olan etkisinin rezonans frekans analizi ile değerlendirilmesidir.

Dental implant cerrahisi için kontrendikasyon teşkil edecek sistemik rahatsızlığı bulunmayan, aynı çenede yan yana veya simetrik en az iki diş eksikliği olan, ilgili bölgede implant yapabilmek için, maksiller sinüs tabanı ogmentasyonu, distraksiyon osteogenezi ve biyomateryal uygulaması gibi ileri cerrahi işleme ihtiyaç duyulmayan 19 hasta ve 64 implant bölgesi çalışmaya dahil edilmiştir.

Her hastaya en az ikişer adet silindir şeklinde dental implant yerleştirilmiştir. İmplant soketleri cerrahi olarak hazırlandıktan sonra, belirlenen kemik kalitesi kaydedilerek rasgele seçilen soketlerden biri operasyondan önce hazırlanan TZF ile kaplanmıştır, TZF'nin preslenmesi sırasında çıkan serum ile implant yüzeyleri yıkanmıştır. Diğer sokete ve implant yüzeyine hiçbir uygulama yapılmamıştır. İmplantlar soketlerine yerleştirilirken yerleştirme torku kaydedilmiştir. Daha sonra rezonans frekans analizi ölçümleri, Osstell™ ISQ cihazı ile, operasyon sırasında, postoperatif 1. ve 4. haftalarda yapılmıştır.

RFA ile yapılan değerlendirmelerde, TZF+ grubunda TZF- grubuna göre tüm dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ($p<0,05$) ISQ değerleri bulunmuştur buna bağlı olarak stabilitenin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca RFA ölçümleri ve yerleştirme torku değerlerinin birbirine paralel olduğu ve tip 2 kemik olan bölgelerde diğer kemik tiplerinin görüldüğü bölgelere göre uzun dönemde stabilitenin daha çok artmış olduğu tespit edilmiştir.

TZF'in implant cerrahisi sırasında uygulanması stabilitenin erken dönemde artmasını sağlamıştır. Bu bulguların desteklenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Trombositten zengin fibrin, osseointegrasyon, rezonans frekans analizi, implant stabilitesi, büyüme faktörleri.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effects of platelet-rich fibrin (PRF) on implant stability by resonance frequency analysis on early healing period.

Systemically healthy 19 patients, without the need for further bone augmentation procedure like sinus floor augmentation, distraction osteogenesis or bone grafting, and having at least 2 adjacent missing teeth in the mandibula or maxilla were included in this study. At least two cylindrical (total 64 implants) implants were placed to each patient. Following surgical preparation of implant sockets quality of bone was recorded. One randomly selected socket was filled with preoperatively prepared PRF. No PRF application was made to the other sockets. The serum of the PRF was used to wet the implant that would be placed into the PRF-covered socket. The other implant was not wet with PRF serum. Insertion torque values were recorded during the placement of implants. Resonance frequency measurements (RFA) were made by Osstell™ ISQ intraoperatively and on the post-operative 7th day, and the following 1st month.

RFA demonstrated that PRF+ group stability measurements were statistically higher than PRF- group ($p < 0,05$). Moreover RFA values and insertion torque values were similar. Long-term stability was more increased in type 2 bone than other bone types.

PRF application during implant surgery improved stability during early healing period. Further experimental investigations are needed to confirm these results.

Key words: Platelet-rich fibrin, osseointegration, resonance frequency analysis, implant stability

İÇİNDEKİLER

DİZİN

SAYFA NUMARASI

KISALTMALAR VE SİMGELER

mm	milimetre
nm	nanometre
ml	mililitre
Ncm	Newton santimetre
Rpm	devir/dakika (round per minute)
RFA	rezonans frekans analizi
RF	rezonans frekans
TEM	Transmisyon elektron mikroskobu
ISQ	Osstell Stabilite Ölçüm Birimi (Implant Stability Quotient)
PTV	Periotest Değeri (Periotest Value)
TPS	Titanyum plazma spreyleme
SLA	Kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş
SLActive	Kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş
HCL	Hidroklorik asit
H ₂ SO ₄	Sülfirik asit
HNO ₃	Nitrik asit
HF	Hidroflorik asit
TiF ₄	Titanyum florür
TZF	Trombositten Zengin Fibrin
PRP	Trombositten Zengin Plazma
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
PDGEF	Trombosit kaynaklı epidermal büyüme faktörü
PF-4	Trombosit faktör-4 (Platelet factor-4)
PDAF	Trombosit kaynaklı angiogenesis faktör
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
bFGF	bazik Fibroblast büyüme faktörü
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ECGF	Epitelial hücre büyüme faktörü
IL-8	İnterlökin-8
IL-1	İnterlökin-1
CD11c	İntegrin, adezyon molekülü
CD18	İntegrin beta-2, adezyon molekülü
CD62	P-selektin, hücre adezyon molekülü
BMP	Kemik Morfojenetik Proteinler

ŞEKİLLER

TABLÖLAR

1 GİRİŞ

1960'lı yıllarda Branemark ve ekibi¹ tarafından yürütülen çalışmalar dental implant uygulamalarının temelini oluşturur. Bu çalışmalar ışığında Branemark ve ark.² osseointegrasyonu; “yaşayan kemik dokusu ile titanyum implant arasında, ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile gözlenen direkt temas” şeklinde tanımlamışlardır.² İmplantoloji alanındaki ilerlemeler sayesinde diş kayıplarında uygulanan geleneksel protetik tedavi yöntemlerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Standardize edilmiş hassas cerrahi teknikler, geliştirilen makro ve mikro implant yüzey özellikleri ve planlama yöntemleri sayesinde dental implant uygulamalarıyla öngörülebilir yüksek başarı oranları elde edilmektedir.³

Kemik içi implantlar, gerek tek gerekse çok sayıda diş eksikliğinde, sabit veya hareketli protezlere destek olarak, konvansiyonel protezlerle tatminkâr sonuçların elde edilemeyeceği vakalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Günümüzde implant parçalarının fiyatının düşmesi, yöntemi uygulayan diş hekimi sayısının artması ve medyanın da büyük katkısıyla implant uygulamalarına talep giderek artmaktadır. İmplant uygulamalarının mali durumu yeterli olan az sayıda hastaya yönelik özel bir tedavi olmaktan çıkarak, geniş hasta kitlelerini hedef alan standart bir tedavi yöntemi haline geldiği bildirilmektedir.⁴

İmplant ve alveoler kemik arasında yeterli düzeyde osseointegrasyonun ve stabilitenin sağlandığına karar vermek veya mevcut osseointegrasyonu değerlendirmek, hekimlerin karşısına çıkan önemli bir problemdir.⁵ Bu amaçla bir çok yöntem kullanılmaktadır.^{5,6}

Son dönemlerde araştırmacılar tarafından, kemik-implant ara yüzeyini değerlendirmek amacıyla rezonans frekans analizi yöntemi kullanılmaya başlanmıştır.⁷ Yapılan çalışmalar, rezonans frekans değerlerinin sadece primer stabilitenin değerlendirilmesinde anlamlı bir klinik indeks olduğunu göstermekle kalmayıp, aynı zamanda sekonder stabiliteyi değerlendirmede de önemli bir parametre olabileceğini ortaya koymuştur.⁸

Kemik içi implant cerrahisini takiben Branemark⁹ tarafından önerilen protokole göre mandibuler implantlarda 3 ay, maksiller implantlarda ise 6 ay yükleme yapılmaksızın osseointegrasyon için beklenmektedir.⁹ Bu protokolün en büyük dezavantajı; tedavi süresinin uzunluğudur. Sonuç restorasyonu kısa sürede tamamlamanın, hastalar üzerindeki olumlu sosyal ve psikolojik etkileri, iyileşme periyodunun kısaltılmasının; hatta implantların immedat olarak yerleştirip, yükleme imkanlarının araştırılmasını zorunlu kılmıştır.

Başarılı osseointegrasyon için yeni kemik oluşumu ile iyileşme gerçekleşmelidir. Uygun kemik cevabı implantasyondan sonra konak bölgedeki yüklere karşı dereceli bir fonksiyonel (işlevsel) remodelasyon ile elde edilir. Bu remodelasyon için;

- 1- Yeterli sayıda hücrelerin ve faktörlerin varlığı (konak savunma hücreleri, büyüme faktörleri, osteoblastlar, osteoklastlar...vb.)
- 2- Bu hücrelerin yeterli şekilde beslenmesi
- 3- Kemik onarımı için yeterli stimulusun bulunması gereklidir.¹⁰

Büyüme faktörleri; doku iyileşmesinin farklı evrelerinde salgılanır ve dokunun tamiri ve rejenerasyonunun oluşmasını tetiklerler. Osseointegre implant etrafında da implantı çevreleyen dokunun rejenerasyon kapasitesini arttırıp yeni kemik oluşumunu indüklerler.¹¹

Büyüme faktörlerinin konsantre halde bulunduğu ve otojen olarak elde edilen trombositten zengin fibrin'nin (TZF) yumuşak dokunun ve kemik dokusunun iyileşmesini indüklemeye ve hızlandırma özelliği nedeniyle son yıllarda bir çok alanda kullanılmaktadır. Otojen plazmadan zengin büyüme faktörleri implant kavitesine uygulandığında implant etrafındaki yumuşak doku ve kemik rejenerasyonunu arttırdığı ve aynı zamanda iyileşme süresini kısalttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir.¹²⁻¹⁴ Anitua ve ark., trombositten zengin plazmayı (PRP) implant yüzeylerine uygulayarak osseointegrasyonu arttırmayı hedeflemiş ve bu amaçla yaptıkları bir çalışmada test grubunda 23 implant PRP ile direkt temasta olacak şekilde kaplanmış, kontrol grubunda ise implant yüzeyine herhangi bir ajan uygulanmamış. Sekiz hafta sonra alınan biyopsi örneklerinde test grubunda implantla temasta olan kemiğin miktarı anlamlı derecede fazla bulunmuş ve implant stabilitesi artırılmıştır.¹⁴

PRP'nin kemik rejenerasyonuna katkısının sınırlı olması nedeniyle ikinci nesil trombosit konsantrasyonu olan ve trombin eklenmeden hazırlanan TZF geliştirilmiştir.¹⁵ He ve ark. yaptıkları in vitro bir çalışmada, rat osteoblastlarının farklılaşması ve çoğalmasında TZF ve PRP'nin etkinliğini karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları; TZF'nin daha uzun süre boyunca, aşamalı olarak otojen büyüme faktörü salımı sağladığını göstermiştir.¹⁶

Literatür incelendiğinde, PRP ve PRGF uygulamasının dental implantların osseointegrasyonu üzerinde etkisini rezonans frekans analizi ile değerlendiren az sayıda çalışma bulunduğu görülürken TZF uygulamasıyla ilgili çok daha az sayıda çalışmaya rastlanmıştır.^{12, 17-20} Mevcut çalışmalar genellikle hayvanlar üzerinde yürütülen^{18, 21-23} veya insanda, PRP ve PRGF uygulamasına yönelik çalışmalardır. TZF uygulaması ve osteointegrasyon ile ilgili çalışmalar genellikle peri-implant defektlerin tedavisine yöneliktir ve sağlıklı dokularda stabiliteyi arttırmaya yönelik çalışmalara rastlanmamıştır.²⁴⁻²⁸

TZF içeriğindeki büyüme faktörlerini aşamalı olarak salgılama özelliği sayesinde; implant etrafındaki kemiğin iyileşme hızı artırılabilir, daha kaliteli kemik oluşumunu sağlanabilir ve böylelikle osseointegrasyon süresi kısaltılabilir. Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasının amacı; TZF uygulanan implant yuvalarına yerleştirilen implantların stabilitesinin, erken iyileşme döneminde, TZF uygulanmayan implantlarla radyofrekans analizi (RFA) aracılığıyla karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Modern dental implantoloji yaklaşık 70 yıldır materyal ve teknik alanında gelişim gösteren diş hekimliğinin en dinamik alanlarından biridir. Dental implantlar, 50 yıldır yaygın kullanımda olup son 20 yıl içerisinde tam veya parsiyel dişsiz hastaların protetik rehabilitasyonlarında rutin olarak uygulanmaya başlanmış, bilimsel olarak kabul görmüş başarılı bir tedavi seçeneğidir.^{29, 30} Diş hekimliğindeki uygulama alanı gün geçtikçe artmaktadır.

2.1. Dental İmplantların Tarihçesi

Diş kaybı tarih boyunca insanlar için psikolojik ve fiziksel açıdan travmatik ve yıkıcı bir durum olmuştur. Bu nedenle binlerce yıl öncesinde bile kaybedilen dişleri yerlerine koyabilmek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Antik Çin gibi toplumlarda da, bundan 4000 bin yıl önce çivi şekli verilen bambu çubuklarının diş eksikliğini gidermek için çene kemiğine yerleştirildiği bildirilmiştir.³¹ Mısırlıların 2000 yıl önce, kıymetli metalleri aynı amaçlarla kullandığı, Avrupa'da bulunan bir kafatasında demir benzeri bir metalin aynı dönemlerde diş eksikliklerini gidermek için çenelere yerleştirildiği tespit edilmiştir.³² Arkeologlar tarafından Honduras'ta yaklaşık 1000 yıl öncesine dayanan, implant tanımına uyan, diş şekli verilmiş ve implant olarak kullanılmış taşlar ve deniz kabukları bulunmuştur.³³

Biyolojik uyumluluğu yeterli olmayan materyaller nedeniyle bu ve daha sonraki dönemlerde uygulanan implant destekli restorasyonların oldukça kısa ömürlü olduğu bildirilmiştir.³⁴

Strock tarafından 1939 yılında geliştirilen krom-kobalt implantlarla daha öngörülebilir tedavi sonuçları elde edilmeye başlanmıştır.³⁵ Bothe ve ark.³⁶ bir sonraki yıl canlı kemikle titanyum arasında biyolojik bir bağlantı olduğunu gözlemlemişlerdir. Yüksek dayanıklılığı, korozyon direnci, kemik ve yumuşak doku tarafından kabul edilebilirliği ve kemiğe bağlanma becerisi nedeniyle titanyumun tıbbi uygulamalarda kullanım için uygun bir materyal olabileceği ilk olarak Gottlieb ve Leventhal³⁷ ve Clarke ve Hickman³⁸ tarafından bildirilmiştir.

1964 yılında Leonar I. Linkow tarafından geliştirilen vida şeklindeki implant bu alanda önemli bir adım olmuştur. Kemik miktarının yetersiz olduğu vakalar için Linkow blade şeklinde bir tasarım geliştirmiş ve bu implant 1970'lere kadar en sık kullanılan implant şekli olmuştur.³³

İsveç'te 1950'li yıllarda anatomi ve deneysel biyoloji alanında araştırmalar yapan Per-Ingvar Branemark kemik iyileşmesi ve rejenerasyon üzerine çalışmalarını sürdürürken kemik iliğinin in vivo işleyişini incelemek için küçük bir kamerayı bir odacık içerisine yerleştirmeyi ve böylelikle canlı organizmada iyileşme sürecini gözlemlemeyi planlar, çalışması için tantal bulamaz ve bunun yerine titanyum kullanır. Kamerayı tekrar sökmek istediğinde tavşanların kemiklerinden titanyumu uzaklaştırmakta zorlandığını fark eder.³⁹ Çalışmalarına devam ederken titanyumun insan sert ve yumuşak dokularıyla son derece uyumlu olduğunu ve immünolojik reaksiyona neden olmadığını bulgulayarak tıp alanında titanyumun kullanımı konusunda çalışmalar yapmaya başlar.

Daha sonraki yıllarda Branemark ve ekibi tarafından bir dizi hayvan çalışması gerçekleştirilerek kemikle titanyum arasındaki güçlü bağlantıyı sağlayan biyomoleküler

süreçleri incelemişlerdir.³⁹ 1965 yılında bu bulgulara dayanarak insan çalışmalarına geçmeyi planlayan ekip diz ve kalça eklemlerinin rehabilitasyonunda titanyum kullanımını düşünürken ilk hastaları doğumsal çene defekti olan 34 yaşındaki erkek hasta olmuştur. Branemark bu hastanın alt çenesine 4 titanyum implant yerleştirerek sabit bir restorasyon gerçekleştirmiş ve sonucunda hastanın yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme elde edilmiştir. 1965'te başlayan araştırmalar 10 yıl boyunca takip edilmiş ve başarılı sonuçları 1977'de bildirilmiştir.⁹

Bu çalışmalar ışığında Branemark ve ark., osseointegrasyonu; “yaşayan kemik dokusu ile titanyum implant arasında oluşan, ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile gözlenen direkt temas” şeklinde tanımlamışlardır.⁹

2.2.Osseointegrasyon

Osseointegrasyon, bir implantın başarısını veya başarısızlığını tanımlayan bir dizi kriteri belirleyen önemli bir kavram olarak, ilk defa 1960'lı yılların ortasında implantoloji dünyasına sunulmuştur. Dış kayıplarına bağlı oluşan dişsiz alveoler kretlerin protetik rehabilitasyonu amacıyla saf titanyum implantların kullanılmasının ilk bilimsel dayanağı 1969 yılında Branemark ve ark.nın yayınladıkları rapordur.¹ Yayımlanan bu ilk rapordan 7 yıl sonra ortaya çıkan ilk histolojik kanıt, dekalsifiye edilmemiş kesitlerde kemik implant kontağıdır.⁹ Bu olgu kemikle bütünleşme anlamını taşıyan osseointegrasyon olarak adlandırılmış ve “canlı kemik ile yük taşıyan implant yüzeyi arasındaki direkt fonksiyonel ve yapısal birleşme” olarak tanımlanmıştır.^{9, 40}

Yaklaşık 5 yıl sonra George Zarb Toronto Üniversitesi'nde benzer sonuçlar elde ederek 1982 yılında Toronto Osseointegrasyon Konferansını düzenlemiştir. Bu konferans sonucunda Zarb ve Albrektsson⁴¹, osseointegrasyonu; “fonksiyonel yüklem altında kemikte, alloplastik materyallerin klinik olarak asemptomatik rijit fiksasyonunun sağlandığı ve sürdürüldüğü bir durum” olarak bildirmişlerdir.⁴¹ 1986'da Amerikan Dental İmplantoloji Akademisi, osseointegrasyonu; “implanttan kemiğe devamlı bir kuvvet iletimi olacak şekilde kemikle implant arasında kemik haricinde bir doku olmaksızın kurulan bağlantı” olarak tanımlamış ve daha önceleri kabul edilen fibröz integrasyonun istenmeyen bir durum olduğunu açıklamıştır.⁴² 1983 yılında titanyumun havayla temas ettiğinde süratle yüzeysel oksit tabakası oluşturduğu gösterilmiştir.⁴³ Konakla temasta olan bu oksit tabakası biyolojik yanıtı belirlemektedir.

Osseointegrasyon için 2000'li yıllara kadar yapılan tanımlar, implant stabilitesinin sadece klinik ve histolojik gözlemlerini ifade etmektedir. 2005 yılında Branemark ve ark.³⁹ osseointegrasyonu farklı açılardan yeniden tanımlamışlardır.

Hastanın bakış açısına göre: Fonksiyonel yükler altında protetik restorasyona stabil ve immobil destek sağlayan, ağrıya neden olmayan ve hastanın yaşamı boyunca enflamasyon veya gevşeme göstermeyen implantlar osseointegredir.

Makro ve mikroskobik biyoloji ve tıbbi açıdan osseointegrasyon: İmplantla uyumlu bir şekilde, yani implantın girinti ve çıkıntılarını da dolduracak şekilde yeni ve yeniden şekillenen kemik dokusunun implant yüzeyiyle temasta olmasıdır. Işık mikroskobunda kemikle implant arasında bağ dokusunun olmaması ile karakterizedir. Direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantıyla aşırı deformasyon göstermeden normal fizyolojik yükleri taşıyabilen, konakta rejeksiyon mekanizması geliştirmeyen implantlar osseointegre olmuştur.

Makroskobik biyomekanik bakış açısına göre: İmplant ve implantı çevreleyen canlı kemik dokusu arasında fonksiyonel yükler nedeniyle hareket olmaması ve hastanın hayatı boyunca implantın belli bir şiddetteki yüklere karşılık aynı oranda deformasyonu göstermesi o implantın osseointegre olduğunu gösterir.

Mikroskobik ve biyofiziksel bakış açısına göre: Işık ve elektron mikroskopunda incelenen implant yüzeyinde normal kemik ve kemik iliğinin gözlenmesi ve bunun zamanla implantı çevreleyen normal kemik yapısına dönüşmesi osseointegrasyondur. Mineralize doku nano düzeyde implant yüzeyiyle direkt temas oluşturur ve arada bu bütünlüğü bozacak herhangi bir yapı bulunmaz.

2.2.1.Osseointegrasyon Mekanizması

Osseointegrasyon süreci alveoler kemikle implant arasında ilk aşamada gelişen kilitlenme (primer implant stabilitesi) ve daha sonra süregelen kemik apozisyonu ve remodelingi aracılığıyla sağlanan biyolojik fiksasyonu (sekonder implant stabilitesini) içerir.⁴⁴

Huikes ve ark.⁴⁵ aşırı mobilitenin fibröz doku oluşturarak osseointegrasyonun başarısızlığına neden olduğunu göstermiş ve implantların sıkıştırılarak yerleştirilmesi (press-fit) için implant çapından daha dar osteotomi hazırlandığında mikrohareketlerin engellendiğini ve böylelikle primer stabilitenin sağlanabileceğini bildirmiştir. Buna rağmen implant yüzeyiyle kemik arasında mikroskobik düzeyde yaklaşık 60 µm boyutunda bir boşluk olduğu gözlenmiştir.^{46, 47} Bu aralık kemiğin maruz kaldığı yaralanmayla orantılı olarak 100-500 µm'ye ulaşabilir.⁴⁸ İmplant ve kemik arasındaki bu boşluk operasyondan hemen sonra kanla dolar ve implant yüzeyi mineral iyonları içeren bir sıvı tabakasıyla kaplanır.⁴⁴ İmplant cerrahisinin neden olduğu yaralanma sonucunda parçalanmış kan damarlarından açığa çıkan kan hemoraji, pıhtı veya hematoma oluşumuna neden olur. Kanın içeriğindeki hücresel elemanlardan eritrositler oksijen transportu yapar ancak erken dönem peri-implant doku iyileşmesinde önemli rol oynamazlar. Bunun yanında bir diğer hücresel eleman olan trombositler ise erken dönem iyileşmede en önemli hücrelerdir. Trombositlerin aktivasyonu sonucunda granül içerikleri hücre dışı ortama salınır ve bu trombosit degranülasyonu trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve Transforme edici büyüme faktör-beta (TGF-β) gibi çok sayıda büyüme faktörünün ve histamin ve serotonin gibi vazoaaktif faktörün ortamda bulunmasını sağlar. Bu faktörler pek çok hücrenin proliferasyon ve migrasyonunu teşvik ederek yara iyileşme sürecinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. PDGF ve TGF-β'nın fibroblastlar için mitojenik olmalarının yanı sıra fibroblast, nötrofil ve düz kas hücreleri için mitotik olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda PDGF insan osteoblastlarının stimülasyonunu indüklerken kemik iliği hücrelerinin de toplanması, migrasyonu ve proliferasyonunu teşvik ettiği bulgulanmıştır. Trombosit degranülasyonundan sonra vazokonstriksiyon sağlayan araşidonik asit metabolitleri salınır. Damarlardan dışarı sızan kan içerisindeki faktör VII ve III faktör V'le birlikte protrombinin trombine dönüşmesini sağlar ve fibrinojenden fibrinopeptitleri açığa çıkararak fibrin pıhtısını oluşturur. Kemik kavitesinde dolaşımın bozulması lokal iskemi ve nekroza neden olur. Canlı kemik içerisindeki osteositler bütünlüğü bozulmamış kapillerden 0,1 mm'den daha uzaktaysa oksijen eksikliği nedeniyle nekroz gelişir. Nekroz tetikleyici faktörler, mitojenler ve kemoatraktanlar arasında geri bildirim mekanizmalarını içeren karmaşık bir olgudur. Lökositler tarafından pıhtı yıkımını başlatır ve aynı zamanda peri-implant iyileşme bölgesi için bir besin kaynağı sağlamanın tek yolu olarak anjiyogenezin

gelişimini sağlar. Post-kapiller venüllerden pıhtı içine lökositlerin diapedezi enflamatuvar hücrelerin, endotel hücrelerine (lökotrienler) ve kemoatraktanlara yapışmasını sağlayan adezyon faktörleri tarafından gerçekleştirilir. Bu faktörlerin çoğu aktive trombositler, endotelial hücreler ve lökositler tarafından salınır. Trombin ve parçalanmış doku artıkları lökositler için kemoatraktandır. İlk 24-48 saat boyunca nötrofiller ortamda yoğun olarak bulunur ama daha sonra süratle makrofajlar ortama hakim olurlar. Her iki hücre tipi de pıhtı ve nekrotik dokunun hücre içi ve dışı fagositik parçalanmasından sorumludur. Yara bölgesinin merkezine doğru oksijen konsantrasyonundaki azalma endotelial ve mezenkimal hücreler için kemotaktik uyarım sağlar. Anjiyogenez büyük oranda post-kapiller venüllerden başlar, endotel hücreleri subendotelial bazal membranı parçalayarak içi boş kapiller tomurcuklar oluşturmak için göç eder ve proliferer olurlar (Şekil 2). Günümüzde implant yüzey özelliklerinin anjiyogenezisi ne şekilde etkilediğine yönelik yeterli bilgi bulunmamaktadır. Matsuo ve ark. tornalanmış ve plazma spreyle pürüzlendirilmiş implantlar etrafındaki kortikal kemikteki yeni oluşan damarlanmayı değerlendirerek pürüzlü yüzeylerin uzaklık osteogenezisini teşvik ettiğini göstermişlerdir.⁴⁹

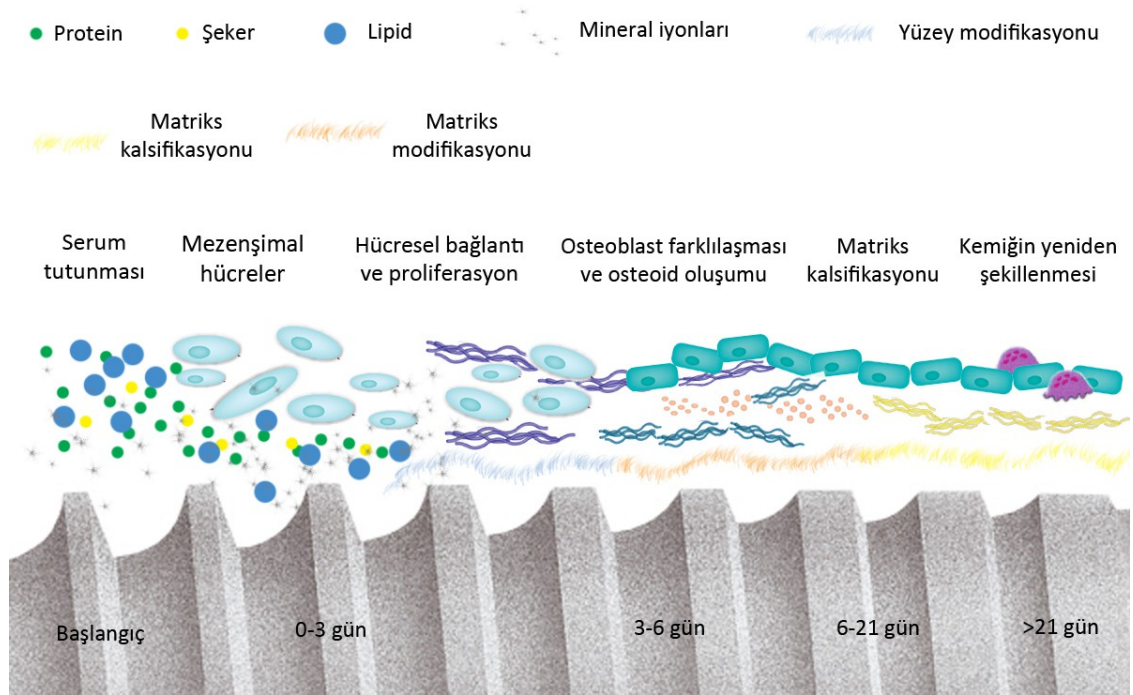
Yukarıda belirtildiği gibi kontakt osteogenezi, osteokondüksiyon veya farklılaşan osteojenik hücrelerin implant yüzeyine migrasyonu ve farklılaşması ve bu bölgede yeni kemik oluşmasıyla sağlanır. Peri-implant iyileşme bölgesinde kemikle implant arasında geçici bir süre için kan bulunacağından bu bölgede meydana gelen iyileşme daha karmaşıktır. Bu nedenle implant yüzeyiyle kan hücrelerinin etkileşimi değerlendirmenin yanı sıra osteojenik hücrelerin implant yüzeyine göçünü sağlayan pıhtının da incelenmesi gereklidir. Trombositler iyileşmenin erken evrelerinde aktivasyonları sonucunda açığa çıkan sitokin ve büyüme faktörleri aracılığıyla yara iyileşmesini hızlandırır. Henüz tam olarak mekanizması açığa çıkarılmamış olsa da bazı araştırma sonuçları implant materyalinin varlığının alyuvarların büyümesini sağladığını ve yüzey pürüzlülüğünün trombositlerin sayı ve aktivasyonunu etkilediği bildirilmiştir. Özellikle, trombositlerin başlangıç yüzey yapışmasının, implant yüzeyine adsorbe fibrinojene GPIIb/IIIa integrin aracılı bağlandığı gösterilmiştir. Dolayısıyla yüzey mikrotopografisi fazla olan materyallerin yüzey alanı artarak fibrinojen tutunması da çoğalmakta ve böylelikle artmış trombosit adezyonu da açıklanabilmektedir. Buna ek olarak von Willebrand faktörünün trombositlerin α -granülleri tarafından CD62 (selektin) salınımını kontrol ettiği ve biyomateryal yüzeyine daha geç gelen nötrofillerle trombositler arasındaki etkileşim açısından önemli olduğu belirtilmiştir. Yapılan ön çalışma sonuçları implant yüzey topografisinin hem trombosit aktivasyonunu hem de aktive olan trombositlerin pürüzlü implant yüzeylerinde nötrofillerin çoğalmasını sağladığını göstermiştir. Böylece, kırık iyileşmesinde olduğu gibi, peri-implant bölgede de osteojenik hücre göçü pıhtılaşma sürecinde oluşan 3 boyutlu matriks aracılığıyla gerçekleşir. Bu süreç implant yüzeyiyle temas eden mikropartiküllerin aktivasyonu, lökositler, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınması gibi zincirleme reaksiyonlar tarafından uyandırılır.

Trombinin reaksiyon ürünü fibrin ve fibrinojenin iyileşme bölgesine salınır ve ortamdaki tüm yüzeylere tutunabilir, böylece osteojenik hücre göçü de hemen hemen implante edilen her türlü malzemeye doğru beklenebilir. Ancak deri yara iyileşme modelinde bağ dokusu hücrelerinin göçü yara büzülmesiyle orantılıdır ve genellikle yaralanmadan sonraki 5. günde başlar. Fibroblastların göçü yara kontraksiyonundan sorumlu tutulmaktadır. Hücre yapıştırıcı temaslar sonucunda yaklaşık 3 nN bir kasılma

kuvveti oluşturur. Hücrelerin matriksi büzebilme yetisi in vitro olarak modellenmiştir ve peri-implant kemik bölgesinde geçici fibrin iskelesinin implant yüzeyinden uzaklaşmasına neden olabilir. İmplantın, iyileşmenin büzülme aşamasında fibrini yüzeyinde tutabilmesi göç eden hücrelerin implanta yapışabilmesi için son derece önemlidir. İmplant yüzey tasarımının fibrin retansiyonu ve kontakt osteogenezisi sağladığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Sonuç olarak fibrin boyunca göç eden hücreler implant yüzeyine erişerek burada yeni kemik dokusu sentezlemeye başlar. Osteojenik hücreler implant yüzeyine eriştiklerinde ve remodelasyon aşamasında oluşan kemiğimsi dokuya sement matriksi adı verilmektedir. Bu, eski kemikle yeni kemik arasında oluşan mineralize ve kollajen içermeyen arayüz matriksidir, bu yapı kontakt osteogeneziyle oluşturulan kemik/implant ara yüzündeki doku olarak kabul edilmektedir.⁵⁰

İmplant yüzey özelliklerindeki farklılıklar tutunan proteinlerin çeşitlerini etkilese de yüzeydeki biyolojik çökelti hücresel uzantılar, hücre membranı veya membrana bağlı protein veya reseptörlerle etkileşir ve implant yüzeyine ilk hücresel bağlantı gerçekleşir.⁵¹ İmplant ve kemik arayüzünde ilk aşamada alyuvarlar, iltihabi hücreler ve dejenere olan hücresel elemanlar bulunur zamanla bunların yerini iç şeklinde veya yassılaştırmış hücreler alır. Bu durum kemikte osteolizin başladığı 3. güne kadar devam eder.⁴⁵ Bu aşamada osteoblastlar implant yüzeyine tutunmaya ve kollajen matriksi biriktirmeye başlarlar.⁵²

Erken dönem kemik oluşumu ancak 5-7. günlerde izlenir.^{44, 46} Erken dönemde oluşan kemik miktarı apozisyonel matriks birikimi ve konak kemiğin implant yüzeyinde oluşturduğu kalsifikasyon miktarıyla orantılıdır.⁵³ İmplant-kemik arayüzü büyük oranda kollajen liflerden zengin kollajen matriks ve damardan oluşan geçici matriksle kaplanmıştır. Yedinci günden itibaren damarlar etrafında örgü kemik oluşumu gözlenir.⁴⁴ Kemik birikiminin sürmesiyle 14. günde implant ve kemik arasındaki boşluk trabeküler kemikle dolar.⁵⁴



Şekil 2. Titanyum-kemik arayüzünde iyileşme.

Primer spongiyöz kemiğin yeniden oluşması hem sekonder implant stabilitesini sağlar⁵⁵, hem de hücrelerin tutunması ve kemik birikimi için biyolojik bir iskele⁵⁴ oluşturur. İmplant-kemik arayüzünde, 28. günden sonra; paralel lifli, kalın trabeküllü kemik trabekülleri, belirgin kemik iliği boşlukları ve lamelli kemik izlenir. Histolojik olarak 8-12 hafta sonra tamamen olgunlaşmış lamelli kemik titanyumla temastadır.⁴⁴

2.1.1. Dental İmplantların Stabilitesinin Değerlendirilmesi

İmplantın yerleştirildikten sonra yeterli stabiliteye sahip olması, hem iyileşme sırasında implant çevresinde gerekli ve yeterli kemik oluşumunun sağlanması hem de iyileşme sonrasında çiğneme ve oklüzal fonksiyonel kuvvetlerin implant-kemik arayüzüne optimal şekilde dağıtılabilmesi açısından önemlidir. Stabilite, uzun dönem klinik başarı için son derece önemlidir. İmplantın yerleşimi sırasında elde edilen stabilite, primer stabilite olarak değerlendirilirken; osseointegrasyonu takiben fonksiyon sırasında beklenen stabilite ise, sekonder stabilite olarak değerlendirilmektedir.^{6, 56, 57}

Başlangıçtaki primer implant stabilitesi; implant yatağının kemik duvarında mekanik olarak oluşturulan makro retansiyon yolu ile sağlanır. İyileşme sırasında yeni oluşan kemik dokusu ile implant yüzeyinde biyolojik bağlantı oluşur böylece primer stabilite, sekonder stabilite ile yer değiştirir.⁶ Dokunun iyileşme ve olgunlaşma döneminde kemik-implant bağlantısında meydana gelen değişiklikler, sekonder implant stabilitesinin derecesi ile belirlenebilir. İmplant başarısızlığının belirtisi olan kriterlerden en önemlileri implantta mobilite oluşması ve implant etrafında alveoler kemik rezorpsiyonunun görülmesidir. Klinik olarak uygulanan testler ile başarısızlık önceden tahmin edilebilir ve stabilite değerlendirilmesi ile osseointegrasyon durumu belirlenebilir.⁶

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

Meredith ve ark.⁷ 1996 yılında radyofrekans analizini (RFA) konu alan ilk çalışmalarını takiben, Integration Diagnostics AB (Svedalen, İsveç) 2000 yılında Osstell® sistemini piyasaya sürmüştür. Meredith ve ark. ilk çalışmalarında kullanılan ölçüm birimi 3500-8500 kHz arasında değişmekteydi^{56, 58}. İmplant stabilite katsayısı (ISQ) daha sonra geliştirilerek kHz ile ifade edilen birimler 1 ile 100 arasında değişen ISQ birimine dönüştürülmüştür. Günümüzde kullanılan Osstell Mentor®, otomatik olarak kHz'i ISQ değerine çevirmektedir. Doğrudan implant veya abutment üzerine 5-10Ncm güç ile vidalanan bir dönüştürücü tarafından tekrarlanan sinyaller yayan ve bu sinyallere verilen yanıtı ISQ değerine çeviren taşınabilir bir cihazdır.

Osstell Mentor®'dan kısa süre sonra geliştirilen Osstell ISQ, SmartPeg adı verilen dönüştürücüden gelen manyetik dalgayı algılayıp SmartPeg'i manyetik bir vuruş ile uyararak daha pratik bir sistemdir. Bu manyetik vuruşun süresi yaklaşık 1 milisaniye kadardır. Bu uyarıdan sonra SmartPeg serbestçe titreşmeye başlar ve ucundaki mıknatıs, cihazın uç kısmındaki bobinde elektrik akımı meydana getirir. Bu elektrik voltajı rezonans frekans analizörü tarafından çözülen ölçüm sinyalidir ve rezonans frekansı birçok kez ve birçok yönde ölçülür. Ölçüm sonucu, rezonans frekansının aritmetik algoritması yoluyla elde edilen ISQ değeri olarak verilir. Yine aynı eski sistemdeki gibi ISQ değeri 0-100 arasında değişir. Tipik bir ölçüm genelde 40-80 arasında değişmektedir. 40 değeri başarısız bir implantı, 80 ise maksimum stabiliteye sahip bir implantı temsil etmektedir. Osstell TM Mentor ve ISQ cihazlarının eski Osstell TM cihazından en büyük farkı ve avantajı, birçok ölçümü değişik yönlerde yapması ve sonuçta tek bir değer vermesidir.⁵⁹

Meredith ve ark.⁵⁶ 1998'de kemikiçi implantların stabilite ve osseointegrasyonlarının ölçülmesinde yararlanılan non-invaziv tekniklerin değerlendirildiği bir derleme yayınlamış, daha sonra Salvi ve ark.⁵⁷ 2003 yılına kadar yapılan çalışmaları değerlendirerek peri-implant dokuların incelenmesinde yararlanılabilecek klinik, biyokimyasal ve radyografik parametreleri analiz etmiştir.

Sennerby ve Meredith, primer stabilite değerleri ISQ 60-65'in üzerinde olan implantlara immediat yükleme yapılabileceğini, ISQ 40'in altında olan implantlarda ise başarısızlık ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁰ Meredith ve ark., rezonans frekans analiziyle implant kemik ara yüzünde stabilite ve elastikiyetteki değişimlerin ölçülebileceğini ve bu sayede başarılı implantlar ve klinik başarısızlıkların ayırt edilebileceğini belirtmişlerdir.⁵⁸

Glauser ve ark.⁶¹, 23 hastaya uyguladıkları 81 implantın 12 aylık RFA değerlerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, hemen kaybedilen implantlarla diğerlerinin ISQ değerleri arasında fark bulunamazken, ileri dönemde kaybedilen implantlarda ISQ değerleri 43'e düşmüştür. RFA ölçümlerinin başarısız implantların teşhisi için ileriki

safhalarda da yapılması gerektiği, RFA tekniğiyle stabilitelerinde düşme görülen implantlarda geç yükleme yapmak gerektiği sonucuna varılmıştır.

Friberg ve ark.⁶², üst çenelere yerleştirdikleri 61 adet implantın RFA değerlerini incelemişlerdir. Kesme torku değerlerine göre, yumuşak (sınıf 1), orta yumuşaklıkta (sınıf 2) ve yoğun (sınıf 3) olarak 3 sınıfa ayırdıkları implantasyon sahalarında, cerrahi operasyonu takiben, 8 ay ve 1 yıl sonra RFA değerlerini ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonucunda ilk başta sınıf 1 ile sınıf 2 ve 3 arasında RFA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar varken, 1 senenin sonunda bu farklılıkların kaybolduğu gözlemlenmiştir. RFA tekniğinin, yoğunluğu az olan kemiklerde iyileşme periyodunun daha uzun olduğunu gösterdiği belirtilmiştir. İlave olarak Friberg ve ark., alt çeneye yerleştirdikleri 75 adet implantın RFA değerlerini operasyondan hemen sonra, birinci, ikinci, altıncı ve 15. haftalarda kaydetmişlerdir.⁶³ Çalışmanın sonucunda, 15. hafta değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bulunurken, diğer haftalarda bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada 1 hastanın 1 implantında klinik olarak mobilite veya ağrı gözlemlenmediği halde 2. ve 6. hafta RFA değerleri arasında çok fazla bir düşüş gözlemlenmiştir ve 9. hafta sonunda hasta implantı kaybetmiştir. Yine başka bir hastada 2. ve 6. hafta değerlerinde 3 implantında belirgin bir düşüş gözlemlenmiş ve hastanın protezine besleme yapılarak implantlar üzerine okluzal yük gelmemesi sağlanmıştır. Ayrıca hastaya mümkün olduğu kadar protezini kullanmaması söylenmiştir. İzleme periyodunda hastanın bu 3 implantında RFA değerlerinde belirgin bir artış gözlemlenmiş ve 15. hafta sonunca RFA değerlerinin neredeyse ilk değerler seviyesine yükseldiği belirtilmiştir.

Tüm bu çalışmalara dayanarak, Rezonans Frekans Analizinin osseointegrasyon sürecinin izlenmesinde çok önemli bir araç olduğu söylenilebilir Rezonans Frekans Analizi (RFA) sadece implantın yerleştirilmesi esnasında değil, iyileşme döneminde ve ileriki dönemlerde de stabilitenin nasıl değiştiğinin izlenmesinde faydalı bir araçtır.⁶²⁻⁶⁴ İmplant destekli tam protezlerde stabilitenin zamanla nasıl değiştiğini görmek önemlidir. Özellikle bruksizm gibi parafonksiyonlara sahip hastalarda yüklemeye sonra stabilite değerlerinde düşme gözlenirse, gerekli okluzal düzeltmeler yapılarak ve implantlara gelen yükler azaltılarak implantların kaybı önlenmiş olur.⁶³ RFA değerlerinin Tip 4 kemikte Tip 2 ve Tip 3 kemikte alınan değerlere daha uzun sürede geldiği, bu yüzden bu tip implantasyon sahalarında yüklemeye daha geç başlanması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca ISQ değerleri düşük olan hastalarda implant kayıplarının daha geç yükleme yapılarak daha az bir değere indirilmiş olması da bu metodun implantolojide vazgeçilmez olduğunun bir göstergesidir.^{7, 58, 61-64}

2.1.2. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler

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

a) İmplantla ilişkili faktörler

i. Biyouyumluluk

Dental implantlarda osseointegrasyon sadece kemiğin iyileşme kapasitesine bağlı değildir, kullanılan materyal ve oluşturduğu reaksiyonlar da önemlidir. Klinik olarak başarı elde edebilmek için implant materyalinin sahip olması gereken özellikler:

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

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

Metal ve alaşımlar: Bakır ve gümüş gibi metaller üzerinde kemik kondüksiyonu sağlanamazken biyouyumluluk açısından ideal olmayan paslanmaz çelik ve biyouyumluluğu yüksek olan saf titanyum osteokondüktiftir.

Dental implant üretimi için 2 çeşit titanyum (Ti) kullanılmaktadır. Ticari olarak saf titanyum (en az %99,5 Ti) ve titanyum-aluminyum-vanadyum (Ti-6Al-4V) alaşımı kullanılmaktadır. Oksijen içeriğine göre 4 tip saf titanyum bulunur. Oksijen saf titanyumun sertliğinin artmasını, esnekliğinin ise azalmasını sağlar. Nitrojen, karbon, hidrojen ve demir iyonları da blunur ancak gradeler arasında az miktarda değişiklik gösterir. Grade I saf Ti en yumuşak, Grade IV ise %0,4 oranında oksijen içeriğiyle dental implantlar için tercih edilmektedir. Ti-6Al-4V (Grade V) düşük oranda nitrojen, karbon, hidrojen, demir ve oksijen iyonları ve %6 Al ve % 4 V içerir. Titanyumun diğer metallerle alaşım haline getirilmesi erime ve döküm ısını düşürmenin yanında Ti yoğunluğunu azaltır, direncini artırır. Ticari saf Ti ile Grade V Ti'a oranla daha güçlü bir kemik-implant arayüzü elde edilir, sökme torku da daha yüksektir.

ii. **Yüzey pürüzlülüğü**

Yüzey pürüzlülüğü üç sınıfa ayrılır: makro (pürüzlülük > 10 µm), mikro (pürüzlülük 1 - 10 µm) ve nano (pürüzlülük < 1 µm). Makro düzeydeki pürüzlülük vida geometrisi ve makropöröz yüzey pürüzlendirmesi işlemleridir. Çalışma sonuçları yüksek makropürüzlülüğün kemik oluşumunu ve implant yerleştirildikten kısa süre sonra mekanik kilitlemeyi sağladığını göstermiştir.⁴⁴
⁵⁴ Tornalanmış yüzeye oranla daha yüksek kemik-implant teması (BIC) ve sökme torku gözlenmesi sekonder stabilitenin arttığını kanıtlamaktadır.⁶⁵

İmplant yüzey mikrotopografisinin peri-implant dokuların oluşumun üzerine etkisi yüzey enerjisi ve distorsiyon gerinimi teorileriyle açıklanmaktadır. Yüzeydeki tanecik boyutunun küçük olması yüzey enerjisini artırır ve hücre tutunmasını kolaylaştırır. Bowers ve ark.⁶⁶ kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş yüzeylerin orta derecedeki pürüzlülüğünün hücre tutunmasını artırdığını göstermişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda yüzey pürüzlülüğünün daha az olmasının hücrelerin yayılmasını kolaylaştırdığı ve implant yüzeyinin distorsiyon sinyalleri aracılığıyla hücre farklılaşmasını etkileyebileceği bildirilmiştir.⁶⁷ Minör distorsiyon gerinimleri ve düşük kompresif hidrostatik stresin mezenkimal kök hücrelerde osteojenik hücre farklılaşmasını teşvik ettiği, aşırı distorsiyon geriniminin ise artmış hidrostatik basınç nedeniyle fibrojen ve kondrojenze neden olduğu gözlenmiştir.⁶⁸ İmplant yüzeyine 5 - 12 µm boyundaki mezenkimal kök hücrelerinin tutunabilmesi ve farklılaşması için yüzeydeki mikrotopografik çukurların 4 µm çapında ve 1,5 µm derinliğinde olması idealdir.

Yüzeydeki tanecikleri birbirinden ayıran yüzeyin (tane sınırı) artmasının yüzey enerjisini yükselterek hücre tutunması, proliferasyonu, yayılması ve erken dönem osteojenik farklılaşmayı sağladığı gösterilmiştir.⁶⁹ Piyasada mevcut implantların çoğunun nanopürüzlülük özelliğinin olmasına rağmen belirgin nanoyapıları bulunmamaktadır. Nanoyapılı materyaller literatürde 1 - 100 nm boyutunda yapısal elemanlar içeren malzemeler olarak tanımlanır, nanokaplama ise 1 - 100 nm kalınlığındaki tek veya çok katmanlı kaplamalardır. NanoTite¹ implantları çift asitleme yöntemiyle pürüzlendirilmiş ve ayrık kalsiyum çökmesi yapılarak nanometre boyutunda kalsiyum fosfat iyonlarının çökmesi sağlanmıştır.

¹ 3i, Implant innovations, ABD

iii. Yüzey kaplaması ve biyomimetik yaklaşımlar

Osseointegrasyonu artırmak için bir diğer yöntem implantın biyoaktif materyalle kaplanmasıdır. Biyomimetik uygulamalar için kullanılacak ajanlar dört ana başlık altında toplanabilir (Tablo 2 2.1.2);

- Hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat tuzları
- Florid
- Büyüme faktörleri

Tablo 22.1.2. Biyomimetik uygulamalar için kullanılacak ajanlar.

Biyomimetik ajan		Osteoindüktif	Osteokondüktif
Biyoseramikler	Hidroksiapatit	-İ	+İ
	Kalsiyum fosfat	-İ	+İ
Biyolojik olarak aktif bileşenler	BMP	+İ	-İ
	PDGF	+İ	-İ
İyonlar	Florid	+?	-İ

Hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat tuzları: Titanyum implant yüzeyi esas olarak hidroksiapatitten (HA) oluşan kalsiyum fosfatlarla (CaP) plazma spreyi yöntemiyle kaplanır. İmplantasyon sonrası kalsiyum fosfat peri-implant alana salınarak biyolojik apatitlerin çökmesini sağlar. Bunlar osteojenik hücrelerin tutunması ve büyümesi için matriks görevi görür. HA-kaplı yüzeylerde titanyum yüzeye göre daha fazla osteojenik hücre tutunması ve proliferasyonu elde edilerek osseointegrasyon artırılır. Kaplamanın implant yüzeyinden ayrılması ve partikül salımının uzun dönemde başarısızlığa neden olması bu uygulamanın en büyük dezavantajıdır. Bu durumu engellemek için elektroçökeltme veya vücut sıvısı benzeri likit içerisine daldırma yöntemleriyle HA-kaplı implant geliştirilmesi çabaları sürmektedir.⁶⁹

Dental implantların Flor ile modifiye edilmesi: Titanyumun korozyon direnci büyük oranda yerleştirildiği bölgedeki pH ve flor konsantrasyonuna bağlıdır. Asidik bir bölgede flor iyonları HF oluşturarak titanyum yüzeyindeki pasif film tabakasının yıkımına yol açabilir.⁷⁰ Florun aslında titanyum için tehlikeli olan bu özelliklerinin yanında titanyum, flor iyonlarına çok tepkilidir ve hemen çözünebilir TiF₄ oluşturur. Titanyum, bu şekilde flor ile modifiye edildiği zaman hem yüzey pürüzlülüğüne hem de florun osseointegrasyonu hızlandırıcı etkisine

sahip olmaktadır. Florun kemik rejenerasyonunu arttırıcı özellikleri de bulunmaktadır.⁷⁰ Osseospeed² yüzeyin TioBlast'a2 oranla daha iyi kemik oluşumu sağladığı gösterilmiştir. Bu artmış kemik cevabının yüzeye tutunmuş flor iyonlarından mı, farklı yüzey topografisinden mi yoksa her ikisinden de mi kaynaklandığı bilinmemektedir. SLActive implantların da asitle dağlanmış yüzeyleri temel olarak mikropürüzlülük amacıyla yapılırsa da nano boyutta değişimlere neden olduğu SEM ile gösterilmiştir.⁷⁰

Adezyon faktörleri: Osseointegrasyonu arttırmak için implant yüzeyi bioadeziv özellikli veya büyüme faktörleri gibi biyomoleküllerle kaplanabilir. Adezyon reseptörlerini bağlayan ve hücre tutunmasını teşvik eden fibronektinin bağlanma "RGD" yapısı (arginin, glisin, aspartik asit) sıklıkla kullanılan bir biyoadezividir. RGD özellikli doku mühendisliği aracılığıyla üretilen iskelelerle in vivo olarak erken dönem kemik oluşumu ve matriks mineralizasyonu sağlanmıştır. Ancak bu yöntemle titanyum implant yüzeyinde BIC veya osteoblast farklılaşmasında artış gözlenmemiştir.⁷¹

Büyüme faktörleri: Osseointegrasyon oranı matriks sentezi, osteoprogenitör hücre farklılaşması, çoğalması ve arayüzdeki dokuların olgunlaşmasına bağlıdır.⁷² Kemik morfojenetik proteini-2 (BMP-2) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) osteogenezisi teşvik ettiği, periodontal ve dentoalveoler dokuları rejenere ettiği için bu biyomoleküllerin çoğunun peri-implant kemik iyileşmesi ve osseointegrasyonu hızlandırma amacıyla kullanımı gündeme gelmiştir.

Kemik Morfojenetik Proteinler (BMP): Transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β) bu ailenin üyelerindedir. BMP multipotent hücreleri osteojenik dizime yönlendirebilmekte ve Smad sinyal yolağıyla hücre dışı matriks proliferasyonunu teşvik etmektedirler. Tüm BMP izoformları arasında en çok araştırılan BMP-2 ve BMP-7'dir. BMP'in in vivo ektopik ve periosteal kemik üretimini indükleyebildiği gösterilmiştir.⁷³ Diş hekimliği alanında BMP, çekim soketi, peri-implant yara iyileşmesini, sinüs tabanı ve alveoler kret ogmentasyonunu teşvik ettiği prelinik araştırmalarda bildirilmiştir.⁷⁴⁻⁷⁷ Bazı araştırmalarda ise BMP kullanımıyla kısa dönemde olumlu iyileşme elde edilirken uzun dönemde kontrole oranla farkının olmadığı gözlenmiştir.⁷⁸⁻⁸⁰

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF): PDGF, periodontal ligament (PDL) hücreleri ve osteoblastlar gibi mezenkimal kökenli hücreler için potent bir mitojen ve kemotaktik faktördür.⁸¹ PDGF aynı zamanda anjiyogenezi teşvik etmek için vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu düzenleyen kemik ve yumuşak dokuların iyileşme sürecinde önemli bir hormon olarak bilinmektedir.⁸¹ PDGF osteojenik hücre popülasyonlarının yara bölgesinde toplanmalarını ve çoğalmalarını sağlayarak osteogenezde dolaylı bir rol oynar, bu hücrelerin daha sonraki farklılaşmaları BMP tarafından sağlanır.⁸¹ PDGF ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) kombinasyonunun press-fit titanyum implantlar çevresindeki kemik rejenerasyonunu uyardığı gösterilmiştir.⁸²

2 Dentsply, Almanya.

Kombine Uygulamalar: Osteogenez süreci büyüme faktörlerinin çoğu tarafından düzenlenir ve birbirleriyle etkileşimleri vardır. Bu nedenle büyüme faktörlerinin kombine kullanımı osteogenezi artırmak için tercih edilebilecek bir uygulamadır. Bu konuda ilk araştırma Lynch ve ark.⁸² tarafından PDGF-BB ve IGF-1'in yara iyileşmesi üzerindeki sinerjik etkilerinden yararlanmak üzere gerçekleştirilmiştir. Bu sayede tek bir büyüme faktörü uygulamasına oranla daha fazla alveoler kemik ve sement rejenerasyonu elde edilmiştir. Daha sonra gerçekleştirilen araştırmalarda bu uygulamanın dental implantların osseointegrasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir.⁸³ VEGF ve BMP, BMP/TGF- β veya BMP/FGF kombinasyonları da in vivo osseointegrasyonu artırmıştır.^{84, 85} Tüm bu olumlu sonuçlara rağmen büyüme faktörlerinin normal iyileşme sürecini taklit edebilecek sıra ile salımını sağlayacak taşıyıcı sistemlerin geliştirilme gereği ortaya çıkmıştır. Bu amaçla biyoçözünabilir doğal (kollajen, kitosan) veya sentetik (polilaktik veya poliglukolik asit) materyallerin geliştirilmesi yönünde çalışmalar sürmektedir.

İmplant yüzeyinin kaplanması: İmplant yüzeyi BMP gibi büyüme faktörleriyle kaplanarak osteoindüktif hale getirilebilir. Günümüzde BMP kalsiyumfosfat tabakasıyla bütünleştirilmekte ve zamanla bu 3 boyutlu ağımsı yapı rezorbe oldukça salımı sağlanmaktadır. Araştırma sonuçları in vivo olarak osteogenezis ve osseointegrasyonun artırıldığını göstermekle birlikte başlangıçta yüksek konsantrasyonda BMP salımına bağlı olarak gelişen kemik rezorpsiyonu ve kalsiyumfosfat iskelenin çözünmesi sırasında gelişen yabancı cisim reaksiyonları da bildirilmiştir.

b) Konakla ilişkili faktörler

Dental implantların osseointegrasyonunun başarılı olabilmesi kemiğin kalitesiyle doğrudan ilişkilidir. Kemiğin kalitesi kemik yoğunluğu ile ölçülen bir birimdir. Kemik yoğunluğu hem primer stabilitenin sağlanmasında hem de dental implant tedavisinin neticesinin belirlenmesinde çok önemlidir.⁸⁶ Kemik kalitesi için yapılmış pek çok sınıflama mevcuttur. Fakat geçmişten günümüze en sık Lekholm ve Zarb'ın⁸⁷ 1985 yılında yaptıkları sınıflama kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre:

Tip 1: Homojen kompakt kemik.

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

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

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

Tip 1 kemik çoğunlukla kortikal kemikten oluşur, başlangıç stabilitesi bu tarz kemikte çok iyidir ancak frezle yuva hazırlanması sırasında aşırı ısınmaya bağlı olarak daha kolay hasar görebilir, özellikle 10 mm'den derin bölgelerde. İmplant tedavisi için en ideal kemik kalitesi tip 2 ve 3 kemiktir. Tip 4 kemikte başlangıç stabilitesi son derece düşüktür. Osseointegrasyonu sağlamak için az sayıda osteojenik potansiyeli olan hücre vardır ve bu nedenle implant başarısızlık oranları tip 4 kemikte yüksektir.⁸⁸ Kemiğin kantitesi, sigara kullanımı, kontrolsüz diabetes gibi sistemik hastalıklar, ilaç kullanımı ve cerrahi protokol de osseointegrasyonu etkileyen konağa ait faktörler arasında sayılabilir (Tablo 2 2.1.2).⁸⁹

Tablo 22.1.2. Osseointegrasyonu etkileyen faktörler

Etken	Osseointegrasyon ↑	Osseointegrasyon ↓
İmplantla ilişkili	Tasarım Kimyasal yapı Yüzey topografisi Yüzey kaplaması	Uygun olmayan pürüzlülük (aşırı veya yetersiz)
Konak kemiğin durumu	Minimal cerrahi travma İmplant uygulanan bölgenin damarsal ve hücrel yapısı	Kemik defekti Osteoporoz Romatoid artrit Sigara İlerlemiş yaş
Mekanik stabilite	Primer implant stabilitesi	Aşırı implant mobilitesi
Ek tedaviler	Kemik grefti Osseojenik kaplamalar (KMP, TGF-β) Biyofiziksel stimülasyon Sistemik paratiroid uygulamaları	Radyoterapi İlaçlar: Siklosporin A, metoteraksat, varfarin, endometazin

Kemik iyileşmesi ve remodellingi konusunda 1960 yılında Frost'un gerçekleştirdiği çalışmada yedi yıl önce torakotomi uygulanan bir hastanın 6 ve 7. kaburgaları otopsi sırasında incelenmiş ve rezek edilen 6. kaburganın sağlıklı komşu kaburgaya oranla daha fazla kemik turnoverı gösterdiğini bulgulanmıştır. Bunu takip eden araştırmalarda kemiğe uygulanan herhangi bir hasarın kemik turnoverını hızlandırdığı sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak Frost bu durumu tanımlamak için bölgesel hızlandırıcı fenomen (BHF) terimini ortaya atmıştır.⁹⁰ Her ne kadar bu fenomen hekimler tarafından daha önceden de bilinmekteyse de Frost bu durumu ilk tanımlayan kişi olmuştur. Frost'a göre BHF tetikleyen ana faktörler kırık, kemik biyopsileri, periost yeralanmaları, ezilme yaralanmaları, diğer temel yumuşak dokusu yaralanmaları, majör arter zedelenmeleri ve sürekli veya şiddetli lokal enfeksiyonlardır.⁹¹ Önemli bir travma ile tetiklenen BHF sonucunda tüm normal iyileşme sürecinde bir artış izlenir. Kemiğin şekillenmesi ve remodellingi de buna dahildir.⁹¹ Ayrıca etkilenen bölgenin boyutu ve cevabın şiddetinin de bu uyarının etkinliğiyle orantılı olduğu bildirilmiştir. BHF kemiğe uygulanan uyarıyı takip eden günlerde başlar ve 1 ay sonra pik noktasına ulaşır, 4 ay veya daha uzun süre devam eder. Herhangi bir uyarı veya tetikleyici faktör normalden 2-10 kat daha hızlı bir doku rejenerasyonu ile sonuçlanır.⁹⁰ İmplant yerleştirme öncesi topikal kemik kondensasyonu gibi uygulamalar dış hekimliğinde BHF olarak adlandırılmaktadır.

Kemik iyileşmesini uyarmak/hızlandırmak için konsantre trombosit kullanımı

Kemik içerisine frezle yuva açılmasının biyokimyasal sonuçları ve trabeküler boşlukların açığa çıkmasıyla otojen kemik morfojenik proteinleri salınarak iyileşme süreci başlar. Bu süreci hızlandırmak veya modifiye edebilmek için çeşitli

araştırmalarda bölgeye topikal otojen büyüme faktörlerinin uygulanmasının etkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla trombosit suspansiyonları sıklıkla kullanılmıştır.

Trombosit suspansiyonları, otojen venöz kanın bir dizi santrifüj işlemine tâbi tutularak trombositlerin ayrıştırılması sonucu elde edilen yüksek konsantrasyonda trombosit ve büyüme faktörü içeren bir kan komponentidir. Trombosit suspansiyonları, büyüme faktörleri için zengin bir kaynak olup doku tamir ve rejenerasyonunu hızlandırmada son derece etkili olduğu ileri sürülmektedir. Büyüme faktörlerinin yara bölgelerine topikal uygulamalarının; yara iyileşmesini, yumuşak doku ve kemik rejenerasyonunu yönlendirip hızlandırabileceği gösterilmiştir.⁹² Bu amaçla farklı yöntemlerle hazırlanan ürünler temel bulunmaktadır. Bu yöntemler; hücre ayrıştırıcı, tek ve çift spin yöntemleri ve trombositten zengin fibrindir (TZF) (Tablo 2.1.2). Tam kan alındıktan sonra trombositten zengin plazma (PRP) bir işlemde daha geçirilerek trombosit jeli (PFGE) elde edilebilir. Fibrin pıhtı elde etmek için pıhtılaşmış kanın kullanıldığı tek yöntem TZF'dir. Bu nedenle teknik olarak TZF trombositten zengin plazma sınıflandırmasına girmez.

Trombositten Zengin Plazma (PRP)

PRP içinde PDGF, TGF, VEGF, EGF, PDEGF, FGF, PDAF, ILGF-I gibi büyüme faktörleri yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu büyüme faktörleri trombositlerin alfa granüllerinde depolanmaktadır ve kanın pıhtılaşmasının başlamasında sonra 10 dakika içinde ortama salınırlar ve 1 saat sonra bu büyüme faktörlerinin %95'i ortama salınmış olur.⁹³ PRP, sadece trombosit ve büyüme faktörü içeren bir komponent olmayıp, aynı zamanda kanda bulunan üç adet proteini de içermektedir. Bunlar, osteokondüksiyon için hücre adezyon molekülleri gibi hareket eden, kemik, konnektif doku ve epitel migrasyonu için gerekli bir matriks gibi görev yapan fibrinojen, fibronektin ve vitronektindir. PRP'de bulunan büyüme faktörlerinin, çevre dokularda, kemotaksis, mitogenez, anjiogenezi stimüle edici etkisi olduğu bilinmektedir. PRP uygulaması, yara bölgesine yüksek konsantrasyonda büyüme faktörü salınmasını sağlar ve böylece vücudun normal yara iyileşme mekanizması hızlanır. PRP bu amaçla kullanılan bir kan ürünüdür. Trombositten zengin plazma, kan içeriğinin taze ayrıştırılması sonucu elde edilir.⁹⁴

Tablo 2.1.2. Trombosit suspansiyonları ve özellikleri

	PRP					TZF
	Trombosit konsantrasyonu, trombositten zengin konsantrasyon, konsantre trombositten zengin plazma Trombosit aktivasyonu uygulanan: Trombosit jeli (PGEL veya PG), PRP jel, Trombositten zengin jel (PRG), Trombosit-lökosit jel (PLG)					Trombositten zengin fibrin, lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF), fibrin pıhtı (FC)
	Saf trombositten zengin plazma (P-PRP)			Buffy coat trombositten zengin plazma (BC-PRP)		
	Lökosit ve trombositten zengin plazma (L-PRP)			Lökosit ve trombositten zengin plazma (L-PRP)		
	Hücre ayrıştırıcı	PRGF	TZFM	Klasik PRP	Basitleştirilmiş BC-PRP	
Lökosit	Az veya Yok	Az veya Yok	Az veya Yok	Var	Var	
Santrifüj devri	otomatik	1	2	2	1	1
Santrifüj veya cihaz tipi	otomatik	PRGF sistemi veya değişken hızlı tezgah üstü veya yer tipi santrifüj	değişken hızlı tezgah üstü veya yer tipi santrifüj	değişken hızlı (manuel kit), otomatik veya özel araçlar	Tek hızlı klinik santrifüj	Değişken hızlı tezgah üstü veya yer tipi santrifüj
İşlem	Vivostat TZF, Electa hücre ayrıştırıcısı	Anitua, Nahita	Fibrinet TZFM	SmartPREP, Curasan, Friadent-Schutze	Rutkowski	Choukroun
Kan miktarı	> 100 mL	< 10 mL	< 10 mL	>20 mL	< 10 mL	< 10 mL
Antikoagülan	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır
Maliyet	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$	\$
Zorluk	***	**	**	***	*	*
Trombosit aktivatörü	Sığır trombini ve CaCl ₂ (otojen veya insan trombini de kullanılabilir)				Cerrahi/yara alanında endojen (aktivasyon opsiyonel)	Antikoagülsüz kan toplama
Zamanlama	Aktivasyon öncesi: Klinik uygulama öncesi kan alınabilir ve aktivasyon öncesi bekletilebilir, büyüme faktörlerinin etkinliği kaybolmaksızın bekleme süresi belirlenmemiş Aktivasyon sonrası: Optimal büyüme faktörü salımı için <10 dakika önce hazırlanmalı				İşlem öncesi kan alınabilir ve 2 saate kadar bekletilebilir	Kan kullanılmadan hemen önce alınmalı hemen santrifüj edilmeli ve kullanılmalı
Dezavantaj	Trombosit hasarı	Düşük trombosit miktarı	Düşük trombosit miktarı	Komplike yöntem	Aktivasyon yapılmazsa kıvamsız	Cerrahi sırasında kan alımı, zamanlama

Fuerst ve ark., çalışmalarında implantların etrafına PRP uygulayarak kemik-implant kontağının arttırıldığını ve iyileşmenin hızlandığını tespit etmişler ve erken dönemde stabilitenin arttırıldığını belirtmişler.²¹

Peev ve Atanasov, klinik çalışmalarında test grubu implantların yüzeyine PRP uygulamışlar ve kontrol grubuna herhangi bir işlem yapmamışlar, daha sonra implantlara immediat fonksiyonel yükleme yapıp başarı oranlarını karşılaştırmışlar. Test grubunda 5 ay sonunda 100%, kontrol grubunda 92,85%. başarı oranı bulmuşlardır.⁹⁵

Weibrich ve ark. 20 adet erkek yeni Zellanda tavşanı ile yaptıkları çalışmada hayvanların sağ ve sol distal femuruna, implant soketlerinden birini PRP ile yıkayarak diğerini boş bırakarak birer implant yerleştirmişlerdir. Araştırmacılar, trombosit konsantrasyonlarının dental implantların osseointegrasyonunu hızlandırmada etkisi olmadığını bildirmişlerdir.²²

Fontana ve ark., PRP'nin peri-implant kemik cevabına olan etkisini histomorfometrik olarak değerlendirmişler, çalışmalarında da, 15 Wistar sıçanının tibialarından birine PRP uygulamışlar, diğerine herhangi bir uygulama yapmamışlar ve küçük titanyum implantlar yerleştirmişler. 30 gün sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş. Histomorfometrik bulgularda, PRP uygulanan implantların çevresinde oluşan kemik miktarının, PRP uygulanmayanlara oranla istatistiksel olarak daha fazla miktarda olduğunu tespit etmişler.²³

Otojen trombositten zengin büyüme faktörlerinin implant kavitesine uygulandığında implant etrafındaki yumuşak dokuyu ve kemik rejenerasyonunu arttırdığı ve aynı zamanda iyileşme süresini kısalttığı bir çok çalışmada gösterilirken, bazı çalışmalarda aksini kanıtlayan sonuçlar da elde edilmiştir.⁹⁶

PRP kemik oluşumunda etkili olabilecek tüm önemli büyüme faktörlerini içermekte ancak etkinlik gösterebilmek için osteoblast veya öncül hücrelere ihtiyaç duymaktadır. PRP osteoblastların aktivitesini uyarırken, osteoklastik rezorpsiyon inhibe edilir. İçeriğindeki PDGF'nin %50sinin kan dolaşımına katılarak 2 dakika içinde atılması nedeniyle PRP'nin sadece topikal uygulamalarda etkili olduğu gösterilmiştir.

PRGF ile kaplanmış implant konsepti

Otojen plazmadan zengin büyüme faktörü olan PRGF de bir çok çalışmada implant etrafında stabiliteyi güçlendirmek amacı ile kullanılmıştır. Anitua ve ark. PRGF'nin hidrofilik BTI implant yüzeyine uygulanması ile dinamik yapıdaki titanyum yüzeyinin osteojenik özelliğinin geliştirileceği ve biyolojik olarak aktif hale geleceğini savunarak bu sistemi geliştirmişler ve yaptıkları bir çok çalışmada bu yöntem ile kemik ve yumuşak dokuda iyileşmenin hızlandığını, primer stabilitenin ve osseointegrasyonun arttığını kanıtlamışlardır.¹³

Trombositten Zengin Fibrin (TZF)

Trombositten zengin fibrin (TZF) ikinci nesil trombosit konsantrasyonudur ve trombositlerin, yüksek oranda lökositlerin ve stokinlerin fibrin ağı içerisinde hapsolması ile elde edilir.⁹⁷ İlk defa 2001 yılında Joseph Choukroun tarafından tanımlanmıştır. TZF protokolü, serum ve trombositler ile güçlü bir fibrin pıhtı toplanmasını mümkün kılar. Fibrin matriks içeriği sayesinde güçlü bir otolog membran elde edilmiş olur.⁹⁷ Fibrin ağı dolaşımdan gelen kök hücreleri yakalar ve iyileşme sırasında damarlanmayı ve anjiyogenezisi doğrudan aktive eder.⁹⁸

TZF pıhtısının avantajı santrifüj sırasındaki doğal polimerizasyon prosesinden ileri gelmektedir. Bu doğal fibrin yapısıyla büyüme faktörleri ve matriks glikoproteinlerinin yavaş salınımı mümkün olmaktadır. (≥ 7 gün) Bu tip bir yavaş salınım mekanizması PRP tekniklerinde mümkün değildir (şiddetli trombosit aktivasyonu nedeniyle).

TZF hazırlanmasındaki temel amaç büyüme faktörleri içeren trombositlerin konsantrasyonunun artırılmasıdır. Trombositler, hücre mitozunun ve kollajen yapımının artışı sağlayan, diğer hücreleri yara bölgesine toplayan vasküler büyümeyi başlatan ve hücre farklılaşmasını indükleyen önemli büyüme faktörleri içermektedir. Bunlar erken yara iyileşmesinde çok önemli aşamalarıdır. Yarada trombosit konsantrasyonunun artmasıyla daha iyi ve hızlı iyileşme sağlanabilmektedir. Bu büyüme faktörleri arasında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I ve -II), fibroblast kaynaklı büyüme faktörü (FGF- α ve FGF- β) ve transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) sayılmaktadır.⁹⁷

He ve ark. in vitro bir çalışmada, rat osteoblastlarının farklılaşması ve çoğalmasında TZF ve PRP'nin etkinliğini karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçları TZF'nin daha uzun süre boyunca, aşamalı olarak otojen büyüme faktörü salımına neden olduğunu göstermiştir.¹⁶

Choukroun ve ark. TZF'in sert doku üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada sinüs lift cerrahisi sırasında kemik greftine ek olarak TZF kullanımını incelemiştir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre TZF ile birlikte kemik grefti uygulanan bölgelerden 4. ayda elde edilen histopatolojik kesitler kontrol grubunun 8. ay kesitleriyle denk bulunmuştur. Sonuç olarak TZF'nin sert ve yumuşak doku iyileşmesini iki kat hızlandırdığı gösterilmiştir.⁹⁹

TZF tekniğinin başarısı bütünüyle kan elde edilmesi ve santrifüje transferinin hızına bağlıdır. Çünkü kullanılan tüpler antikoagülan içermediğinden, kan tüp duvarlarına temas ettiği anda koagüle olmaya başlar. Alınan kan örneğinin çabuk manipüle edilmesi klinik olarak kullanılabilir TZF elde etmenin tek yoludur. Süre uzarsa fibrin membran elde edilimi başarısız olur.¹⁵

TZF, trombositlerin ve salınan sitokinlerin fibrin ağ içinde toplanmasıyla uygulanan bir protokoldür. Sitokinler çözülebilir moleküllerdir ve enflamasyon ve iyileşme için anahtar mediyatörlerdir.¹⁰⁰

TZF ve PRP farkı

İlk farkları elde edilme yöntemleri ve jel yapılarının farklılığıdır. Fibrin yapıştırıcılar ve cPRP, elde edilmesinin son aşamasında koagülasyon ve ani fibrin polimerizasyonunun oluşması için sığır trombinini ve kalsiyum klorür eklenir. Pıhtılaşmayı sağlamak için ilave edilen trombin toksiktir.

TZF'de ise santrifüj işlemi sırasında yavaş ve doğal bir polimerizasyon oluşur ve sığır trombinini eklenmediği için toplanan otolog fibrinojen üzerindeki etkili trombin konsantrasyonları ile istenilen fizyolojik membran yapının elde edilmesi sağlanmış olur. Böylece fizyolojik iyileşme fazına destek olur. PRP'nin aksine TZF de oluşan yavaş ve doğal polimerizasyon sonucu 3 boyutlu homojen organize bir fibrin yapısı oluşur. Bu yapı doğal fibrin pıhtıdan daha organize dir. Bu polimerizasyon modu ile dolaşımdaki intrinsik sitokinlerin fibrin ağa tutunması artmaktadır. Aynı zamanda sitokinler sadece başlangıç iyileşme fazında matriks içinden salındığı için salınma ve hayatta kalma

süreleri de uzamış olur. Bu sitokinler yara alanına iyileşme için gerekli olan hücreleri çağırarak iyileşme matriksi remodelingini başlatırlar. PRP oluşturulurken gerçekleşen hızlı ve agresif polimerizasyonda sitokinlerin fibrin matriksi içine tutunması zordur ve hızlıca dışarı salınırlar ve TZF'ne oranla çok daha hızlı tükenirler.^{97, 100}

TZF'nin hücre ataçmanına etkisi

Titanyum yüzeylere tutunabilmek için osteoblastların proteinlere ihtiyacı vardır. Bu proteinler fibrin pıhtıda bulunan fibronektin ve vitronektindir. TZF içeriğinde bu proteinlerin oranları yüksektir.⁹⁷

TZF'nin etki mekanizması

İnflamasyon genel olarak vasküler faz, hücresel faz ve iyileşme fazıyla gerçekleşir. Vasküler faz hemostazın geliştiği ve lökositlerin aktive olup yara bölgesine ulaştığı fazdır. İnflamatuar bölgeye ilk olarak lökositler göç eder ve sitokin ve büyüme faktörlerinin salımını sağlayarak iyileşmeye etki ederler. Bu enflamasyon mediyatörleri fibroblastların aktivasyonunda, proliferasyonda, biyosentetik aktivitenin stimule edilmesi ve proteazların (MMP, plazmin) salgılanmasında rol oynarlar. Sitokinler doku hemostaz dengesinde önemlidirler.⁹⁸

Yapılan çalışmalarda TZF uygulamasında enflamatuar sitokinlerin daha fazla salındığı görülmüştür. Bunun nedeni TZF'nin lökositik olmasıdır; yani TZF uygulamasında yavaş kan aktivasyon süreci sonucu lökosit degranülasyonu artmaktadır. TZF sadece bir trombosit konsantrasyonu değildir, aynı zamanda defans mekanizmalarını stimule eden bir immün ağ görevi görmektedir.^{98, 100}

Vasküler faz; Hemostazın oluşması ve lökositlerin göç etmesi ve son olarak koagülasyon ile, fibrin pıhtının oluşması ile karakterizedir. Yaraya ilk olarak PMNL'ler gelir ve daha sonra yüksek fagositoz özelliği olan monosit/ makrofajlarla yer değiştirir. İnflamatuar alanda iyileşme reaksiyonlarında görev alan hücreler aktive olurlar ve çoğu büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salımını sağlarlar. Aynı zamanda iyileşme sırasında meydana gelebilecek yıkıcı etkileri de azaltmaya yardımcı olurlar. Endotelial hücrelerin fenotip değişimi, migrasyonu ve bölünmesi için ekstraselluler bir matriks gereklidir. Fibrin anjiyogenezis için doğal bir iskele görevi görür. Anjiyogenezis için gerekli büyüme faktörleri (FGF- β , VEGF, PDGF) fibrin matriksi içinde bulunur. Bazı çalışmalarda bu faktörlerin fibrine yüksek affiniteyle bağlandığı görülmüştür.⁹⁸

TZF fizyolojik fibrin matriksi olarak kök hücreleri için, özellikle anjiyogenezisin arttığı safhada, bir ağ gibi işlev görür. Kemik iliğinden köken alan mezenşimal hücreler kemik hücreleri ve birçok farklı dokuların rejenerasyonunu sağlar. Bu farklılaşmamış hücreler kandan yaralanmış dokulara gelirler ve birçok farklı hücre tipine dönüşürler. Bu ilk farklılaşma safhası için fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulmuş bir skar matriksi gereklidir. Birçok araştırmacı fibrin matriksin kemik defektlerinin rejenerasyonunda mezenşimal hücrelere destek bir yapı oluşturduğunu göstermişlerdir.⁹⁸

Choukroun ve ark. TZF'nin iyileşmeyi hızlandırıcı ve arttırıcı bir biyomateryal olduğunu klinik olarak da göstermişlerdir. İdeal iyileşme için gereken tüm parametreleri sağlamaktadır.⁹⁸

Hücresel faz: TZF'nin yavaş kan aktivasyon süreci lökosit degranülasyonu miktarını arttırır. Enflamasyon açısından lökositler de en az trombositler kadar önemlidir. TZF'nin lökosit içeriği yüksektir. Trombosit molekülleri gibi lökosit

sitokinleri fibrin yapı içinde depolanmıştır ve yavaş yavaş salınımı gerçekleşir. Anjiyogenezisde aktif rol alan FGF- β veya VEGF salınımını gerçekleştirir aynı zamanda integrin salımı da yaparak nötrofil migrasyonunu artırır.

Membrandan CD11c/CD18 salınımı arttırarak damar geçirgenliğinin artmasını ve nötrofillerin endotele adezyonunu sağlarlar, bu arada fibrinojen üretilmesini arttırırlar. Fibroblastları aktive ederek fibroblastlardan kollajen sentezini başlatırlar. TZF epitelizasyonun oluşmasını hızlandırır.^{15, 97, 98}

İyileşme fazı: İmmün sistem anahtarı olan sitokinlerin salınımını sağlarlar ve sitokinler için kemotaktik özellik taşırlar. Ayrıca yapılan çalışmalarda TZF içeriğinde yüksek oranda IL-4 sitokinine rastlanmıştır ve bu sitokin B ve T hücrelerini aktive ederek enflamasyonda retro-kontrolü sağlamaktadır.^{15, 97, 98}

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

Bu bilgiler ışığında; Bu çalışma, TZF'nin, erken iyileşme döneminde, dental implantların stabilitesine olan etkisinin rezonans frekans analizi ile değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır ilave olarak bu çalışma kapsamında kemik yoğunluğundaki farklılıklarının stabilite üzerindeki olası etkilerinin de değerlendirilmesi planlanmıştır.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu çalışma alt ve üst çenedeki diş eksikliklerini, sabit protetik uygulamalar ile tedavi ettirmek isteyen ve bu amaçla dental implant uygulaması yaptırmak üzere Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı'na başvuran bireyler arasından seçilen, yaşları 22-60 arasında ($44,2 \pm 12,5$ yıl) olan toplam 19 hasta (14 erkek ve 5 kadın) üzerinde yürütüldü. Çalışma sırasında 64 adet (31 test grubu, 33 kontrol grubu) ANKYLOS C/X dental implant (Ankylos, Dentsply, Hanau, Almanya) kullanıldı. Alıcı kemiğin durumuna göre 3,5 mm veya 4,5 mm çapında ve 9.5 veya 11 mm boyunda implantlar kullanıldı.

Çalışmaya, yapılacak cerrahi işlem için kontrendikasyon oluşturacak herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan hastalar dâhil edildi. Santrifuj işlemini engelleyecek kan hastalığı olanlar da çalışma dışı bırakıldı.

3.1.1 Çalışmaya dâhil edilme ölçütleri:

- İmplant endikasyonu konmuş hastalar
- Aynı çenede yanyana ya da simetrik olarak en az iki implant ile restore edilecek dişsiz boşluk olması
- Daha önceden aynı bölgeye implant veya ogmentasyon işlemlerinin yapılmamış olması

3.1.2 Çalışma dışı bırakılma ölçütleri:

- İmplant yapılmasına engel sistemik hastalıkların varlığı
- İmplant yapılmasına engel anatomik faktörlerin varlığı
- İlave kemik ogmentasyonu işlemleri gerekliliği
- Çalışma sırasında kullanılacak materyallerden birine karşı alerji
- Hamilelik olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan her hastaya iki tanesi aynı bölgede olacak şekilde en az 2 veya daha fazla sayıda implant yerleştirilmesi planlandı. Hastaların çenelerinde, aynı bölgede, veya orta hatta göre simetrik olmak üzere en az iki diş eksikliği olması esas alındı. Panoramik radyografi veya CT görüntüleri ile implant yerleştirilecek bölgeler değerlendirildi. Yapılan klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda anatomik oluşumların izin vermediği veya uygulamayı kısıtladığı ya da implantların yerleştirileceği bölgelerde ileri cerrahi uygulamaların (maksiller sinus tabanı ogmentasyonu, distraksiyon osteogenezi, biyomateryal uygulaması gibi) gerekli olduğu düşünülen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

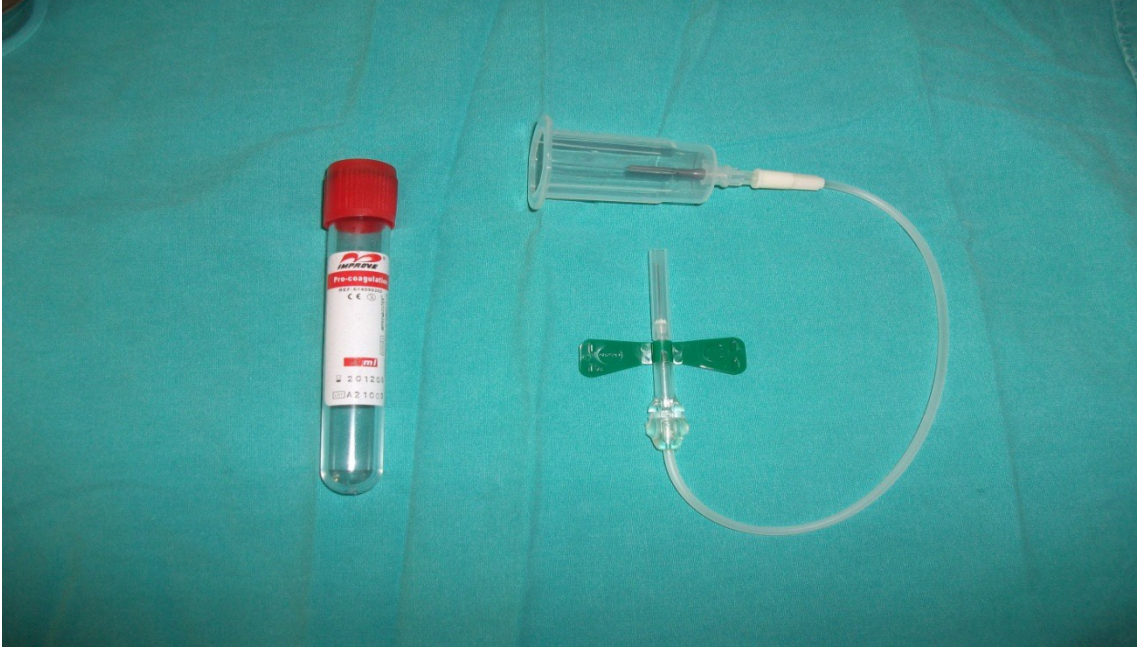
Yerleştirilen implant markasının kendi sisteminin cerrahi kitleri ile önerilen metoda göre implant yuvaları hazırlandı.

Yerleştirilecek olan implantlardan birinin ve uygulanacağı soketin duvarları ve tabanı TZF ile döşenmesi ve implant yüzeyinin TZF elde edilirken kutusunda kalan serum ile yıkanması, diğer implant ve soketine hiç bir uygulama yapılmaması ve yerleştirilen implantların, yerleştirme torklarının ve ISQ değerlerinin rezonans frekans analizi ile; operasyon sırasında, operasyon sonrası 1. haftada, ve 4. haftada olmak üzere toplam 3 ölçüm ile değerlendirilmesi planlandı.

Bu proje için seçilen ve uygun şartlara sahip olan hastalar, “ilaç Dışı Çalışmalar için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu”nu imzaladılar. Tüm detayları ile birlikte çalışma takvimi hastalara açıklandı ve çalışma için gerekli etik kurul onayı alındı.

3.2 Trombositten zengin fibrinin hazırlanması

Çalışmada trombositten zengin fibrinin hazırlanması için standart, tek kullanımlık, steril, antikoagülansız tüp ve enjektör setleri (kan alma iğnesi, holder, turnike) (Şekil 3), cilt dezenfektanı (alkol, isopropil alkol, vs), ile bu tüplere uygun olarak üretilmiş özel küçük, tek aşamalı, santrifüj cihazı (EBA 20 S, Hettich, Zentrifugen, Tutlingen, Almanya) (Şekil 3) ve elde edilen TZF'nin uygulamaya hazır hale getirilmesi amacıyla kullanılan özel pres kutu (BOX, TZF®) (Şekil 3) kullanıldı. Yerleştirilen implantların rezonans frekanslarını yolu ile stabilitelerinin değerlendirilmesinde Osstell™ ISQ (Integration Diagnostics, Göteborg, İsveç) (Şekil 3) ve bu tip implanta uygun bir transdüktör olan Smartpeg™ (Integration Diagnostics, Göteborg, İsveç) kullanıldı (Şekil 3).



Şekil 3. Standart, antikoagülansız tüp ve enjektör seti



Şekil 3. Tezgah üstü, tek devirli, santrifüj cihazı.



Şekil 3. TZF'nin uygulamaya hazır hale getirilmesi amacıyla kullanılan özel kutu, hemostatu ve makas



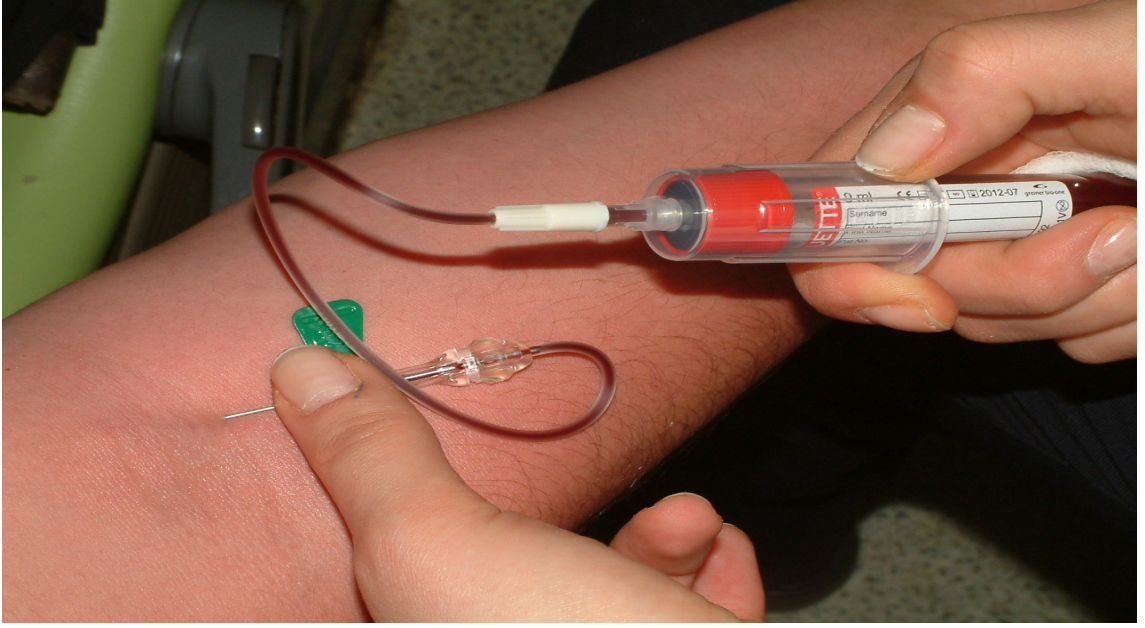
Şekil 3. RFA ölçmek için kullanılan Osstell ISQ.



Şekil 3. Osstell ISQ'nun iletken parçası Smartpeg.

Hastalardan alınan intravenöz kan örnekleri (Şekil 3) cam tüpler içinde santrifüj makinasına yerleştirildi ve antikoagülan ilavesi olmadan 2700 rpm'de 12 dakika santrifüj edildi. Antikoagülan kullanan hastalarda bu sürenin 18 dakikaya kadar uzatılması planlandı. Bu işlem her ameliyata başlamadan önce hastalara uygulandı ve kanlarının santrifüj edilmesi sonucunda tüp içinde: en altta kırmızı kan hücresi tabakası, en üstte trombositten fakir plazma tabakası (hücresiz) ve ortada trombositten zengin fibrin pıhtı tabaka olmak üzere 3 tabaka oluştu (Şekil 3). Oluşan TZF hemostat yardımıyla tutulup kırmızı kan hücresi tabakasından özel makası ile kesilerek ayrıldı. Daha sonra da membran haline getirdi (TZF Box içinde preslenerek) (Şekil 3 ve Şekil 3) ve kutu içinde biriken sıvı steril enjektör ile toplandı (Şekil 3). Toplanan sıvılarla implant yüzeyi tamamen ıslanacak şekilde implantlar yıkandı (Şekil 3 ve Şekil 3). İmplant kavitesi Ankyloss implant sisteminin frezleri ile hazırlandı. Test grubunda

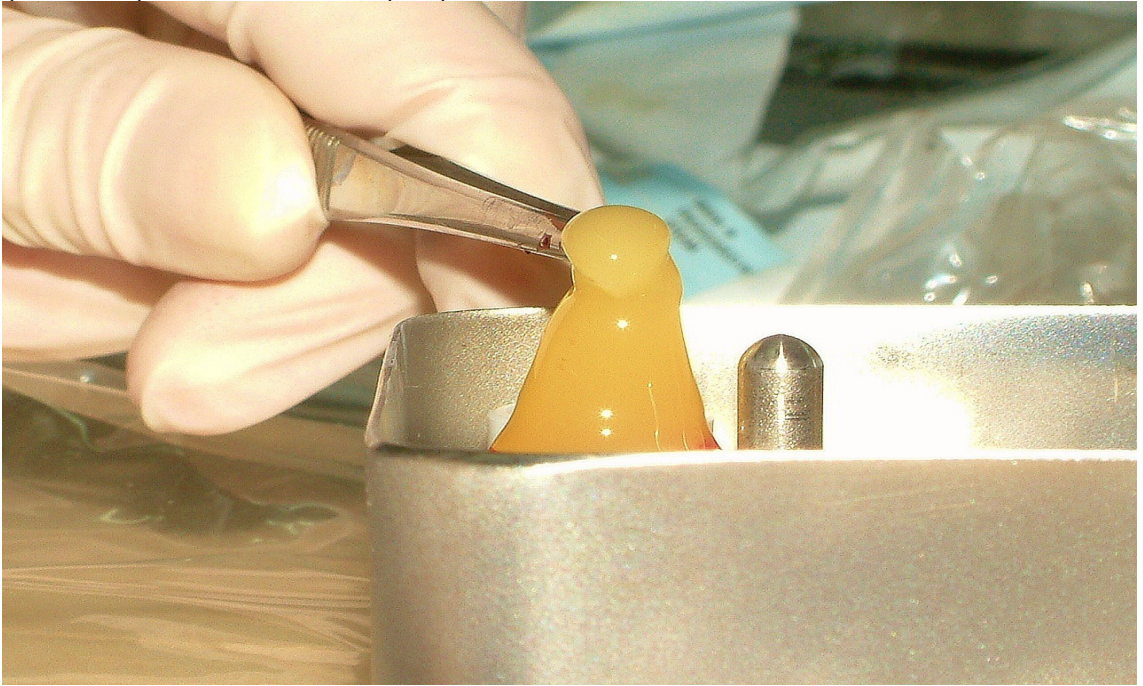
kavite duvarları çepeçevre TZF membran ile döşendi (Şekil 3). Hazırlanan kavitelere implantlar yerleştirildi (Şekil 3 ve Şekil 3).



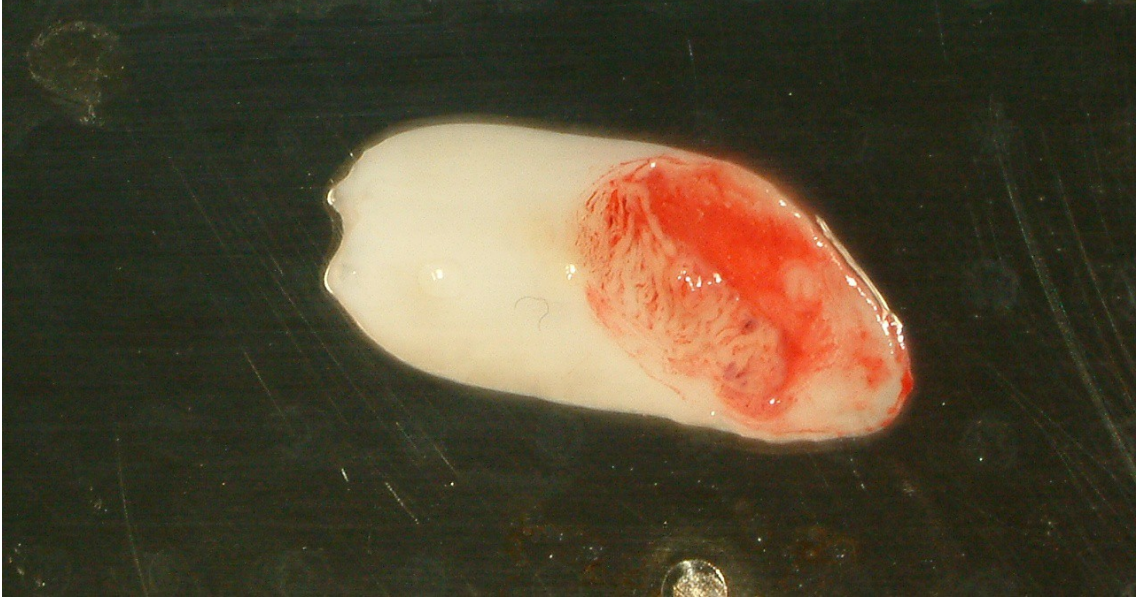
Şekil 3. Hastalardan intravenöz kan alması.



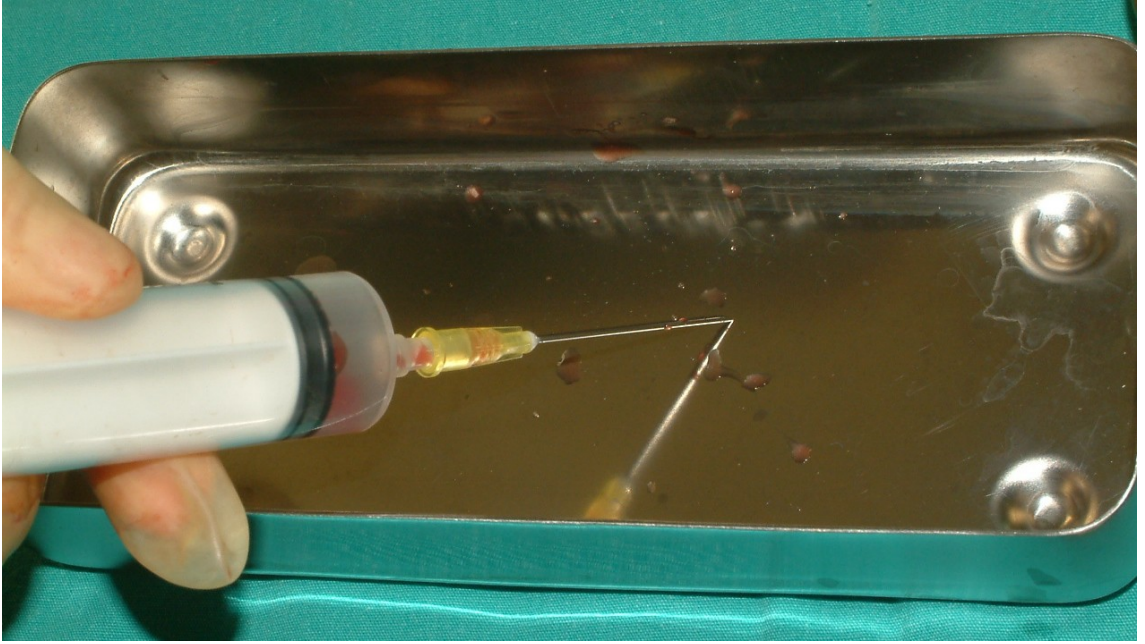
Şekil 3. Üç katman haline oluşmuş TZF.



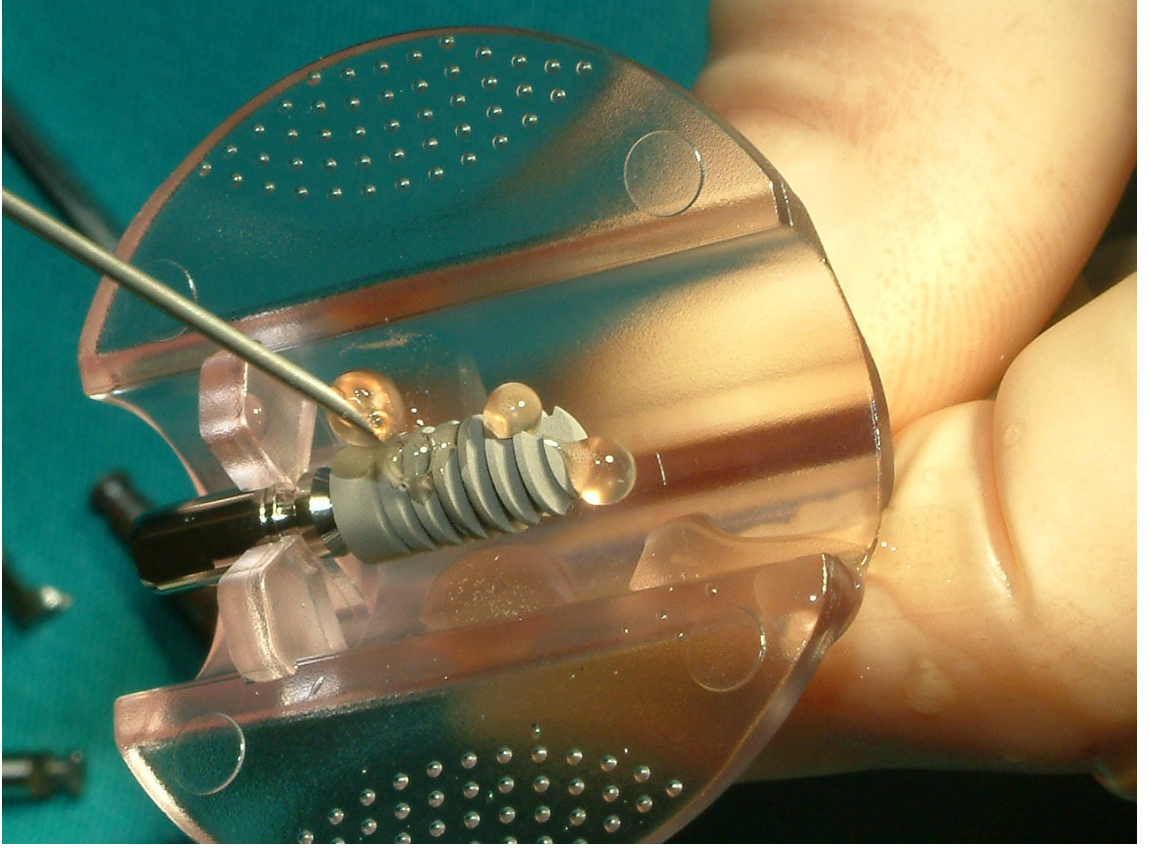
Şekil 3. PRF-Box'a yerleştirilen TZF.



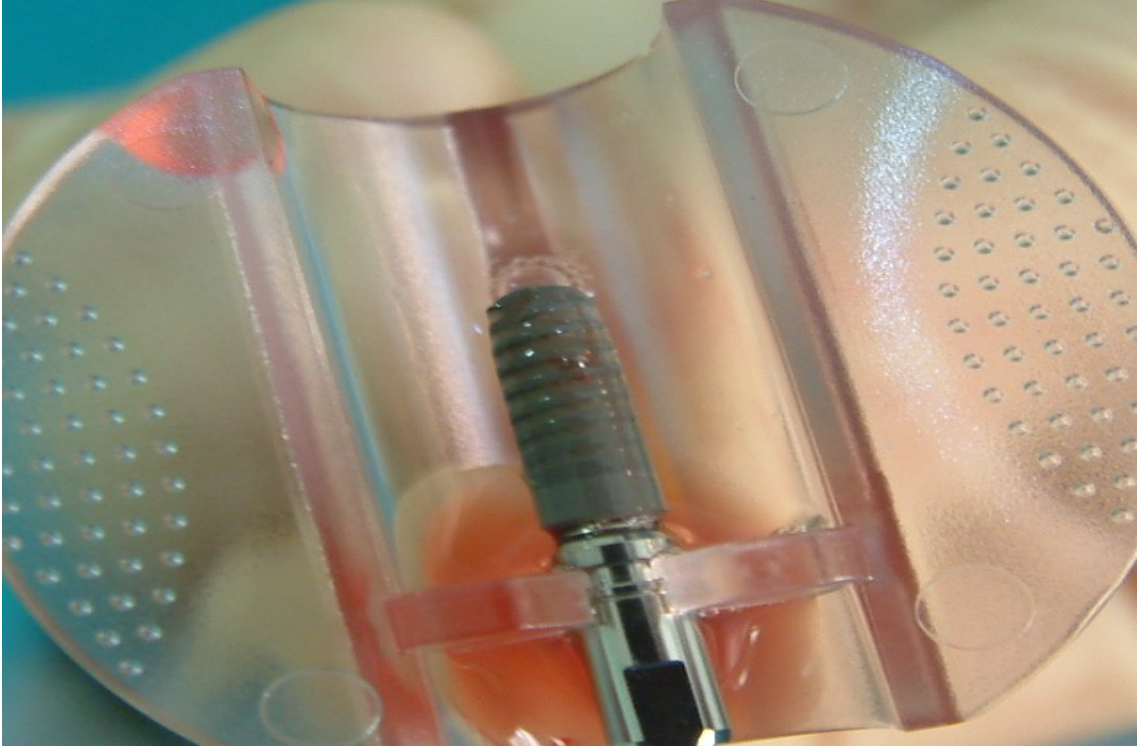
Şekil 3. TZF'nin özel kutusu içinde preslendikten sonraki görüntüsü.



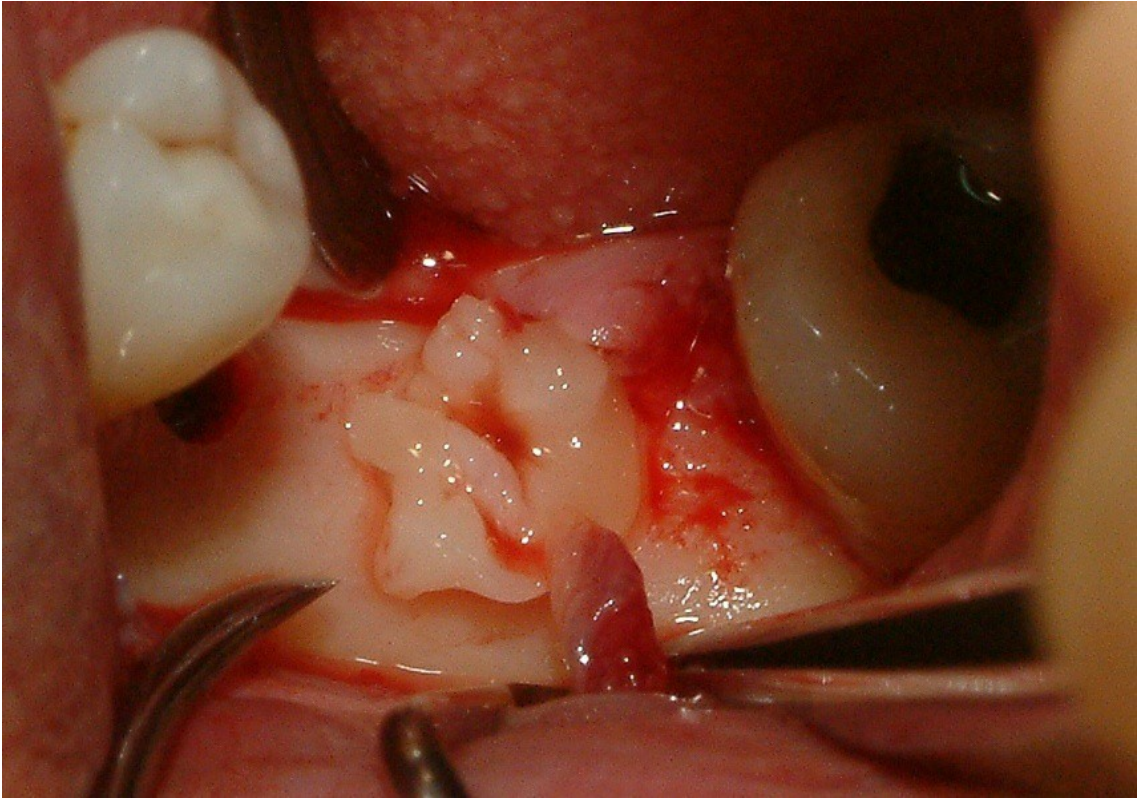
Şekil 3. PRF-BOX içerisinde biriken serumun toplanması.



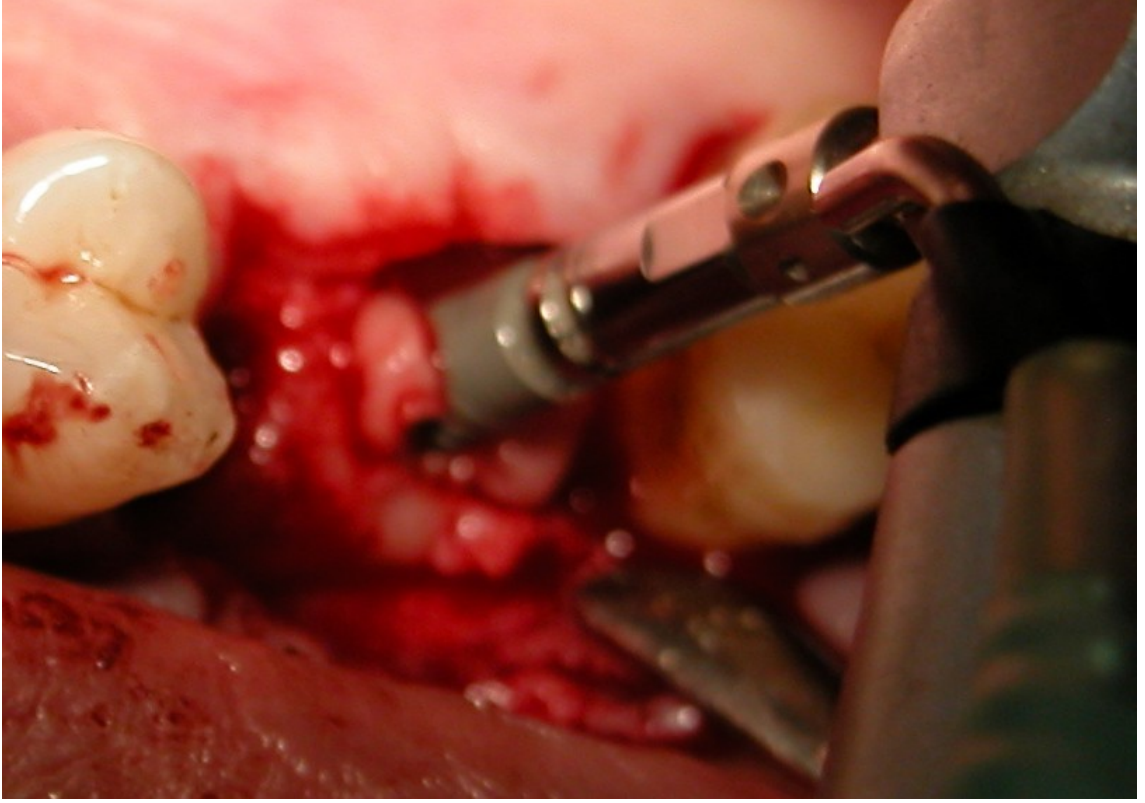
Şekil 3. İmplant yüzeyinin toplanan serumla ıslatılması.



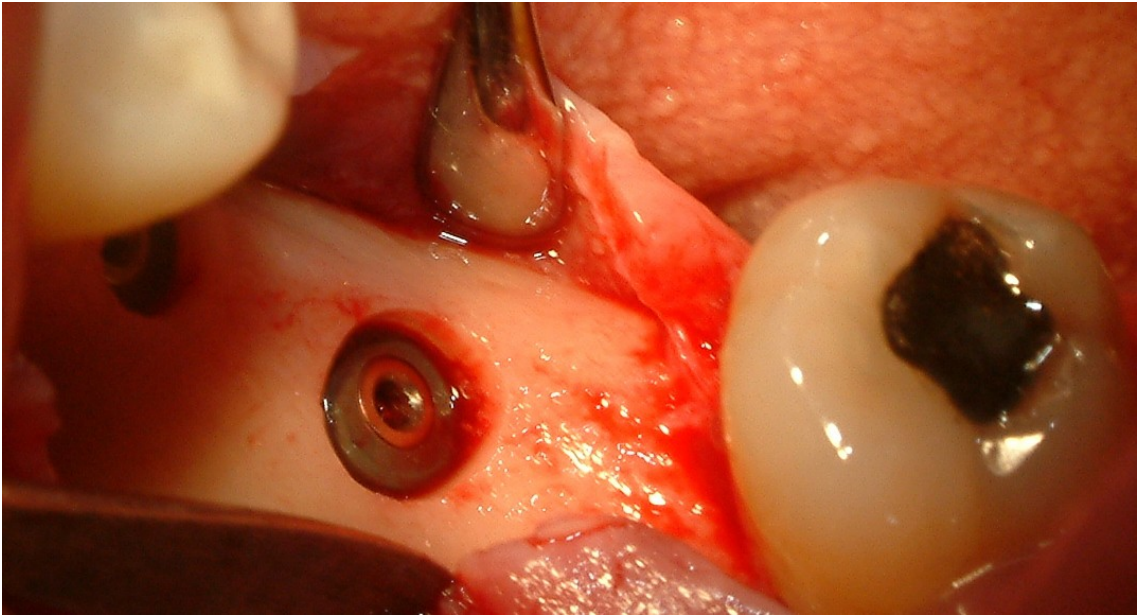
Şekil 3. Serum uygulaması sonrasında implant.



Şekil 3. Hazırlanan implant kavitesine TZF'nin yerleştirilmesi.



Şekil 3. TZF ile kaplanmış kaviteye implantın yerleştirilmesi.



Şekil 3. Krestal kemiğin 1,5-2 mm apikaline yerleştirilmiş implant.

3.3 Cerrahi uygulama

Tüm cerrahi girişimler, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı kliniğinde, aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı. Cerrahi operasyonlar lokal infiltrasyon anestezi (Ultracaine D-S®, Hoechst A.G, Türkiye) ile gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan implantlar, bu implant sisteminin cerrahi protokolüne uygun olarak yerleştirildi. Hastaların implant yerleştirilecek bölgelerinde yeterli düzeyde anestezi sağlandıktan sonra alveoler kret üzerinden 15 numaralı bistüri yardımı ile horizontal insizyon yapılarak tam kalınlık mukoperiosteal flep kaldırıldı. Daha sonra implant sisteminin cerrahi setinde bulunan rond frezler ile alveol kret hafifçe düzeltilerek implantın yerleştirileceği bölge üzerinde başlangıç kavitesi yapıldı. İşaretlemenin yapıldığı noktadan sistemin ilk frezi olan 2,2 mm'lik frez ile girilerek doğru konum ve açılanmayı sağlayacak giriş kavitesi açıldı. Takiben sırasıyla 2,8 mm'lik ve bölgenin uygunluğuna göre 3.5 mm ve gerekli ise 4.2 mm'lik frezler son olarak kavite esnetici frezler kullanılarak yerleştirilecek implantın yatağı, gerekli çap ve derinlikte hazırlandı. Bu cerrahi protokol takip edilerek iki ayrı implant yatağı hazırlandı. İmplant yuvalarının hazırlanması sırasında kemiğin freze karşı gösterdiği direnç, Lekholm ve Zarb'ın yaptığı sınıflandırmaya göre, hekim tarafından 1 ile 4 arasında değişen rakamlarla ifade edilecek şekilde değerlendirildi.⁸⁷ Yapılan bu değerlendirmeye göre "1" en sert ve dirençli kemik dokusunu ifade ederken, "2" nispeten daha az direncin olduğu ancak hâlâ sert olan kemik dokusunu, "3" direncin iyice azaldığı, yumuşak denilebilecek kemik dokusunu, "4" ise neredeyse hiç direncin olmadığı çok yumuşak kemiği ifade etmektedir. Elde edilen veriler kaydedildi. Bütün bu işlemler sırasında steril serum fizyolojik ile irrigasyon yapılarak kemiğin aşırı ısınması engellendi. TZF ile kaplanan yatağa yerleştirilecek olan implant yüzeyinin TZF sıvısı ile irrigasyonu yapıldı. Daha sonra TZF ile muamele edilen implant, sterilitesini bozmamasına özen gösterilerek, üzerindeki taşıma parçası ile birlikte önce sistemin taşıma parçası ile TZF ile döşenmiş olan sokete yerleştirildi. Diğer implant yatağına hiçbir uygulama yapılmadı. Bu yatağa yerleştirilecek olan implant da kutusundan çıkarılarak, ilave bir işlem yapılmadan, sterilitesi korunarak, üzerindeki taşıma parçasıyla birlikte ilgili sokete yukarıda belirtilen şekilde yerleştirildi. İmplantların yerleştirilme sırasındaki tork değerleri kaydedildi. Her iki uygulamada da, implant yerleştirildikten sonra üzerindeki taşıma parçası çıkarıldı ve Smartpeg™ implantın üzerine yerleştirilerek rezonans frekans değerleri ölçüldü. Daha sonra smartpeg™ çıkarılarak yerine iyileşme başlığı takılarak, implant cerrahisi tek seansta bitirildi. Kaldırılmış olan mukoperiosteal flep, orijinal pozisyonuna getirilerek dişeti şekillendirici iyileşme başlığının üzeri yumuşak doku ile örtülmeyecek şekilde düzeltildi ve 4/0 vicryl suture materyali ile kapatıldı.

Cerrahi sonrasında hastalara, yüzlerinde meydana gelebilecek ödemi en düşük seviyeye indirmek amacıyla soğuk kompres uygulanması yapmaları ve gün boyunca sıcak yemeklerden uzak kalmaları önerildi ve postoperatif antibiyotik (Amoksisilin ve Metronidazol 500 mg tablet, 3x1), analjezik (flurbiprofen tablet, 550 mgr 2x1) ve antiseptik gargara (% 0.2 Klorheksidin glukonat gargara, 3x1) bir hafta süre ile kullanılmak üzere reçete edildi. Hastalara, operasyon sonrasında dikkat edilmesi gereken hususlar açıklandı.

3.4 Rezonans frekans analiz ölçümleri

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

3.5 İstatistiksel değerlendirme

Shapiro-Wilk testiyle verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri, Levene testiyle de varyansların homojenliği incelendi. Sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Veriler normal dağılım ve homojen yapıda olduğu için implant stabilitesi ve TZF+ ve TZF- grupları arasındaki zamana bağlı değişiklikler ANOVA ile değerlendirildi. Farklı zamanlardaki ölçümlerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Gruplar arası farklılıklar ANOVA, dönemler arası farklılıklar eşleştirilmiş Student t-testi ile analiz edildi. $P < 0,05$ seviyesindeki farklılıklar anlamlı kabul edildi. Çoklu karşılaştırmalarda Tip I hata kontrolü için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Tüm değerlendirmeler IBM SPSS (sürüm 18.0, IBM Corp., New York, ABD) yazılımı ile gerçekleştirildi.

4 BULGULAR

Çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 19 hastanın (5 kadın, 14 erkek) yaş ortalaması $44,2 \pm 12,5$ olarak belirlendi. 19 hastaya toplam 64 implant uygulandı, bu implantlardan 31 (%48,4) tanesi TZF+ grubuna, 33 (%51,6) tanesi TZF- grubuna dahil edildi.

Hastalar, operasyondan sonraki dönemde günlük hayatlarında aksamaya yol açacak herhangi bir rahatsızlık ile karşılaşmadıklarını ve kendilerine reçete edilen ilaçları düzenli olarak kullandıklarını belirtmişlerdir. Hastaların 7. gün ve 1. ay kontrollerinde implant bölgelerinde herhangi bir enfeksiyon gelişimi veya disfonksiyon gözlenmediği gibi TZF uygulamasına bağlı herhangi bir şikayet kaydedilmedi.

TZF- ve TZF+ gruplarında alt ve üst molar, alt ve üst premolar ve alt kesici dişler bölgesine yerleştirilen implantların dağılımı Şekil 4 'de izlenmektedir. Test ve kontrol gruplarında bölgesel dağılım açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($P>0,05$).

Şekil 4. TZF- ve TZF+ implantların diş bölgelerine göre dağılımı.

İmplantların yerleştirildikleri kemik kaliteleri değerlendirildiğinde, toplam 9 implantın tip 1 kemiğe, 32 implantın tip 2 kemiğe, 15 implantın tip 3 kemiğe ve 8 implantın tip 4 kemiğe yerleştirildiği belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Kemik kalitesine göre yerleştirilen implantların dağılımı

Kemik Kalitesi	TZF-		TZF+	
	N	%	N	%
1	5	15,2	4	12,9
2	17	51,5	15	48,4
3	7	21,2	8	25,8
4	4	12,1	4	12,9
Toplam	33	100,0	31	100,0

Gruplar arası kemik kalitesi dağılımı incelendiğinde χ^2 testine göre TZF- ve TZF+ grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($P>0,05$).

İmplantların yerleştirilmesi sırasında ölçülen tork değerleri ortalama olarak kontrol grubu için $25,61 \pm 11,97$ Ncm, test grubu için $27,1 \pm 12,83$ Ncm bulundu. İmplantlar yerleştirildikten hemen sonra ölçülen ISQ değerleri kontrol grubu için $62,67 \pm 13,61$ ve test grubu için $59,39 \pm 15,88$ idi. Yerleştirme torku ve başlangıç ISQ ölçümleri açısından TZF- ve TZF+ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$).

4.1 Takip zamanlarına göre ISQ bulguları

Operasyon sonrası 1. haftada TZF+ grubunun ISQ değerleri ortalaması $69,29 \pm 10,51$ TZF- grubunun ISQ değerleri ortalaması $60,03 \pm 12,02$, 4. hafta sonunda TZF+ grubunun ISQ değerleri ortalaması $77,19 \pm 6,06$ TZF- grubunun ISQ değerleri ortalaması ise $70,48 \pm 7,74$ olarak bulundu. Bu ölçümler sonucunda gruplar arası farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.05$) ve TZF+ grubunda 1. hafta ve 1. ay ISQ ölçümlerinin belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4. TZF- ve TZF+ implantların değerlendirme dönemlerine ait yerleştirme torku ve implant stabilite değerleri

	TZF-	TZF+	P
Yerleştirme Torku (Ncm)	25,61 ± 11,97	27,10 ±12,83	0,632
ISQ_0	62,67 ±13,61	59,39 ±15,88	0,377
ISQ_7	60,03 ±12,02	69,29 ±10,51	0,002
ISQ_30	70,48 ± 7,74	77,19 ± 6,06	0,001

4.2 Dönemler arası stabilite farkları

İmplant stabilitesinde ISQ değerlerinde oluşan dönemler arası artış veya azalma oranları eşleştirilmiş T testi ile değerlendirildi. Kontrol grubunda ISQ değerlerinin başlangıca göre 1. haftada $2,64 \pm 13,98$ azalmış olduğu ($P>0,05$), başlangıca göre 1. ayda $7,82 \pm 16,21$ ($P=0,01$) ve 1. hafta ile 1. ay arasında ortalama $10,46 \pm 9,96$ ($P=0,001$) birim arttığı gözlemlendi.

TZF+ grubunda ise ISQ değerlerinin ilk haftada $9,90 \pm 8,71$ ($P=0,001$); 1. ay sonunda $17,81 \pm 14,16$ ($P=0,001$), birinci hafta ve 1. ay arasında ise $7,90 \pm 8,06$ ($P=0,001$) arttığı tespit edildi (Şekil 4).

Şekil 4. Dönemler arası stabilite farkları

4.3 Kemik kalitesine göre yerleştirme torku ve ISQ değerleri

Kemik kalitesine göre gruplar arası yerleştirme torku ve ISQ değerlerinin karşılaştırılması t testi ile incelendi. TZF+ grubunda tip 2 kemikte 1. ay ISQ değeri (0.002) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.005$). Diğer kemik tipleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4).

Tablo 4. Kemik kalitesine göre yerleştirme torku ve ISQ değerlerinin karşılaştırılması.

	Kemik Kalitesi	Yerleştirme Torku	ISQ_0	ISQ_7	ISQ_30
TZF-	1	24,0 ± 12,45	57,2 ± 14,64	66,2 ± 8,2	71,8 ± 4,32
	2	25,59 ± 11,84	65,0 ± 11,53	62,35 ± 9,6	71,47 ± 5,57 ^a
	3	25,71 ± 13,05	61,71 ± 18,35	54,29 ± 10,11	70,0 ± 10,08
	4	27,5 ± 15,0	61,25 ± 14,86	52,5 ± 22,55	65,5 ± 14,25
TZF+	1	27,5 ± 11,90	63,75 ± 11,9	75,0 ± 6,0	78,25 ± 7,14
	2	24,67 ± 10,43	59,6 ± 14,49	69,73 ± 11,09	78,4 ± 6,72 ^a
	3	28,75 ± 14,82	53,88 ± 21,23	65,25 ± 11,49	75,63 ± 3,58
	4	32,5 ± 20,21	65,25 ± 13,96	70,0 ± 9,97	74,75 ± 7,27

^a Aynı harf kodu olan değerler arasında istatistiksel olarak P<0,05 seviyesinde fark.

4.4 Diş bölgesine göre yerleştirme torku ve ISQ değerleri

Alt molarlar bölgesinde 1. hafta (56,92 ± 11,38 ve 69,29 ± 12,21) ve 1. ay (71,58 ± 7,87 ve 78,64 ± 6,16), alt premolarlar bölgesinde ise 1. ay (71,13 ± 4,16 ve 76,0 ± 1,35) ISQ değerlerinin TZF- grubunda TZF+ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi ().

Tablo 4. Diş bölgesine göre yerleştirme torku ve ISQ değerleri.

		Yerleştirme Torku	ISQ_0	ISQ_7	ISQ_30
TZF-	Üst molar	31,67 ± 15,28	72,67 ± 10,79	62,33 ± 5,51	69,33 ± 4,51
	Alt molar	20,83 ± 8,75	59,75 ± 15,06	56,92 ± 11,38 ^b	71,58 ± 7,87 ^c
	Üst premolar	27,86 ± 12,86	66,29 ± 5,12	58,57 ± 18,46	68,00 ± 12,56
	Alt premolar	24,38 ± 10,50	59,75 ± 17,70	62,50 ± 9,74	71,13 ± 4,16 ^a
	Alt keser	36,67 ± 18,93	63,67 ± 11,85	67,00 ± 6,56	71,33 ± 5,51
TZF+	Üst molar	33,33 ± 14,38	63,50 ± 19,38	65,00 ± 11,82	74,00 ± 4,86
	Alt molar	24,64 ± 11,17	56,57 ± 18,16	69,29 ± 12,21 ^b	78,64 ± 6,16 ^c
	Üst premolar	32,50 ± 15,55	65,25 ± 8,46	72,50 ± 8,23	80,50 ± 8,23
	Alt premolar	16,25 ± 2,50	54,25 ± 13,99	70,50 ± 8,23	76,00 ± 2,71 ^a
	Alt keser	27,50 ± 17,68	64,50 ± 9,19	74,00 ± 8,49	76,00 ± 8,49

^{a,b,c}. Aynı harf kodu olan değerler arasında istatistiksel olarak P<0,05 seviyesinde fark.

4.5 İmplant boyutlarına göre yerleştirme torku ve ISQ değerleri

İmplant çapları boylarından bağımsız olarak incelendiğinde TZF uygulamasının implant stabilitesini dar çaplı (3,5 mm) implantlarda 7 ve 30. günlerde arttırdığı (p<0,05) gözlemlendi.

İmplant boyları çaptan bağımsız olarak değerlendirildiğinde 9,5 ve 11 mm boyundaki implantlarda TZF uygulamasının 7 ve 30. günlerde ISQ değerlerini istatistiksel olarak önemli seviyede yükselttiği bulguları (p<0,05).

İmplant boy ve çapları birlikte analiz edildiğinde 3,5 x 11 mm lik implantlarda 7 ve 30. günlerde, 3,5 x 9,5 mm'lik implantlarda ise TZF+ grupta 30. günde daha yüksek ISQ değerleri ölçüldü (p<0,05).

Yerleştirme torku sadece 4,5 x 11 mm'lik implantlarda TZF+ grupta kontrol grubuna oranla daha fazlaydı (p<0,05) (Tablo 4).

Tablo 4. İmplant boyutlarına göre yerleştirme torku ve ISQ değerleri

		TORK	ISQ_0	ISQ_7	ISQ_30
3,5x11	TZF-	24,72±11,31	61,44±13,76	60,00±13,56 ^a	70,50±9,19 ^b
	TZF+	24,69±10,72	55,19±16,83	68,69±10,82 ^a	77,31±6,19 ^b
3,5x9,5	TZF-	37,00±12,55	70,00±15,41	57,60±7,92	65,40±4,28 ^c

	TZF+	27,50±15,55	66,25±11,73	68,50±7,23	74,00±1,83 ^c
4,5x9,5	TZF-	26,67±16,07	62,67±6,11	54,33±14,36	69,00±1,00
	TZF+	17,50±5,00	61,75±12,04	69,00±10,23	76,25±8,96
4,5x11	TZF-	20,00±7,75 ^d	60,33±16,43	64,17±10,72	76,17±3,31
	TZF+	37,86±13,80 ^d	63,71±18,54	71,29±13,24	79,29±5,79
3,5	TZF-	27,39±12,42	63,30±14,23	59,48±12,43 ^e	69,39±8,56 ^f
	TZF+	25,25±11,41	57,40±15,95	68,65±10,04 ^e	76,65±5,71 ^f
4,5	TZF-	21,50±10,29	61,20±12,63	61,30±11,53	73,00±4,88
	TZF+	30,45±15,08	63,00±15,84	70,45±11,74	78,18±6,82
9,5	TZF-	33,13±13,87	67,25±12,68	56,38±9,88 ^g	66,75±3,77 ^h
	TZF+	22,50±11,95	64,00±11,26	68,75±8,21 ^g	75,13±6,10 ^h
11	TZF-	22,61±9,75	60,70±14,23	60,87±13,08 ⁱ	72,00±8,61 ^j
	TZF+	28,70±12,99	57,78±17,11	69,48±11,37 ⁱ	77,91±6,01 ^j

a,b,c,d,e, f, g, h, i, j Aynı harf kodu olan değerler arasında istatistiksel olarak P<0,05 seviyesinde fark.

5 TARTIŞMA

Dental implantların günümüz diş hekimliği pratiğinde rutin olarak kullanıma başlanması temeli 1960'larda Branemark¹ ve ekibi tarafından yürütülen çalışmalara dayanmaktadır. Bu yıllarda başlayan implant uygulamaları sürekli geliştirilen tekniklerle günümüzde vazgeçilmez bir tedavi seçeneği olmuştur.

Çalışmamızda değerlendirilen tüm implantlar Zarb ve Albrektsson'un başarı kriterleriyle uyumlu bulunmuştur.¹⁰¹

Dental implant uygulamalarının başarısında en önemli ön koşul osseointegrasyonun sağlanması ve devam ettirilmesidir. Osseointegre olmuş bir implant kemik içinde stabil olmalıdır ve implant-kemik bağlantısı başarılı bir şekilde gerçekleşmelidir.¹⁰²

Rezonans frekans analizi ile implant stabilitesinin değerlendirilmesi ilk defa Meredith tarafından uygulanmıştır.⁵⁸ Daha sonra bir çok araştırmacı tarafından kullanılan RFA analizi çalışmalarda yerleştirme torku ve kemik-implant bağlantısını gösteren histolojik çalışmalarla karşılaştırılmış ve sonuçların birbiri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.^{62, 63, 103, 104}

Lachman ve ark.¹⁰⁵, implantların primer stabilite ölçümlerinin değerlendirilmesinde Osstell ve Periotest cihazlarının güvenilirliğini sıgır kemiğine yerleştirdikleri 8 adet implantın ölçümleriyle karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar her iki yöntemin de güvenilir ve kabul edilebilir olduğunu ve her iki yöntemin de klinik olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.¹⁰⁵

Nedir ve ark.⁶⁴'nın, stabil ve mobil implantların belirlenmesinde Osstell cihazının tanı koymadaki etkinliğini değerlendirilmek amacıyla yaptıkları çalışmada, Osstell ölçümlerinin tekrarlanabilir olduğunu ancak RFA yönteminin mobil implantların belirlenebilmesi amacıyla kullanılabilir bir tanı yöntemi olmadığı, bununla birlikte ISQ değerlerinin ≥ 47 olduğu implantların stabilitesinin güvenilir olabileceğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, implantlar yerleştirildiği gün ölçülen ISQ değerleri ≥ 49 olan implantlarda 3 aylık iyileşme dönemi boyunca yükleme yapılmamasını önermişler, ISQ ≥ 54 olan implantlarda ise, immedat yükleme yapılabileceğini ve bu implantların osseointegre kabul edilebileceğini bildirmişlerdir. Başlangıç yerleştirme ISQ değeri düşük olan implantların takip edilmesi gerektiğini ve implant stabilitesi yeniden kazanılana kadar yükleme yapılmadan beklenmesini, aynı zamanda mekanik travma veya enfeksiyon açısından değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.⁶⁴

Pattijn ve ark.¹⁰⁶ Osstell TM cihazının, implantın kemiğe tutunma miktarına göre farklı durumları ölçebildiğini, dolayısıyla bu ölçüm tekniğinin implant stabilitesinde zaman içinde meydana gelen değişimleri belirlemek için ideal bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Huang ve ark.^{103, 107}, iki farklı çalışma sonucunda, RFA değerlerinin, implant stabilitesinin değerlendirilmesi için yararlı bir gösterge olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalarda ayrıca, Osstell cihazının dental implantların iyileşme dönemindeki stabilitelelerini belirlemek amacıyla yapılan periyodik kontrollerde kullanılabilecek invaziv olmayan bir cihaz olduğu da ortaya konmuştur.^{107, 108}

Bizim çalışmamızda yerleştirme torkları ve implantların primer stabilitesinin RFA değerlerinin birbirlerine uyumlu olduğu belirlendi. Çalışmamızda 64 implantın

başlangıç ISQ değerleri ve yerleştirme torku ölçümleri uyumlu bulunmuştur. Bu verilerle benzer olarak Türkyılmaz ve ark. da implantların yerleştirme torku ve RFA arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir.¹⁰⁹ Ancak Akça ve ark. yaptıkları histomorfometrik analizde implantların primer stabilitesinin değerlendirilmesinde yerleştirme tork değerlerinin ISQ değerlerinden daha anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır.¹¹⁰ Akça ve ark.nın insan kadavrasında yaptıkları araştırma, RFA değerleri ile yerleştirme ve yerinden çıkarma tork değerleri arasında bir ilişki gözlemlendiğini ancak RFA değerlerinin, kemik içi ankraj ve implantların çekme kuvvetlerine karşı direncinin bir göstergesi olan yerleştirme tork değerlerini yansıtmadığını bildirmişlerdir. İmplantların primer stabiliteilerinin cerrahi tekniğe, implantın çap ve boyuna bağlı olduğunu vurgulamışlardır. Araştırmacılar, implantın primer stabilitesinin temel olarak implantın yerleştirildiği bölgenin mikro yapısal özelliklerine bağlı olduğunu ve implant-kemik yüzeyleri arasındaki kemik kalitesinin ölçümünde yerleştirme torku ölçümünün, RFA ölçümlerine göre daha güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.^{110, 111}

Degidi ve ark. 16 implantın osseointegrasyonu üzerinde yaptıkları histolojik çalışmada, RFA değerinin kemik-implant kontağı miktarını yansıttığı sonucuna varmışlardır.¹¹²

Literatür incelendiğinde farklı araştırmacıların, yaptıkları ölçümlerde 52-90 arasında ISQ değerleri tespit ettikleri ve bu çalışmalarda elde edilen ortalama ISQ değerlerinin 62 ila 70 aralığında yer aldığı görülmektedir.^{64, 113-115} ISQ değeri 50'den büyük olan implantların fonksiyonel yüklemeye yapılabilecek yeterli stabiliteye sahip olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir.^{64, 115}

Bizim çalışmamızda TZF+ implantların yerleştirme anındaki ortalama ISQ değerleri 59,4 postoperatif 4. haftada ise 77,2 olarak belirlenmiştir. TZF- implantların yerleştirme anındaki ortalama ISQ değeri 62,7 postoperatif 4. haftada ise 70,5 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular literatür verileriyle uygunluk göstermektedir.^{64, 115}

Miyamoto ve ark., kortikal kemik kalınlığının cerrahi işlem sırasında elde edilen stabiliteye olan etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada kortikal kemik kalınlaştıkça ISQ değerlerinin arttığı sonucuna ulaşmışlar ve kortikal kemik kalınlığının stabiliteyi önemli derecede etkilediğini bildirmişlerdir.¹¹⁶

O'Sullivan ve ark., yaptıkları kadavra çalışmasında farklı geometriye ve yüzey özelliklerine sahip 5 farklı implantın primer stabilite değerlerini Osstell ve yerleştirme tork ölçümleri kullanarak karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonuçlarında Tip 2 ve Tip 3 kemiklere yerleştirilen implantların RFA ölçümleri arasında küçük bir fark bulunurken Tip 4 kemik içerisine yerleştirilen implantların RFA değerleri Tip 2 ve Tip 3 kemiğe yerleştirilen implantlardan daha küçük bulunmuştur.¹¹⁷

Ostman ve ark. cerrahi tekniğin, hastayla ilişkili değişkenlerin ve implant tasarımının RFA değerleri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, marjinal kemik özelliklerinin RFA değerleri üzerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir.¹¹⁵ Araştırmacılara göre kemik kalitesi ve primer stabilite arasında direkt bir bağlantı olup, kemik kalitesi düştükçe implant stabilite değerlerinde de bir azalma olmaktadır.

Bischof ve ark., kemik kalitesinin implant stabilitesini etkilediğini, tip 1 kemiğe yerleştirilen implantlardan Tip 3 kemiğe yerleştirilen implantlarla karşılaştırıldığında, daha yüksek ISQ değerleri elde edildiğini rapor etmişlerdir.¹¹³ Bu çalışmadan farklı

olarak bizim çalışmamızda tip 2 kemik dışındaki diğer 3 tip kemikte ölçülen değerlerin birbirlerine uyumlu olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak TZF+ grubunda tip 2 kemikte 1. ay ISQ değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer kemik tipleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu farkın nedeni tip 2 kemiğin tip 3 ve tip 4 kemiğe oranla kortikal tabakasının daha kalın olmasından kaynaklanabilir. Ancak bu çalışmada benzer çalışmalardan farklı olarak tip 2 kemikte bulunan ISQ sonuçlarının tip 1 kemiğe göre daha yüksek çıkmasının nedeni tip 2 kemiği olan vaka sayısının daha fazla olmasından da kaynaklanabilir, bu durum kemik tipleri arasındaki farklı sonuçların nedenini açıklayabilir.

Lopez ve ark., çalışmalarında 133 implantın yerleştirilmesi sırasında implantların stabiliteelerini RFA ölçümü ile değerlendirmişlerdir. İmplantların yerleştirildiği bölgeler incelendiğinde maksillada posterior bölgede, anterior bölgeye oranla daha yüksek değerler elde edilirken, mandibulada böyle bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmanın sonucunda, mandibulada maksillaya göre, geniş çaplı ve kısa implantlarda ve kompakt kemik içerisine yerleştirilen implantlarda ISQ değerlerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.¹¹⁴

Miyamoto ve ark.nın çalışma sonuçlarına göre implant uzunluğu ile ISQ değerleri arasında negatif bir korelasyon bulunurken kortikal kemik kalınlığı ile ISQ değerleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. İmplant yerleştirilmesi aşamasında implantın primer stabilitesini kortikal kemik kalınlığının implant uzunluğundan daha fazla etkilediği rapor edilmiştir. Kortikal kemik ve kansellöz kemik oranının implantın primer stabilitesini etkilediği ve kemik kalitesinin implant başarısındaki önemi belirtilmiştir.

İmplant bölgesinde kemik dışında kalan implant parlak yüzeyinin uzunluğunun elde edilen ISQ değerlerini etkilediğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır.¹¹⁸ Bu çalışmada kullanılan implantlar kemik seviyesinin 1-2 mm. altına yerleştirildiği için böyle bir inceleme yapılmadı. Bu çalışmada sadece 2 farklı çap ve uzunluktaki implantlar kullanılmıştır. İmplant çap ve boyunun grupiçi karşılaştırmada ISQ değerlerini etkilemediği gözlemlenirken, gruplar arası karşılaştırmalarda düşük çaplı implantlarda TZF uygulamasının stabiliteyi arttırdığı bulguları. Boya göre değerlendirildiğinde grup içi karşılaştırmalarda TZF- grubun 11 mm'lik implantların yerleştirme torku daha düşük ölçüldü ve bunun kemik kalitesiyle ilişkili olabileceği düşünüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise ISQ değerlerinin hem 9,5 hem de 11 mm'lik implantlarda TZF+ grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi.

Bir çok çalışmada Osstell'in, implant stabilitesini değerlendirmek için güvenilir ve diğer konvansiyonel yöntemlerden daha hassas bir yöntem olduğu ve tork değerleri ile uyumlu olduğu belirtilmesine rağmen^{63, 108} Osstell'in implant stabilitesini tam olarak değerlendirmek için uygun ve yeterli olmadığı fikrini ileri süren çalışmalar^{106, 111, 119} da bulunmaktadır. Ayrıca bu araştırmalar RFA değerinin, farklı implantların stabiliteilerinin karşılaştırılması amacıyla kullanımının uygun olmadığını ve yerleştirme tork değerleri ile uyumlu sonuçları yansıtmadığını savunmaktadırlar.^{106, 120}

Sakoh ve ark., konik ve hibrit-silindirik vida tipi implantların primer stabiliteilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında konik implantların, yerleştirme torku ve itme testi değerlerinin hibrit-silindirik implantlara göre daha yüksek olduğunu

belirlemişler fakat RFA değeri açısından iki farklı tip implant arasında anlamlı bir fark belirleyememişlerdir.¹²¹

Rasmusson ve ark. yaptıkları çalışmalarda farklı düzeyde kemik-implant kantağına sahip implantların rezonans frekans analizi ile değeriendirilmesi sonucunda, bu tip implantlardan birbirine yakın sonuçlar elde edildiğini ancak benzer düzeyde kemik-implant kantağına sahip olan implantların farklı sonuçlar verebildiğini ortaya koymuşlardır.^{60, 122}

Abrahamsson ve ark. 20 köpek üzerinde yaptıkları çalışmalarında, ISQ değeri ve osseointegrasyonun histolojik parametreleri arasında korelasyon olmadığını ancak ISQ değeriinin implant stabilitesini ve implantın ne zaman yüklenmesi gerektiğini belirttiğini tespit etmişlerdir.¹²³

Barewall ve ark. tek aşamalı implantların erken iyileşme dönemindeki stabilitelelerini RFA ile değeriendirdikleri çalışmalarında, stabilite ölçümlerini 10 hafta boyunca her hafta tekrarlayarak değeriendirmişler ve implant uzunluğunun ISQ değeri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını belirlemişlerdir.¹²⁴

Osstell implant stabilitesini değeriendirmek için başvuru en etkin yöntemlerdendir. Ancak RFA ölçümünün hassas olduğu ve bazı faktörlerden etkilendiğini belirten çalışmalar da mevcuttur. RFA değeriini etkileyen faktörler alıcı kemiğin kalitesi ve geometrisi, kemik üzerinde kalan implant miktarı, hasta cinsiyeti, yerleştiği çene ve bölge ile ilgili farklılıklar (maksilla-mandibula) implantın çap ve uzunluğu olarak belirtilmiştir.^{60, 109, 111, 112, 116, 117}

RFA değeriilerinin etkinliği hakkında çelişkili fikirler bulunsa da günümüzde klinik olarak kolay uygulanabilirliği, tekrar edilebilirliği ve invaziv olmayan bir metod olması nedeni ile implant stabilitesini değeriendirmek için başvuru en etkin yöntemlerdendir. Ancak daha öncede bahsedildiği gibi, RFA ölçümünün hassas olduğu ve bazı faktörlerden etkilendiğini belirten çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmada; implant stabilitelelerini değeriendirebilmek amacı ile, kullanımının kolay olması, invaziv olmayan bir yöntem olması, sayısal bir değeri vermesi, kemik iyileşmesine herhangi bir zararı olmaması ve tekrar edilebilir olması gibi nedenlerden dolayı Osstell ISQ cihazı kullanılmıştır.

Günümüzde hala geçerliliğini koruyan klinik protokole göre implantlar, uygulamayı takiben, üst çenede 6, alt çenede 3 ay sonra yüklenmektedir.¹²⁵ Fakat 90'lı yıllarda pürüzlendirilmiş osteojenik yüzeylerin geliştirilmesi ile fonksiyonel yüklem öncesi beklenen iyileşme döneminin 6-8 haftaya kadar ve son dönemlerde de hidrofilik özellikteki biyolojik olarak aktif yüzeylerin geliştirilmesiyle iyileşme periodunun 3-4 haftaya kadar azaltıldığı ileri sürülmüştür.¹²⁶

İmplant stabilitesini rezonans frekans analizi ile değeriendiren çalışmaların bazılarında implantların yerleştirilmesini takiben bir süre sonra ölçülden ISQ değeriilerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlemlenmiştir.^{17, 124, 126, 127} Eranlı ve ark.¹²⁸ bu azalmanın 3-6. haftalar arasında, Barewall ve ark.¹²⁴ 3. haftada, Huwiler ve ark.¹²⁶ 2-4. haftalık dönemde ortaya çıktığını rapor etmişlerdir. Monov ve ark.¹⁷ ise ISQ değeriilerinde belirgin azalmanın operasyon sonrası 4. gün gibi erken bir dönemde meydana geldiğini bildirmiştir. İlgili çalışmalarda ISQ değeriilerinde meydana gelen bu azalma iyileşmenin ilerleyen haftalarında artmıştır.¹⁷ Araştırmacılar stabilite değeriilerindeki bu azalmayı ve daha sonra meydana gelen artışı, kemiğin iyileşmesi

sırasında oluşan kallustan sonra olgun kemiğe doğru gözlenen değişiminin neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.^{17, 124, 126} Kemikteki yeniden şekillenme sırasında mekanik stabilitede azalma meydana gelmektedir.

Bischof ve ark. ise diğer araştırmacılardan farklı olarak stabilitede azalma olmadığını, 4.- 6. hafta aralığında ISQ değerlerinin aynı kaldığını veya hafifçe arttığını, bu dönemlerden sonra artmanın daha da belirgin hâle geldiğini belirtmiştir.¹¹³ Bizim çalışmamızda 7. gün ISQ ölçümlerinde TZF- grubunda istatistiksel önemi olmayan hafif bir düşüş gözlenirken TZF+ grubunda ISQ değerinin yükseldiği bulgulanmıştır. Daha sonraki dönemde ise her 2 grubun ISQ değerlerinin arttığı tespit edilmiş ve TZF+ grubunun ISQ değerleri 7 ve 30. günlerde TZF- grubundan anlamlı miktarda yüksek bulunmuştur.

Stanford agresif yivli implantların kavite içine yerleştirilirken kemikte stres yarattığını ve bu stresin erken dönemde kemik rezorpsiyonu ile sonuçlandığını bu nedenle stabilitede ilk haftalarda azalma olduğunu belirtmiştir.¹²⁹

Literatür incelendiğinde, stabilitedeki azalmanın daha çok 1. ve 6. haftalar arası dönemde olduğu görülmektedir.¹²⁵ Bu çalışmada TZF- grubunda ilk hafta ölçümlerindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmaması ve TZF+ grubunda da tam tersine stabilitenin artması, ya izleme periyodunun bahsedilen çalışmalara göre kısa olmasından veya TZF'nin iyileşmeyi hızlandırmasından ya da kullanılan implantların sıkışma streslerini azaltan teknik özelliklerinin, kemiğin yeniden şekillenmesi sırasında oluşan mekanik stabilitedeki azalmayı kompanse etmiş olmasından kaynaklanmış olabilir.

Daha önce bir çok çalışmada implantlar etrafındaki kemiğin rejenerasyonunu sağlamak ve implant-kemik bağlantısını arttırmak amacı ile implant etrafına PRGF ve PRP uygulanmıştır.^{12, 18, 20, 116, 130-132}

Abramson ve ark. yaptıkları çalışmalarında PDGF'nin dental implantlar çevresinde kemik oluşumunu arttırdığı ve implant-kemik kontağına olumlu katkı yaparak bu gen terapisi sonucunda osteointegrasyonun anlamlı derecede arttığını belirtmişlerdir.¹³⁰

Anitua ve ark., PRGF'nin hidrofilik implant yüzeyine uygulanması ile dinamik yapıdaki titanyum yüzeyinin osteojenik özelliğinin geliştirileceği ve biyolojik olarak aktif hale geleceğini savunarak bu sistemi geliştirmişler ve yaptıkları bir çok çalışmada bu yöntem ile kemik ve yumuşak dokuda iyileşmenin hızlandığını primer stabilitenin ve osseointegrasyonun arttığını kanıtlamışlardır.^{12, 13, 19, 20} Bizim çalışmamız da Anitua'nın çalışması²⁰ ile benzer şekilde sonuçlanmıştır ancak bizim çalışmamızda hidrofilik yüzeyli implantlar kullanılmadığı için implant yüzeyleri TZF ile yeterli şekilde ıslanmamış olabilir, bu çalışmanın hidrofilik yüzeyli implantlarla yapılması ile sonuçlar daha da geliştirilebilir. Bizim çalışmamızda kullanılan TZF, PRGF'ye göre daha yoğun oranda büyüme faktörleri, lökosit ve sitokinler içermektedir.¹⁵ TZF'nin fibrin yapısı içinde hapsolan büyüme faktörleri daha kontrollü bir şekilde daha uzun süre ortama salınarak kemik-implant kontağını arttırmış olabilir. Ancak bu kaniya kesin olarak varmamız histolojik inceleme yapmadan mümkün değildir.

Zechner ve ark. PRP'nin, 12 yetişkin domuzun mandibularına yerleştirilen 72 dental implantın çevresindeki kemik iyileşmesi üzerine etkisini incelemek için yaptıkları çalışmada; çenelerin sol tarafına yerleştirilen implantların soketleri implantlar

yerleştirilmeden önce PRP ile yıkanmıştır, sağ taraftaki soketlere hiçbir uygulama yapılmamıştır. Daha sonra hayvanlar 3, 6 ve 12. haftalarda sakrifiye edilerek histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler yapılmıştır. İyileşmenin erken döneminde (3-6.hafta) yapılan histomorfometrik analiz sonucunda PRP'nin implant kemik kontağını anlamlı derecede arttırdığı gözlenmiştir. Toplam yeni kemik alanının, son değerlendirmenin yapıldığı 12. haftada her 2 grupta da eşit olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, topikal PRP uygulamasının, erken iyileşme döneminde belirgin şekilde etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸

Fontana ve ark., PRP'nin peri-implant kemik cevabına etkisini histomorfometrik olarak değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, 15 Wistar sıçanının tibialarında açtıkları kavitelere birine PRP uygulamışlar, diğerine PRP uygulamamışlar ve küçük titanyum implantlar yerleştirmişlerdir. Hayvanlar implantlar yerleştirildikten 30 gün sonra sakrifiye edilmiştir. Histomorfometrik bulgular sonucunda, PRP uygulanan implantların çevresinde oluşan kemik miktarının, PRP uygulanmayanlara oranla istatistiksel olarak daha fazla miktarda olduğunu tespit edilmiştir.²³

Otojen trombosit konsantrasyonu olan TZF bir çok alanda özellikle periodontal ve maksillofasial cerrahi tedavilerde kullanılmaktadır. TZF içeriğinde yüksek oranda bulunan; PDGF, TGF- β , IGF, EGF ve VEGF gibi büyüme faktörleri kemik dokudaki iyileşmeyi hızlandırarak implant etrafında oluşan kemik iyileşmesini ve rejenerasyonunu da arttırdığı daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir.¹⁵

Marx'a göre büyüme faktörlerinin ilk salımlarından sonra, trombositler mevcut 7 günlük yaşam süreleri içinde ek büyüme faktörü sentezlemektedir. Makrofajlar yara iyileşmesi için aynı büyüme faktörlerinin salımlarını sağlayarak trombositlerin fonksiyonlarını üstlenmektedirler. Greft, yara veya flebe yapışan kan pıhtısı içerisindeki trombosit sayısı yara iyileşme oranını belirlemektedir.¹³³ Marx ve ark., PRP gibi trombosit zengin bileşenlerinin trombosit sayısını artırdığını, yetişkin mezenşimal ilik hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşma oranının direkt olarak trombosit konsantrasyonu ile alakalı olduğunu savunmaktadır.¹³³ Bu bilgiler ışığında belki bizim çalışmamızda TZF grubunun neden daha anlamlı sonuçlandığını açıklayabiliriz.

TZF ile enfekte soketleri de içeren birçok soket koruma çalışması yapılmış ve yapılan çalışmalarda soketlerde iyileşme sırasında oluşan yüksek enfeksiyöz ve enflamatuar reaksiyonlara rağmen çok hızlı iyileşme sağlandığı, hastaların hiçbirinde ağrı, alveolit, pürülan enfeksiyonlar gibi komplikasyonlar oluşmadığı görülmüştür.⁹⁹

On Yeni Zellanda tavşanı üzerinde yapılan çalışmada, tavşanların tibialarında 7mm'lik trephine frez ile 3 mm çapında ve 10 mm boyunda peri-implant defektler oluşturulmuştur. Deney grubu defektlerine TZF uygulanmış, kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmamış ve hayvanlar 8 hafta sonra sakrifiye edilmiştir. İmplantlara çıkarma momenti testi ve implant-kemik temasını belirlemek için histomorfolojik analizler yapılmıştır. Çalışma sonucunda deney grubunda anlamlı derecede yüksek oranda rejenerasyon olmuş kortikal kemik bulunmuş ve bu grupta osteointegrasyon derecesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.²⁴

Bir vaka çalışmasında maksiller bölgede kist kavitesine TZF yerleştirilmiş. Normalde kist kavitesinde tam bir iyileşme olması için gereken sürenin 6 ay-1 yıl arasında değiştiği belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada 2. ayda tam bir iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda; fibrin matriks kan pıhtısından daha organize olduğundan iyileşme için gerekli olan elemanların çok hızlı bir şekilde ortama geldiği

ve daha verimli bir şekilde doğrudan kök hücre değişimi ve iyileşme sürecini başlattığı fikri savunulmuştur.¹³⁴

Bu çalışmada TZF kullanılan grupta stabilitenin tüm zamanlarda daha erken sürede arttığı ve 1. ayda daha güçlü bir osteointegrasyon sağlandığı klinik olarak gözlemlenmiş ve istatistiksel olarak kanıtlanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda trombosit zengin büyüme faktörlerinin kemik iyileşmesi üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı savunulmaktadır.^{22, 110, 112, 113}

Monov ve ekibi, çalışmalarında alt çene interforaminal bölgeye, bir taraftaki implant soketlerine PRP uygulayıp, diğer taraftaki soketlere hiçbir uygulama yapmadan 34 adet dental implant yerleştirmişler ve implantların stabiliteğinde meydana gelen değişimleri RFA ile takip etmişlerdir. Rezonans frekans değeri ölçümleri, 4'er gün arayla 44. güne kadar yapılmış. Araştırmacılar PRP(+) ve PRP(-) implantlar arasında stabilite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.¹⁷

Mekikoğlu ark. yaptıkları çalışmalarında 32 hastada maksiller bölgeye 2 SLA aktif yüzeyli implant yerleştirmişler bir implantı ve soketini PRP ile yıkamışlar, diğer implanta ve soketine herhangi bir müdahale yapmamışlardır. Birinci, 2, 3 ve 4. haftalarda ISQ değerlerini karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında tüm dönemler için 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.¹³¹

Marx ve ark. yüksek konsantrasyondaki PRP'nin, osteoklastogenezi inhibe eden osteoprotegerin salınımına neden olabileceğini ve osteoblastik hücre proliferasyonunu stimüle edebileceğini savunmaktadırlar.¹³⁵

Bazı araştırmacılar ise yüksek konsantrasyondaki PRP'nin şiddetli trombosit aktivasyonu oluşturması sonucu hücre çoğalmasını ve yeni kemik oluşumunu inhibe ettiğini ileri sürmüşlerdir.^{22, 131, 136, 137}

Bizim çalışmamızda osseointegrasyonu geliştirmek amacı ile dental implantların etrafına TZF uygulandı. TZF'nin fibrin yapısı içinde bulunan büyüme faktörlerine ek olarak, içeriğindeki trombosit ve lökosit aktivasyonları iyileşme sırasında ortama salınan büyüme faktörü miktarını da artırarak iyileşmeye güçlü bir pozitif etki sağlamakta ve özellikle de enfeksiyona karşı güçlü bir engelleyici etki göstermektedirler.^{138, 139}

PRGF, PRP ve TZF etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda; TZF pıhtısının santrifüj sırasında doğal polimerizasyon süreci sonucunda oluşan doğal fibrin yapısıyla büyüme faktörleri ve matriks glikoproteinlerinin yavaş salınımının mümkün olduğu belirtilmiştir (≥ 7 gün). Yapılan çalışmalarda PRP, PRGF türlerinin iyileşme sırasında trombositlerin ve büyüme faktörlerinin en fazla 4 saat kadar bir sürede hızlı bir şekilde salınma neden olduğu, zayıf bir yapısal dayanıklılık gösterdiği ve 3. günde rezorbe olduğu belirtilirken, TZF'nin yapısal olarak çok daha dayanıklı olduğu ve 7 günden daha uzun bir süre boyunca trombositlerin, lökositlerin ve büyüme faktörlerinin miktarının artarak aşamalı bir şekilde salınımını sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca TZF'nin 7 günden daha fazla bir süre içinde rezorbe olduğu da belirtilmiştir.¹⁴⁰ Bu tip bir yavaş salınım mekanizması PRP tekniklerinde mümkün değildir. Bu nedenle TZF uygulandığı bölgede PRP gibi şiddetli trombosit aktivasyonuna neden olmamaktadır.¹³⁴ TZF implant yüzeyine uygulandığı andan itibaren 7 gün boyunca aşamalı olarak trombositler, büyüme faktörleri ve lökositlerin salınmasına neden olduğu ve 7. günde iyileşme

ortamında bulunan büyüme faktörlerinin miktarının başlangıca göre 6 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir.¹⁴⁰

PRGF güçlü bir fibrin yapısına sahip olmadığı için yara bölgesine yerleştirildikten sonra 1. saat içinde tüm moleküller serbest bırakılır. Bununla birlikte yapısında lökosit bulunmaz ve bu nedenle bir defa serbest bırakıldıktan sonra yeni büyüme faktörlerinin üretimini sürdürmez ve çok kısa süre etki gösterir. Aksine, TZF'in kuvvetli fibrin yapısı nedeni ile yara bölgesine yerleştirildiği andan itibaren büyüme faktörleri, lökositler ve trombositler için güçlü bir yavaş salgılanma sağlanır ve hatta fibrin ağı içinde serbest yaşayan lökositler tarafından yeni büyüme faktörlerinin üretimi günlerce devam eder. Ayrıca lökositler bir yandan da enflamasyonu inhibe eder veya şiddetini azaltırlar.¹⁴¹

PRP hazırlanırken, elde edilmesinin son aşamasında koagülasyon ve ani fibrin polimerizasyonunun oluşması için sığır trombin ve kalsiyum klorür eklenir. Pıhtılaşmayı sağlamak için ilave edilen trombin toksiktir. Bunun sonucunda bazı bireylerde iyileşme sırasında güçlü bir immün reaksiyon oluşabilmekte ve buna bağlı olarak negatif iyileşme gerçekleşebileceği belirtilmiştir. TZF'de ise karakteristik olarak santrifüj işlemi sırasında yavaş ve doğal bir polimerizasyon oluşur ve sığır trombin eklenmediği için toplanan otolog fibrinojen üzerindeki etkili trombin konsantrasyonları ile istenilen fizyolojik membran yapının elde edilmesi sağlanmış olur. Böylece fizyolojik iyileşme fazına destek olduğu belirtilmektedir.^{15, 97, 134}

Bu faktörler göz önüne alındığına TZF kullanımıyla oluşan osteointegrasyonun PRP ilavesine göre daha iyi seviyede gerçekleşmesi beklenebilir.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

- TZF uygulaması incelenen tüm dönemler boyunca ISQ değerlerinde artış sağlamıştır.
- Hem TZF uygulanan implantlarda hem de TZF uygulanmayan implantlarda, tip 1, tip 3, tip 4 kemiklere yerleştirilen implantlar arasında stabilite açısından fark olmadığı ancak tip 2 kemikte TZF+ grupta 1. ayda ölçülen stabilite değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.
- TZF uygulanan 3,5 mm çapındaki implantlarda ISQ değerleri 7. ve 30. günlerde daha yüksek bulunmuştur.
- İncelenen 1 aylık dönem sonunda TZF uygulanan ve uygulanmayan implantlarda ISQ değerlerinin fonksiyonel yüklemeye izin verecek oranda yüksek olduğu belirlenmiştir.
- İmplantların stabilitelerinin değerlendirilmesinde kullanılan Osstell™ ISQ'nun uygulaması kolay ve pratik bir cihaz olduğu ve rezonans frekansı ölçümleriyle tork değerlerinin uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Bu sonuçlar göz önüne alındığında; TZF'in kemik iyileşmesini hızlandırabileceği ve böylece osseointegrasyon süresinin kısaltılarak, protetik tedavilerin yapılmasının hızlandırılabilmesi düşünülebilir. Ancak RFA ölçümü osseointegrasyon hakkında fikir verebilse de kesin kanıt değildir, bu nedenle uzun süreli ve daha fazla vaka sayısı içeren histopatolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7 KAYNAKLAR

1. BRANEMARK, P. I., ADELL, R., BREINE, U., HANSSON, B. O., LINDSTROM, J., OHLSSON, A. (1969) Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* **3**: 81-100.
2. BRANEMARK, P. I. (1983) Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent* **50**: 399-410.
3. STEIGENGA, J. T., AL-SHAMMARI, K. F., NOCITI, F. H., MISCH, C. E., WANG, H. L. (2003) Dental implant design and its relationship to long-term implant success. *Implant Dent* **12**: 306-317.
4. SALINAS, T. J., BLOCK, M. S., SADAN, A. (2004) Fixed partial denture or single-tooth implant restoration? Statistical considerations for sequencing and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* **62**: 2-16.
5. CEHRELI, M. C., KARASOY, D., AKCA, K., ECKERT, S. E. (2009) Meta-analysis of methods used to assess implant stability. *Int J Oral Maxillofac Implants* **24**: 1015-1032.
6. ATSUMI, M., PARK, S. H., WANG, H. L. (2007) Methods used to assess implant stability: current status. *Int J Oral Maxillofac Implants* **22**: 743-754.
7. MEREDITH, N., ALLEYNE, D., CAWLEY, P. (1996) Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res* **7**: 261-267.
8. RODRIGO, D., ARACIL, L., MARTIN, C., SANZ, M. (2010) Diagnosis of implant stability and its impact on implant survival: a prospective case series study. *Clin Oral Implants Res* **21**: 255-261.
9. BRANEMARK, P. I., HANSSON, B. O., ADELL, R., BREINE, U., LINDSTROM, J., HALLEN, O., OHMAN, A. (1977) Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* **16**: 1-132.
10. ITO, K., YAMADA, Y., NAIKI, T., UEDA, M. (2006) Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res* **17**: 579-586.
11. BOSTROM, M. P. G., YANG, X., KOUTRAS, I. (2000) Biologics in bone healing. *Current Opinion in Orthopaedics* **11**: 403-412.
12. ANITUA, E. (1999) Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* **14**: 529-535.
13. ANITUA, E., ANDIA, I., ARDANZA, B., NURDEN, P., NURDEN, A. T. (2004) Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* **91**: 4-15.
14. ANITUA, E. A. (2006) Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. *J Oral Implantol* **32**: 72-76.
15. DOHAN, D. M., CHOUKROUN, J., DISS, A., DOHAN, S. L., DOHAN, A. J., MOUHYI, J., GOGLY, B. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **101**: e37-44.
16. HE, L., LIN, Y., HU, X., ZHANG, Y., WU, H. (2009) A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of

- proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **108**: 707-713.
17. MONOV, G., FUERST, G., TEPPER, G., WATZAK, G., ZECHNER, W., WATZEK, G. (2005) The effect of platelet-rich plasma upon implant stability measured by resonance frequency analysis in the lower anterior mandibles. *Clin Oral Implants Res* **16**: 461-465.
 18. ZECHNER, W., TANGL, S., TEPPER, G., FURST, G., BERNHART, T., HAAS, R., MAILATH, G., WATZEK, G. (2003) Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* **18**: 15-22.
 19. ANITUA, E., ORIVE, G., AGUIRRE, J. J., ARDANZA, B., ANDIA, I. (2008) 5-year clinical experience with BTI dental implants: risk factors for implant failure. *J Clin Periodontol* **35**: 724-732.
 20. ANITUA, E., ORIVE, G., AGUIRRE, J. J., ANDIA, I. (2008) Clinical outcome of immediately loaded dental implants bioactivated with plasma rich in growth factors: a 5-year retrospective study. *J Periodontol* **79**: 1168-1176.
 21. FUERST, G., GRUBER, R., TANGL, S., SANROMAN, F., WATZEK, G. (2003) Enhanced bone-to-implant contact by platelet-released growth factors in mandibular cortical bone: a histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* **18**: 685-690.
 22. WEIBRICH, G., HANSEN, T., KLEIS, W., BUCH, R., HITZLER, W. E. (2004) Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* **34**: 665-671.
 23. FONTANA, S., OLMEDO, D. G., LINARES, J. A., GUGLIELMOTTI, M. B., CROSA, M. E. (2004) Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study. *Implant Dent* **13**: 73-78.
 24. JANG, E. S., PARK, J. W., KWEON, H., LEE, K. G., KANG, S. W., BAEK, D. H., CHOI, J. Y., 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**: 831-836.
 25. LEE, E. H., KIM, J. Y., KWEON, H. Y., JO, Y. Y., MIN, S. K., PARK, Y. W., CHOI, J. Y., 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**: e33-38.
 26. LEE, J. W., KIM, S. G., KIM, J. Y., LEE, Y. C., CHOI, J. Y., DRAGOS, R., ROTARU, H. (2011) Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*.
 27. LEE, J. W., KIM, S. G., KIM, J. Y., LEE, Y. C., CHOI, J. Y., DRAGOS, R., ROTARU, H. (2012) Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* **113**: 459-463.
 28. YOU, T. M., CHOI, B. H., ZHU, S. J., JUNG, J. H., LEE, S. H., HUH, J. Y., LEE, H. J., LI, J. (2007) Platelet-enriched fibrin glue and platelet-rich plasma in the repair of bone defects adjacent to titanium dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* **22**: 417-422.
 29. ABT, E., CARR, A. B., WORTHINGTON, H. V. (2012) Interventions for replacing missing teeth: partially absent dentition. *Cochrane Database Syst Rev* **2**: CD003814. doi:10.1002/14651858.CD003814.pub2.

30. WEBER, H. P., SUKOTJO, C. (2007) Does the type of implant prosthesis affect outcomes in the partially edentulous patient? *Int J Oral Maxillofac Implants* **22 Suppl**: 140-172.
31. DREW MOORE, E. History of tooth replacement and dental implants and current stats of dental implants.: Oklahoma University College of Dentistry; 2002.
32. CRUBZY, E., MURAIL, P., GIRARD, L., BERNADOU, J.-P. (1998) False teeth of the Roman world. *Nature* **391**: 29-29.
33. SULLIVAN, R. M. (2001) Implant dentistry and the concept of osseointegration: a historical perspective. *J Calif Dent Assoc* **29**: 737-745.
34. LUCKEY, H. A., KUBLI, F. *Titanium Alloys in Surgical Implants*. Philadelphia, PA: ASTM Intl.; 1983.
35. STROCK, A. E. (1939) Experimental work on a method for the replacement of missing teeth by direct implantation of a metal support into the alveolus: Preliminary report. *American journal of orthodontics and oral surgery* **25**: 467-472.
36. BOTHE, R. T., BEATON, L. E., DAVENPORT, H. A. (1940) Reaction of bone to multiple metallic implants. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* **71**: 598-602.
37. LEVENTHAL, G. S. (1951) TITANIUM, A METAL FOR SURGERY. *The Journal of Bone & Joint Surgery* **33**: 473-474.
38. CLARKE, E. G., HICKMAN, J. (1953) An investigation into the correlation between the electrical potentials of metals and their behaviour in biological fluids. *J Bone Joint Surg Br* **35-B**: 467-473.
39. BRÅNEMARK, P.-I. *The osseointegration book : from calvarium to calcaneus*. Berlin ; Chicago: Quintessence; 2005: xvii, 494 p.
40. ALBREKTSSON, T., BRANEMARK, P. I., HANSSON, H. A., LINDSTROM, J. (1981) Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* **52**: 155-170.
41. ZARB, G. A., ALBREKTSSON, T. (1991) Osseointegration: A requiem for the periodontal ligament? *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* **11**: 88-91.
42. American Academy of Implant Dentistry. Glossary of implant terms. (1986) *J Oral Implantol* **12**: 284-294.
43. KASEMO, B. (1983) Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects. *J Prosthet Dent* **49**: 832-837.
44. BERGLUNDH, T., ABRAHAMSSON, I., LANG, N. P., LINDHE, J. (2003) De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res* **14**: 251-262.
45. HUISKES, R., VAN DRIEL, W. D., PRENDERGAST, P. J., SOBALLE, K. (1997) A biomechanical regulatory model for periprosthetic fibrous-tissue differentiation. *J Mater Sci Mater Med* **8**: 785-788.
46. COLNOT, C., ROMERO, D. M., HUANG, S., RAHMAN, J., CURREY, J. A., NANCI, A., BRUNSKI, J. B., HELMS, J. A. (2007) Molecular analysis of healing at a bone-implant interface. *J Dent Res* **86**: 862-867.
47. FUTAMI, T., FUJII, N., OHNISHI, H., TAGUCHI, N., KUSAKARI, H., OHSHIMA, H., MAEDA, T. (2000) Tissue response to titanium implants in the rat maxilla: ultrastructural and histochemical observations of the bone-titanium interface. *J Periodontol* **71**: 287-298.

48. ERIKSSON, R. A., ALBREKTSSON, T., MAGNUSSON, B. (1984) Assessment of bone viability after heat trauma. A histological, histochemical and vital microscopic study in the rabbit. *Scand J Plast Reconstr Surg* **18**: 261-268.
49. MATSUO, M., NAKAMURA, T., KISHI, Y., TAKAHASHI, K. (1999) Microvascular changes after placement of titanium implants: scanning electron microscopy observations of machined and titanium plasma-sprayed implants in dogs. *J Periodontol* **70**: 1330-1338.
50. JOKSTAD, A. Osseointegration and dental implants. In. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2009:xxiii, 419 p.
51. KASEMO, B., GOLD, J. (1999) Implant surfaces and interface processes. *Adv Dent Res* **13**: 8-20.
52. MEYER, U., JOOS, U., MYTHILI, J., STAMM, T., HOHOFF, A., FILLIES, T., STRATMANN, U., WIESMANN, H. P. (2004) Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants. *Biomaterials* **25**: 1959-1967.
53. MARCO, F., MILENA, F., GIANLUCA, G., VITTORIA, O. (2005) Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron* **36**: 630-644.
54. FRANCHI, M., FINI, M., MARTINI, D., ORSINI, E., LEONARDI, L., RUGGERI, A., GIAVARESI, G., OTTANI, V. (2005) Biological fixation of endosseous implants. *Micron* **36**: 665-671.
55. FERGUSON, S. J., BROGGINI, N., WIELAND, M., DE WILD, M., RUPP, F., GEIS-GERSTORFER, J., COCHRAN, D. L., BUSER, D. (2006) Biomechanical evaluation of the interfacial strength of a chemically modified sandblasted and acid-etched titanium surface. *J Biomed Mater Res A* **78**: 291-297.
56. MEREDITH, N. (1998) A review of nondestructive test methods and their application to measure the stability and osseointegration of bone anchored endosseous implants. *Crit Rev Biomed Eng* **26**: 275-291.
57. SALVI, G. E., LANG, N. P. (2004) Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *Int J Oral Maxillofac Implants* **19 Suppl**: 116-127.
58. MEREDITH, N., BOOK, K., FRIBERG, B., JEMT, T., SENNERBY, L. (1997) Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clin Oral Implants Res* **8**: 226-233.
59. SHAFIE, H. R. *Clinical and laboratory manual of implant overdentures*. Ames, Iowa: Blackwell Munksgaard; 2007: xvi, 247 p.
60. RASMUSSEN, L., MEREDITH, N., CHO, I. H., SENNERBY, L. (1999) The influence of simultaneous versus delayed placement on the stability of titanium implants in onlay bone grafts. A histologic and biomechanic study in the rabbit. *Int J Oral Maxillofac Surg* **28**: 224-231.
61. GLAUSER, R., SENNERBY, L., MEREDITH, N., REE, A., LUNDGREN, A., GOTTLow, J., 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**: 428-434.
62. FRIBERG, B., SENNERBY, L., MEREDITH, N., LEKHOLM, U. (1999) A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. A 20-month clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* **28**: 297-303.

63. FRIBERG, B., SENNERBY, L., LINDEN, B., GRONDAHL, K., LEKHOLM, U. (1999) Stability measurements of one-stage Branemark implants during healing in mandibles. A clinical resonance frequency analysis study. *Int J Oral Maxillofac Surg* **28**: 266-272.
64. NEDIR, R., BISCHOF, M., SZMUKLER-MONCLER, S., BERNARD, J. P., SAMSON, J. (2004) Predicting osseointegration by means of implant primary stability. *Clin Oral Implants Res* **15**: 520-528. doi:10.1111/j.1600-0501.2004.01059.x.
65. WENNERBERG, A., ALBREKTSSON, T., LAUSMAA, J. (1996) Torque and histomorphometric evaluation of c.p. titanium screws blasted with 25- and 75-microns-sized particles of Al₂O₃. *J Biomed Mater Res* **30**: 251-260.
66. BOWERS, K. T., KELLER, J. C., RANDOLPH, B. A., WICK, D. G., MICHAELS, C. M. (1992) Optimization of surface micromorphology for enhanced osteoblast responses in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants* **7**: 302-310.
67. ANSELME, K., BIGERELLE, M. (2005) Topography effects of pure titanium substrates on human osteoblast long-term adhesion. *Acta Biomater* **1**: 211-222.
68. ANDREYKIV, A., VAN KEULEN, F., PRENDERGAST, P. J. (2008) Computational mechanobiology to study the effect of surface geometry on peri-implant tissue differentiation. *J Biomech Eng* **130**: 051015.
69. LE GUEHENNEC, L., SOUEIDAN, A., LAYROLLE, P., AMOURIQ, Y. (2007) Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* **23**: 844-854.
70. SVANBORG, L. M. On the importance of nanometer structures for implant incorporation in bone tissue. Malmö: Malmo University; 2011.
71. SCHLIEPHAKE, H., SCHARNWEBER, D., DARD, M., ROSSLER, S., SEWING, A., MEYER, J., HOOGESTRAAT, D. (2002) Effect of RGD peptide coating of titanium implants on periimplant bone formation in the alveolar crest. An experimental pilot study in dogs. *Clin Oral Implants Res* **13**: 312-319.
72. BRUNSKI, J. B., PULEO, D. A., NANCI, A. (2000) Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. *Int J Oral Maxillofac Implants* **15**: 15-46.
73. CHANG, P. C., LIU, B. Y., LIU, C. M., CHOU, H. H., HO, M. H., LIU, H. C., WANG, D. M., HOU, L. T. (2007) Bone tissue engineering with novel rhBMP2-PLLA composite scaffolds. *J Biomed Mater Res A* **81**: 771-780.
74. BARBOZA, E. P., CAULA, A. L., CAULA FDE, O., DE SOUZA, R. O., GEOLAS NETO, L., SORENSEN, R. G., LI, X. J., WIKESJO, U. M. (2004) Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in an absorbable collagen sponge with space-providing biomaterials on the augmentation of chronic alveolar ridge defects. *J Periodontol* **75**: 702-708.
75. BRANDAO, A. C., BRENTGANI, L. G., NOVAES, A. B., JR., GRISI, M. F., SOUZA, S. L., TABA JUNIOR, M., SALATA, L. A. (2002) Histomorphometric analysis of rat alveolar wound healing with hydroxyapatite alone or associated to BMPs. *Braz Dent J* **13**: 147-154.
76. COCHRAN, D. L., SCHENK, R., BUSER, D., WOZNEY, J. M., JONES, A. A. (1999) Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontol* **70**: 139-150.
77. NEVINS, M., KIRKER-HEAD, C., WOZNEY, J. A., PALMER, R., GRAHAM, D. (1996) Bone formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen

- sponge implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Periodontics Restorative Dent* **16**: 8-19.
78. JOVANOVIC, S. A., HUNT, D. R., BERNARD, G. W., SPIEKERMANN, H., WOZNEY, J. M., WIKESJO, U. M. (2007) Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. *Clin Oral Implants Res* **18**: 224-230.
 79. JONES, A. A., BUSER, D., SCHENK, R., WOZNEY, J., COCHRAN, D. L. (2006) The effect of rhBMP-2 around endosseous implants with and without membranes in the canine model. *J Periodontol* **77**: 1184-1193.
 80. MATIN, K., NAKAMURA, H., IRIE, K., OZAWA, H., EJIRI, S. (2001) Impact of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on residual ridge resorption after tooth extraction: an experimental study in the rat. *Int J Oral Maxillofac Implants* **16**: 400-411.
 81. CHANG, P. C. Functional assessments of platelet-derived growth factor gene delivery on accelerating oral implant osseointegration. Ann Arbor: University of Michigan; 2009.
 82. LYNCH, S. E., BUSER, D., HERNANDEZ, R. A., WEBER, H. P., STICH, H., FOX, C. H., WILLIAMS, R. C. (1991) Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol* **62**: 710-716.
 83. STEFANI, C. M., MACHADO, M. A., SALLUM, E. A., SALLUM, A. W., TOLEDO, S., NOCITI, F. H., JR. (2000) Platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-1 combination and bone regeneration around implants placed into extraction sockets: a histometric study in dogs. *Implant Dent* **9**: 126-131.
 84. LAN, J., WANG, Z., WANG, Y., WANG, J., CHENG, X. (2006) The effect of combination of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and basic fibroblast growth factor or insulin-like growth factor-I on dental implant osseointegration by confocal laser scanning microscopy. *J Periodontol* **77**: 357-363.
 85. SUMNER, D. R., TURNER, T. M., URBAN, R. M., VIRDI, A. S., INOUE, N. (2006) Additive enhancement of implant fixation following combined treatment with rhTGF-beta2 and rhBMP-2 in a canine model. *J Bone Joint Surg Am* **88**: 806-817.
 86. MISCH, C. E. Bone Density: A Key Determinant for Clinical Success. In: MISCH, C. E., ed. *Contemporary Implant Dentistry*. St. Louis: Mosby Elsevier, 2008:112-114.
 87. LEKHOLM, U., ZARB, G. A. Patient selection and preparation. In: BRANEMARK, P. I., ZARB, G. A., ALBREKTSSON, T., eds. *Tissue-Integrated Prosthesis-Osseointegration in Clinical Dentistry*. Chicago: Quintessence Publishing, 1985.
 88. PALMER, R. *Implants in clinical dentistry*. London: Martin Dunitz; 2002: 273 p.
 89. DIMITRIOU, R., BABIS, G. C. (2007) Biomaterial osseointegration enhancement with biophysical stimulation. *J Musculoskelet Neuronal Interact* **7**: 253-265.
 90. FROST, H. M. (1983) The regional acceleratory phenomenon: a review. *Henry Ford Hosp Med J* **31**: 3-9.
 91. BOYNE, P. J. (1966) Osseous repair of the postextraction alveolus in man. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **21**: 805-813.

92. PHILIPPART, P., BRASSEUR, M., HOYAUX, D., POCHE, R. (2003) Human recombinant tissue factor, platelet-rich plasma, and tetracycline induce a high-quality human bone graft: a 5-year survey. *Int J Oral Maxillofac Implants* **18**: 411-416.
93. MARX, R. E. (2001) Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* **10**: 225-228.
94. PETRUNGARO, P. S. (2001) Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compend Contin Educ Dent* **22**: 729-732.
95. PEEV, S., ATANASOV, D. (2007) Platelet-rich plasma - an accelerator of the secondary stability of immediate loaded implants. *Journal of IMAB* **13**: 38-40.
96. CASATI, M. Z., DE VASCONCELOS GURGEL, B. C., GONCALVES, P. F., PIMENTEL, S. P., DA ROCHA NOGUEIRA FILHO, G., NOCITI, F. H., JR., SALLUM, E. A. (2007) Platelet-rich plasma does not improve bone regeneration around peri-implant bone defects--a pilot study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* **36**: 132-136.
97. DOHAN, D. M., CHOUKROUN, J., DISS, A., DOHAN, S. L., DOHAN, A. J., MOUHYI, J., GOGLY, B. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **101**: e45-50.
98. DOHAN, D. M., CHOUKROUN, J., DISS, A., DOHAN, S. L., DOHAN, A. J., MOUHYI, J., GOGLY, B. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **101**: e51-55.
99. CHOUKROUN, J., DISS, A., SIMONPIERI, A., GIRARD, M. O., SCHOEFFLER, C., DOHAN, S. L., DOHAN, A. J., MOUHYI, J., 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**: 299-303.
100. GIANNOBILE, W. V. (1996) Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone* **19**: 23S-37S.
101. ALBREKTSSON, T., ZARB, G., WORTHINGTON, P., ERIKSSON, A. R. (1986) The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants* **1**: 11-25.
102. ALBREKTSSON, T., WENNERBERG, A. (2005) The impact of oral implants - past and future, 1966-2042. *J Can Dent Assoc* **71**: 327.
103. HUANG, H. M., PAN, L. C., LEE, S. Y., CHIU, C. L., FAN, K. H., HO, K. N. (2000) Assessing the implant/bone interface by using natural frequency analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **90**: 285-291.
104. NKENKE, E., HAHN, M., WEINZIERL, K., RADESPIEL-TROGER, M., NEUKAM, F. W., ENGELKE, K. (2003) Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants. *Clin Oral Implants Res* **14**: 601-609.
105. LACHMANN, S., JAGER, B., AXMANN, D., GOMEZ-ROMAN, G., GROTEN, M., WEBER, H. (2006) Resonance frequency analysis and damping capacity assessment. Part I: an in vitro study on measurement reliability and a method of comparison in the determination of primary dental implant stability. *Clin Oral Implants Res* **17**: 75-79.

106. PATTIJN, V., VAN LIERDE, C., VAN DER PERRE, G., NAERT, I., VANDER SLO滕, J. (2006) The resonance frequencies and mode shapes of dental implants: Rigid body behaviour versus bending behaviour. A numerical approach. *J Biomech* **39**: 939-947.
107. HUANG, H. M., LEE, S. Y., YEH, C. Y., LIN, C. T. (2002) Resonance frequency assessment of dental implant stability with various bone qualities: a numerical approach. *Clin Oral Implants Res* **13**: 65-74.
108. HUANG, H. M., CHIU, C. L., YEH, C. Y., LEE, S. Y. (2003) Factors influencing the resonance frequency of dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* **61**: 1184-1188.
109. TURKYILMAZ, I., SENNERBY, L., TUMER, C., YENIGUL, M., AVCI, M. (2006) Stability and marginal bone level measurements of unsplinted implants used for mandibular overdentures: a 1-year randomized prospective clinical study comparing early and conventional loading protocols. *Clin Oral Implants Res* **17**: 501-505. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01261.x.
110. AKCA, K., AKKOCAOGLU, M., COMERT, A., TEKDEMIR, I., CEHRELI, M. C. (2005) Human ex vivo bone tissue strains around immediately loaded implants supporting maxillary overdentures. *Clin Oral Implants Res* **16**: 715-722.
111. AKCA, K., CHANG, T. L., TEKDEMIR, I., FANUSCU, M. I. (2006) Biomechanical aspects of initial intraosseous stability and implant design: a quantitative micro-morphometric analysis. *Clin Oral Implants Res* **17**: 465-472.
112. DEGIDI, M., PERROTTI, V., PIATTELLI, A., IEZZI, G. (2010) Mineralized bone-implant contact and implant stability quotient in 16 human implants retrieved after early healing periods: a histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants* **25**: 45-48.
113. BISCHOF, M., NEDIR, R., SZMUKLER-MONCLER, S., BERNARD, J. P., SAMSON, J. (2004) Implant stability measurement of delayed and immediately loaded implants during healing. *Clin Oral Implants Res* **15**: 529-539.
114. BORONAT-LOPEZ, A., PENARROCHA-DIAGO, M., MARTINEZ-CORTISSOZ, O., MINGUEZ-MARTINEZ, I. (2006) Resonance frequency analysis after the placement of 133 dental implants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **11**: E272-276.
115. OSTMAN, P. O., HELLMAN, M., WENDELHAG, I., SENNERBY, L. (2006) Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery. *Int J Prosthodont* **19**: 77-83.
116. MIYAMOTO, I., TSUBOI, Y., WADA, E., SUWA, H., IIZUKA, T. (2005) Influence of cortical bone thickness and implant length on implant stability at the time of surgery--clinical, prospective, biomechanical, and imaging study. *Bone* **37**: 776-780.
117. O'SULLIVAN, D., SENNERBY, L., MEREDITH, N. (2000) Measurements comparing the initial stability of five designs of dental implants: a human cadaver study. *Clin Implant Dent Relat Res* **2**: 85-92.
118. FARZAD, P., ANDERSSON, L., GUNNARSSON, S., SHARMA, P. (2004) Implant stability, tissue conditions, and patient self-evaluation after treatment with osseointegrated implants in the posterior mandible. *Clin Implant Dent Relat Res* **6**: 24-32.

119. CAVUSOGLU, Y., SAHIN, E., AKCA, K. (2012) Efficacy of resonance frequency analysis in the diagnosis of compromised bone-implant interface. *Implant Dent* **21**: 394-398.
120. TEERLINCK, J., QUIRYNEN, M., DARIUS, P., VAN STEENBERGHE, D. (1991) Periotest: an objective clinical diagnosis of bone apposition toward implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* **6**: 55-61.
121. SAKOH, J., WAHLMANN, U., STENDER, E., NAT, R., AL-NAWAS, B., WAGNER, W. (2006) Primary stability of a conical implant and a hybrid, cylindrical screw-type implant in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants* **21**: 560-566.
122. RASMUSSEN, L., KAHNBERG, K. E., TAN, A. (2001) Effects of implant design and surface on bone regeneration and implant stability: an experimental study in the dog mandible. *Clin Implant Dent Relat Res* **3**: 2-8.
123. ABRAHAMSSON, I., LINDER, E., LANG, N. P. (2009) Implant stability in relation to osseointegration: an experimental study in the Labrador dog. *Clin Oral Implants Res* **20**: 313-318.
124. BAREWAL, R. M., OATES, T. W., MEREDITH, N., COCHRAN, D. L. (2003) Resonance frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid-etched surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* **18**: 641-651.
125. HAMMERLE, C. H., GLAUSER, R. (2004) Clinical evaluation of dental implant treatment. *Periodontol 2000* **34**: 230-239.
126. HUWILER, M. A., PJETURSSON, B. E., BOSSHARDT, D. D., SALVI, G. E., LANG, N. P. (2007) Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation. *Clin Oral Implants Res* **18**: 275-280.
127. GAPSKI, R., WANG, H. L., MASCARENHAS, P., LANG, N. P. (2003) Critical review of immediate implant loading. *Clin Oral Implants Res* **14**: 515-527.
128. ERSANLI, S., KARABUDA, C., BECK, F., LEBLEBICIOGLU, B. (2005) Resonance frequency analysis of one-stage dental implant stability during the osseointegration period. *J Periodontol* **76**: 1066-1071.
129. STANFORD, C. M., SCHNEIDER, G. B. (2004) Functional behaviour of bone around dental implants. *Gerodontology* **21**: 71-77.
130. ABRAMSON, Z. R., CHANG, P., CIRELLI, J. A., JIN, Q., SUGAI, J., GIANNOBILE, W. V. (2007) PDGF gene therapy to promote oral implant osseointegration. *European Cells and Materials* **13**: 43-44.
131. MEKIKOGLU, S. Trombositten zengin plazmanın implant stabilitesi üzerindeki etkisinin rezonans frekans analizi ile incelenmesi Ankara: Gazi University; 2008. 155 p.
132. EGILMEZ, F., ERGUN, G., CEKIC-NAGAS, I., KARACA, I. R., BOZKAYA, S. (2012) Effect of platelet-rich plasma on the outcome of early loaded dental implants: A three year follow-up study. *J Oral Implantol*.
133. MARX, R. E. (2004) Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* **62**: 489-496.
134. CHOUKROUN, J., DISS, A., SIMONPIERI, A., GIRARD, M. O., SCHOEFLER, C., DOHAN, S. L., DOHAN, A. J., MOUHYI, J., 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**: e56-60.

135. MARX, R. E., CARLSON, E. R., EICHSTAEDT, R. M., SCHIMMELE, S. R., STRAUSS, J. E., GEORGEFF, K. R. (1998) Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **85**: 638-646.
136. KLONGNOI, B., RUPPRECHT, S., KESSLER, P., ZIMMERMANN, R., THORWARTH, M., PONGSIRI, S., NEUKAM, F. W., WILTFANG, J., SCHLEGEL, K. A. (2006) Lack of beneficial effects of platelet-rich plasma on sinus augmentation using a fluorohydroxyapatite or autogenous bone: an explorative study. *J Clin Periodontol* **33**: 500-509.
137. CHOI, B. H., ZHU, S. J., KIM, B. Y., HUH, J. Y., LEE, S. H., JUNG, J. H. (2005) Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg* **34**: 420-424.
138. EVERTS, P. A., HOFFMANN, J., WEIBRICH, G., MAHONEY, C. B., SCHONBERGER, J. P., VAN ZUNDERT, A., KNAPE, J. T. (2006) Differences in platelet growth factor release and leucocyte kinetics during autologous platelet gel formation. *Transfus Med* **16**: 363-368.
139. BIELECKI, T., GAZDZIK, T. S., SZCZEPANSKI, T. (2008) Benefit of percutaneous injection of autologous platelet-leukocyte-rich gel in patients with delayed union and nonunion. *Eur Surg Res* **40**: 289-296.
140. DOHAN EHRENFEST, D. M., DISS, A., ODIN, G., DOGLIOLI, P., HIPPOLYTE, M. P., CHARRIER, J. B. (2009) In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **108**: 341-352.
141. DOHAN EHRENFEST, D. M., BIELECKI, T., JIMBO, R., BARBE, G., DEL CORSO, M., INCHINGOLO, F., SAMMARTINO, G. (2012) Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol* **13**: 1145-1152.