

TC
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOĞİ ANABİLİM DALI



**PERİ-İMLANT KEMİK DEFEKTLERİNİN TEDAVİSİNDE
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN KULLANIMI**

Doktora Tezi

Dt. Burak Hamzaçebi

Ankara/2012

TC
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**PERİ-İMLANT KEMİK DEFİKTLERİNİN TEDAVİSİNDE TROMBOSİTTEN
ZENGİN FİBRİN KULLANIMI**

D-KA10/12 Numaralı bu tez alıŐması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Doktora Tezi
Dt. Burak Hamzaçebi
DanıŐman
Doç. Dr. Emine Elif Alaaddinoğlu

Ankara/2012



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ KAPAK KABUL TUTANAĞI**

Sağlık Bilimleri, Periodontoloji Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07 / 02 /2012

Öğrenci Adı: Burak Hamzaçebi

Tez Konusu: "Peri-İmplant Kemik Defektlerinin Tedavisinde Trombositten Zengin Fibrin Kullanımı"

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Emine Elif Alaaddinoğlu

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

1. P.İ.D. Mehmet Yalın
2. Doç. Dr. Sule Bidil
3. Prof. Dr. Sina Ucker
4. Doç. Dr. Emine E. Alaaddinoğlu
5. Dr. İbrahim Ökür

ONAY: Bu tez Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun 08/02/2012. tarih, 26 (yirmi altı) sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Rengin Erdal
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŐEKKÜR

Doktora eğitimim süresince ve bu tezin oluşturulmasında bana her konuda yardımcı olan, engin bilgi ve deneyimiyle bu meslekte bilgi ve beceri sahibi olmamı sağlayan, sonsuz hoşgörü ve cesaretini örnek aldığım, hayatım boyunca minnet ve şükranla anacağım değerli hocam Doç. Dr. Emine Elif ALAADDİNOĞLU'na;

Doktora hayatım boyunca her konuda desteğini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Şule BULUT'a; bana her zaman yeni bir şeyler katan ve meslekte bu noktaya gelmemde büyük payı olan değerli hocam Doç. Dr. Bayazıt BAĞCI'ya; her zaman bir aile yakınlığında hissettiğim, sonsuz yardımlarıyla bana destek olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Bahar Füsün ODUNCUOĞLU'na;

Bugüne kadar bana sevgi ve yardımlarıyla destek olan tüm yakınlarım ve dostlarıma;

Benim bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan, hiçbir karşılık beklemeden beni her zaman seven, aldığım kararlarda, attığım her adımda bana destek olan ve en önemlisi bana doğru bir insan olmayı öğreten sevgili annem Sema HAMZAÇEBİ ve sevgili babam Turgut HAMZAÇEBİ'ye, hayat boyu desteğim olacak kardeşim Buğra HAMZAÇEBİ'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Dental implantların son yıllarda artan başarı oranlarıyla diş eksikliklerinin giderilmesi için rutin bir tedavi haline gelmiştir. Ancak bu durum implant komplikasyonlarıyla karşılaşma sıklığımızı da arttırmaktadır.

Peri-implant kemik kayıpları yetersiz cerrahi teknik, osseointegrasyon kaybı, erken yükleme, biyomekanik aşırı yükleme, peri-implant enfeksiyon gibi erken ve geç dönemde görülen birçok faktöre bağlıdır. İmplantların fonksiyona gelmesinden sonra oluşan kemik kayıplarında en önemli etyolojik faktörler peri-implant enfeksiyon ve biyomekanik aşırı yüklemelerdir. Bu komplikasyonların erken tespit edilmesi ve tedavisi implant başarısında önemlidir.

Peri-implant kemik kayıplarının tedavisinde lezyonun şiddetine göre farklı protokoller önerilmiştir. Bu tedavi protokolleri cerrahi olmayan periodontal tedavi, lokal veya sistemik antimikrobiyal uygulamaları, flep cerrahisi, rezektif flep cerrahisi ve implantoplasti, bariyer membranlar ve kemik greftlerinin kullanıldığı rejeneratif yöntemleri de kapsamaktadır.

Son yıllarda yaygınlaşan trombositten zengin fibrin (TZF) uygulamalarıyla, trombositlerdeki büyüme faktörlerinin yara bölgesinde artırılması ve bu sayede büyüme faktörlerinin iyileşme üzerindeki etkilerinin artırılması ve iyileşmenin hızlandırılması amaçlanmaktadır.

Çalışmamızın amacı peri-implant kemik kayıplarının tedavisinde TZF uygulaması ve geleneksel flep cerrahisinin klinik etkinliği karşılaştırılmasıdır.

Çalışmaya sekiz kadın onbir erkek dahil edildi. Toplam 19 hasta ve 43 implant değerlendirildi. TZF uygulanan test grubunda 29 implant, flep cerrahisi uygulanan kontrol grubunda ise 14 implant tedavi edildi.

Klinik parametrelere ait ölçümler, cep derinliği (CD), sondlamada kanama (BOP), plak kontrol kaydı (PK), implant boynu-mukoza arası mesafe (MCEK), implant boynu-cep tabanı arası mesafe (KAS), tüm implantların altı bölgesinden yapıldı.

Klinik ölçümler tedaviden önce-başlangıç, tedaviden sonra 1.ay ve 3.ay'da kaydedilmiştir.

Çalışmamızın sonucuna göre her iki grupta da BOP değerlerinde azalma görüldü. Plak yüzdelerinde her iki grupta da değişiklik gözlenmedi.

CD değerleri incelendiğinde TZF grubundaki azalma flep grubuna göre daha fazla olduğu belirlendi. TZF grubunda defekt tipinin CD ortalamalarını etkilediği gözlemlendi. Buna göre 1a, 1c ve 1e defektlerinde CD değerlerinin daha fazla düştüğü görüldü.

KAS değerleri incelendiğinde klinik ataçman kazancının TZF grubunda flep grubuna göre daha fazla olduğu bulundu. KAS ölçümleri TZF grubunda defekt tipine göre incelendiğinde 1a ve 1e defektlerde daha fazla ataçman kazancı elde edildiği bulgulandı.

MCEK değerlerine bakıldığında dişeti çekilmesinin TZF grubunda başlangıca göre 1. ve 3.aylarda azaldığı, flep grubunda ise arttığı gözlemlendi.

Sonuç olarak TZF uygulaması peri-implant kemik kayıplarında, geleneksel flep cerrahisine göre daha iyi klinik sonuçlar vermektedir.

Anahtar kelimeler: Peri-implant kemik kayıpları, trombosit zengin fibrin, flep cerrahisi, peri-implantitis

ABSTRACT

Dental implants, with its increasing success, have become a popular treatment method. However, this condition has brought about increasing implant complications.

Peri-implant bone loss has been attributed to several different factors, including poor surgical management, failure to achieve osseointegration, premature loading, biomechanical overload, peri-implant infection, and impaired host response.

Peri-implant infection and biomechanical overload are etiologic factors that can contribute to progressive bone loss after implants have been in function. They require early recognition and treatment.

Different protocols in treatment of peri-implant bone loss are proposed depending on the severity of the lesion. These treatment protocols include non-surgical periodontal treatment, local or systemic antimicrobial applications, flap surgery, resective flap surgeries with implantoplasty and regenerative methods using barrier membranes and bone grafts.

Platelet rich fibrin (PRF) enhancing wound healing and regeneration through local delivery of autologous bioactive agents has been used widely to accelerate soft-tissue and hard-tissue healing.

The aim of this study was to investigate and compare the clinical effectiveness of PRF application and conventional flap surgery for the treatment of peri-implant bone loss.

Eleven men and eight women participated in the study. A total of 43 implants in 19 patients were evaluated. Twenty-nine implants in test group (PRF) and 14 implants in control group (flap surgery) were treated.

Full mouth clinical parameters including pocket depth (PD), bleeding on probing (BOP), plaque control record (PK), the distance between implant neck-mucosa (MCEK), the distance between implant neck-pocket base (CAL) were measured at six sites for each implant.

All clinical measurements were recorded before treatment, first month and third month after the therapy.

According to the results of our study, BOP scores decreased in both groups. Plaque percentages did not change in both groups.

PRF group revealed higher mean CD reductions when compared with flap surgery group. CD values were affected by the type of defects in PRF group. According to this, higher CD reductions were established in 1a, 1c and 1e defect types.

Clinical attachment gain was higher in PRF group when compared with flap surgery group. Mean CAL values were affected by the type of defects in PRF group. Class 1a and 1e defects exhibited higher CAL gain in PRF group.

According to mean MCEK values, gingival recession decreased in first month and third month in PRF group. However gingival recession increased in flap surgery group at first and third month.

Within the limitations of this study, the present data indicated that PRF application in peri-implant bone loss provided better clinical results when compared with flap surgery.

Key words: peri-implant bone loss, platelet rich fibrin, flap surgery, peri-implantitis

İÇİNDEKİLER

<u>DİZİN</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1 GİRİŞ.....	1
1 GENEL BİLGİLER	3
1.1 Osseointegrasyon	3
1.2 Peri-İmplant Dokuların Anatomisi.....	4
1.3 İmplantların Başarı Kriterleri.....	5
1.4 Kümülatif Başarı Oranları	6
1.5 Sağ Kalım (Survival) Oranları.....	7
1.5.1 İmplant Sağlık Kalitesi Skalası.....	8
1.6 İmplant Tedavilerindeki Başarısızlık ve Komplikasyonlar.....	9
1.6.1 Dental İmplant Komplikasyonlarının Sınıflandırılması.....	10
1.6.2 Kümülatif Başarısızlık Oranları	15
1.7 İmplant Başarısını Etkileyen Risk Faktörleri.....	16
1.7.1 Hekimle İlişkili Risk Faktörleri	16
1.7.2 İmplant Materyaliyle İlişkili Risk Faktörleri.....	19
1.7.3 Konakla İlişkili Faktörler	20
1.7.4 Peri-implant dokuların bakteriyel enfeksiyonu.....	22

1.8	Tedavi Seçenekleri.....	30
1.8.1	Periodontal Rejenerasyon.....	37
1.8.2	Kemik İyileşmesinde Rol Alan Büyüme Faktörleri.....	38
1.8.3	Trombositten Zengin Fibrin	41
2	GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
2.1	Hasta Seçimi	47
2.2	Klinik Değerlendirmeler	47
2.3	Cerrahi İşlemler.....	51
2.3.1	TZF Hazırlanması ve Operasyon Bölgesine Uygulanması ..	51
2.3.2	Operasyon Sonrası Bakım.....	57
2.4	İstatistiksel Değerlendirme	57
3	BULGULAR	58
4	TARTIŞMA.....	68
5	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	74
6	KAYNAKLAR	75

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BOP	Sondlamada Kanama
CD	Cep Derinliği
DEH	Dehisens Genişliği
DM	Diabetes Mellitus
DHOR	İmplant Yan Yüzeyi – Defekt Kenarı Arası Mesafe
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
KAS	İmplant Boynu – Cep Tabanı Arası Mesafe
MCEK	İmplant Boynu – Mukoza Kenarı Arası Mesafe
MMP	Matriks Metalloproteinaz
OK	Otojen Kemik Grefti
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDL	Periodontal Ligament
PK	Plak Kontrol Kaydı
YDG	Yapışık Dişeti Genişliği
YDR	Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TZF	Trombositten Zengin Fibrin
TZP	Trombositten Zengin Plazma
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER

Şekil 1-1. Peri-implant doku yıkımına neden olan faktörler.	30
Şekil 2-1. Klinik ölçümler ve referans noktaları.....	50
Şekil 2-2. Kan alma kiti ve tüpü.....	52
Şekil 2-3. Santrifüj cihazı ve TZF'in tüp içerisindeki görünümü.	52
Şekil 2-4. TZF membranlarının elde edilmesi için kutuya yerleştirilmesi.	53
Şekil 2-5. Elde edilen TZF membran ve tıkaç formundaki greft.....	53
Şekil 2-6. Mekanik ve kimyasal dekontaminasyon uygulanmış implant.	54
Şekil 2-7. Tıkaç şeklindeki TZF greftin implant çevresine uygulanması.	54
Şekil 2-8. Mekanik dekontaminasyon sonrası implant ve defekt.	55
Şekil 2-9. Tetrasiklin HCl uygulanması (3 dakika).....	55
Şekil 2-10. TZF membran uygulandıktan sonra.	55
Şekil 2-11. İmplant etrafındaki kemik defekti.....	56
Şekil 2-12. Defekt bölgesine yerleştirilen otojen kemik grefti.....	56
Şekil 2-13. OK grefti üzerine yerleştirilen TZF membran.....	56
Şekil 3-1. Dönemlere ait BOP% değerleri.	61
Şekil 3-2. Dönemlere ait PK%.....	62
Şekil 3-3. Başlangıç, 1. ve 3. ay CD ortalamaları (Ort±SS).....	64
Şekil 3-4. Başlangıç, 1. ve 3. ay KAS ortalamaları (Ort±SS).....	66

TABLolar

Tablo 1-1. İmplantların kümülatif başarı oranları.....	7
Tablo 1-2. İmplant Sağlık Kalitesi Skalası.....	9
Tablo 1-3. Tüm komplikasyonları kapsayan sınıflandırmalar.....	11
Tablo 1-4. Protetik komplikasyon sınıflandırmaları.....	12
Tablo 1-5. Cerrahi komplikasyonların sınıflandırılması.....	13
Tablo 1-6. Diğer Sınıflandırmalar.....	14
Tablo 1-7. İmplant başarısızlık oranları.....	15
Tablo 1-8. İmplant başarısını etkileyen risk faktörleri.....	17
Tablo 1-9. Peri-implant kemik defektlerinin tedavisini inceleyen çalışmalar.....	32
Tablo 2-1. Schwarz ve ark. ¹⁹⁷ peri-implant defekt sınıflandırması.....	49
Tablo 3-1. Cinsiyete göre yaş ortalamaları (Ort±SS).....	58
Tablo 3-2. İmplantlara uygulanan tedavilerin dağılımı.....	58
Tablo 3-3. Tedavi şekilleri ve dağılımı.....	59
Tablo 3-4. İmplantların firmalara göre dağılımı.....	59
Tablo 3-5. İmplantların bölgelere göre dağılımı.....	59
Tablo 3-6. Defekt tipleri.....	60
Tablo 3-7. Başlangıç, 1. ay ve 3. ay BOP değerleri.....	60
Tablo 3-8. Başlangıç, 1. ay ve 3. ay PK% değerleri.....	62
Tablo 3-9. Başlangıç ve 3. ay YDG ortalamaları (Ort±SS).....	63
Tablo 3-10. CD değerleri (Ort±SS).....	63
Tablo 3-11. Defekt tipi x 3. ay CD varyans analizi.....	64
Tablo 3-12. Defekt tipine göre gruplara ait CD ölçümleri (Ort±SS).....	65
Tablo 3-13. Ortalama KAS değerleri (Ort±SS).....	65
Tablo 3-14. Defekt tipine göre KAS ölçümleri (Ort±SS).....	67
Tablo 3-15. Dişeti çekilme değerleri (Ort±SS).....	67

1 GİRİŞ

Hareketli veya sabit protetik restorasyonlar eksik diş ve destek oral dokulardan kaynaklanan çiğneme, fonetik ve estetik kayıpların giderilmesinde geleneksel olarak kullanılan yöntemlerdir. Branemark³⁴ 1977 yılında yayımladığı çalışmasında 10 yıllık araştırma sonuçlarına göre titanyum implant yüzeylerinde kemik dokusunun oluşabildiğini göstermiştir. Günümüzde osseointegrasyon olarak adlandırılan bu kavram şüphesiz son 40 yıl içerisinde diş hekimliği alanındaki en önemli gelişmelerden biridir. Bu süreç zarfında çok farklı implant tasarımları geliştirilmiş ve implant destekli protezlerin tercih edildiği klinik endikasyonlar artmıştır.

Dental implantların uzun süreli başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biri implantlar etrafında sağlıklı dokuların idamesidir. Bakteriyel plak birikimi, biyomekanik faktörler ve peri-implant doku yıkımı arasında direkt bir ilişki olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.¹⁶² Primer etkeni biyomekanik veya bakteriyel kaynaklı peri-implant destek dokularında yıkıma neden olan durumlara müdahale edilmezse implant kayıpları kaçınılmazdır. Dental implantlar etrafında sağlıklı dokuların idamesi için etkin bir destekleyici tedavi protokolü ve patoloji gelişiminde de tedavi edici girişimlerin hemen uygulanması gereklidir.⁶⁵ Önerilen farklı tedavi yöntemleri arasında etkin ve öngörülebilir sonuçlar sağlayan bir tedavi belirlenememiştir.⁶⁶

Peri-implant kemik defektlerinin tedavisinde rezektif veya rejeneratif yöntemler uygulanmıştır. Rejeneratif tedavilerin amacı kontamine olmuş implant yüzeylerinde re-osseointegrasyonu sağlamaktır. Bu amaçla farklı kemik greftleri ve biyolojik ajanlar kullanılmıştır.⁶⁶

Osseointegrasyon gibi re-osseointegrasyon da osteogenez ve titanyum-doku reaksiyonlarının kombine faaliyet gösterdiği bir süreçtir. Biyomoleküller aracılığıyla peri-implant rejenerasyonunu değerlendiren çalışmaların çoğu histolojik ve radyografik değerlendirmeye dayanmaktadır. Fonksiyonel restorasyonun klinik parametreler aracılığıyla incelenmesi klinik açıdan daha anlamlıdır. Kemik oluşumunda rol alan bazı büyüme faktörlerinin kemik ve periodontal doku rejenerasyonunu başarılı şekilde sağladığı gösterilmişse de¹⁵⁰,

otolog büyüme faktörlerini konsantre halde içeren trombositten zengin fibrinin (TZF) peri-implant kemik defektleri üzerine etkisinin değerlendirildiği klinik araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı peri-implant kemik defektlerinde TZF uygulamasının klinik parametreler üzerine etkisini değerlendirmektir. İmplantlar etrafındaki kemik defektleri TZF uygulanan ve uygulanmayan gruplara ayrılarak cep derinliği (CD) ve klinik ataçman seviyelerindeki (KAS) değişimler karşılaştırılacaktır.

1 GENEL BİLGİLER

Eksik olan bir veya birkaç dişin fonksiyon ve estetiğini iade etmek amacıyla günümüzde kullanılan dental implantlara benzer uygulamalar tarih boyunca hekimler tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk kemikiçi implant uygulaması Maya uygarlığı kaynaklıdır (MS 7. yy) ve deniz kabuklarına keser diş şekli verilerek mandibulaya yerleştirilmiştir. İlk uygarlıklardan 20. yüzyılın ortalarına kadar geçen süre boyunca yenilikçi diş hekimleri farklı materyaller ve tekniklerle dental implant denemelerinde bulunmuştur. Bu bireysel girişimler Per-Ingvar Brånemark'ın 1952 yılında titanyumun canlı kemikle bütünleştiğini tesadüfen bulgulamasıyla başlayan araştırmalar sayesinde bilimsel bir boyuta taşınmıştır.^{3, 4, 9, 29-33}

1.1 Osseointegrasyon

Branemark ve ark. 1977 yılında titanyum implantların yumuşak ve sert doku arayüzünde enflamasyon olmaksızın yapısal olarak canlı kemikle kaynaştığını göstermiş ve bu fenomeni "osseointegrasyon" olarak adlandırmışlardır.³¹ Daha sonra Albrektsson ve ark. osseointegrasyonu "ışık mikroskopunda canlı kemikle implant arasındaki direkt temas olarak tanımlamıştır.⁹ Histolojik tanımlamaların klinik uygulamadaki sınırlılıkları nedeniyle Zarb ve Albrektsson tarafından klinik bir yaklaşım da eklenerek "fonksiyonel yükleme sırasında klinik olarak asemptomatik olan ve yük taşıyan bir implant ve kemik arasında rijit bir bağlantının bulunması" olarak geliştirilmiştir.²²⁵ Dorland Resimli Sözlüğü'ne göre osseointegrasyon; implant-kemik arayüzünde fibröz doku oluşmaksızın implantın direkt olarak kemikle kaynaşmasıdır.⁵⁰ Bu ve daha önce önerilen tanımlamaları temel alarak Branemark osseointegrasyon tanımlamasını farklı bakış açılarına göre yeniden düzenlemiştir.³⁵ Bu tanımlama:

a. Hastanın bakış açısından osseointegrasyon

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

b. 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 mikroskopunda kemikle implant arasında bağ dokusunun olmaması ile karakterizedir. Direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantıyla aşırı deformasyon göstermeden normal fizyolojik yükleri taşıyabilen, kontakta rejeksiyon mekanizması geliştirmeyen implantlar osseointegre olmuştur.

c. Makroskobik biyomekanik bakış açısından osseointegrasyon

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 deformasyon göstermesi o implantın osseointegre olduğunu gösterir.

d. Mikroskobik biyofiziksel bakış açısından osseointegrasyon

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.

Son on yılda biyomateryallerin çok hızlı gelişmesi hastaların ve hekimlerin beklentilerinin artmasına neden olmuştur. Günümüzde yapılacak olan implantın osseointegrasyonundan ve fonksiyon görmesinden neredeyse kuşku duyulmamaktadır. Çok sayıdaki klinik çalışmalarla implant destekli protezlerin uzun süreler idame edilebilecekleri gösterilmiştir.^{4, 16, 56, 96, 107, 118, 161, 167}

1.2 Peri-İmplant Dokuların Anatomisi

Peri-implant yumuşak dokularda görülen oral, sulkular ve birleşim epiteli yapısal ve fonksiyonel olarak periodontal yumuşak dokularla neredeyse aynıdır. Mukoza ve implant yüzeyi arasındaki bağlantı, birleşim epiteli (yaklaşık 2 mm) ve bağ dokusu bölgesinden (yaklaşık 1 mm) oluşur. Bu yumuşak doku sızdırmazlığı, osseointegrasyon bölgesini bakteriyel plak tarafından oluşturulan zararlı maddelerden olduğu gibi çiğneme fonksiyonu ve ağız hijyeninin

sağlanması sırasında oluşan mekanik kuvvetlerden de korunur.^{1, 22} Periodontal oral ve sulkular epitel zengin vasküler beslenmeye sahipken, peri-implant epitelde periodontal ligament olmadığı için vaskülarizasyon daha azdır. İmplant, periodontal ligament ve sement olmadan direkt olarak alveolar kemiğe bağlıdır. Bağ dokusu fibrilleri alveolar kretten serbest diş etine kadar implantı çevresel olarak sıkıca sarar.^{20, 21, 92}

Elde edilen fonksiyonel ve estetik başarının kalıcı olması ancak peri-implant dokuların stabilizasyonu ile gerçekleşebilir. Peri-implant sert ve yumuşak dokuların stabilizasyonunun sağlanması ve uzun dönem korunması başarının elde edilmesinde birincil önem taşımaktadır. Özellikle erken veya geç dönem kemik rezorpsiyonları peri-implant sağlığın kazanılması ve korunmasında engel oluşturabilir.

1.3 İmplantların Başarı Kriterleri

Bir implantın uzun dönem başarısı, kemik içerisindeki primer stabilitesine^{130, 166} ve çevresindeki yumuşak doku bariyerinin devamlılığına^{2, 25} bağlıdır.

Primer stabilite, Branemark³¹ tarafından tanımlanan osseoentegrasyon miktarına, yani canlı kemik ve implant yüzeyi arasındaki yapısal ve fonksiyonel direkt temasa bağlıdır. Bu direkt temasın bozulması implant tedavilerinde başarısızlıklara neden olur.

Doğru endikasyonda, cerrahi ve protetik kısa dönem başarının neredeyse yüzde yüz olarak görülmesi implant uygulamalarına olan güveni arttırmakta ve diş eksikliğinin rehabilitasyonunda implant tedavisinin altın standart olarak görülmesine neden olmaktadır.

Oral implantolojide kullanılan cerrahi ve protetik tekniklerin yanısıra implantların makro yapı ve mikro yüzey özellikleri geliştirilmekte; hastalara ağrısız, günlük yaşantılarını etkilemeden cerrahi işlemlerin yapılması; implant yerleşimini takiben en kısa sürede protezlerini kullandırmak amaçlanmaktadır. Bunun yanı sıra yerleştirilen implantların çevresinde hem sert hem de yumuşak dokunun yapılan protetik restorasyonla biyolojik uyum içinde olması, kullanım süresi boyunca minimum veya hiç değişim göstermemesi hedeflenmektedir.

Ayrıca implantların ömür boyu fonksiyon görmeleri de hekim ve hastaların en önemli beklentisidir. Sonuç olarak yeni bir implant sistemi piyasaya sürülmeden önce başarısının ölçülebilmesi gereklidir. Schnitman ve Schulman¹⁸⁸ ile başlayan başarı kriteri arayışları Smith ve Zarb²⁰³, Buser ve ark.³⁸ çalışmalarıyla geliştirilmiş ve en sık kullanılan 1986 yılında Alberktsson ve Zarb'ın öngördüğü başarı kriterleridir.¹⁰ Bunlar:

- İmplant, ağızda herhangi bir diş veya implanta bağlı olmaksızın klinik olarak test edildiğinde mobilite göstermemelidir.
- Radyografik incelemede implant çevresinde herhangi bir radyolüsen siye rastlanmamalıdır.
- İmplant çiğneme kuvvetlerine maruz kaldığı ilk yıldan sonra vertikal kemik kaybı 0,2 mm.'yi geçmemelidir.
- Fonksiyon sırasında implantta ağrı, enfeksiyon, parestezi, nöropati gibi belirti ve semptomlar olmamalıdır.
- İmplant destekli protezler 5 yıl sonunda en az %85; 10 yıl sonunda en az %80 oranında başarı göstermelidir.

Alberktsson ve ark. kriterleri American Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından 2000 yılında geliştirilmiştir.⁹⁰ Bu başarı kriterleri:

- 1) Ağrı, enfeksiyon, nöropati, parestezi veya hayati yapıların ihlali gibi belirti/bulgu olmamalı
- 2) implantın immobil olmalı
- 3) İlerleyen peri-implant radyolüsen si olmamalı
- 4) İlk bir yıllık fonksiyon ve fizyolojik remodelasyonu takiben göz ardı edilebilir kemik kaybı (yıllık 0,2mm'den az)
- 5) İmplant destekli restorasyonun hasta ve hekimi memnun etmelidir.

1.4 Kümülatif Başarı Oranları

İmplantların kümülatif başarı oranları genellikle yıl bazında sınıflandırılmaktadır. Buna göre 5 yıldan az (kısa dönem), 5-10 yıl (orta dönem)

ve 10 yıldan uzun (uzun dönem) değerlendirmeler.²⁰³ İmplantların kümülatif başarı oranlarını etkileyen faktörler:

1. İmplantın alt veya üst çenede olması
2. Dental arktaki konumu
3. İmplant çeşidi, çapı ve uzunluğu
4. Protetik restorasyon çeşidi
5. Tek veya tam dişsizlik durumlarında kullanımlarıdır¹⁴⁷.

İmplantların kümülatif başarı oranları fonksiyonda olma sürelerine, buldukları çeneye ve tek veya tam dişsizlik durumlarında kullanımlarına göre Tablo 1-1'de gösterilmektedir.

Tablo 1-1. İmplantların kümülatif başarı oranları

	Genel	Mandibula	Maksilla	Tek diş eksikliği	Tam dişsizlik
≤5 yıl	%95,4 ³⁷	%98,2 ³⁸	%97,3 ³⁸	%98,3 ³⁹	%93,9 ⁸⁶
5-10 yıl	%92,2 ³⁷	%93 ¹⁴⁷	%88 ¹⁴⁷	%97,4 ¹⁶³	%88,3 ²²⁶
>10 yıl	%87 ¹⁰²	%91 ⁵	%81 ⁵	%89 ²¹⁸	-

İmplantların başarılarının değerlendirilmesi için önerilen bu kriterlerin en önemli eksiği ilk 1 yıllık dönemdeki krestal kemik kaybının incelenmemesidir. Buna ek olarak kısa süreli krestal kemik kaybı sonrasında stabil hale gelen ve daha fazla kemik kaybı gerçekleşmeyen fonksiyondaki implantların değerlendirilmesi de bu kriterlerin eksikliklerindedir.

1.5 Sağ Kalım (Survival) Oranları

Vaka raporlarında sıklıkla implantların sağ kalım oranları bildirilmektedir. Sağ kalım oranı implantın fiziksel olarak ağız içerisinde olması veya uzaklaştırılmış olmasına göre belirlenir. Ağrı veya hastalık nedeniyle uzaklaştırılması gerektiği halde idame ettirilen implantlar bu değerlendirmeyle hatalı olarak başarılı implant grubuna girmektedir.

1.5.1 İmplant Sağlık Kalitesi Skalası

Araştırmalarda doğal dişler klinik başarı veya başarısızlık olarak incelenmemektedir. Bunun yerine diş için ideal koşullar saptanır ve ağız içi klinik durumu bildirmek için bir skalaya göre değerlendirme yapılır. 2007 yılında İtalya Pisa'da Uluslararası Oral İmplantologlar Kongresi tarafından desteklenen Uzlaşma toplantısında İmplant Sağlık Kalitesi Skalası geliştirilmiştir.¹³⁵ Bu skalaya göre klinik durum 3 ana sınıfta incelenmektedir: başarılı, sağ kalan ve başarısız. Başarılı sınıfı ideal koşulda en az 12 ay süreyle protetik restorasyona dayanak olmuş, sağ kalan sınıfındakiler fonksiyonda olup ideal koşulda olmayan ve başarısız kategorisindekiyse çekilmiş veya uzaklaştırılması gereken implantları tanımlamaktadır. Klinik olarak başarılı, sağ kalan veya başarısızlık durumunu tanımlayan 4 implant grubu oluşturulmuştur (Tablo 1-2).

Dental implantların hekimler tarafından tercih edilmesinin en önemli nedeni son yıllardaki sistematik derlemelerde ve meta analizlerde bildirilen düşük başarısızlık oranlarıdır.^{23, 65, 73, 100, 160} Farklı firmalara ait 3000 implantın 10-25 yıllık takibi sonucunda başarı oranları üst çene için %88 ve alt çene için %93 olarak bildirilmiştir.¹⁴⁷ Buna ek olarak dişsiz krete komşu dişlerin yapısal bütünlüğünün korunması gibi biyolojik etkenler ve implant uygulamalarının geleneksel sabit restorasyonlara oranla maliyet etkinliklerinin daha yüksek olması gibi ekonomik sebepler de ileri sürülmektedir.^{27, 28} Hastalar açısından bakıldığında dental implantlar hem biyolojik yapıların korunması hem de geleneksel hareketli restorasyonlar yerine sabit restorasyonlarla fonksiyon ve estetiğin yerine getirilebilmesini sağladıkları için tercih edilmektedir. Yaşam süresinin uzaması da bu faktörlere eklendiğinde dental implant pazarının dünyada 2010 yılına göre %6 oranında artarak 2015 yılında 4,2 milyar \$ olacağı tahmin edilmektedir.²²² ADA göre ABD'de yılda 20 milyon diş çekilmekte ve yaklaşık 2 milyon implant yerleştirilmektedir bu oran her yıl yaklaşık %7 oranında artmaktadır.¹⁵

Tablo 1-2. İmplant Sağlık Kalitesi Skalası

İmplant Kalite Skalası Grubu	Klinik Durum
I. Başarılı (ideal sağlık)	<ul style="list-style-type: none"> a) Fonksiyonda ağrı veya hassasiyet olmaması b) 0 mobilite c) Başlangıca göre <2mm radyografik kemik kaybı d) Eksüdasyon hikayesinin olmaması
II. Tatmin edici sağ kalım	<ul style="list-style-type: none"> a) Fonksiyonda ağrı olmaması b) 0 mobilite c) 2-4mm radyografik kemik kaybı d) Eksüdasyon hikayesinin olmaması
III. Riskli sağ kalım	<ul style="list-style-type: none"> a) Fonksiyon sırasında hassasiyet olabilir b) 0 mobilite c) >4mm radyografik kemik kaybı (implant boyunun yarısından az) d) Sondalanan cep derinliği (CD)>7mm e) Eksüdasyon hikayesi olabilir
IV. Başarısız (klinik veya kesin başarısızlık)	<p>Aşağıdakilerden herhangi biri:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Fonksiyon sırasında ağrı b) Mobilite c) İmplant boyunun yarısından fazla kemik kaybı d) Eksüdasyon e) Ağız içerisinde olmaması

Dental implant uygulamalarındaki bu artış yüksek başarı oranlarına rağmen başarısızlık ve komplikasyon sayısını da arttırmaktadır.

1.6 İmplant Tedavilerindeki Başarısızlık ve Komplikasyonlar

Uluslararası Oral İmplantologlar Kongresi Pisa Uzlaşı Toplantısına göre implant başarısızlığı terimi kaybedilen veya uzaklaştırılan implantları kapsar. Bu

raporda fonksiyon sırasında ağrıya neden olan, mobil, implant boyunun yarısından fazla radyografik kemik kaybı ve kontrolsüz eksüdasyonu olan veya ağız içerisinde bulunmayan implantlar başarısız olarak nitelendirilir.

İmplant komplikasyonu tabiri ise standart tedavi sonucundan sapma gösteren¹¹¹ ve protez tesliminden sonra ilave tedaviye ihtiyaç duyulan durumlar¹¹³ için kullanılır. Bu tezde implant “komplikasyonu” terimi tedavi edilmediği veya müdahale edilmediği taktirde sonucu olumsuz etkileyecek durum anlamında kullanılmıştır.

1.6.1 Dental İmplant Komplikasyonlarının Sınıflandırılması

Tıp literatüründe olduğu gibi dental araştırmalarda da dental implantların komplikasyonları için evrensel tek bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Komplikasyonların tümünü veya bazılarını sınıflandırmak için bazı çabalar bulunmaktadır^{23, 64, 72, 73, 77, 100, 160}. Bazı araştırmacılar tüm komplikasyonları^{72, 73} bazıları ise tedavi aşamalarına^{23, 77, 100, 136} bağlı olarak veya yarattığı sonuca¹⁷ ya da komplikasyonun türüne göre (geriye dönebilen)¹⁵³. Sınıflandırmaların özetleri Tablo 1-3 - Tablo 1-6'da izlenmektedir.

Tablo 1-3. Tüm komplikasyonları kapsayan sınıflandırmalar

Araştırmacı	Komplikasyonlar
Esposito ve ark. ⁶⁴	<p>Biyolojik: implant başarısızlığı (osseointegrasyonun sağlanamadığı veya idame edilemediği durumlar)</p> <p>Mekanik: implant, vida, metal altyapı kırılması gibi</p> <p>İatrojenik: sinir hasarı, implant pozisyonunda hata gibi</p> <p>Hasta uyumunda sorunlar: fonetik, estetik, psikolojik gibi</p>
Goodacre ve ark. ⁷² , Goodacre ve ark. ⁷³	<p>Cerrahi</p> <p>İmplant kaybı</p> <p>Kemik kaybı</p> <p>Peri-implant yumuşak doku</p> <p>Mekanik</p> <p>Estetik/fonetik</p>
Zarb & Schmit ²²⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Cerrahi <ul style="list-style-type: none"> ○ I. aşama cerrahi sırasında ○ I. aşama cerrahi sonrasında ○ II. aşama cerrahi sırasında ○ Protetik tedavi sonrasında (yumuşak doku komplikasyonları gibi) • Protetik <ul style="list-style-type: none"> ○ Yapısal ○ Kozmetik ○ Fonksiyonel ○ Geç komplikasyonlar • İdame bakımı gereksinimleri

Tablo 1-4. Protetik komplikasyon sınıflandırmaları.

Araştırmacı	Komplikasyonlar
Jung ve ark. ¹⁰⁰	<p>Biyolojik: destek dokuları etkileyen ve implantın fonksiyonunu olumsuz etkileyen sorunlar</p> <ul style="list-style-type: none">○ Peri-implantitis ve yumuşak doku komplikasyonları <p>Estetik: Hekim veya hasta tarafından kabul edilemez veya yarı kabul edilebilir görüntü</p> <p>Teknik: implantların, bileşenlerinin ve/veya üstyapılarının mekanik hasarı</p>
Berglundh ve ark. ²³	<p>Biyolojik: destek dokuları etkileyen ve implantın fonksiyonunu olumsuz etkileyen sorunlar</p> <ul style="list-style-type: none">○ Peri-implant sert ve yumuşak doku reaksiyonları ve implant kaybı <p>Teknik: implantların, bileşenlerinin ve/veya üstyapılarının mekanik hasarı</p>
Aglietta ve ark. ⁶	<p>Biyolojik: destek dokuları etkileyen ve implantın fonksiyonunu olumsuz etkileyen sorunlar</p> <ul style="list-style-type: none">○ Peri-implantitis ve yumuşak doku komplikasyonları <p>Teknik: implantların, bileşenlerinin ve/veya üstyapılarının mekanik hasarı</p> <ul style="list-style-type: none">○ implant, veneer, altyapı, dayanak veya vida kırılması, tutuculuk kaybı ve vida gevşemesi.

Tablo 1-5. Cerrahi komplikasyonların sınıflandırılması.

Araştırmacı	Komplikasyonlar
Misch & Wang ¹³⁶	<p>Tedavi planlaması ile ilişkili</p> <ul style="list-style-type: none">○ açılama hatası, konum hatası, iletişim eksikliği <p>Anatomiyle ilişkili</p> <ul style="list-style-type: none">○ Sinir hasarı, kanama, sinüs membranı perforasyonu, komşu dişlerde hasar <p>İşlemlle ilişkili</p> <ul style="list-style-type: none">○ Mekanik (kemiğin ısınması, yoğun kemiğin uygun hazırlanmaması, osteotominin aşırı preparasyonu), primer stabilitenin olmaması, mandibula kırığı, yutma ve aspirasyon <p>Diğer</p> <ul style="list-style-type: none">○ İatrojenik hasar veya insani hatalar
Greenstein ve ark. ⁷⁷	<p>Yumuşak doku</p> <ul style="list-style-type: none">○ Hemoraji, sinir hasarı, doku anfizemi, enfeksiyon, ağrı kontrolü, yutma ve aspirasyon <p>Sert doku</p> <ul style="list-style-type: none">○ Periapikal implant patolojisi, mandibula kırığı, primer stabilitenin olmaması, maksiller sinüs veya nazal kavite perforasyonu, sinüs ogmentasyonu ile ilişkili sorunlar

Tablo 1-6. Diğer Sınıflandırmalar

Araştırmacı	Komplikasyonlar
Bashutski JD, Wang H. ¹⁷	Estetik <ul style="list-style-type: none"> ○ İnterdental papilla kaybı ○ Dişeti çekilmesi ○ İmplant marjininin ekspozu ○ Bukkal veya palatinalde konumlanmış restorasyon ○ Çıkış profili ○ Kronik enflamasyon
Park SH, Wang HL. ¹⁵³	Geriye dönüşümlü: olumsuz etkileri geçici veya kolay tedavi edilebilen <ul style="list-style-type: none"> ○ İntraoperatif ○ erken postoperatif ○ geç postoperatif ○ Protetik restorasyonla ilişkili (mekanik/biyolojik) ○ estetik/yumuşak doku ile ilişkili

Osseointegrasyon komplikasyon ve başarısızlıkları erken ve geç dönem olarak gruplandırılmıştır. Erken dönem başarısızlık: Yükleme öncesi dönemde osseointegrasyon elde edilememesidir, 16935 implantın değerlendirildiği bir çalışmada bu oran %3,6 olarak bulunmuştur.⁶⁴ Bu aşamada başarısızlığın temel nedenleri olarak yara iyileşmesini bozan cerrahi travma, prematür yükler ve enfeksiyon bildirilmiştir.⁶³

Geç dönem komplikasyonlar: İmplant cerrahisi sonrası iyileşme döneminde elde edilen osseointegrasyonun protetik yükleme sonrasında idame edilememesidir. Yükleme zamanı ve mekanizmasına göre geç dönem komplikasyonlar biyolojik ve mekanik olarak iki alt gruba ayrılmıştır.

Mekanik geç dönem komplikasyonlar: İmplant yerleştirildikten sonra ilk 4 aylık dönemde meydana gelen komplikasyonlardır.²¹⁴ İmplant, dayanak vidası kırıkları ve overdentureların tutuculuk sorunları bu grup içerisinde değerlendirilmektedir.⁷² İmplant kırıkları genel olarak protetik restorasyonun metal iskeleti, veneer materyali ve karşıt protez kırıklarını kapsar. Mekanik

komplifikasyon oranı %1,4 olarak bildirilmektedir.³⁷ İki aşamalı eksternal hegzagon bağlantılı implantların başarısızlıkları %8,7 gibi yüksek bir orandadır.¹⁹⁹ İnternal bağlantılı implantların yaygınlaşmasıyla mekanik komplifikasyon oranlarının düşmeye başladığı bildirilmektedir.⁵³

Geç dönem biyolojik komplifikasyonlar: Kronik enfeksiyon ve aşırı yükleme gibi temel faktörlerle birlikte konak özelliklerine bağlı olarak implant etrafında meydana gelen krestal kemik kayıpları ve iltihabi durumlarıdır.^{64, 184} Bu grupta izlenen destek doku kayıpları marjinal enfeksiyon ve biyomekanik aşırı yükleme veya bu iki faktörün kombinasyonu sonucunda gelişir.²¹³ Geç dönem destek doku kayıplarının metal yorgunluğuna bağlı kırıklardan kaynaklanabileceği de bildirilmiştir.⁸⁷

1.6.2 Kümülatif Başarısızlık Oranları

Başarısızlık, komplifikasyon oranları ve etiyolojileri başarı oranlarına göre daha az incelenmiştir. İmplant başarısızlıkları ve komplifikasyonları implant çeşidi, konumu, tek veya çoklu diş eksikliğini telafi amaçlı kullanımı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir.^{52, 98} Tablo 1-7’de implant başarısızlık oranlarının incelendiği bazı çalışma sonuçları listelenmiştir.

Tablo 1-7. İmplant başarısızlık oranları.

	Genel	Mandibula	Maksilla	Tek kron	Tam dişsizlik
Erken dönem	%3,4 ²⁰⁴	%3,6 ²⁰⁴	%5,3 ²⁰⁴	%1 ⁹⁵	%6 ²⁰⁴
Geç dönem (<5 yıl)	%4,6 ³⁷	%4 ¹⁴⁷	%7,5 ¹⁴⁷	%1,3 ²⁰⁸	%9,2 ⁸⁹
Geç dönem (5-9 yıl)	%6,6 ³⁷	%4,3 ²⁰⁹	%11,3 ¹⁴⁷	%2,4 ¹²⁸	%14 ⁵
Geç dönem (>10 yıl)	%7,4 ²⁰⁴	%7 ¹⁴⁷	%12 ¹⁴⁷	%2,6 ¹⁶³	-

Sonuç olarak implant başarısızlık oranları oldukça düşüktür ve geç dönem başarısızlıkları %50’sini oluşturmaktadır.⁹⁸ Günümüzde ve gelecekte

implant tedavilerindeki esas sorun geç dönem implant kayıpları ve komplikasyonları olacaktır.⁶⁴

1.7 İmplant Başarısını Etkileyen Risk Faktörleri

İmplantların kaybedilmesine veya beklenen performansı sağlayamamalarına doğrudan veya dolaylı olarak neden olan bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Risk faktörleri hekim, implant ve konakla ilişkili olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1-8).

1.7.1 Hekimle İlişkili Risk Faktörleri

Planlama aşaması:

İmplant planlaması sırasında kullanılan radyografik teknikler implant yerleştirilecek bölgedeki kemiğin miktarı ve kalitesi, anatomik oluşumlara yakınlığı hakkında bilgi verir. Panoramik radyograflar sıklıkla planlama aşamasında kullanılır ve %25 oranında görüntü magnifikasyonuna neden olduklarından kesin anatomik ölçümlerin yapılabilmesi için bazı düzeltme ve hazırlık gerektirirler.¹⁶⁸ 3 Boyutlu değerlendirme yapılmasını sağlayan volümetrik tomografi ve bilgisayarlı tomografi teknikleri planlama aşamasındaki hataların azaltılmasını sağlar.

Planlama aşamasında hastaya bağlı kuvvet faktörleri, kemik kalite ve miktarı göz önüne alınarak implant sayı ve boyutları belirlenmelidir.

İmplant tedavisi multidisipliner işbirliği gerektirmektedir. Komplikasyonların çoğu bu iletişim eksikliğinden kaynaklanır. Hasta değerlendirmesinden, restorasyonun laboratuvar aşamasına kadar ekibi oluşturan bireyler arasındaki bilgi alışverişinin implant başarısını olumlu etkilediği bildirilmektedir.^{211, 219}

Cerrahi aşaması:

Yüksek torkta kullanılan frezlerin sürtünmesi sonucunda açığa çıkan ısı nedeniyle implant yuvasında hasar meydana gelir ve erken dönemde implant kayıplarına neden olur.¹⁵⁶ Kemik 1 dakika süreyle 47°C'de ısıya maruz kalırsa nekroze olur.⁶¹ İrrigasyon ve keskin frez kullanımı ısı oluşmasını azaltır. Brisman³⁶ piyesamenin devrini arttırıp, yükünü azalttığında daha etkin kesme ve

daha az sürtünme ısıyı açığa çıktığını göstermiştir. Başarısız implantların %3,6'sı cerrahi travma kaynaklıdır.⁶³

İmplant cerrahisi sırasında periosteal flep elevasyonu sonucu kemiğin açığa çıkartılması ve implant yerleştirilmesi sırasında krestal bölgeye uygulanan aşırı basıncın iyileşme dönemindeki implant kayıplarında neden olabilir. Cerrahi travma nedeni ile başarısızlığa uğrayan implantların genellikle fibröz bağ dokusu ile çevrelenmiş olduğu görülmektedir.

İdeal pozisyonda yerleştirilmeyen implantlar çiğneme sırasında aksiyel olmayan kuvvetlere maruz kalır. Bu durum, yüksek çiğneme kuvvetlerini karşılaması gereken ve sıklıkla düşük densitedeki kemiğin olduğu posterior implantlarda kırılmalara ve peri-implant kemik kayıplarına neden olur.¹⁰³ Benzer durumlarda kısa implant kullanımı da aynı sonuçları doğurmaktadır.

Postoperatif faktörler

Protetik restorasyonlarla ilişkili tasarım ve rehberlik hataları implant başarısını etkilemektedir. Artmış okluzal yükler (kaspın veya okluzal düzlemin çok yüksek olması, karşıt diş/implantla geniş bir yüzey alanının teması) implant kırıklarına ve peri-implant kemikte mikro kırıklara neden olur.^{70, 170} Kron genişliği, kasp yüksekliği, rehberlik ve okluzal düzlemde yapılacak uyumlamalar okluzal kuvvetlerin kontrolünü sağlar.²²⁰ T-scan okluzal analiz sistemi bilgisayar destekli kantitatif okluzal değerlendirme yapılmasını kolaylaştıran bir araçtır.⁴²

İdeal olarak okluzal yükler implantın uzun aksı boyunca kemiğe iletilmelidir. Lateral ve aksiyel olmayan kuvvetlerin azaltılması gereklidir.¹⁰¹ Aksi takdirde okluzal yükler krestal peri-implant kemik ve dayanağın boyun kısmında yoğunlaşır.^{144, 145} Aşırı yükleme implantın osseointegrasyonunun kaybına, dayanak kırılmalarına neden olabilir. İmplant yuvasıyla ilişkili olarak kemikte mikro kırıklara ve marjinal veya periapikal kemik kaybına neden olabilir.¹⁵⁶ Bu nedenle hatalı implant destekli restorasyonlar implant başarısızlıklarına neden olabilmektedir ancak peri-implant kemik kayıpları ideal şekilde fikse edilmiş implantlarda da görülebilmektedir. Bu konu biyolojik okluzal yükleme başlığı

altında incelenecektir. Günümüzde bu tarz komplikasyonlara çok sık raslanılmamakta ve gelecekte daha da az karşılaşılabilecektir.^{11, 52, 57, 64}

Tablo 1-8. İmplant başarısını etkileyen risk faktörleri.

Risk Faktörü	Mekanizma	Başarısızlık, komplikasyon çeşidi
Hatalı hasta seçimi	Yetersiz kemik, implant çevresi kemik kırıkları	Erken dönem
Uygunsuz materyal/tasarım	İmplant kırıkları, metal yorgunluğu	Erken, ara veya geç dönem
Uygun olmayan implant veya dayanak boyutu	İmplant kırıkları	Ara veya geç dönem
Aşırı yükleme	Mekanik olarak indüklenen aşırı kemik rezorpsiyonu	Ara veya geç dönem
Yüksek ısı	İmplant yuvası yıkımı, iyileşme sorunları	Erken dönem
Parafonksiyonel alışkanlıklar	Mekanik olarak indüklenen aşırı kemik rezorpsiyonu veya kemik kırıkları	Erken veya ara dönem
Sistemik faktörler	Kötü kemik kalitesi (osteoporöz, osteomalazya)	Ara veya geç dönem
İlaçlar	Kötü kemik kalitesi	Ara veya geç dönem
Okluzal yükler	Mekanik olarak indüklenen orta derecede kemik rezorpsiyonu	Geç dönem
Kötü hijyen	Patojen bakteri/plak indüklü kemik rezorpsiyonu	Ara veya geç dönem
İmplant yüzeyinin biyouyumluluğu	Konak doku cevabı	Geç dönem

1.7.2 İmplant Materyaliyle İlişkili Risk Faktörleri

1) Dental implantların materyal özellikleri

İdeal dental implant materyalinin sahip olması gereken özellikler:

- a. Biyolojik olarak uyumlu olmalı^{55, 184}
- b. Protetik fonksiyon için yeterli sertlikte olmalı
- c. İmplantı çevreleyen kemik ve yumuşak dokuya adapte olabilmeli
- d. Protetik restorasyonlara gelen okluzal yükleri alveoler kemiğe dağıtabilmeli
- e. Peri-implant mikrobiyal flora dirençli olmalıdır.¹¹⁷

Günümüzde implantların hiçbiri bu kriterlerin tümünü sağlayamamaktadır. Piyasadaki dental implantların çoğu titanyum veya titanyum alaşımlarından (Ti-6Al-4V) üretilmektedir. Ticari saf titanyum içerdiği interstisyel eleman (karbon, oksijen, nitrojen ve hidrojen) miktarına bağlı olarak 4 sınıfa ayrılır. İnterstisyel elemanlar titanyumun mekanik özelliklerini geliştirir. Grade 5 titanyum, titanyum 6AL-4V, (% 6 Alüminyum ve % 4 Vanadyum içeren titanyum alaşımı) ticari saf titanyum ile benzer osseointegrasyon özelliği ile birlikte daha iyi çekme ve kırılma dayanımı sağlamakta ve bazı dental implantların üretiminde kullanılmaktadır. Son yıllarda dental implant materyali olarak seramik malzemelerin kullanımı gündeme gelmiştir. Zirkonyum dioksit, periyodik tabloda titanyuma yakın bir metaldir, biyouyumlu zirkon implantlar dişe yakın renkleri nedeniyle estetik olma avantajına sahiptir. Rutin kullanıma girmeleri için uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.²²¹

2) Yüzey Özellikleri

İmplant yüzeyi boyun ve gövde olarak ikiye ayrılır. Boyun kısmında bakterilerin adezyonunu azaltmak ve peri-implantitis gelişimini engellemek için genellikle parlak yüzeyler tercih edilir. Gövde kısmında ise pürüzlü yüzeyler osseointegrasyon oranını ve osteoblast adezyonunu arttırmaktadır.^{126, 141}

Artan pürüzlülüğün histolojik olarak daha yüksek düzeyde osseointegrasyon değerleri vermesi çeşitli kaplama tekniklerinin geliştirilmesine

neden olmuştur. Bu tekniklerden titanyum plazma sprey⁹⁹ ve hidroksiapatit¹⁶⁴ kaplamalar en yaygın olarak kullanılmış ancak, hidroksiapatit kaplamaların implant yüzeyinden ayrıldığını gösteren çalışmalar⁹⁴ kaplamalara olan ilgiyi yüzey aşındırıcı tekniklere yöneltmiştir. Günümüzde birçok implant sistemi kumlama ve asitle pürüzlendirme tekniklerini genel yüzey özelliği olarak tercih etmektedir.^{40, 186}

Son elli yılda implant materyalleri beklentileri karşılama doğrultusunda büyük gelişme göstermiştir. Bu gelişmelere rağmen implant başarısızlıklarını engellemek ve hizmet süresini uzatmak için biyolojik olarak daha uyumlu ve fonksiyonel materyaller için AR-GE çalışmalarına ihtiyaç vardır.

1.7.3 Konakla İlişkili Faktörler

Dental implantlar oral kavite içerisinde peri-implant yumuşak dokular ve kemikle temas halindedir, dolayısıyla mikroorganizmalar ve konakla ilişkili faktörler implantın fonksiyon ve sağ kalımını etkilemektedir. Konakla ilişkili prognostik faktörler lokal ve sistemik olarak iki grupta incelenebilir.

1) Lokal Risk Faktörleri

a) Biyomekanik Okluzal Yükleme: İdeal koşullarda yapılmış ve optimal okluzal restorasyonu olan implantlarda bile peri-implant kemik kayıpları görülmektedir. Bu durum dental implantlarla dişlerin karşılaştırılmasıyla açıklanabilir. Okluzal kuvvetlere karşı periodontal ligamentin dişleri nasıl koruduğu üç fonksiyonel hipotezle açıklanmaktadır.

i) Periodontal ligament (PDL), gerilerek dokuları destekler.¹³⁸ Özellikle Tip I ve III kollajen periodontal ligamentte çekme dayanımı sağlar. İnsan vücudunda en hızlı remodele olan doku periodontal ligamenttir, günlük olarak periodontal ligament kollajeninin %10'u remodele olur.¹¹⁴ Bu durum PDL'teki kollajenin artmış okluzal yükler altında çok çabuk yaşlandığını ve yapısal bütünlüğünün kolaylıkla bozulabildiğini ancak hızlı remodeling ile idame edilebildiğini ortaya koymaktadır.

- ii) PDL viskoelastik bir sistem oluşturarak okluzal yükleri hafifletir. Yükler altında sıkışan PDL, doku, kan ve lenf damarlarına sıvı sızdırarak oluşan etkiyi absorbe eder.¹⁵⁸
- iii) PDL, stres geribildirimiyle fonksiyon gören stomatognatik sistemin bir parçasıdır. bir ya da birkaç dişin aşırı yüklenmesini önlemek için Çiğneme kaslarını kontrol eden duyusal girdi, aktive olan negatif geri besleme tarafından sınırlanır.¹²¹

PDL'in bu üç fonksiyonu sayesinde alveoler soket tarafından güvenli şekilde dağıtılamayan aşırı okluzal yükler bile çevre dokulara zarar vermeden kontrol altına alınabilir. Dişler okluzal yüklerin miktarıyla uyumlu oranda hareket ederler ancak aşırı yükler altında bile çok az hareket ettikleri gösterilmiştir. Dental implant ve kemik arayüzü aşırı yükler karşısında oluşan gerilimi PDL gibi dağıtamamaktadır. İmplantlar etrafında PDL'teki stres reseptörleri de bulunmamaktadır ve stomatognatik sistemdeki diğer reseptörler PDL'tekiler kadar hassas değildir.¹⁰⁸ İmplantlardaki optimal olmayan kuvvet emici ve dağıtıcı sistemler nedeniyle implantlar 50-150µm kadar hareket ederler.²⁰⁷ Üst santral kesici dişlerin horizontal yönde 0-2µm hareket ettiği düşünülürse, implantın maksimal hareketinin dişlere göre ne kadar az olduğu ortaya çıkmaktadır.¹³⁸ Sonuç olarak aşırı okluzal yükler peri-implant kemikte koruyucu PDL olmadığından gerilmeye neden olmaktadır. Bu gerilmeler de kemik rezorpsiyonunu başlatabilir. Aşırı yükleme ile kemikte mikro fraktürler oluşur. Hatta fazla yükleme kontrol edilse bile geri dönüşümünün mümkün olmadığı bildirilmiştir.¹³⁴ Mekanik yükler altında osteositler kollajenaz-1 (MMP-1) üretimini arttırarak kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır.¹⁶⁹ MMP-1 kemikteki temel yapısal kollajen olan tip I ve III'ü parçalar.¹⁸³

Branemark implantlarda yükleme sonrası ilk yılda 1 – 1,5 mm kemik kaybını takiben yıllık 0,2 mm kemik kaybının gerçekleştiği gösterilmiştir.^{4, 10} Yıllık 0,2 mm den az kemik kaybı implantolojide başarı kriteri olarak kabul edilmiştir.¹⁰ Sağlıklı periodonsiyumu olan dişler etrafında ise yıllık kemik kaybının 0,1 mm olduğu kabul edilmektedir.⁸⁸ 25-65 yaşları arasında yıllık kemik kaybı 0,07-0,14 arasında değiştiği bildirilmiştir.¹⁵² Bu sonuçlar

karşılaştırıldığında yıllık peri-implant kemik kaybı sağlıklı dişler etrafında izlenen kemik kaybının iki katıdır.

Çene kemiklerinin farklı bölgelerindeki kemik kalitesi ve bu bölgelere uygulanan farklı orandaki yükler implant başarısının implant konumuyla ilişkisini açıklamaktadır.¹³⁴ Sonuç olarak peri-implant kemik kayıplarını etkileyen faktörlerden biri implantın maruz kaldığı yüklerdir. Doğal dişlere göre özellikle yük absorpsiyonu konusunda eksiklikleri olan dental implantlar bu dezavantajlarına rağmen bazı geleneksel protetik tedavilere göre oranla daha başarılıdır.

1.7.4 Peri-implant dokuların bakteriyel enfeksiyonu

İmplant çevresi dokular gerek hücresel gerekse vaskülarizasyon bakımından periodontal dokulara göre daha zayıftır.¹⁵⁹ Bu yüzden peri-implant dokuları içine alan hastalıkların ilerleyişi hızlı ve etkisi yıkıcı olabilir. İmplant sağlığının belirlenmesinde krestal kemik önemli bir göstergedir.¹³⁴

İdeal durumda hem doğal diş hem de implant çevresindeki kemik kaybı minimum olmalıdır. Kemik kaybı, görüntüleme metodlarının yanı sıra, sondalama derinliği ile de takip edilebilir. Peri-implant yumuşak dokuların sondalama derinliğinin krestal kemik seviyesi ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir.¹³⁴

Kötü oral hijyen ve pürüzlü implant yüzeyi dental plak biyofilminin oluşumunu kolaylaştırır. İmplantların ömrünü uzatmak için boyun bölgesinde plak akümüasyonunu arttıran pürüzlü yüzey olmamalıdır.⁷⁸ İmplant bileşenleri arasındaki mikro-açıklıklar (micro-gaps) bakteri adezyonunu ve kolonizasyonunu kolaylaştırır. Bu açıklıklar genellikle implant ve iyileşme başlığı veya dayanak arayüzünde bulunur.¹⁴⁶ Oral hijyen uygulamaları ve profesyonel implant idamesi şarttır.²⁰⁶

Başlangıç remodellingi sonrasında meydana gelen kemik kayıplarının sıklıkla bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olduğu kabul edilmektedir.

Peri-implant mukozitisin belirlenmesinde en önemli kriter 25 gramlık kuvvetle sondalama sonrasında gelişen kanamadır (<0,25 N).

Peri-implantitis ise krestal kemik kaybıyla birlikte sondalamada kanama ve/veya periimplant cep derinliğinde artışla karakterizedir. Peri-implant ceplerden süpürasyon da sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur.

Peri-implantitisin başlama veya sürme nedenleri arasında iatrojenik faktörlerin de bulunabileceği göz ardı edilmemelidir (siman artıkları, restorasyon ve/veya dayanağın oturmaması, aşırı konturlu restorasyonlar, implantların hatalı konumları, teknik komplikasyonlar). İmplant yerleştirilirken adaptif kapasitenin sınırlarını aşan travma kaynaklı yıkımlar da bu duruma eşlik edebilmektedir.

Platform-switch gibi implant ve/veya bazı dayanak tasarımları da sondalamayı zorlaştırabilir veya tam lezyon yayılımını yansıtmayan sığ ölçümlere neden olabilir.

Dental implantların klinik başarısı birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Dental implantların başarısızlığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında başarısızlık oranları^{62, 91} üzerinde durulurken, geç başarısızlıkların peri-implantitisten ve aşırı yükten kaynaklandığını rapor eden çalışmalar da mevcuttur.⁸⁵

Dünya üzerinde erişkin popülasyonun yaklaşık %50'sinde⁸ en sık rastlanılan hastalıklardan biri olan periodontal hastalık, dişleri çevreleyen dokuların bakteriyel irritasyonu ile karakterizedir ve ilerlemiş vakalarda diş kaybıyla sonuçlanır. Her ne kadar peri-implant dokular doğal dişlerden farklılık gösterse de, dental implant kaybına neden olan mekanizmaların periodontitisle benzer özellikler taşıdığı görülmektedir.¹⁶⁶

Peri-İmplant Mukozitis, Peri-İmplantitis

İmplant çevresi dokulardaki patolojik değişimler peri-implant hastalıklar olarak genel bir kategoriye dahil edilmektedir. İmplant çevresi yumuşak dokuda sınırlı kalan ve geri dönüşümlü olan inflamatuvar değişiklikler peri-implant mukozitis olarak adlandırılmaktadır. İmplant çevresi yumuşak dokuda inflamasyona ilaveten ilerleyen kemik yıkımının görüldüğü inflamatuvar lezyon ise peri-implantitis olarak adlandırılmaktadır.

Çeşitli hayvan çalışmalarında implant çevresi mukozada plak akümülyasyonuna karşı gelişen cevabı incelemek amacı ile deneysel periodontitis ve peri-implantitis modelleri oluşturulmuştur.^{112, 122, 189} Bu çalışmalar, dizaynlarındaki farklılıklarına rağmen, benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Sonuç olarak; derin ceplerde oluşan plak formasyonunun hem doğal dişlerde hem de implantlar çevresinde benzer olduğu ve başlıca olarak Gram negatif ve anaerobik türlerden meydana geldiği gösterilmiştir. Fakat inflamasyon yayılımının doğal dişler ve implantlar çevresinde farklılık gösterdiği bildirilmiştir.¹²² Plakla ilişkili periodontitiste lezyonun ilerlemesi bağ dokusu tarafından sınırlandırılırken; implant çevresi dokularda lezyon doğrudan alveoler kemikle ilişkidir. Sonuç olarak implant çevresi dokuların, periodontal dokulardan farklı olarak plakla ilişkili, ilerleyen lezyonlara karşı daha az organize olduğu bildirilmiştir.¹¹²

Peri-implant Mukozitis

Tonetti ve Schmid²¹³, peri-implant mukozitisini; implant çevresi mukozal dokularla sınırlı olan geri dönüşümlü bir inflamatuvar lezyon olarak tanımlamışlardır, peri-implantitisin ise dental implantlar çevresinde kemik yıkımıyla başladığını bildirmişlerdir.

Peri-implant mukozitisin klinik özellikleri gingivitise benzerdir ve şişlik, kızarıklık gibi inflamasyonun klasik semptomlarını gösterir. Peri-implant mukozitisin değerlendirilmesinde sondlamada kanama göz önünde bulundurulmalıdır.

Peri-implant mukozitisin etiolojisinde bakteriyel dental plak rol oynar.⁵¹ Dişeti ve peri-implant mukozanın, dental plağa verdiği erken ve uzun dönem cevap, hayvan deneyleri ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla incelenmiştir. Yapılan çalışmalarla diş ve implantlarda miktar ve içerik açısından benzer plak oluştuğuna ve implantların erken mikrobiyal plak oluşumuna dişle benzer cevabı verdiğine karar verilmiştir.^{59, 162} Buna ek olarak implant ve dişlerdeki ilk plak oluşumuna dokunun verdiği cevap immunohistokimyasal olarak incelendiğinde, yumuşak dokuda inflamasyonun plak oluşumuyla ilişkili olduğu, gingiva ve peri-

implant mukozadaki lezyonların boyutsal açıdan benzer şekilde büyüdüğü gösterilmiştir.²²⁷

Üç aylık plak birikimi sonunda peri-implant mukozadaki lezyonun gingivadakine göre daha çok genişlediği ve apikale doğru daha çok ilerlediği görülmüştür. İki dokudaki lezyonun fibroblast içeriği açısından farklı olduğu, implant çevresi mukozada daha az sayıda fibroblast olduğu bulunmuştur. Dokunun yeniden yapımını sağlayan kollajen ve matriksi oluşturan fibroblast sayısının azalmasıyla, doku yıkımının daha hızlı ilerlediği rapor edilmiştir.¹²³

Peri-implantitis

Peri-implantitis, peri-implant mukozitisin ilerlemesiyle, implantın boyun bölgesi çevresindeki marjinal kemikte başlayan, daha sonra oluk şeklinde ilerleyerek, radyografıta görünür hale gelen bir seri inflamatuvar reaksiyon sonucu oluşan lezyondur. Diagnozunda klinik olarak sondlamada kanama ve radyografıta kemik kaybı teşhis edilmelidir. Peri-implantitis ilk olarak peri-implant dokuların marjinal kısmını etkiler ve bu süreçte implantın stabilitesinde bir değişiklik olmaz. Bu yüzden implant mobilitesi peri-implantitis için gerekli bir bulgu değildir, hastalığın ileri safhalarında osseointegrasyonun tamamen kaybıyla görülebilir.

Peri-implantitis lezyonları genelde asemptomatiktir ve rutin kontrol randevuları esnasında tespit edilir. Dişler ve implantlar etrafında sondalama bu kontroller esnasında dikkatle yapılmalıdır. Artmış cep derinliğine eşlik eden kanama ve supurasyon peri-implant dokuların patolojisinde göstergedir. Ancak köprü dizaynı gibi bölgeye erişilebilirliği etkileyebilecek faktörler sondalama yapılmasına izin vermeyebilir. Klinik muayenede bölgeden alınacak radyograflar diagnozda kullanılabilir. Peri-implantitiste kemik defektleri bir veya birkaç implant etrafında gelişebilir. Radyografik görüntü implantın etrafında çanak şeklindedir ve implantı genelde dairesel olarak çevreler.

Peri-implantitis dental plağın kompozisyon ve miktar olarak benzer olmasından dolayı periodontitise çok benzer.⁸¹

İnsanlardaki peri-implantitis sıklığını tahmin etmek zordur ancak yerleştirilen tüm implantlarda %2-10 arasında değiştiği bilinmektedir.¹²³

Periodontal ve peri-implant dokulardaki inflamasyonun dağılımı şekli farklılık gösterir. Periodontitiste lezyonlar bağ dokuda sınırlıyken, periimplantitiste lezyonlar alveolar kemiğe doğru ilerler. İmplant çevresi dokuların histolojik yapılarından dolayı, ilerleyen, plak kaynaklı lezyonların sınırlanmasının başarısız olduğu öne sürülmüştür. Yapılan farklı süreli çalışmalarla bu bulguların geçerliliği doğrulanmıştır.^{60, 74, 129, 154}

İnsanlarda implant çevresi bölgelerden alınan doku örneklerinin histopatolojik analizi, mukozada geniş inflamatuvar hücre infiltratlarının olduğunu gösterir.^{24, 157, 185} Bu inflamatuvar hücre infiltratı makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşur.^{24, 157} Sanz ve ark.¹⁸⁵ peri-implantitisli 6 hastadan aldıkları yumuşak doku biyopsilerini analiz etmiş ve bağ dokunun %65 lik kısmının inflamatuvar hücre infiltratıyla kaplı olduğunu rapor etmiştir. Berglundh ve ark.⁹⁶, insan peri-implantitis lezyonlarında ayrıca çok sayıda polimorfonükleer lökosit hücresi olduğunu gözlemlemiştir. Bu hücrelerin sadece cep epiteli ve lezyonla ilişkili alanlarda değil, ayrıca implant yüzeyinden uzakta yer alan damar çevresindeki kompartmanlarda da görüldüğünü bildirmiştir. Ayrıca, lezyonun apikal kısmında inflame bağ dokunun implant yüzeyindeki biyofilm ile direkt temasta olduğu görülmüştür. Peri-implantitis bölgelerinde çok sayıda nötrofil bulunması ve lezyon ve biyofilm arasında epitel olmaması, peri-implantitisin periodontitis lezyonlarından farklı özellikleri olduğunu göstermektedir.

Ericsson ve ark.⁵⁹ 3 aylık dönemde müdahale edilmemiş plak birikimine karşı dişeti ve peri-implant dokuların cevabını değerlendirmişlerdir. Hafif sondalama ile marjinal yumuşak doku kanaması hem implantlarda hem dişlerde gözlenmiştir. Uzun süren plak birikimi, dişeti ve peri-implant mukozaya infiltrasyon gelişimi ile sonuçlanmıştır. Her iki infiltrasyonun birçok ortak özelliği vardır fakat peri-implant mukozadaki apikal uzantı, dişetinde karşılık gelen lezyona göre çok daha belirgindir. Dişler için, 3 haftadan 3 aya kadar müdahale edilmemiş plak birikimi ilerleyen inflamatuvar lezyon uzantılarına neden olmamıştır; ancak implantlarda, apikal yönde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun sürekli olarak ilerleyen yayılımı gözlenmiştir. Bu bulgu cebin mikrobiyal ortamının apikale doğru yayılmasını önlemede dişetin savunma mekanizmasının peri-implant mukozaya göre daha etkin olduğunu

göstermektedir. Bu hipotez daha sonra Lindhe ve ark.¹²² ve Marinello ve ark.¹²⁹ tarafından desteklenmiştir.

Periodontal ve peri-implant yumuşak dokular birçok ortak özellik göstermekle birlikte, kollajen fibrillerin yerleşimi ve peri-implant mukozanın yüksek kollajen içeriği ve düşük sayıda fibroblast bulunması gibi farklılıklara da sahip olduğu bilinmektedir. Peri-implant mukoza, plak enfeksiyonu gibi dış irritasyonlara karşı bozulmuş savunma mekanizması ile sonuçlanacak skar dokusu oluşturma özelliğine sahiptir.¹⁵¹

Mombelli ve ark.¹³⁷ peri-implantitisin klinik özelliklerini aşağıdaki şekilde tarif etmiştir:

- 1) Radyografik olarak gözlenebilen vertikal krestal kemik kaybı
- 2) Radyografik kemik kaybı ile ilişkili implant çevresi cep formasyonu
- 3) Hafifçe sondlama sonrasında genellikle süpürasyonla birlikte olan kanama
- 4) Mukozada ödem ve hiperemi
- 5) Tipik olarak ağrı görülmemesi.

Kısmi dişsiz hastalarda implantlarda görülen peri-implantitis riski tam dişsiz hastalarda görülen riskten daha fazladır. Kısmi dişsiz vakalarda doğal dişler implantlar için periodontal patojenler açısından rezervuar rolü oynadığı bildirilmektedir.

Özetle başarısız dental implantlar etrafındaki mikrobiyal flora genel olarak periodontal hastalıklı doğal dişlerin florası ile benzerlik göstermektedir. Periodontitis ve peri-implantitis florasının büyük bir bölümünü oluşturan gram (-) anaerobik mikroorganizmalar hem diş hem de implant etrafında kemik kaybına neden olurken akut enflamatuvar cevabın başlamasına neden olan endotoksin ve lipopolisakkaritleri de üretirler.

Sigara, tütün kullanımı.

Nikotin dişeti fibroblastları tarafından kollajen üretimini inhibe ederek kollajen yıkımını teşvik eder.²¹⁰ Nikotin periodontal ligament hücreleri için

sitotoksiktir ve çoğalmalarını inhibe eder.¹² Osteoblast benzeri hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını engeller ve alveolar kemiğin kalitesini düşürür.²²³ Serum nikotin düzeyleri periodontal ataçman kaybıyla bağıntılıdır.⁷¹ ABD’de 12.329 periodontitisli hastanın incelendiği çalışmada vakaların %50’sinden fazlasında sigara içmek risk faktörü olarak belirlenmiştir.²¹² Sigara tüketiminin dental implant kayıplarına neden olduğu da bildirilmiştir.¹⁹¹

Parafonksiyonel alışkanlıklar, brüksizm

Parafonksiyonel alışkanlıklar ve brüksizm sıklıkla karşılaşılan okluzal hastalıklardır. Aşırı okluzal yükler dental implantların kaybı için bir risk faktörüdür. Kontrollere oranla parafonksiyonel alışkanlığı olan bireylerde metal yorgunluğu ve implant kırıkları daha sık izlenmektedir. Tüm implant kırıklarının %77’sinden fazlası kronik brüksizm hikayesi veya bulguları olan bireylerde görüldüğü bildirilmektedir.¹²⁵ Parafonksiyonel alışkanlıklar peri-implant kemik kayıplarının artmasına neden olmaktadır.⁵⁸ Dental implant destekli restorasyon planlaması sırasında parafonksiyonel alışkanlığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.¹³⁴

Sistemik Faktörler

Sistemik faktörler implantın sağ kalımı için önemli bir belirleyici olan kemiğin kalite ve kantitesini etkilerler. Bu sistemik faktörler arasında kötü kontrollü diyabet, osteoporöz, osteomalazy, radyoterapi ve ilaçlar sayılabilir.¹⁷⁵

Diabetes mellitus.

1998 yılında ABD’de Diabetes mellitusun, ölümlerle neden olan ilk beş hastalık arasında yer aldığı bildirilmiştir.⁸⁰ Diabet periodontal hastalık için de bir risk faktörüdür.¹³³ Diabetik lezyonlar kemik, dişeti ve damarları etkiler. Hastalık, kollajen sentezini baskılar ve MMP üretimini artırır. Tükürükteki MMP-8 ve MMP-9 miktarı dişeti kanaması ve cep derinliği gibi periodontal indekslerle ilişkili bulunmuştur.⁴⁶ MMP-8 ve MMP-9 dişeti ve kemik dokularında tip I kollajenin parçalanmasına neden olur. Kontrollü diyabet dental implant uygulamaları için risk faktörü veya kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Kısa dönemde diabetlilere uygulanan dental implantlarda herhangi bir başarısızlık olmadığı bildirilmiştir.¹⁴⁹

Osteoporöz

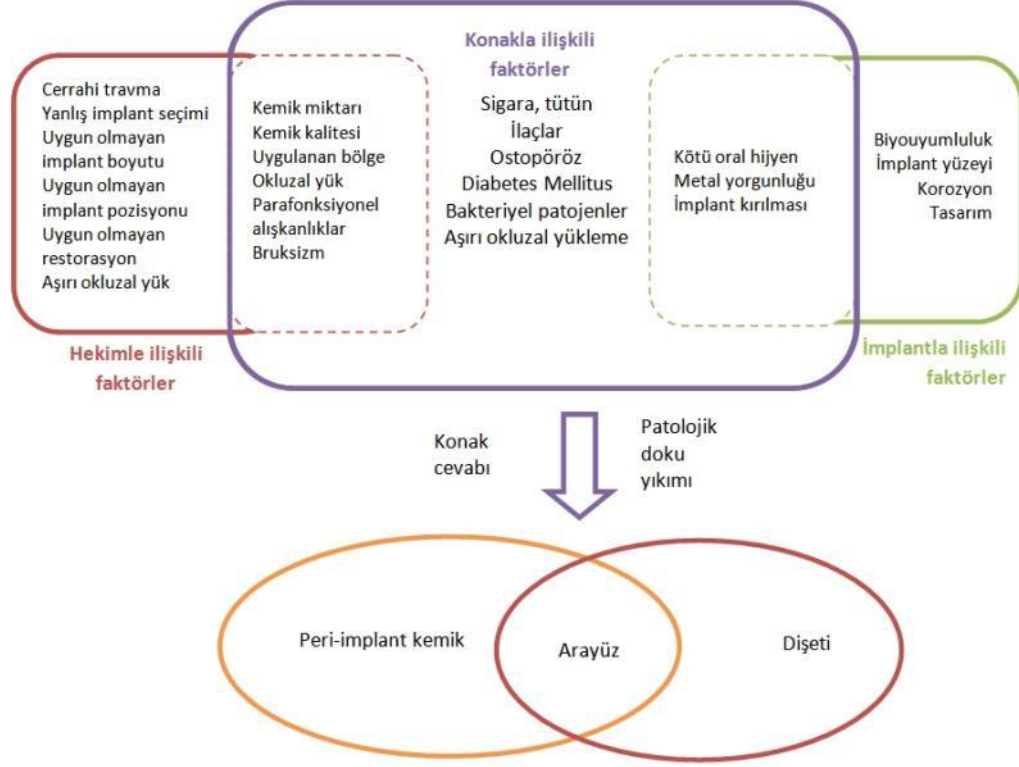
Sadece Avrupa, Japonya ve ABD'de 75 milyondan fazla insanı etkileyen son derece sık karşılaşılan bir hastalıktır.²⁰⁵ Osteoporöz kaynaklı temel patolojik durumlar düşük kemik kütlesi ve kırılabilirliğe neden olan kemiğin mikroskobik yapısındaki bozukluklardır. Osteoporöze neden olduğu düşünülen faktörler arasında genetik yatkınlık, sistemik ve lokal hormon düzeylerinde değişimler ve çevresel etkenler bulunmaktadır.¹¹⁵ Osteoporöz maksilla ve mandibulayı da etkilemekte ve bu durum da implant başarısızlıkları ve periodontal hastalıklar için kimi zaman risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Dental implantın yerleştirildiği kemik yuvasının kalitesi günümüzde osteoporöz hastalarının periferik kemik kalitesinden bağımsız değerlendirilmekte ve daha hassas bir belirleyici olduğu düşünülmektedir.¹⁸ Uzun süreli sonuçlar bulunmamakla birlikte, kısa dönemde dental implantların osteoporöz hastalarında başarılı olduğu bildirilmiştir.⁵⁴

İlaçlar ve Radyoterapi

Kortikosteroidler osteoklastogenezi uyarak kemik rezorpsiyonunu artırır ve iatrojenik osteoporöze neden olur.⁴¹ Doksorubisin ve metotrekzat gibi immünmodülatör ilaçlar osteoblastları inhibe ederek kemik oluşumunu azaltırlar.⁶⁸ Osteoporöz tedavisinde kullanılan bifosfonat grubu ilaçların da uzun süreli kullanımları sonucunda çene kemiklerinde travma sonrasında nekroza neden oldukları bildirilmektedir.⁷⁵ İmplantlar kanser hastalarının rehabilitasyonu için sıklıkla tercih edilmektedir. Oral kanseri olan hastalarda tümör rezeksiyonu sonrasında sıklıkla radyoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapi lokal kemik kalitesini bozmakta ve uzun vadede dental implantların prognozunu olumsuz etkilemektedir. Literatürde bir çalışmada radyoterapinin kısa dönem implant başarısını etkilemediği gösterilirken,⁹⁷ bir diğer araştırmada implant sağ kalımının daha düşük olduğu²¹⁷ gözlenmiştir.

Peri-implant kemik kaybına neden olan konak kaynaklı çok sayıda faktör bulunmaktadır. Buna ek olarak hekim ve implant materyalinden kaynaklanan risk faktörleri de incelendiğinde peri-implant kemik kaybını tek başına veya kombine olarak etkileyen ve birbiri içerisine geçmiş çok sayıda etken

bulunmaktadır (Şekil 1-1). Bu faktörler konak cevabının etkisiyle peri-implant destek dokularda ilerleyen kemik yıkımına neden olur.



Şekil 1-1. Peri-implant doku yıkımına neden olan faktörler.

1.8 Tedavi Seçenekleri

Peri-implantitis tedavisinde flep prosedürleri, lokal veya sistemik antimikrobiyal ajan kullanılması, açığa çıkmış implant yüzeylerinin dekontaminasyonu gibi birçok yöntem kullanılabilir.¹⁷⁸ Aynı zamanda kemik rejenerasyonu ve reosseointegrasyonu arttırmak amacıyla bariyer membranlar ve kemik greftleri kullanılabilir.¹⁷⁸

Daha önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlar peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavisinin öngörülebilir olmadığını ve yararlı klinik sonuçların 6-12 aylık bir süreçle sınırlı olduğunu göstermektedir.^{171-173, 192, 194} İmplant etrafının tekrar enfeksiyonu, cerrahi olmayan debridmanın titanyum implant yüzeylerindeki bakteriyel birikimleri yeteri kadar uzaklaştırılamamasına bağlanmıştır ve bu durum yeni kemik-implant kontakını engellemektedir.¹⁹⁴

Buna karşın peri-implantitisin cerrahi tedavisi kemik rejenerasyonu açısından daha etkili bulunmuştur.¹²⁴ Yapılan hayvan deneyleri cerrahi yaklaşımın implant etrafında inflamatuvar hücre infiltratını dağıttığını ve yeni kemik dolumu ile kemik-implant kontağının tekrar sağlanabileceğini göstermiştir.^{127, 155, 190, 193} Bu nedenle kemik augmentasyon prosedürleri ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu teknikleriyle kombine cerrahi protokoller üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Rezorbe olmayan membranlar ve rezorbe olabilen kollajen materyaller gibi yapılar, implant yüzeyinden epitel ve gingival bağ doku elemanlarının apikale proliferasyonunu önlemek için kullanılmaktadır. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunu açıklayan konsept bir bariyer kullanılarak hızlı rejenere olan dokuların (epitel ve bağ dokusu) uzaklaştırılması şeklindedir; bu da defekt içine periodontal ligamentten veya alveolden farklılaşma potansiyeline sahip hücrelerin göç etmesine izin verir. Çeşitli rezorbe olabilen bariyer membranlar ve greft kombinasyonlarıyla ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır.

Kemik rejenerasyonunda membran ve greftlerin yanı sıra PDGF, IGF, TGF- β ve BMP gibi büyüme faktörleri uygulanmaktadır.

Son yıllarda yaygınlaşan trombositten zengin plazma/fibrin uygulamalarıyla, büyüme faktörleri yoğunlaştırılmış halde cerrahi bölgesine uygulanarak yara iyileşmesi ve rejenerasyonun hızlandırılmasına çalışılmaktadır.

Tablo 1-9. Peri-implant kemik defektlerinin tedavisini inceleyen çalışmalar.

Çalışma	denek ve implant sayısı	Defekt tipi	Tedavi	Çalışma zamanı	Sonuçlar	Not
Leonhardt ve ark. ¹¹⁹	9 hasta 26 implant	Sondlamada kanama ve supurasyon Kemik kaybı > 3 yiv	Sistemik a.b + flap op. + hidrojen peroksitle implant yüzey dekontaminasyonu	60 ay	İmplantların %58inde iyileşme. 7 implant kaybı. 19 implantta kemik kaybı izlenirken 6 implantta kemik kazancı görülmüştür. Ort. gingival kanama %100den %5e düşmüştür.	
Romeo ve ark. ¹⁷⁷	19 hasta 38 implant	Klinik olarak supurasyon ve kanama. Cep der. > 4mm ve radyografik olarak horizontal peri-implant radyolüsenesi	Sistemik a.b + tüm ağız dezenfeksiyon. 9 hasta sadece rezektif cerrahi (kontrol), 10 hasta rezektif cerrahi ve implantoplasti	12-24-36 ay	Peri-implant enfeksiyonlarında implantoplastinin etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar bulunmuştur.	
Khoury & Buchmann ¹⁰⁵	25 hasta 41 implant Grup 1: 12 Grup 2: 20 Grup 3: 9	Cep der. : 6 - 8.5 mm Defekt derinliği radyografik olarak 2.2 - 8.5 mm	Sistemik a.b + Grup 1: detoksifikasyon (klorheksidin + sitrik asit + hidrojen peroksit + salin) + blok kemik grefti Grup2: grup1 deki uygulama + EPTFE Grup3: grup1deki uygulama + kollajen membran	36 ay	Klinik: 1: CD. azalması 5.1mm 2: Cep der CD. azalması 5.4mm 3: CD. azalması 2.6mm Radyolojik: 1: 2.4mm kemik dolumu 2: 2.8mm kemik dolumu 3: 1.9mm kemik dolumu	Bariyerlerin ek olarak kullanılması tedavi sonuçlarını geliştirmemiştir.

Benheke ve ark. 1997	10 hasta 14implant	Ortalama 6mm derinliğinde ve 2mm genişliğinde krater şeklinde defekt	iyodinle irrigasyon + sistemik a.b İmplant yüzeyleri air flow ve salin irrigasyonu ile dekontamine edilmiştir. 2-3 duvarlı defekte sahip 7 implant ve tek duvarlı defekte sahip 7 implanta kemik grefti uygulanmıştır.	6-24 ay	Klinik (6ay/14implant) -Kanama: 2.4-0.3 - CD: 5.9-2.3mm (24ay/5implant) -Kanama 2.4-0.4 - CD: 5.9-2.5mm Radyografik (3-12ay/14implant) Ort.kemik dolumu: 3mm	6 ay ve 2 sene sonra cep derinliği ve sondlamada kanama azalmıştır. Radyografik olarak ort. 3mm kemik dolumu görülmüştür.
Aughtun ve ark. 1992	12 hasta 15 implant	5mm'nin üzerinde horizontal ve vertikal kemik kaybı	e-PTFE membran + sistemik a.b + implant dekontaminasyonu (air-flow) + salin irrigasyonu.	6-12 ay	Klinik Plak indeksi: 1.9-1.0 Kanama indeksi: 1.1-1.1 CD: 5.2-4.1mm Radyografik Ort. kemik kaybı 0.8mm	Yumuşak ve sert doku iyileşmesinde minör gelişmeler tespit edilmiştir. Komplikasyon: membran ekspozu
Schwarz ve ark. 2006	22 hasta 22 implant	Orta derecede peri-implantitis Cep der.>6mm Kemikiçi defekt>3mm (radyografik)	Tedavi 1: granülasyon dokusunun temizlenmesi + plastik küretlerle implant yüzeyinin debridmanı + salin irrigasyonu + nanokristalin HA Tedavi 2: tedavi 1deki uygulamanın aynısı,NHA'nın yerine Bio-Oss ve Bio-Gide kullanılmıştır.	6 ay	Klinik 1: CD azalması: 2.1 mm 2: CD azalması: 2.6 mm	Her iki grupta da peri-implant kemik defektinin kemikiçi komponentinde azalan radyolüsensi. Her iki tedavi de cep der. azalması ve klinik ataşman kazancında etkili bulunmuştur.

Roos-Jansaker ve ark. 2007a	36 hasta 65 implant	İmplant etrafında 3yivden (1.8mm) fazla kayıp ve sondlamada kanama/supurasyon	Sistemik a.b + %3 H2O2 ile implant dekontaminasyonu ve salin irrigasyonu. Grup 1: kemik grefti (Algipore) + rezorbe membran (Osseoquest) Grup 2: grup 1 ile aynı fakat membran kullanılmamıştır. (Non-submerged)	12 ay	Grup 1 CD azalması: 2.9mm Defekt dolumu: 1.5mm Grup2 CD azalması: 3.4mm Defekt dolumu: 1.4mm	Grefte ek olarak membranın kullanılması bu çalışmada desteklenmemiştir.
Roos-Jansaker ve ark. 2007b	12 hasta 16 implant	İmplant etrafında 3yivden (1.8mm) fazla kayıp ve sondlamada kanama/supurasyon	Sistemik a.b + %3 H2O2 ile implant dekontaminasyonu ve salin irrigasyonu. Kemik grefti (Algipore) + rezorbe membran (Osseoquest) (Submerged)	12 ay	CDazalması: 4.2mm Ort. defekt dolumu: 2.3mm	Aynı araştırmacı tarafından non-submerged tedavi protokolüyle yapılan önceki çalışmaya göre daha fazla defekt dolumu görülmüştür.
Haas ve ark. 2000	17 hasta 24 implant	Peri-implant dokuda inflamasyon Cep derinliği>6mm. Dar vertikal kemik defektleri.	Küretaj + implant yüzeyine lazer uygulaması + otojen greft + EPTFE membran + sistemik a.b	3-9.5 ay	9.5 ay sonra ort. radyografik kemik kazancı %36.4 3 ay sonra membran çıkarıldığında ort. kemik kazancı %21.8	

Heitz-Maydiel ve ark. 2011	24 hasta 36implant	Kanama + Kemik kaybı>2mm Cep der.>5mm	Flap op. + implant yüzey dekontaminasyonu (gracey küret/karbonfiber küret + salin)	3-6-12 ay	12 ay sonunda %100 sağkalım 3-6-12. aylarda cep derinliği, kanama, supurasyonda azalma. 12. ayda %92 implantta stabil krestal kemik seviyesi veya kemik kazancı elde edilmiştir.	Sigaranın tedavi sonuçlarına etkisi anlamlı bulunamamıştır.
Schwarz ve ark. 2011	32 hasta 38 implant	Orta ve ileri peri-implantitis (Mombelli &Lang 1994)	Flap op. + granülasyon dokuların uzaklaştırılması + implantoplasti + Bio-Oss + Bio-Gide Grup 1: Er:YAG lazer Grup 2: plastik küret, steril salin	6 ay	6 ay sonra her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.	
Roo-Jansaker ve ark. ¹⁸²	32 hasta 56 implant	Kemik kaybı>1.8mm Sondlamada kanama/supurasyon	Flap op. +%3 H2O2 yüzey dekontaminasyonu + Grup 1: kemik grefti (Algipore) Grup 2: kemik grefti + membran (Osseoquest)	36 ay	3 yıl sonunda ortalama kemik dolumu grup 1 için 1.3 mm, grup 2 için 1.6 mm bulunmuştur.	Her iki tedavi seçeneğinde de defekt dolumu 3 yıl sonuna kadar görülmüştür.
Behneke ve ark. ¹⁹	17 hasta 25 implant	Ortalama 6mm derinliğinde ve 2mm genişliğinde krater şeklinde defekt	Mekanik debridman + iyodin irrigasyonu (1 ay boyunca haftada 1 kez); flap op. + air-flow + salin + otojen kemik grefti.	6 ay – 3 yıl	Cep derinliği: 1 yıl sonunda (18 implant) 5.3 mmden 2.2 mm'ye düşmüştür. 3 yıl sonunda (10 implant) 5.3 mmden 1.6mm'ye düşmüştür ve açılal kemik defektlerinde tam dolum gözlenmiştir.	Flep dehisens : 4 lezyon Graft başarısızlığı: 2 lezyon

Serino ve ark. ²⁰⁰	31 hasta 168 implant	Cep der.>6mm Kanama ve supurasyon Radyolojik kemik kaybı >2mm	Apikale pozisyone flap op. + ultrasonik aletlerle yüzey temizliği + klorheksidin irrigasyonu	24 ay	15 hastada (%48) peri-implant hastalık semptomuna rastlanmamıştır. 24 hastada (%77) kanamanın eşlik ettiği 6mm'nin üzerinde cep bulunmamıştır.	2-4 mm arasında kemik kaybına sahip implantlarda 5mm üzerinde kayıp görülen implantlara göre iyileşme daha fazla görülmüştür.
Rocuzzo ve ark. ¹⁷⁶	26 hasta 26 implant	Cep der.>6mm Krater şeklinde defekt	İmplant yüzeyi mekanik debridmanı + %24 EDTA jel ve %1 klorheksidin irrigasyonu + kemik grefti Bio-Oss Grup1: TPS yüzey Grup2: SLA yüzey	12 ay	Her iki grupta da cep der. ve kanama indeksi azalmıştır. Tedaviden sonra grup1 implantlarda birçok derin cep varlığı gözlenmiştir. Grup1'de hiçbir implant etrafında tam bir dolum görülemezken grup 2 implantların %25inde tam dolum gözlenmiştir.	

1.8.1 Periodontal Rejenerasyon

Yeni sement oluşumu ve bu semente periodontal ligament fibrillerinin tutunması ve alveoler kemik yüksekliğinin hastalıktan önceki seviyeye ulaşması periodontal rejenerasyonun hedefidir. Günümüzde ideal periodontal tedavinin amacı rejenerasyondur. Sadece periodontal ligament kaynaklı fibroblastlar ve farklılaşmamış mezenşimal hücreler rejenerasyon potansiyeline sahiptir. Bu bilgiler ışığında periodontal rejenerasyon elde etmek amacıyla yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) teknikleri uzun zamandır kullanılmakta ancak farklı oranlarda başarı elde edilmektedir. Günümüzde YDR membranlarının kullanımıyla elde edilen rejenerasyon çoğu zaman hedeflenenden az olmaktadır. Bu durum, sadece epitel ve bağ dokusu hücrelerinin bölgeden uzak tutulmasının yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Fibroblastların migrasyon, proliferasyon, farklılaşma ve matris oluşturma gibi fonksiyonlarının büyüme faktörlerinin yoğun olarak bulunduğu hücre dışı matrisle etkileşimleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle optimum rejenerasyon elde edebilmek için sadece istenmeyen hücrelerin uzak tutulması değil, mezenşimal, endotelial ve periodontal ligament hücrelerinin migrasyon, proliferasyon ve farklılaşmasının sağlanması gereklidir.

Periodontal yara iyileşmesi veya rejenerasyonla ilişkili olan büyüme faktörleri arasında; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I ve -II), fibroblast büyüme faktörü (FGF- α ve FGF- β), ve transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) sayılmaktadır. Yara iyileşmesi sırasında trombositler üzerindeki α -granüllerinden FGF, PDGF-AB, TGF- β , IGF-I ve endotelial büyüme faktörü salınır. Son yıllarda yaygınlaşan trombosit zengin plazma (TZP) uygulamalarıyla, büyüme faktörleri konsantre halde cerrahi bölgesine uygulanarak ve yara iyileşmesi ve rejenerasyonun hızlandırılmasına çalışılmıştır.

İmplant etrafında rejenerasyonun elde edilebilmesi için yeni kemik oluşumu gerekmektedir. Uygulanan konsept YDR ile aynı prensipleri içermesine rağmen dişle ilişkili olmadığı için sadece kemik rejenerasyonu

hedeflenmektedir. Bu yüzden uygulanan bu tekniğe yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu adı verilmektedir.

Başarılı bir kemik iyileşmesi ve yeni kemik oluşturulması sürecinin önündeki en önemli engel hızlı çoğalan yumuşak dokulardır. Yara bölgesine ya da defekt içine hızla büyüyen yumuşak dokular osteogenezisi tamamen veya kısmen engelleyebilir. Yumuşak dokuların osteogenezis üzerine etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. In vitro çalışmalar fibroblastların salgıladıkları bir takım faktörlerle kemik hücresi farklılaşması ve osteogenezisi önleyebileceğini göstermektedir¹⁴⁸. Başka bir teoriye göre; geniş kemik defektlerinde kemik kaynaklı büyüme ve farklılaşma faktörleri eksikliği nedeniyle hücreler matriks kalfikasyonunu gerçekleştiremez¹⁸⁷.

Peri-implantitis varlığında, enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra, implantı çevreleyen kemik dokusu kaybı, implantın biyomekanik dengesini olumsuz yönde etkileyebileceği için restore edilmelidir. Yapılan deneysel çalışmalar yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu konseptinin başarılı olduğunu göstermektedir. Bu yöntemin mekanizması ile ilgili bilinen en temel veriler yeni kemiğin periost ve osteojenik potansiyele sahip kemik iliği kökenli hücrelerden oluştuğu yönündedir. Bu anlamda bariyer membranın temel işlevi kemik rejenerasyonu için gerekli süre boyunca uygun bir ortam sağlamaktır.

1.8.2 Kemik İyileşmesinde Rol Alan Büyüme Faktörleri

Kemik iyileşmesi ve yeniden şekillenmesi sırasında meydana gelen karışık hücresel olayların büyük bir kısmını büyüme faktörleri düzenler ve kontrol eder. Kendi üzerlerine olan etkilerinin yanında hormonların etkilerini de ayarlar. Kemiğin yeniden şekillenmesinde; kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumu birarada meydana gelmektedir. Bu iki olayda büyüme faktörleri kritik rol oynamaktadır.

Osteoklastik kemik rezorpsiyonu sırasında, rezorbe olan kemik matriksinden büyüme faktörleri salınmaktadır. Özellikle TGF- β devam etmekte olan osteoklastik aktivasyonu inhibe eder. TGF- β ve IGF'ler komşu periosteal yüzeylerdeki osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonunu stimüle ederken; BMP'ler diferansiyasyonu meydana getirir. Daha sonra; PDGF ve TGF- β

osteoblastların rezorbsiyon bölgesine kemotaksik migrasyonunu sağlar. Bu osteoblastlar, büyüme faktörlerinin otokrin ve parakrin sekresyonu ile kemik matriksinin sentezini meydana getirir.

Kemik iyileşme olayı sırasında; yeni kemik oluşumunu sağlayan osteoblast ve osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonu ve diferansiasyonunun devamlılığı için büyüme faktörlerinin sürekli varlığı gereklidir. İyileşmenin erken fazında; kan pıhtısı içerisinde salınan TGF- β ve PDGF, osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonunu başlatır. Travmatize olmuş kemik yüzeylerinden salınan büyüme faktörleri osteoblastik aktiviteyi devam ettirir.¹²⁰

Anitua¹³, 20 sağlıklı bireyde çekim sonrası soketlere sadece PDGF ve otojen greft ile kombine uygulamışlar ve 5 tanesini de kontrol amaçlı boş bırakmışlardır. PDGF uygulanan grupta iyileşmenin çok daha iyi olduğu gözlenmiştir. 10.-16. haftada alınan biyopsilerde olgun kompakt kemik izlenmiştir. PDGF uygulanan bölgelerde epitelizasyonun çok daha hızlı olduğu görülmüştür. İyi organize olmuş trabeküler yapı ve daha fazla kemik rejenerasyonu gözlenmiştir.^{13, 106}

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

Kanda trombositler içerisinde taşınır ve yine trombositler içerisindeki α granülleri içerisinde depolanırlar. Kanın pıhtılaşması sırasında dışarı salınırlar. PDGF kollajen ve non-kollajen protein sentezini sağladığı gibi DNA sentezi ve kemotaksisini de stimüle eder.¹³¹ İyileşmede görevli hücrelerin çoğalmasına, anjiogeneze, kollajen, fibronektin, hyaluronik asit üretilmesine, diğer büyüme faktörleri ve hücrelerin fonksiyonlarının artmasına aracılık eder.¹³¹

Yaranın çevresinde aktive olan trombositler PDGF, TGF- β 1, EGF salınımını yaparlar. Yara bölgesine komşu hücreler de yaralanmadan 1-2 saat sonra PDGF, TGF- α ve TGF- β 1 salınımı yaparlar. PDGF ve TGF- β yara iyileşmesinde rol oynayan faktörler olup genellikle sinerjik etki gösterir. Kollajen miktarını arttıran bu iki proteinin de kemik, periodontium ve deri iyileşmesini stimüle ettiği, yara kuvvetini arttırdığı gösterilmiştir.¹³²

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü kemik iyileşmesine temel olarak osteoblast ve inflamatuvar mediatorlerin kemotaksisi, kemik hücre

proliferasyonu, kollajen entezini ve döngüsünü arttırması, kemik matriks sentez ve döngüsünü uyarması ve diğer anjiyojenik faktörlerin salınımını uyarması yoluyla yardımcı olur.^{132, 216}

Transforme Edici Büyüme Faktörü – Beta (TGF– β)

TGF- β 'nın 30un üzerinde alt tipi vardır. Fakat bunlardan en çok üretilen izoformu TGF- β 1'dir. Doku iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunda etkilidir. PDGF gibi trombositler tarafından sentez edilir, trombositlerin içerisinde bulunurlar. Ayrıca makrofajlar ve osteoblastlar içerisinde de depo edilirler.¹³²

Osteoklastlar da TGF- β sentez eder ve salgırlar. TGF- β 1 ve TGF- β 2'nin en önemli fonksiyonları osteoblast öncü hücrelerinin kemotaksisi ve mitogenezini sağlamalarıdır. Konnektif doku iyileşmesi ve kemik oluşumunu sağlar. Osteoklast oluşumu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Böylece rezorpsiyonu önleyerek kemik oluşumunu sağlar.¹²⁰

TGF- β ailesinin bir üyesi olan BMP (Bone Morphogenetic Protein) ler bugünlerde kemik iyileşmesinde en popüler araştırma konusudur ve sınırlı klinik kullanımları da tariflenmiştir.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I ve II (IGF-I ve IGF-II)

IGF-I ve IGF-II kemikte çok fazla miktarda bulunur. IGF-II kemik matriksinde en fazla miktarda bulunan büyüme faktörüdür. IGF-I ve IGF-II'nin yeni kemik oluşumu sırasında osteoblastlar tarafından yine osteoblastların sayılarını arttırmak için salgılandıkları düşünülmektedir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, fibroblast, kondrosit, keratinosit, osteoblast, mezangial eritroid progenitör hücreler gibi pek çok hücre tipinin çoğalmasını arttırarak büyümeyi uyarır.^{120, 131}

Trombositler içerisinde yer alan IGF'ler osteoblast öncü hücrelerine etki ederler. IGF-I ve IGF-II osteoblast hücrelerine mitojenik etki ederler ve diferansiye olmuş osteoblastlar ile kemik oluşumunu stimüle ederler. En önemli fonksiyonları osteoblastların mitogenezisini sağlamalarıdır.¹³¹

Fibroblast kaynaklı büyüme faktörü (FGF- α ve FGF- β)

Fibroblastlar, endotel hücreleri, osteoblastlar, kondrositler ve keratinositler üzerinde mitozu arttırıcı etki gösterir, anjiogenezis ve endotelial hücre göçünde rol oynar, TGF- β 'nin dağılımını arttırıcı etki yapar. Yara iyileşmesinde özellikle keratinositlerin proliferasyon ve göçüne neden olur.¹³⁹

Anjiogenezin başlaması için gerekli olan fibroblastlardan kollajenaz üretimi ve kapiller endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar.¹³⁹ Granülasyon dokusu oluşumunu başlatmaya yardımcı olur.⁷⁹

Kemik iyileşmesi için düşünüldüğünde, anjiogenezis arttırarak, osteoblast diferansiasyon ve proliferasyonunu doz bağımlı uyararak, mekanik dayanıklılığı arttırmaya yardımcı olur.¹⁰⁴

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

VEGF bilinen en güçlü ve en yaygın vasküler büyüme faktörüdür. Endotelial hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve sağkalımlarını direkt olarak etkiler. Anjiogenezis başlangıcında ortamda çok az miktarda bulunması bile etkili olur ve birçok izoformunun kombinasyonu ile damar ağının oluşumunu sağlarlar.¹⁰⁴

1.8.3 Trombositten Zengin Fibrin

Birçok klinik araştırma sonucunda inflamasyonu düzenleyen ve iyileşmeyi hızlandıran bioaktif cerrahi materyaller geliştirilmiştir. Son yıllarda yaygınlaşan trombositten zengin plazma (TZP) uygulamalarıyla, büyüme faktörleri yoğunlaştırılmış halde cerrahi bölgesine uygulanarak yara iyileşmesi ve rejenerasyonun hızlandırılmasına çalışılmıştır.

TZP hazırlanmasındaki temel amaç büyüme faktörleri içeren trombositlerin konsantrasyonunun artırılmasıdır. Trombositler, hücre mitozunun, 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 aşamalardır. Yarada trombosit konsantrasyonunun artmasıyla daha iyi ve hızlı iyileşme sağlanabilir.

Kemik greftlerinde, trombosit konsantrasyonunun artmasının ve bunun sonucu olarak büyüme faktörü konsantrasyonunun artmasının, daha hızlı ve daha yoğun kemik rejenerasyonuna neden olduğu bildirilmiştir.⁶⁷

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.

Periodontal tedavilerde TZP kullanımını konu alan çalışma sonuçları değerlendirildiğinde genel olarak klinik ataçman seviyesinde flep cerrahisine oranla daha fazla kazanç olduğu bulgulanmıştır. Alveoler kemik dolumu incelendiğinde ise flep ve TZP grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

TZP etkinliğindeki bu farklılığın, TZP'nin kemik oluşumunun erken dönemlerinde etkili olduğu ve daha sonra azaldığı ya da tamamen ortadan kalktığı şeklinde yorumlanmıştır. Lacoste ve ark.¹¹⁰ ise TZP uygulamalarında eklenen yüksek konsantrasyondaki trombinin çevredeki osteoblastlar bölgeye ulaşmadan büyüme faktörlerinin gereğinden hızlı salımına neden olarak, osteoblastlarla mitojenlerin karşılaşmaması olarak yorumlamıştır.

TZP'nin kemik rejenerasyonuna katkısının sınırlı olması nedeniyle ikinci nesil trombosit konsantrasyonu olan ve trombin eklenmeden hazırlanan trombosit zengin fibrin (TZF) geliştirilmiştir.

TZF, TZP'nin aksine santrifüj sırasında doğal ve kademeli bir polimerizasyonla oluşur. Polimerizasyon hızındaki bu azalma dolaşan sitokinlerin fibrin ağ ile bütünleşmesini kolaylaştırır. Böylelikle TZF'in fibrin ağlarındaki çözülebilir moleküllerin kontrollü ve daha uzun bir süre boyunca salınabilecekleri iddia edilmiştir.⁴⁹

TZF ilk olarak Choukroun tarafından oral ve maksillofasiyal cerrahilerde kullanılmak üzere Fransa'da geliştirilmiştir.⁴⁹ TZF elde etme protokolü çok kolaydır: 9ml tüplerde kan örneği alınır ve hemen ardından 2700 Rpm'de 12

dakika santrifüj edilir. İlk birkaç dakika içinde antikoagülan olmadığından dolayı trombositler aktive olur ve koagülasyon basamağını başlatırlar. İlk olarak fibrinojen, sirküle olan trombin fibrin ağa dönüşene kadar tüpün üst kısmında konsantre olur. Santrifüjün sonunda trombosit içeren fibrin ağ orta kısımda, alttaki kırmızı kan hücreleri ve üst kısımdaki aselüler plazma arasında oluşur. Daha sonra elde edilen fibrin TZF kutusuna yerleştirilir ve kapağı kapatılır. Yaklaşık 1 dk. içerisinde de otojen fibrin membran elde edilir.

Simonpieri ve ark.²⁰² göre kemik greftlemesi esnasında TZF kullanımı 4 avantaj sağlamaktadır:

1. İlk olarak pıhtı, greft materyallerini koruyan TZF membranı ve kemik partikülleri arasında biyolojik birleştirici rolünü üstlenen TZF parçacıkları ile birlikte önemli bir mekanik rol oynamaktadır.
2. Bu fibrin ağın rejeneratif bölgeyle bütünleşmesi özellikle neo-anjiyogenez, vaskülarizasyon ve greftin devamlılığını sağlayan endotelial hücrelerin migrasyonunu kolaylaştırmaktadır.
3. Fibrin matrix rezorbe oldukça trombosit sitokinleri (PDGF, TGF-B, IGF-1) kademeli olarak salınır ve böylece daimi bir iyileşme süreci oluşturmaktadır.
4. Fibrin ağ içindeki lökosit ve sitokinler grefte edilen materyal içerisindeki enfeksiyöz ve inflamatuvar olayların regulasyonunda önemli rol oynamaktadırlar.

He ve ark.⁸² in vitro bir çalışmada, rat osteoblastlarının farklılaşması ve çoğalmasında TZF ve TZP'nin etkinliğini karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçları TZF'nin daha uzun süre boyunca, aşamalı olarak otojen büyüme faktörü salımına neden olduğunu göstermiştir.

Choukroun ve ark.⁴⁴ TZF'in sert doku üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada sinüs lift cerrahisi sırasında kemik greftine ek olarak TZF kullanımı incelenmiştir. 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.

TZF tekniğinin başarısı bütünüyle kan elde edilmesi ve santrifüje transferinin hızına bağlıdır. Çünkü antikoagülan içermediği için 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.⁴⁹

TZF, trombositlerin ve salınan sitokinlerin fibrin ağ içinde toplanmasıyla uygulanan bir protokoldür. Sitokinler çözülebilir moleküllerdir ve inflamasyon ve iyileşme için anahtar mediyatörlerdir.⁶⁹

Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden oluşan, disk şeklinde, çekirdeksiz yapılardır. Ömürleri 8-10 gündür. α granülleri, fibronektin, fibrinojen, tromboglobulin, büyüme faktörleri gibi birçok protein içerirler. Trombosit aktivasyonu, koagülasyon aşamasında ve yaralanan bölgeye birikiminin gerçekleşebilmesi için hemostazın başlaması ve desteklenmesinde gereklidir. Bunun yanında trombosit degranülasyonu da sitokinlerin salınımına neden olur ve bu şekilde iyileşmenin ilk aşamasında hücre migrasyonu ve proliferasyonu sağlanmış olur.⁴⁸

Fibrin adezivler ve TZP uygulamalarının aksine TZF santrifüj esnasında doğal ve kademeli polimerizasyonla oluşur. Bu şekilde de tamamiyle homojen ve doğal fibrin pıhtıya göre daha yapışkan bir yapı meydana gelir. Ayrıca polimerizasyon sırasında sirküle olan sitokinler fibrin ağ içinde hapsolurlar. Sadece sikatrisyel matriks oluşumu sırasında salınırlar ve bu şekilde etki süreleri uzar. Kanın fizyolojik trombin konsantrasyonuyla yavaş polimerizasyonu çok elastik matriysel bir yapı oluşumunu sağlar. Tersine TZP uygulamalarındaki şiddetli polimerizasyon fibrin matriks içerisinde sitokin birleşmesini zorlaştırır.⁴⁸

İnflamasyon genel olarak 3 fazdan oluşan bir süreçtir: vasküler faz, hücresel faz, sikatrizasyon fazı. Vasküler faz hemostazın geliştiği ve lökositlerin aktive olup yara bölgesine ulaştığı fazdır. İnflamatuar bölgeye ilk olarak lökositler göç eder ve sitokin ve büyüme faktörleri salınımı sağlayarak

iyileşmeye etki ederler. Bu inflamasyon mediyatörleri fibroblastların aktivasyonunda, proliferasyonda, biyosentetik aktivitenin stimule edilmesi ve proteazların (MMP, plazmin) salgılanmasında rol oynarlar. Sitokinler doku hemostaz dengesinde önemlidirler.⁴⁷

Yapılan çalışmalarda TZF uygulamasında inflamatuvar sitokinlerin daha fazla salındığı görülmüştür. Bunun nedeni TZF'nin lökositik olmasıdır; yani TZF uygulamasında yavaş kan aktivasyon süreci sonucu lökosit degranülasyonu artmaktadır.⁴⁷

TZF sadece bir trombosit konsantrasyonu değildir, aynı zamanda defans mekanizmalarını stimule eden bir immün ağ görevi görür.⁴⁸

TZF iyileşme ve yumuşak doku maturasyonunun 3 önemli basamağında etkin rol oynar; anjiyogenezis, immün kontrol ve epitelyal kapanma.⁴³

Anjiyogenezis yara içinde yeni kan damarlarının formasyonudur. Endotelyal hücrelerin fenotip değişimi, migrasyonu ve divizyonu için ekstrasellüler bir matriks gereklidir. Fibrin anjiyogenezis için doğal bir rehber görevi görür. Anjiyogenezis için gerekli büyüme faktörleri (FGFb, VEGF, PDGF) fibrin matriks içinde bulunur. Bazı çalışmalarda bu faktörlerin fibrine yüksek affiniteyle bağlandığı görülmüştür.⁴³

Nehli ve Hermann¹⁴⁰ yaptıkları in vitro çalışmalarda fibrin pıhtının yapısal ve mekanik özelliklerinin de önemli faktörler olduğu belirtilmiştir. Matriksin rijiditesi, FGF- β ve VEGF stimülasyonu sonucu endotelyal hücrelerin kapiller formasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Fibrin matriks konfigürasyonundaki bu farklılıklar fibrin yapıştırıcılar, konsantre TZP ve TZF arasındaki farkları anlamada kritik öneme sahiptir.

Fibrin matriks epitelyal hücrelerin ve fibroblastların metabolizmasını etkileyerek dokuların kapanmasına da rehberlik eder. Fibrin, fibronektin, PDGF ve TGF- β fibroblast proliferasyonu ve bu hücrelerin yara içine migrasyonunda önemli etkiye sahiptirler.⁷⁶ Fibrinin migrasyonu ve degradasyonu sonrasında fibroblastlar kollajen sentezine başlarlar.²¹⁵

TZF fizyolojik fibrin matriks olarak kök hücreleri için, özellikle anjiyogenezin arttığı safhada, bir ağ gibi işlev görür. Kemik iliğinden köken alan mezenşimal hücreler kemik hücreleri ve birçok farklı dokuların rejenerasyonunu sağlar. Bu farklılaşmamış hücreler kandan yaralanmış dokulara gelirler ve birçok farklı hücre tipine dönüşürler. Bu ilk farklılaşma safhası için fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulmuş bir skar matriksi gereklidir. Bu durum neden fibrinin bu hücreler için gerekli olduğunun kanıtıdır. Birçok araştırmacı fibrin matriksin kemik defektlerinin rejenerasyonunda mezenşimal hücrelere destek bir yapı oluşturduğunu göstermişlerdir.⁴³

Choukroun ve ark.⁴³ göre klinik çalışmalar TZF'nin iyileşmeyi hızlandırıcı ve arttırıcı bir biyomateryal olduğunu göstermektedir. İdeal iyileşme için gereken tüm parametreleri sağlamaktadır.

Osseointegrasyon gibi re-osseointegrasyon da osteogenez ve titanyum-doku reaksiyonlarının kombine faaliyet gösterdiği bir süreçtir. Biyomoleküller aracılığıyla peri-implant rejenerasyonunu değerlendiren çalışmaların çoğu histolojik ve radyografik değerlendirmeye dayanmaktadır. Fonksiyonel restorasyonun klinik parametreler aracılığıyla incelenmesi klinik açıdan daha anlamlıdır. PDGF kaynaklı büyüme faktörü gibi bazı biyomolekül uygulamalarının kemik ve periodontal doku rejenerasyonunu başarılı şekilde sağladığı gösterilmişse de, otolog büyüme faktörlerini konsantre halde içeren TZF'nin peri-implant kemik defektleri üzerine etkisinin değerlendirildiği klinik araştırma bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı; peri-implant kemik defektlerinde TZF uygulamasının klinik parametreler üzerine etkisini değerlendirmektir. İmplantlar etrafındaki kemik defektleri TZF uygulanan ve uygulanmayan gruplara ayrılarak cep derinliği (CD) ve klinik ataçman seviyeleri (KAS) karşılaştırılacaktır. Bu amaca yönelik hipotez; peri-implant dokularının iyileşmesinde TZF uygulamasının faydalı olduğudur.

2 GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Hasta Seçimi

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran peri-implant kemik kaybı bulunan bireyler çalışmaya dahil edildi. Yaşları 37-82 değişen 8'i kadın 11'i erkek toplam 19 hasta, 43 implant çalışmamızda yer aldı. Hastalar çalışma protokolünü kabul ederek onam formlarını imzaladı.

Aşağıda belirtilen kriterlere sahip olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir:

- CD>6mm olan ve radyografik olarak kemik kaybı belirlenen en az 2 adet implantı olan bireyler
- İmplantlarda mobilite olmaması
- Periodontal açıdan sağlıklı olmaları (Tedavi edilmiş kronik periodontitis ve/veya periodontal idame fazında)
- Kabul edilebilir oral hijyen PK<%50
- Tedavi sonucunu etkileyecek sistemik hastalığının olmaması (diabet (HbA1c<7), osteoporöz, bifosfonat kullanımı ve sigara içmeyen veya hafif içici (<10 adet/gün)

Tüm bireylere çalışma öncesinde hastalıklarının durumu, çalışmanın önemi ve tedavi yöntemi ile yapılacak uygulama hakkında bilgi verilerek hastaların onayı alındı. Çalışma protokolü oluşturulduktan sonra 5.11.2010 tarihli, D-KA10/12 no'lu Başkent Üniversitesi Etik Kurulu onayı ile araştırmaya başlandı.

2.2 Klinik Değerlendirmeler

Çalışmanın başlangıcında hastalara ağız hijyeni ile ilgili eğitim verilerek tüm ağız rutin diştaşı temizliği işlemleri ve kökyüzeyi düzeltmesini içeren başlangıç periodontal tedavileri (faz I) yapıldı. Enflamasyonun akut bulgularını ortadan kaldırmak için cerrahi öncesinde implantlar etrafında diştaşı temizliği ve yumuşak doku küretajı uygulandı.

Peri-implant kemik kaybı klinik ve radyografik parametreler değerlendirilerek doğrulandı. Periodontal tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda klinik ölçümler tekrarlandı. Klinik parametreler:

- Sondlamada kanama (BOP)⁷
 - Periodontal sond implant etrafında 6 bölgede 30sn süreyle hafif basınç uygulayarak gezdirildikten sonra kanama olan bölgeler kaydedildi.
 - $$BOP\% = \frac{BOP + olan yüzey sayısı}{Toplam yüzey sayısı \times 100}$$
- Cep derinliği (CD)
- Plak kontrol kaydı¹⁴² (PK)
 - $$PK\% = \frac{Plak + olan yüzey sayısı}{Toplam yüzey sayısı \times 100}$$
- İmplant boynu-mukoza kenarı arası mesafe (MCEK)
- İmplant boynu-cep tabanı arası mesafe (KAS)
- Yapışık dişeti genişliği (YDG)

Radyografik parametreler:

Radyografik olarak implantın ilk yivini geçen kemik rezorpsiyonu değerlendirildi. Radyograf üzerinde implantların mezial (MKK) ve distal (DKK) ilk yivlerinden geçen bir çizgi çizilerek bu hattın apikaline uzanan kemik rezorpsiyonları peri-implant kemik kaybı olarak kabul edildi.

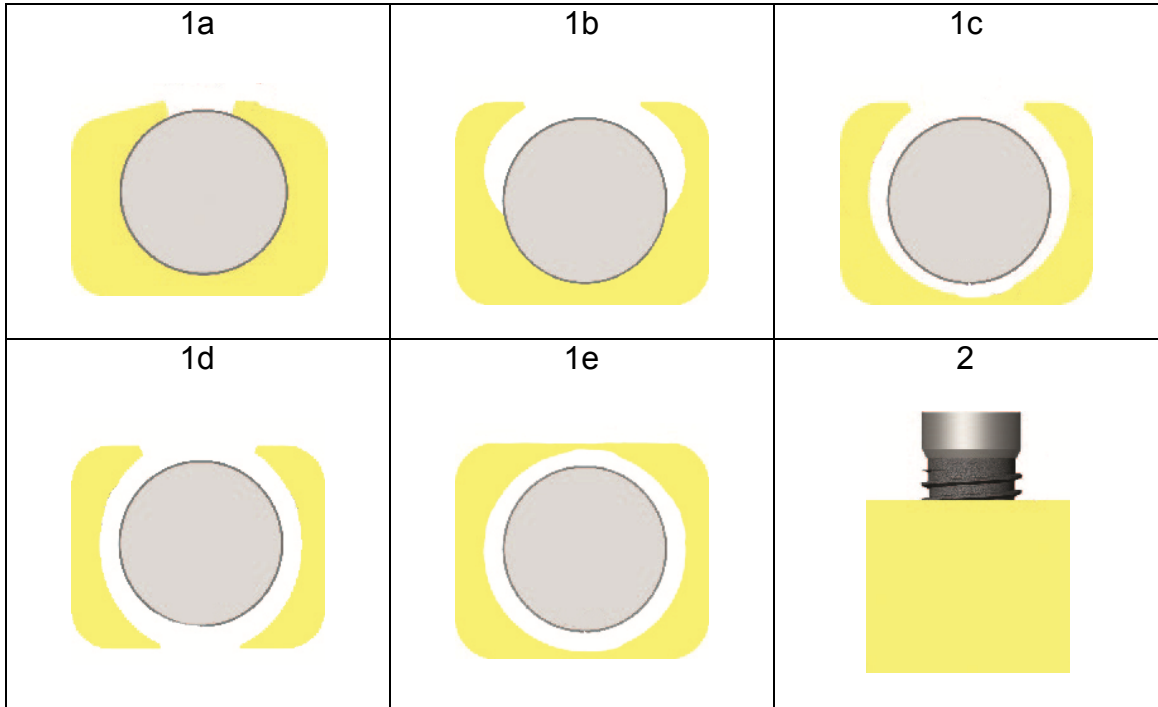
İmplantlar etrafında görülen defekt tipleri değerlendirildi ve Schwarz ve ark.¹⁹⁷ tarafından bildirilen şekilde kategorize edildi.

Buna göre defekt tipleri:

- **1a** – bukkal dehisens
- **1b** – bukkal dehisens + kemikiçi
- **1c** – bukkal dehisens + çanak
- **1d** – bukkal dehisens + lingual dehisens + çanak
- **1e** – çevresel
- **2** – horizontal

olarak sınıflandırıldı.

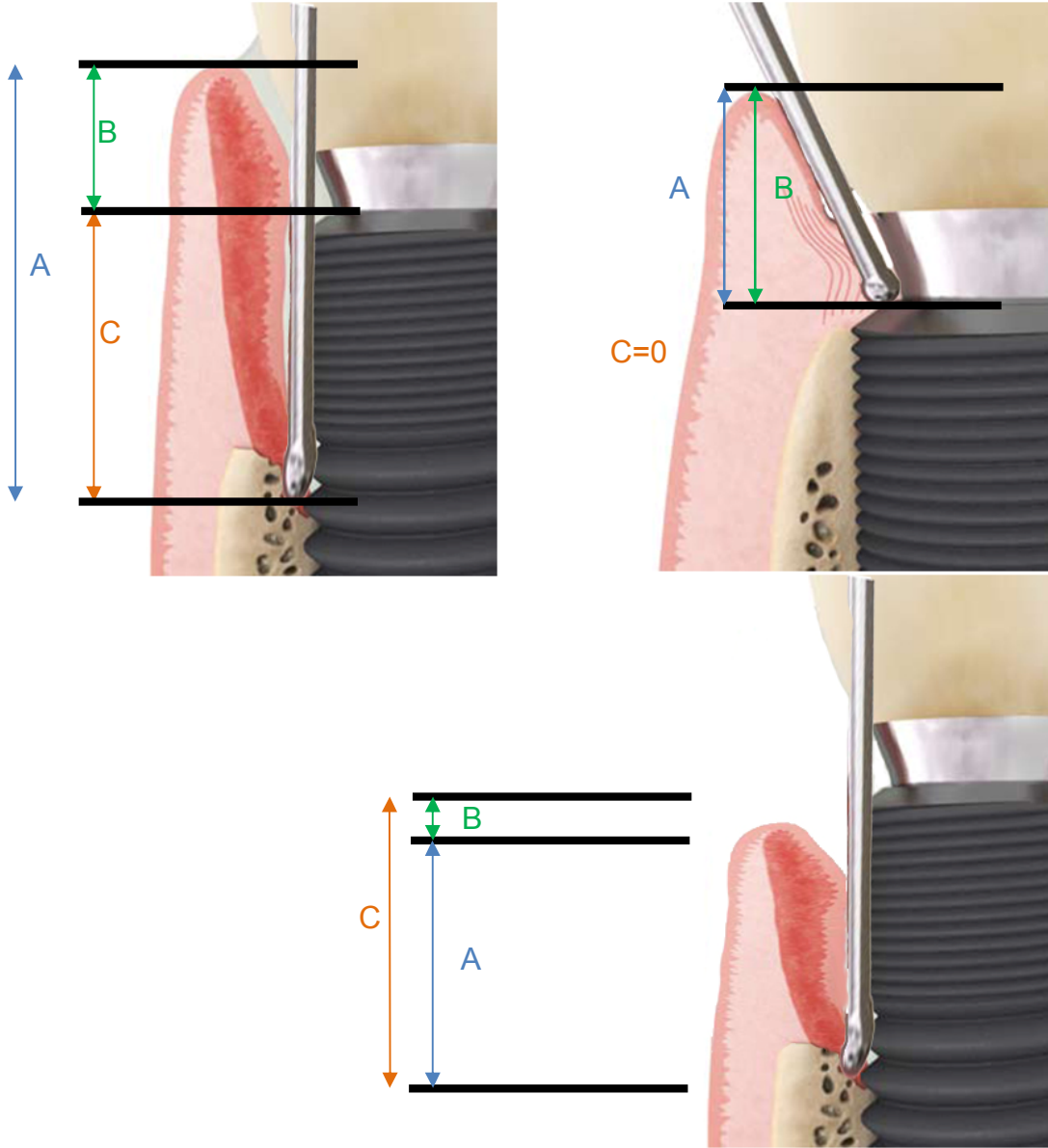
Tablo 2-1. Schwarz ve ark.¹⁹⁷ peri-implant defekt sınıflandırması.



Klinik ölçümler sırasında Williams periodontal sondu* kullanıldı. CD'nin belirlenmesinde serbest dişeti kenarı-cep tabanı arası mesafe (A), MCEK'nin belirlenmesinde implant boynu-mukoza kenarı arası mesafe (B), KAS'nin

* Offset Williams Probe, PWD6, Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD

belirlenmesinde implant boynu-cep tabanı arası mesafe ölçümleri dikkate alındı ($C=A-B$) (Şekil 2-1).



Şekil 2-1. Klinik ölçümler ve referans noktaları.

2.3 Cerrahi İşlemler

Bölgeye gerekli lokal anestezi[†] uygulandıktan sonra, 15 no'lu bistüri[‡] ile defektin 2 diş mezialinden 1 diş distaline uzanan intrasulkuler insizyon sonrasında tam kalınlık flep kaldırıldı. Bölgedeki ekleni ve granülasyon dokuları temizlendikten sonra implant yüzeyleri kimyasal (sitrik asit veya tetrasiklin HCl) 3 dakika boyunca ve mekanik (Gracey küret[§] , Tigran PeriBrush^{**} , ultrasonik kavitron^{††}) olarak dekontamine edildi (Şekil 2-6 - Şekil 2-13). İmplantlar rastgele deney ve kontrol gruplarına ayrıldı.

Cerrahi sırasında defekt tipini belirlemek için implant yan yüzeyi ile defekt kenarı arasındaki mesafe (DHOR), dehissens genişliği (DEH) implantların bukkal, mezial, distal ve lingual yüzeylerinden kaydedildi. DHOR mesafesi >2mm olan defektlere otojen kemik grefti (OK) veya OK ve ksenogreft^{‡‡} kombinasyonu uygulandı.

2.3.1 TZF Hazırlanması ve Operasyon Bölgesine Uygulanması

Hastalardan 24 gauge'lık kelebek setiyle elde edilen venöz kan 9ml tüpler^{§§} içerisinde 2700 rpm'de 12 dakika santrifüj^{***} edildi. Tübün dibindeki alyuvarlar ve üzerindeki hücresiz plazma arasındaki bölgenin polimerizasyonu sağlanarak fibrin pıhtı elde edildi (Şekil 2-2 ve Şekil 2-3).

[†] Ultracaine D-S forte, Sanofi-Aventis İlaçları, Levent, İstanbul

[‡] Beybi, Ümraniye, İstanbul

[§] Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD

^{**} Tigran Technologies AB, Malmö, İsveç

^{††} P5 Newtron, Satelec, ACTEON GROUP, Bordeaux, Fransa

^{‡‡} Bio-Oss Spongiosa 0,25-1mm, 0,5g , Geistlich Pharma AG, Wolhusen, İsviçre

^{§§} Improve pro-coagulation, East-Flanders, Belçika

^{***} PC-02, Process Ltd, Nice, Fransa

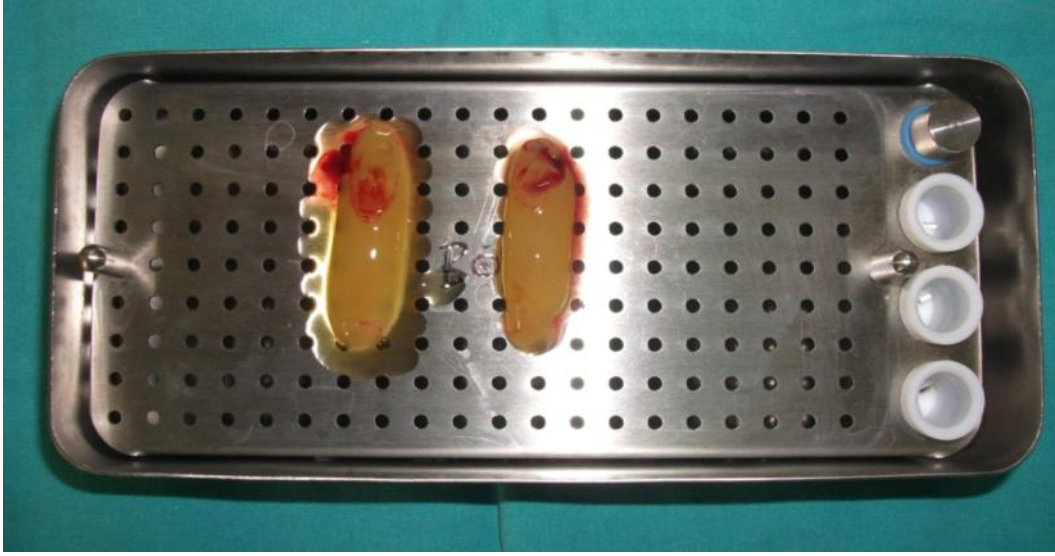


Şekil 2-2. Kan alma kiti ve tüpü.

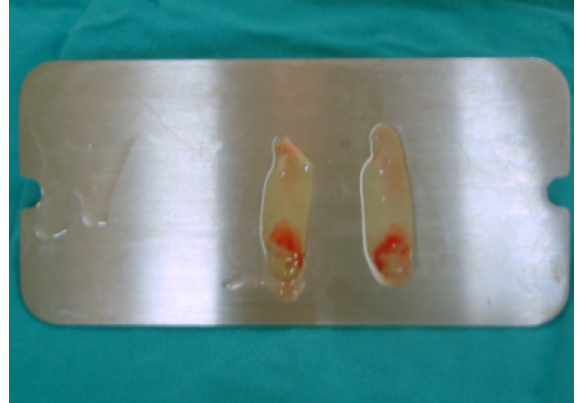
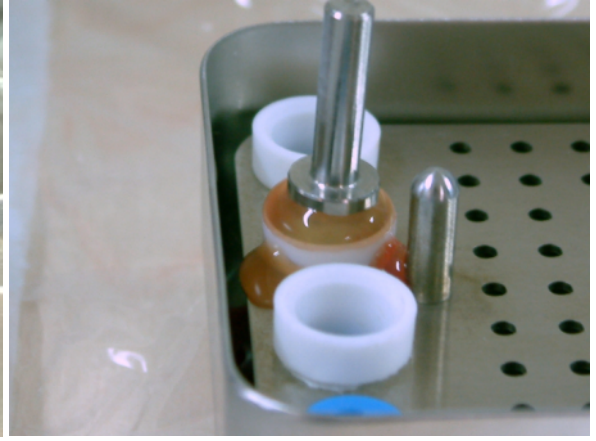
Presel yardımıyla fibrin pıhtı tüpten çıkarıldı, steril metal yüzey üzerine transfer edildi ve fibrinin alt kısmına tutunan kırmızı kan hücreleri makas veya gazlı bez yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen pıhtı TZF kutusuna aktarılarak kapak kapatıldı ve membran veya tıkaç elde edildi (Şekil 2-5).



Şekil 2-3. Santrifüj cihazı ve TZF'in tüp içerisindeki görünümü.

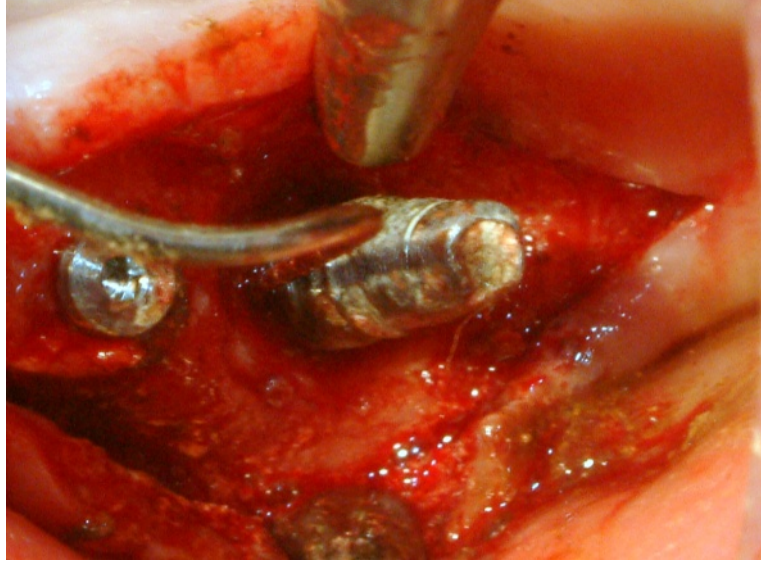


Şekil 2-4. TZF membranlarının elde edilmesi için kutuya yerleştirilmesi.

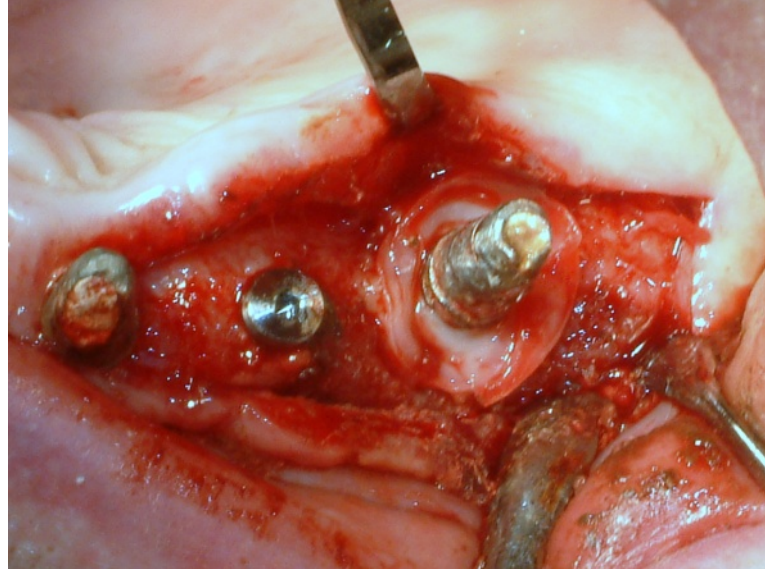


Şekil 2-5. Elde edilen TZF membran ve tıkaç formundaki greft.

Elde edilen TZF membran kimyasal ve mekanik yüzey dekontaminasyonu uygulanmış implantların etrafındaki defektlere yerleştirildi, bölge kesikli ve askı sütürlerle^{†††} kapatıldı (Şekil 2-6 - Şekil 2-13).

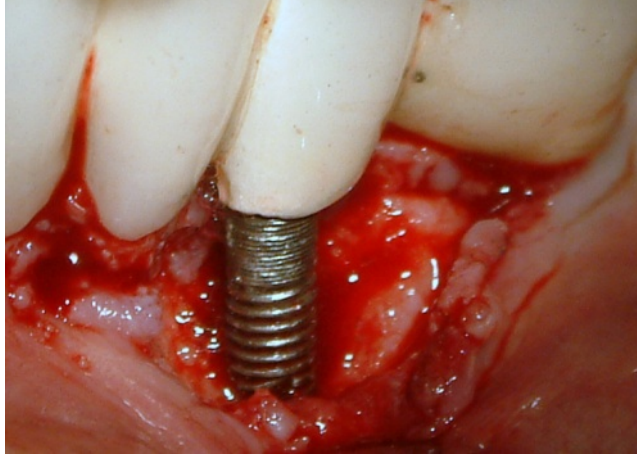


Şekil 2-6. Mekanik ve kimyasal dekontaminasyon uygulanmış implant.



Şekil 2-7. Tıkaç şeklindeki TZF greftin implant çevresine uygulanması.

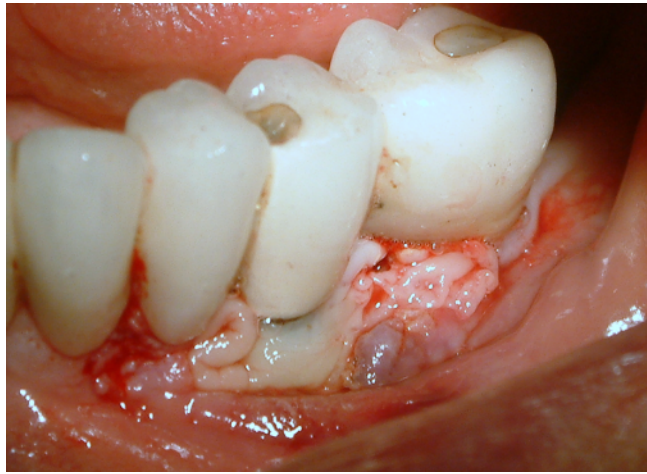
^{†††} PC-3 16mm 3/8 4-0 J823G, Ethicon, Johnson&Johnson, Atlanta, ABD



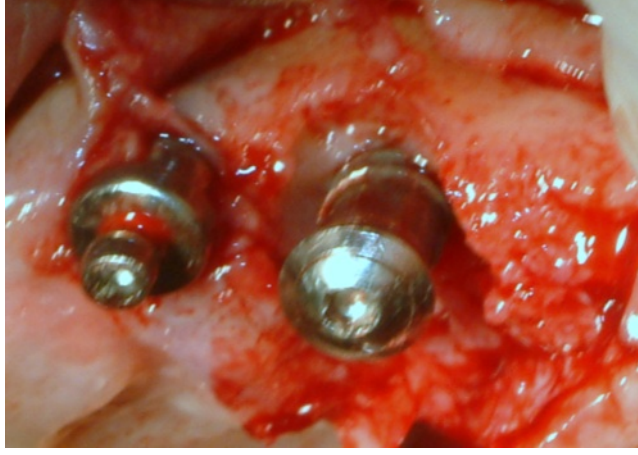
Şekil 2-8. Mekanik dekontaminasyon sonrası implant ve defekt.



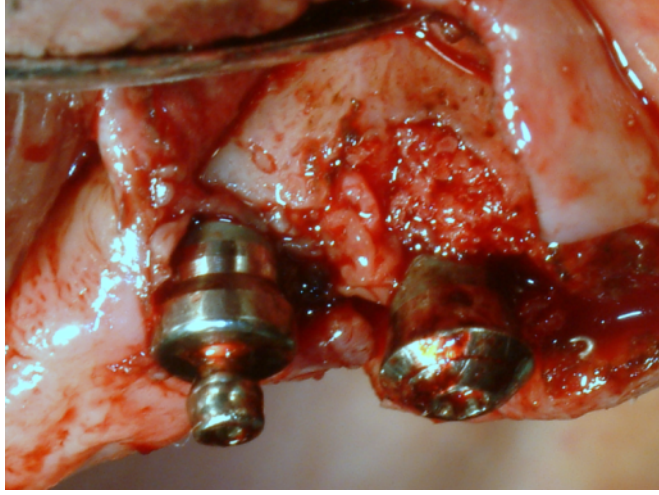
Şekil 2-9. Tetrasiklin HCl uygulanması (3 dakika).



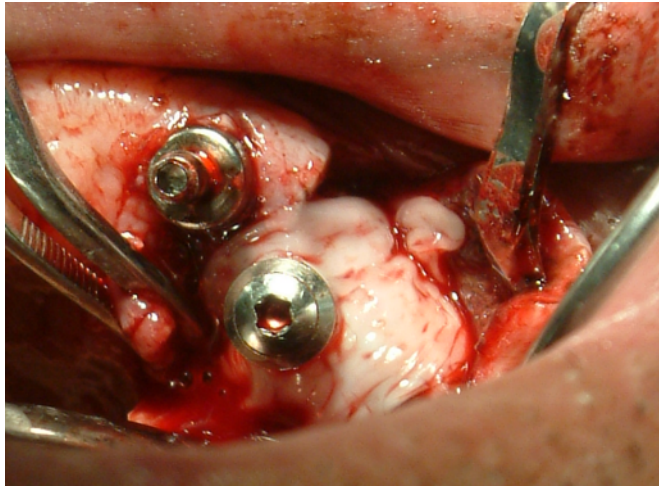
Şekil 2-10. TZF membran uygulandıktan sonra.



Şekil 2-11. İmplant etrafındaki kemik defekti.



Şekil 2-12. Defekt bölgesine yerleştirilen otojen kemik grefti.



Şekil 2-13. OK grefti üzerine yerleştirilen TZF membran.

2.3.2 Operasyon Sonrası Bakım

Hastalara 1 hafta boyunca operasyon bölgesini kullanmamaları ve oral hijyen uygulaması yapmamaları önerildi. Antibiyotik (3x1, 5 gün, Metronidazol tab⁺⁺⁺, 500 mg) ve antienflamatuar, analjezik (2x1, 5 gün, Naproksen Sodyum^{\$\$\$}, 550 mg) reçete edildi. Ayrıca hastalara 1 hafta boyunca günde 2 kez %0.12'lik klorheksidin glukonat^{****} (2x1, 7 gün) içeren gargara kullanımı tavsiye edildi.

Operasyon sonrasında sütürler 10. günde alındı.

Hastalar aylık kontrollere çağırıldı ve gerektiğinde dıştaşı temizliği yapılarak, oral hijyen uygulamaları tekrarlandı ve olası komplikasyonlar kaydedildi.

Birinci ve 3. aylarda klinik ölçümler yenilendi.

2.4 İstatistiksel Değerlendirme

Her implant istatistikî birim olarak kabul edildi. İmplantlara uygulanan tedavi yönteminin etkinliği KAS değerlerindeki değişimlere göre incelendi. Elde edilen veriler sayısal ve tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle SPSS for Windows v.16.0 yazılımıyla⁺⁺⁺⁺ analiz edildi. Daha önce yapılan benzer çalışmalardaki standart sapmalar referans alınarak sigma 0,75 olarak hesaplandı. Normal bir dağılım olacağı varsayılarak, Tip I hata olasılığı 0,001 olarak ayarlandı. KAS ölçümlerindeki klinik olarak anlamlı fark 1 mm olarak kabul edildi. %95 powerda 1mm fark tespit edebilmek için hasta grubunun en az 7 kişi olması gerektiği belirlendi.

Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları (SS) hesaplandı. Grupların karşılaştırmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi. Parametrelerin ikili karşılaştırması bağımsız değişkenler için çift yönlü non-parametrik bir test olan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney-U testi kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değişimler ve gruplar arası farklılıklar eşleştirilmiş t-testi ile değerlendirildi.

⁺⁺⁺ Flagyl Tablet, Eczacıbaşı Rhone Poulenc İlaç Pazarlama A.Ş., Levent, İstanbul

^{\$\$\$} Apranax Fort Tablet, Abdi İbrahim İlaç, Sarıyer, İstanbul

^{****} Kloroben gargara, DROGSAN A.Ş., Balgat, Ankara

⁺⁺⁺⁺ Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, ABD

3 BULGULAR

Çalışmaya 8 kadın, 11 erkek toplam 19 birey dahil edildi. Bireylerin yaş ortalaması $60,98 \pm 11,90$ yılı. Cinsiyete ait yaş ortalamaları Tablo 3-1'de gösterilmiştir. Hastaların üçünün Diabetes Mellitusu olduğu ve yine 3 bireyin sigara kullandığı belirlendi. DM olan implant sayısı TZF grubunda 3, flep grubunda ise 2 olarak tespit edildi ($P > 0,05$). Sigara tüketiminin (adet \times yıl) flep grubunda $600 \pm 86,60$ (3 implant) TZF grubunda ise $200 \pm 253,97$ (5 implant) olduğu ve gruplar arasında fark olmadığı saptandı ($P = 0,292$).

Tablo 3-1. Cinsiyete göre yaş ortalamaları (Ort \pm SS).

	Kadın	Erkek
Yaş	$56,00 \pm 14,28$	$62,90 \pm 10,48$

Çalışmaya katılan 19 bireye ait toplam 43 implant değerlendirildi. Bunların 29'una TZF, 14'üne flep operasyonu uygulandı (Tablo 3-2).

Tablo 3-2. İmplantlara uygulanan tedavilerin dağılımı.

	N	%
TZF	29	67,4
Flep	14	32,6
Toplam	43	100,0

TZF uygulanan implantlardan 4'üne otojen kemik grefti (OK), 2'sine OK + ksenojenik kemik grefti (Bio-Oss) uygulandı.

Tablo 3-3. Tedavi şekilleri ve dağılımı.

	N	%
TZF	23	53,5
TZF+OK	4	9,3
TZF+OK+ Bio-Oss	2	4,7

Peri-implant kemik kaybı bulgularanan toplam 43 implantın 24 tanesi Astra tech firmasına ait implantlardı (Tablo 3-4).

Tablo 3-4. İmplantların firmalara göre dağılımı.

	TZF		Flep		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Astra Tech	17	58,6	7	50,0	24	55,8
Biohorizons	2	6,9	2	14,3	4	9,3
Implant Direct	1	3,4	1	7,1	2	4,7
Straumann	6	20,7	4	28,6	10	23,3
MIS	1	3,4	0	0	1	2,3
Zimmer	2	6,9	0	0	2	4,7






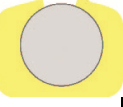
Çalışmaya dahil edilen implantların bölgelere göre dağılımı Tablo 3-5'te gösterilmiştir.

Tablo 3-5. İmplantların bölgelere göre dağılımı.

Diş No	11	12	15	16	17	23	24	25	26	27	33	35	36	37	43	45	46	47
N	1	1	6	5	1	2	2	3	2	1	1	4	4	2	1	3	3	1
%	2,3	2,3	14	11,6	2,3	4,7	4,7	7	4,7	2,3	2,3	9,3	9,3	4,7	2,3	7	7	2,3

Çalışmaya dahil edilen implantların etrafında görülen defekt tipleri Tablo 3-6'da gösterilmiştir.

Tablo 3-6. Defekt tipleri.

	1e	2	1d	1b	1c	1a
						
TZF	8	11	5	3	1	1
Flep	4	7	1	0	1	1
Toplam	12	18	6	3	2	2

3.1 Klinik Bulgular

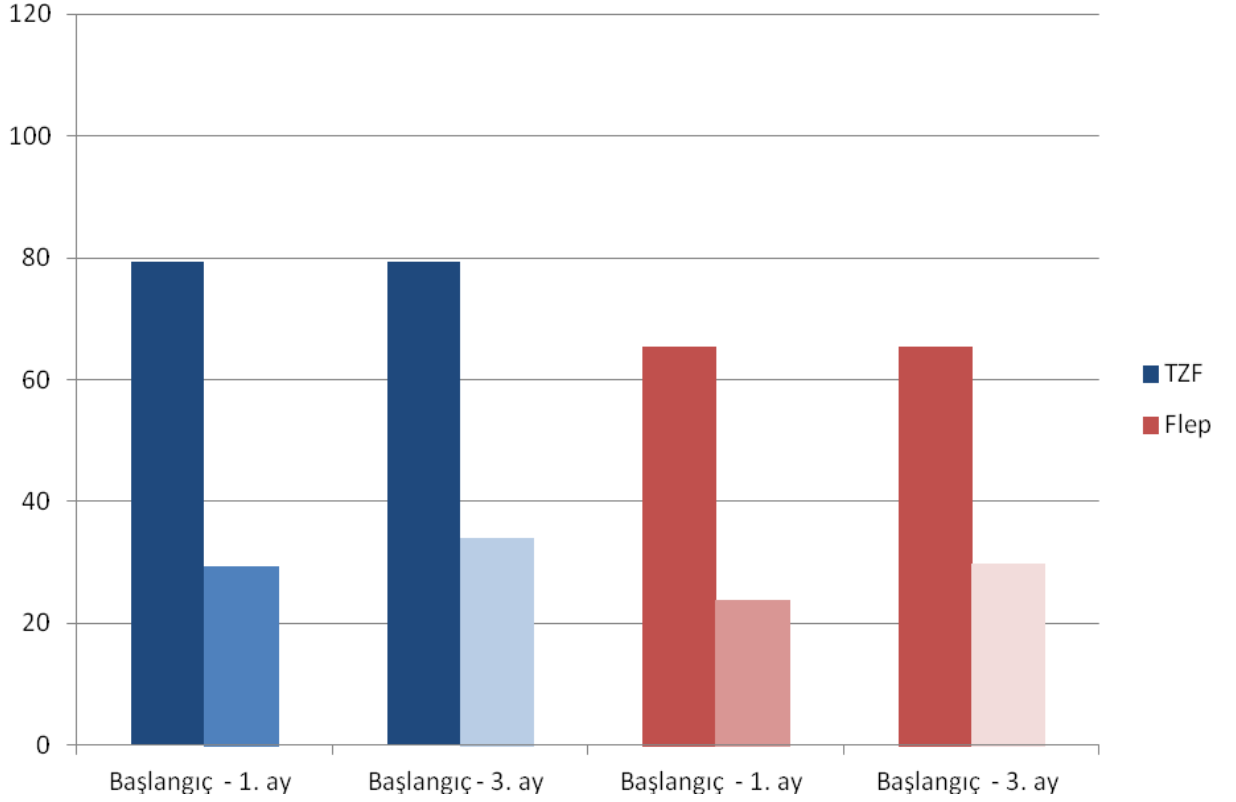
Çalışmaya dahil edilen 43 implanttan başlangıç, 1.ay ve 3.ay cep derinliği (CD), kanama indeksi (BOP), plak kontrol kaydı (PK), implant boynu-mukoza kenarı arası mesafe (MCEK), implant boynu-cep tabanı arası mesafe (KAS) ortalamaları alınmıştır.

BOP değerleri incelendiğinde TZF grubunda başlangıçta %79,31, 1.ayda %29,30, 3.ayda %33,91 bulundu. Flep operasyonu uygulanan grupta ise başlangıçta %65,47, 1.ayda %23,76 ve 3.ayda %29,76 olarak bulundu (Tablo 3-7). BOP yüzdeleri incelenen 3 dönemde de gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($P>0,05$).

Tablo 3-7. Başlangıç,1.ay ve 3.ay BOP değerleri.

	TZF	Flep
Başlangıç BOP%	79,31	65,47
1. ay BOP%	29,30	23,76
3. ay BOP%	33,91	29,76

Her iki gruba ait BOP yüzdelerinin başlangıca göre 1. ve 3. aylarda anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi (Şekil 3-1).



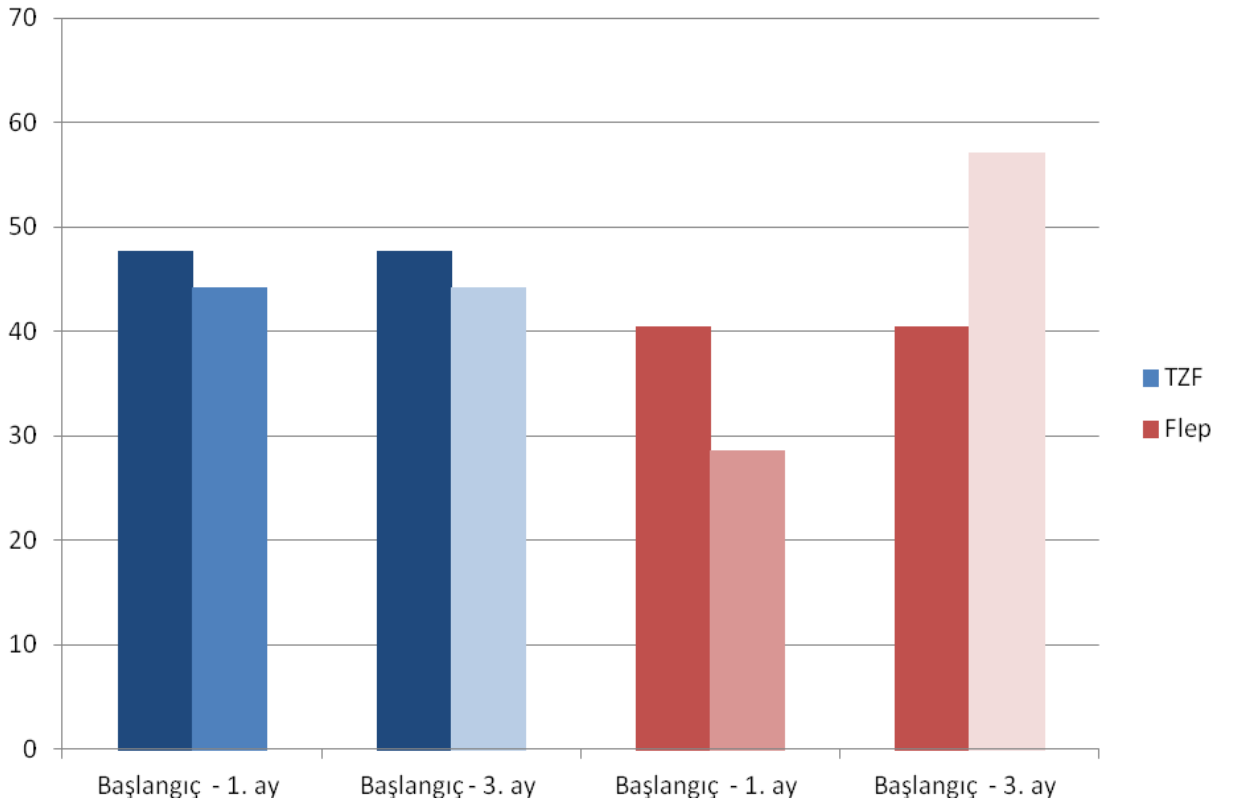
Şekil 3-1. Dönemlere ait BOP% değerleri.

PK değerleri incelendiğinde TZF uygulanan grupta başlangıç değeri %47,70, 1.ayda %44,25, 3.ayda %44,25 bulundu. Flep grubunda ise başlangıçta %40,48, 1.ayda %28,57, 3.ayda 57,14 bulundu (Tablo 3-8. Başlangıç,1.ay ve 3.ay PK% değerleri.). PK yüzdeleri incelenen 3 dönemde de gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($P>0,05$).

Tablo 3-8. Başlangıç, 1. ay ve 3. ay PK% değerleri.

	TZF	Flep
Başlangıç PK%	47,70	40,48
1. ay PK%	44,25	28,57
3. ay PK%	44,25	57,14

Flep uygulanan grupta 3. ayda plak yüzdesinin arttığı ancak gruplara ait plak yüzdesinin başlangıça oranla istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermediği bulundu ($P>0,05$) (Şekil 3-2).



Şekil 3-2. Dönemlere ait PK%.

TZF ve flep gruplarında başlangıç yapışik dişeti genişliği benzer iken 3. ay sonunda YDG ortalamalarının TZF grubunda daha yüksek olduğu belirlendi ($P=0,001$) (Tablo 3-9).

Tablo 3-9. Başlangıç ve 3. ay YDG ortalamaları (Ort±SS).

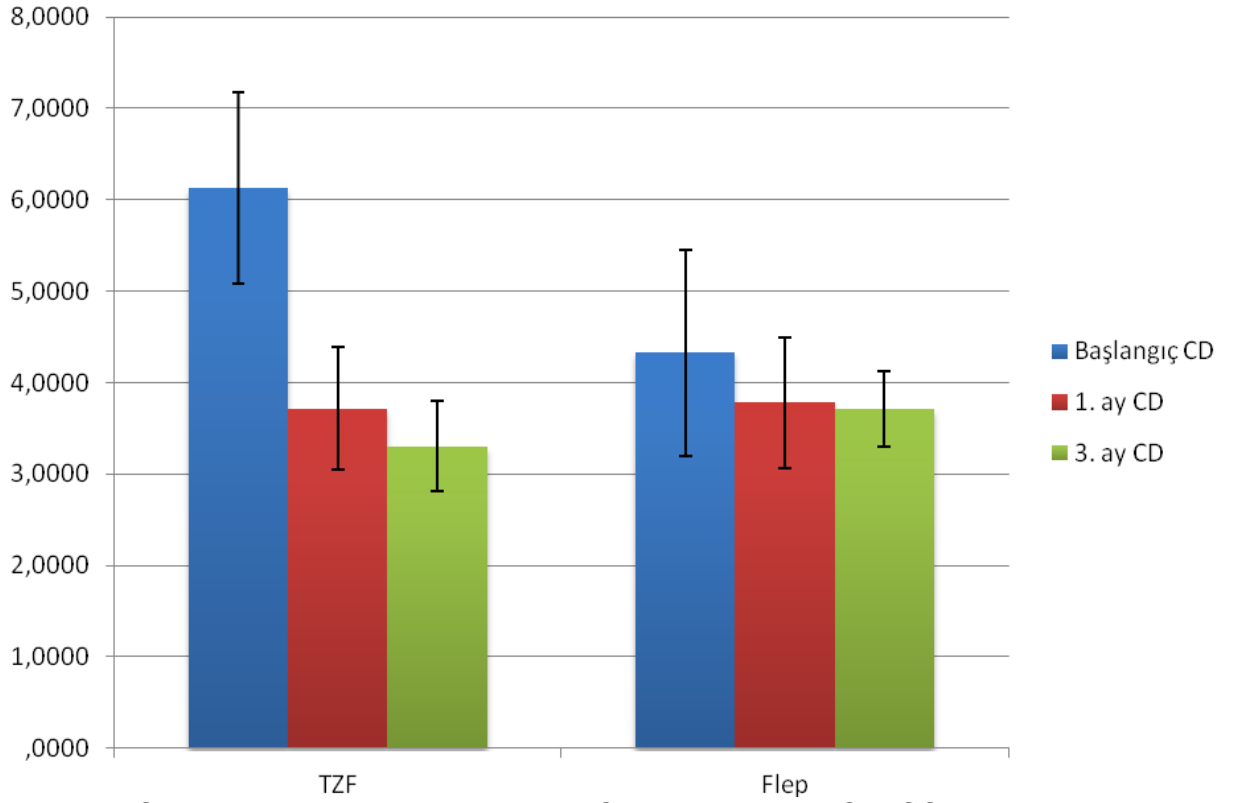
YDG	TZF	Flep	P
Başlangıç	1,75±1,05	1,45±,84	0,360
3. ay	2,37±,78	1,40±,87	0,001

CD ortalamaları incelendiğinde her iki grupta da 1.ay ve 3.ayda azalma gözlemlendi. TZF grubunda başlangıçta CD ortalamasının (6,13±1,05) flep grubuna (4,33±1,13) göre daha yüksek olduğu (P<0,05), 1.ayda gruplar arasında fark olmadığı, 3.ayda TZF grubunda (3,30±0,49) flep grubuna göre (3,71±0,42) daha düşük olduğu bulundu (P<0,05) (Tablo 3-10).

Tablo 3-10. CD değerleri (Ort±SS).

	TZF	Flep	P
Başlangıç	6,13±1,05	4,33±1,13	0,000
1. ay	3,71±0,67	3,78±0,72	0,755
3. ay	3,30±0,49	3,71±0,42	0,011

Başlangıç ölçümlerine göre 1. ve 3. ayda CD ortalamalarındaki azalmaların TZF grubunda (2,41±1,06 ve 2,82±1,03) flep grubuna oranla (0,55±0,75 ve 0,62±0,99) daha fazla olduğu belirlendi (P<0,05) (Şekil 3-3).



Şekil 3-3. Başlangıç, 1. ve 3. ay CD ortalamaları (Ort±SS).

Defekt tipinin başlangıç-3. ay dönemindeki CD ortalamalarını etkileyip etkilemediği Kruskal-Wallis varyans analiziyle test edildi ve TZF grubunda defekt tipinin CD ortalamalarını etkilediği gözlemlendi (P=0,049) (Tablo 3-11).

Tablo 3-11. Defekt tipi x 3. ay CD varyans analizi.

grup		0-3. ay CD
PRF	χ^2	11,102
	df	5
	P	0,049
Flep	χ^2	2,848
	df	4
	P	0,584

Kruskal Wallis Test

Grup değişkeni: defekt tipi

Defekt tipine göre gruplara ait CD ortalamalarındaki azalmalar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde; TZF grubunda 3. ayda başlangıca göre

1a, 1c ve 1e defektlerinde CD değerlerinin daha fazla düştüğü (P=0,20), flep uygulanan grupta ise defekt tipinin durumu etkilemediği (P>0,05) görüldü (Tablo 3-12).

Tablo 3-12. Defekt tipine göre gruplara ait CD ölçümleri (Ort±SS).

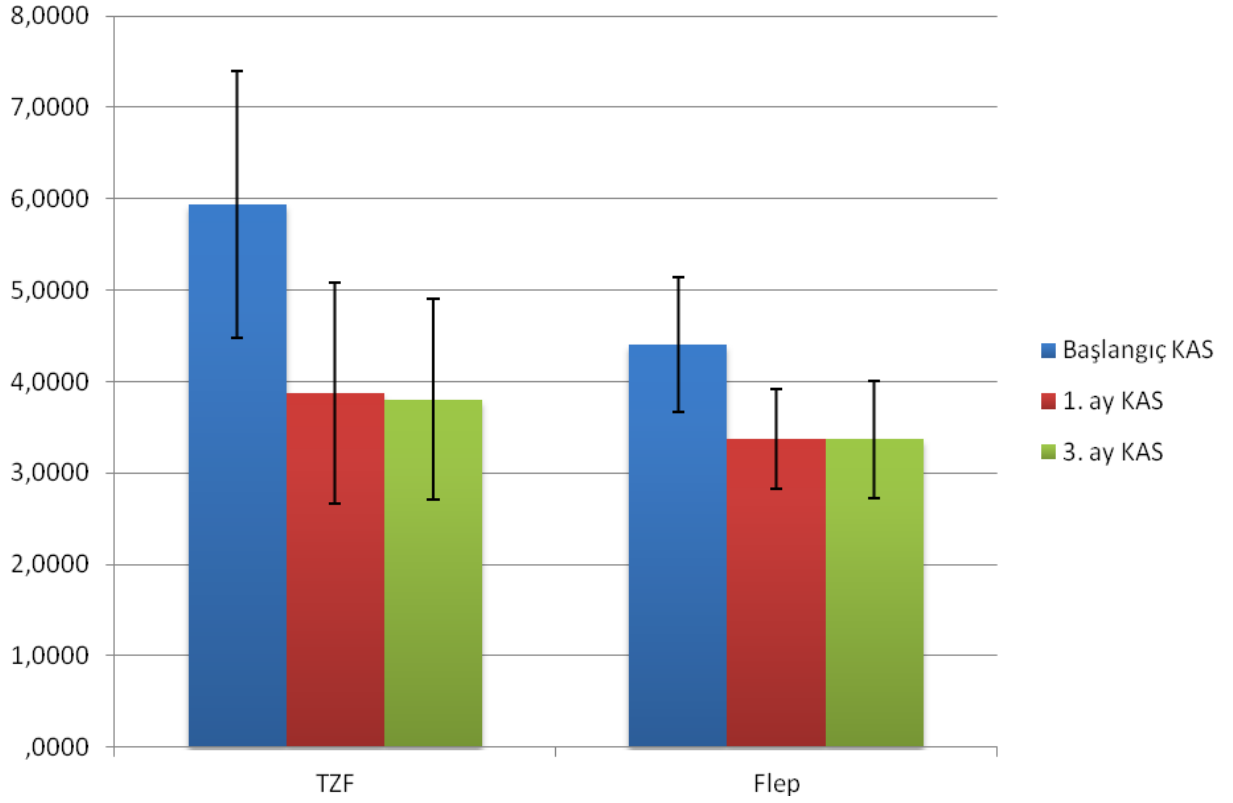
CD		Defekt Tipi						
		1e	2	1d	1b	1c	1a	Toplam
TZF	N	8	11	5	3	1	1	29
	0-1. ay	2,59±1,59	2,56±0,67	1,38±0,51	2,41±0,14	3,17	3,77	2,44±1,07
	0-3. ay	3,17±1,22	2,84±0,69	1,65±0,60	2,84±0,58	3,67	4,84	2,85±1,04
Flep	N	4	7	1	0	1	1	14
	0-1. ay	0,52±0,37	0,47±1,07	0,67	-	0,8	0,8	0,55±0,76
	0-3. ay	0,95±0,76	0,21±1,21	1	-	1	1,33	0,62±0,99

KAS ortalamaları incelendiğinde TZF grubunda başlangıçta klinik ataçman kaybının daha fazla olduğu (5,94±1,45; 4,40±0,74), diğer dönemlerde ise gruplar arasında farklılık olmadığı bulundu (Tablo 3-13).

Tablo 3-13. Ortalama KAS değerleri (Ort±SS).

KAS	TZF	Flep	P
Başlangıç	5,94±1,45	4,40±0,74	0,001
1. ay	3,87±1,21	3,37±0,54	0,148
3. ay	3,80±1,10	3,37±0,64	0,179

Gruplara ait dönemler arası farklara bakıldığında TZF uygulanan grupta 1.ay (2,06±1,55; P=0,026) ve 3.aydaki (2,13±1,49; P=0,018) klinik ataçman kazancının flep grubuna göre (1,03±0,86 ve 1,03±1,05) daha fazla olduğu bulundu (Şekil 3-4).



Şekil 3-4. Başlangıç, 1. ve 3. ay KAS ortalamaları (Ort±SS).

1. ve 3. ay KAS ölçümleri TZF grubunda defekt tipine göre incelendiğinde, özellikle 1a ve 1e defektlerde daha fazla ataçman kazancı elde edildiği bulguları (P=0,025). Flep uygulanan grupta ise KAS defekt tipine göre farklılık göstermedi (Tablo 3-14).

Tablo 3-14. Defekt tipine göre KAS ölçümleri (Ort±SS).

KAS		Defekt Tipi						
		1e	2	1d	1b	1c	1a	Toplam
TZF	N	8	11	5	3	1	1	29
	0-1. ay	-2,96±1,76	-1,69±1,18	-0,77±0,97	-1,67±0,58	-4,5	-4,3	-2,08±1,58
	0-3. ay	-2,68±1,55	-1,86±1,17	-1,02±1,24	-1,67±0,29	-5	-4,83	-2,14±1,52
Flep	N	4	7	1	0	1	1	14
	0-1. ay	-1,08±0,44	-0,76±0,90	-1	-	-3	-0,8	-1,03±0,87
	0-3. ay	-1,2±0,63	-0,62±0,99	-1	-	-3,5	-0,83	-1,03±1,06

Dişeti çekilmesi oranlarına bakıldığında TZF grubunda 1.ay ve 3.ay MCEK değerlerinde başlangıca göre azalma bulundu (-0,34±1,26, -0,69±0,99). 3.aydaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0,05). Flep operasyonu uygulanan grupta ise 1.ay ve 3.ayda başlangıca göre daha fazla dişeti çekilmesi olduğu bulundu (0,48±0,69 ve 0,41±0,92) (Tablo 3-15).

Tablo 3-15. Dişeti çekilme değerleri (Ort±SS).

		Ortalama	P
TZF	1. ay MCEK - Başlangıç MCEK	-0,34±1,26	0,148
	3. ay MCEK - Başlangıç MCEK	-0,69±0,99	0,001
Flep	1. ay MCEK - Başlangıç MCEK	0,48±0,69	0,022
	3. ay MCEK - Başlangıç MCEK	0,41±0,92	0,116

4 TARTIŞMA

Son yıllarda artan başarı oranlarıyla dental implantlar diş eksikliklerinin giderilmesi için rutin bir tedavi haline gelmiş ancak bununla birlikte implant tedavisiyle ilişkili komplikasyonlar da artmıştır. Yüksek başarı oranlarına rağmen yapılan implantların %5-11'i başarısız olmakta ve sökülmetedir.^{23, 143, 204}

Roos-Jansaker¹⁷⁹ ve arkadaşları 2006 yılında İsveç'te implant hastalarının %56'dan fazlasının peri-implant hastalığa sahip olduğunu bildirmiştir. Yine yapılan başka bir araştırmada Norveç'te bireylerin %47'sinde peri-implant hastalığa rastlanmıştır.¹⁰⁹

İmplant destekli restorasyonlarla tedavi edilen vakaların, bu tedaviyi uygulayan hekim sayısının artması ve yetersiz implant eğitimi sonucunda başarısızlık daha sık görülmekte ve komplikasyonların giderilmesine yönelik tedavi uygulamaları daha fazla önem kazanmaktadır.

Peri-implant kemik kayıplarının tedavisi için birçok seçenek bulunmaktadır. Cerrahi tedavilerin cerrahi olmayan uygulamalara göre daha iyi sonuçlar verdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{181, 192, 195, 196} Fakat cerrahi tedaviler arasında birbirine üstünlüğü kanıtlanmış bir yöntem günümüze kadar bulunamamıştır.⁶⁶

Bu alanda yapılan çalışmaların sonuçlarını değerlendiren kesitsel çalışmalar ve sistematik derlemelerde, birçok materyal ile standart flep operasyonlarından daha üstün sonuçlar elde edilmesine rağmen, halen peri-implant kemik kayıplarını ideal olarak telafi edebilecek, kaybedilen dokuların tamamen ve öngörülebilir geri kazanımlarını sağlayabilecek bir materyal ya da tedavi protokolünün bulunmadığını belirtmektedir.⁶⁶

Periodontal kemik defektlerinin tedavisinde ideal ve öngörülebilir sonuçların elde edilmesine yönelik yapılan çalışmalarda, TZF ön plana çıkmıştır. TZF kullanımındaki amaç trombositlerdeki büyüme faktörlerinin yara bölgesinde arttırılması ve bu sayede büyüme faktörlerinin iyileşme üzerindeki etkilerinin arttırılması ve iyileşmenin hızlandırılmasıdır.⁴³

Bugüne kadar TZF diğer allojenik materyallerle beraber peri-implant kemik defektlerinde ve sinüs augmentasyon bölgelerinde başarıyla kullanılmıştır.⁴⁴ Fakat peri-implant kemik defektlerinin tedavisinde TZF'nin tek başına uygulandığı bir tek hayvan çalışması bulunmaktadır.¹¹⁶

Peri-implant kemik defektlerinde TZF kullanımının değerlendirildiği ilk klinik çalışma olan bu araştırmada hem flep cerrahisi hem de TZF uygulaması sonrasında kısa dönemde anlamlı klinik iyileşme elde edilmiştir. Kanama ve süpürasyonun tamamen kesilmesiyle enflamasyon elimine edilmiş ve her iki tedavide de 3 ay sonrasında cep derinliklerinde azalma tespit edilmiştir. Cep derinliklerindeki azalma TZF uygulanan implant grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum daha önce rejeneratif materyal kullanılan veya sadece cerrahi tedavi yapılan diğer çalışmalarda da benzer olarak bulunmuştur.^{84, 176, 180, 200} Üç ay sonunda tüm implantlarda cep derinliği ortalama 5mm'nin altında bulunmuştur. Bu sayede peri-implant patojenlerin proliferasyonunu kolaylaştıran bölgeler ortadan kaldırılarak daha kolay temizlenebilen alanlar oluşmuştur.

Schwarz ve ark.'nın¹⁹³ 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada 22 hastada 6mm'nin üzerinde cep derinliği ve 3mm'nin üzerinde vertikal kemik kaybı gözlenen 22 implant çalışmaya dahil edilmiş ve hastalara kemik grefti ve kemik grefti+membran kullanılarak rejeneratif tedaviler uygulanmıştır. Altı ay sonrası cep derinlikleri incelendiğinde membran kullanılmayan grupta 2,1 mm ve diğer grupta 2,6 mm azalma tespit edilmiştir. Her iki tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Yaptığımız çalışmada da klinik parametreler incelendiğinde TZF uygulanan grupta benzer sonuçlar bulunmuştur.

Peri-implant defektlerin tedavisinde günümüze kadar birçok farklı yöntem kullanılmıştır. Bunlardan en çok kullanılanlar kemik grefti ve membran kombinasyonu ile uygulanan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonudur. Bu tekniğin uygulaması maliyetlidir çünkü hem kemik grefti hem de membran kullanımına ihtiyaç duyulur. Rejeneratif yöntemle yapılan çalışmalarda membran kullanımı sonucu yine membran ekspozu gibi komplikasyon görülme riski yüksektir.¹⁰⁵

Çalışmamızda kullanılan TZF kolay elde edilebilir ve maliyeti çok düşük bir uygulamadır. Ekspozе olması sonucu komplikasyon riski yoktur.²⁰¹

Choukroun ve ark.⁴⁴ sinus ogmentasyon işlemini TZF ve greft materyalinin kombine edilmesiyle uygulanmış ve histolojik olarak yapılan incelemelerde iyileşme zamanı 4 aya kadar düştüğü tespit edilmiştir. TZF moleküler yapıda polimerize fibrin matriksten oluşur ve yapısında trombositler, lökositler, sitokinler ve sirküle olan kök hücreleri barındırır.⁴⁸ Bu sonuçlardan yola çıkarak sadece TZF'nin küçük kemik defektlerinde doldurucu materyal olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda peri-implant kemik defektlerinde geniş olmayan vertikal komponent tespit edildiğinde sadece TZF uygulanmıştır. Defekt genişliği fazla bulunduğunda otojen kemik veya heterojen kemik grefti TZF ile kombine edilerek defekt bölgesine uygulanmıştır. Horizontal defektlerde ise TZF uygulanırken TZF kutusunun sıkıştırma kuyusu kullanılmıştır. Choukroun'un sözlü beyanına göre kemik içi defektlerde rejenerasyon hedefleniyorsa uygulamanın bu şekilde yapılması önerilmektedir.

İmplant yüzey dekontaminasyonu amacıyla birçok yöntem uygulanmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda steril salin, klorheksidin, sitrik asit, tetrasiklin, hidrojen peroksit, titanyum fırça, kavitron, CO₂ lazer gibi yüzey dekontaminasyonunu hedefleyen uygulamalar yapılmıştır. Fakat bu yöntemlerin birbirine üstünlükleri bulunamamıştır.⁴⁵ Bu nedenle çalışmamızda sitrik asit, tetrasiklin, titanyum fırça ve kavitron yüzey dekontaminasyonu amacıyla kullanılmıştır. Uyguladığımız yöntemlerin karşılaştırması yapılmamıştır. Kullanılan yöntemlerin hepsinin klinik uygulaması kolay bulunmuştur.

Peri-implant hastalıkların gelişmesinde kötü oral hijyen, sigara, diabet, periodontal hastalık risk faktörleri olarak belirlenmiştir.⁸³ Çalışmamızda tüm hastalara oral hijyen alışkanlıkları doğru bir şekilde gösterilmiştir. Fırçalama alışkanlıklarındaki eksiklikler düzeltilmiş, diş fırçası ve interdental fırça kullanımı modeller üzerinde gösterilmiştir. Hastalar periodontal hastalıklar açısından değerlendirilmiş ve gerektiğinde ileri tedavileri yapılmıştır. Çalışmamızda sigara kullanımı ve diabet gibi sistemik faktörler sonuçları etkilememiştir. Çünkü aynı

hastada implantlar hem kontrol hem de test grubuna dahil edilmiş ve tedavileri yapılmıştır. Bu yüzden tedavi sonucunu etkileyebilecek bu durum elimine edilmiştir.

Schwarz¹⁹⁴ ve ark.'ları bir çalışmada peri-implant kemik defektlerini incelemişler ve sınıflandırmışlardır. Buna göre defekt tipleri 2 ana sınıf altında toplanabilir: kemik içi komponente sahip sınıf 1 defektler, horizontal kemik kaybıyla karakterize sınıf 2 defektler. Sınıf 1 defektler a-e arasında alt gruplara ayrılmıştır: 1a – bukkal dehisens, 1b – bukkal dehisens + kemikiçi, 1c – bukkal dehisens + çanak, 1d – bukkal dehisens + lingual dehisens + çanak, 1e – çevresel, olarak kategorize edilmiştir. Çalışma sonucunda 1e-çevresel kemik defektlerinin hem insanlarda (%55,3) hem de hayvanlarda (%86,6) en çok oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da en sık rastlanılan defekt tipi 2 ve 1e olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda peri-implant kemik defektleri Schwarz ve ark.'larının yaptıkları sınıflama temel alınarak kategorize edilmiş, az sayıda örnek olmasına rağmen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Buna göre TZF grubunda 3. ay sonunda başlangıca göre 1a, 1c ve 1e tipi defektlerde CD değerlerinin daha fazla düştüğü ($p=0,20$), flep uygulanan grupta ise defekt tipinin durumu etkilemediği görülmüştür. 1. ve 3.ay KAS ölçümlerine bakıldığında TZF grubunda özellikle 1a ve 1e sınıfı defektlerde ataçman kazancı elde edildiği bulgulanmıştır ($p=0,025$). Flep uygulanan grupta ise KAS değerleri defekt tipine göre farklılık göstermemiştir.

Schwarz¹⁹⁶ ve ark.'larının yaptığı bir diğer çalışmada defekt tipinin rejeneratif tedavi sonucunu etkileyip etkilemediği incelenmiş ve çalışmanın sonucunda 1e sınıfı defektlerin BOP, CD, KAS gibi klinik parametrelerde diğer sınıflara göre daha iyi gelişmeler gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Buna göre rejeneratif tedavilerde uygulanan yöntem kadar defekt tipi ve şekli de önemlidir. Peri-implant kemik defektlerinde de rejeneratif yöntem uygulanırken defekt tipi göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatürde peri-implant kemik defektlerinin tedavisine yönelik TZF kullanımına dair rapor çok azdır. Lee ve ark.'nın¹¹⁶ 8 tavşan üzerinde yaptığı bir

çalışmada peri-implant kemik defektleri oluşturulmuş ve test grubuna TZF uygulanmış, kontrol grubuna ise herhangi bir işlem yapılmamıştır. Sekiz hafta sonrasında alınan histolojik kesitlerde test grubunda yeni kemik oluşumu %29,30, kontrol grubunda ise %11,06 olarak bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada hastalardan 3. ay klinik parametreleri kaydedilip çalışma bitirilmiştir. Bu yüzden radyografik olarak peri-implant defektlerde kemik dolumu ölçülmemiştir. Çalışmanın devamında 6. ayda hastalardan radyografik ölçümler yapılarak kemik dolumu değerlendirilecektir.

Peri-implant kemik kayıplarının etyolojisinde iki ana faktör rol almaktadır: biyolojik ve biyomekanik faktörler. En önemli biyolojik faktör periodontitiste olduğu gibi peri-implantitise neden olan dental plaktaki mikrobiyal patojenlerdir. Okluzal aşırı yüklenme ise en çok görülen mekanik faktördür. Hatalı protetik dizayn, implantların sayısının, boyutunun ve dağılımının yetersiz olması, ideal olmayan implant pozisyonu ve parafonksiyonel alışkanlıklar okluzal aşırı yüklenme nedenleri arasında sayılabilir. Çalışmamızda etyolojik faktör tam olarak tespit edilememiş ve standardize edilememiştir. Primer etyolojik faktör biyolojik mi yoksa biyomekanik mi belirlenememesinin nedeni hastaların çoğunun kemik kaybı oluştuktan sonra tarafımızdan değerlendirilmiş olmasıdır. Bu yönde yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda parafonksiyonel alışkanlıklar da sorgulanmış ve tespit edilmiştir. Fakat tedavisi konusunda protetik açıdan hem fikir olunamadığından tedavileri yapılamamıştır.

Sonuçlar TZF uygulanan grupta implantlar etrafında yapışık dişeti genişliğinin arttığını göstermiştir. Literatürde TZF'nin dişeti çekilmelerinde yapışık dişetini az da olsa arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur.^{14, 93} Bunun nedeni TZF'nin yara bölgesinde damarlanmayı ve yüzeyinde epitelyal hücre göçünü arttırıcı etkisi olabilir.⁴³

Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada titanyum yüzey pürüzlülüğünün azalması ve plak formasyonunun azalması arasında pozitif ilişki bulunmuştur.^{26, 165, 174} Peri-implant kemik kayıplarının tedavisinde implantoplasti (açıkta kalan implant yüzeyinin düzleştirilmesi) yapılması klinik olarak iyi

sonuçlar göstermiştir.^{177, 198} çalışmamızda açıkta kalan implant yüzeylerine implantoplasti yapılmamasının nedeni çalışmaya dahil edilen implantların büyük çoğunluğunun çaplarının dar olması ve implantoplasti yapılarak yivlerin düzeltilmesi esnasında implantı zayıflatmaktan ekinilmesidir.

Bu alışmada TZF'in peri-implant defektlerin tedavisinde kullanılmasıyla CD'de azalma ve klinik ataçman kazancı elde edildi. Bu veriler sadece flep uygulanan grupta karşılaştırıldığında TZF kullanımının flebe göre 3 kat daha fazla CD azalması ve 2 kat daha fazla klinik ataçman kazancı sağladığı gözlendi. Defekt sayısının az olmasına rağmen defekt tipinin de peri-implant defektlerin TZF ile tedavisinde etkili olduğu bulgulandı.

TZF'in peri-implant defektlerin kemik dolumu üzerine etkinliğini değerlendirebilmek için daha uzun süreli ve re-entry veya radyografik parametrelerin de incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

5 SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Peri-implant kemik defektlerinde TZF kullanımıyla, konvansiyonel flep cerrahisine göre kısa dönemde daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir.
- 2- TZF'nin diğer rejeneratif yöntemlere göre klinik uygulaması kolay, maliyeti daha düşük ve komplikasyon oranı daha azdır.
- 3- Peri-implant kemik kayıplarında uygulanan rejeneratif yöntem kadar defekt tipi ve şekli de önemlidir.
- 4- Peri-implant kemik kayıplarının tedavisinde erken tanı ve teşhis önemlidir. İmplant boyunun yarısına uzanan veya ilerleyen kemik kayıplarının tedavisi zor, implantların prognozu kötüdür.
- 5- TZF'nin kemik dolumu üzerine etkisinin araştırılması için daha uzun süreli kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 6- İmplantların daha uzun süreli fonksiyon görebilmesi için hastalar idame programına tabi tutulmalı ve oral hijyen alışkanlıkları konusunda eğitilmelidirler.

6 KAYNAKLAR

1. ABRAHAMSSON, I., BERGLUNDH, T., WENNSTROM, J., LINDHE, J. (1996). The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, **7**, 212-9.
2. ABRAHAMSSON, I., BERGLUNDH, T., GLANTZ, P. O., LINDHE, J. (1998). The mucosal attachment at different abutments. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*, **25**, 721-7.
3. ADELL, R., HANSSON, B. O., BRANEMARK, P. I., BREINE, U. (1970). Intraosseous anchorage of dental prostheses. II. Review of clinical approaches. *Scand J Plast Reconstr Surg*, **4**, 19-34.
4. ADELL, R., LEKHOLM, U., ROCKLER, B., BRANEMARK, P. I. (1981). A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg*, **10**, 387-416.
5. ADELL, R. (1985). Tissue integrated prostheses in clinical dentistry. *Int Dent J*, **35**, 259-65.
6. AGLIETTA, M., SICILIANO, V. I., ZWAHLEN, M., BRAGGER, U., PJETURSSON, B. E., LANG, N. P., SALVI, G. E. (2009). A systematic review of the survival and complication rates of implant supported fixed dental prostheses with cantilever extensions after an observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res*, **20**, 441-51.
7. AINAMO, J., BAY, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*, **25**, 229-35.
8. AINAMO, J., BARMES, D., BEAGRIE, G., CUTRESS, T., MARTIN, J., SARDO-INFIRRI, J. (1982). Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J*, **32**, 281-91.
9. 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**, 155-70.

10. 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.
11. ALBREKTSSON, T. (2001). Is surgical skill more important for clinical success than changes in implant hardware? *Clin Implant Dent Relat Res*, **3**, 174-5.
12. ALPAR, B., LEYHAUSEN, G., SAPOTNICK, A., GUNAY, H., GEURTSSEN, W. (1998). Nicotine-induced alterations in human primary periodontal ligament and gingiva fibroblast cultures. *Clin Oral Investig*, **2**, 40-6.
13. 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**, 529-35.
14. AROCA, S., KEGLEVICH, T., BARBIERI, B., GERA, I., ETIENNE, D. (2009). Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *J Periodontol*, **80**, 244-52.
15. American Dental Association. ADA News. Erişim: <http://www.ada.org/index.aspx>. Erişim Tarihi: 09.12.2011.
16. ASTRAND, P., AHLQVIST, J., GUNNE, J., NILSON, H. (2008). Implant treatment of patients with edentulous jaws: a 20-year follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res*, **10**, 207-17.
17. BASHUTSKI, J. D., WANG, H. L. (2007). Common implant esthetic complications. *Implant Dent*, **16**, 340-8.
18. BECKER, W., HUJOEL, P. P., BECKER, B. E., WILLINGHAM, H. (2000). Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J Periodontol*, **71**, 625-31.
19. BEHNEKE, A., BEHNEKE, N., D'HOEDT, B. (2000). Treatment of peri-implantitis defects with autogenous bone grafts: six-month to 3-year results of a prospective study in 17 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **15**, 125-38.

20. BERGLUNDH, T., LINDHE, J., ERICSSON, I., MARINELLO, C. P., LILJENBERG, B., THOMSEN, P. (1991). The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*, **2**, 81-90.
21. BERGLUNDH, T., LINDHE, J., JONSSON, K., ERICSSON, I. (1994). The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol*, **21**, 189-93.
22. BERGLUNDH, T., LINDHE, J. (1996). Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *J Clin Periodontol*, **23**, 971-3.
23. BERGLUNDH, T., PERSSON, L., KLINGE, B. (2002). A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J Clin Periodontol*, **29 Suppl 3**, 197-212; discussion 232-3.
24. BERGLUNDH, T., GISLASON, O., LEKHOLM, U., SENNERBY, L., LINDHE, J. (2004). Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J Clin Periodontol*, **31**, 341-7.
25. BERGLUNDH, T., ABRAHAMSSON, I., WELANDER, M., LANG, N. P., LINDHE, J. (2007). Morphogenesis of the peri-implant mucosa: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*, **18**, 1-8.
26. BOLLEN, C. M., PAPAIOANNO, W., VAN ELDERE, J., SCHEPERS, E., QUIRYNEN, M., VAN STEENBERGHE, D. (1996). The influence of abutment surface roughness on plaque accumulation and peri-implant mucositis. *Clin Oral Implants Res*, **7**, 201-11.
27. BOUCHARD, P., RENOUEAU, F., BOURGEOIS, D., FROMENTIN, O., JEANNERET, M. H., BERESNIAK, A. (2009). Cost-effectiveness modeling of dental implant vs. bridge. *Clin Oral Implants Res*, **20**, 583-7.
28. BRAGGER, U., KRENANDER, P., LANG, N. P. (2005). Economic aspects of single-tooth replacement. *Clin Oral Implants Res*, **16**, 335-41.
29. 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.

30. BRANEMARK, P. I. (1972). [Rehabilitation with intra-osseous anchorage of dental prosthesis]. *Tandlakartidningen*, **844**, 662-3.
31. 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.
32. BRANEMARK, P. I. (1983). Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent*, **50**, 399-410.
33. BRANEMARK, P. I., ADELL, R., ALBREKTSSON, T., LEKHOLM, U., LINDSTROM, J., ROCKLER, B. (1984). An experimental and clinical study of osseointegrated implants penetrating the nasal cavity and maxillary sinus. *J Oral Maxillofac Surg*, **42**, 497-505.
34. BRÅNEMARK, P. I., HANSSON, B. O., ADELL, R., BREINE, U., LINDSTROM, J., HALLEN, O. 1977. *Osseointegrated Implants in the Treatment of the Edentulous Jaw. Experience from a 10-year Period.*, Stockholm, Almqvist & Wiksell Int.
35. BRANEMARK, R., OHRNELL, L. O., NILSSON, P., THOMSEN, P. (1997). Biomechanical characterization of osseointegration during healing: an experimental in vivo study in the rat. *Biomaterials*, **18**, 969-78.
36. BRISMAN, D. L. (1996). The effect of speed, pressure, and time on bone temperature during the drilling of implant sites. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **11**, 35-7.
37. BROCARD, D., BARTHET, P., BAYSSE, E., DUFFORT, J. F., ELLER, P., JUSTUMUS, P., MARIN, P., OSCABY, F., SIMONET, T., BENQUE, E., BRUNEL, G. (2000). A multicenter report on 1,022 consecutively placed ITI implants: a 7-year longitudinal study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **15**, 691-700.
38. BUSER, D., MERICSKE-STERN, R., BERNARD, J. P., BEHNEKE, A., BEHNEKE, N., HIRT, H. P., BELSER, U. C., LANG, N. P. (1997). Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res*, **8**, 161-72.

39. BUSER, D., INGIMARSSON, S., DULA, K., LUSSI, A., HIRT, H. P., BELSER, U. C. (2002). Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: a 5-year prospective study in partially edentulous patients. *Int J Periodontics Restorative Dent*, **22**, 109-17.
40. BUSER, D., BROGGINI, N., WIELAND, M., SCHENK, R. K., DENZER, A. J., COCHRAN, D. L., HOFFMANN, B., LUSSI, A., STEINEMANN, S. G. (2004). Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res*, **83**, 529-33.
41. CANALIS, E., DELANY, A. M. (2002). Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci*, **966**, 73-81.
42. CHAPMAN, R. J., KIRSCH, A. (1990). Variations in occlusal forces with a resilient internal implant shock absorber. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **5**, 369-74.
43. 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 IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **101**, e56-60.
44. 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.
45. CLAFFEY, N., CLARKE, E., POLYZOIS, I., RENVERT, S. (2008). Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol*, **35**, 316-32.
46. COLLIN, H. L., SORSA, T., MEURMAN, J. H., NISKANEN, L., SALO, T., RONKA, H., KONTTINEN, Y. T., KOIVISTO, A. M., UUSITUPA, M. (2000). Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontal Res*, **35**, 259-65.

47. DOHAN, D. M., CHOUKROUN, J., DISS, A., DOHAN, S. L., DOHAN, A. J., MOUHAYI, 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**, e51-5.
48. DOHAN, D. M., CHOUKROUN, J., DISS, A., DOHAN, S. L., DOHAN, A. J., MOUHAYI, 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.
49. DOHAN, D. M., CHOUKROUN, J., DISS, A., DOHAN, S. L., DOHAN, A. J., MOUHAYI, 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.
50. DORLAND 1994. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. Elsevier.
51. DRAKE, D. R., PAUL, J., KELLER, J. C. (1999). Primary bacterial colonization of implant surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **14**, 226-32.
52. DUYCK, J., NAERT, I. (1998). Failure of oral implants: aetiology, symptoms and influencing factors. *Clin Oral Investig*, **2**, 102-14.
53. ECKERT, S. E., MERAW, S. J., CAL, E., OW, R. K. (2000). Analysis of incidence and associated factors with fractured implants: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **15**, 662-7.
54. EDER, A., WATZEK, G. (1999). Treatment of a patient with severe osteoporosis and chronic polyarthritis with fixed implant-supported prosthesis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **14**, 587-90.
55. EDGERTON, M., LEVINE, M. J. (1993). Biocompatibility: its future in prosthodontic research. *J Prosthet Dent*, **69**, 406-15.
56. EKELUND, J. A., LINDQUIST, L. W., CARLSSON, G. E., JEMT, T. (2003). Implant treatment in the edentulous mandible: a prospective study on Branemark system implants over more than 20 years. *Int J Prosthodont*, **16**, 602-8.

57. EL ASKARY, A. S., MEFFERT, R. M., GRIFFIN, T. (1999). Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dent*, **8**, 173-85.
58. ENGEL, E., GOMEZ-ROMAN, G., AXMANN-KRCMAR, D. (2001). Effect of occlusal wear on bone loss and Periotest value of dental implants. *Int J Prosthodont*, **14**, 444-50.
59. ERICSSON, I., BERGLUNDH, T., MARINELLO, C., LILJENBERG, B., LINDHE, J. (1992). Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res*, **3**, 99-103.
60. ERICSSON, I., PERSSON, L. G., BERGLUNDH, T., EDLUND, T., LINDHE, J. (1996). The effect of antimicrobial therapy on periimplantitis lesions. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, **7**, 320-8.
61. ERIKSSON, A. R., ALBREKTSSON, T. (1983). Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent*, **50**, 101-7.
62. ESPOSITO, M., HIRSCH, J. M., LEKHOLM, U., THOMSEN, P. (1997). Failure patterns of four osseointegrated oral implant systems. *J Mater Sci Mater Med*, **8**, 843-7.
63. ESPOSITO, M., HIRSCH, J. M., LEKHOLM, U., THOMSEN, P. (1998). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci*, **106**, 721-64.
64. ESPOSITO, M., HIRSCH, J. M., LEKHOLM, U., THOMSEN, P. (1998). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci*, **106**, 527-51.
65. ESPOSITO, M., HIRSCH, J., LEKHOLM, U., THOMSEN, P. (1999). Differential diagnosis and treatment strategies for biologic complications and failing oral implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **14**, 473-90.
66. ESPOSITO, M., GRUSOVIN, M. G., WORTHINGTON, H. V. (2012). Interventions for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis. *Cochrane Database Syst Rev*, **1**, CD004970.
67. FREYMILLER, E. G., AGHALOO, T. L. (2004). Platelet-rich plasma: ready or not? *J Oral Maxillofac Surg*, **62**, 484-8.

68. FRIEDLAENDER, G. E., TROSS, R. B., DOGANIS, A. C., KIRKWOOD, J. M., BARON, R. (1984). Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surg Am*, **66**, 602-7.
69. GIANNOBILE, W. V. (1996). Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*, **19**, 23S-37S.
70. GITTELSON, G. L. (2002). Vertical dimension of occlusion in implant dentistry: significance and approach. *Implant Dent*, **11**, 33-40.
71. GONZALEZ, Y. M., DE NARDIN, A., GROSSI, S. G., MACHTEI, E. E., GENCO, R. J., DE NARDIN, E. (1996). Serum cotinine levels, smoking, and periodontal attachment loss. *J Dent Res*, **75**, 796-802.
72. GOODACRE, C. J., KAN, J. Y., RUNGCHARASSAENG, K. (1999). Clinical complications of osseointegrated implants. *J Prosthet Dent*, **81**, 537-52.
73. GOODACRE, C. J., BERNAL, G., RUNGCHARASSAENG, K., KAN, J. Y. (2003). Clinical complications with implants and implant prostheses. *J Prosthet Dent*, **90**, 121-32.
74. GOTFREDSEN, K., BERGLUNDH, T., LINDHE, J. (2002). Bone reactions at implants subjected to experimental peri-implantitis and static load. A study in the dog. *J Clin Periodontol*, **29**, 144-51.
75. GRANT, B. T., AMENEDO, C., FREEMAN, K., KRAUT, R. A. (2008). Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, **66**, 223-30.
76. GRAY, A. J., BISHOP, J. E., REEVES, J. T., LAURENT, G. J. (1993). A alpha and B beta chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. *J Cell Sci*, **104 (Pt 2)**, 409-13.
77. GREENSTEIN, G., CAVALLARO, J., ROMANOS, G., TARNOW, D. (2008). Clinical recommendations for avoiding and managing surgical complications associated with implant dentistry: a review. *J Periodontol*, **79**, 1317-29.

78. GROSSNER-SCHREIBER, B., TUAN, R. S. (1991). [The influence of the titanium implant surface on the process of osseointegration]. *Dtsch Zahnarztl Z*, **46**, 691-3.
79. GROTENDORST, G. R., MARTIN, G. R., PENCEV, D., SODEK, J., HARVEY, A. K. (1985). Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. *J Clin Invest*, **76**, 2323-9.
80. GUYER, B., FREEDMAN, M. A., STROBINO, D. M., SONDIK, E. J. (2000). Annual summary of vital statistics: trends in the health of Americans during the 20th century. *Pediatrics*, **106**, 1307-17.
81. HARDT, C. R., GRONDAHL, K., LEKHOLM, U., WENNSTROM, J. L. (2002). Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support: a retrospective 5- year study. *Clin Oral Implants Res*, **13**, 488-94.
82. 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**, 707-13.
83. HEITZ-MAYFIELD, L. J. (2008). Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol*, **35**, 292-304.
84. HEITZ-MAYFIELD, L. J., SALVI, G. E., MOMBELLI, A., FADDY, M., LANG, N. P. (2011). Anti-infective surgical therapy of peri-implantitis. A 12-month prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res*.
85. HEYDENRIJK, K., MEIJER, H. J., VAN DER REIJDEN, W. A., RAGHOEBAR, G. M., VISSINK, A., STEGENGA, B. (2002). Microbiota around root-form endosseous implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **17**, 829-38.
86. HIGUCHI, K. W., FOLMER, T., KULTJE, C. (1995). Implant survival rates in partially edentulous patients: a 3-year prospective multicenter study. *J Oral Maxillofac Surg*, **53**, 264-8.
87. HOYER, S. A., STANFORD, C. M., BURANADHAM, S., FRIDRICH, T., WAGNER, J., GRATTON, D. (2001). Dynamic fatigue properties of the

- dental implant-abutment interface: joint opening in wide-diameter versus standard-diameter hex-type implants. *J Prosthet Dent*, **85**, 599-607.
88. HUGOSON, A., LAURELL, L. (2000). A prospective longitudinal study on periodontal bone height changes in a Swedish population. *J Clin Periodontol*, **27**, 665-74.
89. HUTTON, J. E., HEATH, M. R., CHAI, J. Y., HARNETT, J., JEMT, T., JOHNS, R. B., MCKENNA, S., MCNAMARA, D. C., VAN STEENBERGHE, D., TAYLOR, R., ET AL. (1995). Factors related to success and failure rates at 3-year follow-up in a multicenter study of overdentures supported by Branemark implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **10**, 33-42.
90. IACONO, V. J. (2000). Dental implants in periodontal therapy. *J Periodontol*, **71**, 1934-42.
91. JAFFIN, R. A., BERMAN, C. L. (1991). The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. *J Periodontol*, **62**, 2-4.
92. JAMES, R. A., KELLN, E. E. (1974). A histopathological report on the nature of the epithelium and underlying connective tissue which surrounds oral implants. *J Biomed Mater Res*, **8**, 373-83.
93. JANKOVIC, S., ALEKSIC, Z., KLOKKEVOLD, P., LEKOVIC, V., DIMITRIJEVIC, B., KENNEY, E. B., CAMARGO, P. (2012). Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*, **32**, e41-50.
94. JANSEN, J. A., VAN DE WAERDEN, J. P., WOLKE, J. G., DE GROOT, K. (1991). Histologic evaluation of the osseous adaptation to titanium and hydroxyapatite-coated titanium implants. *J Biomed Mater Res*, **25**, 973-89.
95. JEMT, T., LEKHOLM, U., GRONDAHL, K. (1990). 3-year followup study of early single implant restorations ad modum Branemark. *Int J Periodontics Restorative Dent*, **10**, 340-9.
96. JEMT, T., JOHANSSON, J. (2006). Implant treatment in the edentulous maxillae: a 15-year follow-up study on 76 consecutive patients provided with fixed prostheses. *Clin Implant Dent Relat Res*, **8**, 61-9.

97. JISANDER, S., GRENTHE, B., ALBERIUS, P. (1997). Dental implant survival in the irradiated jaw: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **12**, 643-8.
98. JOKSTAD, A., BRAEGGER, U., BRUNSKI, J. B., CARR, A. B., NAERT, I., WENNERBERG, A. (2003). Quality of dental implants. *Int Dent J*, **53**, 409-43.
99. JONES, J. D., LUPORI, J., VAN SICKELS, J. E., GARDNER, W. (1999). A 5-year comparison of hydroxyapatite-coated titanium plasma-sprayed and titanium plasma-sprayed cylinder dental implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **87**, 649-52.
100. JUNG, R. E., PJETURSSON, B. E., GLAUSER, R., ZEMBIC, A., ZWAHLEN, M., LANG, N. P. (2008). A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res*, **19**, 119-30.
101. KAUKINEN, J. A., EDGE, M. J., LANG, B. R. (1996). The influence of occlusal design on simulated masticatory forces transferred to implant-retained prostheses and supporting bone. *J Prosthet Dent*, **76**, 50-5.
102. KELLER, E. E., TOLMAN, D. E., ECKERT, S. E. (1999). Maxillary antral-nasal inlay autogenous bone graft reconstruction of compromised maxilla: a 12-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **14**, 707-21.
103. KERSTEIN, R. B. (2001). Current applications of computerized occlusal analysis in dental medicine. *Gen Dent*, **49**, 521-30.
104. KHAN, S. N., BOSTROM, M. P., LANE, J. M. (2000). Bone growth factors. *Orthop Clin North Am*, **31**, 375-88.
105. KHOURY, F., BUCHMANN, R. (2001). Surgical therapy of peri-implant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *J Periodontol*, **72**, 1498-508.
106. KIM, S. G., KIM, W. K., PARK, J. C., KIM, H. J. (2002). A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg*, **60**, 1018-25.

107. KIM, S. H., CHOI, B. H., LI, J., KIM, H. S., KO, C. Y., JEONG, S. M., XUAN, F., LEE, S. H. (2008). Peri-implant bone reactions at delayed and immediately loaded implants: an experimental study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **105**, 144-8.
108. KLINEBERG, I., MURRAY, G. (1999). Osseoperception: sensory function and proprioception. *Adv Dent Res*, **13**, 120-9.
109. KOLDSLAND, O. C., SCHEIE, A. A., AASS, A. M. (2010). Prevalence of peri-implantitis related to severity of the disease with different degrees of bone loss. *J Periodontol*, **81**, 231-8.
110. LACOSTE, E., MARTINEAU, I., GAGNON, G. (2003). Platelet concentrates: effects of calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release. *J Periodontol*, **74**, 1498-507.
111. LANEY, W. 2007. *Glossary of oral and maxillofacial implants*, Berlin, Quintessence.
112. LANG, N. P., BRAGGER, U., WALTHER, D., BEAMER, B., KORNMAN, K. S. (1993). Ligature-induced peri-implant infection in cynomolgus monkeys. I. Clinical and radiographic findings. *Clin Oral Implants Res*, **4**, 2-11.
113. LANG, N. P., BERGLUNDH, T., HEITZ-MAYFIELD, L. J., PJETURSSON, B. E., SALVI, G. E., SANZ, M. (2004). Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **19 Suppl**, 150-4.
114. LAURENT, G. J. (1987). Dynamic state of collagen: pathways of collagen degradation in vivo and their possible role in regulation of collagen mass. *Am J Physiol*, **252**, C1-9.
115. LAZNER, F., GOWEN, M., PAVASOVIC, D., KOLA, I. (1999). Osteopetrosis and osteoporosis: two sides of the same coin. *Hum Mol Genet*, **8**, 1839-46.
116. 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*.

117. LEGEROS, R. Z., CRAIG, R. G. (1993). Strategies to affect bone remodeling: osteointegration. *J Bone Miner Res*, **8 Suppl 2**, S583-96.
118. LEKHOLM, U., GRONDAHL, K., JEMT, T. (2006). Outcome of oral implant treatment in partially edentulous jaws followed 20 years in clinical function. *Clin Implant Dent Relat Res*, **8**, 178-86.
119. LEONHARDT, A., DAHLEN, G., RENVERT, S. (2003). Five-year clinical, microbiological, and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man. *J Periodontol*, **74**, 1415-22.
120. LIND, M. (1996). Growth factors: possible new clinical tools. A review. *Acta Orthop Scand*, **67**, 407-17.
121. LINDEN, R. W., MILLAR, B. J. (1988). The response characteristics of mechanoreceptors related to their position in the cat canine periodontal ligament. *Arch Oral Biol*, **33**, 51-6.
122. LINDHE, J., BERGLUNDH, T., ERICSSON, I., LILJENBERG, B., MARINELLO, C. (1992). Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*, **3**, 9-16.
123. LINDHE, J., LANG, N. P., KARRING, T. 2008. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Hoboken, NJ, Wiley-Blackwell.
124. LINDHE, J., MEYLE, J. (2008). Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, **35**, 282-5.
125. LOBBEZOO, F., VAN DER ZAAG, J., NAEIJE, M. (2006). Bruxism: its multiple causes and its effects on dental implants - an updated review. *J Oral Rehabil*, **33**, 293-300.
126. LUMBIKANONDA, N., SAMMONS, R. (2001). Bone cell attachment to dental implants of different surface characteristics. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **16**, 627-36.
127. MACHADO, M. A., STEFANI, C. M., SALLUM, E. A., SALLUM, A. W., TRAMONTINA, V. A., NOGUEIRA-FILHO, G. R., NOCITI JUNIOR, F. H. (2000). Treatment of ligature-induced peri-implantitis defects by

- regenerative procedures. Part II: A histometric study in dogs. *J Oral Sci*, **42**, 163-8.
128. MALEVEZ, C., HERMANS, M., DAELEMANS, P. (1996). Marginal bone levels at Branemark system implants used for single tooth restoration. The influence of implant design and anatomical region. *Clin Oral Implants Res*, **7**, 162-9.
 129. MARINELLO, C. P., BERGLUNDH, T., ERICSSON, I., KLINGE, B., GLANTZ, P. O., LINDHE, J. (1995). Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. *J Clin Periodontol*, **22**, 475-9.
 130. MARTINEZ, H., DAVARPANAH, M., MISSIKA, P., CELLETTI, R., LAZZARA, R. (2001). Optimal implant stabilization in low density bone. *Clin Oral Implants Res*, **12**, 423-32.
 131. 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**, 638-46.
 132. MATHES, S. J. 2006. Repair and grafting of bone. . *Plastic surgery*. St. Louis: Saunders Elsevier Inc.
 133. MATTHEWS, D. C. (2002). The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc*, **68**, 161-4.
 134. MISCH, C. E. 2007. *Contemporary Implant Dentistry*, St. Louis, Mosby.
 135. MISCH, C. E., PEREL, M. L., WANG, H. L., SAMMARTINO, G., GALINDO-MORENO, P., TRISI, P., STEIGMANN, M., REBAUDI, A., PALTI, A., PIKOS, M. A., SCHWARTZ-ARAD, D., CHOUKROUN, J., GUTIERREZ-PEREZ, J. L., MARENZI, G., VALAVANIS, D. K. (2008). Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant Dent*, **17**, 5-15.
 136. MISCH, K., WANG, H. L. (2008). Implant surgery complications: etiology and treatment. *Implant Dent*, **17**, 159-68.
 137. MOMBELLI, A. (1997). Etiology, diagnosis, and treatment considerations in peri-implantitis. *Curr Opin Periodontol*, **4**, 127-36.

138. MUHLEMANN, H. R. (1967). Tooth mobility: a review of clinical aspects and research findings. *J Periodontol*, **38**, Suppl:686-713.
139. NAKAMURA, K., KOSHINO, T., SAITO, T. (1998). Osteogenic response of the rabbit femur to a hydroxyapatite thermal decomposition product-fibrin glue mixture. *Biomaterials*, **19**, 1901-7.
140. NEHLS, V., HERRMANN, R. (1996). The configuration of fibrin clots determines capillary morphogenesis and endothelial cell migration. *Microvasc Res*, **51**, 347-64.
141. NOTH, U., HENDRICH, C., MERKLEIN, F., ALTVATER, T., RADER, C. P., SCHUTZE, N., EULERT, J., THULL, R. (1999). [Standardized testing of bone implant surfaces with an osteoblast cell culture system. II. Titanium surfaces of different degrees of roughness]. *Biomed Tech (Berl)*, **44**, 6-11.
142. O'LEARY, T. J., DRAKE, R. B., NAYLOR, J. E. (1972). The plaque control record. *J Periodontol*, **43**, 38.
143. O'MAHONY, A., SPENCER, P. (1999). Osseointegrated implant failures. *J Ir Dent Assoc*, **45**, 44-51.
144. O'MAHONY, A., BOWLES, Q., WOOLSEY, G., ROBINSON, S. J., SPENCER, P. (2000). Stress distribution in the single-unit osseointegrated dental implant: finite element analyses of axial and off-axial loading. *Implant Dent*, **9**, 207-18.
145. O'MAHONY, A., MACNEILL, S. R., COBB, C. M. (2000). Design features that may influence bacterial plaque retention: a retrospective analysis of failed implants. *Quintessence Int*, **31**, 249-56.
146. O'MAHONY, A. M., WILLIAMS, J. L., KATZ, J. O., SPENCER, P. (2000). Anisotropic elastic properties of cancellous bone from a human edentulous mandible. *Clin Oral Implants Res*, **11**, 415-21.
147. O'ROARK, W. L. (1997). Survival rate of dental implants: an individual practitioner's anecdotal review of 25 years of experience. *J Oral Implantol*, **23**, 90-103.

148. OGISO, B., HUGHES, F. J., MELCHER, A. H., MCCULLOCH, C. A. (1991). Fibroblasts inhibit mineralised bone nodule formation by rat bone marrow stromal cells in vitro. *J Cell Physiol*, **146**, 442-50.
149. OLSON, J. W., SHERNOFF, A. F., TARLOW, J. L., COLWELL, J. A., SCHEETZ, J. P., BINGHAM, S. F. (2000). Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **15**, 811-8.
150. ORINGER, R. J. (2002). Biological mediators for periodontal and bone regeneration. *Compend Contin Educ Dent*, **23**, 501-4, 506-10, 512 passim; quiz 518.
151. PALACCI, P., NOWZARI, H. (2008). Soft tissue enhancement around dental implants. *Periodontol 2000*, **47**, 113-32.
152. PAPAPANOU, P. N., WENNSTROM, J. L., GRONDAHL, K. (1989). A 10-year retrospective study of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol*, **16**, 403-11.
153. PARK, S. H., WANG, H. L. (2005). Implant reversible complications: classification and treatments. *Implant Dent*, **14**, 211-20.
154. PERSSON, L. G., ERICSSON, I., BERGLUNDH, T., LINDHE, J. (1996). Guided bone regeneration in the treatment of periimplantitis. *Clin Oral Implants Res*, **7**, 366-72.
155. PERSSON, L. G., MOUHYI, J., BERGLUNDH, T., SENNERBY, L., LINDHE, J. (2004). Carbon dioxide laser and hydrogen peroxide conditioning in the treatment of periimplantitis: an experimental study in the dog. *Clin Implant Dent Relat Res*, **6**, 230-8.
156. PIATTELLI, A., SCARANO, A., BALLERI, P., FAVERO, G. A. (1998). Clinical and histologic evaluation of an active "implant periapical lesion": a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **13**, 713-6.
157. PIATTELLI, A., SCARANO, A., PIATTELLI, M. (1998). Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years' experience (1989-1996). *J Periodontol*, **69**, 178-84.

158. PICTON, D. C., WILLS, D. J. (1978). Viscoelastic properties of the periodontal ligament and mucous membrane. *J Prosthet Dent*, **40**, 263-72.
159. PILLIAR, R. M., DEPORTER, D. A., WATSON, P. A., VALIQUETTE, N. (1991). Dental implant design--effect on bone remodeling. *J Biomed Mater Res*, **25**, 467-83.
160. PJETURSSON, B. E., TAN, K., LANG, N. P., BRAGGER, U., EGGER, M., ZWAHLEN, M. (2004). A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res*, **15**, 667-76.
161. PJETURSSON, B. E., KAROUSSIS, I., BURGİN, W., BRAGGER, U., LANG, N. P. (2005). Patients' satisfaction following implant therapy. A 10-year prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res*, **16**, 185-93.
162. PONTORIERO, R., TONELLI, M. P., CARNEVALE, G., MOMBELLI, A., NYMAN, S. R., LANG, N. P. (1994). Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res*, **5**, 254-9.
163. PRIEST, G. (1999). Single-tooth implants and their role in preserving remaining teeth: a 10-year survival study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **14**, 181-8.
164. PROUSSAEFS, P., LOZADA, J., OJANO, M. (2001). Histologic evaluation of threaded HA-coated root-form implants after 3.5 to 11 years of function: a report of three cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*, **21**, 21-9.
165. QUIRYNEN, M., BOLLEN, C. M., PAPAIOANNOU, W., VAN ELDERE, J., VAN STEENBERGHE, D. (1996). The influence of titanium abutment surface roughness on plaque accumulation and gingivitis: short-term observations. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **11**, 169-78.
166. RABEL, A., KOHLER, S. G., SCHMIDT-WESTHAUSEN, A. M. (2007). Clinical study on the primary stability of two dental implant systems with resonance frequency analysis. *Clin Oral Investig*, **11**, 257-65.

167. RASMUSSEN, L., ROOS, J., BYSTEDT, H. (2005). A 10-year follow-up study of titanium dioxide-blasted implants. *Clin Implant Dent Relat Res*, **7**, 36-42.
168. REDDY, M. S., MAYFIELD-DONAHOO, T., VANDERVEN, F. J., JEFFCOAT, M. K. (1994). A comparison of the diagnostic advantages of panoramic radiography and computed tomography scanning for placement of root form dental implants. *Clin Oral Implants Res*, **5**, 229-38.
169. REDLICH, M., REICHENBERG, E., HARARI, D., ZAKS, B., SHOSHAN, S., PALMON, A. (2001). The effect of mechanical force on mRNA levels of collagenase, collagen type I, and tissue inhibitors of metalloproteinases in gingivae of dogs. *J Dent Res*, **80**, 2080-4.
170. REITZ, J. V. (1994). Lingualized occlusion in implant dentistry. *Quintessence Int*, **25**, 177-80.
171. RENVERT, S., LESSEM, J., DAHLEN, G., RENVERT, H., LINDAHL, C. (2008). Mechanical and repeated antimicrobial therapy using a local drug delivery system in the treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol*, **79**, 836-44.
172. RENVERT, S., ROOS-JANSKER, A. M., CLAFFEY, N. (2008). Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *J Clin Periodontol*, **35**, 305-15.
173. RENVERT, S., SAMUELSSON, E., LINDAHL, C., PERSSON, G. R. (2009). Mechanical non-surgical treatment of peri-implantitis: a double-blind randomized longitudinal clinical study. I: clinical results. *J Clin Periodontol*, **36**, 604-9.
174. RIMONDINI, L., FARE, S., BRAMBILLA, E., FELLONI, A., CONSONNI, C., BROSSA, F., CARRASSI, A. (1997). The effect of surface roughness on early in vivo plaque colonization on titanium. *J Periodontol*, **68**, 556-62.
175. ROBERTS, W. E., SIMMONS, K. E., GARETTO, L. P., DECASTRO, R. A. (1992). Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dent*, **1**, 11-21.

176. ROCCUZZO, M., BONINO, F., BONINO, L., DALMASSO, P. (2011). Surgical therapy of peri-implantitis lesions by means of a bovine-derived xenograft: comparative results of a prospective study on two different implant surfaces. *J Clin Periodontol*, **38**, 738-45.
177. ROMEO, E., LOPS, D., CHIAPASCO, M., GHISOLFI, M., VOGEL, G. (2007). Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part II: radiographic outcome. *Clin Oral Implants Res*, **18**, 179-87.
178. ROOS-JANSKER, A. M., RENVERT, S., EGELBERG, J. (2003). Treatment of peri-implant infections: a literature review. *J Clin Periodontol*, **30**, 467-85.
179. ROOS-JANSKER, A. M., LINDAHL, C., RENVERT, H., RENVERT, S. (2006). Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol*, **33**, 290-5.
180. ROOS-JANSKER, A. M. (2007). Long time follow up of implant therapy and treatment of peri-implantitis. *Swed Dent J Suppl*, 7-66.
181. ROOS-JANSKER, A. M., RENVERT, H., LINDAHL, C., RENVERT, S. (2007). Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol*, **34**, 625-32.
182. ROOS-JANSKER, A. M., LINDAHL, C., PERSSON, G. R., RENVERT, S. (2011). Long-term stability of surgical bone regenerative procedures of peri-implantitis lesions in a prospective case-control study over 3 years. *J Clin Periodontol*, **38**, 590-7.
183. RUBIN, C., SUN, Y. Q., HADJIARGYROU, M., MCLEOD, K. (1999). Increased expression of matrix metalloproteinase-1 in osteocytes precedes bone resorption as stimulated by disuse: evidence for autoregulation of the cell's mechanical environment? *J Orthop Res*, **17**, 354-61.
184. SANTAVIRTA, S., TAKAGI, M., GOMEZ-BARRENA, E., NEVALAINEN, J., LASSUS, J., SALO, J., KONTTINEN, Y. T. (1999). Studies of host

- response to orthopedic implants and biomaterials. *J Long Term Eff Med Implants*, **9**, 67-76.
185. SANZ, M., ALANDEZ, J., LAZARO, P., CALVO, J. L., QUIRYNEN, M., VAN STEENBERGHE, D. (1991). Histo-pathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Branemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clin Oral Implants Res*, **2**, 128-34.
 186. SCACCHI, M., MERZ, B. R., SCHAR, A. R. (2000). The development of the ITI DENTAL IMPLANT SYSTEM. Part 2: 1998-2000: Steps into the next millennium. *Clin Oral Implants Res*, **11 Suppl 1**, 22-32.
 187. SCHMITZ, J. P., SCHWARTZ, Z., HOLLINGER, J. O., BOYAN, B. D. (1990). Characterization of rat calvarial nonunion defects. *Acta Anat (Basel)*, **138**, 185-92.
 188. SCHNITMAN, P. A., SHULMAN, L. B. (1980). Vitreous carbon implants. *Dent Clin North Am*, **24**, 441-63.
 189. SCHOU, S., HOLMSTRUP, P., STOLTZE, K., HJORTING-HANSEN, E., KORNMAN, K. S. (1993). Ligature-induced marginal inflammation around osseointegrated implants and ankylosed teeth. *Clin Oral Implants Res*, **4**, 12-22.
 190. SCHOU, S., HOLMSTRUP, P., JORGENSEN, T., SKOVGAARD, L. T., STOLTZE, K., HJORTING-HANSEN, E., WENZEL, A. (2003). Anorganic porous bovine-derived bone mineral (Bio-Oss) and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res*, **14**, 535-47.
 191. SCHWARTZ-ARAD, D., SAMET, N., MAMLIDER, A. (2002). Smoking and complications of endosseous dental implants. *J Periodontol*, **73**, 153-7.
 192. SCHWARZ, F., BIELING, K., BONSMANN, M., LATZ, T., BECKER, J. (2006). Nonsurgical treatment of moderate and advanced periimplantitis lesions: a controlled clinical study. *Clin Oral Investig*, **10**, 279-88.
 193. SCHWARZ, F., BIELING, K., LATZ, T., NUESRY, E., BECKER, J. (2006). Healing of intrabony peri-implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or a bovine-derived xenograft

- (Bio-Oss) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide). A case series. *J Clin Periodontol*, **33**, 491-9.
194. SCHWARZ, F., BIELING, K., NUESRY, E., SCULEAN, A., BECKER, J. (2006). Clinical and histological healing pattern of peri-implantitis lesions following non-surgical treatment with an Er:YAG laser. *Lasers Surg Med*, **38**, 663-71.
195. SCHWARZ, F., SCULEAN, A., BIELING, K., FERRARI, D., ROTHAMEL, D., BECKER, J. (2008). Two-year clinical results following treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane. *J Clin Periodontol*, **35**, 80-7.
196. SCHWARZ, F., SAHM, N., BIELING, K., BECKER, J. (2009). Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: a four-year clinical follow-up report. *J Clin Periodontol*, **36**, 807-14.
197. SCHWARZ, F., SAHM, N., SCHWARZ, K., BECKER, J. (2010). Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *J Clin Periodontol*, **37**, 449-55.
198. SCHWARZ, F., SAHM, N., IGLHAUT, G., BECKER, J. (2011). Impact of the method of surface debridement and decontamination on the clinical outcome following combined surgical therapy of peri-implantitis: a randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, **38**, 276-84.
199. SCHWARZ, M. S. (2000). Mechanical complications of dental implants. *Clin Oral Implants Res*, **11 Suppl 1**, 156-8.
200. SERINO, G., TURRI, A. (2011). Outcome of surgical treatment of peri-implantitis: results from a 2-year prospective clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res*, **22**, 1214-20.
201. SIMON, B. I., GUPTA, P., TAJBAKHS, S. (2011). Quantitative evaluation of extraction socket healing following the use of autologous platelet-rich fibrin matrix in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, **31**, 285-95.

202. SIMONPIERI, A., CHOUKROUN, J., DEL CORSO, M., SAMMARTINO, G., DOHAN EHRENFEST, D. M. (2011). Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant Dent*, **20**, 2-12.
203. SMITH, D. E., ZARB, G. A. (1989). Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent*, **62**, 567-72.
204. SNAUWAERT, K., DUYCK, J., VAN STEENBERGHE, D., QUIRYNEN, M., NAERT, I. (2000). Time dependent failure rate and marginal bone loss of implant supported prostheses: a 15-year follow-up study. *Clin Oral Investig*, **4**, 13-20.
205. SOUTH-PAUL, J. E. (2001). Osteoporosis: part I. Evaluation and assessment. *Am Fam Physician*, **63**, 897-904, 908.
206. SPRINGSTEAD, M. C., THOMAS, M. C., CLINE, N. V. (1993). Educating a patient with dental implants. *Dent Assist*, **62**, 5-8.
207. SZMUKLER-MONCLER, S., SALAMA, H., REINGEWIRTZ, Y., DUBRUILLE, J. H. (1998). Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: review of experimental literature. *J Biomed Mater Res*, **43**, 192-203.
208. TESTORI, T., WISEMAN, L., WOOLFE, S., PORTER, S. S. (2001). A prospective multicenter clinical study of the Osseotite implant: four-year interim report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **16**, 193-200.
209. TINSLEY, D., WATSON, C. J., OGDEN, A. R. (1999). A survey of U.K. centres on implant failures. *J Oral Rehabil*, **26**, 14-8.
210. TIPTON, D. A., DABBOUS, M. K. (1995). Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol*, **66**, 1056-64.
211. TOLMAN, D. E., LANEY, W. R. (1992). Tissue-integrated prosthesis complications. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **7**, 477-84.
212. TOMAR, S. L., ASMA, S. (2000). Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*, **71**, 743-51.

213. TONETTI, M. S., SCHMID, J. (1994). Pathogenesis of implant failures. *Periodontol 2000*, **4**, 127-38.
214. TONETTI, M. S. (1998). Risk factors for osseodisintegration. *Periodontol 2000*, **17**, 55-62.
215. TUAN, T. L., SONG, A., CHANG, S., YOUNAI, S., NIMNI, M. E. (1996). In vitro fibroplasia: matrix contraction, cell growth, and collagen production of fibroblasts cultured in fibrin gels. *Exp Cell Res*, **223**, 127-34.
216. VIKJAER, D., BLOM, S., HJORTING-HANSEN, E., PINHOLT, E. M. (1997). Effect of platelet-derived growth factor-BB on bone formation in calvarial defects: an experimental study in rabbits. *Eur J Oral Sci*, **105**, 59-66.
217. VISCH, L. L., VAN WAAS, M. A., SCHMITZ, P. I., LEVENDAG, P. C. (2002). A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients. *J Dent Res*, **81**, 856-9.
218. WALTHER, W., KLEMKE, J., WORLE, M., HENERS, M. (1996). Implant-supported single-tooth replacements: risk of implant and prosthesis failure. *J Oral Implantol*, **22**, 236-9.
219. WATANABE, F., HATA, Y., MATAGA, I., YOSHIE, S. (2002). Retrieval and replacement of a malpositioned dental implant: a clinical report. *J Prosthet Dent*, **88**, 255-8.
220. WEINBERG, L. A. (1998). Reduction of implant loading using a modified centric occlusal anatomy. *Int J Prosthodont*, **11**, 55-69.
221. Wikipedia. Dental implant. Erişim: http://en.wikipedia.org/wiki/Dental_implant.
222. Research and markets. Worldwide Nanotechnology Dental Implant Market Shares, Strategies, and Forecasts, 2009 to 2015. Erişim: http://www.researchandmarkets.com/reports/941893/worldwide_nanotechnology_dental_implant_market.
223. YUHARA, S., KASAGI, S., INOUE, A., OTSUKA, E., HIROSE, S., HAGIWARA, H. (1999). Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. *Eur J Pharmacol*, **383**, 387-93.

224. ZARB, G. A., SCHMITT, A. (1990). The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: the Toronto study. Part III: Problems and complications encountered. *J Prosthet Dent*, **64**, 185-94.
225. ZARB, G. A., ABREKTSSON, T. (1991). Osseointegration: A requiem for the periodontal ligament? *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, **11**, 88-91.
226. ZARB, G. A., SCHMITT, A. (1991). Osseointegration and the edentulous predicament. The 10-year-old Toronto study. *Br Dent J*, **170**, 439-44.
227. ZITZMANN, N. U., BERGLUNDH, T., MARINELLO, C. P., LINDHE, J. (2001). Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol*, **28**, 517-23.