

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

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

DOKTORA TEZİ

Dt. Sinan MEKİKOĞLU

Tez Danışmanı
Prof.Dr. İnci Rana KARACA

ANKARA
Temmuz 2008

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

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

DOKTORA TEZİ

Dt. Sinan MEKİKOĞLU

Tez Danışmanı
Prof.Dr. İnci Rana KARACA

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 03/2006-09 proje numarası ile desteklenmiştir

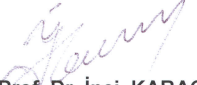
ANKARA
Temmuz 2008

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

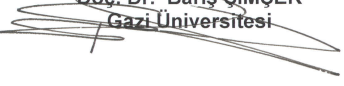
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Ve Cerrahisi
Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu
çalışma aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi:03/07/2008


Prof. Dr. Erhan DELİBAŞI
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. İnci KARACA
Gazi Üniversitesi


Prof. Dr. Nuray ER
Hacettepe Üniversitesi


Doç. Dr. Barış ŞİMŞEK
Gazi Üniversitesi


Doç. Dr. Gülfem ERGÜN
Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	I
İçindekiler.....	II
Resimler, Şekiller.....	IV
Tablolar.....	VI
Semboller, Kısaltmalar.....	VII

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osseointegrasyon.....	5
2.2. Kemik İyileşmesi.....	7
2.2.1 İmplant çevresinde kan pıhtısının oluşumu.....	7
2.2.2 İmplant çevresinde granülasyon dokusunun oluşumu	8
2.2.3 Primer kemik oluşumu.....	8
2.2.4 Sekonder kemik oluşumu.....	9
2.2.5 Kemiğin yeniden şekillenmesi.....	9
2.2.6 Kontak ve uzaklık osteogenezi.....	10
2.3. Dental implant uygulamalarında stabilizasyon.....	12
2.3.1 Primer stabilite.....	12
2.3.2 Sekonder stabilite.....	13
2.4. Osseointegrasyonda implant yüzeyinin önemi.....	14
2.5. İmplant stabilitesi ve osseointegrasyonun değerlendirilmesi.....	20
2.5.1. Perküsyon.....	21
2.5.2. Radyografik değerlendirme.....	22
2.5.3. Dental Fine Tester.....	23
2.5.4. Periotest.....	23
2.5.5. Kesme direnci ölçümü (Yerleştirme torku).....	26
2.5.6. Çıkarma (Ters yönlü) tork testi.....	26
2.5.7. Dinamik model testi	27
2.5.8. Çekme ve itme testleri.....	28
2.5.9. Histolojik ve histomorfometrik teknikler.....	28
2.5.10. İmpuls testi (<i>Implatest</i>).....	29
2.5.11. Rezonans frekans analizi.....	30
2.6. Trombositlerin genel yapısı.....	35
2.6.1. Alfa granüller.....	36
2.6.2. Delta granüller (yoğun cisimler).....	37
2.6.3. Lambda granüller (lizozomlar).....	37
2.6.4. Trombositlerdeki büyüme faktörleri.....	38
2.6.4.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF).....	39
2.6.4.2. Transforme Edici Büyüme Faktörü- Beta (TGF- β).....	41
2.6.4.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF).....	42
2.6.4.4. Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü (PDEGF).....	43

2.6.4.5. Trombosit Faktör - 4 (PF- 4)	43
2.6.4.6. Trombosit Kaynaklı Anjiogenezis Faktör (PDAF).....	43
2.6.4.7. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF).....	44
2.6.4.8. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF).....	44
2.6.4.9. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF).....	44
2.7. Trombositten zengin plazma.....	45
2.7.1. PRP'nin avantajları.....	47
2.7.2. PRP kullanımını ile ortaya çıkabilecek olası riskler.....	47
2.7.3. PRP'nin etki süresi.....	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	49
3.1. Trombositten zengin plazmanın hazırlanması.....	51
3.2. Cerrahi uygulama.....	53
3.3. Rezonans frekans analiz ölçümleri.....	54
3.4. İstatistiksel analiz.....	55
4. BULGULAR.....	67
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇLAR.....	102
7. ÖZET.....	104
8. SUMMARY.....	106
9. KAYNAKLAR.....	108
10. EKLER.....	143
11. ÖZGEÇMİŞ.....	144

Resimler

Resim 1.	Çalışmada kullanılan SLActive implant.....	57
Resim 2.	Curasan PRP seti.....	57
Resim 3.	Çalışmada kullanılan santrifüj cihazı.....	58
Resim 4.	Çalışmada kullanılan vortex karıştırıcısı.....	58
Resim 5.	Osstell™ mentor.....	59
Resim 6.	Smartpeg.....	59
Resim 7.	Curasan PRP setinde bulunan monovetler ve ara parçalar	60
Resim 8.	Hastadan kırmızı işaretli monovete venöz kanın alınması	60
Resim 9.	Hastadan alınan kanın santrifüj cihazına yerleştirilmesi.....	61
Resim 10.	Monovet içindeki kanın 2400 rpm devirde 10 Dakika santrifüjü.....	61
Resim 11.	İlk santrifüjden sonra üst kısımda kalan plazmanın sarı işaretli monovete alınarak ayrılması.....	62
Resim 12.	Sarı işaretli monovet içindeki plazmanın 3600 rpm devirde 15 dakika santrifüj edilmesi.....	62
Resim 13.	İkinci santrifüj işleminden sonra sarı monovetin üst kısmında kalan trombositten fakir plazmanın uzaklaştırılması.....	63
Resim 14.	Sarı monovette kalan PRP'nin vortex karıştırıcısında karıştırılması.....	63
Resim 15.	PRP'nin uygulama enjektörüne alınması.....	64
Resim 16.	Uygulama enjektörüne alınmış kullanıma hazır PRP.....	64
Resim 17.	PRP'nin 0.4 ml'lik bölümü ile implant soketinin yıkanması..	65
Resim 18.	PRP ile uygulanmış sokete yerleştirilecek implantın PRP ile yıkanması.....	65
Resim 19.	Smartpeg'in implant üzerine yerleştirilmesi.....	66
Resim 20.	Osstell™ mentor ile ölçüm yapılması.....	66

Şekiller

Şekil 1. PRP(+) ve PRP(-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanlarına göre dağılımı.....	68
Şekil 2. PRP (+) implantlarda erkek ve kadınlardan elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı	69
Şekil 3. PRP (-) implantlarda erkek ve kadınlardan elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.....	70
Şekil 4. PRP (+) implantlar için farklı kemik yoğunluklarında elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.....	71
Şekil 5. PRP (-) implantlar için farklı kemik yoğunluklarında elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.....	72
Şekil 6. Farklı çaplardaki PRP (+) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.....	73
Şekil 7. Farklı çaplardaki PRP (-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.....	74
Şekil 8. Farklı boylardaki PRP (+) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.....	75
Şekil 9. Farklı boylardaki PRP (-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.....	76

Tablolar

Tablo 1.	PRP (+) ve PRP (-) implantların ISQ değerlerinde takip zamanlarında meydana gelen değişimin tanımlayıcı istatistiksel verileri.....	67
Tablo 2.	PRP (+) ve PRP (-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanlarına göre tanımlayıcı istatistiksel verileri.....	68
Tablo 3.	PRP (+) ve PRP (-) implantlarda erkek ve kadınlardan elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre tanımlayıcı istatistik verileri.....	69
Tablo 4.	PRP (+) ve PRP (-) implantlar için farklı kemik yoğunluklarında elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre tanımlayıcı istatistik verileri.....	71
Tablo 5.	Farklı çaplardaki PRP (+) ve PRP (-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre tanımlayıcı istatistik verileri.....	73
Tablo 6.	Farklı boylardaki PRP (+) ve PRP (-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre tanımlayıcı istatistik verileri.....	75

Semboller, Kısaltmalar

μm	mikrometre
mm	milimetre
nm	nanometre
ml	mililitre
kD	kilodalton
$^{\circ}\text{C}$	santigrad derece
Hz	hertz
kHz	kilohertz
Ncm	Newton santimetre
g	gram
V	volt
A/m^2	amper bölü metrekare
Rpm	devir bölü dakika (round per minute)
β	beta
α	alfa
RFA	rezonans frekans analizi
RF	rezonans frekansı
TEM	Transmisyon elektron mikroskobu (Transmission Emission Microscop)
ISQ	İmplant stabilite katsayısı (İmplant Stability Quotient)
PTV	Periotest Değeri (Periotest Value)
TPS	Titanyum plazma spreyleme (Titanium Plasma Spraying)
SLA	Kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş (Sand- blasted, Large grit Acid etched)
SLActive	Kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş aktif (Sand-blasted, Large grit, Acid etched Active)
HCl	Hidroklorik asit
H_2SO_4	Sülfirik asit
HNO_3	Nitrik asit
HF	Hidro florik asit
TiF_4	Titanyum florür
FDA	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (US Food and Drug Administration)
PCCS	Trombosit Konsantrasyon Toplama Sistemi (Platelet Concentration Collection System)
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet- derived growth factor)
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü- β (Transforming growth factor- β)
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like growth factor)

PDEGF	Trombosit kaynaklı epidermal büyüme faktörü (Platelet-derived epidermal growth factor)
PF-4	Trombosit faktör-4 (Platelet factor-4)
PDAF	Trombosit kaynaklı anjiogenezis faktör (Platelet-derived angiogenesis Factor)
FGF	Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor)
bFGF	bazik Fibroblast büyüme faktörü (bazic Fibroblast growth factor)
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor)
EGF	Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor)
ECGF	Epitelyal hücre büyüme faktörü (Epithelial cell growth factor)
IL-8	İnterlökin-8 (Interleukin-8)
IL-1 β	İnterlökin-1 β (Interleukin-1 β)

1.GİRİŞ

Modern implantoloji yüz yılı aşkın bir süredir devamlı gelişme kaydetmektedir¹. Kemik içi implantlar, gerek tek gerekse çok sayıda diş eksikliğinde, konvansiyonel protezler ile tatminkâr sonuçların elde edilemeyeceği vakalarda sıklıkla kullanılmaktadır¹⁻⁹. Yerleştirildikten sonra, implant ile çevresindeki kemik arasında osseointegrasyon olarak bilinen proses meydana gelir^{10,11}. İmplantın, uygulama sırasında elde edilen ilk stabilitesi ve implantasyondan bir süre sonra oluşan osseointegrasyon, implantın başarısında rol alan iki önemli faktördür¹²⁻¹⁴.

Osseointegrasyon, bir implantın başarısını veya başarısızlığını tanımlayan bir dizi kriteri belirleyen önemli bir kavram olarak, ilk defa 1960'lı yılların ortasında implantoloji dünyasına sunulmuştur¹¹⁻¹⁷. İmplant ve alveoler kemik arasında yeterli düzeyde osseointegrasyonun oluşup oluşmadığına karar vermek veya mevcut osseointegrasyonu değerlendirmek bu konuyla ilgilenen hekimlerin karşına önemli bir problem olarak çıkmaktadır¹⁸. İmplant stabilitesini ve kemik implant arasındaki osseointegrasyonun seviyesini belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır^{12,18-27}. Bunlardan bazıları; metalik bir aletin sapı ile implanta vurulması, radyografiler, çekme ve itme testleri, ters yönlü tork testi, *Periotest* olarak sıralanabilir. Fakat bir kısmı burada sıralanan bu stabilite değerlendirme yöntemlerinin, kemik-implant kontağı hakkında kesin ve yeterli bilgi sağlayamama, tekrarlayan kullanımları sonucunda insan vücudunda zararlı etkilerinin olması, kullanıcı değişkenlerinden etkilenme, mevcut kemik-implant kontağına zarar verme, tekrarlayan kullanıma olanak tanımama gibi çeşitli dezavantajları bulunmaktadır^{12,18,26,28,29}.

Son dönemlerde araştırmacılar tarafından, kemik-implant ara yüzeyini değerlendirmek amacıyla rezonans frekans analizi kullanılmaya başlanmıştır^{20,24,30-32}. Yapılan çalışmalar, rezonans frekans değerlerinin sadece primer stabilitenin değerlendirilmesinde anlamlı bir klinik indeks olduğunu göstermekle kalmayıp, aynı zamanda sekonder stabiliteyi değerlendirmede de önemli bir parametre teşkil edebileceğini ortaya koymuştur^{24,31,32}.

Son yıllarda araştırmacılar, dental implantların osseointegrasyonunu hızlandırmak ve kemik-implant kontaklarını artırmak amacıyla çeşitli uygulamalar üzerinde durmaktadır³³⁻³⁹. Osseointegrasyonun hızlandırılması ile yerleştirilen implantların yüklenmesi için beklenen iyileşme periyodunun kısalması sağlanır ve hastalar geçici bir protez kullanma zorunluluğundan daha kısa sürede kurtularak, fonksiyon, sağlık ve estetiklerini sağlayacak olan daimi protezlerine daha erken kavuşacaklardır. Böylece hastalar daha çabuk bir şekilde fonksiyona, estetiğe, kendine güvene ve sağlığa kavuşacaklardır.

Osseointegrasyonu hızlandırmak ve kemik-implant kontaklarını artırmak için yapılan işlemlerden biri, implant soketine trombositten zengin plazma (*platelet-rich plasma*, PRP) uygulamasıdır^{40,41}. PRP, hastanın venöz kanından santrifüj yoluyla elde edilen, trombosit konsantrasyonu yüksek, küçük hacimli plazma olarak tanımlanabilir⁴²⁻⁵³. PRP, sert ve yumuşak doku yara iyileşmesinde görev alan birçok büyüme faktörü içermektedir^{2,44,48,49,51,54-60}. Yapılan bazı deneysel ve klinik çalışmalarda, dental implantların osseointegrasyonunu hızlandırmak ve artırmak amacıyla PRP kullanımı sonucunda kemik rejenerasyonunda ve erken dönemde kemik-implant temasında artma tespit edilmiştir^{2,56,61-63}. Bununla birlikte, pek çok çalışmada da, implant soketlerine PRP uygulamasının, kemik-implant kontaklarında bir artma sağlamadığı gösterilmiştir^{50,55,64-67}.

Literatür incelendiğinde, dental implantların osseointegrasyonunu artırmak amacıyla PRP uygulanan ve PRP uygulamasının dental implantların osseointegrasyonu üzerinde etkisini rezonans frekans analizi ile değerlendiren az sayıda çalışma bulunduğu görülmektedir⁴⁰. Mevcut olan çalışmalar genellikle hayvanlar üzerinde yürütülen^{56,63-65,68} veya insanda, her iki çenenin^{28,69-71} veya sadece alt çenenin^{22,40} ele alındığı çalışmalardır. Yalnızca üst çenede PRP kullanımının implant stabilitesine etkisinin araştırıldığı ve bu etkinin rezonans frekans analizi ile değerlendirildiği bir çalışmaya taranan literatür bilgileri dahilinde rastlanmamıştır.

Bu bilgiler ışığında, aynı hastada, üst çeneye yerleştirilen implantlardan birinin soketini PRP ile yıkayıp diğer implantın soketine hiçbir uygulama yapmadan, iki implantın stabilitelerini rezonans frekans analizi ile karşılaştırarak, PRP uygulamasının dental implantların stabilitesine etkisinin rezonans frekans analizi ile değerlendirilmesi, ayrıca implantın çapı, boyu, kemik kalitesi ve hastanın cinsiyeti gibi değişkenlerin rezonans frekans değerlerine etkisinin belirlenmesi bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

Diş hekimliğinin temel amacı, hastada doğal konturu, rahatlığı, estetiği, sağlığı ve fonksiyonu sağlamaktır. Modern diş hekimliği, ağız ve çeneler bölgesinin atrofi, hastalık ve yaralanmasının miktarına bakmaksızın bireye kaybettiği oral fonksiyonları en üst düzeyde iade etmeyi hedeflemektedir⁵. Diş kaybı, oral hastalıkların veya kafatası-yüz kompleksinde meydana gelen yaralanmaların sık karşılaşılan bir bulgusudur. Günümüzde pek çok alanda görülen hızlı gelişmelere rağmen 240 milyondan fazla insanda bir veya daha fazla diş eksikliği

bulunmaktadır. Bunlardan % 2'si dental implantlar ile tedavi edilmektedir⁶¹. Dental implantlar, oral ve maksillofasiyal rekonstrüksiyonda kabul görmüş tedavi seçenekleri olup tam ark rekonstrüksiyonlarında, tek veya çok sayıda diş eksikliğini gidermek için yapılan protezlerde yaygın olarak kullanılmaktadır^{72,73}. Dental implantlar, 30 yıldan beri kullanılmakta olup son 10 yıl içerisinde tam veya parsiyel dişsiz hastaların protetik rehabilitasyonlarında rutin olarak uygulanmaya başlanan, bilimsel olarak kabul görmüş başarılı bir tedavi seçeneğidir^{1-8,14,19,24,25,40,74,76-83}. Diş hekimliğinde dental implant uygulamaları, gittikçe artarak (yaklaşık yılda 1 milyon adet) rutin kullanıma girmiştir⁸⁴.

Mevcut diş eksikliğinin orijinaline benzer şekilde giderilmesi insanoğlunda hep var olan bir istektir. Kök şeklindeki implantların tarihi binlerce yıl geriye uzanmaktadır. Antik Çin gibi toplumlarda, bundan 4000 bin yıl önce çivi şekli verilen bambu çubuklarının diş eksikliğini gidermek için çene kemiğine yerleştirildiği bildirilmiştir⁸³. Mısırlıların 2000 yıl önce, kıymetli metalleri aynı amaçlarla kullandığı belirtilirken, Avrupa'da bulunan bir kafatasında demir benzeri bir metalin aynı dönemlerde diş eksikliklerini gidermek için çenelere yerleştirildiği tespit edilmiştir^{5,85}. Honduras'ta bulunan İnka'lara ait bir kafatasında, İnka yerlilerinin M.S 600'lü yıllarda eksik dişlerin yerine deniz kabukları yerleştirdiği görülmüştür⁸⁶. Maggiolo, 1809'da diş kökü şeklinde altın kullanarak implant diş hekimliği tarihinde yerini almıştır. 1886'da Edmonds'un demirden kemik içi implant yapmayı denediği belirtilmektedir. 1887'de Harris, içine kurşun kaplı platin postların yerleştirildiği porselenden yapılmış dişlerin kullanımını rapor etmiştir^{5,83,85}. 19. yy'ın başlarında Lambotte, alüminyum, gümüş, bakır, magnezyum, altın, pirinç ve altın ve nikel kaplı yumuşak çelikten implantlar üretmiştir. 1909'da Greenfield iridoplatinden yapılmış kafes şeklinde bir implant geliştirmiştir. 1938'de Strock oral implantolojiye kobalt-krom-molibden alaşımını sunmuştur^{5,85}. Yine 1938'de Adams silindirik bir vida ve iyileşme başlığı kullanarak iki aşamalı cerrahi prosedürü tanımlamıştır. Titanyuma

kemiğin tutunması ilk olarak 1940'ta Bothe tarafından tanımlanmıştır. 1943'te Dahl subperiostal implant kullandığını belirtmiştir. 1947'de Formiggini, kemiğin implantın kıvrımlarının arasına girerek implantın sabitlenmesini sağlamayı amaçladığı içi boş vida şeklinde implantlar geliştirmiştir^{5,85}. 1952'de Brånemark'ın titanyumu kullanmaya başlaması ve osseointegrasyon kavramının ortaya konmasıyla diş hekimliğinde implant alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Brånemark'ın 1952 yılında başladığı kapsamlı deneysel çalışmalar, 1960'ların erken döneminde implant uygulamalarına kılavuzluk etmiştir¹⁶. Yaptıkları çalışmada, köpeklerde sert ve yumuşak dokuda herhangi bir olumsuz reaksiyon ortaya koymadan 10 yıllık implant integrasyonun sağlandığını ortaya koymuşlardır. İnsanlar üzerinde yürütülen araştırmalar 1965'te başlamış, 10 yıl boyunca takip edilmiş ve 1977'de bildirilmiştir¹⁶. Osseointegrasyon, ilk kez Brånemark tarafından ışık mikroskobu seviyesinde implant yüzeyi ile yaşayan kemik arasındaki temas olarak tanımlanmış olup daha sonra osseointegrasyon terimi implantoloji alanında sadece mikroskobik değil aynı zamanda klinik bir durumu da tanımlayan bir terim haline almıştır^{5,7,16,85,87}.

2.1. Osseointegrasyon

Osseointegrasyon, “canlı kemik ile yük taşıyan implant yüzeyi arasındaki direkt fonksiyonel ve yapısal birleşme” olarak tanımlanmaktadır^{11,15-17,63,70,88,89}. 1986'da Amerikan İmplantolojik Diş Hekimliği Akademisi osseointegrasyonu, “implanttan kemiğe devamlı bir kuvvet iletimi ve dağılımı olacak şekilde kemikle implant arasında kemik haricinde bir doku olmaksızın kurulan bağlantı” olarak tanımlarken⁸⁹, Zarb ve Albrektsson da⁹⁰, osseointegrasyonu, “fonksiyonel yükleme boyunca kemikte, alloplastik materyallerin klinik olarak asemptomatik rijit fiksasyonunun sağlandığı ve sürdürüldüğü bir işlem” olarak tanımlamıştır^{41,75,87,88,91}. Osseointegrasyon için yapılan bu tanımlar,

implant stabilitesinin klinik gözlemlerini ifade etmekle birlikte, kemik-implant arayüzeyindeki kemik oluşumunu ve bunun korunmasını kontrol eden biyolojik işlemi açıklamamaktadır. İmplant sahasının hazırlanması ve bunu takip eden implant uygulaması ile karmaşık bir hücrel ve moleküler olaylar dizisi meydana gelmektedir. Bu, zamana bağlı olarak gelişen dinamik bir işlemdir ve primer kemik iyileşmesi ve implant çevresinde kemik depolanması ile sonuçlanır. Maksimum kemik depozisyonunun 3-4 ayda elde edildiği bildirilmiştir⁹². Bunu takiben, arayüz devamlılığı hayat boyu süren rezorpsiyon–apozisyon döngüsüyle sağlanır^{92-95,97,169}. Osseointegrasyonun Brånemark tarafından tanımlanmasından sonra, implant yerleştirilmesini takiben kemik-implant arasında meydana gelen iyileşme ve kemik-implant arasındaki yapılar hakkında daha fazla bilgi edinilebilmesi için çalışmalar hız kazanmıştır⁹²⁻⁹⁷.

Kemik iyileşmesi, primer kemik iyileşmesi ve sekonder kemik iyileşmesi olarak iki aşamada değerlendirilmektedir. Primer kemik iyileşmesi, madde kaybının olmadığı kırık alanlarında oluşmaktadır. Kırık parçalar, aralarında boşluk olmaksızın sıkıca bir araya getirilir. Primer kemik iyileşmesinde minimal granülasyon dokusuyla birlikte iyi organize olmuş bir kemik yapımı söz konusudur⁸⁹. Sekonder kemik iyileşmesi ise, büyük defektlerin veya madde kayıplı fraktürlerin iyileşmesi sırasında gözlenmektedir. Primer kemik iyileşmesinden farklı olarak bölgede granülasyon dokusu ve enfeksiyon meydana gelebilir. İyileşme periyodu uzamıştır. Bazı durumlarda kemik dokusu yerine fibro-kartilaj bir doku meydana gelebilir. İmplant sistemindeki kemik iyileşmesi primer kemik iyileşmesine benzemektedir⁸⁹. İmplantın kemik içine yerleştirilmesi ile titanyum gövdenin çevresindeki travmatize kemiğin nekroz ve rezorpsiyonu ile birlikte implanta komşu bölgede yeni kemik oluşumuyla karakterize bir dizi iyileşme olayı gözlenmektedir^{89,98}.

2.2. Kemik İyileşmesi

2.2.1. İmplant çevresinde kan pıhtısının oluşumu:

İmplant yatağının hazırlanması sırasında; oluşturulan travma sonucu hemoraji ve İmplant yüzeyi ile hazırlanan implant yatağı arasında, kan ile dolan bir boşluk meydana gelmektedir. Temasa bağlı olarak, plazma proteinleri implant yüzeyinde bir tabaka oluşturmakta; bunu trombosit adezyonu, aktivasyonu ve degranülasyonu izlemektedir. Hem intrinsik hem de ekstrinsik yolla aktive olan koagülasyon mekanizması hızlı bir kan pıhtısı oluşumuna yol açmaktadır^{89,99,100}. Pıhtı kanamanın daha fazla olmasını önleyen fiziksel bir bariyer görevi görmektedir. Trombosit aktivasyonu, yara iyileşmesinde önemli rolleri olan büyüme faktörleri ve sitokinler salınmaktadır^{16,92,99}. Böylece, osteojenik hücrelerin implant yüzeyine doğru göçünü sağlayan kemotaktik bir etki oluşmaktadır. Hücreler, peri-implant yara sahasında, fibrin ve diğer proteinlerden oluşan biyolojik bir matriks içinde hareket ederler. Pıhtı, büyüme faktörleri ve sitokinlerden oluşan bir rezervuar gibi çalışırken hücre göçü için geçici bir matriks görevi görmektedir. Protein ve trombosit cevapları, implantın fiziksel özelliklerindeki ufak değişimlere karşı oldukça hassas olduğundan, implant yüzeyinin yapısı başlangıçta oluşan kan ile implant arasındaki etkileşimler üzerinde pek çok yönden etkilidir. Trombosit aktivasyonu, fibrinojen adsorpsiyonu ve trombosit adezyonu, mikro pürüzlü bir yüzeyde düzgün bir yüzeye nazaran daha fazladır⁹⁷. Pıhtı oluşumunu takiben, yara bölgesinde enflamatuar hücreler görülür. Monosit ve fibroblast infiltrasyonundan önce nötrofil infiltrasyonu olur^{89,99}. Monositler makrofajlara farklılaşır ve yara bölgesindeki polimorfonükleer lökositler ve lenfoid hücrelerle birlikte yara artıklarının fagositozunda görev alırlar. Bu fagositik aktivite cerrahi sonrası birinci ve üçüncü günlerde en yüksek seviyeye çıkar. Hücresel aktivite, oksijen ihtiyacının karşılanamadığı ve bu

yüzden anaerobik metabolizmanın başladığı pıhtı merkezinde en yüksek seviyededir^{89,99}.

2.2.2. İmplant çevresinde granülasyon dokusunun oluşumu:

Yeni kan damarlarının oluşumu (anjiyogenez) kemik tamiri sırasındaki yüksek hücresel aktivitenin sürdürülmesi için çok önemlidir. Anjiyogenez, öncelikle, post-kapiler venüllerde başlar. Düşük oksijen gerilimi, yüksek metabolik aktivite ve makrofaj aktivasyonunun iyileşmenin ilk 48-72 saatlik sürecinde anjiyogenezi kolaylaştırdığı gösterilmiştir^{99,101,102}. Yeni kapillerler, granülasyon dokusunun yaklaşık olarak % 60'ını oluştururlar. Geri kalan bölüm ise makrofajlar, fibroblastlar ve bir miktar gevşek bağ dokusundan meydana gelir⁸⁹. Granülasyon dokusunun oluşumu, yaklaşık 4. günde başlar ve 3 hafta boyunca devam eder. Fibröz doku oluşumu ve anjiogenez vasıtasıyla geçici bir bağ dokusu matriksi meydana gelir. Makrofajlardan salınan büyüme faktörleri, hücresel aktiviteyi devam ettirecek besinleri taşıyarak hücre ve damar gelişimine destek veren hücresel matriksi sentezlemeleri için fibroblastları uyarır. Yara iyileşmesi ilerledikçe, geçici matriksin yerini fibroblastlarca sentezlenen kollajenden zengin matriks alır. 7-10 günde, fibroblastların bir bölümü, yara büzülmesini sağlayan kontraktıl kuvvetleri üretecek olan miyofibroblastlara dönüşür^{89,93-95,97,99}.

2.2.3. Primer kemik oluşumu:

Kemik oluşumunun başlangıcı osteoblast polarizasyonu, protein üretimi ve sekresyonu ile belli olur. Önce, özellikle osteopontin ve kemik siyaloproteini gibi kollajenöz olmayan kemik proteinleri implant yüzeyine tutunur. Proteinlerin kalsiyum bağlayan bölgelerinde kalsiyum fosfat çekirdeklenmesi olur ve bunu kristal gelişim fazı takip eder. Sonuç

olarak, interfasiyal matriksin üzerini kaplayan kollajenöz bir matriks oluşur, olgunlaşır ve mineralize olur. Yeni oluşan bu kemiğe primer kemik (*immature, nonlamellar, woven*) adı verilir. Primer kemik, travmatize olmamış endosteal ve periosteal alanlardan kaynak alır, hızlı ve eş zamanlı olmayan bir salgılama sonucu meydana gelir⁸⁷. Rastgele dizilmiş kollajen fibriller, düzensiz şekilli osteositler ve göreceli olarak düşük mineral yoğunluğu ile karakterizedir. Önceden mevcut olan kemik yapılar ile implant yüzeyi arasında yeterli boşluk var ise, bu alan sekonder stabiliteyi sağlayacak olan primer kemik ile dolar⁸⁷. Primer kemik oluşumu, implant yerleşiminden sonraki ilk 4 - 6 hafta içinde belirgindir^{93,101-103}.

2.2.4. Sekonder kemik oluşumu:

İkinci aydan itibaren primer kemik yavaş yavaş, Havers yapılanması ve kemik iliği içeren sekonder kemiğe (*mature, lamellar*) yerini bırakır. Kollajen fibrillerin değişen bir seyir ile paralel tabakalar halinde dizilimi lamelli kemiğe yüksek dayanıklılık kazandırır^{93,101-103}. Yeni oluşan lamelli kemikte hem primer hem de sekonder osteonlar mevcuttur. Bunlar, implantın yüklenmesi için gereken rijit fiksasyonu sağlayacak şekilde implant yüzeyi ile yakın temas halindedir^{87,89,93,101-103}.

2.2.5. Kemiğin yeniden şekillenmesi:

Kemikteki yeniden şekillenme yaklaşık üçüncü ayda başlar, birkaç hafta süren yüksek aktivite sonrasında yavaşlar fakat yaşam boyu devam eder^{87,95}. Kemikteki bu yeniden şekillenme, çeşitli yüklere maruz kalan mekanik olarak kemiğe daha sıkı tutunmuş implantların kemikle arasında olan direkt tutunmanın sürdürülmesini sağlar^{87,95}. Osteoklastik rezorpsiyon ile başlayan ve lamelli kemik depozisyonu ile devam eden bu olayda rezorpsiyon ve deposizyon eş zamanlı olarak gerçekleşir. Mekanik,

metabolik ve yaş gibi faktörlerden etkilenir. Eğer yeniden şekillenme yükleme ile stimüle edilmezse veya kemik oluşum oranı yaş ile beraber azalırsa, bu durum kemikte, osteoporozda olduğu gibi negatif bir döngü (turnover) ile sonuçlanır⁸⁷.

2.2.6. Kontak ve uzaklık osteogenezi:

İmplant yüzeyi üzerindeki kemik depolanması uzaklık osteogenezi ve kontak osteogenezi olarak adlandırılan iki ayrı mekanizma ile oluşur. Her ikisi de yeni kemiğin oluşumunu ile ilgilidir⁹³. Hazırlanan sahadaki kemikte meydana gelen mikro hasar, bir tamir reaksiyonu olarak kemik oluşumunu uyarır (uzaklık osteogenezi)⁹². Roberts⁹⁵, osseöz yara bölgesine komşu kompakt kemiğin yaklaşık 1 mm'sinin, cerrahi teknik ideal olsa bile, operasyon sonrasında nekroze olduğunu bildirmiştir. Bu nekrotik kemiği tamir etmek için gerçekleşen yeniden şekillenme yaklaşık 4 ay sürmektedir. Yeni matrikste yer alan osteojenik hücreler, mevcut kemik yüzeylerinden kaynaklanır. Uzaklık osteogenezinde, yeni kemik, peri-implant bölgedeki eski kemiğin yüzeyinde meydana gelir⁹². Uzaklık osteogenezinde yeni kemik oluşumu implant üzerinde başlamaz fakat yeni kemik implanta doğru ilerleyerek implant yeni oluşan bu kemik ile sarılır. Kortikal kemik iyileşmesinde uzaklık osteogenezi beklenebilir çünkü, implant yatağının hazırlanması sırasında korteks vaskülaritesinin bozulması peri-implant kortikal kemik hücrelerinin ölümüne yol açar. Takip eden aşamada altta bulunan medüller kısımdaki osteoklastların invazyonu sonucu, kortikal kemikteki yeniden şekillenme yavaşlar⁹².

Kontak osteogenezi farklılaşan osteojenik hücrelerin göçüne bağlı olarak implant yüzeyinde meydana gelir. Osteojenik hücreleri farklılaşmamış perivasküler bağ doku hücreleri olan 'perisitler'in oluşturduğu düşünülmektedir⁹². Farklılaşmamış mezankimal hücreler fibrin

ve kan pıhtısındaki diğer yapısal proteinlerden oluşan 3 boyutlu matriks içinde implant yüzeyine göç ederler, farklılaşırlar ve kemik depozisyonunu başlatırlar. Osteoblastlar, doğrudan implant yüzeyi üzerine, 'sement çizgisi' adı verilen kollajensiz bir matriks salgırlar. Osteojenik hücrelerin metabolik aktivitesi yeterli kan sağlanmasına bağlıdır⁹².

Kontak ve uzaklık osteogenezi birlikte kemik – implant temasını sağlarlar. İkisinin bir arada tüm implant yüzeylerinde oluşmasına rağmen, kontak osteogenezinin maksimum derecede sağlandığı bir implant ile olumlu bir sonuç elde edilmesi ve dolayısıyla implantın erken stabilitesinin sağlanması olasılığı daha fazladır^{92,93}. Uzaklık osteogenezi implant yüzeyine yaklaşan kemik yapımı ile sonuçlanırken kontak osteogenezi implant yüzeyine kemik apozisyonu ile neticelenir. Hem kontak hem de uzaklık osteogenezinin bütün endoosseöz iyileşme sahalarında oluşması kaçınılmazdır. Bu farklı iyileşme reaksiyonlarının biyolojik durumunun, hem kemik implant arayüzeyindeki yapıların farklarını aydınlatmak da hem de endoosseöz entegrasyonda implant dizaynının rolünü açıklığa kavuşturmak da kritik önemi vardır⁹².

Bu bilgiler ışığında, cerrahi sonrasında kemik-implant arayüzeyinde meydana gelen olaylar zamana bağlı olarak şu şekilde sıralanabilir^{89,93-95,97}.

- İlk 72 saat: Kan pıhtısı oluşumu ve trombosit aktivitesi,
- İlk 4 hafta: Granülasyon dokusu oluşumu; anjiyogenez ve fibroplazi,
- 3 hafta – 2 ay : Primer kemik oluşumu
- 2 ay – 4 ay : Sekonder kemik ile yer değişimi
- 4 aydan sonra: Kemiğin yeniden şekillenmesinin devam etmesi.

2.3. Dental implant uygulamalarında stabilizasyon

İmplantın yerleştirildikten sonra yeterli stabiliteye sahip olması, hem iyileşme sırasında implant çevresinde gerekli ve yeterli kemik oluşumunun sağlanması hem de iyileşme sonrasında çiğneme ve oklüzal fonksiyonel kuvvetlerin implant-kemik arayüzüne optimal şekilde dağıtılabilmesinin sağlanması açısından önemlidir. Stabilite, osseointegrasyonun olmazsa olmaz gerekliliklerinden biri olarak uzun dönem klinik başarı için son derece önemlidir¹²⁻¹⁴. İyileşme ve fonksiyon açısından stabilite tanımları oldukça farklıdır. Bu durumda iki farklı stabiliteden söz edilebilir: implantın yerleşimi sırasında elde edilen stabilite, primer stabilite olarak değerlendirilirken; osseointegrasyonu takiben fonksiyon sırasında beklenen stabilite ise, sekonder stabilite olarak değerlendirilmektedir¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

2.3.1. Primer stabilite:

İmplantın yerleştirilmesi sırasında implant ve kemik arasında kontak sağlanması ile elde edilen stabilite primer stabilite olarak adlandırılır^{70,75,107,87}. Primer implant stabilitesi, başarılı bir osseointegrasyonun sağlanması için bir ön koşul olarak kabul edilmektedir^{3,12,20,28,30,71,75,88,98,107-110}. Primer stabilite, mekanik bir parametre olup, implant cerrahisinden hemen sonra elde edilir ve primer kemik kontağının miktarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir^{88,106}. Primer stabilite, aşağıdaki faktörlere bağlı olarak değişebilir^{3,12,14,20,24,71,75,78,88,104,107-109,110-112}.

- Kemiğin kalite ve kantitesi
- İmplantın boyu
- İmplantın çapı
- İmplantın dizaynı

- İmplantın üzerindeki yivlerin konfigürasyonu
- İmplant yüzeyinin mikromorfolojisi
- İmplant yatağının hazırlanmasında kullanılan teknik

Primer stabilite, implant ve kemik arasındaki kontak ile belirlenir. İmplantın yerleştirilmesi sırasında yeterli stabilitenin sağlanamaması, implantta mikro harekete yol açar. Primer stabilite ne kadar fazla olursa, implantın yüzeyi ve çevreleyen kemik arasındaki mikro hareketler o kadar az olur. Bu da problemsiz bir iyileşme ve osseointegrasyon sağlar¹⁰⁷. İmplant yerleştirildiği anda elde edilen primer stabilitenin yeterli olmadığı durumlarda, iyileşme sürecinde oluşabilecek mikro hareketlerin normal iyileşme sürecini bozarak, kemik-implant arayüzünde fibröz doku kapsülü oluşturabileceği ileri sürülmektedir^{82,107}. Bu durumun da implantın mobilite kazanması ve osseointegre olmaması ile sonuçlanacağı belirtilmektedir^{82,105-107,113}. Fibröz kapsül oluşumu kemik iyileşmesine, osseointegrasyona engel olur, implantın mobilitesine ve sonuç olarak da kaybına neden olabilir^{105,106}. Mikro hareketlerin osseointegrasyonu inhibe ettiği bilinmekle birlikte düşük frekanslı mikro hareketin kemik büyümesini stimüle edebileceği rapor edilmiştir¹¹⁴. Araştırmacılara göre 50-150 µm aralığındaki mikro hareketler tolere edilebilir seviyededir²⁴.

2.3.2 Sekonder stabilite:

Osseointegrasyonun iyileşme ve olgunlaşma döneminde primer stabilite, kemik-implant temasındaki ve kemiğin yeniden şekillenmesindeki artma sonunda yerini sekonder stabiliteye bırakır^{14,88}. Bu iyileşme döneminde woven kemik lamellar kemiğe dönüşür ve sekonder kemik kontağı artarken primer kemik kontağı azalır⁸⁸. Sekonder

stabilite fonksiyonla oluşan, osseointegrasyondan sonra ihtiyaç duyulan stabilitedir^{12,104}.

2.4. Osseointegrasyonda implant yüzeyinin nemi

Osseointegrasyonun sağlanmasında implant yüzeyinin önemli bir rolü vardır. En önemli yüzey özellikleri; topografi, yüzey kimyası, ıslanabilirlik ve yüzey yüküdür. Yüzey zellikleri, protein adsorpsiyonu, hücre-yüzey etkileşmesi ve kemik-biyomateryal arayüzeyinde hücre/doku gelişmesinde etkin rol oynamaktadır¹¹⁵.

İmplantın geometrisi ve yüzey topografisi kısa ve uzun dönem başarı için önemli faktörlerdir. Pürüzlü yzeeye sahip implantlar, hem kemiğe tutunma hem de biyomekanik stabilite açısından daha uygundur⁸⁴. İmplantın yüzey pürüzlülüğünü artırmak için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Titanyum plazma spreyleme, kum ile pürüzlendirme, asit ile pürüzlendirme, anodizasyon* ve kombinasyonları bunlar arasında sayılabilir⁸⁴.

Yüzey pürüzlendirme; makro, mikro ve nano olmak üzere 3 farklı boyutta uygulanmaktadır. Makro seviyede topografik özellikler (yüzey przllğ) milimetrelerden 10 mikronlara kadar değişmektedir. Bu skala, yivli vida ve 10 μm 'den büyük pürüzlenme sağlanmış makroporoz yüzey özelliklerini içeren implant geometrisi için geçerlidir.

* bir metalin elektrolitik yöntemler ile koruyucu bir oksit tabakası ile kaplanması

Yapılan alışmalar, yüksek yüzey pürüzlülüğünün mekanik stabiliteyi artırdığını gösterse de bu yüzey özelliği iyonik sızıntı ve peri-implantitis gibi önemli problemlere yol aabilmektedir¹¹⁶. 1-2 μm 'lik przllkler bu problemleri azaltabilir⁴¹. Mikro yüzey pürüzlülüğüne sahip dental implantlarda yüzey przllğ 1-10 μm aralığında değişmektedir. Bu değer aralığındaki pürüzlülük, mineralize doku ve implant yüzeyi arasındaki bağlanmayı en st seviyeye çıkarmaktadır. Teorik bir yaklaşıma göre ideal bir implant yüzeyi, pürüzlendirme ile 1.5 μm derinliğinde 4 μm çapında yarım daire şeklinde çukurlara sahip olmalıdır¹¹⁷. Pürüzlü yzeeye sahip implantlar daha fazla kemik-implant kontağına sahip olup, alıcı kemiğin kalite ve hacminde yetersizlik olan durumlarda başarı ile uygulanabilirler. Yetersiz kemik kalitesi veya anatomik sınırlamaların olduğu vakalarda, pürüzlü yüzeyli ve kısa implantların, düzgün yüzeyli olanlardan daha iyi klinik sonuçlar verdiği yapılan araştırmalar ile ortaya konmuştur^{118,119}. Pek çok çalışmayla, bu aralıktaki yüzey pürüzlülüğünün daha fazla miktarda kemik-implant kontağı sağladığını ve diğer tip yüzey topografileriyle karşılaştırıldığında, çıkarma kuvvetlerine daha fazla direnç gösterdiği gsterilmiştir^{120,121}. Bununla birlikte, bu bulgular ile çelişen araştırma sonuçları da bulunmaktadır⁸⁴.

Nanometre aralığındaki yüzey özellikleri, protein absorpsiyonunda, osteoblastik hücre adezyonunda ve dolayısıyla oluşan osseointegrasyon miktarında önemli rol oynamaktadır³⁴.

Titanyum plazma spreylemede (TPS), titanyum tozu yüksek sıcaklıkta bir püskürtme kabına konur ve titanyum partikülleri implant yüzeyine püskürtülür. İmplant yüzeyinde bu partiküller birbirlerine kaynaşarak 30 μm 'lik bir tabaka meydana getirirler. Kalınlığın, muntazam olması için 40-50 μm 'ye ulaşması gerekir. TPS kaplama sonunda ortalama 7 μm civarında pürüzlülük elde edilir. Yapılan bir çalışmada bu üç boyutlu

topografinin kemik-implant arayüzeyinde gerilme direncini artırdığı gösterilmiştir¹²². Bu çalışmada, TPS yüzeyli implantlarda kemik-implant arayüzeyinin düzgün yüzeyli implantlara oranla daha hızlı olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte, implanta komşu kemikte titanyum partikülleri bulunmuştur. Ayrıca bu yüzey özelliğine sahip implantlardan ayrılan titanyum partiküllerinin dalak, karaciğer makrofajlar ve hatta paraaortik lenf nodlarında biriktiğine dair çalışmalar vardır¹²³. İmplantlardan salınan bu metal iyonları ayrışım, aşınma ve yıpranmanın ürünleri olabileceği ve bunların zararlı potansiyel lokal ve sistemik karsinojenik etkileri olabileceği bildirilmiştir^{124,125}. Bununla birlikte, titanyum iyonu salınımının lokal ve sistemik yan etkileri olduğu dünya çapında kabul görmemiştir⁸⁴.

Diğer bir pürüzlendirme yöntemi, sert seramik partiküller ile kumlayarak pürüzlendirmedir. Bu yöntemde seramik partikülleri basınçlı hava ile yüksek hızda implant yüzeyine püskürtülür. Seramik partiküllerinin büyüklüğüne göre farklı yüzey pürüzlülükleri elde edilir. Kumlama materyali olarak kimyasal olarak stabil, biyolojik olarak uyumlu ve osseointegrasyonu engelleyici olmayan materyaller kullanılır. Kumlamada alüminyum oksit, titanyum oksit ve kalsiyum fosfat partikülleri kullanılmaktadır. Alüminyum oksit kumlama materyali olarak sık kullanılır. Titanyum yüzeye yapışan kumlama materyali, ultrasonik temizleme, asit pasifizasyon ve sterilizasyondan sonra bile tam olarak uzaklaştırılmaz ve artıkları kalır. Alüminyum oksit asitte çözünmez bu yüzden implant yüzeyinden uzaklaştırmak zordur. Bazı vakalarda bu partiküller çevre dokular içine salınır ve implantların osseointegrasyonunu engelleyebilir. Hatta implant yüzeyindeki bu kimyasal heterojenlik, fizyolojik bir ortamda, titanyumun mükemmel korozyon direncini azaltabilir. Dental implantların kumlamasında titanyum oksit de kullanılmaktadır. Ortalama boyutu 25 µm olan titanyum oksit partikülleri, dental implantlar üzerinde 1-2 µm aralığında yüzey pürüzlülüğü sağlamaktadır⁸⁴. Yapılan farklı çalışmalarda, titanyum oksit ile kumlama yapılan implantlarda kemik-implant kontakta

anamlı bir artma meydana geldiği, implantasyondan 10 yıl sonra bile yüksek klinik başarıya sahip olduğu rapor edilmiştir^{126,127}. Titanyum dental implantların yüzeyini pürüzlendirmede uygulanabilecek diğeri bir yöntem de, biyolojik olarak uyumlu, osteokondüktif ve rezorbe olabilen bir materyalin kumlamada kullanılmasıdır. Hidroksiapatit, beta-trikalsiyum fosfat ve bunların karışımları gibi kalsiyum fosfatlar, kullanışlı kumlama materyalleri olarak düşünölmektedir. Deneysel çalışmalar, bu materyaller ile pürüzlendirilen implantların, diğeri kumlama materyalleri kullanılarak pürüzlendirilen implantlarla benzer miktarda kemik-implant kontağı oluşturduklarını ortaya koymuştur⁸⁴.

Kuvvetli asitlere maruz bırakarak da implant yüzeyi pürüzlendirilmektedir. Bu amaçla HCl, H₂SO₄, HNO₃ ve HF kullanılmaktadır. Asit ile pürüzlendirme, titanyum yüzeyinde 0,5'ten 2 µm'ye kadar değışen boyutlarda çapı olan mikro çukurlar oluşturmaktadır. Asit uygulamasının osseointegrasyonu büyük ölçüde artırdığı gösterilmiştir¹²⁸. Titanyum implantların birkaç dakikalığına, 100°C'nin üzerinde ısıtılmış konsantre HCl ve H₂SO₄ (ikili asit ile pürüzlendirme) karışımına batırılması mikro pürüzlü yüzey oluşturmaktadır. İkili asit ile pürüzlendirme uygulanan yüzeylerin, osteokondüktif prosesi fibrin ve osteojenik hücrelerin yapışmalarını sağlayarak artırmaları yoluyla implant yüzeyinde kemik oluşumuna neden oldukları gösterilmiştir. Diğeri bir yaklaşım da florit solüsyonlarının uygulanmasıdır. Titanyum, florit iyonlarıyla kolayca reaksiyona girer ve çözünebilir TiF₄ türleri meydana getirir. Bu kimyasal uygulama hem yüzey pürüzlölüğü hem de dental implantların osseointegrasyonuna katkıda bulunan florit birleşimi meydana getirir. Bunlara rağmen, kimyasal uygulamaların titanyumun mekanik özelliklerini azaltabildiğı de öne sürölmüştür⁸⁴.

Mikro veya nano pürüzlü yüzeyler titanyumun kuvvetli asitler içeren elektrolit solüsyonu içinde potansiyostatik ve galvanostatik anodizasyonu ile de [yüksek akım yoğunluğunda (200 A/m^2) veya gerilimde (100 V)] elde edilebilir³⁴. Anodizasyon sonucunda titanyum üzerindeki oksit tabakası kalınlaşarak titanyum üzerinde 1000 nm'den daha kalın hale gelir. Anodizasyon işlemi oldukça karışıktır ve akım yoğunluğu, asitlerin konsantrasyonu, elektrolitin bileşimi ve ısı gibi değişkenlerden etkilenir⁸⁴.

Yüzey topografisinin yanı sıra yüzey kimyası da yüzey yükünü ve ıslanabilirliği etkilediği için peri-implant kemik apozisyonunda diğer bir anahtar faktördür. Kimyasal bileşim ve yüzey yükü protein adsorpsiyonu ve hücre tutunması için son derece önemlidir. Dental implantlar ya ticari saf titanyumdan veya titanyum bileşiklerinden yapılır. Ticari saf titanyum, 1'den 4'e kadar değişen farklı saflık derecelerine sahiptir. Bu saflık oksijen, karbon ve demir içeriğine göre değişiklik gösterir. Dental implantların çoğu diğerlerinden daha sağlam olan 4. derece ticari saf titanyumdan üretilir^{84,115}.

Titanyum implantların yüzey kimyasal bileşimi yüzeyin su tutabilirliğini (hidrofilik oluşunu) etkiler. Hidrofilik yüzeylerin biyolojik sıvılar, hücreler ve dokularla daha fazla etkileşim içinde olduğu bilinmektedir. Hidrofilik yüzeyler, su ile temas ettiğinde, su damlası ile yüzey arasındaki açı (temas açısı) küçük olur. Su tutabilirliği az olan (hidrofobik) yüzeylerde ise bunun tersi söz konusudur. Titanyum implant yüzeyleri için temas açısı ölçümleri 0° (hidrofilik) ile 140° (hidrofobik) arasında değişmektedir. Yüzey ıslanabilirliği büyük oranda yüzey enerjisine bağlıdır ve fizyolojik çevre ile temas miktarını etkiler. Yüksek ıslanabilirlik bu yüzden biyolojik çevre ile implant yüzeyi arasındaki etkileşimi artırır¹¹⁵. Yüzey pürüzlülüğü kumlama ve asitleme ile sağlanan *SLA* yüzeyli (*Sand-blasted, Large grit, Acid*

etched) implantlar, hava ile kontaminasyona bağılı olarak yüzeylerinin yer yer karbonatlar ve hidrokarbonlar ile kaplanması sebebiyle hidrofobiktirler yani ıslanabilirlikleri azdır^{129,130}. *SLActive* yüzeyli implantlar (*Straumann AG, Basel, Switzerland*) ise, asitleme işleminden sonra izotonik NaCl içeren ampullere konularak elde edilmiş olup, böylece atmosfer ile olan temasları ortadan kaldırılmıştır. İmplantların izotonik NaCl içerisinde tutulması saf titanyum yüzeyin havada bulunan karbonatlar ve organik yapılarla temasını önlemekte ve kimyasal olarak temiz bir yüzey sağlamaktadır. Araştırmalar, bu özelliklere sahip olan *SLActive* yüzeyli implantların ıslanabilirliğinin daha fazla olduğunu göstermiştir^{115,129,130}.

Araştırmacılar aynı zamanda *SLActive* yüzeyde yüksek oksijen değerleri belirlemişlerdir. Bunun sebeplerinden biri yüzeydeki titanyum oksit tabakası, diğeri ise hidroksilli/hidratlı grupların yüzeye bağlanmasıdır. Kalsiyum ve fosfat iyonları gibi inorganik moleküller kandan, hidroksilli/hidratlı titanyum oksit yüzeye hemen absorbe edilir. Aynı zamanda protein, lipoprotein ve peptidler gibi organik moleküller de titanyum oksit yüzeye absorbe edilir. Bu etkileşimler elektrostatik olarak pozitif yüklü amino asit grupları (Ör: $-NH_3^+$) ile negatif yüklü titanyum oksit yüzey arasında veya negatif yüklü amino asit grupları ($-COO^-$) ile daha önceden negatif yüklü titanyumoksit yüzeye absorbe edilen Ca^{++} köprüleri arasında meydana gelebilir. Buna ilaveten negatif yüklü amino asit grupları hidroksi gruplarıyla yer değiştirerek titanyuma direkt olarak bağlanabilir. Titanyumdioksit yüzey üzerinde lokal osteoblastların tutunmasını kolaylaştıran bir fibrin ağına olduğu rapor edilmiştir¹¹⁵. *SLActive* yüzeyli implantların daha yüksek serbest yüzey enerjisine ve 0° temas açısına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu açı SLA yüzeyli implantlarda 139.9° dur¹³⁰. Zhao ve arkadaşları¹³¹ değişik titanyum mikro yapılara hücresel cevabı karşılaştırdıkları bir çalışmada, *SLActive* yüzey üzerinde artmış kemik oluşumu gözlemlediklerini ve bu olayın, yüksek serbest yüzey enerjisinin osteoblastlar üzerindeki etkisine bağlı olduğunu

belirtmişlerdir. Bu araştırmacılara göre *SLActive* yüzey üzerinde lokal büyüme faktörü üretimi, plastik, işlenmemiş titanyum ve *SLA* yüzeylerle karşılaştırıldığında 10 kat daha fazladır.

Osseointegrasyonun sağlanması ve devam ettirilmesi açısından önemli bir faktör de kemiğin yapısıdır. Kemik kalitesini gösteren birçok sınıflama yapılmıştır. 1985'te Lekholm ve Zarb tarafından yapılan sınıflama günümüzde en yaygın olarak kullanılan sınıflamadır. Bu sınıflamada kortikal ve trabeküler kemiğin kalınlık ve yoğunluğu göz önünde bulundurulmuş ve kemiğin kalitesi radyolojik olarak makroyapısına ve implant yatağı hazırlanırken cerrahın hissettiği dirence göre 4 gruba ayırmışlardır. Lekholm ve Zarb' a göre;

Sınıf I: homojen kompakt kemikten meydana gelir.

Sınıf II: kalın kortikal tabaka ile çevrilmiş yoğun trabeküler kemik

Sınıf III: ince kortikal tabaka ile çevrilmiş uygun dayanıklılıkta yoğun trabeküler kemik

Sınıf IV: ince kortikal tabaka ile çevrelenmiş düşük yoğunlukta trabeküler kemik^{5,16,41,132-134}

olarak sınıflandırılmıştır.

2.5. İmplant stabilitesi ve osseointegrasyonun değerlendirilmesi

Kemik içi implantların başarısı için önemli faktörlerden birisi osseointegrasyonun miktarıdır. İmplant stabilitesini ve osseointegrasyonu ölçerek başarıyı değerlendirmek son derece önemlidir¹³⁵. Bu amaçla kullanılan birçok yöntem vardır^{19,27,136,137}. Bir implantın yerleştirilmesini takiben başlangıç stabilitesi; genellikle herhangi bir mobilitenin olup olmamasına, Lekholm ve Zarb sınıflandırmasına göre 1-4 arasında bir

değere sahip olan kemik kalitesine ve implantın yerleştirileceği yatağın hazırlanması sırasında cerrahın hissettiği kemik direncine göre değerlendirilir¹³⁵. Kemik/implant arasındaki iyileşmeyi ölçecek verimli bir cihazın bulunmaması, hem ilk stabilitenin belirlenmesini hem de yerleştirme sonrasında oluşan osseointegrasyon sürecinin değerlendirilmesini diş hekimleri için son derece zor bir hale getirmektedir¹⁸. İmplant stabilitesini belirlemek için yeterli ve etkili spesifik bir metot standardize edilmemiştir²¹. İmplant stabilitesi ve osseointegrasyonun değerlendirilmesinde kullanılan teknikler; perküsyon, radyografiler, *Dental Fine Tester*, *Periotest*, kesme direnci ölçümü (yerleştirme torku), çıkarma (ters yönlü) tork testi, dinamik model testi, çekme ve itme testleri, histolojik ve histomorfometrik analizler, mikroskobik değerlendirmeler, impulse testi (*Implatest*), rezonans frekans analizi^{3,12,14,18-29, 116,135,137,139,140,172,151} şekilde sıralanabilmektedir.

2.5.1. Perküsyon:

Primer ve sekonder stabilite, klinik olarak implanta ayna gibi metalik bir aletin sapıyla lateral yönde vurularak değerlendirilebilir. Oluşan ses yüksek perdeli (tiz) ve berrak ise, bu osseointegrasyonun iyi olduğu anlamına gelir. Eğer elde edilen ses düşük perdeli (pes) ve bulanık ise kötü oluşmuş bir osseointegrasyonu işaret eder. Oldukça basit bir yöntem olup pek çok klinisyen tarafından sık olarak kullanılmaktadır. Klinik pratiğinde oldukça yaygın kullanılan bir yöntem olmakla birlikte literatürde bu tekniğin güvenilir olduğunu belirten çok az kanıt bulunmaktadır^{14,88}. İmplant stabilitesini, perküsyonda elde edilen sesin perdesine ve berrak olup olmasına göre değerlendirmek güvenilirlikten uzak bir yöntemdir¹⁴. Metalik bir el aleti yapılan basit bir vuruş, implanta doğru ölçümlerin yapılması için yeterli enerji geçişini sağlayamaz^{3,12,29}. Bu yöntem oldukça basit ve noninvaziv olmasına karşın, iki farklı düzeydeki implant stabilitesini ayırt edebilecek hassaslıkta değildir. Sadece mobil veya zayıf

osseointegre olmuş implantların belirlenmesine olanak sağlar^{27,135}. Kullanıcıya göre duyma yetenekleri farklılık göstereceğinden, göreceli bir metot olarak sınıflandırılabilir ve güvenilirlikten uzaktır. İnsan kulağı oluşan sesin rezonans frekansını ve oluşan tonun genişliğini belirleyecek kadar hassas değildir^{3,12,29}.

2.5.2. Radyografik değerlendirme:

Standart koşullar altında alınan radyografiler, yıllardan beri, sadece cerrahi öncesi alıcı bölgedeki kemiğin seviyesini ve yoğunluğunu değerlendirmede değil, aynı zamanda implantların osseointegrasyonunu değerlendirmek için de yaygın olarak kullanılmaktadır^{3,141}. Osseointegrasyonda meydana gelen bir başarısızlık radyografilerle tespit edilebilir¹³⁹. Radyografilerin amacı peri-implant radyolüsensileri belirlemek ve marjinal kemik yüksekliğini tam olarak değerlendirmektir. Bu en sık internal boyutsal referans olarak implant yivlerinin kullanılmasıyla yapılmaktadır^{12,18}. Radyografilerin amacı, implant çevresi radyolüsensileri belirlemek olmakla birlikte, dental implantların stabilite kaybının radyografik teşhisindeki doğruluk ve kesinlik, kemik yoğunluğundaki kayıp %30'a eşit veya daha az ise yetersizdir. Radyografiler iki boyutlu görüntülerle 3 boyutlu yapılar hakkında yeterli bilgi sağlayamadıkları ve standardize edilmelerinin zorluğu sebebiyle, implant stabilitesinin değerlendirilmesinde tam ve doğru bilgi sunamamaktadır^{12,18}. İmplant çevresindeki kemik kaybını radyografi ile değerlendirmenin rolü tartışmalıdır. Vestibuler ve lingual yüzeyleri değerlendirme imkânı sınırlıdır. Osseointegrasyon, radyografik metotlar ile tam olarak değerlendirilemez çünkü radyografinin en iyi şartlardaki çözünürlüğü 0,1 mm'dir ki bu da bir yumuşak doku hücresinin 10 katı bir büyüklüktür¹³⁷. Buna ilaveten, radyografilerin nicel değerlendirilmesi, ışın açısının ve elde etme prosedürlerinin sürekliliğinin sağlanmasının kolay olmaması nedeniyle zordur^{3,12,18}. Çok sayıda X ışını alımının da vücuda olan zararlı etkileri, bu

yöntemi uzun dönem değerlendirmelerde istenmeyen ve kullanışsız bir yöntem haline getirmektedir¹⁹. Bu bilgiler ışığında radyografik incelemeler uzun süreli takipler ve oluşabilecek problemlerin erken teşhisi için yeterli değildir²¹. Radyografiler, 3 boyutlu yapıları 2 boyutlu olarak ortaya koydukları için güvenilirlikleri tam olmamakla birlikte, tomografi gibi daha ileri görüntüleme teknikleri bu eksikliği gidermektedir. Fakat bunların da rutin kullanımları hem pratik değildir hem de oldukça pahalıdır¹⁴.

2.5.3. Dental Fine Tester:

Dental FineTester, implant ve dişin mobilitesini ölçmek için dizayn edilmiş elektronik bir cihazdır. Açılı bir sap ve plastik bir uçtan oluşan küçük bir çekiç şeklindedir. Bu çekiç bir nesneye vurduğunda, içinde minyatür bir hız ölçer (akselerometre) bulunan plastik kısım akselerasyon oranını ölçer. Aletin elle tutulan kısmı, yazıcı ve dijital göstergeli elektronik bir kontrol mekanizmasına bağlıdır. Diş veya implanta en fazla 10 kez vurulur. Dişin mobilitesinin ortalaması alınır ve Dental Fine Tester birimi (*Dental Fine Tester Unit*) olarak ifade edilir¹². *Dental Fine Tester* birimleri 0.0'dan 3.9'a kadar skalalanır. Günümüze kadar bu teknik üzerine az sayıda araştırma yayınlanmıştır¹⁰⁶. *Dental Fine Tester*'in operatör değişkenleriyle farklı sonuçlar verebilmesi ve düşük hassasiyeti nedeniyle kullanımının bazı dezavantajlara ve hatalı değerlendirmelere yol açabileceği düşünülmektedir²⁰.

2.5.4. Periotest:

Vibrasyon analizi, katı bir ortamdaki nesnenin stabilitesini tanımlamada kullanılan nicel bir yöntemdir. İmplantın titreme salınımının ölçümü şeklinde yapılan implant vibrasyon analizi, geçici uyarım ve devamlı uyarım olarak ikiye ayrılabilir. El ile yapılan perküsyon, geçici

uyarımın en basit şeklidir⁸⁸. Esas olarak bir dişin periodontal ligamentinin kuvvet emme özelliklerini ölçerek dişin mobilitesini değerlendirmek ve mobilite miktarını sayısal bir değer olarak tespit etmek için dizayn edilmiş bir alet olan *Periotest*, geçici uyarım prensibi ile çalışmakta olup^{12,88,107,142}, implant mobilitesini değerlendirmek için de kullanılmaktadır^{12,18,21,28,29,137-140}. Alet, implant mobilitesini belirli bir vuruş yüküne karşı peri-implant dokuların reaksiyonunu ölçerek değerlendirir^{27,88}.

Günümüzde *Periotest*’in; *Periotest* Klasik ve hastadan elde edilen bilgilerin, hasta numarasının ve ölçüm tarihinin saklanması olanak sağlayan *Periotest S* olmak üzere 2 ayrı modeli bulunmaktadır^{105,142,143}. *Periotest* cihazı, iç kısmında, elektromıknatıslar yardımıyla diş üzerine doğru yönlendirilen (itilen) metal bir perküsyon çubuğu bulunan piyasemen şeklinde bir el aleti ve buna bağlı bir değerlendirme cihazından oluşmaktadır¹⁰⁵. Cihazın el aleti, elektronik olarak kontrol edilir¹⁴.

Aktive edildiğinde metal çubuğun ucu saniyede 4 kez olacak şekilde dört saniyede toplam 16 kez diş veya implant üzerinde darbe oluşturur ve bu da cihaz tarafından elektronik dalgalar olarak algılanır. Çubuk, implanta temas ettiğinde yavaşlar ve implanttan gelen ilk geri tepme ile hızlanır. *Periotest* cihazı ilk temas ile ilk geri tepme arasında geçen zamanı ölçer. Arada geçen zaman ne kadar kısa olursa implant stabilitesi o kadar yüksek demektir. Bunun tersine implant ile çubuk ne kadar süre temasta kalırsa, implant stabilitesi o kadar düşük demektir. Bu milisaniye ölçümlerinin ortalamasını almak ve *Periotest* değerlerine (*Periotest Values*, “PTV”) çevirmek için bir mikroişlemci ve yazılım kullanılır^{14,105}.

Ölçümlerin yapılabilmesi için; el aleti mümkün olduğu kadar horizontal pozisyonda konumlandırılmalı ve ucu, implant veya dişin anatomik kronunun fasiyal yüzeyinin merkezine ve dik açıyla gelecek şekilde uygulanmalıdır. Ölçümlerin hasta dik pozisyonda otururken veya uzanırken yapılması gerekmektedir. Kesin ve birbiriyle tutarlı sonuçlar elde edilebilmesi için de; ölçümlerin hasta aynı pozisyonda iken ve aynı açıyla yapılması önerilmektedir. Ölçümler yapılırken el aleti diştten 0.5 mm-2.5 mm uzakta olmalıdır^{105,142}.

Cihaz, doku-implant bileşiminin elastikiyetini, numaralandırılmış bir skalada ölçmektedir ve sonuçları da dijital olarak bu skalada - 8 ila + 50 arasında göstermektedir. *Periotest* değeri ne kadar küçük olursa stabilite o kadar fazla olur^{105,142}. Negatif *Periotest* değerlerine sahip implantların iyi osseointegre olduğu düşünülür. 0 ile +9 arasındaki *Periotest* değerlerine sahip implantların klinik olarak da değerlendirilmeleri gereklidir. +10'dan daha büyük değerlere sahip implantların durumu şüphelidir ve bu durum osseointegrasyonun ya hiç ya da yeterince oluşmadığına işaret eder^{11,141,142}. Yirminin üzerindeki değerler implantolojide kullanılmaz¹⁴². Dolayısıyla *periotest* bir implanta uygulandığında elde edilen değerler cihazın skalasında sadece dar bir aralığı gösterdiği için hassas olmaktan uzaktır⁸⁸. Yapılan çeşitli klinik çalışmalar, *Periotest* ile elde edilen değerlerin; ölçüm açısı, implant üst yapısının yüksekliği, implant - el aleti arası mesafe, kontak zamanı ve vuruş yüksekliği gibi faktörlerden etkilendiğini öne sürmektedir^{12,18,21,30,107,139}. Değerlendirme sırasında *Periotestin* ucunun implanta dokunması da değerleri etkileyebilir. Buna ilaveten implanta eklenen üst yapılar veya kronlar, implantın dinamik özelliklerini değiştirmekte ve *Periotest* değerlerini farklılaştırmaktadır. Kayıt pozisyonu ve aletin açılanması gibi küçük değişikliklerde bile elde edilen değerlerin belirgin olarak farklılaşması bu aletin ölçümlerine olan güveni ortadan kaldırmıştır^{12,14,18,19,21,24,27-30,107,139,144,145}.

2.5.5. Kesme direnci ölçümü (Yerleştirme torku):

Kesme torkunun ölçümü, implant yuvaları hazırlanırken kesme direncinin ölçülmesi şeklinde kullanılan bir yöntem olup bazı araştırmacılar tarafından implant yerleştirilmesi sırasında kemik dansitelerini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır^{12,32,107}. Primer stabilitenin değerlendirilmesi için geliştirilen bu yöntem, Johansson ve Strid tarafından tanımlanmıştır¹⁴⁶. Metot implantın yerleştirilmesi sırasında kesme direncinin bir el aleti ile değerlendirilmesi esasına dayanır^{12,32,107,135,146}. Böylece bölgesel kemiğin kalitesi hakkında bilgi elde edilir⁷⁸. İmplantın yerleştirilmesi sırasında primer stabilitenin nicel ölçümü, kemik kalitesinin değerlendirilmesinde kıymetli bir değer olarak kabul edilir. Bu bilgi ortalama iyileşme süresinin tahmin edilmesinde kullanılabilir. Bu teknik yerleştirme sırasında kemik kalitesi hakkında bilgi sağlamakla birlikte cerrahi öncesi kemik kalitesini belirlemek için kullanılamamakta olup, implant yerleştirildikten sonra da ölçüm yapma imkânı tanımaz¹².

2.5.6. Çıkarma (Ters yönlü) tork testi:

Bazı araştırmacılar vida şekilli titanyum implantların osseointegrasyonunun, ters yönlü tork uygulanarak test edilebileceğini ileri sürmektedirler¹⁴⁷. Bu teknikte implanta saatin ters yönünde 20 Ncm'ye kadar kuvvet uygulanır. Yapılan çalışmalar ile boyu 13 mm veya daha uzun implantlarda ve implantın apikal kısmındaki girintilere kemiğin penetre olduğu bazı vakalarda, implantı kemikten ayırmak için daha fazla torkun gerektiği bildirilmiştir^{12,147}. Çıkarma torku testinde kuvvet ya manüel olarak bir raşet ile ya da elektronik olarak kontrol edilen motorlu bir enstrüman ile uygulanır. Teknik, implant ve çevre kemik arasındaki arayüzeyi bozmak için gerekli en yüksek torku ölçmeyi amaçlar^{12,135,147}. Osseointegre implantlar bu ters yönlü torka direnç gösterirken, başarısız

implantlar yerlerinden kolayca ayrılır. Bu durum fibröz enkapsülasyon olduğunun göstergesidir^{12,14}.

Brånemark¹⁴⁸, tork yükü uygulamasının, düşük dereceli torklarda bile implantlarda geri dönüşümsüz plastik deformasyona yol açtığını rapor etmiştir. Ters yönlü tork testi implant çevresindeki kemik oluşumunu ve iyileşmenin derecesini değerlendiremez. İmplant-doku arayüzünün yapısı hakkında sınırlı bilgi veren ve sadece ya hep ya hiç şeklinde sonuç veren bir test olarak düşünülmektedir. Kötü kaliteki bir kemiğe yerleştirilen bir implanta bu testin uygulanması veya kemik mineralizasyonun tamamlanmasından önce yapılması zarar oluşturma riskini ve implantın kaybedilme olasılığını artırmaktadır^{12,14}. Çıkarma torku için uygulanan kuvvet, implant arayüzeyinde makaslama kuvveti oluşturduğundan bu metotta implantın kaybedilme olasılığı vardır. Bu nedenle non-invaziv bir metot olarak değerlendirilemez ve klinik olarak uygulama alanı yoktur^{21,32,135,139}. Bu teknik genellikle hayvan deneylerinde kullanılmaktadır²¹.

2.5.7.Dinamik model testi:

Elias ve arkadaşları¹⁴⁰, *Periotest*'e benzer şekilde çalışan ve implant stabilitesini değerlendiren bir dinamik model testi geliştirmişlerdir. Model testi, implantı titreşim ile uyarıp titreşim cevabını ölçmekten oluşur. Araştırmacılar, içinde ileri doğru hareketlenen metalik bir çubuğun bulunduğu el aleti yerine, saat sarkacına benzeyen dönen bir el aleti kullanmışlardır. Bu teknikte el aleti ile implanta vurulur ve bir vibrasyon oluşturulur. El aletinin baş kısmında, vurulduğunda ucunda oluşan kuvvetle orantılı bir voltaj sinyali oluşturan piezoelektrik* kristali bulunur¹⁴⁰.

* kristal yapıdaki cisimlerin kendilerine dışardan uygulanan basınç miktarı ile orantılı olarak elektrik üretme özelliği

Periotes'te olduğu gibi Elias ve ekibinin tekniğinde de sonuçlar, kuvvetin büyüklüğüne, yönüne ve uygulama noktasına göre farklılıklar gösterebilir. Araştırmacılar bu tekniğin laboratuvar çalışmalarında rahatlıkla kullanılabileceğini, fakat klinik uygulamalarda, el aleti kullanılacak olmasının yukarıda sayılan problemleri doğuracağını bildirmişlerdir^{12,14,140}.

2.5.8.Çekme ve itme testleri:

Çekme ve itme testleri silindirik implantların osseointegrasyonu üzerinde yüzey pürüzlülüğünün etkisini araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak bu testlerin, implant-doku arayüzünün kendisinden ziyade implantı çevreleyen kemik kalitesiyle ilgili bir parametreyi ölçtüğü kabul edilmektedir. Bu testler büyük oranda in vitro olarak kullanılmaktadır¹⁰⁶.

2.5.9.Histolojik ve histomorfometrik teknikler:

Histolojik ve histomorfometrik teknikler, implant-doku arayüzünün yapısını araştırmak amacıyla kullanılmaktadır. İmplant ve rezine gömülü çevre dokunun fiziksel özelliklerinin farklı olması nedeniyle bu bölgeden preperat hazırlamanın zorluğu, ilgili bölgenin değerlendirilmesini oldukça zor bir hale getirmektedir. Araştırmacılar, ışık mikroskobu değerlendirmeleri için kemik-implant arayüzeyinden 10 µm kalınlıkta preperat hazırlamaya olanak sağlayan bir aşındırma tekniği tanımlamışlardır^{12,106,149,150}. Bu teknik kemik-implant arayüzeyini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır¹².

Histomorfometri, implantları içeren kesitlerdeki kemik kontak alanını ve kemik kontağının oranını tespit etmek için kantitatif bir metot olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla bazı çalışmacılar tarafından, bilgisayar ve kamera donanımı olan (*Mikrovid* Bilgisayar) ışık

mikroskobu kullanılmıştır. Ölçülen tipik parametreler; kemik kontak alanının, yivler arasındaki kemik alanlarının ölçülmesini ve osteositlerin sayısının hesaplanmasını içermektedir¹².

Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) için kesilen dekalsifiye örnekler üzerinde, ultrayapısal çalışmalar yapılmaktadır. Bununla beraber, bu teknikle ilgili zorluk, implant-doku arayüzeyinin tam olarak belirlenememesidir. Ayrıca dekalsifiye kesitlerden mineralize dokunun varlığını ve implant yüzeyi ile ilişkisini gözlemlemek imkânsızdır^{12,106}.

2.5.10.İmpuls testi (Implatest):

İmpuls testi, mühendislik dallarında, özellikle uzay ve havacılık alanlarında yoğun olarak kullanılan, kabul görmüş bir yapısal analiz metodudur. Konvansiyonel impuls testinde bir veya birden fazla akselerometre, test edilecek yapıya bağlanır. Akselerometre aynı zamanda akselerasyonu zaman fonksiyonu olarak ölçen bir kayıt cihazına da bağlanır. Yapıya daha sonra dereceli bir el aleti ile vurulur ve giderek azalan titreşimin süresi (*Acceleration Time History*, ATH) her akselerometre tarafından kayıt edilir. ATH, azalan titreşim genliğinin sinüs eğrisidir. Azalma oranı, kuvvet emme özellikleri ve yapının sıklığı ile ilişkilidir. Azalan genlik oranı ne kadar büyükse, yapı o kadar sıkı demektir. Frekans analizörü, akselerometre sinyallerini zaman alanından frekans alanına matematiksel bir algoritm kullanarak çevirir¹⁴. *Implatest*'te ise konvansiyonel impuls testinden farklı olarak akselerometre cihazın kendi gövdesi içindeki esnek bir membrana yerleştirilmiştir ve cihazın kayıt yapan ucuna bağlanmıştır. Kayıt sırasında, akselerometre, cihazın harekete geçirici mekanizmasından bir uyarım alır ve bu, implanta doğru hareket eder. Cihazın ucu implanta dokunduğunda ATH verileri kaydedilir.

Cihazın ucu implant ile temas halindeyken toplanan başlangıç verileri değerlendirme dışı bırakılarak geri kalan veriler analiz edilir. İmplantın stabilitesi, verilerin analizi sonucu ortaya çıkan ve cihazın ekranına yansıtılan grafiğe göre değerlendirilir. Grafiği oluşturan eğri “pürüzsüz” ise bu, osseointegrasyonun iyi olduğu anlamına gelirken, eğrinin “girintili çıkıntılı” olması kötü oluşmuş bir osseointegrasyonu ifade eder¹⁴.

2.5.11.Rezonans frekans analizi:

Yukarıda anlatılan yöntemler, kesinliklerindeki sınırlılık nedeniyle kemik ve implant arasında meydana gelen osseointegrasyon miktarını belirlemede yetersiz kalmakta ve invaziv ve yıkıcı olmaları nedeniyle de uzun dönem klinik değerlendirmede kullanımları sınırlanmaktadır^{18,26,28}. Klinik olarak, implantın stabilitesini ve osseointegrasyonu değerlendirmek için hızlı, kullanım kolaylığı olan, invaziv ve yıkıcı olmayan bir tekniğe ihtiyaç duyulmaktadır^{12,29}. Son zamanlarda, primer stabilitenin objektif ölçümlerinin yapılmasında kullanılmak, stabilizeyi iyileşme boyunca değerlendirmek ve stabilitede zaman içinde meydana gelen değişiklikleri belirleyerek implantın osseointegrasyonunu daha uzun dönemde monitörize etmek için rezonans frekans analizi (RFA) kullanılmaya başlanmıştır^{20,24,30-32}. RFA stabilitenin ölçülmesinde kolay uygulanabilen bir metot olup operasyon sırasında ve sonrasında tekrarlanabilir bir şekilde kullanılabilir¹⁰⁷. RFA ölçümleri implant-kemik arayüzeyindeki iyileşme değişimlerini, implantın sıklığındaki artma / azalmayı ölçerek ortaya koymaktadır³².

Eğer bir sistem, ilk uyarıdan sonra kendi kendine titremeye bırakılırsa; titreştiği rezonant frekans onun doğal frekansı (rezonans frekansı) olarak tanımlanır. Alveoler kemiğe yerleştirilen bir implant, bir ucu serbest diğer ucu sabit olduğundan dolayı dirsek şeklinde giriş (cantilever

beam) gibi hareket eder. Böyle bir yapının doğal frekansı aşağıdaki şekilde formüle edilebilir:

$$f_n = \alpha \sqrt{\frac{EI}{\rho l^4}}$$

f_n : Rezonans frekansı

l : etkili titreşim uzunluğu

E : Young modülü

I : Atalet momenti

ρ : Etkili titreşim uzunluğunda birim başına düşen kitle

α : sınır (kenar) koşullar ile ilişkili sabit

Bir yapının fiziksel bir özelliği olan doğal frekans, formülünde ortaya koyduğu gibi kenar (sınır) koşullarına kuvvetli bir şekilde bağlı olup yapının dinamik tanımlaması için önemli bir parametredir¹⁹. Rezonans frekansı (RF); titreşen bir yapı için, bu nesnenin sıklık ve dansitesi ile ilişkili bir parametredir^{19,21,27,32,76,98,107,139,151,152}. RF, endüstriyel materyallerin incelenmesinde, biyomekanik araştırmalarda, kemik dansitesinin, ortopedik implantların stabilitesinin ve uzun kemiklerin bükülme direncinin belirlenmesinde, kırık sonrası kırık iyileşmesinin ve kemik kaybının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır^{21,75,79}.

Meredith¹² tarafından geliştirilen bu yöntem, implantın üstüne elektronik bir dönüştürücü (*transdüktör*) yerleştirilmesi ve bu dönüştürücüden hastanın hissedemeyeceği kadar düşük voltajda bir akım geçirilmesi esasına dayanır. Transdüktörün titreşimine karşı implant çevresindeki kemiğin gösterdiği direnç küçük bir bilgisayara kaydedilir. Rezonans frekans ölçümleri önceleri hertz (Hz) olarak

yapılmaktaydı^{28,135,153}. Günümüzde kullanılan Rezonans Frekans Analizi cihazlarında ise Hertz ölçümleri *ISQ (Implant Stability Quotient-İmplant Stabilite Katsayısı)* denilen sayısal bir değere çevrilir^{10,20,27,28,30,71,76,78,88,107,138,151,153,154}. İmplant stabilitesi hakkında sayısal bir bilgi veren *ISQ* değeri 1-100 arasında değişir^{10,20,69,107}. *ISQ* değeri ne kadar yüksekse implantın kemik içine o kadar sıkı yerleştiği kabul edilir^{13,69}. Yapılan çalışmalarda, 1 yıllık kullanımdan sonra *ISQ* değeri 57-82 (ortalama 69) olan implantlar başarılı olarak kabul edilmektedir. *ISQ* değeri 50'den küçük olan implantların durumu kritik olarak değerlendirilmelidir^{20,30,107}. Çeşitli yazarlar, osseointegre bir implantın rezonans frekansının, zamanla yükseleceğini bildirmekte ve implant stabilitesindeki bu artışı, osseointegrasyonu sağlayan arayüz kemik reaksiyonlarına bağlamaktadırlar¹⁰. Üretici firmaya göre rezonans frekansı ve *ISQ* değerleri arasında neredeyse doğrusal bir ilişki vardır. *ISQ* değerlerindeki 1 birimlik bir artışın rezonans frekansında 50 Hz'e denk geldiği belirtilmektedir⁷⁶.

İmplant stabilitesini belirlemek amacıyla ticari olarak iki RFA cihazı geliştirilmiştir. *Osstell™* (Integration Diagnostics, Göteborg, Sweden) adı verilen bu cihazlardan ilk geliştirilen cihaz elektronik olup transdüktör ve rezonans frekans analizörü arasında direkt bir bağlantı (kablo) içerir. Daha sonra üretilen modelde (*Osstell™ mentor*), transdüktör (manyetik çubuk/manyetic peg – smartpeg™) ve rezonans frekans analizörü arasında verilerin aktarılmasını sağlayan manyetik frekanslar kullanılır. Elektronik cihazda transdüktör “L” şeklinde olup implanta bir vida ile tutturulmuştur^{29,76,88,151}. İmplant / transdüktör kompleksini stimule etmek için, “L” şeklindeki bu transdüktörün dik kısmında yer alan bir piezoelektrik kristal kullanılır. Bu kristal en yüksek amplitüdü 1 Volt ve frekansı 5 -15 kiloHertz (kHz) arasında değişen ve 25'er Hz'lik artışlar gösteren bir sinus dalgası ile uyarılır. “L” şeklindeki transdüktörün diğer tarafında da alıcı olarak görev yapan ve böylece verilen cevabı saptayan ikinci bir

piezoelektrik kristal bulunmaktadır. *Osstell™* cihazı, oluşturulan sinyali kuvvetlendirip orijinal sinyal frekansı ile karşılaştırır ve ISQ olarak sunar^{29,32,70,78,79,88,154,155}. Manyetik cihazda (*Osstell™ mentor*), transdüktör, implanta vidalanan ve tepesinde mıknatıs bulunan metalik bir çubuktur. Mıknatıs, kablolu bir prob aracılığıyla manyetik bir atım ile uyarılır. Atım süresi yaklaşık 1 milisaniyedir. Uyarıdan sonra transdüktör (*manyetik çubuk*) serbestçe titreşir ve mıknatıs, prob bobininde bir elektrik voltajı oluşturur. Bu voltajın oluşturduğu sinyal rezonans frekans analizörü tarafından ölçülür^{32,138,15}.

RFA'nın kullanılmaya başlanmasıyla, implantın yerleştirilmesinden yüklenmesine kadar geçen süre içerisinde herhangi bir zaman diliminde implant stabilitesinin ölçülmesini mümkün kılmıştır. Böylece implant stabilitesi monitörize edilebilir ve risk altındaki implantlar kaybedilmeden önce teşhis edilebilir. Ayrıca RFA ile ölçümler tekrarlanarak implantın yüklenmesi sırasında ve sonrasındaki dönemde stabilitede meydana gelen değişiklikler monitörize edilebilir. Aşırı yüke bağlı olarak stabilitesi azalan implantlar belirlenebilir ve durumu riskli görülen implantlara kaybedilmeden önce müdahale edilebilir^{30,31,104,135,139,153}. ISQ değerlerinin implantın mikro hareket miktarıyla doğrusal olarak bağlantılı olduğu göz önüne alınırsa; *Osstell™* ile osseointegrasyonun miktarındaki azalma veya artmayı etkileyebilecek mikro hareketteki değişiklikler tespit edilebilir²⁴. RFA cihazı implantın erken yüklenmesine ilişkin anlamlı bilgi sağlayabilir¹⁷. Buna ilaveten, zaman içerisinde implant stabilitesinde meydana gelebilecek değişiklikleri ölçebileceği ve başarılı implantları ve başarısızlıkları ayırt edebileceği gösterilmiştir⁷⁹.

Kullanımı her geçen gün artan RFA cihazında ölçümleri etkileyecek faktörleri göz önünde bulundurmak önemlidir¹⁵¹. İmplant

stabilitesi pek çok faktöre bağılı olmakla birlikte bu faktörlerin rezonans frekans değerlerine etkileri tam olarak bilinmemektedir⁷⁹. İmplant çevresindeki kemiğin kalitesi ve kemik-implant sisteminin sıklığı RFA değerlerini etkilemektedir^{12,20,24,30,31,145,156}. RFA değerleri sadece kemik özelliklerine değil, aynı zamanda implantın tipine ve yerleştirme prosedürüne de bağılıdır^{27,109,145}. Rezonans frekans ölçümleri kemik seviyesi üstündeki implant parçasının uzunluğuna (transdüktör ile ilk kemik kontağı arasındaki mesafe) göre değişebilmektedir. Eğer implant kemikle aynı seviyede yerleştirilirse ISQ değeri, kemik seviyesinin üzerinde yerleştirilen fakat aynı stabiliteye sahip olan diğer bir implanta göre daha yüksek olacağı belirtilerek, bu farkın her bir milimetre için daha yumuşak kemikte 2 ISQ, daha sert kemikte 3 ISQ olacağı bildirilmektedir^{20,24,30,31,71,156}. Ölçüm yaparken transdüktör ile implant arasına herhangi dokunun girmemesine özen gösterilmelidir⁷¹.

Mevcut bilgiler rezonans frekans analizinin, implantın stabilitesini değerlendirmede kanıta dayalı ve implantların performansları hakkında güvenilir bilgi verebilecek bir yöntem olduğuna işaret etmektedir^{10,18,31,71,104,152,153}. RFA ile kullanıcıya bağılı hataların minimuma indiğı düşünölmektedir. Çünkü transdüktör implanta vidalanmakta ve ölçümler tamamen otomatik olarak yapılmaktadır²⁹. Bununla birlikte ISQ değerlerinin yorumlanması konusunda hâlâ eksiklikler olup, bu konuyla ilgilenen araştırmacılar arasında, yapılan ölçümlerde hangi değer ve/veya üzeri elde edildiğinde implantın yüklenebileceğine dair bir görüş birliğı bulunmamaktadır¹⁴⁵.

Modern implantoloji, temellerinin atıldığı 1960'ların ortasından günümüze kadar hızlı bir gelişme kaydetmiştir. Günümüzde implantoloji ile ilgili araştırmalar daha çok; estetik, başarısızlık nedenlerinin tespiti, erken yükleme, kemik – implant kontağının artırılması ve

osseointegrasyonun hızlandırılması konularında yoğunlaşmıştır. Osseointegrasyonu hızlandırmak ve kemik-implant kontakını artırmak amacıyla izlenen çeşitli uygulamalardan³³⁻³⁹ biri de kanda bulunan büyüme faktörlerinin kullanımıdır^{40,41}.

Dolaşımdaki insan kanı plazma ve hücrelerden; baskın olarak eritrositler ile trombositlerden ve göreceli olarak az sayıda bulunan lökositlerden meydana gelir. Plazma tüm kan hacminin % 55'ini meydana getirir. Plazmadan pıhtılaşma faktörleri çıkarılırsa kalan solüsyon serum olarak adlandırılır. Plazma donuk saman renginde olup, su, kan proteinleri, inorganik tuzlar ve besinlerden meydana gelir. Plazma; yağlar, glikoz, metabolik son ürünler, karbondioksit ve oksijen için taşıyıcı bir ortam görevi yapar¹⁵⁷. Plazma içerisinde asılı olarak bulunan trombositlerin, içerdiği büyüme faktörleri sebebiyle kemik iyileşmesine ve dolayısıyla osseointegrasyona katkı sağlayacağı ileri sürülmektedir¹⁵⁸⁻¹⁶¹.

2.6.Trombositlerin genel yapısı

Trombositler 1.5-4.0 µm çapında, disk biçiminde ve çekirdek içermeyen yapılar olup, kanın eritrositlerden sonra en çok bulunan elemanlarıdır. Bu yapılar kemik iliğindeki polipoid dev hücreler olan megakaryositlerden üretilmekte olup, periferik kan dolaşımına girdikten sonraki ömürleri 8-10 gün kadardır^{144,162-164}. Trombositler periferik yaymada soluk mavi boyanan ve “hyalomer” adı verilen şeffaf bir periferik bölge ile mor boyanan ve granüllerin yerleştiği “granülomer” adı verilen merkezi kısımlardan oluşur. Trombositlerde, plazma membranının sitoplâzma içerisine parmak şeklinde uzantılarından oluşan ve “açık kanaliküler sistem” adı verilen bir kanal sistemi bulunmaktadır. Bu sistem fonksiyonel bir yapı olup, sitoplâzmada bulunan aktif moleküllerin dış ortama atılmasını sağlar. Hyalomer bölgesi içerisinde “yoğun tübüler

sistem” adı verilen ikinci bir kanal sistemi daha bulunmaktadır¹⁶⁴. Bu sistemin primer görevi, trombosit aktivasyonu için gerekli olan kalsiyum iyonlarını depolamaktır. Ayrıca tromboksan gibi prostanooidlerin* sentezi bu kanalikül sistemi üzerinde gerçekleştirilir. Trombositlerde hücre membranına yakın olarak yerleşmiş olan mikroflamanlar bulunmaktadır. Aktin içeren bu yapıların görevi trombosit hareketini ve trombositlerin birbirlerine yapışmaları sırasında filopod ve yüzey uzantılarının oluşmasını temin etmektir. Trombosit membranının dış yüzeyinde ise trombosit adezyonunu sağlayan glikozaminoglikan ve glikoproteinlerden zengin 15-20 nm'lik bir tabaka bulunmaktadır^{164,165}. Granülomer bölgesinde değişik özellikleri olan granüller, az sayıda mitokondri ve glikojen partikülleri yer almaktadır. Trombositlerde alfa, delta ve lambda olmak üzere başlıca 3 tip granül bulunmaktadır. Elektron mikroskopik incelemeler ile birbirinden ayırt edilebilen bu granüllerden ışık mikroskop ile görülebilenlerin büyük çoğunluğu alfa granüllerdir. Değişik boyut ve içeriklere sahip olan bu granüllerin işlevleri de birbirlerinden farklıdır^{164,166}.

2.6.1. Alfa granüller:

Diğerlerine oranla çok daha heterojen bir içeriğe sahip olan bu granüller 300-500 nm çapındadır. Boyutlarının daha büyük ve sayılarının daha fazla olması nedeniyle trombositlerin majör granülleri olarak kabul edilirler. Alfa granüller hemostaz, inflamasyon, yara iyileşmesi ve hücre-matriks etkileşimi üzerinde kritik öneme sahip çok sayıda molekül içermektedir^{48,67,164-171}.

* prostoglandinler ve benzeri etki ve yapıya sahip endojen maddeler

Bu moleküller şunlardır;^{144,163,168,172}

- I. Adezyon molekülleri: P-selektin, trombosit endotelial hücre adezyon molekülü-I, glikoprotein IIb/IIIa, von Willebrand faktör, trombospondin-I, vitronektin, fibronektin.
- II. Mitojenik faktörler: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (*Platelet-derived growth factor - PDGF*), Vasküler endotelial büyüme faktörü (*Vascular endothelial growth factor - VEGF*), Transforme edici büyüme faktörü- beta (*Transforming growth factor- beta - TGF-β*), Epidermal büyüme faktörü (*Epidermal growth factor - EGF*).
- III. Koagülasyon faktörleri: fibrinojen, plazminojen, protein S, kininojenler, faktör V, VII, XI, XIII.
- IV. Proteaz inhibitörleri: C1 inhibitör, plazminojen aktivatör inhibitör-1, doku faktör yolu inhibitörü.

2.6.2. Delta granüller (yoğun cisimler):

250-300 nm çapa sahip olan bu granüller elektron mikroskopta ışınları iyi absorbe etmeleri nedeniyle yoğun görünmektedir. Bu nedenle delta granüller “yoğun cisimler” olarak da adlandırılırlar. Delta granüllerinde, adenin ve guanin gibi nükleotidler, serotonin ve histamin gibi aminler, kateşolaminler, kalsiyum ve katyonlar bulunmaktadır^{144,164,167,168,172}.

2.6.3. Lambda granüller (lizozomlar):

Glikozidazlar, proteazlar gibi lizozomal enzimler içeren bu veziküllerin çapları 175-250 nm arasında değişmektedir. Bu enzimler,

bakterisidal etkilerinin yanı sıra plazminin, tamir fazından sonra bölgedeki pıhtıyı eriterek ortadan kaldırması sürecinde de görev alırlar^{164,172,196}.

2.6.4. Trombositlerdeki büyüme faktörleri :

Trombositler, koagülasyonun oluşumunu desteklemeleri ayrıca bol miktarda büyüme faktörü serbestleyebilmeleri nedeniyle yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar^{67,159,167,171,173-177}. Büyüme faktörü terimi, yaklaşık olarak 6-45 kD ağırlığında olan ve embriyogenez, postnatal büyüme ve yetişkinlik dönemleri sırasında doku ve organların hücresel çoğalma, farklılaşma ve morfogenezinde görev alan bir grup polipeptidi ifade eder. Büyüme faktörleri, salgılayan hücrenin kendisini etkileyecek şekilde yani otokrin olarak etki gösterebileceği gibi komşu hücreleri etkileyecek şekilde yani parakrin tarzda da etki gösterebilirler^{52,53}. Trombositler, salgılandığında hücre mitozundan, kollajen üretiminin artışından, diğer hücreleri yara bölgesine toplamaktan sorumlu olan, vasküler büyümeyi başlatan ve hücre farklılaşmasını indükleyen önemli büyüme faktörlerini ve sitokinleri içermektedirler.

Trombositlerde bulunan büyüme faktörleri şunlardır.^{40,42,44,46-49,51,55,63,68,160,167-169,173,175-189,212}.

- Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (*Platelet-derived growth factor - PDGF*),
- Transforme edici büyüme faktörü- beta (*Transforming growth factor- beta - TGF- β*),
- İnsülin benzeri büyüme faktörü (*Insulin-like growth factor - IGF*),
- Trombosit kaynaklı epidermal büyüme faktörü (*Platelet-derived epidermal growth factor - PDEGF*),
- Trombosit faktör-4 (*Platelet factor-4 - PF-4*),

- Trombosit kaynaklı anjiogenezis faktör (*Platelet-derived angiogenesis factor - PDAF*),
- Fibroblast büyüme faktörü (*Fibroblast growth factor - FGF*),
- Vasküler endotelyal büyüme faktörü (*Vascular endothelial growth factor - VEGF*),
- Epidermal büyüme faktörü (*Epidermal growth factor- EGF*),
- Epitelyal hücre büyüme faktörü (epithelial cell growth factor- ECGF).

Büyüme faktörlerinin hepsi potansiyel anjiogenik faktör ve endotelyal hücre mitojenleridir^{63,81,187}. Trombositlerden salınan bu faktörler, eksternal yumuşak doku ve kemik iliği mezenkimal hücreleri için kemoatraktandır*. Trombositlerdeki büyüme faktörleri, periosteal hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını stimüle edebilir ve granülosit ile makrofajları kırık bölgesindeki hematomda toplayabilir^{177,189}. Bahsedilen bu faktörlerin etkileri bir hücre popülasyonundan diğerine, aynı hücre popülasyonlarında ise değişik kültür şartlarında değişiklik gösterebilir. Buna ilaveten büyüme faktörlerinin belirli kombinasyonları sinerjik veya antagonistik etki gösterebilirler¹⁷⁸.

2.6.4.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF):

Bu büyüme faktörü ilk defa trombositlerde bulunmasından dolayı böyle isimlendirilmiştir. Bir glikoprotein olan PDGF aynı zamanda makrofajlar, endotelyal hücreler, monositler, düz kas hücreleri, fibroblastlar gibi diğer hücrelerde de bulunur^{80,159,184,185,188}. PDGF 100° C'ye kadar ısı stresine dayanabilen bir polipeptiddir ve katyonik bir yapısı vardır⁸⁰. Moleküler ağırlığı 30000 daltondur.

* hareketli hücrelerde kemotaksi oluşturan etkiye sahip olan inorganik veya organik maddeler

Her bir trombositte 1200 molekül veya 6×10^{-17} g PDGF bulunmaktadır^{184,185}. A ve B olarak adlandırılan iki aminoasit zincirinden meydana gelen yani dimerik bir yapısı vardır^{51,52,80,185,190}. Bu zincirler yapısal olarak birbirlerine % 60 oranında benzerler. A zinciri 121 aminoasitten meydana gelirken, B zinciri 125 aminoasitten meydana gelir ve her birinin ağırlığı yaklaşık olarak 14-17 kD'dir⁵⁹. PDGF'nin homodimerik olan AA ile BB ve heterodimerik olan AB olmak üzere 3 izoformu vardır. PDGF-BB ve PDGF-AB trombositlerin α granüllerinde sistemik dolaşımda yer alırken, PDGF-AA osteoblastik kökenli stimule edilmemiş hücreler tarafından salgılanır. PDGF'nin bütün izoformları yaralanma bölgesine trombosit adezyonu olduktan sonra salınırlar⁵¹⁻⁵³. PDGF izoformları, hedef hücrelerdeki etkilerini, iki protein tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak gösterir. α reseptörleri PDGF'nin A ve B zincirlerine bağlanırken, β reseptörleri sadece B zincirine bağlanır. α ve β reseptörlerinin her ikisi de mitojenik cevabı indüklerken, sadece β reseptörleri kemotaksisin stimülasyonunda rol oynar^{80,185}. Yarada ortaya çıkan ilk büyüme faktörü olduğu düşünülen PDGF, neredeyse bütün yara iyileşme olaylarında yer alır^{185,187,188}. PDGF'nin en önemli aktiviteleri; mitogenez (iyileşme bölgesindeki hücre popülasyonunun artması), anjiogenez (endotelial hücrelerin fonksiyonel kapilerlere mitozu) ve makrofaj aktivasyonu (yara bölgesinin debridmanı ve devam eden tamir ve kemik rejenerasyonu için büyüme faktörlerine ikinci faz kaynağı) şeklinde sıralanabilir^{44,183-185,190}. PDGF mezenkimal hücrelerin yaşamasında, çoğalmasında ve migrasyonunda gerekli olan bir düzenleyicidir. Spesifik reseptörlerinin dağılımına göre, bu hücrelerin gelişimini indükleyebildiği kadar kolay biçimde inhibe de edebilir¹⁴. Hücre proliferasyonu için kuvvetli bir uyarıcı ve kemoatraktan olan PDGF, osteoblast replikasyonunu ve kemik kollajen sentezini stimule eden ve kemik metabolizmasında görev alan anahtar bir faktördür^{53,159,167,168,177,178,180,183,185,225}. AA ve BB izoformlarının kemik hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı belirtilmektedir^{51,53}. PDGF ayrıca kemik matriksi apozisyonunu da

artırır^{46,53,167,176,177,180,184,185,190,191}. Makrofajlar, fibroblastlar, düz kas hücreleri ve polimorfonükleositler için kemotaktik olan PGDF'nin, dermal rejenerasyonu düzenlediği bilinmektedir^{46,50,158,159,167,176}. PDGF'nin, potansiyel etkilerinden biri de ilik kök hücre mitogenezinin stimülasyonudur^{55,159}. PDGF'nin glikozaminoglikan, hiyalüronik asit ve fibronektin depolanmasını artırarak yaranın erken kapanmasını sağladığı gösterilmiştir¹⁵⁹.

2.6.4.2. Transforme Edici Büyüme Faktörü- Beta (TGF- β):

Bu faktör fibrozis ajanı olarak da bilinir¹⁴⁴. TGF- β , kemik morfogenetik proteini ailesinin bir üyesidir⁵⁹. Bu faktörün bu şekilde isimlendirilmesinin sebebi ilk defa transforme dokulardan (sarkomalar) izole edilmesidir⁸⁰. PDGF'ye benzer şekilde trombositlerde bulunduğu gibi, makrofajlarda ve diğer hücre tiplerinde de bulunur²¹¹. TGF- β 'nın, 112 aminoasitten meydana gelen dimerik bir yapısı vardır. Ağırlığı 25000 daltondur ve birbirine disülfür köprüleriyle bağlı olan 12500 daltonluk iki alt birimden meydana gelir. Bu faktörün 3 farklı yapısı vardır: TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3. β 1 yapısı trombositlerde, lenfositlerde ve nötrofillerde bol miktarda bulunurken, β 2 kemik ürünlerinde, trombositlerde, lenfositlerde ve nötrofillerde bulunur^{80,168,178,184,192}. β 1 ve β 2 % 72 oranında benzerdir. β 3 tipi, TGF- β 1 ve TGF- β 2'nin birer zincirinden meydana gelen bir heterodimerdir^{168,178,180,191,193,194}. Bu faktörler kök hücre proliferasyon oranını artırarak kemik oluşumunda önemli rol oynarlar. TGF proteinlerinin en önemli fonksiyonları osteoblast prekürsörlerinin kemotaksisi ve mitogenezi gibi görünmektedir. Yaptıkları düşünülen diğer bir görev de osteoklast oluşumunu, dolayısıyla kemik resorpsiyonunu inhibe etmektir. Böylece, kemik oluşumunu, kemik yıkımına karşı 2 farklı mekanizma ile desteklerler^{44,46,54,55,80,176,182,183,185,190,192}. TGF- β , yumuşak doku ve kemik yarası iyileşmesini olumlu yönde etkiler, dışardan uygulandığında kallus oluşumunu başlatır, yara dayanıklılığını artırır ve kollajen üretimini stimüle

eder^{55,186}. Trombosit degranülasyonu ile salıverildiğinde veya makrofajlar tarafından aktif olarak salgılandığında parakrin büyüme faktörleri gibi hareket eder ve etkileri esas olarak fibroblastlar, kemik iliği kök hücreleri ve preosteoblastlar üzerinde görülür^{44,46,55,176,184,185,188}. Bununla birlikte bu hedef hücrelerin her biri, komşu hücrelerde parakrin etki yapacak veya kendi üzerinde otokrin etki oluşturacak kendi TGF- β proteinlerini sentezleyip salgılayabilme yeteneğine sahiptir^{55,184,185,188,192}. TGF- β konnektif dokuda, anjiogenez ile birlikte fibronektin, glikozaminoglikan ve kollajen üretimini stimüle eder¹⁸⁴.

2.6.4.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF):

IGF'nin, IGF-I ve IGF-II olmak üzere iki izoformu vardır^{51,52}. IGF-I 70 amino asitten meydana gelirken, IGF-II 67 amino asitten oluşmuştur⁵². Hücre koruma ajanı olarak da bilinirler¹⁴⁴. IGF-1, tek zincirli, ağırlığı 7500 dalton olan polipeptid bir hormondur¹⁸⁴. IGF-I ve II, tümör hücrelerini de içerecek şekilde birçok hücre tipinin proliferasyonu ve diferansiyasyonu için pozitif bir düzenleyicidir¹⁴⁴. Spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanır. Osteoblastlar tarafından sentezlenip salgılanan IGF-1, kemik matriksi oluşumunu, osteoblast öncülerinin replikasyonunu ve kıkırdak büyümesini stimüle eder^{52,168,184,195}. Ayrıca osteoblastlar üzerinde doz bağımlı kemotaktik etkisi vardır^{27,51,52,184,195}. IGF-1, PDGF ile kombine olarak yara iyileşmesinin kalite ve oranını artırabilir¹⁸⁴. Yapısal olarak insülin ile %47 benzerliği olan IGF, insülin ile aynı reseptöre bağlanır. IGF, dişleri de içeren birçok dokunun gelişiminde yer alır. Kemikte her iki formu da bulunan IGF, hematopoietik hücreler, fibroblastlar ve sinir sistemi hücrelerinin yaşaması için etkili bir faktördür^{51-53,184,195}.

2.6.4.4.Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü (PDEGF):

İlk tanımlanan büyüme faktörüdür ve 1962'de Cohen tarafından bulunmuştur. Dermal fibroblast ve keratinosit proliferasyonunu stimüle ederek yara iyileşmesini ve epidermal rejenerasyonu hızlandırır. Diğer büyüme faktörlerinin etkilerini ve üretimini artırır¹⁸⁴. Hücre farklılaşmasından sorumludur ayrıca reepitelizasyonu, anjiogenezi ve kollajenaz aktiviteyi artırır⁵³.

2.6.4.5. Trombosit Faktör - 4 (PF- 4):

PF-4, anjiogenezin negatif düzenleyicisi ve endotelial hücre çoğalmasının kuvvetli bir inhibitörüdür. PF-4, hücreleri, yüzeylerindeki proteoglikanlara bağlanarak stimüle eder ve ayrıca büyüme faktörleri ve interlökin-8 (*Interleukin-8* - IL-8) arasındaki bağlantıyı sağlar⁸¹. PF- 4 nötrofiller için kemoatraktandır. Fibroblastlar için de bir kemoatraktan olarak hareket eden PF- 4, kuvvetli bir antiheparin ajandır¹⁸⁴.

2.6.4.6.Trombosit Kaynaklı Anjiogenezis Faktör (PDAF):

PDAF'nin in vivo olarak vaskülarizasyonu indüklemeye kapasitesi vardır. Direkt ve indirekt yollarla vasküler endotelial hücreleri stimüle eder ve yeni kan damarlarının devaskülarize doku içine büyümesi prosesinde rol alır. IGF-I, TGF- β , TGF- α , PDGF, bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), PDEGF ve interlökin-1 β (*Interleukin-1 β* - IL-1 β) gibi çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri PDAF'yi regüle eder. Bu faktör, hipoksi başlaması ile bol miktarda salgılanır¹⁸⁴.

2.6.4.7. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF):

Bu büyüme faktörünün 3 izoformu vardır; Tip I (asidik), tip II (bazik) ve tip IV. FGF, fibroblastlar başta olmak üzere, makrofajlar, osteoblastlar, trombositler ve endotel hücrelerinde sentezlenip salgılanır¹⁹⁶⁻¹⁹⁹. Bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ilk kez sıgır hipofizinden elde edilmiş olup fibroblastlar üzerinde mitojenik etkisi gösterilmiştir. bFGF'nin hücre tipleri üzerindeki etkileri farklıdır. FGF'ler osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını artırırken osteoklastların inhibisyonunu sağlar. Fibroblast proliferasyonunu, fibronektin sentezini artırır. Kapiler endotelyal hücrelerin proliferasyonlarını artırarak angiogenezi destekler^{161,164,185,196-199}.

2.6.4.8. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF):

Tümör angiogenezi üzerinde etkileri olan VEGF ilk defa 1983 yılında tanımlanmıştır. 4 izoformu vardır. Trombositler, makrofajlar, osteoblastlar, düz kas hücreleri ve keratinositler tarafından sentezlenen ve yara iyileşmesi ve damarlanmada önemli rolü olan anjiogenik bir büyüme faktörüdür^{164,186,196-198}. Tümör hücreleri tarafından salınan VEGF'nin vasküler endotelyal hücrelerin geçirgenliğini artırdığı bu sebepten dolayı da hücreler arası bölgede ve vücut boşluklarında sıvı birikimine neden olduğu saptanmıştır. Bu sebepten ötürü ilk olarak vasküler permeabilite faktörü (*Vascular permeability factor*-VPF) olarak isimlendirilmiştir^{164,196-198}.

2.6.4.9. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF):

Tek bir izoformu olup TGF- β ile büyük oranda benzerdir. Fibroblastlar, trombositler ve endotelyal hücreler tarafından sentezlenen EGF, endotelyal hücreler ile birlikte fibroblastlar, renal hücreler ve

mezenkimal kaynaklı glial hücreler üzerinde mitojenik etkiye sahiptir^{181,182}. Mitojenik etkisinin yanı sıra anjiojenik özellikleri de olan EGF, özellikle endotelial hücrelerde vasküler permeabiliteyi artırır. Hücre farklılaşmasından sorumlu olup reepitelizasyonu ve kollajenaz aktiviteyi artırır¹⁵².

2.6.4.10. Epitelial Hücre Büyüme Faktörü (ECGF):

İlk olarak trombositlerden izole edilen bu büyüme faktörü, alfa granüllerinden izole edilen diğer trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinden farklı olarak, sitoplazmik bir proteindir. Moleküler ağırlığı 45000 dalton olan ECGF, fibroblastlar ve vasküler düz kas hücreleri tarafından da sentezlenir. Anjiyojenik bir büyüme faktörü olan ECGF, vasküler endotelial hücreler ve monositler için kemoatraktandır^{38,152}.

2.7.Trombositten zengin plazma

Yara iyileşmesi karmaşık ve üzerinde yapılan çalışmaların hâlâ devam ettiği bir konudur¹⁵⁹. Trombositlerin yara iyileşmesindeki rolü gerek hemostazın sağlanması aşamasında gerekse iyileşmenin ilerleyen döneminde, içlerinde bulunan büyüme faktörlerinin etkileriyle ön plana çıkmaktadır. Bu bilgi, trombositlerin ve trombosit ürünlerinin kemik içi yara iyileşmesini hızlandırmak ve iyileştirmek amacıyla kullanılması fikrinin ortaya çıkmasına neden olmuş ve büyüme faktörlerinin yara bölgelerine topikal uygulamalarının; tamiri, yara iyileşmesini, doku ve kemik rejenerasyonunu yönlendirip hızlandırabileceği gösterilmiştir¹⁵⁸⁻¹⁶¹.

Trombositten zengin plazma (*Platelet-Rich Plasma - PRP*) bu amaçla kullanılan bir kan ürünüdür. Trombositten zengin plazma, taze alınmış venöz kanın bir dizi santrifüj işlemine tâbi tutularak trombositlerin

ayrıştırılması sonucu elde edilen yüksek konsantrasyonda trombosit ve büyüme faktörü içeren bir kan komponentidir^{42-53,67,77,176,190,200,201}. PRP, büyüme faktörleri için zengin bir kaynak olup doku tamir ve rejenerasyonunu hızlandırmada son derece etkili olduğu ileri sürülmektedir²⁰². PRP içinde PDGF, TGF- β , VEGF, EGF, PDEGF, FGF, PDAF, IGF gibi büyüme faktörleri yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır^{2,44,45,47-51,54-56-60,67,77,160,174,190,191,193,200,202-204}. PRP, sadece trombosit ve büyüme faktörü içeren bir komponent olmayıp, aynı zamanda kanda bulunan üç adet proteini de içermektedir. Bunlar, osteokondüksiyon için hücre adezyon molekülleri gibi hareket eden, kemik, konnektif doku ve epitel migrasyonu için gerekli bir matriks gibi görev yapan fibrin, fibronektin ve vitronektindir^{45,49,59,190,193}. PRP'de bulunan büyüme faktörlerinin, çevre dokularda, kemotaksis, mitogenez, anjiogenezi stimüle edici etkisi olduğu bilinmektedir⁷⁷. PRP uygulaması, yara bölgesine yüksek konsantrasyonda büyüme faktörü salınmasını sağlayacak ve böylece vücudun normal yara iyileşme mekanizması hızlanacaktır^{159,169,174,205}.

PRP, doku mühendisliği alanında yeni bir uygulama olup klinisyenler ve araştırmacılar için gelişen bir konudur^{51,53}. PRP, oral ve maksillofasiyal cerrahide (sinus tabanı augmentasyonu, onlay greftler, oral implantoloji, apikal rezeksiyon işlemi, sinir lateralizasyonu, diş çekimi, alveoler kret yükseltme ve genişletme uygulamaları, alveoler yarık tedavisi, oral/nazal fistül tamiri, kemik grefti donör sahasının hemostazının sağlanması, mandibuladaki devamlılık defektlerinin tamiri) periodontolojide, K.B.B'de, baş boyun cerrahisinde, kardiyovasküler cerrahide, ortopedide, sinir cerrahisinde, travmatolojide, gastroenterolojide, spor hekimliğinde, oftalmolojide, ürolojide, jinekolojide, genel cerrahide, plastik ve rekonstrüktif cerrahide kullanılmaktadır^{42,48,53,58,60,68,159,168,171,201,206,207}.

PRP uygulamalarının, trombosit disfonksiyon sendromu ve kritik trombositopeni gibi kanama bozukluklarında ve hematolojik hastalıkların varlığında, şiddetli hipovolemik durumlarda, stabil olmayan anjina ve akut miyokardiyal iskemi durumlarında, hamilelerde, ana koroner arter hastalıklarında, sepsiste, hemodinamik olarak stabil olmayan ve hematokriti düşük hastalarda ve doku plazminojen aktivatörü veya streptokinaz kullanımında kontrendike olduğu belirtilmektedir^{53,168,161}. Ayrıca antitrombosit ilaçlar da teorik olarak PRP'nin beklenen etkisini kısıtlayabilmektedir¹⁶⁸.

2.7.1. PRP'nin avantajları:

PRP'nin preoperatif olarak hemen hazırlanabilmesi ve uygulamasının kolay olması, otojen olarak hazırlandığı için operasyon bölgesine enfeksiyon bulaştırma riskinin olmaması, toksik olmaması, immünolojik reaksiyona neden olmaması, hücresel olarak uyumlu olması gibi avantajları vardır^{42,51,60,168,171,184}. Bunun yanı sıra PRP uygulaması, hematoma önler, cerrahi süresini kısaltır, dren ihtiyacını ortadan kaldırır, fleplerdeki gerimi azaltır, iyileşme zamanını kısaltır, daha az ağrı ve daha hızlı revaskülarizasyon sağlar, yapıştırıcı etkisi ile ameliyat bölgesine yerleştirilen greft materyalinin stabilitesini artırır^{168,200,202}.

2.7.2 PRP kullanımını ile ortaya çıkabilecek olası riskler:

Bazı operasyonlarda, elde edilen PRP'yi jel haline dönüştürüp uygulamak amacıyla PRP'nin jele dönüşümünü sağlayan kalsiyum klorid ve topikal sığır trombini kullanılmaktadır. Topikal sığır trombini kullanımı ile faktör V, XI ve trombine karşı hayatı tehdit edici koagülopatilere yol açabilecek antikorların gelişme olasılığı vardır. Topikal sığır trombini uygulamaları sonucu ortaya çıkan ciddi koagülopatiler literatürde bildirilmiştir²⁰⁸⁻²¹⁰. Topikal sığır trombini ürünlerinin, yabancı

protein ile karşılaştığında immün sistemin reaksiyonuna yol açan faktör V içerdiği gösterilmiştir. Topikal sığır trombini uygulamaları sonucu oluşan faktör V eksikliğinin, *faktör V* ile bu trombine karşı oluşan antikorların çapraz reaksiyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Topikal sığır trombini tarafından tetiklendiği bildirilen otuz iki vaka rapor edilmiştir. Bu hastalarda oluşan kanamanın şiddeti, klinik olarak belirlenemeyenden hayatı tehdit edebileceğe kadar çeşitli seviyelerdedir^{184,211}. Buna karşı Marx⁴⁹ 2004 yılında yayımladığı makalesinde; literatürde bildirilen topikal sığır trombini kullanımı kaynaklı otuz iki koagülopati vakasının kardiyovasküler cerrahi hastası olduğunu ve hastaların topikal sığır trombininin tekrarlayan uygulamalarına maruz kaldığını belirtmiştir. Yazara göre bu hastalarda hem yüksek dozlarda (>10000 ünite) sığır trombini kullanılmış hem de absorpsiyon ile sistemik dolaşıma karışması kesin olan yara üzerine direkt uygulama yapılmıştır. Araştırmacıya göre; diş hekimliğinde, PRP hazırlanmasında kullanılan topikal sığır trombini, hem düşük dozdadır (<200 ünite) hem de sistemik dolaşıma girmesi imkânsızdır⁴⁹. İki bin yılında Landesberg ve arkadaşları²¹², PRP'yi aktive etmek için ITA (Natrex Technologies Inc. Greenville NC) jelleştirici ajanı kullandıkları yeni bir yöntemi rapor etmişler ve bu yöntemin jelleştirme için sığır trombini kullanımından daha güvenli olduğunu bildirmişlerdir.

2.7.3. PRP'nin etki süresi:

Trombositlerin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin etki süreleri pek çok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Fakat PRP'nin etki süresini kesin olarak ortaya koyan bir yayına rastlanamamıştır^{60,161,185,189}. PDGF ve TGF- β 'nin uzun saklama periyotlarında etkilerinin azaldığı ve kan alımından sonra 4 saat ila 3 gün arasında değişen sürelerde hücre büyümesini stimüle edici etkilerinin aşamalı olarak azaldığı bildirilmiştir^{60,161}. Trombositlerin degranülasyonu ve büyüme faktörü salınımlarının ilk 3-5 günde olduğu ve büyüme faktörü

aktivitesinin 7-10 gün sürdüğü bildirilmiştir¹⁸⁹. Trombositlerin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin direkt etkilerinin ortalama olarak 5.-6. günden itibaren azalarak kaybolduğu öne sürülmektedir^{161,185}.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, üst çenedeki diş eksikliklerini, sabit protetik uygulamalar ile tedavi ettirmek isteyen ve bu amaçla dental implant uygulaması yaptırmak üzere Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı'na başvuran bireyler arasından seçilen, yaşları 18-64 arasında (ortalama $44,2 \pm 12,5$) olan, 17'si kadın 15'i erkek olmak üzere 32 hasta üzerinde yürütüldü. Çalışma çerçevesinde 64 adet *SLActive* dental implant (*Straumann AG, Basel, Switzerland*) kullanıldı (Resim 1). Alıcı kemiğin durumuna göre 3,3 mm, 4,1 mm veya 4,8 mm çapında ve 10 veya 12 mm boyunda implantlar kullanıldı. Çalışmada PRP'nin hazırlanması için; bu amaca yönelik olarak üretilmiş standart, tek kullanımlık, steril, monovet* ve enjektör setleri (Curasan PRP seti, Curasan AG, Kleinostheim, Germany) (Resim 2) ile bu monovetlere uygun olarak üretilmiş özel santrifüj cihazı (Heraeus Labofuge 300, Kendro Laboratory Products, Osterrode, Germany) (Resim 3) ve elde edilen PRP'nin uygulamaya hazır hale getirilmesi amacıyla kullanılan bir karıştırıcı olan vortex (Assistent Reamix 2789, Karl Hecht GmbH & Co. KG, Sondheim, Germany) karıştırıcısı kullanıldı (Resim 4). Yerleştirilen implantların rezonans frekanslarının değerlendirilmesinde Osstell™ mentor (Integration Diagnostics, Göteborg, Sweden) (Resim 5) ve bu tip implanta uygun bir transdüktör olan smartpeg™(Integration Diagnostics, Göteborg, Sweden) kullanıldı (Resim 6). Tedavi sırasında kullanılacak dental implantlar Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

* Kan ve idrar örneklerinin güvenle taşınması amacıyla kullanılan, uç kısmında özel bir kapak sistemi bulunan şeffaf plastik tüp

Birimine sunulan projenin desteklenmesi ile karşılandı. Protetik uygulamalar için gerekli olan tüm protetik parçalar Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı tarafından hazırlanan proje kapsamında Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından karşılandı. Hastaların periyodik kontrollerinde kullanılan implantlara uygun transdüktörler yine aynı proje çerçevesinde temin edildi. Tüm ağız restorasyonları için ikiden fazla implant gerektiren hastalarda, çalışma dışı tutulacak olan implantlar hastalar tarafından karşılandı.

Çalışmaya, yapılacak cerrahi işlem için kontrendikasyon oluşturacak herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan hastalar dâhil edildi. Çalışmaya katılan her hastaya iki adet dental implant yerleştirilmesi planlandı ve hastaların üst çenesinde, aynı bölgede (posterior), veya orta hatta göre simetrik olmak üzere en az iki diş eksikliği olması esas alındı. İlgili bölgedeki son diş çekimlerinin en az 6 ay önce yapılmış olmasına dikkat edildi. Hastaların öncelikle detaylı ağız içi ve ağız dışı muayeneleri yapıldı. Panoramik radyografi ile implant yerleştirilecek bölgeler değerlendirildi. Yapılan klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda anatomik oluşumların izin vermediği veya uygulamayı kısıtladığı ya da implantların yerleştirileceği bölgelerde ileri cerrahi uygulamaların (maksiller sinus tabanı ogmentasyonu, distraksiyon osteogenezi, biyomateryal uygulaması gibi) gerekli olduğu düşünülen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Yerleştirilecek olan implantlardan birinin ve uygulanacağı soketin PRP ile yıkanması, diğer implant ve soketine hiçbir uygulama yapılmaması (32 adet PRP uygulananmış, 32 adet PRP uygulanmamış implantın elde edilmesi) ve yerleştirilen implantların, osseintegrasyon derecesinin operasyon sırasında, operasyon sonrası 4. günde, 1., 2., 3. ve

4. haftada olmak üzere toplam 6 ölçüm ile rezonans frekans analizi ile değerlendirilmesi planlandı.

Çalışmaya katılan hastalar, protetik rehabilitasyonlarının Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı'nda yapılacağı konusunda bilgilendirildi.

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

3.1. Trombositten zengin plazmanın hazırlanması

PRP, implant cerrahisine başlamadan yaklaşık 30 dakika önce hastalardan alınan 8 ml kan ile hazırlandı. PRP'nin hazırlanması için kullanılan Curasan PRP seti kullanım kolaylığı sağlamak amacıyla kullanım sırasına göre kırmızıdan yeşile farklı renklerle işaretlenmiş monovetler ve ara parçalardan meydana gelmiştir (Resim 7). İşlem sürecinde sırasıyla; kan alınımında kullanılan kırmızı işaretli monovet (8.5 ml CPDA monovette, Cat. no. 01.1610.001, Sarstedt, Nümbrecht, Germany) ve kelebek seti (Multifly se, Cat. no. 85.1637.005t, Sarstedt, Nümbrecht, Germany), daha sonra sarı işaretli 4.9 ml'lik monovet (Cat. no. 02.1726.001, Sarstedt, Nümbrecht, Germany) sarı işaretli adaptör (Cat. no.93552213Sarstedt, Nümbrecht, Germany) , sarı işaretli 0,8 x 80 mm enjektör iğnesi (Braun, Melsungen, Germany, Ref. no. 4665465), sarı işaretli hava kanülü (İntake air cannulas, Ref. no. 4190017 Braun, Melsungen, Germany), mavi işaretli 9 ml'lik monovet (Cat. no. 02.1726.001Sarstedt, Nümbrecht, Germany), mavi işaretli adaptör (Cat. no.93552213 Sarstedt, Nümbrecht, Germany), mavi işaretli 0,8 x 120 mm

enjektör iğnesi (Ref. no. 4665463 Braun, Melsungen, Germany,), mavi işaretli hava kanülü (Intake air cannulas, Ref. no. 4190017, Braun, Melsungen, Germany) ve PRP'yi operasyon alanına taşımakta kullanılacak olan yeşil işaretli enjektör (Ref. no. 9161406F Sarstedt, Nümbrecht, Germany,) ve yeşil işaretli 0,8 x 120 mm enjektör iğnesi (Ref. no. 4665463 Braun, Melsungen, Germany,) kullanıldı. PRP hazırlanmasının ilk aşamasında hastadan 8 ml venöz kan⁵¹, içinde 0.5 ml sitrat (% 10'luk trisodyum sitrat) bulunan kırmızı işaretli monovete alındı (Resim 8). Alınan kan ve antikoagülan özellikteki sitratın tam olarak karışabilmesi için monovet 3-4 kez ters-yüz edildi ve santrifüj cihazına yerleştirildi ve 2400 rpm devirde 10 dakika santrifüje tâbi tutuldu (Resim 9,10). İlk santrifüj işleminden sonra monovetin üst bölgesinde sarı, alt bölgesinde kırmızı renkli iki ayrı bölgenin oluştuğu görüldü. Sarı renkli kısmın trombositleri içeren plazmadan, alt taraftaki kırmızı kısmın ise eritrosit ve lökositlerden oluştuğu bilinmektedir⁴⁰. Kırmızı işaretli monovetteki sarı renkli kısmın tamamı sarı işaretli monovete alındı ve bu suretle yaklaşık 4 ml'lik plazma elde edildi (Resim 11). Sarı monovet santrifüj cihazına yerleştirilerek 3600 rpm devirde 15 dakika santrifüj edildi (Resim 12). İkinci santrifüj işleminden sonra sarı monovet içerisinde çıplak gözle görülemese de iki farklı kısmın oluştuğu, altta yer alan 0,7 ml'lik bölümün trombositlerden zengin plazma, üst taraftaki bölümün ise trombositlerden fakir plazma olduğu bilinmektedir⁶¹. Sarı monovetin üst kısmında yer alan trombositlerden fakir plazma bölümü mavi monovet yardımıyla uzaklaştırıldı (Resim 13). Sarı monovetin tabanında kalan 0,7 ml'lik kısım vortex karıştırıcısında yaklaşık 20 saniye kadar karıştırıldı (Resim 14). Kullanıma hazır hale getirilmiş PRP'den ibaret olan bu kısım, yeşil işaretli uygulama enjektörüne alındı (Resim 15,16).

3.2. Cerrahi uygulama

Tüm cerrahi girişimler, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı kliniğinde, aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı. Cerrahi operasyonlar lokal infiltrasyon anestezisi (Ultracaine D-S®, Hoechst A.G, Türkiye) ile gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan implantlar, bu implant sisteminin cerrahi protokolüne uygun olarak yerleştirildi. Hastaların implant yerleştirilecek bölgelerinde yeterli düzeyde anestezi sağlandıktan sonra alveoler kret üzerinden 15 numaralı bistüri yardımı ile horizontal insizyon yapılarak tam kalınlık flep kaldırıldı. Daha sonra implant sisteminin cerrahi setinde bulunan rond frezler ile alveol kret hafifçe düzeltilerek implantın yerleştirileceği bölge için işaretleme yapıldı. İşaretlemenin yapıldığı noktadan sistemin ilk frezi olan 2,2 mm'lik frez ile girilerek doğru konum ve açılanmayı sağlayacak giriş kavitesi açıldı. Takiben sırasıyla 2,8 mm'lik ve bölgenin uygunluğuna göre 3.5 mm ve 4.2 mm'lik frezler kullanılarak yerleştirilecek implantın yatağı, gerekli çap ve derinlikte hazırlandı. Bu cerrahi protokol takip edilerek iki ayrı implant yatağı hazırlandı. İmplant yuvalarının hazırlanması sırasında kemiğin freze karşı gösterdiği direnç, Lekholm ve Zarb'ın^{117,119,191,199} yaptığı sınıflandırmaya göre, hekim tarafından 1 ila 4 arasında değişen rakamlarla ifade edilecek şekilde değerlendirildi. Yapılan bu değerlendirmeye göre "1" en sert ve dirençli kemik dokusunu ifade ederken, "2" nispeten daha az direncin olduğu ancak hâlâ sert olan kemik dokusunu, "3" direncin iyice azaldığı yumuşağa yakın kemik dokusunu, "4" ise neredeyse hiç direncin olmadığı yumuşak kemiği ifade etmektedir. Elde edilen veriler taktik direnç değeri olarak, hazırlanan formlara kayıt edildi. Bütün bu işlemler sırasında steril serum fizyolojik ile irrigasyon yapılarak kemiğin aşırı ısınması engellendi. İmplantların yerleştirilmesi için hazırlanan her iki kemik soketi, içindeki kan pıhtısı, kemik partikülleri ve doku debrislerinin uzaklaştırılması için serum fizyolojik kullanarak hafif bir basınçla yıkandı ve kanama kontrolü yapıldı.

Operasyondan önce hazırlanan ve yeşil işaretli enjektör içinde bulundurulmuş PRP'nin 0,4 ml'lik kısmı ile bu yataklardan biri rastgele seçilerek hafif basınç altında yıkandı (Resim 17). Geri kalan PRP, PRP ile yıkanan yatağa yerleştirilecek olan implantın irrigasyonu için kullanıldı (Resim 18). Daha sonra PRP ile muamele edilen implant, sterilitasını bozmamaya özen gösterilerek, üzerindeki taşıma parçası ile birlikte önce el kuvveti ile ve dirençle karşılaşılan noktadan itibaren de sistemin tork anahtarı yardımı ile, önceden hazırlanan ve PRP ile muamele edilmiş olan sokete yerleştirildi. Diğer implant yatağına hiçbir uygulama yapılmadı. Bu yatağa yerleştirilecek olan implant da kutusundan çıkarılarak, ilave bir işlem yapılmadan, sterilitesi korunarak, üzerindeki taşıma parçasıyla birlikte ilgili sokete yukarıda belirtilen şekilde yerleştirildi. Her iki uygulamada da, implant yerleştirildikten sonra üzerindeki taşıma parçası çıkarıldı ve smartpeg™ implantın üzerine yerleştirilerek rezonans frekans değeri ölçümü yapıldı (Resim 19,20). Daha sonra smartpeg™ çıkarılarak yerine dişetine form veren parça takıldı. Kaldırılmış olan flep, orijinal pozisyonuna getirilerek bu parçanın şekline uyumlu olacak şekilde düzeltildi ve 3/0 ipek suture materyali ile kapatıldı. Cerrahi sonrasında hastalara, yüzlerinde meydana gelebilecek ödemi en aza indirmek amacıyla soğuk kompres uygulaması yapmaları önerildi ve postoperatif antibiyotik (Amoksisilin 500 mg tablet, 3x1), analjezik (Naproksen sodyum tablet, 550 mgr 2x1) ve antiseptik gargara (% 0.2 Klorheksidin glukonat gargara, 3x1) bir hafta süre ile kullanılmak üzere reçete edildi. Hastalara, operasyon sonrasında dikkat edilmesi gereken hususlar açıklandı.

3.3. Rezonans frekans analiz ölçümleri

Bu çalışmada implantların stabiliteleri rezonans frekans analizi yöntemi ile değerlendirildi. Ölçümler, implantın protetik parçasının oturduğu bölgeye smartpeg™ adı verilen transdüktörün yerleştirilmesiyle gerçekleştirildi. Bu işlem sonucunda elde edilen sayısal değerler /SQ birimi

olarak kaydedildi. Rezonans frekans analizi ölçümleri, ilki cerrahi uygulama başlığı altında bahsedildiği gibi operasyon sırasında implantın kemikteki yuvasına yerleştirilmesinden hemen sonra olmak üzere belli zaman periyotlarıyla gerçekleştirildi. 1. ölçümü takip eden ölçümler, postoperatif 4. günde ve 1., 2., 3., 4. haftalarda yapıldı. Rezonans frekans analizi ölçümlerinin hepsi aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Ölçümler sırasında, smartpeg™, plastik yerleştirme anahtarı vasıtasıyla dirençle karşılaşılan ilk noktaya kadar vidalanarak implantın üzerine yerleştirildi. Ölçüm dönemlerinde, her implanttan iki farklı yönde rezonans frekans değeri elde edildi. Ölçümlerden birinde, Osstell™ mentor'un probu, smartpeg™'e bukkal taraftan, alveoler krete dik olacak biçimde yaklaştırılırken diğerinde ise mezial veya distal taraftan, krete paralel olacak şekilde yaklaştırıldı. Krete paralel olarak yapılan ölçüm ile elde edilen ISQ değeri ve krete dik olarak yapılan ölçüm sonucu elde edilen ISQ değerinin aritmetik ortalaması alınarak implantın ISQ değeri belirlendi

3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 for Windows paket programında (*Statistical Package for Social Science*, SPSS Inc., Chicago, Illinois, United States) yapıldı. Ölçümle elde edilen verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi. PRP uygulanan (PRP +) ve uygulanmayan (PRP -) implantlardan, elde edilen ISQ değerleri arasında ölçüm dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi ile araştırıldı. Herbir takip döneminde PRP (+) ve PRP (-) olan implantların ISQ skorları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığı Student's t testi değerlendirildi. PRP (+) ve PRP (-) olan implantlarda, cinsiyet, kemik yoğunluğu, çap, boy ve lokalizasyon değişkenleri baz alınarak oluşturulan alt gruplar arasında, ISQ skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı

yine Student's t testi ile incelendi. ($p < 0.05$) için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi ile yapılan değerlendirmede ve Student's t testi ile yapılan tüm alt grup kıyaslamalarında Bonferroni düzeltmesine başvuruldu. Bonferroni düzeltmesine göre; Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi ile yapılan değerlendirmede $p < 0.025$ olduğunda, Student's t testi ile yapılan değerlendirmelerin ilki için $p < 0.008$, ikincisi için $p < 0.004$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi²¹³.



Resim1. Çalışmada kullanılan SLActive implant.



Resim 2. Curasan PRP seti.



Resim 3. Çalışmada kullanılan santrifüj cihazı.



Resim 4. Çalışmada kullanılan vortex karıştırıcısı.



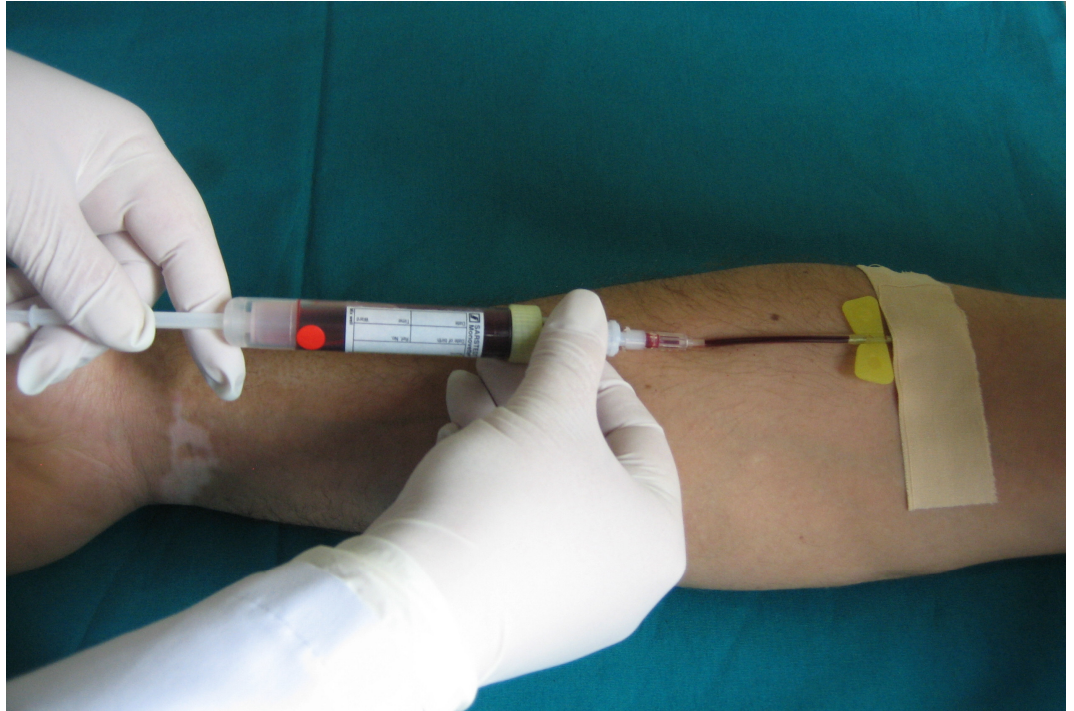
Resim 5. Osstell™ mentor.



Resim 6. Smartpeg.



Resim 7. Curasan PRP setinde bulunan monovetler ve ara parçalar.



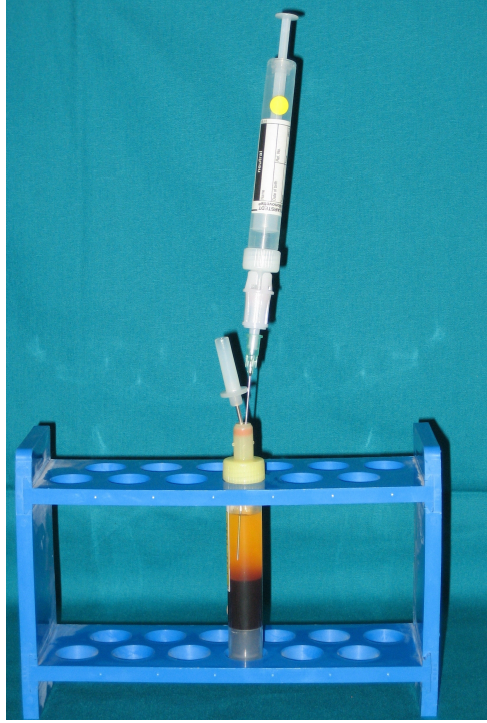
Resim 8. Hastadan kırmızı işaretli monovete venöz kanın alınması.



Resim 9. Hastadan alınan kanın santrifüj cihazına yerleştirilmesi.



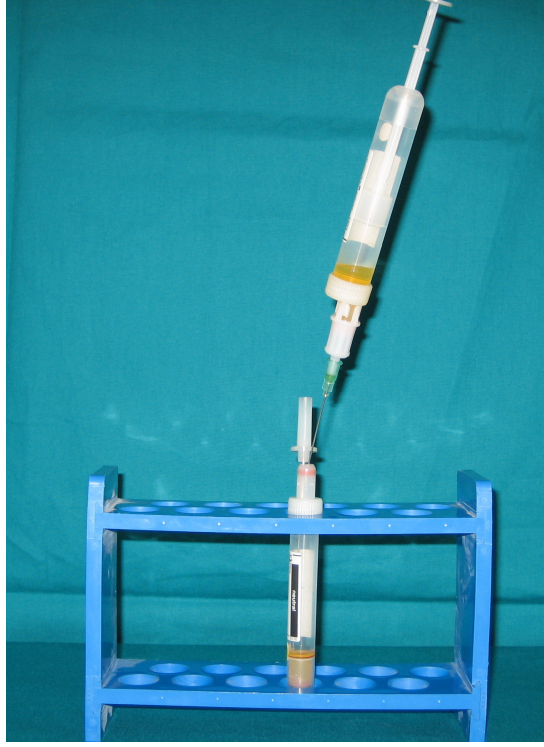
Resim 10. Monovet içindeki kanın 2400 rpm devirde 10 dakika santrifüjü.



Resim 11. İlk santrifüjden sonra üst kısımda kalan plazmanın sarı işaretli monovete alınarak ayrılması.



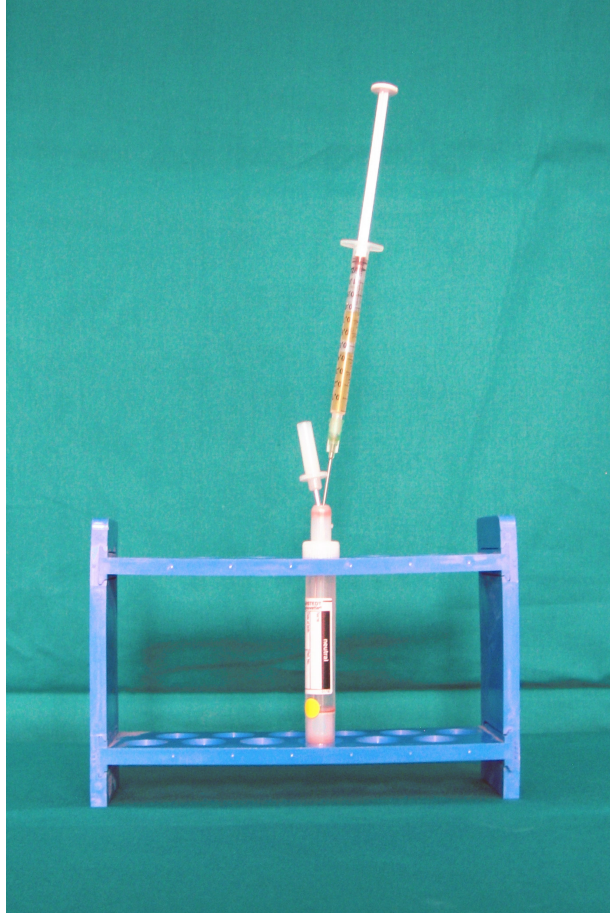
Resim 12. Sarı işaretli monovet içindeki plazmanın 3600 rpm devirde 15 dakika santrifüj edilmesi.



Resim 13. İkinci santrifüj işleminden sonra sarı monovetin üst kısmında kalan trombositten fakir plazmanın uzaklaştırılması.



Resim 14. Sarı monovette kalan PRP'nin vortex karıştırıcısında karıştırılması.



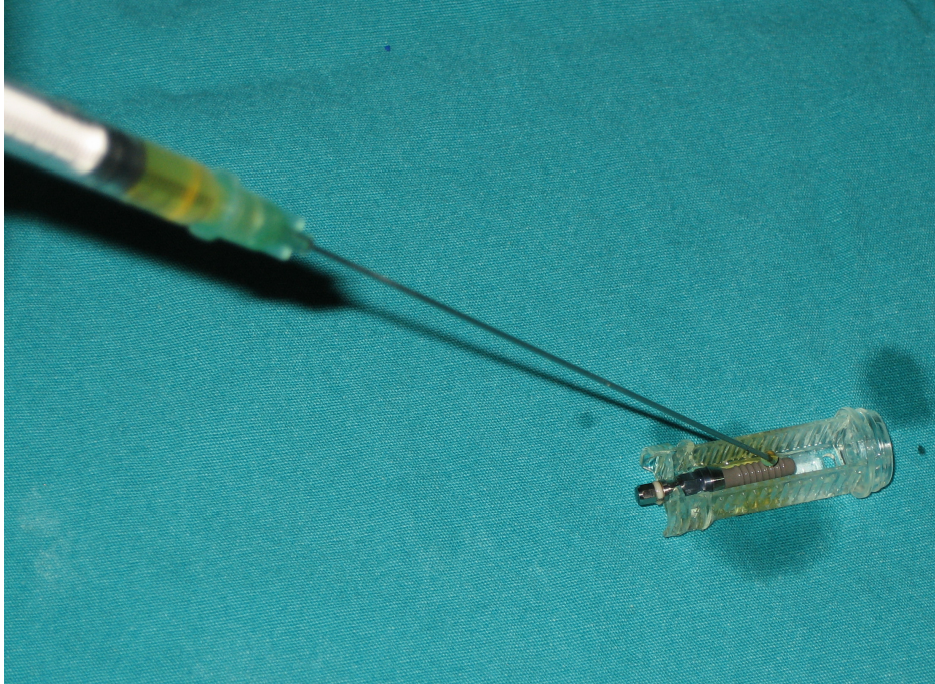
Resim 15. PRP'nin uygulama enjektörüne alınması.



Resim 16. Uygulama enjektörüne alınmış kullanıma hazır PRP.



Resim 17. PRP'nin 0.4 ml'lik bölümü ile implant socketinin yıkanması.



Resim 18. PRP ile uygulanmış sokete yerleştirilecek implantın PR Pile yıkanması.



Resim 19. Smartpeg'in implant üzerine yerleştirilmesi.



Resim 20. Osstell™ mentor ile ölçüm yapılması.

4.BULGULAR

Operasyonlardan 7 gün sonra hastaların dikişleri alındı. Hastalar, operasyondan sonraki dönemde günlük hayatlarında aksamaya yol açacak herhangi bir rahatsızlık ile karşılaşmadıklarını ve kendilerine reçete edilen ilaçları düzenli olarak aldıklarını bildirmişlerdir. Kontrol dönemleri olan 4. gün 1.,2.,3. ve 4. haftalarda yapılan klinik değerlendirmelerde herhangi bir komplikasyon gelişmediği gözlenmiştir.

PRP (+) implantlarda zamana bağlı olarak ISQ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p=0.995$). PRP (-) implantlarda da aynı şekilde zamana bağlı olarak ISQ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p=0.245$) (Bonferroni Düzeltmesine göre $p>0.025$) (Tablo 1).

Tablo 1. PRP(+) ve PRP(-) implantların ISQ değerlerinde takip zamanlarında meydana gelen değişimin tanımlayıcı istatistiksel verileri.

Değişim Dönemleri	PRP (+)	PRP (-)	P
Op. sırasında – Post. Op.4.gün	0.38±3.55	0.38±3.19	1.000
Op. sırasında – Post. Op.1.hafta	0.31±3.25	0.31±3.21	1.000
Op. sırasında – Post. Op.2.hafta	0.47±4.76	1.03±3.78	0.510
Op. sırasında – Post. Op.3.hafta	0.31±5.01	0.47±4.70	0.873
Op. sırasında – Post. Op.4.hafta	0.38±5.34	-0.13±4.57	0.562

Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi ve Bonferroni Düzeltmesi, $p<0.025$

PRP (+) implantlardan 60 – 85 aralığında (ortalama 74.7 ± 4.99), PRP (-) implantlardan 56 – 84 aralığında (ortalama 71.7 ± 4.99) ISQ değerleri elde edildi. Her bir takip periyodunda PRP (+) implantlar ile PRP (-) implantların ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Bonferroni Düzeltmesine göre $p>0.008$) (Tablo 2 ve Şekil1).

Tablo 2. PRP(+) ve PRP(-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanlarına göre tanımlayıcı istatistiksel verileri.

Takip Zamanı	PRP (+)	PRP (-)	P
Operasyon sırasında	74.8±5.67	73.8±4.61	0.329
Post-op. 4.gün	74.9±4.99	74.4±4.98	0.660
Post-op. 1.hafta	74.6±4.94	74.4±5.08	0.795
Post-op. 2.hafta	74.8±4.79	74.6±5.24	0.825
Post-op. 3.hafta	74.9±4.73	73.8±5.35	0.291
Post-op. 4.hafta	75.0±4.55	73.6±5.22	0.115

Student's t testi ve Bonferroni düzeltmesi, p<0.008



Şekil 1. PRP(+) ve PRP(-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanlarına göre dağılımı.

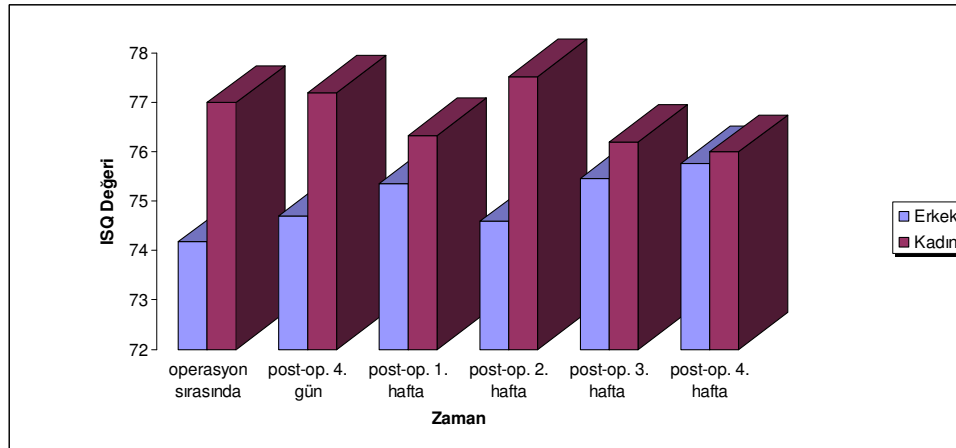
Erkek hastalara yerleştirilmiş olan PRP(+) implantların ISQ değerlerinin 60-84 aralığında (ortalama 74.4 ± 5.01), kadın hastalara uygulanan PRP (+) implantların ISQ değerlerinin ise 60-85 aralığında (ortalama 75.3 ± 4.73) olduğu belirlendi. PRP (-) implantlarda ise erkek hastalardan 63-83 değerleri arasında (ortalama 73.1 ± 4.23), kadın hastalardan ise 56-83 değerleri arasında (ortalama 75.3 ± 5.60) ISQ değerleri elde edildi. PRP (+) implantlarda her bir takip periyodunda erkekler ile kadınlardan elde edilen ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Bonferroni Düzeltmesine göre $p>0.004$). PRP (-) implantlarda da her bir takip periyodunda erkekler ile

kadınlardan elde edilen ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi (Tablo 3 ve Şekil.2,3) (Bonferroni Düzeltmesine göre $p>0.004$).

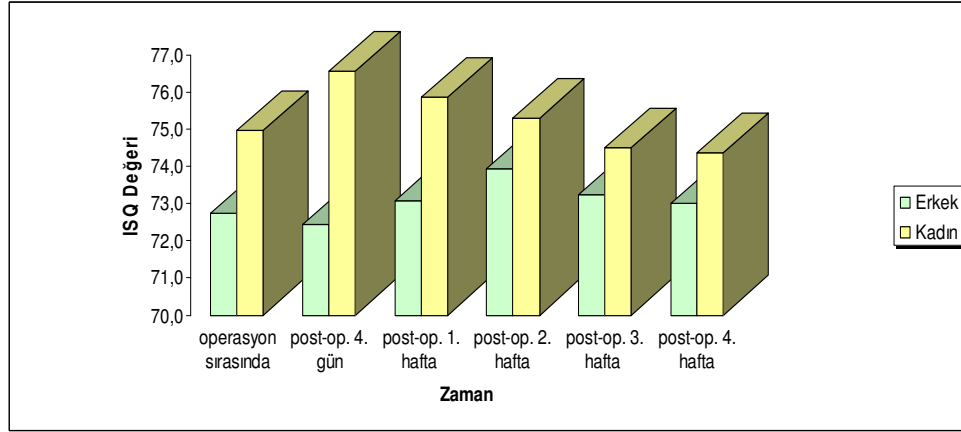
Tablo 3. PRP (+) ve PRP (-) implantlarda erkek ve kadınlardan elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre tanımlayıcı istatistik verileri.

Takip Zamanı	PRP (+)			PRP (-)		
	ISQ Değeri Erkek (n=17)	ISQ Değeri Kadın (n=15)	p	ISQ Değeri Erkek (n=17)	ISQ Değeri Kadın (n=15)	P
Op. sırasında	73.8±5.49	75.9±5.84	0.301	72.7±4.51	75.0±4.59	0.176
Post-op. 4.gün	74.3±5.09	75.6±4.94	0.459	72.4±5.03	76.6±4.03	0.017
Post-op. 1.hafta	74.6±4.94	74.7±5.11	0.963	73.1±5.59	75.9±4.12	0.121
Post-op. 2.hafta	73.7±5.44	76.0±3.73	0.179	73.9±3.73	75.3±6.62	0.490
Post-op. 3.hafta	74.8±3.55	75.0±4.10	0.918	73.2±3.44	74.5±6.99	0.532
Post-op. 4.hafta	74.8±5.00	75.1±4.27	0.849	73.0±3.02	74.4±6.99	0.492

Student's t testi ve Bonferroni düzeltmesi, $p<0.004$



Şekil 2. PRP (+) implantlarda erkek ve kadınlardan elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.



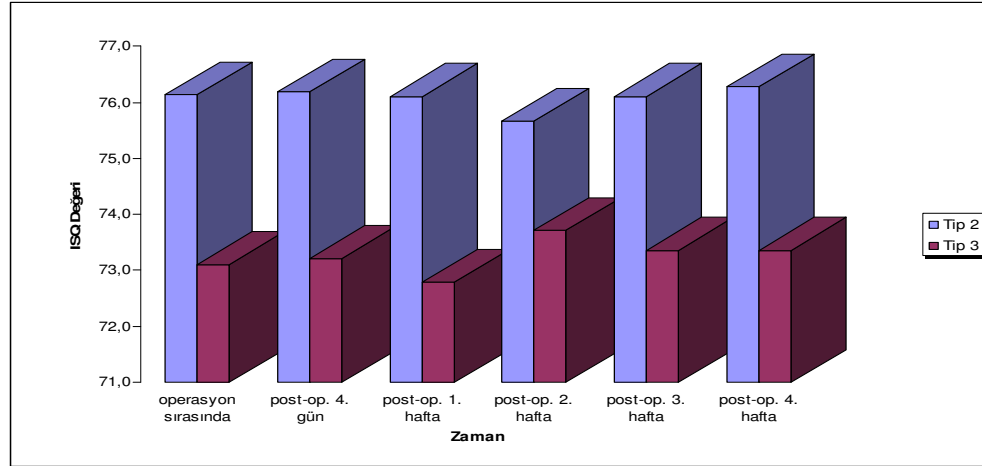
Şekil 3. PRP (-) implantlarda erkek ve kadınlardan elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.

Tip 2 kemiğe yerleştirilen PRP (+) implantların ISQ değerlerinin 67-84 aralığında olduğu (ortalama 76.1 ± 3.68), tip 3 kemiğe yerleştirilen PRP (+) implantların ISQ değerlerinin de 56-83 değerleri arasında yer aldığı (ortalama 73.2 ± 5.75) görüldü. PRP (-) implantlarda tip 2 kemiğe yerleştirilenlerden 63-84 aralığında (ortalama 74.7 ± 4.68), tip 3 kemiğe yerleştirilenlerden 62-83 aralığında (ortalama 73.3 ± 5.36) ISQ değeri elde edildi. PRP (+) implantlarda, her bir takip periyodunda, Tip 2 kemiğe ve Tip 3 kemiğe yerleştirilmiş olanların ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (Bonferroni Düzeltmesine göre $p > 0.004$). PRP (-) implantlarda da aynı açıdan incelenen ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu (Tablo 4 ve Şekil 4,5) (Bonferroni Düzeltmesine göre $p > 0.004$). Kemik yoğunluğu Tip 4 olan bir hasta vardı. Tip 4'te yeterli sayıda hasta olmadığından bu gözleme ilişkin veriler yoğunluk tipleri arasında karşılaştırma yaparken dikkate alınmadı.

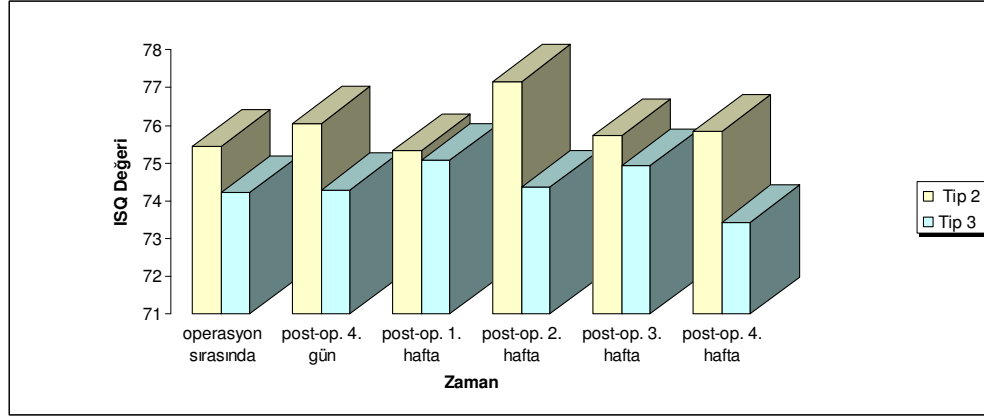
Tablo 4. PRP (+) ve PRP (-) implantlar için farklı kemik yoğunluklarında elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre tanımlayıcı istatistik verileri.

Takip Zamanı	PRP (+)			PRP (-)		
	ISQ Değeri Tip 2 (n=18)	ISQ Değeri Tip 3 (n=13)	p	ISQ Değeri Tip 2 (n=18)	ISQ Değeri Tip 3 (n=13)	P
Op. sırasında	76.1±3.48	73.1±7.43	0.176	74.3±4.45	73.1±4.90	0.475
Post-op. 4.gün	76.2±3.39	73.2±6.23	0.123	75.1±4.91	73.4±5.07	0.333
Post-op. 1.hafta	76.1±3.17	72.8±6.19	0.083	74.2±5.51	74.6±4.67	0.797
Post-op. 2.hafta	75.7±3.66	73.7±5.90	0.259	75.9±4.36	72.8±5.90	0.102
Post-op. 3.hafta	76.1±4.54	73.3±4.68	0.103	74.3±4.65	73.2±6.27	0.598
Post-op. 4.hafta	76.3±4.17	73.4±4.64	0.071	74.6±4.55	72.4±5.91	0.239

Student's t testi ve Bonferroni düzeltmesi, p<0.004



Şekil 4. PRP (+) implantlar için farklı kemik yoğunluklarında elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.



Şekil 5. PRP (-) implantlar için farklı kemik yoğunluklarında elde edilen ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.

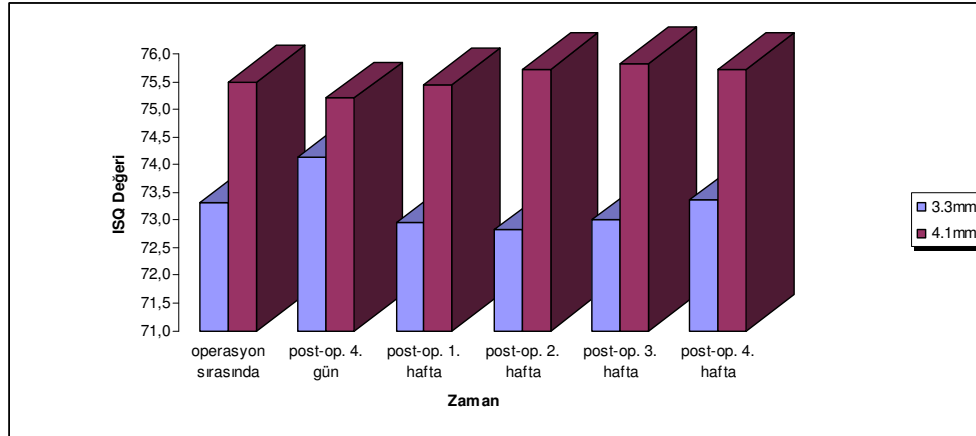
3.3 mm çaplı PRP (+) implantlardan 60-81 aralığında (ortalama 73.3 ± 4.45), 4.1 mm çaplı PRP (+) implantlardan ise 60-85 aralığında (ortalama 75.6 ± 5.02) ISQ değeri elde edildi. PRP (-) implantlarda ise 3.3 mm çaplı olanların 65-83 değerleri arasında (ortalama 74.5 ± 4.30), 4.1 mm çaplı olanların ise 63 – 83 değerleri arasında (ortalama 73.6 ± 5.39) ISQ değerlerine sahip olduğu görüldü. PRP (+) implantlardan, çapı 3.3 mm ve 4.1 mm olanların ISQ değerleri arasında, her bir takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Bonferroni Düzeltmesine göre $p>0.004$). PRP (-) implantlardan, bu çaplarda olanların ISQ değerleri arasında da, her bir takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 5 ve Şekil 8,9)(Bonferroni Düzeltmesine göre $p>0.004$).

PRP (+) implantlardan 1, PRP (-) implantlardan ise 2 adet 4.8 mm çaplı implant kullanılmıştır. Kullanılan 4.8 mm çaplı implantların sayısı yeterli olmadığından, bu gözlemlere ilişkin veriler stabiliteye etkileri açısından implant çapları arasında karşılaştırma yaparken dikkate alınmadı.

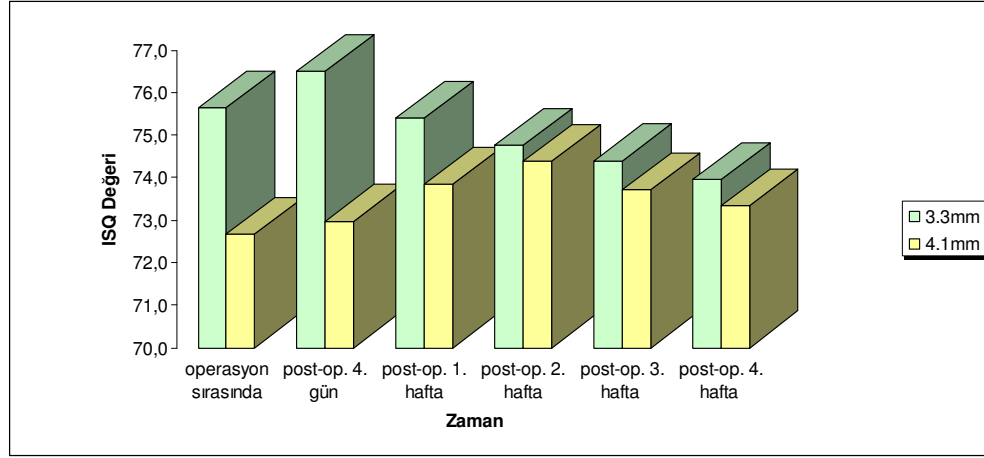
Tablo 5. Farklı çaplardaki PRP (+) ve PRP (-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre tanımlayıcı istatistik verileri.

Takip Zamanı	PRP (+)			PRP (-)		
	ISQ Değeri 3.3mm (n=11)	ISQ Değeri 4.1mm (n=20)	p	ISQ Değeri 3.3mm (n=10)	ISQ Değeri 4.1mm (n=20)	P
Op. sırasında	73.3±5.58	75.5±5.82	0.319	75.6±3.49	72.7±5.01	0.104
Post-op. 4.gün	74.1±5.16	75.2±5.09	0.584	76.5±1.99	73.0±5.61	0.018
Post-op. 1.hafta	72.9±4.11	75.4±5.31	0.188	75.4±3.91	73.8±5.61	0.441
Post-op. 2.hafta	72.8±4.63	75.7±4.71	0.109	74.7±4.52	74.4±5.78	0.859
Post-op. 3.hafta	73.0±4.18	75.8±4.90	0.118	74.4±4.39	73.7±5.94	0.753
Post-op. 4.hafta	73.4±3.77	75.7±4.86	0.174	73.9±4.76	73.3±5.70	0.777

Student's t testi ve Bonferroni düzeltmesi, p<0.004



Şekil 6. Farklı çaplardaki PRP (+) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı



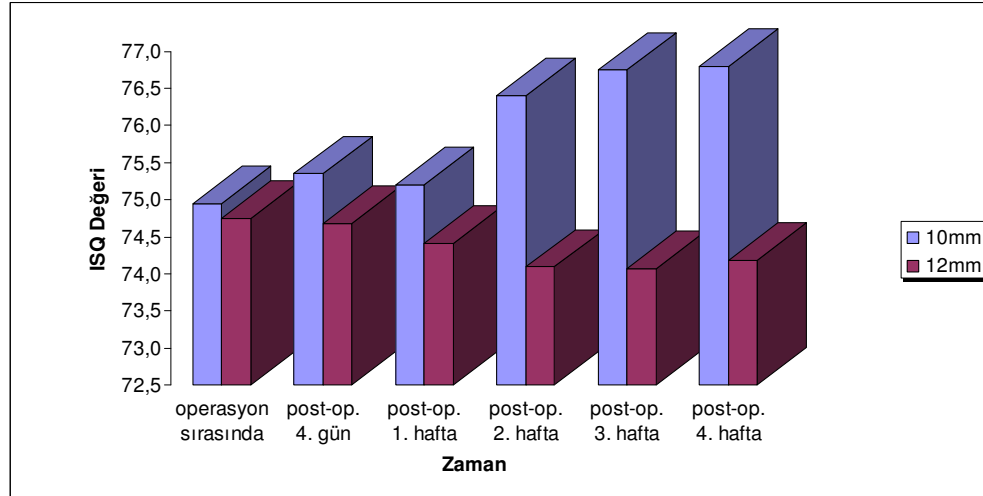
Şekil 7. Farklı çaplardaki PRP (-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı

PRP (+) implantların 10 mm uzunluğa sahip olanlarının 67 – 81 aralığında (ortalama 75.9 ± 3.96), 12 mm uzunluğa sahip olanlarının 60 - 84 aralığında (ortalama 74.4 ± 5.20) ISQ değerlerine sahip olduğu görüldü. 10 mm'lik PRP (-) implantlardan 62 - 83 aralığında (ortalama 72.0 ± 5.69) ISQ değeri elde edilirken, 12 mm'lik olanlardan 68 - 84 aralığında (ortalama 75.3 ± 4.15) ISQ değeri elde edildi. PRP (+) implantlardan, boyu 10 mm ve 12 mm olanların ISQ değerleri arasında, her bir takip periyodunda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Bonferroni Düzeltmesine göre $p>0.004$). PRP (-) implantlar için aynı açıdan yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (Tablo 6 ve Şekil 10,11) (Bonferroni Düzeltmesine göre $p>0.004$).

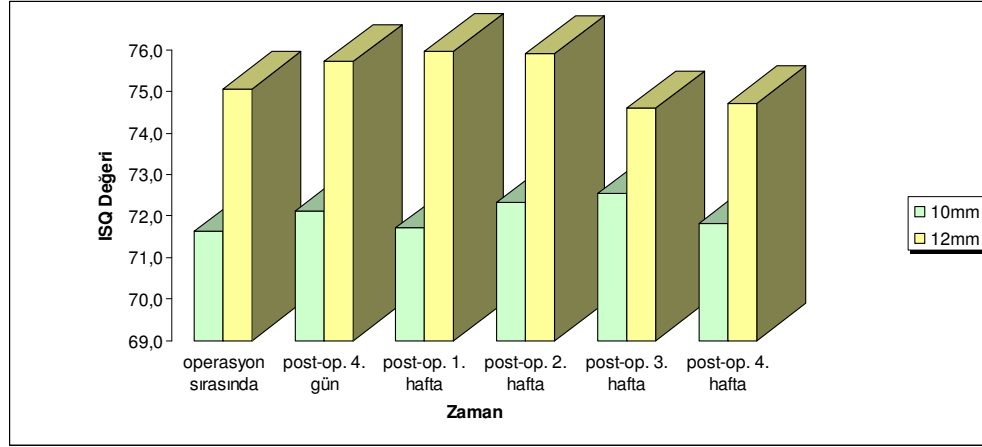
Tablo 6. Farklı boylardaki PRP (+) ve PRP (-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre tanımlayıcı istatistik verileri.

Takip Zamanı	PRP (+)			PRP (-)		
	ISQ Değeri 10mm (n=10)	ISQ Değeri 12mm (n=22)	p	ISQ Değeri 10mm (n=12)	ISQ Değeri 12mm (n=20)	p
Post-op	74.9±4.67	74.7±6.17	0.920	71.6±4.74	75.1±4.12	0.038
4.gün	75.3±2.88	74.7±5.75	0.732	72.1±5.83	75.7±3.95	0.075
1.hafta	75.2±4.04	74.4±5.37	0.682	71.7±5.01	76.0±4.52	0.019
2.hafta	76.4±3.83	74.1±5.08	0.211	72.3±6.21	75.9±4.16	0.059
3.hafta	76.7±4.63	74.1±4.64	0.140	72.5±6.50	74.6±4.53	0.299
4.hafta	76.8±4.08	74.2±4.61	0.134	71.8±6.75	74.7±3.85	0.194

Student's t testi ve Bonferroni düzeltmesi, p<0.004



Şekil 8. Farklı boylardaki PRP (+) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.



Şekil 9. Farklı boylardaki PRP (-) implantların ISQ değerlerinin takip zamanına göre dağılımı.

5.TARTIŞMA

Geleneksel protetik restorasyonlar, diş eksikliklerinin giderilerek hastalara estetik ve fonksiyonun yeniden kazandırılmasında oldukça başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Hastaların artan estetik, fonksiyonel ve sosyal beklentilerinin yanı sıra geleneksel protetik tedavilerin uygulanamayacağı vakalarda, dental implantlardan destek alan protetik uygulamalar, iyi sonuçlar veren bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır⁹.

Dental implant uygulamalarının başarısında en önemli ön koşul osseointegrasyonun sağlanması ve devam ettirilmesidir. İmplantın, uygulama sırasında sağlanan ilk stabilitesi ve zaman içinde elde edilen osseointegrasyon, gerek in vitro gerekse in vivo olarak invaziv olmayan yöntemler (perküsyon, radyografi, yerleştirme torku, *Periotest*, *Dental Fine Tester*, *Implatest*, rezonans frekans analizi) veya invaziv yöntemler ile (çıkarma torku, histolojik ve histomorfometrik incelemeler) değerlendirilebilmektedir^{3,12,14,18-21,23-26-29,88,135,137-140,191}. Rezonans frekans analizi ile implant stabilitesinin değerlendirilmesi ilk defa Meredith

tarafından uygulanmıştır ¹². Meredith'ten sonra birçok araştırmacı rezonans frekans analizi kullanarak implant stabilitesini değerlendiren çalışmalar yapmışlar ve rezonans frekans analizinin implantın stabilitesinin değerlendirilmesinde kolay kullanılan, güvenilir ve kanıta dayalı bir yöntem olduğu sonucuna ulaşmışlardır ^{18,21,153}.

Pattijn ve arkadaşları ⁷⁹ *Osstell™* cihazının, implantın kemiğe tutunma miktarına göre farklı durumları ölçebildiğini, dolayısıyla bu ölçüm tekniğinin implant stabilitesinde zaman içinde meydana gelen değişimleri takip etmek için gayet uygun bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Huang ve arkadaşları ^{18,21} iki farklı çalışma sonucunda, RF değerlerinin, implant stabilitesinin değerlendirilmesi için yararlı bir gösterge olduğunu sonucuna ulaşmışlardır. Bu çalışmalarda ayrıca, *Osstell™* cihazının dental implantların iyileşme dönemindeki stabilitelerini belirlemek amacıyla yapılan periyodik kontrollerde kullanılabilecek invaziv olmayan bir cihaz olduğu da ortaya konmuştur.

Friberg ve arkadaşları ²², 15 hastanın dişsiz mandibulalarına yerleştirdikleri 75 implantın stabilitelerini, yerleştirme anından üzerlerine protetik tedavileri yapılanaya kadar geçen dönemde (3-4 ay) RFA ile değerlendirmişler ve RFA tekniğinin implantın stabilitesini belirlemek için kullanılan konvansiyonel klinik ve radyografik tekniklerden daha hassas olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Osstell™ ile yapılan stabilize ölçümlerinin güvenilirliğini iddia eden araştırmaların ^{18,21,22,79,153} yanı sıra bu cihazın implant stabilitesini tam olarak değerlendirmek için uygun ve yeterli olmadığı fikrini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır ^{29,79,107,145,156,214}. Bu çalışmalara göre, implant stabilitesinin değerlendirilmesinde sadece rezonans frekans analizini

değerlerinin baz alınması yeterli değildir. Ayrıca RFA, farklı implantların stabiliteilerinin karşılaştırılması amacıyla kullanıma da uygun değildir ^{79,107}.

Sakoh ve arkadaşları ¹⁴⁵, konik ve hibrit-silindirik vida tipi implantların primer stabiliteilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında konik implantların, yerleştirme torku ve itme testi değerlerinin hibrit-silindirik implantlara göre daha yüksek olduğunu belirlemişler fakat RFA değeri açısından iki tip implant arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Schliephake ve arkadaşları ²⁹, implant stabilitesini RFA ile ölçerek, elde edilen değerleri histomorfometrik verilerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, 10 deneğe (tazı), bütün premolar dişleri çekildikten 3 ay sonra 80 adet implant yerleştirmişlerdir. Yerleştirilen implantların RFA ölçümlerini, operasyon sırasında, 1. ayda ve 3. ayda, histomorfometrik incelemeleri ise her periyotta 5 denek üzerinde olacak şekilde 1. ve 3. aylarda gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar, RFA değerleri ve histomorfometrik değerlendirme arasında bir uyum olmadığını ortaya koymuşlar ve implant stabilitesinin ölçümünde RFA kullanılmasıyla elde edilen değere dikkatle yaklaşılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Rasmussen ve ekibi ^{156,214} yaptıkları iki farklı hayvan çalışmasında, farklı düzeyde kemik-implant kontakına sahip implantların rezonans frekans analizi ile değerlendirildiğinde benzer sonuçlar verirken, benzer düzeyde kemik-implant kontakına sahip olan implantların farklı sonuçlar verebildiğini ortaya koymuşlardır.

Huiler ve arkadaşları ⁷⁶ RFA'nın, implantın stabilitesi belirleyebilecek hassaslıkta bir test olmadığını ve stabilitesini kaybeden implantlar hakkında bilgi sağlamadığını, bu yüzden uzun dönemde implant

stabilitesini monitörize etmek için RFA kullanımına şüpheyile yaklaşılmaması gerektiğini belirtmişlerdir.

Pattijn ve arkadaşları ⁷⁹, 2006 yılında yayımlanan makalelerinde Osstell™ cihazının 5000-15000 Hz aralığındaki frekansları ölçtüğünü, bazı vakaların rezonans frekanslarının bu değerler arasında yer alırken bazılarının ise bu değerlerin dışında kalacağını belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar, Osstell™'in transdüktörünün, iki kortikal tabakaya tutunan veya tamamen kortikal kemiğe yerleştirilen implantların rezonans frekanslarını değerlendiremeyeceğini ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmada yerleştirilen implantların stabilitelerinin değerlendirilmesinde; kullanım kolaylığı olması ^{12,29,30}, ölçümler sırasında mevcut kemik-implant kontağı üzerinde herhangi bir yıkıcı etki oluşturmaması ^{12,29}, sayısal bir değer vermesi ^{10,20,27,30,71}, tekrarlanabilir şekilde uygulanabilmesi ^{20,24,30-32} nedeniyle rezonans frekans analizi yöntemi seçilmiş olup, implantların rezonans frekanslarının değerlendirilmesi için *Osstell™* mentor cihazı kullanılmıştır.

Literatür incelendiğinde farklı araştırmacıların, yaptıkları ölçümlerde 52-90 arasında ISQ değerleri tespit ettikleri ve bu çalışmalarda elde edilen ortalama ISQ değerlerinin 62 ila 70 aralığında yer aldığı görülmektedir ^{10,28,30,69,71,107,153}. ISQ değeri 50'den büyük olan implantların yeterli stabiliteye sahip olduğu ileri sürülmektedir ^{30,107}.

Bu çalışmada PRP (+) implantların yerleştirme anındaki ortalama ISQ değeri 74, post operatif 4. haftada ise 75 olarak belirlenmiştir. PRP (-) implantlarda ise her iki dönemde de ortalama ISQ değeri 73 olarak ölçülmüştür. Bu bulgular literatür verileriyle ^{30,107} uygunluk göstermektedir.

Yapılan literatür incelemesinde, implant stabilitesinin değerlendirilmesinde sık olarak kullanılan RFA'nın etkilendiği faktörleri belirlemek amacıyla yürütülen birçok çalışma olduğu görülmektedir ^{18,71,79,88,111,132,215}. RFA'yı etkileyen faktörler alıcı kemiğin kalitesi ve geometrisi, kemik üzerinde kalan implant miktarı, hasta cinsiyeti, yerleştiği çene ve bölge ile ilgili farklılıklar (maksilla-mandibula) implantın çap ve uzunluğu olarak sıralanmaktadır ^{12,18,20,21,24,27,30,31,79,109,111,145,156,215}.

Huang ve arkadaşları ^{18,21}, dental implantların rezonans frekans değerlerini etkileyen faktörleri araştırdıkları çalışmalarında implantın boynu etrafındaki kemik kenar genişliğinin ve yoğunluğunun RF değerlerini etkilediğini ortaya koymuşlardır.

Miyamoto ve arkadaşları ¹¹¹, kortikal kemik kalınlığının cerrahi işlem sırasında elde edilen stabiliteye olan etkisini belirlemek için yaptığı çalışmalarında kortikal kemik kalınlaştıkça *ISQ* değerlerinin arttığı sonucuna ulaşmış ve kortikal kemik kalınlığının stabiliteyi önemli derecede etkilediğini bildirmişlerdir.

Pattijn ve arkadaşları ⁷⁹ implant çapı, uzunluğu ve kemik yoğunluğu gibi parametrelerin *Osstell™* değerlerine etkilerini sonlu elemanlar analizi ile değerlendirdikleri çalışmanın sonuçlarına göre; rezonans frekansının implantı çevreleyen kemiğin geometrisi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Quirynen ve arkadaşları ¹³² subjektif kemik kalitesi belirleme yöntemlerinin etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada, kemiğin subjektif kalitesini, implantı (761 adet) yerleştirirken yaptıkları radyografik değerlendirmelerden ve ameliyatları yapan cerrahın dokunsal hissiyle belirlemişler ve elde ettikleri değerleri tork ölçümleriyle karşılaştırmışlardır.

Araştırmacılar aynı zamanda implantın yerleştirilmesi esnasında belirlenen kemik kalitesiyle ISQ değerleri arasında anlamlı bir bağlantı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Östman ve ekibi ⁷¹ cerrahi tekniğin, hastayla ilişkili değişkenlerin ve implant dizaynının RFA değerleri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, marjinal kemik özelliklerinin RFA değerleri üzerine etkili olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılara göre kemik kalitesi ve primer stabilite arasında direkt bir bağlantı olup, kemik kalitesi düştükçe implant stabilite değerlerinde de bir azalma olmaktadır.

Bischof ve arkadaşları ²⁰, kemik kalitesinin implant stabilitesini etkilediğini, tip 1 kemiğe yerleştirilen implantlardan Tip III kemiğe yerleştirilen implantlarla karşılaştırıldığında, daha yüksek ISQ değerleri elde edildiğini rapor etmişlerdir.

Balshi ve arkadaşları ¹³, immediat olarak yüklenecek olan 344 implantın stabilitesini RFA ile değerlendirdikleri ve stabilite ölçümlerini; cerrahiden hemen sonra, 30,60 ve 90. günlerde yaptıkları bir çalışmada, tip 1 kemiğe ve tip 2 kemiğe yerleştirilen implantların ISQ değerlerindeki değişimde anlamlı bir fark tespit edememişlerdir. Bununla birlikte tip 2 ve tip 3 kemiğe yerleştirilen implantların ISQ değerleri arasında ve tip 3 ve tip 4 kemiğe yerleştirilen implantların ISQ değerleri arasında tanımlanan zaman aralıklarında ortaya çıkan farkların anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, tip 2 kemiğe yerleştirilen gerek PRP (+) gerekse PRP (-) implantların ISQ değerlerinin, tip 3 kemiğe yerleştirilen implantların ISQ değerlerine göre her değerlendirme döneminde hafifçe yüksek çıktığı belirlenmiştir. Fakat aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Kemik kalitesi ile stabilite arasındaki

bağlantıyı değerlendiren çalışmalar gözden geçirildiğinde ^{13,20,71,132}, bunların çok sayıda implantın değerlendirildiği çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu çalışmada kemik kalitesi-implant stabilitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının ortaya konamama sebebinin; değerlendirmenin diğer çalışmalara nazaran daha az sayıda implant üzerinden yapılmış olmasından ileri geldiği düşünülmektedir.

Pattijin ve arkadaşları ²¹⁵ in vivo rezonans frekans ölçümlerinde dikkat edilmesi gereken parametreleri kobay modelinde inceledikleri bir çalışmada; kemik üzerinde kalan implant bölümü ne kadar uzun olursa rezonans frekansı değerlerinin o kadar düşük çıktığını ortaya koymuşlardır.

Meredith ve arkadaşları ¹³⁵ in vivo olarak yürüttükleri bir çalışma sonucunda RFA değerlerinin, implantın kemik üstünde kalan kısmının uzunluğuna bağlı olduğunu belirtmişlerdir.

Sennerby ve arkadaşları ³¹, aynı kalitede kemiğe, biri kemik seviyesinde diğeri kemik seviyesi üzerinde yerleştirilen aynı stabiliteye sahip implantların ISQ değerleri arasında, milimetre başına (daha fazla gömülen implantın lehine olacak şekilde) yaklaşık 2-3 birim fark beklenmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Valderama ve ekibi ³² maksiller ve mandibular posterior bölgeye yerleştirilen implantların stabilitesini iki farklı *Osstell™* cihazı (*Osstell™* klasik, *Osstell™* mentor) ile uygulama sırasında, 6. ve 12. haftalarda değerlendirmiş ve *Osstell™* mentor ile elde edilen ISQ değerlerinin *Osstell™* klasik ile elde edilen değerlerden 8-12 birim fazla olduğunu belirlemişlerdir. Araştırmacılar bu farka, elektronik cihazda (*Osstell™* klasik) transdüktörün implantın üzerine vidalanması sonucu

kemik üzerinde kalan uzunluğun artmasının neden olabileceğini ifade etmişlerdir.

Kemik üzerinde kalan implant uzunluğunun ISQ değerlerini etkilediğini ileri süren çalışmalar olduğu gibi ^{31,32,135,215} kemik dışında kalan bu bölümün uzunluğunun elde edilen ISQ değerlerini etkilemediğini ortaya koyan çalışmalar da ^{10,20,151,216,217} bulunmaktadır.

Veltri ve arkadaşları ¹⁵¹ ve Bischof ve arkadaşları ²⁰, bu görüş doğrultusunda marjinal kemik seviyesinin ISQ değerine anlamlı bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Farzad ve arkadaşları ²¹⁹ 34 hastanın mandibulasına yerleştirilen 105 implantın stabilitesini ortalama 3.9 yıl sonra RFA yöntemi ile değerlendirmişler ve bu çalışmalarında marjinal kemik seviyesinin ISQ değerlerini etkilemediği sonucuna ulaşmışlardır. Aynı araştırmacılar implant çevresindeki kemik rezorpsiyonu 2 veya 3 yiv ile sınırlı kaldığı durumlarda ISQ değerinin etkilenmediğini ileri sürmüşlerdir.

Balleri ve arkadaşları, ¹⁰ yaptıkları klinik bir çalışmada, marjinal kemik rezorpsiyonunun, düşük ISQ elde etme eğilimini artırdığını, fakat bu iki kriter arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olmadığını vurgulamışlardır.

Bu çalışmada, kemik üzerinde kalan implant bölümünün uzunluğu yönünden standardizasyon sağlamak amacıyla, kullanılan bütün implantlar, sadece 1.8 mm'lik cilalı yüzey kemik dışında kalacak şekilde yerleştirilmiştir.

Bilindiği gibi mandibula, maksillaya göre daha kompakt bir yapıya sahip olup kortikal tabaka mandibulada daha kalındır ^{28,40,88,217}. Bu yapısal farklılıkların primer ve sekonder implant stabilitesi üzerindeki etkileri, birçok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir ^{10,20,28,69, 70,71,88,111}.

Bischof ve arkadaşları ²⁰ maksilla ve mandibulaya yerleştirilen implantların stabiliteelerini ve zaman içinde meydana gelen stabilite değişimlerini, cerrahi işleminden post operatif 12. haftaya kadar olan dönemde 2 haftalık aralıklarda RFA vasıtası ile takip etmişler ve mandibulaya yerleştirilen implantların maksillaya yerleştirilenlere göre daha fazla stabiliteye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.

Sadece yerleştirme anında elde edilen primer stabiliteyi değerlendiren çalışmalarda ^{69,71,111}, yerleştirme anından implant üstü yerleştirilene kadar geçen dönemde stabilitede meydana gelen değişimlerin izlendiği çalışmalarda ^{28,70,88} ve implantların uzun dönem takibi için yapılan bir çalışmada ¹⁰ mandibulaya yerleştirilen implantların ISQ değerlerinin maksillaya yerleştirilen implantların ISQ değerlerinden daha yüksek olduğunu belirlenmiştir.

Becker ve arkadaşları yaptıkları bir klinik çalışmada ¹⁵³, uyguladıkları implantların stabiliteelerini cerrahi işlem sırasında ve protetik üst yapı yapılacağı sırada (ortalama 5.6 ay sonra) olmak üzere 2 kez değerlendirmişler ve RFA kullanılarak yapılan bu değerlendirme sonucunda yerleştirme anında elde edilen ISQ değerlerinin, alt çeneye yerleştirilen implantlarda üst çeneye yerleştirilenlere göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, protez yapım aşamasındaki ölçümlerde ise mandibulaya ve maksillaya yerleştirilen implantlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir stabilite farkı olmadığını belirtmişlerdir.

Yapılan literatür taramasında, soketlerine PRP uygulanarak ve uygulanmadan yerleştirilen implantların stabilitelerinde meydana gelen değişimlerin RFA ile takip edildiği sadece bir çalışma olduğu ve bu çalışmanın da mandibula interforaminal bölgede yapıldığı gözlenmiştir ⁴⁰. Maksillada, PRP (+) ve PRP (-) implantların stabilitelerinin RFA ile değerlendirildiği karşılaştırmalı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yukarıda bahsedilen çalışmanın araştırmacıları daha önce Friberg ve arkadaşlarının ²² ortaya koyduğu gibi mandibulanın kompakt yapısının yerleştirilen implantların başlangıç ve son ISQ değerleri arasında anlamlı bir farkın ortaya çıkmasını engellediğini ileri sürmektedirler. Maksillada gerçekleştirilen implant stabilitesi değerlendirmelerinde ise ^{20,135,217} yerleştirilen implantların başlangıç ve son rezonans frekans değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edildiği görülmektedir. Tüm bu veriler göz önünde bulundurularak çalışmanın yapılacağı bölge olarak maksilla seçilmiştir.

İmplant stabilitesi ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde, hasta cinsiyetinin ISQ değerleri üzerine olan etkisini konusunda farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir ^{13,27,69,71}. Zix ve arkadaşları ²⁷, erkek ve kadın hastaların ISQ değerleri arasında anlamlı bir fark bulmuş ve bunu hastaların ilerlemiş yaşıyla açıklayarak post menopozal kadınların, yaşıtı erkek hastalara oranla daha düşük ISQ değerlerine sahip olduklarını belirtmiştir. Çalışmaya katılan kadın hastaların biri hariç hepsinin postmenapozal dönemde olması nedeniyle, bu sonuçların cinsiyetin etkilerine yönelik bir genelleme yapmak için yeterli olamayacağı ileri sürülmüştür.

Östman ve ekibi ⁷¹ ve Balshi ve arkadaşları'nın ¹³ çalışmalarında, erkek hastalardan elde edilen ISQ değerlerinin, kadın hastalardan elde edilen ISQ değerlerinden yüksek olduğu görülmektedir.

Lopez ve arkadaşları ise ⁶⁹ hastanın cinsiyeti ile RFA değeri arasında bir bağlantı tespit edemediklerini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada hem PRP (+) hem de PRP (-) implantlarda, yaş ortalaması 45 olan kadın hastalardan elde edilen ISQ değerlerinin, erkek hastalardan elde edilenlerden (her takip döneminde) az da olsa yüksek olduğu, fakat belirlenen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu bulgu, yukarıda söz konusu edilen bazı çalışmaların sonuçlarından ^{13,27,71} farklı olmakla birlikte, Lopez ve arkadaşları'nın çalışma ⁶⁹ sonuçlarıyla uygunluk göstermektedir. Zix ve arkadaşları'nın çalışmasında, ²⁷ hastaların büyük çoğunluğunun postmenopozal dönemde olması, Östman ve arkadaşları'nın çalışmasında ⁷¹ hastaların ortalama yaşının 65, Balshi ve arkadaşları'nın çalışmasında ¹³ hastaların ortalama yaşının 55 ve Lopez ve arkadaşları'nın çalışmasında ⁶⁹ ise yaş ortalamasının 52 olması göz önüne alındığında, bu çalışmada, implant stabilitesi açısından iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark belirlenememesi, bu sonucun hastaların yaş ortalamasının ⁴⁴ nispeten daha düşük olmasından ileri geldiğini düşündürmüştür.

Yerleştirilen implantın boyunun, implant stabilitesi üzerine etkisi ele alındığında, günümüzde geçerli olan görüş; uzun implantların kullanımıyla elde edilen stabilitenin daha yüksek olduğu yönündedir ^{26,79,218}. Ancak bu görüş doğrultusunda kısa implantlar ile elde edilen stabilitenin hafifçe düşük olmasına rağmen, bunun, işlemin başarısızlığı anlamına gelmediği ve kısa implantların uzun süre sağlıklı bir şekilde işlev gördüğü de belirtilmektedir. Bu görüşün yanı sıra implant boyunun uzun olmasının, stabilizeyi azalttığını ^{69,71,111} veya etkilemediğini ^{20,28,70, 88,135,216} ileri süren araştırmalar da bulunmaktadır.

Pattijn ve arkadaşları'nın sonlu elemanlar analizi ile yaptıkları çalışmada ⁷⁹, implantın uzun olmasının, implant stabilitesini olumlu yönde etkilediği ortaya konmuştur.

Miyamoto ve arkadaşları ¹¹¹ implant uzunluğu ve ISQ değeri arasında hafif bir negatif ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Östman ve arkadaşları ⁷¹ ile Lopez ve arkadaşları ⁶⁹ implantların cerrahi işlem sırasında elde edilen primer stabiliteyi etkileyen faktörleri değerlendirdikleri çalışmalarında uzun implantların kısa olanlara göre daha düşük stabiliteye sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Ersanlı ve arkadaşları ⁷⁰, maksilla ve mandibulaya yerleştirdikleri 3 farklı implant sistemini stabilize yönünden karşılaştırdıkları çalışmalarında, implant stabilitesinde meydana gelen değişimleri, yerleştirme anında, post operatif 3. ve 6. haftalarda ve yükleme sırasında RFA kullanarak değerlendirmişler ve sistemlerden ikisi için her değerlendirme döneminde, uzunluk ve ISQ değerleri arasında bir ilişki belirleyemezken, 3. sistemin mandibulaya yerleştirilmiş olanlarında, post operatif 6. haftada ve yükleme döneminde uzun implantların lehine olacak şekilde anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Barewall ve arkadaşları ⁸⁸ tek aşamalı implantların erken iyileşme dönemindeki stabilitelerini RFA ile değerlendirdikleri çalışmalarında, stabilize ölçümlerini 0,1,2,3,4,5,6,7,8,10. haftalarda yapmışlar ve implant uzunluğunun ISQ değeri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını belirlemişlerdir.

Meredith ve arkadaşları ¹³⁵ 9 hastada toplam 56 implant ve diğer bir 9 hastada toplam 52 implant içeren 2 gruptan oluşan klinik çalışmada, stabilite ile implant uzunluğu arasındaki bağlantıyı incelemişler ve ölçümlerin rezonans frekans analizi ile yapıldığı çalışma sonucunda implant boyunun stabiliteye istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı sonuca ulaşmışlardır. Bischof ve arkadaşlar ²⁰ ve Vidyasagar ve arkadaşları ²⁸ yaptıkları çalışmalarda Meredith ve arkadaşları'nın çalışmasıyla paralellik gösteren sonuçlar elde etmişlerdir.

Farzad ve arkadaşları ²¹⁶ ortalama 3.9 yıllık takip hastalarında implantın uzunluğu ve ISQ değeri arasında bir korelasyon olmadığını ifade etmişlerdir.

Balleri ve ekibi ¹⁰ parsiyel dişsiz hastalara yerleştirilmiş, klinik olarak başarılı implantların stabilitelerini 1 yıllık yüklemekten sonra değerlendirdikleri çalışmalarında, stabilite ile implant uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını vurgulamışlar ve genel kanının ^{26,218} aksine kısa implantların da uzun implantlar kadar stabil olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Stabilite ölçümlerinin RFA ile değerlendirildiği çalışmaların önemli bir kısmında implant uzunluğunun ISQ değerleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir ^{20,28,70,88, 135,216}. Buradaki mantık Friberg ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada ²¹⁷ ortaya konmakta ve sebebi anlaşılır hale gelmektedir. Friberg ve arkadaşları dişsiz maksillaya implant yerleştirilmesi sırasında rezonans frekans analizi ve kesme torku değerlerini belirlemek ve bu iki değer arasındaki korelasyonu incelemek için yaptıkları çalışmada, kesme torkunu, kretin üst bölgesi (E1), kretin implant boyunun yarısına denk gelen orta bölgesi (E2) ve kretin implantın uç noktasına denk gelen apikal bölgesi (E3) olmak üzere 3 noktada

değerlendirmişlerdir. Çalışmacılar, implant yerleştirilirken, kesme torku ve rezonans frekansı değerleri arasında sadece E1 bölgesinde istatistiksel olarak belirgin korelasyonun olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılara göre bu sonuç, bazı araştırmalarda rastlandığı gibi ^{20,28,70,88,135,216} benzer marjinal kemik yoğunluğuna sahip kemiklere yerleştirilen farklı boylardaki implantların neden benzer RFA değerleri verdiği konusuna ışık tutabilecek bir veridir.

Bu çalışmada 10 veya 12 mm'lik implantlar kullanılmış olup, hem PRP(+)hem de PRP(-) implantlarda boyların farklı olmasının, elde edilen ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür. Bu bulgu, implant boyunun stabilite üzerine etkisinin olmadığını ileri süren araştırmaların bulgularıyla ^{20,28,70,88,135,216} uyum göstermekte ve stabiliteyi ölçmek için tercih edilen yöntem RFA olduğunda elde edilen ISQ değerinin implant boyundan etkilenmediği görüşüyle ²¹⁷ örtüşmektedir.

İmplantın çapı ve stabilitesi arasındaki bağlantının değerlendirildiği çalışmalar gözden geçirildiğinde, bu iki parametre arasında genellikle doğru orantılı bir ilişki olduğu görülmektedir ^{28,69,71,107}.

Östman ve ekibi ⁷¹, 905 implantın yerleştirme anındaki primer stabilitelerini RFA ile değerlendirdikleri çalışmalarında, geniş çaplı implantları dar çaplı olanlara nazaran daha stabil bulduklarını belirtmişlerdir. Araştırmacılar bunun sebebinin daha geniş çaplı implantların bukkal ve lingual kortikal kemik duvarlarıyla daha fazla temasta olması şeklinde açıklanabileceğini belirtmişlerdir.

Lopez ve ekibi ⁶⁹, alt ve üst çeneye yerleştirdikleri 133 implantın stabilitelerini operasyondan hemen sonra rezonans frekans

analizi ile değerlendirmişler ve geniş çaplı implantların daha yüksek ISQ değerleri verdiklerini belirlemişlerdir.

Rabel ve arkadaşları ¹⁰⁷ yerleştirdikleri implantların primer stabiliteğini RFA ile belirledikten sonra elde ettikleri değerleri, tork değerleriyle karşılaştırdıkları çalışmalarında, implantın çapının, stabilite üzerinde önemli etkisi olduğu tespit etmişlerdir.

İmplant çapının büyük olmasının stabilite üzerinde olumlu etkisi olduğunu ileri süren bu çalışmaların aksine Bischof ve arkadaşları ²⁰ yaptıkları klinik bir çalışmada, implant çapının, primer stabiliteyi etkileyen parametreler arasında olmadığı sonucuna ulaşmışlardır.

Bu çalışmada hem PRP (+) hem de PRP (-) implantlarda implant çapı ve stabilite arasında olumlu veya olumsuz yönde bir bağlantı tespit edilememiştir. Çap-stabilite arasında doğru orantılı bağlantı ortaya koyan çalışmaların ^{28,69,71,107}, çapın stabiliteyi etkilemediğini ileri süren çalışmalara ²⁰ göre daha fazla olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada çap ile stabilite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması, Bischof ve arkadaşları'nın çalışma bulgularıyla ²⁰ paralellik göstermektedir.

İmplant stabilitesini rezonans frekans analizi ile değerlendiren çalışmalardan bazılarında ^{40,70,76,88,219} implantın yerleştirilmesini takiben bir süre sonra implantların ISQ değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. Ersanlı ve arkadaşları ⁴⁰ bu azalmanın 3-6.haftalar arasında, Barewall ve arkadaşları ⁸⁸ 3. haftada, Huwiler ve arkadaşları ⁷⁶, 2-4. haftalık dönemde ortaya çıktığını rapor

etmişlerdir. Monov ve arkadaşları ise ⁴⁰ ISQ değerlerinde belirgin azalmanın post operatif 4. gün gibi erken bir dönemde meydana geldiğini bildirmiştir. İlgili çalışmalarda ISQ değerlerinde meydana gelen bu azalma iyileşmenin ilerleyen haftalarında artışla neticelenmiştir. Araştırmacılar stabilite değerlerindeki bu azalmaya ve daha sonra meydana gelen artışa, kemiğin iyileşmesi sırasında kallustan olgun kemiğe doğru gözlenen değişiminin neden olduğunu ileri sürmüşlerdir ^{20,40,88}. Kemikteki yeniden şekillenme sırasında mekanik stabilitede azalma meydana geldiği ve bunun bu düşüşe neden olduğu belirtilmektedir ^{13,20,70,76,88}.

Oates ve arkadaşları ²¹⁹ yerleştirme anından itibaren 3 ay boyunca *SLA* ve *SActive* implantların stabilitelerini *Osstell™* ile değerlendirdikleri çalışmalarında, implantları, kemik greftlemesi ve/vaya yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu gerektirmeyen ve ilgili bölgedeki dişin en az 4 ay önce çekildiği bölgelere yerleştirmişler ve RFA ölçümlerini 0,1,2,3,4,5,6,ve 12. haftalarda yapmışlardır. Her hastaya biri *SActive* diğeri *SLA* olmak üzere iki implant yerleştirmişlerdir. Çalışmada, implanların stabilitelerinde literatür ile uyumlu olarak ilk önce bir azalma daha sonra 6. haftaya kadar süren bir yükselme gözleendiği, stabilitede gözlenen artmanın *SActive* implantlarda 2. haftada başlarken *SLA* implantlarda ise 4. haftada başladığı bildirilmiştir.

Bischof ve arkadaşları ise ²⁰ diğer araştırmacılardan farklı olarak stabilitede azalma olmadığını, 4.- 6. hafta aralığında ISQ değerlerinin aynı kaldığını veya hafifçe arttığını, bu dönemlerden sonra artmanın daha da belirgin hâle geldiğini belirtmiştir.

Bu çalışmada, gerek PRP uygulanan gerekse PRP uygulanmayan implantların, takip dönemlerinde elde edilen ISQ değerlerinde, ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim

tespit edilememiş olup, ISQ değerlerinin 4. haftaya kadar herhangi bir azalma olmadan aynı seviyede seyrettiği gözlemlenmiştir. Literatür incelendiğinde, stabilitedeki azalmanın daha çok 2. - 6. haftalar arası dönemde gözlemlendiği görülmektedir ^{70,76,88}. Bu çalışmada, implant stabilitesinde bir azalma belirlenememesi, bu sonucun, ya izleme periyodunun bahsedilen çalışmalara göre kısa olmasından veya SLActive implantların yüzey özelliğinin, kemikteki yeniden şekillenme sırasında oluşan mekanik stabilitedeki azalmayı kompanze etmiş olmasından kaynaklandığını düşündürmüştür.

Günümüzde kabul gören klinik protokole göre implantlar, uygulamayı takiben, üst çenede 6, alt çenede 3 ay sonra yüklenmelidir ^{76,82,83}. Fakat 90'lı yıllarda pürüzlendirilmiş osteojenik yüzeylerin geliştirilmesi ile fonksiyonel yükleme öncesi beklenen iyileşme döneminin 6-8 haftaya kadar, ve son dönemlerde de hidrofilik özellikteki biyolojik olarak aktif yüzeylerin geliştirilmesiyle iyileşme periyodunun 3-4 haftaya kadar kısaldığı ileri sürülmüştür ^{76,115}.

Yüzey özelliklerinin stabilite üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmalar gözden geçirildiğinde ^{115,219,220}, SLActive implantların ıslanabilirliğinin yüksek olmasının fizyolojik çevre ile temas miktarını artırdığı ve dolayısıyla daha hızlı kemik apozisyonu sağladığı, buna bağlı olarak da, SLA implantlarla karşılaştırıldığında, post operatif 2. haftadan itibaren % 60 daha fazla kemik-implant kontakına sahip olduğu ve etrafındaki sekonder kemik oluşumunun daha erken başladığı deneysel olarak ortaya konmuştur ¹¹⁵.

Oates ve arkadaşları ²¹⁹ yaptıkları çalışmada, SLActive yüzeyli implantlar ile erken dönemde yüksek stabilite sağladıklarını ve hızlı bir iyileşme ve osseointegrasyon gözlemlediklerini belirtmişlerdir.

Schwarz ve arkadaşları²²⁰ köpekler üzerinde gerçekleştirdikleri deneysel bir çalışmada, *SLA* ve *SLActive* implantlara karşı gelişen erken doku reaksiyonlarını konvansiyonel ve immünohistokimyasal tekniklerle 1-14 gün aralığında değerlendirmişlerdir. 1. günde *SLActive* yüzeyli implant çevresindeki pıhtının sabit, *SLA* yüzeyli implant çevresindeki pıhtının kısmen bozulmuş olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada *SLActive* implant çevresinde daha hızlı osseointegrasyonu işaret eden kollajenden zengin konnektif doku ve osteokalsin sentezinin ilk aşamaları gözlenirken, *SLA* implant çevresinde yeni oluşmuş granülasyon dokusu belirlemişlerdir. 7. günde *SLActive* implant çevresinde kemiğin yeniden şekillenmesinin işaretleri olan yeni oluşmuş primer kemik trabekülleri ve osteokalsin tarafından sarılmış kollajen lif demetleri ve kan damarları içeren yoğun konnektif doku gözlenirken, *SLA* çevresinde küçük kan damarları içeren organize olmamış konnektif doku ve düşük osteokalsin konsantrasyonu olduğu görülmüştür. 14. günde *SLA* implant çevresinde yeni oluşmuş trabeküler kemik gözlenirken *SLActive* implant çevresinde olgun, sıkıca yapışık, paralel lifli primer kemik izlenmiştir.

Bu çalışmada biyolojik olarak aktif yüzey özelliğine sahip *SLActive* implantlar kullanılmış olup, yapılan RFA ölçümlerinde PRP (+) ve PRP (-) implantların stabiliteleri arasında belirgin bir fark elde edilememesi, bu implantın yüksek ıslanabilirlik özelliğinin çevresindeki kemik ile temas alanını artırarak oldukça yüksek bir kemik-implant kontağı oluşturduğunu ve böylece PRP'nin kemik iyileşmesi ve dolayısıyla stabilite üzerindeki potansiyel olumlu etkisini ortaya çıkarılmasının güç hale geldiğini düşündürmüştür.

Oral cerrahi camiasına ilk defa 1997'de Whitman ve arkadaşları'nın hazırladığı bir makale²²² ile tanıtılan ve 1998'de Marx ve arkadaşları'nın yaptığı bir çalışma¹⁸⁵ ile popülaritesi artan PRP

konusunda literatür tarandığında, günümüze kadar pek çok araştırmacının; PRP'nin kemik iyileşmesi üzerindeki etkisini hayvan modeli çalışmalarında^{2,45,47,59,188,222-226}, hücre kültürlerinde^{42,160,174,176,207}, sinüs tabanı ogmentasyonu^{44,50,187,189,193}, alveoler kemik ogmentasyonu^{43,46,57,58}, mandibuler rekonstrüksiyon^{36,59} ve periodontal rejeneratif uygulamalar^{53,200,226,227} gibi çeşitli prosedürlerden oluşan klinik çalışmalar ile vaka raporlarında değerlendirdikleri görülmektedir. Bu değerlendirmelerin bir kısmında, PRP kullanımının olumlu etkileri^{2,42,43,47,55,56,60-63,68,80,98,167,171,174,176,177,182,191,201,207,223,225,226} olduğu ileri sürülürken, bir kısmında ise negatif^{66,181,228} bir etkiye sahip olduğu veya etkisinin olmadığı^{45,50,64,65,77,136,169,170,183,189,190,193,203,217} bildirilmiştir.

Casati ve arkadaşları⁶⁴ PRP'nin dental implantlar çevresindeki dehisensi tipi kemik defektlerinde kemik rejenerasyonuna etkilerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada 10 mongrel köpeğinde bilateral olarak 2.,3. ve 4. mandibuler premolar dişleri çekerek 3 ay sonra dişsiz bölgelere 2 'şer adet implant yerleştirmişlerdir. İmplant yerleştirmeden önce kemiğin vestibülünde kemik defektleri oluşturmuşlardır. İmplant yerleştirildikten sonra defektlerden biri PRP ile yıkanırken, diğer defekte herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Daha sonra implant kemik kontağı, kemik dansitesi, yeni kemik alanları incelenmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, PRP'nin tek başına kemik defektine uygulandığında, kemik implant kontağı, yeni kemik alanları ve kemik yoğunluğu kriterleri göz önünde bulundurulduğunda, kemik rejenerasyonu üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır.

Weibrich ve arkadaşları⁶⁵, bir tavşan modelinde, PRP'nin peri-implant kemik oluşumundaki etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, 20 adet erkek yeni zellanda tavşanın kullanmışlar ve

hayvanların sağ ve sol distal femuruna, implant soketlerinden birini PRP ile yıkayarak diğerini boş bırakarak birer implant yerleştirmişlerdir. Araştırmacılar, trombosit konsantrelerinin dental implantların osseointegrasyonunu hızlandırma etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Abramson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ⁶¹, PDGF'nin dental implantlar çevresinde kemik oluşumuna olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Zechner ve arkadaşları ⁵⁶ PRP'nin, dental implantların çevresindeki kemik iyileşmesi üzerine etkisini incelemek için yaptıkları çalışmada, 12 yetişkin domuzun mandibuler premolar dişlerini cerrahi olarak çektikten sonra her bir hemimandibulaya 3 adet implant olacak şekilde 72 implant yerleştirmişlerdir. Çenelerin sol tarafına yerleştirilen implantların soketleri implantlar yerleştirilmeden önce PRP ile yıkanmış, sağ taraftaki soketlere hiçbir uygulama yapılmamıştır. Daha sonra hayvanlar 3.,6. ve 12. haftalarda öldürülerek histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler yapılmıştır. İyileşmenin erken döneminde (3-6.hafta) yapılan histomorfometrik analiz, PRP faktörünün implant kemik kontağını anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir. Toplam yeni kemik alanının, son değerlendirmenin yapıldığı 12. haftada 2 grupta da eşit olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, topikal PRP uygulamasının, erken iyileşme döneminde belirgin şekilde etkili olduğu gösterilmiştir.

Füerst ve arkadaşları ⁶³ trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin kemik-implant kontağına etkilerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, 8 domuzun mandibulalarının fasiyal duvarına 2 adet implant yerleştirmişlerdir. Bu implantlardan birine trombosit kaynaklı büyüme faktörleri uygulanırken diğerine uygulanmamıştır. Araştırmacılar,

implant yerleştirilmeden önce trombosit kaynaklı büyüme faktörü uygulamasının kemik-implant kontağını artırdığını belirlemişlerdir.

Fontana ve arkadaşları ⁶⁸, PRP'nin peri-implant kemik cevaba etkisini histomorfometrik olarak değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, 15 Wistar sıanının tibialarından birine PRP uygulanmış, diğerine PRP uygulanmamış küçük titanyum implantlar yerleştirmişlerdir. Hayvanlar implantlar yerleştirildikten 30 gün sonra öldürülmüştür. Histomorfometrik bulgular, PRP uygulanan implantların çevresinde oluşan kemik miktarının, PRP uygulanmayanlara oranla istatistiksel olarak daha fazla miktarda olduğunu ortaya koymuştur.

Monov ve ekibi ⁴⁰ yaptıkları çalışmada, alt çene interforaminal bölgeye, sol taraftaki implant soketlerine PRP uygulayarak, sağ taraftaki soketlere hiçbir uygulama yapmadan 34 adet dental implant yerleştirmişler ve implantların stabilitelerinde meydana gelen değişimleri RFA ile takip etmişlerdir. Rezonans frekans değerleri ölçümleri, ilki cerrahi işlem sırasında olacak şekilde 4'er gün arayla 44. güne kadar yapılmıştır. Araştırmacılar PRP(+) ve PRP(-) implantlar arasında stabilite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Bu alışmada, PRP uygulamasının, implantların stabilitesi üzerine; stabilizasyonu hızlandırma veya artırma olarak kabul edilebilecek olumlu bir etkisi belirlenememiştir. PRP(+) ve PRP(-) implantların stabiliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulgusu, Monov ve arkadaşları'nın ⁴⁰ çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir.

PRP konusunda farklı sonuçlara ulaşan çalışmalar incelendiğinde, araştırmacıların, yüksek konsantrasyondaki PRP'nin kemikte meydana getirdiği etkiler konusunda kendi sonuçları

doğrultusunda son derece farklı gerekçeler ileri sürdükleri görülmektedir
65,176,181,185,190,222 .

Kanno ve arkadaşları ¹⁷⁶ ile Marx ve arkadaşları ¹⁸⁵ yüksek konsantrasyondaki PRP'nin, osteoklastogenezi inhibe eden osteoprotegerin salınımına neden olduğunu ve osteoblastik hücre proliferasyonunu daha etkili bir şekilde stimüle ettiğini savunmaktadırlar.

Bazı araştırmacılar ise yüksek konsantrasyondaki PRP'nin hücre çoğalmasını ve yaşamasını baskıladığını ve yeni kemik oluşumunu engellediğini ileri sürmüşlerdir ^{65,181,190,222} .

Elde edilen bu çelişkili sonuçlar gözden geçirildiğinde, bu farklılığın olumlu sonuç bildiren çalışmaların genellikle hayvan modeli üzerinden yürütülmüş olmasından da kaynaklanabileceği savunulmaktadır. İnsandaki yara iyileşmesinde daha yüksek konsantrasyonda trombosit gerektiği ileri sürülmektedir ¹⁸⁶ . Oysa hayvan modellerinde iyileşmenin, PRP kullanımının yararının gösterilmesini zorlaştıracak şekilde, ek trombosit ilavesi olmadan, oldukça iyi bir şekilde gerçekleştiği bildirilmektedir ¹⁸⁶ .

Bu çalışma, insanlar üzerinde gerçekleştirilen bir klinik çalışma olup, PRP uygulaması sonucunda stabilite açısından beklenen faydanın elde edilememesi, bu tip uygulamalarda spontan kemik iyileşmesinin zaten yeterli olduğunu ve bu durumun PRP'nin potansiyel yararlarını gölgelediğini veya, PRP'nin kemik iyileşmesi üzerinde histopatolojik düzeyde belirlenebilecek olası olumlu etkilerinin, stabilite ölçümlerine yansımadığını düşündürmüştür.

Hayvan modelinde gerçekleştirildiği halde olumsuz sonuç bildiren bazı araştırmalarda, kullanılan hayvan modelinin kan hacminin PRP elde edilebilmesi için yetersiz olmasına bağlı olarak donör kanı kullanılmıştır ^{186,188}. Bu tür uygulamalarda başarılı sonuçlar elde edilememesinin sebeplerinin ele alındığı bir makalede ⁴⁹ kullanılan kan otojen olmadığı için bu kandan elde edilen PRP'nin de "gerçek PRP" olmadığı, "gerçek PRP"nin her zaman otojen kandan üretildiği ve homolog trombositlerin biyoaktif büyüme faktörü salgılayamadığı bildirilmiştir. Ayrıca homolog trombositlerin hücre membranlarına bağlı olarak antijenik özelliklere sahip oldukları, donör kan kaynaklı trombositlerin kullanımının, belirgin bir immün reaksiyona neden olduğu ve PRP ile ilişkilendirilebilecek hatalı-negatif sonuçların ortaya çıkmasına yol açabileceği ileri sürülmüştür ⁴⁹.

Araştırmacılara göre, PRP ile ilgili çalışmalarda sonucu etkileyen faktörlerden biri de kontrol sürelerinin uzunluğudur ^{169,222,229}. Bilindiği gibi yara iyileşmesinde trombositlerin degranülasyonu ve büyüme faktörü salınımları ilk 3-5 gün içinde olmakta ve büyüme faktörü aktivitesi 7-10 gün sürmektedir ¹⁸⁹. PRP'nin etkilerinin erken dönemde görülmesi, konuyla ilgili çalışmaların sonuçlarının yorumlanmasında bazı çelişkilere yol açmaktadır ^{169,185,222,229,230}. Marx ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ¹⁸⁵ 5 cm veya daha büyük boyutta mandibuler devamlılık defekti olan 88 hastaya, kansellöz hücreli kemik iliği grefti uygulanmış olup 44 hastada grefte PRP ilave edilirken diğer 44 hastada PRP uygulanmadan greft materyali defekt bölgesine uygulanmıştır. 6 ay sonra bölgeye implant yerleştirilmesi sırasında histomorfometrik değerlendirme için kemik örnekleri alınmıştır. Bölge aynı zamanda 2., 4. ve 6. aylarda radyografik olarak değerlendirilmiş, 6 ay sonunda radyografik olarak PRP+greft uygulanan bölgelerin yalnız greft uygulanan bölgelere göre 2 kat fazla dansiteye sahip oldukları görülmüştür. Yapılan histomorfometrik incelemelerde PRP ile beraber greft uygulanan bölgelerdeki kemik

dansitesinin normal kemiğe göre %75 oranında arttığı, sadece greft uygulanan bölgelerdeki dansite değerinin ise %55 oranında arttığı gözlemlenmiştir. Kassolis ve arkadaşları da ²³⁰ gerçekleştirdikleri çalışmada 15 hastaya, dondurulmuş-kurutulmuş kemik grefti ve PRP kullanarak sinüs tabanı augmentasyonu veya alveoler kret augmentasyonu yapmışlar ve ortalama 5 ay sonra implant yerleştirmek üzere uyguladıkları ikinci cerrahi işlem sırasında uygulama bölgelerinden değerlendirme amacıyla biyopsi almışlar ve histopatolojik inceleme neticesinde, araştırmacılar, PRP kullanımına bağlı olarak artmış kemik oluşumu ve maturasyonu rapor etmişlerdir. Choi ve arkadaşları ²²² greftlenen kemik alanlarında yeni kemik oluşumunun genellikle iyileşmenin erken döneminde tamamlandığını ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin etkilerinin de greft iyileşmesinin erken döneminde ortaya çıktığını belirterek, bu iki çalışmayı ^{185,230} eleştirmiş ve değerlendirmelerin 5-6 gibi uzun dönem sonra yapıldığı bu çalışmalarda genetik, yaş, fonksiyon ve hormonlar gibi değişkenlerin de tedavi sonucunu etkileyebileceğini, dolayısıyla artmış görünen kemik rejenarasyonunu PRP ile ilişkilendirmenin hatalı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bazı çalışmalarda ise PRP'nin olumlu etkisinin ortaya çıkmama sebebi olarak kontrol süresinin PRP'nin etkinliğini gösterdiği süreden uzun olmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir ^{169,229}.

Daha önce implant stabilitesinin RFA ile değerlendirdiği çalışmalar gözden geçirildiğinde değerlendirme dönemlerinin farklı olduğu olduğu görülmektedir ^{18,20-22,40,76,145,153}. Bu çalışmada, ilki operasyon sırasında olacak şekilde, post operatif 4. gün ve 1., 2., 3. ve 4. hafta olarak tanımlanan ölçüm dönemleri, PRP'nin iyileşmenin erken döneminde etkili olduğu ^{189,220,224} ve çalışmada kullanılan *SLActive* yüzeyli implantların 4 hafta sonunda yüklenebilir stabiliteye ulaştığı bilgisi göz önünde bulundurularak belirlenmiştir ^{76,115}.

Bu çalışmanın kontrol süreleri PRP'nin etkinliğinin en fazla olduğu dönemleri kapsamasına rağmen PRP'nin implant stabilitesi üzerinde olumlu bir etkisi belirlenememiş olup, bu sonucun, kullanılan çalışma modelinin (insan) elde edilen verilere etkisini açıklayan gerekçelere (Bkz. Sayfa 97, paragraf 5) dayandığı düşünülmektedir.

Araştırmacılara göre PRP'nin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda sonucu etkileyecek faktörlerden biri de uygulama bölgesinde meydana gelen kanamadır ^{66,170}. Jensen ve arkadaşları ¹⁷⁰ ve You ve arkadaşları ⁶⁶ yara bölgesinde meydana gelen kanamanın PRP'yi seyreltebileceğini bundan dolayı son PRP konsantrasyonunu ve dolayısıyla PRP'nin muhtemel etkilerini tahmin etmenin zor olacağını savunmuşlardır.

Bu çalışmada, gereç ve yöntem bölümünde anlatıldığı gibi, implant soketlerine PRP uygulanmadan önce kanama kontrolü yapılmış olup, uygulanan PRP'nin soket kaynaklı bir kanama ile bölgeden uzaklaşmaması ve seyreltik hale gelmemesi için azami özen gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalara göre, trombositlerin ayrıştırılması ve PRP hazırlanması için kullanılan teknik de sonuçları etkileyebilmektedir ^{49,186,190,231}. Çeşitli izolasyon tekniklerinin erken ve prematür trombosit degranülasyonuna neden olabileceği bilinmektedir. Piyasadaki bütün PRP cihazları aynı olmayıp, bu cihazlardan bazıları iyileşmeyi hızlandıracak yeterli sayıda aktif trombosit konsantrasyonu oluşturamamaktadır ⁴⁹. Klognoi ve ekibi ¹⁹⁰ yaptıkları çalışmanın sonucunda, PRP uygulamasıyla olumlu sonuçlar elde edememelerini bu fikre dayandırmışlardır. Piyasada muayenehane kullanımı için uygun olan iki adet FDA (*US Food and Drug Administration - Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi*) onaylı cihaz bulunmaktadır (Smart PReP; Harvest Technologies Inc, Plymouth,MA,

USA ve Trombosit Konsantrasyon Toplama Sistemi [*Platelet Concentration Collection System - PCCS*]; 3i Implant Innovations, Inc, West Palm Beach, FL, USA) ⁴⁹. Yapılan çalışmalar, bu iki cihazın, diğer sistemler Curasan [AG Curasan, Kleinostheim, Germany] ACE Surgical [ACE Surgical, Brockton, MA, USA] ve Clinaseal Sealed Techonology Centrifuge [Clinaseal Sealed Techonology Centrifuge, Salvin Dental Specialties Inc, Charlotte, NC, USA]) ile karşılaştırıldığında daha yüksek seviyede trombosit konsantrasyonu ve daha önemlisi tedavi edici seviyede biyoaktif büyüme faktörü salınımı sağladığını ortaya koymuştur ⁴⁹.

Weibrich ve arkadaşları ²³¹ PCCS ile Curasan'ı karşılaştırdıkları çalışmalarında, PCCS sistemi ile Curasan 'a göre 3 kat daha fazla trombosit konsantrasyonu elde edildiğini belirlemişlerdir. PRP'nin yararlı etkilerinin ortaya konamadığı çalışmaların bir kısmında yetersiz kalitede PRP oluşturan cihazların kullanıldığı görülmektedir ^{45,49,187,190,193}.

Bu çalışmada, PRP'nin hazırlanması amacıyla Curasan sistemi kullanılmış olup, PRP'nin implant stabilitesine herhangi bir katkı sağlamadığı şeklinde elde edilen bulgular, bu sistemle hazırlanan trombosit konsantreleriyle yapılan birçok çalışma sonucu ile ^{45,49,187,190,193} uygunluk göstermektedir. Ancak bu bulguları sadece PRP hazırlama sistemine dayandırmanın doğru olmayacağı ve bu sonucun belki de daha önce bahsedildiği gibi bu tip uygulamalarda görülen spontan kemik iyileşmesinin, herhangi bir yardımcı uygulamayı gereksiz kılacak kadar iyi olmasından veya SLActive implantların üstün yüzey özelliklerinin kemik-implant temas alanını yüksek oranda artırarak, PRP'nin stabilite üzerindeki potansiyel olumlu etkisini gölgelemiş olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Trombositten zengin plazmanın dental implantların stabilitesine etkisini değerlendirmek amacıyla, üst çene posterior bölgede en az 2 diş eksikliği bulunan 32 hastada, her hastaya, biri PRP (+) diğeri PRP (-) olmak üzere 2 implantın yerleştirildiği ve yerleştirilen implantların stabilitesinin rezonans frekans analizi ile operasyon sırasında, post operatif 4. günde, 1.,2.,3. ve 4. haftada ölçüldüğü bu çalışmada;

1. PRP hazırlamada kullanılan yöntemin kolay kullanılabilir, hızlı, hastadan alınan az miktarda kanla yeteri kadar PRP elde edilebilen ve hastanın işlem sonrasında yaşantısını etkilemeyen bir yöntem olduğu,
2. İmplantların stabilitelerinin değerlendirilmesinde kullanılan Osstell™ mentor'un uygulaması kolay, hızlı ve stabilite hakkında sayısal bilgi sağlayan bir cihaz olduğu,
3. SLActive implantların, kısa sürede yüksek stabiliteye ulaşabileceği,
4. PRP (+) PRP (-) implantlar arasında,değerlendirme dönemlerinde yapılan rezonans frekans analizi ölçümlerinde stabilite farkı belirlenmediği,
5. Hastanın cinsiyetinin implantın stabilitesi üzerinde, gerek PRP (+) gerekse PRP (-) implantlarda etkili olmadığı,
6. Hem PRP (+) hem de PRP (-) implantlarda implant boyunun stabilite üzerinde bir etkisinin olmadığı,

7. PRP (+) ve PRP (-) implantlarda implant çapı stabilite arasında bir bağlantının olmadığı,
8. Hem PRP uygulanan implantlarda hem de PRP uygulanmayan implantlarda, tip 3 kemiğe yerleştirilen implantların tip 2 kemiğe yerleştirilen implantlar ile benzer stabiliteye sahip olabileceği sonuçlarına varılmıştır.

Bu sonuçlar göz önüne alındığında, SLActive implantların hiçbir ilave uygulamaya gerek olmadan hızlı bir şekilde yüksek stabiliteye ulaşabildiği, PRP'nin implant çevresi kemik rejenerasyonuna, dolayısıyla stabiliteye erken dönemde olan etkisinin RFA ile güvenilir olarak belirlenemeyeceği, PRP'nin kemik-implant kontağına etkileri ve implant çapı, boyu, hasta cinsiyeti ve kemik yoğunluğu gibi değişkenlerin stabiliteye etkileri konusundaki bilgilerin artırılması için; farklı PRP hazırlama sistemlerinin, farklı marka implantların, farklı yüzey özellikli implantların kullanıldığı, takip sürelerinin daha uzun olduğu, gerekirse çok merkezli olarak yapılarak daha çok sayıda implantın uygulanıp değerlendirileceği klinik çalışmalara veya erken dönemde kemik-implant arayüzeyinde hücresel seviyede meydana gelebilecek değişikliklerin histopatolojik değerlendirmeler ile ortaya konacağı daha kapsamlı hayvansal çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

ÖZET

Trombositten zengin plazmanın implant stabilitesi üzerindeki etkisinin rezonans frekans analizi ile incelenmesi

Bu çalışma; PRP'nin, erken iyileşme döneminde, dental implantların stabilitesine olan etkisinin rezonans frekans analizi ile değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. İlave olarak bu çalışma kapsamında implant uzunluğu ve çapının, hasta cinsiyetinin, kemik yoğunluğundaki farklılıkların stabilite üzerindeki olası etkileri de değerlendirilmiştir.

Çalışmaya, yapılacak cerrahi işlem için kontrendikasyon teşkil edecek sistemik rahatsızlığı bulunmayan, üst çenesinde posterior bölgede en az iki diş eksikliği olan, ilgili bölgedeki diş çekimlerinin en az altı ay önce yapıldığı ve maksiller sinüs tabanı augmentasyonu, distraksiyon osteogenezi ve biyomateryal uygulaması gibi ileri cerrahi işleme ihtiyaç duyulmayan 32 hasta dahil edilmiştir. Her hastaya ikişer adet SLActive dental implant yerleştirilmiştir. İmplant soketleri cerrahi olarak hazırlandıktan sonra, soketlerden biri rastgele seçilerek, operasyondan önce hazırlanan PRP'nin bir kısmı ile yıkanmıştır. Diğer sokete hiçbir uygulama yapılmamıştır. PRP'nin geri kalanı, PRP ile yıkanan sokete yerleştirilecek implantın yıkanmasında kullanılmıştır. Diğer implant PRP ile yıkanmamıştır. İmplantlar soketlerine yerleştirildikten sonra rezonans frekans analizi ölçümleri, Osstell™ mentor ile, operasyon sırasında, postoperatif 4. gün, 1.,2.,3 ve 4. haftalarda yapılmıştır.

Sonuç olarak; RFA ile yapılan değerlendirmelerde, PRP (+) ve PRP (-) implantların stabiliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı görülmüştür ($p>0.008$). İlave olarak implantın boyunun,

apının, hasta cinsiyetinin ve kemik yoğunluğundaki farklılıkların stabilite üzerinde bir etkilerinin olmadığı izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: trombositten zengin plazma, rezonans frekans analizi, İmplant stabilitesi

SUMMARY

Evaluating the effect of Platelet-rich plasma on implant stability by resonance frequency analysis.

The objective of this study was to evaluate the effect of PRP on implant stability by resonance frequency analysis on early healing period. In addition, the influence of implant length, diameter, bone density and patient sex on the implant stability was investigated in this study.

32 patients, who did not have any systemic health problem and did not need sinus floor augmentation, distraction osteogenesis and bone grafting had at least 2 missing teeth in the posterior maxilla which were extracted at least 6 months ago were included in this study. Two SLActive implants were placed to each patient. After surgical preparation of implant sockets, selecting one of the sockets randomly, the selected ones were washed with a part of the preoperatively prepared PRP. No PRP application was made to the other sockets. The rest of the PRP was used to wash the implant that would be placed into the PRP-washed socket. The other implant was not washed with PRP. Resonance frequency measurements were made by Osstell™ mentor intraoperatively and on the post-operative 4.th day, and the following 1.st, 2.nd, 3.rd and 4.th weeks.

In conclusion, this study has shown that there is statistically significant difference between the stability of PRP (+) and PRP (-) implants ($p>0.008$). In addition, it is shown that implant length, diameter, patient sex and bone density has no influence on implant stability.

Key words: Platelet-rich plasma, resonance frequency analysis, Implant stability

9. KAYNAKLAR

1. Niznick GA. Achieving osseointegration in soft bone: the search for improved results. Oral Health 2000; 90: 27-32.
2. Ito K, Yamada Y, Naiki T, Ueda M. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. Clin Oral Implants Res 2006; 17(5):579-86.
3. Lin S, Pan L, Lee S, Peng Y, Hsiao T. editors. Resonance frequency analysis for osseointegration in four surgical conditions of dental implants. Proceedings of the 23rd annual EMBS International conference; 2001 Oct 25-28; Istanbul, Turkiye.
4. Buser D, Nydegger T, Hirt HP, Cochran DL, Nolte LP. Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs. Int J Oral Maxillofac Implants 1998; 13(5): 611-9.
5. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implants 1999; 14(4): 529-35.
6. Brånemark R, Öhrnell LO, Nilsson P, Thomsen P. Biomechanical characterization of osseointegration during healing: an experimental in vivo study in the rat. Biomaterials 1997 ; 18(14): 969-78.

7. Kaptein ML, De Lange GL, Blijdorp PA. Peri-implant tissue health in reconstructed atrophic maxillae--report of 88 patients and 470 implants. J Oral Rehabil 1999; 26(6): 464-74.
8. Tinsley D, Watson CJ, Ogden AR. A survey of U.K. centres on implant failures. J Oral Rehabil 1999; 26(1): 14-8.
9. Türker M, Yücetaş Ş. Ağız, diş, çene hastalıkları ve cerrahisi. 4. baskı. Ankara: Özyurt matbaacılık hizmetleri; 2004. p.501-533.
10. Balleri P, Cozzolino A, Ghelli L, Momicchioli G, Varriale A. Stability measurements of osseointegrated implants using Osstell in partially edentulous jaws after 1 year of loading: a pilot study. Clin Implant Dent Relat Res 2002; 4(3): 128-32
11. Morris HF, Winkler S, Ochi S. The ankylos endosseous dental implant: assessment of stability up to 18 months with the Periotest. J Oral Implantol 2000; 26(4):291-9.
12. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. Int J Prosthodont 1998; 11(5):491-501
13. Balshi SF, Allen FD, Wolfinger GJ, Balshi TJ. A resonance frequency analysis assessment of maxillary and mandibular immediately loaded implants. Int J Oral Maxillofac Implants 2005; 20(4): 584-94.
14. Dario LJ, Cucchiaro PJ, Deluzio AJ. Electronic monitoring of dental implant osseointegration. J Am Dent Assoc 2002;133(4): 483-90.

15. Brånemark R, Brånemark PI, Rydevik B, Myers RR. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: a review. *J Rehabil Res Dev* 2001; 38(2): 175-81.
16. Branemark PI. Introduction to Osseointegration. In: . Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T editors. *Tissue-integrated prostheses. Osseointegration in clinical dentistry*. 3 rd ed. Chicago: Quintessence; 1989. p.11-76
17. Klinger A, Mijiritsky E, Kohavi D. Biological and clinical rationale for early implant loading. *Compend Contin Educ Dent* 2006; 27(1): 29-34.
18. Huang HM, Chiu CL, Yeh CY, Lee SY. Factors influencing the resonance frequency of dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(10):1184-8.
19. Huang HM, Pan LC, Lee SY, Chiu CL, Fan KH, Ho KN. Assessing the implant/bone interface by using natural frequency analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90(3):285-91.
20. Bischof M, Nedir R, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Implant stability measurement of delayed and immediately loaded implants during healing. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15(5):529-39.
21. Huang HM, Lee SY, Yeh CY, Lin CT. Resonance frequency assessment of dental implant stability with various bone qualities: a numerical approach. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13(1): 65-74.

22. Friberg B, Sennerby L, Linden B, Gröndahl K, Lekholm U. Stability measurements of one-stage Brånemark implants during healing in mandibles. A clinical resonance frequency analysis study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28(4):266-72.
23. Nkenke E, Hahn M, Weinzierl K, Radespiel-Tröger M, Neukam FW, Engelke K. Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(5):601-9.
24. Vidyasar L, Salms G, Apse P, Teibe U. Investigation of Initial Implant Stability with Different Dental Implant Designs. An Pilot Study Using Resonance Frequency Analysis. *Stomalogija, Baltic Dental and Maxillofacial journal* 2004; 6: 35-39.
25. Homolka P, Beer A, Birkfellner W, Nowotny R, Gahleitner A, Tschabitscher M, Bergmann H. Bone mineral density measurement with dental quantitative CT prior to dental implant placement in cadaver mandibles: pilot study. *Radiology* 2002; 224(1): 247-52.
26. Friberg B, Gröndahl K, Lekholm U, Brånemark P-I. Longterm follow-up of severely atrophic edentulous mandibles reconstructed with short Brånemark implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2000; 3: 184-189.
27. Zix J, Kessler-Liechti G, Mericske-Stern R. Stability measurements of 1-stage implants in the maxilla by means of resonance frequency analysis: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20(5): 747-52.

28. Vidyasar L, Salms G, Apse P, Teibe U. Dental Implant Stability at Stage I and II Surgery as Measured Using Resonance Frequency Analysis. *Stomalogija, Baltic Dental and Maxillofacial journal* 2004; 6: 35-39.
29. Schliephake H, Sewing A, Aref A. Resonance frequency measurements of implant stability in the dog mandible: experimental comparison with histomorphometric data. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35(10): 941-6.
30. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15(5): 520-8.
31. Sennerby L, Meredith N. Resonance Frequency Analysis. Current knowledge and clinical implications (Extract). Newsletter Osstell user group, septembre 2002.
32. Valderrama P, Oates TW, Jones AA, Simpson J, Schoolfield JD, Cochran DL. Evaluation of two different resonance frequency devices to detect implant stability: a clinical trial. *J Periodontol* 2007; 78(2): 262-72.
33. Xiang W, Baolin L, Yan J, Yang X. The effect of bone morphogenetic protein on osseointegration of titanium implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51(6): 647-51.
34. Nakashima M, Reddi AH. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nat Biotechnol* 2003; 21(9): 1025-32.

35. Cook SD, Salkeld SL, Rueger DC. Evaluation of recombinant human osteogenic protein-1 (rhOP-1) placed with dental implants in fresh extraction sites. *J Oral Implantol* 1995; 21(4): 281-9.
36. Sykaras N, Iacopino AM, Triplett RG, Marker VA. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the osseointegration of dental implants: a biomechanics study. *Clin Oral Investig* 2004; 8(4): 196-205.
37. Stenport VF, Olsson B, Morberg P, Törnell J, Johansson CB. Systemically administered human growth hormone improves initial implant stability: an experimental study in the rabbit. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001; 3(3): 135-41.
38. Sykaras N, Woody RD, Iacopino AM, Triplett RG, Nunn ME. Osseointegration of dental implants complexed with rhBMP-2: a comparative histomorphometric and radiographic evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19(5): 667-78.
39. Sykaras N, Triplett RG, Nunn ME, Iacopino AM, Opperman LA. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on bone regeneration and osseointegration of dental implants. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12(4): 339-49.
40. Monov G, Fuerst G, Tepper G, Watzak G, Zechner W, Watzek G. The effect of platelet-rich plasma upon implant stability measured by resonance frequency analysis in the lower anterior mandibles. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16(4):461-5.

41. Albrektsson T, Wennerberg A. The impact of oral implants - past and future, 1966-2042. *J Can Dent Assoc* 2005; 71(5): 327.
42. Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor-beta1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(6): 724-9.
43. Oyama T, Nishimoto S, Tsugawa T, Shimizu F. Efficacy of platelet-rich plasma in alveolar bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(5): 555-8.
44. Rodriguez A, Anastassov GE, Lee H, Buchbinder D, Wettan H. Maxillary sinus augmentation with deproteinated bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseous implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(2): 157-63.
45. Thorwarth M, Wehrhan F, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J, Schlegel KA. PRP modulates expression of bone matrix proteins in vivo without long-term effects on bone formation. *Bone* 2006; 38(1): 30-40.
46. Mannai C. Early implant loading in severely resorbed maxilla using xenograft, autograft, and platelet-rich plasma in 97 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(9):1420-6.
47. Gandhi A, Doumas C, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 2006; 38(4): 540-6

48. Akeda K, An HS, Okuma M, Attawia M, Miyamoto K, Thonar EJ, Lenz ME, Sah RL, Masuda K. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14(12):1272-80.
49. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 ;62(4):489-96
50. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002 Feb;22(1):45-53.
51. Tözüm TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc* 2003; 69(10): 664.
52. Schilephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31(5): 469-84.
53. Anila S, Nandakumar K. Applications of platelet rich plasma for regenerative therapy in periodontics. *Trends Biomater Artif Organs* 2006; 20 (1):78-83.
54. Tsay RC, Vo J, Burke A, Eisig SB, Lu HH, Landesberg R. Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 521-528.

55. Yamada, Y., Ueda, M., Naiki, T. & Nagasaka, T. Tissue-engineered injectable bone regeneration for osseointegrated dental implants. *Clinical Oral Implants Research* 2004; 15:589–597.
56. Zechner W, Tangl S, Tepper G, Fürst G, Bernhart T, Haas R, Mailath G, Watzek G. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18(1): 15-22.
57. Merckx MA, Fennis JP, Verhagen CM, Stoelinga PJ. Reconstruction of the mandible using preshaped 2.3 mm titanium plates, autogenous particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma: a report on eight patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33(8): 733-9.
58. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Araújo SR, Feher O, dos Santos MO, Zardetto C. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(2): 349-55.
59. Plachokova AS, van den Dolder J, Stoelinga PJ, Jansen JA. The bone regenerative effect of platelet-rich plasma in combination with an osteoconductive material in rat cranial defects. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(3): 305-11.
60. Ferreira CF, Carriel Gomes MC, Filho JS, Granjeiro JM, Oliveira Simões CM, Magini Rde S. Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. *Clin Oral Implants Res* 2005 ; 16(4): 456-60.

61. Abramson ZR, Chang P, Cirelli JA, Jinm Q, Sugai J, Giannobile WV. PDGF gene therapy to promote oral implant osseointegration. *European Cells And Materials* 2007; 13 Supp. 2: 43-44.
62. Becker W, Lynch SE, Lekholm U, Becker BE, Caffesse R, Donath K, Sanchez R. A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *J Periodontol* 1992; 63(11): 929-40.
63. Fuerst G, Gruber R, Tangl S, Sanroman F, Watzek G. Enhanced bone-to-implant contact by platelet-released growth factors in mandibular cortical bone: a histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18(5): 685-90.
64. Casati MZ, de Vasconcelos Gurgel BC, Gonçalves PF, Pimentel SP, da Rocha Nogueira Filho G, Nociti FH Jr, Sallum EA. Platelet-rich plasma does not improve bone regeneration around peri-implant bone defects--a pilot study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36(2): 132-6.
65. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* 2004; 34(4): 665-71
66. You TM, Choi BH, Li J, Jung JH, Lee HJ, Lee SH, Jeong SM. The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(4): e8-12.

67. Fürst G, Gruber R, Tangl S, Zechner W, Haas R, Mailath G, Sanroman F, Watzek G. Sinus grafting with autogenous platelet-rich plasma and bovine hydroxyapatite. A histomorphometric study in minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(4): 500-8.
68. Fontana S, Olmedo DG, Linares JA, Guglielmotti MB, Crosa ME. Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study. *Implant Dent* 2004; 13(1):73-8.
69. Boronat-López A, Peñarrocha-Diago M, Martínez-Cortissoz O, Mínguez-Martínez I. Resonance frequency analysis after the placement of 133 dental implants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(3): e272-6.
70. Ersanli S, Karabuda C, Beck F, Leblebicioglu B. Resonance frequency analysis of one-stage dental implant stability during the osseointegration period. *J Periodontol* 2005; 76(7): 1066-71.
71. Ostman PO, Hellman M, Wendelhag I, Sennerby L. Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery. *Int J Prosthodont* 2006; 19(1): 77-83.
72. Sykaras N, Iacopino AM, Triplett RG, Marker VA. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the osseointegration of dental implants: a biomechanics study. *Clin Oral Investig* 2004; 8(4): 196-205.
73. Bozkaya D, Muftu S, Muftu A. Evaluation of load transfer characteristics of five different implants in compact bone at different load levels by finite elements analysis. *J Prosthet Dent* 2004; 92: 523-30.

74. Liu CL. The impact of osseointegrated implants as an adjunct and alternative to conventional periodontal prosthesis. *Compend Contin Educ Dent* 2005; 26(9): 653-4

75. Pan RL, Ying SH. Mechanical properties of bone-implant interface : An in vitro model for the comparison of stability parameters affecting various stages during osseointegration for dental implant. *Proceedings of the 26th annual International conference of the IEEE EMBS*; 2004 Sept 1-5; San Francisco, USA.

76. Huwiler MA, Pjetursson BE, Bosshardt DD, Salvi GE, Lang NP. Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18(3): 275-80.

77. Butterfield KJ, Bennett J, Gronowicz G, Adams D. Effect of platelet-rich plasma with autogenous bone graft for maxillary sinus augmentation in a rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(3): 370-6.

78. Turkyilmaz I, Tözüm TF, Tumer C, Ozbek EN. Assessment of correlation between computerized tomography values of the bone, and maximum torque and resonance frequency values at dental implant placement. *J Oral Rehabil* 2006; 33(12): 881-8.

79. Pattijn V, Van Lierde C, Van der Perre G, Naert I, Vander Sloten J. The resonance frequencies and mode shapes of dental implants: Rigid body behaviour versus bending behaviour. A numerical approach. *J Biomech* 2006; 39(5): 939-47.

80. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14(4): 529-35.

81. 118. Cochran DL, Schenk RK, Lussi A, Higginbottom FL, Buser D. Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible. *J Biomed Mater Res* 1998; 40(1): 1-11.

82. 121. Gapski R, Wang HL, Mascarenhas P, Lang NP. Critical review of immediate implant loading. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(5): 515-27.

83. Hämmerle CH, Glauser R. Clinical evaluation of dental implant treatment. *Periodontol* 2000 2004; 34:230-9.

84. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 2007; 23(7): 844-54.

85. Tunalı B. Multi-disipliner bir yaklaşımla oral implantoloji. 2'inci baskı. İstanbul : Nobel Tıp Kitapevleri; 2000.

86. Anjard R. Mayan dental wonders. *Oral implantol* 1981; 9: 423-426.

87. Watzek, G, Blahout R. Historical Rewiew. In: Watzek, G. Endosseous implants :scientific and clinical aspects. 1st ed. Chicago : Quintessence Pub. Co; 1996. p.17-27

88. Barewal RM, Oates TW, Meredith N, Cochran DL. Resonance frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid-etched surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18(5): 641-51.
89. Hobo S. Ichida E, Garcia LT. Osseointegration and occlusal rehabilitation. 3rd ed. Tokyo: Quintessence; 1991. p 33-62
90. Zarb GA, Albrektsson T. Osseointegration – a requiem for the periodontal ligament?. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1991; 6(2): 88-91.
91. Albrektsson TO, Johansson CB, Sennerby L. Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. *Periodontol 2000* 1994; 4: 58-73.
92. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 2003; 67(8): 932-49.
93. 165. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont* 1998; 11(5): 391-401.
94. Stanford CM, Brand RA. Toward an understanding of implant occlusion and strain adaptive bone modeling and remodeling. *J Prosthet Dent* 1999; 81(5): 553-61.
95. Roberts WE. Bone tissue interface. *J Dent Educ* 1988; 52(12): 804-9

96. Leize EM, Hemmerlé J, Leize M. Characterization, at the bone crystal level, of the titanium-coating/bone interfacial zone. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11(4): 279-88.
97. Park JY, Davies JE. Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11(6): 530-9.
98. De Smet E, Jaecques S, Vandamme K, Vander Sloten J, Naert I. Positive effect of early loading on implant stability in the bi-cortical guinea-pig model. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16(4): 402-7.
99. Zoldos J, Kent JN. Healing of endosseous implants. In: Block MS, Kent JN. *Endosseous implants for maxillofacial reconstruction*. 1 st ed. Philadelphia: W.B Saunders company; 1995. 40-69
100. Gemmel C, Park J. Initial blood interactions with endosseous implant materials. In: Davies JE, ed. *Bone engineering* 1 st ed. Toronto: Em Squared Incorporated; 2000. p.108-117.
101. Albrektsson T, Berlundh T, Lindhe J. Historic background and current concepts. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP editors. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 4 th. ed. Copenhagen: Blackwell; 2002. p. 809-820.
102. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2003; 30(9): 809-18.

103. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. Clin Oral Implants Res 2003; 14(3): 251-62.

104. Sjöström M, Lundgren S, Nilson H, Sennerby L. Monitoring of implant stability in grafted bone using resonance frequency analysis. A clinical study from implant placement to 6 months of loading. Int J Oral Maxillofac Surg 2005; 34(1): 45-51.

105. Yıldırım G. Kemik içi Kök Şekli İmplantların Hemen ve Geç Dönem Yüklenmesinin Tedavinin Prognozu Üzerinde Etkisinin Rezonans Frekans Analizi Cihazı Kullanılarak Değerlendirilmesi. Doktora. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2006.

106. Aksoy A. İmplant Tedavisi Uygulanacak Bölgelerin Tomografik ve Histolojik Kemik Kalitesi Değerlendirilmesinin İmplant Stabilitesi ile Korelasyonu. Doktora. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2006.

107. Rabel A, Köhler SG, Schmidt-Westhausen AM. Clinical study on the primary stability of two dental implant systems with resonance frequency analysis. Clin Oral Investig 2007; 11(3):257-65.

108. Vidyasar L, Salms G, Apse P, Teibe U. The Influence of Site Preparation (Countersinking) on Initial Dental Implant Stability. An in vitro Study Using Resonance Frequency Analysis. Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial journal 2004; 6:14-16.

109. Beer A, Gahleitner A, Holm A, Tschabitscher M, Homolka P. Correlation of insertion torques with bone mineral density from dental

quantitative CT in the mandible. Clin Oral Implants Res 2003; 14(5): 616-20.

110. Vidyasar L, Apse P. Dental Implant Design and Biological Effects on bone-implant interface. Stomalogija, Baltic Dental and Maxillofacial journal 2004; 6: 51-54.

111. Miyamoto I, Tsuboi Y, Wada E, Suwa H, Iizuka T. Influence of cortical bone thickness and implant length on implant stability at the time of surgery--clinical, prospective, biomechanical, and imaging study. Bone 2005; 37(6): 776-80.

112. Chiesa R, Giavaresi G, Fini M, Sandrini E, Giordano C, Bianchi A, Giardino R. In vitro and in vivo performance of a novel surface treatment to enhance osseointegration of endosseous implants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103(6): 745-56.

113. Aspenberg P, Goodman S, Toksvig-Larsen S, Ryd L, Albrektsson T. Intermittent micromotion inhibits bone ingrowth. Titanium implants in rabbits. Acta Orthop Scand 1992; 63(2): 141-5.

114. Goodman SB. The effects of micromotion and particulate materials on tissue differentiation. Bone chamber studies in rabbits. Acta Orthop Scand Suppl 1994; 258: 1-43.

115. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, Lussi A, Steinemann SG. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. J Dent Res 2004; 83(7): 529-33.

116. Becker W, Becker BE, Ricci A, Bahat O, Rosenberg E, Rose LF, et al. A prospective multicenter clinical trial comparing one- and two-stage titanium screw-shaped fixtures with one-stage plasma-sprayed solid-screw fixtures. *Clin Implant Dent Relat Res* 2000;2: 159–65.

117. Hansson S, Norton M. The relation between surface roughness and interfacial shear strength for bone-anchored implants. A mathematical model. *J Biomech* 1999; 32: 829–36.

118. Testori T, Wiseman L, Woolfe S, Porter SS. A prospective multicenter clinical study of the Osseotite implant: four-year interim report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16(2): 193-200.

119. Conner KA, Sabatini R, Mealey BL, Takacs VJ, Mills MP, Cochran DL. Guided bone regeneration around titanium plasma-sprayed, acid-etched, and hydroxyapatite-coated implants in the canine model. *J Periodontol* 2003; 74(5): 658-68.

120. Wennerberg A, Hallgren C, Johansson C, Danelli S. A histomorphometric evaluation of screw-shaped implants each prepared with two surface roughnesses. *Clin Oral Implants Res* 1998; 9: 11–19.

121. Wennerberg A, Albrektsson T, Albrektsson B, Krol JJ. Histomorphometric and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. *Clin Oral Implant Res* 1996; 6: 24–30

122. Buser D, Schenk R, Steinemann S, Fiorellini J, Fox C, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium

implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 1991; 25: 889–902.

123. Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, Gavrilovic J, Black J, Peoch M. Dissemination of wear particles to the liver, spleen and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *J Bone Jt Surg Am* 2000; 82: 457–77.

124. Browne M, Gregson PJ. Effect of mechanical surface pretreatment on metal ions release. *Biomaterials* 2000; 21: 385–92.

125. Martini D, Fini M, De Pasquale V, Bacchelli B, Gamberini M, Tiniti A, et al. Detachment of titanium and fluorohydroxyapatite particles in unloaded endosseous implants. *Biomaterials* 2003; 24: 1309–16.

126. Gotfredsen K, Karlsson U. A prospective 5-year study of fixed partial prostheses supported by implants with machined and TiO₂-blasted surface. *J Prosthodont* 2001; 10: 2–7

127. Rasmusson L, Roos J, Bystedt H. A 10-year follow-up study of titanium dioxide-blasted implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005; 7: 36–42.

128. Wong M, Eulenberger J, Schenk R, Hunziker E. Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. *J Biomed Mater Res* 1995; 29: 1567–75.

129. De Wild M. Superhydrophilic SLActive implants. *Starget focus*. 2006; 4: 6-9.

130. Rupp F, Scheideler L, Olshanska N, de Wild M, Wieland M, Geis-Gerstorfer J. Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces. *J Biomed Mater Res A* 2006; 76(2): 323-34.
131. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, Boyan BD. High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *J Biomed Mater Res* 2005; 74(1): 49-58.
132. Alsaadi G, Quirynen M, Michiels K, Jacobs R, van Steenberghe D. A biomechanical assessment of the relation between the oral implant stability at insertion and subjective bone quality assessment. *J Clin Periodontol* 2007; 34(4): 359-66.
133. Wilson T G. Selection of individual implants. In: Wilson T G. *ITI dental implants :planning, placement, restoration, and maintenance*. 1 st. ed. Chicago: Quintessence; 1993. p 35-49.
134. Lekholm U, Zarb GA. Patient selection and preparation In: . Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T editors. *Tissue-integrated protheses*. 3 rd ed. Chicago: Quintessence; 1989. p.199-209
135. Meredith N, Book K, Friberg B, Jemt T, Sennerby L. Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clin Oral Implants Res* 1997; 8(3): 226-33

136. Schlegel KA, Kloss FR, Kessler P, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Wiltfang J. Bone conditioning to enhance implant osseointegration: an experimental study in pigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18(4): 505-11.

137. Noguerol B, Muñoz R, Mesa F, de Dios Luna J, O'Valle F. Early implant failure. Prognostic capacity of Periotest: retrospective study of a large sample. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(4): 459-64.

138. Lachmann S, Laval JY, Jäger B, Axmann D, Gomez-Roman G, Groten M, Weber H. Resonance frequency analysis and damping capacity assessment. Part 2: peri-implant bone loss follow-up. An in vitro study with the Periotest and Osstell instruments. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(1): 80-4.

139. Meredith N, Shagaldi F, Alleyne D, Sennerby L, Cawley P. The application of resonance frequency measurements to study the stability of titanium implants during healing in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res* 1997; 8(3): 234-43.

140. Elias JJ, Brunski JB, Scarton HA. A dynamic modal testing technique for noninvasive assessment of bone-dental implant interfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11(6): 728-34.

141. Cranin AN, DeGrado J, Kaufman M, Baraoidan M, DiGregorio R, Batgitis G, Lee Z. Evaluation of the Periotest as a diagnostic tool for dental implants. *J Oral Implantol* 1998; 24(3): 139-46.

142. Periotest kullanma kılavuzu. Periotest Medizintechnik Gulden.[online] 2006 [cited 2007 sept 24] Available from : URL : http://www.medgulden.com/e/downloads/periotest_s_english.pdf.

143. Dergin C. ITI Dental İmplant Sisteminde Hemen Yüklemenin Marjinal Kemik Kaybına ve İmplantın Stabilitesine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi. Doktora. İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2006.

144. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006; 101(3): e45-50.

145. Sakoh J, Wahlmann U, Stender E, Nat R, Al-Nawas B, Wagner W. Primary stability of a conical implant and a hybrid, cylindric screw-type implant in vitro. Int J Oral Maxillofac Implants 2006; 21(4): 560-6.

146. Johansson P, Strid KG. Assessment of bone quality from cutting resistance during implant surgery. Int J Oral Maxillofac Implants 1994; 9:279–288.

147. Johansson CB, Albrektsson T. A removal torque and histomorphometric study of commercially pure niobium and titanium implants in rabbit bone. Clin Oral Implants Res 1991; 2: 24-29.

148. Branemark R. A biomechanical study of osseointegration. Doktora. Goteborg: University of Goteborg; 1996.

149. Donath K. Die trenn-dunnschliff-Technik zur Herstellung histologischer Präparate von nicht schneidbaren Geweben und Materialien. Der Präparator 1988; 34, 197-204.
150. Donath K, Kirsh A, Osborn J F. Zellulare Dynamik um enossale Titanimplantate. Fortschr Zahnarztl Implantol I, 1984; 24: 55-58
151. Veltri M, Balleri P, Ferrari M. Influence of transducer orientation on Osstell stability measurements of osseointegrated implants. Clin Implant Dent Relat Res 2007; 9(1): 60-4.
152. Turkyilmaz I, Sennerby L, Tumer C, Yenigul M, Avci M. Stability and marginal bone level measurements of unsplinted implants used for mandibular overdentures: a 1-year randomized prospective clinical study comparing early and conventional loading protocols. Clin Oral Implants Res 2006; 17(5): 501-509
153. Becker W, Sennerby L, Bedrossian E, Becker BE, Lucchini JP. Implant stability measurements for implants placed at the time of extraction: a cohort, prospective clinical trial. J Periodontol 2005; 76(3): 391-7.
154. Lachmann S, Jäger B, Axmann D, Gomez-Roman G, Groten M, Weber H. Resonance frequency analysis and damping capacity assessment. Part I: an in vitro study on measurement reliability and a method of comparison in the determination of primary dental implant stability. Clin Oral Implants Res. 2006; 17(1): 75-9.

155. Rasmusson L, Meredith N, Kahnberg KE, Sennerby L. Effects of barrier membranes on bone resorption and implant stability in onlay bone grafts. An experimental study. Clin Oral Implants Res 1999; 10(4): 267-77
156. Rasmusson L, Kahnberg KE, Tan A. Effects of implant design and surface on bone regeneration and implant stability: an experimental study in the dog mandible. Clin Implant Dent Relat Res 2000, 3(1):2-8.
157. Guyton A. The blood cells, hemoglobin and resistance to infection. In: Guyton A. Text book of medical physiology. 7 th. ed. Philadelphia: Saunders Collage Publishing; 1982. p70-76.
158. Philippart P, Brasseur M, Hoyaux D, Pochet R. Human recombinant tissue factor, platelet-rich plasma, and tetracycline induce a high-quality human bone graft: a 5-year survey. Int J Oral Maxillofac Implants 2003; 18(3): 411-6.
159. Carlson NE, Roach RB Jr. Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. J Am Dent Assoc 2002; 133(10): 1383-6.
160. Oprea WE, Karp JM, Hosseini MM, Davies JE. Effect of platelet releasate on bone cell migration and recruitment in vitro. J Craniofac Surg 2003; 14(3): 292-300.
161. Çakılcı B. Kemik İçi Defektlerin Tedavisinde trombosit Zengin Plazma Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırılması. Doktora. Ankara. Gazi Üniversitesi; 2007.

162. Davies JE, Hosseini MM. Histodynamics of endosseous wound healing. In: Davies JE, ed. Bone engineering. 1 st ed. Toronto: Em Squared Incorporated; 2000.p.1-14.
163. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev.* 2007; 21(2): 99-111.
164. Sarıgüney Y. periferik sinir yaralanmalarında trombositler zengin plazma'nın sinir rejenerasyonu üzerine etkisi. Doktora. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2006.
165. Junquera LC., Carneiro J., Kelley RO., Blood cell, Basic Histology. 9 th. ed. Appleton: Lange; 1992. Pp: 294-5.
166. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets.* 2001; 12(5): 261-73.
167. Carter CA, Jolly DG, Worden CE Sr, Hendren DG, Kane CJ. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. *Exp Mol Pathol.* 2003; 74(3):244-55.
168. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004; 91(1): 4-15.
169. Sánchez AR, Eckert SE, Sheridan PJ, Weaver AL. Influence of platelet-rich plasma added to xenogeneic bone grafts on bone mineral density associated with dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20(4): 526-32.

170. Jensen TB, Rahbek O, Overgaard S, Søballe K. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as enhancement of implant fixation. An experimental study in dogs. *J Orthop Res* 2004 ; 22(3): 653-8.
171. Wilson EMK, Barbieri CH, Mazzer N. Bone healing stimulation by platelet-rich autogenous plasma. An experimental study in rabbits. *Acta Ortop Bras* 2006; 14 (4): 208-212.
172. Thor A. On platelet-rich plasma in reconstructive dental Implant Surgery. Doktora. Göteborg: University Of Göteborg; 2006.
173. Yazawa M, Ogata H, Nakajima T, Watanabe N. Influence of antiplatelet substances on platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(6):714-8.
174. Ogino Y, Ayukawa Y, Tsukiyama Y, Koyano K. The effect of platelet-rich plasma on the cellular response of rat bone marrow cells in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 100(3): 302-7.
175. Thor A, Rasmusson L, Wennerberg A, Thomsen P, Hirsch JM, Nilsson B, Hong J. The role of whole blood in thrombin generation in contact with various titanium surfaces. 2007; 28(6): 966-74.
176. Kanno T, Takahashi T, Tsujisawa T, Ariyoshi W, Nishihara T. Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like cell proliferation and differentiation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(3): 362-9.
177. Gruber R, Varga F, Fischer MB, Watzek G. Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor,

microparticles and membranes. Clin Oral Implants Res 2002; 13(5): 529-35.

178. Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 95(5): 521-8.

179. Sugimori E, Shintani S, Ishikawa K, Hamakawa H. Effects of apatite foam combined with platelet-rich plasma on regeneration of bone defects. Dent Mater J 2006; 25(3): 591-6.

180. Floryan KM, Berghoff WJ. Intraoperative use of autologous platelet-rich and platelet-poor plasma for orthopedic surgery patients. AORN J 2004; 80(4): 668-74,

181. Choi BH, Zhu SJ, Kim BY, Huh JY, Lee SH, Jung JH. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. Int J Oral Maxillofac Surg, 2005; 34(4): 420-4

182. Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Klüter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. Int J Oral Maxillofac Surg 2002; 31(6): 615-9.

183. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. J Oral Maxillofac Surg 2002; 60(10): 1176-81.

184. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003; 18(1): 93-103.

185. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(6): 638-46

186. Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: ready or not? *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4):484-8.

187. Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(2): 213-8.

188. Pryor ME, Yang J, Polimeni G, Koo KT, Hartman MJ, Gross H, Agelan A, Manns JM, Wikesjö UM. Analysis of rat calvaria defects implanted with a platelet-rich plasma preparation: radiographic observations. *J Periodontol* 2005; 76(8): 1287-92.

189. Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RS, Ruben JL, van der Wal JE, Vissink A. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Implants Res* 2005; 16(3): 349-56.

190. Klongnoi B, Rupprecht S, Kessler P, Zimmermann R, Thorwarth M, Pongsiri S, Neukam FW, Wiltfang J, Schlegel KA. Lack of beneficial effects of platelet-rich plasma on sinus augmentation using a fluorohydroxyapatite or autogenous bone: an explorative study. *J Clin Periodontol* 2006; 33(7): 500-9.

191. Kim SG, Kim WK, Park JC, Kim HJ. A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60(9): 1018-25.

192. Bonewald LF, Mundy GR. Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling. *Clin Orthop Relat Res* 1990; (250): 261-76.

193. Klongnoi B, Rupprecht S, Kessler P, Thorwarth M, Wiltfang J, Schlegel KA. Influence of platelet-rich plasma on a bioglass and autogenous bone in sinus augmentation. An explorative study. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(3): 312-20.

194. Lind M, Overgaard S, Ongpipattanakul B, Nguyen T, B nger C, S balle K. Transforming growth factor-beta 1 stimulates bone ongrowth to weight-loaded tricalcium phosphate coated implants: an experimental study in dogs. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78(3): 377-82.

195. Mundy GR. Regulation of bone formation by bone morphogenetic proteins and other growth factors. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 324: 24-8.

196. . Aukhil I. Biology of wound healing. *Periodontol* 2000 2000; 22: 44-50.

197. Martinez-Gonzalez JM, Cano-Sanchez J, Gonzalo-Lafuente JC, Campo-Trapero J, Esparza-Gomez G, Seoane J. Do ambulatory-use Platelet-Rich Plasma (PRP) concentrates present risks? *Med Oral* 2002; 7(5): 375-90.
198. Lozada JL, Caplanis N, Proussaefs P, Willardsen J, Kammeyer G. Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: Part I--Background and processing techniques. *J Oral Implantol* 2001; 27(1): 38-4.
199. Steed DL. Modifying the wound healing response with exogenous growth factors. *Clin Plast Surg* 1998; 25(3): 397-405.
200. Petrungaro PS. Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compend Contin Educ Dent* 2001; 22(9): 729-32,
201. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17(1): 86-94.
202. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(1): 229-37
203. Roldán JC, Jepsen S, Miller J, Freitag S, Rueger DC, Açil Y, Terheyden H. Bone formation in the presence of platelet-rich plasma vs. bone morphogenetic protein-7. *Bone* 2004; 34(1): 80-90.

204. Swennen GR, Schutyser F, Mueller MC, Kramer FJ, Eulzer C, Schliephake H. Effect of platelet-rich-plasma on cranial distraction osteogenesis in sheep: preliminary clinical and radiographic results. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(3): 294-304.

205. Shen EC, Chou TC, Gau CH, Tu HP, Chen YT, Fu E. Releasing growth factors from activated human platelets after chitosan stimulation: a possible bio-material for platelet-rich plasma preparation. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(5): 572-8.

206. Babbush CA, Kevy SV, Jacobson MS. An in vitro and in vivo evaluation of autologous platelet concentrate in oral reconstruction. *Implant Dent* 2003; 12(1): 24-34

207. Arpornmaeklong P, Kochel M, Depprich R, Kübler NR, Würzler KK. Influence of platelet-rich plasma (PRP) on osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. An in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33(1): 60-70.

208. Cmolik BL, Spero JA, Magovern GJ et al. Redo cardiac surgery: Late bleeding complications from topical thrombin-induced factor five deficiency. *J Thorac Cardivasc Surg* 1993; 105: 222-224.

209. Muntean W, Zenz W, Finding K. et. al. Inhibitor to factor V after exposure to fibrin sealant during cardiac surgery in a two year old child. *Acta Paediatr* 1994;83: 84-87.

210. Sosolik RC, Theil KS, Brandt JT. Clinical pathology rounds anti-bovine thrombin antibody. *Lab Med* 1995; 83: 84-88.
211. Landesberg R, Moses M, Karparkin M. Risks of using platelet rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56(9): 1116-7.
212. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(3): 297-300
213. Stevens J. *Applied Multivariate Statistics for the Sciences*. 3rd ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1996
214. Rasmusson L, Meredith N, Cho IH, Sennerby L. The influence of simultaneous versus delayed placement on the stability of titanium implants in onlay bone grafts. A histologic and biomechanic study in the rabbit. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28(3): 224-31
215. Pattijn V, Jaecques SV, De Smet E, Muraru L, Van Lierde C, Van der Perre G, Naert I, Vander Sloten J. Resonance frequency analysis of implants in the guinea pig model: influence of boundary conditions and orientation of the transducer. *Med Eng Phys* 2007; 29(2): 182-90.
216. Farzad P, Andersson L, Gunnarsson S, Sharma P. Implant stability, tissue conditions, and patient self-evaluation after treatment with osseointegrated implants in the posterior mandible. *Clin Implant Dent Relat Res* 2004; 6(1): 24-32.

217. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. A 20-month clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 4: 297–303.
218. Lekholm U. The Branemark implant technique: a standardized technique under continuous development. In: Lancy WR, Tolman ED editors. *Tissue integration in oral, orthopedic and maxillofacial reconstruction*. 2 nd. Ed. Chicago: Quintessence; 1992. p. 194-199.
219. Oates TW, Valderrama P, Bischof M, Nedir R, Jones A, Simpson J, Toutenburg H, Cochran DL. Enhanced implant stability with a chemically modified SLA surface: a randomized pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22(5): 755-60.
220. Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18(4): 481-8.
221. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55(11): 1294-9.
222. Choi BH, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33(1):56-9.

223. Fennis JP, Stoelinga PJ, Jansen JA. Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33(1):48-55.

224. Gerard D, Carlson ER, Gotcher JE, Jacobs M. Effects of platelet-rich plasma on the healing of autologous bone grafted mandibular defects in dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(3):443-51.

225. Lucarelli E, Fini M, Beccheroni A, Giavaresi G, Di Bella C, Aldini NN, Guzzardella G, Martini L, Cenacchi A, Di Maggio N, Sangiorgi L, Fornasari PM, Mercuri M, Giardino R, Donati D. Stromal stem cells and platelet-rich plasma improve bone allograft integration. *Clin Orthop Relat Res* 2005; (435): 62-8.

226. Sammartino G, Tia M, Marenzi G, di Lauro AE, D'Agostino E, Claudio PP. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63(6):766-70.

227. Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile WV, Lynch SE. A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1997; 68(12): 1186-93.

228. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R, Schlegel KA. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in

critical-size defects. An animal experiment. Clin Oral Implants Res 2004; 15(2): 187-93.

229. Schlegel KA, Thorwarth M, Plesinac A, Wiltfang J, Rupprecht S. Expression of bone matrix proteins during the osseous healing of topical conditioned implants: an experimental study. Clin Oral Implants Res 2006; 17(6): 666-72.

230. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-derived bone allograft: Case series. J Periodontol 2000; 71 (10): 1654-1661.

231. Weibrich G, Kleis WK. Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system. Collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparation of platelet-rich plasma. Clin Oral Implants Res 2002; 13(4): 437-43.

10. EKLER

Tez çalışmamda ve doktora eğitimim boyunca bilgi, deneyim, yardımını esirgemeyen ve her konuda desteğini aldığım, mert ve sabırlı doktora danışmanın Sayın Prof. Dr. İnci KARACA'ya, bu çalışmanın protetik diş tedavisi ile ilgili kısmını özveri ile yürüten Sayın Doç. Dr. Gülfem ERGÜN, Dt. Ferhan EĞİLMEZ ve Dt. Işıl ÇEKİÇ'e, birlikte çalışarak pekçok şeyi öğrendiğim, ikinci hocam diyebileceğim Dr.Dt. Süleyman BOZKAYA'ya, adlarını teker teker burada yazamayacağım beraber çalıştığım bütün bölüm arkadaşlarıma, tez dönemim boyunca büyük anlayış, sabır gösteren ve destek veren Ayşegül Taşaltın'a ve bu günlere beni getiren aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Sinan

Soyadı: Mekikoğlu

Doğum Yeri ve Tarihi: İstanbul, 1977

Eğitimi:

Doktora Eğitimi: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı (2002-2008)

Lisans: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2001)

Lise: Mimar Kemal Lisesi
Cumhuriyet Lisesi

Ortaokul: Özel Namık Sözeri Lisesi

İlkokul: I. Murat ilkokulu
Sakarya ilkokulu

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri:

Ulusal Yayınlar:

1. MEKİKOĞLU S, KARACA İ.: Dudak-Damak Yarıklarının Etiyolojisi ve Sınıflandırılması. Akademik Dental Dişhekimliği Dergisi, 6(3):35-45, 2004.
2. MEKİKOĞLU S, KARACA İ. Dudak-Damak Yarıklı Hastalarda Görülen Yapı ve Fonksiyon Problemleri . Akademik Dental Dişhekimliği Dergisi, 6(4):14-23, 2004.
3. BOZKAYA S ,MEKİKOĞLU S, BARIS E, KARACA İ. Adenomatoid Odontojenik Tümör : Olgu Bildirimi. Akademik Dental Dişhekimliği Dergisi, 24(1):64-67, 2005

Projeler:

1. Trombositten Zengin Plazmanın İmplant Stabilitesi Üzerindeki Etkisinin Rezonans Frekans Analizi İle İncelenmesi, Gazi Üniversitesi Projesi, **Araştırmacı**, 2006.