T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LOKAL OLARAK ALLOGREFTLE BERABER UYGULANAN PLATELET-RİCH –FİBRİN (PRF) VEYA RİFAMİSİNİN KORONAL AÇIKLIĞI OLAN DENTAL İMPLANTLARIN OSSEOİNTEGRASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

İLHAMİ SANCAR ŞİMŞEK

DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

2015

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LOKAL OLARAK ALLOGREFTLE BERABER UYGULANAN PLATELET-RİCH –FİBRİN (PRF) VEYA RİFAMİSİNİN KORONAL AÇIKLIĞI OLAN DENTAL İMPLANTLARIN OSSEOİNTEGRASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

İLHAMİ SANCAR ŞİMŞEK

DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İLKER ÖZEÇ

SİVAS
2015

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan Prof. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ _____
Üye Prof. Dr. Hasan YELER _____
Üye Doç. Dr. H. Hüseyin KÖŞGER _____
Üye Yrd. Doç. Dr. Vildan BOSTANCI_____
Üye (Danışman) Doç. Dr. İlker ÖZEÇ _____

ONAY

Bu tez çalışması, 05/ 02/ 2015 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali ÇELİKSÖZ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu proje, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından DİŞ-126 No' lu proje olarak desteklenmiştir. Maddi desteğinden dolayı CÜBAP'a,

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın. Doç. Dr. İlker ÖZEÇ'e,

Laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Çukurova Üniversitesi Diş, Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ ve değerli öğretim üyesi Doç. Dr. M. Emre BENLİDAYI' ya,

Çalışmanın istatistiksel analizini yapan, istatistik bilgisi ve deneyimini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ziynet ÇINAR' a,

Çalışmanın hiçbir aşamasında yardımını esirgemeyen Dr. Dt. Emin ÜN' e,

Her konuda sabır gösterip, yardımlarını esirgemeyen ve benim bu günlere gelmemi sağlayan AİLEME,

Sonsuz sevgisi, sabrı ve hoşgörüsü ile bana her zaman destek olan, fikirleri ile ufkumu açan, çalışmalarım sırasında benim için her türlü fedakârlığı gösteren çok sevgili eşim Seda GÜRAY ŞİMŞEK' e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

LOKAL OLARAK ALLOGREFTLE BERABER UYGULANAN PLATELET-RİCH –FİBRİN (PRF) VEYA RİFAMİSİNİN KORONAL AÇIKLIĞI OLAN DENTAL İMPLANTLARIN OSSEOİNTEGRASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

İlhami Sancar ŞİMŞEK
Doktora Tezi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. İlker ÖZEÇ
2015/112 sayfa

Çekim soketlerine anında implant yerleştirilmesi hastaların toplam tedavi sürelerini kısaltmaktadır. Deneysel hayvan modellerinde cerrahi olarak oluşturulan kemik defektleri çekim soketini temsil etmektedir. Bu defektlerin tedavisinde farklı cerrahi teknikler, biyomateryaller ve anabolik ajanların başarısı değerlendirilmiştir. Son yıllarda yapılan temel bilimsel ve deneysel hayvan çalışmaları özellikle bazı anabolik ajanların kemik rejenerasyonuna etkisi üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalara göre; PRF (Platelet-rich fibrin) ve rifamisinin kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmekte fakat dental implatın çevresine insan kaynaklı greftle beraber uygulandıklarında osseointegrasyona ve implant çevresinde yeni oluşan kemiğe etkileri konusunda yeterli bilgi mevcut değildir ve herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; dental implant çevresine allogreftlerle beraber uygulanan rifamisin veya PRF'nin osseointegrasyona etkileriyle beraber, kemik implant kontağına ve yeni oluşan kemik miktarına etkilerini histolojik olarak ve dental implantların stabilitesine etkisinin rezonans frekans analizi (RFA) ile değerlendirilmesidir.

Deneysel çalışmamızda 24 adet erkek, beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Deney hayvanları her birinde 8 adet tavşan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı; kontrol grubu, birinci ve ikinci deney grubu olarak. Tavşanların tibialarına

9 mm çapında ve 4 mm derinliğinde defekt oluşturuldu. Dental implant materyali olarak SLA yüzeye sahip 3.0 mm çapında ve 10 mm uzunluğunda implantlar seçilerek, oluşturulan defektin tam ortasına yerleştirildi. Kontrol grubu: Dental implantların koronal açıklığına greft uygulandı (n=8), grup 1: Dental implantın koronal açıklığına greft ve rifamisin uygulandı (n=8), grup 2: Dental implantın koronal açıklığına greft ve PRF uygulandı (n=8).

Tüm hayvanlar 28. günde sakrifiye edildi. İmplantlar çevrelerindeki defektlerle birlikte blok şekilde çıkarıldı. Deney hayvanlarının rezonans frekans analizi (RFA) ISQ değerleri 0. ve 28. gün OstellMentor cihazıyla ölçüldü. Histomorfometrik analiz için undekalsifiye kesitler hazırlandı ve veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Sonuç olarak yapılan histolojik değerlendirmede rifamisin ve PRF' nin kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu ve dental implant çevresine greftle beraber uygulanmaları halinde kemik iyileşmesini ve implantın stabilitesini arttırdığı görüldü. RFA bulguları da histolojik değerlendirmeyi destekler nitelikte bulundu. Ayrıca PRF' nin kemik iyileşmesi üzerine olan olumlu etkisi rifamisinden anlamlı derecede fazla bulundu.

Anahtar kelimeler: Allogreft, rifamisin, PRF (Platelet-rich fibrin), Histomorfometri, Dental İmplant, Rezonans Frekans Analizi (RFA).

ABSTRACT

AN EXPERIMENTAL INVESTIGATION ON THE EFFECTS OF LOCALLY APPLIED ALLOGRAFT WITH PLATELET-RICH FIBRIN (PRF) OR RIFAMYCIN FOR BONE REGENERATION AND OSSEOINTEGRATION IN SURGICALLY CREATED BONE DEFECTS AROUND DENTAL IMPLANTS

Doctorate Thesis, Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Supervisor: Doç. Dr. İlker ÖZEÇ
2015/112 pages

Immediate placement of dental implants in to fresh extraction sockets decreases the total treatment time for patients. Surgically created bone defects around dental implants stimulate fresh extraction sockets in experimental animal models. The success of various surgical technics, biomaterials and anabolic agents has been evaluated in treatment of such defects. In recent years, basic science and experimental animal studies have exclusively focused on the bone regeneration effect of some anabolic agents. The bone regeneration effect of Platelet-rich fibrin and rifamycin with bone grafts in surgically created bone defects around dental implants has not been evaluated yet.

The aim of this experimental study is to evaluate the effect of Platelet-rich fibrin (PRF) and rifamycin on new bone formation, bone implant contact and residual grafts by applying allografts combined with PRF and rifamycin on the bone defect around the implant and performing histomorfometric analysis, also investigate of the implant stability by resonance frequency analysis.

Total of 24 New Zeland white male rabbits were used. Works were consisted of three groups: control group, first and second groups.Totally 9 mm defect were created rabbits tibia bone around the implants.The size of the defects was 9 mm in diameter and 4 mm in depth. Twenty four SLA surface dental implants (3.0 mm width, 10 mm lenght) were placed at the center of the surgically created uniform defects. Control group: Only allograft; coronally definition

implants (n=8), group 1: Allografts with rifamycin; coronally definition implants(n=8), group 2: Allografts with PRF; coronally definition implants (n=8).

On the 28st day animals were sacrificed for histological evaluation. Resonance frequency measurements (RFA) were made by Osstell ISQ intraoperatively and on the post-operative 28th day. The implants with surrounding bone defects were removed en bloc. Afterwards, undecalcified sections were prepared for histomorphometric analysis. The data were analyzed statistically.

As a result; rifamycin and PRF could use allografts on the defect around the implant, because they have positive effects on the bone healing and implant stability. RFA support the histological evaluation. Also positive effects of PRF on new bone formation and implant stability were found significantly higher than rifamycin.

Key words: Allograft, Rifamycin, PRF, Histomorphometrical Analysis, Dental Implant, Resonance Frequency Analysis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **iii**

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **vi**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xi**

SİMGELER DİZİNİ ..... **xiv**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **xv**

KISALTMALAR DİZİNİ ..... **xvi**

1.GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Kemik İyileşmesi 3

2.2. Temel Kemik Biyolojisi 3

2.3. Kemik Hücreleri 3

2.4. Kemik İyileşmesi Mekanizmasına Genel Bakış 5

2.5. Doku Formasyonu 5

2.6. Uygun Kemik Greftinin Seçilme Kriterleri 6

2.6.1. Ortamda Kemik Oluşturan Hücrelerin Bulunması 7

2.6.2. Alıcı Sahanın Greftin Kanlanmasını Sağlayacak Durumda Olması 8

2.6.3. İyileşme Sırasında Greftin Stabil Olması 8

2.6.4. Fleplerin Gerilimsiz Süture Edilmelisi 8

2.6.5. Karar Verme Süreci 9

2.6.5.1.Alıcı Sahadaki Kemik Kalitesi 9

2.6.5.2. Alıcı Sahadaki Kemik Miktarı 11

2.6.5.3. Greftin Stabilizasyonu 11

2.7. Çene Cerrahisinde Greft Uygulamaları 12
2.7.1. Çene Cerrahisinde Uygulanan Greft Endikasyonları 12
2.7.2. Greft Materyallerinin Sınıflandırılması 13
2.7.2.1. Otojen Greftler (Otogreftler) 13
2.7.2.2. Homojen Greftler (Homogreftler) 13
2.7.2.2.1. Allogreftler 14
2.7.2.2.1.1. Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti 14
2.7.2.2.1.2. Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti 14
2.7.2.2.1.3.Işınlanmış Kansellöz Kemik Allogrefti 15
2.7.2.2.1.4. DBM 15
2.7.2.3. Heterojen Greftler (Heterogreftler – Ksenogreftler) 15
2.7.2.4. Sentetik Greft Materyalleri (Alloplastlar) 16
2.8. Dental İmplantoloji 16
2.9. İmmediyat İmplant Uygulanması 18
2.9.1.İmmediyat İmplant Uygulamalarında Boyun Bölgesi Tedavi Önerileri 18
2.9.2. İmmediyat İmplant Uygulamalarında Bukkal Defektin Tedavi Seçenekleri 21
2.10. Osseointegrasyon 22
2.11. İmplant Stabilite Ölçümleri 22
2.11.1. Rezonans Frekans Analizi (RFA) 22
2.12. Yara İyileşmesinde Etkili Olan Büyüme Faktörleri 24
2.13. Platelet–Rich Fibrin (PRF) 27
2.14. Rifamisin 31
3.GEREÇ ve YÖNTEM 33

3.1.Cerrahi işlemler 33
3.2.Rezonans Frekans Analizi 45
3.3. Histolojik Değerlendirme ve Histomorfometri için Kesitlerin Hazırlanması 46
3.4. İstatistiksel Analiz 53
4.BULGULAR 54
4.1. Rezonans Frekans Analizi Bulguları 54
4.2. Histolojik Bulgular 56
4.3. Histomorfometrik Bulgular 61
4.3.1.Kemik İmplant Kontağı Değerlendirilmesi 61
4.3.2. Yeni Oluşan Kemik Alanının Değerlendirilmesi 62
4.3.3. Kemikleşmeden Kalan Greft Miktarının Değerlendirilmesi 63
5. TARTIŞMA 65
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 91
KAYNAKLAR 92
ÖZGEÇMİŞ 110

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Osstell Mentor cihazı, (Osstell AB, Sweden) 24

Şekil 2.2. Osstell ISQ' nun iletken parçası Smartpeg. 24

Şekil 2.3. Kemik iyileşmesi için greftle uygulanan antibakteriyel ajan 32

Şekil 3.1. PRF elde edilmesi 34

Şekil 3.2. Tavşan tibialarının tıraşlanması ve antiseptik solüsyon ile temizlenmesi .. 35

Şekil 3.3. İnsizyon ve künt diseksiyonun ardından kemiğe ulaşılması 36

Şekil 3.4. 9 mm çapındaki trephine frez ile defektin oluşturulması 37

Şekil 3.5. Rond frezle işaretleme işlemi 37

Şekil 3.6. Trephine frezle oluşturulan defektin çıkartılması 38

Şekil 3.7. Dental implantın raşet yardımıyla yerleştirilmesi 39

Şekil 3.8. Dental implantın yerleştirildikten sonraki görünümü 39

Şekil 3.9. PRF elde edilmesi; implant ve defekte PRF uygulanması 40

Şekil 3.10. Uygulanan cerrahi yöntemin şematik görüntüsü 41

Şekil 3.11. Defekt ile dental implant arasında kalan bölgeye greft uygulanması 41

Şekil 3.12**.** İmplant çevresindeki defekte greft+rifamisin uygulanması 42

Şekil.3.13. İmplant çevresineki defekte greft+PRF uygulanması 42

Şekil 3.14. Rezonans frekans analizi ile ölçüm yapılması 43

Şekil 3.15. Operasyon bölgesinin primer olarak kapatılması 44

Şekil 3.16. İmplant uygulanan kemik segmentlerinin çıkarıldıktan sonraki görünümü 46

Şekil 3.17 Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi. 47

Şekil 3.18. Işıklı polimerizasyon ünitesi 48

Şekil 3.19. Örnekleri lama yapıştırma ünitesi 48

Şekil 3.20. Hassas kesme cihazı 49

Şekil 3.21.Mikro aşındırma yüzeyi 50

Şekil 3.22. Histomorfometrik ölçümlerin yapıldığı analiz alanı. 51

Şekil 3.23. Histomorfometrik analiz cihazları 52

Şekil 4.1. Gruplara ait ISQ 0.gün ve 28.gün değerlerinin dağılımı 55

Şekil 4.2. Herbir grupta ölçülen ISQ 0.gün ve ISQ 28.gün değerlerinin dağılımı 55

Şekil.4.3. 28 günlük iyileşme sonunda greft grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. G: rezorbe olmadan kalan greft partikülü. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x. 57

Şekil.4.4. Greft grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. G: rezorbe olmadan kalan greft partikülü. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x. 57

Şekil.4.5. Greft grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. G: rezorbe olmadan kalan greft partikülü. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 8x. 58

Şekil.4.6. 28 günlük iyileşme sonunda greft+ rifamisin grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. G: rezorbe olmadan kalan greft partikülü. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x. 58

Şekil.4.7. 28 günlük iyileşme sonunda greft+rifamisin grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x. 59

Şekil.4.8. Greft+ rifamisin grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. G: rezorbe olmadan kalan greft partikülü. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x. 59

Şekil.4.9. 28 günlük iyileşme sonunda greft+PRF grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x. 60

Şekil.4.10. Greft+PRF grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x. 60

Şekil.4.11. Greft+PRF grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 8x. 61

Şekil 4.12 Gruplara ait kemik implant kontağı yüzdeleri 62

Şekil 4.13. Gruplara ait kemik ölçüm değerlerinin dağılımı..... 63
Şekil 4.14. Tüm gruplara ait greft ölçüm değerlerinin dağılımı 64

SİMGELER DİZİNİ

Ml: Mililitre

Mm: Milimetre

Cm: Santimetre

Gr: Gram

Kg: Kilogram

atm: 1 Atmosfer basınç

Rpm: devir/dakika (round per minute)

Hz: Hertz

Dk: Dakika

µm: nanometre

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Uygulanan cerrahi yöntemin şematik görüntüsü. 45

Tablo 3.2. Bu analizlere göre ortaya çıkan değerlendirme kriterleri şunlardır: 52

Tablo 4.1. Tüm gruplara ait 0.gün ve 28.gün ISQ ölçümlerinin karşılaştırılması 56

Tablo 4.2. Tüm gruplara ait ölçümlerin karşılaştırılması..... 64

KISALTMALAR DİZİNİ

BMP: Kemik morfojenik proteini

DBM: Demineralize kemik matriksi

DFDBA: Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti

FDBA: Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

GM: Jelatin mikroküre

HA: Hidroksiapatit

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

im: İntramuskuler

ISQ: Osstell Stabilite Ölçüm Birimi (Implant Stability Quotient)

iv: İntravenöz

KİK: Kemik implant kontağı

MP: Morfojenik protein

MRSA: Metisiline dirençli Stafilococcus aureus

MSC: Mezenşimal kök hücre

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü

PRP: Trombositten zengin plazma

PTH: Paratiroid hormon

PRF: Platelet-rich fibrin

RFA: Rezonans frekans analizi

rhBMP: Rekombinant kemik morfojenik proteini

SLA: Kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş

TCP: Trikalsiyum fosfat

TGF: Dönüştürücü büyüme faktörü

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

YKR: Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1960' lı yıllarda Branemark ve ekibi[1] tarafından yürütülen çalışmalar dental implant uygulamalarının temelini oluşturur. Bu çalışmalar ışığında Branemark ve ark.[2] osseointegrasyonu; "yaşayan kemik dokusu ile titanyum implant arasında, ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile gözlenen direkt temas" şeklinde tanımlamışlardır.[3] İmplantoloji alanındaki ilerlemeler sayesinde diş kayıplarında uygulanan geleneksel protetik tedavi yöntemlerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Standardize edilmiş hassas cerrahi teknikler, geliştirilen makro ve mikro implant yüzey özellikleri ve planlama yöntemleri sayesinde dental implant uygulamalarıyla öngörülebilir yüksek başarı oranları elde edilmektedir.[4]

Dental implantlar, total parsiyel dişsizlik gibi durumlarda sabit ve hareketli protetik rehabilitasyona alternatif olarak son dönemlerde başarılı ve yaygın şekilde kullanılmaktadır.[1] Dental implantlar klinik olarak uzun dönem başarısı ortaya konmuş, tercih edilen bir protetik tedavi alternatifi haline gelmiştir. Geleneksel protezlerle karşılaştırıldığında estetik, rahatlık ve stabilite açısından hastalar dental implant destekli protezlerden çok memnun olduklarını ve yaşam standartlarını yükselttiğini bildirmişlerdir.[2] Dental implantlar tercih edilen ve etkili bir tedavi yöntemi olsa da bu etkinlik iyileşme dönemindeki başarılı osseointegrasyona bağlıdır. İmplant başarısında birçok faktör rol oynamaktadır. Bu sebeple halen daha çok araştırma ve geliştirmeye gereksinim duyan bir konudur.[3,4,5]

Özellikle çekim soketine implant uygulamalarında soketin iyileşmesini bekleyip daha sonra implant uygulanması ciddi bir problemdir. Ayrıca iyileşme süresinin uzun olması hekim-hasta ilişkisini olumsuz etkilemektedir. Bu sebeple son yıllarda yoğun bir şekilde çekim soketine immediyat implant uygulanması ve implantla kemik duvarları arasındaki boşluğu doldurmak için bir sürü çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların önemli bir bölümü osseintegrasyonu kısaltmak üzerinde ve bir bölümü de kemik iyileşmesini hızlandıracak lokal biyomateryal

uygulamaları üzerinde yoğunlaşmaktadır. Büyüme faktörlerinin osseointegrasyon süresine olumlu etkileri olduğu ve süreyi kısalttığı çalışmalarda bildirilmiştir.[6,7,8,9]

Literatür taraması yapıldığında, PRF (Platelet-rich fibrin) ve rifamisin uygulamasının dental implantların osseointegrasyonu üzerinde etkisini RFA (rezonans frekans analizi) ile değerlendiren az sayıda çalışma bulunduğu görülürken PRF ve rifamisinin greftle beraber implant boyun bölgesine uygulamasıyla ilgili çok daha az sayıda çalışmaya rastlanmıştır.[7,10] Mevcut çalışmalar genellikle hayvanlar üzerinde yürütülen veya insanda, PRP ve PRGF uygulamasına yönelik çalışmalardır. PRF uygulaması ve osseointegrasyon ile ilgili çalışmalar genellikle peri-implant defektlerin tedavisine yöneliktir ve sağlıklı dokularda stabiliteyi arttırmaya ve kemik-implant kontağına yönelik çalışmalara rastlanmamıştır.[6,11,12]

PRF içeriğindeki büyüme faktörlerini aşamalı olarak salgılama özelliği sayesinde; implant etrafındaki kemiğin iyileşme hızı arttırılabilir, daha kaliteli kemik oluşumunu sağlanabilir ve böylelikle osseointegrasyon süresi kısaltıltılabilir. Bu çalışmada amacımız; çekim soketine implant uygulanmasını temsil etmektir. Kemik iyileşmesine pozitif etkisi olan rifamisin ve PRF‘ nin greftle beraber uyulanarak implant osseointegrasyonu üzerine etkilerinin histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmektedir.[13,14] İmplant yüzeyine ve kemik içerisine greftle beraber rifamisin ve PRF uygulanan ve uygulanmayan gruplara ayrılarak osseointegrasyon değerleri arasındaki farklar karşılaştırmaktır.[15] Ayrıca araştırmamızda rifamisin ve PRF’nin implant stabilitesi üzerine etkilerinin RFA ile ölçümü hedeflenmektedir. Araştırmamız implant çevresinde oluşturulan defektlerde PRF ve rifamisinin insan kaynaklı greftlerle uygulanarak kemik-implant kontağı, yeni oluşan kemik miktarı, kemikleşmeden kalan greft mikarı ve implant osseointegrasyonu üzerine etkilerinin araştırılması yönünden orjinaldir.[11,16,17]

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik İyileşmesi

Embriyogenez esnasında maksilla ve mandibulanın alveoler kemiği primer bağ dokusu içerisinde meydana gelir. İntramembranöz olarak tanımlanan bu oluşum kraniyal kubbe ve uzun kemiklerin orta şaftlarında da görülür. İskeletin diğer kısımlarında kemik oluşumu ise kartilaj depozisyonu ve meydana gelen kartilajın kemikle yer değiştirmesi şeklinde oluşur. Bu tarz kemikleşmeye endokondral kemikleşme adı verilir.[18]

Alveoler kemikte meydana gelen kayıplar travma, hastalık ya da diş çekimi sonrası meydana gelebilir. Bu durum rekonstrüktif ve implant tedavisinde bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Alıcı bölgenin uygun kemik boyutlarını taşımaması implant cerrahisinin ertelenmesine neden olabilir. Kemik boyutlarında yetersizlik olan bu bölgelerde çeşitli rejeneratif tedavilerle yeni kemik oluşturmak gerekebilir. Uygulanan farklı rejenarasyon metodlarının farklı mekanizmaları olabilir. Ancak hepsinin dayandığı ilke kemik biyolojisi prensipleridir.

2.2. Temel Kemik Biyolojisi

Mineralize organik matriks ile karakterize özelleşmiş bir bağ dokusu olan kemiğin, organik matriksi kollajen, kollajen olmayan proteinler ve proteoglikanlardan oluşur. Bu matriks içinde kalsiyum ve fosfat iyonları uygun formda dizilerek HA'yı oluşturur. Bu bileşim kemik dokusunun; yüke direnç göstermesini, duyarlı organların dış kuvvetlerden korunmasını ve vücut hemostazının devamlılığını sağlayan minerallerin katılmasını sağlar.[18]

2.3. Kemik Hücreleri

Kemik oluşumundan sorumlu hücreler osteoblastlardır. Organik matriks komponentlerinin sentezlenmesi ve matriks mineralizasyonunun kontrolü

öncelikli görevleri arasındadır. Osteoblastlar kemik yüzeylerine yerleşerek aktif matriks depozisyonu yaparlar. Bu görevi sırasında iki farklı hücreye farklılaşabilir. Bunlar kemiği sınırlandıran hücreler ve osteositlerdir. Kemiği sınırlandıran hücreler sentezleme aktivitesi göstermeyen ve kemik dokusu yüzeyini saran uzamış hücrelerdir. Osteositler ince selüler yapıyla diğer kemik hücrelerine bağlanan mineralize kemik matriksi içine yerleşmiş yıldız şekilli hücrelerdir. Osteositler, hücreler ve kemik dokunun hücresel olmayan bölümüyle geniş temas alanı oluşturacak şekilde organize olur. Bu düzenleme sayesinde; kan-kalsiyum hemostazının düzenlenmesi, mekanik yükün algılanması ve bu bilginin kemik içindeki diğer hücrelere iletilmesi gibi işlevleri yerine getirir.

Osteoblastlar tamamen farklışlaşmış hücrelerdir. Migrasyon ve proliferasyon kapasitesinden yoksundur. Herhangi bir bölgede kemik oluşumunun meydana gelmesi için farklılaşmamış mezenşimal progenitör hücreler (osteoprogenitör hücreler) ilgili bölgeye göç etmeli ve osteoblasta dönüşmek için prolifere olmalıdır. Freidenstein[19] osteoprogenitör hücreleri belirlenmiş ve indüklenebilir osteojenik prekürsör hücreler olarak ikiye ayırmıştır. "Belirlenmiş" osteoprogenitör hücreler kemik iliğinde, endosteumda ve periostta bulunur[21]. Bu hücreler osteoblastlara prolifere olma ve farklılaşma kapasitesine sahiptirler. Diğer taraftan "indüklenebilir osteojenik prekürsör hücreler" spesifik uyarana maruz kaldığında kemik oluşturan hürelere dönüşen mezenşimal hücrelerin temsilcisidir. Osteogenezis sürekli olarak vasküler doku büyümesi ile ilişkili olduğu için yıldız şekilli perivasküler hücreler (perisit) asıl osteoprogenitör hücreler olarak düşünülebilir. Osteoprogenitör hücrelerden osteoblast gelişimi ve farklılaşması BMP; insulin benzeri büyüme faktörü (IGF); platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF); fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerine bağlıdır.[18]

Kemik oluşumu aktivitesi osteoklastlar tarafından düzenlenen kemik rezorpsiyonu süreci ile birlikte gelişir. Osteoklastlar hemopoietik prekürsör hücrelerden köken alan çok çekirdekli hücrelerdir.

2.4. Kemik İyileşmesi Mekanizmasına Genel Bakış

Yaralanan bir dokunun iyileşmesi sırasında orijinal dokuya yapısal ve işlevsel olarak benzemeyen bir doku oluşur. Bu şekildeki iyileşmeye "tamir" denir. "Doku rejenerasyonu" terimi ise yapı ve fonksiyonun tamamen restorasyonunu ifade eder.[18]

Kemik dokusunun iyileşmesi yaralanmanın karakterine göre hem rejenerasyon hem de tamir sürecini kapsar. Söz gelimi uygun şekilde stabilize edilmiş dar kemik fraktürü (yeşil dal kırığı) rejenerasyon şeklinde iyileşirken geniş kemik içi defektler genellikle tamir prosesi ile iyileşir. Yaralanma sonrası kemik dokusunun iyileşmesini engelleyen belli faktörler vardır: Yaranın içine prolifere olan damarlardaki hasar, defekt içindeki pıhtı ve granülasyon dokusunun uygun olmayan stabilizasyonu, yüksek proliferatif aktiviteli osseöz olmayan dokunun defekt içine büyümesi, bakteriyel kontaminasyon.

Yara iyileşmesi 4 fazdan oluşur: Kan pıhtısı, yaranın temizlenmesi, doku oluşumu, doku şekillenmesi ve yeniden şekillenmesi. Bu fazlar genellikle düzenli olarak gelişir. Ancak yaranın belli bölümlerinde doku şekillenmesi devam ederken diğer bir alanda doku oluşumu henüz tamamlanmamış olabilir.

2.5. Doku Formasyonu

Kemik iliğinden yaraya doğru yol alan mezenşimal ve fibroblast benzeri hücreler hücre dışı konumda matriks komponentlerini prolifere ve depo ederler. Bu durumda yeni bir doku (granülasyon dokusu) kan pıhtısı ile yer değiştirir. Granülasyon dokusu iki bölüme ayrılır: Erken granülasyon dokusu, geç granülasyon dokusu. Erken granülasyon dokusu çok sayıda makrofaj, az miktarda mezenşimal hücre, küçük miktarlarda kollajen lifler ve yeni filizlenen kılcallardan meydana gelir. Geç granülasyon dokusu ise az miktarda makrofaj, çok miktarda fibroblast benzeri hücre ve konnektif matriks içindeki yeni oluşan kan damarlarını içerir. Fibroblast benzeri hücreler büyüme faktörleri salmaya, prolifere olmaya ve yeni hücre dışı matriks depolamaya devam eder. Bu matriks yeni hücrelerin içine

büyümesine ve dokunun farklılaşmasına rehberlik eder. Yeni oluşan damarlar, yeni dokudaki hücrelerin sayısının artması için gerekli olan oksijen ve besinleri sağlar. Bu mezenşimal hücreler tarafından oluşturulan yoğun matriks komponenti sentezine fibroplazi; yeni damarların meydana gelmesine anjiogenezis denir. Fibroplazi ve anjiyogenezis ile geçici bağ dokusu yapılmış olur.

Geçici bağ dokusunun kemik dokusuna dönüşmesi vasküler yapılar sayesinde olur. Osteoprogenitör hücreler (perisitler) kılcalların çevresine göç ederek burada toplanırlar. Osteoblastlara farklılaştıktan sonra kollajen lif matriksi oluştururlar. Bu süreç sonucunda örgü kemik oluşur. Osteoidler oluştuktan sonra matriksin merkezinde mineralizasyon süreci başlar. Osteoblastlar osteoidler üzerinde sıralanmaya devam ederler. Matrikse gömülen hücreler osteositlere dönüşür. Bu noktada yeni oluşan kemiğe örgü kemik denir.

Örgü kemik ilk oluşan kemik tipidir. Şöyle karakterize edilebilir: Kılcallar boyunca hızlı bir depozisyon vardır, organizasyon yönünden zayıf kollajen matrikse sahiptir, mineralize matrikse gömülmüş çok sayıda osteoblasta rastlanır, yük taşıma kapasitesi azdır.

Örgü kemik yeni oluşan kılcal damarlar boyunca parmaksı yapılar şeklinde görülür. Örgü kemiğin trabekülü kılcal damarları çevreleyecek şekilde oluşur. Yeni örgü kemik yapıldıkça trabekül kalınlaşmaya başlar ve primer osteonlar meydana gelir. Depozisyonla birlikte örgü kemik yüke dirençli hale gelmeye başlar. Oluşan bu yeni yapıya "paralel lifli kemik" adı verilir.

2.6. Uygun Kemik Greftinin Seçilme Kriterleri

İmplant tedavisinin yaygınlaşmasıyla kemik greftlerine gereksinim artmıştır. Bununla birlikte pek çok greftleme tekniği geliştirilmiştir. Farklı greftleme tekniklerinde kullanılan greft materyallerinin farklı klinik sonuçları ortaya çıkmıştır. Oluşan defekt bölgesine uygun cerrahi teknik ve greft materyali kullanılarak orijinal alveoler kemik morfolojisi yaratılabilmektedir. Ancak uygun teknik ve materyal seçilmediğinde greft materyalinin rezorpsiyonu ve çevredeki

kemiğe entegre olamaması gibi problemler ile karşılaşılabilir. Entegrasyonu bozulan doku çevresinde defekt içinde fibröz iyileşme gözlenir.

Başarılı bir implant tedavisi yapabilmek için kemiğin büyüme ve tamir biyolojisi çok iyi bilinmelidir. Greftleme yöntemi belirlenirken göz önünde bulundurulması gereken noktalar vardır: Yeni canlı kemiğe dönüşme potansiyeli yüksek kemik greftinin seçilmesi, kemik greftlemesi için en uygun cerrahi tekniğin belirlenmesi, kemik rejenerasyonunu sağlamak.

Herhangi bir kemik greftinin başarılı olabilmesi için 4 önemli koşulun ortamda var olması gerekir; ortamda kemik oluşturan hücreler olması, bölgenin greftin kanlanmasını sağlayacak durumda olması, iyileşme sürecinde greftin stabil olması, mukoperiosteal flep gerilimsiz süture edilebilmesi ve karar verme sürecidir.[20]

2.6.1. Ortamda Kemik Oluşturan Hücrelerin Bulunması

Kemik dokusu hücreler, moleküller ve hücre dışı matriksten meydana gelir. Kemik hücreleri 3 tiptir: Osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler.[21,22] Osteositler yoğun kortikal kemik lakünasında bulunan olgunlaşmış hücrelerdir. Kortikal kemikte az miktarda osteoblast ve osteoklasta rastlanır. Genel olarak yoğun bir kütle şeklindedir. Kortikal kemiğin dış yüzeyine kollajen lifler ile sıkıca bağlanan periost hem osteoblastik hem de osteklastik aktiviteyi içerir. Kortikal kemiğin altındaki süngerimsi kansellöz kemiğin osteoblast ve osteoklast içeriği daha fazladır. Kansellöz kemik "trabekül" olarak bilinen geniş hidroksiapatit plak ve çubuklardan oluşur. Kortikal kemiğe oranla 8 kat fazla yüzey/kemik oranına sahip kansellöz kemiğe kemik oluşturan hücrelerin girişi daha fazla olur.[23]

Sadece osteoblastlar yeni kemik yaratabilir. Herhangi bir greftin başarılı olabilmesi için olgunlaşmamış mezenşimal hücrelerin osteoblastlara dönüşmesi ve osteoblastların greft matriksi oluşturması gerekir.[24] Eğer alıcı yatakta osteoblastlar yoksa başka bir yerden taşınması gerekir.[25,26] Bu mümkün değilse komşu kemik veya periosttan kan yoluyla mezenşimal hücrelerin osteoblastlara dönüşmek üzere

alıcı bölgeye gelmesi sağlanmalıdır.[27,28] Alıcı sahada osteoblastların yetersiz olması greft başarısızlığına neden olur.

2.6.2. Alıcı Sahanın Greftin Kanlanmasını Sağlayacak Durumda Olması

Kemik greftlemesinin en uygun sonucu tamirden ziyade rejenerasyon niteliğinde olmalıdır. Tamir; hasar görmüş dokunun devamlılığının sağlanmasıdır. Orjinal dokunun işlev ve yapısı sağlanmaz. Diğer taraftan rejenerasyon ise orijinal dokunun yapı ve fonksiyonunun yeniden sağlanmasıdır. Bu noktada en önemli faktör greft ve çevre dokunun kanlanmasıdır.[29,30]

Doku ve greft kanlanması yetersiz olduğu zaman hücreler canlı kalamayacağı için rejeneratif iyileşme gözlenmez. Bunun ötesinde yetersiz kanlanma durumunda fibrin pıhtı oluşmaz.[31,32] Fibrin pıhtı mezenşimal hücrelerin göçü, bölünmesi ve osteoblastlara dönüşmesi için ilk matriksi hazırlar.[27,33] Ayrıca kemik oluşumu süreci sırasında osteoblastların tutunmasını sağlar.

2.6.3. İyileşme Sırasında Greftin Stabil Olması

Greft ortamı rejenerasyon ya da tamirde etkilidir. İyileşme sırasında greft üzerindeki mekanik stresler aşırı distorsiyon ve öncü fibrin pıhtının bozulmasına yol açabilir. Böylece rejenerasyon azalarak fibröz dokudan oluşan tamir dokusu oluşur. Bu sorunun üstesinden gelmek için yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tekniği ile beraber titanyum ağ, kemik vidaları gibi fiksasyon araçları ile greftin stabilizasyonu sağlanabilir.

2.6.4. Fleplerin Gerilimsiz Süture Edilmelisi

Greftin üzerinin primer olarak kapatılması doku devamlılığı sayesinde kanlanmayı arttıracaktır. Ayrıca greft dış kuvvetlerden, tükrük enzimlerinden ve

oral kavitenin diğer elemanlarından korunmuş olacaktır. Primer kapanış isteniyorsa insizyon hattında gerilim olmamalıdır.[34]

Periost elastik bir doku değildir. Greft eklenmiş insizyon hattında esneme olmaz. Bu durumda gerilimsiz primer kapanışı sağlamak için periost çizilir. Ancak derindeki bağ dokusu, kan damarları ve yağ pedini korumak gerekir. Bu tekniğin dezavantajı devamlılığı bozulan periostun kemik iyileşmesi üzerindeki etkinliğini yitirmesi ve grefte doğru fibrovasküler invazyonun olmasıdır. Fibröz invazyonu engellemek için greft ve periost arasına yönlendirilmiş kemik rejenerasyon membranı yerleştirilmelidir.[35]

Rejeneratif tedavinin önemli bir adımı da doğru bariyer membranı seçmektir. Kemik en yavaş büyüyen doku olduğu için YKR (yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu) membranı ile hızlı büyüyen epitelyum, fibröz doku veya gingival bağ dokusunu defektin dışında tutup içerideki boşluğun tamamen kemikle dolması hedeflenir. Rezorbe olabilen veya olamayan membran seçiminde defektin boyut ve yeri, membranın ne kadar süre bariyer olarak kalma gerekliliği ve ne kadar kemik rejenerasyonu istendiği gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Membran bir ayda 1 mm kemik rejenerasyonu sağlamalıdır. Bu formüle göre 2-3 mm gibi küçük defektler için 2-3 aylık süreç yeterli olurken geniş defektler için çok daha uzun süre beklemek gerekir.

2.6.5. Karar Verme Süreci

Kullanılacak greft materyali ve metodu belirlenirken dikkate alınması gereken üç faktör vardır: Alıcı sahadaki kemik kalitesi, alıcı sahadaki kemik miktarı, greftin stabilizasyonu.

2.6.5.1.Alıcı Sahadaki Kemik Kalitesi

Karar verme mekanizmasında ilk basamak kemik değerlendirilmesidir. Alıcı sahadaki kemiğin niteliği kortikal, kortikokansellöz veya kansellöz olabilir.

Kansellöz kemikteki hücrelerin tahmin edilen iyileşme kapasitesi % 60 civarındadır. Genç bireydeki periostun kemik iyileşmesi potansiyeli % 30'dur. Geriye kalan % 10 luk kısım ise kortikal bölümün kemik oluşturma potansiyeli olarak özetlenebilir. Hastanın yaşı ilerledikçe periostun kemik oluşturma potansiyeli azalır.

Alveoler kemiğin fonksiyonu dişleri stabilize etmektir. Dişler kaybedildiğinde veya çekildiğinde kansellöz kemik ve buna bağlı olarak kortikal kemik büzülür. Kansellöz kemiğin azalması osteoblastların da azalması anlamına gelir.

Alıcı saha büyük oranda kortikal kemikten oluşuyorsa ortamda yeni kemik oluşturmak için gerekli miktarda osteoblast bulunmayacaktır. Bu durumda osteoblasttan zengin kansellöz veya kortikokansellöz greft alınması gerekecektir. Diğer taraftan greftlenecek alan osteoblasttan zengin kansellöz bir yapıya sahipse otojen kemik yerine taşıyıcı matriks kullanılabilir. Kansellöz kemiğin osteoblast içeriğinden yararlanmak için alıcı saha dekortike edilmelidir. Bu konudaki tek istisna sinüstür. Dolaşımdaki prekürsör hücreler sayesinde dekortikasyona gerek kalmaz.

Greft alanında en sık rastlanan kemik tipi kortikokansellöz kemiktir. Eğer kortikal kemik baskınsa otojen kemik grefti kullanmak başarı şansını arttırır. Kansellöz kalitesinin kemik oranı daha yüksekse ksenogreft, allogreft ve alloplastlar kullanılabilir. Genel tercih rezorbe olabilen doğal materyallerden yanadır.

Greftin kanlanması kritik bir konudur. Soket koruma amaçlı küçük greft kullanıldığında bile bu süreç önemlidir. Bu nedenle diş çekimi sonrası ince dental lamina kaldırılarak greftin kansellöz kemikle temas etmesi sağlanmalıdır. Sokete yerleştirilen greftin çok sıkıştırılmaması, anjiogenezis ve revaskülarizasyona olanak tanıması gerekir.

2.6.5.2. Alıcı Sahadaki Kemik Miktarı

Uygun greft materyali seçildikten sonra en iyi cerrahi teknik belirlenir. Cerrahi teknik alıcı bölgedeki kemik miktarına göre belirlenir. Cerrahi teknik temel olarak iki kategoriye ayrılır: Onley greftleme ve interpozisyonel greftleme.

Onley greftleme greft materyalinin kortikal kemiğin üstüne yerleştirilmesidir. Partikül veya blok onley greftler kullanılabilir. Blok greftler kortikal, kortikokansellöz otojen veya sıkıştırılmış ksenografik, allografik materyal olabilir. Partikül greftler ise kansellöz, kortikokansellöz, allojenik, ksenojenik veya alloplastik materyaller ve kombinasyonları olabilir.

İnterpozisyonel greftler üç, dört veya beş duvarlı kansellöz kompartımanlara yerleştirilir. Açık sinüs greftleme tekniği bu tip greftlemeye örnektir. Greft sinüsün medial, anterior, posterior duvarları ve alveoler kemik ile sınırlı defekt içine yerleştirilir. Bu şekilde alıcı saha greft materyalini stabilize eder. Dolaşım aracılığı ile grefte kan akımı ve bazı düzenleyici moleküllerin taşınması sağlanmış olur. İnterpozisyonel greftleme tekniğine diğer bir örnek ise split kortikal greftler olabilir. Özellikle maksillada ince kortikal alveoler kret vertikal olarak ayrılarak oluşan fissür kemik grefti ile doldurulur. Mandibulada kullanılan sandviç greft tekniğinde ise kortikal kemiğin bir bölümü kesilip çıkarılır. Araya kansellöz kemiğin içine greft materyali yerleştirildikten sonra çıkarılan kortikal kemik ile üstü kapanır. Başka bir interpozisyonel greftleme tekniği ise soket greftlemedir.

2.6.5.3. Greftin Stabilizasyonu

Uygun greft materyali ve cerrahi teknik seçildikten sonraki adım greftin stabilizasyonudur. Beş duvarlı bir defektte kemik duvarları grefti stabilize eder. Hangi cerrahi teknik ve greft materyali kullanılırsa kullanılsın greft stabilize edilmezse kemik rejenerasyonu yerine tamir tarzında iyileşme meydana gelir. YKR membranı, titanyumla güçlendirilmiş YKR membranı, titanyum ağ, kemik vidaları veya raptiyeleri bu amaçla kullanılabilir.

Küçük defektlerde YKR membranı greftin stabilizasyonu için yeterli olur. Greftlenecek sahanın genişletilmesi planlanıyorsa membran grefti korumaya yeterli olmayabilir. Greftin mikro hareketleri sonucu kan pıhtısı ve matriks bozulabilir. Bu durumda daha stabil bir membran materyali seçilmelidir. Özellikle partikül greft kullanıldığında böyle bir problemle karşılaşılabilir.

Donör kemik kortikal veya kortikokansellöz yapıda ise periost ile örtülmeden önce kemik vidaları ile stabilize edilmelidir.

2.7. Çene Cerrahisinde Greft Uygulamaları

Greft terimi, doku ve organların kazanılmış veya konjenital defektlerin rekonstrüksiyonunda yer tutucu özelliğinin yanı sıra kemik yapımını uyaran tüm materyaller için kullanılır.[36]

2.7.1. Çene Cerrahisinde Uygulanan Greft Endikasyonları

Oral ve maksillofasiyal cerrahide en sık rastlanan greft uygulama endikasyonlarını şu şekilde sıralanabilir.[37,38] Cerrahi operasyon sonrası oluşan defektler (kist, gömük diş, tümör rezeksiyonları sonrası),Preprotetik operasyonlar; kret ögmentasyonu ve sinus tabanı yükseltilmesi operasyonu planlananlar, travmatik defektler (çene kırığı, travmatik diş çekimi, sinüs açılması), endoosseoz implantların çevresinde oluşan defektler, ortognatik cerrahi işlemler esnasında gelişen defektler, geniş kistlerin çıkartılmasından sonra meydana gelen cerrahi defektler, neoplazmlar, yumuşak doku tümörlerinin çıkartılması ve bu tümörlerin kemiğe invazyonu sonucu kemiğin rezeksiyonu, mikrognati, retrognati, dudak–damak yarıkları gibi konjenital maksillofasiyal defektler, enfeksiyonel osteomyelit vakaları, lokal skatrisler, periodontal defektler, endodontik defektler.

2.7.2. Greft Materyallerinin Sınıflandırılması

Kemik iyileşmesini stimüle eden, transplante edilen dokuları, kısaca greft materyallerini Jablanski[39] ve Boyne[40] immünolojik orjinlerine göre sınıflamıştır. Bu sınıflamaya göre: otojen greftler (Otogreftler) (Altın Standart), homojen greftler (Homogreftler), allojen greftler (Allogreftler) (Bizim tercihimiz), izojen greftler (İzogreftler), heterojen greftler (Heterogreftler, Ksenogreftler)

Ayrıca yapay yoldan elde edilen, kemiğin inorganik yapısına benzeyen sentetik greft materyalleri (alloplastik greftler) de vardır. Kullanımları kolay olan ve kemiğin inorganik yapısına benzeyen sentetik olarak üretilen alloplastik greft materyalleri diğer greft materyallerine alternatif olarak kullanıma girmiştir. Son yıllarda, greftleme konusunda yapılmış olan çalışmalarla; çene yüz bölgesinde oluşan kemik defektlerinin onarımında başarılı ve hızlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu greftlerin kendilerine özgü avantaj ve dezavantajları vardır.

2.7.2.1. Otojen Greftler (Otogreftler)

Otojen kemik greftleri hastanın bizzat kendisinden alınanlardır. Hastanın kendi dokusudur ve osteojenik kapasitesi vardır. Sıklıkla mandibular simfiz, tüber maksilla, kosta, skapula, metatarsus, kalvarium, iliak kemik, fibula, radius, tibia gibi donör bölgelerden elde edilen ve yüksek biyouyumluluğa sahip otojen kemik greftleri kemiğin nonimmunojenik matriksinin kullanımı esasına dayanmaktadır. Maksillofasiyal cerrahide tercih edilirler, çünkü immünolojik olarak uyumlu osteoblast hücrelerini, aynı zamanda kemik morfojenik proteinlerinin varlığında osteoblastlara dönüşebilen mezenkimal hücreleri sağlamaktadırlar.[38]

2.7.2.2. Homojen Greftler (Homogreftler)

Homojen greftler aynı tür bireyden alınanlardır. Genetik benzerlik gösterip göstermemesine göre homojen greftler ikiye ayrılır. Genetik benzerlik bulunmayan canlılardan alınan greftlere allojen greftler (allogreftler), genetik

benzerlik bulunan canlıdan alınan homogreftlere, izojen greftler (izogreftler) denir.

2.7.2.2.1. Allogreftler

Allogreftler, farklı genotipe sahip aynı türden farklı bireylerden elde edilen greft materyalleridir. Donörler yaşayan ilgili kişiler veya kadavralar olabilir. Greftler tamamen steril şartlarda muamele edilerek kemik bankalarında depolanır. Kemik allogreftleri konakta immün yanıta neden olur. Bu cevabı azaltmak için greftin yapısı değiştirilir. 4 çeşit allogreft kullanılabilir: Dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (FDBA), demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DFDBA), ışınlanmış kansellöz kemik allogrefti, demineralize kemik matriksi.

2.7.2.2.1.1. Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti

FDBA'da greft, tüm süreç boyunca sıvı faz olmaksızın düşük sıcaklıkta kurutulur. DFDBA'da, FDBA'nın mineralize fazı uzaklaştırılır böylece kollajen ve BMP'ler ekspoz olur. Bu mineral faz uzaklaştırılmazsa kemik indüksiyon süreci gözlenmez. Kortikal kemik cipsleri, düşük antijenik aktivitesi ve fazla kollajen miktarından dolayı genellikle tercih edilir.

2.7.2.2.1.2. Demineralize Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti

DFDBA, konağın farklılaşmamış mezenşimal hücreleri üzerinde etki göstererek osteoindüksiyon ile kemik rejenerasyonu sağlayabilir. DFDBA, konak kemik için matriks fonksiyonu görerek osteokondüksiyon ile de kemik rejenerasyonu sağlayabilir. Diğer yandan Rummelhart et al.[41] insan periodontal defektlerinin kemik tamirinde postoperatif 6. ayda, FDBA ile DFDBA'nın etkinlikleri arasında anlamlı bir fark bulamamıştır.

2.7.2.2.1.3.Işınlanmış Kansellöz Kemik Allografti

Işınlanmış kansellöz kemik, son zamanlarda fazlaca kullanılmaktadır. GAMA radyasyonu ile sterilizasyon, mevcut BMP'lerin büyük çoğunluğunu öldürmektedir. İlk başlarda hazırlanması sırasında kemik 6-8 milyon rad. radyasyona maruz kalmaktaydı. Şimdilerde trabeküler kemik 2.5 milyon rad. ile tedavi edilebilir. Tatum[42] bu kemiğin otojen kemiğe yakın bir cevap verdiğini rapor etmiştir. Otojen ekstraoral greftlerdeki morbidite dezavantajı, ışınlanmış kansellöz kemiği efektif ve kolaylıkla elde edilebilir hale getirmiştir.

2.7.2.2.1.4. DBM

Antijenik etkiyi elimine etmek amacıyla dondurma ve kurutma işlemleri uygulanmaz. Kemik allografti doku bankasından alındıktan sonra uygun viral inaktivasyon işlemlerine tabi tutulur. Greft materyali, temiz odalarda aseptik şartlarda üretildiğinden sonradan sterilize edilmesi gerekmez; böylece BMP'ler korunmuş olur ve osteoindüktif etki gösterir. Ayrıca demineralizasyon işleminden dolayı tedavi süresi kısalmış olur ve greft materyalinin (DBM) kemik dokusu ile yerdeğiştirmesi 3-4 ay içinde gerçekleşir.[43]

Allogreftlerin avantajları: Kolaylıkla elde edilebilmesi, donör alan cerrahisinin eliminasyonu, anestezi ve cerrahi süresinin azalması, kan kaybının azalmasıdır.

Allogreftlerin dezavantajları: Çapraz enfeksiyon ve hastalıklar: Greftin atılma riski (immün atılım), hızlı rezorpsiyon riskidir.

2.7.2.3. Heterojen Greftler (Heterogreftler – Ksenogreftler)

Heterojen greftler farklı tür canlılardan alınanlardır. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan farklı canlılardan elde edilen greftlerde immün reaksiyonun oluşmaması ve antijenitesini önlenmesi amacıyla, kaynatma, proteinlerden arındırma, dondurma, dondurup-kurutma, kuru ısıtma veya

radyasyon gibi yöntemler uygulanmaktadır. İstenen miktarda elde edilebilen ve hastalar için uygulanımı daha kolay olan bu greftlerin de prezervasyon işlemleri sırasında kemikteki osteoindüktif proteinlerin belli oranda kaybına bağlı bazı dezavantajları vardır. Damarlanmaları yavaştır. Dondurup kurutulmaları esnasında hücre ölümüne ve doku hasarına yol açabilirler. Geç dönem vasküler penetrasyon, yavaş kemik iyileşmesi, hızlı kemik rezorpsiyonu, geç ya da tamamlanamayan greft-kemik bütünleşmesi gibi dezavantajları vardır.[44,45]

2.7.2.4. Sentetik Greft Materyalleri (Alloplastlar)

Yapay yoldan elde edilen, buna karşılık kemiğin inorganik yapısına benzeyen çeşitli sentetik greft mateyalleri, kullanım kolaylıkları ve otojen greftlerin neden olduğu riskleri taşımamaları nedeniyle bir alternatif olarak karşımıza çıkarlar.[46] Kolay elde edilebilirlik gibi avantajlarının yanında yabancı cisim reaksiyonu göstermek gibi dezavantajları vardır. Son yıllarda oral ve maksillofasiyal cerrahide sıkça çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bu materyallerin kullanımı immün reaksiyon ve antijenite oluşturabilir ve de hastaya ek bir maliyete sebep olabilir.

2.8. Dental İmplantoloji

Uzun yıllar implantlar, osseointegrasyonun sağlanması amacıyla iyileşme süresince dişeti altında bırakılmış, iki aşamalı cerrahi ile enfeksiyon kontrolü, epitelin apikale göçünün önlenmesi ve implantın dış kuvvetlerden korunması amaçlanmıştır. Çekim soketine iyileşmeyi beklemeden immediyat implant uygulaması son yıllarda gittikçe popülerlik kazanmıştır. Bu uygulamayla hastanın bekleme süresi kısaltılmış olur ve beklentileri karşılanmış olur.

Zaman geçtikçe, hayatın her alanında olduğu gibi diş hekimliğinde ve implantoloji alanında hastaların ihtiyaçlarının daha kısa sürede karşılanması için gerek implant tekniklerinde, gerekse implant yüzeylerinde büyük atılımlar

yapılmıştır. Bu sayede osseointegrasyon süreci kısaltılmaya çalışılmış, hatta daha da ileri gidilerek immediyat implantasyon kavramı ortaya atılmıştır. İmplant yerleştirildiği gün ve 3 ay sonra uygulanan kuvvetlere karşı oldukça dirençlidir. Cerrahi operasyon sonrasındaki 3-6 hafta, implant-kemik birleşiminin en zayıf, kayıp riskinin en fazla olduğu dönemdir çünkü bu zaman aralığı boyunca cerrahi travma bu bölgedeki kemiğin rezorbe olmasına veya çok az mineralize olup, düzensiz kemik oluşmasına neden olabilmektedir Fizyolojik olarak, implant çevresi kemik ve yumuşak dokuların iyileşmesi için ortamda uygun hücreler bulunmalı ve bunlar iyi besleniyor olmalıdır. İyileşme 3 fazda ve şu şekilde olmaktadır:

a.Enflamatuvar (iltihabi) Faz b. Proliferatif (hücre çoğalması) Faz c. Matürasyon (olgunlaşma) Faz

a.Enflamatuar Faz: İmplant yerleştirilmesi ile kemik içinde bir defekt oluşturulur, yara oluşur. Yara oluşumundan sonra, implant yüzeyi ile temas eden trombositler aktive olurlar, hücre iç granüllerini salgılarlar; serotonin, histamin ve diğer moleküllerle birlikte lokal tromboza neden olurlar. İltihapsal dönemde PDGF (platelet derived growth factor), IGF (insulin-like growth factor), TGF (transforming growth factor) ve interleukin gibi sitokinler ortama bölgedeki hücrelerden salınır ve vaskülarizasyonun artması, kollajen sentezinin desteklenmesi, kemik metabolizmasının ayarlanması gibi mekanizmaları yönlendirirler

b.Proliferatif Faz: Ameliyattan 3 gün sonra bölgenin yeniden damarlanması başlar. Bu sayede bağ dokusu rejenerasyonu için gerekli beslenme ve oksijen sağlanır. Ayrıca bu bölgedeki mezenkim hücreleri hipoksi diye adlandrılan oksijen azlığına bağlı olarak fibroblast, osteoblast ve kondroblastlara dönüşürler. Yara bölgesindeki nekrotik kemik, osteoklastlar tarafından rezorbe edilirken osteoblastlar yeni kemik oluştururlar. Yapılan çalışmalara göre; iyileşme süreci ve kemikleşme incelenmiş ve kemikleşmenin 3.-4.haftalar arasında zirve yaptığını ve 6. ile 8. haftalar arasında stabil bir hale geldiğini, daha sonra 1 yıl

sonrası ile karşılaştırıldığında bile (yüklenmemiş implantlarda) fazla bir değişiklik görülmediği görülmüştür.

c.Matürasyon Faz: Osteoblast-osteoklast aktivitesi belli bir dengeye oturur ve bozucu bir etken olmadığı sürece de sabit kalır.

2.9. İmmediyat İmplant Uygulanması

İmmediat implant yerleştirilmesinin en büyük avantajı kemik dokusunun vertikal ve horizontal kaybının korunması ve dental implantın diş ekseni doğrultusunda yerleştirilmesidir. Diğer avantajları hastanın diş çekiminden sonraki bekleme süresini ortadan kaldırması, daha az cerrahi prosedür, hasta memnuniyeti, yumuşak dokunun gerilemesinin olmamasıdır. İmmediyat implant yerleştirmenin başarıya ulaşması için en temel nokta primer stabilizasyondur. Enfeksiyon olan bir sokete immediyat implant yerleştirilirse mikrobiyal interferens oluşabilir ve osseointegrasyon oluşmaz bunun sonucunda dental implant kaybı meydana gelir, bu yüzden enfekte soketlerde immediyat implant uygulamaları risklidir.

İmmediat implant yerleştirmede dikkat edilmesi gereken hususlar: Diş çekimi son derece hassas ve atravmatik şekilde yapılması, çekim soketinde herhangi bir enfeksiyon bulunmaması, hastanın ağız hijyeninin iyi olması ve sigara kullanmamasıdır.

2.9.1.İmmediyat İmplant Uygulamalarında Boyun Bölgesi Tedavi Önerileri

Estetik bölgeye implant uygulanacağı zaman flep kaldırılmaz, böylelikle implant bölgesindeki dişetinde çekilme riski azaltılmış olur. Eğer net bir görüş gerekliyse de lingual bölgeden flep kaldırılmalıdır. Eğer defektin genişliği 2mm' den küçükse spontan iyileşme gerçekleşir, herhangi bir biyomateryal uygulamaya gerek yoktur.[47,48] Eğer boşluk 2 mm' den büyükse spontan iyileşme daha az tercih

edilen yöntemdir. Eğer boşluk 2mm' den küçükse, boşluk açık bırakılabilir ve pıhtıyla örtülmesi sağlanabilir veya herhangi bir biyomateryal boşluğu örtmek için eklenebilir. Eğer biyomateryal yerleştirildiyse bazı kollajen membranlarla örtülebilir bu şekilde uygulanan biyomateryalin dökülmesi önlenir ve fibrinleşme sağlanır. Eğer flep implantasyon işleminden sonra yeterli ve defekt 2 mm' den küçükse flep eski yerinde konumlandırılabilir veya sadece bukkal kemiği örtmesi sağlanabilir. Eğer flep greft materyalini örterse greft sabit kalır ve dökülmez. Geçici kron yerleştirilmesi ve ya aynı şekilde kalıcı abutment konması da grefti koruyabilir. Defektin örtülmemesi daha çok önerilir çünkü başlangıç anında bağ dokusu ve epitelle karışan kemik projenitör hücre sayısı az olur. [50,51] Defektin 3mm' den büyük olduğu durumlarda greft veya membran kullanamadan kemikle dolması görülebilir. Fakat daha geniş boşluklarda defektin dolmaması da görülebilir. Boşluğa yakın derin ya da derin olmayan implantlar benzer şekilde iyileşir.[52,53] Bukkaldaki kemik ince tabaka halinde bırakılırsa kretteki kemik yüksekliğinde (ort. 1 mm) ve kemik genişliğinde kayıplarla sonuçlanabilir.[54] Çalışmalar gösteriyor ki; immediyat implant uygulandıktan sonra hastaların %33'e yakınında bukkal tarafta dişeti çekilmesi açıkça görülmüştür.[55,56,57] Eğer bukkaldaki kemik duvarı inceyse (1 mm' den büyükse) sınırlı bir rezorpsiyon görülür. Bağ dokusu grefti yerleştirildiğinde 1mm lik çekilme de aynı şekilde kayda değerdir.[58] Eğer 2 mm' den küçük defekte greft materyalleri uygulanırsa krestal kemik kaybı görülebilir fakat horizontal kemik genişliği daha iyi korunur.[55,59,60]

Sayısız materyal dolgu maddesi olarak defekte uygulanmıştır fakat bunlar içerisinde en çok tercih edileni allografttir. Kemik modeliyle kemik çekilmesi arasında kesin bir ilişki bulunmamıştır; fakat artmış kemik rezorpsiyonunda çekilme de hızlanır. İmplant bukkal kemikten 2 mm uzağa yerleştirilmelidir, böylelikle bukkaldeki kemiğe zarar vermekten kaçınılır ve rezorpsiyon önlenir.[55,58] Olması gerekenden daha büyük implant uygulamasından kaçınılmalıdır, çünkü bu uygulama bukkaldeki kemiğe zarar verebilir.[55,61] 1 mm subkrestal yerleştirilen implant kemik rezorpsiyonuna sebep olur.[55,62,63,64] Krestal kemik rezorpsiyonunu azaltmak için platform switch implant kullanılmalıdır.

Biyomateryaller bariyersiz kullanılabilir böylelikle flep elevasyonundan kaçınılır. Fakat eğer defekt büyük ya da dehissens tarzındaysa flep eleve edilip membran kullanılabilir, bu uygulama düzgün bir şekilde yara iyileşmesi için gereklidir. Flepsiz yaklaşımla defektin deproteinize kemikle örtülerek abument ya da geçici kronla ilişkilendirildiği zaman yumuşak doku desteğine yardımcı olur, çekilmeyi azaltır ve kemik kaybını önler.[55] İmplant çevresindeki bukkal bölgedeki defektin kemikle doldurularak osseointegrasyonun gerçekleştiğini sadece histolojik çalışmalar desteklemektedir.

2.9.2. İmmediyat İmplant Uygulamalarında Bukkal Defektin Tedavi Seçenekleri

A:Flep kaldırarak implant uygulaması	Avantaj	Dezavantaj
1.Ek tedaviler olmadan (greft ve membran olmadan) a: flep defekti örter b: boşluk açıkta kalacak şekilde flep kret tepesinde konumlandırılır	defekti örter kolaydır	ödem ve ekimoza neden olabilir, yumuşak doku boşluğa invaze olabilir, eğer pıhtı tutmazsa plak ve yemek artığı sıkışabilir
2. Büyüme faktörleri kullanarak ya da kullanmadan defekte greft uygulanması a: flep defekti örter b: boşluk açıkta kalacak şekilde flep kret tepesinde konumlandırılır	defekti örter kolaydır	ödem ve ekimoza neden olabilir, yumuşak doku boşluğa invaze olur, eğer pıhtı tutmazsa plak ve yemek artığı sıkışabilir
3. membran defekti örter a: primer kapama için genellikle flep yükseltmek gerekir b: flep yükseltme yapmadan rezorbe olan yada olmayan membran ve bağ dokusu grefti kullanımı	defekti örter kolaydır	ödem ve ekimoz, rezorbe olmayan membran-açılma/enfeksiyon, rezorbe olan membran -ağız içerisinde parçacıklar
4. greftin üstüne membran uygulaması a: primer kapama için genellikle flep yükseltmek gerekir b: flep yükseltme yapmadan rezorbe olan yada olmayan membran ve bağ dokusu grefti kullanımı	Kolaydır yumuşak dokuyu destekler	ödem ve ekimoz, rezorbe olmayan membran-açılma/enfeksiyon, rezorbe olmayan membran-açılma/enfeksiyon, rezorbe olan membran -ağız içerisinde parçacıklar
5. implant ve abutment uyumlaması yapılarak	yumuşak dokuyu destekler	cerrahiye ek olarak zaman gerekir
B. Flepsiz implant uygulaması	Avantaj	Dezavantaj
1. Ek tedavi olmadan boşluk açık bırakılır	kolaydır	eğer pıhtı tutmazsa plak ve yemek artığı sıkışabilir
2.Kemik boşluk içine konumlandırılır		kemik parçalarının konumu bozulabilir
3.implant ve abutmenti defektin üstünde uyarlama	yumuşak dokuyu destekler	cerrahiye ek olarak zaman gerekir

2.10. Osseointegrasyon

İmplant çevresindeki dokuların yeniden şekillenmesi ve iyileşmesi karmaşık bir dizi olayı içerir. Bu olayın temelindeki kavram osseointegrasyondur. Osseointegrasyon; implant gövdesine kemiğin direkt ankrajıdır. Bu terim ilk kez Branemark[1] tarafından; canlı kemik dokusu ile implant yüzeyi arasında fibröz bağ dokusu olmaksızın oluşan ve ışık mikroskobu düzeyinde görülen direkt bağlantı olarak tanımlanmıştır.[65]

Osseointegrasyonun ve implant çevresinde kemik oluşumunda karışık biyolojik olaylarının daha iyi anlaşılabilmesi için implantın yerleştirilmesini takiben periimplant boşlukta neler olduğunun bilinmesi gerekmektedir.

2.11. İmplant Stabilite Ölçümleri

Primer implant stabilitesinin, osseointegrasyonun sağlanması için bir ön koşul olduğu bildirilmektedir. İmplant stabilite ölçümleri şu metotlarla yapılabilir: Perküsyon testi, periotest, çıkarma tork testi, rezonans frekans analizi.

2.11.1. Rezonans Frekans Analizi (RFA)

RFA, Meredith ve arkadaşları[66] tarafından 1996 yılında, implant stabilitesini ölçmek için geliştirilen, invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu teknikte implant üzerine yerleştirilen dönüştürücü (transducer) parçanın rezonans frekansı ölçülmüştür. Cihaz, rezonans frekans analizini kullanarak makaslama, germe ve baskı kuvvetlerini içeren kompleks bir sistemi ölçer. Sonuç, implant-doku arasındaki rijit bağlantının ölçümüdür.[66,67] Bu sistemin yükleme zamanını bildirmesi, hataları aza indirmesi, implant performansını değerlendirmesi, kullanımının kolay olması, hastaya zarar vermemesi ve hasta takibini kolaylaştırması gibi avantajları bulunmaktadır.[68,69]

Cihazın genel olarak amaçları; cerrahi sırasında oluşan primer stabilizasyonun ölçülmesi, cerrahi sonrası düzenli takip ile osseointegrasyonun

gelişiminin izlenmesi, yükleme zamanın belirlenmesi, yükleme sonrası implant stabilite değerlerini düzenli izleme ve değişimlerin erken görülmesi ile gerekli düzenlemelerin önceden yapılabilmesi ve yerleştirme sırasında risk taşıyan implantların belirlenmesidir. RFA sadece implant yerleşiminde değil, iyileşme döneminde ve ileriki dönemlerde de stabilitenin nasıl değiştiğinin izlenmesinde çok faydalı bir araçtır.[70,71,72,73]

RFA yapan ilk ticari cihaz Osstell adı altında piyasaya sürülmüştür (Osstell, Integration DiagnosticAB, Goteborg, Sweden). Son dönemde yine aynı firmaya ait olan, implant veya abutmenta bir alüminyum peg ile vidalanan ve ölçümlerin kablosuz yapıldığı OsstellMentor® cihazı geliştirilmiş ve piyasaya sürülmüştür (Şekil 2.1) (Mentor, Integration Diagnostic, Goteborg, Sweden). Bu sistemde dönüştürücü, yüksek kalite ve güce sahip nadir bulunan bir manyetiğe sahip hassas bir pimdir. Bu yeni dönüştürücü 'SmartPeg' olarak adlandırılmaktadır. SmartPeg direk implanta ya da abutmenta vidalanabilmektedir. Cihazın uç kısmı SmartPege yaklaştırılarak değer alınır (Şekil 2.2).[74]

OsstellMentor cihazı SmartPeg'den gelen manyetik sahayı algıladığı zaman SmartPeg'i süresi yaklaşık 1 milisaniye olan manyetik bir vuruş ile uyarır. Bu uyarıdan sonra titreşmeye başlayan SmartPeg ucundaki mıknatıs, OsstellMentor cihazının uç kısmındaki bobinde elektrik akımı meydana getirir. Bu elektrik voltajı rezonans frekans analizatörü tarafından çözülen ölçüm sinyalidir ve rezonans frekansı birçok kez ve birçok yönde ölçülür. Ölçüm sonucu, rezonans frekansının aritmetik algoritması yoluyla elde edilen ISQ (İmplant stabilite kotası) değeri olarak verilir. Normalde frekans Hertz (Hz) ile ölçülür ve 3500-8500 Hz aralığındadır ama bu ölçek değerlendirilebilir olmadığından ISQ'a çevrilmiştir. ISQ değeri 0-100 arasında değişir. ISQ değerine kadar yüksek olursa implantın stabilitesi o kadar fazla olur.[72,75]

Şekil 2.1. Osstell Mentor cihazı, (Osstell AB, Sweden)

Şekil 2.2. Osstell ISQ' nun iletken parçası Smartpeg.

2.12. Yara İyileşmesinde Etkili Olan Büyüme Faktörleri

Kemik iyileşmesi ve yeniden şekillenmesi sırasında meydana gelen karışık hücresel olayların büyük bir kısmını büyüme faktörleri düzenler ve kontrol eder. Kendi üzerlerine olan etkilerinin yanında hormonların etkilerini de ayarlar. Kemiğin yeniden şekillenmesinde; kemik rezorbsiyonu ve kemik oluşumu

birarada meydana gelmektedir. Bu iki olayda büyüme faktörleri kritik rol oynamaktadır.

Osteoklastik kemik rezorbsiyonu sırasında, rezorbe olan kemik matriksinden büyüme faktörleri salınmaktadır. Özellikle TGF–β devam etmekte olan osteoklastik aktivasyonu inhibe eder. TGF–β ve IGF'ler komşu periosteal yüzeylerdeki osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonunu stimüle ederken, BMP'ler diferansiasyonu meydana getirir. Daha sonra PDGF ve TGF–β osteoblastların rezorbsiyon bölgesine kemotaksik migrasyonunu sağlar. Bu osteoblastlar, büyüme faktörlerinin otokrin ve parakrin sekresyonu ile kemik matriksinin sentezini meydana getirir.

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

Anitua[76] sağlıklı bireyde çekim sonrası soketlere sadece PDGF ve otojen greft ile kombine uygulamışlar ve 5 tanesini de kontrol amaçlı boş bırakmışlardır. PDGF uygulanan grupta iyileşmenin çok daha iyi olduğu gözlenmiştir.[77] 10.-16. haftada alınan biyopsilerde olgun kompakt kemik izlenmiştir. PDGF uygulanan bölgelerde epitelizasyonun çok daha hızlı olduğu görülmüştür. İyi organize olmuş trabeküler yapı ve daha fazla kemik rejenerasyonu gözlenmiştir.[76,78]

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

Kanda trombositler içerisinde taşınır ve yine trombositler içerisindeki α granülleri içerisinde depolanırlar. Kanın pıhtılaşması sırasında dışarı salınırlar. PDGF kollajen ve non–kollajen protein sentezini sağladığı gibi DNA sentezi ve kemotaksisini de stimüle eder. İyileşmede görevli hücrelerin çoğalmasına, anjiogeneze, kollajen, fibronektin, hyaluronik asit üretilmesine, diğer büyüme faktörleri ve hücrelerin fonksiyonlarının artmasına aracılık eder.[79]

Yaranın çevresinde aktive olan trombositler PDGF, TGF–β1, EGF salınımını yaparlar. Yara bölgesine komşu hücrelerde yaralanmadan 1–2 saat sonra PDGF, TGF–α ve TGF–β1 salınımı yaparlar. PDGF ve TGF-β yara iyileşmesinde rol oynayan faktörler olup genellikle sinerjik etki gösterir. Kollajen miktarını arttıran bu iki proteinin de kemik, periodontium ve deri iyileşmesini stimüle ettiği, yara kuvvetini arttırdığı gösterilmiştir.[80]

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü kemik iyileşmesine temel olarak osteoblast ve inflamatuar mediyatörlerin kemotaksisi, kemik hücre proliferasyonu, kollajen sentezini ve döngüsünü arttırması, kemik matriks sentez ve döngüsünü uyarması ve diğer anjiyojenik faktörlerin salınımını uyarması yoluyla yardımcı olur.[79,80]

Transforme Edici Büyüme Faktörü – Beta (TGF– β)

TGF-β'nın 30un üzerinde alt tipi vardır. Fakat bunlardan en çok üretilen izoformu TGF-β1'dir. Doku iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunda etkilidir. PDGF gibi trombositler tarafından sentez edilir, trombositlerin içerisinde bulunurlar. Ayrıca makrofajlar ve osteoblastlar içerisinde de depo edilirler.[80]

Osteoklastlar da TGF–β sentez eder ve salgılarlar. TGF–β1 ve TGF–β2'nin en önemli fonksiyonları osteoblast öncü hücrelerinin kemotaksisi ve mitogenezini sağlamalarıdır. Konnektif doku iyileşmesi ve kemik oluşumunu sağlar. Osteoklast oluşumu ve kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Böylece rezorbsiyonu önleyerek kemik oluşumunu sağlar.

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

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

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

faktörü-I, fibroblast, kondrosit, keratinosit, osteoblast, mezangial eritroid progenitör hücreler gibi pek çok hücre tipinin çoğalmasını arttırarak büyümeyi uyarır.[81]

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

Fibroblast Kaynaklı Büyüme faktörü (FGF-α ve FGF-β)

Fibroblastlar, endotel hücreleri, osteoblastlar, kondrositler ve keratinositler üzerinde mitozu arttırıcı etki gösterir, anjiogenezis ve endotelyal hücre göçünde rol oynar, TGF-β'nın dağılımını arttırıcı etki yapar. Yara iyileşmesinde özellikle keratinositlerin proliferasyon ve göçüne neden olur.[82]

Anjiogenezin başlaması için gerekli olan fibroblastlardan kollajenaz üretimi ve kapiller endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar.[82] Granülasyon dokusu oluşumunu başlatmaya yardımcı olur. Kemik iyileşmesi için düşünüldüğünde, anjiyogenezi arttırarak, osteoblast diferansiasyon ve proliferasyonunu doz bağımlı uyararak, mekanik dayanıklılığı arttırmaya yardımcı olur.[83]

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Bilinen en güçlü ve en yaygın vasküler büyüme faktörüdür. Endotelyal hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve sağkalımlarını direkt olarak etkiler. Anjiyogenezisin başlamasında ortamda çok az miktarda bulunması bile etkili olur ve birçok izoformunun kombinasyonuyla damar ağının oluşumunu sağlarlar.[84]

2.13. Platelet–Rich Fibrin (PRF)

Yapılan klinik çalışmalar sonucunda; inflamasyonu düzenleyen ve iyileşmeyi hızlandıran biyoaktif cerrahi materyaller geliştirilmiştir. Son yıllarda yaygınlaşan PRP (Platelet-rich plasma) uygulamalarıyla, büyüme faktörleri

yoğunlaştırılmış halde cerrahi bölgesine uygulanarak yara iyileşmesi ve rejenerasyonun hızlandırılmasına çalışılmıştır.

PRP elde edilmesindeki temel amaç; büyüme faktörleri içeren trombositlerin konsantrasyonunun artırılmasıdır. Trombositler, hücre mitozunun, kollajen yapımının artışını sağlayan, diğer hücreleri yara bölgesine toplayan vasküler büyümeyi başlatan ve hücre farklılaşmasını indükleyen önemli büyüme faktörleri içermektedir. Bunlar erken yara iyileşmesinde çok önemli aşamalardır. Yarada trombosit konsantrasyonunun artmasıyla daha iyi ve hızlı iyileşme sağlanabilir.

Kemik greftlerinde, trombosit konsantrasyonunun artmasının ve bunun sonucu olarak büyüme faktörü konsantrasyonunun artmasının, daha hızlı ve daha yoğun kemik rejenerasyonuna neden olduğu bildirilmiştir.[85]

Bu büyüme faktörleri arasında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I ve -II), fibroblast kaynaklı büyüme faktörü (FGF-α ve FGF-β) ve transforme edici büyüme faktörü β (TGF-β) sayılmaktadır.[86]

PRP' nin kemik oluşumunun erken dönemlerinde etkili olduğu ve daha sonra azaldığı ya da tamamen ortadan kalktığı şeklinde yorumlanmıştır. Lacoste ve ark.[87] ise; PRP uygulamalarında eklenen yüksek konsantrasyondaki trombinin çevredeki osteoblastlar bölgeye ulaşmadan büyüme faktörlerinin gereğinden hızlı salımına neden olarak, osteoblastlarla mitojenlerin karşılaşamaması olarak yorumlamıştır.

PRP'nin kemik rejenerasyonuna katkısının sınırlı olması nedeniyle ikinci nesil trombosit konsantrasyonu olan ve trombin eklenmeden hazırlanan platelet–rich fibrin (PRF) geliştirilmiştir.

PRF, PRP'nin aksine santrifüj sırasında doğal ve kademeli bir polimerizasyonla oluşur. Polimerizasyon hızındaki bu azalma dolaşan sitokinlerin fibrin ağ ile bütünleşmesini kolaylaştırır. Böylelikle PRF'nin fibrin ağlarındaki

çözülebilir moleküllerin kontrollü ve daha uzun bir süre boyunca salınabilecekleri iddia edilmiştir.[88]

PRF ilk olarak Choukroun[89] tarafından oral ve maksillofasiyal cerrahilerde kullanılmak üzere Fransa'da geliştirilmiştir. PRF elde etme protokolu çok kolaydır: 9 ml tüplerde kan örneği alınır ve hemen ardından 2700 rpm' de 12 dakika santrifüj edilir. İlk birkaç dakika içinde antikoagülan olmadığından dolayı trombositler aktive olur ve koagülasyon basamağını başlatırlar. İlk olarak fibrinojen, sirkule olan trombin fibrin ağa dönüşene kadar tüpün üst kısmında konsantre olur. Santrifüjün sonunda trombosit içeren fibrin ağ orta kısımda, alttaki kırmızı kan hücreleri ve üst kısımdaki aselüler plazma arasında oluşur. Daha sonra elde edilen fibrin PRF kutusuna yerleştirilir ve kapağı kapatılır. Yaklaşık 1 dk. içerisinde de otojen fibrin membran elde edilir.

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

PRF tekniğinin başarısı bütünüyle kan elde edilmesi ve santrifüje transferinin hızına bağlıdır. Çünkü antikoagülan içermediği için kan tüp duvarlarına temas ettiği anda koagüle olmaya başlar. Alınan kan örneğinin çabuk manipüle edilmesi klinik olarak kullanılabilir PRF elde etmenin tek yoludur. Süre uzarsa fibrin membran elde edilimi başarısız olur.[88]

Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden oluşan, disk şeklinde, çekirdeksiz yapılardır. Ömürleri 8-10 gündür. α granülleri, fibronektin, fibrinojen, tromboglobulin, büyüme faktörleri gibi birçok protein içerirler. Trombosit aktivasyonu, koagülasyon aşamasında ve yaralanan bölgeye birikiminin gerçekleşebilmesi için hemostazın başlaması ve desteklenmesinde gereklidir. Bunun yanında trombosit degranülasyonu da sitokinlerin salınımına neden olur ve bu şekilde iyileşmenin ilk aşamasında hücre migrasyonu ve proliferasyonu sağlanmış olur.[90]

Fibrin adezivler ve PRP uygulamalarının aksine PRF santrifüj esnasında doğal ve kademeli polimerizasyonla oluşur. Bu şekilde de tamamiyle homojen ve doğal fibrin pıhıtıya göre daha yapışkan bir yapı meydana gelir. Ayrıca polimerizasyon sırasında sirküle olan sitokinler fibrin ağ içinde hapsolurlar. Sadece sikatrisyel matriks oluşumu sırasında salınırlar ve bu şekilde etki süreleri uzar. Kanın fizyolojik trombin konsantrasyonuyla yavaş polimerizasyonu çok elastik matrisyel bir yapı oluşumunu sağlar. Tersine PRP uygulamalarındaki şiddetli polimerizasyon fibrin matriks içerisinde sitokin birleşmesini zorlaştırır.[87]

İnflamasyon genel olarak 3 fazdan oluşan bir süreçtir: Vasküler faz, hücresel faz, sikatrizasyon fazı. Vasküler faz hemostazın geliştiği ve lökositlerin aktive olup yara bölgesine ulaştığı fazdır. İnflamatuar bölgeye ilk olarak lökositler göç eder ve sitokin ve büyüme faktörleri salınımı sağlayarak iyileşmeye etki ederler. Bu inflamasyon mediyatörleri fibroblastların aktivasyonunda, proliferasyonda, biyosentetik aktivitenin stimule edilmesi ve proteazların (MMP, plazmin) salgılanmasında rol oynarlar. Sitokinler doku hemostaz dengesinde önemlidirler.[131]

PRF sadece bir trombosit konsantrasyonu değildir, aynı zamanda defans mekanizmalarını stimule eden bir immün ağ görevi görür.[88]

PRF fizyolojik fibrin matriks olarak kök hücreleri için, özellikle anjiyogenezisin arttığı safhada, bir ağ gibi işlev görür. Kemik iliğinden köken alan mezenşimal hücreler kemik hücreleri ve birçok farklı dokuların rejenerasyonunu sağlar. Bu farklılaşmamış hücreler kandan yaralanmış dokulara gelirler ve birçok farklı hücre tipine dönüşürler. Bu ilk farklılaşma safhası için fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulmuş bir skar matriksi gereklidir. Bu durum neden fibrinin bu hücreler için gerekli olduğunun kanıtıdır. Bir çok araştırmacı fibrin matriksin kemik defektlerinin rejenerasyonunda mezenşimal hücrelere destek bir yapı oluşturduğunu göstermişlerdir.[89]

Osseointegrasyon gibi re-osseointegrasyon da osteogenez ve titanyum-doku reaksiyonlarının kombine faaliyet gösterdiği bir süreçtir. Biyomoleküller aracılığıyla peri-implant rejenerasyonunu değerlendiren çalışmaların çoğu

histolojik ve radyografik değerlendirmeye dayanmaktadır. Fonksiyonel restorasyonun klinik parametreler aracılığıyla incelenmesi klinik açıdan daha anlamlıdır. PDGF kaynaklı büyüme faktörü gibi bazı biyomolekül uygulamalarının kemik ve periodontal doku rejenerasyonunu başarılı şekilde sağladığı gösterilmişse de, otolog büyüme faktörlerini konsantre halde içeren PRF' nin peri-implant kemik defektleri üzerine etkisinin değerlendirildiği klinik araştırma bulunmamaktadır.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmanın amacı; kemik defekti olan bölgelerde implant uygulamalarında, grefte uygulanan rifamisin ve PRF'nin klinik parametreler üzerine etkisini değerlendirmektir. Ayrıca implantların çevresindeki mevcut kemik defektlerine insan kaynaklı greftlerle birlikte PRF uygulanan, rifamisin uygulanan ve uygulanmayan gruplara ayrılarak; yeni kemik oluşumu, osseointegrasyon, kemik-implant kontağı ve implant çevresinde oluşturulan defekt bölgesindeki kemik kalitesi araştırılacaktır.

2.14. Rifamisin

Rifamisin; günümüzde etkin bir antitüberkülo ajan olarak yaygın bir şekilde kullanılmakta olup, streptomyces mediterranei'den üretilmiş, başta staphylococcus aureus'a karşı olmak üzere gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara karşı bakterisidal etkili olan, geniş spektrumlu semisentetik bir antibiyotiktir.[91]

1963'ten itibaren genellikle açık ve kapalı yaraların irrigasyonunda, enfekte olmuş kütanöz yaraların tedavisinde kullanılmaktadır. Rifamisinin ilk lokal kullanımının tüberkülozlu hastalarda akciğer kavitelerinin temizlenmesi olduğu söylenmektedir.[92] Rifamisinin yara iyileşmesi diğer lokal antibiyotiklere göre daha iyi olmakta ve bu nedenle enfekte kütanöz yaraların tedavisinde kullanılmaktadır.[134]

Bilinen yan etkileri oldukça az olmakla birlikte alerjik kontak dermatitis görüldüğü ve yine çok nadir olarak rifamisinin cerrahi yaralarda uygulanmasıyla

anaflaktik reaksiyon geliştiği söylenmektedir.[93,94,95,96] Rapor edilen diğer yan etkilerse; trombositopeni interstisyal nefrit ve hemolitik anemidir. Özellikle eldeki yaralanmalarda rifamisin kullanımının yararlı olduğunu, rifamisinin hem enfeksiyonu kontrol altına aldığını hemde yara iyileşmesini kontrol grubuna göre hızlandırdığı Iselin[96] tarafından rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada da, rifamisinin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi olmadığı rapor edilmektedir.[97] Rifamisinin gram (+) ve gram (-) patojenlere karşı etkili olduğu için polimikrobik enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu ve ortopedik protezlerle ilişkili kemik doku içerisine yayılmış enfeksiyonlar ile osteomiyelit tedavisinde sıklıkla kullanıldığı rapor edilmektedir.[98]

Yapılan birçok çalışmada, rifamisinin kemik içerisine teması bakteriyel üremeyi yavaşlatmış ve kemik iyileşmesini kontrol grubuna göre hızlandırmıştır (Şekil 2.3).

Şekil 2.3. Kemik iyileşmesi için greftle uygulanan antibakteriyel ajan

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından desteklenen DİŞ-126 kodlu bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda ve Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmaya başlamadan önce, 04.02.2013 tarih ve 361 sayılı Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alındı ve çalışma sırasında Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu yönergesinin 13. maddesinde belirtilen "Etik kurallara uygunluk esası" kararına uyuldu.

Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları'ndan temin edilen 6 aylık ortalama 2.5-3 kg ağırlığında 24 adet Yeni Zelanda (Oryctolagus Cunilus L) cinsi erişkin erkek tavşan kullanıldı. Tüm hayvanların yem ve su ihtiyaçları sınırsız olarak giderildi. Yem olarak standart tavşan yemi kullanıldı. Tavşanlara hayvan odasında (22-24 ^{o}C de, %55-70 nem, 1 atm, 12 saat aydınlık/karanlık oda) standart koşullar uygulandı. Çalışma süresince deney hayvanları her kafeste tek bir hayvan olacak şekilde ve 50x80x50 cm boyutlarında paslanmaz çelik kafeslere yerleştirildi. Tüm hayvanlar cerrahi işlem öncesi, laboratuvara yerleştirildikten sonra optimal sağlık şartlarının sağlanması, enfeksiyondan korunmaları ve yeni yerlerine adaptasyonları için bir ay bakıma ve ön izlemeye tabi tutuldular.

3.1.Cerrahi işlemler

Tüm hayvanlar kas içi enjeksiyon yöntemi ile 10-20 mg/kg xylazine (Rompun 2%, Bayer, İstanbul, Turkey) ve 50 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı-Warner Lambert, İstanbul, Turkey) kullanılarak genel anestezi sağlandıktan sonra cerrahi işleme başlandı. İmplant materyali olarak eksternal altıgen platforma sahip 3.0x10 mm boyutlarında ADIN Dental Implant Systems (SLA Surface, Toureg-NP, Afula, Israel) dental implantlar kullanıldı. Çalışmada

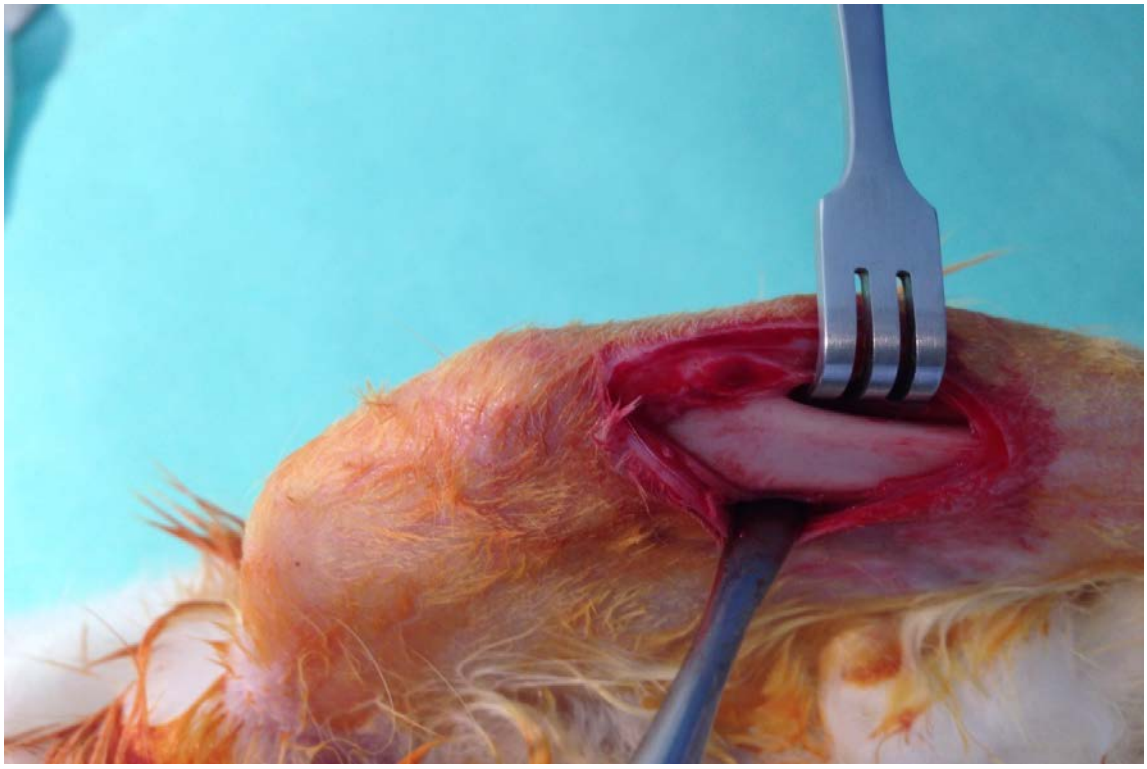
deney hayvanları uyutulduktan sonra PRF hazırlanması için standart, tek kullanımlık, steril, antikoagülansız tüp ve enjektör setleri (kan alma iğnesi, holder) ile bu tüplere uygun olarak üretilmiş özel küçük, tek aşamalı, santrifüj cihazı (EBA 20 S, Hettich, Zentrifugen, Tutlingen, Almanya) kullanıldı (Şekil 3.1).

Şekil 3.1. PRF elde edilmesi

Tek taraflı tibia kemiğinin proksimal bölgesi tıraşlandıktan sonra antiseptik solüsyonla bölge temizlendi(Şekil 3.2).

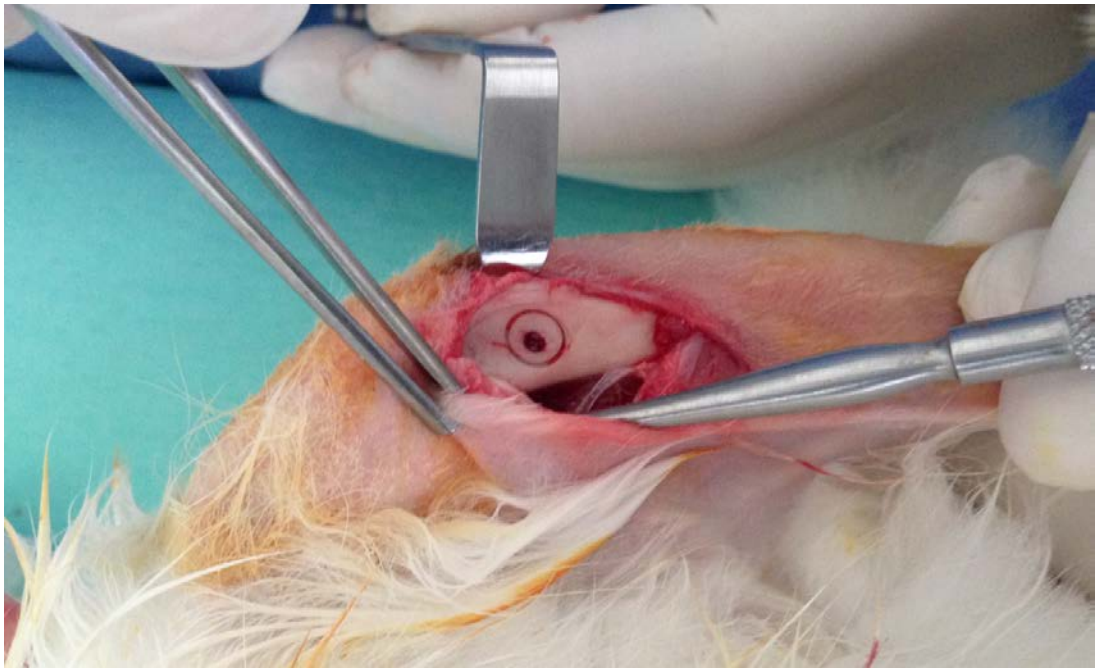
Şekil 3.2. Tavşan tibialarının tıraşlanması ve antiseptik solüsyon ile temizlenmesi

Steril cerrahi örtü ile kaplanan tibia bölgelerine steril film yapıştırılarak cerrahi alan hazırlandı. Tibia proksimal metafiz medialinden distale doğru 2-3 cm‘ lik cilt insizyonu yapılarak künt diseksiyonla cilt altı ve kas tabakaları geçildi. Tibia kemik yüzeyine ulaşıldı. Kemik üzerinde en az 6-7 mm kalınlık olması göz önünde bulunduruldu (Şekil 3.3).

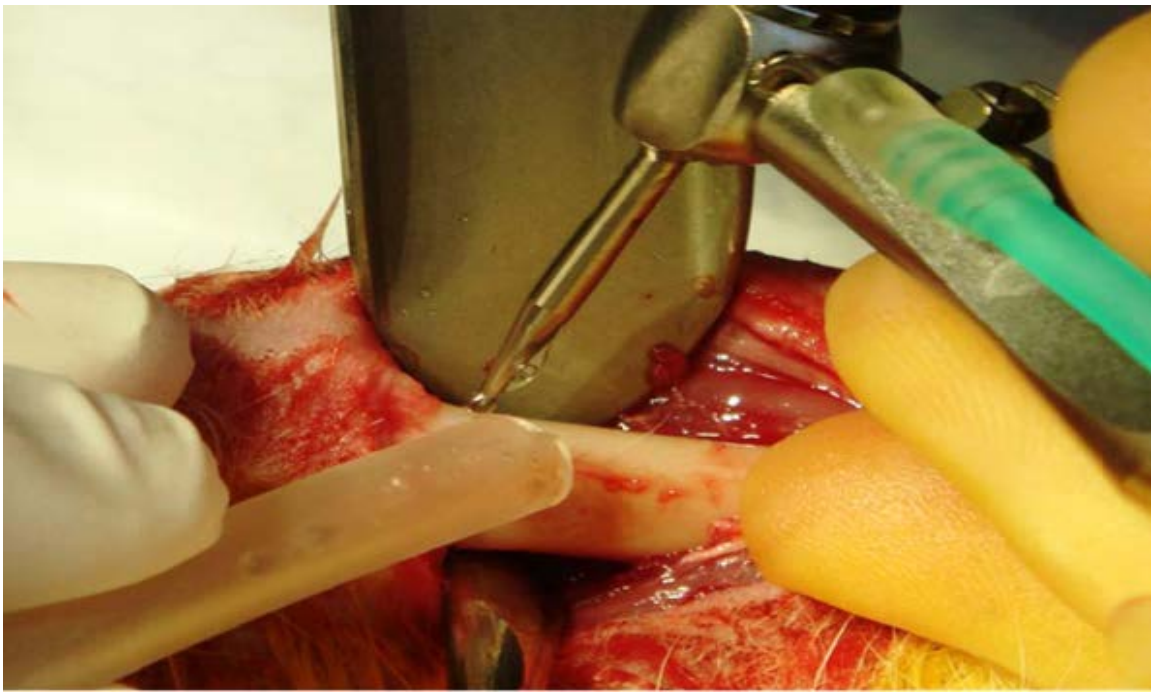


Şekil 3.3. İnsizyon ve künt diseksiyonun ardından kemiğe ulaşılması

Her hayvanın tibiasında 4 mm derinliğinde 9 mm çapında silindirik defektler oluşturuldu (Şekil 3.4). Tüm eş boyutlu defektler bu amaç için tasarlanmış trephine frez ile açıldı. Söz konusu frez ile oluşturulan silindirik bloğun tam orta noktasından kemik yüzeyine dik şekilde uygun soğutma ve yeterli izotonik solüsyon altında 800 rpm devirle elmas rond frezle işaretleme yapıldı (Şekil 3.5).



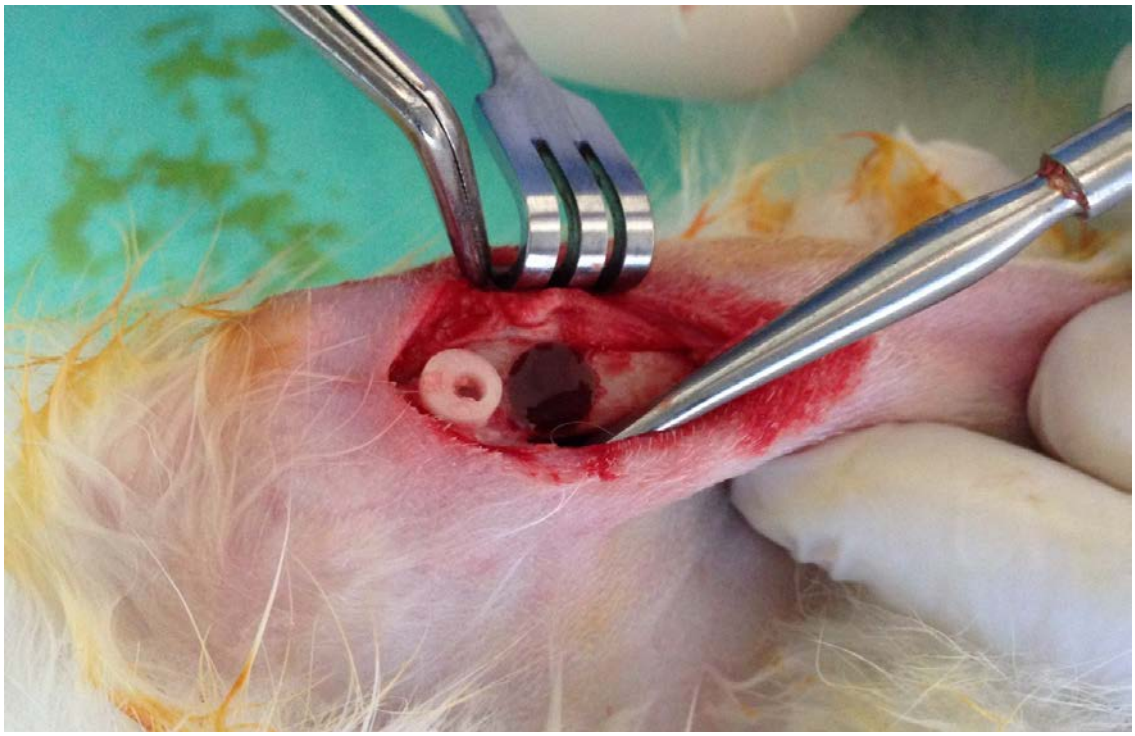
Şekil 3.4. 9 mm çapındaki trephine frez ile defektin oluşturulması



Şekil 3.5. Rond frezle işaretleme işlemi

İşaretleme yapıldıktan sonra implant yuvası hazırlanırken, 3,0 çap ve 10 mm. uzunlukta implantın yerleşeceği yuva, firma önerisi doğrultusunda 2.0x10

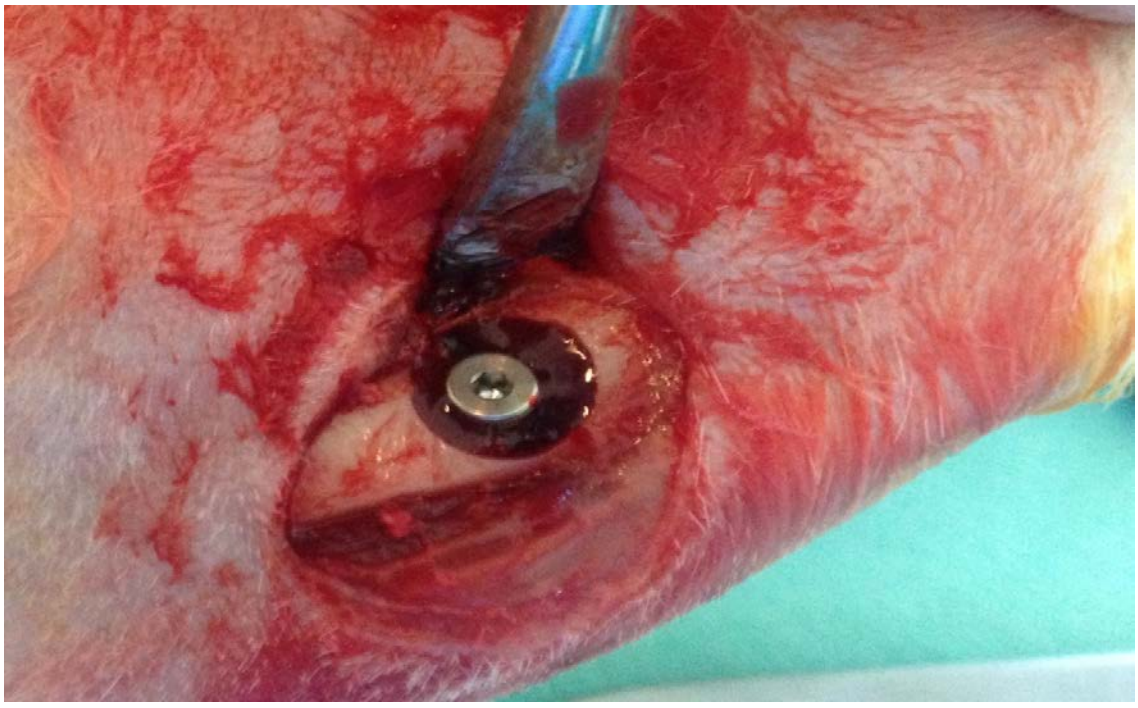
mm boyutlarındaki frezlerle hazırlandı. Böylece implantın koronal 4mm' lik kısmında çevresel olarak kemik teması olmayan bir açıklık oluşturuldu(Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Trephine frezle oluşturulan defektin çıkartılması

Ortaya çıkan defektin ortasındaki yuvaya 3.0 mm çapında 10 mm uzunluğundaki dental implantlar (ADIN ® Dental Implant Systems, SLA Surface, Toureg-NP, Afula, Israel) raşet yardımıyla primer stabilite sağlanarak yerleştirildi (Şekil 3.7,3.8).

Şekil 3.7. Dental implantın raşet yardımıyla yerleştirilmesi



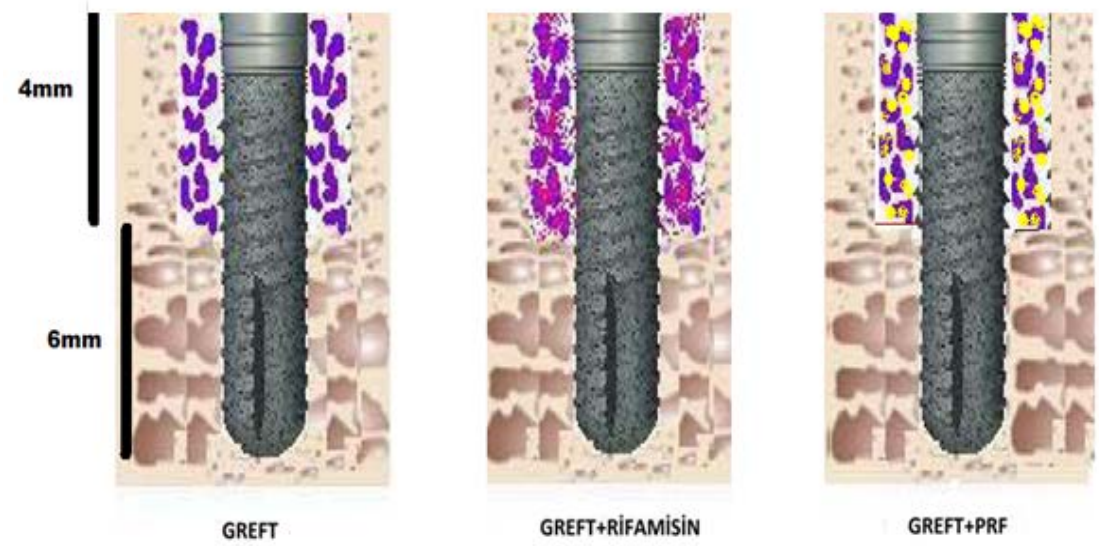
Şekil 3.8. Dental implantın yerleştirildikten sonraki görünümü

Tavşan kulak veninden alınan kan (ort. 10 ml) herhangi bir antikoagülan içermeyen cam kaplı silikon ya da cam tüpe hemen yerleştirildi. Öncesinde 2700 rpm'ye ayarlanmış santrifüj cihazına yerleştirilerek 12 dk. (yaklaşık 400 G)

santrifüj edildi. Elde edilen kanların santrifüj edilmesi sonucunda tüp içinde; en altta kırmızı kan hücresi tabakası, en üstte trombositten fakir plazma tabakası (hücresiz) ve ortada trombositten zengin fibrin pıhtı tabaka olmak üzere 3 tabaka oluştu. Oluşan PRF hemostat yardımıyla tutulup kırmızı kan hücresi tabakasından özel makası ile kesilerek ayrıldı. Sonrasında greft içerisine PRF küçük parçalara ayrılarak %50 greft %50 PRF oranı ayarlanarak, implant çevresindeki defekte uygulandı (Şekil 3.9).

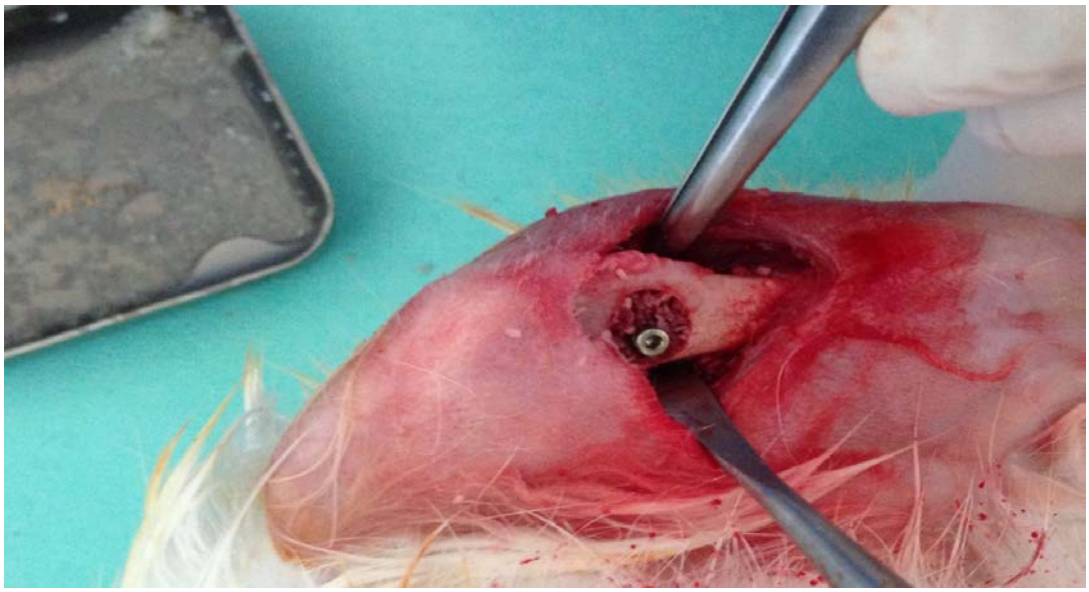
Şekil 3.9. PRF elde edilmesi; implant ve defekte PRF uygulanması

Tüm gruplarda koronal kısımda allogreftler (Maxxeus Community Tissue Services, Ohio USA) kullanıldı. İmplantların apikal 6 mm kısmı bazal kemik içinde, koronal 4 mm' lik kısmı defektin içinde konumlandırıldı (Şekil 3.10).

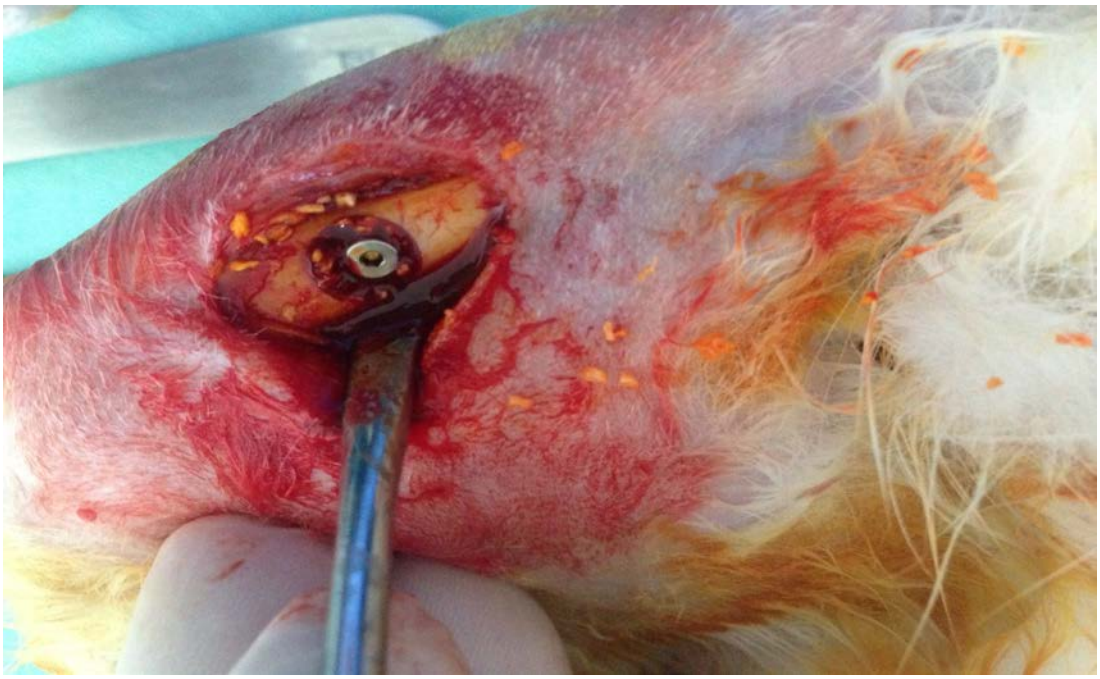


Şekil 3.10. Uygulanan cerrahi yöntemin şematik görüntüsü

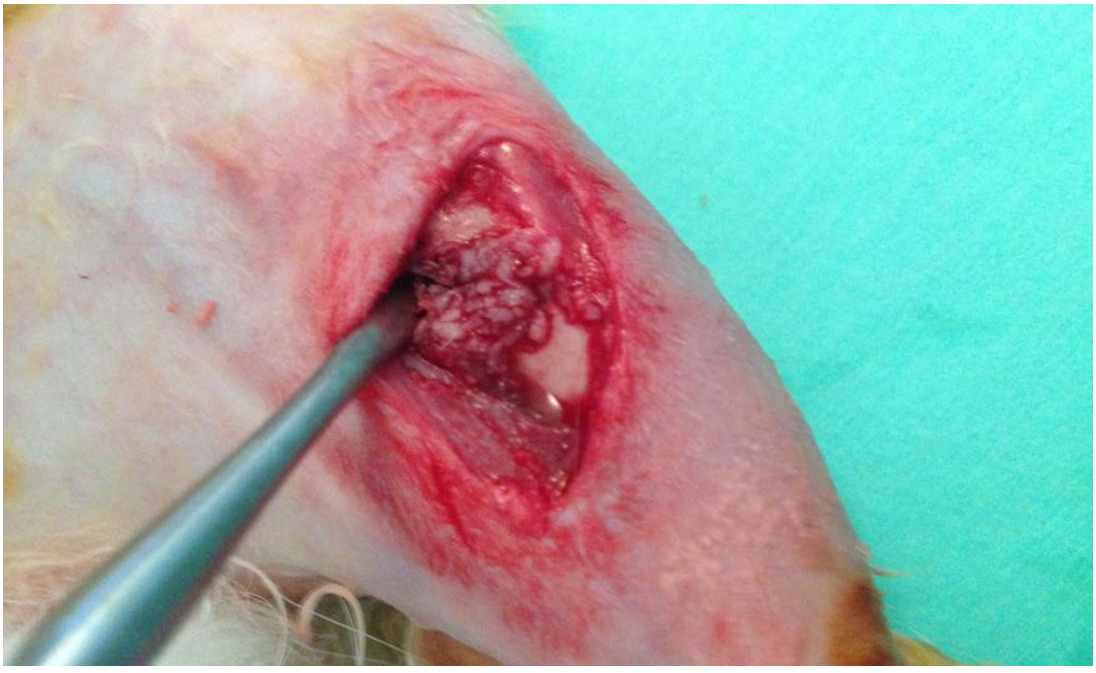
Deney hayvanları sırasıyla 8’ erli gruplara ayrıldı ve oluşturulan defektlere sırasıyla greft, greft+rifamisin ve greft+ PRF uygulandı (Tablo 3.1) (Şekil 3.11, 3.12, 3.13).



Şekil 3.11. Defekt ile dental implant arasında kalan bölgeye greft uygulanması



Şekil 3.12**.** İmplant çevresindeki defekte greft+rifamisin uygulanması



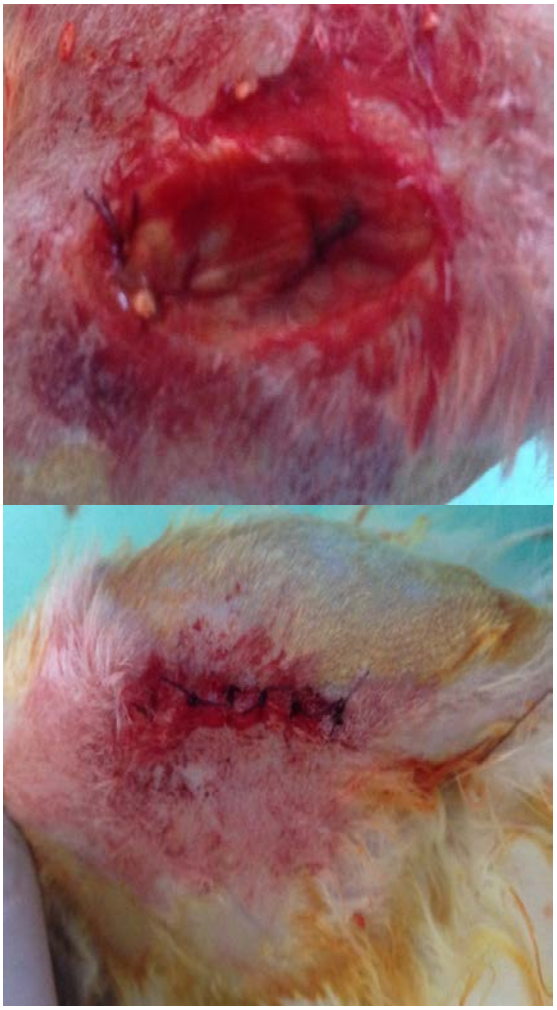
Şekil.3.13. İmplant çevresineki defekte greft+PRF uygulanması

İmplantasyon işleminden sonra RFA için OstellMentor cihazı (Integraion Diagnostics AB, Göteborg, Sweeden) ile smart peg implanta vidalanarak ölçüm

yapıldı. Ölçümler her seferinde beş kez tekrarlanarak elde edilen değerlerden en sık tekrarlayan sonuç değer olarak kaydedildi (Şekil 3.14).

Şekil 3.14. Rezonans frekans analizi ile ölçüm yapılması

Operasyondan sonra eleve edilen epidermal flep sırasıyla önce kas ve cilt altı faysalar ve cilt 5-0 poliglaktin 910 (Vikril Jonson&Johnson/ethicon) sutur kullanılarak orijinal pozisyonuna suture edildi(Şekil 3.15). Postoperatif olarak deney hayvanlarına 50 mg/kg Seftriakson (Cephaxon-Toprak) IM ve 4 mg/kg Carprofen (Rimadyl- Pfizer) 20 cc flakon 3 gün süre ile subkütanöz olarak verildi. Bu prosedür sonunda 3 ayrı grup oluşturulmuştur.



Şekil 3.15. Operasyon bölgesinin primer olarak kapatılması

Çalışma Grupları

Tablo 3.1. Uygulanan cerrahi yöntemin şematik görüntüsü.

Kontrol Grubu:	Yukarıda tarif edildiği şekilde hazırlanan yuvaya sadece allogreft uygulanarak dental implant yerleştirildi (greft grubu).	8
1.Deney Grubu:	Yukarıda tarif edildiği şekilde hazırlanan yuvaya, allogreft ile karıştırılan rifamisin solüsyon uygulanarak dental implant yerleştirildi (greft+rifamisin grubu).	8
2. Deney Grubu:	Yukarıda tarif edildiği şekilde hazırlanan yuvaya, kemik grefti ile karıştırılan PRF uygulanarak dental implant yerleştirildi (greft+PRF grubu).	8
KULLANILAN TAVŞAN ADEDİ		24

Deney hayvanları daha önce hazırlanan uygun ortam koşullarında 28 günlük dinlenme periyoduna alındı. 28 günlük iyileşmeden sonra 200 mg/kg i.p. sodyum pentobarbital kullanılarak sakrifiye edildi.

3.2.Rezonans Frekans Analizi

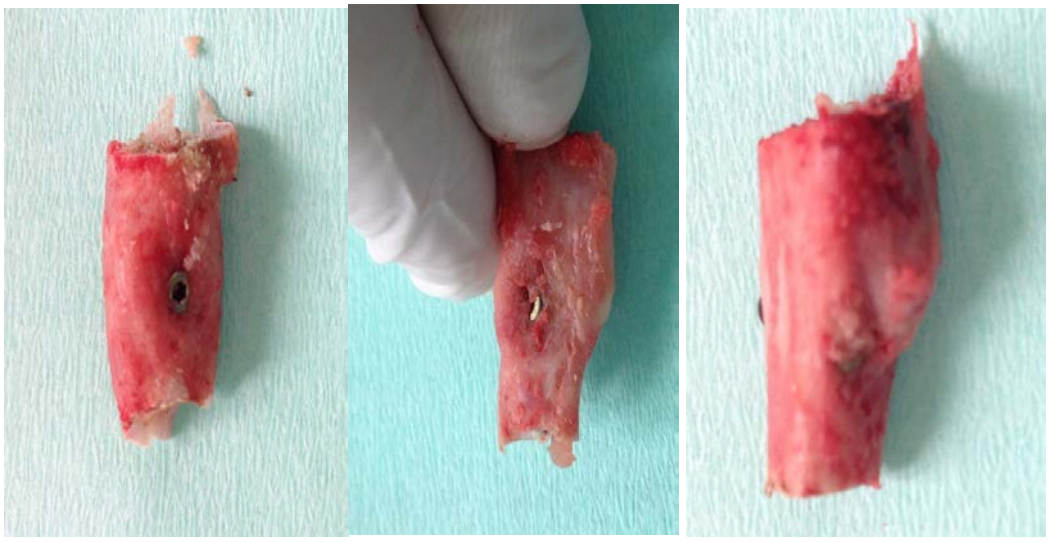
Çalışmamızda implantların stabiliteleri OstellMentor cihazı ile RFA yöntemiyle değerlendirildi. Smartpeg adlı ara parça implanta bağlanarak OstellMentor cihazıyla ölçümler yapıldı. Çalışmada kullanılan implant boyut ve iç yapılarına göre Smartpegler (Ostell AB, Sweeden) ayarlanmıştır.

RFA ölçümleri; implantlar yerleştirildikten sonra (ISQ ilk) ve takip süresi sonunda (ISQ son) olmak üzere iki kere yapıldı her seferinde ölçümler beş kez yapılarak en sık tekrarlayan sonuç ISQ değeri olarak kaydedildi.

3.3. Histolojik Değerlendirme ve Histomorfometri için Kesitlerin Hazırlanması

Deney tavşanlarının tibia bölgesine yerleştirilen dental implantlar ve tibianın boyun bölgesine açılan defektlere uygulanan greftler, 1 cm genişliğinde sağlam kemikle beraber çıkarıldıktan sonra dekalsifiye edilmemiş kesit hazırlama metoduna göre hazırlanmıştır (Şekil 3.16).[99]

Greft Greft +Rifamisin Greft +PRF



Şekil 3.16. İmplant uygulanan kemik segmentlerinin çıkarıldıktan sonraki görünümü

Dental implantlar ve çevrelerindeki greft eklenen defektler blok halinde çıkarıldıktan sonra % 4 'lük tamponlanmış formalin solüsyonunda en az 24 saat süreyle bekletildi. Bu fiksasyon işleminden sonra tüm örnekler sırasıyla % 70, % 80, % 90, % 96 ve % 99 derişimindeki alkol havuzlarında birer gün süreyle bekletilerek dehidratasyon işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3.17). Örnekler dehidrate edildikten sonra metil metakrilat rezin (Technovit 7200 VLC, Kulzer & Co, Wehrheim, Almanya) içerisinde 24 saat bekletilerek vakum altında infiltre edilmiştir. İnfiltrasyonu tamamlanmış örnekler metil metakrilat (Technovit 7200 VLC, Kulzer & Co, Wehrheim, Almanya) ile doldurulmuş şeffaf plastik kalıplara

hava kabarcığı kalmayacak şekilde teker teker gömüldü. Her birinde bir örnek içeren kalıplar 40°C'da 450 nm dalga boyundaki ışık altında 8 saat süreyle polimerize edildi (Şekil 3.18). Polimerizasyon işlemi tamamlandıktan sonra örnekler şeffaf kutucuklardan çıkartıldı. Örnekleri içeren şeffaf metil metakrilat rezin blokların düz olan alt yüzeyleri pleksiglas lam üzerine Technovit 7210 VLC (Kulzer & CO. GmbH, Friedricksdorf, Almanya) kullanılarak vakum altında yapıştırıldı (Şekil 3.19).

Şekil 3.17 Vakumlu dehidratasyon ve infiltrasyon ünitesi.

Şekil 3.18. Işıklı polimerizasyon ünitesi

Şekil 3.19. Örnekleri lama yapıştırma ünitesi

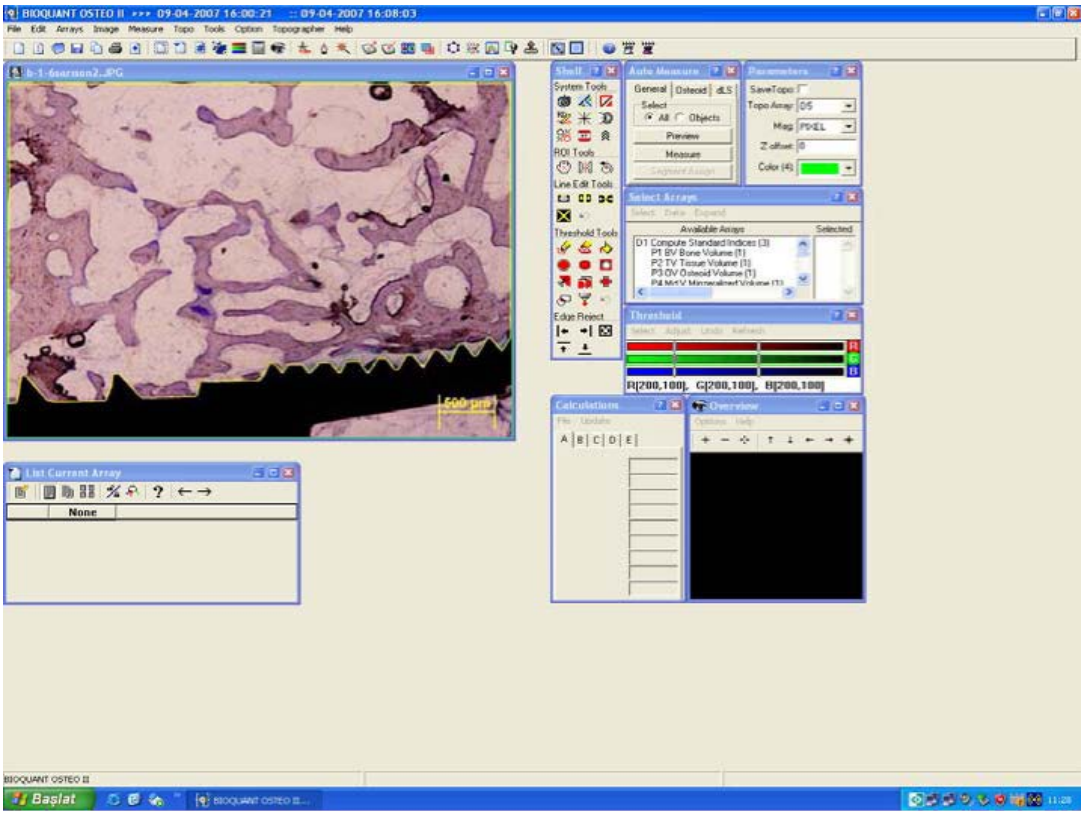
Örnekler pleksiglas lam üzerindeki hassas kesme cihazına bağlı elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparatbau, Norderstad, Almanya) ile 300µm

kalınlığında kesildi (Şekil 3.20). İlk kesme işlemleri bloklar içindeki dental implantların merkezinden geçen longutidunal doğrultuda yapıldı. Bu kesitler mikro aşındırma sisteminde (Exakt 400 CS, Exakt Apparatbau, Norderstad, Almanya) sırasıyla 800, 1200 ve 2500 kalınlığında zımparalar kullanılarak 50 μm'ye kadar inceltildi (Şekil 3.21). Kullanılan bu yöntemle her örnekten dörder adet histolojik kesit elde edildi. Elde edilen kesitler Donath ve Breuner'in [99] önerdiği yönteme bağlı kalınarak toulidine mavisi ile boyandı. Histolojik preperatlar boyandıktan sonra 24 saat kuruma için bekletilip örnek yüzeyleri metil metakrilat kullanılarak lamel ile örtüldü.

Şekil 3.20. Hassas kesme cihazı

Şekil 3.21.Mikro aşındırma yüzeyi

Işık mikroskobuna (Olympus® BX50, Tokyo, Japan) bağlı dijital kamera (Olympus® DP 70, Tokyo, Japan) ile tüm örneklerin 4x ve 8x büyütmede dijital görüntüleri alındı. Bioquant Osteo II görüntü analiz programından (Bioquant Image Analysis Corporation, Nashville, TN, USA) yararlanılarak KİK ölçümleri, total sert doku yüzdesi, yeni oluşan kemik yüzdesi, rezidüel greft yüzdesi ve histolojik analiz yapıldı (Şekil 3.22, 3.23).



Şekil 3.22. Histomorfometrik ölçümlerin yapıldığı analiz alanı.

Şekil 3.23. Histomorfometrik analiz cihazları

Tablo 3.2. Bu analizlere göre ortaya çıkan değerlendirme kriterleri şunlardır:

Kemik implant kontağı
İmplantın boyun bölgesinde oluşturulan defekt içindeki toplam kemik yüzdesi (defekt içindeki yeni oluşan kemik alanının tüm defekt alanına oranı)
İmplantın boyun bölgesinde oluşturulan defekt içindeki rezidüel (rezorbe olmadan kalan) greft yüzdesi (defekt içindeki greft alanının tüm defekt alanına oranı)
İmplantın boyun bölgesinde oluşturulan defekt içindeki yeni oluşan kemik yüzdesi (defekt içindeki yeni oluşan kemik alanının tüm defekt alanına oranı)
Rifamisin ve PRF' nin greftle beraber defekte uygulandığında dental implant stabilitesi üzerine etkisi

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS (Ver 14.0 for Windows) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinden (Kolmogorov-Smirnov) Varyans Analizi, Tukey Testi ve Eşler Arası Farkın Önemlilik Testi kullanıldı. Veriler tablolarda aritmetik ortalama ± standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

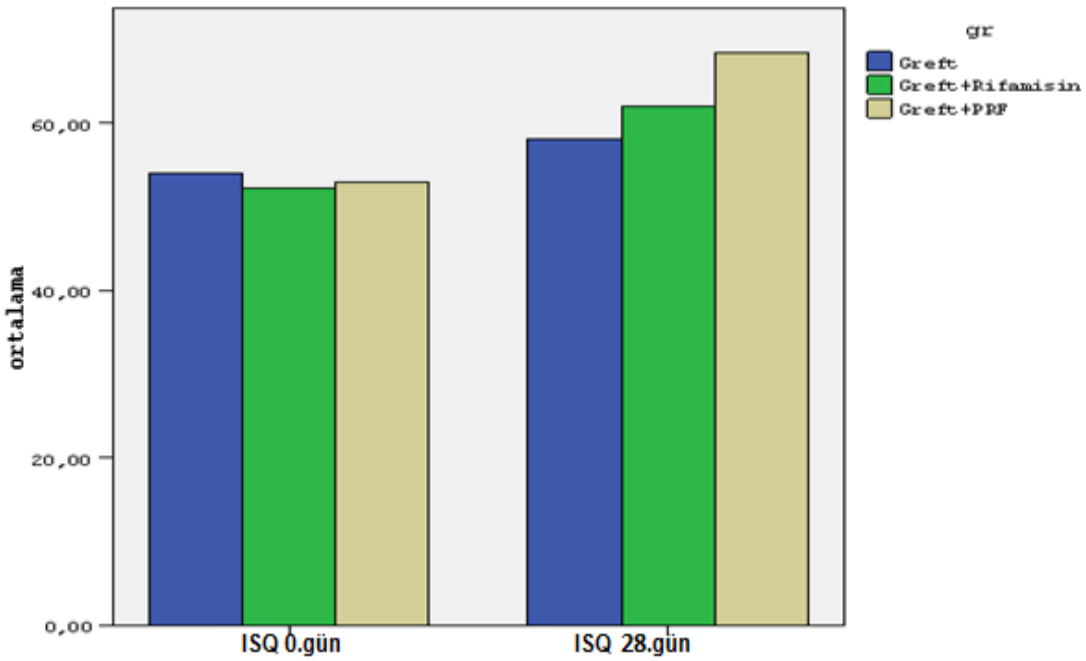
4.BULGULAR

28 günlük iyileşme dönemi problemsiz geçirilmiş olup, iyileşme süreci sonunda tüm dental implantlar başarılı bir şekilde osseoentegre olmuştur. 24 deney hayvanı greft, greft+rifamisin, greft+PRF adı altında 3 gruba ayrılarak başlangıç ve bitiş olarak ayrı ayrı incelendi. Daha önce belirtilen yöntemlerle kesitler hazırlandı ve histolojik, histomorfometrik, kemik implant kontağı, yeni oluşan kemik miktarı, kalan greft miktarı ve RFA ölçümleriyle değerlendirildi. Çalışmamızın 0.gün ve 28. gün sonundaki ölçümleri greftle birlikte uygulanan rifamisin veya PRF' nin implantların osseointegrasyonu ve stabilitesi üzerine etkilerini, implantın koronal bölgesinde oluşan yeni kemik miktarı ve kemikleşmeden kalan greft miktarını göstermektedir.

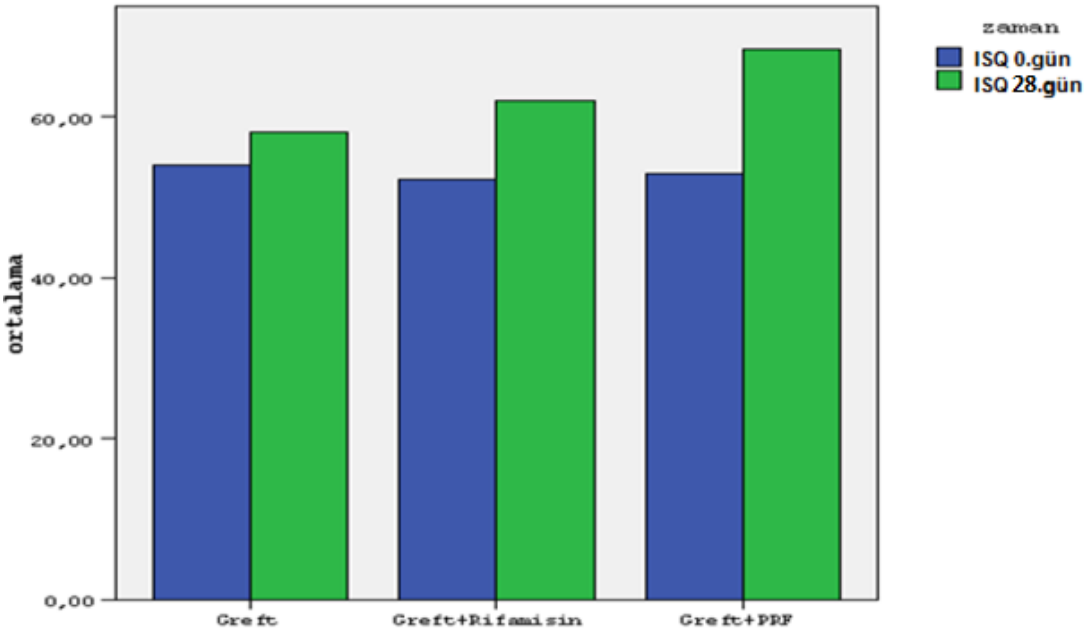
4.1. Rezonans Frekans Analizi Bulguları

28 günlük deney çalışmasında, üç ana grubun RFA değerleri Tablo 4.1' de verilmiştir. Grupların ilk ve son ISQ değerleri Varyans Analizi, Tukey testi ve Eşler Arası Farkın Önemlilik Testi ile değerlendirildi. Buna göre; gruplara ait ISQ 0. gün ölçümleri (greft grubunda ort.53.94, greft+rifamisin grubunda ort. 52,22, greft+PRF grubunda ort.52,94) karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). ISQ 28.gün ölçümleri (greft grubunda ISQ değeri ort. 58,15, greft+rifamisin grubunda ISQ değeri ort. 62,10 ve greft+PRF grubunda ISQ değeri ort. 68,15) karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait ölçümler ikişerli olarak karşılaştırıldığında greft ile greft+PRF, greft+rifamisin ile greft+PRF arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Greft ile greft+rifamisin arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$) (Şekil 4.1).

Herbir grup kendi içinde ISQ 0.gün ve ISQ 28.gün ölçümleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Gruplara ait ISQ 0.gün ve 28.gün değerlerinin dağılımı



Şekil 4.2. Herbir grupta ölçülen ISQ 0.gün ve ISQ 28.gün değerlerinin dağılımı

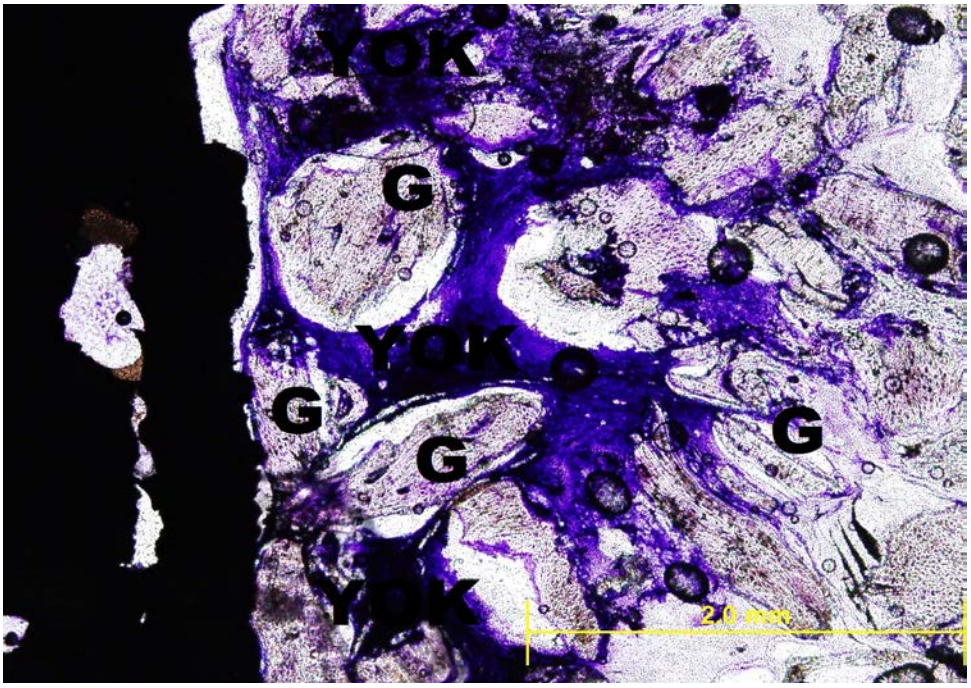
Tablo 4.1. Tüm gruplara ait 0.gün ve 28.gün ISQ ölçümlerinin karşılaştırılması

Gruplar	ISQ 0.gün $\bar{X}$±Ss	ISQ 28.gün $\bar{X}$±Ss	Sonuç
Greft	53,94± ,31	58,15 ± 2,91	t =6,36 p =0,001
Greft+Rifamisin	52,22± 2,29	62,10 ± 2,25	t =23,61 p =0,001
Greft + PRF	52,94± 1,85	68,51 ± 4,15	t =12,76 p =0,001
Sonuç	F = 1,12 p = 0,348 p>0,05	F = 18,55 p = 0,001	

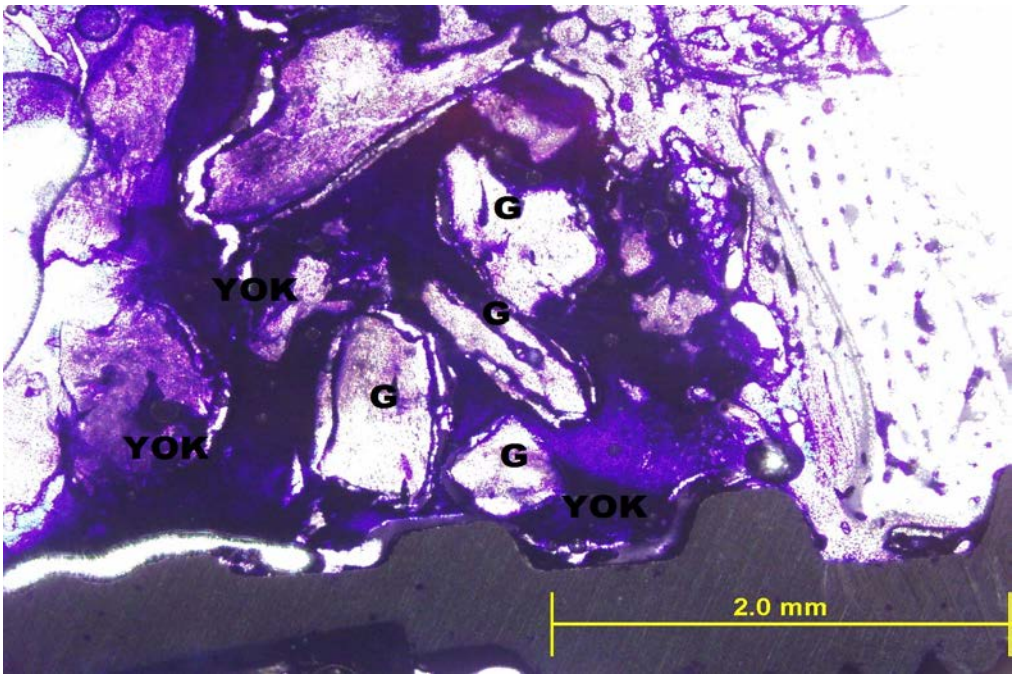
$\bar{X}$: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, Varyans analizi: Tukey testi p<0,05

4.2. Histolojik Bulgular

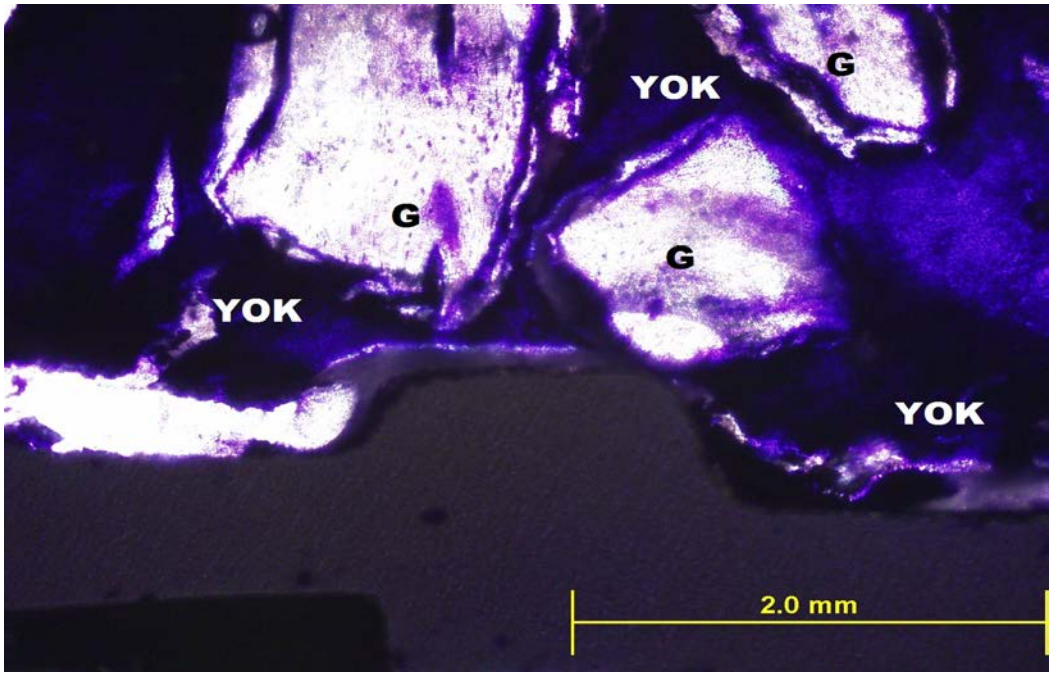
28 günlük iyileşme sonunda greft grubu, greft+rifamisin grubu ve greft+PRF grubunda rezidüel insan kaynaklı allogreft granüllerine rastlanmaktadır. Greft+PRF grubunda koronal bölümde rezorbe olmadan kalan greft partikülü miktarının diğer gruplara göre daha az olduğu görülmektedir. 28.gün sonunda, greft, greft+rifamisin ve greft+PRF gruplarında koronal bölümde yeni kemik oluşumu meydana geldi. Histolojik olarak her bir gruba ait yeni oluşan kemik alanına ve kemikleşmeden kalan greft miktarına bakıldı.



Şekil.4.3. 28 günlük iyileşme sonunda greft grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. G: rezorbe olmadan kalan greft partikülü. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x.

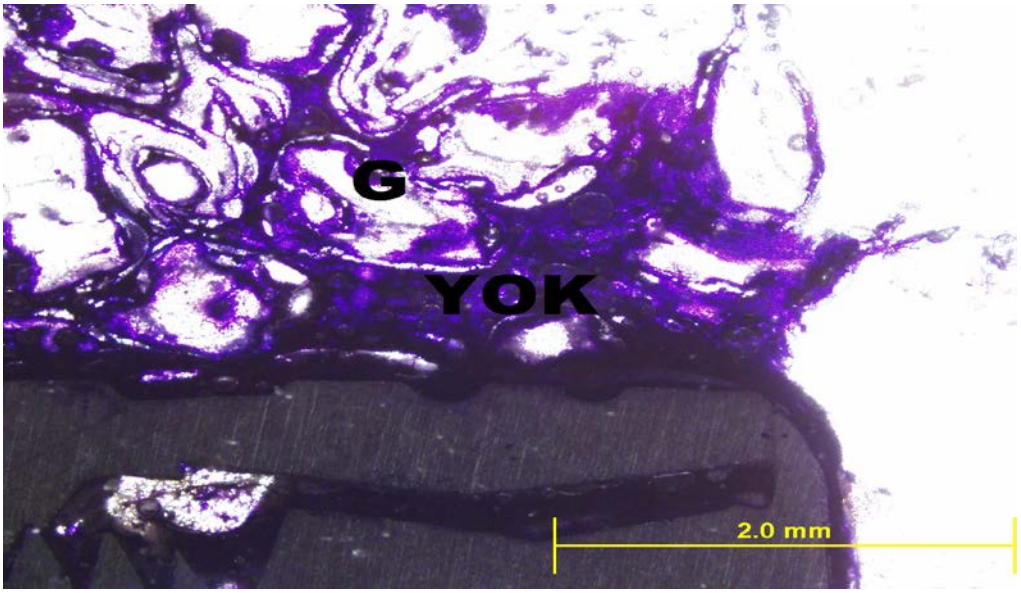


Şekil.4.4. Greft grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. G: rezorbe olmadan kalan greft partikülü. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x.

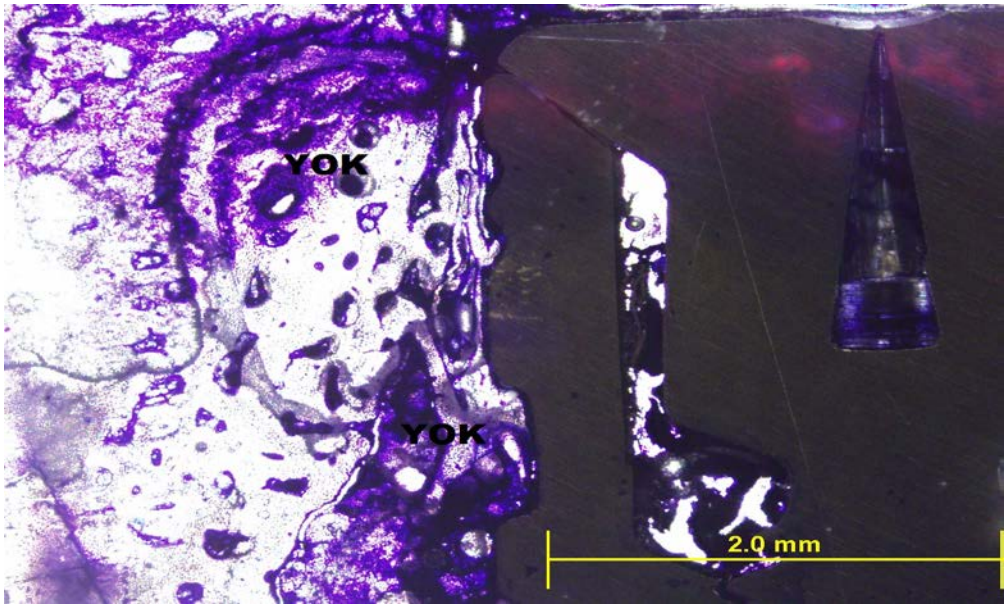


Şekil.4.5. Greft grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. G: rezorbe olmadan kalan greft partikülü. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 8x

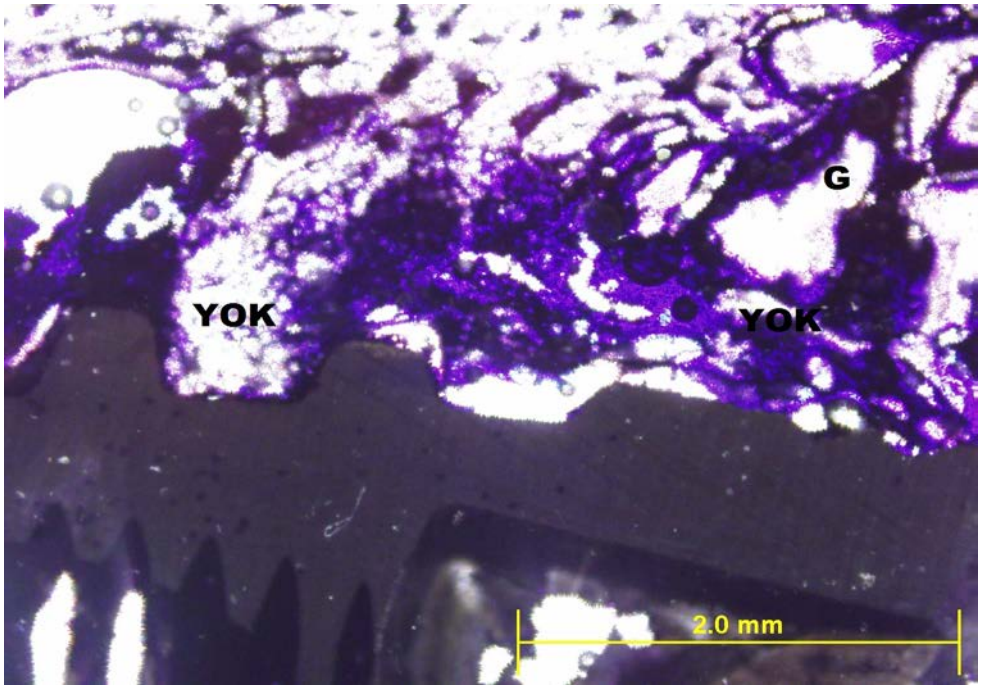
.



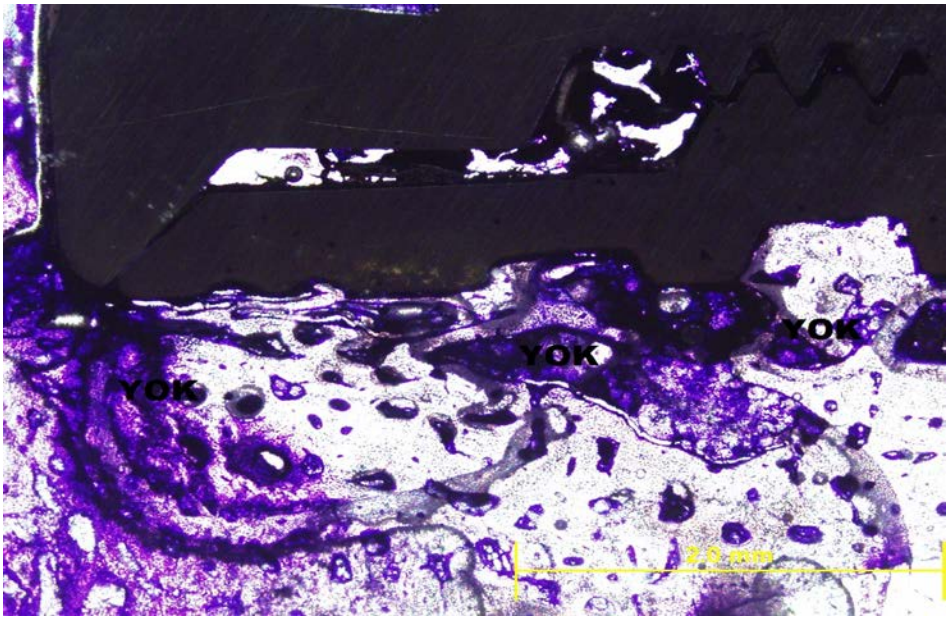
Şekil.4.6. 28 günlük iyileşme sonunda greft+ rifamisin grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. G: rezorbe olmadan kalan greft partikülü. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x.



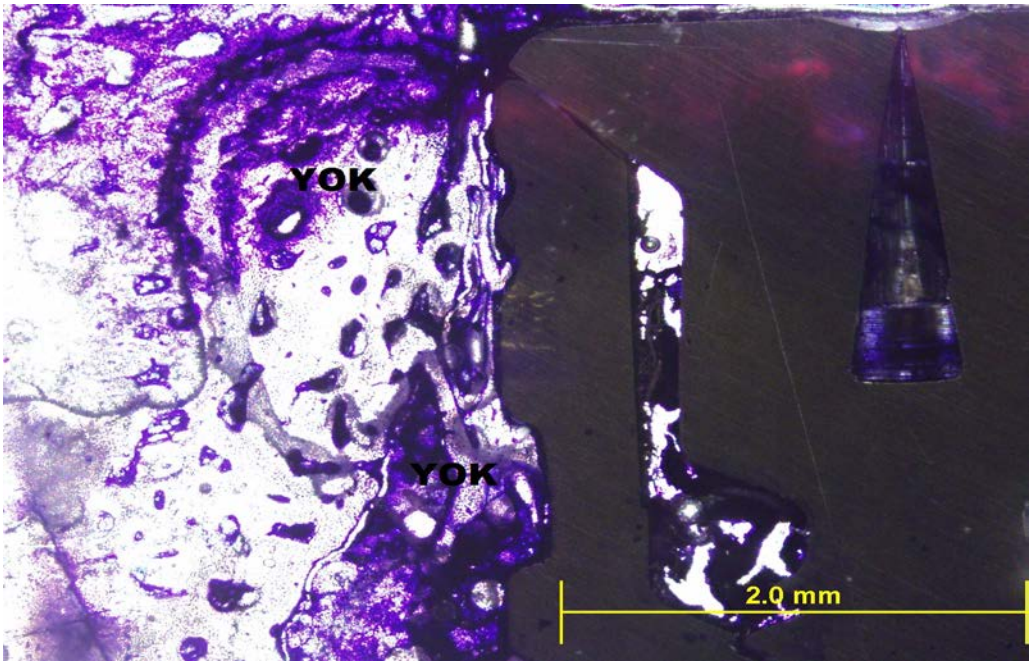
Şekil.4.7. 28 günlük iyileşme sonunda greft+rifamisin grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x.



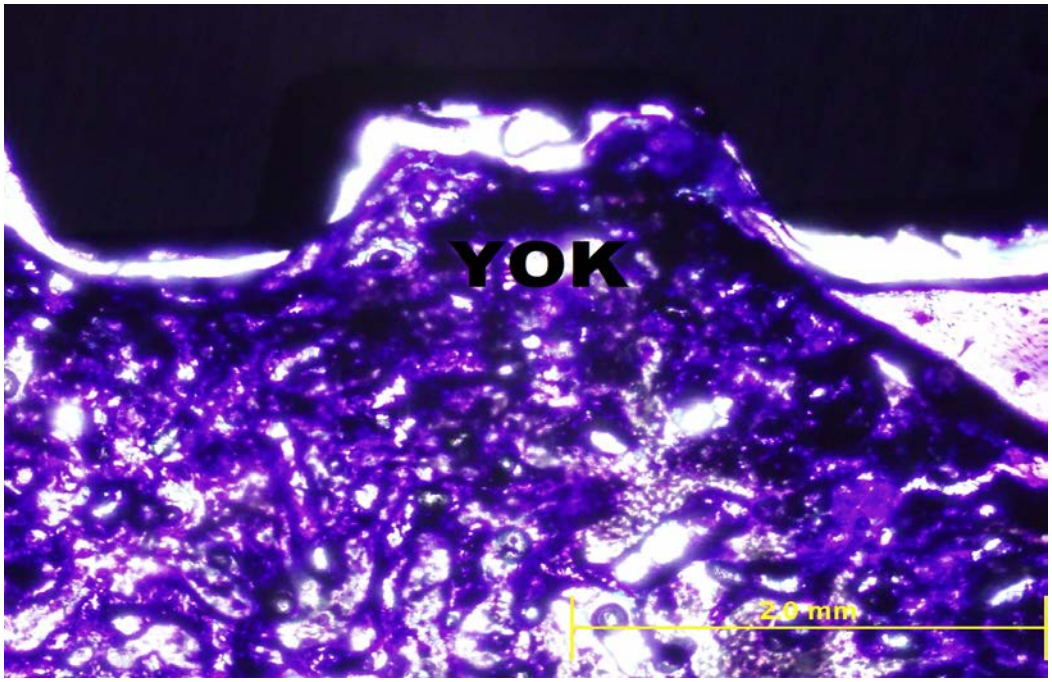
Şekil.4.8. Greft+ rifamisin grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. G: rezorbe olmadan kalan greft partikülü. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x.



Şekil.4.9. 28 günlük iyileşme sonunda greft+PRF grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x.



Şekil.4.10. Greft+PRF grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 4x.

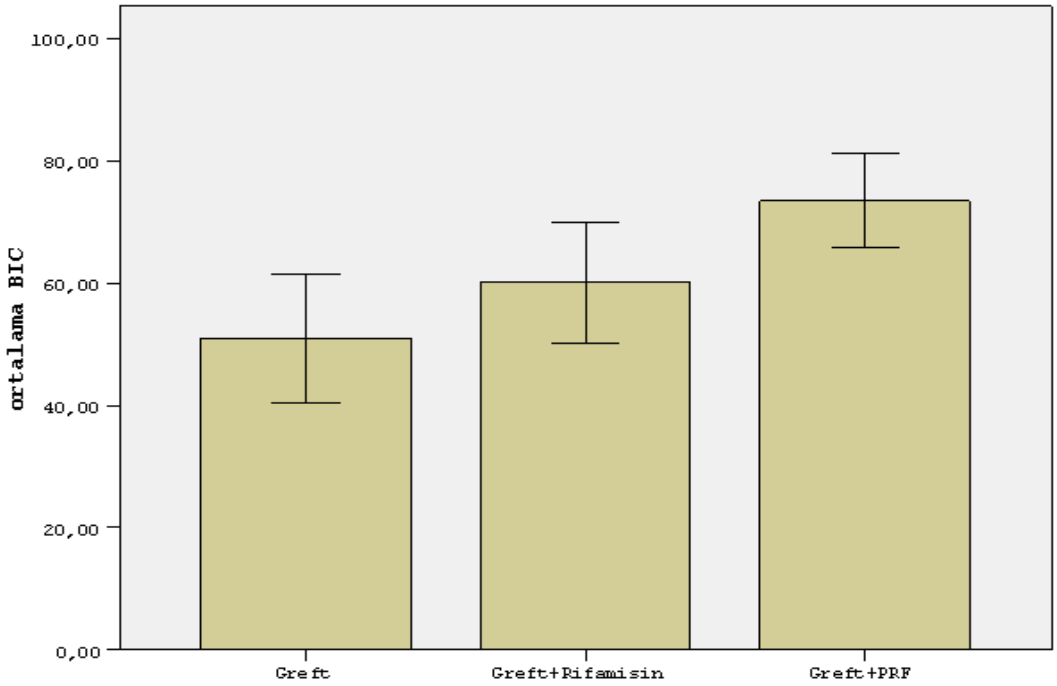


Şekil.4.11. Greft+PRF grubunda koronal bölümü gösteren bir kesit. YOK: yeni oluşan kemik. Toulidine mavisi, 8x.

4.3. Histomorfometrik Bulgular

4.3.1.Kemik İmplant Kontağı Değerlendirilmesi

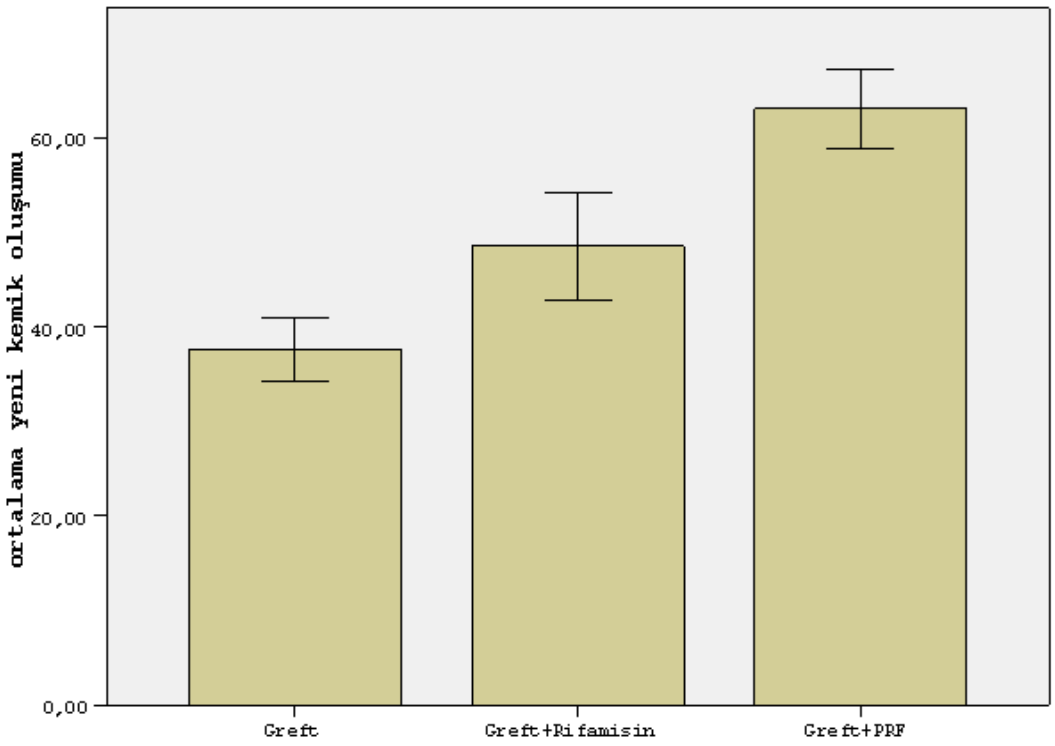
İmplant koronal bölümündeki kemik implant kontağı yüzdeleri greft grubunda % 50,94±5,26; greft+rifamisin grubunda % 60,07±4,91; greft+PRF grubunda ise % 73,43±3,86 olarak ölçüldü (Tablo 4,2). Gruplara ait kemik implant kontağı(BIC) değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında greft ile greft+rifamisin, greft ile greft+PRF, greft+rifamisin ile greft+PRF arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12 Gruplara ait kemik implant kontağı yüzdeleri

4.3.2. Yeni Oluşan Kemik Alanının Değerlendirilmesi

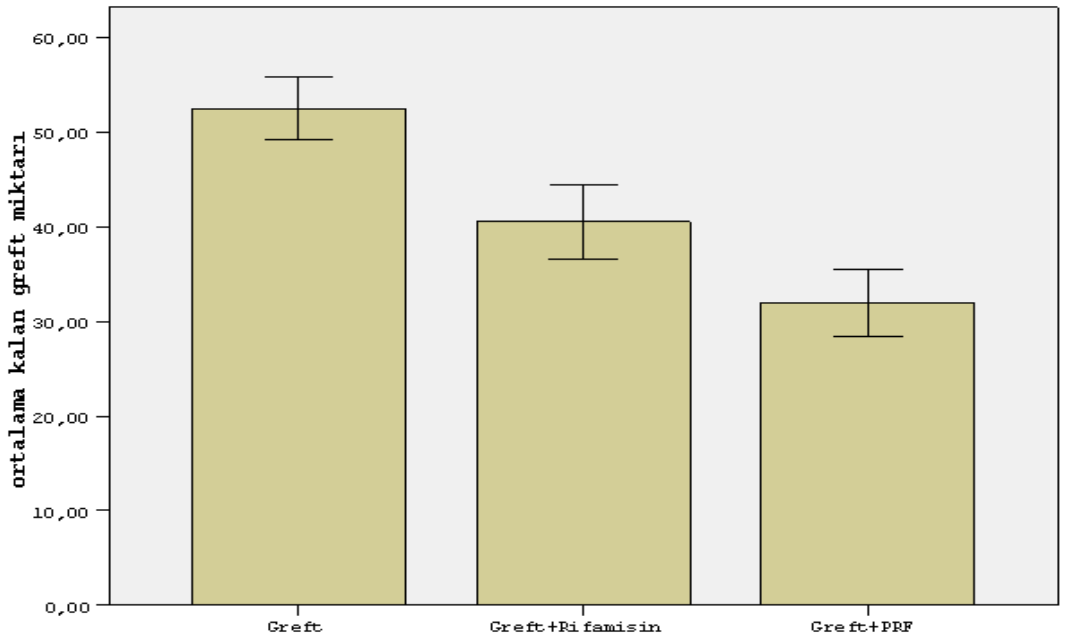
İmplantın koronal bölümündeki yeni oluşan kemik alanları değerlendirildiğinde greft grubunda % 37,61±1,70; greft+rifamisin grubunda % 48,50±2,80; greft+PRF grubunda ise % 63,09±2,10 olarak ölçüldü (Tablo 4,2). Gruplara ait yeni oluşan kemik alanı değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında greft ile greft+rifamisin, greft ile greft+PRF, greft+rifamisin ile greft+PRF arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Gruplara ait kemik ölçüm değerlerinin dağılımı

4.3.3. Kemikleşmeden Kalan Greft Miktarının Değerlendirilmesi

İmplantın koronal bölümündeki kemikleşmeden kalan greft miktarı değerlendirildiğinde greft grubunda % 52,51±1,67; greft+rifamisin grubunda % 40,54±1,97; greft+PRF grubunda ise % 31,94±1,77 olarak ölçüldü (Tablo4,2). Gruplara ait kemikleşmeden kalan greft miktarı değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında greft ile greft+rifamisin, greft ile greft+PRF, greft+rifamisin ile greft+PRF arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Tüm gruplara ait greft ölçüm değerlerinin dağılımı

Tablo 4.2**.** Tüm gruplara ait ölçümlerin karşılaştırılması

Gruplar	BIC $\bar{X}$±Ss	Yeni Oluşan Kemik $\bar{X}$±Ss	Kalan Greft $\bar{X}$±Ss
Greft	50,94±5,26	37,61 ±1,70	52,51±1,67
Greft+Rifamisin	60,07±4,91	48,51±2,80	40,54±1,97
Greft+PRF	73,43±3,86	63,09±2,10	31,94±1,77
Sonuç	F = 38,17 p = 0,001	F = 188,96 p = 0,001	F =195,08 p = 0,001

$\bar{X}$: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, Varyans analizi: Tukey testi $p<0,05$

5. TARTIŞMA

Marjinal kemik defekti varlığında dental implant uygulanması ile ilgili yapılan çalışma sayısı azdır. Klinik değerlendirme sonuçları kısıtlıdır ve bu tedavi ile ilgili farklı değişkenler ortaya çıktığında, kemik iyileşmesi ve osseointegrasyon kalitesinin anlaşılmasında histomorfometrik analizler çok önemli bir yer tutar. İmmediyat implant yerleştirilmesi düşünülen bölgede bukkal boşluğun tedavisi ve bukkaldaki kemik duvarının rezorpsiyonunu azaltmak önemli kriterlerdir.

Son yıllarda artan başarı oranlarıyla dental implantlar diş eksikliklerinin giderilmesi için rutin bir tedavi haline gelmiş ancak bununla birlikte implant tedavisiyle ilişkili komplikasyonlar da artmıştır. Yüksek başarı oranlarına rağmen yapılan implantların %5-11'i başarısız olmakta ve sökülmektedir.[100,101] Biz de çalışmamızda özellikle çekim bölgelerine immediyat implantasyondan sonra açıkta kalan boyun bölgelerine greftle beraber uygulanan rifamisin ve PRF'nin iyileşme ve osseointegrasyona etkilerini değerlendirdik.

Günümüzde implant materyali olarak en çok titanyum ve alaşımları kullanılmaktadır. Lauten ve Monoghan[102] titanyum implantları; biyolojik uyumlu, biyoinert, kemiğe yakın elastisitesi ve özgül ağırlığının düşük olası, antibakteriyel olması ve korozyona karşı yüksek direncinin olması nedeniyle en uygun implant materyali olarak bildirmişlerdir.

Dental implantın geometrik yapısı primer stabiliteyi sağlamada birincil rol oynamaktadır. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda iyileşme döneminde yüzey özelliklerinin de önemli olduğu ortaya çıkmıştır, bu sebeple son dönem çalışmalar yüzey özellikleri üzerine yoğunlaşmaktadır. Dental implantların biyouyumluluğu, implant yüzeyinin kemik yapıcı hücreler olan osteoblastlar üzerindeki etkisine bağlıdır. Dental implantların uzun dönem başarısı için biyomateryal yüzeyi ve çevre dokular arasında sabit bir bağlantı gerekmektedir.[103]

Cordioli ve ark.[104] yaptıkları çalışmada, tavşan tibialarına yerleştirdikleri 4 farklı titanyum yüzeyli implantı çıkartma tork testi ve histomorfometrik analiz ile incelemişlerdir. Araştırmada işlenmiş yüzey, kumlanmış yüzey, plazma sprey

yüzey ve asit ile pürüzlendirilmiş yüzeyler 5 haftalık iyileşme periyodundan sonra karşılaştırılmıştır. Değerlendirmede asit ile pürüzlendirilen implantlarda %33 daha fazla kemik-implant ilişkisi gözlenmiştir.

Albrektsson ve Wennerberg[105] yaptıkları çalışmada, yüzey pürüzlülüklerini değerlendirmişlerdir. Düz yüzeylerde (0,0-0,4μm) kemik yapışmasının gerçekleşmediğini, ortalama pürüzlülüğün (1.0-2.0μm) minimal pürüzlülüğe (0.5-1.0μm) ve geniş pürüzlülüğe (>2.0 μm) oranla daha güçlü kemik cevabı verdiğini bildirmişlerdir. Bu yüzeylere osteoblast veya osteoblast benzeri hücrelerin yapışmasında artış görüldüğü belirtilmektedir. Asitleme ve TiO_2 kumlama ile implant yüzeyinde 1,5-2μm çapında mikro çukurcuklar oluştuğu bildirilmektedir.[105,106,107]

Rasmusson ve ark.[108] 199 adet TiO_2 ile kumlanmış implantı 10 sene boyunca izledikleri çalışmalarında, ilk yıl başarı oranını %96,9; birinci yıldan sonra hiç kayıp olmadığını başarının %100, kemik kayıplarını da 1,27 mm olarak saptadıklarını bildirmişlerdir.[109] Yapılan son çalışmalar ortalama pürüzlülüğün implant başarısında etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda da kumlama ve asitleme ile sağlanan ortalama pürüzlülüğe sahip implantlar kullanılmıştır.

İmplant materyali ve yüzey topografisi KİK'i oluşturan kritik faktörlerdendir.[110] Yapılan klinik ve histomorfometrik çalışmalar asit ile pürüzlendirilmiş implantların pürüzlendirilmemiş titanyum implantlardan daha iyi KİK değerlerine sahip olduğunu göstermektedir.[111]

İmplant yüzeylerinin pürüzlendirilmesinde çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Cochran ve ark.[112] köpeklerde yaptıkları deneysel çalışmada, titanyum plazma sprey ve SLA yüzeyli titanyum implantları karşılaştırmışlardır. 3. aydaki sonuçlar iki yüzey arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Çalışmalarda kullanılan implantlar farklı hayvan modellerinde, farklı implant yüzeyleri kullanılarak farklı alıcı sahalara yerleştirilmiş olmasına rağmen KİK verileri birbirine yakındır. Bununla beraber SLA yüzeyli implantlar yapılan çalışmalar sonucunda diğer yüzey özelliğine sahip implantlara göre daha başarılı

klinik sonuçlar vermiştir. Çalışmamızda kullanılan dental implantlar da (ADIN, SLA Surface, Dental Implant Systems Ltd.) SLA yüzey özelliklerine sahiptir. Uyguladığımız cerrahi yöntem içerisinde SLA yüzeyli implantların PRF ve greft materyali ile birlikte kullanımı de Vicente ve ark.[113] sonuçlarını destekler niteliktedir.

Özellikle greftlenmiş sinus, çekim soketi gibi zayıf kemik kalitesinin olduğu durumlarda pürüzlendirilmiş yüzeye sahip implantların erken dönemde daha başarılı KİK değerleri gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda greftle beraber uygulanan rifamisin ve PRF'nin KİK değerlerini anlamlı şekilde arttırdığı görüldü. PRF osteoblast proliferasyonunu arttıran etkisi düşünüldüğünde SLA yüzeyli implantlarla sinerjistik bir etki yarattığı söylenebilir. Çalışmamızda biz de SLA yüzeye sahip implantlar tercih ettik.

Diş çekimi sonrasında alveoler kemik kaybına olanak vermeden anında implantasyon uygulamalarının yaygınlaşmasıyla birlikte dental implantlar çevresindeki defektlerin rekonstrüksiyonu önem kazanmıştır.

Maksillofasiyal bölgede kemik bütünlüğünü bozan etkenlerin başında akut ya da kronik travmalar, benign ve malign kemik lezyonları ile çenelerde dişlerin çoklu çekimine bağlı alveolar kayıplar gelir. Benign kemik lezyonlarında daha çok intralezyonel cerrahi yapılırken malign lezyonlarda marjinal rezeksiyon tercih edilir. Bu tedavilerde, lezyonun lokal kontrolünün sağlanması ve fonksiyon ve estetiğin korunması amaçlanır.

Lewandrowski ve ark.[114] yaptıkları bir çalışmada; travma cerrahisi ve tümör operasyonları olmak üzere, dünyada yılda yaklaşık 2.2 milyon kemik cerrahisi girişiminde bulunulduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalar sonucunda kemikte oluşan kayıplar organizma tarafından her zaman kendiliğinden tolere edilemeyebilir.

Kritik boyutta kemik defekti; canlıda herhangi bir nedenle meydana gelen kemik kaybının o canlının yaşamı boyunca, iyileşmeyi indükleyici bir materyal kullanılmadan, kendiliğinden iyileşemeyecek boyutta olmasına denir. Bu

boyuttaki bir defekt, spontan olarak kemik dokusuyla değil bağ dokusu dolumuyla iyileşebilir. Kritik boyuttaki defekt için genel bir standart belirtmek pek mümkün değildir. Kemik dokudaki bir yaralanmanın kritik boyutta olmasını; canlının türü, yaşı, sistemik durumu, defekt lokalizasyonu, defektin derinliği gibi etkenler belirler.[115]

Çekim soketine anında implant uygulanması birçok otorite tarafından savunulmaktadır, çünkü protetik rehabilitasyon için gerekli süreyi azaltmaktadır. Diş çekimini takiben yapılan uygulamalarda soket genellikle uygulanan implantın boyutlarından oldukça büyük olduğu görülmektedir. Bundan dolayı implant uygulanan marjinal kemik bölgesinde bir boşluk oluşabilir.

İmmediyat implant başarı oranları; yeni çekim soketine immediyat implant uygulaması ve sırt iyileşmesi benzerdir. Ayrıca bu bulgularla ilişkilendirilerek enfekte ya da periapikal lezyonlu bölgeye immediyat implant uygulanmasını doğrular niteliktedir. Yeni çekim soketine dental implant uygulandığı zaman, implant periferiyle ilişkili olan boşluğa ve çevresindeki kemik boşluğu (GAP) veya atlama mesafesi (jumping distance) 2 şekilde boyutlandırılır: Horizontal defekt genişliği ve vertikal defekt uzunluğu.[116,117]

Atlama boşluğu terimi horizontal boşluğa kemiğin köprü yapma ve boşluğu doldurma kabiliyetini temsil etmektedir. İmmediyat yerleştirilen implant sonrasında bölgeye göre her zaman bir boşluk görünümü olabilir, özellikle bukkal-lingual ve civarları.[118]

İmmediyat implant uygulamalarındaki esas amaç; sabit osseointegrasyonu sağlayarak kullanışlı ve fonksiyonel bir protetik tedavi sağlamaktır. İmplantla ilişkide olduğu boşluğun ve periferal kemiğin yeni kemikle dolması önemlidir. İmplantın bukkal tarafındaki kemik büyük endişe sebebidir, çünkü bukkal bölgedeki kemik incedir ve kemiğin rezorpsiyonuyla yumuşak dokunun çekilmesi estetik açıdan sorunlara neden olabilir.[118,119] Bukkal boşluğun cerrahi tedavisinde en iyiyi sağlamak tartışmalıdır ve başarı için bu tarz cerrahi işlemlerde şunlara dikkat etmek gerekir: Optimal seviyede boşluğu doldurmak, koronal seviyede en

iyi KİK (BIC) ve bukkaldeki kemikte en az kayıp ve yumuşak dokuda en az çekilmedir.[120]

Abrahamson ve ark.[121] SLA yüzeyi ve açık yüzeydeki erken kemik formasyonunu değerlendirmişlerdir. Yeni oluşan kemik formu esas kemik ile devam eden kesik kemik yatağının lateral sınırı, kemik apozisyonunun kanıtı veya osteogenesis bağlantısı olarak tarif edilmiştir. Bu tarz kemik formasyonu implant yüzeyi arasında çevresel defektelerde mesafe olduğunda defekt ile implantın boyun bölgesindeki kemik formasyonunu ilişkisini ve aynı zamanda implantın iç yivlerini kemik bağlantısını güçleştirir, çünkü implantla temel kemik arasında mesafe vardır.

Kemik iyileşmesine benzer şekilde, osseointegrasyon da; implant çevresindeki başlangıç anında oluşan pıhtı formasyonunun stabilizasyonuna ve aynı zamanda implant kemik ilişkisine ve implantın yüzey özelliğinin kalitesine bağlıdır.[122,123]

Çekim soketine yerleştirilen implantın iyileşmesini hızlandırmak için bazı tedaviler denenmiştir. Bunlar içinden kemik rejenerasyonunda altın standart olarak nitelendirilen, hücre migrasyonunun ve anjiogenesisin osteojenik potansiyelini en optimal seviyede sağlayan otojen kemik uygulamasıdır. Otojen kemik grefti, ksenogreft ve allogreftin tersine osseoindüktif, osseokondüktif ve immunolojik free özellik taşımaktadır. Yeni çekim soketine implant yapılan, otojen greft kullanılan bir insan çalışmasında; greft implantla birebir kontakta olacak şekilde yerleştirilmiştir ve implant çevresinde öngörüldüğü gibi ve yeterli miktarda kemik kazanımı olmuştur. Otojen greft uygulanmasında esas endişelendiren konu; donör bölgedeki morbidite ve hızlı greft rezorpsiyonudur. Bu problemlerden dolayı araştırıcıları defektleri doldurmak ve büyük miktarlarda greft ihtiyacını gidermek için otojen grefte alternatif olacak etkili yeni teknikler bulmaya itmiştir. Yapılan bir insan çalışmasında; yeni çekim soketine implant uygulamasında DFDBA ve GBR beraber uygulanmış ya da sadece GBR uygulanmıştır, deneysel bölgede implant çevresinde yüksek miktarlarda kemik iyileşmesi olduğu ispatlanmıştır.

Dimitriou ve ark.[124] yaptıkları çalışmada, osseöz rekonstrüksiyon gerektiren yerlerde kemik defektleri BSM (bone substitute materials) ile doldurulabileceğinden bahsetmişlerdir. Genel olarak BSM esas olarak osteocondüktifdir ve çoğunlukla osteoindüktif elemanlardan yoksundur. Osteoindüktif greft materyali gibi otolog kemik kullanımı cerrahi bir risk olarak görülür ve alıcı sahanın morbiditesi ile alıcı saha miktarı olarak kısıtlıdır. Bu yüzden son çalışmalar özellikle implantla ilgili daha önce denenmemiş tedavilere, yeni uygulamalara ve tekniklere odaklanmıştır.

Yeni kemik formasyonu için stimule edici önecden gerekli olan faktörün umut vadedici olması osseointegrasyona ve periimplant dokularda kemik formasyonu oluşturmasıdır. Kemik rejenerasyonundaki kaçınılmaz faktör, MP' lere etki etki etmesi damar formasyonunu oluşturma kabiliyeti, mitojenik aktivite ve osteoblast proliferasyonudur.[125]

Kullanılan hayvan modeli önceden araştırılmalıdır, kritik kemik defektine uygun olmalı ve periimplant rejenerasyonuna olanak sağlamalıdır, çünkü çiğnemeden kaynaklı plak birikimi ve implantla orantısız olması gibi intraoral faktörler ekstraoral yaklaşıma itmiştir. Böylelikle seçilen hayvan modeli kemik rejenerasyonuna, implant osseointegrasyonuna izin vermeli ve yapılan çalışmalar diğer yapılan çalışmaları destekler nitelikte olmalıdır.[126] Biz de bu yüzden çalışmamızda tavşan modelini seçtik.

Seçilecek olan deney hayvanının yapılacak olan çalışmaya uygun olması gerekmektedir. Deney hayvanlarından domuz, köpek, rat ve tavşanların immünitesi ile insan immünitesi benzerlik göstermektedir. Etik olarak ülkemizde köpekler üzerinde son 3 yıldır çalışma yapılmamaktadır.[127] Domuzlarda ise bakım işleminin ve cerrahi işlemin yapılması zordur. Biz de çalışmamızda kolay bulunmasının yanı sıra barındırılmasının ve beslenmesinin kolaylığı ve ucuz olmasından dolayı tavşanların üzerinde yapılmasına karar verdik. Yapılan çalışmalarda ilk haftadan itibaren 4 haftalık sürenin tavşanlarda yeni kemik oluşumu ve anjiyogenezi gözlemlemek için yeterli bir süre olduğu

gösterilmiştir.[128] Biz de çalışmamızda implant osseointegrasyonu ve kemik oluşumu için uygun olan 28. günde sakrifiye etmeyi tercih ettik.

PRF ve rifamisinin özelliklerinden dolayı deneysel çalışmamızda daha iyi kemik iyileşmesi olmasını bekliyorduk. Bizimle benzer şekilde çalışma yapan Gruber[129] kemik formasyonunu hızlandırdığı hipotezinden dolayı defekti MP'yle doldurmuştur. Cerrahiden 14 gün sonra defekt MP pelletleri ve MP çökeltisiyle doldurulmuş kontrol grubu ise boş bırakılarak ortalama kemik formasyonu değerleri belirlenmiştir. MP uygulanan bölgede daha iyi bir kemik oluşumu olduğu görülmüştür.[129,130]

Çekim soketine implant uygulanmasıyla iyileşmiş kemiğe implant uygulanması arasındaki esas fark implantla kemik duvarı arasındaki koronal bölgedeki boşluktur. Adaptasyon eksikliği esas olarak çekim soketinin farklılığı, sağlıklı kemik duvarı boyutları ve açısıyla alakalıdır.[47,131]

Çekim soketine yerleştirilen implantın iyileşmesini hızlandırmak için bazı tedaviler denenmiştir. Bunların içinden kemik rejenerasyonunda altın standart olarak nitelendirilen, hücre migrasyonunu ve anjiogenesisin osteojenik potansiyelini en optimal seviyede sağlayan otojen kemik uygulamasıdır. Otojen kemik grefti, ksenogreft ve allogreftin tersine osseoindüktif osseokondültif ve immunolojik free özellik taşımaktadır. Yeni çekim soketine implant yapılan, otojen greft kullanılan bir insan çalışmasında greft implantla birebir kontakta olacak şekilde yerleştirilmiştir ve implant çevresinde öngörüldüğü gibi ve yeterli miktarda kemik kazanımı olmuştur. Otojen greft uygulanmasında esas endişelendiren konu donör bölgedeki morbidite ve hızlı greft rezorpsiyonudur. Bu problemlerden dolayı araştırıcıları defektleri doldurmak ve büyük miktarlarda greft ihtiyacını gidermek için otojen grefte alternatif olacak etkili yeni teknikler bulmaya itmiştir. Yapılan bir insan çalışmasında, yeni çekim soketine implant uygulamasında DFDBA ve GBR beraber uygulanmış ya da sadece GBR uygulanmıştır, deneysel bölgede implant çevresinde yüksek miktarlarda kemik iyileşmesi olduğu ispatlanmıştır. Kohal ve ark.[132] kullanılan köpek modelinde köpek dişine uygulanan implantın etrafı boş bırakılarak sırasıyla DFDBA+GBR,

HA+GBR ve sadece GBR uygulanmış, implant çıkartma torkuyla membran altındaki greftler arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Son zamanlarda köpeklerde DBBM'yle yapılan çalışmalar üzerinde yoğunlaşılmıştır. Araujo et al.[133] yaptıkları çalışmada DBBM uygulanan bölgeye karşı hiçbir şey uygulanmayan bölgede koronal KİK daha yukarıdan başlamış ve kemik kalınlığı daha iyi bulunmuştur. DBBM uygulandıktan sonra Caneve ve ark.[60] koronal KİK seviyesini daha koronalda bildirmiştir. Chen et al.[55] %25 horizontal kemik kaybı olduğunu not etmişlerdir. Bir çok farklı materyal kullanılmış olup, bunlar içerisinde DBBM diğelerinden daha etkili olduğu görülmüştür.

Biyomateryaller, Chen ve Buser[58] defekte uygulanan biyodoldurucuların etkilerini literatür taramasıyla değerlendirmişlerdir. Yapılan taramaya göre; bir kemik greftiyle ve/veya membran uygulaması rejenerasyonu hızlandırdığını ortaya koymuşlardır. En sık tercih edilen biyodoldurucu olarak DBBM kullanılır, tek başına uygulandığı gibi rezorbe olan ya da olmayan bariyerlerle uygulanmıştır. Otojen kemik, DFDB ve hidroksiapatit içeren diğer greft materyalleri kullanılmıştır. Tüm bu teknikler klinik olarak kabul edilebilir defekt çözümü sağlamıştır. Ayrıca ogmentasyon prosedürü horizontal kemik rezorpsiyonunu yavaşlatır, fakat bu yavaşlatma krestal kemik kaybında değildir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda; daha büyük defektlerin spontan iyileşmediği görülmüş olup, daha sağlıklı iyileşme için büyük boşlukların materyalle doldurulması gereklidir.[46,134,135,136]

Paolantonio ve ark.[50] iyileşmiş kemiğe implant uygulamasını ve çekim soketine 2 mm küçük boşluk oluşturacak şekilde implant uygulamasını değerledirmişler ve herhangi bir greft ya da membran kullanmamışlardır. Defekt tamamen sağlıklı şekilde iyileşmiş ve kontrol grubuyla test grubu arasında herhangi bir fark bulunamamıştır.

Son olarak, Boticelli ve ark.[46] 18 hastada 21 bölgede değerlendirme yapmışlardır. Defekt tamiri için pürüzlü implant yüzeyi tercih edilmiş, implant gömülmeden uygulanmış ve sonuç umut vadedici olarak görülmüştür. Abutment

implantasyon işleminden sonra yerleştirilmiş ve flep eski yerine konumlanıdırılmıştır. Kemik ya da membran kullanılmamıştır. 9 defektin 8' inin genişliği 3 mm' den büyük olup tamamen kemikle dolmuştur.

Wilson ve ark.[137] pürüzlendirilmiş implant yüzeyinin çevresindeki defekti değerlendirmişlerdir. Defekt bağ dokusu grefti ile kaplanmış ve flep kapatılmıştır. Osseointegrasyon, KİK ve yeni kemik dolumu; defekt eğer 1.5 mm'den küçükse ve 4mm' den büyükse benzer olduğu görülmüştür.

Caneva ve ark.[60,61] köpeklerde yaptıkları bir seri çalışmada; çekim soketine immediyat implant uygulamış ve bukkal kemik rezorpsiyonunun sınırlı kaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışma sonuçları bize şunu göstermektedir: DBBM partikülleriyle birlikte uygulanan kollajen membranlar alveoler proçesin korunmasına yardımcı olduğunu, fakat genellikle horizontal mesafeyi koruyup vertikal mesafeyi korumadığını söylemişlerdir. Ayrıca membransız kullanılan rezorbe olan greft materyallerinin tamamen bukkal kemiği koruma yeteneğine sahip olmayacağını söylemişlerdir. Yine aynı şekilde, immediyat implantta defekte uygulanan (1-2 mm genişliğinde ve 3 mm derinliğinde) DBBM kollajen uygulamasının başarılı olduğu bildirilmektedir.

Benzer şekilde, çeşitli kemik rejenarasyonu teknikleri bu tarz herhangi bir biyomateryal ya da membran kullanmadan immediyat implantasyondaki defektleri (jumping gap) kendiliğinden kapandığı belirtilmektedir. Günümüze gelecek olursak; immediyat implantasyonda defekti kapatmak için en iyi rejenerasyon yöntemi şeklinde net olarak bir fikir biriliğine varılamamıştır. Kretteki bukkal ve palatal yöndeki iyileşme, dokuda değişime neden olan değişik faktörlere bağlıdır, daha çok araştırılması gerekmektedir. Defektin kemikle dolması her zaman başarılı şekilde açıklanamayabilir.

Polyzois et al.[46] yaptıkları çalışmada; çevresel geniş defektlerde anorganik bovine bone içeren ksenogreftlerin işlem sonrası histolojik sonuçlarını tatmin edici bulmuş, fakat dar defektlerde sonucun farklı olduğunu bildirmişlerdir. Birincil olarak 1 mm genişliğindeki defektlerde greft eklenmesinin ek bir katkısı bulunmamıştır. İmplant çevresindeki 2.37 mm genişliğinde defek Bi-oss ile

tamamen örtülmüş, daha iyi KİK görülmüş ve yivlerin arasına greftsiz bölgeye göre daha iyi kemik dolumu olmuştur. Çalışmaya göre; implant çevresinde oluşturulan 1 mm genişliğindeki defekte greft uygulanmadan iyileşme görüldüğü ve osseointegrasyon gerçekleştiği, fakat kontrol grubuna göre daha düşük seviyede gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Bulgular büyük marjinal defektte implant uygulanmasının sonrasında 4 aylık iyileşme sonunda yeni kemik formasyonu oluştuğunu göstermektedir. Ek olarak yeni oluşan doku ve SLA yüzey arasındaki KİK derecesi tüm testleri yüksek ve defekt olamayan kontrol grubuna göre benzer bulunmuştur. Boticelli[47] yaptığı güncel bir çalışmada; implantasyon işlemini takiben bariyer membran uygulamasının iyileşme sonuçlarını etkilemediğini bildirmiştir.

Akimoto et al.[138] kullandıkları köpek modelinde; işlenmiş yüzeyli implantın komşuluğundaki defektte kemik oluşumunu değerlendirmişlerdir. Çekim soketlerine implant uygulanmış ve implant çevresinde 0.5 mm ile 1.4 mm arasında boşluk oluşturulmuştur. 12 haftalık kliniksel değerlendirme sonucunda tüm defektlerde boyuttan bağımsız şekilde tam bir iyileşme görülmüştür. Biyopsi alınarak farklı bölgelerden histolojik değerlendirme yapılmış, fakat tutarlı şekilde marjinal kemik sınırıyla implant ilişkisi, koronal KİK seviyesinde kesin bir mesafe ortaya çıkmamıştır. Bu mesafe defektin genişliğiyle ilişkili olarak çeşitlendirilir. Yani defekt genişliği arttıkça kenarla implant arasındaki mesafe ve KİK seviyesi mesafesi uzar.

Knox et al.[139] kemik formasyonu ve implant yüklenmesini takiben boşluğun kapatılması üzerine çalışmışlardır. İmplant yatağının hazırlanmasından sonra kenar 4 mm' ye kadar genişletilmiştir. Sonrasında implant yüklemesini takiben implantla kemik arasında 0.5-2 mm arasında genişlik oluşmuştur. İmplantlar tamamen gömülmüş ve membran kullanılmamıştır. İyileşme için 8 hafta beklenmiş ve sonrasında biyopsiler alınmıştır. Her bir bölgeden kesitler alınmış implantın koronal bölge KİK ve defekt değerlendirilmiştir. Böylelikle eğer implant yerleştirilme esnasında 0.5 mm boşluk görülürse KİK seviyesinin kontrol grubuna göre daha apikalde seyredeceğini ve defekt oluşumunun

gerçekleşmeyeceği görülmüştür. Carlsson et al.[140] bu kararın geçerlilik süresini desteklemiş ve tavşan modeli kullanmışlardır. İmplant yerleştirilmiş ve alıcı sahada çeşitli boşluklar oluşturulmuştur. A:0 mm, B:0.35mm, C:0.85 mm boşluk implantla kemik arasında bırakılmıştır. 6-12 haftada iyileşme için beklenmiş ve sonrasında kalan boşluklar, B:0.22, C:0.54 mm olarak ölçülmüştür.

Caudill ve Meffert[141] köpeklerde defekt ile implant sınırındaki iyileşmeyi değerlendirmişlerdir. Alıcı sahadaki marjinal bölgedeki kemik içerisndeki kanal genişletilmiştir. 4mm genişliğinde defekt oluşturulmuş ve implantasyon işlemi yapılmıştır. Kemik ve implant yüzeyi arasındaki mesafe ort. 1 mm olarak ölçülmüştür. 9 haftalık iyileşme sürecinin ardından sert doku iyileşmesi sorunlu olmuş ve implant yatağının marjinal bölümndeki KİK tam oluşmamıştır.

Chen et al.[55,58] aynı şekilde yaptıkları çalışmada; enine ve boyuna olan küçük defektlerin membran ya da greft kullanmadan iyileştiğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Covani et al.[142] insanlarda yaptığı çalışmada, eğer defekt 2 mm' den küçükse bariyer ya da greft kullanmadan iyileşmenin gerçekleşebildiğini göstermişlerdir.

Akimoto et al.[138] işlenmiş implantın etrafında 0.5 mm - 1.4 mm arasında defekt oluşturmuşlardır. Tüm defektlerin boyut gözetmeksizin iyileştiğini not etmişlerdir, fakat kemik marjinleri arasındaki mesafe ve KİK' in başladığı yerin boşluğun genişliğiyle direk ilişkili olduğunu ve boşluk genişledikçe kemik marjininden ilk KİK uzaklaştığını bildirmişlerdir.

Yapılan farklı hayvan deneylerine göre; kemikle implant arasındaki mesafe YKR olmadığında tam osseointegrasyon için kritik öneme sahiptir. Aslında çoğu çalışmaya göre, implantın yükleneceği zaman defektin genişliği 0.5 mm' den büyükse kabul edilebilir bir KİK olmayabilir. Kalan boşluk, marjinal kısımda tamamlanmamış KİK olduğunu ve KİK seviyesinin daha apikalde gerçekleştiğini gösterir.[138,139,140,141]

Polyzois ve ark.[46] da köpeklerde implant çevresindeki çevresel defektleri araştırmışlardır. Defektsiz kontrol grubunda 1 mm genişliğinde 6 mm

derinliğindeki defektin iyileşmeye etkilerini değerlendirmişlerdir ve 2.37 mm genişliğinde 6 mm derinliğinde olan boşluğa greftle ve greftsiz iyileşme etkileri değerlendirilmiştir (Bi-oss). Kısa dönem histolojik bulguların yetersiz olduğunu savunmuşlardır. Boticelli et al.[52] rejeneratif teknik kullanarak implant çevresindeki bukkal defekti araştırmışlar ve boşluğun genişliğiyle alakalı olmayabileceğini pıhtı formasyonuyla geçici matriksin yer değişimi, pıhtının retansiyonu ve konumunun defekt onarımını belirlemede etkili olabileceğini söylemişlerdir. Cardaropoli et al.[142] da bu teoriyi desteklemektedirler. Köpeklerde yaptıkları çalışmada, premolar dişin çekimini takiben 1 ayda yeni kemikle soketin dolduğunu söylemişlerdir. İyileşmeyi birkaç seri işlemle pıhtının yer değiştirmesi olarak tarif etmişlerdir: Bunlar; geçici bağ doku matriksi, süngerimsi kemik, lameller kemik ve kemik iliğidir. İyileşme süresi boyunca sert doku köprüsü ve kortikal kemik formasyonu soketi kapatmıştır.

Yapılan taramalara göre, implant yüzeyinin pürüzlülük oranı osseointegrasyonun derecesini pozitif yönde etkilemektedir. Bu moleküler mekanizmanın etkisi tam olarak anlaşılamamamakla birlikte Davies[143] implant kontağına etki eden kemik büyümesini kemik yüzeyiyle açıklamış ve osteojenik hücre göçünün implant yüzeyine yeni kemik matriksi oluşmadan yapışmayı kolaylaştırdığını söylemişdir. İmmediyat çekim soketinde implantasyon işlemine etki eden bir başka faktör de implant yüzey özelliğidir. İmplant yüzeyine, etrafındaki kemikte primer kontak olmadan kemik büyümesi olması defektten kemiğe oluşan kemik köprüsüyle ilgilidir.

İmplant yüzeyindeki direk kemik formasyonuyla ilgili bir diğer ihtimal de pıhtı dokusundan implant yüzeyine doğru osteopotent hücre göçüne ihtiyaç duyulmasıdır. Pürüzsüz bir yüzeye sahip implantlar apozisyonel kemik büyüme ile entegre olarak tarif edilmiştir. Fakat yüzeyi modifiyeli olan implantlarda, kemik büyümesi direkt implant yüzeyinde gerçekleşmektedir. İmplantların yüzey özelliklerindeki farklılıklar, çekim soketine uygulanan implantların entegre olmasında farklı davranışlar göstermesinin nedenidir. Geçmişte yapılan çalışmalar da bu tezi destekler niteliktedir, implantlarla ilgili yapılan eski çalışmalarda büyük

boşlukların kemikle dolmadığı görülmüştür; fakat böyle olmasına karşın modifiye yüzeyli implant kullanımında kemik köprüsü oluşumu ve osseointegrasyon tam olarak gerçekleşmiştir.[144,145]

Günümüzde SLA (pürüzlü) yüzeyli implantlar kullanımı ciddi şekilde artmıştır. Yapılan çalışmalar da bu teoriyi destekler niteliktedir. Bu tarz yüzeye sahip implantlar iyileşme esnasında implant etrafında oluşan yeni kemik miktarını ve KİK miktarını arttırır. Persson et al.[146] 'un yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada; SLA yüzeyli ve işlenmiş yüzeyli implantların etrafında periimplantitis geliştirmişlerdir. Tüm deney gruplarında iyileşme gerçekleşmiş, sonuçlar kaydedilmiş ve her iki implantta da re-osseintegrasyon gerçekleşmiştir. Böyle olmasına karşın; SLA yüzeyli implantlarda KİK miktarı (%83.7) işlenmiş yüzeyli implantlara (%21.8) göre daha fazladır.[146] Pıhtının stabilitesi implantın yüzey özelliğine göre sağlamlaşır.[147] Biz de çalışmamızda SLA yüzeyli implantları daha iyi KİK sağladığı ve osseointegrasyonu daha hızlı gerçekleştirdiği için tercih ettik.

İmplant etrafındaki boşluğun genişliğinin öngörüldüğü üzere spontan kemik iyileşmesi üzerine net bir etkisi vardır. Kendiliğinden iyileşmeyen kritik boyutta kemik defekti henüz net olarak belirlenmemiştir; çünkü sonuca etki eden çok fazla etmen vardır. Böyle olmasına rağmen, insanlarda genellikle, implantlar kemik hizasında bırakılsın ya da bırakılmasın implant çevresindeki 2 mm'den küçük boşluklar allogreft, ksenogreft ve membran kullanmadan kendiliğinden iyileşebilir.[56,122]

Boticelli ve ark.[56] pürüzlü yüzeye sahip implantların lateral defektlerde rejenere olarak tam anlamıyla osseointegre olduğunu, fakat düz yüzeyli implantlarda kemik ile implant arasında bağ dokusu girerek iyileşme gerçekleşeceğini söylemişlerdir. Pürüzlü yüzeyli implantlar daha iyi pıhtı stabilizasyonu ve maturasyonu sağladığı için tercih edilmektedir. Biz de çalışmamızda bu özelliğinden dolayı pürüzlü yüzeye sahip implant kullandık.

Boticelli et al.[52] yaptığı bir çalışmada; bilinenin aksine kumlama, large grit, SLA yüzeye sahip implantların çevresinde 0.5 mm' den büyük defekt oluşturulduğunda iyileşmenin olabileceğininden bahsetmişlerdir.

Abrahamsson ve ark.[121] süngerimimsi kemikte SLA yüzeyli implant kullanmışlardır. Esas kemikle implant arasında boşluk bırakmış ve boşlukta meydana gelen osteogenesisi değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonuçlarına göre; yeni oluşan kemikle defekt arasındaki mesafe implant yüzeyindeki köprü formasyonunu etkiler. Abrahamsson[121] her iki implant tipini de yüklemiş ve SLA yüzey implantların işlenmiş yüzeyli implantlarla karşılaştırıldığında osteofilik özelliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Yakın zamanda köpeklerde yapılan çalışmalarda; farklı implant yüzeyi ve farklı defekt genişliğinin implant çevresinde oluşturulan defekt iyileşmesine etkilerini değerlendirmişlerdir. Nano modifiye ve mikro genişlikli yüzeye sahip implantlarda çevresel 1-2 mm genişliğinde 5 mm derinliğinde oluşturulan defektler kemik formasyonu oluşumuna izin verebilir. Böyle olmasına rağmen genel görüş 'boşluk genişledikçe KİK azalır, VBA düşer ve boşluğun dolma potansiyeli azalır' şeklindedir.[148] Bu görüşten geçmişte de bahsedilmiş fakat bazı farklılıklar gözlenmiştir. Akimoto ve ark.[135] 0.5-1.4 mm arasında değişen boşluklarda oluşan kemik formasyonu miktarını değerlendirmişlerdir. Yine aynı şekilde benzer metodlar kullanarak köpeklerde çalışmışlar ve tüm deney gruplarında KİK oranlarında ciddi farklılıklar bulmuşlardır (kontrol grubu=%38.8; 0.5 mm defekt=%22.9 ;1.0 mm defekt = %11 ve 1.4 mm defekt=%2.7). Yakın zamanda yapılan çalışmada sonuçlar bu kadar farklılık göstermemiştir ve hatta 2 mm bırakılan boşluklarda KİK 'inde %18.97-21.36 artış sağlanmıştır. Bu da implantların yüzey özelliğindeki karakteristik farklılıklara bağlanmıştır. Akimoto ve ark.[135] işlenmiş yüzeyli implantları test etmişler, nano ve mikro yapılandırılmış yüzeyli implantlarla kıyaslamışlardır. Bu çalışmaya göre gruplar arasında ciddi farklılıklar bulunamamıştır. Akimoto ve ark.[138] implant boyun bölgesinde yapılan defektleri ve sonuçlarını karşılaştırmışlardır. İmplant yüzeyinin osseointegrasyon kalitesine ve kret rezorpsiyonuna etkisi olduğunu söylemişlerdir. Kullanılan implantın yüzeyi mikro ve nano yapılı olduğunda defektte oluşan YOK ve KİK miktarının arttığı belirtilmiştir. İmplantın yüzey özelliğinin kalitesinden bağımsız olarak boşluğun genişliği arttıkça KİK ve yeni oluşan kemik miktarı azalmaktadır. Bu sonuçlar

eşiğinde, implantın yüzey özelliği çevresel defektlerde yeni oluşan kemik miktarını ve KİK derecesini etkilemektdir.

Boticelli ve ark.[52] farklı olarak, tam osseointegrasyon ve defekt çözümü için boşluk büyüklüğü ve potansiyeli arasında bir ilişki görememişlerdir. Köpeklerde yaptıkları çalışmada; SLA yüzeye sahip implantların etrafına 1-1.25 mm ve ya 2-2.25 mm genişliğinde ve 5 mm derinliğinde defekt oluşturup incelemişlerdir. Deneysel boşluk grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak olmasa da sonuçlar bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur.

Yine yapılan başka bir çalışmada; gruplar kıyaslandığında, kontrol grubunda 0.65 mm vertikal kemik rezorpsiyonu ve 2 mm'lik defekt grubunda da 1.87 mm vertikal kemik rezorpsiyonu görülmüştür. Bu sonuçlara göre mikro pürüzlü yüzeye sahip implantlarda istatistiksel olarak sonuçlar anlamlı bulunmuştur.[149] Diğer çalışmalarla kıyaslandığında KİK sonuçlarının daha iyi olduğu söylenmiştir. Bu çalışmalara göre şu önerilerde bulunulmuştur: 1-2.25 mm boyutları arasında değişen defektler 4 ay sonra kendiliğinden iyileşebilir, fakat bunun sadece bariyer membran kullanarak olabileceğini söylemişlerdir.

Bukkaldeki kemik tabakasının kalınlığı, immediyat implant uygulanmasından sonra bukkal kemikteki rezorpsiyonda primer rol oynar. Köpeklerde yapılan çalışmada 1 mm' den büyük bukkal duvar varsa, kemik rezorpsiyonu 1 mm' den küçük duvar kalınlığı olana göre çok daha az olur. Ferrus ve ark.[134] yaptıkları çalışmada; bukkal kemik kalınlığı ne kadar geniş olursa horizontal boşluk dolumunun o kadar iyi olacağını belirtmişlerdir. Spray ve ark.[150] diş çekimi sonrasında bukkaldaki kemik kalınlığının 2 mm'den büyükse genellikle vertikal kemik rezorpsiyonun görülmeyeceğini, eğer soket duvarları 2 mm'den küçükse ciddi kemik kayıplarının olabileceğini bildirmişlerdir.

Benzer bir çalışmada, ögmentasyon ve rejenerasyon yöntemlerinden hiçbiri yönlendirilmiş kemik formasyonu için kullanılmamış, fakat diğer faktörlerin defekt iyileşmesine etkileri değerlendirilmiştir. Kliniksel olarak yapılan araştırmada çevresel defekt genişledikçe buko-palatal kret duvarlarında incelme olduğu görülmüştür. Geçmiş dönemlere ait klinik çalışmalar

değerlendirildiğinde bukko-palatal kret duvarları kalınlığının implant yüzeyiyle kemik duvarı arasındaki boşlukta meydana gelen yeni kemik formasyonunu ciddi şekilde etkilediği söylenebilir. Ferrus ve ark.[134] bukkal kemik kalınlığının, bukkal boşluğun dolmasında daha belirli şekilde etkili olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca kretin bukkal duvarı kalınsa vertikal rezorpsiyon 0.4 mm bulunmuş, diğer bir taraftan da ince kret duvarlarında (ort.1 mm) vertikal kemik kaybının daha ciddi boyutta olduğunu söylemişlerdir (ort. 1.2 mm) .

Yapılan çalışmalara göre; implantın boyun bölgesindeki kemik genişliği 1 mm'den büyük değilse, implant çeversindeki defektin iyileşmesi tam olarak gerçekleşmeyebilir. Carlsson ve ark.[140], Caudill ve Mefferd[141],Knox ve ark.[139] ve Akimoto ve ark[135] bu görüşe katılmalarına rağmen, yaptıkları çalışmada başka etmenlerin de önemini vurgulamışlardır. Benzer çalışmalar gösteriyor ki; implant yüzeyine bağlı olmakla birlikte, eğer implant ile kemik duvarları arasındaki mesafe 0.5-1 mm genişliğindeyse defektteki kemik iyileşmesinin tam olarak gerçekleşmeyeceğini bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda iyileşme için gereken süre beklenmiş, ort. 4 ay sonra iyileşmenin gerçekleştiği bildirilmiştir. Boticelli ve ark.[46] implant uygulamış ve 4 ay beklemişlerdir. Kemik formasyonu için gereken süreden fazla beklendiğinde, kemik oluşumunda olumlu artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlara bakarak iyileşme için hem zaman hem de defekt genişliğinin etkili olduğu söylenebilir.

Çalışmaların karşılaştırılması zordur; çünkü defektlerin doldurulmasıyla ilgili yapılan çalışmalar arasındaki farklılıklar defekt boyutuna, bukkal duvar kalınlığındaki farklılıklara, implant pozisyonuna ve cerrahi teknikteki farklılıklara bağlıdır. Bu verilerin eşiğinde insan ve köpek modellerini kıyaslamak ve ölçümlerin büyüklüklerini değerlendirerek sonuçları tahmin etmek daha da zorlaşmaktadır.

Başka bir köpek çalışmasında Boticelli ve ark.[52] yapay defektle kendiliğinden oluşan defekti kıyaslamıştır. İmmediyat yerleştirilen implant çevresinde oluşturulan 1.25-2.25 mm arasında değişen defektlerin, kendiliğinden yeni kemikle dolduğunu göstermişlerdir. Yapay olarak oluşturulan defektlerin,

implant yerleştirildikten sonra ortaya çıkan boşluklardan farklı iyileştiğini belirtmişlerdir. Doğal olarak kendiliğinden oluşan defektlerin kısmen onarım olduğunu, fakat yapay olarak oluşturulan defektlerin tamamen iyileştiği sonucuna varmışlardır.

Wetzel ve ark.[146] yaptıkları çalışmada defekt bölgesinin bariyer membran kullanılarak nerdeyse tamamen kemikle dolduğunu söylemişlerdir. Benzer şekilde Boticelli ve ark.[52] bariyer membran kullanılan ve kullanılmayan bölgelerde kemik iyileşmesini bir köpek çalışmasıyla değerlendirmişlerdir. Defekt kendiliğinden periost ile kapanabiliyor ve pıhtı formasyonu oluşabiliyorsa ayrıca flep rahatlıkla ilk halinde konumlandırılabiliyorsa bariyer membran kullanımının defekt iyileşmesine ek birşeyler katmayacağını söylemişlerdir. Fakat defekt iyileşmesi esnasında pıhtı oluşmuyor ve defektin fleple kapatılması zor olacaksa bu tarz defektlerde bariyer membran kullanımının defekt iyileşmesi için hayati olabileceği bildirilmiştir.[147]

Moleküler biyoloji alanında başvurulan bilgilerin ve özellikle BMP'ler gibi kemik arttırıcı faktörlerin, son yıllarda implantoloji alanında kullanımı önem kazanmıştır. BMP ailesi içerisinde, BMP-2 ve osteojenik protein-1 (OP-1), yani BMP-7, kemik formasyonunu arttırma potansiyelinden dolayı kliniksel ve deneysel olarak denenmişlerdir.[148,149] Böyle olmasına rağmen yeni çekim soketine implant uygulamalarında BMP etkisinin değerlendirilmesine ilişkin çok az çalışma vardır. Cook ve ark.[151] 12 köpekte yaptıkları çalışmada yeni çekim soketine hidoksiapatit uygulanarak örtülen ya da örtülmeyen olarak grupalara ayırmışlar ve titanyum implant yerleştirerek rhBMP ile tedavi etmişlerdir. 12 hafta sonunda histomorfometrik olarak her iki grup da incelenmiş ve aralarında net bir fark bulunamamıştır.

Cochran ve ark.[112], Cook ve ark[151] BMP ile yaptıkları çalışmada tam aksini söylemişlerdir. Çalışmada implant etrafında oluşturulan defekte rhBMP-2 uygulanmış ve belirgin şekilde KİK ve yeni oluşan kemik formasyonunu, rhBMP-2 uygulanmayana göre arttırdığını bildirmişler, ancak defekt bölgesine dolan kemik yüzdesi olarak bakıldığında başarısız olarak görmüşlerdir. Otojen greft ve

BMP-2 uygulanan bölgelerde herhangi bir farklılık bulunmamış, yine aynı şekilde ksenogreft ve hBMP/NCP içinde aynısı geçerli olduğunu belirtmişlerdir.

Bostrom[152] yaptığı tavşan çalışmasında, osteoindüktif etkisi olan BMP'yi mikro hareket yönünden değerledirmiştir. BMP-2 uygulanan bölgelerde uygulanmayanlara göre mikro hareketlilik olduğunu ve bunun da kemik formasyonunu arttırdığını bildirmiştir.

Bu deneysel modelde otojen greft veya BMP-2 uygulanmasının implant osseointegrasyonunu arttırma yönünden ek bir katkısının olmadığı vurgulanmıştır. BMP'nin kontrollü salınımının olmamasından dolayı o bölgeye anlık BMP koymak çok etkili değildir, esas önemli olan iyileşme süreci boyunca bölgede BMP olmasıdır.

RhBMP-2 kullanımı kemik içerisine uygulanan implant çevresinde kemik formasyonunu stimüle ettiğini yapılan deneysel hayvan çalışmasıyla açıklanmıştır. 6 hayvanda 48 adet implant uygulanmış, bunların 24'ünde BMP kullanılmıştır. 4. hafta ve 12. haftada yapılan histomorfometrik analiz sonucunda, BMP uygulanan ve uygulanmayan bölgeler değerlendirilmiştir. 4. haftada yapılan analizde BMP uygulanan bölgede KİK ve yeni oluşan kemik formasyonun daha fazla bulunmasına rağmen 12. haftada yapılan analizlerde herhangi belirgin bir farklılık bulunmamıştır.

Dental implant çevresinde cerrahi olarak oluşturulan kemik defektleri immediyat implantasyonda özellikle taze çekim soketini temsil etmektedir. Diş çekimi soketine immediyat yerleştirilen implantların konvansiyonel prosedürlere benzer klinik sonuçları olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda 9 mm çapında ve 4 mm derinliğindeki defektlere 3.0 mm çapında 10 mm boyunda implantlar yerleştirildi. İmplant boynu ile kemik duvarı arasındaki mesafe 3.0 mm'dir. Polyzois ve ark.[46] benzer cerrahi metodu kullandıkları deneysel çalışmada, 2.37 mm'den dar defektlerde ksenogreftlerin kemik oluşumunu arttırmadığını bildirmişlerdir. İmplant çevresinde cerrahi olarak oluşturulan defektlerin spontan iyileşmesini engellemek, ksenogreft etkisini ayırt etmek için defekt genişliği 3.0 mm olarak belirlenmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda 1-1.25 mm

genişliğindeki defektlerde, sığır kaynaklı HA'nın kemik iyileşmesine katkı sağlamadığı rapor edilmiştir. İmplantın tüm boyunun yarısının kemik ile direk temasta olması primer stabilizasyon için ön koşuldur. Benzer cerrahi yöntemin kullanıldığı çalışmalarda yerleştirilen implantların minimum 4 mm'lik bölümünün direk kemik içine yerleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir.[46]

Abushahba ve ark.[45] köpeklerde yaptıkları çalışmada 3.3 mm çapında 13 mm boyundaki implantların 8 mm'lik bölümünü direk alıcı kemiği ile temasta bırakarak 5 mm'lik koronal bölümde histolojik değerlendirme yapmışlardır. Boticelli et al.[153] köpeklerde yaptıkları çalışmada 10 mm boyundaki implantları 5 mm'si defekt içinde 5 mm'si direk kemik içinde kalacak şekilde yerleştirmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda tüm implant boyunun 6mm'si kemik içinde 4 mm'si defekt içinde bırakıldığında primer stabilizasyon açısından sorun olmadı, implant kaybı yaşanmadı. Eski çalışmalara dayanarak biz de çalışmamızda 10 mm uzunluğundaki implantların 6 mm'lik kısmını kemik içerisinde bıraktık.

Watanabe ve ark.'ları[154] otojen kemik grefti ile sinüs ögmentasyonu için tavşan modelini kullanmışlardır. Tavşan, PRF araştırması içinde uygundur, çünkü hematolojik durumu trombosit sayısı ve ayrıca ilik trombini ile aktif koagülasyonuyla insana benzemektedir (tavşan kanı insan kanıyla karşılaştırıldığında aynı veya daha yüksek bir koagülasyon faktör düzeyine sahiptir). PRF elde edilmesi için fazla kana ihtiyaç olacağından (10 ml-12 ml), aynı zamanda oluşturulacak kemik defektleri ve implant uygulaması için tavşan tibialarının derinliği ve genişliği açısından sıçanların tibialarından daha geniş olmasından dolayı, biz de çalışmamızda tavşan modelini tercih ettik.

Bu amaçla günümüzde en sık kullanılan deneysel model olan, tavşan tibiasında oluşturulan ve kendi kendine kapanması beklenmeyen en küçük boyutta kemik defekti (kritik boyutta kemik defekti) tercih edilmiştir. Defektin boyutu hakkında farklı yayınlar olsa da, tavşan tibiasında en sık kullanılan 9 mm çaplı daire biçiminde tam kat defektlerdir.[155,156] Çalışma grupları oluşturulurken ise, grup 1 'de tibiada defekt oluşturulup implant uygulandı ve defektin etrafı sadece greftle kapatıldı. Grup 2 'de ise greft rifamisin ile karıştırılıp defekte uygulandı.

Grup 3'te ise defekte greft ve PRF uygulandı ve 28. günün sonunda tavşanlar sakrifiye edildi.

Kemik defektlerinin tamirinde biyouyumlu ve hızlı revaskülerize olmalarından dolayı otojen kemik greftlerinin kullanılması altın standart olmakla birlikte, otogreftin elde edilmesindeki zorluk, ikinci bir cerrahi operasyon alanına ihtiyaç duyulması, istenilen miktarda greftin her zaman temin edilememesi, operasyon sonrası morbidite, ağrı gibi komplikasyonlar bu greftin kullanımını kısıtlamaktadır. Dolayısıyla diğer greft türlerinin kullanımı ve kombine tedavilerle etkinliklerinin artırılması gündeme gelmektedir.[157,158]

Kemik greftlerinde kullanılan materyaller kemik iyileşmesine olan etkisine göre sınıflandırılırlar. Kemik dokusu oluşturma kapasitesine sahip hücrelerin kemik yapımını gerçekleştirmesine osteogenez denir. Osteogenetik karaktere sahip tek greft materyali otojen kemiktir.[206] Osteoindüksiyon; doku içerisindeki farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin kemik yapıcı osteoblastik hücrelere dönüştürülmesiyle meydana gelen bir tür kemik oluşturma mekanizmasıdır. Osteokondüksiyon ise; greft materyalinin bir çatı oluşturması ve bu çatının yer tutucu olarak etrafındaki kemik yapıcı hücreler ile kemik büyümesine olanak sağlaması olarak tanımlanır. İdeal kemik grefti materyalinin hem osteoindüktif, hem de osteokondüktif özelliği olmalıdır.[47,54]

Athanasiou ve ark.[159] yaptıkları benzer bir çalışmada; farklı greft materyallerinin kritik kemik defektlerine uygulandığı zaman sağladıkları iyileşmeyi histolojik olarak incelemişlerdir. 90 adet Yeni Zelanda tavşanı 6 gruba ayrılmıştır. Gruplarda oluşturdukları 4.5 mm'lik kritik boyutlu kemik defektlerine sırası ile otojen kemik grefti, demineralize insan kaynaklı kemik grefti, sığır kaynaklı kansellöz kemik grefti, kalsiyum fosfat hidroksiapatit, kalsiyum sülfat greftleri uygulamışlardır. Son gruptaki defektler ise boş bırakılmıştır. Tavşanlar operasyon sonrası 1., 3. ve 6. aylarda sakrifiye edilmişler ve alınan örnekler histolojik olarak incelenmiştir. Yapılan histolojik incelemeler sonucunda en başarılı kemik greftinin otojen kemik grefti olduğu belirlenmiş, otojen kemik greftinden sonra en başarılı kemik greftinin insan kaynaklı kemik grefti olduğu

belirtilmiştir. Diğer kemik greft materyallerinin hemen hemen aynı derecede iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak; otojen kemik grefti dışında insan kaynaklı kemik greftinin diğer kemik greft materyallerinden daha başarılı olduğu belirtilmiştir.

Cerrahi operasyonlarda sterilizasyon operasyon başarısını direkt olarak etkileyen en önemli faktördür. Bakteriyel kontaminasyon; post-operatif enfeksiyon oluşumu, greft iyileşmesinin bozulması, implant başarısızlığı gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Özellikle çene cerrahisi, ortopedi ve plastik cerrahi alanında son zamanlarda yapılan birçok çalışmada greftin rifamisin ile karıştırılıp uygulanması hem alıcı bölgedeki enfeksiyon oluşumunu %30'a kadar düşürdüğü hem de greftleşmeyi %20-25 kadar arttırdığı görülmüştür.[160,161]

Etcheson ve ark.[162] dekontaminasyon için tetrasiklin ve klorheksidini karşılaştırmışlar, tetrasiklinin daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Sivolella[163] kemik partiküllerini rifamisinle 10 dakika, klorheksidin ve klindamisin ile de 3 dakika dekontamine etmiştir. Klorheksidin ve klindamisin arasında dekontaminasyon yönünden herhangi bir fark bulmamıştır. Aynı çalışmada rifamisinin bakteriyel kontaminasyonu azalttığı rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada klorheksidin ile ağız çalkalandığında, özellikle kemiğin açıkta olduğu durumlarda iyileşme bozukluğu ve yara iyileşmesinde gecikme görülmüştür. Bu nedenle aynı çalışmada klorheksidinin osteogenezi olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Başka çalışmada ise, antibiyotik destekli kemik allogreftlerin kullanımında herhangi bir kemik fraktürü ya da osteogenez bozulması görülmemiştir. Sivolella[163] ve Etcheson[162] dekontaminasyon için antibiyotik solüsyonlarının ilk seçenek olduğunu söylemektelerdir.

Carvalho ve ark.[164] yaptıkları çalışmada fibrinolitik alveolitli kavitelere rifamisin, gel foam ve serum fizyolojik uygulamışlardır. Rifamisin ile yıkanan grupta en iyi sonuçları elde ettiklerini, yüksek vaskülarizasyon gördüklerini, post-operatif 15. günde soketin tamamen dolduğunu, kemik diferansiasyonunun 28. günde soketin servikal ve orta üçlüsünde gerçekleştiğini ve rifamisinin en etkili materyal olduğunu rapor etmektedirler.

Relly ve ark.[165] yaptıkları çalışmada; rifamisinin kemik üzerindeki bakteriyel azalmayı sağlayan en etkili ajan olduğu ve bu yönden klindamisin ya da azitromisine göre daha etkili olduğu rapor edilmiştir. Biz de çalışmamızda kontaminasyonu azaltıp ve osteindüktif etkiyi arttırdığı için rifamisini tercih ettik.

İsefuku ve ark.[166] yaptıkları çalışmada rifamisinin biyofilm içindeki bakterileri yok etmekte etkili olduğunu, kemik ve eklem enfeksiyonu için biyofilm tabakasının önemli bir patogenez olduğu rapor edilmektedir. Bu çalışmada klinik verilere göre kemik iyileşme ve birleşmesinin rifamisin uygulamasından etkilenmediği belirtilmektedir.

Yaman ve ark.[15] karşılaştırmalı olarak yaptıkları çalışmada rifamisinin kemik iyileşmesinde diğer solüsyonlara göre daha uygun olduğunu rapor etmişlerdir. Biz de çalışmamızın ikinci deney grubunda insan kaynaklı kemik greftini rifamisin ile karıştırarak defekt bölgesine uyguladık.

PRP hazırlanırken, elde edilmesinin son aşamasında koagülasyon ve ani fibrin polimerizasyonunun oluşması için sığır trombini ve kalsiyum klorür eklenir. Pıhtılaşmayı sağlamak için ilave edilen trombin toksiktir. Bunun sonucunda bazı bireylerde iyileşme sırasında güçlü bir immün reaksiyon oluşabilmekte ve buna bağlı olarak negatif iyileşme gerçekleşebileceği belirtilmiştir. PRF'de ise karakteristik olarak santrifüj işlemi sırasında yavaş ve doğal bir polimerizasyon oluşur ve sığır trombin eklenmediği için toplanan otolog fibrinojen üzerindeki etkili trombin konsantrasyonları ile istenilen fizyolojik membran yapının elde edilmesi sağlanmış olur. Böylece fizyolojik iyileşme fazına destek olduğu belirtilmiştir.[89] Bu faktörler göz önüne alındığına PRF kullanımıyla oluşan osteointegrasyonun PRP ilavesine göre daha iyi seviyede gerçekleşmesi beklenebilir.[89,90] Bu çalışmalara dayanarak biz de çalışmamızda PRF kullanımını tercih ettik.

Otojen greftlerin bilinen dezavantajları nedeniyle implant çevresi defektlerin rejeneratif tedavisinde kemik oluşumunu stimüle eden bazı büyüme faktörleri ve materyaller önem kazanmaya başlamıştır.[90,91] Günümüzde rejeneratif terapi amacıyla hayvan ve insanda yapılan deneylerde osseoindüktif etkisi

kanıtlanmış ürünlerden biri PRF'dir. Bununla birlikte MSC, PRP, PTH, $rhBMP_2$, PRF [89] gibi kemik iyileşmesini stimüle eden ajanlar kullanılmaktadır.

Çekim soketine immediyat implant uygulamalarında ya da implantın boyun bölgesinde geniş boyutlu defekt varlığında geçmişten günümüze kadar birçok farklı yöntem kullanılmıştır. Bunlardan en çok kullanılanlar kemik grefti ve membran kombinasyonuyla uygulanan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonudur. Bu tekniğin uygulaması maliyetlidir, çünkü hem kemik grefti hem de membran kullanımına ihtiyaç duyulur. Rejeneratif yöntemle yapılan çalışmalarda membran kullanımı sonucu yine membran ekspozu gibi komplikasyon görülme riski yüksektir.[89] Çalışmamızda kullanılan PRF kolay elde edilebilir ve maliyeti çok düşük bir uygulamadır. Ekspoze olması sonucu komplikasyon riski yoktur.

Cerrahi kemik defektlerinin tedavisinde ideal ve öngörülebilir sonuçların elde edilmesine yönelik yapılan çalışmalarda, PRF ön plana çıkmıştır. PRF kullanımındaki amaç trombositlerdeki büyüme faktörlerinin yara bölgesinde arttırılması ve bu sayede büyüme faktörlerinin iyileşme üzerindeki etkilerinin arttırılması ve iyileşmenin hızlandırılmasıdır.[87]

Simonpieri ve ark.[166]' a göre kemik greftlemesi esnasında PRF kullanımı 4 avantaj sağlamaktadır: İlk olarak pıhtı, greft materyallerini koruyan PRF membranı ve kemik partikülleri arasında biyolojik birleştirici rolünü üstlenen PRF parçacıkları ile birlikte önemli bir mekanik rol oynamaktadır. İkinci olarak, fibrin matriks rezorbe oldukça trombosit sitokinleri (PDGF, TGF-B, IGF-1) kademeli olarak salınır ve böylece daimi bir iyileşme süreci oluşturmaktadır. Üçüncü olarak, bu fibrin ağın rejeneratif bölgeyle bütünleşmesi özellikle neoanjiyogenez, vaskülarizasyon ve greftin devamlılığını sağlayan endotelyal hücrelerin migrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Dördüncü olarakta, fibrin ağ içindeki lökosit ve sitokinler grefte edilen materyal içerisindeki enfeksiyöz ve inflamatuar olayların regülasyonunda önemli rol oynamaktadırlar.

Choukroun ve ark.[89] PRF'nin sert doku üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada sinüs lift cerrahisi sırasında kemik greftine ek olarak PRF kullanımı incelenmiştir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre; PRF ile birlikte kemik grefti

uygulanan bölgelerden 4. ayda elde edilen histopatolojik kesitler kontrol grubunun 8. ay kesitleriyle denk bulunmuştur. Sonuç olarak PRF'nin sert ve yumuşak doku iyileşmesini iki kat hızlandırdığı gösterilmiştir.

PRF moleküler yapıda polimerize fibrin matriksten oluşur ve yapısında trombositler, lökositler, sitokinler ve sirküle olan kök hücreleri barındırır. Bu sonuçlardan yola çıkarak sadece PRF'nin kemik defektlerinde doldurucu materyal olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.[89,91] Çalışmamızda dental implantların boyun bölgelesindeki kemik defektlerine greft, rifamisin veya PRF kombine edilerek uygulanmıştır.

RFA ile implant stabilitesinin değerlendirilmesi ilk defa Meredith[67] tarafından uygulanmıştır. Daha sonra birçok araştırmacı tarafından kullanılan RFA analizi çalışmalarda yerleştirme torku ve kemik-implant bağlantısını gösteren histolojik çalışmalarla karşılaştırılmış ve sonuçların birbiri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.[98,99,101,103,104]

Lachman ve ark.[167] implantların primer stabilite ölçümlerinin değerlendirilmesinde Osstell ve güvenilirliğini sığır kemiğine yerleştirdikleri 8 adet implantın ölçümleriyle karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar bu yöntemin güvenilir ve kabul edilebilir olduğunu ve klinik olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Dental implant uygulamalarının başarısını etkiliyen en önemli faktörlerin başında osseointegrasyonun sağlanması ve devam ettirilmesi gelir. Osseointegre olmuş bir implant kemik içinde stabil olmalıdır ve kemik-implant bağlantısı başarılı bir şekilde gerçekleşmelidir.[167]

Bizim çalışmamızda osseointegrasyonu geliştirmek amacı ile dental implantların etrafına insan kaynaklı greftle beraber PRF uygulandı. PRF'nin fibrin yapısı içinde bulunan büyüme faktörlerine ek olarak, içeriğindeki trombosit ve lökosit aktivasyonları, iyileşme sırasında ortama salınan büyüme faktörü miktarını da arttırarak iyileşmeye güçlü bir pozitif etki sağlamakta ve özellikle de enfeksiyona karşı güçlü bir engelleyici etki göstermektedirler. Ayrıca

OstellMentor cihazıyla yapılan ölçümler sonucunda PRF' nin greftle birlikte uygulanması, implant osseointegrasyonuna kayda değer bir şekilde etki etmektedir.

Nedir ve ark.[112]' nın stabil ve mobil implantların belirlenmesinde Osstell cihazının tanı koymadaki etkinliğini değerlendirilmek amacıyla yaptıkları çalışmada, Osstell ölçümlerinin tekrarlanabilir olduğunu ancak RFA yönteminin mobil implantların belirlenebilmesi amacıyla kullanılabilir bir tanı yontemi olmadığı, bununla birlikte ISQ değerlerinin ≥47 olduğu implantların stabilitesinin güvenilir olabileceğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, implantlar yerleştirildiği gün ölçülen ISQ değerleri ≥49 olan implantlarda 3 aylık iyileşme dönemi boyunca yükleme yapılmamasını önermişler, ISQ≥54 olan implantlarda ise, immediat yükleme yapılabileceğini ve bu implantların osseointegre kabul edilebileceğini bildirmişlerdir. Başlangıç yerleştirme ISQ değeri düşük olan implantların takip edilmesi gerektiğini ve implant stabilitesi yeniden kazanılana kadar yukleme yapılmadan beklenmesini, aynı zamanda mekanik travma veya enfeksiyon acısından değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.[97,99,112] Bizim çalışmamızda da her üç gruptaki 0. gün ISQ değerleri ≥52 olarak ölçülmüştür. 30. gün sonundaki ISQ değerleri greft grubu için 58,15±2,91, greft+rifamisin grubu için 62,10±2,25, greft+PRF grubu için 68,51±4,15 olarak ölçülmüştür.

Huang ve ark.[168] iki farklı çalışma sonucunda, RFA değerlerinin, implant stabilitesinin değerlendirilmesi için yararlı bir gösterge olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalarda ayrıca, Osstell cihazının dental implantların iyileşme dönemindeki stabilitelerini belirlemek amacıyla yapılan periyodik kontrollerde kullanılabilecek invaziv olmayan bir cihaz olduğu da ortaya konmuştur.

Bizim çalışmamızda implantların primer stabiliteleri sağlanarak RFA değerleri ölçüldü. Çalışmamızda 24 tavşanda uygulanan implantın başlangıç ve bitiş ISQ değerleri ölçüldü ve histolojik değerlerle RFA değerleri uyumlu bulundu. Akça ve ark.'nın[169] yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak histomorfometrik analizle implantların ISQ değerleri arasında anlamlı bir

benzerlik bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da greft+PRF uygulanan grubun başlangıç-bitiş ISQ değerleri diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulduk. Greft+rifamisin grubunun ise sadece greft uygulanan gruptan ISQ değerleri istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu sonucuna vardık.

Çalışmamızda implant çevresinde oluşan hücre sayısındaki değişiklikleri incelemek amacıyla örnekler histomorfometrik olarak değerlendirdik. Çalışmamızın histomorfometrik bulgularına göre kontrol grubu ile greft+rifamisin grubu ve kontrol grubu ile greft+PRF grubu arasında yeni oluşan kemik alanlarının değerleri arasında önemli bir farklılık bulduk, yine greft+rifamisin grubu ile greft+PRF grubu arasında anlamlı derecede farklılık vardır. Greftle beraber uygulanan PRF'nin yeni kemik oluşumuna olan olumlu etkisi greftle beraber rifamisin uygulamasına göre daha fazladır. Bu sonuca göre PRF ve rifamisinin kemik oluşumuna pozitif bir etkisinin olduğu söylenebilir. Bu yönden çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumluluk göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

PRF veya rifamisin ile allogreft uygulanması implant çevresinde oluşturulan defektlerde kemik oluşumunu ve osseoentegrasyonu anlamlı şekilde arttırmaktadır. Dental implant çevresinde oluşturulan defektlerde sadece allogreft uygulanan grup ile rifamisin veya PRF karıştırılarak uygulanan allogreft grubu arasında yeni oluşan kemik hacmi bakımından anlamlı bir fark vardır. Greft+PRF grubundaki yeni oluşan kemik hacmi greft+rifamisin grubundakinden anlamlı derecede fazladır. RFA verileri histomorfometrik ölçümlerle uyumlu bulundu. Dental implant çevresinde oluşturulan defektlerde; allogreftle beraber PRF veya rifamisin uygulanması, sadece allogreft uygulanmasına göre implantın stabilitesini arttırmaktır. Ostell cihazı implant stabilitesi ve erken yüklemede etkin bir yöntemdir. Rifamisin veya PRF allogreft ile karıştırılarak implant çevresindeki defekt bölgelerine uygulanabilir, ancak PRF'nin kemik oluşumuna etkisi rifamisinden daha iyi olduğu için PRF'nin tercih edilmesini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Branemark, P.I., Adell, R., Breine, U., Hannson, B.O., Lindstrom, J., Ohllson, A. (1969). Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. Scand J Plast Reconstr Surg 3: 81-100
2. Branemark, P.I, Hansson, B.O., Adell, R, Breine, U., Lindström, J., Hallen, O., Ömann, A. (1977) Osseo-integrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg*,11(suppl 16).
3. Branemark, P.I., Breine, U., Adell, R., Hansson, B.O., Lindström, J., Olsson, A. (1967). Intraosseous anchorage of dental protheses.I.Experimental studies. Scand J Plast Reconstr Surg;3:81.
4. Huynh-Ba, G., Lang, N.P., Tonetti, M.S. et al. (2008). Association of the composite IL-1 genotype with peri-implantitis: a systematic review. Clin. Oral Impl. Res. 19:1154-1162.
5. Dilsiz, A.,Zihni, M., Yavuz, M.S. (2008). Peri-İmplant Hastalıklar Perı-Implant Dıseases; A Review, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi;11(1):59-65.
6. Tezulaş, E. and Özkan, C.D. (2008). Decontamination of autogenous bone grafts collected from dental implant sites via osteotomy: a review, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 106, 679-84
7. Alfaro, F.H. (2006). Bone Grafting in Oral İmplantology Techniques and Clinical Applications, Quintessence Publishing Co Ltd, UK.
8. Kökden, A. ve Türker, M. (1999). Oral ve maksıllofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek Fak Derg, 2, 134–140.
9. Peterson, L.J. and Ellis, E. (1998). Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery: Surgical Reconstruction of Defects of the Jaws, chapter 28, 3rd ed. Mosby, USA.

10. He, L., Lin, Y., Hu, X., Zhang Y., Wu H. (2009). A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod; 108: 707-713.
11. Brånemark, R, Brånemark, PI, Rydevik, B, Myers, RR. (2001). Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: a review. J Rehabil Res Dev. 38(2): 175-81.
12. Ito, K., Yamada, Y., Naiki, T., Ueda, M. (2006). Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. Clin Oral Implants Res; 17(5):579-86.
13. Anitua, E. (1999). Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implants; 14(4): 529-35
14. Webb, J.C.J. and Tricker, J. (2000). A Review of Fracture Healing, Current Orthopaedics, 14, 457–463.
15. Yaman, F., Ünlü, G., Atilgan, S., Celik, Y., Özekinci, T. and Yaldiz, M. (2007). Microbiologic and Histologic Assessment of Intentional Bacterial Contamination of Bone Grafts, J Oral Maxillofac Surg, 65, 1490-1494
16. Schliephake, H., Sewing, A., Aref, A. (2006). Resonance frequency measurements of implant stability in the dog mandible: experimental comparison with histomorphometric data. Int. J. Oral Maxillofac. Surg.; 35: 941–946.
17. Balleri, P., Cozzolino, A., Ghelli, L., Momicchioli, G., Varriale, A. (2002). Stability measurements of osseointegrated implants using Ostell in partially edentulous jaws after 1 year of loading a pilot study. Clin Implant Dent Relat Res. 4: 128–132.
18. Lindhe, J., Karring, T., Lang, N.P. (2003). Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 4th Ed., Oxford: Blackwell Publishing Company.

19. Friedenstein, A.J. (1973). Determined and inducible osteogenic precursor cells. In: Hand Tissue Growth Repair and Remineralisation.Aba Foundation Symposium, 11, pp. 169-181.
20. Smiler, D.G. (1998). Bone grafting: Materials and modes of action. Pract Periodontics Aesthet Dent; 8:413-416.
21. Rosen, V., Theis, S. (1992). The BMP proteins in bone formation and repair. Trends Genet; 8:97-102.
22. Wozney, J.M. (1992). The bone morphogenetic protein family and osteogenesis. Mol Reprod Dev; 32:160-167.
23. Roberts, E., Simmons, K. (1992). Bone physiology and metabolism in dental implantology: Risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. Implant Dent; 1:11-21.
24. McCain, J.P., Marx, R.E. (1978). A retrospective study of the donor site in bone grafts from the ilium. Paper presented at: The AAOMS 60th Annual Meeting.
25. Burwell, R.G. (1966). Studies in the transplantation of bone. Treated composite homograft-autografts of cancellous bone: An analysis of inductive mechanisms in bone transplantation. J Bone Joint Surg; 48B:532-566.
26. Lindholm, T.S., Nilsson, O.S. (1982). Extraskeletal and intraskeletal new bone formation induced by demineralized bone matrix combined with marrow cells. Clin Orthop Relat Res; 171:251-255.
27. Kawamura, M., Urist, M.R. (1988). Induction of callus formation by implants of bone morphogenetic protein and associated bone matrix noncollagenous proteins. Clin Orthop Relat Res; 236:240-248.
28. Lindhe, J., Branemark, P.-I. (1970). Observations on vascular proliferation in a granulation tissue. J Periodontal Res; 5:276-292.
29. Branemark, P.-I. (1965). Capillary form and function. The microcirculation of granulation tissue. Bibl Anat; 7:9-28.
30. Phillips, G.D., Whithead, R.A., Knighton, D.R. (1991). Initiation and pattern of angiogenesis in wound healing in rats. Am J Anat; 192:257-262.

31. Reddi, A.H., Wientroub, S., Muthukumaran, N. (1987). Biological principle of bone induction. Orthop Clin North Am; 18: 207-212.
32. Marx, R.E., Smyder, R.M., Kline, S.N. (1979). Cellular survival of human marrow during placement of marrow-cancellous bone grafts. J Oral Surg; 37:712-718.
33. Bruce, R., Dziewitkowsi, D.(1987). Differentiation of the organic matrix in bone repair. J Oral Maxillofac Surg; 45:939-944.
34. Gottrup, F., Fogdestam, I., Hunbt, T.K. (1982). Delayed primary closure: An experimental and clinical review. J Clin Surg; 1:113-124.
35. Bergmann, J.E., Kupper, A., Singer, S.J. (1983). Membrane insertion at the leading edge of motile fibroblasts. Proc Natl Acad Sci; 80:1367-1371.
36. Berglundh, T., Lindhe, J. (1997). Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss®. An experimental study in the dog. Clin Oral Implants Res;8:117-124.
37. Hammerle, C.H., Olah, A.J., Schmid, J., Flückiger, L., Gogolewski, S., Winkler, J.R., Lang, N.P. (1997). The biological effect of natural bone mineral on bone formation on the rabbit skull. Clin Oral Implants Res; 8:198-207.
38. Peetz, M.(1997). Characterization of xenogenic bone material. In: Boyne PJ, Evensen L. Eds. Osseous reconstruction of the maxilla and the mandible: surgical techniques using titanium mesh and bone mineral, Carol Stream: Quintessence Publishing: 87–100.
39. Jablanski, S. (1982). Illustrated Dictionary of Dentistry. W.B.Saunders Company, Philadelphia.
40. Boyne, P.J. (1984). Tissue Transplantations. in: Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery. Kruger G.O. (ed) 6th ed.,C.V. Moosby Cc.,St.Louis p: 296 - 332.
41. Rummelhart, J.M., Mellonig, J.T., Gray, J.L.(1989). Bone allografts in periodontal theraphy. J Periodontol; 60: 655-663.
42. Tatum, O.J., Jr.(1996). Osseous grafts in intra-oral sites. J Oral Implant ; 22:51-52

43. Callan, D.P., Salkeld, S.L., Scarborough, N.L.(2000). Histologic analysis of implant sites after grafting with demineralized bone matrix putty and sheets. Implant Dent; 9(1):36-42.
44. Forwood, M.R., Turner, C.H.(1994). Response of rat tibiae to incremental loading: A quantum concept for bone formation. Bone; 15:603-609.
45. Abushahba, F., Renvert, S., Polyzois, I., Claffey, N.(2008). Effect of grafting materials on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects. An experimental study in the dog. Clin Oral Impl Res; 329–334.
46. Polyzois, I., Renvert, S., Bosshardt, D.D., Lang, N.P., Claffey, N.(2007). The effect of Bio-Osss on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects of different dimensions: an experimental study in the dog. Clin Oral Impl Res; 18:304–310.
47. Botticelli, D., Berglundh, T., Lindhe, J.(2004). Resolution of bone defects of varying dimension and configuration in the marginal portion of the peri-implant bone. An experimental study in the dog. J Clin Periodontol; 31:309-317.
48. Botticelli, D., Persson, L.G., Lindhe, J., et al.(2006). Bone tissue formation adjacent to implants placed in fresh extraction sockets: an experimental study in dogs. Clin Oral Implants Res; 17:351-358.
49. Araújo, M.G., Linder, E., Lindhe, J.(2011). Bio-Oss collagen in the buccal gap at immediate implants: a 6-month study in the dog. Clin Oral Implants Res; 22 :1-8.
50. Paolantonio, M., Dolci, M., Scarano, A., et al.(2001). Immediate implantation in fresh extraction sockets. A controlled clinical and histological study in man. J Periodontol; 72:1560-1571.
51. Tarnow, D.(2011). Immediate vs. delayed socket placement: what we know, what we think we know and what we don’t know. Presented at: American Academy of Periodontology Annual Meeting; Miami Beach, FL.

52. Botticelli, D., Berglundh, T., Lindhe, J.(2004). Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. J Clin Periodontol; 31:820-828.
53. Tarnow, D.P., Chu, S.J.(2011). Human histologic verification of osseointegration of an immediate implant placed into a fresh extraction socket with excessive gap distance without primary flap closure, graft, or membrane: a case report. Int J Periodontics Restorative Dent; 31:515-521.
54. Cecchinato, D., Olsson, C., Lindhe, J.(2004). Submerged or non- submerged healing of endosseous implants to be used in the rehabilitation of partially dentate patients. J Clin Periodontol; 31:299-308.
55. Chen, S.T., Darby, I.B., Reynolds, E.C.(2007). A prospective clinical study of non-submerged immediate implants: clinical outcomes and esthetic results. Clin Oral Implants Res; 18:552-562.
56. Grunder, U.(2011). Crestal ridge width changes when placing implants at the time of tooth extraction with and without soft tissue augmentation after a healing period of 6 months: report of 24 consecutive cases. Int J Periodontics Restorative Dent; 31:9-17.
57. Evans, C.D., Chen, S.T. (2008). Esthetic outcomes of immediate implant placements. Clin Oral Implants Res; 19:73-80.
58. Chen, S.T., Buser, D.(2009). Clinical and esthetic outcomes of implants placed in postextraction sites. Int J Oral Maxillofac Implants; 24(suppl):186-217.
59. Araújo, M.G., Wennström, J.L., Lindhe, J.(2006). Modeling of the buccal and lingual bone walls of fresh extraction sites following implant installation. Clin Oral Implants Res; 17:606-614.
60. Caneva, M., Botticelli, D., Pantani, F., et al. (2012). Deproteinized bovine bone mineral in marginal defects at implants installed immediately into extraction sockets: an experimental study in dogs. Clin Oral Implants Res. 2012;23:106-112.

61. Caneva, M., Salata, L.A., de Souza, S.S., et al.(2010) Hard tissue formation adjacent to implants of various size and configuration immediately placed into extraction sockets: an experimental study in dogs. Clin Oral Implants Res; 21:885-890.
62. Araújo, M., Lindhe, J. (2005) Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. J Clin Periodontol ;32:212-218.
63. Atieh, M.A., Ibrahim, H.M., Atieh, A.H. (2010). Platform switching for marginal bone preservation around dental implants: a systematic review and meta-analysis. J Periodontol; 81:1350-1366.
64. Rodríguez-Ciurana, X., Vela-Nebot, X., Segalà-Torres, M., (2009). The effect of interimplant distance on the height of the interimplant bone crest when using platform- switched implants. Int J Periodontics Restorative Dent; 29:141-151.
65. Piatelli, A., Misch, C.E., Pontes, A.E.F., Lezzi, G., Scarano, A., Degidi, M. (2008). Dental Implant Surfaces: A Review. In Misch C.E.Contemporary Implant Dentistry. Syf :599-620.
66. Meredith, N. (1998). Assessment of implant stability as a prognostic determinant.Int J Prosthodont 1998;11(5):491-501.
67. Meredith, N., Alleyne, D., Cawley, P. (1996). Quantitive determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. Clin. Oral Impl. Res., 7: 261- 267.
68. Johansson, C.B., Albrektsson, T. (1991) A removal torque and histomorphometric study of commercially pure niobium and titanium implants in rabbit bone. Clin Oral Implants Res 1991;2(1):24-9.
69. Sennerby, L., Meredith, N. (1998). Resonance frequency analysis: measuring implant stability and osseointegration. Compendium of Continuing Education in Dentistry , 19: 493–8.
70. Rasmusson, L., Meredith, N., Cho, I.H., Sennerby, L. (1999). The influence of simultaneous versus delayed placement on the stability of titanium implants in onlay bone grafts. Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 28: 224-231.

71. Friberg, B., Sennerby, L., Meredith, N., Lekholm, U.(1999a). A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. A 20-month clinical study. Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 28:297–303.
72. Friberg, B., Sennerby, L., Grondahl, K., Bergstorm, C., Back, T, Lekholm, U. (1999b). On cutting torque measurements during implant placement: a 3-year clinical prospective study. Clin. Implant Dent. Relat. Res., 1:75-83.
73. Osstell.(2002). Integration diagnostics. Erişim:(http://www.osstell.com/ext.asp). Erişim Tarihi: 16.10.2002
74. Osstell.(2006).Integrationdiagnostics.Erişim:(http://www.osstell.com/mentor/pdf/osstell_mentor1.pdf). Erişim Tarihi: 12.01.2006.
75. Geçgili, O. (2007). İki farklı implant yüzeyinin kemik içi stabilite ve krestal kemik kayıpları üzerine etkilerinin; iki farklı abutment tipinin hasta memnuniyetlerinin karşılaştırılması. Doktora tezi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
76. Anitua, E. (1999). Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implants, 14, 529-35.
77. Berglundh, T., Lindhe, J., Ericsson, I., Marinello, C. P., Liljenberg, B., Thomsen, P. (1991) The soft tissue barrier at implants and teeth. Clin Oral Implants Res, 2, 81-90.
78. Kim, S. G., Kim, W. K., Park, J. C., Kim, H. J. (2002). A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freezedried bone alone or with platelet-rich plasma. J Oral Maxillofac Surg, 60,1018-25.
79. Mrx, R. E., Carlson, E. R., Eichstaedt, R. M., Schimmele, S. R., Strauss, J. E., Georgeff, K. R. (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 85, 638-46.
80. Mathes, S. J. (2006). Repair and grafting of bone. . Plastic surgery. St.Louis: Saunders Elsevier Inc.
81. Lind, M. (1996). Growth factors: possible new clinical tools. A review. Acta Orthop Scand, 67, 407-17.

82. Nakamura, K., Koshino, T., Saito, T. (1998). Osteogenic response of the rabbit femur to a hydroxyapatite thermal decomposition product-fibrin glue mixture. Biomaterials, 19, 1901-7.
83. Grontendorst, G. R., Martin, G. R., Pencev, D., Sodek, J., Harvey,A. K. (1985). Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. J Clin Invest, 76, 2323-9.
84. Rydziel, S., Shaikh, S., Canalis, E. (1994). Platelet-derived growth factor-AA and-BB (PDGF-AA and-BB) enhance the synthesis of PDGF-AA in bone cell cultures. Endocrinology, 1994;134:2441–2546.
85. Giannobile, W.V., Hernandez, R.A., Finkelman, R.D., Ryan, S., Kiritsy, C.P., D'Andrea, M., Lynch, S.E. (1996). Comparative effect of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in Macaca fascicularis. J Periodontal Res; 31:301–312.
86. Khan, S. N., Bostrom, M. P., Lane, J. M. (2000). Bone growth factors. Orthop Clin North Am, 31, 375-88.
87. Lacoste, E., Martineau, I., Gagnon, G. (2003). Platelet concentrates: effects of calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release. J Periodontol, 74, 1498-507.
88. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a secondgeneration platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101, e37-44.
89. Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M. O., Schoeffler, C., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouthy, J., Dohan, D. M. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101, e56-60.

90. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J.,Mouhyi, J., Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101, e45-50.
91. Kayaalp, S.O. (2009). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmokoloji, Feryal matbaacılık, Pelikan Tıp ve Teknik kitapçılık, Ankara, s-225.
92. Sisti, F. and Vaccaro, L. (1963) Local application of rifamycin SV in caverns treated by endocavitary aspiration. Arch Tisiol Mal Appar Respir, 18, 251-6.
93. Köşüş, A., Köşüş, N., Güler, A. and Çapar, M. (2010). Rifamycin SV application to subcutanous tissue for prevention of post-cesarean surgical site infection, Eur J Gen Med, 7, 269-76.
94. Cardor, E., Tillie-Leblond, I. and Jeannin, P. (1995). Anaphylactic reaction to local administration of rifamycin SV, J Allergy Clin Immunol, 95, 1-7.
95. Laxenaire, M. C., Mouton, C., Frederic, A., Viry-Babel, F. and Bouchon, Y. (1996). Anaphylactic shock after tourniquet removal in ortophedic surgery, Ann Fr Anesth Reanim, 15, 179-84.
96. Iselin, F., Audren, J.L. and Gounet, O. (1990). Comparative study of the effects of a local antibiotic and a local antiseptic in emergency hand surgery, Ann Chir Main Memb Super, 9, 65-71.
97. Saydam, İ. M., Yılmaz, S. ve Seven, E. (2005).Topikal Olarak Uygulanan Nitrofurazon Ve Rifamisin'in Tam Kalınlıkta Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri, C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 27, 113 – 120.
98. Norden, C.W., Keleti, E. (1980). Treatment of experimental staphylococcal osteomyelitis with rifampin and trimethoprim, alone and in combination, Antimicrob Agents Chemother, 17, 591—4.
99. Donath, K., Breuner, G.(1982). A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. J Oral Pathol; 11:318–326.
100. Berglundh, T., Persson, L., Klinge, B. (2002). A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. J Clin Periodontol, 29 Suppl 3, 197-212; discussion 232-3.

101. O'mahony, A., Spencer, P. (1999). Osseointegrated implant failures. J Ir Dent Assoc, 45, 44-51.
102. Lauten Schlager, E. P., Monoghan, P.(1993). Titanium and Titanium Alloys as Dental Materials. Int Dent J ;43:245-253.
103. Linkow, L.(1968). The bladevent-a new dimension in endosseous implants.Dental Concepts 11:3-14
104. Cordioli, G., Majzoub, Z., Piatelli, A., Scarano, A.(2000). Removal torque and histomorphometric investigaiton of 4 different titanium surfaces; An experimental study in the rabbit tibia. Int J Oral Maxillofac Implants, 15(5); 668-74.
105. Albrektsson, T., Wennerberg, A.(2005). The impact of oral implants – past and future, 1966-2042. J Can Dent Assoc, 71(5):327.
106. Albrektsson, T., Wennerberg, A.(2004) Oral implant surfaces: Int J Prosthodont;17(5):536-64.
107. Albrektsson, T., Johansson, C, Lundgren, A.K., Sul, Y.T.,Gottlow, J.(2000). Experimental studies on oxidized implants. A histomorphometrical and biomechanical analysis. App Osseointegration Res ;1:21– 4.
108. Rasmusson, L., Meredith, N., Cho, I.H., Sennerby, L. (1999). The influence of simultaneous versus delayed placement on the stability of titanium implants in onlay bone grafts. Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 28: 224-231.
109. Rasmusson, L., Roos, J., Bystedt, H. (2005). A 10-year follow-up study of titanium dioxide-blasted implants. Clin Implant Dent Relat Res ;7(1):36-42.
110. Wennerberg, A., Albrektsson, T., Andersson, B, Krol, J.J.(1995). A histo-metric and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. Clin Oral Impl Res ;6:24–30.
111. Wennerberg, A., Albrektsson, T, Lausmaa, J.(1996). Torque and histo-metric evaluation of c.p. titanium screws blasted with 25- and 75- microns-sized particles of Al2O3. J Biomed Mater Res ; 30:251–260

112. Cochran, D.L., Buser, D., Ten Bruggenkate, C.M., Weingart, D., Taylor, T.M., Bernard,J.P. et al. (2002). The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: early results from clinical trials on ITI SLA implants. Clin Oral Implants Res 2002;13(2):144

113. De Vicente, J.C., Recio, O., Martin-Villa, L., Junquera, L.M., Lopez-Arranz, J.S.(2006). Histomorphometric evaluation of guided bone regeneration around implants with SLA surface: an experimental study in beagle dogs. Int J Oral Maxillofac Surg, 2006;35:1047–1053.

114. Lewandrowski, K.U., Gresser, J.D., Wise, D.L., Trantol, D.J. (2000). Bioresorbable bone graft substitutes of different osteoconductivities: A histological evaluation of osteointegration of poly(propylene glycol-co-fumarıc acid)-based cement implants in rats, Biomaterials, 21, 757-64.

115. Özeç, İ., Kılıç, E., Gümüş, C. ve Göze F. (2007). Lokal olarak üç farklı dozda simvastatin uygulamasının kemik defekti iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek Fak Derg., 10(2), 82-86.

116. Lang, N.P., Pun, L., Lau, K.Y., et al.(2012). A systematic review on survival and success rates of implants placed immediately into fresh extraction sockets after at least 1 year. Clin Oral Implants Res. 2012;23(suppl 5):39-66.

117. Ortega-Martínez J, Pérez-Pascual T, Mareque-Bueno S, et al. Immediate implants following tooth extraction. A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal; 17:e251-e261.

118. Januário, A.L., Duarte, W.R., Barriviera, M., et al.(2011). Dimension of the facial bone wall in the anterior maxilla: a conebeam computed tomography study. Clin Oral Implants Res; 22:1168-1171.

119. Katranji, A., Misch, K., Wang, H.L.(2007). Cortical bone thickness in dentate and edentulous human cadavers. J Periodontol; 78:874-878.

120. Chen, S.T., Darby, I.B., Reynolds, E.C.(2007). A prospective clinical study of non-submerged immediate implants: clinical outcomes and esthetic results. Clin Oral Implants Res; 18:552-562.

121. Abrahamsson, I., Berglundh, T., Linder, E., Lang, N. P. & Lindhe, J. (2004). Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. Clinical Oral Implants Research 15: 381–392.
122. Chen, S.T., Wilson, T.G. Jr & Hammerle, C.H. (2004). Immediate or early placement of implants following tooth extraction: review of biologic basis, clinical procedures, and outcomes. The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 19(Suppl.): 12–25.
123. Slaets, E., Carmeliet, G., Naert, I. & Duyck, J. (2007) Early trabecular bone healing around titanium implants: a histologic study in rabbits. Journal of Periodontology 78: 510–517.
124. Dimitriou, R., Mataliotakis, G. I., Angoules, A. G., Kanakaris, N. K. & Giannoudis, P. V. (2011). Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review. Injury 42 (Suppl. 2), S3–S15.
125. Schlegel, K. A., Donath, K., Rupprecht, S., Falk, S., Zimmermann, R., Felszeghy, E. & Wiltfang, J. (2004). De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. Biomaterials 25, 5387–5393.
126. Schlegel, K. A., Lang, F. J., Donath, K., Kulow, J. T. & Wiltfang, J. (2006a). The monocortical critical size bone defect as an alternative experimental model in testing bone substitute materials. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics 102, 7–13.
127. Pripatnanont, P., Nuntanaranont, T., Vongvatcharanon, S. (2009). Proportion of deproteinized bovine bone and autogenous bone affects bone formation in the treatment of calvarial defects in rabbits. Int J Oral Maxillofac Surg. 38(4): p.356-362.
128. Baldık, Y., Talu, U., Altınel, L., Bilge, H., Toker, G.A. (2000). Nitrik oksitin kemik iyileşmesi üzerine olan etkisinin radyolojik incelenmesi: sıçanlarda deneysel çalışma, Acta Orthop Traumatol Turc., 34, 190-197.

129. Gruber, R., Varga, F., Fischer, M. B. & Watzek, G. (2002) Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of plateletderived growth factor, microparticles and membranes. Clinical Oral Implants Research 13, 529–535.
130. Kim, H. K., Song, K. S., Chung, J. H., Lee, K. R. & Lee, S. N. (2004). Platelet microparticles induce angiogenesis in vitro. British Journal of Haematology 124, 376–384.
131. Nociti Junior, F.H., Stefani, C.M., Machado, M.A., Sallum, E.A., Toledo, S. & Sallum, A.W. (2000). Histometric evaluation of bone regeneration around immediate implants partially in contact with bone: a pilot study in dogs. Implant Dentistry 9: 321–328.
132. Kohal, R.J., De la rossa, M., Patrick, M., Hurzeler, M.B., Caffese, R.G.(1999) Clinical and histologic evaluation of submerged and nonsubmerged hydroxyapatitecoated implants: A preliminary study in dogs. J Oral Maxillofac Implants: 14: 824–834.
133. Araújo, M.G., Linder, E., Lindhe, J.(2011). Bio-Oss collagen in the buccal gap at immediate implants: a 6-month study in the dog. Clin Oral Implants Res; 22 :1-8.
134. Ferrus, J., Cecchinato, D., Pjetursson, E.B., et al.(2010). Factors influencing ridge alterations following immediate implant placement into extraction sockets. Clin Oral Implants Res; 21:22-29.
135. Akimoto, K., Becker, W., Persson, R., et al.(1999). Evaluation of titanium implants placed into simulated extraction sockets: a study in dogs. Int J Oral Maxillofac Implants; 14:351-360.
136. de Barros, R.R., Novaes, A.B. Jr, Queiroz, A., et al.(2012) Early peri-implant endosseous healing of two implant surfaces placed in surgically created circumferential defects. A histomorphometric and fluorescence study in dogs. Clin Oral Implants Res; 23:1340-1351.
137. Wilson, T.G. Jr, Carnio, J., Schenk, R., et al.(2003). Immediate implants covered with connective tissue membranes: human biopsies. J Periodontol; 74:402-409.

138. Akimoto, K., Becker, W., Persson, R., Baker, D.A., Rohrer, M.D. & O'Neal, R.B. (1999). Evaluation of titanium implants placed into simulated extraction sockets: a study in dogs. The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 14: 351–360.
139. Knox, R., Caudill, R. & Meffert, R. (1991). Histologic evaluation of dental endosseous implants placed in surgically created extraction defects. The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry 11: 364–375.
140. Carlsson, L., Rostlund, T., Albrektsson, B. & Albrektsson, T. (1988). Implant fixation improved by close fit. Cylindrical implant-bone interface studied in rabbits. Acta Orthopaedica Scandinavica 59: 272–275.
141. Caudill, R.F. & Meffert, R.M. (1991). Histologic analysis of the osseointegration of endosseous implants in simulated extraction sockets with and without e-ptfe barriers. 1. Preliminary findings. The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry 11: 207–215.
142. Cardaropoli, G., Araujo, M. & Lindhe, J. (2003). Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. Journal of Clinical Periodontology 30: 809–818.
143. Davies, J.E.(1998). Mechanisms of endosseous integration. Int J Prosthodont: 11: 391–401.
144. Botticelli, D., Berglundh, T., Buser, D., Lindhe, J. (2003). Appositional bone formation in marginal defects at implants. An experimental study in the dog. Clin Oral Implants Res. 14: 1 9.
145. Botticelli, D., Berglundh, T., Buser, D., Lindhe, J.(2003). The jumping distance revisited. An experimental study in the dog. Clin Oral Implants Res: 14: 35–42.
146. Wetzel, A.C., Vlassis, J., Caffesse, R.G., Hämmerle, C.H.F. & Lang, N.P. (1999). Attempts to obtain re-osseointegration following experimental peri-implantitis in dogs. Clinical Oral Implants Research 10: 111–119.

147. Schenk, R. K., Buser, D., Hardwick, W.R. & Dahlin, C. (1994). Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histological study in the canine mandible. International Journal of Oral and Maxillofacial Implants 9: 13–29.
148. Margolin, M.D., Cogan, A.G., Taylor, M., Buck, D., Mcallister, T.N., Toth, C., Mcallister, B.S. (1998) Maxillary sinus augmentation in the non-human primate: a comparative radiographic and histologic study between recombinant human osteogenic protein-1 and natural bone mineral. J Periodontol: 69: 911–919.
149. Mcallister, B.S., Margolin, M.D., Cogan, A.G., Taylor, M., Wollins, J. (1998). Residual lateral wall defects following sinus grafting with recombinant human osteogenic protein-1 or Bio-Oss in the chimpanzee. Int J Periodontics Restorative Dent: 18: 227–239.
150. Spray, J.R., Black, C.G., Morris, H.F., et al.(2000). The influence of bone thickness on facial marginal bone response: stage 1 placement through stage 2 uncovering. Ann Periodontol ; 5:119-128.
151. Cook, S.D., Salkeld, S.L., Rueger, D.C.(1995). Evaluation of recombinant human osteogenic protein-1 (rhOP-1) placed with dental implants in fresh extraction sockets. J Oral Implantol: 21: 281–289.
152. Bostrom, MP.(1998). Expression of bone morphogenetic proteins in fracture healing. Clin Orthop: 355: 116–123.
153. Botticelli, D., Berglund, T., Lindhe, J.(2004). The influence of a biomaterial on the closure of a marginal hard tissue defect adjacent to implants. An experimental study in the dog. Clin Oral Implants Res, 15:285–292.
154. Watanabe, F., Hata, Y., Mataga, I., Yoshie, S.(2002). Retrieval and replacement of a malpositioned dental implant: a clinical report. J Prosthet Dent, 88, 255-8.
155. Aybar Odstrcil, A., Territoriale, E., Missana, L.(2005). An experimental model in calvaria to evaluate bone therapies. Acta Odontol Latinoam. 18: 63-7.

156. Bosch, C., Melsen, B., Vargervik K.(1998). Importance of the critical-size bone defect in testingbone-regenerating materials. J Craniofac Surg. 9: 310-6.
157. Amsellem, M., Masson, J.M., Negui, B, et al. (1987). Endotelon in the treatment of venolymphatic problems in premenstrual syndrome – multicenter study on 165 patients. Tempo Med, 282, 46–51.
158. Ezirganlı, Ş., Polat, S., Barış, E., Tatar, İ., Çelik, H.H. (2013). Comparative investigation of the effects of different materials used with a titanium barrier on new bone formation, Clin Oral İmplants Res, 24(3), 312-319.
159. Athanasiou, V.T., Papachristou, D.J., Panagopoulos, A., Saridis, A., Scopa, C.D., Megas, P. (2010). Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: an experimental study in rabbits. Med Sci Monit, 16(1), 24-31.
160. De Santis, E., Botticelli, D., Pantani, F., Pereira, F.P., Beolchini, M., Lang, N.P. (2011). Bone regeneration at implants placed into extraction sockets of maxillary incisors in dogs. Clin Oral Implants Res, 430-437.
161. Cooper, D.E., Arnoczky, S.P. and Warren, R.F. (1991). Contaminated patellar tendon grafts: Incidence of positive cultures and efficacy of an antibiotic solution soak—An in vitro study, Arthroscopy, 7, 272.
162. Etcheson, A.W., Miley, D.D. and Gillespie, M.J. (2007). Osseous coagulum collected in bone traps: potential for bacterial contamination and methods for decontamination, J Oral Implantol, 33, 109-115.
163. Sivolella, S., Berengo, M., Scarin, M., Mella, F. and Martinelli, F. (2006). Autogenous particulate bone collected with a piezo-electric surgical device and bone trap: a microbiological and histomorphometric study, Arch Oral Biol, 51, 883-891.
164. Carvalho, P,S., Mariano, R.C. and Okamoto, T. (1997). Treatment of fibrinolytic alveolitis with rifamycin B diethylamide associated with gelfoam: a histological study, Braz Dent J, 8, 3—8.

165. Relly, T., Kunz, S., Sande, E., Zak, O., Sande, M. and Tauber, M. (1992). Relationship between antibiotic concentration in bone and efficacy of treatment of staphylococcal osteomyelitis in rats: azithromycin compared with clindamycin and rifampin, Antimikrobial agents and chemotherapy, 36, 2693-2697.
166. Simonpieri, A., Choukroun, J., Del Corso, M., Sammatino, G., Dohan E. D. M. (2011). Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and plateletrich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. Implant Dent, 20, 2-12.
167. Lachmann, S., Jager, B., Axmann, D., Gomez-Roman, G., Groten, M., Weber, H. (2006) Resonance frequency analysis and damping capacity assessment. Part I: an in vitro study on measurement reliability and a method of comparison in the determination of primary dental implant stability. Clin Oral Implants Res 17: 75-79.
168. Huang, H. M., Pan, L. C., Lee, S. Y., Chiu, C. L., Fan, K. H., Ho, K. N. (2000) Assessing the implant/bone interface by using natural frequency analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 90: 285-291.
169. Akça, K., Akkocaoğlu, M., Cömert, A., Tekdemir, I., Çehreli, M. C. (2005) Human ex vivo bone tissue strains around immediately loaded implants supporting maxillary overdentures. Clin Oral Implants Res 16: 715-722.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgilerim

Adı-Soyadı: İlhami Sancar ŞİMŞEK

Doğum Yeri ve Yılı: Zara -01.01.1986

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dili: İngilizce

İletişim Bilgileri: Cumhuriyet Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.B.D.

e-posta: isancar153@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumum

Ortaokul-Lise: Sivas Selçuk Anadolu Lisesi, 1997-2004

Yüksek Lisans: Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, 2005-2010

Doktora: Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.B.D., 2010-2015

İş Tecrübelerim

Özel DentSivas ADSM, 2010-2012

Özel Estetica ADSM, 2012

Özel Akdeniz ADSM, 2012-2014

Özel İdeal Dent ADSP, 2015