



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**İMMEDİAT YERLEŞTİRİLEN DENTAL
İMPLANTLARIN CERRAHİSİNDE
ALLOGREFTİN TEK BAŞINA VEYA e-TZF İLE
BİRLİKTE KULLANIMININ MARJİNAL
KEMİK KAYBI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
RADYOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ: RETROSPEKTİF
ÇALIŞMA**

Ayşe Tuğçe YILBAŞ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Erkan Şüküroğlu

TRABZON-2020



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**İMMEDİAT YERLEŞTİRİLEN DENTAL
İMPLANTLARIN CERRAHİSİNDE
ALLOGREFTİN TEK BAŞINA VEYA e-TZF İLE
BİRLİKTE KULLANIMININ MARJİNAL
KEMİK KAYBI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
RADYOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ: RETROSPEKTİF
ÇALIŞMA**

Ayşe Tuğçe YILBAŞ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Erkan Şüküroğlu

TRABZON-2020




ONAY SAYFASI

Bu Tez Uzmanlık Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.


Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU

Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. Dt. Ayşe Tuğçe YILBAŞ'ın hazırladığı "İmmediat Yerleştirilen Dental İmplantların Cerrahisinde Allogreftin Tek Başına veya E-TZF İle Birlikte Kullanımının Marjinal Kemik Kaybı Üzerine Etkilerinin Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma" başlıklı tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek oy birliği ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 11.11.2020
Danışman Dr. Öğr. Üyesi Erkan ŞÜKÜROĞLU : 
Jüri Üyesi Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU : 
Jüri Üyesi Doç. Dr. Oğuz KÖSE : 

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Polat KOŞUCU
Dekan V.

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

10,11,2020
Ayşe Tuğçe YILBAŞ

İthaf

Bu uzmanlık tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, yetenek ve deneyimleri ile bana rehberlik eden, her konuda yanımda olup bana destek veren, sabrını ve ilgisini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Erkan Şüküroğlu'na;

Hem lisans hem de uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve klinik bilgileriyle beni yetiştiren ve iyi bir periodontoloji uzmanı olmam için bana destek ve yol gösterici olan değerli hocalarım Prof. Dr. Esra Baltacıoğlu'na ve Dr. Öğr. Üyesi Malike Aslan Kehribar'a;

Tezimin istatistiksel analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Tamer Tüzüner'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, tezime destek olan ve aynı odayı paylaştığım Dt. Aslıhan Yazıcı ve Dt. Ayfer Yılmaz başta olmak üzere Dt. Emre Ergun, Dt. Çağatay Küpcü, Dt. Ufuk Karaca, Dt. Mihriban Yıldız ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Aynı bölümde olmasak da uzmanlık eğitimimde katkıları çok olan ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım dostlarım Dt. Serpil Sağdıç, Dt. Sercan Yılmaz, Dt. Nejdet Koçak, Dt. Gökçe Erdayandı, Dt. Can Erdayandı, Dt. Yüksel Çakmak'a;

Klinikte çalışmalarımda bana fedakarca yardım eden yardımcı personelimize;

Hayatımın her döneminde bana destek olan, karşılıksız sevgileri ve fedakarlıkları ile beni bu noktaya getiren ve her şeyimi borçlu olduğum anneme, babama, abime ve kız kardeşime;

Hayatıma girdiği ilk günden beri, sevgisini ve ilgisini benden esirmeyen, beni benden çok düşünen, uzmanlık eğitimim boyunca karşılaştığım her engeli ve sıkıntıyı aşmam için bana sonsuz destek olan Furkan Eren'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Dental İmplant Uygulamaları ve İmmediat İmplantasyon	4
2.1.1. İmmediat İmplantasyonun Avantajları ve Dezavantajları	6
2.1.2. Diş Çekimi Sonrası İmplant-Kemik İyileşmesi	7
2.1.2.1. İnflamatuar Faz	8
2.1.2.2. Proliferatif Faz	9
2.1.2.3. Remodelasyon Fazı	10
2.1.3. İmplant Çevresi Kemikleşme Mekanizmaları	11
2.1.4. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler	11
2.1.4.1. Hastaya Bağlı Faktörler	12
2.1.4.2. İmplant Yerleştirilecek Bölgedeki Kemiğin Kalitesi ve Kantitesi	13
2.1.4.3. Cerrahi Faktörler	13
2.1.5. İmplant Başarı Kriterleri	13
2.1.5.1. Mobilite	14
2.1.5.2. Klinik Semptomlar	14
2.1.5.3. Marjinal Kemik Seviyesi	15
2.1.6. İmmediat İmplantasyonda Marjinal Kemik Kaybı ve Önlenmesi	16
2.2. Kemik Greftleri	17

2.2.1. Ototogreftler	18
2.2.2. Allogreftler	19
2.2.2.1. Dondurulmuş Kemik Allogreftleri (DKA)	19
2.2.2.2. Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (DKKA)	19
2.2.2.3. Demineralize Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (DDKKA)	19
2.2.3. Ksenogreftler	20
2.2.4. Alloplastlar	20
2.3. Trombosit Konsantratları	21
2.3.1. TZP	22
2.3.2. TZF	23
2.3.2.1. a-TZF	25
2.3.2.2. e-TZF	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Taranması	27
3.2. Hastalara ve İmplantlara Ait Bilgilerin Taranması	29
3.3. Radyografik Ölçümler	31
3.4. İstatiksel Analizler	36
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Bulgular	37
4.2. İmplantlara Ait Veriler	38
4.3. Radyografik Bulgular	39
4.3.1. Grup İçi Karşılaştırmalar	40
4.3.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar	40
4.4. Güvenirlilik Analizleri	43
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	44
6. KAYNAKLAR	58
EKLER	86
EK 1.	87
ÖZGEÇMİŞ	88

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1.	Diş çekimi sonrası implantasyon zamanlamaları	5
Tablo 2.	Demografik bulguların gruplara göre dağılımı	37
Tablo 3.	Değerlendirilen kriterlerin gruplara göre dağılımı	38
Tablo 4.	T0, T1 ve T2 zamanlarındaki marjinal kemik seviyesinin median değerlerinin (mm) grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	42
Tablo 5.	Pearson korelasyon katsayısı	43



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1.	TZF; kan hücreleri (trombositler, lökositler ve eritrositler), üç boyutlu fibrin matriks ve 100'den fazla biyoaktif molekül (PDGF, VEGF, IGF, EGF vb.) olmak üzere 3 temel komponentten oluşmaktadır.	24
Şekil 2.	Çalışma şeması	28
Şekil 3.	Grup 1 ve Grup 2'de mezial marjinal kemik seviyesinin takip dönemlerindeki değişimi	41
Şekil 4.	Grup 1 ve Grup 2'de distal marjinal kemik seviyesinin takip dönemlerindeki değişimi	41



RESİMLER DİZİNİ

Resim No		Sayfa
Resim 1.	Image J programında, Grup 1'e ait implant boyunun kaydedilmesi. Gerçek kemik seviyesinin tespiti için program üzerinde implant boyunun referans alınması ve milimetre cinsinden kalibre edilmesi	32
Resim 2.	Image J programında, Grup 1'deki implantın T2 zamanında mezial marjinal kemik seviyesinin ölçülmesi	33
Resim 3.	Image J programında, hasta dosyasında kayıtlı olan Grup 2'ye ait implant boyunun kaydedilmesi. Gerçek kemik seviyesinin tespiti için program üzerinde kalibrasyon aşaması	34
Resim 4.	Image J programında, Grup 2'deki implantın T2 zamanında mezial marjinal kemik seviyesinin ölçülmesi	35

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
mm	Milimetre
mL	Mililitre
Rpm	Devir/Dakika (Round per minute)
Dk	Dakika
TZP	Trombositten Zengin Plazma
TZF	Trombositten Zengin Fibrin
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-11	İnterlökin-11
IL-18	İnterlökin-18
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör- α
TGF-β	Transforme Edici Büyüme Faktörü- β
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
vWf	Von-Willebrand Faktörü
PDGF-AA	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü-AA
PDGF-BB	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü-BB
BMP	Kemik Morfogenetik Proteinleri
HA	Hidroksiapatit
TCP	Trikalsiyum Fosfat
DKA	Dondurulmuş Kemik Allogrefti
DKKA	Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti
DDKKA	Deminerale Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogrefti
T-TZF	Titanyumla Hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin
S-TZF	Standart Trombositten Zengin Fibrin
L-TZF	Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin
a-TZF	Geliştirilmiş Trombositten Zengin Fibrin
e-TZF	Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SE	Standart Hata

vb.	Ve Benzeri
Simgeler	
α	Alfa
β	Beta
$>$	Büyüktür
$<$	Küçüktür
$=$	Eşittir
\pm	Değerin tolerans payı
\leq	Küçük eşittir
\geq	Büyük eşittir
$\%$	Yüzde
Formüller	
CaCO₃	Kalsiyum Karbonat

ÖZET

İmmediat Yerleştirilen Dental İmplantların Cerrahisinde Allogreftin Tek Başına veya e-TZF ile Birlikte Kullanımının Marjinal Kemik Kaybı Üzerine Etkilerinin Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma

Bu çalışmanın amacı, diş çekimini takiben aynı seansta çekim soketine yerleştirilen implantların cerrahisinde allogreftte ek olarak enjekte edilebilen trombositten zengin fibrin (e-TZF) kullanımının marjinal kemik kaybı üzerine olası etkilerinin retrospektif olarak radyografiler üzerinde araştırılmasıdır. Çalışmada 2012-2019 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji bölümünde immediat implant yerleştirilen ve operasyondan hemen sonraki (T0), 3-4. ay (T1) ve 1. yıl takip (T2) panoramik radyografileri bulunan 211 hastaya (125 kadın, 86 erkek) ait toplam 347 implant değerlendirilmiştir. İmplantlar, cerrahi operasyon sırasında implant çevresine e-TZF ve allogreft kombinasyonu uygulananlar (grup 1; 92 hastada 158 implant) ve sadece allogreft uygulananlar (grup 2; 119 hastada 189 implant) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. İmplantların çevresindeki mezial ve distal marjinal kemik seviyesinin ölçümü T0, T1 ve T2 zamanlarında rutin kontrollerde alınan panoramik radyografiler üzerinde 'Image J' programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grup içi karşılaştırmada T0-T1, T1-T2 ve T0-T2 zaman aralıklarında mezial ve distal marjinal kemik seviyelerindeki değişimin hem Grup 1'de hem de Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Grup 1 ile Grup 2 arasındaki karşılaştırmada T0 distal ve T1 mezial marjinal kemik seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar arasında T0 mezial marjinal kemik seviyesi bakımından anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen Grup 1'de Grup 2'ye göre T1 mezial marjinal kemik seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler sonucunda immediat implantasyonda allogreftte ek olarak e-TZF kullanımının marjinal kemik kaybı üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: e-TZF, İmmediat implantasyon, Marjinal kemik kaybı

ABSTRACT

Radiological Evaluation of the Effects of Allograft Alone or Combined with i-PRF on Marginal Bone Loss in Surgery of Immediately Placed Dental Implants: A Retrospective Study

This study aims to retrospectively investigate the potential effects of injected platelet-rich fibrin (i-PRF) on marginal bone loss in surgery of implants placed in the socket in the same session after tooth extraction. In the study, 211 patients (125 females and 86 males) who underwent immediate implantation in the Periodontology Department of Karadeniz Technical University Faculty of Dentistry between 2012 and 2019 and who had panoramic radiographs immediately after the operation (T0), 3th-4th month (T1) and 1st year follow-up (T2), total of 347 implants were evaluated. Implants were divided into 2 groups: those which underwent a combination of i-PRF and allograft during implant surgery (Group 1; 158 implants in 92 patients) and those which applied only allograft (Group 2; 189 implants in 119 patients). The measurements of mesial and distal marginal bone levels around the implants were carried out using the "Image J" program on the panoramic radiographs which were taken at the routine controls at T0, T1 and T2. In the intergroup comparison, the change of the mesial and distal marginal bone levels in T0-T1, T1-T2 and T0-T2 time intervals statistically significant in both Group 1 and Group 2 ($p < 0.001$). In the comparison between Group 1 and Group 2, a statistically significant difference was found in T0 distal and T1 mesial marginal bone levels ($p < 0.05$). Although there was no significant difference between the groups in terms of T0 mesial marginal bone level, it was found that T1 mesial marginal bone level was significantly reduced in Group 1 compared to Group 2. As a result of the data obtained from the study, it was seen that the use of i-PRF in addition to allograft in immediate implantation did not have a positive effect on marginal bone loss.

Keywords: i-PRF, Immediate implantation, Marginal bone loss

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dental implantlar; tek veya çoklu diş kayıplarının protetik tedavisini kolaylaştırmak için alveolar kemik içine yerleştirilen, genellikle titanyumdan yapılmış yapay diş fonksiyonu gören silindirik veya konik şekilli vidalardır. İmplant uygulamaları zamanlamasına göre; diş çekimiyle aynı seansta (immediat), çekimden 6-8 hafta sonra erken (early) ve 4-6 ay sonra geç (delayed) yerleştirme olmak üzere 3 farklı şekilde yapılabilmektedir (1).

İmmediat implant tedavisi, diş çekimini takiben aynı seansta çekim soketine implant yerleştirilmesi işlemidir. İmmediat implantasyon ile tedavi süresi ve işlem sayısı azalmakta, implant diş kökünü taklit ederek daha ideal konumlandırılabilen (2) ve çekim bölgesindeki kemiğin korunması sağlanmaktadır (3-5). Diş çekimi sonrası soket iyileşirken kemik genişliğinde 12 ayda ortalama %50'lik bir kayıp olmakta, bu kaybın üçte ikisi ilk 3 ayda görülmektedir. Horizontal ve vertikal olarak sırasıyla ortalama 5.9 mm ve 1 mm kemik kaybı olmaktadır (6). Bu kaybı minimize etmek ve kemiğe destek olmak için immediat implantasyon bir çözüm olarak tercih edilebilmektedir.

İmplantlar konik veya silindirik şekilli vidalardır, yerleştirildikleri çekim soketleri ise dişin kök morfolojisine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. İmplantın yerleştirildiği çekim soketinin genişliği ve şekli ile yerleştirilen implantın çapının uyumsuz olmasından dolayı implant ile soket duvarı arasında bir miktar boşluk kalabilmektedir. Literatürde, implant çevresinde yer alan bu boşluk 2 mm'den az olduğunda herhangi bir kemik ogmentasyonu uygulanmadan kendiliğinden iyileştiği bildirilmiştir (7, 8). Ancak 2 mm'den geniş boşluklarda tam kemikleşmenin sağlanabilmesi amacıyla bu boşluğun kemik grefti ile doldurulması önerilmiştir (9-11). Osseointegrasyon sırasında bu boşluğun iyileşmesini hızlandırmak, tamamının kemikle dolmasını sağlamak ve soket duvarlarının rezorpsiyonunu azaltmak amacıyla pek çok farklı biyomateryal kullanılmaktadır.

Biyomateryaller; sert ve yumuşak dokuları ogmente etmek, tedavi etmek ve dokunun fonksiyonunu yerine koymak amacıyla kullanılan biyouyumlu materyallerdir (12). Cerrahide kullanılacak biyomateryallerin otojen kaynaklı (hastanın kendisinden elde edilen), kolay elde edilebilir ve ekonomik olması tercih edilmektedir. Günümüzde bu kriterleri karşılayan biyomateryallerden trombosit konsantratlarının (TZP ve TZF türevleri) kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Hastanın kendisinden taze olarak alınan venöz kanın

antikoagülan eklenmemiş cam tüplerde düşük hızda santrifüjü ile elde edilen trombosit zengin fibrin (TZF), trombosit ve büyüme faktörlerinden zengin fibrin matriks içeren 2. nesil bir trombosit konsantratıdır (13). Hücre çoğalması, yer değiştirmesi ve farklılaşması için iskelet görevi görebilen nano ölçekli lifler içeren bir fibrin ağından oluşmaktadır, aynı zamanda neo-anjiogenezi ile doku iyileşmesini arttırıcı etkiye sahiptir. TZF, içerdiği yoğun lökosit miktarından dolayı L-TZF olarak adlandırılmıştır, santrifüj protokolleri değiştirilerek T-TZF (cam yerine titanyum tüplerde elde edilen TZF) ve a-TZF (ilave ürünler ile geliştirilmiş TZF) formları geliştirilmiştir. 2014 yılında santrifüj süresi kısaltılarak ve hızı düşürülerek, fibrin pıhtısı oluşmasına izin vermeden, akışkan ve enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (e-TZF) elde edilmiştir (14, 15). e-TZF'nin yüksek konsantrasyonda trombosit ve lökosit gibi rejenerasyonda öncü rol oynayan hücreler içerdiği gözlenmiştir. Ayrıca içerdiği trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi çeşitli büyüme faktörlerinin diğer trombosit konsantratlarına göre daha uzun süre boyunca salındığı gösterilmiştir. Santrifüj hızı ve süresindeki azalmanın büyüme faktörü salımı ve hücre aktivitesinde pozitif yönde etki sağladığı çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (16, 17).

e-TZF; hastanın kendisinden alınan 10 mL kanın, herhangi bir katkı maddesi içermeyen plastik tüplere aktarılması ve santrifüj cihazında 700 rpm'de 3 dk santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir. Santrifüj işlemi tamamlandığında tüpün üst kısmında açık sarı renkli fibrin tabakası (e-TZF) ve altında geriye kalan koyu renkli kan materyalleri gözlenebilmektedir. e-TZF, tüpün çalkalanmamasına dikkat edilerek 18'lik hipodermal iğne ile 20 mL'lik enjektöre alınmaktadır (15, 18).

e-TZF dokuların veya dişetin içine direk enjekte edilerek veya kemik greftleriyle karıştırılarak kullanılabilir. e-TZF, kemik greftiyle karıştırıldığında 15dk içinde greft partiküllerini yapııştırarak homojen bir kompleks yapı oluşturmakta ve cerrahi bölgeye uygulanırken greft partiküllerinin birbirlerinden ayrılmasına engel olmaktadır (15). Böylece hem greftin stabilizasyonu sağlanmakta hem de e-TZF'nin içerisinde bulunan büyüme faktörleri sayesinde kemik oluşum hızı ve kalitesi artmaktadır.

Çalışmamızdan elde edilecek bilgiler sonucunda implant çevresinde marjinal kemik yıkımının azalması, iyileşmenin desteklenmesi ve greft stabilizasyonu ile greft sağ

kalımının kolaylaşması bakımından e-TZF'nin allogreftlerle birlikte kullanımının iyileşme döneminde kemik yıkım miktarını azaltacağı öngörülmektedir. Çalışmamızın amacı; immedat implant cerrahisinde diş çekimi sonrası marjinal kemik kaybının en hızlı olduğu ilk 3-4 ayda oluşacak kemik kaybının azaltılması için kemik grefti ile e-TZF'nin birlikte kullanımının marjinal kemik kaybı üzerine etkisinin radyolojik olarak değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dental İmplant Uygulamaları ve İmmediat İmplantasyon

Diş kaybının en sık nedenleri çürük ve periodontitistir. Çok az sayıda diş travma nedeniyle kaybedilmekte veya agenezis nedeniyle ağızda bulunmamaktadır (19). Kaybedilen veya eksik dişler; hastaların çiğneme ve konuşma esnasında zorlanmasına ve estetik problemlerin oluşmasına neden olmaktadır. Tam ya da kısmi diş kayıpları; geleneksel sabit/hareketli protezler veya dental implantlardan destek alan protezler kullanılarak restore edilebilmektedir. Dental implant uygulaması, günümüzde en popüler protetik tedavi yöntemidir. Dental implantlar; tek veya çoklu diş kayıplarında ve tamamen dişsiz hastaların protetik rehabilitasyonu amacıyla alveolar kemik içine yerleştirilen genellikle titanyumdan yapılmış konik veya silindirik vidalardır.

Günümüzde gerçekleştirilen dental implant uygulamalarının temeli, ortopedi uzmanı olan Branemark ve arkadaşlarının 1960'lı yıllarda titanyumdan yapılmış endosseal (kemik içi) implant çalışmalarına dayanmaktadır. Kemiğe yerleştirilen vida şekilli saf titanyum implantın yüzeyine atake olan komşu kemik hücrelerinin oluşturduğu bağlantının, protetik tedavi için sağlam ve kalıcı bir destek olabileceği gözlemlenmiştir (20, 21). Bu bağlantıyı Branemark ve ark. osseointegrasyon olarak adlandırmış, *“yaşayan kemik dokusu ile titanyum implant arasında, ışık mikroskobu düzeyinde büyüme ile gözlenen direkt temas”* şeklinde tanımlamışlardır (22).

İmplantasyon zamanlamasına yönelik ilk düzenleme 1985 yılında Branemark tarafından yapılmıştır. Branemark, iki aşamalı cerrahi zamanlama prosedürünü tanıtmıştır; bu prosedüre göre diş çekimi sonrası implant uygulanmasına kadar 6-8 ay ve implantlar yerleştirildikten sonra da 3-6 ay üzerine herhangi bir yükleme yapılmadan beklenmesi gerekmektedir (23). Hastanın uzun süre dişsiz kalması, tedavi süresinin uzaması, bu süreçte alveolar kemik hacminin azalması, ilave cerrahi uygulamalar gerekebilmesi ve hasta üzerindeki olumsuz psikolojik etkileri bu prosedürün dezavantajlarındandır (24). Bu olumsuzlukların önüne geçmek için diş çekimini takiben kısa sürede implant yerleştirilmesi ve protetik yükleme süresinin kısaltılması amacıyla tedavi protokolünde değişiklikler yapılmıştır (25). Cerrahi girişim zamanları çeşitli araştırmacılar tarafından farklı sınıflandırılmış olsa da genellikle üç yaklaşıma odaklanılmıştır;

- Diş çekimini takiben aynı anda implantasyon (immediat)
- Yumuşak doku iyileşmesini takiben implantasyon (erken veya gecikmiş)
- Kemik iyileşmesini takiben implantasyon (geç)

Günümüzde implantasyon zamanı ile ilgili yapılan sınıflamalar hakkında kesin veriler bulunmamaktadır. Tek bir yaklaşım yerine uygun klinik endikasyonlara göre uygun zamanda implant yerleştirilmesinin önemli olduğu ileri sürülmektedir (26). Çeşitli araştırmacılar tarafından (1, 6, 8, 24, 27, 28), farklı terimler kullanılarak oluşturulan implant yerleştirme zamanlaması sınıflaması Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Diş çekimi sonrası implantasyon zamanlamaları

	İmmediat (0-15 gün)	Erken (15 gün-6 ay)	Geç (≥ 6 ay)
Scropp ve ark. (2003)	3-15 gün	3 ay (gecikmiş)	-
Hammerle ve ark. (2004)	0 (Tip 1)	4-8 hafta (Tip 2) 12-16 hafta (Tip 3)	≥ 16 hafta (Tip 4)
Esposito ve ark. (2006)	0	8 hafta (gecikmiş immediat)	≥ 2 ay (gecikmiş)
Funato ve ark. (2007)	0	6-8 hafta (erken)	4-6 ay (gecikmiş)
Den Hartog ve ark. (2008)	0	4-8 hafta (erken) ≥ 8 hafta (konvansiyonel)	≥ 8 hafta (konvansiyonel)
Koh ve ark. (2010)	0	2-4 hafta (erken)	6-8 ay (gecikmiş)

İmmediat implantasyon kavramı ilk olarak Schulte tarafından, 1970’lerin sonunda tanımlanmıştır (29). İmmediat dental implant tedavisi, diş çekimini takiben aynı seansta çekim soketine implant yerleştirilmesi işlemidir. İmmediat implantasyon, primer yara iyileşmesi için yeterli yumuşak doku desteği varlığında planlanabilmektedir. İmmediat implant yerleştirilmesi için uygun olan diş çekimi endikasyonları (30);

- Kemik kaybının az olduğu periodontal veya travma nedenli çekimler,

- Yaygın çürük nedenli çekimler,
- Endodontik nedenli çekimler,
- Protetik rehabilitasyona uygun olmayan kron-kök oranı varlığında gerçekleştirilen çekimlerdir.

İmmediat implant uygulamalarının kontrendikasyonları;

- Çekim alanında ve çevredeki yumuşak dokuda aktif enfeksiyon varlığı,
- İmplantın destek alacağı çekim socketinin apikalinde yeterli kemik hacminin olmaması,
- Çevredeki anatomik yapıların (inferior alveolar kanal, maksillar sinüs vb.) immediat implantasyonu engelleyici lokalizasyonu,
- Primer yumuşak doku iyileşmesinin sağlanamayacağı durumlardır.

İmplant yerleştirilecek bölgede labial, çevresel ve iki veya üç duvarı olmayan kemik defektlerinin bulunmaması önemlidir (25).

Diş çekimi sonrası socket iyileşirken özellikle ilk yıl alveolar kemik remodelasyona uğramaktadır. Alveolar kemik genişliğinde ilk 12 ayda ortalama %50'lik bir kayıp olmakta ve bu kaybın üçte ikilik kısmı ilk 3 ayda görülmektedir. Horizontal ve vertikal olarak sırasıyla ortalama 5.9 mm ve 1 mm kemik kaybı olmaktadır (6). Bu kaybı minimize etmek ve kemiğe destek olmak için immediat implantasyon bir çözüm olarak tercih edilebilmektedir (8).

2.1.1. İmmediat İmplantasyonun Avantajları ve Dezavantajları

İmmediat implantasyonun, uygun endikasyonlarda çok sayıda avantajının olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından (2, 4, 8, 24, 25, 31, 32) belirtilmiştir;

- Çekimi takiben aynı anda sokete yerleştirilen implantın; kemik formasyonu ile osseointegrasyonu stimüle ettiği ve buna bağlı olarak çekim sonrası gerçekleşecek adaptif değişikliklerin engellenmiş olacağı bildirilmiştir.

- Çekim soketine yerleştirilen implant, çekilen dişin pozisyonunu taklit edecek şekilde daha ideal açıda konumlandırılabilir.
- Yumuşak doku profilinin ve alveolar kemik seviyesinin korunmasını sağlamaktadır.
- Tedavi süresini ve işlem sayısını azaltmaktadır.
- Tedavi süresinin kısılması ile maliyetlerin kısmen azalmasından dolayı hasta açısından psikolojik avantajları bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalara göre (25, 33–37) immedat implant uygulamasının çeşitli dezavantajları da bildirilmiştir;

- İmmedat implantasyon uygulamalarından sonra bukkal dişetin çekilme riski daha yüksektir.
- Çekim bölgesinde yeterli keratinize dişeti bulunamaması durumunda primer yara kapanması daha zor olmaktadır.
- Çekim boşluğunun enfekte olması durumunda implantın başarısızlık riski artmaktadır.
- Çekim sonrası kemiğin iyileşmesi sırasında ortaya çıkabilecek sonuçlar tahmin edilememektedir.
- Çekim soketi ve implant arasında boyutsal uyumsuzlukların olması durumunda kemik konturunu iyileştirmek amacıyla kemik grefti ve membran uygulanması gibi ek cerrahiler gerekmekte ve bunlar operasyon maliyetini artırmaktadır.

2.1.2. Diş Çekimi Sonrası İmplant-Kemik İyileşmesi

İmplant yerleştirildikten sonra iyileşmeye etki eden birkaç faktör bulunmaktadır. Bunlar konak cevabı, implant yüzey özellikleri, implant stabilizasyonu ve cerrahi tekniktir. Kemik-implant arayüzündeki değişimler zamanlama açısından şu şekilde sıralanabilmektedir (38, 39);

- İlk 72 saat: Kan pıhtısı oluşumu ve trombosit aktivasyonu
- İlk 4 hafta: Granülasyon dokusu oluşumu; anjiyogenez ve fibroplazi
- 3 hafta – 2 ay: Primer kemik oluşumu
- 2 ay – 4 ay: Sekonder kemik ile yer değişimi
- 4 aydan sonra: Kemiğin yeniden şekillenmesi

İmmediat implant çevresindeki iyileşme, çekim soketi iyileşmesinde görülen fazları içermektedir. Bu fazlar sırası ile inflamatuvar faz, proliferatif faz ve remodelasyon fazıdır.

2.1.2.1.İnflamatuvar Faz

Diş çekimi gerçekleştirildikten hemen sonra soket kan ile dolmakta ve eritrositler kümeleşerek çökelmektedir. Sokete kan dolmasını sağlayan asıl kaynak olan periodontal ligamentteki damarlarda vazokonstriksiyon gözlenmekte ve zamanla kan akımı yavaşlamaktadır. İmplantasyon sırasında frezin kemikte yara oluşturması ile tekrar kanama başlamaktadır. Kemik-implant arasındaki boşluğa dolan kan, implantın yüzeyine yapışmaktadır. İmplant-kan teması ile birlikte plazma proteinlerinin adezyonunu takiben platelet adezyonu, aktivasyonu ve degranülasyonu başlamaktadır. İmplant yüzeyine tutunan fibrinojen, GPIIb/IIIa integrin platelet yüzey reseptörü ile plateletlerin adezyonunu düzenlemektedir. Platelet aktivasyonu sonucu protrombin trombine, fibrinojen de fibrine dönüşmekte ve bu oluşan fibrin implant yüzeyine tutunmaktadır. İntrensek ve ekstrensek yolla başlayan koagülasyon mekanizması oluşan fibrin pıhtı, trombositlerin aktive olmasına katkıda bulunmaktadır. Aktive olan trombosit hücreleri iyileşmeyi başlatarak büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salgılanmasını indüklemektedir (40–42). Pıhtı ortalama olarak 24-48 saat içerisinde tamamen organize olmakta; iyileşmeyi sağlayan büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin bölgeye gelmesi için kemotaktik etki göstermektedir (40). Bu kemotaktik değişimler sonucu osteojenik hücreler implant yüzeyine göç etmeye başlamaktadır. Bu hücreler implant çevresindeki yara bölgesindeki pıhtının oluşturduğu fibrin iskelet boyunca hareket etmektedir (39).

Pıhtı organize olduktan sonra ortamda inflamatuvar sitokinler olarak interlökinlerin (IL1, IL6, IL11 ve IL18) düzeylerinde artış olmakta; tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılanmaktadır (43). Vazodilatör

sitokinlerin etkisiyle genişleyen damarların geçirgenliği artmakta ve inflamatuvar hücrelerin (nötrofiller, monositler, lenfositler) kemotaksisi artmaktadır (44). Nötrofil infiltrasyonu ile bölgeye monosit ve fibroblastların göçü başlamaktadır. Monositler makrofajlara farklılaşmakta; nötrofil ve lenfositlerle beraber yara bölgesindeki artıkların fagositozunda görev almaktadır. Bu artıkların fagositozu, cerrahi sonrası ilk 1-3 gün içerisinde en üst seviyeye çıkmaktadır. Görevini tamamlayan inflamatuvar hücrelerin parçalanması ile TNF- α ve IL-1 α , IL-1 β gibi pro-inflamatuvar mediatörler ortama salınmaktadır. Makrofajlar 5. gün itibariyle ortamda baskın olmakta; gerekli sitokinlerin (TGF- α , TGF- β 1, PDGF, TNF- α , ve IL-1), matriks metallo proteaz (MMP) ve kollajenaz gibi enzimlerin salgılanması ile remodelasyona yardımcı olmaktadır (40, 45).

2.1.2.2. Proliferatif Faz

3. günden 3. haftaya kadar sürmekte; genel olarak granülasyon dokusunun oluşumu ve anjiogenezis bu fazda görülmektedir. İlk hafta sonunda, osteoklast kemotaksisi sonucu kemikte rezorbsiyon başlamaktadır. 14. günde pıhtıda fibrin doku üzerine fibroblastlar penetre olmakta ve yeni kan damarları oluşmaya başlamaktadır. 30 gün sonunda rezorbe olan kemik üzerinde osteoblastlar ve yeni kalsifiye kemik adacıkları görülmektedir (46).

Kemik iyileşmesi sırasında hücresel aktivitenin devam edebilmesi için yeni kan damarları oluşumu (anjiogenezis) çok önemlidir. Düşük oksijen konsantrasyonu, yüksek metabolik aktivite ve makrofaj aktivasyonu ilk 48-72 saat içerisinde anjiogenezisi başlatmaktadır (46). Anjiogeneziste kritik öneme sahip iki temel büyüme faktörü TGF- β ve PDGF'dir (47). Anjiogenezis sonucu oluşan yeni kan damarları, granülasyon dokusunun yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Geri kalan kısım ise makrofajlar, fibroblastlar ve gevşek bağ dokusundan oluşmaktadır. Makrofajlardan salınan mediatörler ile matriks üretimi için fibroblastlar uyarılmakta, bu oluşan matriks yara iyileşmesiyle birlikte kollajenden zengin matrikse dönüşmektedir (48).

Primer Kemik Oluşumu

Osteoblast polarizasyonu, protein üretimi ve sekresyonu ile başlamaktadır. Kollajen içermeyen kemik proteinlerinden osteopontin ve sialoproteinlerin implant yüzeyine tutunmasını takiben burada kalsifikasyon ve kristal büyüme fazları başlamaktadır. Bunun sonucunda oluşan kollajen matriksi çevreleyen interfasiyal matriks toplanmakta,

maturasyona uğrayarak mineralize olmaktadır. Bu oluşan yeni kemik, “primer kemik” ya da “süngerimsi kemik” olarak adlandırılmaktadır. Primer kemik genellikle yük taşıma kapasitesine sahip değildir. Çünkü hızlı ve düzensiz sekresyon sonucu oluşmuştur. Düzensiz kollajen fibriller içermektedir ve düşük mineral densitesine sahiptir. Primer kemik, implantasyonu takiben yaklaşık 4-6 hafta içerisinde oluşmaktadır (40).

Sekonder Kemik Oluşumu

İmplantasyondan sonraki yaklaşık 2. ayda primer kemik yerini; havers kanalları bulunan, düzenli ve paralel kollajen fibriller içeren sekonder kemiğe bırakmaktadır. Sekonder kemik (lameller kemik), primer kemiğe oranla daha dayanıklıdır. Protetik yükleme öncesi implantın rijit fiksasyonu için gerekli olan implant yüzeyiyle direkt temastaki primer ve sekonder osteonları içermektedir (38, 46).

2.1.2.3. Remodelasyon Fazı

Remodelasyon fazı, implantasyonu takiben yaklaşık 3. ayın sonunda başlamaktadır. İlk birkaç hafta maksimum seviyede seyretmekte ve daha sonra yavaşlamaktadır. Kemik remodelasyonu temel olarak yaşam boyu devam etmektedir. Kemik remodelasyonu, implanta gelen yüklere karşı kemiğin adaptasyonunu sağlamaktadır. Osteoklast ve osteoblastlar, kemik-implant arayüzünün devamlılığının sağlanması için gerekli kemik apozisyonunu ve depozisyonunu yönetmektedir (49).

Kısaca osseointegrasyon süreci; implantın pürüzlü yüzeyini dolduracak şekilde yeniden şekillenen kemiğin implant ile ilk kilitlenmesi (primer stabilite) ve daha sonra kemik apozisyonu ve remodelasyonu ile sağlanan biyolojik fiksasyonu (sekonder stabilizasyon) içermektedir (40). Osseointegrasyonun başlaması için primer stabilitenin sağlanması gerekmektedir. Primer stabiliteyi; implantın kemik içerisinde kalan yüzeyinin toplam alanı, implantın konik veya silindirik şekilde olması, yivlerin yapısı ve kemiğin kalitesi gibi bir çok faktör etkilemektedir (50). İmplantın yerleştirilmesi ile primer stabilite oluşumunu takiben kemik formasyonu sonucu implantın stabilitesi artmaktadır. Artık mekanik değil biyolojik bir kenetlenmeden kaynaklandığı için bu oluşan sekonder stabiliteye aynı zamanda biyolojik stabilite de denilebilmektedir (51).

2.1.3. İmplant Çevresi Kemikleşme Mekanizmaları

İmplantların yerleştirilmesi sonrası implant çevresinde kemik rejenerasyonu iki farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir (52). Kemik oluşumu; implantın yerleştirileceği alveolar kemik başlayarak oluşuyorsa uzaklık osteogenezi, implant yüzeyinden başlayarak oluşuyorsa temas osteogenezi olarak isimlendirilmektedir. Her iki mekanizma da yeni (de novo) kemik formasyonu ile gerçekleşmektedir. İmplant sahasında frezler ile yapılan preparasyon sonucu bölgede bir mikro hasar oluşmaktadır. Bu hasar ile kemik formasyonu uyarılmakta ve tamir reaksiyonu başlamaktadır (53).

1. Temas Osteogenezi: İmplant yüzeyine osteojenik hücrelerin migrasyonu ve farklılaşması ile gerçekleşir. Osteojenik hücreler, farklılaşmamış perivasküler bağ doku hücrelerinden (perisit) köken almaktadır. Bu osteojenik hücreler implant yüzeyine göç etmekte, osteoblastlara dönüşmekte ve sonuç olarak direkt olarak implant yüzeyinden kemiğe doğru kemikleşme başlamaktadır (38).
2. Uzaklık Osteogenezi: Yeni kemik formasyonu implanta komşu olan mevcut eski kemik yüzeyinde başlamakta ve implant yüzeyine doğru ilerlemektedir (38). Uzaklık osteogenezisinde, implantasyon sırasında frezlenen kemikte ısı artışına bağlı olarak 100-500 µm kalınlığında nekroz oluşmaktadır ve bu nekrotik kemik osteoklastlar tarafından rezorbe edilmektedir (42, 54). Farklılaşmış osteoblastlar tarafından implanta komşu yüzeyde önce non-kollajenaz sement benzeri bir doku oluşmakta ve bu doku zamanla kollajen içeren tabakaya dönüşmektedir. Tamamen farklılaşmış osteoblastlar tarafından mineralizasyon gerçekleştirilmekte ve primer kemik oluşmaktadır (55).

2.1.4. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler

Dental implantların başarılı şekilde fonksiyonunu yerine getirebilmesi ve kemik ile bağlantısının bozulmaması için öncelikli şart osseointegrasyonun tam olarak gerçekleşmesidir. Günümüzde dental implantların kullanım amacı; osseointegrasyonla destek alan protezler ile her türlü dişsizliğin rehabilite edilebilmesidir.

Uygulanan implantın başarısını ve osseointegrasyonu etkileyen faktörler temelde üç grupta değerlendirilebilir.

1. Hastaya bağlı faktörler

- Hastanın genel sağlık durumu;
- İmplant yerleştirilecek bölgedeki kemiğin kalitesi ve kantitesi

2. İmplantla bağlı faktörler

- İmplant materyalinin doku uyumu
- İmplantın şekli/geometrisi
- İmplant yüzey özellikleri
- İmplant uzunluğu/çapı

3. Cerrahi faktörler

2.1.4.1. Hastaya Bağlı Faktörler

Hastanın genel sağlık durumu implant tedavisinin başarisında önemli rol oynamaktadır. Hastaya bağlı faktörlerden en önemlileri; hastanın sistemik durumunun ve kullandığı ilaçların tedaviye etkisidir. Diyabet (56), tansiyon bozuklukları, osteoporoz, romatoid artrit, ileri yaş, beslenme bozuklukları, sigara kullanımı, böbrek yetmezliği (57, 58), radyasyon tedavisi (59), kemoterapi (60), warfarin ve heparin (61) kullanımının osseointegrasyonu olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (55).

Osseointegrasyonun başarisında implantın yerleştirileceği kemiğin kalitesi de önemli rol oynamaktadır (62). Kemiğin kalitesi kemik yoğunluğu ile ölçülmektedir. Kemik yoğunluğu hem primer stabilitenin sağlanmasında hem de dental implant tedavisinin prognozunun belirlenmesinde önemli bir faktördür. Kortikal kemiğin fonksiyonel yüklerle karşı koyma kapasitesi süngerimsi kemikten daha fazladır fakat çok kalın kortikal kemiklerde, frezle yuva hazırlanırken aşırı ısınmaya bağlı olarak iyileşme bozulabilmektedir. Düşük yoğunluğa ve ince kortikal kemiğe sahip süngerimsi kemiklerde ise primer stabilizasyon sağlanması zorlaşmaktadır. Peri-implant kemik yoğunluğunun yüksek olmasının, fonksiyon esnasında gelen kuvvetlere karşı direnci arttırdığı bildirilmiştir (63). İmplant tedavisi için en ideal kemik, hem süngerimsi hem de kortikal kemiğin uygun oranda bulunduğu kemiklerdir (64).

2.1.4.2. İmplant Yerleştirilecek Bölgedeki Kemiğin Kalitesi ve Kantitesi

Osseointegrasyonu etkileyen faktörler arasında implanta bağlı faktörler incelenmiş; implant materyalinin, dizaynı ve yüzey özelliklerinin yanı sıra uygulanan implantın boy ve çapının da implant osseointegrasyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir (55, 65).

2.1.4.3. Cerrahi Faktörler

Osseointegrasyonun sağlanmasında cerrahi tekniğin önemli rolü bulunmaktadır. Cerrahi işlem sırasında kemikte aşırı stres ve ısı oluşumu engellenmeli; travmatik uygulamalardan kaçınılmalıdır. Cerrahi işlem sırasında oluşan aşırı stresin, kemik rezorpsiyonuna neden olduğu ve osseointegrasyonu bozduğu bilinmektedir (66). İşlem sırasında yüksek ısı açığa çıkması, kemikteki protein yapıların denatürasyonuna ve kemik-implant arasında fibröz doku oluşmasına neden olmaktadır. Eriksson ve ark. kemik rejenerasyonunun bozulmasını önlemek için cerrahi sırasında ısının eşik değeri olan 47° C'yi geçmemesi gerektiğini bildirmişlerdir (67).

2.1.5. İmplant Başarı Kriterleri

Osseointegrasyonun sağlanması ve dolayısıyla implantın başarısında; primer stabilite (68, 69), implant dizaynı (70, 71), implant yüzey özellikleri (72–74), mevcut kemiğin kalitesi (75, 76), hastanın sigara kullanımı (77, 78), sistemik durumu (56, 58), cerrahi operasyon sırasında soğutma (67, 79) ve hekimin tecrübesi (80) gibi birçok faktör rol oynamaktadır.

Alberktsson ve Zarb tarafından 1998 yılında yayınlanan ve günümüzde halen geçerliliğini koruyan implant başarı kriterleri şu şekilde belirtilmiştir (81, 82):

1. Klinik muayenede implant mobil olmamalıdır.
2. Radyolojik muayenede implant çevresinde radyolüsen siye rastlanmamalıdır.
3. İmplant çevresinde marjinal kemik kaybı fonksiyon altında ilk bir yıl içinde 1,5 mm'yi, takip eden yıllarda 0,2 mm'yi geçmemelidir.
4. Fonksiyon sırasında ağrı, implant çevresinde enfeksiyon, parestezi, nöropati gibi semptom ve belirtiler olmamalıdır.

5. İmplantın güvenilir olması için; bu kriterlerin tümünü 5 yıllık takip sonrası %85, 10 yıllık takip sonrası ise minimum %80 oranında yerine getirmelidir.

Literatürde implant başarı kriterleri ile ilgili pek çok rapor yer almakta ve bir standart bulunmamaktadır. Bu kriterler ülkelere, implant sistemlerine ve ameliyat koşullarına göre farklılıklar gösterebilmektedir. Başarı, sağkalım ve başarısızlık tanımlarının birçok çalışmada farklı tanımlanması; hekimin araştırma becerilerine, deneyimine, hasta özelliklerine, çalışma dizaynına ve farklı dahil etme/dışlama kriterleri kullanılmasına bağlanmaktadır (83). Genel olarak literatürde kabul gören üç başarı kriteri;

- İmplantın mobil olmaması,
- İmplant çevresinde marjinal kemik seviyesinin stabil kalması
- Klinik semptomların bulunmamasıdır (62, 84, 85).

2.1.5.1. Mobilite

Osseointegre implantlar rijit fiksasyonla kemiğe tutunmaktadırlar. Rijit fiksasyon, dikey ve yatay olarak uygulanan yaklaşık 500 gr kuvvet karşısında klinik mobilitenin gözlenmemesidir. Sağlıklı bir implantta klinik olarak mobilite gözlemlenmese de implant 73 µm' den az miktarda hareket edebilmektedir. İmplantın mobil olmaması her zaman kemik ve implantın tamamen temasta olduğu anlamına gelmemektedir. Mobil olmayan implantlarda da implant yüzeyinin sadece bir kısmının kemikle desteklendiği durumlar gözlenebilmektedir. Mobil implantlarda kemik ile implant arasında bağ dokusu oluşmakta, kemik rezorpsiyonu artmaktadır (86).

2.1.5.2. Klinik Semptomlar

Ağrı ve hassasiyet genellikle mobil implantlarda görülen semptomlardır. Perküsyonla ve 500 gr kuvvet uygulanmasıyla klinik semptomlar değerlendirilmektedir. Erken teşhiste mobil olmayan bir implantta da nadiren ağrı görülebilmektedir. Cerrahiye takiben perküsyonda ve fonksiyon altında hassasiyet görülüyorsa, implantın inferior alveolar sinire yakın yerleştirildiği düşünülebilir. Eğer protez aşamasında hassasiyet oluşursa da yapılan protezden, parafonksiyonel alışkanlıklardan veya oklüzyonun ayarlanamamasından kaynaklanabilir. Protezin uyumunun değerlendirilmesi veya alışkanlıkların teşhisi ile hassasiyet problemi çözümlenmelidir (86).

2.1.5.3. Marjinal Kemik Seviyesi

İmplant başarısının değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerin başında marjinal kemik seviyesi gelmektedir (84). İmplant çevresi marjinal kemik seviyesindeki değişim, implantların uzun dönem başarısının değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir. Fonksiyona girdikten sonraki ilk yılda marjinal kemik kaybı <1.5mm ve takip eden yıllarda her yıl <0.2mm ise implantın başarılı sayılabileceği bildirilmiştir (81, 87). İmplantların uzun süreli ağızda sağ kalımı, öncelikle peri-implant kemik desteğinin korunmasına bağlıdır. Bu yüzden, implantın başarısı için stabil bir marjinal kemik seviyesinin sağlanması ve osseointegrasyonun korunması gereklidir (88).

İmplantın fonksiyona girmesini takiben meydana gelen erken dönem kemik kayıpları, farklı faktörlere bağlı oluşabilmektedir. Bu faktörler; cerrahi travma, aşırı oklüzal yükleme, peri-implantitis, implant-kemik arasında mikro-aralık (microgap) bulunması, biyolojik genişliğin ihlal edilmesidir (89).

Marjinal Kemik Seviyesinin Radyografik Olarak Değerlendirilmesi

Marjinal kemik seviyesinin değişimini belirli zaman aralıklarında takip etmek için en güvenilir yöntemlerden biri radyografilerdir. İmplantın çevredeki kemikle ilişkisinin takibinde, peri-implant defektlerin ve lezyonun teşhisinde periapikal ve panoramik radyografiler rutin olarak kullanılabilir.

Periapikal radyografiler; peri-implant kemik kaybını değerlendirmek, tedavi başarısızlığını önlemek ve uzun süreli prognozu sağlamak için rutin klinik uygulamada sıklıkla kullanılmaktadır (88, 90). Fakat dar bir bölgeyi görüntülemesi ve standardizasyonunun sağlanmasının zorluğu gibi dezavantajları vardır.

Panoramik radyografiler; düşük radyasyon dozu ile en iyi görüntülemeyi vermesi sayesinde implant tedavisi planlamasında kullanılan en standart görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir (91, 92). Kemik genişliğinin sorun olmadığı rutin implant vakalarının tedavi planlamasında kesitsel görüntülerden gelen bilgilere pek ihtiyaç duyulmamaktadır. Büyük kemik defektlerinin mevcut olduğu kompleks vakalarda, kesitsel görüntüleme yöntemlerinin (konvansiyonel tomografi veya bilgisayarlı tomografi) kullanımı önerilmektedir (93, 94).

Bilgisayarlı tomografinin avantajları; ileri düzey diagnostik performans sergileyebilmesi, kemiği ayrıntılı inceleme imkanı tanınması, panoramik radyografilere oranla daha net görüntü vermesi, otojen kemik greftleri için potansiyel donör alanlarını aynı radyografi üzerinde görüntüleyebilmesi ve görüntülerin magnifikasyonunun bilgisayar tarafından kolayca ayarlanabilmesidir. Dezavantajları ise, hastanın daha yüksek bir radyasyona maruz kalması ve rutin uygulamada pratik olmamasıdır. (95).

Son dönemlerde peri-implant alveolar kemikteki değişimleri gözlemlemek için konik ışın huzmeli bilgisayarlı tomografi (CBCT) kullanımı yaygınlaşmıştır (96, 97). Elde edilen verilerin doğruluğu bakımından periapikal radyografilere göre üstünlüğü kanıtlanmıştır (98).

Radyografler üç boyutlu bir yapıyı iki boyutlu olarak gösterdiği için özellikle bukkaldeki defektleri doğru olarak yansıtamamaktadır. Tomografler daha gelişmiş teknolojilere sahip olduğundan ileri düzey diagnostik performans sergileyebilirler ancak bu yöntemlerin kullanımı hem pahalıdır hem de rutin uygulamada pratik değildir.

2.1.6. İmmediat İmplantasyonda Marjinal Kemik Kaybı ve Önlenmesi

İmmediat implantlarda ilk mekanik stabilite genellikle çekim socketinin apikal ve dar kısmında doğrudan kemik-implant teması ile sağlanmaktadır. Soket apikalinden temasla yüksek derecede kemik ankrajının sağlanması, koronalde implant ile diş arasında boşluk oluşması ile sonuçlanır (99). Bu boşluğun büyüklüğü; implant çapı, diş tipi ve soket morfolojisi gibi faktörlere bağlıdır (100). Osseointegrasyon sırasında kemik-implant arasındaki boşluk genellikle yeni kemik formasyonu ile dolmaktadır. Paolantonio ve ark. implant ve kemik arasında 2 mm veya daha az horizontal defekt bulunduğunda; boşluğun spontan olarak iyileştiğini ve osseointegrasyonun sağlandığını göstermişlerdir. Büyük boşluklar (>2 mm) ise implantın koronal kısmı ile soket duvarı arasında bağ dokusunun gelişmesine neden olabilmektedir (101). Ancak 2 mm'den geniş boşluklarda tam kemik dolumunun sağlanabilmesi için bu boşluğun kemik greftleri ile augmentasyonu önerilmektedir (9–11).

İmmediat implantasyonu takiben çekim socketinin marjinalinde meydana gelen kemik kaybını potansiyel olarak etkileyebilecek faktörler çeşitli araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır (102–104). Bukkal kemik duvarı kalınlığının ve implant-kemik arasındaki

boşluğun boyutunun immedat implantasyondan sonra ilk 4 aylık iyileşme döneminde meydana gelen sert doku değişikliklerini etkilediği gözlenmiştir. Araújo ve ark. immedat implantasyondan sonra bile ince kalan bukkal kemiğin rezorpsiyonunun devam ettiğini, bukkalde marjinal kemik seviyesinin apikal ve lingual yönde yer değiştirdiğini bildirmişlerdir (105).

İmmedat implantasyonun; çekim sonrası alveolar kemikte oluşması beklenen horizontal ve vertikal kemik kaybını önleyebileceği çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür (5, 106, 107). Günümüzde bu hipotezin doğruluğu tartışılmaktadır ve immedat implantasyona rağmen çekim socketinin marjinalinde bir miktar kemik kaybı olduğu insanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (108–111). İmplant yerleştirilmesini takiben özellikle ilk yıl görülen peri-implant kemik kaybını telafi etmek amacıyla kemik greftleri ve çeşitli rejeneratif yöntemler kullanılması sonucunda, başarılı klinik sonuçlar elde edilmiştir (112–114). Araştırmacıların üzerinde en çok yoğunlaştığı konulardan olan; implant çevresinde kemik iyileşmesini hızlandırmak ve oluşan kemiğin kalitesini arttırmak amacıyla çeşitli greftleme teknikleri ve farklı cerrahi prosedürler halen geliştirilmektedir.

2.2. Kemik Greftleri

Kemik greftleri, kemik oluşumunu kolaylaştırmak ve yara iyileşmesini teşvik etmek için dolgu maddesi veya iskelet olarak kullanılan materyallerdir. Bu greftler doku tarafından rezorbe edilebilmekte ve antijen-antikor reaksiyonu göstermemektedir. Aynı zamanda kemik greftleri, yeni kemik oluşumunu sağlayacak bir mineral rezervuarı görevi görmektedir (115).

Kemik greftinin etkinliğini sağlayan biyolojik mekanizmalar osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyondur (116);

Osteogenezis; kemik greftinden kaynak alan canlı osteoblastların, kemik oluşumu ile birlikte yeni kemiğin büyümesine katkıda bulunmasıdır.

Osteoindüksiyon; osteoprogenitör hücrelerin (öncü kemik hücreleri) osteoblastlara dönüşmesi için dokudaki büyüme faktörleri tarafından stimüle edilip yeni kemik oluşumunun başlamasını sağlamaktır. En yaygın olarak incelenen osteoindüktif hücre aracıları kemik morfogenetik proteinleridir (BMP) (117).

Osteokondüksiyon; yeni osteoblastların ve osteoprogenitör hücrelerin kemiğe bağlanabileceği ve damar oluşumunun gerçekleşebileceği birbirine bağlı bir iskelet sağlanmasıdır (118). Greftlenen defekt marjinalindeki osteoblastlar, greft materyalini üzerine yeni kemik yayılması ve üretilmesi için bir çerçeve olarak kullanmaktadırlar.

Hem osteokondüktif hem de osteoindüktif etki gösteren kemik greft materyalleri sadece mevcut osteoblastlar için bir iskelet görevi görmekle kalmaz, aynı zamanda greftin daha hızlı entegrasyonunu teşvik ederek yeni osteoblastların oluşumunu da tetikler (115).

Kemik greftleri;

1. Otogreftler
2. Allogreftler
3. Ksenogreftler
4. Alloplastlar olmak üzere 4'e ayrılır.

2.2.1. Otogreftler

Hastanın kendisinden elde edilen ve aynı hastada kullanılan greftlerdir. Canlı kemik hücreleri ve kemik morfogenetik proteinlerini içermesi nedeniyle osteojenik etkiye sahiptir. Yerleştirildiği bölgede; osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon sağlaması nedeniyle kemik greftleri arasında altın standart olarak kabul edilmektedir (119). Otojen kemik greftleri ağız içinde; maksillar tüber, zigomatiko-maksiller çukuru, zigoma, mandibular simfiz ve ramustan elde edilebilmektedir. Otolog greftler ağız dışında; genellikle iliak krestten, distal femurdan ve proksimal tibiadan toplanmaktadır (120). Kemik blok halinde ya da partikül formunda toplanabilmektedir. Kortikal, kansellöz ya da kortiko-kansellöz yapıda bulunmaktadır.

Avantajları; greftin osteojenik aktiviteye sahip olması ve konağın grefte karşı düşük immün yanıt göstermesidir. Bununla birlikte; greftin elde edilmesi için ikinci bir cerrahi alanın açılması, intraoral elde edilme miktarının kısıtlı olması, donör bölgenin morbidite riski, greftin hızlı rezorbe olması gibi dezavantajları bulunmaktadır (121–123).

2.2.2. Allogreftler

Allogreft de otogreft gibi insanlardan elde edilmektedir. Fakat allogreftin farkı, greftin hastanın kendisinden değil de farklı bir kişiden elde edilmesidir. Allogreftler, kemik bağıışı yapan kadavralardan alınmakta, böylece ihtiyaç durumunda istenilen miktarda kemik bankalarından alınıp kullanılmaktadır. Hem osteoindüktif hem de osteokondüktif özellikleri bulunmaktadır (124). Otojen greftlerle karşılaştırıldığında kolay elde edilebilir olması, ikinci cerrahiye gerek duyulmaması, post-operatif hasta şikayetlerinin ve operasyon süresinin daha az olması gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Dezavantajı ise antijenik cevap oluşturabilmesi ve bakteriyel veya viral kontaminasyon riskinden endişe edilmesidir (125–127). Alıcı ve verici kişiler arasında genetik farklılıkların neden olduğu immün cevabını önlemek amacıyla antijenite azaltan ve aynı zamanda hastalık bulaşmasını önleyen çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Günümüzde kullanılan yöntemler; dondurma, dondurarak kurutma ve demineralize ederek dondurarak kurutmadır.

2.2.2.1. Dondurulmuş Kemik Allogreftleri (DKA)

Allogreftin dondurulma işleminden geçirilmesi ile elde edilmektedir. Ancak bu yöntemin antijenik cevabı önlemedeki başarısızlıkları nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir (128, 129).

2.2.2.2. Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (DKKA)

Allogreftin -78 veya -80°C’de dondurulması ve içerisindeki donmuş suyun direk buharlaştırılmasından sonra düşük sıcaklıkta kurutulması ile elde edilmektedir. Bu işlem ile greftin immün cevap riski azaltılmakta ancak osteoindüksiyon özelliği de kaybedilmektedir (130).

2.2.2.3. Demineralize Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (DDKKA)

Kemiğin küçük partikül haline getirilip asit ile demineralize edildikten sonra dondurulup kurutulmasıyla elde edilmektedir. Greftin içerisindeki proteinlerin %90’ı bu işlemler ile yok edilmektedir. Geride kalan proteinlerden biri BMP’dir ve bu sayede greft osteoindüktif özellik sağlamaktadır (131, 132).

2.2.3. Ksenogreftler

Farklı türdeki canlılardan elde edilen greftlerdir. Sığır, domuz veya mercanların iskeletinden elde edilebilmektedirler. Yalnızca iskelet görmesi amacıyla kullanılan bu greftlerin içerisindeki organik bileşenler deproteinize edilmektedir. Deproteinizasyon sonucunda geriye pörözlü inorganik yapı kalır. Bu pörözlü yapı, içerisinde damarlanmanın ve hücre göçünün başlaması için osteokondüktif etki gösterir (133).

2.2.4. Alloplastlar

Sinterleme yöntemiyle elde edilen, sentetik kemik benzeri greftlerdir. Otojen greftlerin hızlı rezorbe olması ve kısıtlı miktarda elde edilmesi, allogreftlerin hastalık taşıma riski gibi dezavantajlarından dolayı son yıllarda sentetik materyallerin kullanımı artmıştır. Rezorpsiyon süreleri fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Kalsiyum karbonat (CaCO_3) kırılabilir ve kolay rezorbe olmakta; hidroksiapatit (HA) ile trikalsiyum fosfatın (TCP) kombine kullanımı ile hem sert yapıda hem de rezorbe olabilen bir yapı elde edilmektedir. Kullanılan materyale göre osteokondüktif ve bazen de osteoindüktif etki gösterebilmektedir (134). Dezavantajı ise nadiren de olsa yabancı cisim reaksiyonu oluşturabilmesidir (115, 118).

Kemik greftlerinin iyileşmeyi etkileyen çeşitli dezavantajlarından dolayı kemik defektlerinin rejenerasyonuna katkı sağlayacak farklı biyomateryallerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Büyüme faktörlerinin, trombositlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin kemik iyileşmesinde önemli rolleri bulunmaktadır. Özellikle büyüme faktörleri; uygulandıkları alanda damarlanmayı, hücre proliferasyonunu ve matriks sentezini uyarıcı etkileri bulunduğu için doku tamirinde kilit rol oynamaktadır (135). Büyüme faktörleri, kemik matriksinde ve plasmada düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Birçok büyüme faktörü arasında özellikle PDGF dikkat çekmektedir. PDGF; trombosit, makrofaj, monosit, osteoblast ve endotel hücreleri tarafından sentezlenmektedir (136). Günümüzde sıklıkla kullanılan ve içerisinde PDGF ile beraber birçok büyüme faktörünü bulunduran trombosit konsantratlarının yara iyileşmesinde etkili rol oynadığı bildirilmiştir (13, 174).

2.3. Trombosit Konsantratları

Trombosit konsantratları; hemostazı sağlamak, yara iyileşmesini hızlandırmak ve enfeksiyon riskini önlemek amacıyla 40 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır (137). Trombosit konsantratlarının kullanımı; diş hekimliği, kulak burun boğaz cerrahisi, plastik cerrahi, ortopedik cerrahi, spor hekimliği, jinekolojik ve kardiyovasküler cerrahi ve oftalmoloji olmak üzere birçok farklı klinik alanda yaygınlaşmıştır (138).

Trombositler, pıhtılaşmada temel olarak rol oynayan ve damar yaralanmasında kan kaybını engelleyen hücrelerdir. Trombositlerin alfa granüllerinde sert ve yumuşak doku rejenerasyonunu sağlayan çok sayıda sitokin ve büyüme faktörü bulunmaktadır. Rejenerasyonun sağlanması için önemli büyüme faktörlerinden olan; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) trombositlerde yoğun olarak bulunmaktadır (139).

PDGF; anjiyogenezisi, osteoblastik aktiviteyi ve farklılaşmayı, mezenşimal hücrelerin bölünmesini stimüle etmektedir. Aynı zamanda fibroblastların kollejen sentezini artırıcı etkisi de bulunmaktadır (140).

TGF- β 'nin dokudaki etkileri miktarına, matriks ortamına ve hücre tipine göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Örneğin, osteoblastların çoğalmasına neden olabileceği kadar kolay bir şekilde inhibisyonunu da uyarabileceği gösterilmiştir (141). Hücre proliferasyonu üzerine etkileri değişken olmasına rağmen; osteoblastlar veya fibroblastlar tarafından tip1 kollajen ve fibronektin gibi matriks moleküllerinin büyük bir kısmının sentezini indüklemektedir. Ayrıca tüm sitokinler arasındaki en güçlü fibrozis etkisine sahip olan mediatördür (142).

IGF, osteojenik hücrelerin farklılaşmasına yardımcı olur ve osteogenezisi stimüle eder. Fakat, mitojenik etkilerinin TGF- β ve PDGF'den daha düşük olduğu bilinmektedir (143). IGF temel olarak hücrelerin matrikslerinden gelen apoptotik uyanlara karşı hayatta kalma sinyallerini indükleyerek programlanmış hücre ölümünün (apoptoz) düzenlenmesinde etkilidir (144). VEGF ise endotel hücrelerin proliferasyonu, anjiogenezis ve vaskülogeneziste etkili bir büyüme faktörüdür (145).

Trombosit alfa granüllerinde büyüme faktörlerine ek olarak P-selektin, fibrinojen, von Willebrand faktör (vWf) ve antimikrobiyal peptidler gibi biyoaktif maddeler de bulunmaktadır (146).

Son yıllarda sert ve yumuşak dokuların rejenerasyonunun hızlandırılması amacıyla yapılan klinik çalışmalar; büyüme faktörlerinin kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır. Bir çok araştırmada, rekombinant trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF-AA, PDGF-BB) gibi mediatörlerin doku rejenerasyonunu arttırıcı etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (147–149). PDGF, periodontal ligament hücreleri ve osteoblastlar gibi mezenşimal kökenli hücreler üzerinde kemotaktik ve mitojen etki göstererek kemik onarımını uyaran bir mediatördür (150). Ancak, kısa yarılanma zamanı olması, maliyetinin fazla olması ve fazla miktarda kullanımının gerekmesi gibi dezavantajlara sahiptir (151). Bu sebeple günümüzde büyüme faktörlerini daha fazla oranda ve konsantre bir şekilde içeren otolog trombosit konsantrasyonlarından; trombositten zengin plazma veya trombositten zengin fibrinin kullanımı tercih edilmektedir (152–154)

2.3.1. TZP

Trombositten zengin plazma (TZP), hastadan alınan kanın santrifüj edilmesiyle elde edilen trombosit ve büyüme faktörlerinin konsantrasyonudur (155). 1970’lerde ilk defa fibrin yapıştırıcılar olarak tanımlanmıştır (156). Fibrin; çözünebilen bir protein olan fibrinojenin, trombin ile aktive edilip çözünemeyen hale gelmesiyle oluşmaktadır (157). Koagülasyon sırasında fibrin, yara bölgesinde ilk matriksi oluşturup bir çeşit biyolojik yapıştırıcıya dönüşmektedir (158). Konsantre trombosit ve büyüme faktörlerini içeren fibrin yapıştırıcılar, doku iyileşmesini arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Fibrin cerrahi bölgede jel halinde uygulanmaktadır (159). Fakat protokollerinin karmaşıklığı ve yüksek maliyetleri fibrin yapıştırıcıların kullanımlarını sınırlandırmaktadır (13).

TZP çeşitli şekillerde elde edilmektedir, esas ilke taze kan içerisinde bulunan bileşenlerin seçici olarak ayrıştırılmasıdır. Kanın belirli sürede yüksek devirlerde santrifüj edilmesiyle tüpte, döndürmenin merkezinden tüp tabanına doğru ilerleyen santrifüj kuvveti ortaya çıkmaktadır. Santrifüj kuvveti altında, diğer hücelere kıyasla daha büyük kütlesi olan kırmızı kan hücreleri (eritrositler) tüp tabanında konumlanmakta; trombositler ve lökositler ise plazma ile beraber tüpün tepesine doğru hareket etmektedir. Bu şekilde, tüpün içerisinde en altta eritrositler, en üstte aselüler plazma (trombositten fakir plazma),

ortada ise konsantre trombositlerden oluşan “buffy coat” olarak adlandırılan lökositlerin bulunduğu tabaka olmak üzere kan üç tabakaya ayrılmaktadır (160). Pek çok TZP protokolünde santrifüj miktarı ve sayısı değişmekle birlikte hepsinde amaç, buffy coat tabakasının elde edilmesidir. Son olarak elde edilen TZP; trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonunu sağlamak amacıyla sığır trombin ve/veya kalsiyum klorit ile karıştırılmaktadır. Jel formuna gelen TZP, bir şırınga yardımıyla cerrahi alana uygulanabilmektedir (161).

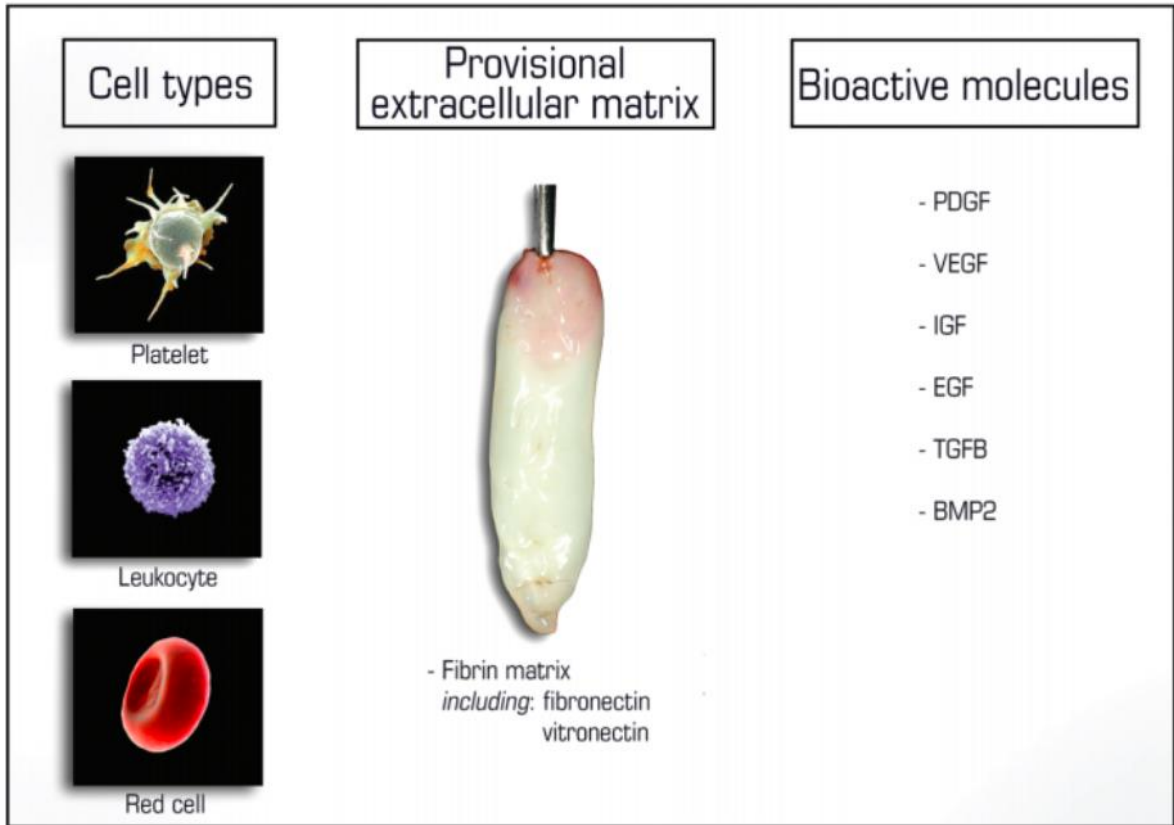
Trombositlerin gradyan yoğunluk santrifüjü ile ayrıştırılması ve konsantre edilmesiyle %338'lik bir trombosit konsantrasyonu elde edilmiş ve bu yapının içinde PDGF ve TGF-beta gibi büyüme faktörlerinin yoğun olduğu saptanmıştır (162). TZP, sert ve yumuşak doku rejenerasyonunda kullanılmakta ve doğal yara iyileşmesi için gerekli olan çeşitli büyüme faktörleri, fibrin, fibronektin ve vitronektin gibi plazma komponentlerini içermektedir (163, 164).

Yapılan çalışmalardan bazıları, trombosit bakımından zengin plazmanın kemik rejenerasyonunu uyarmak için sınırlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (165–168). Bu etkinin sınırlı olması TZP'nin içerisindeki büyüme faktörlerinin iyileşme başlamadan önce hızlı bir şekilde serbest bırakılmasına bağlanmıştır (153, 169). TZP protokollerinde, trombositler kitlesel olarak aktive edilmektedir ve büyüme faktörü salımını ve hücre göçünü destekleyen bir fibrin matriksi bulunmamaktadır. TZP'nin elde edilmesi sırasında kullanılan antikoagülanların doku rejenerasyonunu baskıladığı da bilinmektedir (170). Ayrıca, TZP'nin jel yapısı kazanması için kullanılan sığır trombininin vücut hücreleri üzerinde toksik etki oluşturabileceği de gösterilmiştir (171). Bu dezavantajlarına ek olarak, TZP'nin elde edilmesi karmaşık ve yüksek maliyetli olduğu için rejeneratif cerrahilerde kullanımını giderek azalmıştır.

2.3.2. TZF

Trombositlerden zengin fibrin (TZF), ilk defa Choukroun ve arkadaşları tarafından geliştirilen, lökosit ve trombosit açısından zengin otolog fibrin biyomateryalidir (172). TZF konsantratlarının içerisinde, kandaki miktarından 3 ila 7 kat daha fazla konsantre trombosit bulunmaktadır (normal; 150-400.000 trombosit/mL). Sert ve yumuşak dokuların iyileşme sürecinde görev aldığı bilinen PDGF, TGF-beta ve IGF gibi çeşitli büyüme faktörlerini yoğun miktarda içermektedir (153, 173)(Şekil 1.).

TZF; trombin ve antikoagülan gibi ajanlar eklenmeden hazırlanmakta, TZP'ye göre daha kısa sürede ve tek aşamada elde edilebilmektedir. TZF protokolü daha basit ve düşük maliyetlidir. Hastadan alınan venöz kanın 10 mL kuru cam tüplerde toplanıp bekletilmeden 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edilmesi sonucu oluşmaktadır. Tüp duvarlarıyla temas eden trombositlerin çoğu, antikoagülan kullanılmadığı için, birkaç dakika içerisinde aktive olmakta ve pıhtılaşma kaskadlarının başlamasını sağlamaktadır. Fibrinojen, dolaşımdaki trombin tarafından aktive edilip fibrine dönüştürülmeden önce tüpün üst kısmında yoğunlaşmaktadır. Daha sonra tüpün alt kısmındaki kırmızı kan hücreleri ile üst kısımdaki aselüler plazma arasındaki orta bölgede fibrin pıhtı oluşmaktadır. Trombositler ve lökositler, oluşan bu üç boyutlu kompleks fibrin pıhtı içerisinde yoğun şekilde hapsedilmiştir (13). TZF pıhtı, gazlı bez arasına alınıp hassas bir şekilde basıldığında membran haline gelmekte ve klinik uygulamada yüksek rejeneratif potansiyele sahip dayanıklı bir membran olarak kullanılabilir (174–176).



Şekil 1. TZF; kan hücreleri (trombositler, lökositler ve eritrositler), üç boyutlu fibrin matriks ve 100'den fazla biyoaktif molekül (PDGF, VEGF, IGF, EGF vb.) olmak üzere 3 temel komponentten oluşmaktadır (177).

TZF tekniğinin başarısı temel olarak kanın elde edilmesi ve hızlıca santrifüje transfer edilmesine bağlıdır. Nedeni, kullanılan tüplerde antikoagülan bulunmaması ve kanın tüp duvarlarına temas ettiği anda koagüle olmaya başlamasıdır. Eğer hastadan alınan kanın santrifüj cihazına yerleştirilme süresi uzarsa fibrin tüpte daha diffüz bir şekilde polimerize olur; hem küçük hem de kıvamsız bir TZF elde edilmiş olur (13).

TZF, doğal olarak gelişen bir fibrin matrikse sahip olduğu için büyüme faktörlerini proteolizden koruyabilmektedir. Böylece büyüme faktörleri aktivitelerini TZP'ye kıyasla daha uzun bir süre koruyabilmekte ve kemik rejenerasyonunu etkili bir şekilde uyarabilmektedir (153, 173).

Standart prosedür ile uygulanan TZF, standart TZF (S-TZF) veya lökosit zengin TZF (L-TZF) olarak da ifade edilebilmektedir. Protokol için özel tasarlanmış santrifüj cihazında 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek elde edilir. Yakın dönemde araştırmacılar, büyüme faktörlerinin etkisini arttırmak amacıyla santrifüj hızı ve zamanında modifikasyonlar yaparak yeni TZF protokolleri geliştirmişlerdir. Bu protokollerden en çok kullanılan ikisi geliştirilmiş trombosit zengin fibrin (a-TZF) ve enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (e-TZF)'dir.

2.3.2.1. a-TZF

Geliştirilmiş (advanced) trombosit zengin fibrin kanın düşük hızda cam tüplerde santrifüj edilmesiyle (1500 rpm, 14 dk) elde edilmektedir. Düşük hız konsepti ile a-TZF pıhtılarında; monosit/makrofaj davranışlarında değişim, trombosit sayısında ve çeşitli büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- β 1, EGF ve IGF) salımında ise artış gözlenmektedir (16, 178). a-TZF, greft materyalleri ile kombine kullanıldığında kemik rejenerasyonunu iyi şekilde desteklemektedir (174, 175). Fakat membran formunda elde edilen a-TZF, TZP gibi sıvı-jel formda olmadığı için kemik greftleri ile birlikte homojen bir yapı oluşturulamamakta ve kombine uygulanmasında zorluk yaşanmaktadır.

2.3.2.2. e-TZF

2014 yılında Choukroun ve ark., santrifüj kuvvetlerini değiştirerek enjekte edilebilir formda trombosit zengin fibrin (e-TZF)'i geliştirmişlerdir (14). Daha düşük santrifüj

hızında ve plastik tüpler kullanılarak fibrin pıhtı oluşumunu yavaşlatmış ve böylece akışkan e-TZF elde edilmiştir (179, 180).

e-TZF, antikoagülan içermeyen plastik boş tüplere alınan kanın 700 rpm'de 3 dk santrifüjü ile elde edilmektedir. Santrifüjden sonra tüpün üst kısmında sarı renkte gözlenebilen e-TZF ve tüpün alt kısmında diğer kan elemanlarının bulunduğu kırmızı renkte bir yapı oluşmaktadır. Tüpün içerisindeki sıvıların birbirine karışmaması için tüp dikkatli bir şekilde açılmalı ve en üstte yer alan e-TZF 20 mL'lik enjektör yardımıyla çekilmelidir (170).

Akışkan formdaki e-TZF'nin en büyük avantajlarından bir tanesi, kemik greft materyalleriyle kombine olarak defekt alanına kolayca uygulanabilmesidir. Kemik greft materyalleriyle karıştırılan e-TZF, 15 dk içerisinde greft partiküllerini bir araya toplayarak birbirine yapıştırmakta ve homojen kompleks bir yapı olan yapışkan kemik (sticky bone) elde edilmektedir. Yapışkan kemik, ayrılmaz ve güçlü bir şekilde birbirine bağlı fibrin ağı sayesinde kolayca şekillendirilebilmektedir. Kemik grefti partiküllerinin fibrin ağı içerisinde homojen yapıda bulunması, greftin manipülasyonunu ve defekte adaptasyonunu kolaylaştırmaktadır. Kısaca yapışkan kemik kullanımı, greft stabilizasyonunu sağladığından dolayı doku iyileşmesini hızlandırmakta ve iyileşme döneminde kemik kaybını azaltmaktadır (15, 181). Ayrıca içerisindeki büyüme faktörleri sayesinde uygulandığı bölgede kemiğin kalitesini ve oluşum hızını da arttırmaktadır (181).

Likit formda elde edilen TZP ile e-TZF'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada; e-TZF'nin önemli ölçüde daha fazla kollajen sentezini ve hücre proliferasyonunu arttırdığı görülmüştür. e-TZF, PDGF ve TGF- β gibi rejenerasyona katkıda bulunan büyüme faktörlerinin uzun dönem salımını da arttırmaktadır. Antikoagülan eklenmeden, tamamen doğal koagülasyonla oluşması nedeniyle e-TZF'nin rejeneratif kapasitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (170).

Düşük hızda santrifüj konsepti ile daha düşük santrifüj kuvvetinin oluşması sonucunda; tüpün alt kısımlarında biriken hücre miktarının daha az olduğu, üst kısımda biriken e-TZF'nin ise trombosit ve lökosit gibi rejenerasyonda öncü rol oynayan hücreleri yoğun miktarda içerdiği gözlenmiştir (170, 178). Santrifüj hızı ve süresindeki azalmanın, büyüme faktörü salımında ve hücre aktivasyonunda pozitif yönde etki sağladığı bildirilmiştir (16, 17, 154).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda yürütülen bu çalışmaya etik kurul onayı (2020/64) alınarak başlanmıştır (Ek 1). Çalışmamız retrospektif olup, 2012-2019 tarihleri arasında implant tedavisi için kliniğimize başvuran ve implant tedavileri Periodontoloji Anabilim Dalında, protetik tedavileri ise Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalında tamamlanmış olan hastaların demografik ve radyografik verileri değerlendirilmiştir. İmplant cerrahileri tek hekim tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Taranması

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

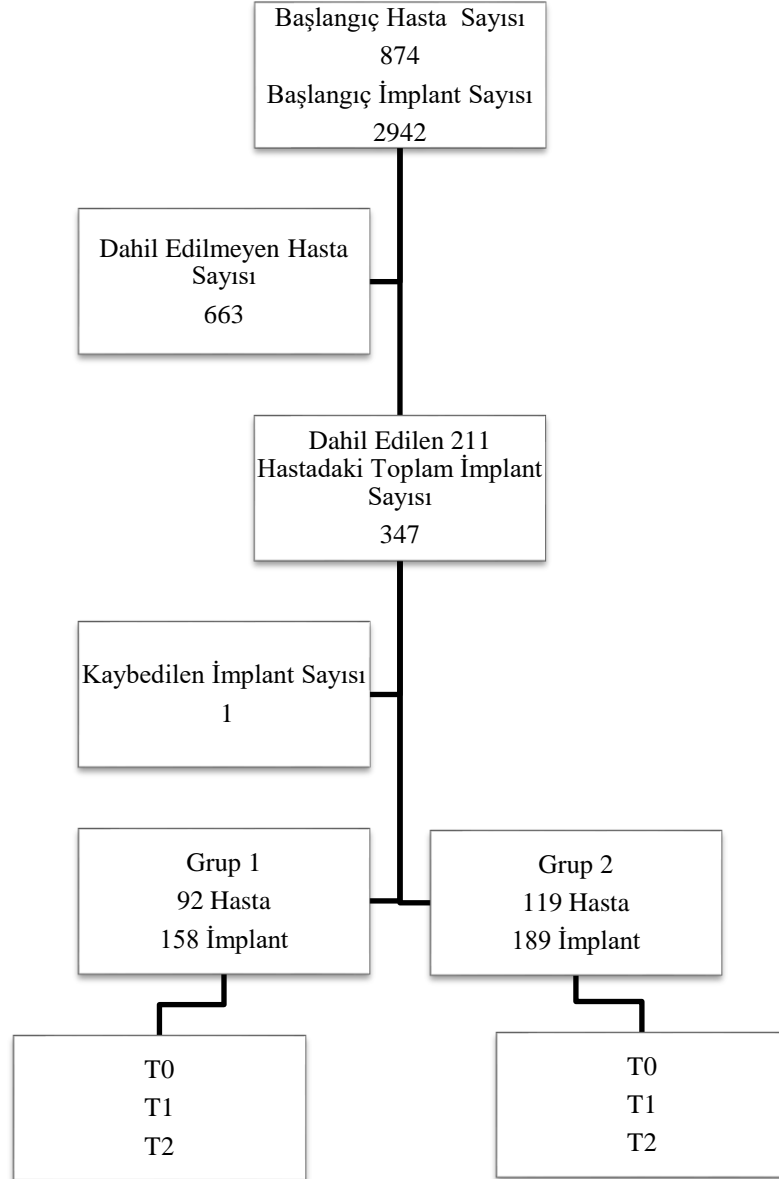
- İmplantların immediat implantasyon tekniği ile uygulanmış olması,
- Hastaların;
 - T0: İmplant cerrahisinden hemen sonraki (Faz I implant cerrahisi) ve
 - T1: İyileşme başlığı takılması aşamasındaki (Faz II implant cerrahisi) radyografilerinin mevcut olması,
- Sistemik durumlarının ve periodontal geçmişlerinin kayıtlı olması,
- İmplantlara ait tüm verilerin (marka, boy, çap, sistem vb.) eksiksiz olarak kayıtlı olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda implant tedavileri yapılmış olan 874 hastadan dahil edilme kriterlerini sağlayan 125'i kadın, 86'sı erkek toplam 211 hastaya yerleştirilmiş olan 347 implanta ait veriler değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 47,76 ($\pm 12,62$)'dir. Çalışma şeması, Şekil 2.'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, sistemik durum, periodontal geçmişleri, sigara kullanım bilgileri, panoramik radyografileri ile bu hastalara yerleştirilen implantların; diş çekim nedeni, yerleştirildiği çene ve bölge, marka, boy, çap verileri, implant başarısı ve implant üstü protetik restorasyonun tipi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen implantlar değerlendirilmek üzere 2 gruba ayrılmıştır;

- Grup 1: Allogreft ile birlikte e-TZF kullanılarak immedat yerleştirilen implantlar
- Grup 2: Yalnızca allogreft kullanılarak immedat yerleştirilen implantlar.



Şekil 2. Çalışma şeması

3.2. Hastalara ve İmplantlara Ait Bilgilerin Taranması

Hastaların demografik ve radyografik verileri, periodontal geçmişleri ve sistemik durumları üniversitemizin veri tabanından (Turcasoft); implanta ait veriler ise hastalara ait implant onam ve anamnez formlarından taranmıştır.

Hastalara ait veriler;

- Yaş:
 - 50 yaş ve altı
 - 50 yaş üstü
- Cinsiyet:
 - Kadın
 - Erkek
- Sigara kullanımı:
 - Var
 - Yok
 - Bilinmiyor
- Sistemik durum:
 - Diyabet
 - Hipertansiyon
 - Hipotiroid
 - Hipertiroid
 - Romatoid artrit
 - Kardiyovasküler hastalıklar
 - Hepatit B
 - Hepatit C
- Periodontal geçmiş:
 - Periodontitis hikayesi var
 - Periodontitis hikayesi yok olarak kaydedilmiştir.

İmplantlara ait veriler;

- İmplant sistemi:
 - Zimmer

- Bego
- İmpliance
- Diğer markalar (Nobel, 3i)
- Boy:
 - Kısa (10 mm' den kısa olan implantlar)
 - Orta (10 mm ve 11,5 mm olan implantlar)
 - Uzun (12 mm ve daha uzun olan implantlar)
- Çap:
 - Dar (3,75 mm ve altı)
 - Standart (4 mm ve 4,5 mm arası)
 - Geniş (4,5 mm ve üzeri)
- İmplantın yerleştirildiği bölgedeki dişin kayıp nedeni:
 - Endodontik
 - Periodontal
 - Başarısız olan implant yerine
 - Konjenital diş eksikliği
 - Diğer
- İmplant üstü protez tipi:
 - Tek kron
 - Kron-köprü
 - Kantilever köprü
 - Tek parça tam ark köprü
 - Hibrit
 - Over denture protetik restorasyon
- Yerleştirildiği çene:
 - Maksilla
 - Mandibula
- Yerleştirildiği bölge:
 - Anterior (1,2,3 nolu dişler)
 - Posterior (4,5,6,7 nolu dişler)
- Panoramik film üzerinden implantın marjinal kemik seviyesi ölçümleri zamana göre:

- İmplant yerleştirildikten hemen sonra alınan panoramik filminden ölçülen mezial ve distal kemik seviyesi (T0 mezial, T0 distal)
- İmplant yerleşiminden 3-4 ay sonra iyileşme başlığı takılması aşamasında ölçülen kemik seviyesi (T1 mezial, T1 distal)
- İmplant üstü protetik restorasyon tamamlandıktan en az 1 yıl sonra alınan kontrol filminden ölçülen kemik seviyesi (T2 mezial, T2 distal) kaydedilmiştir.

3.3. Radyografik Ölçümler

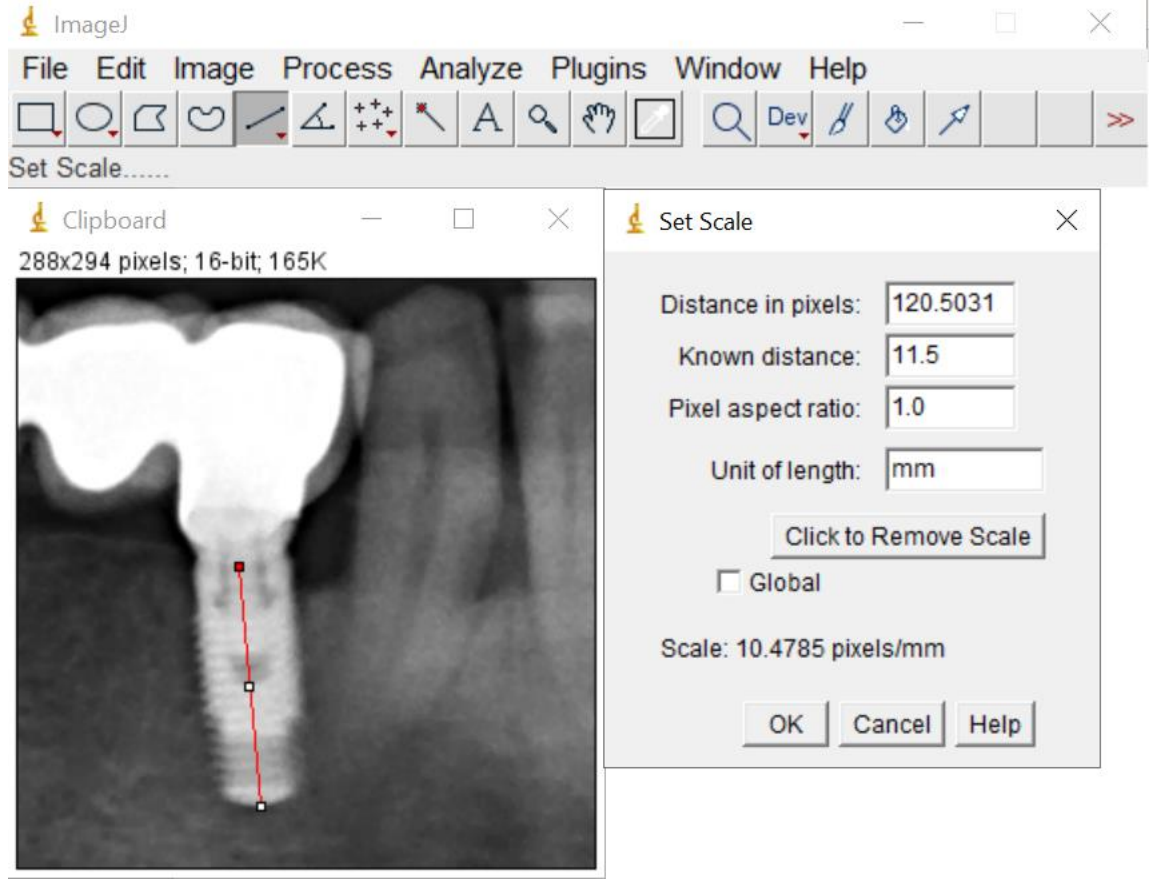
Radyografik ölçümler, çalışmaya dahil edilen hastalara ait fakültemizin sisteminde kayıtlı olan dijital panoramik radyografileri (Kodak 9300 68kv 15mA s:14.3) üzerinde yapılmıştır.

İmplantlara ait dijital panoramik radyografiler belirli zamanlarda alınmıştır;

- T0: İmplant cerrahisinden hemen sonra (Faz I implant cerrahisi)
- T1: İyileşme başlığı takılması aşamasındaki (Faz II implant cerrahisi)
- T2: İmplant üstü protetik restorasyon tamamlandıktan en az 1 yıl sonra.

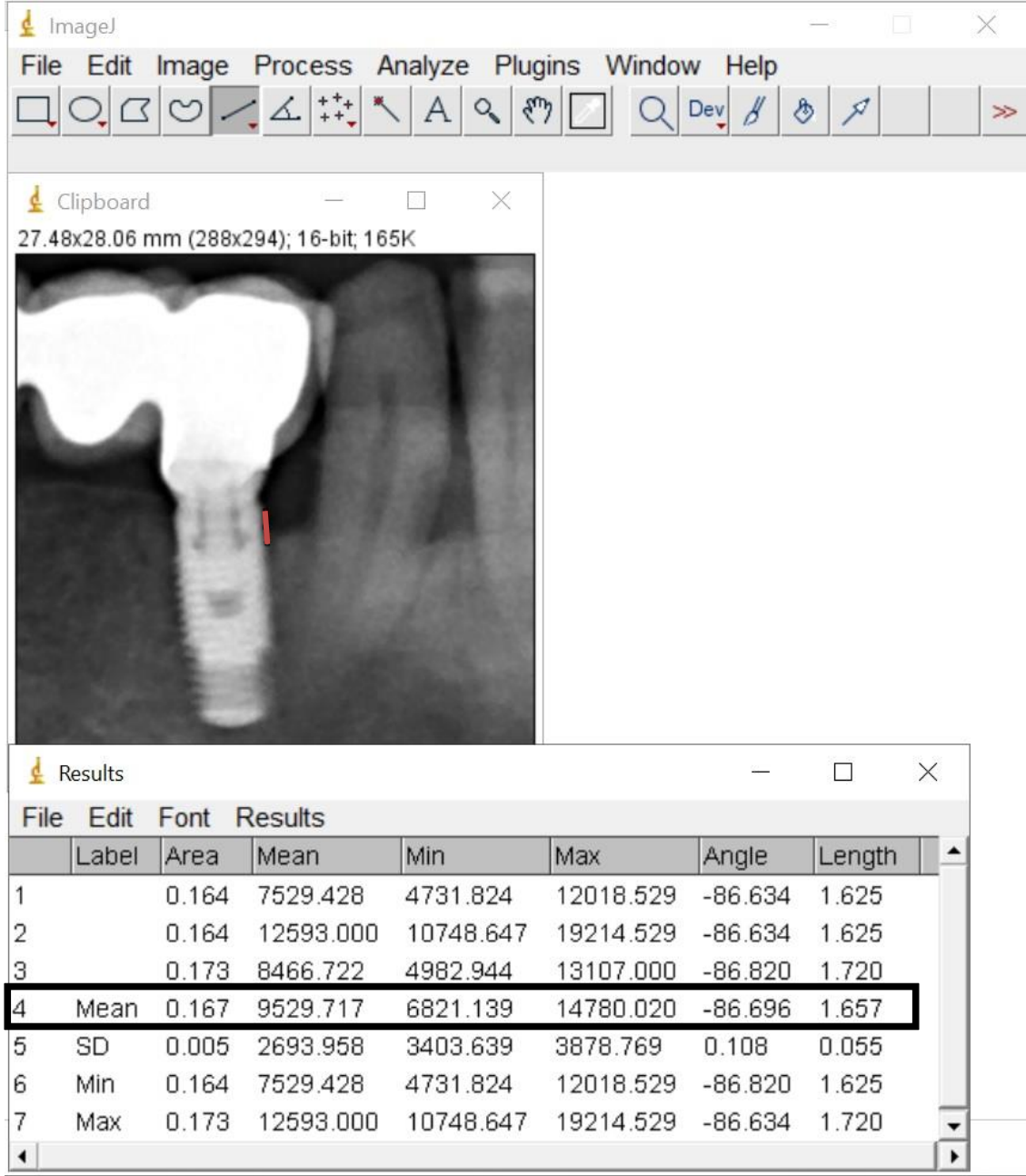
İmplant çevresi marjinal kemik seviyesinin değerlendirilmesi, cerrahi sürece dahil olmayan bağımsız iki hekim tarafından gerçekleştirilmiştir. Her implantın mezial ve distal tarafındaki marjinal kemik seviyesi bir görüntü analiz yazılımı (Image J) ile ölçülmüştür. Radyografik distorsiyonu önlemek için her radyografide implantın gerçek uzunluğu referans değeri olarak alınmış ve buna karşılık gelen pikseller arası uzaklık milimetre cinsinden kalibre edilmiştir (Resim 1-4).

T0, T1 ve T2 zamanlarında marjinal kemik seviyesi, implant boynu ile peri-implant alveolar kemiğin en derin noktası arasındaki vertikal mesafe olarak ölçülmüştür. Her ölçüm 3'er kez tekrarlanmış ve ortalaması alınmıştır. Ölçümler mezial ve distal bölge için ayrı ayrı yapılarak milimetre cinsinden kaydedilmiştir.



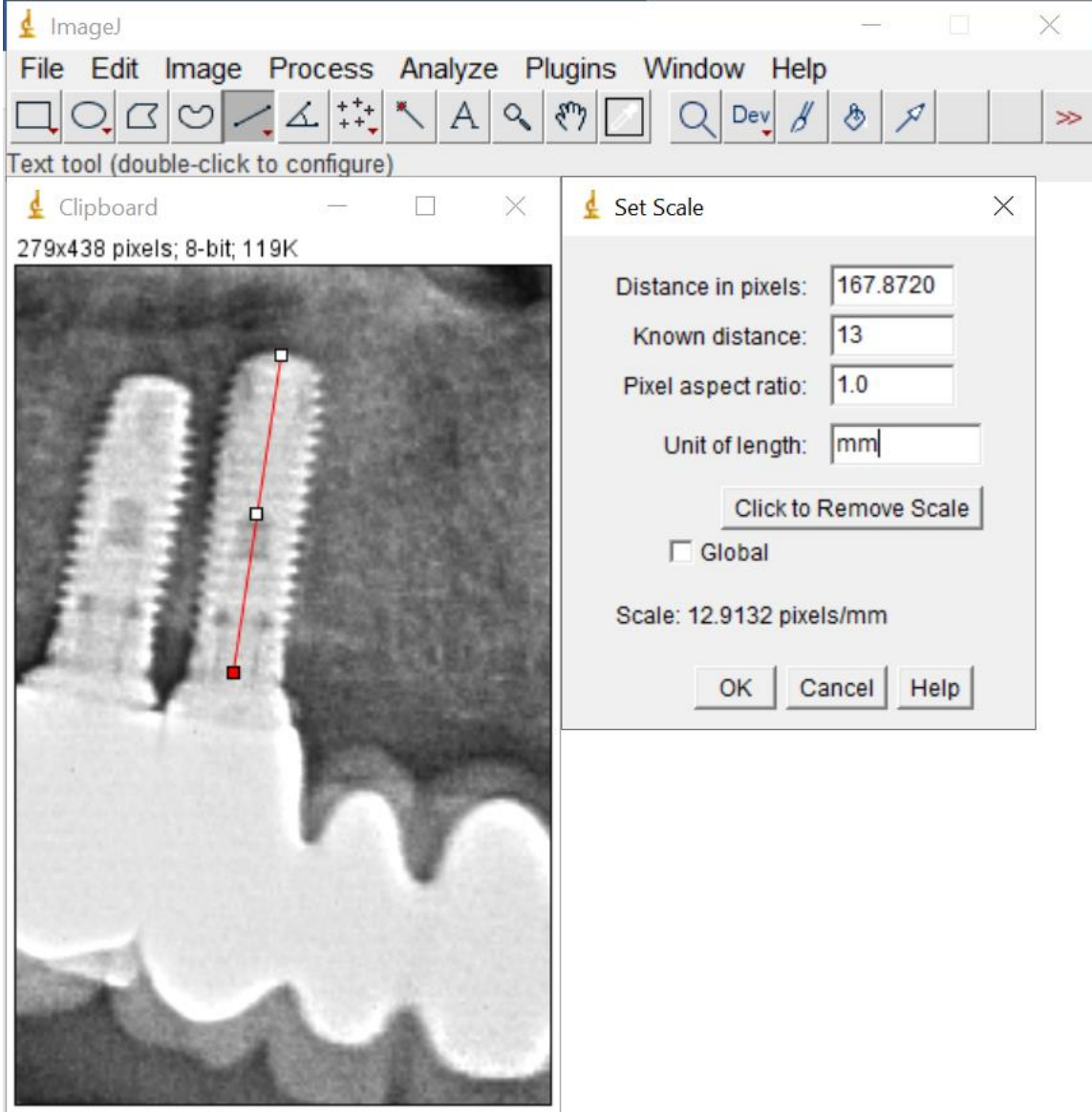
Resim 1. Image J programında, Grup 1'e ait implant boyunun kaydedilmesi. Gerçek kemik seviyesinin tespiti için program üzerinde implant boyunun referans alınması ve milimetre cinsinden kalibre edilmesi

Resim 1'de gösterildiği üzere Image J programında implantın en apikal noktası ve en koronal noktası belirlenmiştir. Bu iki nokta arası mesafenin hasta kayıtlarından alınan bilgilere göre 11.5 mm boyunda bir implant olduğu bilinmektedir. Bu 11.5 mm implant boyu, program üzerinde görülen pikseller arası mesafe değeri ile kalibre edilmiştir. Bu kalibrasyon sonucunda implantın mezial ve distal bölgelerindeki marjinal kemik seviyesinin değeri, program tarafından mm olarak elde edilmiştir.



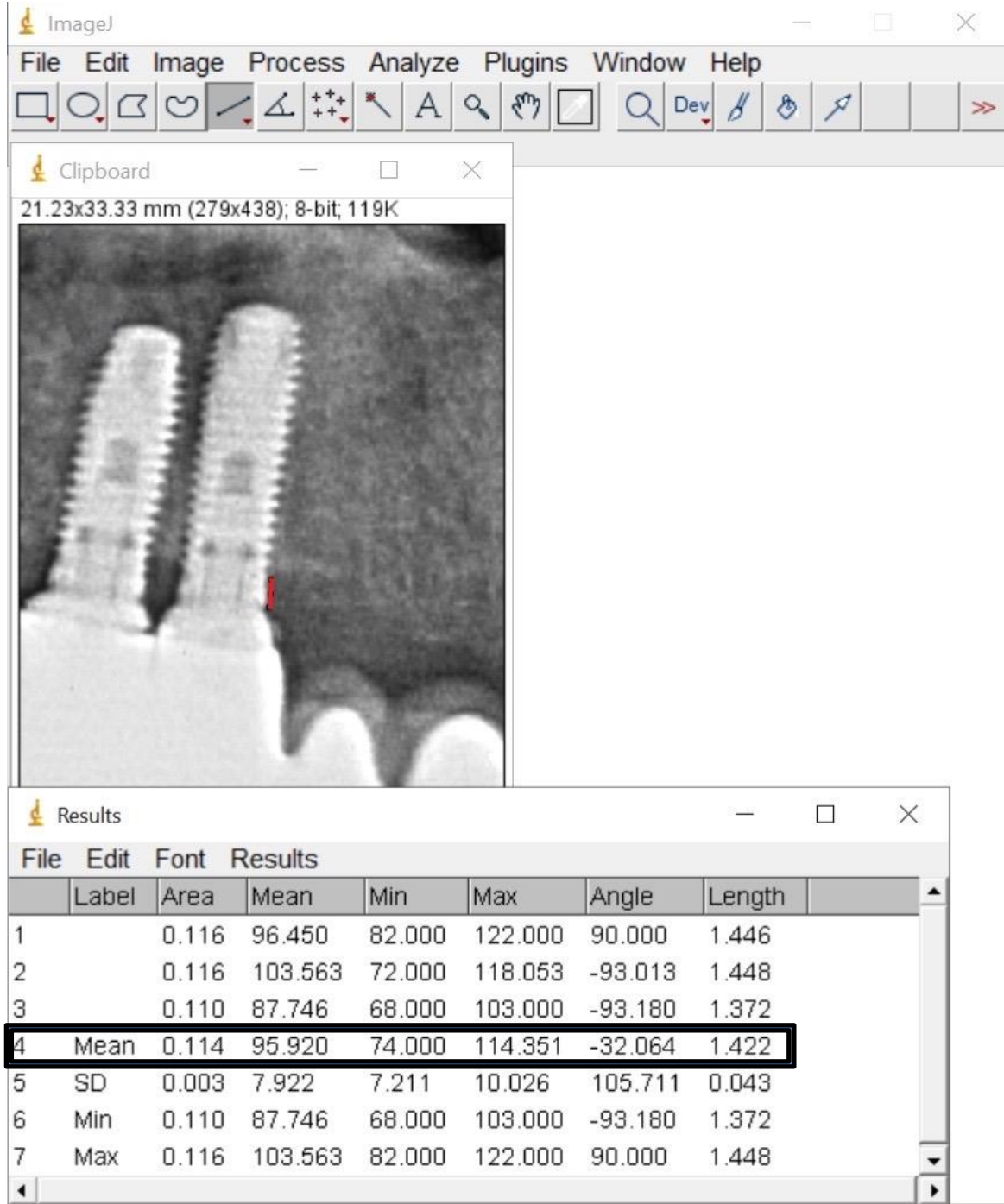
Resim 2. Image J programında, Grup 1'deki implantın T2 zamanında mezial marjinal kemik seviyesinin ölçülmesi

Resim 1'de gösterildiği gibi implant boyunun programa kaydedilmesinin ardından (Resim 2) mezial peri-implant bölge ölçümü 3 kez tekrarlanmış ve bu değerlerin ortalaması program üzerinde hesaplanmıştır. Hesaplanan değer implantın T2 zamanına ait mezial marjinal kemik seviyesi olarak kaydedilmiştir.



Resim 3. Image J programında, hasta dosyasında kayıtlı olan Grup 2'ye ait implant boyunun kaydedilmesi. Gerçek kemik seviyesinin tespiti için program üzerinde kalibrasyon aşaması

Resim 3'te gösterildiği üzere Image J programında implantın en koronal noktası ve en apikal noktası işaretlenmiştir. Bu iki nokta arası mesafenin hasta dosyasından alınan bilgilere göre 13 mm uzunluğunda olduğu bilinmektedir. Bu 13 mm olan implant boyu, program üzerinde pikseller arası mesafe değeri ile kalibre edilmiştir. Bu kalibrasyon sonucunda implantın mezial ve distal bölgelerindeki marjinal kemik seviyesinin değeri program tarafından mm olarak elde edilmiştir.



Resim 4. Image J programında, Grup 2'deki implantın T2 zamanında mezial marjinal kemik seviyesinin ölçülmesi

Resim 3'te gösterildiği gibi implant boyunun programa kaydedilmesinin ardından (Resim 4) mezial peri-implant bölge ölçümü 3 kez tekrarlanmış ve bu değerlerin ortalaması program üzerinde hesaplanmıştır. Hesaplanan değer, implantın T2 zamanına ait mezial marjinal kemik seviyesi olarak kaydedilmiştir.

3.4. İstatiksel Analizler

İstatistiksel analizde bir istatistiksel veri giriş programı (SPSS 17.0) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testiyle yapılmıştır. Analiz sırasında sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler verinin özelliğine göre ortanca (min, maks) değerleri olarak kaydedilmiştir. Nominal değişkenler için frekans değerleri tanımlayıcı istatistik olarak kaydedilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney U testi, zamana bağlı karşılaştırmada Friedman, Wilcoxon testleri ve Boneferroni düzeltmesi yapılmıştır. Tüm analizler için $p < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Körleme kriteri; araştırmada radyografi üzerinden gerçekleştirilecek olan ölçümlerde farklı iki araştırmacı tarafından değerlendirme yapılmıştır. Gözlemciler arası uyum tespiti için T1 zamanında hem mezial hem distal marjinal kemik seviyesi için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı ve anlamlılık düzeyi hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Grup 1; 51 kadın (%55,4), 41 erkek (%44,6) olmak üzere toplam 92 hastaya uygulanan 158 implanttan oluşmaktadır. Grup 2; 74 kadın (%62,2), 45 erkek (%37,8) olmak üzere toplam 119 hastaya uygulanan 189 implanttan oluşmaktadır. Demografik bulguların gruplara göre dağılımları Tablo 2’de gösterilmektedir.

Grup 1’de yer alan hastaların yaş ortalaması 47,9 (yaş aralığı: 18-78)’dur. Elli yaş ve altında 50 hasta, elli yaş üstünde ise 42 hasta bulunmaktadır. Grup 2’de yer alan hastaların yaş ortalaması ise 49,8 (yaş aralığı: 21-72)’dir. Elli yaş ve altında 65 hasta, elli yaş üstünde ise 54 hasta bulunmaktadır.

Grup 1’deki hastaların 18’inin sigara kullandığı ve 69’unun sigara kullanmadığı bilinmektedir. 5 hastanın sigara kullanımı bilinmemektedir. Grup 2’deki hastaların 15’inin sigara kullandığı ve 99’unun sigara kullanmadığı bilinmektedir. 5 hastanın sigara kullanımı bilinmemektedir.

Grup 1’deki hastalardan 81’inin periodontitis hikayesi varken, 11 hasta periodontal olarak sağlıklıdır. Grup 2’deki hastalardan 88’inin periodontitis hikayesi varken, 31 hasta periodontal olarak sağlıklıdır.

Grup 1’deki hastaların 62’si sistemik olarak sağlıklıdır. Geri kalan hastalardan; 4’ü diyabet, 16’sı hipertansiyon, 1’i hipertiroid, 8’i hipotiroid, 8’i kardiyovasküler hastalıklar, 2’si hepatit B ve 2’si hepatit C gibi iyileşmeyi etkileyen hastalıklara sahiptir.

Grup 2’deki hastaların 86’sı sistemik olarak sağlıklıdır. Geri kalan hastalardan; 11’i diyabet, 20’si hipertansiyon, 4’ü hipotiroid, 6’sı kardiyovasküler hastalıklar, 1’i romatoid artrit ve 1’i hepatit B gibi iyileşmeyi etkileyen hastalıklara sahiptir.

Tablo 2. Demografik bulguların gruplara göre dağılımı

Demografik veriler		Grup 1	Grup 2
		n(implant sayısı)	n(implant sayısı)
Yaş	50 ve altı	50 (80)	65 (99)

	50 üstü	42 (78)	54 (90)
Cinsiyet	Kadın	51 (84)	74 (112)
	Erkek	41 (74)	45 (77)
Sigara kullanımı	Var	18	15
	Yok	69	99
	Bilinmiyor	5	5
Sistemik durum	Sağlıklı	62	86
	Diyabet	4	11
	Hipertansiyon	16	20
	Hipertiroid	1	0
	Hipotiroid	8	4
	Kardiyovasküler hastalıklar	8	6
	Romatoid artrit	0	1
	Hepatit B	2	1
	Hepatit C	2	0
Periodontal geçmiş	Periodontitis Var	81	88
	Periodontitis Yok	11	31

4.2. İmplantlara Ait Veriler

Çalışmaya dahil edilen 347 implanta ait veriler, Grup 1 ve Grup 2 ye göre değerlendirilmiş ve Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Değerlendirilen kriterlerin gruplara göre dağılımı

Değerlendirilen kriterler	Grup 1	Grup 2
Zimmer	5	104
Bego	90	47
İmpliance	60	38
Diğer markalar	3	0
Kısa (10 mm' den kısa)	1	2

İmplant boyu	Orta (10-11,5 mm olan implantlar)	95	115
	Uzun (12 mm ve daha uzun)	62	72
Çap	Dar (3,75 mm ve altı)	41	36
	Standart (4 mm ve 4,5 mm arası)	92	110
	Geniş (4,5 mm ve üzeri)	25	43
İmplantın yerleştirildiği bölgedeki dişin kayıp nedeni:	Kayıp implant yerine	0	0
	Endodontik	46	55
	Periodontal	102	98
	Konjenital diş eksikliği	0	1
İmplant üstü protez tipi:	Diğer	10	35
	Tek kron	8	28
	Kron-köprü	38	82
	Kantilever köprü	1	8
	Tek parça tam ark köprü	3	0
	Hibrit	0	1
	Over denture protetik restorasyon	1	0
Protetik tedavisi tamamlanmayanlar	107	70	
Yerleştirildiği çene:	Maksilla	92	123
	Mandibula	66	66
Yerleştirildiği bölge:	Anterior (1,2,3 nolu dişler)	81	80
	Posterior (4,5,6,7 nolu dişler)	77	109

4.3. Radyografik Bulgular

Grup 1 (n:158) ve Grup 2 (n:189)'deki implantların T0, T1 ve T2 zamanlarındaki mezial ve distal marjinal kemik seviyesi median değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Grup 1'de T0'da 158, T1'de 158 ve T2'de 51 implant; Grup 2'de T0'da 189, T1'de 188 ve T2'de 118 implanta ait radyografik ölçümler değerlendirilmiştir. Grup 1'de takip dönemlerinde implant kaybı bulunmazken Grup 2'deki implantlardan 1 tanesi T0-T1 dönemi arasında kaybedilmiştir. Bu başarısız implant T0-T1 zaman diliminde eksik veri

olarak girilmiştir. T1-T2 zaman dilimindeki veri eksiklikleri ise implantların T2 zamanında Covid-19 pandemisi nedeniyle panoramik radyografilerinin alınamamasından kaynaklanmaktadır.

4.3.1. Grup İçi Karşılaştırmalar

Grup 1’de T0-T1, T1-T2 ve T0-T2 zamanları arasındaki mezial ve distal marjinal kemik seviyesindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

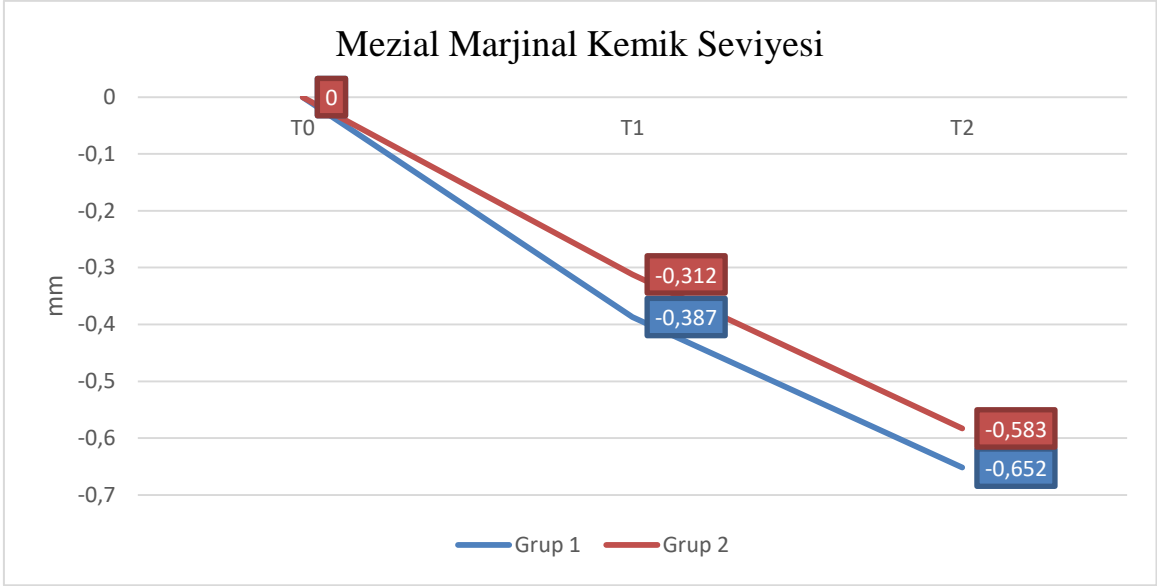
Grup 2’de de yine benzer şekilde T0-T1, T1-T2 ve T0-T2 zamanları arasındaki mezial ve distal marjinal kemik seviyesindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.001$).

4.3.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

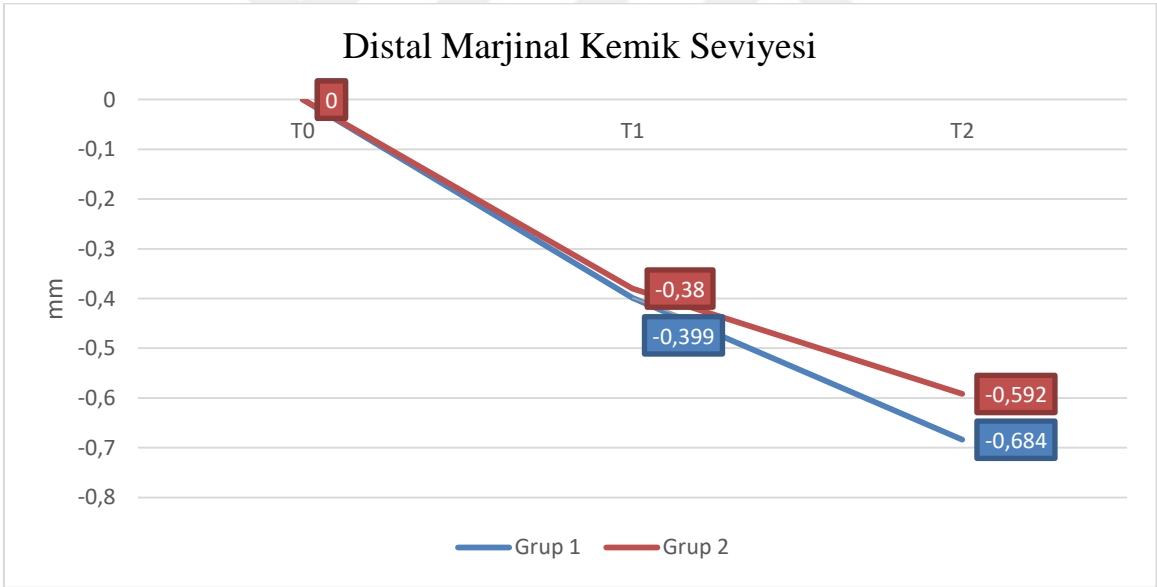
Grup 1 ve Grup 2 arasında T0, T1 ve T2 zamanlarındaki mezial ve distal marjinal kemik seviyesi median değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4’te verilmiştir.

Her iki grupta da T0 mezial ve distal marjinal kemik seviyesi median değerleri 0.00 olmasına rağmen sadece T0 distal marjinal kemik seviyesi median değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($^{a-b}p=0.011<0.05$). T1 mezial marjinal kemik seviyesinin ise Grup 2’ye kıyasla Grup 1’de anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($^{c-d}p=0.004<0.01$).

Gruplar arasında T0 mezial, T1 distal, T2 mezial ve T2 distal marjinal kemik seviyesi median değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$). T0, T1 ve T2 zamanlarındaki mezial ve distal marjinal kemik seviyesi değişiminin gruplara göre karşılaştırılması Şekil 3 ve Şekil 4’te verilmiştir.



Şekil 3. Grup 1 ve Grup 2’de mezial marjinal kemik seviyesinin takip dönemlerindeki değişimi



Şekil 4. Grup 1 ve Grup 2’de distal marjinal kemik seviyesinin takip dönemlerindeki değişimi

Tablo 4. T0, T1 ve T2 zamanlarındaki marjinal kemik seviyesinin median değerlerinin (mm) grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

<i>Gruplar</i>	<i>T0-Mezial</i>	<i>T0-Distal</i>	<i>T1-Mezial</i>	<i>T1-Distal</i>	<i>T2-Mezial</i>	<i>T2-Distal</i>	<i>p Değeri</i>
	<i>Median; SE</i>	<i>Median; SE</i>	<i>Median; SE</i>	<i>Median; SE</i>	<i>Median; SE</i>	<i>Median; SE</i>	
	<i>(min / maks)</i>	<i>(min / maks)</i>	<i>(min / maks)</i>	<i>(min / maks)</i>	<i>(min / maks)</i>	<i>(min / maks)</i>	
Grup 1	0,00; 0,031 ¹ (-1,156 / 2,146)	0,00; 0,028 ^{Aa} (-0,327 / 2,543)	-0,387; 0,039 ^{2c} (-2,383 / 1,596)	-0,399; 0,045 ^B (-3,141 / 1,682)	-0,652; 0,095 ³ (-4,617 / -0,120)	-0,684; 0,095 ^C (-4,404 / 0,000)	p<0.001*
Grup 2	0,00; 0,016 ¹ (-0,348 / 1,254)	0,00; 0,013 ^{Ab} (-0,157 / 1,472)	-0,312; 0,023 ^{2d} (-2,120 / 0,470)	-0,380; 0,025 ^B (-2,123 / 0,439)	-0,583; 0,038 ³ (-2,582 / 0,000)	-0,592; 0,037 ^C (-2,812 / 0,000)	p<0.001*
<i>p Değeri</i>	0.060	0.011**	0.004**	0.122	0.066	0.103	

*1,2,3 Mezial marjinal kemik seviyeleri bakımından T0, T1 ve T2 zamanları arasında fark vardır. ^{A, B, C} Distal marjinal kemik seviyeleri bakımından T0, T1 ve T2 zamanları arasında fark vardır (p<0.001).

** a, b, c, d Aynı zamana ait gruplar arasında fark vardır (^{a-b}p=0.011<0.05, ^{c-d}p=0.004<0.01).

4.4. Güvenirlilik Analizleri

Marjinal kemik seviyesi ölçümleri mezial ve distal bölgelerden olacak şekilde iki farklı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Gözlemciler arası uyum tespiti için T1 zamanında hem mezial hem distal bölge için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. Gözlemciler arasında r değerine göre yüksek uyum gözlenmiştir. Korelasyon katsayısı ve anlamlılık düzeyi Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Pearson korelasyon katsayısı

	r Değeri	p Değeri
T1 mezial	0.994	p<0.001
T1 distal	0.989	p<0.001

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüz diş hekimliğinde implantın rutin kullanımı, Branemark ve arkadaşlarının endosseöz implantlar hakkında yaptığı çalışmalarla başlamıştır (20). Araştırmacılar dental implantasyon protokolünü; çekim socketinin iyileşmesi tamamlandıktan sonra implant yerleştirilmesi olarak tanımlamışlardır. Fakat bu protokolün, çekim bölgesinde kemik hacminin azalması ve hastaların daha uzun süre dişsiz kalması gibi dezavantajları bulunmaktadır. 1978 yılında Schulte bu dezavantajların giderilmesi için immedat implantasyon protokolünü tanıtmıştır (29). İmmedat implantasyonun; alveolar kemiğin korunması, implantın ideal açıda konumlandırılması, tedavi süresinin kısalması ve pozitif psikososyal etkilerinin bulunması gibi birçok avantaja sahip olması nedeniyle kullanımı günümüzde popülerlik kazanmıştır. Çalışmamızda da kliniğimizde sıkça tercih ettiğimiz immedat implantasyon prosedürüyle uygulanan implantlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

İmmedat implant uygulamalarının temel amacı, estetik ve fonksiyonel bir restorasyon için stabil bir osseointegrasyon sağlamaktır. Diş çekimini takiben aynı seansta yerleştirilen implantlarda, ilk mekanik stabilite genellikle çekim socketinin apikal ve dar kısmında doğrudan kemik teması ile sağlanmaktadır (182). Soket apikalinden temasla kemik ankrajının sağlanması, koronalde implant ile diş arasında boşluk oluşmasına neden olmaktadır (99). Bu boşluğun büyüklüğü implant çapına, dişin tipine ve socketin morfolojisine bağlıdır (100). İmplant ile kemik arasındaki bu boşluk için 'atlama mesafesi' (jumping distance) terimi kullanılmaktadır. Atlama mesafesi terimi, kemiğin horizontal boşluk ile köprü kurma ve bu boşluğu doldurma yeteneğini ifade etmektedir (183). Osseointegrasyonun sağlanması için, implant-kemik arasındaki bu boşluğun kemik ile dolması gerekmektedir. Küçük boşluklar genellikle greft veya membran kullanılmadan yeni kemik formasyonu ile dolmaktadır. Büyük boşluklar ise implantın koronal kısmı ile alveolar kemik arasında bağ dokusunun gelişmesine neden olabilmektedir.

Paolantonio ve ark. implant ve kemik arasında 2 mm veya daha az horizontal boşluk bulunduğunda; boşluğun spontan olarak iyileştiğini ve osseointegrasyonun sağlandığını göstermişlerdir (101, 184). Ortega-Martinez ve ark. bu boşluğun 2 mm'den fazla olduğu durumlarda biyomateryallerle doldurulmasını tavsiye etmişlerdir (185). Benzer şekilde Schropp ve Isidor; 2 mm'yi aşan horizontal boşlukların beklenen şekilde kemik dokusu ile dolmadığını belirtmişlerdir. Özellikle kemikte mevcut fenestrasyon,

dehisens ve büyük defektler var ise greftlenmesini önermişlerdir. Fakat herhangi bir teknik veya materyalin diğerlerinden üstün olduğuna dair bir kanıt olmadığını vurgulamışlardır (186). Çalışmamızda retrospektif olarak, immedat yerleştirilen implantların çevresindeki soket boşluğunun veya defektlerin ogmentasyonunda, kemik greftine ek olarak büyüme faktörleri açısından zengin içeriğe sahip e-TZF kullanımının kemik iyileşmesini hızlandırması ve oluşan kemiğin kalitesi ve kantitesinin artırılması üzerine muhtemel etkileri değerlendirilmiştir.

Araştırmacılar tek başına immedat implantasyon uygulamasının, diş çekimi sonrası alveolar kemiğin boyutsal değişimine ve kemik rezorpsiyonuna tamamen karşı koyamadığını bildirmişlerdir (7, 105, 109, 187, 188). Herhangi bir biyomateryal kullanılmadan immedat yerleştirilen implantların kullanıldığı iki randomize klinik çalışmada, implantasyondan 4-6 ay sonra alveolar kemikte ortalama 1.12 mm vertikal, 1.1 mm horizontal kayıp olduğu görülmüştür (11, 110, 189). Başka bir çalışmada ise immedat implantasyonda peri-implant defektlere bariyer membranlı ya da membransız kemik grefti uygulanmasının, horizontal kemik kaybını yaklaşık %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (11).

İmmedat implantasyonda peri-implant defektlerin ogmentasyonunun sert dokuda etkilerini inceleyen çalışmalarda; otojen, allogreft, ksenogreft ve alloplastlar gibi çeşitli sert doku materyalleri kullanılmıştır (10, 190–192). Greftleme sonrası kemik iyileşmesi ve yeni kemik formasyonu osteogenezis, osteoindüksiyon veya osteokondüksiyon aracılığıyla gerçekleşmektedir (193). Otojen kemik greftleri; osteogenetik, osteoindüktif ve osteokondüktif potansiyellerinin tümünü bulundurması sayesinde rejeneratif kemik prosedürlerinde “altın standart” olarak kabul edilmektedir (194, 195). Otojen kemik greftlerinin her zaman istenilen miktarda elde edilememesi, iyileşme döneminde hızlıca rezorbe olması ve hassas cerrahi teknik gerektirmesi nedeniyle başka greft alternatifleri araştırılmıştır. Osteoindüktif ve osteokondüktif potansiyel taşıyan, istenilen miktarda ve formda elde edilebilen allogreftlerin implant cerrahisinde kullanımında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (196). Ksenogreftler ise osteokondüktif ve kısmi osteoindüktif özelliğe sahiptir. Cerrahi alanda osteojenik hücreler için çatı görevi görmesi ve hacmini uzun süre koruyabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır. Ancak ksenogreftler kullanılarak gerçekleştirilen cerrahilerde yeni kemik oluşumunun yavaş olması nedeniyle otojen ya da allogreftlerle kombine kullanımı tavsiye edilmektedir. Alloplastlar ise yalnızca

osteokondüktif etki gösteren greft materyalleridir. Uzun süre rezorbe olmadan cerrahi alanda kalabilmekte ve bu nedenle kombine uygulamalarda sıkça tercih edilebilmektedir (128, 197).

Çalışmamızda, immedat implantasyon uygulanan tüm hastalarda implant çevresindeki boşluğun ve/veya defektin ogmentasyonunda greft materyali olarak zaten kliniğimizde rutin olarak kullanılan tek tip allogreft (kortikokansellöz mineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti) materyali kullanılmıştır. Allogrefti rutin implant cerrahilerimizde tercih etmemizin nedenleri; osteoindüktif ve osteokondüktif potansiyele sahip olması, kemik-implant iyileşmesine paralel iyileşme göstermesi ve osseointegrasyondan sonra alanda rezidüel olarak daha düşük oranda kalmasıdır.

Kemik rejenerasyonunu arttırmak amacıyla kullanılan materyallerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Araştırmacıların üzerinde en çok yoğunlaştığı konulardan olan; implant çevresinde kemik iyileşmesini hızlandırmak ve oluşan kemiğin kalitesini ve kantitesini arttırmak amacıyla çeşitli greftleme teknikleri ve farklı prosedürler geliştirilmiştir (198–200). Özellikle immedat implantasyonda peri-implant defektlere kemik greftleri ve trombosit konsantratları uygulanmış ve başarılı klinik sonuçlar elde edilmiştir (201, 202).

İmmedat implantasyonda implant-kemik arasında oluşan geniş horizontal boşluklar, kemik rezorpsiyonuna ve kemik defekti oluşumuna yol açarak implant stabilitesini azaltabilmektedir (203, 204). Al-Sulaimani ve ark. bu boşlukların otojen greft ile doldurulmasının, doldurulmayan bölgelere kıyasla kemik-implant temasını anlamlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir (113). Araştırmacılar, immedat implantasyonda peri-implant boşluklara rejeneratif uygulamalar yapılmadığında yetersiz kemik-implant teması sağlanması riskinden dolayı farklı rejeneratif uygulamalara yönelmişlerdir. Literatürde, peri-implant defektlerde kemik greftlerinin büyüme faktörleri ile birlikte kombine kullanılmasının daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (205–207). Büyüme faktörlerinin rutin kullanımı; kemik rejenerasyonu üzerine olumlu etkileri olmasına rağmen kısa yarılanma ömürleri, yüksek fiyatları ve etkilerinin doza bağımlı olması gibi dezavantajlarının bulunmasından dolayı yaygınlaşmamıştır. Büyüme faktörlerini yoğun olarak içermesi, hastanın kendi kanından kolayca elde edilebilmesi ve maliyetinin düşük olması nedeniyle trombosit konsantratlarının (trombositten zengin plazma ve trombosit)

zengin fibrin) rejeneratif amaçlı tedavilerde kullanımı araştırmacıların günümüzde en çok odaklandığı konulardan biri olmuştur.

İmplantasyondan sonra peri-implant kemiğın iyileşmesi genel olarak yara iyileşmesindeki fazları içermektedir. Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodelling olmak üzere dört fazdan oluşmaktadır. Yarada ilk fizyolojik yanıt olarak kanamanın durdurulması amacıyla hemostaz görülmektedir (208). Damarlarda vazokonstriksiyon gözlenmekte ve trombositler kümeleşerek kanamaya karşı trombosit tıkaçını yani ‘primer pıhtıyı’ oluşturmaktadır. Trombositler toplanıp birbirine yapıřtıķça sitoplazmalarından alfa granüllerini, yoğun cisimciklerini ve lizozomal içeriklerini serbest bırakmaktadırlar. Alfa granülleri, yara iyileşmesinin erken ve geç safhalarında yer alan çeşitli mediatörleri ve büyüme faktörlerini içermektedir (139). Fibrinojenden üretilen fibrin, trombosit tıkaçına bağlanıp geçici fibrin matriksi oluşturmakta; büyüme faktörü salımı ve lökositlerin bölgeye göçünü sağlayarak inflamasyon fazını başlatmaktadır (44). Trombositler ve aktive olmuş lökositler büyüme faktörlerini ve çeşitli sitokinleri salgılamakta; endotelial hücre adezyonu, migrasyon, proliferasyonla yeni doku maturasyonu ve remodelasyonuna aracılık etmektedirler (209). Kısaca yara iyileşmesinde trombositler ve salgıladıkları büyüme faktörleri, rejenerasyonda rol oynayan hücrelerin bölgeye migrasyonu için hayati bir rol oynamaktadırlar. Güncel literatürde birçok mediatörün kemik iyileşmesini indükleyebildiği gösterilmiştir. Özellikle son yıllarda gelişen rekombinant teknolojisi sayesinde elde edilen büyüme faktörlerinin kemik iyileşmesi üzerine pozitif etkilerinin olduğu daha net gösterilmiştir. Güncel çalışmalarda kemik iyileşmesi için rekombinant büyüme faktörlerinin arasında en fazla transforme edici büyüme faktörü (TGF) ailesinden olan kemik morfogenetik proteinler (BMP) üzerinde durulmuştur. Ayrıca TGF- β , PDGF, VEGF ve IGF gibi birçok büyüme faktörünün de kemik iyileşmesinde etkili olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (210–212). Otojen kan kaynaklı trombosit konsantratlarının içerisinde fibrin matrikste depolanan büyüme faktörlerinin, bir süre boyunca sürekli salınarak yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (213, 214).

Trombositten zengin plazma (TZP); diş hekimliğinde ilk defa Whitman ve ark tarafından 1997’de kullanılmış, içerisindeki trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (215, 216). TZP’nin immediyat yerleştirilen implantların çevresinde kullanımı ile ilgili yapılan ilk araştırma sonuçlarına göre; yeni

kemik oluşumunu ve tedavi başarısını arttırdığı bildirilmiştir (217, 218). You ve ark. (219) bir hayvan çalışmasında, implantasyondan önce oluşturulan 2mm genişliğinde peri-implant defektlerinin, sığır kaynaklı ksenogreftin tek başına veya TZP ile kombine uygulanmasının kemik üzerine etkilerini 4. ayda histomorfometrik olarak incelemiştir; TZP kullanımının kemik-implant yüzey temas yüzdesini azalttığını bildirmişlerdir. Taschieri ve ark. (220) yakın zamanlı yaptıkları bir retrospektif çalışmada saf TZP'nin immedat implantasyonda kullanımını klinik ve radyografik olarak değerlendirmiş; peri-implant defekte TZP uygulanan implantlar ile uygulanmayan implantların sağ kalım oranları (%97.4 - %97.8) arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. 5 yıllık takipte, herhangi bir zaman noktasında grup içi veya gruplar arası karşılaştırmada marjinal kemik seviyesi değişiminde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yumuşak doku iyileşme skorunda ise TZP uygulanan grupta ameliyattan sonraki 3. ve 7. günde iyileşmenin anlamlı derecede daha iyi olduğu bulunmuştur. Güncel çalışmaların ışığında; TZP'nin immedat yerleştirilen implantların çevresinde kullanımının, implantın başarısı üzerinde etkili olduğu kanaatine henüz varılamamıştır. TZP'nin kemik rejenerasyonunu uyarmak için sınırlı bir etkiye sahip olması, elde edilmesinin karmaşık ve yüksek maliyetli olması nedeniyle rejeneratif cerrahilerde kullanımı giderek azalmıştır (165–168). Ayrıca, TZP'nin jel yapısı kazanması için kullanılan sığır trombininin vücut hücreleri üzerinde toksik etki oluşturabileceği de gösterilmiştir (171).

Choukroun'un Fransa'da tanımladığı 2. nesil trombosit konsantratu olan trombositten zengin fibrin (TZF), TZP'ye kıyasla son derece basitleştirilmiş santrifüj metodu ile üretilmektedir (172). Cam ya da cam kaplı plastik tüplere alınan venöz kanın belirli değerlerde santrifüjü ile elde edilen TZF, santrifüj işlemi sonunda üç katmana ayrılmaktadır. En alt katmanda kırmızı kan hücreleri, orta katmanda trombositten zengin fibrin pıhtısı ve en üst katmanda ise aselüler plazma sıvısı yer almaktadır. TZF üç boyutlu kompleks yapıya sahip güçlü bir fibrin matriksten oluşmaktadır ve tüpteki kanda bulunan trombositlerin ve lökositlerin çoğunu içerisinde bulundurmaktadır (221). İçeriğindeki fibrin matriks sayesinde immün yanıtın oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca trombositlerden salınan büyüme faktörleri ile kök hücrelerini uyararak iyileşmenin hızlanmasını ve anjiyogenezin artmasını sağlamaktadır. Diğer trombosit preparatlarına göre daha kolay elde edilmesi, daha yoğun büyüme faktörü ve sitokin içermesi, herhangi bir antikoagülan kullanılmadan elde edilmesi nedeniyle yabancı doku reaksiyonu

görülmemesi ve maliyetinin az olması gibi avantajlara sahiptir (222). Literatürde, çeşitli santrifüj değerleri kullanılarak elde edilen birçok farklı TZF çalışması bulunmaktadır. Choukroun' un ilk tarif ettiği TZF protokolünde, venöz kanın 3000 rpm devirde 10 dk santrifüj edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Sonraki yapılan çalışmalarda ise venöz kanın 2700 rpm devirde ve 12 dk santrifüj edilmesiyle çok daha sıkı ve yoğun kıvamda TZF elde edildiği bildirilmiştir (172, 223). Zaman içinde gelişen TZF üretim protokolleri ile santrifüj zamanında ve uygulanan g-kuvvetinde değişiklikler yapılarak; TZF' nin hücre içeriği, büyüme faktörü salımı ve fibrin matris yoğunluğu en optimal seviyeye getirilmeye çalışılmıştır (178). TZF'deki fibrin, büyüme faktörleri ve sitokinler bakımından zengindir ve matris görevi görüp bu mediatörleri depolamaktadır. TZF kemik grefti ile karıştırıldığında içerisindeki fibrin matris, osteoprogenitör hücrelerin greftin merkezine migrasyonunu desteklemekte ve anjiogeneziste rol oynayan büyüme faktörlerinin bölgede yoğunlaşmasını sağlamaktadır (224).

Lee ve ark. hayvan çalışmalarında, immediat implant (3.0x8.0 mm) yerleştirilmesinden hemen önce oluşturulan 3.0x5.0 mm boyutlarındaki peri-implant defektlerde TZF (400g'de 12 dk) membranın tek başına uygulanmasını değerlendirmişlerdir. 8 hafta sonraki histomorfometrik analizde TZF uygulanan implantların çevresinde yeni kemik oluşumu ve kemik-implant temasının anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (225). Yine benzer bir çalışma dizaynında Jang ve ark. TZF (400g'de 12 dk)'nin ipek fibrin tozu ile kombine kullanımının yeni kemik oluşumunu ve kemik-implant yüzey temasını anlamlı derecede arttırdığını gözlemlemişlerdir (201). Fakat bu çalışmalar sadece hayvanlar üzerinde gerçekleştirildiğinden dolayı TZF'nin başarılı kabul edilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur.

Abla ve ark. 14 hastanın maksilla anterior diş çekim soketine immediat implant yerleştirilmesinde; peri-implant boşlukta TZF (3000 rpm, 10 dk) ile kombine otojen kemik grefti ve yalnızca otojen kemik grefti kullanımını karşılaştırmışlardır. Çekim soketinden elde edilen otojen kemik grefti ile membran formundaki TZF'nin immediat implantasyon sırasında peri-implant bölgeye yerleştirilmesinin, kemiğin rejeneratif kapasitesini hızlandırabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Başlangıçtan itibaren ilk 3 ayda radyografik olarak kemik yoğunluğunun her iki grupta da arttığını ancak gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını gözlemlemişlerdir. 3. ayda osseointegre implantların stabilitesini rezonans frekans analizi (RFA) ile ölçmüş; her iki grupta da zamana bağlı implant stabilitesinde

istatistiksel olarak artış olduğunu bildirmişlerdir. Az miktarda kemik grefti gerektiğinde çekim soketinden elde edilen otojen kemik greftinin kullanımının yararlı olabileceğini vurgulamışlardır. TZF'nin otojen kemik greftleriyle kombine kullanılmasının kemik oluşumunu hızlandırabileceğini ve osseointegrasyon süresini kısaltabileceğini belirtmişlerdir (226).

Güncel literatüre göre, hastanın kendi kanından elde edilen TZF'nin içerisindeki çeşitli büyüme faktörleri nedeniyle doku rejenerasyonunu arttırdığı ve kemik iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir (13, 227). Kökdere ve ark. 24 adet tavşanın tibiasında oluşturulan defektlere (3.0x5.0 mm) immediat implant (3.0x8.0 mm) yerleştirilmesinde TZF (2700 rpm, 12 dk)'nin tek başına veya otojen kemik grefti ile kombine kullanımının kemik iyileşmesi üzerine etkilerini farklı zaman aralıklarında değerlendirmişlerdir. Histomorfometrik analiz sonucunda 1. ayın sonunda yalnızca TZF kullanımının yeni kemik oluşumunu arttırdığını ve erken dönemde kemik iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir. Fakat 2. ayın sonunda gruplar arası anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bunun nedenini TZF'den büyüme faktörü salımının ilk 7 gün artarak 14. günde maksimum seviyeye ulaşması ve 28 gün boyunca etkinliğinin devam etmesi ile açıklamışlardır (228).

Boora ve ark. 20 hastada yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarında, estetik bölgede tek aşamalı immediat implantasyonda membran formundaki TZF (3000 rpm, 10 dk)'nin implant çevresindeki defekte uygulanmasının peri-implant doku yanıtı üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. TZF uygulanan ve uygulanmayan hastalar olarak iki gruba ayrılan implantların marjinal kemik seviyesi implantasyondan itibaren 3 ay boyunca takip edilmiş ve TZF membran şeklinde peri-implant bölgeye uygulandığında daha az marjinal kemik kaybı olduğu saptanmıştır. Takip sırasında sondlama derinliğinde ve kanama indeksinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Sonuç olarak, TZF'nin peri-implant dokular üzerinde yararlı etkileri olan tedavi edici bir biyomateryal olarak düşünülebileceğini bildirmişlerdir (229).

Yakın dönemde Şimşek ve ark. yaptıkları hayvan deneyinde; 24 tavşan tibiasında immediat implant (3.0x10.0 mm) yerleştirilmesinden hemen önce yapay olarak oluşturulan 4.0x9.0 mm boyutlarındaki peri-implant defektlerde; allogreft (DDKKA) ile TZF (3000 rpm, 12 dk)'nin kombine kullanılmasının kemik iyileşmesi üzerine etkilerini

araştırmışlardır. 3 gruba ayrılan hayvanlardan ilk grupta serum ile karıştırılan allogreft, ikinci grupta TZF ile karıştırılan allogreft ve üçüncü grupta rifampisin ile kombine allogreft kullanılmıştır. Membran formunda elde ettikleri TZF'yi küçük parçalara bölüp allogreft ile karıştırmışlardır. TZF ile allogreft kombinasyonu kullanıldığında, diğer iki kombinasyona göre 4 hafta içinde yeni kemik formasyonunun ve kemik-implant temas yüzeyininin anlamlı derecede arttığını gözlemlemişlerdir (230).

Membran formundaki TZF'nin tek başına veya biyomateryallerle kombine kullanımının iyileşmede başarılı sonuçlar gösterdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (231). Fakat sıvı formda bulunan, dokuya enjekte edilebilen veya biyomateryallerle kolayca karışabilen bir biyolojik sistemin eksikliği nedeniyle araştırmacılar TZF'nin likit formunu elde etmek için çalışmalara yönelmişlerdir. Choukroun ve ark. rölatif santrifüj kuvvetini azalttıklarında (44 g; 600 rpm, 8dk) TZF'nin içerisindeki lökosit ve trombosit sayısına ek büyüme faktörlerinin yoğunluğunda önemli ölçüde artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu yeni protokolün dokunun rejeneratif kapasitesini arttırabileceğini düşünmüşlerdir. Bu protokol düşük hızda santrifüj konsepti olarak adlandırılmaktadır (232). Düşük santrifüj hızı konseptiyle enjekte edilebilen trombosit zengin fibrin (e-TZF) elde edilmesinde antikoagülan ajanlara ihtiyaç duyulmamaktadır ve cam yerine plastik tüpler kullanılmaktadır. Cam tüplerin aksine plastik tüplerin kullanımı sonucu koagülasyon kaskadı hemen aktive edilmediği için akışkan formda e-TZF elde edilmekte ve 10-15 dk boyunca sıvı formunu korumaktadır (170).

Sıvı haldeki e-TZF, yoğun oranda trombosit ve fibrin içermektedir. Yine sıvı halde elde edilen TZP ile kıyaslandığında daha fazla oranda osteoblast proliferasyonunu arttırmaktadır (180). e-TZF; trombosit, lökosit, tip I kollajen, osteokalsin ve büyüme faktörlerini hapseden üç boyutlu fibrin ağdan oluşmakta ve bu sayede yumuşak ve mineralize doku iyileşmesini arttırabilmektedir. Biyoaktivitesi, kolayca elde edilebilmesi ve akışkanlığı sayesinde diğer biyomateryallerle rahatlıkla karıştırılabilmekte, homojen bir yapı elde edilebilmekte ve çeşitli cerrahi uygulamalarda kolaylıkla kullanılabilir (233).

Choukroun ve ark. TZF'nin defekt alanına kolayca uygulanması amacıyla TZF kutusunu (PRF Box, Process Ltd., Nice, France) geliştirmiş ve kullanmışlardır (175). TZF elde edildikten sonra kutu içerisindeki ızgaraya yerleştirilip kompresör kapağının

kapatıldığında yaklaşık bir dakika içerisinde membran formu almaktadır (234, 235). TZF içerisindeki tüm plazmanın sıkışmasını önlemek için hafif bir basınç uygulanması önerilmektedir (236). TZF'yi çok sert veya çok uzun süre sıkıştırmak, fibrin ağının büzülmesine, büyüme faktörlerinin hemen salınmasına, dehidrasyona ve lökosit içeriğinin hasar görmesine neden olmaktadır (237). Kliniğimizde, fibrin pıhtının membran haline getirilmesinde ve e-TZF'den yapışkan kemik elde edilmesinde TZF kutusu kullanılmaktadır. a-TZF'nin ızgaralar arasında sıkıştırılması sonucu TZF kutusunun alt haznesinde vitronektin ve fibronektinden zengin içerikte plazma sıvısı birikmektedir. Bu plazma sıvısı ile greft materyali karıştırılıp sıvının fazlası gaz tamponla uzaklaştırılmaktadır. Hidrate edilmiş greft materyali ile e-TZF karıştırılmakta ve yapışkan kemik elde edilmektedir.

e-TZF, partiküllü kemik greftleri ile karıştırıldığında yapışkan kemik (sticky bone) oluşmaktadır. Bu yapışkan kemik kolayca ayrılmayan blok halindedir ve güçlü bir şekilde birbirine bağlı fibrin ağı sayesinde ihtiyaca göre şekillendirilebilmektedir. Kemik grefti parçacıkları fibrin matriks içerisinde homojen şekilde dağılmakta ve hacmi artmaktadır. Böylece ihtiyaç duyulan greft miktarı azalmakta ve manipülasyon kolaylaşmaktadır (238). Yapışkan kemik, defekte uygulandığında doku iyileşmesini hızlandırmakta ve iyileşme döneminde kemik kaybını azaltmaktadır. Yapışkan kemik kullanımı karmaşık kemik ogmentasyon prosedürlerinin gereksinimini de ortadan kaldırabilmektedir (181).

Chenchev ve ark. bir vakalarında, travma sonucu 11 no'lu diş kaybı ile birlikte kısmi alveolar kemik kırığı görülen bölgenin ogmentasyonunda e-TZF (700 rpm, 3dk) ile kemik grefti (ksenogreft) kombinasyonu ve membran olarak a-TZF (1300 rpm, 8dk) kullanmışlardır. 4 ay iyileşmeyi bekleyip ardından başarılı şekilde implantı bölgeye yerleştirmişlerdir. Kemik greft materyalinin e-TZF ile infiltrasyonunun, yaranın içindeki büyüme faktörlerinin salınımı ve dolaşımdaki kök hücrelerin yara bölgesine çekilmesinin kolaylaştığını (hızlı anjiyogenez) vurgulamışlardır (239). TZF kullanımının sert ve yumuşak dokuların iyileşmesini hızlandığını ve bölgeyi kapatmak için bariyer membran yerine a-TZF membranının kullanılmasının ise operasyonun maliyetini azalttığını bildirmişlerdir (238).

TZF'nin geliştirilmesi ve kullanımının artması ile birlikte immedat implant uygulamalarımızda iyileşmeyi hızlandıran bir yöntem olduğunu öngördüğümüz için e-TZF

ve allogreft kombinasyonunu çekim socketinin duvarı ile implant arasındaki geniş boşluklara uygulamakta ve a-TZF membran ile dokunun primer kapanmasını sağlamaktayız. Cerrahi uygulamalarımızda, bilimsel dayanağından yararlandığımız çalışmalardan olan: Miron ve ark. (18), Wang ve ark. (180) ve Chenchev ve ark. (238) uyguladıkları iyileşmeyi hızlandıran e-TZF protokolünü (700 rpm, 3 dk) kullanmaktayız. Bu çalışmada amacımız; immediat implantasyonda e-TZF kullanımının peri-implant marjinal kemik yıkımının en hızlı olduğu ilk 3-4 aydaki etkilerini radyografik olarak değerlendirmektir. İmmediat implantasyonlarda e-TZF'nin allogreftlerle birlikte kullanımının; iyileşmeyi desteklemesi ve greft stabilizasyonu ile greft sağ kalımını arttırmasından dolayı iyileşme döneminde peri-implant marjinal kemik yıkımının azalacağını düşündük.

İmmediat implantasyon prosedürü uygulandığında bile alveolar kemik yıkımının engellenemediği bilgisinin ışığında, kemik iliği boşluklarındaki osteojenik hücrelerin e-TZF içerisinden salınan büyüme faktörleri ve çeşitli sitokinler ile greftlenen alana daha hızlı gelebileceği öngörülerek peri-implant defektlere e-TZF ile allogreft kombine olarak uygulanmıştır. Radyografik olarak değerlendirilen mezial ve distal marjinal kemik seviyesindeki değişimler; başlangıç (T0), 3-4. Ay (T1) ve protetik tedavi sonrası 1. yılda (T2) rutin kontrollerde alınan panoramik filmler üzerinde ölçülmüştür. Ölçümler, bir görüntü analiz yazılımı (Image J) kullanılarak cerrahi sürece dahil olmayan bağımsız iki hekim tarafından yapılmıştır. Radyografik distorsiyonu önlemek için her radyografide implantın gerçek uzunluğu referans değeri olarak alınıp uzunluk ölçümü milimetre cinsinden kalibre edilmiştir. T0, T1 ve T2 zamanlarında marjinal kemik seviyesi, implant boynu ile peri-implant kemiğin en derin noktası arasındaki vertikal mesafe olarak ölçülmüştür. e-TZF ile kombine allogreft kullanılan grup (Grup 1) ile sadece allogreft kullanılan grup (Grup 2) arasındaki karşılaştırmada T0 distal ve T1 mezial marjinal kemik seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). T0 distal marjinal kemik seviyesinin, Grup 1'de Grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir. Her iki grupta da implantların yerleştirilme anında soketteki konumlarının standardize edilememesine bağlı olduğu düşünüldüğü için T0 distal marjinal kemik seviyelerinde gruplar arası farklılık önemsizdir. Kemik greftlerine e-TZF eklenmesiyle iyileşmenin destekleneceği, greft materyalinin hacminin artacağı ve kullanılan kemik grefti miktarının azalacağı daha önceki çalışmalarda vurgulanmıştır

(238). Ancak bu avantajlarının yanında TZF'nin kemik oluşumu tamamlanmadan hızlı rezorbe olması ile ogmente edilen bölgede greft partikülleri arasında boşluklar meydana gelebilmektedir. Gruplar arasında T0 mezial marjinal kemik seviyesi bakımından anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen Grup 2'ye kıyasla Grup 1'de T1 mezial marjinal kemik seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. T1 mezialde Grup 1'de Grup 2'ye göre daha az marjinal kemik dolumu olduğu saptanmıştır. Bu durumun allogreft ile karıştırılan e-TZF'nin hızlı rezorpsiyonu sonucunda ogmente edilen bölgedeki greft partiküllerinin çökmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Marjinal kemik seviyesi takibi, implant başarısının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin başında gelmektedir (84). Peri-implant marjinal kemik seviyesi, implantların uzun dönem başarısının değerlendirilmesinde önemli bir belirteçtir. Albrektsson (81), Smith ve Zarb (87) fonksiyon altındaki implant çevresinde marjinal kemik kaybı ilk yıl ortalama 1.5 mm ve takip eden her yıl 0.2 mm'den az ise implantın başarılı sayılabileceği bildirmişlerdir. İmplantların uzun dönem sağ kalımı, primer olarak peri-implant kemik desteğinin korunmasına bağlıdır. Bu nedenle, implantın başarılı sayılabilmesi için marjinal kemik seviyesinin korunması ve osseointegrasyonun sürdürülebilmesi gereklidir (88, 240). Çalışmamızda, grup içi zamana bağlı marjinal kemik seviyelerinin karşılaştırılmasında T0-T1, T1-T2 ve T0-T2 zaman aralıklarında mezial ve distal marjinal kemik seviyelerindeki değişimin hem Grup 1'de hem de Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Tüm zaman aralıklarında marjinal kemik seviyesinde azalma olduğu saptanmıştır. T0-T1 zaman aralığında gözlenen marjinal kemik seviyesindeki değişim, ogmente edilen bölgedeki rejenerasyon kapasitesini göstermektedir. T1-T2 zaman aralığındaki değişim ise gerçek peri-implant marjinal kemik kaybını göstermektedir. Bu ölçülen parametreler farklı olduğu için T0-T1, T1-T2 ve T0-T1 zaman aralıklarındaki marjinal kemik seviyesindeki değişimler kıyaslanamamıştır.

İmplantların uzun dönem başarısının sağlanması için düzenli olarak klinik ve radyografik kontrollerin yapılması önem arz etmektedir. Radyografik kontrollerde implantın çevredeki kemikle ilişkisinin takibi, peri-implant defektlerin ve lezyonun teşhisi radyografiler ile yapılabilmektedir. Takip radyografileri, marjinal kemik seviyesinin değişimini belirli zaman aralıklarında takip etmek için en güvenilir yöntemlerden biri olarak düşünülmektedir.

Periapikal ve panoramik radyografiler rutin implant uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır (90, 241, 242). Fakat periapikal radyografilerin sadece dar bir alanı görüntülemesi ve takip dönemlerinde standardizasyonunun sağlanmasının zorluğu gibi dezavantajları bulunmaktadır. Panoramik radyografiler ise düşük radyasyon dozu ile en iyi görüntülemeyi vermesi sayesinde implant tedavisinde kullanılan en standart görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir (91, 92). Panoramik radyografların dezavantajları ise peri-implant marjinal kemik seviyesinin detaylı görüntülenememesi, özellikle anterior bölgedeki implantların görüntülerinde bozulma ve süperpozisyonlar oluşmasıdır (243). Yapılan bir çok çalışmada panoramik radyografilerin doğru çekildikleri takdirde marjinal kemik seviyesinin değerlendirilmesinde intraoral radyografiler kadar güvenilir olduğu belirtilmiştir (244–246). Radyografiler üç boyutlu bir yapıyı iki boyutlu olarak göstermekte ve özellikle bukkal-lingual yöndeki defektleri doğru yansıtamamaktadır. Bilgisayarlı tomografiler ise daha gelişmiş teknolojilere sahiptirler ve ileri düzey diagnostik performans sergileyebilirler. Fakat bu görüntüleme yöntemlerin kullanımı hem pahalıdır hem de bütün hastalarda rutin uygulama için pratik değildir. Bu nedenle kliniğimizde implant cerrahisinin planlanmasında ve takibinde rutin olarak dijital panoramik radyografiler kullanılmaktadır. Retrospektif çalışmamızda tüm hastalardan alınan dijital panoramik radyografilerin boyutsal doğruluğu her zaman tespit edilemeyeceğinden, Image J programı kullanılarak gerçek uzunluğu bilinen implant boyu, program üzerinde pikseller arası mesafe değeri ile kalibre edilmiştir. Bu kalibrasyon sonucunda implantın mezial ve distal bölgelerindeki kemik seviyesinin değeri program tarafından mm olarak elde edilmiştir. Bu yardımcı dijital ölçüm programı kullanılmasıyla panoramik radyografilerde oluşabilecek görüntüleme ve ölçüm limitasyonlarının azaltılabileceği düşünülmüştür.

Implant çevresi marjinal kemik seviyesi ölçümlerinin takip zamanlarında alınmış olan iki boyutlu panoramik radyografiler üzerinde yapılmış olması, peri-implant marjinal kemik seviyesinin detaylı görüntülenememesi, özellikle anterior bölgedeki implantların görüntülerinde bozulma ve süperpozisyonlar oluşması, implantların bukkal ve lingual marjinal kemik seviyesinin değerlendirilememesi çalışmamızın bir limitasyonudur. Ayrıca, soket duvarı ve implant yüzeyi arasındaki boşluğun hacminin bilinmemesi ve standardize edilememiş olması çalışmamızın bir diğer limitasyonudur.

Ayrıca Covid-19 pandemisi nedeniyle rutin kontrol radyografilerinin alınamaması, çalışmamızda T2 zamanında radyografik veri eksikliğine neden olmuştur.

Çalışma kümemizi oluşturan implantların boy, çap ve sistem verilerinin standardize edilememesi ve implantların 119 hastada eşit dağılım gösterememesi nedeniyle demografik ve implant ait verilerin marjinal kemik seviyesi üzerine etkilerinin değerlendirilememesi çalışmamızın bir diğer limitasyonudur.

Panoramik radyograflerin T0 zamanında immedat implantasyondan sonra kemik ogmentasyonu yapılmadan hemen önce alınmaması, gerçek peri-implant marjinal kemik seviyesinin bilinmemesine yol açmıştır. Bu durum çalışmamızın bir limitasyonudur. Ve T0-T1 zaman aralığında gözlenen marjinal kemik seviyesindeki değişim, ogmente edilen bölgedeki rejenerasyon kapasitesini göstermektedir.

Sonuç olarak;

1. Çalışmamızda; zamana bağlı marjinal kemik seviyelerinin değişimlerinde, grup içi karşılaştırmada hem Grup 1 hem de Grup 2’de T0-T1, T1-T2, T0-T2 zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).
2. T1 mezial marjinal kemik seviyesinin Grup 2’ye kıyasla Grup 1’de anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0.01$).

Çalışmamızın sonuçlarına göre e-TZF’nin immedat implantasyonda peri-implant boşluklara kemik grefti ile birlikte uygulanmasının marjinal kemik kaybının önlenmesi bakımından olumlu bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Çalışma kümesinin az sayıda implant içermesinden dolayı daha büyük örneklem üzerinde daha uzun takip sürelerinin belirlendiği ileri kontrollü klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Marjinal kemik seviyesinin takibi için bilgisayarlı tomografi gibi daha ayrıntılı görüntüleme sağlayan tekniklerin kullanılmasını önermekteyiz.

Çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı çalışma kümemizi oluşturan 189 adet implantın boy, çap ve sistem verileri standardize edilememiştir. Bundan sonra yapılacak ileri çalışmalarda standart gruplar oluşturmanın gerçeğe daha yakın sonuçlar vereceğine inanmaktayız.

Çalışma kümemizi oluşturan implantlar, 119 hastada eşit dağılım göstermediğinden istatistiksel analizlerde problemlerle karşılaşmamıza yol açmıştır. Bu nedenle demografik verilerin marjinal kemik kaybı üzerine etkilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

yapılamamıştır. Yaş, cinsiyet, sistemik durum, sigara kullanımı ve hastanın periodontal geçmişinin marjinal kemik kaybına etkisi değerlendirilememiştir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, çalışmaya katılan her bir bireyden eşit sayıdaki implantın seçilmesinin istatistiksel sonuçları değerlendirmede daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Marjinal kemik seviyesinde değişimlere neden olan mekanizmalarının anlaşılması ve tedavisinin yapılabilmesi için prostetik olarak daha uzun takipli, klinik ve laboratuvar verilerini de içeren kontrollü klinik çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.



6. KAYNAKLAR

1. Funato A, Salama M, ... TI-... of periodontics &, 2007 undefined (n.d.). Timing, positioning, and sequential staging in esthetic implant therapy: a four-dimensional perspective. *europemc.org*.
2. Werbitt M, of PG-IJ, 1992 undefined (n.d.). The Immediate Implant Bone Preservation and Bone Regeneration. *search.ebscohost.com*.
3. & RS-IJ of P, 1992 undefined (n.d.). The use of guided tissue regeneration to facilitate ideal prosthetic placement of implants. *search.ebscohost.com*.
4. Denissen H, Kalk W, ... HV-... J of O&, 1993 undefined (n.d.). Anatomic Considerations for Preventive Implantation. *search.ebscohost.com*.
5. Watzek G, ... RH-... J of O&, 1995 undefined (n.d.). Immediate and delayed implantation for complete restoration of the jaw following extraction of all residual teeth: a retrospective study comparing different types of. *search.ebscohost.com*.
6. Schropp L (2003). *Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study Patient movement and motion artefacts in cone beam CT View project*. *researchgate.net*.
7. Covani U, Cornelini R, Barone A (2003). Bucco-Lingual Bone Remodeling Around Implants Placed into Immediate Extraction Sockets: A Case Series. *Journal of Periodontology* 74: 268–273.
8. Chen ST, Wilson TG, Hämmerle CHF (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.
9. Cornelini R, Cangini F, ... GM-... of P&, 2004 undefined (n.d.). Deproteinized bovine bone and biodegradable barrier membranes to support healing following immediate placement of transmucosal implants: a short-term. *search.ebscohost.com*.
10. Polyzois I, Renvert S, Bosshardt DD, Lang NP, Claffey N (2007). Effect of Bio-Oss® on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone

- defects of different dimensions: An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research* 18: 304–310.
11. Chen ST, Darby IB, Reynolds EC (2007). A prospective clinical study of non-submerged immediate implants: Clinical outcomes and esthetic results. *Clinical Oral Implants Research* 18: 552–562.
 12. Williams D (1999). The Williams dictionary of biomaterials 42.
 13. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 101.
 14. Choukroun J (2014). Advanced PRF & i-PRF: Platelet Concentrates or Blood Concentrates. *Journal of Periodontal Medicine and Clinical Practice*.
 15. Almeida Barros Mourão CF De, Valiense H, Melo ER, Freitas Mourão NBM, Maia MDC (2015). Obtenção da fibrina rica em plaquetas injetável (I-PRF) e sua polimerização com enxerto ósseo: Nota técnica. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes* 42: 421–423.
 16. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J (2017). Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *Journal of Periodontology*. doi:10.1902/jop.2016.160443.
 17. Wend S, Kubesch A, Orłowska A, Al-Maawi S, Zender N, Dias A, Miron RJ, Sader R, Booms P, Kirkpatrick CJ, *et al.* (2017). Reduction of the relative centrifugal force influences cell number and growth factor release within injectable PRF-based matrices. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. doi:10.1007/s10856-017-5992-6.
 18. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, Choukroun J (2017). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical Oral Investigations* 21: 2619–2627.
 19. McCord F, Smales R (2012). Oral diagnosis and treatment planning: Part 7.

- Treatment planning for missing teeth. *British Dental Journal*.
doi:10.1038/sj.bdj.2012.889.
20. Brånemark PI, Breine U, Adell R, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A (1969). Intra-osseous anchorage of dental prostheses: I. Experimental studies. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*.
doi:10.3109/02844316909036699.
 21. Adell R (1981). A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International Journal of Oral Surgery*. doi:10.1016/S0300-9785(81)80077-4.
 22. Branemark PI (1983). Osseointegration and its experimental background. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. doi:10.1016/S0022-3913(83)80101-2.
 23. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, Ohman A (1977). Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery Supplementum*.
 24. Koh RU, Rudek I, Wang HL (2010). Immediate implant placement: Positives and negatives. *Implant Dentistry*. doi:10.1097/ID.0b013e3181d47eaf.
 25. Bholra M, Neely AL, Kolhatkar S (2008). Immediate implant placement: Clinical decisions, advantages, and disadvantages. *Journal of Prosthodontics*.
doi:10.1111/j.1532-849X.2008.00359.x.
 26. Funato A, Salama MA, Ishikawa T, Garber DA, Salama H (2007). Timing, positioning, and sequential staging in esthetic implant therapy: a four-dimensional perspective. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*.
doi:10.11607/prd.00.0753.
 27. Esposito MAB, Koukoulopoulou A, Coulthard P, Worthington H V. (2006). Interventions for replacing missing teeth: Dental implants in fresh extraction sockets (immediate, immediate-delayed and delayed implants). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD005968.pub2.
 28. Den Hartog L, Huddleston Slater JJR, Vissink A, Meijer HJA, Raghoobar GM

- (2008). Treatment outcome of immediate, early and conventional single-tooth implants in the aesthetic zone: A systematic review to survival, bone level, soft-tissue, aesthetics and patient satisfaction. *Journal of Clinical Periodontology*. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01330.x.
29. Schulte W, Kleineikenscheidt H, Lindner K, Schareyka R (1978). [The Tübingen immediate implant in clinical studies]. *Deutsche zahnärztliche Zeitschrift*.
 30. Block MS, Kent JN (1991). Placement of endosseous implants into tooth extraction sites. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/0278-2391(91)90302-3.
 31. D. S-A, G. C (1997). The ways and wherefores of immediate placement of implants into fresh extraction sites: A literature review. *Journal of Periodontology*.
 32. Atallah K, Chee LF, Peng LL, Tho CY, Wei WCS, Baig MR (2008). Implant placement in extraction sockets: a short review of the literature and presentation of a series of three cases. *The Journal of oral implantology*. doi:10.1563/1548-1336(2008)34[97:PIESA]2.0.CO;2.
 33. Hämmerle CHF, Chen ST, Wilson TG (2004). Consensus statements and recommended clinical procedures regarding the placement of implants in extraction sockets. *The International journal of oral & maxillofacial implants*.
 34. Lang NP, Pun L, Lau KY, Li KY, Wong MCM (2012). A systematic review on survival and success rates of implants placed immediately into fresh extraction sockets after at least 1 year. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02372.x.
 35. De Rouck T, Collys K, Cosyn J (2008). Immediate single-tooth implants in the anterior maxilla: A 1-year case cohort study on hard and soft tissue response. *Journal of Clinical Periodontology*. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01235.x.
 36. Rosenquist B, Grenthe B (1996). Immediate placement of implants into extraction sockets: implant survival. *Implant Dentistry*. doi:10.1097/00008505-199600540-00032.
 37. Chen ST, Beagle J, Jensen SS, Chiapasco M, Darby I (2009). Consensus statements

- and recommended clinical procedures regarding surgical techniques. *The International journal of oral & maxillofacial implants*.
38. Davies JE (2003). Understanding Peri-Implant Endosseous Healing. *Journal of Dental Education*. doi:10.1002/j.0022-0337.2003.67.8.tb03681.x.
 39. Park JY, Davies JE (2000). Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1034/j.1600-0501.2000.011006530.x.
 40. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J (2003). De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clinical oral implants research*.
 41. Søballe K (1993). Hydroxyapatite ceramic coating for bone implant fixation. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. doi:10.3109/17453679309155636.
 42. Puleo DA, Nanci A (1999). Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials*. doi:10.1016/S0142-9612(99)00160-X.
 43. Singer AJ, Clark RAF (1999). Cutaneous wound healing. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJM199909023411006.
 44. Werner S, Grose R (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*. doi:10.1152/physrev.2003.83.3.835.
 45. Shetty V BC (1992). The physiology of wound healing. In: L.J. Peterson, editor. *Principles of oral and maxillofacial surgery*, 2nd editio Philadelphia: J.P. Lippincott Company, pp 3–18.
 46. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J (2003). Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites: An experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology*. doi:10.1034/j.1600-051X.2003.00366.x.
 47. Davies JE, Hosseini MH (2000). Histodynamics of Endosseous Wound Healing. *Bone Engineering*.
 48. Watzek G (1996). Endosseous implants: Scientific and clinical aspects. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 55: 786.

49. Stanford CM, Brand RA (1999). Toward an understanding of implant occlusion and strain adaptive bone modeling and remodeling. *The Journal of prosthetic dentistry*. doi:10.1016/S0022-3913(99)70209-X.
50. Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D (2017). Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontology 2000*. doi:10.1111/prd.12179.
51. Monje A, Ravidà A, Wang H-L, Helms J, Brunski J (2019). Relationship Between Primary/Mechanical and Secondary/Biological Implant Stability. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. doi:10.11607/jomi.19suppl.g1.
52. Osborn JF, Newesely H (1980). Dynamic aspects of the implant-bone-interface. *Dental Implants*.
53. Hoshaw SJ, Brunski JB, Cochran GVB (1994). Mechanical loading of Brånemark implants affects interfacial bone modeling and remodeling. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*.
54. Listgarten MA (1996). Soft and hard tissue response to endosseous dental implants. *Anatomical Record*. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199606)245:2<410::AID-AR20>3.0.CO;2-R.
55. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O (2005). Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*. doi:10.1016/j.micron.2005.07.008.
56. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A (2014). Diabetes and oral implant failure: A systematic review. *Journal of Dental Research*. doi:10.1177/0022034514538820.
57. Mombelli A, Cionca N (2006). Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01354.x.
58. Bornstein MM, Cionca N, Mombelli A (2009). Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. *The International journal of oral & maxillofacial implants*.
59. Kudo M, Matsui Y, Ohno K, Michi K (2001). A histomorphometric study of the

- tissue reaction around hydroxyapatite implants irradiated after placement. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1053/joms.2001.20998.
60. McDonald AR, Pogrel MA, Sharma A (1998). Effects of chemotherapy on osseointegration of implants: a case report. *The Journal of oral implantology*. doi:10.1563/1548-1336(1998)024<0011:EOCOOO>2.3.CO;2.
 61. Callahan BC, Lisecki EJ, Banks RE, Dalton JE, Cook SD, Wolff JD (1995). The effect of warfarin on the attachment of bone to hydroxyapatite-coated and uncoated porous implants. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. doi:10.2106/00004623-199502000-00008.
 62. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P (1998). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *European Journal of Oral Sciences*. doi:10.1046/j.0909-8836..t01-2-.x.
 63. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U (1999). A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants: A 20-month clinical study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/s0901-5027(99)80163-5.
 64. Misch CE (2008). Bone Density: A Key Determinant for Treatment Planning. *Contemporary Implant Dentistry*. doi:10.1097/00008505-199901000-00013.
 65. Esposito M, Ardebili Y, Worthington H V. (2014). Interventions for replacing missing teeth: Different types of dental implants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD003815.pub4.
 66. Stanford CM, Schneider GB (2004). Functional behaviour of bone around dental implants. *Gerodontology*. doi:10.1111/j.1741-2358.2004.00006.x.
 67. Eriksson RA, Albrektsson T (1984). The effect of heat on bone regeneration: An experimental study in the rabbit using the bone growth chamber. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/0278-2391(84)90417-8.
 68. Javed F, Ahmed H, Crespi R, Romanos G (2013). Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: Factors of influence and evaluation.

- Interventional Medicine and Applied Science*. doi:10.1556/IMAS.5.2013.4.3.
69. Lioubavina-Hack N, Lang NP, Karring T (2006). Significance of primary stability for osseointegration of dental implants. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/j.1600-0501.2005.01201.x.
 70. Morris HF, Manz MC, Tarolli JH (1997). Success of multiple endosseous dental implant designs to second-stage surgery across study sites. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/S0278-2391(16)31201-0.
 71. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J (1981). Osseointegrated titanium implants: Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthopaedica*. doi:10.3109/17453678108991776.
 72. Truhlar RS, Morris HF, Ochi S (2000). Implant surface coating and bone quality-related survival outcomes through 36 months post-placement of root-form endosseous dental implants. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. doi:10.1902/annals.2000.5.1.109.
 73. De Bruyn H, Christiaens V, Doornewaard R, Jacobsson M, Cosyn J, Jacquet W, Vervaeke S (2017). Implant surface roughness and patient factors on long-term peri-implant bone loss. *Periodontology 2000*. doi:10.1111/prd.12177.
 74. Morris HF, Ochi S, Spray JR, Olson JW (2000). Periodontal-type measurements associated with hydroxyapatite-coated and non-HA-coated implants: uncovering to 36 months. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. doi:10.1902/annals.2000.5.1.56.
 75. Manz MC, Morris HF (1997). Radiographic assessment of peri-implant vertical bone loss: DICRG interim report no. 9. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/S0278-2391(16)31199-5.
 76. Manz MC (2000). Factors associated with radiographic vertical bone loss around implants placed in a clinical study. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. doi:10.1902/annals.2000.5.1.137.
 77. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A (2015). Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*.

doi:10.1016/j.jdent.2015.03.003.

78. Bahrami G, Væth M, Kirkevang LL, Wenzel A, Isidor F (2017). The impact of smoking on marginal bone loss in a 10-year prospective longitudinal study. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. doi:10.1111/cdoe.12260.
79. Mishra SK, Chowdhary R (2014). Heat generated by dental implant drills during osteotomy-A review. *Journal of Indian Prosthodontist Society*. doi:10.1007/s13191-014-0350-6.
80. Lambert PM, Morris HF, Ochi S (1997). Positive effect of surgical experience with implants on second-stage implant survival. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/S0278-2391(16)31192-2.
81. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *The International journal of oral & maxillofacial implants*.
82. Zarb GA, Albrektsson T (1998). Consensus report: towards optimized treatment outcomes for dental implants. *The Journal of prosthetic dentistry*. doi:10.1016/S0022-3913(98)70048-4.
83. Morris HF, Ochi S (2000). Clinical studies of endosseous dental implants: the good, the bad and the ugly. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. doi:10.1902/annals.2000.5.1.6.
84. Schwartz-Arad D, Herzberg R, Levin L (2005). Evaluation of Long-Term Implant Success. *Journal of Periodontology*. doi:10.1902/jop.2005.76.10.1623.
85. Misch CE, Perel ML, Wang HL, Sammartino G, Galindo-Moreno P, Trisi P, Steigmann M, Rebaudi A, Palti A, Pikos MA, *et al.* (2008). Implant success, survival, and failure: The International Congress of Oral Implantologists (ICOI) pisa consensus conference. *Implant Dentistry*. doi:10.1097/ID.0b013e3181676059.
86. Misch CE (2015). An Implant is Not a Tooth: A Comparison of Periodontal Indices. *Dental implant prosthetics*.
87. Smith DE, Zarb GA (1989). Criteria for success of osseointegrated endosseous

- implants. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. doi:10.1016/0022-3913(89)90081-4.
88. Salamanca E, Lin JCY, Tsai CY, Hsu YS, Huang HM, Teng NC, Wang PD, Feng SW, Chen MS, Chang WJ (2017). Dental Implant Surrounding Marginal Bone Level Evaluation: Platform Switching versus Platform Matching - One-Year Retrospective Study. *BioMed Research International*. doi:10.1155/2017/7191534.
 89. Oh T-J, Yoon J, Misch CE, Wang H-L (2002). The Causes of Early Implant Bone Loss: Myth or Science? *Journal of Periodontology*. doi:10.1902/jop.2002.73.3.322.
 90. Pan YH, Lin HK, Lin JCY, Hsu YS, Wu YF, Salamanca E, Chang WJ (2019). Evaluation of the peri-implant bone level around platform-switched dental implants: A retrospective 3-year radiographic study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. doi:10.3390/ijerph16142570.
 91. Harris D, Buser D, Dula K, Gröndahl K, Jacobs R, Lekholm U, Nakielny R, Van Steenberghe D, Van Der Stelt P (2002). E.A.O. guidelines for the use of diagnostic imaging in implant dentistry: A consensus workshop organized by the European Association for Osseointegration in Trinity College Dublin. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1034/j.1600-0501.2002.130518.x.
 92. Vazquez L, Saulacic N, Belser U, Bernard JP (2008). Efficacy of panoramic radiographs in the preoperative planning of posterior mandibular implants: A prospective clinical study of 1527 consecutively treated patients. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01402.x.
 93. Dula K, Buser D (1996). Computertomographie/Orale Implantologie. Dental-CT: Ein Programm zur computertomographischen Darstellung der Keifer. Indikationen zur präimplantologischen Abklärung. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin = Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie = Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia / SSO*.
 94. Frei C, Buser D, Dula K (2004). Study on the necessity for cross-section imaging of the posterior mandible for treatment planning of standard cases in implant dentistry. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/j.1600-0501.2004.01032.x.
 95. Dula K, Mini R, Lambrecht JT, Van Der Stelt PF, Schneeberger P, Clemens G,

- Sanderink H, Buser D (1997). Hypothetical mortality risk associated with spiral tomography of the maxilla and mandible prior to endosseous implant treatment. *European Journal of Oral Sciences*. doi:10.1111/j.1600-0722.1997.tb00190.x.
96. Koyuncuoğlu CZ, Tuncer Ö, Yassıbağ Sunar Z, Saylan I, Metin S, Horasan S, Kantarcı A (2020). Use of Cone-beam Computed Tomography in Regenerative Treatment of Residual Bone Gaps around Implants: A Feasibility Study. *Meandros Medical and Dental Journal*. doi:10.4274/meandros.galenos.2018.77487.
97. Araújo MG, da Silva JCC, de Mendonça AF, Lindhe J (2015). Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man: A randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research* 26: 407–412.
98. Lofthag-Hansen S, Huumonen S, Gröndahl K, Gröndahl HG (2007). Limited cone-beam CT and intraoral radiography for the diagnosis of periapical pathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. doi:10.1016/j.tripleo.2006.01.001.
99. Farina R, Trombelli L (2013). Wound Healing of Extraction Sockets. *Oral Wound Healing: Cell Biology and Clinical Management*. doi:10.1002/9781118704509.ch8.
100. Greenstein G, Cavallaro J (2013). Managing the buccal gap and plate of bone: immediate dental implant placement. *Dentistry today*.
101. Paolantonio M, Dolci M, Scarano A, D'Archivio D, Placido G Di, Tumini V, Piattelli A (2001). Immediate Implantation in Fresh Extraction Sockets. A Controlled Clinical and Histological Study in Man. *Journal of Periodontology*. doi:10.1902/jop.2001.72.11.1560.
102. Ferrus J, Cecchinato D, Pjetursson EB, Lang NP, Sanz M, Lindhe J (2010). Factors influencing ridge alterations following immediate implant placement into extraction sockets. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01825.x.
103. Tomasi C, Sanz M, Cecchinato D, Pjetursson B, Ferrus J, Lang NP, Lindhe J (2010). Bone dimensional variations at implants placed in fresh extraction sockets: A multilevel multivariate analysis. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01848.x.

104. Mehta H, Shah S (2015). Management of Buccal Gap and Resorption of Buccal Plate in Immediate Implant Placement: A Clinical Case Report. *Journal of international oral health : JIOH*.
105. Araújo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J (2005). Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00726.x.
106. Denissen HW, Kalk W, Veldhuis HA, van Waas MA (1993). Anatomic consideration for preventive implantation. *The International journal of oral & maxillofacial implants*.
107. Sclar AG (1999). Preserving alveolar ridge anatomy following tooth removal in conjunction with immediate implant placement. The Bio-Col technique. *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. doi:10.1016/s1061-3315(18)30050-7.
108. Botticelli D, Berglundh T, Lindhe J (2004). Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *Journal of Clinical Periodontology*. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00565.x.
109. Araújo MG, Wennström JL, Lindhe J (2006). Modeling of the buccal and lingual bone walls of fresh extraction sites following implant installation. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01315.x.
110. Sanz M, Cecchinato D, Ferrus J, Pjetursson EB, Lang NP, Lindhe J (2010). A prospective, randomized-controlled clinical trial to evaluate bone preservation using implants with different geometry placed into extraction sockets in the maxilla. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01824.x.
111. Viña-Almunia J, Candel-Martí ME, Cervera-Ballester J, García-Mira B, Calvo-Guirado JL, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M (2013). Buccal Bone Crest Dynamics After Immediate Implant Placement and Ridge Preservation Techniques. *Implant Dentistry*. doi:10.1097/id.0b013e318287a947.
112. Chen ST, Darby IB, Adams GG, Reynolds EC (2005). A prospective clinical study

- of bone augmentation techniques at immediate implants. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/j.1600-0501.2004.01093.x.
113. Al-Sulaimani AF, Mokeem SA, Anil S (2013). Peri-implant defect augmentation with autogenous bone: A study in beagle dogs. *Journal of Oral Implantology*. doi:10.1563/AAID-JOI-D-10-00132.
 114. Santos PL, Gulinelli JL, Telles CDS, Betoni Júnior W, Okamoto R, Chiacchio Buchignani V, Queiroz TP (2013). Bone substitutes for peri-implant defects of postextraction implants. *International Journal of Biomaterials*. doi:10.1155/2013/307136.
 115. Kumar P, Vinita B, Fathima G (2013). Bone grafts in dentistry. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. doi:10.4103/0975-7406.113312.
 116. Brett E, Flacco J, Blackshear C, Longaker MT, Wan DC (2017). Biomimetics of Bone Implants: The Regenerative Road. *BioResearch Open Access*. doi:10.1089/biores.2016.0044.
 117. P.V. G, H. D, E. T (2005). Bone substitutes: an update. *Injury*.
 118. Laurencin C, Khan Y, El-Amin SF (2006). Bone graft substitutes. *Expert Review of Medical Devices*. doi:10.1586/17434440.3.1.49.
 119. YUKNA RA (1993). Synthetic bone grafts in periodontics. *Periodontology 2000*. doi:10.1111/j.1600-0757.1993.tb00210.x.
 120. Perry CR (1999). Bone repair techniques, bone graft, and bone graft substitutes. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. doi:10.1097/00003086-199903000-00010.
 121. Rogers GF, Greene AK (2012). Autogenous bone graft: Basic science and clinical implications. *Journal of Craniofacial Surgery*. doi:10.1097/SCS.0b013e318241dcba.
 122. Tang CL, Mahoney JL, McKee MD, Richards RR, Waddell JP, Louie B, Yoo D (1998). Donor site morbidity following vascularized fibular grafting. *Microsurgery*. doi:10.1002/(SICI)1098-2752(1998)18:6<383::AID-MICR8>3.0.CO;2-5.

123. Contar CMM, Sarot JR, da Costa MB, Bordini J, de Lima AAS, Alanis LRA, Trevilatto PC, Machado MÂN (2011). Fresh-frozen bone allografts in maxillary ridge augmentation: histologic analysis. *The Journal of oral implantology*. doi:10.1563/AAID-JOI-D-09-00108.
124. BUser D (1993). Localized Ridge Augmentation Using Guided Bone Regeneration . I . Surgical Procedure in the Maxilla Simultaneous approach of GBR Staged approach of GBR. *Ijprd*.
125. Block JE, Poser J (1995). Does xenogenic demineralized bone matrix have clinical utility as a bone graft substitute? *Medical Hypotheses*. doi:10.1016/0306-9877(95)90195-7.
126. Tomford WW (1995). Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. doi:10.2106/00004623-199511000-00017.
127. Leonetti JA, Koup R (2003). Localized maxillary ridge augmentation with a block allograft for dental implant placement: Case reports. *Implant Dentistry*. doi:10.1097/01.ID.0000078233.89631.F8.
128. Misch CE, Dietsch F (1993). Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dentistry*. doi:10.1097/00008505-199309000-00023.
129. Bauer TW, Muschler GF (2000). Bone Graft Materials. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. doi:10.1097/00003086-200002000-00003.
130. Betz RR (2002). Limitations of autograft and allograft: New synthetic solutions. *Orthopedics*. doi:10.3928/0147-7447-20020502-04.
131. Urist MR, Dawson E (1981). Intertransverse process fusion with the aid of chemosterilized autolyzed antigen-extracted allogeneic (AAA) bone. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. doi:10.1097/00003086-198101000-00016.
132. BRUNSVOLD MA, MELLONIG JT (1993). Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontology 2000*. doi:10.1111/j.1600-0757.1993.tb00209.x.
133. Kökden A, Türker M (1999). ORAL ve MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE

134. Ripamonti U (1996). Osteoinduction in porous hydroxyapatite implanted in heterotopic sites of different animal models. *Biomaterials*. doi:10.1016/0142-9612(96)80752-6.
135. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. doi:10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x.
136. Andrew JG, Hoyland JA, Freemont AJ, Marsh DR (1995). Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures. *Bone*. doi:10.1016/8756-3282(95)90191-4.
137. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, platelet-rich fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: Current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. doi:10.32098/mltj.01.2014.02.
138. Bielecki T, M. Dohan Ehrenfest D (2012). Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF): Surgical Adjuvants, Preparations for In Situ Regenerative Medicine and Tools for Tissue Engineering. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. doi:10.2174/138920112800624292.
139. Monaco JAL, Lawrence WT (2003). Acute wound healing: An overview. *Clinics in Plastic Surgery*. doi:10.1016/S0094-1298(02)00070-6.
140. BORNFELDT KE, RAINES EW, GRAVES LM, SKINNER MP, KREBS EG, ROSS R (1995). Platelet-derived Growth Factor: Distinct Signal Transduction Pathways Associated with Migration versus Proliferation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb26691.x.
141. Giannobile W V., Hernandez RA, Finkelman RD, Ryan S, Kiritsy CP, D'Andrea M, Lynch SE (1996). Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal

- regeneration in *Macaca fascicularis*. *Journal of Periodontal Research*. doi:10.1111/j.1600-0765.1996.tb00497.x.
142. Epstein FH, Border WA, Noble NA (1994). Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJM199411103311907.
 143. Pfeilschifter J, Oechsner M, Naumann A, Gronwald RGK, Minne HW, Ziegler R, Pfeilschifter J (1990). Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors: A comparison between insulin-like growth factor i, platelet-derived growth factor, and transforming growth factor β . *Endocrinology*. doi:10.1210/endo-127-1-69.
 144. Butt AJ, Firth SM, Baxter RC (1999). The IGF axis and programmed cell death. *Immunology and Cell Biology*. doi:10.1046/j.1440-1711.1999.00822.x.
 145. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel D V., Ferrara N (1989). Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. doi:10.1126/science.2479986.
 146. Blair P, Flaumenhaft R (2009). Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Reviews*. doi:10.1016/j.blre.2009.04.001.
 147. Nevins M, Giannobile W V., McGuire MK, Kao RT, Mellonig JT, Hinrichs JE, McAllister BS, Murphy KS, McClain PK, Nevins ML, *et al.* (2005). Platelet-Derived Growth Factor Stimulates Bone Fill and Rate of Attachment Level Gain: Results of a Large Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of Periodontology*. doi:10.1902/jop.2005.76.12.2205.
 148. Ridgway HK, Mellonig JT, Cochran DL (2008). Human histologic and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate for the treatment of periodontal intraosseous defects. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. doi:10.11607/prd.00.0794.
 149. Kaigler D, Avila G, Wisner-Lynch L, Nevins ML, Nevins M, Rasperini G, Lynch SE, Giannobile W V. (2011). Platelet-derived growth factor applications in periodontal and peri-implant bone regeneration. *Expert Opinion on Biological Therapy*. doi:10.1517/14712598.2011.554814.

150. Graves DT, Kang YM, Kose KN (1994). Growth factors in periodontal regeneration. *Compendium (Newtown, Pa) Supplement*. doi:10.1177/2229411220140201.
151. O. A, W.V. G (2002). Growth factor delivery to re-engineer periodontal tissues. *Current Pharmaceutical Biotechnology*.
152. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT (2004). Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thrombosis and Haemostasis*. doi:10.1160/TH03-07-0440.
153. 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 Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. doi:10.1016/j.tripleo.2009.06.044.
154. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, Miron RJ (2016). Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical Oral Investigations* 20: 2353–2360.
155. Lubkowska A, Dolegowska B, Banfi G (2012). Growth factor content in PRP and their applicability in medicine. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*.
156. Matras H, Dinges HP, Lassmann H, Mamoli B (1972). Zur nahtlosen interfazikulären Nerven transplantation im tierexperiment. *Wiener Medizinische Wochenschrift*.
157. MOESSON MW, SIEBENLIST KR, MEH DA (2006). The Structure and Biological Features of Fibrinogen and Fibrin. *Annals of the New York Academy of Sciences*. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03491.x.
158. CLARK RAF (2006). Fibrin and Wound Healing. *Annals of the New York Academy of Sciences*. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03522.x.
159. Matras H (1985). Fibrin seal: The state of the art. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/0278-2391(85)90129-6.

160. Arora S, Agnihotri N (2017). Platelet Derived Biomaterials for Therapeutic Use: Review of Technical Aspects. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. doi:10.1007/s12288-016-0669-8.
161. Amable PR, Carias RBV, Teixeira MVT, Da Cruz Pacheco Í, Corrêa Do Amaral RJF, Granjeiro JM, Borojevic R (2013). Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: Optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Research and Therapy*. doi:10.1186/scrt218.
162. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. doi:10.1016/S1079-2104(98)90029-4.
163. Bashutski JD, Wang HL (2008). Role of platelet-rich plasma in soft tissue root-coverage procedures: a review. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*.
164. Cáceres M, Hidalgo R, Sanz A, Martínez J, Riera P, Smith PC (2008). Effect of Platelet-Rich Plasma on Cell Adhesion, Cell Migration, and Myofibroblastic Differentiation in Human Gingival Fibroblasts. *Journal of Periodontology*. doi:10.1902/jop.2008.070395.
165. Schlegel KA, 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*. doi:10.1016/j.biomaterials.2003.12.043.
166. Thorwarth M, Wehrhan F, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J, Schlegel KA (2006). PRP modulates expression of bone matrix proteins in vivo without long-term effects on bone formation. *Bone*. doi:10.1016/j.bone.2005.06.020.
167. Schlegel KA, Zimmermann R, Thorwarth M, Neukam FW, Klongnoi B, Nkenke E, Felszeghy E (2007). Sinus floor elevation using autogenous bone or bone substitute combined with platelet-rich plasma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. doi:10.1016/j.tripleo.2007.04.021.
168. Pocaterra A, Caruso S, Bernardi S, Scagnoli L, Continenza MA, Gatto R (2016).

- Effectiveness of platelet-rich plasma as an adjunctive material to bone graft: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/j.ijom.2016.02.012.
169. Lacoste E, Martineau I, Gagnon G (2003). Platelet Concentrates: Effects of Calcium and Thrombin on Endothelial Cell Proliferation and Growth Factor Release. *Journal of Periodontology*. doi:10.1902/jop.2003.74.10.1498.
170. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ (2017). Behavior of gingival fibroblasts on titanium implant surfaces in combination with either injectable-PRF or PRP. *International Journal of Molecular Sciences*. doi:10.3390/ijms18020331.
171. Karp JM, Sarraf F, Shoichet MS, Davies JE (2004). Fibrin-filled scaffolds for bone-tissue engineering: An in vivo study. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*. doi:10.1002/jbm.a.30147.
172. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A (2001). Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie*.
173. Lundquist R, Dziegiel MH, Ågren MS (2008). Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair and Regeneration*. doi:10.1111/j.1524-475X.2007.00344.x.
174. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.012.
175. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.011.
176. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier J-B (2010). Three-

- Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. *Journal of Periodontology*. doi:10.1902/jop.2009.090531.
177. Choukroun J, Miron RJ (2017). Platelet Rich Fibrin: A Second-Generation Platelet Concentrate. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*. doi:10.1002/9781119406792.ch1.
 178. Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Les C, Sader R, Kirkpatrick CJ, Choukroun J (2014). Advanced platelet-rich fibrin: A new concept for cell- Based tissue engineering by means of inflammatory cells. *Journal of Oral Implantology*. doi:10.1563/aaid-joi-D-14-00138.
 179. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, Choukroun J (2017). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical Oral Investigations* 21: 2619–2627.
 180. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ (2018). Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets*. doi:10.1080/09537104.2017.1293807.
 181. Soni R, Priya A, Mishra N, Yadav H, T J (2019). Utilizing autologous growth factors enriched bone graft matrix (sticky bone) and Platelet rich fibrin (PRF) membrane to enable dental implant placement: A case report. *IP Annals of Prosthodontics and Restorative Dentistry*. doi:10.18231/j.aprd.2019.005.
 182. Cornelini R, Scarano A, Covani U, Petrone G, Piattelli A (2000). Immediate One-Stage Postextraction Implant: A Human Clinical and Histologic Case Report. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*.
 183. Botticelli D, Berglundh T, Buser D, Lindhe J (2003). The jumping distance revisited: An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1034/j.1600-0501.2003.140105.x.
 184. Chen ST, Wilson TG, Hämmerle CHF (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*.

185. Ortega-Martínez J, Pérez-Pascual T, Mareque-Bueno S, Hernández-Alfaro F, Ferrés-Padró E (2012). Immediate implants following tooth extraction. A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. doi:10.4317/medoral.17469.
186. Schropp L, Isidor F (2008). Timing of implant placement relative to tooth extraction. *Journal of Oral Rehabilitation*. doi:10.1111/j.1365-2842.2007.01827.x.
187. Vignoletti F, Johansson C, Albrektsson T, De Sanctis M, San Roman F, Sanz M (2009). Early healing of implants placed into fresh extraction sockets: An experimental study in the beagle dog. de novo bone formation. *Journal of Clinical Periodontology*. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01363.x.
188. Vignoletti F, De Sanctis M, Berglundh T, Abrahamsson I, Sanz M (2009). Early healing of implants placed into fresh extraction sockets: An experimental study in the beagle dog. II: Ridge alterations. *Journal of Clinical Periodontology*. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01439.x.
189. Clementini M, Tiravia L, De Risi V, Vittorini Orgeas G, Mannocci A, De Sanctis M (2015). Dimensional changes after immediate implant placement with or without simultaneous regenerative procedures: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. doi:10.1111/jcpe.12423.
190. Spinato S, Agnini A, Chiesi M, Agnini AM, Wang HL (2012). Comparison between graft and no-graft in an immediate placed and immediate nonfunctional loaded implant. *Implant Dentistry*. doi:10.1097/ID.0b013e318248866c.
191. Becker W, Becker BE, Polizzi G, Bergstrom C (1994). Autogenous bone grafting of bone defects adjacent to implants placed into immediate extraction sockets in patients: A prospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*.
192. Van Steenberghe D, Callens A, Geers L, Jacobs R (2000). The clinical use of deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration in conjunction with immediate implant installation. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1034/j.1600-0501.2000.011003210.x.

193. Marx RE (2007). Bone and Bone Graft Healing. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. doi:10.1016/j.coms.2007.07.008.
194. Stern A, Barzani G (2015). Autogenous Bone Harvest for Implant Reconstruction. *Dental Clinics of North America*. doi:10.1016/j.cden.2014.10.011.
195. Pandit N, Pandit I (2016). Autogenous bone grafts in periodontal practice: A literature review. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization*. doi:10.4103/2231-0754.176247.
196. Al-Abedalla K, Torres J, Cortes ARG, Wu X, Nader SA, Daniel N, Tamimi F (2015). Bone augmented with allograft onlays for implant placement could be comparable with native bone. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/j.joms.2015.06.151.
197. Norton MR WJ (2002). Dental implants placed in extraction sites implanted with bioactive glass: human histology and clinical outcome. *Int J Oral Maxillofac Implants* 7: 249–257.
198. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM (2012). Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Current pharmaceutical biotechnology*. doi:10.2174/138920112800624472.
199. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P (2013). Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: A prospective randomized controlled study. *Implant Dentistry*. doi:10.1097/ID.0b013e3182906eb3.
200. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM (2009). Sinus Floor Augmentation With Simultaneous Implant Placement Using Choukroun's Platelet-Rich Fibrin as the Sole Grafting Material: A Radiologic and Histologic Study at 6 Months. *Journal of Periodontology*. doi:10.1902/jop.2009.090252.
201. Jang ES, Park JW, Kweon H, Lee KG, Kang SW, Baek DH, Choi JY, Kim SG

- (2010). Restoration of peri-implant defects in immediate implant installations by Choukroun platelet-rich fibrin and silk fibroin powder combination graft. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. doi:10.1016/j.tripleo.2009.10.038.
202. Marrelli M, Tatullo M (2013). Influence of PRF in the healing of bone and gingival tissues. Clinical and histological evaluations. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*.
203. Ghanem WA (2015). Role of horizontal gap on the success of immediate implant. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/j.ijom.2015.08.090.
204. Kabi, S., Kar, R., Samal, D., Deepak, K. C., Kar, I. B., & Mishra N (2020). Immediate dental implant placement with or without autogenous bone graft: A comparative study. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 11(1), 46 11: 46.
205. Meraw SJ, Reeve CM, Lohse CM, Sioussat TM (2000). Treatment of Peri-Implant Defects With Combination Growth Factor Cement. *Journal of Periodontology*. doi:10.1902/jop.2000.71.1.8.
206. Lutz R, Park J, Felszeghy E, Wiltfang J, Nkenke E, Schlegel KA (2008). Bone regeneration after topical BMP-2-gene delivery in circumferential peri-implant bone defects. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01526.x.
207. Cochran DL, Schenk R, Buser D, Wozney JM, Jones AA (1999). Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Stimulation of Bone Formation Around Endosseous Dental Implants. *Journal of Periodontology*. doi:10.1902/jop.1999.70.2.139.
208. Clark RAF (1985). Cutaneous tissue repair: Basic biologic considerations. I. *Journal of the American Academy of Dermatology*. doi:10.1016/S0190-9622(85)70213-7.
209. Diegelmann RF, Evans MC (2004). Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Frontiers in Bioscience*. doi:10.2741/1184.
210. Carreira AC, Lojudice FH, Halesik E, Navarro RD, Sogayar MC, Granjeiro JM (2014). Bone morphogenetic proteins: Facts, challenges, and future perspectives.

Journal of Dental Research. doi:10.1177/0022034513518561.

211. Boden SD (1999). Bioactive factors for bone tissue engineering. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. doi:10.1097/00003086-199910001-00009.
212. Khan SN, Tomin E, Lane JM (2000). Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthopedic Clinics of North America*. doi:10.1016/S0030-5898(05)70158-9.
213. Kobayashi M, Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H (2015). In vitro immunological and biological evaluations of the angiogenic potential of platelet-rich fibrin preparations: a standardized comparison with PRP preparations. *International Journal of Implant Dentistry*. doi:10.1186/s40729-015-0032-0.
214. Khiste SV, Naik Tari R (2013). Platelet-Rich Fibrin as a Biofuel for Tissue Regeneration. *ISRN Biomaterials*. doi:10.5402/2013/627367.
215. Chow TW, McIntire L V., Peterson DM (1983). Importance of plasma fibronectin in determining PFP and PRP clot mechanical properties. *Thrombosis Research*. doi:10.1016/0049-3848(83)90146-9.
216. Whitman DH, Berry RL, Green DM (1997). Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/S0278-2391(97)90187-7.
217. Kim SG, Kim WK, Park JC, Kim HJ (2002). A comparative study of osseointegration of avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1053/joms.2002.34413.
218. ArRejaie A, Al-Harbi F, Alagl A, Hassan K (2016). Platelet-Rich Plasma Gel Combined with Bovine-Derived Xenograft for the Treatment of Dehiscence Around Immediately Placed Conventionally Loaded Dental Implants in Humans: Cone Beam Computed Tomography and Three-Dimensional Image Evaluation. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. doi:10.11607/jomi.3859.
219. You TM, Choi BH, Li J, Jung JH, Lee HJ, Lee SH, Jeong SM (2007). The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral*

- Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. doi:10.1016/j.tripleo.2006.11.042.
220. Taschieri S, Lolato A, Ofer M, Testori T, Francetti L, Del Fabbro M (2017). Immediate post-extraction implants with or without pure platelet-rich plasma: a 5-year follow-up study. *Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1007/s10006-017-0609-2.
221. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 101: e45–e50.
222. Dohan Ehrenfest DM, Doglioli P, de Peppo GM, Del Corso M, Charrier JB (2010). Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. *Archives of Oral Biology*. doi:10.1016/j.archoralbio.2010.01.004.
223. Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G, Sacco L, Batani T, Rezzani R (2011). Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy Research and Technique*. doi:10.1002/jemt.20968.
224. Zhou J, Li X, Sun X, Qi M, Chi M, Yin L, Zhou Y (2018). Bone regeneration around immediate placed implant of molar teeth with autologous platelet-rich fibrin Two case reports. *Medicine (United States)*. doi:10.1097/MD.00000000000013058.
225. Lee JW, Kim SG, Kim JY, Lee YC, Choi JY, Dragos R, Rotaru H (2012). Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. doi:10.1016/j.tripleo.2011.03.043.
226. Elkhawass AI, Saleh MM, Osman SM (2018). THE USE OF AUTOGENOUS BONE WITH AND WITHOUT PLATELET RICH FIBRIN AROUND IMMEDIATELY PLACED DENTAL IMPLANT. *Alexandria Dental Journal*. doi:10.21608/adjalexu.2018.57600.
227. Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB (2009). In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival

- fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 108: 341–352.
228. Kökdere NN, Baykul T, Findik Y (2015). The use of platelet-rich fibrin (PRF) and PRF-mixed particulated autogenous bone graft in the treatment of bone defects: An experimental and histomorphometrical study. *Dental Research Journal*. doi:10.4103/1735-3327.166188.
229. Boora P, Rathee M, Bhorla M (2015). Effect of Platelet Rich Fibrin (PRF) on peri-implant soft tissue and crestal bone in one-stage implant placement: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. doi:10.7860/JCDR/2015/12636.5788.
230. Şimşek S, Özeç İ, Kürkçü M, Benlidayı E (2016). Histomorphometric Evaluation of Bone Formation in Peri-Implant Defects Treated With Different Regeneration Techniques: An Experimental Study in a Rabbit Model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/j.joms.2016.05.026.
231. Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Rahul Marshal V (2013). Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *Journal of Conservative Dentistry*. doi:10.4103/0972-0707.114344.
232. Choukroun J, Ghanaati S (2018). Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. doi:10.1007/s00068-017-0767-9.
233. Varela HA, Souza JCM, Nascimento RM, Araújo RF, Vasconcelos RC, Cavalcante RS, Guedes PM, Araújo AA (2019). Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. *Clinical Oral Investigations*. doi:10.1007/s00784-018-2555-2.
234. Toffler M, Toscano DDSN, Holtzclaw MSD, Corso M Del, David DIU, Ehrenfest D (2009). Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructive Surgery Milieu. *Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*.

doi:10.13140/2.1.2586.2086.

235. Crisci A, Lombardi D, Serra E, Lombardi G, Cardillo F, Crisci M (2017). Standardized protocol proposed for clinical use of L-PRF and the use of L-PRF Wound Box®. *Journal of Unexplored Medical Data*. doi:10.20517/2572-8180.2017.17.
236. Kobayashi M, Kawase T, Horimizu M, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H (2012). A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use. *Biologicals*. doi:10.1016/j.biologicals.2012.07.004.
237. Ehrenfest DMD (2010). How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: Introducing the PRF Box. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. doi:10.1016/j.tripleo.2010.05.048.
238. Chenchev IL, Ivanova V V., Neychev DZ, Cholakova RB (2017). Application of Platelet-Rich Fibrin and Injectable Platelet-Rich Fibrin in Combination of Bone Substitute Material for Alveolar Ridge Augmentation - a Case Report. *Folia medica*. doi:10.1515/folmed-2017-0044.
239. Mourão CF de AB, Valiense H, Melo ER, Mourão NBMF, Maia MD-C (2015). Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. doi:10.1590/0100-69912015006013.
240. Galindo-Moreno P, León-Cano A, Ortega-Oller I, Monje A, O'valle F, Catena A (2015). Marginal bone loss as success criterion in implant dentistry: Beyond 2 mm. *Clinical Oral Implants Research*. doi:10.1111/clr.12324.
241. De Bruyn H, Vandeweghe S, Ruyffelaert C, Cosyn J, Sennerby L (2013). Radiographic evaluation of modern oral implants with emphasis on crestal bone level and relevance to peri-implant health. *Periodontology 2000*. doi:10.1111/prd.12004.
242. Merheb J, Graham J, Coucke W, Roberts M, Quirynen M, Jacobs R, Devlin H (2015). Prediction of Implant Loss and Marginal Bone Loss by Analysis of Dental

- Panoramic Radiographs. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. doi:10.11607/jomi.3604.
243. Reiskin AB (1998). Implant imaging. Status, controversies, and new developments. *Dental clinics of North America*.
244. Akesson L (1991). Panoramic radiography in the assessment of the marginal bone level. *Swedish dental journal Supplement*.
245. Kim YK, Park JY, Kim SG, Kim JS, Kim JD (2011). Magnification rate of digital panoramic radiographs and its effectiveness for pre-operative assessment of dental implants. *Dentomaxillofacial Radiology*. doi:10.1259/dmfr/20544408.
246. Hellén-Halme K, Lith A, Shi XQ (2020). Reliability of marginal bone level measurements on digital panoramic and digital intraoral radiographs. *Oral Radiology*. doi:10.1007/s11282-019-00387-0.



EKLER

EK 1.



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KTÜ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI

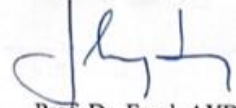
Sayı : 24237859- 233
Konu: Etik Kurul onay belgesi |

13.03.2020

Sayın; Dr. Öğr. Üyesi Erkan ŞÜKÜROĞLU
Periodontoloji ABD.

"İmmediat Yerleştirilen Dental İmplantların Cerrahisinde Allogreftin Tek Başına veya eTZF ile Birlikte Kullanımının Marjinal Kemik Kaybı Üzerine Etkisinin Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma" başlıklı etik kurul 2020/64 protokol numaralı çalışma önerisi raportör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Faruk AYDIN
Etik kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi |

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : Yılbaş Ayşe Tuğçe
Uyruğu :TC
Doğum Tarihi ve Yeri :20/05/1993
Telefon (İş) :05386274642
E-Posta : yilbastugce@gmail.com
Yazışma Adresi (İş) : yilbastugce@ktu.edu.tr

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans/Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş. Hek. Fak	2016
Lise	Fahrettin Kerim Gökay Anadolu Lisesi	2011

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
Diş hekimi	Eslife Hospital	2016-2017
Araş. Gör. Dt.	KTÜ Diş. Hek. Fak. Periodontoloji A.D.	2017-2020

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Periodontoloji

