

REVAN BİRKE KOCA

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ





**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**KAN LİPİT FRAKSİYONLARININ FARKLI TİTANYUM
YÜZEYLERİ İSLATABİLME ÖZELLİKLERİNİN TAVŞAN
MODELLERİNDE İNCELENMESİ**

REVAN BİRKE KOCA

**DANIŞMAN
PROF. DR. H. ERHAN FIRATLI**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Periodontoloji Programında Doktora öğrencisi Revan Birke KOCA tarafından Prof. Dr. H. Erhan FIRATLI'nın danışmanlığında hazırlanan "Kan Lipit Fraksiyonlarının Farklı Titanyum Yüzeyleri İslatabilme Özelliklerinin Tavşan Modellerinde İncelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 31/05/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Funda YALÇIN
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı



Jüri-Danışman
Prof. Dr. H. Erhan FIRATLI
İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı



Jüri
Doç. Dr. Mustafa TUNALI
Bezmialem Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı



Jüri
Doç. Dr. Duygu YAMAN
İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Mehmet Sabri ÇELİK
Harran Üniversitesi Rektörü



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

REVAN BİRKE KOCA

İTHAF

Çalışmamı, emeklerinin karşılığını ve şükran borcumu asla ödeyemeyeceğim, hayatım boyunca yanımda olan ve beni hayata hazırlayan canım annem ve canım babama ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Mesleki ve kişisel eğitimim ile doktora hayatım boyunca yakından ilgilenen ve yolumu aydınlatan, çok sevdiğim ve saydığım değerli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Erhan Fıratlı'ya,

Tüm doktora hayatım boyunca benden hiçbir yardımını esirgemeyen, yaptığım işin daha iyi olmasını sağlayan ve tezimdeki emeği azımsanamayacak olan ağabeyim Dr. Gökhan Kasnak'a, ekip arkadaşlarım Dr. Fatma Öner, Dt. Burak İskefli, Dr. Melis Soytürk, Dt. Yiğit Biren, Dt. Sinan Kargı, Dt. Merve Biçer, Dt. Mert Türkmen, Dt. Deniz Çağlar, Dt. Yiğit Fıratlı, Dt. Cemresu Tabar ve değerli dostlarım Dt. Tülin Çakır ve Dt. Özgür Özgünler'e,

Çalışmalarım sırasında değerli fikirlerine başvurduğum ve yardımını asla esirgemeyen Doç. Dr. Mustafa Tunalı'ya, ve doktora eğitimime katkıda bulunan kürsümüzün değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Serdar Çintan, Prof. Dr. Funda Yalçın, Prof. Dr. Korkud Demirel, Prof. Dr. Gülден Işık, Doç. Dr. Ali Çekici, Doç. Dr. Ülkü Başer, Doç. Dr. Duygu Yaman ve Doç. Dr. Emine Çifçibaşı hocalarıma,

Projenin önemli bir kısmının laboratuvarlarında yapılmasını sağlayan ve bana her koşulda destek olan İstanbul Teknik Üniversitesi Cevher Hazırlama Mühendisliği Akademisyenleri sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Sabri Çelik ve sayın Dr. Onur Güven'e,

Çalışmamıza ürünleri ile destek veren Batı Dental A.Ş. (Straumann Group) ve Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş. 'ye,

Tanıştığımız 2009 yılından bu yana yokluklarını hiç hissetmediğim, bana hayatımın her noktasında destek olan kardeşlerim Dt. Ece İrem Ravalı ve Dt. Gizem Duman'a,

Hayatımdaki tüm zorlukları bir şekilde aşmamı sağlayan, bana olan inancını her fırsatta hissettiren, akademisyenliğin en çok yakıştığı kişi Dt. Gürkan Ünsal'a,

Emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, bana olan inançlarından hiçbir zaman şüphe etmediğim, bugünlere gelmemi, lisans ve doktora eğitimimi tamamlamamı sağlayan, bu koşulda her şeyi feda edebileceklerini bildiğim sevgili annem Şefika Koca, babam Adem Koca, yardımını esirgemeyen ve tüm imkanlarını kullanarak bana malzemelerimde dahi yardımcı olan amcam Mustafa Koca ve harika bir kariyerin henüz başında olan canım kardeşim Bartu Koca'ya,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 30641.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET.....	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dental İmplantların Tarihçesi.....	3
2.2. Dental İmplant Materyalleri	3
2.2.1. Metal ve Metal Alaşımları.....	3
2.2.1.1. Titanyum.....	4
2.2.1.2. Diğer Metal İmplant Materyalleri	6
2.2.2. Zirkonyum	6
2.2.3. Seramikler ve Karbon.....	8
2.2.4. Polimer ve Kompozitler	8
2.1. Dental İmplantların Dizaynı.....	9
2.2. Dental İmplantların Yüzey Özellikleri	10
2.2.1. Pürüzlülük.....	10
2.2.1.1. Fiziksel (Mekanik) Yüzey Modifikasyon Metodları.....	11
2.2.1.2. Kimyasal Yüzey Modifikasyon Metodları	15
2.2.1.3. Biyokimyasal Yüzey Modifikasyon Metodları.....	18
2.2.2. Islanılabilirlik.....	20
2.3. İmplant Sonrası İyileşme Mekanizması.....	27
2.4. İmplant Yüzeyi-Kan İlişkisi	28
2.5. Lipit Metabolizması Bozuklukları.....	30
2.5.1. Hiperlipidemi	31

2.6. Statinler	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Deney Hayvanı Seçimi	39
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	39
3.3. Barındırma.....	40
3.4. Deneyin Yapılışı.....	40
3.5. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR	51
4.1. Grupların Biyokimyasal Bulguları	51
4.1.1. Serum Total Kolesterol Değerleri	51
4.1.2. Serum Trigliserit Değerleri.....	52
4.2. Temas Açısı Bulguları	53
4.2.1. Sağlıklı Dönem (S).....	53
4.2.2. Hiperlipidemik Dönem (H):	54
4.2.3. Tedavi Dönemi (T):	55
4.3. İstatistiksel Bulgular	56
4.3.1. Disk Yüzeyine Göre Temas Açılarının Değerlendirilmesi	56
4.3.1.1. Sağlıklı Dönemde Gruplar Arası Karşılaştırma	56
4.3.1.2. Hiperlipidemik Dönemde Gruplar Arası Karşılaştırma	57
4.3.1.3. Tedavi Döneminde Gruplar Arası Karşılaştırma	59
4.3.2. Grupların Zamana Göre İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	61
5. TARTIŞMA	64
6. KAYNAKLAR	72
7. HAM VERİLER.....	87
7.1. Deney Hayvanlarının Ağırlık Ölçümleri	87
7.2. Kan-Yüzey Temas Açısı Fotoğrafları.....	87
8. FORMLAR	97
ETİK KURUL KARARI	99
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	100
ÖZGEÇMİŞ	101

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: İnsan metabolizması lipid düzeylerinin sınıflandırılması.....	33
Tablo 3-1: Disklerin kodları ve yüzey özellikleri.....	36
Tablo 4-1: Deney hayvanlarının serum total kolesterol değerleri.....	51
Tablo 4-2: Deney hayvanlarının serum trigliserit değerleri.....	52
Tablo 4-3: Sağlıklı dönem sonrası kan-yüzey temas açıları.....	53
Tablo 4-4: Hiperlipidemik dönem sonrası kan-yüzey temas açıları.....	54
Tablo 4-5: Tedavi dönemi sonrası kan-yüzey temas açıları.....	55
Tablo 4-6: Sağlıklı dönemde grupların disk yüzeyine göre değerlendirilmesi.....	56
Tablo 4-7: Sağlıklı dönemde disk yüzeyine göre gruplar arası ikili karşılaştırma.....	57
Tablo 4-8: Hiperlipidemik dönemde grupların disk yüzeyine göre değerlendirilmesi.....	57
Tablo 4-9:Hiperlipidemik dönemde disk yüzeyine göre gruplar arası ikili karşılaştırma.....	58
Tablo 4-10: Tedavi döneminde grupların disk yüzeyine göre değerlendirilmesi.....	59
Tablo 4-11: Tedavi döneminde disk yüzeyine göre gruplar arası ikili karşılaştırma....	60
Tablo 4-12: Grupların zamana göre değerlendirilmesi.....	61
Tablo 4-13: A grubunun zamana göre ikili karşılaştırılması.....	62
Tablo 4-14: B grubunun zamana göre ikili karşılaştırılması.....	62
Tablo 7-1: Hayvanların ağırlık ölçümleri.....	87

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Bilinen ilk implant (Mayalar).....	3
Şekil 2-2: Titanyum dental implant.....	5
Şekil 2-3: Seramik dental implant.....	8
Şekil 2-4: Vida tipi implantların radyografik görüntüsü.....	9
Şekil 2-5: Blade tipi implantların radyografik görüntüsü.....	10
Şekil 2-6: Makine ile oluşturulmuş implant yüzeyinin elektron mikroskop görüntüsü..	12
Şekil 2-7: Makine ile oluşturulmuş düz implant yüzeyi (1 μ m).....	12
Şekil 2-8: Makine ile oluşturulmuş düz implant yüzeyi (30 μ m).....	13
Şekil 2-9: Plazma spray implant yüzeyi görüntüsü (20 μ m).....	14
Şekil 2-10: Kumlanmış implant yüzeyi.....	15
Şekil 2-11: Asitle dağlanmış implant yüzeyi.....	16
Şekil 2-12: Straumann Roxolid SLA implantların yüzeyi (10 μ m).....	17
Şekil 2-13: Anodize edilmiş implant yüzeyi görüntüsü.....	18
Şekil 2-14: HA ile kaplanmış implant yüzeyi görüntüsü (100 μ m).....	19
Şekil 2-15: Hidrofilik (A) ve hidrofobik (B) yüzeylerin protein adsorpsiyonu üzerindeki etkilerini gösteren şema.....	21
Şekil 2-16: Hidrofobik yüzeyin ıslanılabilirliği düşük, temas açısı yüksektir (sol). Hidrofilik yüzeyin ıslanılabilirliği yüksek, temas açısı düşüktür (sağ).....	23
Şekil 2-17: Günümüzde temas açısının dijital ölçümü yapılan gonyometre.....	24
Şekil 2-18: Temas açısı ölçüm cihazındaki tablaya damla damlatılması.....	25
Şekil 2-19: Cihazın kamerasına yansıyan damlanın damlatılış anı.....	25
Şekil 2-20: Yazılım yardımıyla damlanın temas açısının ölçülmesi.....	26
Şekil 2-21: Çeşitli temas açılara sahip sıvılar.....	26
Şekil 2-22: Katı yüzeye damlatılan distile su görüntüsü.....	27

Şekil 2-23: Sağlıklı bir bireyin pıhtılaşmış kan görüntüsü (A). Hiperlipidemik bir bireyin pıhtılaşmış kan görüntüsü (B).....	29
Şekil 3-1: A Grubu (Grade 4 Machined) disk yüzeyi.....	37
Şekil 3-2: B Grubu (Grade 4 SLA) disk yüzeyi.....	37
Şekil 3-3: C Grubu (Grade 4 SLActive) disk yüzeyi.....	38
Şekil 3-4: D Grubu (Roxolid SLA) disk yüzeyi.....	38
Şekil 3-5: E Grubu (Roxolid SLActive) disk yüzeyi.....	39
Şekil 3-6: Deney hayvanının kulağındaki marjinal ven.....	41
Şekil 3-7: Sabit hacimli otomatik pipettör.....	41
Şekil 3-8: Çalışma için hazırlanmış tabla.....	42
Şekil 3-9: 1. Deney hayvanı için disklerin yerleşeceği blok.....	42
Şekil 3-10: Örneklerin pıhtılaşmadan önceki görüntüsü.....	43
Şekil 3-11: Örneklerin pıhtılaşmadan sonraki görüntüsü.....	43
Şekil 3-12: Sağlıklı dönemdeki tüm örneklerin bloklardaki görüntüsü.....	44
Şekil 3-13: Santrifüj edilmiş tüpün görüntüsü.....	45
Şekil 3-14: Serum sıvısının konulduğu eppendorf tüpler.....	45
Şekil 3-15: Kan damlaları ve disklerin arasındaki temas açılarının ölçülmesi.....	46
Şekil 3-16: Eppendorf tüplerdeki serumlar konulduğu cihaza özel godeler.....	47
Şekil 3-17: Godelerdeki serumlar ve kolesterol/trigliserid kitleri.....	47
Şekil 3-18: Total kolesterol ve trigliserit düzeyi ölçülen cihaz.....	48
Şekil 3-19: Statin miktarlarının hassas elektronik terazide ayarlanması.....	49
Şekil 4-1: Sağlıklı dönemde Kruskal-Wallis testi grafiği.....	56
Şekil 4-2: Hiperlipidemik dönemde Kruskal-Wallis testi grafiği.....	58
Şekil 4-3: Tedavi döneminde Kruskal-Wallis testi grafiği.....	59
Şekil 4-4: Yüzey temas açılarının döneme göre dağılım grafiği.....	62

Şekil 7-1: S1B (Sağlıklı dönem, 1.denek hayvanı, Grade 4 SLA yüzey).....	87
Şekil 7-2: S1C (Sağlıklı dönem, 1.denek hayvanı, Grade 4 SLActive yüzey).....	88
Şekil 7-3: S8C (Sağlıklı dönem, 8.denek hayvanı, Grade 4 SLActive yüzey).....	88
Şekil 7-4: S8E (Sağlıklı dönem, 8.denek hayvanı, Roxolid SLActive yüzey).....	89
Şekil 7-5: S9B (Sağlıklı dönem, 9.denek hayvanı, Grade 4 SLA yüzey).....	89
Şekil 7-6: S9D (Sağlıklı dönem, 9.denek hayvanı, Roxolid SLA yüzey).....	90
Şekil 7-7: S11E (Sağlıklı dönem, 11.denek hayvanı, Roxolid SLActive yüzey).....	90
Şekil 7-8: H4D (Hiperlipidemik dönem, 4.denek hayvanı, Roxolid SLA yüzey).....	91
Şekil 7-9: H5A (Hiperlipidemik dönem, 5.denek hayvanı, Machined yüzey).....	91
Şekil 7-10: H5B (Hiperlipidemik dönem, 5.denek hayvanı, Grade 4 SLA yüzey).....	92
Şekil 7-11: H5C (Hiperlipidemik dönem, 5.denek hayvanı, Grade 4 SLActive yüzey).....	92
Şekil 7-12: H5D (Hiperlipidemik dönem, 5.denek hayvanı, Roxolid SLA yüzey).....	93
Şekil 7-13: H5E (Hiperlipidemik dönem, 5.denek hayvanı, Roxolid SLActive yüzey).....	93
Şekil 7-14: T1B (Tedavi dönemi, 1.denek hayvanı, Grade 4 SLA yüzey).....	94
Şekil 7-15: T10A (Tedavi dönemi, 10.denek hayvanı, Machined yüzey).....	94
Şekil 7-16: T10B (Tedavi dönemi, 10.denek hayvanı, Grade 4 SLA yüzey).....	95
Şekil 7-17: T10E (Tedavi dönemi, 10.denek hayvanı, Roxolid SLActive yüzey).....	95
Şekil 7-18: T11E (Tedavi dönemi, 11.denek hayvanı, Roxolid SLActive yüzey).....	96

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

<: Küçüktür işareti

>: Büyüktür işareti

≥: Büyük eşittir işareti

=: Eşittir işareti

%: Yüzde

°: Derece

α : Alfa

β -TCP: Beta-trikalsiyum fosfat

γ : Yüzey gerilimi

1,25-(OH)₂D₃: Dihidroksi vitamin D₃

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Al₂O₃: Alüminyum oksit

Apo: Apolipoproteinler

ATP: Yetişkin Tedavi Paneli

Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂: Hidroksiapatit

CaPO₄: Kalsiyum fosfat

CETP: *Cholesteryl ester transport protein*

Co-Cr-Mo: Kobalt-krom-molibden

Cr-Co: Krom-kobalt

CRP: C Reaktif Protein

D: Kemik yoğunluğu

Fe-Cr-Ni: Demir-krom-nikel

H₂SO₄: Sülfirik asit

HA: Hidroksiapatit

HCl: Hidroklorik asit

HMG-CoA: 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A

HNO₃: Nitrik asit

kg: Kilogram

KVH: Kardiyovasküler hastalık

L (low carbon): Karbon oranı %0.1'in altında olan malzemeler için kullanılır.

Lp(a): Lipoprotein A

mg: Miligram

ml: Mililitre

mm: Milimetre

mmol/L: molekül birimi (milimol/litre)

μ m: Mikrometre

mj: Milijoule

m²: Metrekare

MPa: Megapaskal

N₂: Azot gazı

NaCl: Sodyum Klorür

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

nm: Nanometre

PGE: Prostaglandin-E

S_a: Pürüzlülük katsayısı

SLA®: *Sandblasted, Large-grit, Acid-etched* (Kumlanmış ve Asitlenmiş yüzey)

SLActive®: N₂ ile hidrofilik hale getirilmiş SLA yüzey

TCP: Trikalsiyum fosfat

TG: Trigliserid

TGF β : *Transforming Growth Factor β* (Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta)

Ti₂O: Titanyum dioksit

Ti-6Al-4V: Titanyum-alüminyum-vanadyum alaşımı (Grade 5)

Ti-15Zr: Titanyum-zirkonyum alaşımı (Roxolid ®)

TiF₄: Titanyum tetra florür

TK: Total Kolesterol

TPS: Titanyum plazma sprej

VLDL: *Very low density lipoprotein* kolesterol

IDL: *Intermediate density lipoprotein* kolesterol

LDL: *Low density lipoprotein* kolesterol

HDL: *High density lipoprotein* kolesterol

SV γ : Katı-hava ara yüzey gerilimi

SL γ : Katı-sıvı ara yüzey gerilimi

LV γ : Hava-sıvı ara yüzey gerilimi

ÖZET

Koca, R.B. (2019). Kan Lipit Fraksiyonlarının Farklı Titanyum Yüzeyleri İslatabilme Özelliklerinin Tavşan Modellerinde İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

İmplant uygulaması sonrası, implant yüzeyi ile ilk temas eden yapı, kandır. Kan, bu bölgeye yeni kemik yapımını uyarıcı çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerini taşır, pıhtılaşmayı başlatır ve bunlar osseointegrasyonun ilk basamağını oluşturur. Kanın, implant yüzeyini iyi ıslatamaması, iyileşmenin ideal olmamasına neden olabilir. Bu yüzden kan-implant yüzeyi ıslanılabilirlik ilişkisi önemlidir.

İslanılabilirliği hem yüzey hem de sıvının özellikleri etkiler. Kan lipit düzeyi, kanın viskozitesini değiştirebilen etkenlerden biridir. Hiperlipidemiye bağlı olarak görülebilecek kan viskozitesindeki artış, ıslanılabilirliği olumsuz yönde etkileyebilir. Çalışmanın amacı, hiperlipideminin ve statinin çeşitli implant yüzeylerindeki ıslanılabilirliğinin değerlendirilmesidir.

Çalışmada, Grade 4 titanyum Machined yüzey, Grade 4 titanyum SLA yüzey, Grade 4 titanyum SLActive yüzey, Roxolid SLA yüzey ve Roxolid SLActive yüzey olmak üzere toplam 5 grup oluşturulmuş ve sağlıklı, hiperlipidemik ve tedavi dönemlerinde alınan kanlar ile yüzeylerin temas açıları ölçülmüştür. Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, ikili değerlendirmelerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmada, hiperlipidemik dönemde hem Machined yüzey ve SLActive yüzeyler hem de SLA yüzeyler ve SLActive yüzeyler, tedavi döneminde ise yalnızca Roxolid SLA yüzey ve SLActive yüzeyler arasında anlamlı fark bulunmuştur. Zamana göre değerlendirildiğinde yalnızca Grade 4 Machined ve Grade 4 SLA yüzeylerde anlamlı olarak fark bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: hiperlipidemi, implant yüzeyi, temas açısı, ıslanılabilirlik, hayvan modeli

Bu çalışma, **İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi** tarafından desteklenmiştir. Proje No: 30641.

ABSTRACT

Koca R.B. (2019). Investigation of wetting properties of blood lipid fractions on different titanium surfaces in rabbit models. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Periodontology. Doktora Tezi. İstanbul.

Blood and implant surface are the first structures those come into contact after implantation. Blood; carries various cytokine and growth factors that stimulate the formation of new bone, initiates coagulation and this constitutes the first step of osseointegration. If the blood does not wet the implant surface well, the wound healing may not be ideal. Therefore, the blood-implant surface wettability relationship is important.

The wettability is influenced by the properties of the surface and the liquid. Blood lipid level is one of the factors that can change the viscosity of blood. An increase in blood viscosity due to hyperlipidemia may adversely affect wettability. The aim of the study was to evaluate the wettability of hyperlipidemia and statin on implant surfaces.

In this study, five surface groups were formed including Grade 4 titanium Machined, Grade 4 titanium SLA, Grade 4 titanium SLActive, Roxolid SLA and Roxolid SLActive. Blood-surface contact angles were measured by dropping blood to the surfaces in three phases which healthy, hyperlipidemic and treated. Kruskal Wallis test was used to compare the parameters not having normal distribution, and Mann-Whitney U test was used for bilateral evaluations.

There were significant differences between SLA and SLActive surfaces in healthy phase, Machined and SLActive surfaces in hyperlipidemic phase and only Roxolid SLA and SLActive surfaces in treatment phase. When evaluated by time, Grade 4 Machined and Grade 4 SLA surfaces were significantly different in terms of wettability.

Key Words: hyperlipidemia, implant surface, contact angle, wettability, animal model

The present work was supported by **the Research Fund of İstanbul University**. Project No. 30641

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dental implant uygulamaları, bireylerin çeşitli nedenlerle kaybedilmiş dişlerinin tamamlanması amacı ile, diğer dişlerine zarar vermeden kabul edilebilir bir dentisyona sahip olmalarını amaçlayan bir tedavi seçeneğidir. Diş hekimliğinde zamanla daha geniş bir yer tutmaya başlamış olan dental implantlar, kaybedilen dişlerin fonksiyonel, fonetik ve estetik rehabilitasyonunda, kraniyofasiyel iskeletin rekonstrüksiyonunda, ortodontik tedavide ankraj amacıyla ve distraksiyon osteogenezisinde kullanılmaktadır¹. Kök rezorpsiyonu, aşırı madde kaybı, cevap alınamayan kanal tedavisi ve apikal rezeksiyon, travma, kök kırıkları gibi nedenlerle dişin çekiminin gerektiği durumlarda ve tam veya bölümlü hareketli protez kullanımında zorluk yaşayan hastalarda implant uygulaması giderek yaygınlaşmaktadır^{2,3}.

Dental implantın kemik içerisinde yerleştirilmesinden sonra, implant yüzeyi ve komşu dokular arasında bir dizi biyolojik etkileşim olmaktadır. İmplant yüzeyinin kemik içindeki ilk teması, yeni kemik yapımını uyarıcı sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerini osteotomi alanına taşıyan kan ile olmaktadır⁴. Kanın implant yüzeyini yeteri kadar ıslatamaması, iyileşmenin ideal olmamasına veya iyileşmede gecikmelere sebebiyet verebilir. Kan ile temas, osseointegrasyonu doğrudan etkilediğinden ıslanılabilirlik, implantın ağızdaki sağkalımı için önemlidir⁵.

Günümüzde ticari olarak mevcut yaklaşık 1300 farklı implant sistemi şekil, boyut, genişlik, yiv dizaynı, implant-abutment bağlantısı gibi tasarıma bağlı genel özelliklerin yanı sıra implantın üretildiği materyal ve bu materyalin yüzey topoğrafisi, kimyası, kaplaması ve ıslanılabilirliği gibi yüzey özellikleri açısından da farklılık göstermektedir^{6,7}. Tüm bu özellikler yeni kemik oluşumunda görevli konak osteoblastlara direkt etkileşimde aracılık ederler⁸. İmplant yüzeyinde hücre tutulumunun, yüzey geriliminin ve ıslanılabilirliğin artırılması amacı ile osseointegrasyonun daha hızlı ve etkili olmasını sağlamak için implant yüzeylerinde kumlama, asitle aşındırma, elektrokimyasal anodik oksidasyon, kalsiyum-fosfat kaplama ve bu tekniklerin çeşitli kombinasyonları gibi birçok farklı yüzey modifikasyonu oluşturulmuş ve denenmiştir⁹.

İmplant yüzeylerinin ıslanılabilirliğinin artırılması için birçok farklı yöntem ile yüzey modifikasyonu yapılmıştır⁹. Ancak yüzey ıslanılabilirliği, sadece yüzey özelliğine bağlı olmayıp yüzeyi ıslatan sıvının özelliklerine bağlı olarak da değişebilmektedir¹⁰.

İmplant yüzeyi ile ilk temas eden biyolojik sıvı olan kanın içeriğinde de yer alan kolesterol, esasen hücre membranlarının yapısal komponentidir. Dünyadaki iskemik kalp hastalıklarının üçte biri yüksek kolesterol sebebiyle meydana gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün en son olarak verdiği 2008 yılı verilerine dayanarak dünyada yetişkin yüksek kolesterol prevalansı (≥ 5.0 mmol/L) %39 (%37 erkek, %40 kadın) olarak belirtilmiştir. Hiperlipideminin osteoblast farklılaşmasını baskılayarak kemik yoğunluğunda bir azalma ile osseointegrasyonu olumsuz etkilediği de yapılan sınırlı sayıda çalışmada bildirilmiştir¹¹⁻¹⁵.

Günümüze kadar yapılan implant yüzeylerinin ıslanılabilirliğinin değerlendirildiği çalışmalar esas alındığında, implant yüzey özelliklerini inceleyen ve farklı yüzey özelliklerini kıyaslayan pek çok çalışma olmasına rağmen bireye bağlı faktörler nedeniyle farklılık gösterebilen biyolojik sıvıların implant yüzeylerinin ıslatılabilmesindeki rolünü araştıran yeterli sayıda çalışma yoktur.

Bu çalışmada, ticari olarak mevcut çeşitli implant yüzeylerinin farklı lipid fraksiyonlarına sahip ve buna bağlı olarak viskoziteleri değişkenlik gösteren kan örnekleri tarafından ıslanılabilirliklerinin karşılıklı olarak değerlendirilmesi ve ileride yapılacak olan klinik çalışmalar için yol gösterici olması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dental İmplantların Tarihçesi

Dental implantlara ait ilk bulgu, Mayalara ait bir mezar kazısından çıkarılan bir alt çene kemiğinde tespit edilmiştir (Şekil 2-1)¹⁶. Eski Mısır kaynakları incelendiğinde de çeşitli implant girişimlerine rastlanılmaktadır. 1908 yılında Greenfield, içi boş bir kafes şeklinde planladığı implant sayesinde ilk implant patentini almıştır¹⁷.



Şekil 2-1: Bilinen ilk implant (Mayalar)¹⁶

İmplant, yaygın kullanım şeklini, tavşan tibialarında yapılan bir dizi çalışmadan sonra, kemik ile titanyum arasında sıkı bir adaptasyonun bulunması ile almıştır. Bu adaptasyona “osseointegrasyon” adı verilmiş ve “canlı kemik ve implant yüzeyi arasındaki direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantı” olarak tanımlanmıştır¹⁶.

2.2. Dental İmplant Materyalleri

Diş hekimliğinde kullanılan implante edilebilir materyaller, titanyum ve alaşımları, krom kobalt alaşımları, demir-krom-nikel-molibden çelikler, tantal, iridyum ve zirkonyum alaşımları, değerli metaller, seramikler ve polimerik materyallerdir¹⁸.

2.2.1. Metal ve Metal Alaşımları

İmplant yapımında kullanılan metaller;

- Biyomekanik özellikler,
- İşlenme, cilalanma, döküm ve bitim ile ilgili faktörler,

- Sterilizasyon prosedürlerine uygunluk gibi birçok faktör göz önünde bulundurularak seçilmektedir. Günümüze dek; altın, paslanmaz çelik, Cr-Co gibi birçok metal ve alaşımları kullanılmış fakat alerjik reaksiyonlar ve uzun dönem başarı oranlarının düşük olması nedeni ile kullanımları bırakılmıştır. Uzun yıllar yapılan çalışmalar neticesinde titanyumun dental implantlar için en uygun metal olduğu tespit edilmiştir¹⁹.

2.2.1.1. Titanyum

Son yıllarda, titanyum ya da alaşımları dental implantolojide mekanik dayanıklılık, kimyasal stabilite ve mükemmele yakın biyouyumluluğu nedeniyle altın standart haline gelmiştir²⁰ (Şekil 2-2). Titanyum, katıldığı alaşımlara sertlik kazandıran, alkali ve asit ortamların oluşturduğu, koroziv etkiye karşı oldukça dirençli, parlak gri renkli hafif bir metaldir.

En çok kullanılan biyomalzemelerden olan titanyumun özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

- Titanyum, doku içerisinde inert bir özellik gösterir. Doku ile temas halinde bulunan film tabakası çözünmeyen özelliktedir. Bu durumda organik moleküllerle reaksiyona girebilecek iyon salınımı gerçekleşmemektedir²¹.

- Titanyum iyi mekanik özellikler göstermektedir. Dayanma kuvveti oldukça yüksek olan bir malzemedir. Hatta titanyumun kortikal kemik veya dentinden çok daha sert olduğu bilinmektedir. Narin, zayıf biçimdeki dental implantların elde edilmesinde kullanıldıkları halde büyük yükleri de taşıyabilecek kadar dayanıklıdırlar. Ayrıca bu metalin sert ve dövülebilir biçimde olması; şok yüklemelerden etkilenmemesini, eğilme ve bükülmelere rağmen kırılmamasını sağlamaktadır.

- Titanyum reaktif bir metaldir. Bunun anlamı havada, suda veya okside olan herhangi başka bir elektrolit metal üzerinde kendiliğinden bir oksit tabakası oluşur ve kalınlığı 1 saniyede 2-10 nm'ye ulaşır. Bu tabaka titanyumun korozyon direncini artırır²⁰.

- Titanyum doku ve kemik içerisinde pasif davranış göstermez. Kemik pürüzlü yüzeye doğru büyümektedir ve kemikle bağlanma göstermektedir. Bu niteliğinden dolayı da bu malzeme biyoaktif bir malzemedir. Oluşan oksit tabakaya proteoglikan ve glikozaminoglikan gibi doku ürünleri yapışır. Üzerlerine de kollajen demetler tutunarak osseointegrasyonu başlatır^{19, 22}.



Şekil 2-2: Titanyum dental implant²³

Dental implantlarda kullanılan titanyum, saf veya alaşım olmak üzere iki formda olabilir.

Saf Titanyum

Saf titanyum, oksijen ve metal içeriğine göre dört şekilde bulunabilmektedir ve %0,18 oranında oksijen içermektedir (Grade 1-4).

Ti-6Al-4V (Grade 5)

Titanyum alaşımlarından **titanyum-alüminyum-vanadyum (Ti-6Al-4V)**, mekanik, fiziksel özellikleri ve korozyona direnci açısından biyouyumluluğu en iyi olan biyomateryallerden biridir. Alaşımdaki alüminyum, dayanıklılığı artırıp yoğunluğu azaltırken; vanadyum ise korozyon direncini arttırmaktadır^{24,25}. Titanyum alaşımlarının fiziksel özellikleri saf titanyumdan daha üstündür²⁶. Bazı araştırmacılar, Ti-6Al-4V (TAV) alaşımının korozyon ürünlerinin, özellikle vanadyumun, kromozom hasarına kadar varabilecek sitotoksik etkilerinden söz etmişlerdir²⁷. Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada implantların çevresindeki epitel hücrelerinde vanadyum içeren herhangi bir sitotoksik sinyal bulunmamıştır²⁸.

2.2.1.2. Diğer Metal İmplant Materyalleri

Kobalt bazlı alaşımlar büyük çoğunlukla döküm yapılmış olarak veya dövüldükten sonra tavlanarak dökülmüş bir biçimde kullanılırlar. Bu alaşımların elemental bileşiminde majör elementler olarak kobalt, krom ve molibden bulunur. Kobalt temel özellikler için sürekli fazı sağlar; kobalt, krom, molibden, nikel ve karbon bazlı ikincil fazlar dayanıklılık ve yüzeyin aşınmaya direncini sağlar; krom oksit yüzeyi aracılığıyla korozyon direncini sağlar ve molibden dayanıklılık ve kütleli olarak korozyona direnç sağlar²⁹. Demir bazlı alaşımlar, eğer titanyum, kobalt, zirkonyum veya karbon implant biyomateryalleri ile birleşirse oluşacak galvanik çiftleme ve biyokorozyonla ilgili sorunlara neden olabilecek galvanik potansiyel ve korozyon karakteristiklerine sahiptirler³⁰⁻³².

Geçmişte dental implant üretimi için başka birçok metal ve alaşım kullanılmıştır. Spiral ve kafes biçimli erken örneklerin yapımında tantalyum, platinyum, iridyum, altın, paladyum ve bu metallerin alaşımları kullanılmıştır. Daha yakın dönemde zirkonyum, hafniyum ve tungstenden yapılmış implantlar değerlendirilmiştir. Altın, platin ve paladyum gibi değerli metaller daha az sıklıkla kullanılmıştır.

Dental implantlar için, biyomateryaller olarak çoğunlukla metal ve alaşımlar kullanılır. Subperiosteal implantlar çoğunlukla kobalt-krom-molibden (Co-Cr-Mo) alaşımından dökülürken, endosseos implantlar için sıklıkla titanyum-alüminyum-vanadyum (Ti-6Al-4V), demir-krom-nikel (Fe-Cr-Ni) veya sertleştirilmiş 316L paslanmaz çelik tercih edilir³³.

2.2.2. Zirkonyum

Titanyumun implant çevresi mukozadan görülebilen gri rengi, ince mukozal biyotip varlığında estetik olarak dezavantaj oluşturmaktadır. Olumsuz yumuşak doku koşulları veya dişeti çekilmesi, estetik beklentileri karşılamayabilir³⁴. Ayrıca her ne kadar titanyuma alerjik reaksiyonlar nadiren görülse de, hücreli duyarlılık vakaları bildirilmiştir^{35,36}. Bu dezavantajlardan dolayı seramik implantlar geliştirilmiştir. Zirkonyum, renk açısından dişe benzerliği, mekanik özellikleri ve biyoyumluluğu nedeniyle dental implant olarak kullanım için uygundur³⁷.

Zirkonyum implant avantajları,

- Biyoinert, rezorbe olmayan metal oksitlik,

- Korozyona karşı direnç³⁸,
- Bükülmeye ve fraktüre karşı yüksek dayanıklılık³⁹,
- Biyouyumluluk⁴⁰,
- Doğal diş benzeri rengiyle üstün estetik özelliğidir.

Son yapılan araştırmalar incelendiğinde zirkonyumun osseointegrasyon oranı artmış ve titanyumdan farklı olmadığı saptanmıştır⁴¹.

İttriyum ile stabilize edilmiş zirkonyum oksit, yüksek mekanik ve biyolojik özellikleri nedeniyle biyomedikal amaçlı olarak ilk kez ortopedide kalça protezi yapımında kullanılmış ve başarılı olmuştur. Diş hekimliğinde ilk kez, 1990ların başında endodontik postlarda, ortodontik braketlerde ve implantlarda kullanılmaya başlanmıştır^{42,43}.

Roxolid®

“Roxolid®”, Straumann Holding AG (Basel, İsviçre) firmasına ait titanyum-zirkonyum alaşımı bir implant materyalidir (Şekil 2-12). Ti-15Zr şeklinde formüle edilip %83-87 titanyum, %13-17 zirkonyum içermektedir⁴⁴. Günümüzde, kumlanmış (0,25-0,50 mm partikül büyüklüğü), çift asitleme yapılmış (HCl/H₂SO₄) “SLA®” (Sandblasted, Large-grit, Acid-etched) yüzeyler ve bu yüzeylerin N₂ gaz içerisinde işlenmesi ve izotonik NaCl solüsyonunda muhafaza edilerek daha hidrofilik özelliğe getirilmesi ile oluşan “SLActive®” yüzeyler ile piyasada bulunmaktadır.

“Roxolid”in en önemli karakteristik özelliklerinden biri, gerilme direncidir. Ti-6Al-4V (TAV) alaşımının gerilme direnci 680 MPa iken “Roxolid”in 953 MPa’dır. Bu sebeple, kemik genişliği yetersiz olan bölgelerde dar çaplı implant olarak da kullanım endikasyonu vardır. Bu sayede implant kırılması gibi mekanik, implant çevresi kemik kaybı dolayısıyla implant kaybı gibi biyolojik komplikasyonların riski azalır⁴⁵. İmplant çevresi kemik kaybı, aynı zamanda, implant çevresi yumuşak doku enfeksiyonu, implant-abutment uyumsuzluğu, cerrahi travma, çiğneme fonksiyonu ve parafonksiyon sırasında oluşan oklüzal yüklere bağlı biyomekanik faktörlerle de oluşabilir⁴⁶.

Ti-15Zr “Roxolid®” alaşımının biyomekanik davranışı henüz tanımlanmamıştır ve elastikiyet karakteri (Young modülü ve Poisson katsayısı) bilinmemektedir. Ayrıca, osseointegrasyon sırasında bu ikili alaşımların biyolojik davranışlar üzerindeki etkisine

ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda, aynı zamanda, Ti-15Zr “Roxolid®” materyalinin “SLA®” ve “SLActive®” yüzey özelliklerine sahip disklerin farklı lipid fraksiyonlarına sahip ve buna bağlı olarak viskoziteleri değişkenlik gösteren kan örnekleri tarafından ıslanılabilirlik davranışlarını açıklanması amaçlanmıştır.

2.2.3. Seramikler ve Karbon

Bu grup alüminyum oksit seramikler, karbon ve karbon-silikon bileşimini içerir. En sık kullanılan seramikler, hidroksiapatit, trikalsiyumfosfat ve biyocamdır ve kemikle kimyasal bir bağlantı gerçekleştirirler. Hidroksiapatit, solid bir materyaldir ve implant yüzeyini kaplamada çok yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2-3). Yüzeyi kaplayan materyaller implantlara gelen yükleri karşılamak için kullanıldıklarından, bu materyaller rezorpsiyona dirençli olmalıdır¹⁶. Seramik implantların çekme kuvvetine karşı dirençlerinin düşük olması ve çözünme görünmesinden dolayı implantlarda çok sık tercih edilmemektedirler¹⁹.



Şekil 2-3: Seramik dental implant⁴⁷

2.2.4. Polimer ve Kompozitler

Polimetilmetakrilat, silikon ve polietilen bu gruba girer. Bu materyallerin esneklik özelliklerinden dolayı periodontal ligamentin mikrohareketliliğini taklit etmesi ve dolayısıyla doğal dişteki gibi bir bağlantının gerçekleşmesi beklenmiştir. Fakat kemiğe streslerin iletilmesi konusunda, rijit implantlarla kıyaslandıklarında istatistiksel olarak

anlamlı bir fark bulunamamıştır. Günümüzde yalnızca implantların üst yapılarında kullanılmaktadırlar^{16, 19}.

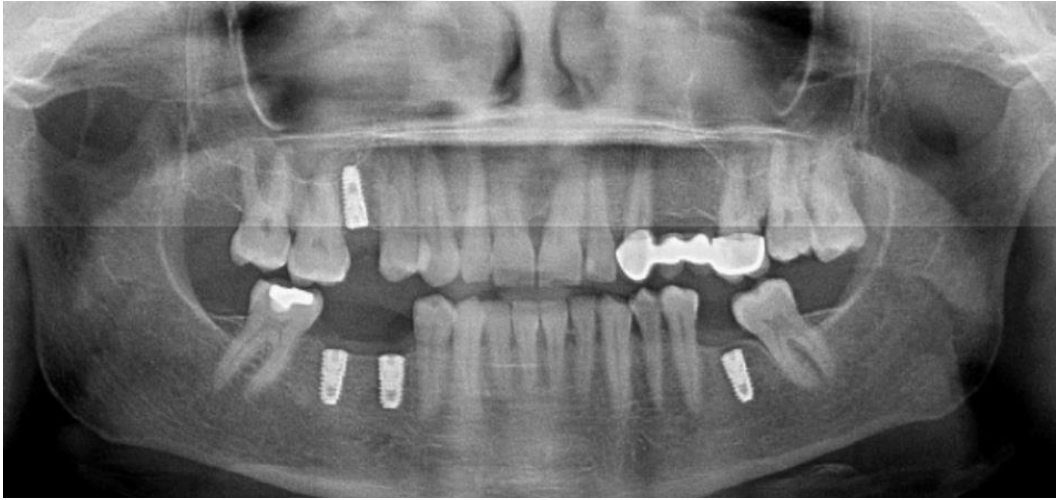
2.1. Dental İmplantların Dizaynı

Protetik ara yüzün tipi, yivlerin mevcut olup olmaması, ilave makrodüzensizlikler ve bir implantın dış şekli, implant dizaynını oluşturmaktadır. Dental implant yivleri stabiliteyi geliştirmekte, implant yüzey alanını genişletmekte ve ara yüzde meydana gelen stresleri dağıtmaktadır¹⁹.

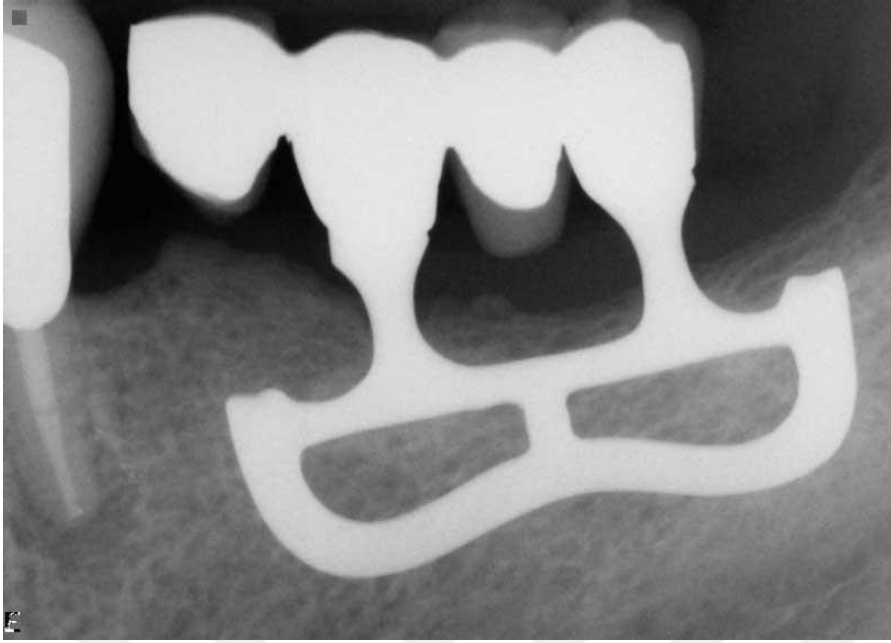
İmplantlar dizaynlarına göre;

- silindir tipi implantlar,
- vida tipi implantlar (Şekil 2-4),
- blade tipi implantlar (Şekil 2-5)

olarak sınıflandırılabilirler⁴⁶.



Şekil 2-4: Vida tipi implantların radyografik görüntüsü



Şekil 2-5: Blade tipi implantların radyografik görüntüsü⁴⁸

2.2. Dental İmplantların Yüzey Özellikleri

İmplantların yüzey özellikleri osseointegrasyon oluşumunda önemli bir role sahiptir. Dolayısıyla implantın kemik ile temas ettiği yüzeyin özellikleri ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça önem arz etmektedir^{15,49,50}.

2.2.1. Pürüzlülük

İmplant yüzeyinin topografik özellikleri, doku implant etkileşimlerinde önemli bir yere sahiptir. İmplantların biyolojik uyumluluğu için yüzey topoğrafisinin belirli bir karaktere sahip olması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda pürüzlülüğü belirli bir oranda arttırmanın osseointegrasyonu olumlu etkilediği gösterilmiştir^{51,52}.

Yüzey pürüzlülüğünün artmasının mekanik kilitlenmeye bağlı olarak osseointegrasyonu olumlu yönde etkileyeceği düşünülse de pürüzlendirmenin fazla oluşu, iyonik sızıntı ve peri-implantitis riskinin artması anlamına gelebileceği de belirtilmiştir⁵³⁻⁵⁶.

Doku yanıtının olumlu yönde etkilenmesi için yüzey morfolojisi ve pürüzlülüğünde fiziksel (mekanik), kimyasal veya biyokimyasal olarak çeşitli modifikasyonlar yapılmaktadır^{15,57-59}.

Yüzey pürüzlülüğünün osteoblast proliferasyonu ve farklılaşması üzerine doğrudan bir etkisi olduğu görülmektedir⁶⁰⁻⁶⁵. Osteoblast benzeri hücreler kaba yüzeylere

daha kolay yapışmalar ve morfoloji, hücre dışı matriks üretimi, alkalın fosfataz aktivitesi, osteokalsin üretimi ve 1,25-(OH)₂D₃ gibi sistemik hormonlara yanıt bakımından daha pürüzlü yüzeylerde daha farklı görünürler^{66,67}. Pürüzlülük aynı zamanda, osteoblastik hücreler üzerinde hareket edebilen ve parakrin mekanizmaları yoluyla kemik rezorpsiyon hücrelerinin aktivitesini modüle edebilen iki lokal faktör olan TGF β 1 ve PGE2'nin sentezini de etkiler⁶⁷⁻⁷⁰.

Dental implantlar, pürüzlülük değerlerine (S_a) göre 4 kategoride sınıflandırılmıştır⁵³:

- Düz ($S_a < 0,5 \mu m$),
- Minimal derecede pürüzlü ($S_a = 0,5-1,0 \mu m$),
- Orta derecede pürüzlü ($S_a = 1,0-2,0 \mu m$)
- Pürüzlü ($S_a > 2,0 \mu m$).

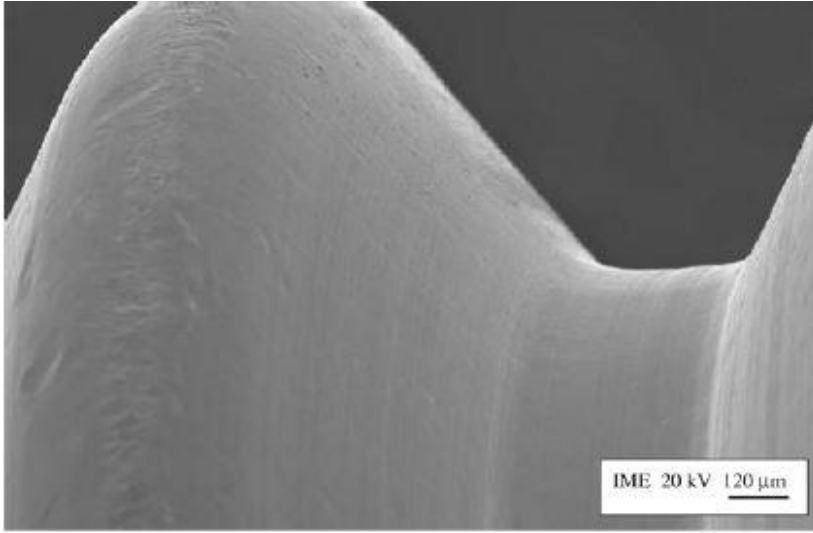
Yüzey modifikasyonları metalik biyomalzemelerin mekanik, kimyasal ve fiziksel özelliklerini iyileştirmek için uygulanmaktadır. Uygulanan yüzey modifikasyonu işlemlerine göre implantlar değişik yüzey topografilerine sahiptir^{71,72}. Yüzey tabakasını modifiye etmenin iki yolu vardır; konkav veya konveks yüzey dokusu oluşturmak. Hidroksiapatit (HA) veya titanyum plazma sprej (TPS) ile kaplama işlemleri, fiziksel buhar biriktirme ve kimyasal buhar biriktirme işlemleri konveks yüzey dokusu oluşturmaktadır. Kumlama gibi mekanik işlemler ve asit/alkali ile dağlama gibi kimyasal işlemler ise konkav yüzey dokusu oluşturmaktadır^{73,74}.

2.2.1.1. Fiziksel (Mekanik) Yüzey Modifikasyon Metodları

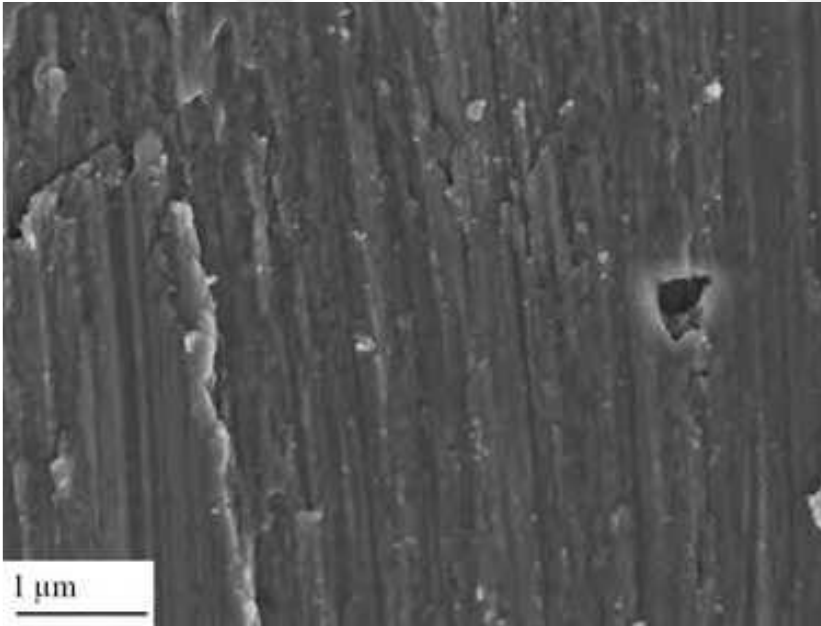
İşleme (Machined)

Dental implantların ilk jenerasyonu, düz yüzeyli implantlardı (Şekil 2-6)²¹. Makine yüzey adı da verilen bu yüzey, minimal derecede pürüzlü implant yüzeyi olarak kabul edilmektedir. Pürüzlülük değeri 0,3-1,0 μm arasındadır (Şekil 2-7)⁷⁵. Yapılan çalışmalara göre implant yüzeylerinin pürüzlülük değeri artışının kemik içi yüzey alanını arttırdığı düşünülmüş, bu yüzden kullanımı seneler içerisinde kısıtlanmıştır⁷⁶⁻⁷⁸.

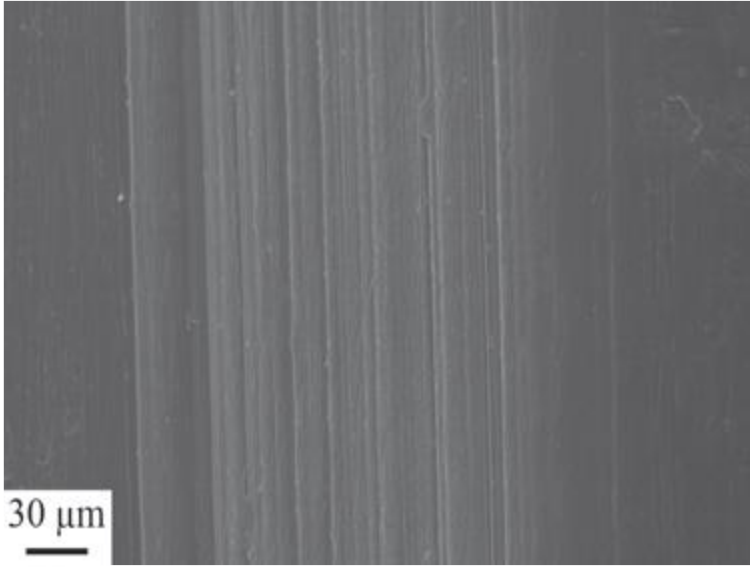
Makine yüzeyine sahip olan implantların başlangıç iyileşme zamanının, işlem görmüş implantlara göre daha kısa olduğu, yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Makine yüzeyine sahip olan implantların kemik-implant arayüzeyinde daha düşük direnç görülmüştür (Şekil 2-8)^{79,80}.



Şekil 2-6: Makine ile oluşturulmuş implant yüzeyinin elektron mikroskop görüntüsü⁷⁹



Şekil 2-7: Makine ile oluşturulmuş düz implant yüzeyi (1 µm)⁸¹

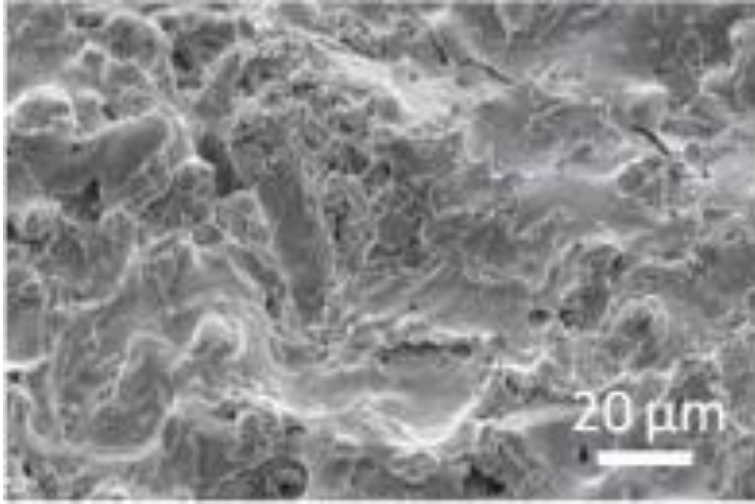


Şekil 2-8: Makine ile oluşturulmuş düz implant yüzeyi (30 μm)⁷⁹

Titanyum Plazma Sprey (TPS)

Titanyum Plazma Sprey (TPS), implantların kemik içi tutunma alanlarını arttırmak için kullanılmaya başlanmıştır^{82,83}. Bu yöntemde, titanyum tabaka üzerine 40 μm büyüklüğündeki titanyum partikülleri yüksek ısı ve hızla püskürtülerek yüzeyde düzensiz boyutlu keskin çıkıntı ve gözenekler oluşturulur (Şekil 2-9). Bu topografi, kaplanan yüzey içine kemiğin büyümesini ve mekanik kilitlenme ile implantın fiksasyonunu sağlar^{84,85}. Mikroskopik yüzey 6-10 kat artar ve adezyon osseogenezisini stimüle eder. Çalışmalarda, titanyum plazma sprej (TPS) kaplı implantlar etrafında saf titanyum implantlara oranla daha fazla kemik apozisyonu olduğu bulunmuştur⁸⁶.

TPS yönteminin dezavantajı implant yerleştirilmesi sonrası tabakanın ayrılmasıdır⁸⁷⁻⁹⁰. Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada TPS implantın yerleştirilmesinden 14 gün sonra yüzeyden ayrılmış titanyum artıklara rastlanmıştır⁹¹.



Şekil 2-9: Plazma spray implant yüzeyi görüntüsü (20 μm)⁹²

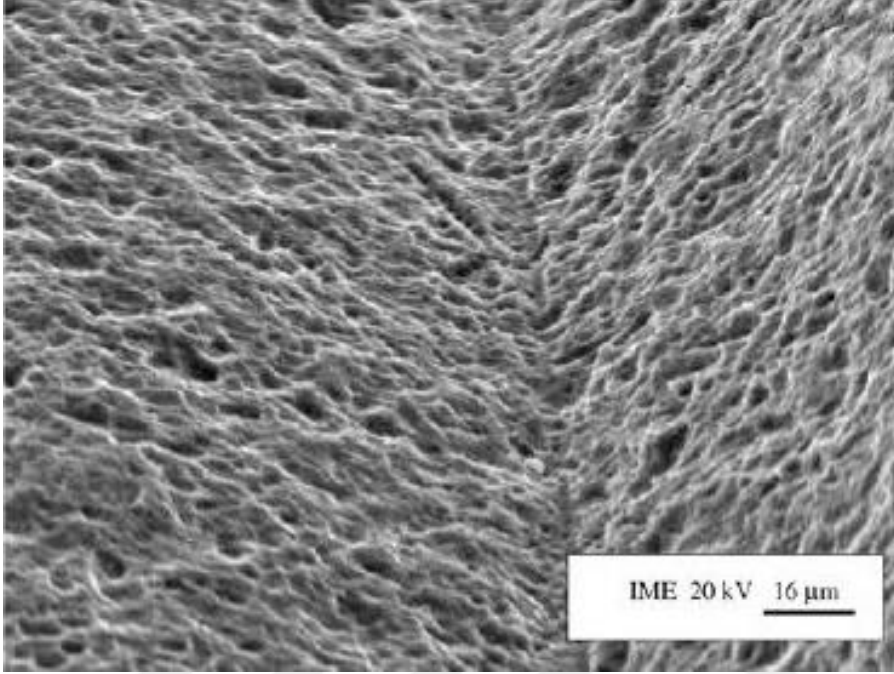
Kumlama (Sandblasting)

Titanyum yüzeyinin pürüzlendirilmesi için uygulanan bir başka mekanik metot da yüzeyin kumlanmasıdır. Kumlama ajanları basınçlı hava ile yüksek bir hızda yüzeye uygulanırlar. Parçacıkların büyüklüklerine göre titanyum yüzeyinde farklı boyutlarda pürüzlülük elde edilir (Şekil 2-10). Kullanılan bu kumlama materyalleri kimyasal olarak stabil ve biyouyumlu olmalı ve implantların osseointegrasyonuna engel olmamalıdır. En çok kullanılan partiküller, alüminyumoksit (Al_2O_3), titanyumdioksit (Ti_2O_3), hidroksiapatit (HA) granülleri ve ortamdan uzaklaştırılması diğerlerine göre daha kolay olan trikalsiyum fosfat (TCP) partikülleridir^{15, 57}.

Titanyumdioksit (TiO_2) parçacıkları, dental implantlarda 1-2 μm civarında ortalama bir pürüzlülük oluştururlar. TiO_2 ile pürüzlendirilmiş implantların, tornalanmış yüzeylere göre daha yüksek kemik seviyeleri ve uzun dönem başarı sağladığını bildiren birçok klinik çalışma mevcuttur^{53,93-95}.

HA ve β -TCP gibi kalsiyumfosfatlar da pürüzlendirmede kullanılan diğer materyallerdir. Bu materyaller biyouyumlu, osseokondüktif ve rezorbe olabilen özelliklere sahiptir. Yine bu materyallerin de işlenmiş yüzeylere olan üstünlüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur^{96,97}. Kumlama ile pürüzlendirmiş yüzeylerin, osteoblastların differansiasyonu, proliferasyonu ve adezyonuna izin verdiği gösterilmiştir^{72,98}. Kumlama sonrasında implant yüzeyine gömülen ve dekontaminasyon işlemleriyle uzaklaştırılamayan partiküllerin implant yüzeyi yakınlarında enflamatuar cevap yarattığına ilişkin çalışmalar olmasına rağmen^{99,100} implant yüzeyindeki Al_2O_3

partiküllerinin kemikten kalsiyum salınımını stimüle ettiğini gösteren¹⁰¹ Al_2O_3 'ün diğerlerinden daha üstün bir kumlama metodu olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur¹⁰².



Şekil 2-10: Kumlanmış implant yüzeyi⁷⁹

2.2.1.2. Kimyasal Yüzey Modifikasyon Metodları

Asitle (asit etching) pürüzlendirme

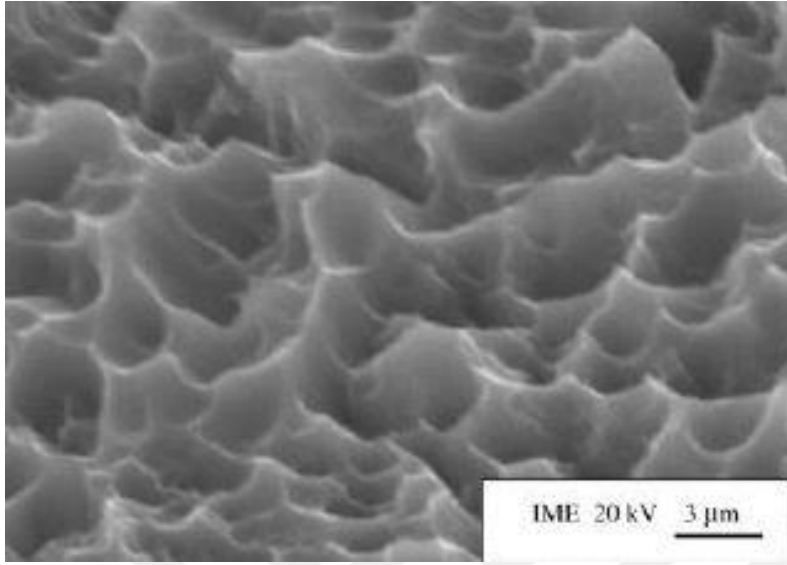
Hidroklorikasit (HCl), sülfürikasit (H_2SO_4) ve nitrikasit (HNO_3) gibi güçlü asitlerle titanyum yüzeylerin dağlanarak pürüzlendirilmesi çok sık kullanılan bir başka pürüzlendirme yöntemidir. Asitle dağlama esnasında pürüzlülüğün, gözenek boyut, sayı ve dağılımının mikrometre ve nanometre ölçeğinde kontrolü mümkündür⁷⁹.

Asit ile pürüzlendirmede implant yüzeyinde genellikle 1,5-2 μm çapında mikro çukurcuklar oluştuğu bildirilmektedir⁵⁹ (Şekil 2-11). Ayrıca asitlemenin osseointegrasyonu hızlandırıldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur^{103,104}.

Çalışmalarda, asitleme ile pürüzlendirmenin, düz yüzeylere veya TPS ile pürüzlendirilmiş yüzeylere oranla

- daha fazla kemik implant teması sağladığı,
- kemik rezorpsiyonunu azalttığı,

- trombosit adezyonunu arttırdığı ve
- kemik apozisyonunu hızlandırdığı bildirilmiştir^{58,72,105,106}.

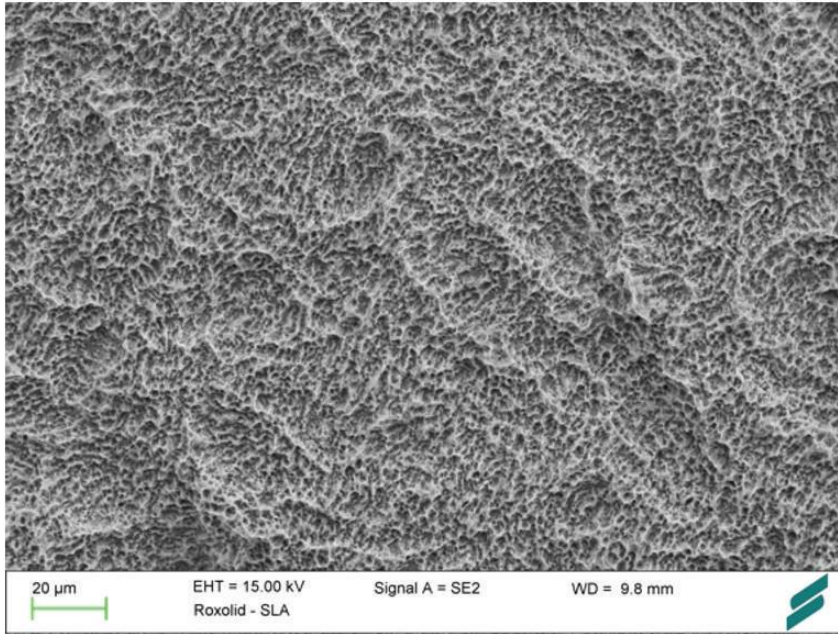


Şekil 2-11: Asitle dağlanmış implant yüzeyi⁷⁹

Kumlama (sandblasting) ve Asitle (asit etching) pürüzlendirme

Bu yöntemde kumlama ile elde edilen makro yapı asit ile mikro yapıya dönüştürülür. İmplant yüzeyine yapılan modifikasyonlardan en yaygın olanı budur, yüzeye hem fiziksel (kumlama) hem de kimyasal (asitleme) modifikasyon yapılır^{107,108}. Yapılan bir çalışmada kumlanmış ve asitlenmiş yüzey ile sadece asitlenmiş yüzeyler karşılaştırılmış ve kumlanmış ve asitlenmiş yüzeylerin anlamlı derecede yüksek çıkarma tork değerleri verdiği bildirilmiştir¹⁰⁹. Kemik kalitesi iyi (D I-II) ve sağlıklı bireylerde bu implantların, iyileşmenin 6. haftasından itibaren restorasyon işlemlerine geçilebileceği bildirilmiştir⁵⁸.

Günümüzde, kumlanmış (0,25-0,50 mm partikül büyüklüğü), çift asitleme yapılmış (HCl/H₂SO₄) yüzeyler “SLA®” (Sandblasted, Large-grit, Acid-etched) implantlar olarak piyasada bulunmaktadır. “SLActive®” implantlar, bu yüzeylerin kimyasal olarak modifiye edilmesi, N₂ gaz içerisinde işlenmesi ile elde edilir ve izotonik NaCl solüsyonunda muhafaza edilerek hidrofilik özellikleri korunur. “SLActive®” implant yüzeylerinin implant iyileşmesinin başlangıç fazında osteojenik hücre yanıtını^{110,111}, kemik apozisyonunu^{112,113}, stabiliteyi¹¹⁴, dayanıklılığı¹¹⁵ arttırdığı ve vaskülarizasyonu daha iyi subepitelyal bağ doku atışmanı oluşturduğu¹¹⁶ çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir.



Şekil 2-12: Roxolid SLA® (Straumann Holding AG) dental implantların yüzeyi (10 µm)⁷

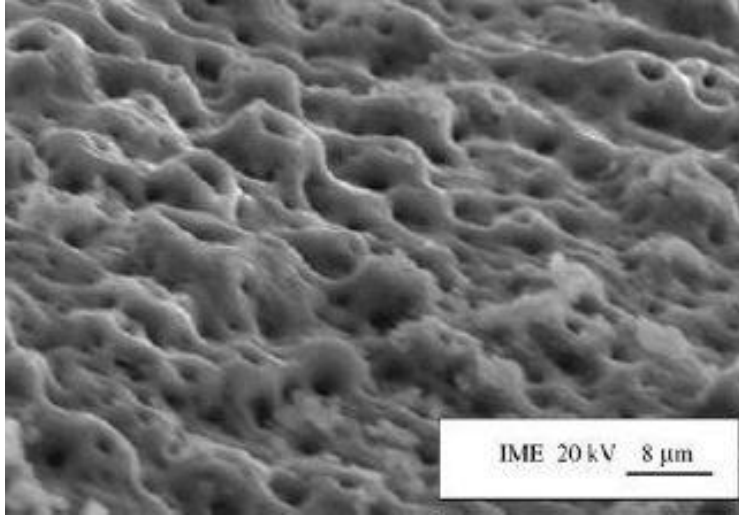
Çalışmamızda Straumann® firmasına ait;

- Grade 4 işleme (machined) yüzey,
- Grade 4 kumlanmış, çift asit ile pürüzlendirilmiş “SLA®” yüzey
- Grade 4 kumlanmış, çift asit ile pürüzlendirilmiş ve kimyasal olarak modifiye edilmiş “SLActive®” yüzey
- Ti-15Zr (“Roxolid®”) kumlanmış, çift asit ile pürüzlendirilmiş “SLA®” yüzey ve
- Ti-15Zr (“Roxolid®”) çift asit ile pürüzlendirilmiş ve kimyasal olarak modifiye edilmiş “SLActive®” yüzey özelliklerini taşıyan diskler kullanılmıştır.

Anodizasyon

Dental implantlarda en fazla kullanılan materyal olan saf titanyumun biyouyumluluğunun mükemmel olmasını sağlayan oksit tabakası 5 nm civarında bir kalınlığa sahiptir (Şekil 2-13). Bu oksit tabakasının kalınlaştırılmasının kemik cevabını olumlu yönde etkilediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir^{117,118}. Anodize yüzeyler; elektrolit içerisindeki (H₂SO₄, HNO₃ gibi güçlü asitler) titanyum modele yüksek voltaj uygulanması ile elde edilir. Anodizasyon, yüzeyde çeşitli çaplarda mikroporlar oluşturur ve sitotoksite göstermez. Ayrıca işlenmiş yüzey ile karşılaştırıldığında daha yüksek hücre tutunması ve proliferasyonu görülür^{15,50,79}. Anodizasyonun sonucunda titanyum

yüzeyindeki oksit tabaka 600-1000 nm veya daha kalın olmaktadır. Ivanoff ve ark. yaptıkları çalışmada, anodik oksitleme ile üretilen TiUnite™ (Nobel Biocare®) yüzeyinin parlatılmış implant yüzeylerinden daha pürüzlü olduğunu, daha kalın oksit tabakasına sahip olduğunu ve anlamlı derecede daha yüksek kemik-implant teması gösterdiğini bildirmişlerdir¹¹⁹.



Şekil 2-13: Anodize edilmiş implant yüzeyi görüntüsü⁷⁹

2.2.1.3. Biyokimyasal Yüzey Modifikasyon Metodları

Kalsiyumfosfat ile Kaplama

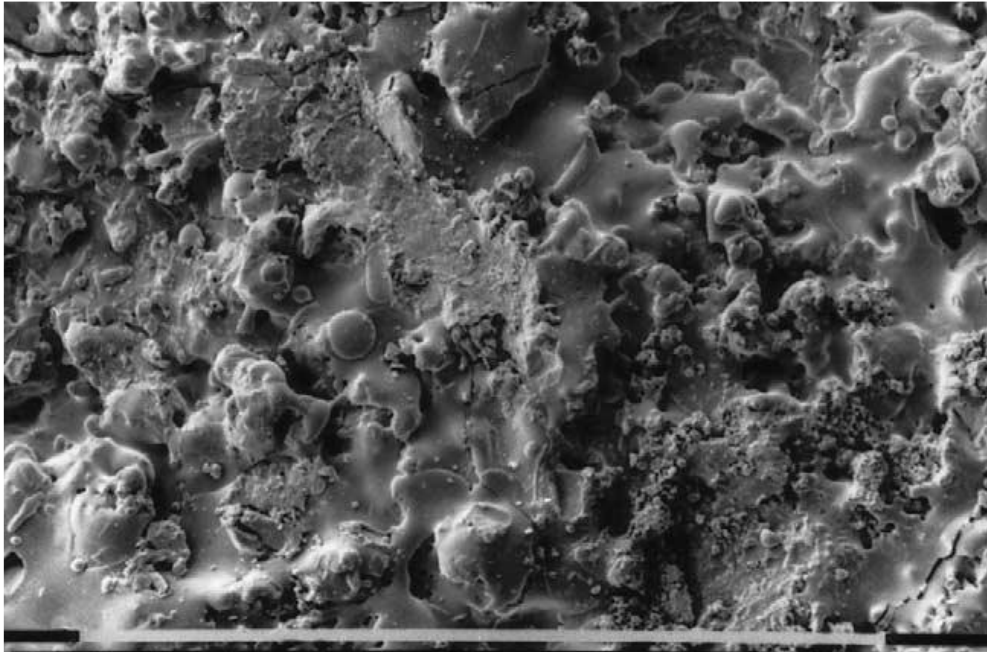
Dental implant yüzeylerinde yaygın olarak uygulanan bir başka modifikasyon da yüzeyin genel olarak hidroksiapatitten oluşan kalsiyumfosfat ile kaplanmasıdır. Kalsiyumfosfatın (CaPO_4), biyouyumlu ve biyoaktif olması, içeriğinin kemik mineraline olan benzerliği, implant yüzeyinde karbonat hidroksiapatit oluşturma kabiliyeti, kemik yapımı için uygun bir iskele vazifesi görmesi, endojen kemik morfojenetik proteinlerine bağlanabilmesi ve depo etmesi özelliklerinden dolayı implante edilebilen materyallerle birlikte kullanılması tavsiye edilmiştir^{120,121}.

Hidroksiapatit (HA) Kaplama

Hidroksiapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, bir fosfat bileşenidir ve kemik mineral matriksinin ana komponentidir. Hidroksiapatitin osteokondüktif etkisinden yararlanarak, kemik kalitesi düşük olan (D III,IV) kemiklerde implant ankrajının ve kemik büyümesinin arttırılacağı düşünülerek geliştirilen bir tekniktir¹²².

Dental implantların HA ile kaplanmasında plazma sprej, püskürtme depolanması, sol-jel kaplama, elektroforetik çökme veya biyomimetik birikme gibi birçok yöntem kullanılmıştır. Fakat klinik olarak uygulanan yalnızca plazma sprej yöntemidir. Bu yöntemde HA seramik partikülleri yüksek sıcaklıkta titanyum yüzeye püskürtülür. Daha sonra titanyumla HA birleşerek bir film tabakası oluştururlar (Şekil 2-14). Bu kalınlık 1-2 μm ile 1-2 mm arasında değişir. Kaplamanın yüzeye mekanik olarak tutunması için kaplamadan önce titanyum yüzey mutlaka pürüzlendirilmelidir¹⁵.

HA kaplamalara ait olumlu kısa dönem sonuçlar bulunmasına rağmen bazı dezavantajları vardır. Bunlar; kaplamada oluşan poröziteler, titanyumla birleşme yerinde stres artıkları bırakması ve püskürtülen tozun bileşimi ve kristalizasyonunda olumsuz değişimler görülmesidir¹²³. Ayrıca plazma sprej tekniği ile HA kaplanmış implantlarda bazı klinik başarısızlıklar da görülmüştür. Bunlar; yorgunluk sonucu implant kaplama birleşim yerinde kopmalar, yabancı madde salınımı ve sonucunda implantların klinik başarısızlığıdır^{15,124}. Plazma sprej tekniğinin kompleks yapıdaki kısa implantlarda etkili olmadığı ve HA kaplamanın mikrorganizma tutunumunu artırarak implantın başarısını olumsuz etkilediği de gösterilmiştir¹⁵.



Şekil 2-14: HA ile kaplanmış implant yüzeyi görüntüsü (100 μm)⁷⁰

Flor ile Kaplama

Titanyum, flor iyonlarına karşı reaktiftir ve hemen çözünebilen TiF_4 oluşturur. Titanyum, bu şekilde flor ile modifiye edildiği zaman hem yüzey pürüzlülüğüne hem de florun osseointegrasyonu hızlandırıcı etkisine sahip olmaktadır¹⁵. Florun kemik rejenerasyonunu arttırıcı özellikleri de mevcuttur. Kalsifikasyona neden olan büyüme faktörlerinin miktarını çoğaltır ve çoğu büyüme faktörünü sentezleyen osteoprogenitör hücreler veya farklılaşmamış osteoblastlar üzerinde etkilidir¹²⁵.

Bu implant yüzeyinin önemli bir özelliği kalsifiye dokuyla ve dolayısıyla da kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla reaksiyona girebilme kabiliyetidir.

2.2.2. Islanılabilirlik

Bir sıvının katı yüzey üzerinde yayılmasına veya yüzeyi kaplamasına ıslatma, katı yüzeyin bir sıvı tarafından kaplanmasına ıslanma, bu olayın gerçekleşme derecesine ise ıslatabilirlik veya ıslanılabilirlik denir. Sıvı yüzeyinin, sıvı ile katıyı ayıran yüzey ile oluşturduğu açı olarak ifade edilen temas açısı, ıslanılabilirlik derecesinin ölçülmesinde kullanılmaktadır. 0° temas açısı tam ıslanmayı ifade ederken, düşük değerler iyi ıslanılabilirliği, 90° üzerindeki değerler ise zayıf ıslanılabilirliği ifade etmektedir. Hidrofobik materyaller su ile yüksek temas açısı göstermektedir¹²⁶.

Yüzeyin ıslanılabilirliği biyolojik sistemi şu şekillerde etkileyebilir:

- Proteinlerin ve diğer makromoleküllerin yüzeye tutunması (adezyon),
- Yüzeyler ile sert ve yumuşak doku hücresi etkileşimleri,
- Bakteriyel adezyon ve biyofilm oluşumu ve
- Osseointegrasyon oranı (in vivo)¹²⁷

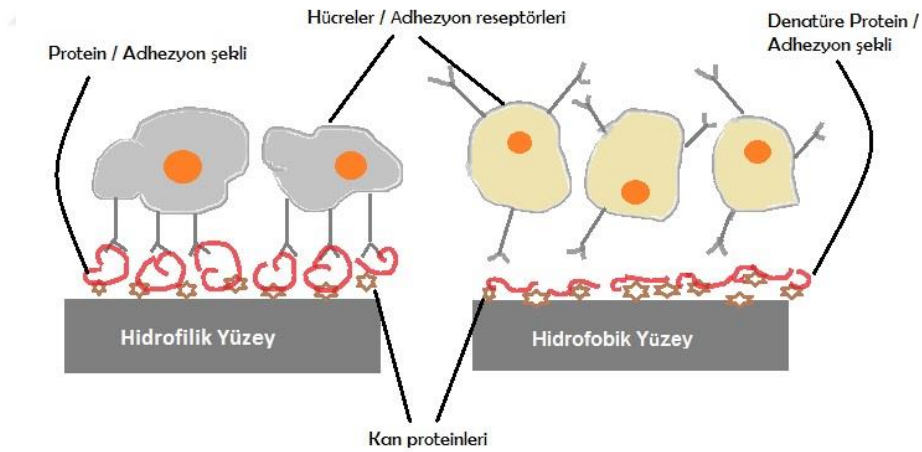
Katı ve sıvı faz arasında oluşan göreceli hareketler nedeniyle biyomateriyaller biyolojik sıvılar tarafından dinamik olarak ıslatılırlar. Osteotomi ile hazırlanan soket içerisine yerleştirilen dental implantlar ile kan arasında oluşan makaslama kuvveti bu durumun klinikteki yansımasıdır⁹. İmplant yüzeylerinin ıslanma mekanizmalarını ve implant/kemik veya implant/yumuşak doku arasındaki ıslanılabilirliği anlamaya ilgi gittikçe artmaktadır¹²⁸.

Yüzey Enerjisi

Yüzey enerjisi, birim alan başına düşen iş olarak ifade edilmektedir ve yüzey ile biyolojik etkileşimler arasında kuvvetli bir korelasyon sağlayan bir parametredir^{129,130}. Birimi mj/m^2 'dir.

Yüzey bilimindeki en tanınabilir tanımlar, hidrofilisite ve hidrofobisitedir. Yunancada hidro su demektir, filozite afinite anlamındadır, fobisite ise afinite eksikliği anlamına gelir. Hidrofilik ve hidrofobik kavramları arasındaki fark, yüzey davranışının anlaşılmasında çok önemlidir (Şekil 2-15)¹³¹.

Yüzey enerjisi, iç enerjisinden daha büyük olan bir katı yüzeyindeki enerjidir. Yüzey enerjisi ıslanılabilirlik için önemlidir. Dış atomlar, atomların iç tabakasında olduğu gibi birbirine eşit şekilde çekilmezler. En dıştaki atom tabakasında enerji en fazladır, çünkü doymamış bağlar yüzey enerjileri üretir. Bir sıvı düşük enerjili bir yüzey metali üzerine yerleştirildiğinde, temas açısı daha yüksek enerjili bir yüzey metale kıyasla daha yüksek olacaktır.



Şekil 2-15: Hidrofilik (A) ve hidrofobik (B) yüzeylerin protein adsorpsiyonu üzerindeki etkilerini gösteren şema. (A) Kan ve biyolojik sıvılarla temas eden hidrofilik yüzeyler, hücre adezyonunu arttıran bir yapıdadır ve protein adsorpsiyonunu teşvik ederler. (B)

İmplant yüzeyindeki hücre adezyonu, malzemenin yüzey enerjisine bağlıdır. Yüksek yüzey enerjisine sahip implantlar üzerinde yapılan histolojik gözlemler, hücresel aktivitenin yüzey enerjisine göre değiştiğini ortaya koyan düşük enerjili olanlardan daha fazla kalınlığa sahip protein katmanlarına sahip olduklarını göstermiştir. Kemige

yerleştirilmiş düşük yüzey enerjili implantlar, dokudan mekanik olarak ayrılıp mikroskop altında incelendiğinde, yüzeyin çoğunun doku ile etkileşimi olmadığı bulunmuştur. Düşük yüzey enerjili implantlarda, hücreler neredeyse küresel bir şekilde kalır, bağlanmalarını kaybeder ve kolayca birbirlerinden ayrılabilir. Hücrelerin küresel görünümü, zayıf hücre aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir¹³².

Temas Açısı

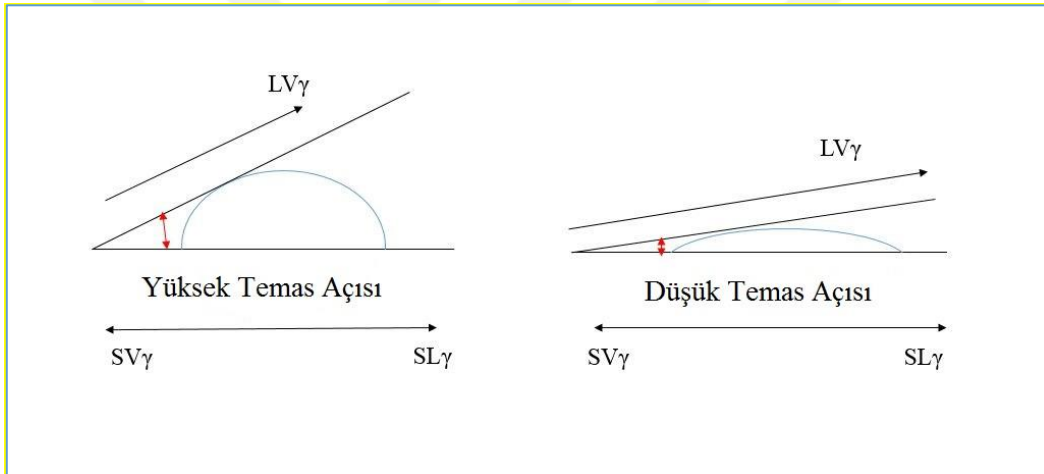
Bir sıvı damlasının katı bir yüzey ile olan ilişkisi temas açısı olarak tanımlanır. Sıvı damlası katı bir yüzey ile temas ettiğinde denge formuna ulaşır ve damlanın katı yüzey ile temas halinde olduğu bölgede bir açı oluşur. Temas açısı veya kontak açısı, katı yüzey üzerinde sıvı, katı ve üçüncü bir ortamı oluşturan gazın (hava) birleşim noktasından, sıvı damlasının yüzeyde oluşturduğu küresel şekle teğet çizilen çizginin, katı yüzeyle oluşturduğu açıdır¹³³.

Temas açısının büyüklüğü, sıvının kendi molekülleri arasındaki çekim kuvvetleri (kohezyon kuvvetleri) ile sıvı-katı arasındaki çekim kuvvetlerinin (adezyon kuvvetleri) göreceli büyüklüğüne bağlıdır. Kohezyon kuvvetleri, adezyon kuvvetlerinden ne kadar büyük olursa, sıvı-katı arasındaki temas açısı da o kadar büyük olur. Diğer bir ifade ile büyük bir temas açısı sıvı-katı çekim kuvvetlerinin az, küçük bir temas açısı ise bu kuvvetlerin büyük olduğunu gösterir. Ayrıca temas açısının büyüklüğü, katı yüzeyin düzlüğü, temizliği ve sıvının saflık derecesine de bağlıdır¹³³.

Yüzey serbest enerjisi ile temas açısı kavramları birlikte kullanıldığında bir maddenin diğerini ıslatabilme kapasitesini tanımlar. Bir sıvı damlası katı bir yüzeye damlatıldığında iki olasılık vardır. İlk olasılıkta damla yüzeyde büzülürken ikinci olasılıkta yayılır. Yayılma durumunda katı sıvı tarafından iyi bir şekilde ıslatılırken büzülme durumunda zayıf bir şekilde ıslatılır. Düşük bir temas açısı iyi ıslatılabilirliği gösterirken, yüksek bir temas açısı zayıf ıslanabilirlik ile sonuçlanır. Temas açısı arttıkça, ıslatma azalır¹³⁴ (Şekil 2-16). Bu durum aynı zamanda katının fiziksel özellikleriyle olduğu kadar yüzey enerjisiyle de ilintilidir. Örneğin; yüksek yüzey enerjisine sahip mika gibi yüzeylerde temas açısı, 0'a yakın bir değerde ölçülmekte iken, daha düşük yüzey enerjili talk gibi yüzeylerde 60-70° arası ölçülmektedir. Ayrıca, artan pürüzlülük değerlerinde yüzey alanı da artacağı için, örneğin; yüksek yüzey enerjisine sahip yüzeylerde daha düşük temas açıları ya da bir başka deyişle daha iyi ıslanabilir yüzeyler elde edilirken, düşük yüzey enerjisine sahip yüzeylerde aksi bir durum elde edilmektedir.

Dolayısıyla, temas açısına bağlı olarak yapılan değerlendirmelerde, ölçülen sıvının olduğu kadar katı yüzeylerinin de fiziksel ve kimyasal özellikleri göz önüne alınmalıdır.

Bu kapsamda Şekil 2-16'da gösterilen katı-hava arayüzey gerilimi, katı-sıvı yüzey geriliminden büyük ise ($SV\gamma > SL\gamma$) sıvı yüzeyi ıslatır ve temas açısının 0° ile 90° arasında olduğunu gösterir. Bu yüzeylere 'hidrofilik' denir. Katı-sıvı yüzey gerilimi, katı-hava yüzey geriliminden büyük ise ($SV\gamma < SL\gamma$), sıvı yüzeyi ıslatmaz ve temas açısının 90° ile 150° arasında olduğunu gösterir. Bu yüzeylere 'hidrofobik' denir. Temas açısının 150° 'den büyük olduğu yüzeylere ise 'süperhidrofobik' denir^{135,136}. Süperhidrofobite, sıvı damlası ile yüzey arasında neredeyse hiç temas olmadığını gösterir ve "lotus etkisi"ni açıklar^{136,137}.



Şekil 2-16: Hidrofobik yüzeyin ıslanılabilirliği düşük, temas açısı yüksektir (sol). Hidrofilik yüzeyin ıslanılabilirliği yüksek, temas açısı düşüktür (sağ).

Temas Açısı Ölçümü

Temas açısı ölçme teknikleri, 1805 yılında Young tarafından tarif edilen yöntemden geliştirilmiştir. Eğer küçük bir miktar sıvı, katı bir yüzeye yerleştirilir ve yayılmazsa, bir damla oluşur. Damla kenarına çizilen bir tanjant çizgisinin kesişme açısı ve temas ettiği katının yüzeyi arasındaki açı, temas açısıdır. Bu açı, sıvının yüzey gerilimi ve katı yüzeyin enerjisine bağlıdır¹³⁸.

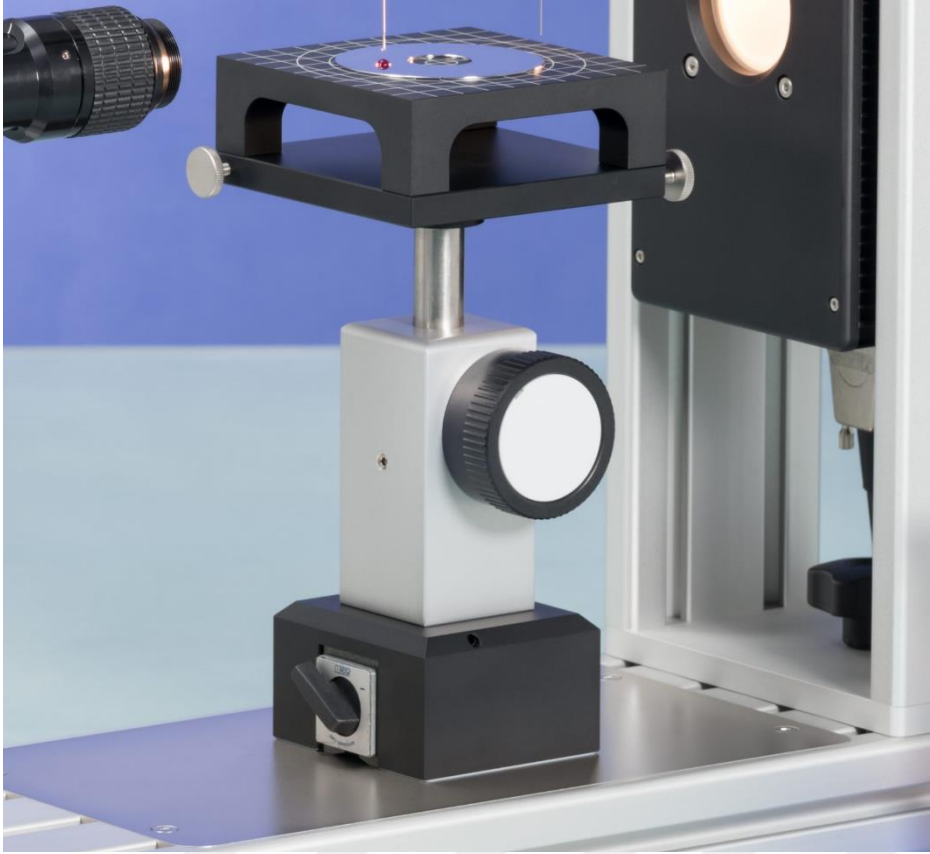
Yüzey ıslanılabilirliği analizi için birkaç yaygın yaklaşım, titanyum implant yüzeylerine uyarlanmıştır. Belirli bir katı malzemenin ıslanma davranışını gözlemlemeye

dair en yaygın yaklaşım, sıvının katının yüzeyine damlatıldığı ve katı yüzeyin tabanı ile damlanın tanjantı arasındaki açının ölçüldüğü “damla tekniği”dir¹³⁶.

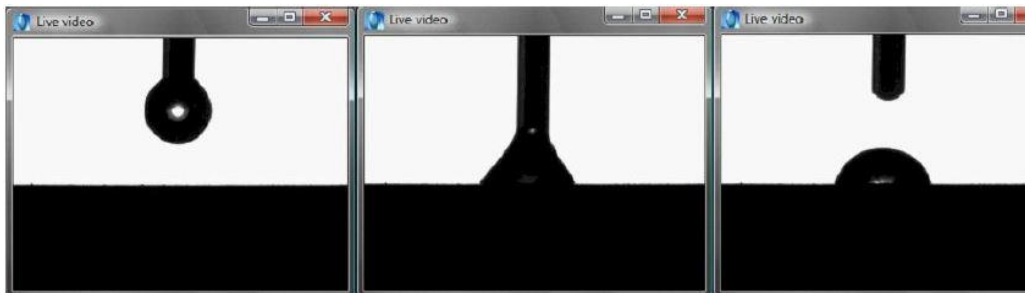


Şekil 2-17: Günümüzde temas açısının dijital ölçümü yapılan gonyometre

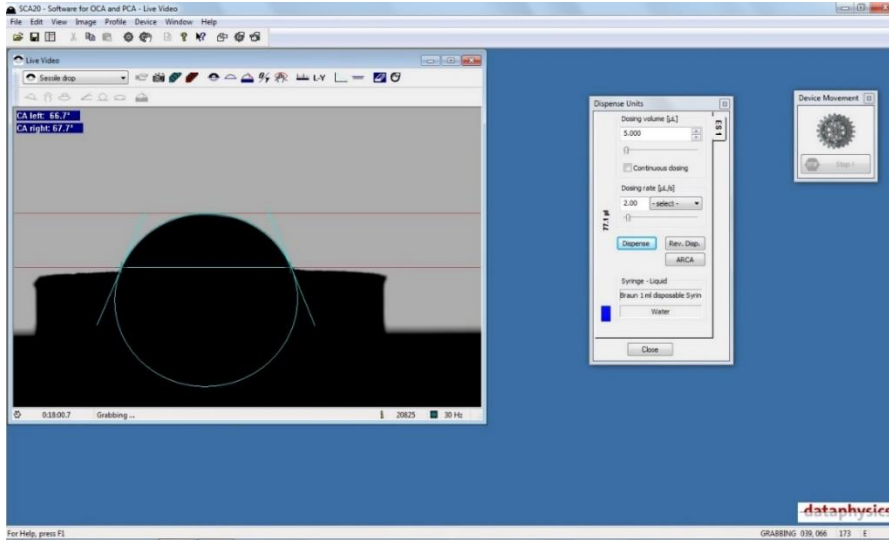
Temas açısı gonyometresi (Şekil 2-17), bir aydınlatma kaynağı ve bir iletken merceği ile donatılmış bir teleskoptan ve bir damlatma pipetinin monte edilebileceği dikey bir aparattan oluşmaktadır. Damla profilinin fotoğrafını çekmek için bir kamera entegre edilebilir (Şekil 2-18). Nispeten yüksek büyütmelerin kullanılması, damlanın profilinin detaylıca incelemesini sağlar (Şekil 2-19). Günümüzde temas açısı ölçümleri, temas açısı ölçüm cihazına bağlı bir bilgisayara uyumlu bir yazılım yüklenerek ve kamera entegre edilmiş cihazla damlanın fotoğrafı çekilerek fotoğraf üzerinden yapılmaktadır (Şekil 2-20, Şekil 2-21).



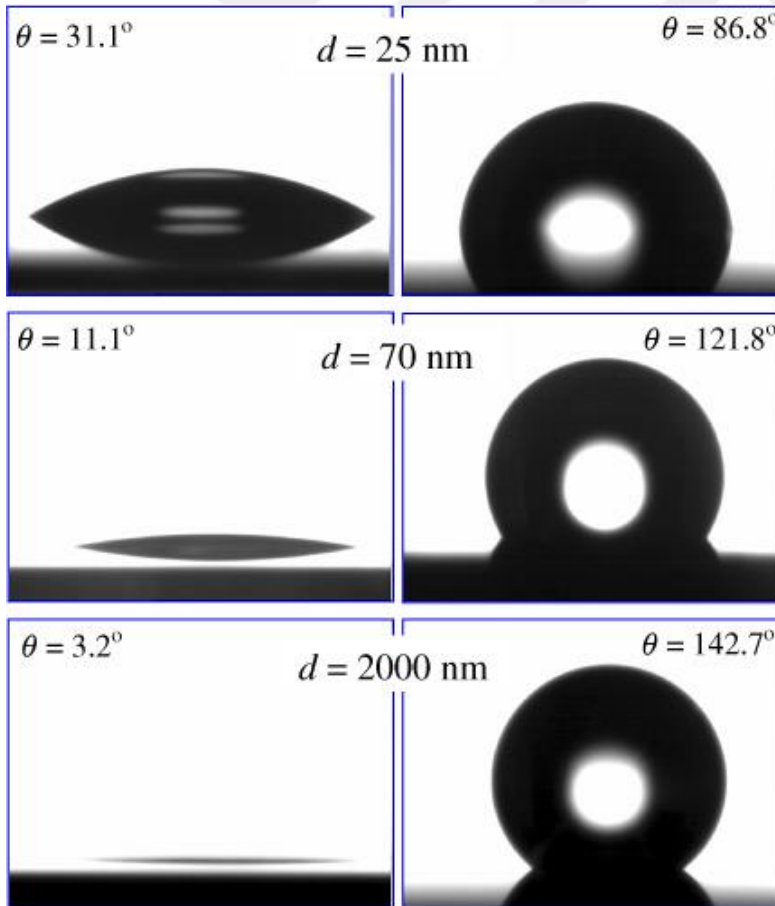
Şekil 2-18: Temas açısı ölçüm cihazındaki tablaya damla damlatılması



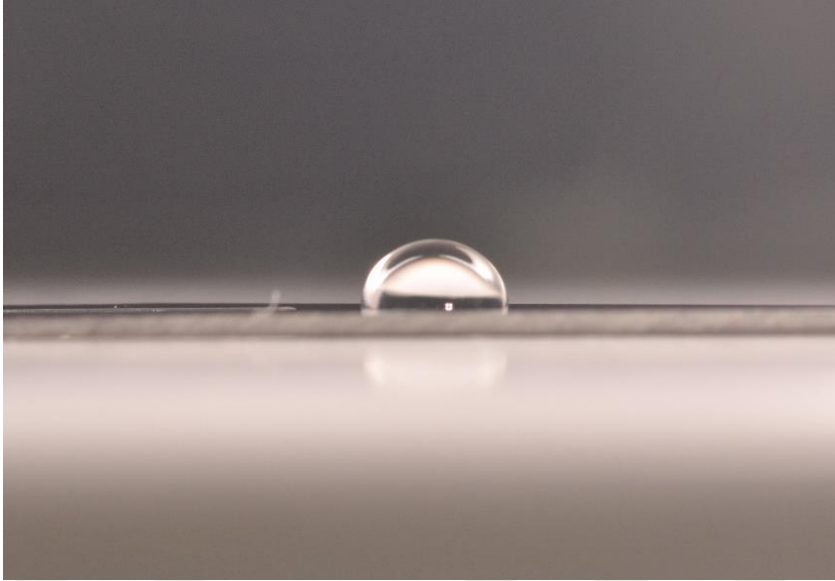
Şekil 2-19: Cihazın kamerasına yansıyan damlanın damlatılış anı



Şekil 2-20: Yazılım yardımıyla damlanın temas açısının ölçülmesi



Şekil 2-21: Çeşitli temas açlarına sahip sıvılar¹³⁹



Şekil 2-22: Metal yüzeye damlatılan distile su görüntüsü

Pürüzlülük, ıslanılabilirlik ve yüzeyi kaplayan materyallerin özellikleri, yeni kemik oluşumunda görev alan hücrelerin çoğalmalarını ve farklılaşmalarını etkileyerek osseointegrasyon sürecine katkıda bulunabilir^{7,8}.

2.3. İmplant Sonrası İyileşme Mekanizması

İmplant etrafındaki yeni kemik oluşumu sürecini daha iyi anlayabilmek için peri-implanter boşlukta neler olduğunu belirtmek gereklidir. İmplantlar etrafındaki osseointegrasyon sürecinin altında yatan temel mekanizmalar kemik kırığı onarımını içeren mekanizmalarla çok benzerdir¹⁴⁰.

İmplant yerleştirildikten hemen sonra, kemik duvarları kanla kaplanır, böylece implant yüzeyi ile temas eden ilk doku, kandır¹⁴¹. Son zamanlarda yapılan bir hayvan çalışmasında, implantasyon işleminin hemen ardından, bir kan pıhtısının oral mukozayı implant yüzeyinden ve alveolar kemikten ayırdığı ortaya çıkmıştır¹⁴².

Kan pıhtısı, polimorfonükleer hücreler başta olmak üzere enflamatuar hücreler tarafından infiltre edilir ve yoğun fibrin ağı pıhtının yerini alır. İlk mukoza, implant yerleştirildikten sonraki 4. günde fibrin tabakasının oluşmasıyla oluşur. Fibroblastlar, fibrin ağını sarar ve bağ dokusu oluşturmak için kolajen lifleri üretir. Bu süreçte fibrin ağı, kollajen liften zengin bağ dokusuna dönüşür. İmplant yerleştirilmesinden iki hafta sonra, vasküler birimler ve fibroblastlardan zengin yeni oluşan bir bağ dokusu implant yüzeyine tutunur¹⁴².

Doku iyileşmesinin 2. haftasından itibaren epitelyal hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonu, bağlantı epitelinin oluşumuna yol açar, bu da implant yüzeyi ve peri-implant mukozası arasındaki temas aralığını daha da uzatır. Peri-implant mukozasının olgunlaşması implant yerleştirilmesini takiben 6 ila 12 hafta arasında olur ve bu dönem, olgunlaşmış epitel bariyerinin oluşumu ve kollajen liflerinin düzenlenmesi ile ifade edilir¹⁴².

2.4. İmplant Yüzeyi-Kan İlişkisi

Yara iyileşmesinin erken reaksiyonları sırasında, in vivo olarak gözlemlenen hidrofilik ve hidrofobik implant yüzeylerinin histolojik ve histometrik farklılıklara sebep oldukları tespit edilmiş ve osseointegrasyonun erken evrelerinde hidrofilik yüzeylerde anjiyogenezin arttığı gösterilmiştir¹¹⁶. Aslında, hızlı vaskülarizasyon, kemik oluşumu açısından yararlı görünmektedir, çünkü osteojenik hücrelerin küçük kan damarlarına bitişik perivasküler hücrelerden ortaya çıktığı gözlenmiştir^{143,144}.

Kan, tükürük ya da interstisyel sıvılarda bulunan biyomoleküllerin yüzeye adezyonu, implant yerleştirildikten sonra milisaniyeler içinde başlayan bir olaydır¹⁴⁵. Bu kısa sürede kan, yeni kemik yapımını uyarıcı çeşitli sitokin, kemokin, biyoaktif molekül ve büyüme faktörlerini ilgili alana taşır ve yüzeye temas ettiği gibi, trombüs oluşumunu ve pıhtılaşmayı başlatır^{4,138}.

Pıhtı oluşumu, hemen hemen tüm yara iyileşme süreçleriyle ilişkilidir ve ilk osseointegrasyonun ilk basamağını oluşturmaktadır⁵⁴. Kanın implant yüzeyini yeteri kadar ıslatamaması, iyileşmenin ideal olmamasına veya iyileşmede gecikmelere sebebiyet verebilir. Kan ile temas, osseointegrasyonu doğrudan etkilediğinden ıslanılabilirlik, implantın ağızdaki sağkalımı için önemlidir⁵.

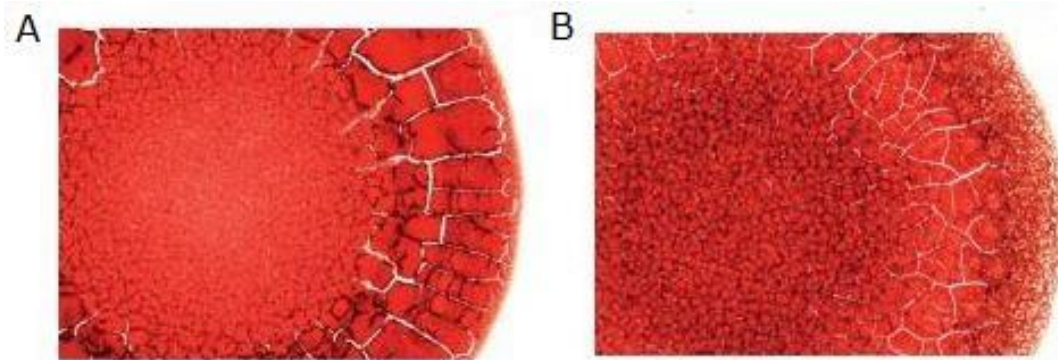
İmplant yüzeylerinin ıslanılabilirliği, başarılı bir osseointegrasyonun oluşmasında rol alan etmenlerden biridir ve implant yüzeylerinin hidrofilitesinin arttırması için pek çok farklı yöntem ile yüzey modifikasyonu yapılmıştır⁹. Ancak yüzey ıslanılabilirliği, sadece yüzey özelliğine bağlı olmayıp yüzeyi ıslatan sıvının özelliklerine bağlı olarak da değişebilmektedir¹⁰.

Kan Viskozitesini Değiştiren Etkenler

Viskozite, sıvıların akmaya karşı yani akışkanlığa karşı gösterdiği dirençtir. Kanın akış özelliklerini, viskozite belirler. Kan viskozitesindeki artış, akış direncinde bir artışa sebep olur ve böylece kan akımında azalmaya yol açar¹⁴⁶.

Kanın viskozitesini değiştiren sistemik etkenler arasında bazı ilaçların kullanımı (statinler, antiagreganlar), sigara¹⁴⁷, hiperglisemi¹⁴⁸, diyabet^{149,150}, obezite^{151,152} ve ateroskleroz¹⁵³⁻¹⁵⁵ olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Çalışmalarda hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi hastalarında da artmış kan viskozitesine rastlanmıştır^{156,157} ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın amaçlarından biri de hiperlipideminin kan-yüzey arası temas açısına etkisinin aydınlatılmasıdır.

Yapılan çok sayıda çalışmaya göre hiperlipidemi varlığında kan viskozitesinin artması, beklenildiği gibi anormal vasküler fonksiyonla değil, kan plazma fibrinojen ve α_2 -globulin konsantrasyonlarındaki yükselmeler ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda şilomikronların büyük miktarda yağ asidini serbest bırakmasıyla kan akışının yavaşladığı bilinmektedir¹⁵⁸. Yüksek trigliserit düzeyi varlığında, dolaşımda şilomikronların yanı sıra çok büyük VLDL'ler ve makromolekül kompleksleri de yer almaktadır¹⁵⁹. Bu durum, dolaşımdan çıkan kanın koagülasyonunun daha hızlı olmasına, kan damlasının daha koyu ve daha “yağlı” görünmesine ve koagüle olmuş kanda daha fazla çökelme olmasına sebep olur¹⁶⁰ (Şekil 2-23).



Şekil 2-23: Sağlıklı bir bireyin pıhtılaşmış kan görüntüsü (A). Hiperlipidemik bir bireyin pıhtılaşmış kan görüntüsü (B).

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statinin kan viskozitesine etkisi henüz şüphelidir. Statin türevi ilaçların kan viskozitesini değiştirdiğini belirten çalışmalar çoğunlukta olup^{154,161-164} değiştirmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur^{155,165,166}. Çalışmamızın amaçlarından biri de statinin kan-yüzey arası temas açısına etkisinin incelemesidir.

2.5. Lipit Metabolizması Bozuklukları

Steroid hormonların ve safra asitlerinin öncül molekülü olan kolesterol, diyetle alınabildiği gibi, büyük kısmı karaciğerde olmak üzere çeşitli vücut hücreleri tarafından da sentezlenebilir, ayrıca hücre membranlarının yapısal komponentidir¹⁶⁷. Lipitler, plazmada hidrofilik yapıdaki apolipoproteinlere (Apo) bağlanarak lipoprotein denilen yapıları oluştururlar. Lipoprotein partiküllerinin sentez, yıkım ve plazmadan uzaklaştırılmaları sabit bir denge durumundadır. Bu partiküller, hem lipitleri plazmada taşıırken çözünür tutmak hem de lipit içeriklerini dokulara verebilmek için mekanizma görevini görürler^{168,169}. Lipoproteinler, ultrafiltrasyon ile ayrımlarına göre:

- 1.Şilomikronlar,
- 2.Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL),
- 3.Ara dansiteli lipoproteinler (IDL),
- 4.Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL),
- 5.Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL),
- 6.Lipoprotein a (Lp(a)) şeklinde adlandırılırlar¹⁷⁰.

Kolesterolün büyük bölümü karaciğerden dokulara LDL ile taşınmaktadır; endojen trigliseridler (TG) ise esas olarak VLDL ile taşınırlar. Kolesterolün periferik dokulardan karaciğere tersine nakledilmesi ise HDL ile gerçekleşir¹⁶⁸. Dolayısıyla koroner hastalıklar ile düşük dansiteli lipoproteinler arasında doğru, yüksek dansiteli lipoproteinler arasında ise ters bir orantı vardır¹⁶⁸. İnsanlarda artan kolesterol miktarı hiperkolesterolemiye yol açabilmekte, bu da koroner kalp hastalığında risk faktörü olarak kabul edilmektedir¹⁷¹.

Lipitler organizmada önemli fonksiyonlarda görev aldıkları ve hücre membranının yapı taşı olduklarından lipit metabolizmasının doğru işleyişi önemlidir. Eşlik eden tıbbi bir sebebe bağlı olmayıp genetik geçiş gösteren lipit bozuklukları primer

lipit bozuklukları olarak adlandırılır. Eşlik eden diğer sebeplere bağlı görülen sekonder lipit bozukluklarının belirlenmesi ise altta yatan durumun düzeltilmesiyle tedavi edilebilir olmaları açısından önemlidir. Hiperlipidemi, lipit metabolizmasının primer bozukluğu veya sekonder bozukluğu şeklinde görülebilmektedir.

“Dünya Sağlık Örgütü” verilerine göre; kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyadaki ölümlerin %31'ini oluşturmakta ve her yıl 17,9 milyon insanın hayatını kaybetmesine sebep olmaktadır¹⁷². ABD ve birçok ülkede kardiyovasküler hastalıklar, tüm etnik gruplardaki erkek ve kadınlarda ölüm nedeni olarak başta gelmekte ve aynı derecede önemli olarak yaşamı kısıtlamaktadır. “Dünya Sağlık Örgütü”nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan nedenler listesinde 2020 yılında, koroner kalp hastalığının birinci sırayı alacağı düşünülmektedir¹⁷³. Türkiye’de 2016 yılı itibarı ile meydana gelen ölümlerin %39,8’i dolaşım sistemi hastalıklarından meydana gelmektedir. Bunun %40,5’ini ise iskemik kalp hastalıkları oluşturmaktadır. “Türk Kardiyoloji Derneği”nin 2015 verilerine göre; Türkiye’de koroner arter hastalıkları, nüfus artışı ve nüfusun yaşlanmasından bağımsız, hayat tarzı değişikliklerine bağlı olarak, yılda ortalama %3 artmaktadır¹⁷⁴. Koroner kalp hastalıklarının oluşumundaki en önemli risk faktörleri yaş, tütün kullanımı, stres, fiziksel aktivite azlığı, genetik yatkınlık, hipertansiyon, obezite, diabetes mellitus ve yüksek serum kolesterolü varlığıdır (hiperlipidemi)¹⁷⁵.

2.5.1. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, lipit metabolizması bozukluğuna bağlı olarak gelişen, plazmada lipit düzeylerinin yükselmesiyle karakterize bir metabolik durumdur. Lipitler, organizmada önemli fonksiyonlarda görev aldıkları ve hücre membranlarının yapıtaşı oldukları için lipit metabolizmasının doğru işleyişi oldukça önemlidir¹⁶⁸.

Hiperlipidemi, lipit metabolizması bozukluğuna bağlı gelişen ve plazmada özellikle total kolesterol (TK), LDL ve/veya trigliserid (TG) düzeylerinin yükselmesiyle karakterize bir metabolik durumdur¹⁶⁸. Plazma lipit seviyelerindeki artışın, hayati önem arz eden bir vasküler bozukluk olan ateroskleroza zemin hazırlamasının yanı sıra iltihabi ve immün mekanizmalarda bozukluğa, buna bağlı olarak periodontitis benzeri enfeksiyonlara karşı hassasiyetin artmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir^{176, 177}.

Aynı zamanda hiperlipidemi, tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite sebeplerinden olan aterosklerozun da birincil etkeni olarak sorumlu tutulmuştur^{178,179}. Ateroskleroz, etkilenen organın kan akımının azalmasına, oksijen ve diğer besin

maddelerinden yoksun kalmasına neden olarak dokuda iskemi ya da infarktüse yol açar. Uzun süreli tedavi edilmeyen hiperlipidemi sonucu, orta ve büyük çaplı arterlerin intima tabakası altında lipit ve kandaki diğer maddelerin birikimiyle, yapışkan bir madde olan plak formasyonu oluşur. Damarda meydana gelen plağın sürekli birikmesi, hücrel-hümmoral reaksiyonlara sebep olarak, sırasıyla, endotel bozuklukları, aterom plağı gelişimi, damar çapının küçülmesi ve arterdeki kan akışı gitgide azalması ile kardiyovasküler hastalıkların temelini oluşturan ve ateroskleroz olarak adlandırılan vasküler bozukluğa yol açar^{180,181}. Bugünkü görüşler, belirli bir genetik altyapıya sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile hiperlipideminin başladığı, ilerlediği ve ateroskleroza dönüşerek klinik vakalara yol açtığı şeklindedir.

Hiperlipideminin primer ve sekonder olmak üzere iki alt tipi vardır. Primer hiperlipidemi genellikle genetik problemler (reseptör protein mutasyonu vb.) sonucu oluşan bir durumdur. Bu tip, beslenme alışkanlığının değiştirilmesi ve fiziksel aktivite yetersizliğinden ortaya çıkabilmektedir. Sekonder hiperlipidemi ise diyabet, miksödem, nefrotik sendrom, kronik alkolizm veya kortikostroid, oral kontraseptif, beta bloker gibi ilaçların kullanımı gibi eşlik eden nedenlere bağlı olarak görülebilmektedir¹⁸².

Yüksek kolesterol düzeyinin kemik dokusu ve metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerine literatürde geniş bir yer verilmiştir. Krieger, hiperlipidemik sıçanlarla yaptığı bir çalışmada hiperlipidemik grupta sağlıklı gruba göre osteoklast sayısında, osteoblastik aktivitenin inhibisyonunda ve kemik remodelinginde azalma olduğunu göstermiştir¹⁸³. Yüksek kolesterol seviyesinin, kemik remodeling sürecinde dengesizliğe, osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik kütlelerinde azalmaya ve osteoklastların farklılaşmasına neden olabileceğini belirtmiştir¹⁸⁴.

Osteoblastlar, HDL₃/LDL kolesterolünü bağlayabilir, daha sonra metabolize edebilir ve bu lipoproteinlerden kolesteril esterleri seçici olarak alabilirler¹⁸⁵. Kemik, LDL oksidasyonunda rol oynayan enzimleri serbest bırakır. Bu nedenle, kemikte biriken okside LDL, kemik yoğunluğunda olumsuz etkilere neden olması olasıdır. Hiperlipidemi, osteoblast farklılaşmasının biyolojik olarak aktif lipitler tarafından inhibe edilmesinden dolayı in vivo kemik yoğunluğunda bir azalmaya neden olur^{11,12}. Aynı zamanda hiperlipidemi, konak kemiğin kalitesini, yoğunluğunu ve iyileşme potansiyelini etkileyerek implant osseointegrasyon kapasitesinde de azalmalara sebep olabilir¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Yapılan bir çalışmada, hiperlipidemik farelere implant uygulandığında, hiperlipidemik gruptaki implant kaybının sağlıklı gruba oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir¹⁸⁹.

ABD’de, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) tarafından 2001 yılında yayınlanan, ATP III (yetişkin tedavi paneli III) kılavuzuna göre, 20 yaş ve üzeri kişilerde en azından her beş yılda bir plazma lipit profilinin ölçülmesi önerilmektedir¹⁹⁰. Kolesterol ölçümleri öğünlerden etkilenmez, ancak yemek sonrasında şilomikronların artışına bağlı olarak trigliserid düzeyleri artar, bu nedenle trigliserid ölçümleri 10-12 saatlik açlık sonrasında yapılmalıdır. Çoğu laboratuvarında total kolesterol, HDL ve trigliseridler ölçülmekte, bundan sonra Friedewald formülü ile LDL hesaplanmaktadır¹⁹⁰.

Friedewald formülü:

$$LDL \text{ kolesterol} = \text{Total kolesterol} - [\text{HDL kolesterol} + (\text{trigliserid}/5)]$$

Tablo 2-1: İnsan metabolizması lipit düzeylerinin sınıflandırılması

Lipit	Düzy (mg/dL)	Sınıflandırma
Total Kolesterol	<200	Normal
	200-239	Sınırdı Yüksek
	240-299	Yüksek
	≥300	Çok yüksek
LDL	<100	Optimal
	100-129	Normal
	130-159	Sınırdı Yüksek
	160-189	Yüksek
	≥190	Çok yüksek
HDL	<40	Düşük
	≥60	Yüksek
Trigliserid	<150	Normal
	150-199	Sınırdı Yüksek
	200-499	Yüksek
	≥500	Çok yüksek

ATP III (yetişkin tedavi paneli III) kılavuzuna göre; LDL düşürücü tedavi hedeflerini ve yöntemlerini değiştirmek için çeşitli risk kategorileri vardır¹⁹⁰ (Tablo 2-1). Bu kategoriler:

Yüksek risk grubu: Bilinen KVH olan veya ateroskleroz kaynaklı diğer vasküler hastalıklara (periferik vasküler hastalık, karotis arter hastalığı) sahip kişilerde KVH riski 10 yıllık süreçte $>20\%$ 'dir. NCEP ATP-III raporuna göre yüksek riskli hastalarda LDL 100 mg/dl'nin altında tutulmalıdır¹⁹⁰.

Orta-yüksek risk grubu: ≥ 2 risk faktörüne sahiptir. 10 yıllık KVH riski 10% ile 20% aralığındadır. İlk yapılan yaşam tarzı değişikliği ve klinik takiptir. Bu değişime rağmen LDL 100–129 mg/dl olan hastalarda ilaç tedavisi hekimin kararına bağlıdır¹⁹⁰.

Orta risk grubu: ≥ 2 risk faktörüne sahiptir. 10 yıllık KVH riski 10% 'un altındadır. LDL hedefi <130 mg/dl'dir. LDL ≥ 130 mg/dl ise yaşam tarzında değişiklikler ve klinik takip önerilir. LDL düzeyleri ≥ 160 mg/dl olanlara ilaç tedavisi başlanır¹⁹⁰.

Düşük risk grubu: 10 yıllık KVH riski 10% 'un altında olan 0–1 risk faktörüne sahip gruptur. NCEP-ATP III'e göre, bu risk grubunda LDL hedefi 160 mg/dl'nin altıdır. 160 mg/dl üstüne çıkıldığında yaşam tarzında değişiklik ve klinik takip önerilir. LDL düzeyleri 190 mg/dl veya üstüne çıkanlara ilaç tedavisi başlanır. LDL düzeyi 160–189 mg/dl olan gruba ilaç tedavisi düşünülebilir¹⁹⁰.

Yapılan çok sayıda çalışmada, hiperlipidemisinin en etkili tedavisinin HMG-CoA redükteaz inhibitörleri olan statinler ile gerçekleştiği bildirilmiştir¹⁹¹⁻¹⁹⁴.

2.6. Statinler

Statin olarak bilinen HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A) redüktaz inhibitörleri, yüksek kan kolesterol seviyesi bulunan hastalarda ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan, güvenilirlikleri kanıtlanmış en etkili ajanlardır^{195,196}.

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin LDL düşürücü etkisinin mekanizması, hem VLDL konsantrasyonunda azalmayı hem de LDL reseptörünün indüksiyonunu içerir ve bu etkiler LDL üretiminde azalma ve/veya katabolizmasında artışa yol açar. LDL katabolizmasında ortaya çıkan artış karaciğer hücrelerine daha fazla LDL'nin girmesini sağlar ve buna bağlı olarak serum LDL düzeyleri azalır¹⁹⁶. Çalışmalar, statinlerin LDL'nin kan akımından temizlenmesini sağlayarak 20% - 55% arasında LDL kolesterol düzeylerini azalttığını göstermiştir¹⁹⁷.

Statinler lipitler üzerine çok etkilidir^{191,198}.

- LDL, trigliserid ve total serum seviyesinin düşürülmesi,
- HDL seviyesinin yükseltilmesi statinlerle mümkündür.
- Anti-inflamatuar etki (CRP'nin düşmesi),
- Endotel fonksiyonunun korunması,
- Tromboza etki (fibrinojen ve vizkozitenin azalması).

Statinlerin hem primer hem de sekonder önleme çalışmalarında kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir¹⁹⁷. Bu özelliklerinden dolayı statinler, dünyada en fazla kullanılan farmasötik ajanlardır.

Statinlerin kardiyovasküler hastalıkları önleme mekanizması tamamen LDL seviyelerinde sağladıkları düşüşten dolayı değildir¹⁹⁹. Son zamanlarda hem klinik hem de temel çalışmalar, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, vasküler düz kas hücreleri tarafından agregre olmuş LDL alımını azaltmak, endotel disfonksiyonunu düzeltmek, aterosklerotik plak stabilizasyonu sağlamak²⁰⁰, antiinflamatuar, immunomodülatör ve antitrombotik etkiler²⁰¹, kemik metabolizmasındaki olumlu etkileri, apoptozun indüksiyonu ve antiproliferatif etkiler gibi etkilere de sahip olduğunu göstermiştir^{197,202-204}. Bununla birlikte, statin lipit düşürücü tedavilerin pıhtılaşmayı etkilediği mekanizmalar açıklanmaya devam etmektedir.

Kolesterolün yoğun miktarlarda sentezi, trombogenez ve inflamasyon sürecinde etkilidir²⁰⁵. Trombin, protein ile aktive olan reseptörlere bağlandığında prokoagülanların sentezini artırır. Bu protein ile aktive olan reseptörler, çekirdeğe sinyal iletiminde rol oynar. Statinin bu bileşiklerin üretimini azaltarak koagülasyon yolunu inhibe ettiği düşünülmektedir²⁰⁶. Ayrıca statinler, makrofajlar yoluyla doku faktörünün ekspresyonunu da azaltır. Doku faktörü, Plazma Faktör VII için kofaktör olan bir transmembran reseptörüdür ve pıhtılaşma kaskadını aktive eder^{207,208}. Statinler, fibrinojenin trombositlere bağlanmasını ve trombosit membran akışkanlığını etkileyen kolesterol miktarını azaltarak membran akışkanlığını korur²⁰⁹. Statinin anti-trombotik ve pro-anjiyojenik etkilerinin bu mekanizma yoluyla sağlandığı düşünülmektedir.

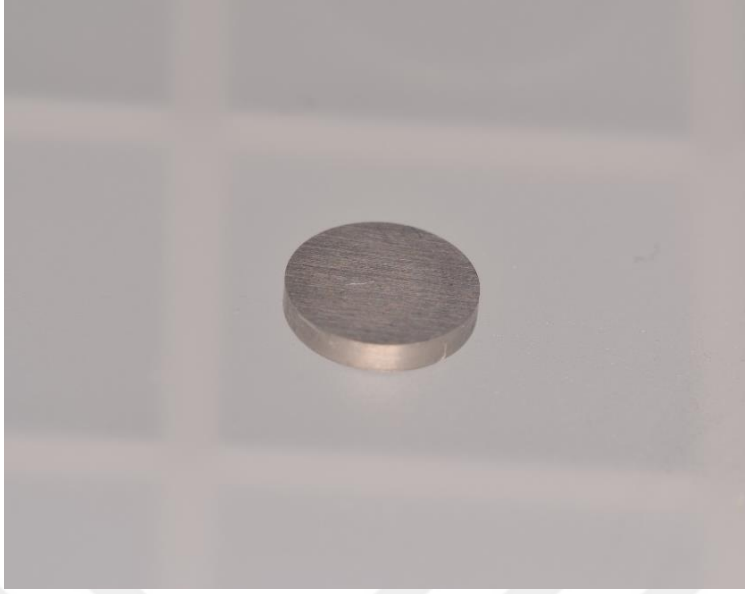
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından 35980450-050.01.04 sayılı onay alınarak gerçekleştirildi. Çalışmanın deney hayvanları ile ilgili kısımları, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı Laboratuvarlarında, yüzey temas ölçümleri ile ilgili kısımları ise İstanbul Teknik Üniversitesi Maden Fakültesi Cevher Hazırlama Mühendisliği Yüzey Kimyası Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada, Straumann® Holding AG (Basel, İsviçre) firmasına ait 5 farklı ticari olarak mevcut implant yüzeyini taşıyan 5 mm çapa ve 1 mm kalınlığa sahip steril tek kullanımlık diskler kullanıldı. Disklerin yüzey özellikleri Tablo 3-1'de verilmiştir.

Tablo 3-1: Disklerin kodları ve yüzey özellikleri

Disklerin Yüzey Özellikleri		
A	Grade 4	Şekil 3-1
	Machined	
B	Grade 4	Şekil 3-2
	SLA	
C	Grade 4	Şekil 3-3
	SLActive	
D	Roxolid	Şekil 3-4
	SLA	
E	Roxolid	Şekil 3-5
	SLActive	



Şekil 3-1: A Grubu (Grade 4 Machined) disk yüzeyi



Şekil 3-2: B Grubu (Grade 4 SLA) disk yüzeyi



Şekil 3-3: C Grubu (Grade 4 SLActive) disk yüzeyi



Şekil 3-4: D Grubu (Roxolid SLA) disk yüzeyi



Şekil 3-5: E Grubu (Roxolid SLActive) disk yüzeyi

3.1. Deney Hayvanı Seçimi

Çalışmanın örnek sayısı G*Power 3.1.9.2 programı kullanılarak hesaplanmıştır. İncelenen yakın literatürlere göre lipit grubunda açının artacağı statin grubunda azalacağı beklenildiğinden, çift yönlü alternatif hipotez, 0,25 orta etki büyüklüğü, %80 güç ve %5 Tip I hata payı ile 5 gruplu ve 3 uygulamalı çalışma için toplamda 30 kan örneği ile çalışmanın uygun olduğu hesaplanmıştır. Buna göre, tavşan sayısı 6 olarak belirlenmiştir.

Çalışmada, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı'ndan temin edilmiş, kilo ve cinsiyet açısından standardize edilmiş, 3,5-4,5 kg ağırlığında, 8-10 aylık 12 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamızda hem hayvan zaiyatının önüne geçilmesi, hem de aynı bireydeki hiperlipidemi ve tedavi sürecinin gözlenmesi amacıyla tek bir grup deney hayvanı ile üç farklı dönemde çalışılmış, aynı hayvan grubu sağlıklı, hiperlipidemik ve tedavi dönemi adı verilen üç zamana ayrılmıştır.

Sağlıklı Dönem (S):

12 adet tavşanın adaptasyon açısından herhangi bir müdahalede bulunulmadan ad libitum olarak beslendiği 2 haftalık dönem.

Hiperlipidemik Dönem (H):

Aynı hayvan grubunun yapılacak ölçümlerden sonra 5 hafta boyunca hiperlipidemik diyetle beslendiği dönem.

Tedavi Dönemi (T):

Ölçümleri yapılmış hiperlipidemik hayvan grubunun standart yeme geçirilerek statin eklenmesiyle oluşan hiperlipideminin tedavi edilmesinin amaçlandığı dönem.

3.3. Barındırma

Deney hayvanları, çalışma süresince bu merkezdeki İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı Üretim ve Saflaştırma Laboratuvarı'nda, 50x80x50 cm boyutlarında, paslanmaz çelik kafeslerde, her kafeste bir tavşan olacak şekilde, standart koşullar altında ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, %40-60 bağıl nemde ve 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık döngüsüyle) barındırıldı. Tüm hayvanların yem ve suları sınırsız ve ad libitum olarak verildi.

3.4. Deneyin Yapılışı

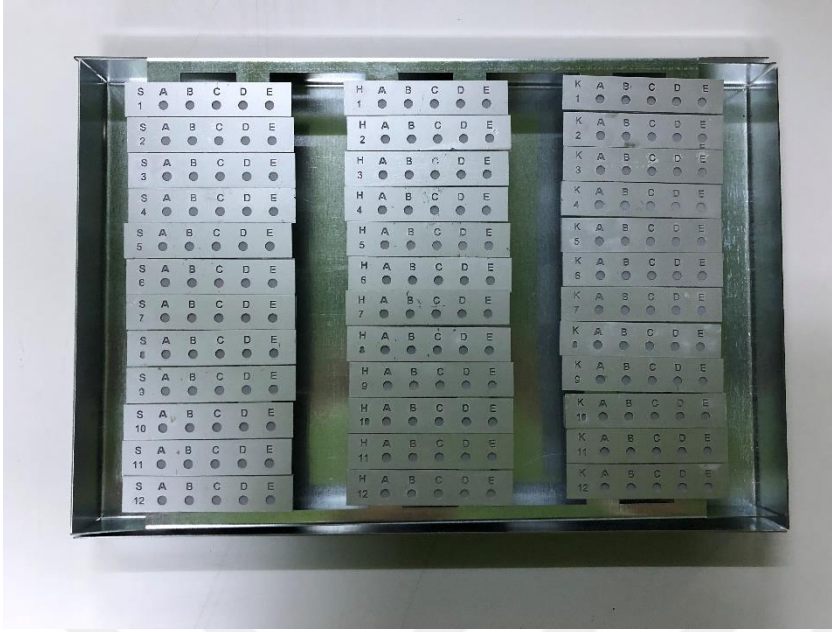
Tavşanlar, 2 hafta boyunca normal bir diyetle (%12-14 selüloz, %16-18 HP, %3 yağ içeren pelet yem, MBD Yem Ticareti, Gebze, Kocaeli) oral yolla beslendi. 2 haftanın sonunda hayvanlar tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi (HAM VERİLER - Tablo 7-1). Her bir deney hayvanının kulaklarındaki marjinal ven (Şekil 3-6) etil alkolle dezenfekte edilerek 23 G iğne ile 5 ml'lik separatör jel içeren tüplere (SST) ve 9 ml'lik beyaz kapaklı boş tüplere alındı. Boş tüpe alınan az miktardaki kandan disklerle damlatılmak üzere ucu değişebilir otomatik bir pipetle (PIPETMAN® Classic, Gilson INC, Wisconsin, USA) (Şekil 3-7) çekildi. Otomatik pipet, bu çalışma için hazırlanmış bir aparata oturtularak 5 farklı implant yüzey özelliğine sahip 5 mm çaplı, 1 mm yüksekliği olan ve bu çalışma için hazırlanmış (custom-made) (Şekil 3-8, Şekil 3-9) bir tablaya yerleştirilen steril disklerin (Straumann®, Basel, İsviçre) yüzeylerine eşit bir şekilde damlatıldı (Şekil 3-10, Şekil 3-12).



Şekil 3-6: Deney hayvanının kulağındaki marjinal ven



Şekil 3-7: Sabit hacimli otomatik pipettör

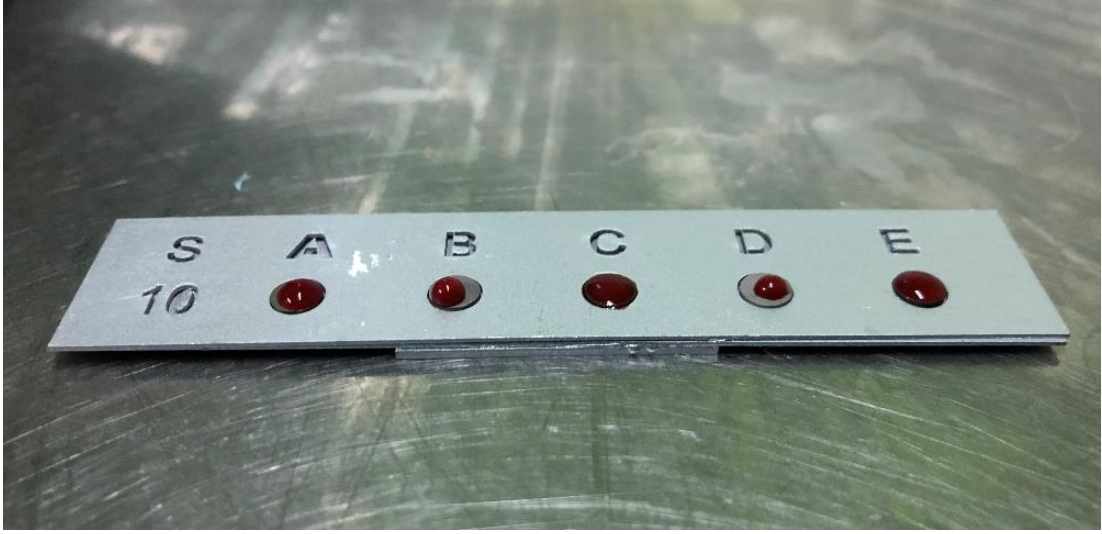


Şekil 3-8: Çalışma için hazırlanmış tabla

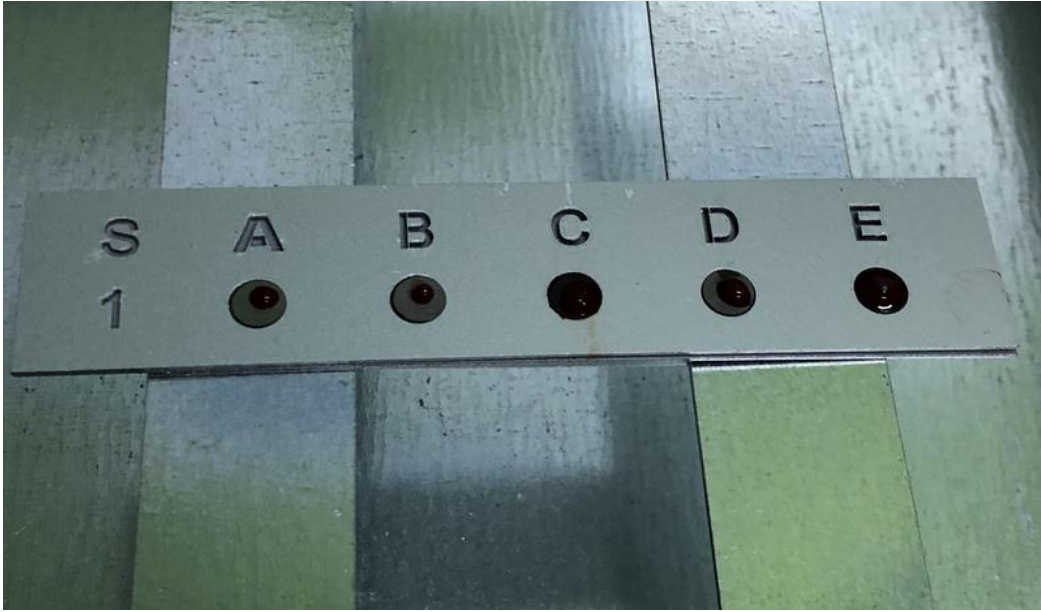


Şekil 3-9: 1. Deney hayvanı için disklerin yerleşeceği blok

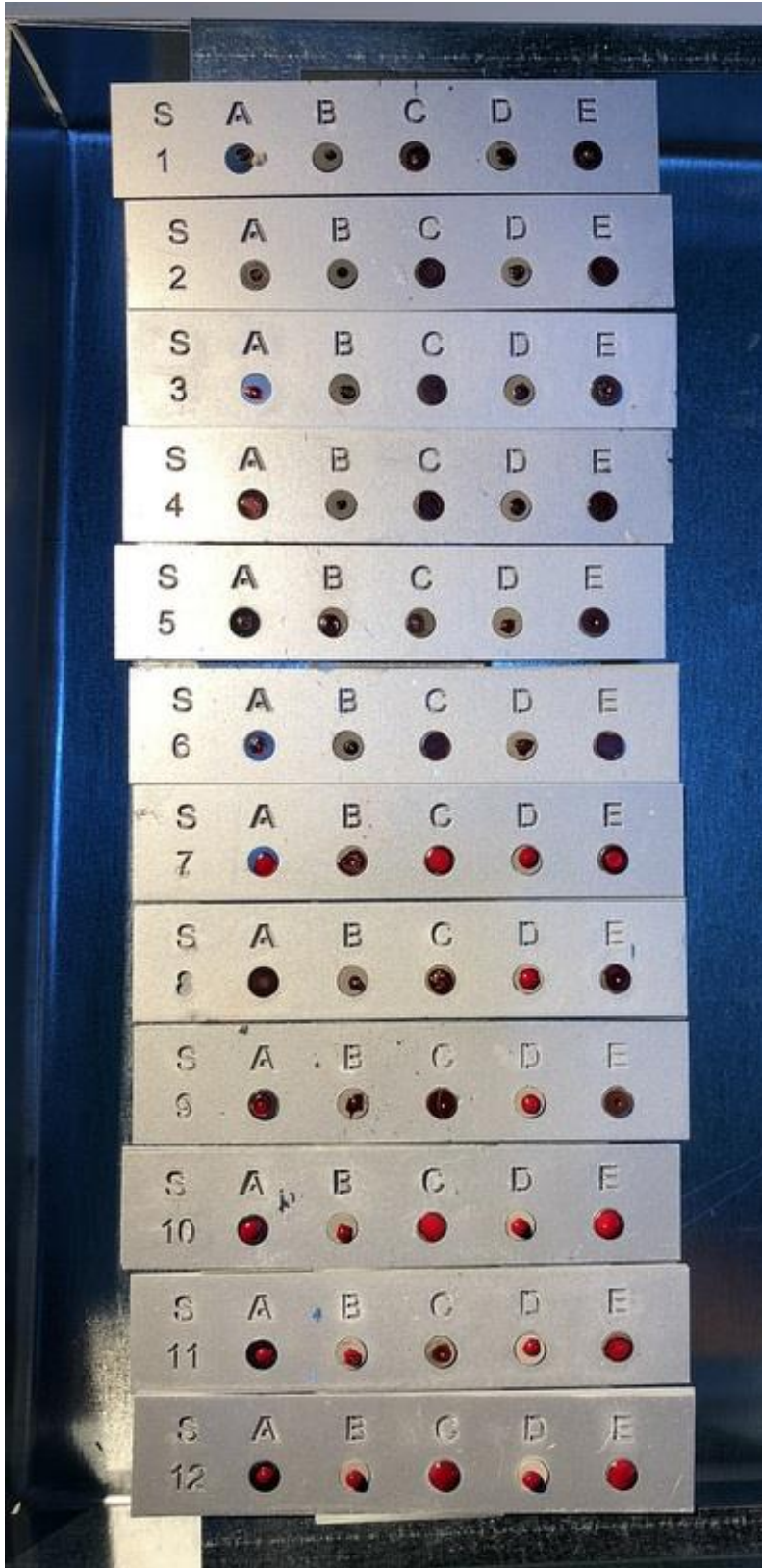
Separatör jel içeren tüpler ise, santrifüj cihazına konarak 4500 rpm 5 dakika boyunca santrifüj edildi (Şekil 3-13). Tüplerin üst kısmındaki renksiz serum kısmı insülin enjektörleri yardımıyla çekilerek 4 ml'lik Eppendorf tüplere konuldu (Şekil 3-14). Her hayvan için bir separator jel içeren, bir boş kan alım tüpü ve bir eppendorf tüp kullanıldı ve hayvanlara göre numaralandırıldı.



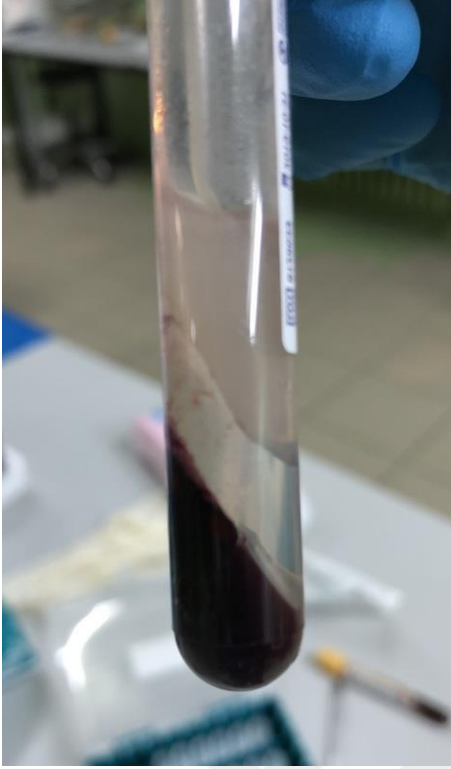
Şekil 3-10: Örneklerin pıhtılaşmadan önceki görüntüsü



Şekil 3-11: Örneklerin pıhtılaşmadan sonraki görüntüsü



Şekil 3-12: Sağlıklı dönemdeki tüm örneklerin bloklardaki görüntüsü

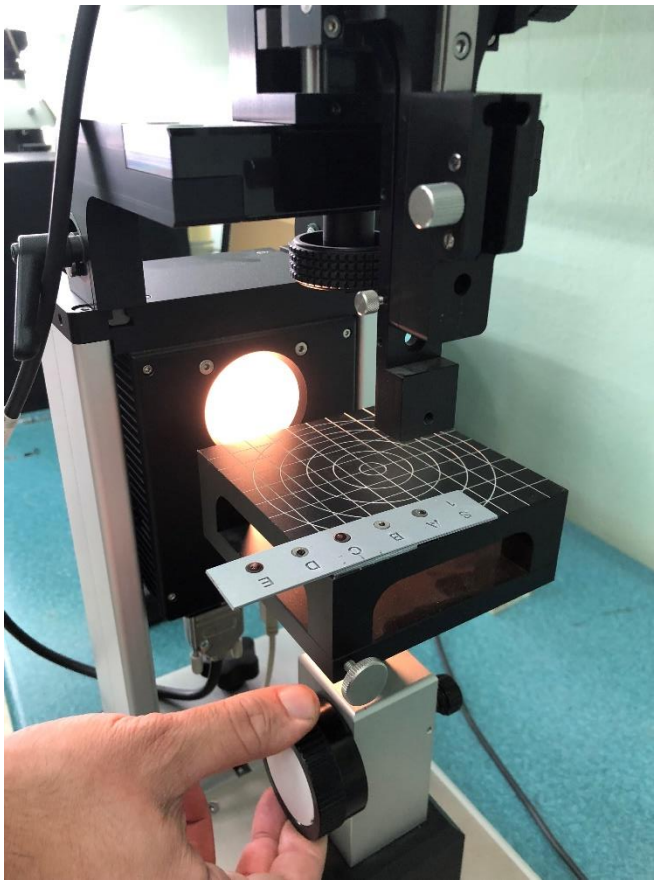


Şekil 3-13: Santrifr j edilmiş tüpün görüntüsü



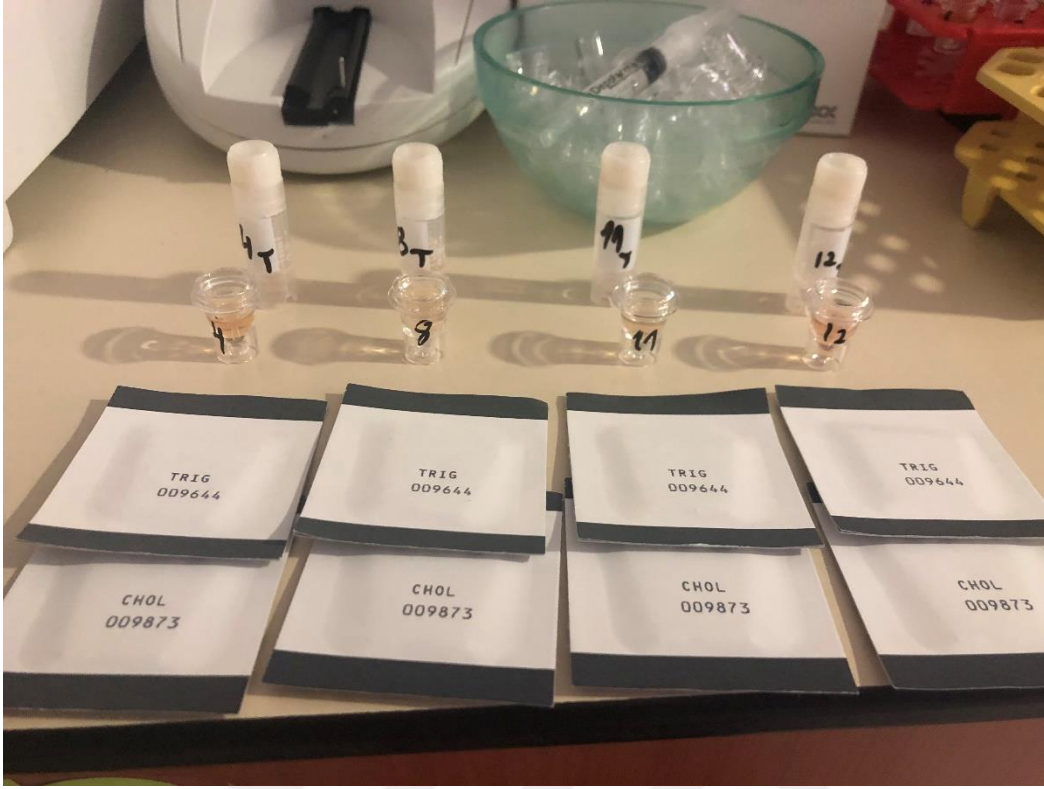
Şekil 3-14: Serum sıvısının konulduğu eppendorf tüpler

Pıhtılaşma sonrasında diskler (Şekil 3-11), bu çalışma için yaptırılan bir tablaya konarak İstanbul Teknik Üniversitesi Maden Fakültesi Cevher Hazırlama Mühendisliği Yüzey Kimyası Laboratuvarı'na götürülerek yüzey temas açısı ölçer cihaz (OCA15EC modeli SCA 20 yazılımı, DataPhysics Instruments GmbH, Filderstadt, Almanya) ile kan ve yüzey arasındaki temas açısı ölçümü yapıldı, elde edilen değerler derece cinsinden kaydedildi (Şekil 3-15). Cihaz, damlaların temas açılarını (damlanın şeklini ve yüzey özelliklerinden kaynaklanabilecek farklılıkları esas alarak) sağ ve sol olarak ayrı ayrı ölçtüğü için değerlerin aritmetik ortalaması alındı.



Şekil 3-15: Kan damlaları ve disklerin arasındaki temas açılarının ölçülmesi

Serum sıvısı konmuş eppendorf tüpler, İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi laboratuvarlarına götürüldü ve total kolesterol ve trigliserid kitleri (MVM Medikal, İstanbul, Türkiye) yardımıyla kan total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ölçüldü (Şekil 3-16, Şekil 3-17, Şekil 3-18). Elde edilen tüm değerler mg/dL cinsinden kaydedildi.



Şekil 3-16: Eppendorf tüplerdeki serumlar konulduğu cihaza özel godeler



Şekil 3-17: Godelerdeki serumlar ve kolesterol/trigliserit kitleri



Şekil 3-18: Total kolesterol ve trigliserit düzeyi ölçülen cihaz

Deney hayvanlarının 2 haftalık adaptasyon fazından sonra 5 haftalık hiperlipidemik faza geçildi. Hiperlipidemik diyet için, %92,5'luk toz kolesterol (Sigma-Aldrich®, Taufkirchen, Almanya) temin edilerek, yağdan zengin %2'lik hiperkolesterolemik pelet yem (MBD Yem Ticareti®, Gebze, Kocaeli) hazırlatıldı. Deney hayvanları, hiperlipidemik yem ile 5 hafta boyunca oral yoldan ad libitum beslendi, bu süre içerisinde hayvanlara bir müdahale olmadı.

Kan tüpleri aynı koşullarda santrifüj edilerek serum sıvısı numaralandırılmış eppendorf tüplere aktarıldı. Eppendorf tüpler belirtilen merkeze götürüldü ve aynı koşullar sağlanarak kan total kolesterol ve trigliserid düzeyi ölçüldü.

Deney hayvanları hiperlipidemik faz sonrası normal beslenme düzenine geçirildi ve 5 hafta boyunca diyetlerine ek olarak günde kg başına 3,7 mg toz atorvastatin (Şekil 3-19) (Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic A.Ş.©, İstanbul, Türkiye) hassas terazide (KERN&Sohn GmbH, Balingen, Almanya) her hayvan için ayrı ayrı hesaplandı, içme suyu ile süspansiyon haline getirilip gavaj yoluyla verilerek eşik değer total kolesterol ve trigliserid düzeylerine getirilmesi için tedaviye başlandı. Tedavi evresinin 5 haftalık sürecinin içerisinde bir hayvan daha kaybedildi. Süreç sonunda aynı prosedürler 8 hayvan için yeniden uygulanarak kan-yüzey temas açısı ve kan total kolesterol ve trigliserid düzeyi ölçülerek elde edilen değerler kaydedildi.



Şekil 3-19: Statin miktarlarının hassas elektronik terazide ayarlanması

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayarda SPSS 25.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değer şeklinde gösterildi. Gruplar arası varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arası normal dağılıma uyan ve varyansları homojen olmayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Welch ANOVA testi kullanıldı, istatistiksel olarak anlamlı bulunan ölçümler için post-hoc test olarak Dunnett's T3 testi kullanıldı. Gruplar arası normal dağılıma uymayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, istatistiksel olarak anlamlı bulunan ölçümlerin pos-hoc testi olarak Mann-whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar Bonferroni düzeltmesi yapılarak yorumlandı. Grup içi normal dağılıma uymayan değişkenlerin zaman içindeki değişimleri Friedman testi ile değerlendirildi. Zaman içi değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere, post-hoc test olarak bağımlı Wilcoxon testi kullanıldı, p değerlerine Bonferroni düzeltmesi yapılarak yorumlandı. $p < 0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Biyokimyasal Bulguları

4.1.1. Serum Total Kolesterol Değerleri

Deney hayvanlarının serum total kolesterol düzeyleri Tablo 4-1’de verilmiştir.

Tablo 4-1: Deney hayvanlarının serum total kolesterol değerleri

TK (mg/dl)	SAĞLIKLI	HİPERLİPİDEMİK	TEDAVİ
1	8	477	98
2	22		
3	26	470	127
4	6	519	206
5	6	192	42
6	26		
7	11		
8	52	120	6
9	25	291	
10	6	132	12
11	52	119	26
12	22	230	7

4.1.2. Serum Trigliserit Değerleri

Deney hayvanlarının serum trigliserit düzeyleri Tablo 4-2’de verilmiştir.

Tablo 4-2: Deney hayvanlarının serum trigliserit değerleri

	SAĞLIKLI	HİPERLİPİDEMİK	TEDAVİ
1	128	109	40
2	102		
3	61	34	97
4	110	125	50
5	131	24	26
6	72		
7	118		
8	150	375	93
9	71	165	
10	124	68	78
11	85	154	61
12	71	212	36

4.2. Temas Açısı Bulguları

4.2.1. Sağlıklı Dönem (S)

Sağlıklı dönem deney hayvanlarından alınan kan ile implant yüzeyleri temas açıları Tablo 4-3'te verilmiştir.

Tablo 4-3: Sağlıklı dönem sonrası kan-yüzey temas açıları

S	A (G4 Machined)			B (G4 SLA)			C (G4 SLActive)		
	sol	sağ	ort	sol	sağ	ort	sol	sağ	ort
1	18,5	18,5	18,5	66,8	66,8	66,8	36,4	34,3	35,35
2	29,6	22,3	25,95	38,3	44,8	41,55	0,4	0,4	0,4
3	5,1	5,1	5,1	8,3	6,7	7,5	2,5	3,9	3,2
4	3,6	2,1	2,85	59,8	52,5	56,15	12,6	23,2	17,9
5	28,3	28,9	28,6	23,8	18	20,9	7,4	3,4	5,4
6	10,8	10,8	10,8	43,7	56,3	50	4,6	4,2	4,4
7	10,4	17,1	13,75	7,3	21,2	14,25	6,7	6,7	6,7
8	17,1	17,3	17,2	16	16	16	4,5	4,5	4,5
9	11,2	11,2	11,2	51,8	51,8	51,8	3,1	3,1	3,1
10	3,6	3,6	3,6	41,9	41,9	41,9	4,7	4,7	4,7
11	15,1	15,1	15,1	72,9	78,1	75,5	11,2	11,2	11,2
12	25,1	25,1	25,1	42,5	42,5	42,5	6,9	3,3	5,1
S	D (Roxolid SLA)			E (Roxolid SLActive)					
	sol	sağ	ort	sol	sağ	ort			
1	60	57,7	58,85	17	17,3	17,15			
2	7	7	7	9	8,1	8,55			
3	5,8	5,1	5,45	4	4	4			
4	46,2	40,6	43,4	3,9	3,8	3,85			
5	53,8	49,5	51,65	3,9	3,8	3,85			
6	42,8	42,6	42,7	4,3	3,1	3,7			
7	69,1	80,1	74,6	3,3	2,5	2,9			
8	16,6	16,6	16,6	11,1	11,1	11,1			
9	95,2	92,1	93,65	8,7	8,7	8,7			
10	27,3	27,3	27,3	16,2	16,2	16,2			
11	31,1	31,1	31,1	4,6	4,2	4,4			
12	26,7	30,6	28,65	6,6	6,6	6,6			

4.2.2. Hiperlipidemik Dönem (H):

Hiperlipidemik dönem sonunda alınan kanlar ile yüzey temas açıları Tablo 4-4'te verilmiştir.

Tablo 4-4: Hiperlipidemik dönem sonrası kan-yüzey temas açıları

H	A (G4 Machined)			B (G4 SLA)			C (G4 SLActive)		
	sol	sağ	ort	sol	sağ	ort	sol	sağ	ort
1	61,1	57,8	59,45	70,7	66,8	68,75	19	22,6	20,8
2									
3	58,9	47,1	53	84,7	79,8	82,25	18,6	18,5	18,55
4	54	49,5	51,75	60,5	62,1	61,3	15,4	21	18,2
5	17,8	17,6	17,7	50,9	47,4	49,15	4,2	4,2	4,2
6									
7									
8	65,2	66,4	65,8	60,3	58	59,15	14,7	14,7	14,7
9	40,2	29,9	35,05	75,1	63,6	69,35	3,6	3,8	3,7
10	12,9	12,9	12,9	53,9	52	52,95	26,5	27,1	26,8
11	32,7	31,8	32,25	41,2	41,2	41,2	12,9	16,2	14,55
12	55,6	54,3	54,95	87,9	83,4	85,65	17,3	20,5	18,9
H	D (Roxolid SLA)			E (Roxolid SLActive)					
	sol	sağ	ort	sol	sağ	ort			
1	55,7	54	54,85	8,6	8,6	8,6			
2									
3	51,7	45,6	48,65	31,5	30,9	31,2			
4	65,5	65,5	65,5	16,8	24,8	20,8			
5	34,4	36,7	35,55	3,8	3,5	3,65			
6									
7									
8	69,6	71,5	70,55	17,6	15,5	16,55			
9	67,4	73,7	70,55	6,9	5,8	6,35			
10	45,4	49	47,2	17,6	17,6	17,6			
11	50,5	60,3	55,4	24,4	20	22,2			
12	52,2	51,8	52	12	12,1	12,05			

4.2.3. Tedavi Dönemi (T):

Tedavi dönemi sonrası deney hayvanlarının total kolesterol ve trigliserit düzeyleri Tablo 4-5'te verilmiştir.

Tablo 4-5: Tedavi dönemi sonrası kan-yüzey temas açıları

T	A (G4 Machined)			B (G4 SLA)			C (G4 SLActive)		
	sol	sağ	ort	sol	sağ	ort	sol	sağ	ort
1	68,9	69,8	69,35	82,6	82,6	82,60	5,5	5,5	5,5
2									
3	46,1	45,5	45,8	70,1	70,1	70,10	26,4	26,4	26,4
4	29,5	29,5	29,5	49	52,8	50,90	27,1	27,1	27,1
5	58	58	58	46,7	46,6	46,65	23,3	31,1	27,2
6									
7									
8	47,6	47,5	47,55	16,5	16,5	16,50	55,8	55,8	55,8
9									
10	21,9	21,9	21,9	27	33,2	30,10	24,8	19,1	21,95
11	32,7	32,7	32,7	28,3	28,3	28,30	13,2	13,2	13,2
12	26,3	26,3	26,3	39,8	39,8	39,80	16	16	16
T	D (Roxolid SLA)			E (Roxolid SLActive)					
	sol	sağ	ort	sol	sağ	ort			
1	40,8	31,4	36,1	24,1	32,7	28,4			
2									
3	53	62,2	57,6	14,1	14,1	14,1			
4	37	36,4	36,7	29,8	29,8	29,8			
5	58,4	58,4	58,4	9,2	9,2	9,2			
6									
7									
8	65	65	65	29,8	25,8	27,8			
9									
10	61,5	61,5	61,5	9,9	9,9	9,9			
11	47,8	47,8	47,8	17,1	17,1	17,1			
12	23,6	23,6	23,6	16,6	16,6	16,6			

4.3. İstatistiksel Bulgular

4.3.1. Disk Yüzeyine Göre Temas Açılarının Değerlendirilmesi

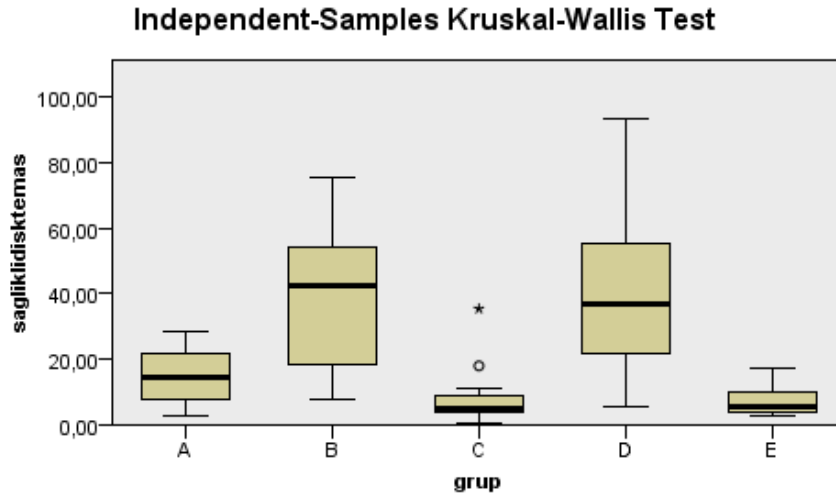
4.3.1.1. Sağlıklı Dönemde Gruplar Arası Karşılaştırma

Tablo 4-6: Sağlıklı dönemde grupların disk yüzeyine göre değerlendirilmesi

Grup	N	Ortalama	Std Sapma	Orta Değer	Minimum	Maksimum	p Değeri
A	12	14,8125	8,70102	14,425	2,85	28,6	0,000*
B	12	40,4042	21,63536	42,2	7,5	75,5	
C	12	8,4958	9,58736	4,9	0,4	35,35	
D	12	40,4958	27,22468	36,9	5,45	93,65	
E	12	7,5833	4,9465	5,5	2,9	17,15	
Total	60	22,3583	22,12422	14,675	0,4	93,65	

Kruskal Wallis testi p değeri * $p < 0,05$

Sağlıklı zamanda gruplara göre diske temas açısı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p < 0,05$.



Şekil 4-1: Sağlıklı dönemde Kruskal-Wallis testi grafiği

Bu farkın hangi gruplar arasında anlamlı olduğunu belirlemek için post-hoc test olan Mann-Whitney U testi yapılmış ve p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yorumlanmıştır.

Tablo 4-7: Sağlıklı dönemde disk yüzeyine göre gruplar arası ikili karşılaştırma

Gruplar	P değeri
A-B	0,146
A-C	1,000
A-D	0,2
A-E	1,000
B-C	0,001*
B-D	1,000
B-E	0,001*
C-D	0,002*
C-E	1,000
D-E	0,001*

Mann-Whitney U testi p değeri *p<0,05

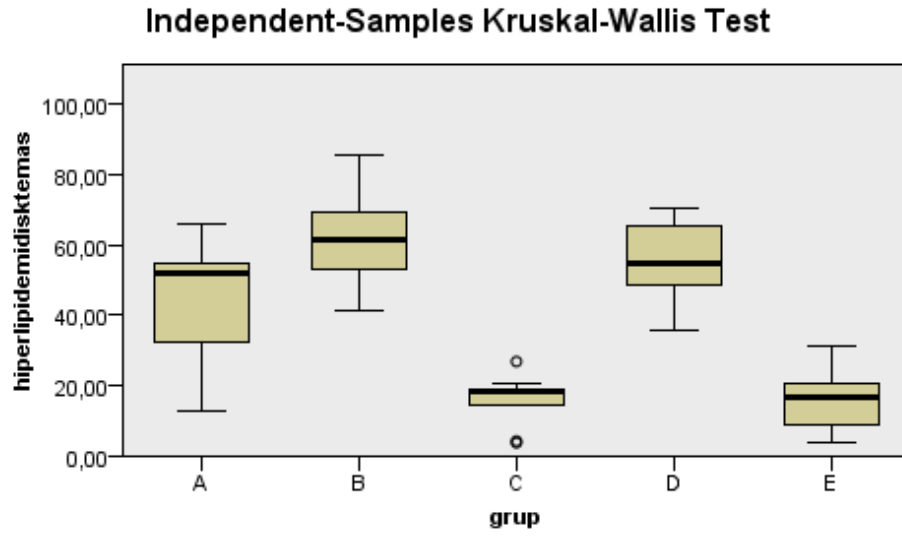
İkili karşılaştırmalar sonucunda B ile C, B ile E, C ile D ve D ile E grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. B grubunun açısı C ile E grubuna göre daha yüksektir. D grubunun açısı ise E grubuna göre daha yüksektir. D grubun açısı C grubuna göre daha yüksektir.

4.3.1.2. Hiperlipidemik Dönemde Gruplar Arası Karşılaştırma

Tablo 4-8: Hiperlipidemik dönemde grupların disk yüzeyine göre değerlendirilmesi

Grup	N	Ortalama	Std Sapma	Orta	Minimum	Maksimum	p Değeri
A	9	42,5389	18,81741	51,75	12,9	65,8	
B	9	63,3056	14,75596	61,3	41,2	85,65	
C	9	15,6	7,51927	18,2	3,7	26,8	
D	9	55,4833	11,47399	54,85	35,55	70,55	
E	9	15,4444	8,72219	16,55	3,65	31,2	
Total	45	38,4744	23,58402	35,55	3,65	85,65	

Welch-ANOVA testi p değeri *p<0,05



Şekil 4-2: Hiperlipidemik dönemde Kruskal-Wallis testi grafiği

Hiperlipidemi zamanda gruplara göre diske göre temas açısı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur $p < 0,05$.

Bu farkın hangi gruplar arasında anlamlı olduğunu belirlemek için post-hoc test olan Dunnett T3 testi yapılmış ve p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yorumlanmıştır.

Tablo 4-9: Hiperlipidemik dönemde disk yüzeyine göre gruplar arası ikili karşılaştırma

Gruplar	P değeri
A-B	0,160
A-C	0,020*
A-D	0,581
A-E	0,020*
B-C	0,000*
B-D	0,885
B-E	0,000*
C-D	0,000*
C-E	1,000
D-E	0,000*

Dunnett's T3 testi p değeri * $p < 0,05$

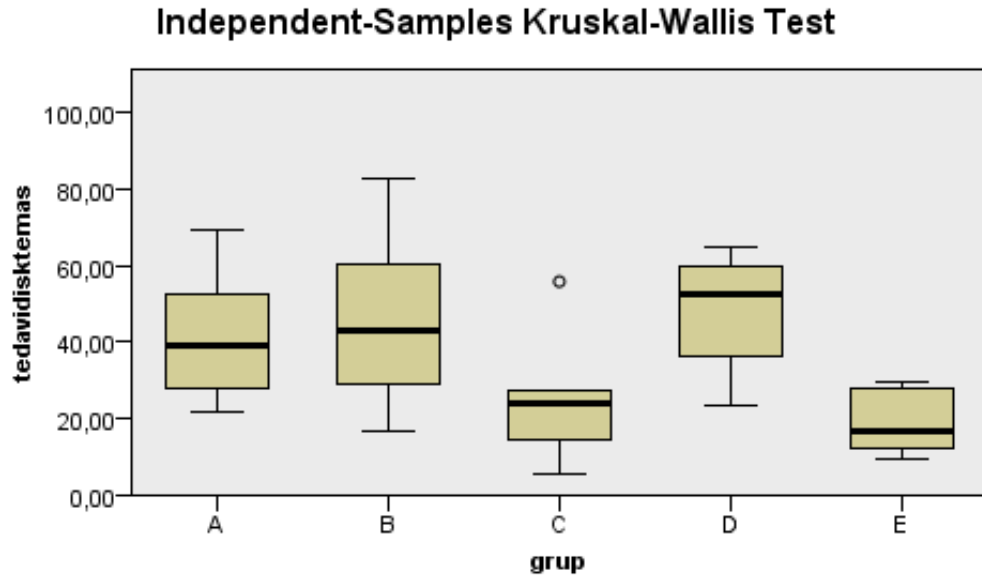
İkili karşılaştırmalar sonucunda A ile C, A ile E, B ile C, B ile E, C ile D ve D ile E grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. A grubunun açısı C ile E grubuna göre daha yüksektir. B grubunun açısı C ve E grubuna göre daha yüksektir. C grubunun açısı D grubuna göre daha düşüktür. D grubunun açısı ise E grubuna göre daha yüksektir.

4.3.1.3. Tedavi Döneminde Gruplar Arası Karşılaştırma

Tablo 4-10: Tedavi döneminde grupların disk yüzeyine göre değerlendirilmesi

Grup	N	Ortalama	Std Sapma	Orta Değer	Minimum	Maksimum	p Değeri
A	8	41,3875	16,64548	39,25	21,9	69,35	0,002*
B	8	45,5287	22,12711	42,865	16,5	82,6	
C	8	24,1438	14,94646	24,175	5,5	55,8	
D	8	48,3375	14,81003	52,7	23,6	65	
E	8	19,1125	8,40551	16,85	9,2	29,8	
Total	40	35,702	19,30808	29,65	5,5	82,6	

Kruskal Wallis testi p değeri *p<0,05



Şekil 4-3: Tedavi döneminde Kruskal-Wallis testi grafiği

Tedavi zamanda gruplara göre diske göre temas açısı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur p<0,05.

Bu farkın hangi gruplar arasında anlamlı olduğunu belirlemek için post-hoc test olan Mann-Whitney U testi yapılmış ve p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yorumlanmıştır.

Tablo 4-11: Tedavi döneminde disk yüzeyine göre gruplar arası ikili karşılaştırma

Gruplar	P değeri
A-B	1,000
A-C	0,422
A-D	1,000
A-E	0,187
B-C	0,166
B-D	1,000
B-E	0,066
C-D	0,045*
C-E	1,000
D-E	0,016*

Mann-Whitney U testi p değeri *p<0,05

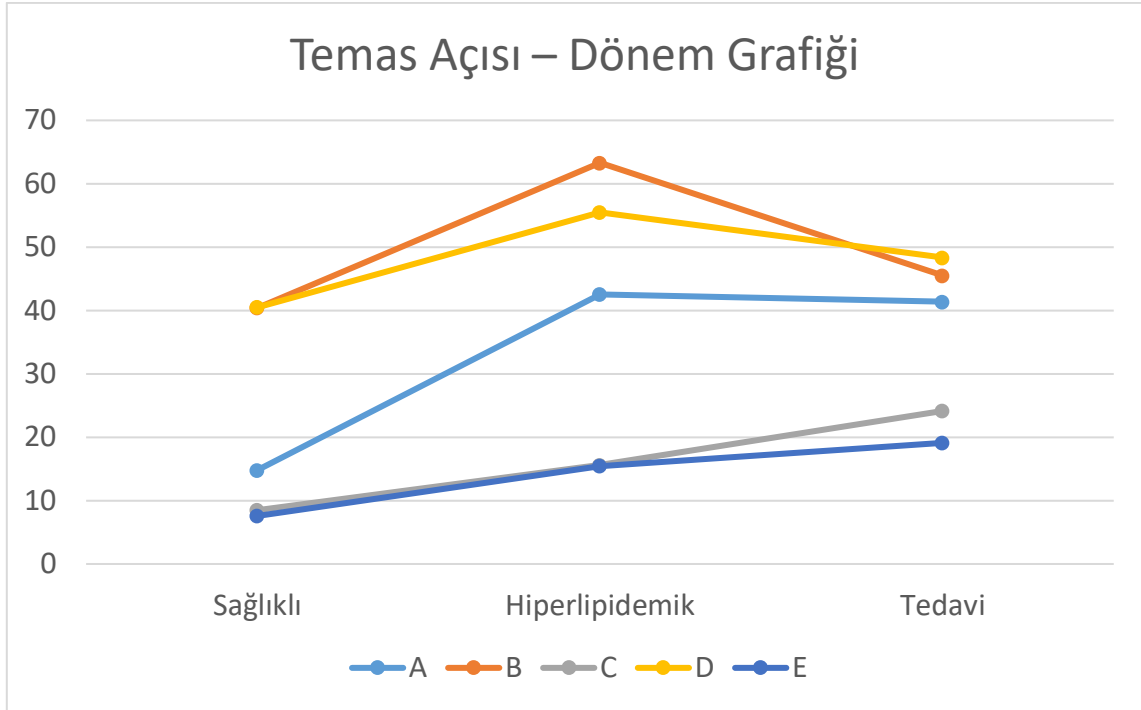
İkili karşılaştırmalar sonucunda C ile D ve D ile E grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. C grubunun açısı D grubuna göre daha düşüktür. D grubunun açısı ise E grubuna göre daha yüksektir.

4.3.2. Grupların Zamana Göre İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Tablo 4-12: Grupların zamana göre değerlendirilmesi

Grup		Sağlıklı Dönem	Hiperlipidemik Dönem	Tedavi Dönemi	P değeri
A	Sayı	12	9	8	0,010*
	Ortalama	14,8125	42,5389	41,3875	
	Std. Sapma	8,70102	18,81741	16,64548	
	Orta Değer	14,425	51,75	39,25	
	Minimum	2,85	12,9	21,9	
	Maksimum	28,6	65,8	69,35	
B	Sayı	12	9	8	0,034*
	Ortalama	40,4042	63,3056	45,5287	
	Std. Sapma	21,63536	14,75596	22,12711	
	Orta Değer	42,2	61,3	42,865	
	Minimum	7,5	41,2	16,5	
	Maksimum	75,5	85,65	82,6	
C	Sayı	12	9	8	0,093
	Ortalama	8,4958	15,6	24,1438	
	Std. Sapma	9,58736	7,51927	14,94646	
	Orta Değer	4,9	18,2	24,175	
	Minimum	0,4	3,7	5,5	
	Maksimum	35,35	26,8	55,8	
D	Sayı	12	9	8	0,325
	Ortalama	40,4958	55,4833	48,3375	
	Std. Sapma	27,22468	11,47399	14,81003	
	Orta Değer	36,9	54,85	52,7	
	Minimum	5,45	35,55	23,6	
	Maksimum	93,65	70,55	65	
E	Sayı	12	9	8	0,072
	Ortalama	7,5833	15,4444	19,1125	
	Std. Sapma	4,9465	8,72219	8,40551	
	Orta Değer	5,5	16,55	16,85	
	Minimum	2,9	3,65	9,2	
	Maksimum	17,15	31,2	29,8	

Friedman testi p değeri *p<0,05



Şekil 4-4: Yüzey temas açılarının döneme göre dağılım grafiği

Şekil 4-4'te görülen grafikte, tüm yüzeylerin dönemlere göre yaptıkları temas açıları gösterilmiştir. Bu grafiğe göre, yalnızca A ve B grubunda zaman içindeki diske göre temas açısı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur $p < 0,05$. Bu farklılığın hangi zamanlarda olduğunu belirlemek için post-hoc testi olan Wilcoxon testi yapılmıştır ve p değeri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yorumlanmıştır.

Tablo 4-13: A grubunun zamana göre ikili karşılaştırılması

Gruplar	P değeri
Sağlıklı - Hiperlipidemi	0,037*
Sağlıklı - Tedavi	0,018*
Hiperlipidemi - Tedavi	1,000

Wilcoxon testi p değeri * $p < 0,05$

A grubunda sağlıklı ile hiperlipidemi arasında ve sağlıklı ile tedavi zamanlarında diske göre temas açısı değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır. Sağlıklı

zamanın ise, diske göre temas açısı hiperlipidemi ve tedavi zamanlarına göre daha düşüktür.

Tablo 4-14: B grubunun zamana göre ikili karşılaştırılması

Gruplar	P değeri
Sağlıklı-Hiperlipidemi	0,073
Sağlıklı-Tedavi	1,000
Hiperlipidemi-Tedavi	0,073

Wilcoxon testi p değeri *p<0,05

Friedman testine göre B grubunda diske göre temas değişiminde farklılık bulunmuş olsa da, ikili karşılaştırma sonuçlarına uygulanan Bonferroni düzeltmesi sonucunda ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel amacı, kandaki lipit düzey farklılıklarının implantın üretildiği titanyum ve türevlerinin yüzeyinde oluşan pıhtı formasyonuna etkisini gözlemlemek ve farklı yüzeylerdeki davranışlarını incelemektir. Bu çalışmanın ileride yapılabilecek olan hiperlipidemi-statin-osseointegrasyon ilişkilerinin incelendiği çalışmalara bir rehber niteliğinde olması amaçlanmaktadır.

Çalışma kapsamında tavşan deneklerden sağlıklı, hiperlipidemik, tedavi edilmiş gruplar oluşturulmuş, her aşamada alınan kanların farklı titanyum yüzey özellikleri taşıyan disklerle damlatılarak kan-yüzey temas açıları incelenmiştir.

Tavşanlarda diyetle hızlı ve insana benzer bir hiperlipidemi modeli oluşturmak mümkündür ve ateroskleroz çalışmalarında sıkça kullanılmaktadır²¹⁰⁻²¹². Diğer deney hayvanları incelendiğinde, fareler cholesteryl ester transport protein (CETP) adlı proteinin eksikliği bakımından insandan farklı bir hiperlipidemik model oluşturmaktadır. Bu proteine insanda LDL ve VLDL oluşumu için ihtiyaç duyulmaktadır. Köpek, sıçan ve domuzların serumlarında ise farelere benzer şekilde CETP enzim aktivitesi artışı izlenmemektedir²¹². Hiperlipideminin incelendiği çalışmalarda tavşanlar, diğer deney hayvanlarına göre insan metabolizmasına daha yakın bir model oluşturması bakımından sıklıkla tercih edilmektedir^{156,210,213-215}. Deney süreci boyunca herhangi bir hormonal farklılığın lipit metabolizmasına etkili etmemesi için yapılan çalışmada erkek tavşanlar kullanılmıştır.

Tavşanlara tedavi döneminde verilen statinin doz hesaplaması için birçok makale baz alınmıştır. Bir makaleye göre insan/tavşan metabolizması oranı (dönüştürme faktörü) 0,07 olarak belirlenmiştir²¹⁶. Başka bir literatüre göre ise, insanda statin tedavi dozu 10-80 mg/gün²¹⁷ olarak belirlenmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda statin dozu 0,07 ile çarpılarak kg başına 3,7 mg/gün olarak hesaplanmıştır¹⁵⁶. Tedavi süresince tavşanlar gün be gün tartılmış, kilolarına göre statin dozu hassas terazi ile ayarlanmıştır.

Temas açısı ölçümünde kullanılan yöntem, en pratik ve yaygın kullanılan yöntem olan “damla tekniği”dir¹³⁶. Bu yöntemde, yere paralel katı bir yüzey üzerine sıvı damlası damlatılarak yüzey ile yaptığı açı ölçülür. Temas açılarının ölçüldüğü birçok literatürde bu sıvı, distile sudur¹²⁷. Standardizasyonu sağlamak ve distile su ile kan arasındaki

ıslatma farkını belirleyebilmek için çalışmada ölçümler önce distile su ile yapılmıştır (Şekil 2-22).

Literatürde, çalışmamızdaki yüzeyler kullanılarak hiperlipidemi ve statinin ıslanılabilirliğe etkisini kan kullanarak değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu da, çalışmamızın özgün değerini ortaya koymaktadır.

Temas açısı deneylerinde sıvı olarak kan kullanılmasının avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. En büyük avantaj, ağız ortamını laboratuvara kısmen taşımaktır. İmplantın kemiğe yerleştirildikten sonra ilk temas ettiği yapı, kandır⁴. Bu açıdan yüzeylerin kan ile etkileşimi, distile sudan daha gerçekçi sonuçlar vermektedir. Kan kullanılmasının dezavantajlarından biri kanın koagülasyon faktörlerine bağlı olarak hızlı bir şekilde pıhtılaşmasıdır. Bir diğeri ise yerçekimine bağlı olarak yayılması ve tepe kısmının bir miktar çökmesidir. Tüm bunlar temas açısını ve dolayısıyla ıslanabilirliğin değerlendirilmesini etkileyebilmektedir. Deneyde tüm damlalar aynı mikropipetle, eşit yükseklikten, eşit hacimde damlatılmıştır. Hassas bir ölçüm gerçekleştirebilmek amacıyla ölçümler, kapalı bir odada, oda sıcaklığında ve aynı fazdaki deneyler aynı gün içerisinde gerçekleştirilmiştir.

Ölçümler, distile sudan sonra pıhtılaşmış ve pıhtılaşmamış kan ile tekrarlanmıştır. Pıhtılaşmış kan damlası, pıhtılaşmamış damlaya göre yayılır ve kimi zaman tepe noktası bir miktar çökebilir (HAM VERİLER, Şekil 7-1). Bunun nedeni, kanın koagülasyonu sırasında oluşan trombüsün çökmesi ve plazma proteinlerinin yüzeye adezyonudur²¹⁸. Kanın pıhtılaşmasını önlemek için kullanılabilecek olan heparinden, temas açısını etkilediği ve yapılan çalışmayı yanıltabileceği için kaçınılmıştır²¹⁹. Aynı zamanda heparin, yüzeye damlatılan kandaki LDL'yi çözme özelliğine sahip olduğundan lipit ölçümünde yanıltıcı sonuçlara sebebiyet verebilir²²⁰. Çalışma bu yüzden kan alınan tüplere herhangi bir substrat eklenmeden yapılmıştır.

Literatürde yer alan ve birçok çalışmada atfedilen su veya kan damlasının ilk haliyle yapılan ölçümler, temelde yüzey özelliklerinden ötürü farklılıklar gösterirken, kanın pıhtılaşması sonrası yapılan ölçümler ise yapıda meydana gelebilecek olası durumlarla ilgili daha net kararlar alınmasında etkili olabilmektedir. Ayrıca sağlıklı, hiperlipidemik ve tedavi dönemleri sonrası yapılan ölçümlerden elde edilen farklılıklar, kanın kolesterol seviyesiyle orantılı olup, sağlıklı deneklerde yapay olarak artırılan

kolesterol değerlerini düşürmek için uygulanan ilaç tedavisinden sonra bile sağlıklı durumda ölçülen değerlere ulaşamadığı belirtilmiştir. Bu durum, aynı zamanda kanın yüzey enerjisi seviyesiyle de ilişkilendirilebilmektedir. İstatiksel değerlendirme kısmında da dile getirildiği üzere, hiperlipidemik hale gelen deneklerden alınan kan örnekleriyle ölçülen yüksek temas açısı değerleri, serbest yüzey enerjilerinin de orantılı olarak daha düşük olduğuna işaret etmektedir. Çalışmanın bir diğer özgün değeri ise, tedavi sonrasında bile kanın enerji seviyesinin, sağlıklı durumdaki enerji seviyesine düşürülemediğinin nicel olarak gösterilmesidir.

İmplant yüzeylerinin ıslanılabilirliğinin başarılı bir osseointegrasyonun oluşmasında rol alan etmenlerden biri olduğu ve implant yüzeylerinin hidrofilitesini arttırmak için pek çok farklı yöntem ile yüzey modifikasyonun yapıldığı, bir literatür derlemesinde ele alınmıştır⁹. Ancak yüzey ıslanılabilirliği, sadece yüzey özelliğine bağlı olmayıp yüzeyi ıslatan sıvının özelliklerine bağlı olarak da değişebilmektedir¹⁰.

Birçok farklı yüzey üzerinde kan etkileşimlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kanın katı yüzeyler üzerindeki ıslanılabilirliğinin anlaşılmasının çeşitli tıbbi uygulamalar için yaşamsal önem taşıdığı belirtilmiştir. Görülme sıklığı gün geçtikçe artan periferik vasküler hastalık, koroner arter hastalığı gibi hastalıkları tedavi etmek için kanın iyi ıslatma özelliğine sahip olduğu materyallere (koroner stentler gibi) gereksinim vardır²²¹. Bizim çalışmamızda da farklı lipit seviyelerine sahip kan damlaları ve çeşitli titanyum yüzeyler arası ıslanılabilirlik incelenmektedir.

“Hemofobik” terimi, ilk kez 2014 yılında kan ile statik temas açıları 90°’den büyük olan yüzeyleri tanımlamak için, “süperhemofobik” terimi ise, 2017’de kanın florlu titanyum gibi katı yüzeylerle aşırı derecede zayıf olan etkileşimlerini tanımlamak için kullanılmıştır²²¹. Hemofobite tanımı, kan temas açısı ve yuvarlanma açısı ölçümlerinde süperhidrofobiteden yola çıkılarak tanımlanmıştır²²². Çalışmamızda kullanılan disk yüzeylerinden biri işlenmemiş yüzey, diğer ikisi süperhidrofobik yüzey, diğer ikisi ise süperhidrofilik yüzey olarak literatürde yer almaktadır.

SLA yüzey özelliklerine sahip titanyum diskler üzerine distile su damlatılarak yüzey temas açılarının ölçüldüğü bir çalışmada, sterilizasyon farklılıklarının yüzey ıslanılabilirliği üzerine farklı etki gösterdikleri ortaya konulmuştur. Söz konusu çalışmada, geleneksel otoklav ile steril edilen titanyum diskler hidrofobik bir yüzey

karakteristiği sergilerken hidrotermal sterilizasyon uygulanmış titanyum diskler süperhidrofilik özellik kazanmıştır. Çalışmada, süperhidrofilik özelliğe sahip yüzeylerin osseointegrasyonu hızlandırdığından bahsedilmiştir²²³. SLA yüzeylerin süperhidrofobik özellikten SLActive adı verilen süperhidrofilik özelliğe geçmeleri yüzeylerine N₂ uygulaması yapılarak steril izotonik serum solüsyonu içerisinde saklanmasıyla sağlanır^{224,225} ve böylece SLActive yüzeyin distile su ile yaptığı temas açısı 0°'a yaklaşır²²⁶. Çalışmamızda hem SLA yüzeylere hem de SLActive yüzeylere yer verilmiştir. Bulgular, kan ile ölçülen temas açılarının distile su ile paralel olduğunu göstermektedir.

Temas açısı tekniklerinin rutin olarak hidrofilikliği tanımlamak için kullanıldığı ve nispeten küçük bir temas açısı değerinin daha hidrofilik bir yüzey anlamına geldiği çalışmalar mevcuttur²²⁷.

Çeşitli yüzey modifikasyonları uygulanan implant yüzeyleri üzerinde farklı sıvıların ıslanılabilirliğinin ölçüldüğü bir çalışmada, düz, kumlanmış, hem kumlanıp hem asit ile dağlanmış (SLA) ve anodize edilmiş 4 farklı yüzeyde ölçüm yapan araştırmacılar, kan ile yaptıkları ölçümlerde SLA yüzeylerin düz yüzeylere oranla daha yüksek açı verdiklerini, yani daha hidrofobik olduklarını belirtmişlerdir⁷⁹. Bizim çalışmamızda bulduğumuz değerler de bu sonuçları destekler niteliktedir.

Titanyum SLA, titanyum SLActive ve Roxolid SLA yüzeylerinin de kullanıldığı ve 5 mm çapındaki diskler distile su damlatıldığı, temas açısı ölçümü yapılan bir çalışmada titanyum SLA ve Roxolid SLA yüzeylerdeki temas açıları benzer ancak titanyum SLActive yüzeye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur²²⁶. Deneyde kullanılan sıvıya herhangi bir yapay müdahale olmadığı için bizim çalışmamızla karşılaştırılma yapıldığında sağlıklı dönem baz alınmalıdır. Çalışmanın sonuçları, çalışmamızın sağlıklı dönemindeki veriler ile örtüşmektedir. Buna göre, implantın yapıldığı Roxolid ya da titanyum materyalinin arasında yüzey ıslanılabilirliği açısından anlamlı bir fark yoktur. Farkı sağlayan özellik, yüzey modifikasyonudur.

Düz (Machined), SLA ve SLActive yüzey özelliği taşıyan disklerin distile su ile yaptıkları temas açıları incelendiğinde, SLA yüzeylerde belirlenen temas açısı, düz yüzeyler ve SLActive yüzeylerden anlamlı olarak daha yüksektir. En düşük temas açısı

yine SLActive yüzeylerde bulunmuştur²²⁸. Bu çalışmanın sonucu, bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

SLA, SLActive ve Roxolid SLActive yüzeylerin temas açılarına bakılan bir araştırmada ise, SLA yüzey hidrofobik bulunurken SLActive ve Roxolid SLActive hidrofilik bulunmuştur²²⁹. Bu sonuçlar, yine, bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Temas açıları ölçümleri sonucu elde edilen bulgulara göre, hiperlipidemik dönemdeki ortalama temas açıları, hem sağlıklı hem de tedavi döneminden anlamlı olarak yüksektir. Sağlıklı dönemdeki temas açıları ise, her iki dönemden anlamlı olarak daha düşüktür. Buna göre, hiperlipidemik kan, diğer durumlara göre yüzeyleri daha az ıslatmaktadır. Tedavi döneminde, kan, hiperlipidemik döneme göre yüzeyleri daha iyi ıslatmasına rağmen, sağlıklı döneme göre yüzeyleri anlamlı olarak daha az ıslatmaktadır. Hiperlipidemik dönem ve tedavi dönemindeki temas açıları arasında anlamlı bir fark olmaması, hiperlipidemi tedavi edilse dahi kanın yüzeyleri ıslatabilirliğinin çok değişmeyeceğini göstermektedir.

Yapılan birçok çalışmada, hiperlipideminin bir sonucu olarak kan viskozitesinin arttığı gözlenmiştir. Bu artışın, plazma fibrinojen ve α_2 -globulin konsantrasyonlarındaki yükselmeler ve şilomikronların büyük miktarda yağ asidini serbest bırakmasıyla olduğu bilinmektedir. Hiperlipidemiye müdahale edilmediğinde bu durum devam eder, iltihabi değişiklikler ve pankreatite giden sonuçlara sebep olabilir¹⁵⁸. Statinler, koroner arter morfolojisini etkilemeden kan akış hızını arttırabilirler²³⁰. Kan viskozitesindeki artış, yüzey enerjisinde azalmaya neden olacağından ıslanılabilirliği azaltır. Hiperlipidemik fazda bu sebeple sağlıklı ve tedavi fazına göre daha yüksek açılar çıkması beklenmektedir. Elde edilen temas açıları, bu verileri destekler niteliktedir.

Statin gibi ilaçların kan kolesterol düzeyinde azalmayı sağladığı ancak kan viskozitesine etkisinin çok az olduğunu belirten birtakım çalışmalar da mevcuttur. Atorvastatin ile hiperlipidemi tedavisi yapılan 27 hastada, LDL düzeyinin 1-3 ay arasında düştüğü ancak viskozitenin ancak bundan 3 ay sonra azaldığı belirtilmiştir²³¹.

Islanılabilirlik, viskozite ile doğrudan ilişkilendirilebildiğinden hiperlipidemi ve statinin viskozite ile ilişkisi çalışmamızı etkilemektedir. Sağlıklı dönemde, B grubundaki

temas açısı C ve E grubundan, D grubu temas açısı ise yine C ve E grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksektir. Hiperlipidemi fazına geçildiğinde sağlıklı döneme ek olarak A grubu temas açısı da C ve E gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu veriler baz alındığında, A grubunun temsil ettiği Grade 4 Machined yüzey, hiperlipidemi varlığında daha hidrofobik özellikler göstermektedir. Sağlıklı dönemde ve tedavi dönemindeki açılar ise birbirine benzer bulunduğu için, klinik açıdan, sağlıklı bir birey ile hiperlipidemi tedavisi olan bir birey arasında kanın implant yüzeyini ıslatabilirliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Tedavi dönemine bakılacak olursa, yalnızca D grubunda, yine C ve E gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek temas açısı bulunmuştur. Bu olayın açıklaması, D grubunun temsil ettiği Roxolid SLA yüzeylerde, her dönem için SLActive yüzeylere göre temas açısının daha yüksek olmasıdır. Tablo 4-12’de de görüleceği üzere, D grubu için kan lipit özelliklerinin değişmesi anlamlı bir fark oluşturmamaktadır. Roxolid SLA yüzeyler, diğer yüzeylere göre daha hidrofobik bulunmuştur ve sağlıklı, hiperlipidemili veya tedavi olmuş bireyler için klinikte implant yüzeyi-kan temas açısı bakımından bir fark yoktur.

Disk yüzeyi temas açıları dönemlere göre değerlendirildiğinde, yalnızca A ve B yüzeylerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Buna göre, düz yüzeyli ve Grade 4 SLA yüzeyli disklerdeki temas açıları, sağlıklı, hiperlipidemik ve tedavi fazlarında anlamlı farklılık göstermektedir. Diğer yüzeylerde anlamlı bir fark görülmemektedir.

Grade 4 Machined yüzeyli grupta (A Grubu) hiperlipidemik dönemde sağlıklı döneme göre temas açısı anlamlı derecede artmıştır. Hiperlipidemi dönemi ile tedavi dönemi arasındaki fark anlamlı değildir. Ancak sağlıklı dönem ile tedavi dönemi arasında yine anlamlı bir fark görülmektedir. Bu verilere göre, Grade 4 Machined yüzey, hiperlipidemiden etkilense de, tedavinin anlamlı bir etkisi olmamaktadır. Aynı şekilde, sağlıklı dönemde düşük olan kolesterol, hiperlipidemik dönemde çok yükselmiş, tedavi döneminde ise sağlıklı dönem kadar düşmemiştir. Total kolesterol verilerine bakılarak bu sonucun beklendiği söylenebilir. Buna göre, kan lipit düzeyi ıslanılabilirliği doğrudan etkilemektedir. Bu sonucu, birçok çalışmaya ek olarak, bizim çalışmamız da desteklemektedir.

Grade 4 SLA yüzeyli grupta (B Grubu) ise temas açıları arasında anlamlı bir fark bulunsa da ikili gruplar halinde değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Buna göre, sağlıklıdan hiperlipidemik faza geçerken temas açısı artsa da veya hiperlipidemik durumdan tedavi fazına geçerken temas açısında bir azalma olsa da anlamlı değildir. Klinik ortamında, Grade 4 SLA yüzeyli implantın kullanılacağı durumlarda, hiperlipidemi veya tedavi edilmiş hiperlipemi varlığı söz konusu ise, implant yüzeyi-kan uyumu bir miktar azalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer yüzey gruplarında (C, D ve E) hiperlipidemik dönemde sağlıklıdan ve tedaviden daha yüksek açılar bulunmuş olmasına rağmen anlamlı bir fark görülmemesi, hiperlipideminin veya statinin ıslanılabilirliğe etkisinin anlamlı derecede olmadığını göstermektedir.

Bu konu ile ilgili, ileriye dönük olarak yapılabilecek çalışmalarda, yüzey veya örnek sayısının artırılmasının istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara dönüşmesi açısından olumlu bir etki yaratacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda, hiperlipideminin yüzey ıslanılabilirliğini azalttığı, statinin ise yüzey ıslanılabilirlik oranını arttırsa da sağlıklı dönemdeki kadar arttırmadığı gösterilmiştir. Süperhidrofilik yüzeyler olan SLActive yüzeyler, diğer yüzeylere göre anlamlı olarak daha ıslanılabilir bulunmuştur. Bu çalışma ile, ileriki dönemlerde yapılacak olan klinik çalışmalarda, implant-kan etkileşimi veya implant-kemik osseointegrasyon oranı ile paralel bulgular elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1. Temas açısı, hem kanın hem de yüzeyin özelliklerine göre farklılıklar gösterir. Hiperlipidemi, temas açısını yükseltirken hiperlipideminin statin ile tedavisi, düşürür.
2. İşlenmemiş, düz (Machined) implant yüzeylerde hiperlipideminin ve statinin ıslanılabilirliğe etkisi, diğer yüzeylere göre anlamlı derecede fazladır.
3. Hiperlipidemi, total kolesterol değerlerinde büyük oranda bir artışa sebep olur. Statin tedavisi ile kolesterol düzeyi düşse de sağlıklı halden bir miktar daha yüksek kalır. Yüzeyin ıslanılabilirliği de bu durumla orantılıdır. En düşük temas açıları sağlıklı durumda, en yüksek ise hiperlipidemik durumdayken elde edilmiştir.
4. SLA yüzeyler her durumda SLActive yüzeylere göre anlamlı derecede hidrofobik bulunmuştur. Klinikte, SLA yüzeylerdeki kan-yüzey arası etkileşim diğer yüzeylere göre biraz daha düşük olabilir.
5. Yüzeyin yapıldığı materyal, ıslanılabilirliği anlamlı derecede değiştirmemektedir. Çalışmamızda yüzeylerin titanyum Grade 4 veya Roxolid olması temas açılarında anlamlı bir değişime sebep olmamıştır.
6. Islanılabilirliği en yüksek olan Grade 4 SLActive ve Roxolid SLActive yüzeylerin klinik anlamda kan-implant yüzeyi etkileşiminden ötürü, osseointegrasyona olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir.
7. Çalışmamızın daha fazla örnek ve daha fazla yüzeyle geliştirilmesinin, istatistiksel açıdan anlamlı derecede olumlu sonuçlar ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.
8. Çalışmamızın in vitro olarak implant yüzeyi-kan ile ıslanılabilirlik veya klinik olarak implant yüzeyi-osseointegrasyon çalışmalarına bir basamak olabileceği düşüncesindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Brunski JB, Puleo DA, Nanci A. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15: 15-46.
2. Lang NP, Pjetursson BE, Tan K, Bragger U, Egger M, Zwahlen M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. II. Combined tooth--implant-supported FPDs. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15: 643-653.
3. Lindhe J, Meyle J, Group DoEWoP. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 282-285.
4. Gittens RA, Olivares-Navarrete R, Cheng A, Anderson DM, McLachlan T, Stephan I, Geis-Gerstorfer J, Sandhage KH, Fedorov AG, Rupp F, Boyan BD, Tannenbaum R, Schwartz Z. The roles of titanium surface micro/nanotopography and wettability on the differential response of human osteoblast lineage cells. *Acta Biomater* 2013; 9: 6268-6277.
5. Morelli F, Lang NP, Bengazi F, Baffone D, Vila Morales CD, Botticelli D. Influence of bone marrow on osseointegration in long bones: an experimental study in sheep. *Clin Oral Implants Res* 2015; 26: 300-306.
6. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20 Suppl 4: 185-206.
7. Smeets R, Stadlinger B, Schwarz F, Beck-Broichsitter B, Jung O, Precht C, Kloss F, Grobe A, Heiland M, Ebker T. Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6285620.
8. Dohan Ehrenfest DM, Coelho PG, Kang BS, Sul YT, Albrektsson T. Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography. *Trends Biotechnol* 2010; 28: 198-206.
9. Rupp F, Liang L, Geis-Gerstorfer J, Scheideler L, Huttig F. Surface characteristics of dental implants: A review. *Dent Mater* 2018; 34: 40-57.
10. Chen L, Bonaccorso E. Effects of surface wettability and liquid viscosity on the dynamic wetting of individual drops. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2014; 90: 022401.
11. Brodeur MR, Brissette L, Falstraalt L, Luangrath V, Moreau R. Scavenger receptor of class B expressed by osteoblastic cells are implicated in the uptake of cholesteryl ester and estradiol from LDL and HDL3. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 326-337.
12. Choukroun J, Khoury G, Khoury F, Russe P, Testori T, Komiyama Y, Sammartino G, Palacci P, Tunali M, Choukroun E. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D. *J Oral Implantol* 2014; 40: 110-114.
13. Dundar S, Yaman F, Ozupek MF, Saybak A, Gul M, Asutay F, Kirtay M, Ozercan IH. The effects of high-fat diet on implant osseointegration: an experimental study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016; 42: 187-192.

14. Kapelouzou A, Giaglis S, Peroulis M, Katsimpoulas M, Moustardas P, Aravanis CV, Kostakis A, Karayannakos PE, Cokkinos DV. Overexpression of Toll-Like Receptors 2, 3, 4, and 8 Is Correlated to the Vascular Atherosclerotic Process in the Hyperlipidemic Rabbit Model: The Effect of Statin Treatment. *J Vasc Res* 2017; 54: 156-169.
15. Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 2007; 23: 844-854.
16. Carranza FA, Newman, M.G., Takei, H.H. Carranza's Clinical Periodontology. 9th ed. W.B. Saunders Co Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo
17. Greenfield EJ. Implantation of artificial crown and bridge abutments. 1913. *Int J Oral Implantol* 1991; 7: 63-68.
18. Saini M, Singh Y, Arora P, Arora V, Jain K. Implant biomaterials: A comprehensive review. *World J Clin Cases* 2015; 3: 52-57.
19. Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA, Triplett RG, Woody RD. Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15: 675-690.
20. Steinemann SG. Titanium--the material of choice? *Periodontol 2000* 1998; 17: 7-21.
21. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1969; 3: 81-100.
22. Niinomi M. Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications. *J Mech Behav Biomed Mater* 2008; 1: 30-42.
23. Fernandes DJ, Elias CN, Ruellas ACO. Influence of Screw Length and Bone Thickness on the Stability of Temporary Implants. *Materials (Basel)* 2015; 8: 6558-6569.
24. Wang RR, Fenton A. Titanium for prosthodontic applications: a review of the literature. *Quintessence Int* 1996; 27: 401-408.
25. Wataha JC. Materials for endosseous dental implants. *J Oral Rehabil* 1996; 23: 79-90.
26. Rieger MR, Mayberry M, Brose MO. Finite element analysis of six endosseous implants. *J Prosthet Dent* 1990; 63: 671-676.
27. Rodriguez-Mercado JJ, Roldan-Reyes E, Altamirano-Lozano M. Genotoxic effects of vanadium(IV) in human peripheral blood cells. *Toxicol Lett* 2003; 144: 359-369.
28. Karahalil B, Kadioglu E, Tuzuner-Oncul AM, Cimen E, Emerce E, Kisnisci RS. Micronucleus assay assessment of possible genotoxic effects in patients treated with titanium alloy endosseous implants or miniplates. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2014; 760: 70-72.
29. van Vuuren LJ, Odendaal JS, Pistorius PC. Galvanic corrosion of dental cobalt-chromium alloys and dental amalgam in artificial saliva. *SADJ* 2008; 63: 034-038.
30. Lemons JE. Surface conditions for surgical implants and biocompatibility. *J Oral Implantol* 1977; 7: 362-374.

31. Lucas LC, Buchanan RA, Lemons JE. Investigations on the galvanic corrosion of multialloy total hip prostheses. *J Biomed Mater Res* 1981; 15: 731-747.
32. Lucas LC, Buchanan RA, Lemons JE, Griffin CD. Susceptibility of surgical cobalt-base alloy to pitting corrosion. *J Biomed Mater Res* 1982; 16: 799-810.
33. Mc Kinney RV LJ. The Dental Implant. Clinical and biological response of oral tissues. PSG Publishing Co. Inc Massachusetts
34. Heydecke G, Kohal R, Glaser R. Optimal esthetics in single-tooth replacement with the Re-Implant system: a case report. *Int J Prosthodont* 1999; 12: 184-189.
35. Valentine-Thon E, Schiwara HW. Validity of MELISA for metal sensitivity testing. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24: 57-64.
36. Yamauchi R, Morita A, Tsuji T. Pacemaker dermatitis from titanium. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 52-53.
37. Depprich R, Zipprich H, Ommerborn M, Naujoks C, Wiesmann HP, Kiattavorncharoen S, Lauer HC, Meyer U, Kubler NR, Handschel J. Osseointegration of zirconia implants compared with titanium: an in vivo study. *Head Face Med* 2008; 4: 30.
38. Kasemo B, Lausmaa J. Material-tissue interfaces: the role of surface properties and processes. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 5: 41-45.
39. Piconi C, Maccauro G. Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomaterials* 1999; 20: 1-25.
40. Kohal RJ, Weng D, Bachle M, Strub JR. Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment. *J Periodontol* 2004; 75: 1262-1268.
41. Akagawa Y, Hosokawa R, Sato Y, Kamayama K. Comparison between freestanding and tooth-connected partially stabilized zirconia implants after two years' function in monkeys: a clinical and histologic study. *J Prosthet Dent* 1998; 80: 551-558.
42. McLaren EA. All-ceramic alternatives to conventional metal-ceramic restorations. *Compend Contin Educ Dent* 1998; 19: 307-308, 310, 312 passim; quiz 326.
43. Vigolo P, Fonzi F, Majzoub Z, Cordioli G. An in vitro evaluation of ZiReal abutments with hexagonal connection: in original state and following abutment preparation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20: 108-114.
44. Osman RB, Swain MV. A Critical Review of Dental Implant Materials with an Emphasis on Titanium versus Zirconia. *Materials (Basel)* 2015; 8: 932-958.
45. Pommer B, Busenlechner D, Furhauser R, Watzek G, Mailath-Pokorny G, Haas R. Trends in techniques to avoid bone augmentation surgery: Application of short implants, narrow-diameter implants and guided surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2016; 44: 1630-1634.
46. Misch CE, Suzuki JB, Misch-Dietsh FM, Bidez MW. A positive correlation between occlusal trauma and peri-implant bone loss: literature support. *Implant Dent* 2005; 14: 108-116.
47. The Straumann® PURE Ceramic Implant System.
48. FDA Panel to Review Classification of Blade-Form Implants. vol 2013

49. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 2--review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int J Prosthodont* 2004; 17: 544-564.
50. Cochran DL, Schenk RK, Lussi A, Higginbottom FL, Buser D. Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible. *J Biomed Mater Res* 1998; 40: 1-11.
51. Olivares-Navarrete R, Hyzy SL, Hutton DL, Erdman CP, Wieland M, Boyan BD, Schwartz Z. Direct and indirect effects of microstructured titanium substrates on the induction of mesenchymal stem cell differentiation towards the osteoblast lineage. *Biomaterials* 2010; 31: 2728-2735.
52. Pegueroles M, Aparicio C, Bosio M, Engel E, Gil FJ, Planell JA, Altankov G. Spatial organization of osteoblast fibronectin matrix on titanium surfaces: effects of roughness, chemical heterogeneity and surface energy. *Acta Biomater* 2010; 6: 291-301.
53. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 2004; 17: 536-543.
54. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont* 1998; 11: 391-401.
55. Wennerberg A. Implant design and surface factors. *Int J Prosthodont* 2003; 16 Suppl: 45-47; discussion 47-51.
56. Wennerberg A, Albrektsson T. Suggested guidelines for the topographic evaluation of implant surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15: 331-344.
57. Bagnò A, Di Bello C. Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials. *J Mater Sci Mater Med* 2004; 15: 935-949.
58. Cochran DL, Buser D, ten Bruggenkate CM, Weingart D, Taylor TM, Bernard JP, Peters F, Simpson JP. The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: early results from clinical trials on ITI SLA implants. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13: 144-153.
59. Massaro C, Rotolo P, De Riccardis F, Milella E, Napoli A, Wieland M, Textor M, Spencer ND, Brunette DM. Comparative investigation of the surface properties of commercial titanium dental implants. Part I: chemical composition. *J Mater Sci Mater Med* 2002; 13: 535-548.
60. Martin JY, Schwartz Z, Hummert TW, Schraub DM, Simpson J, Lankford J, Jr., Dean DD, Cochran DL, Boyan BD. Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63). *J Biomed Mater Res* 1995; 29: 389-401.
61. Wen X, Wang X, Zhang N. Microrough surface of metallic biomaterials: a literature review. *Biomed Mater Eng* 1996; 6: 173-189.
62. Boyan BD, Batzer R, Kieswetter K, Liu Y, Cochran DL, Szmuckler-Moncler S, Dean DD, Schwartz Z. Titanium surface roughness alters responsiveness of MG63 osteoblast-like cells to 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$. *J Biomed Mater Res* 1998; 39: 77-85.
63. Lohmann CH, Bonewald LF, Sisk MA, Sylvia VL, Cochran DL, Dean DD, Boyan BD, Schwartz Z. Maturation state determines the response of osteogenic cells to surface roughness and 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1169-1180.

64. Korovessis PG, Deligianni DD. Role of surface roughness of titanium versus hydroxyapatite on human bone marrow cells response. *J Spinal Disord Tech* 2002; 15: 175-183; discussion 183.
65. Fini M, Giardino R, Borsari V, Torricelli P, Rimondini L, Giavaresi G, Nicoli Aldini N. In vitro behaviour of osteoblasts cultured on orthopaedic biomaterials with different surface roughness, uncoated and fluorohydroxyapatite-coated, relative to the in vivo osteointegration rate. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 520-528.
66. Batzer R, Liu Y, Cochran DL, Szmuckler-Moncler S, Dean DD, Boyan BD, Schwartz Z. Prostaglandins mediate the effects of titanium surface roughness on MG63 osteoblast-like cells and alter cell responsiveness to 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$. *J Biomed Mater Res* 1998; 41: 489-496.
67. Schwartz Z, Lohmann CH, Vocke AK, Sylvia VL, Cochran DL, Dean DD, Boyan BD. Osteoblast response to titanium surface roughness and 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ is mediated through the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. *J Biomed Mater Res* 2001; 56: 417-426.
68. Orsini G, Assenza B, Scarano A, Piattelli M, Piattelli A. Surface analysis of machined versus sandblasted and acid-etched titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15: 779-784.
69. Boyan BD, Bonewald LF, Paschalis EP, Lohmann CH, Rosser J, Cochran DL, Dean DD, Schwartz Z, Boskey AL. Osteoblast-mediated mineral deposition in culture is dependent on surface microtopography. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 519-529.
70. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron* 2005; 36: 630-644.
71. Zinger O, Anselme K, Denzer A, Habersetzer P, Wieland M, Jeanfils J, Hardouin P, Landolt D. Time-dependent morphology and adhesion of osteoblastic cells on titanium model surfaces featuring scale-resolved topography. *Biomaterials* 2004; 25: 2695-2711.
72. Klokkevold PR, Johnson P, Dadgostari S, Caputo A, Davies JE, Nishimura RD. Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: a torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 350-357.
73. Oshida Y. Bioscience and Bioengineering of Titanium Materials. Elsevier BV.
74. Thull R. Physicochemical principles of tissue material interactions. *Biomol Eng* 2002; 19: 43-50.
75. Lausmaa J, Linder L. Surface spectroscopic characterization of titanium implants after separation from plastic-embedded tissue. *Biomaterials* 1988; 9: 277-280.
76. Johansson CB, Han CH, Wennerberg A, Albrektsson T. A quantitative comparison of machined commercially pure titanium and titanium-aluminum-vanadium implants in rabbit bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13: 315-321.
77. Kasemo B. Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects. *J Prosthet Dent* 1983; 49: 832-837.
78. Thomas KA, Kay JF, Cook SD, Jarcho M. The effect of surface macrotexture and hydroxylapatite coating on the mechanical strengths and histologic profiles of titanium implant materials. *J Biomed Mater Res* 1987; 21: 1395-1414.

79. Elias CN, Oshida Y, Lima JH, Muller CA. Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque. *J Mech Behav Biomed Mater* 2008; 1: 234-242.
80. Sul YT, Johansson CB, Albrektsson T. Oxidized titanium screws coated with calcium ions and their performance in rabbit bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 625-634.
81. Ballo AMO, O.; Xia, W.; Palmquist, A. Dental Implant Surfaces - Physicochemical Properties, Biological Performance, and Trends In: Türkyılmaz İs, ed. *Proceedings of the Implant Dentistry - A Rapidly Evolving Practice*. Intech, 2011: 544.
82. Schroeder AS, F.; Krekeler, G. . Oral implantology. G. Thieme
83. Scacchi M. The development of the ITI Dental Implant System. Part 1: A review of the literature. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11 Suppl 1: 8-21.
84. Xue W, Liu X, Zheng X, Ding C. In vivo evaluation of plasma-sprayed titanium coating after alkali modification. *Biomaterials* 2005; 26: 3029-3037.
85. Sammons RL, Lumbikanonda N, Gross M, Cantzler P. Comparison of osteoblast spreading on microstructured dental implant surfaces and cell behaviour in an explant model of osseointegration. A scanning electron microscopic study. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16: 657-666.
86. Weinlaender M, Kenney EB, Lekovic V, Beumer J, 3rd, Moy PK, Lewis S. Histomorphometry of bone apposition around three types of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992; 7: 491-496.
87. Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, Gavrilovic J, Black J, Peoc'h M. Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 457-476.
88. Gross KA, Berndt CC, Goldschlag DD, Iacono VJ. In vitro changes of hydroxyapatite coatings. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12: 589-597.
89. Klein CP, Patka P, Wolke JG, de Blicke-Hogervorst JM, de Groot K. Long-term in vivo study of plasma-sprayed coatings on titanium alloys of tetracalcium phosphate, hydroxyapatite and alpha-tricalcium phosphate. *Biomaterials* 1994; 15: 146-150.
90. Rakngarm Nimkerdphol A, Otsuka Y, Mutoh Y. Effect of dissolution/precipitation on the residual stress redistribution of plasma-sprayed hydroxyapatite coating on titanium substrate in simulated body fluid (SBF). *J Mech Behav Biomed Mater* 2014; 36: 98-108.
91. Franchi M, Bacchelli B, Martini D, Pasquale VD, Orsini E, Ottani V, Fini M, Giavaresi G, Giardino R, Ruggeri A. Early detachment of titanium particles from various different surfaces of endosseous dental implants. *Biomaterials* 2004; 25: 2239-2246.
92. Gardin C, Ferroni L, Favero L, Stellini E, Stomaci D, Sivoilella S, Bressan E, Zavan B. Nanostructured biomaterials for tissue engineered bone tissue reconstruction. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 737-757.
93. Astrand P, Engquist B, Dahlgren S, Engquist E, Feldmann H, Grondahl K. Astra Tech and Branemark System implants: a prospective 5-year comparative study. Results after one year. *Clin Implant Dent Relat Res* 1999; 1: 17-26.

94. Gotfredsen K, Karlsson U. A prospective 5-year study of fixed partial prostheses supported by implants with machined and TiO₂-blasted surface. *J Prosthodont* 2001; 10: 2-7.
95. Rasmusson L, Roos J, Bystedt H. A 10-year follow-up study of titanium dioxide-blasted implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005; 7: 36-42.
96. Novaes AB, Jr., Souza SL, de Oliveira PT, Souza AM. Histomorphometric analysis of the bone-implant contact obtained with 4 different implant surface treatments placed side by side in the dog mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 377-383.
97. Piattelli A, Pontes AE, Degidi M, Iezzi G. Histologic studies on osseointegration: soft tissues response to implant surfaces and components. A review. *Dent Mater* 2011; 27: 53-60.
98. Bowers KT, Keller JC, Randolph BA, Wick DG, Michaels CM. Optimization of surface micromorphology for enhanced osteoblast responses in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992; 7: 302-310.
99. Gottlander M, Johansson CB, Wennerberg A, Albrektsson T, Radin S, Ducheyne P. Bone tissue reactions to an electrophoretically applied calcium phosphate coating. *Biomaterials* 1997; 18: 551-557.
100. Wennerberg A, Albrektsson T, Lausmaa J. Torque and histomorphometric evaluation of c.p. titanium screws blasted with 25- and 75-microns-sized particles of Al₂O₃. *J Biomed Mater Res* 1996; 30: 251-260.
101. Bushinsky DA, Sprague SM, Hallegot P, Girod C, Chabala JM, Levi-Setti R. Effects of aluminum on bone surface ion composition. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1988-1997.
102. Yurttutan ME, Keskin A. Evaluation of the effects of different sand particles that used in dental implant roughened for osseointegration. *BMC Oral Health* 2018; 18: 47.
103. Klokkevold PR, Nishimura RD, Adachi M, Caputo A. Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 1997; 8: 442-447.
104. Wong M, Eulenberger J, Schenk R, Hunziker E. Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. *J Biomed Mater Res* 1995; 29: 1567-1575.
105. Park JY, Gemmell CH, Davies JE. Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography. *Biomaterials* 2001; 22: 2671-2682.
106. Ogawa T, Nishimura I. Different bone integration profiles of turned and acid-etched implants associated with modulated expression of extracellular matrix genes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18: 200-210.
107. Hotchkiss KM, Sowers KT, Olivares-Navarrete R. Novel in vitro comparative model of osteogenic and inflammatory cell response to dental implants. *Dent Mater* 2019; 35: 176-184.
108. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20 Suppl 4: 172-184.

109. Buser D, Nydegger T, Oxland T, Cochran DL, Schenk RK, Hirt HP, Snetivy D, Nolte LP. Interface shear strength of titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a biomechanical study in the maxilla of miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 1999; 45: 75-83.
110. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, Boyan BD. High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *J Biomed Mater Res A* 2005; 74: 49-58.
111. Lai HC, Zhuang LF, Liu X, Wieland M, Zhang ZY, Zhang ZY. The influence of surface energy on early adherent events of osteoblast on titanium substrates. *J Biomed Mater Res A* 2010; 93: 289-296.
112. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, Lussi A, Steinemann SG. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res* 2004; 83: 529-533.
113. Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Bone regeneration in dehiscence-type defects at chemically modified (SLActive) and conventional SLA titanium implants: a pilot study in dogs. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 78-86.
114. Oates TW, Valderrama P, Bischof M, Nedir R, Jones A, Simpson J, Toutenburg H, Cochran DL. Enhanced implant stability with a chemically modified SLA surface: a randomized pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22: 755-760.
115. Ferguson SJ, Broggini N, Wieland M, de Wild M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, Buser D. Biomechanical evaluation of the interfacial strength of a chemically modified sandblasted and acid-etched titanium surface. *J Biomed Mater Res A* 2006; 78: 291-297.
116. Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 481-488.
117. Henry P, Ae T, Bp A, Hall J, Johansson C. Removal torque comparison of TiUnite and turned implants in the Greyhound dog mandible.
118. Albrektsson TJ, C.; Lundgren, A.K.; Sul, Y.T.; Gottlow, J. Experimental studies on oxidized implants. A histomorphometrical and biomechanical analysis. *Applied Osseointegration Research* 2000; 1: 21-24.
119. Ivanoff CJ, Widmark G, Johansson C, Wennerberg A. Histologic evaluation of bone response to oxidized and turned titanium micro-implants in human jawbone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18: 341-348.
120. LeGeros RZ. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop Relat Res* 2002: 81-98.
121. Ronold HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE. Analysing the optimal value for titanium implant roughness in bone attachment using a tensile test. *Biomaterials* 2003; 24: 4559-4564.
122. Balshi SF, Allen FD, Wolfinger GJ, Balshi TJ. A resonance frequency analysis assessment of maxillary and mandibular immediately loaded implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20: 584-594.

123. Radin SR, Ducheyne P. The effect of calcium phosphate ceramic composition and structure on in vitro behavior. II. Precipitation. *J Biomed Mater Res* 1993; 27: 35-45.
124. Wheeler SL. Eight-year clinical retrospective study of titanium plasma-sprayed and hydroxyapatite-coated cylinder implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11: 340-350.
125. Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. *Science* 1983; 222: 330-332.
126. Kanehira M, Finger WJ, Komatsu M. Surface detail reproduction with new elastomeric dental impression materials. *Quintessence Int* 2007; 38: 479-488.
127. Gittens RA, Scheideler L, Rupp F, Hyzy SL, Geis-Gerstorfer J, Schwartz Z, Boyan BD. A review on the wettability of dental implant surfaces II: Biological and clinical aspects. *Acta Biomater* 2014; 10: 2907-2918.
128. Rupp F, Gittens RA, Scheideler L, Marmur A, Boyan BD, Schwartz Z, Geis-Gerstorfer J. A review on the wettability of dental implant surfaces I: theoretical and experimental aspects. *Acta Biomater* 2014; 10: 2894-2906.
129. Ferreiros CM, Carballo J, Criado MT, Sainz V, del Rio MC. Surface free energy and interaction of *Staphylococcus epidermidis* with biomaterials. *FEMS Microbiol Lett* 1989; 51: 89-94.
130. Oh E, Luner PE. Surface free energy of ethylcellulose films and the influence of plasticizers. *Int J Pharm* 1999; 188: 203-219.
131. Luner PE, Oh E. Characterization of the surface free energy of cellulose ether films. Elsevier
132. Elias CN. Factors Affecting the Success of Dental Implants In: Türkyılmaz İs, ed. *Proceedings of the Implant Dentistry - A Rapidly Evolving Practice*. InTech, 2011: 544.
133. Chai JY, Yeung TC. Wettability of nonaqueous elastomeric impression materials. *Int J Prosthodont* 1991; 4: 555-560.
134. Li RY, L.; Mai, Y.W. Application of plasma technologies in fibre-reinforced polymer composites: a review of recent developments. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing* 1997; 28: 73-86.
135. Roach PSNJN, M.I. Progress in superhydrophobic surface development. *Soft Matter* 2007.
136. Yuan YL, R.T. Contact Angle and Wetting Properties In: *Proceedings of the Surface Science Techniques*. Springer, 2013: 3-34.
137. Lafuma A, Quere D. Superhydrophobic states. *Nat Mater* 2003; 2: 457-460.
138. Mekayarajjananonth T, Winkler S. Contact angle measurement on dental implant biomaterials. *J Oral Implantol* 1999; 25: 230-236.
139. Fan JGT, X.J.; Zhao, Y.P. Water contact angles of vertically aligned Si nanorod arrays. *Nanotechnology* 2004; 15: 501-504.
140. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Borsari V, Giardino R, Nicolini A, Carpi A. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 487-493.

141. Davies JE. In vitro modeling of the bone/implant interface. *The Anatomical Record* 1996; 245: 426-445.
142. Berglundh T, Abrahamsson I, Welander M, Lang NP, Lindhe J. Morphogenesis of the peri-implant mucosa: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 1-8.
143. Long MW, Robinson JA, Ashcraft EA, Mann KG. Regulation of human bone marrow-derived osteoprogenitor cells by osteogenic growth factors. *J Clin Invest* 1995; 95: 881-887.
144. Reilly TM, Seldes R, Luchetti W, Brighton CT. Similarities in the phenotypic expression of pericytes and bone cells. *Clin Orthop Relat Res* 1998: 95-103.
145. Vogler EA. Protein adsorption in three dimensions. *Biomaterials* 2012; 33: 1201-1237.
146. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 435-450.
147. Almarshad HA, Hassan FM. Alterations in Blood Coagulation and Viscosity Among Young Male Cigarette Smokers of Al-Jouf Region in Saudi Arabia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22: 386-389.
148. Cinar Y, Senyol AM, Duman K. Blood viscosity and blood pressure: role of temperature and hyperglycemia. *Am J Hypertens* 2001; 14: 433-438.
149. Antonova N, Tsiberkin K, Podtaev S, Paskova V, Velcheva I, Chaushev N. Comparative study between microvascular tone regulation and rheological properties of blood in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 64: 837-844.
150. Minato S, Takenouchi A, Uchida J, Tsuboi A, Kurata M, Fukuo K, Kazumi T. Association of Whole Blood Viscosity With Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetic Patients: Independent Association With Post-Breakfast Triglyceridemia. *J Clin Med Res* 2017; 9: 332-338.
151. Tripolino C, Irace C, Carallo C, Scavelli FB, Gnasso A. Body fat and blood rheology: Evaluation of the association between different adiposity indices and blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 65: 241-248.
152. Guiraudou M, Varlet-Marie E, Raynaud de Mauverger E, Brun JF. Obesity-related increase in whole blood viscosity includes different profiles according to fat localization. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013; 55: 63-73.
153. Lee SR, Jung JM, Jung LY, Lee JH, Lee SH, Rhee KS, Chae JK, Kim WH, Ko JK, Lee DH, Rosenson RS. Elevated coronary whole blood viscosity in acute coronary syndrome patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013; 55: 85-94.
154. Box FM, van der Grond J, de Craen AJ, Palm-Meinders IH, van der Geest RJ, Jukema JW, Reiber JH, van Buchem MA, Blauw GJ, Group PS. Pravastatin decreases wall shear stress and blood velocity in the internal carotid artery without affecting flow volume: results from the PROSPER MRI study. *Stroke* 2007; 38: 1374-1376.
155. Jung LY, Lee SR, Jung JM, Kim YS, Lee SH, Rhee KS, Chae JK, Lee DH, Kim DS, Kim WH, Ko JK. Rosuvastatin Reduces Blood Viscosity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Korean Circ J* 2016; 46: 147-153.

156. Das S, Datta A, Bagchi C, Chakraborty S, Mitra A, Tripathi SK. A Comparative Study of Lipid-Lowering Effects of Guggul and Atorvastatin Monotherapy in Comparison to Their Combination in High Cholesterol Diet-Induced Hyperlipidemia in Rabbits. *J Diet Suppl* 2016; 13: 495-504.
157. Leonhardt H, Arntz HR, Klemens UH. Studies of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1977; 28: 29-40.
158. Seplowitz AH, Chien S, Smith FR. Effects of lipoproteins on plasma viscosity. *Atherosclerosis* 1981; 38: 89-95.
159. Irace C, Carallo C, Scavelli F, Esposito T, De Franceschi MS, Tripolino C, Gnasso A. Influence of blood lipids on plasma and blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; 57: 267-274.
160. Brutin DS, B.; Loquet, B.; Sampol, J. Pattern formation in drying drops of blood. *Journal of Fluid Mechanics* 2010; 667: 85-95.
161. Shin S. Unsolved Favorable Effect of Statin on Blood Viscosity. *Korean Circ J* 2016; 46: 145-146.
162. Moriarty PM, Gibson CA, Kensey KR, Hogenauer W. Effect of low-density lipoprotein cholesterol apheresis on blood viscosity. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1044-1046.
163. Jay RH, Rampling MW, Betteridge DJ. Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolaemia: effects of treatment. *Atherosclerosis* 1990; 85: 249-256.
164. Banyai S, Banyai M, Falger J, Jansen M, Alt E, Derfler K, Koppensteiner R. Atorvastatin improves blood rheology in patients with familial hypercholesterolemia (FH) on long-term LDL apheresis treatment. *Atherosclerosis* 2001; 159: 513-519.
165. Beigel Y, Fuchs J, Snir M, Green P, Lurie Y, Djaldetti M. Lovastatin therapy in hypercholesterolemia: effect on fibrinogen, hemorrheologic parameters, platelet activity, and red blood cell morphology. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 512-517.
166. Bo M, Bonino F, Neirotti M, Gottero M, Pernigotti L, Molaschi M, Fabris F. Hemorrheologic and coagulative pattern in hypercholesterolemic subjects treated with lipid-lowering drugs. *Angiology* 1991; 42: 106-113.
167. Vance DE, Van den Bosch H. Cholesterol in the year 2000. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 1-8.
168. Baskal N. Lipid Metabolizması Bozuklukları In: Erdogan Gs, ed. *Proceedings of the Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik*. MN Medikal / Nobel, 2005: 755-773.
169. Champe PCH, R.A.; Ferrier, D.R. Biochemistry, Lippincott's Illustrated Reviews. Lippincott Williams & Wilkins
170. Voet DV, J.G. Biochemistry. John Wiley and Sons New York
171. Akalin AS, Gonc S, Duzel S. Influence of yogurt and acidophilus yogurt on serum cholesterol levels in mice. *J Dairy Sci* 1997; 80: 2721-2725.
172. World Heart Day, Scale up prevention of heart attack and stroke (2018)
https://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day/en/
173. Fuster VOR, R. A.; Walsh, R.A.; Poole-Wilson, P. Hurst's the Heart. McGraw-Hill Professional

174. Onat A, Kaya A, Akbas Simsek T, Simsek B, Tusun E, Karadeniz Y, Can G. Twenty-five years of the TARF study: The 2015 survey, and temporal trends in mortality and loss to follow-up. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016; 44: 365-370.
175. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. TEKHARF Ohan Matbaacılık İstanbul
176. Iacopino AM. Diabetic periodontitis: possible lipid-induced defect in tissue repair through alteration of macrophage phenotype and function. *Oral Dis* 1995; 1: 214-229.
177. Noack B, Jachmann I, Roscher S, Sieber L, Kopprasch S, Luck C, Hanefeld M, Hoffmann T. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 898-903.
178. Fetkovska N. Platelet activation by low-density lipoprotein and serotonin: effects of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 Suppl 3: S25-28.
179. Levy DW, P.W.; Anderson, K. M.; Castelli, P.W. Stratifying the patient at risk from coronary disease: New insights from the framingham heart study. *American Heart Journal* 1990; 119: 712-717.
180. Fuster V, Badimon JJ, Badimon L. Clinical-pathological correlations of coronary disease progression and regression. *Circulation* 1992; 86: III1-11.
181. Malloy MJ, Kane JP. Hyperlipidemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 591-592.
182. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 117-141.
183. Krieger M. The "best" of cholesterol, the "worst" of cholesterol: a tale of two receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 4077-4080.
184. Luegmayer E, Glantschnig H, Wesolowski GA, Gentile MA, Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ* 2004; 11 Suppl 1: S108-118.
185. Hirasawa H, Tanaka S, Sakai A, Tsutsui M, Shimokawa H, Miyata H, Moriwaki S, Niida S, Ito M, Nakamura T. ApoE gene deficiency enhances the reduction of bone formation induced by a high-fat diet through the stimulation of p53-mediated apoptosis in osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1020-1030.
186. Fedele S, Sabbah W, Donos N, Porter S, D'Aiuto F. Common oral mucosal diseases, systemic inflammation, and cardiovascular diseases in a large cross-sectional US survey. *Am Heart J* 2011; 161: 344-350.
187. Gaetti-Jardim EC, Santiago-Junior JF, Goiato MC, Pellizer EP, Magro-Filho O, Jardim Junior EG. Dental implants in patients with osteoporosis: a clinical reality? *J Craniofac Surg* 2011; 22: 1111-1113.
188. Olivares-Navarrete R, Raines AL, Hyzy SL, Park JH, Hutton DL, Cochran DL, Boyan BD, Schwartz Z. Osteoblast maturation and new bone formation in response to titanium implant surface features are reduced with age. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1773-1783.
189. Keuroghlian A, Barroso AD, Kirikian G, Bezouglaia O, Tintut Y, Tetradis S, Moy P, Pirihi F, Aghaloo T. The effects of hyperlipidemia on implant osseointegration in the mouse femur. *J Oral Implantol* 2015; 41: e7-e11.

190. Isaacsohn J, Black D, Troendle A, Orloff D. The impact of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines on drug development. *Am J Cardiol* 2002; 89: 45C-49C.
191. Magan-Fernandez A, Papay-Ramirez L, Tomas J, Marfil-Alvarez R, Rizzo M, Bravo M, Mesa F. Association of simvastatin and hyperlipidemia with periodontal status and bone metabolism markers. *J Periodontol* 2014; 85: 1408-1415.
192. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 684-691.
193. Undas A, Topor-Madry R, Tracz W. Simvastatin increases clot permeability and susceptibility to lysis in patients with LDL cholesterol below 3.4 mmol/l. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 354-359.
194. Blaser BW, Kim HT, Alyea EP, 3rd, Ho VT, Cutler C, Armand P, Koreth J, Antin JH, Plutzky J, Soiffer RJ. Hyperlipidemia and statin use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 575-583.
195. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Dis* 2006; 12: 85-101.
196. Hartman JGL, L.E.; Gilman, A.G. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill New York
197. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem* 2007; 40: 575-584.
198. Bandoh T, Mitani H, Niihashi M, Kusumi Y, Kimura M, Ishikawa J, Totsuka T, Sakurai I, Hayashi S. Fluvastatin suppresses atherosclerotic progression, mediated through its inhibitory effect on endothelial dysfunction, lipid peroxidation, and macrophage deposition. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 136-144.
199. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109: III39-43.
200. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr., Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1-10.
201. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-213.
202. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126-1131.
203. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926-933.
204. Aprahamian T, Bonegio R, Rizzo J, Perlman H, Lefer DJ, Rifkin IR, Walsh K. Simvastatin treatment ameliorates autoimmune disease associated with accelerated atherosclerosis in a murine lupus model. *J Immunol* 2006; 177: 3028-3034.
205. Li DY, Chen HJ, Mehta JL. Statins inhibit oxidized-LDL-mediated LOX-1 expression, uptake of oxidized-LDL and reduction in PKB phosphorylation. *Cardiovasc Res* 2001; 52: 130-135.

206. Fenton JW, 2nd, Shen GX, Minnear FL, Brezniak DV, Jeske WP, Walenga JM, Bognacki JJ, Ofosu FA, Hassouna HI. Statin drugs and dietary isoprenoids as antithrombotic agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 483-490, xi.
207. Puccetti L, Bruni F, Bova G, Cercignani M, Pompella G, Auteri A, Pasqui AL. Role of platelets in tissue factor expression by monocytes in normal and hypercholesterolemic subjects. In vitro effect of cerivastatin. *Int J Clin Lab Res* 2000; 30: 147-156.
208. Mackman N. The many faces of tissue factor. *J Thromb Haemost* 2009; 7 Suppl 1: 136-139.
209. Alfon J, Pueyo Palazon C, Royo T, Badimon L. Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb Haemost* 1999; 81: 822-827.
210. Phinikaridou A, Hallock KJ, Qiao Y, Hamilton JA. A robust rabbit model of human atherosclerosis and atherothrombosis. *J Lipid Res* 2009; 50: 787-797.
211. Yanni AE. The laboratory rabbit: an animal model of atherosclerosis research. *Lab Anim* 2004; 38: 246-256.
212. Yin W, Carballo-Jane E, McLaren DG, Mendoza VH, Gagen K, Geoghagen NS, McNamara LA, Gorski JN, Eiermann GJ, Petrov A, Wolff M, Tong X, Wilsie LC, Akiyama TE, Chen J, Thankappan A, Xue J, Ping X, Andrews G, Wickham LA, Gai CL, Trinh T, Kulick AA, Donnelly MJ, Voronin GO, Rosa R, Cumiskey AM, Bekkari K, Mitnaul LJ, Puig O, Chen F, Raubertas R, Wong PH, Hansen BC, Koblan KS, Roddy TP, Hubbard BK, Strack AM. Plasma lipid profiling across species for the identification of optimal animal models of human dyslipidemia. *J Lipid Res* 2012; 53: 51-65.
213. Kolodgie FD, Katocs AS, Jr., Largis EE, Wrenn SM, Cornhill JF, Herderick EE, Lee SJ, Virmani R. Hypercholesterolemia in the rabbit induced by feeding graded amounts of low-level cholesterol. Methodological considerations regarding individual variability in response to dietary cholesterol and development of lesion type. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1454-1464.
214. Bai L, Li Q, Li L, Lin Y, Zhao S, Wang W, Wang R, Li Y, Yuan J, Wang C, Wang Z, Fan J, Liu E. Plasma High-Mannose and Complex/Hybrid N-Glycans Are Associated with Hypercholesterolemia in Humans and Rabbits. *PLoS One* 2016; 11: e0146982.
215. Niimi M, Yang D, Kitajima S, Ning B, Wang C, Li S, Liu E, Zhang J, Eugene Chen Y, Fan J. ApoE knockout rabbits: A novel model for the study of human hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2016; 245: 187-193.
216. Ghosh MN. Experimental pharmacology In: Ghosh MNs, ed. *Proceedings of the Toxicity study*. Scientific Book Agency., 1984.
217. Mahley RWB, T.P. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia In: Brunton LC, B.A.; Knollman, B.s, ed. *Proceedings of the Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, 2006.
218. Kim YJ, Kang IK, Huh MW, Yoon SC. Surface characterization and in vitro blood compatibility of poly(ethylene terephthalate) immobilized with insulin and/or heparin using plasma glow discharge. *Biomaterials* 2000; 21: 121-130.

219. Li Y, Neoh KG, Cen L, Kang ET. Physicochemical and blood compatibility characterization of polypyrrole surface functionalized with heparin. *Biotechnol Bioeng* 2003; 84: 305-313.
220. Huang XJ, Guduru D, Xu ZK, Vienken J, Groth T. Blood compatibility and permeability of heparin-modified polysulfone as potential membrane for simultaneous hemodialysis and LDL removal. *Macromol Biosci* 2011; 11: 131-140.
221. Milionis A, Krishnan KG, Loth E, Lawrence M. Dynamic wetting of human blood and plasma on various surfaces. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2018; 166: 218-223.
222. Movafaghi S, Leszczak V, Wang W, Sorkin JA, Dasi LP, Popat KC, Kota AK. Hemocompatibility of Superhemophobic Titania Surfaces. *Adv Healthc Mater* 2017; 6.
223. Shi X, Xu L, Violin KB, Lu S. Improved osseointegration of long-term stored SLA implant by hydrothermal sterilization. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016; 53: 312-319.
224. Schwarz F, Wieland M, Schwartz Z, Zhao G, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Schedle A, Broggini N, Bornstein MM, Buser D, Ferguson SJ, Becker J, Boyan BD, Cochran DL. Potential of chemically modified hydrophilic surface characteristics to support tissue integration of titanium dental implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009; 88: 544-557.
225. Wennerberg A, Galli S, Albrektsson T. Current knowledge about the hydrophilic and nanostructured SLActive surface. *Clin Cosmet Investig Dent* 2011; 3: 59-67.
226. Kopf BS, Ruch S, Berner S, Spencer ND, Maniura-Weber K. The role of nanostructures and hydrophilicity in osseointegration: In-vitro protein-adsorption and blood-interaction studies. *J Biomed Mater Res A* 2015; 103: 2661-2672.
227. Denizli A. Preparation of immuno-affinity membranes for cholesterol removal from human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 772: 357-367.
228. Duske K, Koban I, Kindel E, Schroder K, Nebe B, Holtfreter B, Jablonowski L, Weltmann KD, Kocher T. Atmospheric plasma enhances wettability and cell spreading on dental implant metals. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 400-407.
229. Wennerberg A, Svanborg LM, Berner S, Andersson M. Spontaneously formed nanostructures on titanium surfaces. *Clin Oral Implants Res* 2013; 24: 203-209.
230. Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, Wei K, Fisher NG, Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation* 2001; 104: 2704-2709.
231. Szapary L, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Kesmarky G, Habon T, Szots M, Koltai K, Juricskay I, Czopf J, Toth K. Short-term effect of low-dose atorvastatin on haemorrhological parameters, platelet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia. *CNS Drugs* 2004; 18: 165-172.

7. HAM VERİLER

7.1. Deney Hayvanlarının Ağırlık Ölçümleri

Hayvanların ağırlık ölçümleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

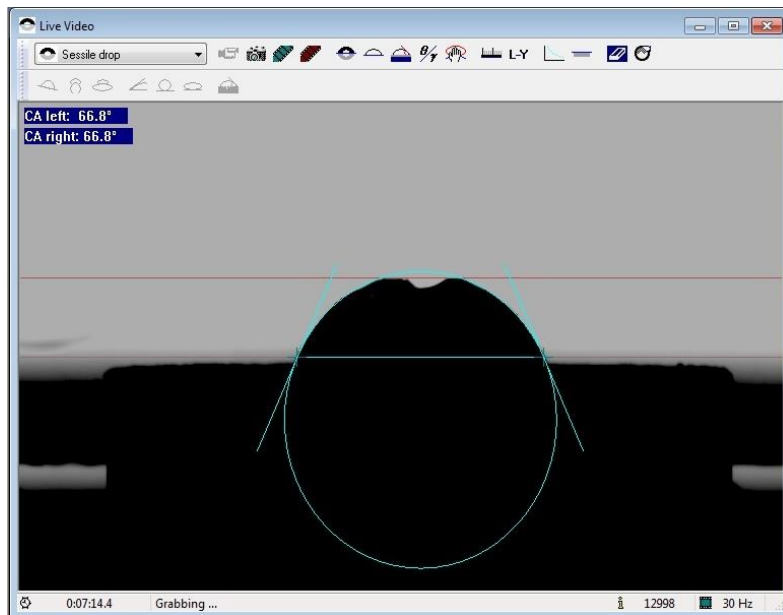
Tablo 7-1: Hayvanların ağırlık ölçümleri

Hayvanların Ağırlık Ölçümleri (kg)			
No	Sağlıklı	Hiperlipidemik	Tedavi
1	3,25	3,745	3,555
2	3,545		
3	2,15	3,01	2,75
4	3,242	3,756	3,2
5	2,585	3,12	2,88
6	3,982		
7	4,388		
8	3,22	3,85	3,555
9	4,222	4,525	
10	3,21	3,722	3,545
11	3,118	3,958	3,425
12	2,143	2,877	2,482

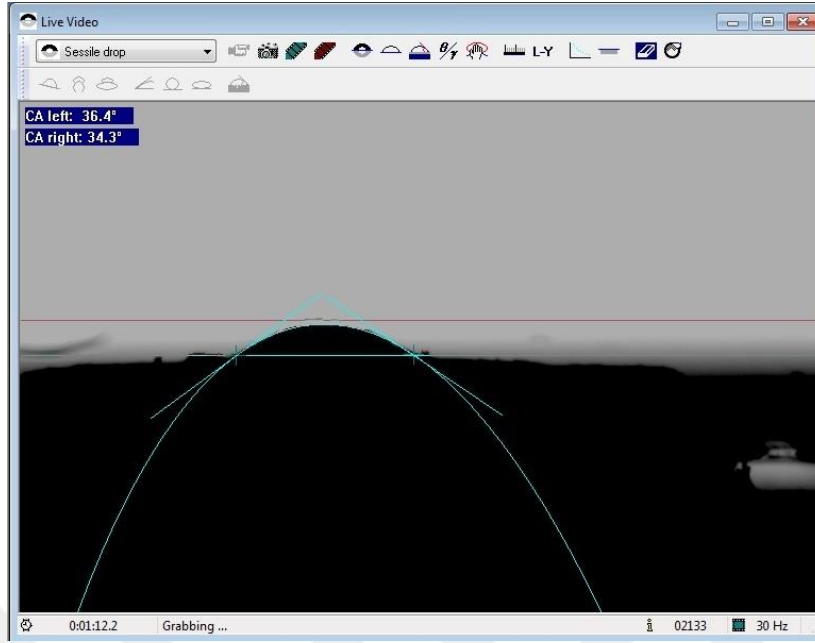
7.2. Kan-Yüzey Temas Açısı Fotoğrafları

7.2.1. Sağlıklı Dönem

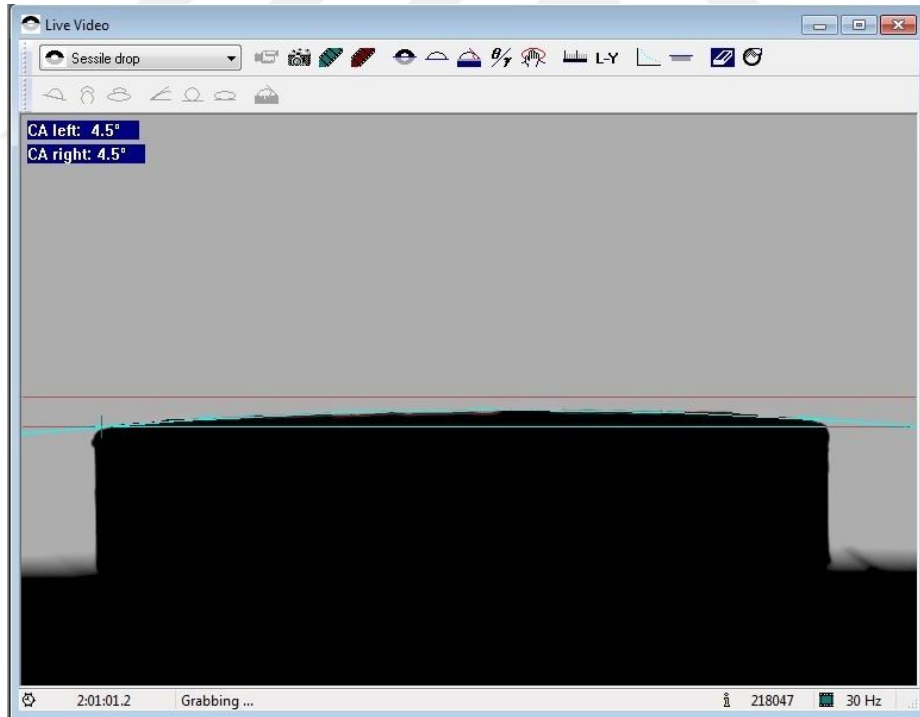
Sağlıklı dönemdeki kan-yüzey temas açılarının görüntüleri aşağıda verilmiştir.



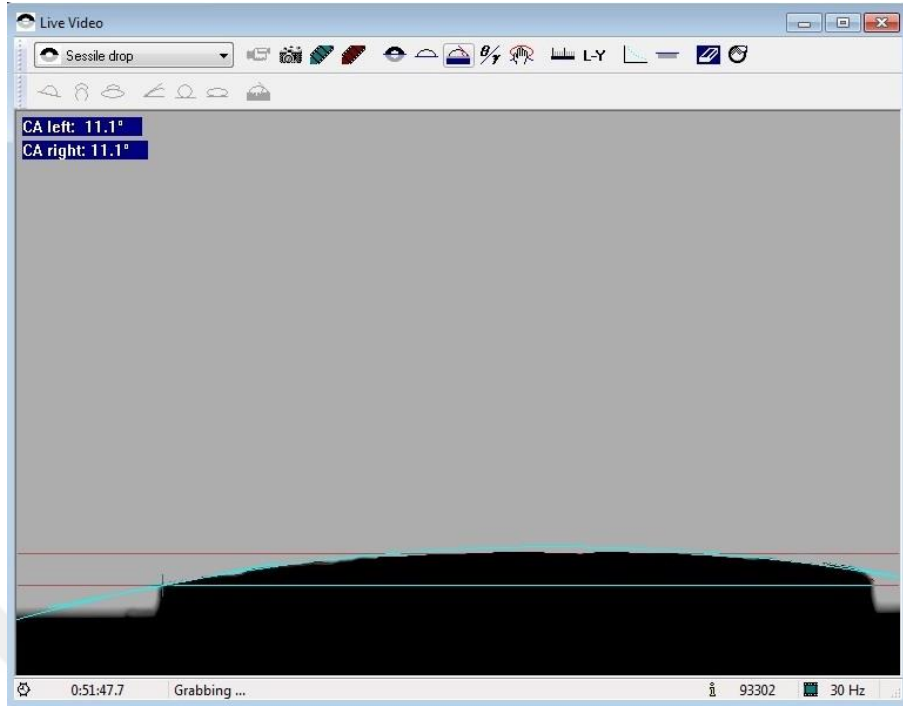
Şekil 7-1: S1B (Sağlıklı dönem, 1.denek hayvanı, Grade 4 SLA yüzey)



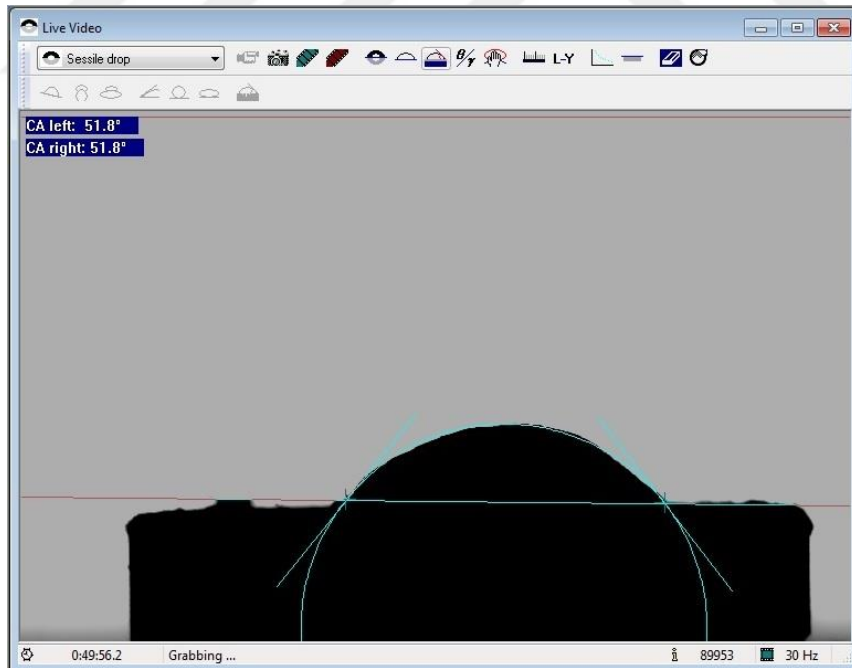
Şekil 7-2: S1C (Sağlıklı dönem, 1.denek hayvanı, Grade 4 SLActive yüzey)



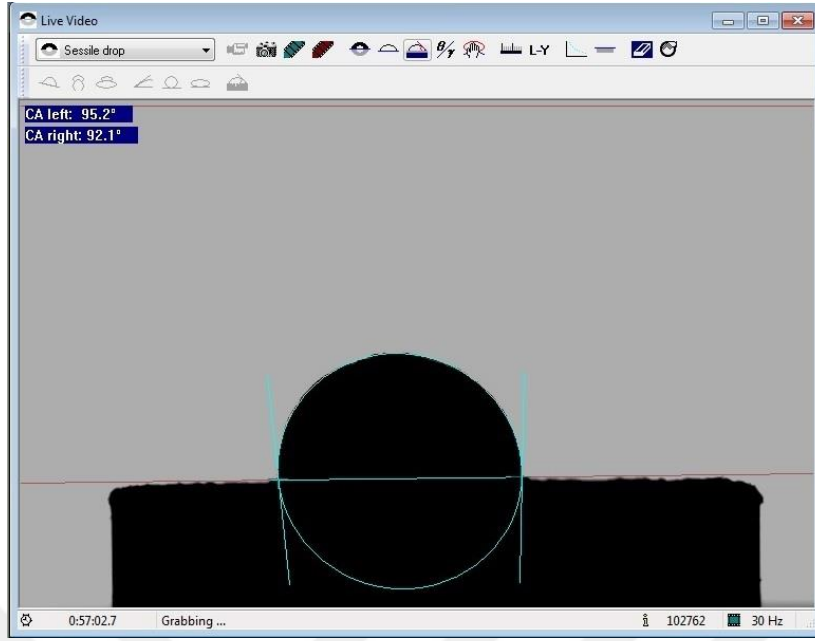
Şekil 7-3: S8C (Sağlıklı dönem, 8.denek hayvanı, Grade 4 SLActive yüzey)



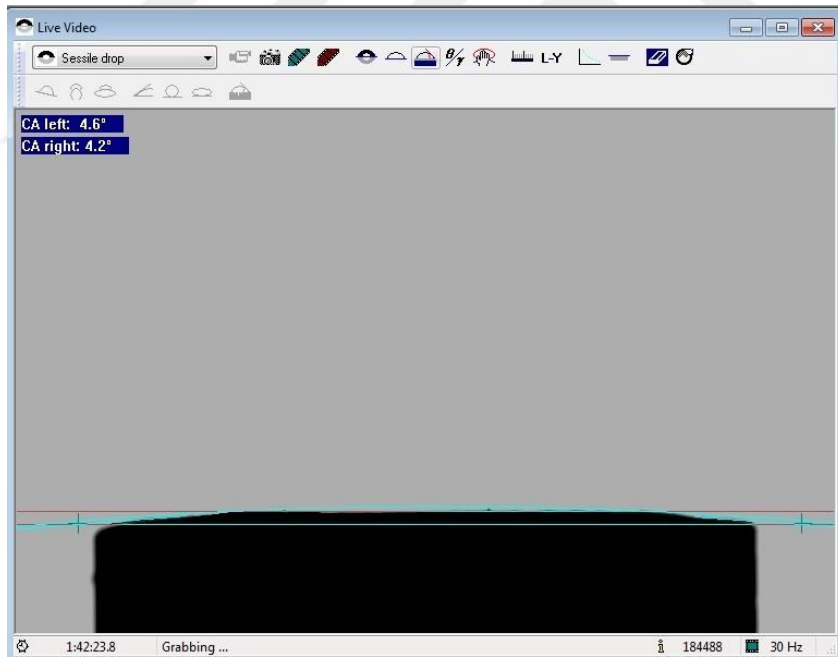
Şekil 7-4: S8E (Sağlıklı dönem, 8.denek hayvanı, Roxolid SLActive yüzey)



Şekil 7-5: S9B (Sağlıklı dönem, 9.denek hayvanı, Grade 4 SLA yüzey)



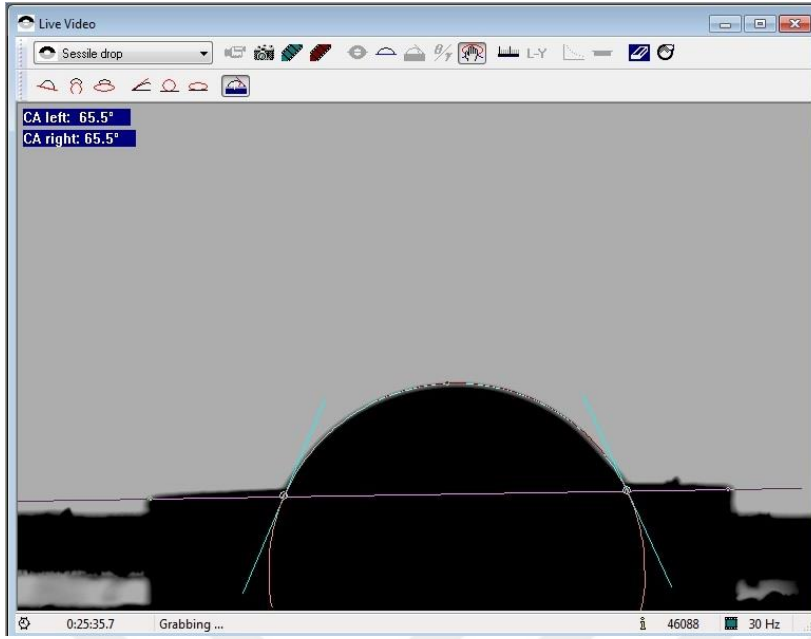
Şekil 7-6: S9D (Sağlıklı dönem, 9.denek hayvanı, Roxolid SLA yüzey)



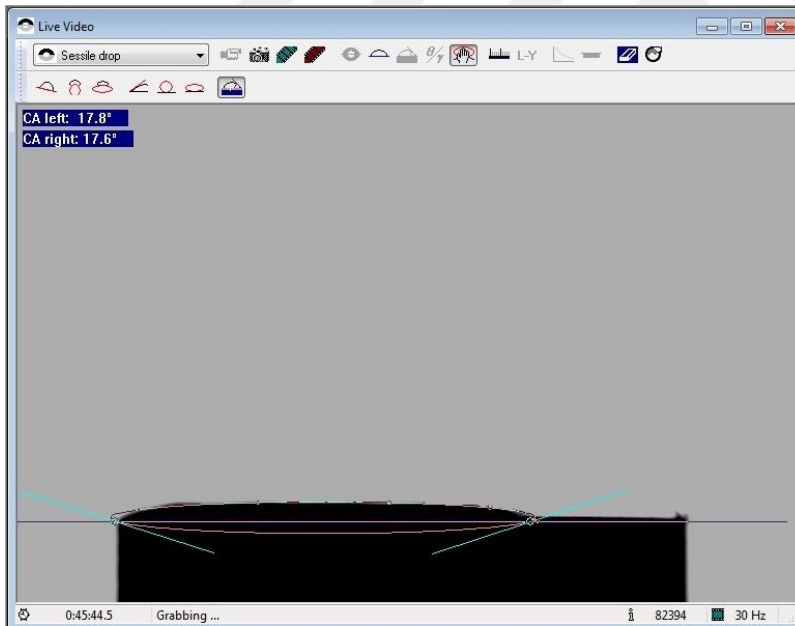
Şekil 7-7: S11E (Sağlıklı dönem, 11.denek hayvanı, Roxolid SLActive yüzey)

7.2.2. Hiperlipidemik Dönem

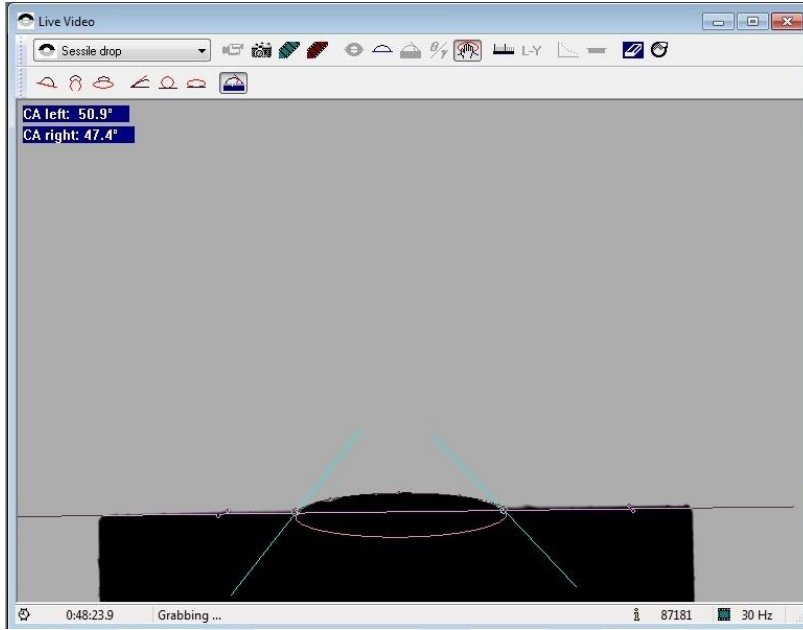
Hiperlipidemik dönemdeki kan-yüzey temas açılarının görüntüleri aşağıda verilmiştir.



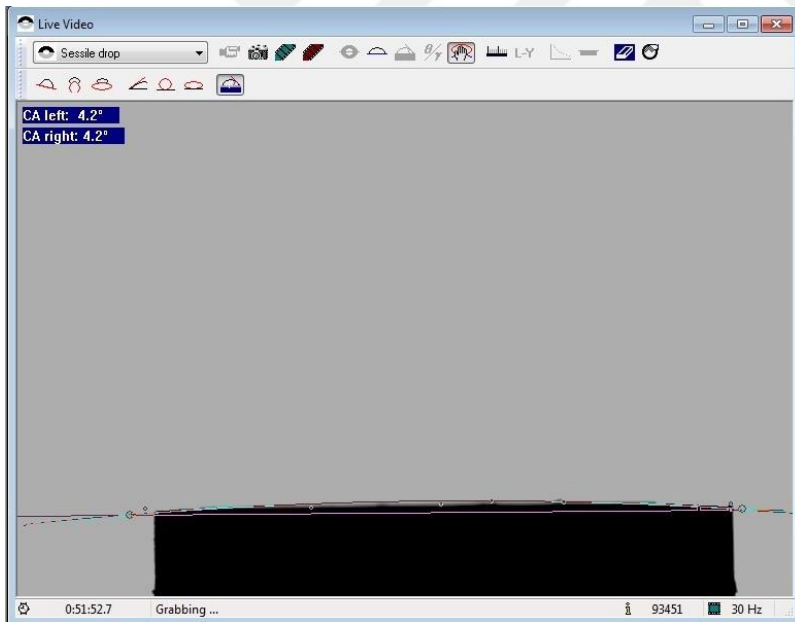
Şekil 7-8: H4D (Hiperlipidemik dönem, 4.denek hayvanı, Roxolid SLA yüzey)



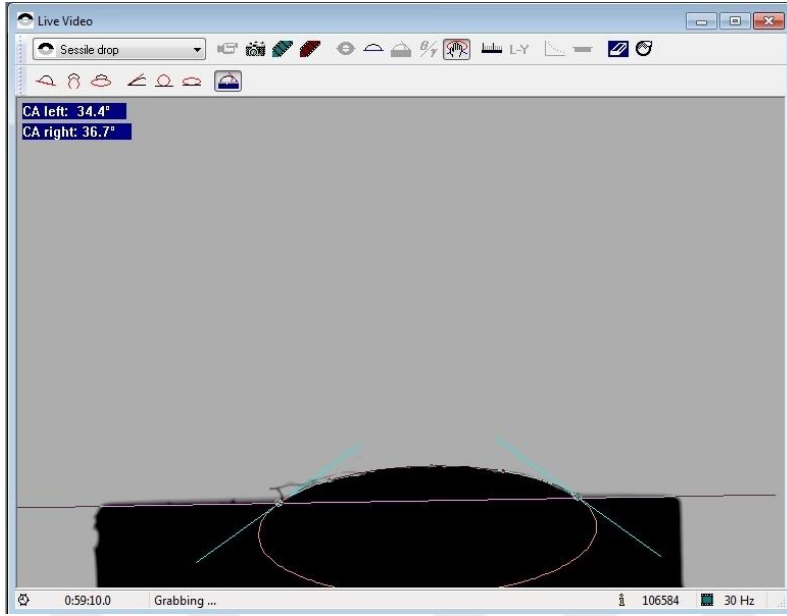
Şekil 7-9. H5A (Hiperlipidemik dönem, 5.denek hayvanı, Grade 4 Machined yüzey)



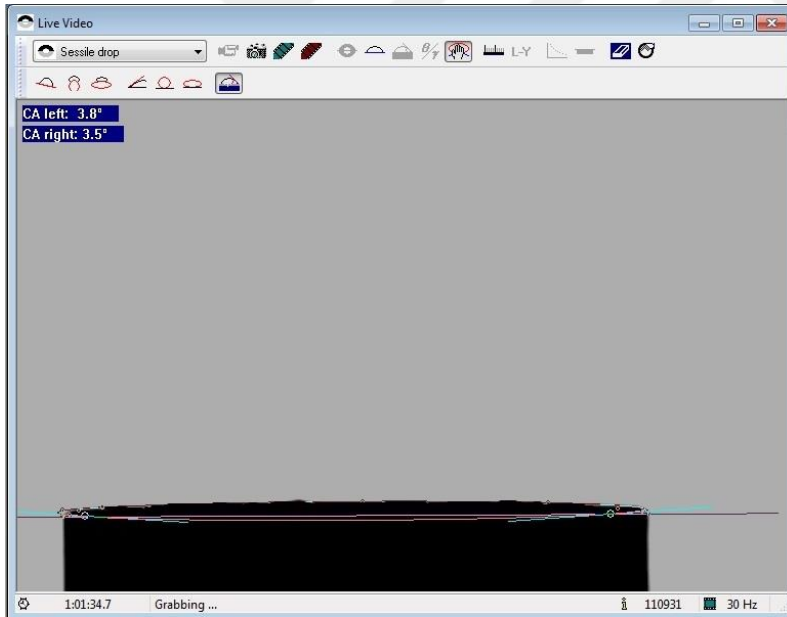
Şekil 7-10: H5B (Hiperlipidemik dönem, 5.denek hayvanı, Grade 4 SLA yüzey)



Şekil 7-11: H5C (Hiperlipidemik dönem, 5.denek hayvanı, Grade 4 SLActive yüzey)



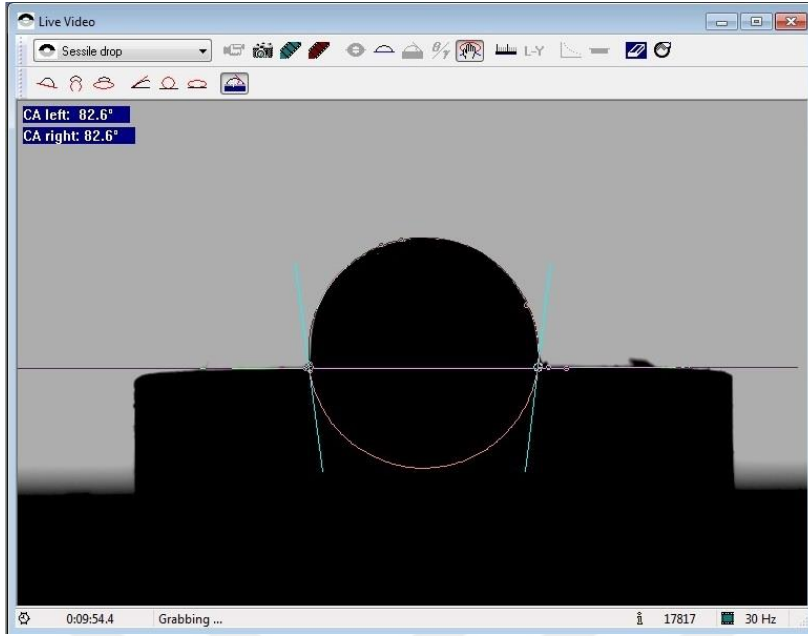
Şekil 7-12: H5D (Hiperlipidemik dönem, 5.denek hayvanı, Roxolid SLA yüzey)



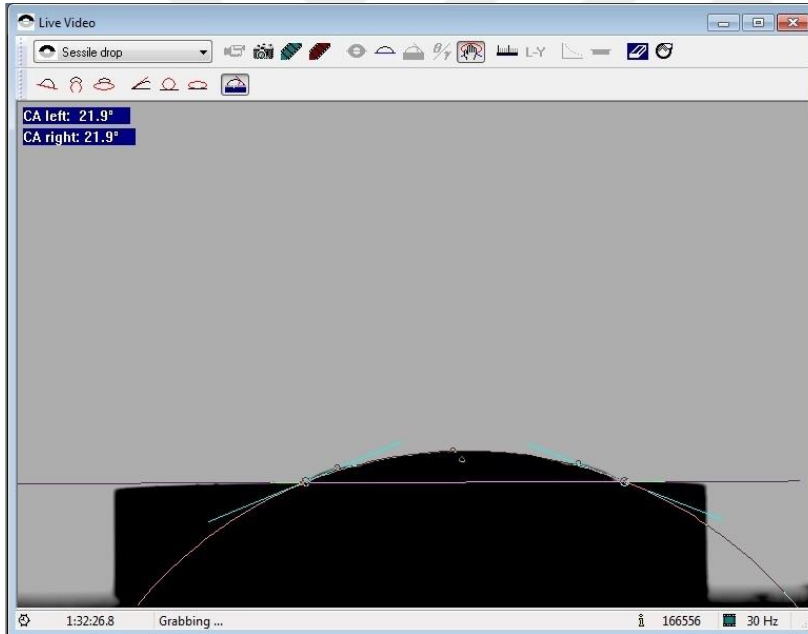
Şekil 7-13: H5E (Hiperlipidemik dönem, 5.denek hayvanı, Roxolid SLActive yüzey)

7.2.3. Tedavi Dönemi

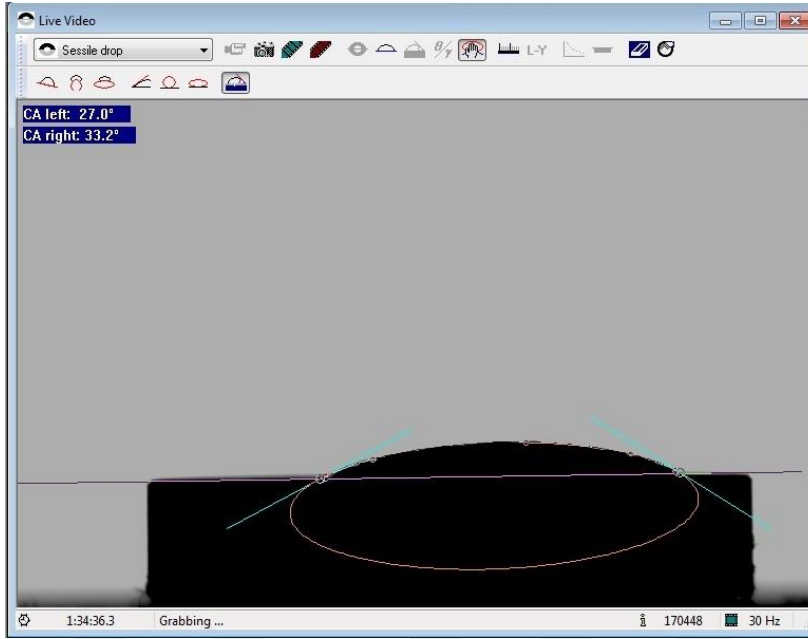
Tedavi dönemindeki kan-yüzey temas açılarının görüntüleri aşağıda verilmiştir.



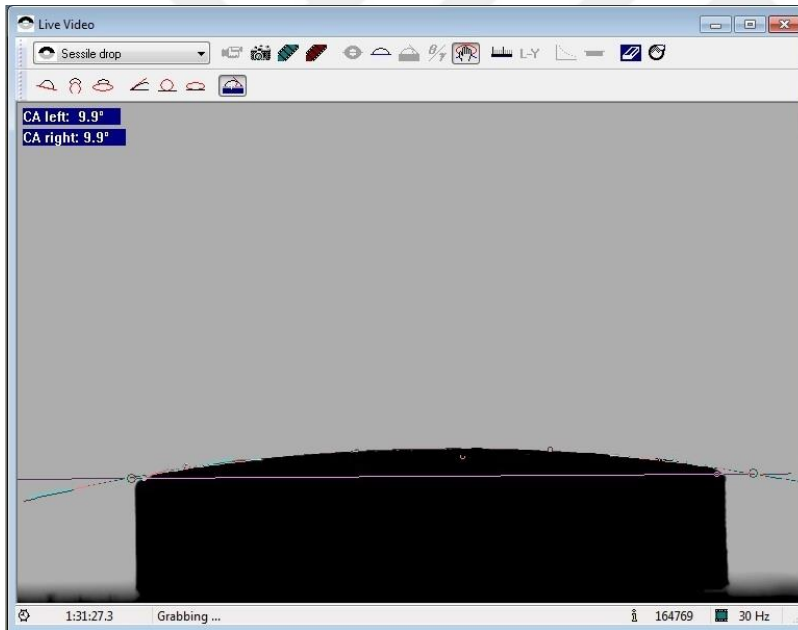
Şekil 7-14: T1B (Tedavi dönemi, 1.denek hayvanı, Grade 4 SLA yüzey)



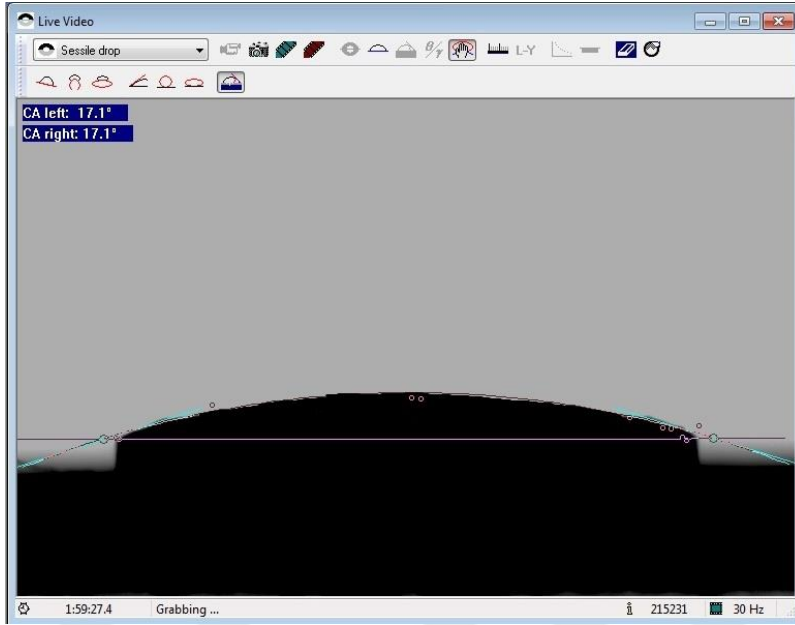
Şekil 7-15: T10A (Tedavi dönemi, 10.denek hayvanı, Grade 4 Machined yüzey)



Şekil 7-16: T10B (Tedavi dönemi, 10.denek hayvanı, Grade 4 SLA yüzey)



Şekil 7-17: T10E (Tedavi dönemi, 10.denek hayvanı, Roxolid SLActive yüzey)



Şekil 7-18: T11E (Tedavi dönemi, 11.denek hayvanı, Roxolid SLActive yüzey)

8. FORMLAR



Sayı :69135070-302.08.01-
Konu :Dt. Revan Birke KOCA'nın
Çalışma İzin Talebi

AZİZ SANCAR DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi :29/11/2017 tarihli, 447250 sayılı yazı

Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Erhan FIRATLI'nın danışmanlığı altında, Periodontoloji Doktora Programına devam eden Dok.Öğr. Revan Birke KOCA'nın "Kan Lipit Fraksiyonlarının Farklı Titanyum Yüzeyleri İslatabilme Özelliklerinin Tavşan Modellerinde İncelenmesi" başlıklı tezinde kullanılacak hayvanlara yapılacak müdahalelerin ve bakımların Anabilim Dalımızda yapılması uygundur.

Bilgilerinize ve gereğini arz ederim.

e-İmzalı
Yrd. Doç. Dr. Mutlu KÜÇÜK
Anabilim Dalı Başkanı



T.C.
İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Maden Fakültesi
Cevher Hazırlama Mühendisliği

Sayı : 54696079-000-E.2496/3

12.01.2018

Konu : Dt. Revan Birke KOCA'nın Çalışma
İzin Talebi hk.

MADEN FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi: 29.11.2017 tarih ve 297552 sayılı yazı.

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Peridontoloji Anabilim Dalında "Kan Lipit Fraksiyonlarının Farklı Titanyum Yüzeyleri Isıtılma Özelliklerinin Tavşan Modellerinde İncelenmesi" başlıklı tezi için, Bölümümüz Yüzey Kimyası Laboratuvarlarında ölçüm yapmasında bir sakınca yoktur.

Gereği için bilgilerinize arz ederim.

(E-İmza)
Prof. Dr. Ayhan Ali SİRKECİ
Bölüm Başkanı

Ek: Dt. Revan Birke KOCA'nın dilekçesi

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Prof. Dr. Erhan FIRATLI
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Basvuru : 19.10.2017

Toplantı Tarihi : 26.10.2017

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen **Doktora Öğrencisi Revan Birke KOCA**'ya ait "Kan lipid fraksiyonlarının farklı titanyum yüzeyleri ıslatabilme özelliklerinin tavşan modellerinde incelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Tavşan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	12
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	11.12.2017/11.12.2018	

Prof. Dr. Alev AKKOÇAN KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Melih YALTIRIK
Öye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Öye

Prof. Dr. Mustafa Oral ÖNCÜL
Öye

Doç. Dr. Alper OKYAR
Öye

Doç. Dr. Aygül EKİCİ
Öye

Doç. Dr. Uğur AKSU
Öye

Yrd. Doç. Dr. Altan ARMUTAK
Öye

Yrd. Doç. Dr. Aydın ÇEVİK
Öye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Öye

Dr. Barış OLGUN
Mak.Yük. Müh.
Öye

Avukat Selma DEMİR
Öye

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı LÜ: Veteriner Fakültesi Dekanlık katı A 221 no.lu
Oda Avcılar -İSTANBUL, TEL : (0 212) 4737070/ 17031 E mail: hadyek@istanbul.edu.tr

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KAN LİPİT FRAKSİYONLARININ FARKLI TİTANYUM YÜZEYLERİ İSLATABİLME ÖZELLİKLERİNİN TAVŞAN MODELLERİNDE İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 13	% 12	% 2	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dent.ege.edu.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.ichastaliklaridergisi.org İnternet Kaynağı	% 1
4	www.scribd.com İnternet Kaynağı	% 1
5	imhacs.blogspot.com İnternet Kaynağı	% 1
6	www.antalyaeo.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
8	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Revan Birke	Soyadı	Koca
Doğ. Yeri	Çorlu / Tekirdağ	Doğ. Tar.	24/02/1991
Uyruğu	TC	TC Kim No	32600095858
Email	birkekoca@msn.com	Tel	05303095996

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı	2019
Yük. Lis.	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2014
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2014
Lise	Çorlu Mehmet Akif Ersoy Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Flora Diş Klinikleri	Diş Hekimi	2017-halen
2.	İstanbul Aydın Üniversitesi	Diş Hekimi	2015-2017
3.	Özel Avrupa Diş Kliniği	Diş Hekimi	2014-2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	YDS Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		YDS: 81,25

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	85,30850	86,42189	74,44284

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):