

MEHMET ÖVÜN GÜNER

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2019



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

DOKTORA TEZİ

**PERİ İMPLANT DEFEKTLERDE YOĞUNLAŞTIRILMIŞ
BÜYÜME FAKTÖRÜNÜN REJENERATİF ETKİSİNİN
HİSTOLOJİK VE HİSTOMORFOMETRİK İNCELENMESİ**

MEHMET ÖVÜN GÜNER

**DANIŞMAN
PROF. DR. Z.CÜNEYT KARABUDA**

**ORAL İMPLANTOLOJİ ANABİLİM DALI
ORAL İMPLANTOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

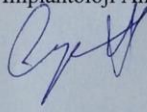
TEZ ONAYI

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Oral İmplantoloji Anabilim Dalı, Oral İmplantoloji Programında Doktora öğrencisi Mehmet Övün GÜNER tarafından, Prof. Dr. Zihni Cüneyt KARABUDA danışmanlığında hazırlanan “**Peri İmplant Defektlerde Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörünün Rejeneratif Etkisinin Histolojik ve Histomorfometrik İncelenmesi**” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 22/05/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında BAŞARILI bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

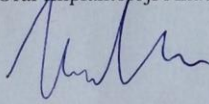
Jüri Başkanı-Danışman

Prof. Dr. Zihni Cüneyt KARABUDA
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Oral İmplantoloji Anabilim Dalı



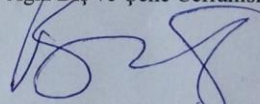
Jüri

Prof. Dr. Volkan ARISAN
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.
Oral İmplantoloji Anabilim Dalı



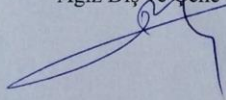
Jüri

Prof. Dr. Buket AYBAR
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı



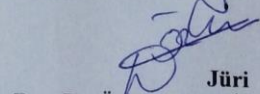
Jüri

Doç. Dr. Tosun TOSUN
İst. Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı



Jüri

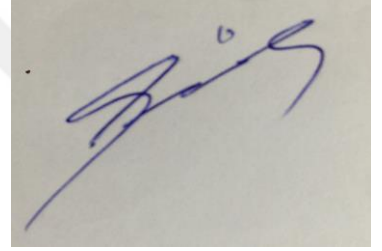
Doç. Dr. Özkan Cem DİLEK
Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı



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 olmadığı beyan ederim.

Mehmet Övün GÜNER



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimin boyunca engin bilgi, tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Zihni Cüneyt Karabuda'ya,

Doktora eğitimim süresince verdikleri değerli katkılardan dolayı kürsümüzün değerli hocaları sayın Prof. Dr. Serdar Yalçın, sayın Prof. Dr. Selim Ersanlı, sayın Prof. Dr. Volkan Arısan, sayın Doç. Dr. Cansu Başeğmez ve sayın Doç. Dr. Nilüfer Bölükbaşı Balcıoğlu'na,

Tez değerlendirme komitemde ve jürimde yer alan değerli hocam sayın Prof. Dr. Buket Aybar'a,

Tez çalışmamın histolojik inceleme safhasında yardımları ve değerli katkılarından ötürü İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan sayın Doç. Dr. Vakur Olgaç'a,

Tezimin hayvan deneyi kısmında yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Zihni Mutlu ve sayın Doç. Dr. Murat Karabağlı'ya

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sayın Arş. Gör. Dr. B. Alper Gültekin, sayın Arş. Gör. Dr. Sinem Yenyol, sayın Arş. Gör. Dr. Alper Sağlanmak ve Oral İmplantoloji Ana Bilim Dalı ailesine,

Doktora eğitimi sürecinde beraber çalışmaktan gurur duyduğum ve eşsiz dostlukları ile her zaman bana güç veren değerli arkadaşlarım Sema Kızılaslan, İbrahim Mutlu ve Aslıhan Gül Kalaoğlu'na,

Ayrıca tez çalışmama verdikleri destekten dolayı Oral Reconstruction Foundation'a,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	2
BEYAN.....	3
İTHAF.....	4
TEŞEKKÜR.....	5
İÇİNDEKİLER	6
TABLolar LİSTESİ.....	8
ŞEKİLLER LİSTESİ	9
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	10
ÖZET	12
ABSTRACT.....	13
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1. Oral İmplantoloji Açısından Kemik Fizyolojisi	17
2.1.2. Kemik Hücreleri.....	18
2.1.3. Kemik Metabolizması	21
2.1.4. Kemiğin Makroskobik Yapısı.....	23
2.1.5. Kemiğin Mikroskobik Yapısı.....	24
2.1.6. Kemiğin Modelasyonu Ve Remodelasyonu	25
2.2. Kemik Greft Materyalleri	27
2.2.1. Kemik Rejenerasyon Ve Ogmentasyon Mekanizmaları	28
2.2.2 Greft Materyalleri	29
2.2.2.1. Otojen Kemik Greftleri	30
2.2.2.2. Allogreftler	31
2.3. Oral İmplantolojide Trombosit Konsantrasyonları	32
2.3.1. Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü (YBF)	33
2.4. İmplant Materyalleri	35
2.4.1. Titanyum ve Alaşımları	37
2.4.1.1. Titanyum ve Alaşımlarının Fiziksel ve Mekanik Özellikleri.....	37
2.4.1.2. Dental İmplantlarla İlişkili Titanyum Duyarlılığı	38
2.4.1.3. Titanyum Başarısızlık Durumları.....	40

2.4.2. Seramikler	41
2.4.2.1. İmplant Yüzey Kaplamasi Olarak Seramikler	41
2.4.2.2. Dental İmplant Materyali Olarak Seramikler.....	42
2.4.2.3. Zirkonya'nın Mekanik Özellikleri	42
2.4.2.4. Düşük Sıcaklık Bozunması	43
2.4.2.5. Zirkonyanın başarısızlık modları	44
2.4.2.6. Diş Hekimliğinde Kullanılan Zirkonya Çeşitleri	46
2.4.3. Y-TZP ve Titanyum İmplantların Osseointegrasyonu.....	47
2.4.3.1. Zirkon ve Titanyum İmplantların Çevresindeki Peri-İmplant Yumuşak Dokular.....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. Çalışma Dizaynı.....	52
3.2. Cerrahi İşlem.....	52
3.2.1. Anestezi.....	52
3.2.2. Cerrahi Prosedür ve İmplant Yerleştirme	53
3.2.3. Sakrifikasyon	60
3.3. Histolojik İşlemler	60
3.3.1. Histolojik ve Histomorfometrik Analiz	61
3.4. İstatistiksel Analiz.....	63
4. BULGULAR.....	65
4.1. Histolojik İncelemeler.....	65
4.2. İstatistiksel Bulgular	66
4.2.1. Kemik İmplant Temas Yüzdesi Üzerine Değerlendirmeler.....	66
4.2.2. Yeni Kemik Oluşum Yüzdesi Üzerine Değerlendirmeler	68
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR.....	81
KAYNAKLAR	84
HAM VERİLER	99
FORMLAR	100
ETİK KURUL KARARI	101
PATENT HAKKI İZNİ	103
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	104
ÖZGEÇMİŞ	106

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1.....	36
Tablo 2-2.....	37
Tablo 4-1.....	66
Tablo 4-2 Yeni Kemik Oluşma Yüzdesi.....	68
Tablo 4-3 Karşılaştırma Testi	69



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3-1 İmplant Cerrahi Seti	53
Şekil 3-2 Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü (YBF) Cihazı	54
Şekil 3-3 Deney Hayvanının Deri Dezenfeksiyonu.....	54
Şekil 3-4 Ameliyat Bölgesinin Örtülmesi.....	55
Şekil 3-5 İlium Bölgesinin Açığa Çıkartılması.....	55
Şekil 3-6 Elde edilen YGF	56
Şekil 3-7 Osteotomi Esnasında Elde Edilen Blok Otojen Kemiğin Kemik Değirmeninde Partikül Haline Getirilmesi	56
Şekil 3-8 Zirkonyum implant.....	57
Şekil 3-9 Hazırlanan defektlere implantın yerleştirilmesi	57
Şekil 3-10 Hazırlanan defektler implantların yerleşimi.....	58
Şekil 3-11 Biyomateryallerin hazırlanan defektlere uygulanması.....	58
Şekil 3-12 Titanyum implantlar ile beraber biyomateryallerin uygulanması	59
Şekil 3-13 Bölgenin suture edilmesi	59
Şekil 3-14 Titanyum kemik-implant temas ölçümü	61
Şekil 3-15 Zirkon kemik-implant temas ölçümü	62
Şekil 3-16 Kemik Alan Ölçümü	62
Şekil 3-17 Kemik Alan Ölçümü	63
Şekil 3-18 Aşındırma Cihazı.....	63
Şekil 4-1 Kemik İmplant Temas Yüzeyi	68
Şekil 4-2 Yeni Kemik Oluşumu Yüzdesi	72

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Mm: Milimetre
µm: Mikrometre
PDGF: Platelet derived growth factor
TGF-β: Transforming growth factor beta
FGF: Fibroblast growth factor
IGF: Insulin like growth factor
VEGF: Vascular endothelial growth factor
BMP: Bone Morhogenetic Protein
CGF: Concentrated Growth Factor
YBF: Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü
PRP: Platelet rich plasma
TZP: Trombositten Zengin Plazma
PRF: Platelet rich fibrin
TZF: Trombositten zengin fibrin
GAG: Glikozaminoglikan
PTH: Paratiroid hormon
TH: Tiroid hormonu
DM: Diabetes mellitus
ODF: Osteoclast differentiation factor
TNF: Tümör nekrotizan faktör
BMU: Basic multicellular units
GH: Growth hormone
IL: İnterlökin
AGE : İleri glikasyon uç ürünleri
BMD: Kemik mineral yoğunluğu
BMP: Kemik morfojenik proteini
CJD: Jakop-Creutzfeldt hastalığı
H&E: Hematoksilen eosin histo-kimyasal boyası
GM-CSF: granülosit/makrofaj koloni sitimüle eden faktör
OPG: Osteoprotegerin
RANKL: Nüklear Faktör kappa-β bağı reseptör aktivatörü

SEM: Scanning elektron mikroskobu
TCP: Trikalsiyum fosfat
YKR: Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu
TNF- α : Tüm.r nekroze edici faktör alfa
TNF- β : Tüm.r nekroze edici faktör beta
 μ CT: Mikro-bilgisayarlı tomografi
MSC: Mezenkimal kök hücre
GAG: Glikozaminoglikan
PG: Proteoglikan
Rpm: Rounds per minute
PDL: Periodontal ligament
CTX: C terminal telopeptid
G-CSF: Granülopötik Büyüme Faktörü
GM-CSF: Granülöstik Büyüme Faktörü
HSC: Hematopötik kök hücreler
MSC: Mezenkimal kök hücreler
FDP: Fibrinojen bozunma ürünleri
PDWHF: Trombosit Kaynakli Yara İyileştirme Faktörleri
PRGF: Trombosit Bakımından Zengin Büyüme Faktörü
ADM: Asellüler Dermal Matrix
CBCT: Konik ışınli bilgisayarlı tomografi
KKH: Kırmızı kan hücreleri

ÖZET

GÜNER M. Ö. Peri İmplant Defektlerde Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörünün Rejeneratif Etkisinin Histolojik Ve Histomorfometrik İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Oral İmplantoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2019

Dişsiz bölgelerin dental implantlarla rehabilitasyonu günümüz diş hekimliği pratiğinde sıklıkla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bu dişsiz sahaların implant yerleşimine yeterli hacimde kemik bulundurmadığı durumlarda çeşitli ogmentasyon materyalleri ile bölgeler greftlenir.

Trombosit konsantrasyonları bahsedilen yetersiz kemik hacmi varlığında bölgenin kolayca ve hastanın kendisinden elde edilem bi materyal ile ogmente edilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yeni nesil trombosit konsantrasyonu olarak kabul edilen Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü (YBF) ise hacmi ve içeriği bakımından öne çıkmaktadır.

Titanyum uzun yıllardır temel implant materyali olarak kullanılmış ancak uzun dönemde gingival dokulardan yansıma olasılığı ve titanyum allerjisi araştırmacıları yeni implant materyali arayışına itmiştir. Yapılan çalışmalarda zirkonyumun titanyuma alternatif olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda zirkonyum ve titanyum implant materyalleri etrafında oluşturulan standardize defektlerin ogmentasyonunda YBF' nin etkinliği ve yeni oluşan kemiğin kalitatif ve kantitatif özelliklerinin araştırılması amacıyla histolojik ve histomorfometrik analizler gerçekleştirilmiştir. Kemik implant bağlantı yüzeyi ve yeni kemik oluşumu değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: implant, zirkonyum, büyüme faktörü, kemik defekti

ABSTRACT

GÜNER, M.Ö. (2019). Histological and Histomorphometric Evaluation of the Regenerative Effect of Concentrated Growth Factor in Periimplant Defects. İstanbul University, Institute of Health Science, Department Of Oral Implantology. PhD Thesis. İstanbul.

Since the situation of titanium, the main material of the implants, can be reflected from the gingiva in the area of bone resorption and implant-abutment connection, particularly in areas where the buccal bone is insufficient in the anterior region is rather difficult to compensate, researchers have focused to find new implant material that is aesthetically compatible and an alternative to titanium which have a very high osseointegration capacity. The use of ceramic implants can be considered as an alternative to titanium. Zirconia ceramics have been shown to have several advantages over other ceramics owing to their mechanical properties, that is, high fracture toughness and bending strength.

Platelet products contain platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), insulin-like growth factor (IGF), fibroblast growth factor (FGF) and bone morphogenetic proteins (BMP) in significant amounts. The most recent of these platelet products is the Concentrated Growth Factor and has attracted considerable attention in recent times.

Concentrated Growth Factor, obtained via centrifuge of venous blood at variable speeds, exhibits a wider, denser and more effective regenerative capacity with growth factor rich structure than thrombocyte rich plasma.

The purpose of this study is to evaluate the effect of the application of the Concentrated Growth Factor and bone grafts on bone regeneration in different-type implant materials with peri-implant bone defects. Newly formed bone, which is around zirconium-dioxide and titanium implants, in the peri-implant defects with and without the Concentrated Growth Factor is histologically and histomorphometrically evaluated.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dişsiz sahalarda dental implantlarla rehabilitasyonu günümüz diş hekimliği pratiğinde sıklıkla uygulanan bir tedavi yöntemidir. İmplantların protetik açıdan doğru konumlandırılması vertikal ve horizontal olarak yeterli alveol kemiği miktarını gerektirmektedir (1).

İmplantların canlı kemik dokusu ile fizyolojik ve fonksiyonel bağlantısı olarak Branemark ve ark. tarafından tanımlanan osseointegrasyonun sağlanması estetik ve fonksiyonun devam ettirilebilmesi açısından implant etrafında yeterli kemik dokusu bulunmalıdır (3).

Oral implantolojideki son gelişmeler ve artan hasta farkındalığı dişsiz bölgelerin dental implantlarla tedavisini sadece fonksiyonel değil aynı zamanda estetik bir tedavi yöntemi haline getirmiştir. Ancak dental implantların asıl üretim materyali olan titanyumun özellikle maksilla anterior bölge gibi bukkal kemik kalınlığının sınırlı olduğu bölgelerde zamanla gingiva altından yansıdığı yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Özellikle bahsedilen bölgede osseointegre implantlarda bu gibi geç komplikasyonları kompanse edilmesinde zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu gibi durumlar araştırmacıları osseointegrasyon kapasitesi titanyuma yakın yeni implant materyali arayışına itmiştir.

Zirkonya seramikler yüksek kırılma direnci ve burkulma kuvvetine sahip olduklarından diğer seramik materyallere göre mekanik açıdan daha avantajlı bir materyaldir. Yumuşak dokulardan yansıma olasılığı da göz önüne alındığında seramik implantlar; titanium implantlara iyi bir alternatif olarak öne çıkmaktadır (2).

Yetersiz rezidüel alveolar kret varlığında protetik açıdan doğru pozisyonlandırılmış implantların yerleştirilmesi için kemik ogmentasyon yöntemleri sıklıkla uygulanmaktadır (3).

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu; implant yerleşimi için vertikal ya da horizontal olarak yetersiz rezidüel alveolar kret varlığında ya da implant etrafındaki kemik defektlerinde partikül greft materyalleri ve bariyer membranlarla uygulanan ogmentasyon işlemleridir (4).

Yapılan çalışmalarda greft materyallerinin; hücre göçü ve çoğalmasında, anjiyogenezis mekanizmasında ve doku yenilenmesinde kilit rol oynayan büyüme faktörleri ile kombine kullanımının yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu işlemlerinin başarısını artırdığı ortaya konmuştur (5).

Trombosit ürünleri; yoğun miktarda platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve kemik morfojenik proteinleri (BMP) ihtiva etmektedirler. Bu trombosit ürünleri içerisinde en güncel olanı Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü (YBF)'dür ve son zamanlarda oldukça dikkat çekmektedir (6).

Bu büyüme faktörleri kanın trombosit ve plazma bölümlerinde bulunur. Trombosit konsantrasyonları; Trombositten Zengin Plazma, Trombositten Zengin Fibrin ve Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü olarak kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır (7).

Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü; venöz kanın değişen hızlarda santrifüjü ile trombosit zengin plazmaya göre daha geniş, daha yoğun ve büyüme faktörleri açısından daha zengin yapısı ile daha etkili bir rejeneratif kapasite göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı farklı implant materyallerinin etrafında cerrahi olarak oluşturulmuş kemik defektlerinde Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörünün ve kemik greftlerinin uygulanmasının kemik rejenerasyonu üzerine etkisini değerlendirmektir. Farklı materyallerden üretilmiş implantlar etrafındaki kemik defektlerine Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü uygulanan ve uygulanmayan gruplardaki peri implant defektlerde oluşan kemiğin histolojik ve histomorfometrik değerlendirilmesi yapılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral İmplantoloji Açısından Kemik Fizyolojisi

Yetişkin iskeleti, sürekli olarak osteoklastlar ve osteoblastlar tarafından koordine edilen dinamik bir apozisyon ve rezorpsiyon süreci içerisindeydir. Kemik; organizmaya yapısal destek sağlamak ve kalsiyum metabolizmasında yer almak gibi iki ana fonksiyonu yerine getiren canlı bir dokudur (8).

Kemik matriksi, ağırlıklı olarak kalsiyum fosfat (% 85), kalsiyum karbonat (% 10) ve az miktarda kalsiyum florür ve magnezyum florür (% 5) içeren mineral tuzlarının içine gömüldüğü son derece karmaşık kollajen yapıdaki protein lifleri ağından oluşur (9).

Kemik mineralleri esas olarak hidroksiapatit formunda bulunur. Kemik aynı zamanda, küçük miktarlarda; mineral matriks içerisine gömülmüş, yapısında çok önemli kemik morfogenetik proteinleri (BMP) bulunduran kollajen yapıda olmayan proteinler de içerir. Kemik doku; içinden geçen zengin damar ağı ile canlı hücrelere ve sinir ağına perfüzyon sağlar. Normal kemik yapısını korumak için yeterli miktarda protein ve mineral mevcut olmalıdır.

Morfolojik yapısı sayesinde kemik; minimum kütle ile maksimum kuvvetin elde edildiği verimli bir yapıdır. İnsanda, kemik kütlesi büyüme ve gelişmenin bitiminden yaklaşık 10 yıl sonra maksimum seviyesine ulaşır. Kemik kütlesinin kademeli olarak azalmaya başlamasından önce, yaşamın ortalama kırkinci yılına kadar organizma tarafından sürekli olarak apozisyon ve rezorpsiyona uğrayan kemik miktarı sabit kalır. Nedeni net olarak anlaşılmamış olsa da, kemik doku kütlesindeki bu düşüş remodeling sürecinde ortaya çıkan sürekli ve net bir kaybın sonucudur. Yaşamın yaklaşık sekseninci yılında; erkeklerde ve kadınlarda maksimum kemik kütlesi değerinin yaklaşık yarısı kaybedilmiş olur. Erkekler kadınlara; beyazlar siyahlara göre daha yüksek miktarda kemik dokusu bulunmasına rağmen, 30'lu yaşlarda en yüksek kemik mineral yoğunluğuna ulaşılır. Kadınlar yaşlandıkça kortikal kemiğin yaklaşık % 35'ini, kansellöz kemiğin ise % 50'sini kaybeder, erkeklerde bu kayıp üçte iki oranında daha düşüktür (10).

2.1.2. Kemik Hücreleri

Kemik metabolizması ve fizyolojisinde üç ana tip hücre görev alır: osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar (11).

Kemik yapımında rol oynayan osteoblastlar, iki genel alanda yer almaktadır. Bu hücreler, kemik matriks osteoblastları ya da sıklıkla endosteal osteoblastlar veya periosteal osteoblastlar olarak adlandırılırlar. Periosteal osteoblastlar, periosteumun altında; kemiğin hemen dış yüzeyinde bulunurken, endosteal osteoblastlar kemik içindeki damar kanallarının dış yüzeyini oluşturur. Olgun osteoblastlar, kemik matriksinin proteinlerini üretmekten sorumludur. Osteoblastların sitoplazmasının yoğun olarak bazofilik bir ortam olması ribonükleoproteinlerin bileşenlerinin sentezine olanak sağlar. Kemik depozisyonu, birkaç ay boyunca aktif bir büyüme alanında devam eder; osteoblastlar, içinde bulundukları boşluğun iç yüzeylerini üzerinde birbirini izleyen çemberler halinde yeni kemik alanları ile doldurur. Bu aktivite, boşluk yeni kemikle dolduğunda, yeni kemik alanı içinden geçen kan damarları üzerinde depozisyonun başladığı noktaya kadar devam eder (11).

Yeni oluşan kemik matriksinin mineralize edilmesinin yanı sıra, osteoblastlar ayrıca fosfolipidler ve proteoglikanlar gibi mineralizasyon sürecinde önemli olabilecek başka matriks bileşenlerini de üretirler (11,12).

Osteogenez sırasında; osteoblastlar, kemik matriksinde depolanan transforme edici büyüme faktörü-beta ($TGF-\beta$), BMP'ler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler) dahil olmak üzere birçok büyüme faktörünü salgılar (12).

Son araştırmalar; osteoblastların, normal kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlar için yardımcı hücreler olabileceğini ve muhtemelen kemik yüzeyinin saldırıları için hazırlanabileceğini ileri sürmüşlerdir (11,12). Bununla birlikte, bu olası rolü açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Osteoblastlar, başarıyla kemik matriksi oluşturdıklarında ve bu matriks içine gömüldüklerinde, osteositlere dönüşürler. Osteositler en yüksek miktarda bulunan kemik hücrelerdir. Birbirleriyle ve kemik yüzeyindeki hücreler ile canaliculi üzerine yerleşmiş dendritik uzantılar aracılığıyla iletişim kurarlar. Kemik formasyonu sırasında, bu uzantılar normal sınırlarının ötesine uzanmakta, bitişik osteositlerin lakunaları ve doku boşlukları ile doğrudan devamlılık sağlamaktadırlar. Bu doku boşluklarındaki sıvılar canaliculiden gelen sıvılar ile karışır. Bu mekanizma ile kan dolaşımının osteositler arasında metabolik ve biyokimyasal haberleşmeye izin verdiği görülmektedir (11,12).

Matür kemikte, bu uzantıların hiçbiri bulunmamasına rağmen, kanaliküli sistemi; haberleşme aracı olarak işlev görmeye devam eder (11).

Havers sistemi ve Volkmann kanalı içinden geçen kapillere, kemikten yüksek miktarda kan akışını sağlayan bu sistem, bir kapiller yapıdan 0.5 mm daha uzaktaysa fonksiyon göremez (10,11,12).

Osteositlerin de TGF- β gibi diğer büyüme faktörleri üzerinde de etkileri bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar, gelen yüklerin, kemik yüzeyinde bulunan kemik remodelling hücrelerinin davranışını etkilediğini ve bu etkinin kemik içine gömülmüş osteositler üzerinde TGF- β 'nin kanaliküli sistemine salınmasıyla mümkün olduğunu öne sürmüşlerdir.4 Literatürde osteositlerin kalsiyum transportasyonunda rol oynadığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (13).

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir ve aktiviteleri paratiroid hormon tarafından kontrol edilir (11,12,13). Osteoklastlar histolojik olarak büyük, çok çekirdekli dev hücreler olarak bulunan kaynaşmış monositlerdir. Mineralize kemik yüzeyleri boyunca 'Howship Lacunae' adı verilen sığ çukurcularda bulunurlar (13).

Osteoklastların hücre zarının belirli bir alanı, rezorbe olacak kemik yüzeyine yapışık halde bulunur. Bu alan, osteoklastların kemiğe doğru gönderdiği villus benzeri uzantılarla oluşur. Hücre zarı ve kemik yüzeyi arasında yakın temasa izin veren kıvrımlar ve invaginasyonlar bulunur. Kemik rezorpsiyonu, bu invajinasyon alanlarında meydana gelir. Osteoklast uzantıları; kemik rezorpsiyonuna neden olan organik kemik matrisini ve asitleri çözen proteolitik enzimleri salgılar. Fagositoz yoluyla; aynı zamanda kemik matriks ve kristallerinin küçük parçacıklarını emer, sonunda bunları çözer ve ürünleri kan dolaşımına bırakır (12,13,14).

Yetişkinlerde osteoklastlar genellikle herhangi bir zamanda kemik yüzeylerinin %1'inden daha azında aktiftir (15). Tipik olarak küçük fakat konsantre kitleler halinde bulunurlar. Bir osteoklast kitlesi geliştikten sonra, genellikle yaklaşık 3 hafta boyunca kemikten uzaklaşır ve çapı 0.2 ile 1.0 mm arasında değişen ve birkaç milimetre uzunluğunda bir tünel oluşturur (11,12,13,14,15).

Lokal kemik rezorpsiyonu tamamlandıktan sonra, dejenerasyon yoluyla osteoklastlar kaybolur. Daha sonra, osteoklastlar tarafından oluşturulan tünel; osteoblastlar tarafından istila edilir ve remodelling döngüsünün kemik oluşumu segmenti başlar (16,17).

Bu üç ana kemik hücresi tipine ek olarak, dördüncü bir tip olan kemik yüzeyini örten hücreler (bone-lining cells) bulunmaktadır. Bu hücreler; yeni oluşmuş kemiğe gömülmeyen osteoblastlardır. Bunun yerine kemik formasyonunun durduğu zaman dış kemik yüzeylerine yapışırlar. Kemik yüzeyini örten bu hücreler, burada pasif bir halde bulunurlar, ancak bitişik boşluksuz bir bariyer oluşturmazlar. Osteositler ile ve birbirleriyle Gap-Junction'lar vasıtası ile iletişimi sürdürürler (16,17).

Aynı zamanda bu tip hücrelerin reseptörleri; paratiroid hormon ve östrojen gibi hormonlarla iletişim halindedir. Bu hücre tipinin; osteositlerde olduğu gibi mineral yapının korunmasında, kemik içine ve dışına taşınmasında ve mekanik kuvvetlere direnç gösterilmesinde bir rol oynadığı düşünülmektedir.8 Ayrıca bu hücreler; çeşitli kimyasallara veya mekanik uyaranlara yanıt olarak kemik remodelasyonunu da başlatabilirler (11,16,17).

2.1.3. Kemik Metabolizması

Kemik, vücudun birincil kalsiyum deposudur. Kemiğin yüksek yenilenebilirliği, vücudun metabolik gereksinimlerine cevap vermesini ve stabil bir serum kalsiyum düzeyinin korumasını sağlar. Kalsiyumun önemli bir yaşam destek işlevi vardır. Vücudun fosfat ve karbonat üretimine katkı sağlayarak vücudun pH dengesinin korunmasında akciğerler ve böbrekler ile birlikte çalışır (8, 9, 11).

Aynı zamanda kalple ilgili olanlar dahil olmak üzere sinirlere ve kaslara elektrik yüklerinin iletilmesine de yardımcı olur (11).

Kemik dokusu kalvarya, maksilla ve mandibulada dahil olmak üzere vücudun metabolik durumundan doğrudan etkilenir. Yetersiz kalsiyum seviyesinde veya belirli hastalıklarda, kemiğin yapısal bütünlüğü değişebilir (11, 12, 13).

Menopoz sonrası kadınların sisteminde azalmış östrojen seviyesine yanıt olarak, kemik kitlesi azalmaya başlar ve kemik trabekülleri arasındaki bağlantılar kaybolur. Kemiğin biyomekanik olarak sağlamlığı için çok önemli olan bu ara bağlantıların ortadan kalkmasıyla, kemiğin kırılabilirliği artar (11, 18).

Bu durum oral implantoloji pratiği ve kemik augmentasyonu işlemleri açısından önemlidir çünkü östrojen seviyesinde görülen düşüş ile birlikte implant başarısızlığı riski de artmaktadır (18).

Kemik remodelasyon mekanizmasındaki aksaklıkla; apozisyon rezorpsiyon dengesinin bozulması sonucunda ortaya çıkan osteopetrozis gibi hastalıklar osteoklast aktivitesinin gerçekleştirilememesinin sonucudur. Bu osteoklastlar mevcut kemik matriksini rezorbe etmediği ve BMP'yi serbest bırakmadığı için yeni kemik oluşmaz, sonuçta kırılgan olan ve dolayısıyla kolayca ve sıklıkla enfekte olabilen avasküler yapıda ve canlılığını yitirmiş bir kemik ortaya çıkar (17, 18, 19).

Kemik remodelasyonundaki anomalilerle ilişkili diğer hastalıklar arasında kanser, primer hiperparatiroidizm ve Paget hastalığı yer alır. Bu metabolik bozuklukların yaygın olarak görülmesine rağmen, normal kemik remodelasyon mekanizması hakkındaki çalışma sayısı sınırlıdır (16, 18,19).

Metabolik ve hormonal etkileşimler kemik yapısının korunmasında çok önemli bir rol oynar. En önemlisi, BMP yoluyla kemik rezorpsiyonu ve kemik apozisyonunun döngüsünü korumaya yardımcı olurlar (19).

Osteoblastlar kemik oluşumundan sorumlu olduğu gibi, aynı zamanda BMP'yi mineral matrikse salgırlar. Bu asitte çözünmeyen protein, osteoklastik rezorpsiyon sırasında serbest bırakılana kadar matris içinde bulunur. Bu asidik ortamda çözünmeme özelliği osteoklastlar tarafından oluşturulan pH çok düşük de olsa, BMP'yi etkilemeden kemik mineralini çözebildiği bir evrimsel mekanizmadır. Serbest bırakılan BMP, ayrışmamış mezenkimal kök hücrelerin hücre yüzeyine bağlanır ve burada yüksek enerjili fosfat bağı içeren bir membran sinyal proteini salgısına neden olur. Böylelikle hücre çekirdeğindeki gen sekansını etkilenir ve osteoblast farklılaşması ve yeni kemik üretiminin uyarılması süreci başlar. Bu sürecin Osteoporozis'in kaynağı olduğu düşünülmektedir. BMP'lerin kemik oluşumunu indüklemek için doğrudan bölgeye uygulanması ve terapötik kullanım potansiyeli bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar ileride bu biyolojik materyalin; ogmentasyon işlemlerinde kullanılan kemik gerftlerinin yerini alabileceğini ileri sürmüşlerdir (19, 20).

Normalde, her gün insan iskeletinin yaklaşık % 0.7'si rezorbe olur ve yeni sağlıklı kemikle yer değiştirir. Bu nedenle, tüm iskeletin normal turnoverı yaklaşık 142 günde bir gerçekleşir. Yaşlanma ve metabolik hastalık durumları söz konusu olduğunda, normal turnoverda bir azalma ve böylece fonksiyonel kemik yaşlanması görülür. Bu, kemikte yorgunluğu (kırığa yatkınlığına), kusurlu kemik iyileşmesine, dental implantların osseointegre olamamasına veya osseointegre olmuş implantın kaybına neden olabilir (21).

Bu nedenle, tedavi planlamasından önce hastanın sistemik durumunun derinlemesine değerlendirilmesi klinik başarı açısından öncelikli şarttır (20, 21).

2.1.4. Kemiğin Makroskobik Yapısı

İnsan iskeleti porözitesine göre iki farklı kemik türünden oluşur: kortikal kemik ve kansellöz kemik. Kemik dokunun porözitesi çok değişkendir. Bununla birlikte, çoğu bölge ya çok düşük ya da çok yüksek poröz yapıyla karşılaşılabilir. Çoğu durumda, her kemik bölgesinde hem kortikal hem de kansellöz yapılar bulunur; ancak bunların miktarı ve dağılımı değişebilir (12).

Kemik dokusu içerisindeki mineralize olmayan alanlar; kemik iliği, kan damarları, sinirler ve çeşitli hücre tiplerinden oluşan dokuları içerir. Kemik iliğinin ana işlevi kan hücrelerinin üretimidir. Ayrıca kemik iliği; kemik grefti olarak kullanıldığında yeni kemik oluşumunu uyaran oldukça osteojenik bir yapıdır (11, 12).

Kortikal veya kompakt kemik vücuttaki toplam kemiğin yaklaşık % 85'ini oluşturur. Uzun kemiklerin shaftlarında ve kansellöz kemiklerin etrafında bulunur. Kortikal kemik, Haversian kanalları etrafında konsolide edilmiş kemik silindirleri halinde düzenlenmiştir. Kılcal damarları ve sinirleri içeren haversian kanalları; Volkmann kanalları aracılığı ile birbirleriyle ve kemiğin dış yüzeyi ile bağlantılıdır (12).

Vücutun toplam kemiğinin yaklaşık % 15'ini oluşturan trabeküler veya süngersi kemik, küboid ve yassı kemiklerde ve uzun kemiklerin uçlarında bulunur. Trabeküler kemiğin kansellöz bölgesi birbiri ile ilişkide ve kemik iliği ile doludur. Kemik matrisi, farklı bir şekilde düzenlenmiş trabeküller biçimindedir. Medullar boşluklar; kırmızı kemik iliği ile doludur ve kan hücrelerinin aktif üretiminin ve mezenkimal kök hücrelerin depolanma yeridir. Yaşlanmanın etkisiyle kırmızıdan sarıya dönen kemik iliği; medullar boşlukların yağ depolanması için bir alana dönüştürülmesine olanak sağlar (22).

Eklem yüzeyleri dışında, kemiğin dış yüzeyi, sert doku ile yumuşak doku arasında bir sınır oluşturan periosteum ile kaplıdır. Periosteum aynı zamanda; kemik büyümesini ve şeklini düzenleyen önemli metabolik, hücresel ve biyomekanik aktivitelerin gerçekleştiği bir alandır (11, 22).

Periosteum, iki özelleşmiş bağ dokusundan oluşmaktadır. Ağırlıklı olarak yoğun kollajen lifler ve fibroblastlardan oluşan dış lifli tabaka sertlik sağlarken, kemikle doğrudan temas halinde olan iç kambiyum tabakası fonksiyonel osteoblastları içerir (22).

Medullar boşluklar; tek bir osteoblast tabakasından oluşan çok ince ve hassas bir zar olan endosteum ile kaplıdır. Endosteum, osteoprogenitör hücrelerin, osteoblastların ve osteoklastların aktivitesi sayesinde periosteumun kambiyum tabakasına benzer şekilde çalışır (12).

2.1.5. Kemiğin Mikroskopik Yapısı

Mikroskopik seviyede; woven, kompozit, lamellar ve demetsi kemik olmak üzere dört tip kemik vardır.

Woven kemik iyileşmede temel bir rol oynar. Günlük 30 ila 60 mm yeni kemik oluşturacak şekilde hızlı bir kemikleşme görülür. Lamellar yapı ve Havers kanalları

olmaksızın düzensiz bir şekilde gelişir. Sonuç olarak woven kemik oldukça yumuşak yapıdadır.

Biyomekanik olarak gücü düşük bir kemik tipidir. Bununla birlikte; woven kemik lamellar kemiğe göre daha mineralize bir yapıdadır. Böylelikle mekanik ve organizasyon açısından zayıf yapısını telafi eder. İyileşme sırasında, woven kemik genellikle FAZ I kemik olarak adlandırılır ve oldukça hızlı bir şekilde rezorbe olur. Yerine kemik olarak adlandırılan daha olgun lamellar kemik gelir (22).

Kompozit kemik, woven (FAZ I) kemik ve lamellar (FAZ II) kemiği arasındaki geçiş halini belirtir, burada lamellar kemikle doldurulmuş kafes yapıda bir kemik dokusu görülür (12).

Lamellar kemik, vücutta en bol bulunan, olgun, yük taşıyan kemiktir ve son derece kuvvetlidir. Bu tip kemikler günde yaklaşık 0.6 ila 1 mm olacak şekilde yavaş bir büyüme gösterir. Bu nedenle iyi organize olmuş kollajen proteinine ve mineral yapısına sahiptir. Lamellar kemik; çok yönlü tabakalardan oluşur.

Demetsi kemik, ligamentler ve eklemler etrafında bulunan temel kemiktir ve ligamentlerle birlikte çizgili ara bağlantılardan oluşur (22).

2.1.6. Kemiğin Modelasyonu Ve Remodelasyonu

Kemik doku sürekli olarak osteoblastlar tarafından apozisyona ve vücuttaki aktif osteoklastlar tarafından rezorpsiyona uğrar. Yetişkinlerde, herhangi bir zamanda tüm kemik yüzeylerinin yaklaşık %4'ünde çalışan osteoblastlar tarafından sürekli olarak az miktarda yeni kemik oluşturulur (15).

Her ne kadar birçok çalışmada reposisyon açısından her iki sürece işaret edilse de, kemik modelasyonu ve remodelasyonu söz konusu olduğunda osseöz onarımda iki farklı süreç olduğunu bilinmektedir (23, 24).

Kemik modelasyonu tipik olarak, büyüme ve gelişim sonlandıktan sonra kemik şekillenmesi anlamına gelir. Bu süreç; osteoklastların ve osteoblastların bağımsız, birbirinden etkilenmeyen hareketlerini içerir, böylece kemik bazı bölgelerde rezorbe olurken bazı bölgelerde apozisyona uğrar. Kemik modelasyonu mekanik kuvvetler tarafından da kontrol edilebilir. Örneğin ortodontik diş hareketi sırasında, kuvvet uygulamasında kemiğin dış yüzeyine yakın bölgede rezorpsiyonu, karşı yüzeyde ise apozisyon görülür. Böylelikle dişin alveol kemiği içinde hareketine imkan sağlanır. Kemik modelasyonu, kemiklerin hem boyutunu hem de şeklini değiştirebilir (23, 24, 25).

Diğer yandan, kemik remodelasyonu; bu iki hücre tipi tarafından gerçekleştirilen eylemleri ifade eder. Genellikle içinde bulunulan durumu koruyan ve kemiklerin büyüklüğünü veya şeklini değiştirmeyen döngüsel bir süreçtir. Kemik remodelasyon süreci, eski kemiğin bir kısmını kaldırır ve onu yeni kemikle değiştirir (15).

Büyüme durduktan sonra önemli ölçüde yavaşlayan modelasyondan farklı olarak, büyüme gelişme döneminden sonra yavaşlasa da remodelasyon süreci yaşam boyunca devam eder. Remodelasyon, iskelet dokunun tamamında, lokasyon ve kronolojiden bağımsız olarak, farklı merkezlerde meydana gelir. Remodelasyondan sorumlu hücrelerin aktivasyonunun; kemiğin mikro çevresinde üretilen otokrin ve parakrin faktörlerle sağlanan otoregülatör bir mekanizma ile lokal olarak kontrol edildiğini düşündürmektedir (24, 25).

Kemik modelasyonu ayrıca yara iyileşmesi sırasında; dental implantların stabilizasyonu ve yüklenmesi gibi durumlara yanıt olarak da ortaya çıkar. Kemik remodelasyonundan farklı olarak, rezorpsiyondan önce gerçekleşmek zorunda değildir. Rezorbe olan ve kemiği oluşturan hücrelerin aktivasyonu, aynı kemik içindeki farklı yüzeylerde meydana gelebilir (15, 24, 25).

Remodelasyon sürecinde; kemik iyileşmesi, greftleme işlemleri ve osseointegrasyonda olduğu gibi büyüme faktörleri tarafından da kontrol edilebilir. Modelasyonda ya da remodelasyonda oluşacak yeni kemik; gelen yük miktarı ile orantılı olarak artıp azalabilir. Fonksiyonel hareketlerdeki artış belirgin seviyede

olduğunda kütleli olarak kemik miktarı artacaktır. Sürekli fiziksel stres, osteoblastik aktiviteyi ve kemiğin kalsifikasyonunu uyarır.⁷ Kemiğin karşı koyduğu stres, bazı durumlarda kemiklerin şeklini de belirler. Bunu açıklamak için, kemik üzerine gelen mekanik yükün; yük gelen alanda negatif bir elektrik potansiyeli oluşturduğu ve kemiğin başka bir yerinde pozitif bir elektrik potansiyeline neden olduğu teorisi ortaya atılmıştır. Kemik içinde bu potansiyel farkın osteoblastik aktiviteye neden olduğu gösterilmiş, kompresyon bölgelerinde artan kemik apozisyonu açıklanmaya çalışılmıştır (15).

Bu teori, kemik formasyonu ve osseointegrasyon için elektriksel stimülasyon kullanımını öngören çalışmaların temelini oluşturmuştur. Ancak bu yöntemin rutin klinik uygulamalarda bir tedavi alternatifi olarak görülmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (23, 24, 25)

2.2. Kemik Greft Materyalleri

Dental implant uygulanması için kemik miktarının yetersiz olduğu durumlarda, kemik greftleri ile gerekli yapısal ve fonksiyonel destek sağlanabilir. Greft materyalleri, kemik rejenerasyonu için iskele görevi görürken aynı zamanda; travma, patoloji yada çekim kaynaklı rezorbe sahaların ogmentasyonunda da kullanılabilir (26, 27).

Ogmentasyon ve rekonstrüksiyon işlemlerinde; çekim yada periodontal hastalık nedeniyle kayba uğramış alveolar kemiğin yüksekliğini ve genişliğini artırmak yada korumak amacıyla greft materyalleri kullanılabilir (27, 28, 29).

Otojen kemik, osteojenik özelliklerinden dolayı en iyi greft malzemesi olarak kabul edilir. Kemik miktarında belirgin yetersizlikler olduğu ve daha hızlı yeni kemik oluşumu gerektiren durumlarda otojen kemik kullanılması tavsiye edilmektedir (28).

Kemik defektlerinin restorasyonunda en yaygın kullanılan allogreftler; mineralize veya demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftlerdir (FDBA).

Birincil alloplastlar; hidroksiapatit, biyoaktif camlar, trikalsiyum fosfat (TCP) partikülleri ve sentetik polimerler olarak gruplanabilir.

Birincil ksenogreft materyalleri; ya tek başına yada doku mühendisliği molekülleri ile güçlendirilmiş, saflaştırılmış anorganik kemikten oluşmaktadır. Bu ogmentasyon materyalleri, rezorpsiyonun meydana geldiği, implant uygulanması için yeterli kemik miktarının bulunmadığı alanlarda kemik modelasyonunu, remodelasyonunu ve kemik iyileşmesini stimüle etmek için tercih edilebilir (27, 28 29).

2.2.1. Kemik Rejenerasyon Ve Ogmentasyon Mekanizmaları

Kemik ogmentasyonunun başarısı üç sürece bağlıdır: Osteogenezis, Osteoindüksiyon, Osteokondüksiyon (28, 29, 30).

Osteogenezis; kemiğin oluşumu ve gelişimi sürecidir. Osteojenik bir greft; kemiğin doğal büyüme veya onarımında rol oynayan dokulardan elde edilir. Osteojenik hücreler diğer dokulardan kemik oluşumunu uyarırlar ya da kemiğin büyüme merkezlerini aktive ederek yeni kemik oluşumu sağlarlar (11).

Osteoindüksiyon; osteogenezin stimüle edilmesi olarak tanımlanabilir. Osteoindüktif greftler kemik rejenerasyonunda kullanılan ve normalde kemiğin bulunmadığı bölgelerde kemik oluşumunu sağlayan greft materyalleridir.

Osteokondüksiyon; yeni kemik apozisyonu için uygun bir fiziksel matriks ve iskele sağlanması görevini yerine getiren materyaller osteokondüktif olarak değerlendirilebilir.

Osteokondüktif greftler kemik büyümesine elverişli bir ortam sağlarlar ancak tek başlarına mevcut kemikten kendiliğinden kemik oluşumu stimüle edemezler. Ogmente

edilecek kemik yüzeyinde rejenerasyonu stimüle etmek için, farklı mezenkimal hücrelerin varlığını gereklidir. Tüm kemik ogmentasyon materyalleri, bu üç etki mekanizmasından en az birine sahiptir (28, 29, 30, 31).

2.2.2 Greft Materyalleri

Diş hekimliğinde kullanılan birincil greft materyalleri; otojen kemik, allogreftler ve alloplastlardır. Ticari olarak ulaşılabilir durumdaki ksenogreft materyalleri literatürde bir alt grup olarak değerlendirilmiştir. Bu greft materyallerinin rejeneratif mekanizmaları genel olarak elde dildiği kaynağa ve kompozisyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterir (27, 28, 29).

Otojen kemik bireyin kendisinden elde edilen, osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özellikleri sayesinde kemik rejenerasyonuna imkan sağlayan greft türüdür.

Kadavralardan elde edilen allogreftler kortikal ya da kansellöz yapıda olabilirler. Yeni kemik oluşumuna osteokondüksiyon ve bir dereceye kadar osteoindüksiyon ile katkıda bulunurlar. Ancak osteojenik özellik göstermezler. Doğal ya da sentetik materyaller içerebilen alloplastlar ise sadece osteokondüktif özellik gösterirler (27, 28).

Greft materyali seçimi ogmente edilecek defektin özellikleri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Genel olarak defektin hacmi büyüdükçe gerekli olan otojen greft miktarı da artmaktadır. Yada daha fazla defekt duvarının intakt olarak bulunduğu defektlerde; allogreftler yada alloplastlar tek başına kullanılabilir. Görece geniş olarak kabul edilen iki yada daha az duvarlı defektlerin rekonstrüksiyonunda ise greft materyallerine otojen greft ilave edilmelidir (27, 28, 29).

Ogmentasyon işlemlerinde greft içerisine yumuşak doku envajinasyonu görülmesini engellemek amacıyla rezorbe yada non rezorbe membranlarla greft çevrelenmelidir (30, 32, 33).

2.2.2.1. Otojen Kemik Greftleri

Osteojenik özellik gösteren tek greft materyali olması sebebiyle otojen kemik; greft materyalleri arasında altın standart olarak değerlendirilmektedir. Otojen kemik ile ogmente edilen bölgelerdeki yeni kemik sahalarında kemikleşme; osteojenite, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon ile gerçekleşir. Bu aşamalar birbirinden ayrı süreçler değil iç içe geçmiş süreçlerdir (32).

Oral implantolojide otojen kemik eldesinde kullanılan ekstra-oral sahalar genellikle iliak kret yada tibiadır. İntra- oral sahalar ise mandibular simfiz bölgesi, tuber maksilla, mandibular ramus veya torus benzeri kemik ekzositozları tercih edilir (27, 28, 29, 32).

İntra-oral kaynaklardan elde edilen otojen kemiklerde ekstra oral donör bölgelerden elde edilenlere göre daha az rezorpsiyon görülür. Rezorbe olabilen kollajen membran kullanımı ya da non-rezorbe (titanyum, PoliTetraFloroEtilen (PTFE)) membran kullanımı ile otojen greftte görülen rezorpsiyon miktarı azaltılabilir (32, 35).

Ağız içi otojen greft elde edilen sahadaki düşük morbidite oranına rağmen elde edilebilen greft miktarının sınırlı olması nedeniyle ekstraoral sahalar tercih edilebilir. Vakaya göre rejenerasyon sahasında oluşması beklenen kemiğin tipine ve hacmine bağlı olarak donör saha tercihi yapılır. Posterior iliak kretten elde edilebilen maksimum otojen kemik miktarı 140 ml ye kadar çıkabilmektedir. Anterior iliak kretten 70 ml ye, tibial platodan 20-40 ml'ye, yükselen ramustan 5-10 ml'ye, anterior mandibuladan 5 ml kadar otojen kemik elde edilebilmektedir. Kemik kazıyıcılar ile yapılan otojen kemik eldesinde 2 ml ye kadar hacme ulaşılabilir (29, 34, 35).

Otojen kemik yüksek derecede osteojenik kapasitesi yeni oluşacak kemiğe iskele oluşturması gibi özellikleri bir arada barındırarak klinisyenleri tatmin etmektedir. İkinci bir cerrahi saha gerekliliği ve bu sahada görülen morbidite, bazı vakalar için yeterli

greft miktarının elde edilememesi gibi dezavantajlar otojen kemiğe alternatif greft materyali arayışlarına neden olmuştur (29).

2.2.2.2. Allogreftler

Aynı türdeki farklı canlılardan elde edilen greftlerdir. Kadavralardan elde edilen greftler sterilize edildikten sonra depolanır. Allogreftlerin avantajları; kullanıma hazır olmaları, donör saha gerekliliğini ortadan kaldırması komplikasyon riskini ve cerrahi süresini azaltması olarak sıralanabilir. Dezavantaj olarak ise başka bir bireyden elde edilen dokuya gösterilen antijenite, konağın göstereceği immün cevap gösterilebilir (27, 29, 36).

Allogreft materyallerinin en çok tercih edilenleri; dondurulmuş dondurulmuş-kurutulmuş (liyofilize), demineralize dondurulmuş kurutulmuş ve ışınlanmış olarak kullanılan tipleridir. Taze olarak kullanılan allogreftler antijenik özelliği en yüksek olan tiptir. Dondurma ya da dondurarak kurutma antijenik özelliğin azalmasına katkıda bulunur. Allogreftlerin osteojenik kapasitesi olmamasından dolayı hem kemikleşme süresi uzundur hem de otojen kemiğe göre yeni oluşan kemik hacmi daha düşüktür (35, 36).

Allogreftlerle Human Immunodeficiency Virüs (HIV) transmisyonu riski çok düşük düzeyde de olsa bulunmaktadır. Bu yüzden birçok klinisyenin allogreftlere yaklaşımları çekimserdir. Ancak doğru sterilizasyon ve hazırlık protokolleri bu riski 1.600.000 de 1 e kadar düşürmektedir (37).

DKKA mineralize yada demineralize formda olabilir. Demineralizasyon işlemi mineral fazın greftten uzaklaştırılması ile greft materyalindeki kemik kollajenini ve kemik morfojenik proteinleri BMP gibi bazı büyüme faktörlerinin açığa çıkmasını sağlayarak osteoindüktif kapasiteyi artırır (38, 39).

Mineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftleri (DKKA) yeni kemik oluşumuna osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon ile katkı sağlayabilir.3 Mineralize yapıda olduğundan dolayı demineralize yapıda olanlara göre daha erken bir sertleşmeye

imkan verir. Sinüs ogmentasyonunda kullanılan demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftleriyle yapılan bir klinik çalışmada işlemten altı ay sonra bile bölgede bağ dokusu görülürken; mineralize greftlerin kullanıldığı sahada yeni kemik miktarının daha fazla olduğu saptanmıştır (41).

İmplant uygulanacak bölgelerdeki defektlerin ogmentasyonunda rezidüel kemik varlığı esastır. Dondurulmuş kurutulmuş allogreftlerle birlikte PTFE membranların kombine kullanıldığı bir çalışmanın histolojik ve histomorfometrik sonuçları bu yöntemin yeni kemik oluşumu açısından daha öngörülebilir sonuçlar verdiğini göstermiştir (42).

Demineralize dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftlerinin yeni kemik oluşumundaki yeterliliği sorgulanabilir düzeydedir. Bir klinik çalışmada demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftlerinin etrafında bir bağ dokusu kapsülü görülmüştür. Daha sonra yapılan bir çalışmada demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftleri ile birlikte bağdokusu tutulumunu engelleyen bir membran kullanımının daha iyi klinik sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu çalışmada greftlenen bölgelerde osteosit hücreleri ve lakünalar bir arada görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftlerinin demineralize yapıda olanlara göre daha olumlu sonuçlar verdiğini ve aynı zamanda membran kullanımının bölgeye bağ dokusu infiltrasyonunu engellediğini ortaya koymuştur (38, 39, 40).

Genel olarak demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftlerin içeriğindeki kemik morfojenik proteinlerinin(BMP)ve diğer kollajen yapıda olmayan proteinlerin ogmente edilen bölgedeki kemik matrisindeki osteoindüktif etkisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte greftin osteoindüktivitesi grefti içeriğindeki kemik matrisinin niteliğine ve miktarına bağlıdır (39, 40, 41).

2.3. Oral İmplantolojide Trombosit Konsantrasyonları

Trombosit konsantrasyonları; doku rejenerasyonu işleminde önemli bir iskele görevi görmektedir. Trombosit konsantrasyonlarının hazırlanmasının

kolaylığı, otojen olması ve yüksek miktarda büyüme faktörü içermesi bu preparatları avantajlı bir hale getirmektedir (43).

İn vitro çalışmalar bu preparatların içeriğindeki sinyal moleküllerinin hücre proliferasyonu, migrasyonu, diferansiyasyonu ve matris sentezi üzerindeki olumlu etkisini ortaya koymuştur (44).

Son yıllarda trombosit konsantrasyonları sinüs lifting ve diğer kemik ogmentasyon işlemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Birinci nesil trombosit konsantrasyonu olarak bilinen trombositten zengin plazma (PRP), sinüs ogmentasyon işlemlerinde otojen kemik veya greft materyalleri ile kombine olarak kullanılmış ancak kemik miktarı üzerinde anlamlı bir geliştirme göstermediği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (45, 46, 47).

İkinci nesil trombosit konsantrasyonu olarak bilinen Trombositten Zengin Fibrinin (PRF, TZF); yüksek osteojenik kapasitesi, herhangi bir ekstrinsik faktör bulundurmaması, sürekli olarak büyüme faktörü serbestlemesi gibi özellikleri PRF'İ; Trombositten Zengin Plazma'ya (TZP, PRP) göre daha avantajlı bir hale getirmektedir (48).

Yapılan çalışmalar PRF'in sinüs lifting sonrası kemik rejenerasyonunu artırdığını ve iyileşme süresini kısalttığını göstermiştir (49, 50).

2.3.1. Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü (YBF)

2006 yılında Sacco tarafından tanıtilen yoğunlaştırılmış büyüme faktörü özel bir cihazda hastadan alınan kanın değişen hızlarda santrifüj işlemine tabi tutulması

ile elde edilir. Hazırlanma şekli her ne kadar PRF e benzese de YBF nin fibrin matrisi PRF'e göre daha yoğun büyüme faktörleri bakımından daha zengin ve hacimsel olarak da daha fazladır. Böylelikle YBF'nin manipülasyonunun daha kolay ve rejeneratif potansiyelinin daha yüksek olduğu ve implant etrafı kemik defektlerine uygulanmasında rejenerasyonu artırıcı bir etkisinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (51).

Özel santrifüj makinesi ile; dış kaynaklı herhangi bir madde eklemesi gerektirmeyen bir üretim protokolü vardır. Hastadan alınan venöz kan herhangi bir antikoagülan içermeyen vakumlu tüplere toplanır ve ivedilikle YBF eldesi için dizayn edilmiş santrifüj makinesine (Medifuge 200, Silfradent srl, Forli, İtalya) aktarılır. Tek aşamalı bir santrifüj işlemi gerçekleştirilir. Bu santrifüj işlemi sırasıyla 30 saniye boyunca hızlanma, 2 dakikalık 2700 rpm (round per minute)'de, 4 dakikalık 2400 rpm'de, 4 dakika 2700 rpm'de, 3 dakika 3000 rpm'de ve son olarak 33 saniye yavaşlama şeklinde gerçekleşir.

Yoğunlaştırılmış büyüme faktörü (YBF)'nin sinüs ogmentasyonu gibi yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu işlemlerinde osteogenezisi hızlandırma potansiyeli bulunduğunu gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (52).

Rodella ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada YBF'yi mikroskopik düzeyde incelemişlerdir. Çalışmada, YBF'de ve hastadan alınan kanın santrifüjü sonrası oluşan kırmızı kan hücreleri (KKH) ve trombositler fakir tabakada oluşan TGF-b1 ve VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)'nin varlığını ve miktarını değerlendirmektedir. Ayrıca, dolaşımdaki kök hücrelerin iyileşmeyi başlatmak için hasarlı dokuya geçerek onarım işlemine başlamasında, CD34 pozitif hücreleri de araştırmışlardır. Bulgular; YBF ve KKH katmanlarında TGF-b1 ve VEGF'nin varlığını göstermektedir (53).

2.4. İmplant Materyalleri

Brånemark tarafından 1960'larda tanıtılmasından sonra, dental implantlar diş eksikliklerinin rehabilitasyonunda güvenilir bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (54). İmplant materyallerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri; klinik sonucu ve implant tedavisinin prognozunu etkileyen iyi raporlanmış ve dokümanite edilmiş faktörlerdir. Bu özellikler, implantın mikro yapısını, yüzey kompozisyonunu ve özelliklerini ve ayrıca tasarım faktörlerini içerir (55).

İdeal bir implant materyali, yeterli sertlik değeri, mukavemet, korozyon, aşınma ve kırılma direncine sahip, biyolojik olarak uyumlu olmalıdır (55, 56). İmplantın tasarım ilkeleri, malzemenin fiziksel özellikleri ile uyumlu olmalıdır. Dental implantların üretimi için kullanılan malzemeler kimyasal bileşimlerine veya implante edildiklerinde ortaya çıkardıkları biyolojik tepkilere göre kategorize edilebilir (57). Kimyasal açıdan diş implantları metal, seramik veya polimerlerden yapılabilir.

Implant Material	Common Name or Abbreviation
I. Metals	
Titanium	CpTi
Titanium Alloys	Ti-6Al-4V extra low interstitial (ELI)
	Ti-6Al-4V
	Ti-6Al-7Nb
	Ti-5Al-2.5Fe
	Ti-15 Zr-4Nb-2Ta-0.2Pd
	Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr
	Roxolid (83%–87%Ti-13%–17%Zr)
Stainless Steel	SS, 316 LSS
Cobalt Chromium Alloy	Vitalium, Co-Cr-Mo
Gold Alloys	Au Alloys
Tantalum	Ta
II. Ceramics	
Alumina	Al ₂ O ₃ , polycrystalline alumina or single-crystal sapphire
Hydroxyapatite	HA, Ca ₁₀ (PO ₄) ₁₀ , (OH) ₂
Beta-Tricalcium phosphate	β-TCP, Ca ₃ (PO ₄) ₂
Carbon	C
	vitreous,
	low-temperature isotropic (LTI), ultra-low-temperature isotropic (ULTI)
Carbon-Silicon	C-Si
Bioglass	SiO ₂ /CaO/Na ₂ O/P ₂ O ₅
Zirconia	ZrO ₂
Zirconia-toughened alumina	ZTA
III. Polymers	
Polymethylmethacrylate	PMMA
Polytetrafluoroethylene	PTFE
Polyethylene	PE
Polysulfone	PSF
Polyurethane	PU
Polyether ether ketone	PEEK

Tablo 2-1

Titanyum ve titanyum alaşımları için bildirilen olumlu uzun vadeli klinik sağkalım oranları, titanyumun endoosseoz dental implant imalatında “altın standart” olarak kabul edilmesini sağlamıştır (58, 59). Bazen, altın, paslanmaz çelik ve kobalt krom içeren çeşitli metaller ve metal alaşımları da dental implant materyali olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte; oluşan olumsuz doku reaksiyonları ve uzun süreli klinik uygulamalardaki düşük başarı oranları bu materyalleri dental implant endüstrisi içinde geri plana itmiştir (57,60).

2.4.1. Titanyum ve Alaşımları

2.4.1.1. Titanyum ve Alaşımlarının Fiziksel ve Mekanik Özellikleri

Amerikan Test ve Malzemeler Derneği'ne (ASTM) göre implant biyomateryali olarak kullanılan altı farklı tipte titanyum vardır. Bu altı malzeme arasında, dört dereceli ticari olarak saf titanyum (CpTi) ve iki titanyum (Ti) alaşım vardır. Ticari olarak saf titanyumun mekanik ve fiziksel özellikleri farklıdır ve bu fark temel olarak metaldeki oksijen kalıntıları ile ilgilidir. İki titanyum alaşımı ise Ti-6Al-4V ve Ti-6Al-4V-ELI'dir (ekstra düşük interstisyel alaşımlar). Ticari olarak saf titanyum malzemelerine saf Sınıf I, Sınıf II, Sınıf III ve Sınıf IV titanyum denir. Ticari olarak saf titanyum ayrıca alaşımsız titanyum olarak da adlandırılır ve genellikle bazı karbon, oksijen, azot ve demir gibi elementleri eser miktarda içerir. Bu eser elementler, saf titanyumun mekanik özelliklerini belirgin bir şekilde geliştirir ve Grade I'den Grade IV'e kadar artan miktarlarda bulunur (61).

Material	Modulus (GPa)	Ultimate Tensile Strength (MPa)	Yield Strength (MPa)	Elongation (%)	Density (g/cc)	Type of Alloy
Cp Ti grade I	102	240	170	24	4.5	α
Cp Ti grade II	102	345	275	20	4.5	α
Cp Ti grade III	102	450	380	18	4.5	α
Cp Ti grade IV	104	550	483	15	4.5	α
Ti-6Al-4V- ELI	113	860	795	10	4.4	$\alpha + \beta$
Ti-6Al-4V	113	930	860	10	4.4	$\alpha + \beta$
Ti-6Al-7Nb	114	900-1050	880-950	8-15	4.4	$\alpha + \beta$
Ti-5Al-2.5Fe	112	1020	895	15	4.4	$\alpha + \beta$
Ti-15Zr-4Nb-2Ta-0.2Pd	94-99	715-919	693-806	18-28	4.4	$\alpha + \beta$
Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr	80	911	864	13.2	4.4	β

Tablo 2-2

Diş hekimliği ile ilgili titanyum alaşımları üç yapısal biçimde bulunur: alfa (α), beta (β) ve alfa beta. Alfa (α) alaşımları, yakından paketlenmiş (hcp) kristalografik bir altıgen bir köşeli yapıya sahipken, beta alaşımları (β) vücut merkezli kübik (bcc) forma sahiptir. Bu farklı fazlar saf titanyumun, belirli konsantrasyonlarda alüminyum ve vanadyum gibi elementlerle karıştırıldığında ve daha sonra erimiş halden soğutulduğunda ortaya çıkar. Alüminyum bir alfa faz stabilizatörüdür ve alaşımın gücünü artırırken, yoğunluğunu azaltır. Öte yandan, vanadyum bir beta-faz stabilizatörüdür. Saf titanyumun (Ti) 'dan β fazına allotropik dönüşümü 882 ° C'de

gerçekleşir (62). Titanyuma alüminyum veya vanadyum ilavesiyle, α 'dan fazına dönüşüm belli bir sıcaklık aralığında değişir. Kompozisyon ve ısıtılma işlemi bağli olarak, hem α hem de β formları bir arada bulunabilir (56, 61).

Alfa-beta kombinasyonlu alaşım, diş implantlarının imalatı için en yaygın kullanılan alaşımdır. Bu alaşım% 6 alüminyum ve% 4 vanadyumdan (Ti-6Al-4V) oluşur. İnce çökeltme ile oluşturulan bu alaşımların ısıtılma işlemi, mukavemetlerini arttırır, bu da onları mükemmel implant malzemeleri yapan uygun mekanik ve fiziksel özelliklere sahip olmasına yol açar. Nispeten düşük bir yoğunluğa sahiptir, güçlü ve yorulmaya ve korozyona karşı oldukça dirençlidirler. Kemikten daha sert olmalarına rağmen, elastik modülleri, saf titanyum haricinde, diğer implant materyallerinden kemiğe daha yakındır. Kemik implant arayüzünde düşük elastik modülü arzu edilen bir özelliktir. Çünkü böylelikle daha uygun bir stres dağılımı ile elde edilmiş olur (59, 63).

Vanadyum ile ilgili toksisite kaygıları nedeniyle Ti-6Al-7Nb ve Ti-5Al-2.5Fe gibi vanadyum içermeyen $\alpha + \beta$ alaşımları implant materyali olarak geliştirilmiştir. Ayrıca, düşük elastik modülü olan Nb, Ta, Zr ve Pd gibi toksik olmayan elementlerden oluşan vanadyum ve alüminyum içermeyen titanyum alaşımları da geliştirilmektedir. Bunlar esasen, mekanik açıdan, kemiğe yakın olan düşük elastik modülleri nedeniyle $\alpha + \beta$ alaşımlarına göre daha elverişli olan alaşımlardır. Yeni geliştirilen bu alaşımlarının elastik modülü (E), 55 ila 85 GPa (gigaPascal) arasındadır; bu, $\alpha + \beta$ alaşımlarından (113 GPa) çok daha düşüktür, ancak yine de 17 ve 28 GPa arasında değişen değerlere sahip kortikal kemikten ve 0,5 ve 3 GPa değerlerindeki elastik modülüne sahip süngerimsi kemikten daha büyüktür. Bu alaşımlar, $\alpha + \beta$ alaşımlarına kıyasla daha yüksek mukavemet ve sertlik sağlayabilmektedir (59, 64).

2.4.1.2. Dental İmplantlarla İlişkili Titanyum Duyarlılığı

Günümüzde; titanyumun istenmeyen bir konak reaksiyonunu uyurabileceği konusunda bazı çekinceler ortaya çıkmıştır; ancak literatürde bu bakış açısını destekleyecek çok az kanıt vardır. Bu kanıtlar ise sadece vaka çalışmalarına ve izole

klirik raporlara dayanmaktadır (65, 66). Literatür incelendiğinde titanyumun yüzey korozyonu ile aşırı duyarlılık reaksiyonları arasındaki olası bir ilişki tartışılmıştır (67, 68). Deri veya mukozal temasların ardından, metal iyonları implantlardan serbest bırakılır; bunlar daha sonra doğal protein kompleksleri oluşturduğu ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan alerjenler ortaya çıkarabildiği ileri sürülmüştür (69). Başarısız implantlı hayvan modellerinde peri-implant dokularında, bölgesel lenf düğümlerinde ve pulmoner dokularda artmış bir titanyum konsantrasyonu tespit edilmiştir (70). Ayrıca, başarısız kalça protezi olan hastalarda kan konsantrasyonunda biraz daha yüksek titanyuma rastlanmıştır. Bununla birlikte, bu bulguların klinik dental implant uygulamaları ile ilişkisinin incelendiği yeterli çalışma bulunmamaktadır (71, 72).

Tıbbi literatürde titanyum alerjisi, ürtiker, deri veya mukozanın pruritusu, atopik dermatit, kırıkların iyileşmemesi ve ağrı, nekroz ve ortopedik implantların zayıflaması şeklinde tanımlanmıştır (73, 74, 75).

Spesifik olmayan immün baskılanma veya aşırı baskılanan immün yanıtların, özellikle hassas hastalarda titanyuma farklı alerjik reaksiyonlar ortaya çıkardığı da bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmaların bulgularının ağız boşluğuna ve dental implantlara etkisi tartışmalıdır (76). Dental implantların; ortopedik implantlara kıyasla daha küçük endoosseöz temas yüzeyi bir neden olabileceği gibi, kemiğin çok düşük reaktivite potansiyeline sahip oluşu da düşük kemik cevabına bir neden olarak gösterilebilir.

Diğer yandan, cilde kıyasla mukozal geçirgenliğin daha az olması, aynı cevabı ortaya çıkması için antijen konsantrasyonunun 5-12 kat daha fazla olması gerektiği anlamına gelir. Ayrıca, bir kez ağız boşluğuna implante edilen implant yüzeylerinde oluşan tükürük glikoprotein tabakası, koruyucu bir bariyer görevi görebilir (77, 78).

Dental literatürde titanyum aşırı duyarlılığının sonuçları, yüzeysel egzama, dermatit, döküntüler, non-keratinize ödematöz hiperplastik diş eti ve enfeksiyon olarak

tanımlanmıştır. Son zamanlarda yapılan bir derlemeye göre, titanyum dental implantlara alerjik reaksiyon insidansının, implant osseointegrasyonunu etkileyen olası bir etiyolojik faktör olarak nitelendirilebileceği ileri sürülmüştür (76, 79, 80, 81).

Özet olarak, titanyum dental implantları bulunan hastalarda alerjik reaksiyonların klinik önemi tartışmalıdır. Konuyla ilgili yapılan iki derlemede farklı sonuçlar bildirmiştir. İlk derlemede, dental implant uygulamış hastalarda alerjik reaksiyonların görülmesine neden olarak titanyumun etkisinin kanıtlanmadığı sonucuna varılırken; öte yandan, diğer derlemenin sonuçları, titanyumun duyarlı hastalarda aşırı duyarlılığı indükleyebileceğini ve implant kaybına neden olan kritik bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (67, 81).

2.4.1.3. Titanyum Başarısızlık Durumları

Titanyum implant kırığı% 0 ile% 6 arasında değişen bir insidans ile nadir görülen bir durumdur. İmplant kırılmasının olası nedenleri üç ana kategoride olabilir:

- (i) implant tasarımı;
- (ii) üretim hataları;
- (iii) pasif olmayan uyum veya fizyolojik ve biyomekanik aşırı yüklenme (82, 83).

Titanyum implant kırıklarını analiz eden retrospektif bir çalışma, dental implant kırılmalarının, kısmi dişsiz sahalarda restore eden ve vida gevşemesi sonrası görülen, ticari olarak saf Grade I titanyumdan yapılan 3.75 mm çapındaki implantlarda daha yaygın olduğunu göstermiştir (84). Vida gevşemesine; zayıf protetik tasarım, oklüzal aşırı yükler veya parafonksiyonel alışkanlıklar neden olabilmektedir (85).

Literatürde, titanyum implant başarısızlığının mekanizması; sürekli yüksek oklüzal yüklerden kaynaklanan metal yorgunluğu olduğu ileri sürülmektedir (86, 87). Artmış peri-implant marjinal kemik kaybının, burkulma momentlerinin ve dental implant üzerine gelen tork kuvvetinin yol açtığı öngörülmektedir. Bu da, implant hareketliliğinin artmasına ve nihayetinde implantın mekanik başarısızlığına katkıda bulunur. Kırık titanyum implantlarda yapılan SEM analizleri, büyük artımlar veya porozite mevcut olmadan mikroyapının tutarlı bir şekilde dağıldığını ortaya koymaktadır ve üretim hataları nedeniyle implantın başarısız olma ihtimalini ortadan kaldırmaktadır (82,83).

Kırıkların tümü, implant yivleri ile ilişkili stres birikimi ile başlayıp ortaya çıkan ve tipik olarak abutment vidası tarafından dahili olarak desteklenmeyen implant bölümünde başlayan yorgunluk belirtileri ile uyumlu olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur. Bu çatlak tipik olarak yivi takip eder ve çatlak implantı neredeyse tamamen çevrelediğinde, çatlakları komşu yivler üzerine bağlayan yırtılma benzeri bir kırılma meydana gelir. İmplantın kırılma yüzeyinin tamamen yüklenmesi, kırılma yüzeyini plastik olarak deforme eder ve klasik fraktografik yüzey analizi özelliklerini ayırt etmeyi zorlaştırır (83, 84).

Bununla birlikte, şu ana kadar, marjinal kemik kaybının implant kırığının bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu ya da her iki durumunda olumsuz yükleme kuvvetlerinin bir sonucu olup olmadığı belirsizdir (88). Kimyasal açıdan, titanyum implantların biyolojik ortamdan hidrojeni adsorbe edebileceği, dolayısıyla daha kırılmaya yatkın olduğu öne sürülmüştür (89).

Ayrıca, Green ve ark. Titanyum implantlarla desteklenen değerli metal alaşımı restorasyonları arasındaki galvanik korozyonun, sitotoksik bir reaksiyon başlamasının yanı sıra, potansiyel olarak yorulma çatlaklarının oluşmasına yardımcı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu tür bir reaksiyon, hızlanmış peri-implant kemik rezorpsiyonuna ve ardından implantlar üzerinde burkulma kuvvetlerinde artmaya ve implantların başarısızlığı ile sonuçlanacağını ileri sürmüşlerdir (85). Bununla birlikte, literatürde kimyasal teoriyi implant başarısızlığında önemli bir etken olarak destekleyen çok az kanıt vardır.

2.4.2. Seramikler

2.4.2.1. İmplant Yüzey Kaplaması Olarak Seramikler

Seramikler ilk olarak, dişhekimliğinde metal bazlı endosseöz implantların osseointegrasyon kapasitesini arttırmak amacı ile yüzey kaplaması olarak kullanılmıştır. Son 15 yılda, dental implantlarda çeşitli seramik kaplama formları kullanılmıştır (90). Bu kalsiyum fosfat biyoaktif camlar gibi hem biyoaktif seramiklerin hem de alüminyum oksit ve zirkonyum oksit gibi inert seramiklerin kullanımını da içermektedir.

Yüzey kaplamaları, kullanılan kaplama yöntemine bağlı olarak 1 ila 100 µm arasında değişen kalınlıkta yoğun veya gözenekli olabilir. Metal implant kaplama yöntemleri arasında; plazma püskürtme, püskürtme ile biriktirme, sol-jel kaplama, elektroforetik biriktirme veya biyomimetik çökeltme vardır (90). Biyoaktif seramiklerin, implantların etrafındaki kalsiyum fosfat iyonlarını serbest bıraktığı ve daha inert seramik ve metalik yüzeylerle karşılaştırıldığında daha fazla kemik apozisyonu sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (90-91). En popüler kalsiyum fosfat kaplama malzemeleri; plazma püskürtmeli yoğun hidroksiapatit ve fluorapatittir.

Bu kaplamalar, çökeltme koşullarına bağlı olarak, kısmen amorf bölgeleri ve aynı zamanda, kristalize olan bölgeleri de içerir. Bu yapı bahsedilen maddelere göre değişen spesifik biyolojik tepkileri ortaya çıkarmak için önemli kabul edilir. Ayrıca, daha yoğun kaplamalar daha yüksek mukavemet ve daha düşük bozunma eğilimi ile karakterizedir. İnert seramik malzemeler biyoaktif kalsiyum fosfat kadar osteokondüktif yapıda olmadıklarından nadiren yüzey kaplama materyali olarak kullanılır. Hidroksiapatit (HA) kaplı implantlar için rapor edilen% 97.8'lik klinik başarıya rağmen, bu tip kaplama malzemelerinin bozunması ve yüzeyden ayrılması ile ilgili çekinceler artmaktadır (92-93).

2.4.2.2. Dental İmplant Materyali Olarak Seramikler

Biyomateryal bilimi ve endüstriyel teknolojinin gelişmesiyle birlikte, dental uygulamaya yönelik seramiklere ilgi her geçen gün artmaktadır. Seramikler, özellikle yttrium-stabilize tetragonal zirkonya polikristal (Y-TZP), dental implant imalatı için uygun gelişmiş mekanik özellikler sergiler (94).

2.4.2.3. Zirkonya'nın Mekanik Özellikleri

Zirkonya, mekanik özellikleri sayesinde oksit seramikler arasında eşsiz bir yere sahiptir (95). Yttrium-stabilize tetragonal zirkonya polikristal (Y-TZP) materyalleri,

diğer dental seramiklere kıyasla üstün korozyon ve aşınma direnci ile birlikte aynı zamanda yüksek bükülme mukavemeti (800 ila 1000 MPa) sergiler (96).

Bir in vitro çalışmada; yüklenmemiş tek parça zirkonya implantın kırılma dayanımının 410.7 N, yapay yüklemeden sonra 512.9 N olduğunu bildirmiştir (97). Kohal ark. yaptığı çalışmada ortalama okluzal kuvvetlere karşı klinik seviyede kabul edilebilir değerlere ulaşılsa da döngüsel yüklemede tek parça zirkonya implantların kırılma dayanımında, bir azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır (97). Ancak diğer yandan, Silva ve ark. yaptığı çalışmada 600 N'un altındaki oklüzal yüklerde tek parça zirkonya implantların güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (98). İki parçalı zirkonya implantlarının mekanik özelliklerinin ve güvenilirliğinin analizinde Kohal ve ark. hem yüklemiş hem de yüklenmemiş implantlar için düşük kırılma dayanımı değerleri bildirmiştir (ortalama: 280 N) ve bu nedenle klinik kullanım için bu implant prototipini önerememiştir (99).

Ortam basıncında, alaşımsız zirkonya, sıcaklığa bağlı olarak üç kristalografik form alabilir. Oda sıcaklığında ve 1170 ° C'ye kadar ısıtmanın ardından, yapı monoklinikdir. 1170 ve 2370 ° C arasında bir tetragonal form ve 2370 ° C'nin üzerinde ve erime noktasına kadar kübik bir yapı gösterir. CaO, MgO, Y₂O₃ veya CeO₂ gibi stabilize edici oksitlerle saf zirkonya alaşımları, metastabl tetragonal yapının oda sıcaklığında tutulmasını sağlar. Taşlama veya kumlama gibi dental prosedürler, yüzeyde monoklinik yapıyı tetragonal yapıya dönüştürebilir (101). Bu dönüşüme, yüzey gerilimlerini indükleyen önemli bir hacim artışı (~% 4.5) eşlik eder, böylece oluşan çatlaklar kapanır ve yeni çatlak oluşumuna karşı direnç artar. Dönüşüm sertleşmesi olarak bilinen bu özellik, Y-TZP seramiklerinin diğer dental seramiklere kıyasla kırılma dayanımını ve tokluğunu arttırmaktadır (100).

2.4.2.4. Düşük Sıcaklık Bozunması

Yaşlanma olarak da bilinen düşük sıcaklıktaki degradasyon (Low Temperature Degradation), metastabl tetragonal kristallerin, stabil monoklinik yapıya yavaş bir yüzey dönüşümü göstermesi ile meydana gelir. Belirli bir yüzey tetragonal-monoklinik

dönüşüm derecesi altında Y-TZP'nin mekanik özelliklerini iyileştirebilir. Bununla birlikte, mekanik özelliklerin iyileştirilmesi ve bozulması dar bir aralıkta değişkenlik gösterir (101). Dönüşüm, ilk olarak yüzeydeki izole tanecikler içinde bir stres-korozyon mekanizmasıyla başlar. Bir taneciğin transformasyonu, hacimde bir artışa yol açar, bu sayede komşu tanelere baskı yapar bu da çatlak yayılmasına ve faz dengesizleşmesine olanak sağlayan mikro çatlaklara neden olur (102). DeneySEL gözlemler, bozunmanın 200 ila 300 ° C arasındaki sıcaklıklarda en hızlı şekilde ilerlediğini göstermiştir.

Yaşlanma süreci, porözite, artık gerilmeler, tanecik hacmi ve işlenen materyalin dengeleyici içeriği gibi çeşitli mikroyapısal özelliklere bağlıdır. Tanecik boyutundaki düşüş ve stabilizatör içeriğindeki artış dönüşüm sürecini geciktirir. Literatürde bildirilen kritik tanecik boyutu Y2O3 içeriğine bağlı olarak 0,2 ile 1 µm arasında değişmektedir. LTD, Y-TZP taneciklerinde yüzey pürüzlülüğünü artıran aşınma ve mikro çatlaklar oluşturan kademeli bir reaksiyon ile sonuçlanır. Mikro çatlak oluşmuş hasarlı bölge, yavaş çatlak büyümesinin devam etmesi ile kritik boyuta ulaştığında, malzemenin mekanik özelliklerinde bozulma meydana gelir.

Bununla birlikte, in vivo olarak mikroyapı ve LTD direnci arasındaki korelasyon konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yaşlanma zirkonyanın mekanik özelliklerini bozsa da, bu durumun klinik olarak kabul edilebilir sınırlarda olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (103). Buna uygun olarak, yakın zamanda yapılan bir in vitro çalışmanın bulguları, dental prosedürlerin, zirkonya'nın (eğilme kuvveti ve itriy kompozisyonu) kütle özelliklerini önemli ölçüde değiştirmediğini, biyomekanik kırılma olmadan daha uzun süre fonksiyonunu gösterdiğini göstermiştir (104).

2.4.2.5. Zirkonyanın başarısızlık modları

Zirkonya implantların biyomekanik başarısızlık modlarının anlaşılması ile optimal bir zirkonya implant tasarımı geliştirilebilir (105). Biyomateryal bilimi alanındaki daha temel çalışmalara dayanarak, seramik implant başarısızlığının fiziksel mekanizması kimyasal ve / veya mekanik kaynaklı olabilir (106). Mekanik başarısızlık,

implantın cerrahi olarak yerleştirilmesi sırasında veya daha sonra fonksiyonel yükleme (107) sırasında ortaya çıkabilir.

Titanyum implantların aksine, seramik implant imalatı sırasında ortaya çıkan kusurlar ve uygulanan yüzey işlemleri bu materyalin kuvvet dayanımını tehlikeye atabilir. Materyal kusurları genellikle mikro çatlaklar biçiminde ortaya çıkar. Klinik olarak kırık bir implant incelendiğinde üretim sırasında implant gövdesi içine sıkışmış bir hava kabarcığının kırığın kaynağı olduğu ortaya çıkmıştır. Yüksek eğilme momentleri veya biyomekanik aşırı yüklenme ile birleştirildiğinde bu tür çatlaklar, çatlak ilerlemesine neden olabilir ve erken implant kaybı ile sonuçlanabilir. Bükme yükleri, krestal kemik seviyesinde implant üzerine bir bükülme momenti uygular. Peri-implant kemik rezorpsiyonu kuron/implant oranını artırır, eğilme momenti kaynaklı kuvvetlerde bir artışa neden olur ve lateral yüklerle birlikte erken implant kaybı ile sonuçlanabilir (88, 106, 107).

Geometrik implant tasarımı ayrıca seramik implant kaybına neden olan bir faktör olabilir. Seramiklerin kırılma doğası göz önüne alındığında, aşırı stres konsantrasyonuna neden olabilecek durumlar elimine edilmelidir. Bu, yiv tasarımını ve konfigürasyonunu da içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir. Keskin, derin ve ince yiv yapısı ve keskin iç hat açıları, çatlak ilerlemesi ve implant kaybı olasılığını artıracak stres konsantrasyon alanlarını temsil eder (108).

Gahlert ve ark. dar çaplı 3,25 mm'lik implantların bükülme momentlerine dayanımının, sınırlı olduğunu rapor etmişlerdir. İmplant çapının yetersizliği fonksiyonel yükleme sırasında implant kırıklarına neden olan bir faktördür (107).

İmplant cerrahisi sırasında, implantların yoğun sert kemiğe yerleştirilmesinde zorluklarla karşılaşılabilir. İmplant yerleşimi için tork kuvvetlerine ihtiyaç duyulursa ve uygulanan kuvvetler burkulma kuvvetlerine dönüşürse cerrahi sırasında da implant kırıkları ve çatlakları oluşabilir (108).

2.4.2.6. Diş Hekimliğinde Kullanılan Zirkonya Çeşitleri

Günümüzde zirkonya-kaplamalı seramik implant sistemlerin piyasadaki bolluğuna rağmen, diş hekimliğinde sadece üç tip zirkonya kullanılmaktadır. Bunlar, yttrium-stabilize tetragonal zirkonya polikristalleri (3Y-TZP), alümina-sertleştirilmiş zirkonya (ATZ) ve zirkonya-sertleştirilmiş alüminadır(ZTA).

2.4.2.6.1 Yttria-Stabilize Tetragonal Zirkonya Polikristalleri (3Y-TZP)

Dental uygulamalar için 3Y-TZP seramiklerin mikro yapıları, bazen kübik fazın küçük bir kısmı ile birleştirilmiş % 98'e kadar küçük ekvatorlu tetragonal tanelerden (0.2-0.5 μm) ve bir dengeleyici olarak % 3 yttria'dan (Y_2O_3) oluşur. 3Y-TZP'nin mekanik özellikleri sinterleme sıcaklığı tarafından belirlenen tane büyüklüğüne bağlıdır (109). 1 μm 'den büyük olan, 3Y-TZP daha az kararlıdır ve spontan tetragonal ile monoklinik dönüşüme daha duyarlıdır (110). 0,2 μm 'lik bir tane büyüklüğünün altında, transformasyon sertleşmesi mümkün değildir, bu da kırılma tokluğunun azalmasına neden olur. Daha yüksek sinterleme sıcaklıkları ve daha uzun sinterleme süreleri daha büyük tane boyutlarına ulaşılmasını sağlar.

Son zamanlarda, tek parça endosseöz oral implantların üretimi için 3Y-TZP kullanılmıştır. 3Y-TZP ile yapılan protetik restorasyonlar önceden sinterlenmiş boşlukların yumuşak işlenmesi, ardından yüksek sıcaklıkta sinterleme veya tamamen sinterlenmiş blokların sert halde işlenmesi ile elde edilir (111).

3Y-TZP'nin yumuşak işlenmesinde, üreticiye bağlı olarak, 1350 ila 1550 ° C arasında değişen son sinterleme sıcaklıklarına sahip malzemeler kullanılmaktadır (62,86). Bu oldukça geniş sinterleme sıcaklık aralığı, gren boyutu ve daha sonraki dental uygulamalarda 3Y-TZP'nin faz stabilitesini etkiler.

Son zamanlarda, 3Y-TZP'ye az miktarda alümina eklenmesi ile, TZP-A olarak bilinen seramik bloklar üretilmiştir. Eklenen alümina izleri, yüksek sıcaklıklarda ve nemli ortamlarda dayanıklılığı ve dengeyi artırır. Bununla birlikte, seramik blokların yarı saydamlılığının azalmasına da neden olmuştur (96).

2.4.2.6.2 Cam İnfiltre Edilmiş Zirkonya ile Sertleştirilmiş Alümina (ZTA)

Zirkonya temelli seramikler, zirkonya'nın strese bağlı transformasyon kabiliyetini avantajlı bir şekilde kullanmak ve ZTA (zirkonya taneleri ile takviye edilmiş alümina) olarak bilinen bir yapı üretmek için bir alümina matrisi (Al_2O_3) ile birleştirilir. Malzeme, In-Ceram alüminaya hacimce % 33 mol % 12 mol ceria-stabilize zirkonya (12Ce-TZP) eklenerek geliştirilmiştir (112). Seramik içi zirkonya, cam infiltrasyonundan önce ya döküm ya da yumuşak işleme ile işlenebilir (96). Kayma döküm tekniği, sinterleme üzerine çok sınırlı miktarda büzülme görülebilir. Bununla birlikte, işlem sırasında dahil edilen önemli miktardaki porözite (% 8 -% 11), bu malzemenin 3Y-TZP dental seramiklere göre daha düşük mekanik özellikte olmasına neden olur. Öte yandan, önceden sinterlenmiş Y-TZP bloklarının yumuşak işlenmesi daha yüksek mekanik özelliklerle sonuçlanır, daha sert protezler oluşturur (97).

2.4.2.6.3 Alümina Sertleştirilmiş Zirkonya (ATZ)

ATZ, ağırlıkça % 20 alümina ve % 80 zirkon içeren, yttrium yapıli bir seramik malzemedir. TZP seramiklere ağırlıkça % 0.25 kadar düşük alümina ilavesi, malzemenin yüzey bozulmasına (LTD) karşı direncini önemli ölçüde artırır. ATZ, hem oda sıcaklığında (1800–2400 MPa) hem de yüksek sıcaklıklarda (1000 ° C'de > 800 MPa) seramik için bilinen en yüksek burkulma dayanımını gösterir. Bu gibi yüksek dayanım özellikleri güç azalmasını önler (92).

2.4.3. Y-TZP ve Titanyum İmplantların Osseointegrasyonu

Yapılan hayvan çalışmalarında, Y-TZP implantların kemik entegrasyonunun titanyum ile yakın düzeyde olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda, ortalama kemik-implant temasının % 60'ın üzerinde ve osseointegrasyonun başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Akagawa ve ark. (114), beagle cinsi köpeklerde yaptığı çalışmada yüklenmiş ve yüklenmemiş zirkonya implantların direkt kemik temasının sırasıyla % 81.9 ve % 69.8 oranında olduğu değerlendirilmiştir.

Bir takip çalışmasında, aynı yazarlar, maymunlarda farklı yükleme protokolleri uygulanan Y-TZP implantlarının osseointegrasyonunu değerlendirmişlerdir. Klinik parametrelerde veya osseointegrasyonda anlamlı bir fark saptanmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmadaki farklı yükleme grupları tek bir implant, birbirine bağlı iki implant ve implant-diş destekli restorasyonlardan oluşmaktadır. Bununla birlikte, bahsedilen çalışmalarda, karşılaştırma için hiçbir titanyum kontrol grubu dahil edilmemiştir.

Bölünmüş ağız tasarımında, Kohal ve ark. (115) primat bir modelde yüklü titanyum ve zirkonya implantları arasındaki osseointegrasyon ve peri-implant yumuşak doku boyutlarını karşılaştırmış ve iki materyal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır.

Diğer birçok hayvan araştırması, zirkonya implantlarının, (116) titanyum implantlara benzer veya orantılı olarak daha fazla osseointegrasyon gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur (117).

Literatürde Zirkonya implantların mikrotopografisinin osseointegrasyon üzerine etkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır.

Sennerby ve ark. (118) ve Rocchietta ve ark. (119) histolojik ve biyomekanik olarak farklı doku topografilerine sahip Y-TZP'ye verilen kemik dokusu cevabını araştırdıkları tavşan çalışmalarında kontrol grubu olarak okside titanyum implantları kullandılar.

Çıkarma tork değerlerinin, herhangi bir yüzey işlemi geçirmemiş titanyum implantlara göre yüzey modifiyeli zirkonya implantlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak yüzey implantlarda iki farklı materyal arasında kemiğe implant teması açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir.

Gahlert ve ark. (120) kumlanmış ZrO₂ implantların; machined yüzeyli titanyum implantlara kıyasla daha yüksek bir stabilite elde ettiği sonucuna varmışlardır.

Schliephake ve ark. (121), kumlanmış ve asitlenmiş titanyum implantlarla; yüzey modifiye zirkonya implantların peri-implant kemik oluşumunu ve mekanik stabilitesini karşılaştırmış ve tüm implantlar için benzer derecede kemik implantı teması ve kemik

hacmi yoğunluğu bulunduğu sonucuna varmışlardır. Titanyum implant yüzeyleri, test gruplarındaki zirkonya yüzeylerden önemli ölçüde pürüzlü olduğu halde titanyum implantların, muhtemelen yüzey pürüzlülüğündeki farktan ötürü, daha yüksek bir çıkarma torku direncine sahip olduğu bulunmuştur.

Bächle ve ark. (122), bir hücre kültürü çalışmasında yüzey işlemi görmüş Y-TZP implantlar üzerine osteoblast benzeri hücrelerin tutulumunun ve çoğalmasının, kumlanmış / asitlenmiş bir titanyum yüzeyine benzer olduğunu görmüşlerdir. Buna karşılık, başka bir çalışma, modifiye zirkonya yüzeylerinin, titanyum ile karşılaştırıldığında osteoblastların daha belirgin yapışma, proliferasyon ve farklılaşmasına aracılık ettiğini göstermiştir (123).

Bir başka çalışmada, lazerle modifiye edilmiş Y-TZP yüzeylerinde osteoblast hücre yapışması incelenmiş ve pürüzsüz, işlenmemiş Y-TZP implantlara kıyasla modifiye yüzeylerde ıslanabilirliğin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar bunu lazerle yüzey modifikasyonunun neden olduğu yüzey enerjisinin artmasına bağlamışlardır (124).

Hala araştırmanın erken bir aşamasında olmasına rağmen, zirkonya yüzeylerin UV ışınları ile muamelesinin materyalin fizikokimyasal özelliklerinde derin değişiklikler meydana getirdiği bildirilmiştir. Bu değişiklikler karbon içeriğinde önemli bir azalma ve yüzeyin hidrofobik yapıdan; hidrofilik yapıya dönüşmesi ile açıklanmaktadır. Bununla birlikte, bu gibi değişikliklerin arkasındaki kesin mekanizma ve osteokondüktivite üzerindeki etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (125).

Y-TZP implantlarının yüzeyinin biyoaktif cam ile kaplanmasının kemik iyileşmesini hızlandığı ve osseointegrasyon sürecini iyileştirdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (126). Çok sayıda başka in vitro çalışmada, farklı yüzey modifikasyonlarının zirkonya implantlara osteoblast ve fibroblast adezyonunu üzerindeki etkisi araştırılmış, bunun sonucunda zirkonya yüzey pürüzlülüğü başlangıç kemik iyileşmesini ve geri çevirme tork direncini artırdığı sonucuna ulaşılmıştır (127).

Önceki literatürle uyumlu olarak, yakın tarihli bir sistematik derleme, farklı hayvan çalışmalarında, zirkonyum ve titanyum implantlar arasındaki geri çevirme tork değerleri ve kemik implantı temasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (128).

2.4.3.1. Zirkon ve Titanyum İmplantların Çevresindeki Peri-İmplant Yumuşak Dokular

Son zamanlarda, Mellinghoff (129), zirkonya implantların etrafındaki peri-implant yumuşak dokular hakkındaki literatür derlemesinde; zirkonya implant ve abutmentlerin çok iyi bir peri-implant yumuşak doku arayüzü sağladığını ileri sürmüştür. Zirkonya etrafındaki yumuşak doku tepkisine ilişkin çeşitli in vivo ve in vitro araştırmalar, geleneksel saf titanyuma kıyasla, zirkonyada (130) daha iyi iyileşme tepkisi, daha az enflamatuar tepki ve azalmış doku sızıntısı ve plak adezyonu olduğunu ortaya koymuştur (131).

Bir in vivo çalışmada, Scarano ve ark. (132), titanyum ve zirkonyum yüzeylere bakteri tarafından adezyonu ölçmüş ve iki malzeme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Zirkonyum oksit yüzeyleri, titanyum örneklerine kıyasla bakteri adezyonunda önemli bir azalma göstermiştir ve yazarlar bu durumun peri-implant yumuşak doku sağlığını olumlu yönde etkileyebileceğini ileri sürmüştür.

Bir başka in vivo çalışma, titanyum ve zirkonyum iyileşme kapakların peri-implant yumuşak dokuda vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve azot oksit sentaz (NOS) ekspresyonu ve enflamatuar hücre infiltrasyonunu ve mikrodamarlanma miktarını karşılaştırılır. Sonuçta daha yüksek VEGF, NOS, MVD değerleri ve daha sonra yüksek dereceli enflamatuar infiltrasyonunun, ardından zirkonyum oksit örneklerine kıyasla titanyum örneklerinde daha yüksek inflamasyonla ilişkili süreçler olduğunu göstermiştir (120). Ayrıca, bir in vivo hayvan çalışması, titanyum, ZrO₂, Ti ve Au-Pt alaşımından yapılan implant abutmentlerine verilen yumuşak doku tepkilerini analiz etti ve iki ila beş aylık iyileşmedeki Ti ve ZrO₂ abutmentleri arasındaki yumuşak doku boyutlarında hiçbir fark bulunamamıştır (133).

Kohal ve ark. (134) maymunlar üzerindeki çalışmada titanyum ve zirkonya implantları etrafındaki yumuşak doku entegrasyonunda bir fark bulunamamıştır.

Bir in vitro ve in vivo çalışmada, Rimondini ve ark. (135) işlenmiş Grade 2 Ti ve Y-TZP'den üretilen implant yüzeylerindeki oral bakteri kolonizasyonu karşılaştırmışlardır. Y-TZP'nin Ti'den daha az bakteri biriktirdiği görülmüştür. Öte yandan, Lima ve ark. (136), Ti ve ZrO₂ yüzeylerinin protein adsorpsiyonu, biyofilm bileşimi ve bakteri yapışması açısından benzer biyolojik özellikler gösterdiğini bulmuşlardır.

Titanyum ve işlem görmüş ve cilalı zirkonya yüzeylerinde kültürlenmiş insan dişeti fibroblastlarının (HGF) bağlanma, büyüme davranışı ve genetik etkisi de incelenmiştir. HGF'ler, modifiye yüzeyli zirkonya seramik ve saf titanyum yüzeylere karşılaştırılabilir biyolojik tepkiler göstermiştir (137).

Literatürde otojen trombosit konsantrasyonlarının peri implant defektlerin kemikleşmesinde etkinliği üzerine çalışmalar bulunmakla beraber yeni jenerasyon bir trombosit konsantrasyonu olan YBF'nin zirkonyum ve titanyum implantlar etrafındaki etkinliğini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı titanyum ve zirkonyum implantlar etrafında oluşturulan peri implant defektlerin YBF ile ogmentasyonu sonucu oluşan yeni kemik alanının ve bu kemiğin implantlarla ilişkisinin incelenmesidir.

Ayrıca defekt oluşturulmayan bölgelere farklı materyallerden üretilmiş implantlar yerleştirilmesi ile kullanılan greftten bağımsız olarak implantların osseointegrasyon kapasitesinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

Bu amaçla peri implant defekt bölgelerinin histolojik ve histomorfometrik incelenmesi yapılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 29.03.2018 tarih ve 2018/35 no'lu Etik Kurul Onayı ile onaylanmıştır. Çalışmada 2-3 yaş, 40-50 kg civarı kıvrıcık ırkı erkek koyunlar kullanılmıştır.

Çalışmamızda farklı materyallerden üretilmiş dental implant etrafındaki kemik defektlerinde Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü'nün ve otojen kemik greftinin uygulanmasının kemik rejenerasyonuna ve kemik implant bağlantısına etkisi incelenmiştir. İmplantlar etrafındaki kemik defektlerine Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü uygulanan ve uygulanmayan gruplardaki peri implant defektlerde oluşan kemiğin histolojik ve histomorfometrik değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu amaçla iki farklı dental implant materyalinden üretilmiş implantlar (titanium ve zirkonyum) etrafında oluşturulmuş standardize kutu tipi kemik defektlerine uygulanan greft materyallerine göre farklı gruplar oluşturulmuştur.

Özetle; çalışmada her bir hayvanın sağ ve sol ilium kanadının dorsal yüzüne 5mm X 10mm X 5mm boyutlarında; 5 mm aralıklı intakt kemik dokusu bırakılarak piyasemene takılan bir kemik testeresi (Frios MicroSaw, DENTSPLY) yardımı ile 3'er adet (hayvan başına 6 adet) standardize kutu tipi kemik defekti oluşturulmuştur. 24 adet 4.0mm X 8.0mm zirkonyum (Ceralog, HEXAGLOBE) ve 24 adet 3.8mm X 9mm titanium (Camlog, SCREWLINE) implant yerleştirilmiştir. Her bir iliuma ise defekt açılmadan birer adet zirkonyum ve titanium implant yerleştirilmiştir. Toplamda 6 adet hayvana 36 defekt açılmış bu defektlerin herbirine 1 adet implant ve defektsiz alana 1 implant olmak üzere toplamda 48 implant yerleştirilmiştir.

3.2. Cerrahi İşlem

3.2.1. Anestezi

Bütün hayvanların ameliyat öncesi kilo ölçümü yapılmıştır. İndüksiyon için V. Cephaantebrachium angiococcus, 3 mg/kg doz ketamin HCL (Ketalar, i.v) verilmesinden sonra koyunlar Xylazine (0.1 mg / kg, i.m, Rompun, Bayer, İsviçre) ile sedasyona tâbi tutulmuştur. Hayvanların anestezisi, % 2-3 izofluran ve % 100 oksijen ile sağlanmıştır. Enfeksiyon riskini azaltmak için ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası antibiyotikler

Sefriakson Na 20mg/kg/gün (Novosef 1g, i.m, Zentiva, İstanbul, Türkiye) ve Meloksikam 0.1 mg/kg, i.m olarak (Melox, Nobel ilacı, İstanbul, Türkiye) operasyon sonrası 5 gün süreyle kullanılmıştır.

3.2.2. Cerrahi Prosedür ve İmplant Yerleştirme

Koyunlar lateral pozisyona getirilip ilium ve asetabulum karşılık gelen bölge tıraşlanmış, yıkanmış ve iyot ile dezenfekte edilmiştir. İlium'a ulaşmak amacı ile Ala-osisillium'tan trokanter major'a kadar orta pelviste 20-30cm uzunluğunda boyuna deri insizyonu yapılmıştır. Deri ve subkutan dokular ayrıldıktan sonra, Facies Lata kesilmiş ve gluteal kasların künt diseksiyonu gerçekleştirilmiştir. Daha sonra ilium açığa çıkarılmış ve periost kaldırılmıştır.



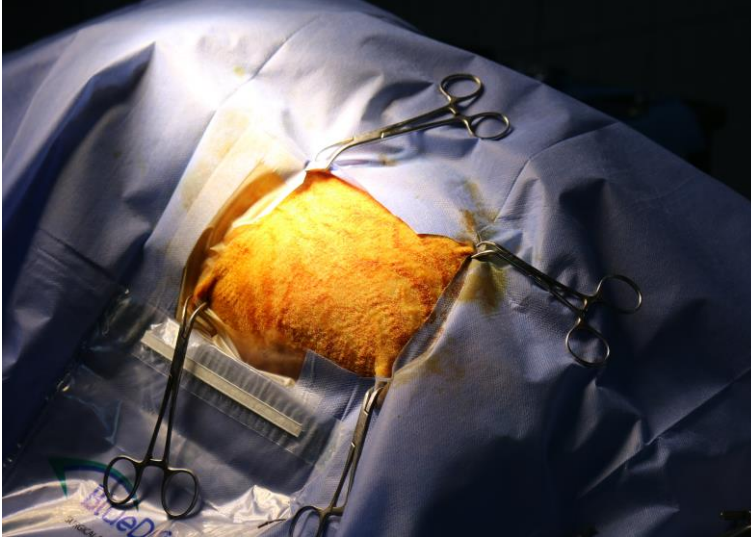
Şekil 3-1 İmplant Cerrahi Seti



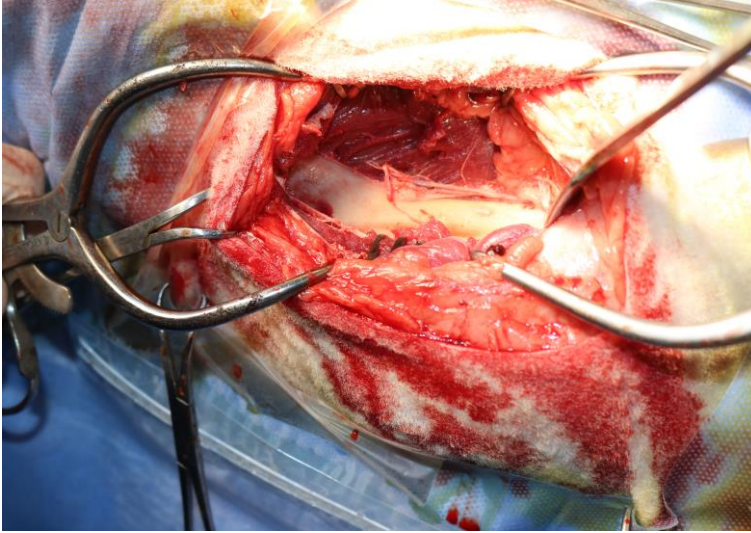
Şekil 3-2 Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü (YBF) Cihazı



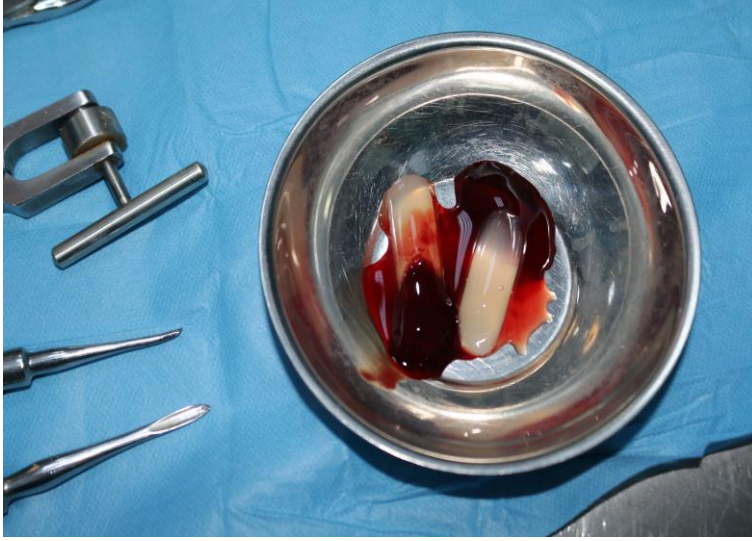
Şekil 3-3 Deney Hayvanının Deri Dezenfeksiyonu



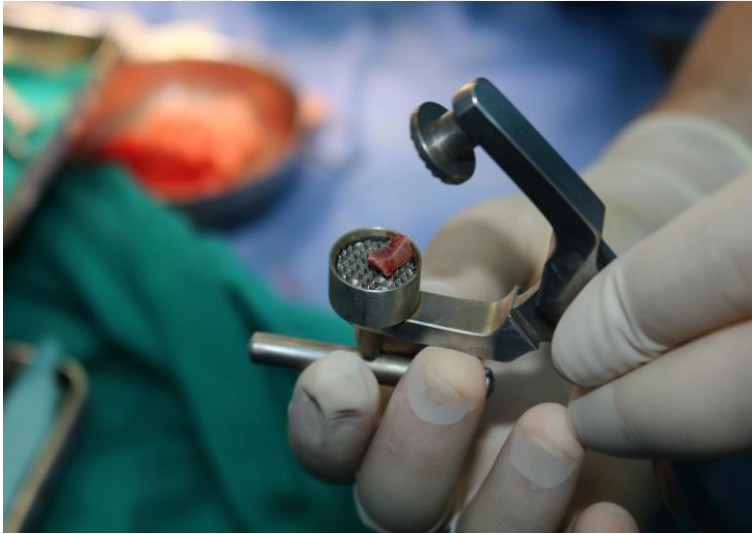
Şekil 3-4 Ameliyat Bölgesinin Örtülmesi



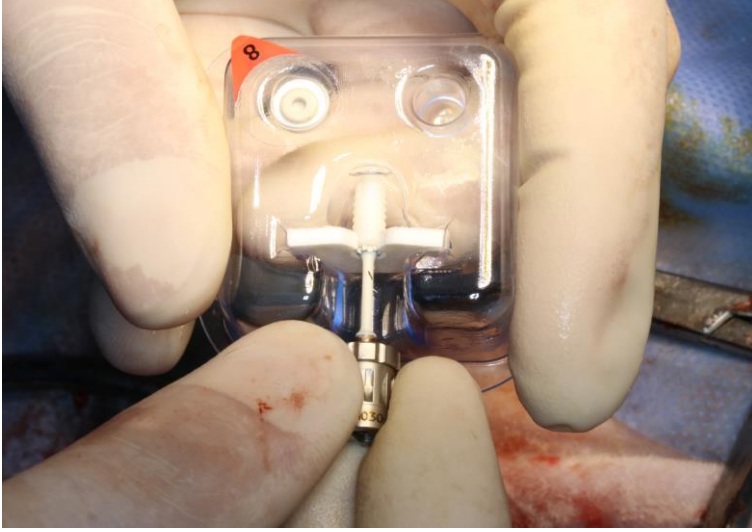
Şekil 3-5 İlium Bölgesinin Açığa Çıkartılması



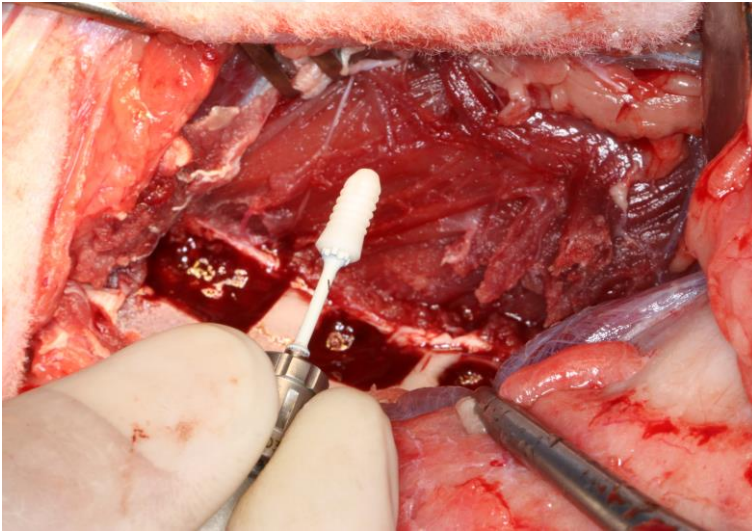
Şekil 3-6 Elde edilen YGF



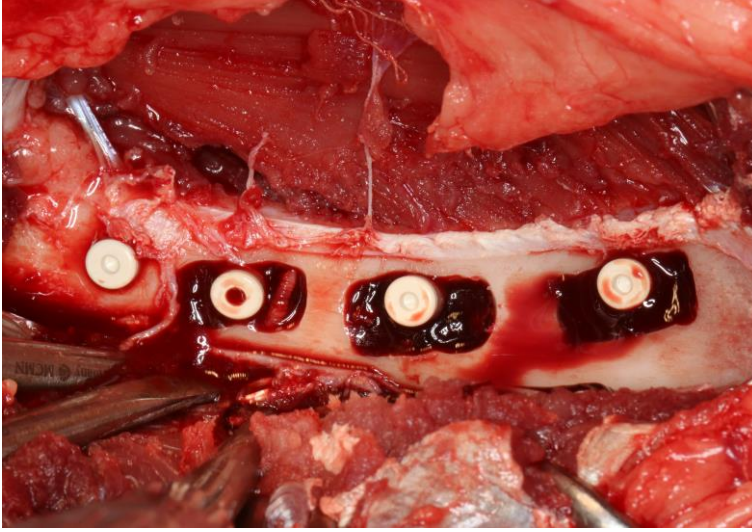
Şekil 3-7 Osteotomi Esnasında Elde Edilen Blok Otojen Kemik Değirmeninde Partikül Haline Getirilmesi



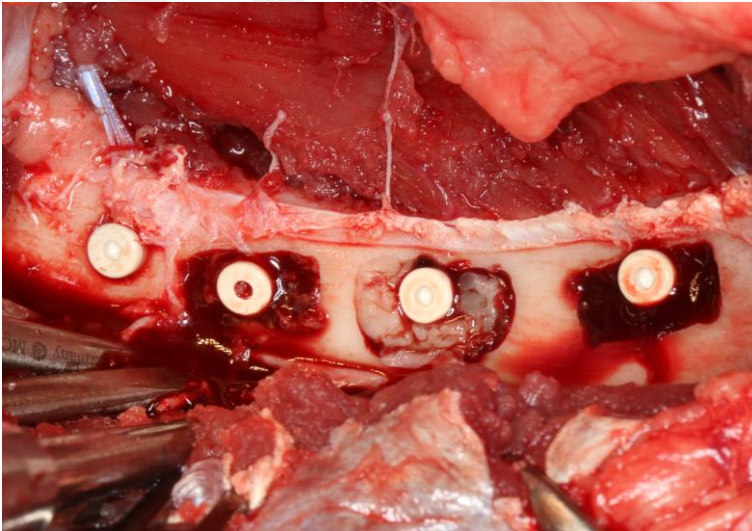
Şekil 3-8 Zirkonyum implant



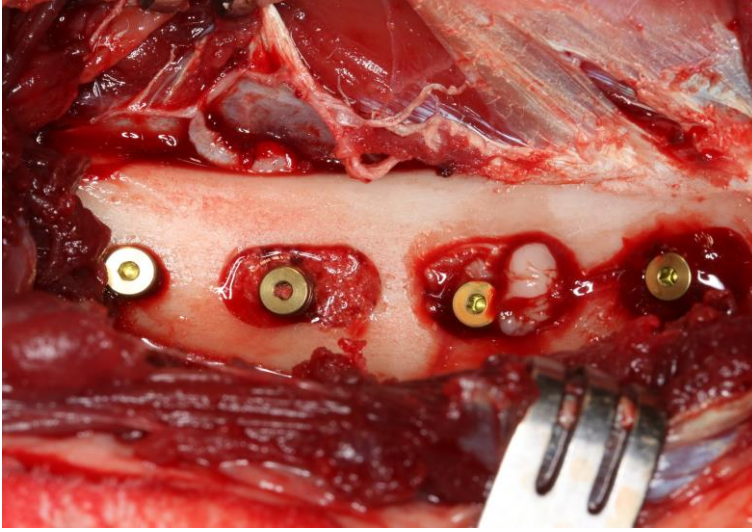
Şekil 3-9 Hazırlanan defektlere implantın yerleştirilmesi



Şekil 3-10 Hazırlanan defektler implantların yerleşimi



Şekil 3-11 Biyomateryallerin hazırlanan defektlere uygulanması



Şekil 3-12 Titanyum implantlar ile beraber biyomateryallerin uygulanması



Şekil 3-13 Bölgenin suture edilmesi

Kemik yapısının; kranial kısmında baskın kanselöz, kaudal kısımda ise baskın kortikal yapı olmak üzere kanselöz ve kortikal kemikten oluştuğu görülmüştür. Defekt hazırlama işlemi gerçekleştirilmiş hazırlanan defektlere implantların apikal bölgesi intakt kemikte kalacak şekilde zirkonyum implantlar, sol pelvik kemiğindeki 4 implantasyon bölgesine; titanyum implantlar ise sağ pelvik kemikteki 4 implantasyon bölgesine rasgele dağıtılmıştır. Tüm osteotomiler tek bir implantolog (MÖG) tarafından hazırlanmış, implant frezlemeleri artan çaplarda yapılmıştır. İmplantasyon ve ogmentasyon işlemi sonrası kaslar eski konumlarına getirilmiş ve fasyalar monofilament rezorbe olabilen suture materyali

(Monocryl, Ethicon, No: 1) ile, deri dokusu ise emilmeyen monofilament polipropilen suture kullanılarak dikilmiştir (Medilen, Medeks, No: 1, Türkiye). Ameliyattan sonra 5 gün süreyle antibiyotik ve analjezik I.M. olarak uygulamıştır.

Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörünün elde edilişi protokolüne uygun olarak her bir hayvanın jugular veninden elde edilen toplamda 72 ml venöz kan enjektörlere çekilip, 9 ml'lik herhangi bir antikoagülan ihtiva etmeyen özel vakumlu 8 adet tüpe (Greiner Bio-One, GmbH, Kremsmunster, Avusturya) toplanmıştır. YBF elde edilmesi için dizayn edilmiş özel santrifüj makinesine (Medifuge 200, Silfradent srl, Forli, İtalya) nakledilerek tek aşamalı santrifüj işlemine tabi tutulmuştur.

Elde edilen YBF'ler oluşturulan defektlerden her iliumda bir defekt olmak üzere uygulanmıştır.

3.2.3. Sakrifikasyon

Bütün deney hayvanları 8 hafta sonra İstanbul Üniversitesi mezbahasında Hayvan Etik Kurulu protokolüne göre sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon işleminden önce bütün hayvanların kiloları ölçülmüştür. İlgili alanlar sakrifikasyon işleminden hemen sonra çıkarılmıştır.

3.3. Histolojik İşlemler

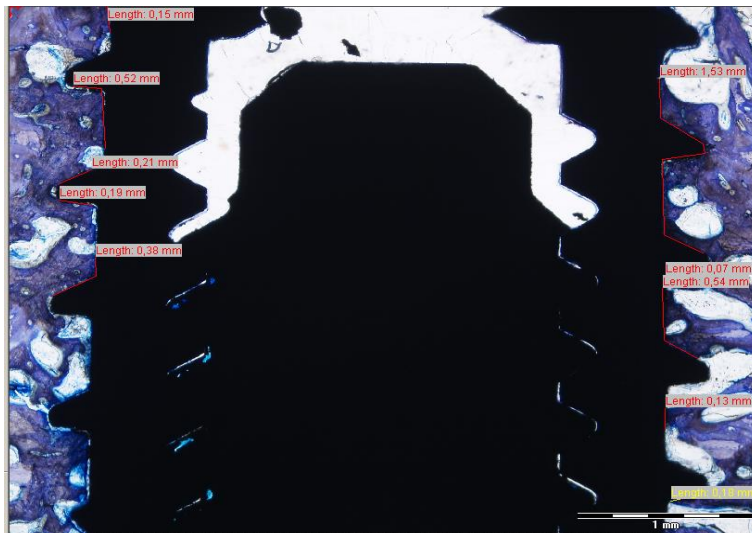
Histolojik kesit eldesinde dekalsifikasyon tekniği ve dekalsifiye edilmemiş kemik kesiti hazırlanma tekniği olmak üzere iki farklı temel teknik bulunur. Dekalsifikasyon tekniği; kemik implant temasının inceleneceği histolojik analiz için önerilmeyen bir yöntemdir. bu teknikte demineralizasyon işlemi implant-kemik temasını olumsuz yönde etkileyerek incelemenin tatminkar sonuçlar vermesini imkansızalaştırır (151).

Histolojik inceleme için implantların yerleştirildiği pelvis kemiği blok halinde çıkarılmış ve % 10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonunda fikse edilmiştir. 2 gün sonra, her bir implantın (48 implant) vertikal kesiti, Exact 300 CL cihazının (Exact 300 CL, Exakt Apparatebau, Norderstedt, Almanya) elmas bıçağı kullanılarak alınmış ve her bir örnekteki implant-kemik bağlantısının mikroskopik düzeyde görünümünün sağlanması için işlemlere tabi tutulmuştur. Her bir implantın vertikal kesitini içeren bloklar, steril gazlı bezlerle sarılmış; implant materyaline ve defekte uygulanan grefte göre 4 gruba ayrılmıştır. Her bir örnek artan düzeyde alkol değerlerinden (% 60, 80, 96 ve 100) 24 saat süre ile

geçirilerek etanolde dehidrate edilmiştir. Daha sonra örnekler; artan yüzdelere sahip (% 30, 50, 70, 100) metil-metakrilat reçineleri (Technovit 7200 VLC, Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG, Wehrheim, Almanya) ve alkol kullanılarak vakum altında infiltre edilmiştir. Hazırlanan 300 µm'lik zemin kesitinin (ground section), 40 µm'ye inceltilerek toluidin mavisi ile boyanmıştır.

3.3.1. Histolojik ve Histomorfometrik Analiz

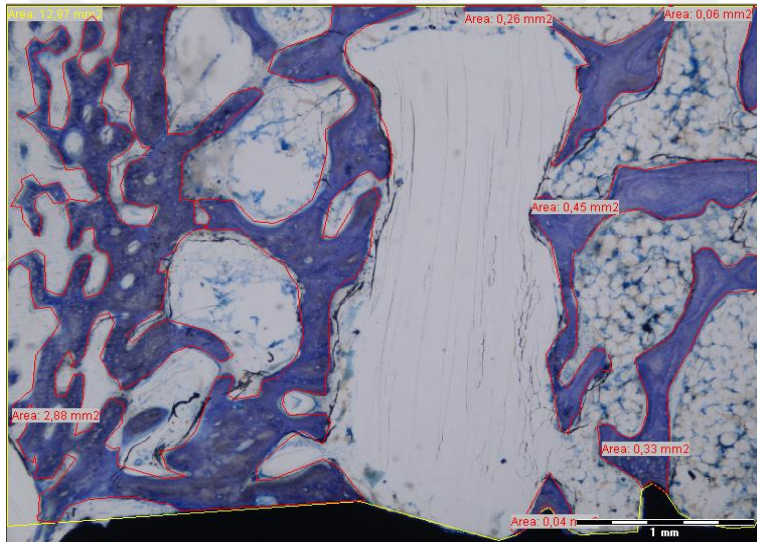
Toludin mavisi ile boyanan kesitler, renkli bir video kamera ile bilgisayara bağlı olan Olympus BX60 (Olympus® CX41, Tokyo, Japonya) adlı mikroskop ile incelenmiştir. Histomorfometrik analiz, tıbbi ölçüm yapmaya uygun bir yazılım (Olympus Image Analysis System 5, Tokyo, Japonya) kullanılarak yapılmıştır. Görüntüler kamera kullanılarak x40 büyütme ile çekilmiş ve bilgisayar ekranına aktarılmıştır. Bütün implant yüzeyleri 3 veya 4 bitişik ve ardışık mikroskopik alanda gösterilmiştir. Kemik-implant temas yüzdesi; kemik ile implant yüzeyinin temasta bulunduğu uzunluğun tüm yüzey çevresine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Bu ölçümün yanı sıra; yeni kemik oluşum yüzdesi ve defektli sahadaki kemik yüzdesi de Olympus Görüntü Analiz Sistemi kullanılarak hesaplanmıştır. Tüm veriler ayrı ayrı 2 bağımsız araştırmacı (MÖG, grupları bilmeyen: VO) tarafından histomorfometrik analiz sistemi ile ölçülmüş ve ölçülen değerlerin ortalaması son değer olarak kaydedilmiştir.



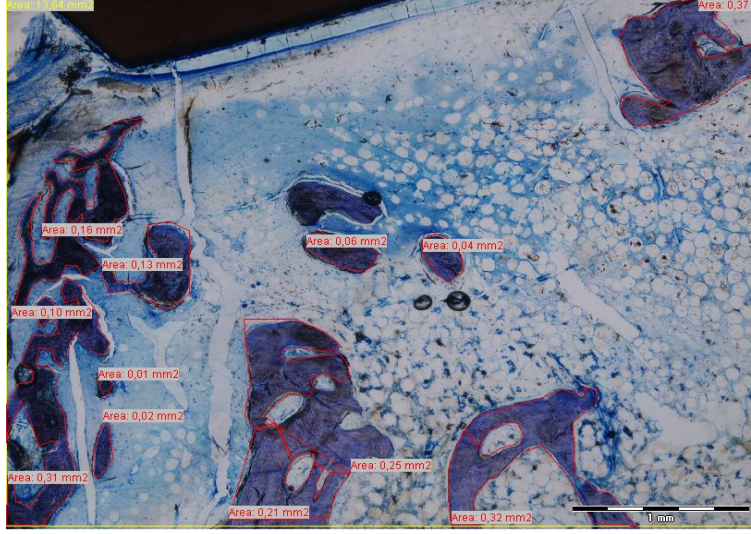
Şekil 3-14 Titanyum kemik-implant temas ölçümü



Şekil 3-15 Zirkon kemik-implant temas ölçümü



Şekil 3-16 Kemik Alan Ölçümü



Şekil 3-17 Kemik Alan Ölçümü



Şekil 3-18 Aşındırma Cihazı

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS 2007 (*Number Cruncher Statistical System*, Kaysville, Utah, USLA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans, yüzde, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test, post-hoc analizde ise Dunn's test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nicel değişkenler arası

ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Histolojik İncelemeler

Işık mikroskobu değerlendirmesi: her iki implant materyalinde de defekt gruplarında ve defekt oluşturulmayan grupta değişen dercelerde osseointegrasyon görülmüştür. Cerrahi sahada inflamasyon, nekrotik doku ya da yabancı cisim reaksiyonuna rastlanmamıştır.

Zirkonyum implant uygulanan bölgelerde otojen greft, YBF ve defeksiz implant uygulanan sahalarda özellikle kortikal kemik bölgesinde yoğun osteosit varlığı tespit edilmiştir.

Titanyum implant uygulanan bölgelerde bütün greft sahalarında ve defeksiz sahada yeni oluşan kemik alanlarının konak kemik ile bütünleşme gösterdiği tespit edilmiştir.

Kansellöz bölgede özellikle zirkon implantlar etrafında boş bırakılan defektlerde yağlı kemik iliği dokusu izlenmiştir.

Titanyum implant grubunda peri implant defektlerde ve defeksiz sahalarda yeni kemiğin osteoid görünümünden çok matür kemik yapısında olduğu ve implantın yivleri arasına ilerlediği tespit edilmiştir.

Remodeling çizgileri konak kemik ve yeni kemik oluşum sahalarında belirgin şekilde takip edilmiştir.

4.2. İstatistiksel Bulgular

4.2.1. Kemik İmplant Temas Yüzdesi Üzerine Değerlendirmeler

Kemik İmplant Temas %		Zirkonyum	Titanyum	p*
Otojen	Ort±SS	44,08±15,17	59,48±22,56	0,240
	Median (IQR)	43 (34,6-53,18)	52,85 (40,15-84)	
Greft	Ort±SS	41,1±15,24	53,16±9,66	0,150
	Median (IQR)	42,25 (33,63-51,45)	52 (45,68-63,49)	
YBF	Ort±SS	26,13±9,87	47,48±13,45	0,025
	Median (IQR)	23,05 (18,23-36,2)	53,45 (31,63-56,98)	
Boş	Ort±SS	48,43±16,98	59,79±23,42	0,337
	Median (IQR)	45,1 (32,8-63,92)	56,1 (40,19-79,53)	
p‡		0,107	0,914	

*Mann Whitney U testi ‡Kruskal Wallis testi

Tablo 4-1

Çalışmada kemik implant temas yüzdesi ortalamaları;

Otojen grubunda zirkonyum implantlar etrafında 44,08±15,17 titanyum implantlar etrafında 59,48±22,56 (p=0,240)

YBF grubunda zirkonyum implantlar etrafında 41,1±15,24 titanyum implantlar etrafında 53,16±9,66 (p=0,150)

Boş defect grubunda zirkonyum implantlar etrafında 26,13±9,87 titanyum implantlar etrafında (p=0,025)

Defeksiz implant grubunda zirkonyum implantlar etrafında 48,43±16,98 titanyum implant grubunda 59,79±23,42 (p=0,337) olarak hesaplanmıştır.

Peri implant defektlere *otojen greft* uygulanan grupta Zirkonyum ve Titanyum implantların Kemik İmplant Temas % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* (p=0,240).

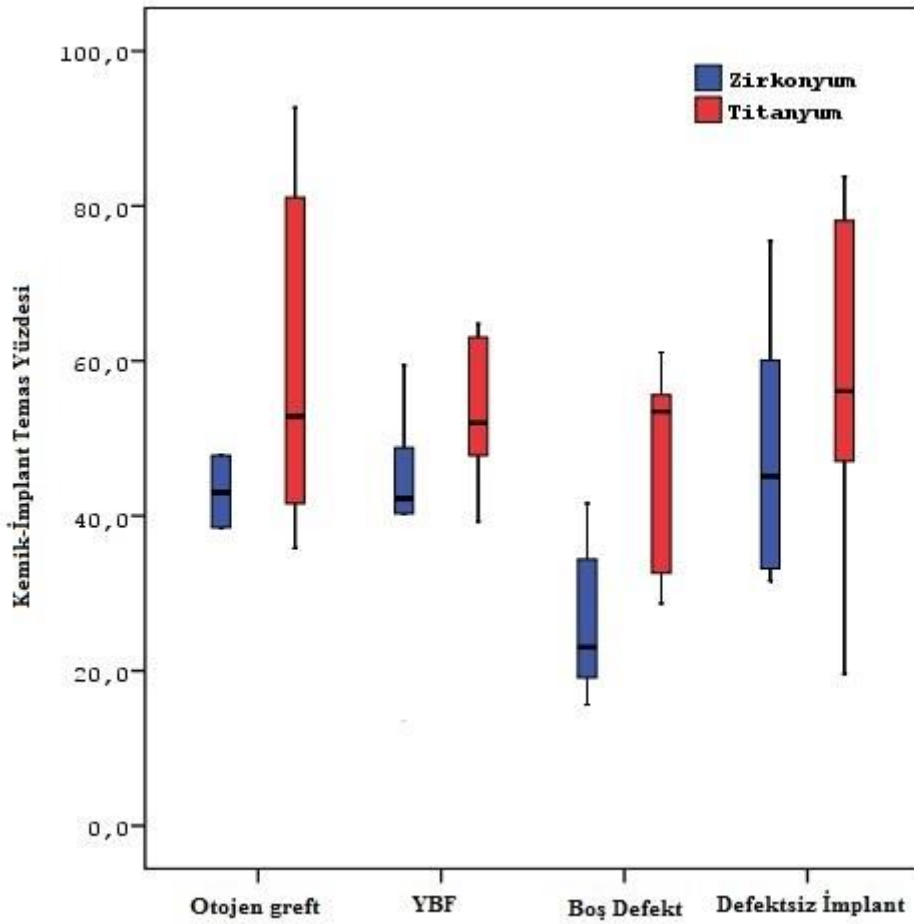
Peri implant defektlere YBF uygulanan grupta Zirkonyum ve Titanyum implantların Kemik İmplant Temas % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,150$).

Peri implant defektlerin boş bırakıldığı grupta Titanyum implantların Kemik İmplant Temas % ortalamaları; Zirkonyum implantların Kemik İmplant Temas % ortalamalarından istatistiksel olarak *anlamli derecede yüksek bulunmuştur* ($p=0,025$).

Peri implant defekt *oluşturulmayan* grupta Zirkonyum ve Titanyum implantların Kemik İmplant Temas % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,337$).

Zirkonyum implantlar etrafındaki defektlere; otojen greft uygulanan, YBF uygulanan, boş bırakılan ve defekt oluşturulmayan grupların Kemik İmplant Temas % ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,107$).

Titanyum implantlar etrafındaki defektlere; otojen greft uygulanan, YBF uygulanan, boş bırakılan ve defekt oluşturulmayan grupların Kemik İmplant Temas % ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,914$).



Şekil 4-1 Kemik İmplant Temas Yüzeyi

4.2.2. Yeni Kemik Oluşum Yüzdesi Üzerine Değerlendirmeler

Tablo 4-2 Yeni Kemik Oluşma Yüzdesi

Yeni Kemik Oluşum Yüzdesi		Zirkonyum	Titanyum	p*
Otojen Greft	Ort±SS	54,18±23,15	53,27±19,63	0,873
	Median (IQR)	50,65 (31,5-79,45)	56,7 (30,85-69,6)	
YBF	Ort±SS	30,5±8,15	49,22±19,29	0,078
	Median (IQR)	32,8 (23,3-37,1)	46,9 (31,65-66,63)	
Boş Defekt	Ort±SS	17,75±10,54	21,92±9,37	0,522
	Median (IQR)	14 (11,45-23,73)	21 (13,4-30,83)	
Defektsiz	Ort±SS	63,38±18,31	67,47±19,39	0,748

İmplant	Median (IQR)	66,9 (42,98-78,75)	67,25 (54,43-84,9)
p‡	0,002	0,007	

*Mann Whitney U testi ‡Kruskal Wallis testi

Çalışmada yeni kemik oluşum yüzdesi ortalaması;

Otojen greft grubunda zirkonyum implantlar etrafında 54,18±23,15 titanyum implantlar etrafında 53,27±19,63 (p=0,873)

YBF grubunda zirkonyum implantlar etrafında 30,5±8,15 titanyum implantlar etrafında 49,22±19,29 (p=0,078)

Boş defekt grubunda zirkonyum implantlar etrafında 17,75±10,54 titanyum implantlar etrafında 21,92±9,37 (p=0,522)

Defeksiz implant grubunda zirkonyum implantlar etrafında 63,38±18,31 titanyum implantlar etrafında 67,47±19,39 (p=0,748) olarak bulunmuştur.

Tablo 4-3 Karşılaştırma Testi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	Zirkonyum	Titanyum
Otojen Greft / YBF	0,078	0,749
Otojen Greft / Boş Defekt	0,01	0,016
Otojen Greft / Defeksiz İmplant	0,521	0,150
YBF / Boş Defekt	0,055	0,016
YBF / Defeksiz İmplant	0,004	0,155
Boş Defekt / Defeksiz İmplant	0,002	0,004

Peri implant defektlere *otojen greft* uygulanan grupta Zirkonyum ve Titanyum implantların etrafında Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamlı farklılık gözlenmemiştir* (p=0,873).

Peri implant defektlere *YBF* uygulanan grupta Zirkonyum ve Titanyum implantların etrafında Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamlı farklılık gözlenmemiştir* (p=0,078).

Peri implant defektlerin *boş* bırakıldığı grupta Zirkonyum ve Titanyum implantların etrafında Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,522$).

Peri implant defekt *oluşturulmayan* grupta Zirkonyum ve Titanyum implantların etrafında Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,748$).

Zirkonyum implant etrafında oluşturulan defektlere *otojen greft* uygulanan, YBF uygulanan, *boş* bırakılan ve defekt *oluşturulmayan* grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmiştir* ($p=0,002$).

Zirkonyum implant etrafında oluşturulan defektlere; *otojen greft* uygulanan grup ile YBF uygulanan grubun; Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,078$).

Zirkonyum implant etrafında oluşturulan defektlere; *otojen greft* uygulanan grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları; *boş* bırakılan gruptan istatistiksel olarak *anlamli derecede yüksek bulunmuş* ($p=0,01$).

Zirkonyum implant etrafında oluşturulan defektlere; *otojen greft* uygulanan grup ile defekt *oluşturulmayan* grubun; Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,521$).

Zirkonyum implant etrafında oluşturulan defektlere; YBF uygulanan grup ile *boş* bırakılan grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,055$).

Zirkonyum implant etrafında defekt *oluşturulmayan* grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları, defektlere YBF uygulanan gruptan istatistiksel olarak *anlamli derecede yüksek bulunmuş* ($p=0,004$).

Zirkonyum implant etrafında defekt *oluşturulmayan* grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları, defektlerin boş bırakıldığı gruptan istatistiksel olarak *anlamli derecede yüksek bulunmuştur* ($p=0,002$).

Titanyum implant etrafında oluşturulan defektlere; *otojen greft* uygulanan grup ile YBF uygulanan grubun; Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,749$).

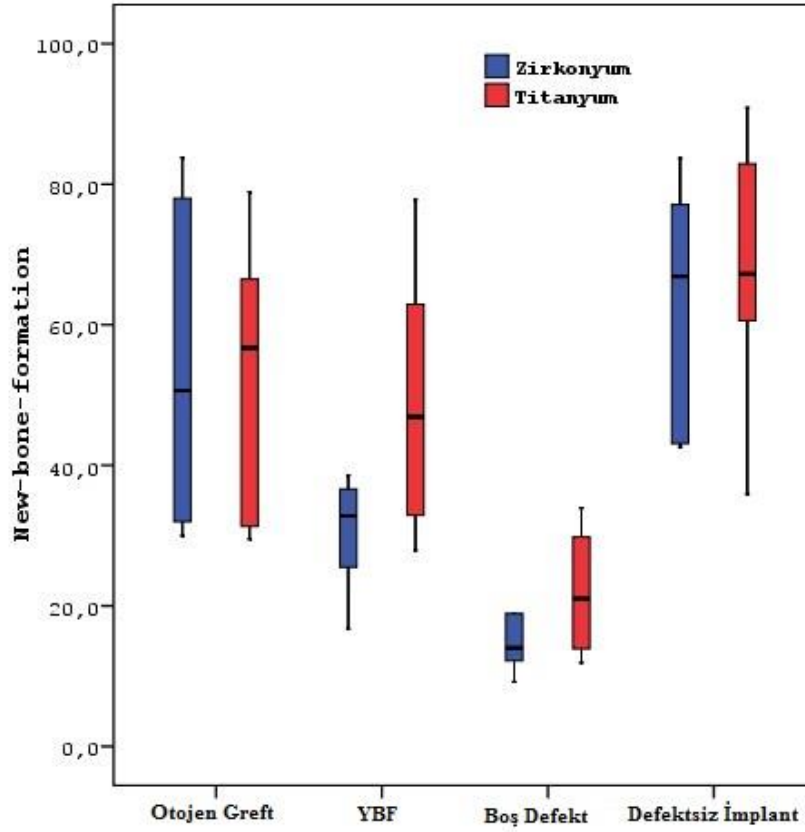
Titanyum implant etrafında oluşturulan defektlere; *otojen greft* uygulanan grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları; boş bırakılan gruptan istatistiksel olarak *anlamli derecede yüksek bulunmuş* ($p=0,016$).

Titanyum implant etrafında oluşturulan defektlere; *otojen greft* uygulanan grup ile defekt *oluşturulmayan* grubun; Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,150$).

Titanyum implant etrafında oluşturulan defektlere; YBF uygulanan grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları; boş bırakılan gruptan istatistiksel olarak *anlamli derecede yüksek bulunmuştur* ($p=0,016$).

Titanyum implant etrafında defekt *oluşturulmayan* grup ile YBF uygulanan grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları, arasında istatistiksel olarak *anlamli farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,155$).

Titanyum implant etrafında defekt *oluşturulmayan* grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları, defektlerin boş bırakıldığı gruptan istatistiksel olarak *anlamli derecede yüksek bulunmuştur* ($p=0,004$).



Şekil 4-2 Yeni Kemik Oluşumu Yüzdesi

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda titanyum ve zirkonyum dental implantların etrafında cerrahi olarak oluşturulmuş kemik defektlerinde Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü'nün ve otojen greftlerin uygulanmasının kemik rejenerasyonu üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Farklı materyallerden üretilmiş implantlar etrafındaki standardize kutu tipi kemik defektlerine Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörü uygulanan ve uygulanmayan defektlerde oluşan yeni kemik yüzdesi ve defekt bölgesinde kemik implant temas alanı yüzdesi histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir.

Bormann ve ark. 2012 yılında kobaylar üzerinde yaptıkları çalışmada SLA (Sandblasted Largegrit Acidetched) yüzeyli titanyum implantlarla; sadece asitlenmiş (AcidEtched) yüzeyli zirkonyum implantları geri çevirme tork değeri (GÇT) açısından karşılaştırmışlardır. 4. 8. ve 12. haftalarda uygulanan geri çevirme tork değerlerinde iki implant materyali arasında 4. Ve 12. Haftalarda anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Her iki materyalde de 8. hafta ile 12. haftalardaki GÇT değerlerinde artış olduğu saptanmıştır. Böylelikle zirkonyum implantların titanyum implantlardan daha az osseointegrasyon eğiliminde olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (138).

Çalışmamızda da benzer şekilde; oluşturulan defektlerin ogmente edilediği greft materyallerinden bağımsız olarak ve defekt oluşturulmayan sahalarda da zirkonyum ve titanyum implantların kemik implant temas (BIC) yüzde değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Yalnızca defektlerin boş bırakıldığı gruplarda titanyum implantların kemik implant temas yüzdesi değeri zirkonyum implantlarınkinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Böylece iki materyalin benzer osseointegrasyon kapasitesinde olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Gahlert ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada düşük basınçlı enjeksiyon tekniği ile üretilmiş zirkonya implantlar hidroflorik asitle yüzey pürüzlendirme işlemine tabi tutulmuştur. Aynı makro geometrideki SLA yüzeyli titanyum implantlar ise çalışmada kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Çalışma sonucunda 8 haftalık iyileşme süresinde geri çevirme tork değeri açısından iki implant materyali arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Böylelikle yüzey pürüzlendirme işlemi uygulanan zirkonyum

implantların titanyum implantlara göre osseointegrasyon açısından farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır (139).

Monzavi ve ark. 2017 yılında farklı zirkonya implantlar üzerinde yaptıkları düşük sıcaklıkta bozulma tekniği ile yapay yaşlandırma çalışmasında zirkonya implantların 30 ve 60 yıllık sürede küçük çatlak oluşumunu incelemişlerdir. Sonuçta oluşan mikro çatlakların 1 ile 4 nano metre civarında kaldığı tespit edilmiştir. Bu da zirkonya implant materyalinde yaşlanmanın etkisinin minimum olduğu sonucunu desteklemiştir (140).

Roehling ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada cilalı veya pürüzlü yüzeye sahip titanyum ve zirkonyum diskler üzerine *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* bakterilerinden hazırlanmış üçlü mikroorganizma kombinasyonundan ve insan plak biyofilminden besi yerlerinde 72 saatlik inkübasyon işlemine tabi tutulmuştur. Deney sonunda inkübasyonun ardından zirkonya disklerde, titanyum disklerle göre insan plak biyofilm tutulumunun istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Zirkonya üzerinde plak tutulumunun titanyum göre daha düşük olduğu; bunun uzun dönem implant sağlığı açısından peri implant inflamatuvar doku cevabını da düşüreceği sonucuna ulaşılmıştır (141).

Sennerby ve ark. 2005 yılında tavşan tibiasında yaptıkları çalışmada cilalı yüzeyli zirkonya, yüzey modifikasyonu görmüş zirkonya ve oksidize titanyum olmak üzere toplamda 96 implant uygulanmıştır. Altı hafta sonra geri çevirme tork değerleri, kemik implant temas yüzdeleri ve yivler arasındaki kemik alanı ölçümü yapılmıştır.

Titanyum oksit ve modifiye yüzeyli zirkonya implantlar arasında geri çevirme tork değeri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak her iki tür implantın bahsedilen değerlerde cilalı yüzeyli zirkonya implantlardan daha yüksek bir değer gösterdiği ve bu değerlerin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Böylelikle modifiye yüzeyli zirkonya implantların oksidize yüzeyli implantlar kadar osseointegre olabildikleri sonucunu çıkarmışlardır (118).

Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde defekt oluşturulmadan yerleştirilen zirkonyum ve titanyum implantların kemik implant temas yüzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu da her iki implant materyalinin benzer seviyelerde osseo integrasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Pieralli ve ark. 2018 yılında yaptıkları sistematik meta analiz çalışmasına zirkonya, zirkonya kompozit ve titanyum implantların hayvan modellerine uygulandığı; yerleştirilme tork değeri, geri çevirme tork değeri ve kemik implant temas yüzeyinin değerlendirildiği 54 çalışma dahil edilmiştir.

17 tavşan, 14 domuz, 13 köpek, 6 sıçan, 2 maymun ve 2 koyun çalışmasının sonuçları incelenmiştir. Osseointegrasyon kapasitesi bakımından modifiye yüzeyli zirkonya, zirkonya kompozit ve altın standart olarak kabul edilen titanyum implant materyallerinin anlamlı bir farklılık görülmediği sonucuna ulaşmıştır (142).

Dental implant materyalleri içerisinde altın standart olarak kabul edilen titanyumun ve zirkonyumun farklı greft materyalleri ile ogmente edildiği defektli sahalarda ve defekt oluşturulmayan bölgelerde kemik implant temas yüzdesi açısından farklılık göstermediği bizim çalışmamızın sonuçları açısından da ortaya konmaktadır.

Beger ve ark. yaptıkları çalışmada 5 farklı marka (Bredent whiteSKY, Straumann PURECeramic, Zeramex, Ceralog Monobloc) zirkonyum implant yüzey karakteristiği açısından incelenmiştir. Osseointegrasyona doğrudan etki ettiği düşünülen yüzey pürüzlülüğü açısından birinci ve beşinci implantlar diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yazarlar zirkonyumun; konvansiyonel titanyum implantlara alternatif bir implant materyali olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşmışlardır (143).

Kim ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada 12 tavşanın parietal kemiğinde oluşturdukları 10mm. X 15mm. Boyutlarındaki defektlere trombositten zengin plazma (PRP), trombositten zengin fibrin(PRF) ve yoğunlaştırılmış büyüme faktörü (YBF) uygulamışlar ve kontrol grubundaki defekti de boş bırakmışlardır. Ve bu defektlerdeki kemiğin altıncı ve on ikinci haftalardaki kemik mineral yoğunluğunu ve yeni kemik hacmini mikroskopik bilgisayarlı tomografi ve histomorfometrik kesitler ile analiz etmişlerdir.

Postoperatif altıncı haftada PRF grubu en yüksek Grayscale değerini göstermiştir. Postoperatif altıncı ve on ikinci haftalarda kontrol grubu ile PRF grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Ayrıca altıncı haftada CGF grubu en düşük Grayscale değerini göstermiştir.($p < 0.05$)

Bu sonuçlara dayanarak, PRP, PRF ve CGF kullanımı, kemik grefti iyileşmesinin erken aşamasında yeni kemik oluşumunu kolaylaştırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Postoperatif 12. haftadan sonra, büyüme faktörleri arasında osteogenezis bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu nedenle, yazarlar PRP, PRF ve YBF' nin uzun vadeli etkileri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiği sonucuna ulaşmışlardır (6).

Yaptığımız çalışmada titanyum implantlar etrafında oluşturulan defektlerin otojen kemik greftleri ile ogmentasyonu sonucu oluşan yeni kemik yüzde değeri ile bu defektlerin YBF ile ogmentasyonu sonucu oluşan yeni kemik yüzde değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Buradan alveolar ogmentasyonda altın standart olarak kabul edilen otojen kemik greftleri yerine YBF kullanılabileceği sonucuna ulaşılabilir. Ancak zirkonyum implantlar etrafındaki defektlerin YBF ile ogmentasyonunun boş bırakılan defektlerdeki yeni kemik oluşumu yüzdesi ile anlamlı fark görülmediği de dikkate alınmalıdır.

Hyun-Chun Park,Park ve ar. 2016 yılında yaptıkları çalışmada altı köpekten herbirinin sağ femurunda 8mm çapında trefan ferezlerle dört defekt oluşturulmuş ve her bir defektin tam ortasına 3,7mm X10mm boyutlarında titanyum implantlar yerleştirilmiştir. İmplantlarla defekt duvarı arasında kalan saha hayvanların kendi kanından elde edilen PRF YBF ve sentetik kemik greftleri ile ogmente edilmiş kontrol grubu ise boş bırakılmıştır. İlk cerrahiden iki hafta sonra sol femura aynı işlemler

uygulanmış ve ikinci cerrahiden iki hafta sonra sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir. Histolojik kesitler ışık mikroskobu arasında kemik implant temas yüzdesi ve defektif sahadaki yeni kemik oluşum yüzdesi açısından değerlendirilmiştir.

Ayrıca cerrahi sırasında elde edilen YBF ve PRF preparatlarına ELISA testi uygulanmış ve bu preparatlar TGF-b1 ve VEGF açısından analiz edilmiştir.

İki haftalık iyileşme grubunda ortalama yeni kemik oluşum yüzdesinin kontrol grubunda % 11,17, CGF grubunda %38,00, PRF grubunda %17,75 ve sentetik kemik grubunda %49,75 olduğu görülmüştür. Dört haftalık iyileşme grubunda ortalama yeni kemik oluşum NBF yüzdesinin kontrol grubunda %11,33, CGF grubunda %52,33, PRF grubunda %21,00 ve sentetik greft grubunda %69,00 olduğu görülmüştür. Dört haftalık iyileşme grubunda yeni kemik oluşum yüzdesi CGF ve sentetik greft gruplarında diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kemik implant temas yüzdesi değeri iki haftalık iyileşme grubunda kontrol grubunda %11,83, CGF grubunda %32,50 PRF grubunda %22,75, sentetik greft grubunda %55,50 olarak bulunmuştur. Dört haftalık iyileşme grubunda kemik implant temas yüzdesi kontrol grubunda 12,50, YBF grubunda 53,33, PRF grubunda 69,33 ve sentetik greft grubunda %69,33 bulunmuştur.

Dört haftalık iyileşme döneminde YBF ve sentetik greft uygulanan gruplar diğer gruplara göre yeni kemik oluşumu ve kemik implant bağlantı yüzdesi açısından diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) miktarı açısından YBF' nin, PRF' den anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Yazarlar peri implant defektlerin ogmentasyonunda kısa dönemde YBF' nin sentetik greft materyallerine yakın kemikleşme gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır (144).

Bizim çalışmamızda zirkonyum ve titanyum implantlar etrafındaki defektif sahaların ogmentasyonunda otojen greft ve YBF kullanılmış, yalnızca boş bırakılan defekt grubunda zirkonyum implantların kemik implant temas yüzde değeri titanyumdan düşük bulunmuştur. Buradan defektif sahalara herhangi bir greftleme işlemi yapıldığında titanyum ve zirkonyum implantların benzer kemik implant temas yüzdesi göstereceği sonucuna ulaşılabilir.

Yeni kemik oluşum yüzdesi açısından değerlendirildiğinde zirkonyum implantlar etrafındaki defektlerde YBF'nin otojenden anlamlı derecede fark göstermediği ortaya çıkmıştır.

Pirpir ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada maksilla anterior bölgede diş eksikliği bulunan 12 hastada yaptıkları çalışmada yoğunlaştırılmış büyüme faktörünün implant stabilitesi üzerine etkisini araştırmışlardır.

Çalışmada implant kavitesi içerisine YBF uygulanan ve uygulanmayan grupların intraoperatif, postopretif birici hafta ve postoperatif dördüncü hafta ISQ lmleri yapılmıştır. Birinci hafta ortalama ISQ değerleri deney grubunda $79,40 \pm 2,604$, kontrol grubunda ise 73.50 ± 5.226 olarak ölçülmüştür. Dördüncü hafta ortalama ISQ değerleri deney grubunda 78.60 ± 3.136 ve kontrol grubunda ise 73.45 ± 5.680 olarak ölçülmüştür ($p < 0.05$).

Cgfnin implant stabilizasyonuna pozitif etki yaptığı ve osseointegrasyonu hızlandırdığı sonucuna ulaşmışlardır (145),

Chen ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada 16 haftaya osteotom tekniği ile sinslifting işleminin takiben implant kavitelerine CGF uygulanmış postoperatif cone beam computed tomografilerde elde edilen vertikal kemik yüksekliği 9.21 mm. llmştr. Altıncı ay kontrollerinde bütün implantların stabil olduğu alveolar vertikal kemik yüksekliğinde anlamlı derecede azalma olduğu tespit edilmiştir (2.90 ± 0.22 mm) ($P < 0.05$).

Çalışma sonucunda klinik olarak YBF' nin osteotom tekniği ile kombine kullanımının atrofik maksillada vertikal kemik oluşumunda etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (146).

Sohn ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada lateral pencere tekniği ile sinslifting operasyonu yapılan hastalara greft materyali olarak sadece CGF uygulanmış aynı operasyonda implantlar yerleştirilmiştir. Ortalama 13mm boyunda 113 implant yerleştirilmiştir. Beş aylık iyileşme periodundan sonra lateral pencerenin oluşturulduğu bölgeden histolojik analiz için kemik biyopsileri yapılmıştır.

10. ay kontrollerinde implantların başarı değeri %98,2 bulunmuştur. Araştırmacılara göre simültane implant yerleşimi yapılan lateral pencere tekniği ile sinüs lifting vakalarında YBF' nin yeni kemik oluşumu için yeterli bir greft materyali görevi görmektedir (147).

Park ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada ilk cerrahide 16 tavşanın tibiasında 8mm çapında trefein frezle cerrehi defektler oluşturulmuş sol tibiadaki defektlere CGF uygulanmış sağ taraftakiler boş bırakılmıştır. Dört haftalık kemik illeşmesinden sonra cerrahi alanlar yeniden açılarak defekt sahalarına slactive ve blasted laser treated yüzeyli implantlar yerleştirilmiştir. A grubunda blt implantlar cgf bölgesine b grubunda blt implantlar boş defekt bölgesine c grubunda slactive implantlar cgf bölgesine ve d grubunda ise slactive implantlar boş defekt bölgesine yerleştirilmiştir.

İkinci cerrahiden dört hafta sonra tüm hayvanlar sakrifiye edilmiş implantlara geri çevirme tork testi uygulanmıştır.

Araştırmacılar YBF' nin yerleştirme ve geri çevirme tork değeri üzerine etkis olmadığı sonucuna ulaşmıştır. Ayrıca YBF' nin yeni kemik oluşumu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığını belirtmişlerdir.

Rodella ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada YBF ve santrifüj sonrası oluşan kırmızı kan hücresi tabakasını mikroskobik olarak değerlendirmişlerdir. Bu tabakalardaki tgfbeta1 ve VEGF yapısını incelemiş ayrıca yeni kemik oluşum mekanizmasında görevli CD34 + hücrelerinin yoğunluğunu kıyaslamışlardır.

Çalışmada cgf içerisindeki tgfbeta1 ve cd34 positif hücrelerinin varlığının yeni kemik oluşumuna olumlu etki gösterdiği ve kırmızı kan hücresi tabakasında da benzer büyüme faktörlerinin bulunduğu sonucundan hareketle modifiye edilmiş bir cgf eldesi yönteminin hücre etkinliği bakımından klinik olarak daha olumlu sonuçlar verebileceğini ileri sürmüşlerdir (53).

Jung ve ark. 2016 yılında yaptıkları randomize kontrollü klinik çalışmada implantasyon sırasında peri implant bukkal dehisens defekti oluşan 22 hastayı incelemişlerdir. İmplant yerleşimi sırasında 5mm den daha az bukkal dehisens defekti

oluşan implantların bir kısmı yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu tekniği ile ogmente edilmiş bir kısmı ise herhangi bir işlem uygulanmadan iyileşmeye bırakılmıştır.

Altı aylık osseointegrasyon süresi sonunda protetik aşamaya geçilmiş ve kuronlar teslim edilmiştir. Yükleme sonrası 3,6,12,18 aylık kontrol seanslarında implantların klinik ve radyolojik muayeneleri yapılmıştır.

18. ay kontrolünde uygulanan implantların tamamının herhangi bir klinik veya radyolojik komplikasyon göstermediği belirtilmiştir. Altıncı ay kontrolünde spontane iyileşme grubunda ortalama 0.17 - 0.79 mm (minimum 4 mm and maksimum 2.5 mm) kemik kaybı gözlenirken, YKR grubunda 1.79 _ 2.24 mm (minimum of _2.5 mm and maksimum of 5 mm) kemik oluşumu gözlenmiştir. ($P = 0.017$).

Spontan iyileşmeye bırakılan küçük kemik dehisens defektleri sağlıklı ve stabil yumuşak dokularla yüksek implant sağkalım oranları göstermiştir. Bununla birlikte, implant yerleştirilmesinden 6 ay sonra bukkal bölgedeki vertikal kemik kaybı GBR ile tedavi edilen bölgelere kıyasla yükleme sonrası 18 ayda daha fazla marjinal kemik kaybı olduğu gözlemlenmiştir. Buradan 5 mm ve altı defektlerde spontan iyileşmenin implant sağkalımını etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır (149).

Benic ve ark. köpek mandibulasında yaptıkları çalışmada sağ ve sol bölgelerden çekilen iki premolar diş bölgesine 8X4X5 mm boyutlarında defektler oluşturulmuştur. Defektler farklı greft materyalleri ile ogmente edildikten sonra saha primer olarak kapatılmış ve 12 haftalık iyileşme dönemi sonunda ikinci cerrahiye geçilmiştir.

3,6X9mm boyutlarındaki İmplantların yerleşimi yapılan ikinci cerrahiden sekiz hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve peri implant defekt bölgeleri histomorfometrik analize tabi tutulmuştur.

Histomorfometrik analiz sırasında toplam defekt alanı, mineralize olan alan, rezidüel greft alanı ve yeni kemik oluşum alanlarının ölçümü yapılmış bunlar arasında kıyaslamalar yapılmıştır (150).

Bizde çalışmamızın histomorfometrik analiz aşamasında benzer ölçümler gerçekleştirdik. Ancak uygulanan otojen greftin ve YBF'nin rezidüel bir yapı barındırmaması sebebiyle toplam defekt sahasında yeni oluşan kemik oranı incelenmesinin daha net sonuçlar vereceği öngörülerek ölçümler bu bölgelerde yapılmıştır.

6. SONUÇLAR

Zirkonyum ve titanyum implantlar etrafında cerrahi olarak oluşturulmuş peri implant defektlere YBF, otojen greft uygulanan, boş bırakılan ve defekt oluşturulmayan grupların kemik implant temas yüzdesi ve yeni kemik oluşum yüzdesi değerlendirmeleri şu şekildedir;

1. Peri implant defektlere otojen greft uygulanan grupta zirkonyum ($44,08 \pm 15,17$) ve titanyum ($59,48 \pm 22,56$) implantların KİK değeri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,240$).
2. Peri implant defektlere YBF uygulanan grupta uygulanan grupta zirkonyum ($41,1 \pm 15,24$) ve titanyum ($53,16 \pm 9,66$) implantların KİK değeri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,150$).
3. Peri implant defektlerin boş bırakıldığı grupta zirkonyum ($26,13 \pm 9,87$) implantların KİK değeri titanyum ($47,48 \pm 13,45$) implantlara göre anlamlı derecede *düşük bulunmuştur* ($p=0,025$).

Boş defekt grubunda zirkonyum implantların titanyuma göre daha düşük kemik implant kontakt yüzdesi göstermesi ile defektli alanda titanyum implantların greft olmaksızın daha başarılı bir osseointegrasyon gösterdiği sonucuna ulaşılabilir.

4. Peri implant defekt oluşturulmayan grupta KİK değeri açısından zirkonyum ($48,43 \pm 16,98$) ve titanyum ($56,79 \pm 23,42$) implantlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,337$).

Böylelikle zirkonyum implantların defektsiz sahalarda titanyuma yakın osseointegrasyon kapasitesi olduğu görülmüştür.

5. Zirkonyum implantlar etrafındaki defektlere otojen greft uygulanan, YBF uygulanan, boş bırakılan ve defekt oluşturulmayan gruplarda KİK değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,107$).
6. Titanyum implantlar etrafındaki defektlere otojen greft uygulanan, YBF uygulanan, boş bırakılan ve defekt oluşturulmayan gruplarda KİK değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,914$).

7. Peri implant defektlere otojen greft uygulanan grupta zirkonyum (%54,18±23,15) ve titanyum (%53,27±19,63) implantların etrafındaki YKO değeri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,873$).
8. Peri implant defektlere YBF uygulanan grupta uygulanan grupta zirkonyum (%30,5±8,15) ve titanyum (%49,22±19,29) implantların etrafındaki YKO değeri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,078$).
9. Peri implant defektlerin *boş* bırakıldığı grupta zirkonyum (%17,75±10,54) ve titanyum (%21,92±9,37) implantların etrafındaki YKO değeri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,522$).
10. Peri implant defekt oluşturulmayan grupta YKO değeri açısından zirkonyum (%63,38±18,31) ve titanyum (%67,47±19,39) implantlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,748$).
Graft materyalinden bağımsız olarak zirkonyum ve titanium implantların etrafındaki yeni kemik oluşum alanı yüzde değerleri benzer düzeydedir. Buradan defektif sahalarda zirkonyum implantların titanyuma iyi bir alternatif olduğu sonucuna ulaşılabilir.
11. Zirkonyum implant etrafında oluşturulan defektlere *otojen greft* uygulanan, *YBF* uygulanan, *boş* bırakılan ve defekt *oluşturulmayan* grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamlı farklılık gözlenmiştir* ($p=0,002$).
12. Zirkonyum implant etrafında oluşturulan defektlere; *otojen greft* uygulanan grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları; *boş* bırakılan gruptan istatistiksel olarak *anlamlı derecede yüksek bulunmuş* ($p=0,01$).
13. Zirkonyum implant etrafında oluşturulan defektlere; *YBF* uygulanan grup ile *boş* bırakılan grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak *anlamlı farklılık gözlenmemiştir* ($p=0,055$). Buradan *YBF*'nin zirkonyum implantlar etrafında yeni kemik oluşumuna etkisi olmadığı sonucuna ulaşılabilir.

14. Zirkonyum implant etrafında defekt *oluşturulmayan* grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları, defektlere YBF uygulanan gruptan istatistiksel olarak *anlamlı derecede yüksek bulunmuş* ($p=0,004$).
15. Zirkonyum implant etrafında defekt *oluşturulmayan* grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları, defektlerin boş bırakıldığı gruptan istatistiksel olarak *anlamlı derecede yüksek bulunmuştur* ($p=0,002$).
16. Titanyum implant etrafında oluşturulan defektlere; *otojen greft* uygulanan grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları; boş bırakılan gruptan istatistiksel olarak *anlamlı derecede yüksek bulunmuş* ($p=0,016$).
17. Titanyum implant etrafında oluşturulan defektlere; YBF uygulanan grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları; boş bırakılan gruptan istatistiksel olarak *anlamlı derecede yüksek bulunmuştur* ($p=0,016$). Bu sonuçtan hareketle YBF'nin titanyum etrafında etkinliğinin daha yüksek, zirkonyum etrafında ise daha düşük olduğu görülmektedir.
18. Titanyum implant etrafında defekt *oluşturulmayan* grubun Yeni Kemik Oluşum % değeri ortalamaları, defektlerin boş bırakıldığı gruptan istatistiksel olarak *anlamlı derecede yüksek bulunmuştur* ($p=0,004$).

KAYNAKLAR

1. W. Becker, B. E. Becker, M. Handlesman et al., “Bone formation at dehiscencedental implant sites treated with implant augmentation material: a pilot study in dogs,” *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, vol. 10, no. 2, pp. 92–101, 1990
2. SENNERBY, Lars, et al. Bone Tissue Responses to Surface-Modified Zirconia Implants: A Histomorphometric and Removal Torque Study in the Rabbit. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 2005, 7.s1.
3. Branemark PI. USA: Quintessence Books; 2005. *The Osseointegration Book – From Calvarium to Calcaneus*; p. 24.
4. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1993;13(1):29-45. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla.
5. Clark RAF. Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;936:355–67)
6. KIM, Tae-Hoon, et al. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Archives of oral biology*, 2014, 59.5: 550-558. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plastic Surgery* 2002;18:27–33.
7. Sohn DS, Moon JW, Moon YS, Park JS, Jung HS. The use of concentrated growth factors (CGF) for sinus augmentation. *Journal of Oral Implant (Japan)* 2009;38:25–35.)
8. Roberts WE, Turley PK, Breznick N, Fielder PJ. Implants: Bone physiology and metabolism. *CDA J* 1987;15:54–61.
9. Dalen N, Olsson KE. Bone mineral content and physical activity. *Acta Orthop Scand* 1974;45:170–176.
10. Mazess RB. On aging bone loss. *Clin Orthop* 1982;165:239–252.
11. Garg, A. K. (2004). Bone biology, harvesting, and grafting for dental implants: rationale and clinical applications.
12. Mundy GR. Bone remodeling. In: Mundy GR (ed). *Bone Remodeling and Its Disorders*, ed 2. London: Martin Dunitz, 1999;1–11

13. De Barnard C. Calcium metabolism and bone minerals. In: Hall BK (ed). Bone, vol 4. Boca Raton: CRC, 1990;73–98.
14. Bonucci E. New knowledge on the origin, function and fate of osteoclasts. Clin Orthop 1981; 158:252–269
15. Guyton AC, Hall JE. Bone and its relations to extracellular calcium and phosphates. In: Guyton AC, Hall JE (eds). Textbook of Medical Physiology, ed 9. Philadelphia: Saunders, 1996;989–992.
16. Parfitt AM. Bone and plasma calcium homeostasis. Bone 1987;8(suppl 1):S1–S8.
17. Miller SC, Jee WSS. Bone lining cells. In: Hall BK (ed). Bone, vol 4. Boca Raton: CRC, 1990; 1–19.
18. August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. J Oral Maxillofac Surg 2001;59:1285–1291.
19. Urist MR. Bone morphogenetic protein. In: Habal MB, Reddi AR (eds). Bone Graft and Bone Substitute. Philadelphia: Saunders, 1992; 70–82.
20. Wang EA, Gerhart TN, Toriumi DM. BMPs and development. In: Slavkin HC, Price PA (eds). Chemistry and Biology of Mineralized Tissues. [Proceedings of the Fourth International Conference on Chemistry and Biology of Mineralized Tissues, 5-19 Feb 1992, Coronado, CA]. Amsterdam: Excerpta Medica, 1992: 352–360.
21. Marx RE, Ehler WJ, Peleg M. Mandibular and facial reconstruction: Rehabilitation of the head and neck cancer patient. Bone 1996;19(1 suppl):59S–82S.
22. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA. Skeletal biology. In: Martin RB, Burr DB, Sharkey NA (eds). Skeletal Tissue Mechanics. New York: Springer-Verlag, 1998;29–78.
23. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series. J Periodontol 2000;71:1654–1661.
24. Shigino T, Ochi M, Hirose Y, Hirayama H, Sakaguchi K. Enhancing osseointegration by capacitively coupled electrical field: A pilot study on early

- occlusal loading in the dog mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16:841–850.
25. Shigino T, Ochi M, Kagami H, Sakaguchi K, Nakade O. Application of capacitively coupled electrical field enhances periimplant osteogenesis in the dog mandible. *Int J Prosthodont* 2000;13:365–372.
 26. Marx RE. Philosophy and particulars of autogenous bone grafting. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1993;5:599–612
 27. Misch CE, Dietsh F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent* 1993;2: 158–167.
 28. Hoexter DL. Bone regeneration graft materials. *J Oral Implantol* 2002;28:290–294
 29. Lane JM. Bone graft substitutes. *West J Med* 1995;163:565–566.
 30. Frame JW. Hydroxyapatite as a biomaterial for alveolar ridge augmentation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16:642–655.
 31. Pinholt EM, Bang G, Haanaes HR. Alveolar ridge augmentation in rats by combined hydroxylapatite and osteoinductive material. *Scand J Dent Res* 1991;99:64–74.
 32. Koole R, Bosker H, van der Dussen FN. Late secondary autogenous bone grafting in cleft patients comparing mandibular (ectomesenchymal) and iliac crest (mesenchymal) grafts. *J Craniomaxillofac Surg* 1989;17(suppl 1:28–30.
 33. Benic, G. I, Joo, M. J., Yoon, S. R., Cha, J. K., & Jung, U. W. (2017). Primary ridge augmentation with collagenated xenogenic block bone substitute in combination with collagen membrane . *Clinical oral implants research*, 28(12), 1543-1552.
 34. Garg AK. *Practical Implant Dentistry*. Dallas: Taylor, 1996:89–101.
 35. Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: A clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:420–432.
 36. Schepers EJ, Ducheyne P, Barbier L, Schepers S. Bioactive glass particles of narrow size range: A new material for the repair of bone defects. *Implant Dent* 1993;2:151–156.

37. Buck BE, Malinin TI, Brown MD. Bone transplantation and human immunodeficiency virus. An estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Orthop* 1989;240:129–136.
38. Acil Y, Springer IN, Broek V, Terheyden H, Jepsen S. Effects of bone morphogenetic protein-7 stimulation on osteoblasts cultured on different biomaterials. *J Cell Biochem* 2002; 86:90–98.
39. Wikesjo UM, Sorensen RG, Kinoshita A, Wozney JM. RhBMP-2/alphaBSM induces significant vertical alveolar ridge augmentation and dental implant osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002;4:174–182.
40. Meffert RA. Current usage of bone fill as an adjunct in implant dentistry. *Dent Implantol Update* 1998;9:9–12.
41. Feuille F, Knapp CI, Brunsvold MA, Mellonig JT. Clinical and histologic evaluation of bone-replacement grafts in the treatment of localized alveolar ridge defects. Part 1: Mineralized freeze-dried bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:29–35.
42. Masullo C. Estimate of the theoretical risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by human dura mater grafts manufactured by the Tutoplast process: A commissioned report for Biodynamics International. Rome, Italy: Institute of Neurology, Catholic University: 1995.
43. Rosen, P. S. et al. The bone-added osteotome sinus floor elevation technique: multicenter retrospective report of consecutively treated patients. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 14, 853–858 (1999).
44. Huang, F. M., Yang, S. F., Zhao, J. H. & Chang, Y. C. Platelet-rich fibrin increases proliferation and differentiation of human dental pulp cells. *Journal of endodontics* 36, 1628–1632, doi: 10.1016/j.joen.2010.07.004 (2010).
45. Assoian, R. K., Grotendorst, G. R., Miller, D. M. & Sporn, M. B. Cellular transformation by coordinated action of three peptide growth factors from human platelets. *Nature* 309, 804–806 (1984).
46. Klongnoi, B., Rupprecht, S., Kessler, P., Thorwarth, M., Wiltfang, J., & Schlegel, K. A. (2006). Influence of platelet-rich plasma on a bioglass and autogenous bone in sinus augmentation: an explorative study. *Clinical oral implants research*, 17(3), 312-320.

47. Schaaf, H. et al. Sinus lift augmentation using autogenous bone grafts and platelet-rich plasma: radiographic results. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 106, 673–678, doi: 10.1016/j.tripleo.2008.04.004 (2008). *Clinical oral implants research* 17, 312–320, doi: 10.1111/j.1600-0501.2005.01215.x (2006).
48. Choukroun, J. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 101, 299–303, doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.012 (2006).
49. Tajima, N., Ohba, S., Sawase, T. & Asahina, I. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 28, 77–83, doi: 10.11607/jomi.2613 (2013)
50. Kanayama, T., Horii, K., Senga, Y. & Shibuya, Y. Crestal Approach to Sinus Floor Elevation for Atrophic Maxilla Using Platelet-Rich Fibrin as the Only Grafting Material: A 1-Year Prospective Study. *Implant dentistry* doi: 10.1097/ID.0000000000000327 (2015).
51. Kim, T. H., Kim, S. H., Sandor, G. K. & Kim, Y. D. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Archives of oral biology* 59, 550–558, doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.02.004 (2014).
52. Sohn, D. S. et al. Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant dentistry* 20, 389–395, doi: 10.1097/ID.0b013e31822f7a70 (2011).
53. Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G, Rezzani R. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy research and technique*.2011;74(8):772-777.
54. Brånemark, P.I.; Hansson, B.O.; Adell, R.; Breine, U.; Lindström, J.; Hallén, O.; Ohman, A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 1977, 16, 1–132.

55. Smith, D.C. Dental implants: Materials and design considerations. *Int. J. Prosthodont.* 1993, 6, 106–117.
56. Parr, G.R.; Gardner, L.K.; Toth, R.W. Titanium: The mystery metal of implant dentistry. Dental materials aspect. *J. Prosthet. Dent.* 1985, 54, 410–414.
57. Sykaras, N.; Lacopino, A.M.; Marker, V.A.; Triplett, R.G.; Woody, R.D. Implant materials, designs, and surface topographies: Their effect on osseointegration. A literature review. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2000, 15, 675–690.
58. Adell, R.; Eriksson, B.; Lekholm, U.; Brånemark, P.I.; Jemt, T. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 1990, 5, 347–359.
59. Niinomi, M. Mechanical properties of biomedical titanium alloy. *Mat. Sci. Eng. A* 1998, 243, 231–236.
60. Wataha, J.C. Materials for endosseous dental implants. *J. Oral Rehabil.* 1996, 23, 79–90.
61. McCracken, M. Dental implant materials: Commercially pure titanium and titanium alloys. *J. Prosthodont.* 1999, 8, 40–43.
62. González, J.E.G.; Mirza-Rosca, J.C. Study of the corrosion behavior of titanium and some of its alloys for biomedical and dental implant applications. *J. Electroanal Chem.* 1999, 471, 109–115.
63. Bidez, M.W.; Misch, C.F. Force transfer in implant dentistry: Basic concepts and principles. *J. Oral Implantol.* 1992, 18, 264–274.
64. Odin, G.; Savoldelli, C.; Bouchard, P.O.; Tillier, Y. Determination of Young's modulus of mandibular bone using inverse analysis. *Med. Eng. Phys.* 2010, 32, 630–637.
65. Olmedo, D.G.; Paparella, M.L.; Brandizzi, D.; Cabrini, R.L. Reactive lesions of peri-implant mucosa associated with titanium dental implants: A report of 2 cases. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010, 39, 503–507.
66. Egusa, H.; Ko, N.; Shimazu, T.; Yatani, H. Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants: A clinical report. *J. Prosthet. Dent.* 2008, 100, 344–347.

67. Javed, F.; Al-Hezaimi, K.; Almas, K.; Romanos, G.E. Is titanium sensitivity associated with allergic reactions in patients with dental implants? A systematic review. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2013, 15, 47–52.
68. Flatebø, R.S.; Johannessen, A.C.; Grønningsæter, A.G.; Bøe, O.E.; Gjerdet, N.R.; Grung, B.; Leknes, K.N. Host response to titanium dental implant placement evaluated in a human oral model. *J. Periodontol.* 2006, 77, 1201–1210.
69. Hallab, N.; Merritt, K.; Jacobs, J.J. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2001, 83, 428–436.
70. Frisken, K.W.; Dandie, G.W.; Lugowski, S.; Jordan, G. A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. *Aust. Dent. J.* 2002, 47, 214–217.
71. Jacobs, J.J.; Skipor, A.K.; Black, J.; Urban, R.; Galante, J.O. Release and excretion of metal in patients who have a total hip replacement component made of titanium- base alloy. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1991, 73, 1475–1486.
72. Witt, J.D.; Swann, M. Metal wear and tissue response in failed titanium alloy total hip replacements. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1991, 73, 559–563.
73. Tamai, K.; Mitsumori, M.; Fujishiro, S.; Kokubo, M.; Ooya, N.; Nagata, Y.; Sasai, K.; Hiraoka, M.; Inamoto, T. A case of allergic reaction to surgical metal clips inserted for postoperative boost irradiation in a patient undergoing breast conserving therapy. *Breast Cancer* 2001, 8, 90–92.
74. Thomas, P.; Bandl, W.D.; Maier, S.; Summer, B.; Przybilla, B. Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyper responsiveness in vitro: Case report and review of the literature. *Contact Dermat.* 2006, 55, 199–202.
75. Haug, R.H. Retention of asymptomatic bone plates used for orthognathic surgery and facial fractures. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1996, 54, 611–617.
76. Sicilia, A.; Cuesta, S.; Coma, G.; Arregui, I.; Guisasola, C.; Ruiz, E.; Maestro, A. Titanium allergy in dental implant patients: A clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin. Oral Implants Res.* 2008, 19, 823–835.
77. Schramm, M.; Pitto, R.P. Clinical relevance of allergological tests in total hip joint replacement. In *Bioceramics in Hip Joint Replacement*; Willmann, G., Zweymüller, K., Eds.; Thieme:New York, NY, USA, 2000; pp. 101–106.

78. Bass, J.K.; Fine, H.; Cisneros, G.J. Nickel hypersensitivity in the orthodontic patient. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1993, 103, 280–285.
79. Mitchell, D.L.; Synnott, S.A.; van Dercreek, J.A. Tissue reaction involving an intraoral skin graft and CP titanium abutments: A clinical report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 1990, 5, 79–84.
80. Chaturvedi, T.P. Allergy related to dental implant and its clinical significance. *Clin. Cosmet. Investig. Dent.* 2013, 5, 57–61.
81. Siddiqi, A.; Payne, A.G.T.; de Silva, R.K.; Duncan, W.J. Titanium allergy: Could it affect dental implant integration? *Clin. Oral Implants Res.* 2011, 22, 673–680.
82. Balshi, T.H. An analysis and management of fractured implants: A clinical report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 1996, 11, 660–666.
83. Piattelli, A.; Scarano, A.; Piattelli, M.; Vaia, E.; Matarasso, S. Hollow implants retrieved for fracture: A light and scanning electron microscope analysis of 4 cases. *J. Periodontol.* 1998, 69, 185–189.
84. Eckert, S.E.; Meraw, S.J.; Cal, E.; Ow, R.K. Analysis of incidence and associated factors with fractured implants: A retrospective study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2000, 15, 662–667.
85. Green, N.T.; Machtei, E.E.; Horwitz, J.; Peled, M. Fracture of dental implants: Literature review and report of a case. *Implant Dent.* 2002, 11, 137–143.
86. Patterson, E.A.; Johns, R.B. Theoretical analysis of the fatigue life of fixture screws in osseointegrated dental implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 1992, 7, 26–34.
87. Morgan, M.J.; James, D.F.; Pilliar, R.M. Fractures of fixture component of an osseointegrated implant. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 1993, 8, 409–414.
88. Virdee, P.; Bishop, K. A review of the aetiology and management of fractured dental implants and a case report. *Br. Dent. J.* 2007, 203, 461–466.
89. Yokoyama, K.; Ichikawa, T.; Murakami, H.; Miyamoto, Y.; Asaoka, K. Fracture mechanisms of retrieved titanium screw thread in dental implant. *Biomaterials* 2002, 23, 2459–2465.
90. Lacefield, W.R. Current status of ceramic coatings for dental implants. *Implant Dent.* 1998, 7, 315–322.

91. Le Guéhennec, L.; Soueidan, A.; Layrolle, P.; Amourig, Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *J. Dent. Mater.* 2007, 23, 844–854.
92. Wheeler, S. Eight-year clinical retrospective study of titanium plasma-sprayed and hydroxyapatite-coated cylinder implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 1996, 11, 340–350.
93. Tinsley, D.; Watson, C.; Russell, J. A comparison of hydroxyapatite coated implant retained fixed and removable mandibular prostheses over 4 to 6 years. *Clin. Oral Implants Res.* 2001, 12, 159–166.
94. Kohal, R.J.; Att, W.; Bächle, M.; Butz, F. Ceramic abutments and ceramic oral implants. An update. *Periodontol.* 2000 2008, 47, 224–243.
95. Black, J.; Hastings, G. Oxide bioceramics: Inert ceramic materials in medicine and dentistry. In *Handbook of Biomaterial Properties*, 1st ed.; Chapman & Hall: London, UK, 1998; p. 340.
96. Denry, I.; Kelly, J.R. State of the art of zirconia for dental applications. *Dent. Mater.* 2008, 24, 299–307.
97. Kohal, R.J.; Wolkewitz, M.; Tsakona, A. The effects of cyclic loading and preparation on the fracture strength of zirconium-dioxide implants: An in vitro investigation. *Clin. Oral Implants Res.* 2011, 22, 808–814.
98. Silva, N.; Coelho, P.G.; Fernandes, C.; Navarro, J.M.; Dias, R.A.; Thompson, V.P. Reliability of one-piece ceramic implant. *Biomed. Mater. Res. B App. Biomater.* 2009, 88, 419–426.
99. Kohal, R.J.; Finke, H.C.; Klaus, G. Stability of prototype two piece zirconia and titanium implants after artificial aging: An in vitro pilot study. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2009, 11, 323–329.
100. Piconi, C.; Macca uro, G. Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomaterials* 1999, 20, 1–25.
101. Lawson, S. Environmental degradation of zirconia ceramics. *J. Eur. Ceram. Soc.* 1995, 15, 485–502.
102. Chevalier, J. What future for zirconia as a biomaterial? *Biomaterials* 2006, 27, 535–543.

103. Att, W.; Grigoriadou, M.; Strub, J.R. ZrO₂ three-unit fixed partial dentures: Comparison of failure load before and after exposure to a mastication simulator. *J. Oral Rehabil.* 2007, 34, 282–290.
104. Alghazzawi, T.F.; Lemons, J.; Liu, P.R.; Essig, M.E.; Bartolucci, A.A.; Janowski, G.M. Influence of low temperature environmental exposure on the mechanical properties and structural stability of dental zirconia. *J. Prosthodont.* 2012, 21, 363–369.
105. Osman, R.B.; Ma, S.; Duncan, W.; de Silva, R.K.; Siddiqi, A.; Swain, M.V. Fractured Zirconia implants and related implant designs: Scanning electron microscopy analysis. *Clin. Oral Implants Res.* 2013, 24, 592–597.
106. Zhang, Y.; Sailer, I.; Lawn, B.R. Fatigue of dental ceramics. *J. Dent.* 2013, 41, 1135–1147. Gahlert, M.; Burtscher, D.; Grunert, I.; Kniha, H.; Steinhauser, E. Failure analysis of fractured dental zirconia implants. *Clin. Oral Implants Res.* 2012, 23, 287–293.
107. Gahlert, M.; Burtscher, D.; Grunert, I.; Kniha, H.; Steinhauser, E. Failure analysis of fractured dental zirconia implants. *Clin. Oral Implants Res.* 2012, 23, 287–293.
108. Osman, R.B.; Ma, S.; Duncan, W.; de Silva, R.K.; Siddiqi, A.; Swain, M.V. Fractured Zirconia implants and related implant designs: Scanning electron microscopy analysis. *Clin. Oral Implants Res.* 2013, 24, 592–597.
109. Ruiz, L.; Readey, M.J. Effect of heat-treatment on grain size, phase assemblage, and mechanical properties of 3 mol % Y-TZP. *J. Am. Ceram. Soc.* 1996, 79, 2331–2340.
110. Heuer, A.H.; Claussen, N.; Kriven, W.M.; Ruhle, M. Stability of tetragonal ZrO₂ particles in ceramic matrices. *J. Am. Ceram. Soc.* 1982, 65, 642–650.
111. Filser, F.; Kocher, P.; Gauckler, L.J. Net-shaping of ceramic components by direct ceramic machining. *Assembly Autom.* 2003, 23, 382–390.
112. Li, L.F.; Watanabe, R. Influence of a small amount of Al₂O₃ addition on the transformation of Y₂O₃-partially stabilized ZrO₂ during annealing. *J. Mater. Sci.* 1997, 32, 1149–1153.
113. Pabst, W.; Havrda, E.; Gregorová, E.; Krčmová, B. Alumina toughened zirconia made by room temperature extrusion of ceramic pastes. *J. Am. Ceram. Soc.* 2000, 44, 41–47.

114. Akagawa, Y.; Ichikawa, Y.; Nikai, H.; Tsuru, H. Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconia endosseous implant in initial bone healing. *J. Prosthet. Dent.* 1993, 69, 599–604.
115. Kohal, R.J.; Weng, D.; Bächle, M.; Strub, J.R. Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: An animal experiment. *J. Periodontol.* 2004, 75, 1262–1268.
116. Gahlert, M.; Roehling, S.; Sprecher, C.M.; Kniha, H.; Milz, S.; Bormann, K. In vivo performance of zirconia and titanium implants: A histomorphometric study in mini pig maxillae. *Clin. Oral Implants Res.* 2012, 23, 281–286.
117. Schultze-Mosgau, S.; Schliephake, H.; Radespiel-Troger, M.; Neukam, F.W. Osseointegration of endodontic endosseous cones: Zirconium oxide vs titanium. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2000, 89, 91–98.
118. Sennerby, L.; Dasmah, A.; Larsson, B.; Iverhed, M. Bone tissue response to surface modified zirconia implants: A histomorphometric and removal torque study in the rabbit. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2005, 7, S13–S20.
119. Rocchietta, I.; Fontana, F.; Addis, A.; Schupbach, P.; Simon, M. Surface-modified zirconia implants: Tissue response in rabbits. *Clin. Oral Implants Res.* 2009, 20, 844–850.
120. Gahlert, M.; Gudehus, T.; Eichhorn, S.; Steinhäuser, E.; Kniha, H.; Erhardt, W. Biomechanical and histomorphometric comparison between zirconia implants with varying surface textures and a titanium implant in the maxilla of miniature pigs. *Clin. Oral Implants Res.* 2007, 18, 662–668.
121. Schliephake, H.; Hefti, T.; Schlottig, F.; Gédet, P.; Staedt, H. Mechanical anchorage and peri-implant bone formation of surface-modified zirconia in minipigs. *J. Clin. Periodontol.* 2010, 37, 818–828.
122. Bächle, M.; Butz, F.; Hübner, U.; Bakaliniš, E.; Kohal, R.J. Behavior of CAL72 osteoblast-like cells cultured on zirconia ceramics with different surface topographies. *Clin. Oral Implants Res.* 2007, 18, 53–59.
123. Hempel, U.; Hefti, T.; Kalbacova, M.; Wolf-Brandstetter, C.; Dieter, P.; Schlottig, F. Response of osteoblast-like SAOS-2 cells to zirconia ceramics with different surface topographies. *Clin. Oral Implants Res.* 2010, 21, 174–181.

124. Hao, L.; Lawrence, J.; Chian, K.S. Osteoblast cell adhesion on a laser modified zirconia based bioceramic. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2005, 16, 719–726.
125. Tuna, T.; Wein, M.; Swain, M.; Fischer, J.; Att, W. Influence of ultraviolet photofunctionalization on the surface characteristics of zirconia-based dental implant materials. *Dent. Mater.* 2015, 31, e14–e24.
126. Aldini, N.N.; Fini, M.; Giavaresi, G.; Martini, L.; Dubini, B.; Ponzi-Bossi, M.G.; Rustichelli, F.; Krajewski, A.; Ravaglioli, A.; Mazzocchi, M.; et al. Osteointegration of bioactive glass coated and uncoated zirconia in osteopenic bone: An in vivo experimental study. *J. Biomed. Mater. Res.* 2004, 68A, 264–272.
127. Park, Y.S.; Chung, S.H.; Shon, W.J. Peri-implant bone formation and surface characteristics of rough surface zirconia implants manufactured by powder injection molding technique in rabbit tibiae. *Clin. Oral Implants Res.* 2013, 24, 586–591.
128. Manzano, G.; Herrero, L.R.; Montero, J. Comparison of clinical performance of zirconia implants and titanium implants in animal models: A systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2014, 29, 311–320.
129. Mellinghoff, J. Quality of the peri-implant soft tissue attachment of zirconia implants-abutments. *Z. Zahnärztl. Implants* 2010, 26, 62–71.
130. Pae, A.; Lee, H.; Kim, H.S.; Kwon, Y.D.; Woo, Y.H. Attachment and growth behavior of human gingival fibroblasts on titanium and zirconia ceramic surfaces. *Biomed. Mater.* 2009, 2, 025005–025012.
131. Größner-Schreiber, B.; Herzog, M.; Hedderich, J.; Dück, A.; Hannig, M.; Griepentrog, M. Focal adhesion contact formation by fibroblasts cultured on surface-modified dental implants: An in vitro study. *Clin. Oral Implants Res.* 2006, 17, 736–745.
132. Größner-Schreiber, B.; Herzog, M.; Hedderich, J.; Dück, A.; Hannig, M.; Griepentrog, M. Focal adhesion contact formation by fibroblasts cultured on surface-modified dental implants: An in vitro study. *Clin. Oral Implants Res.* 2006, 17, 736–745.
133. Degidi, M.; Artese, L.; Scarano, A.; Perrotti, V.; Gehrke, P.; Piattelli, A. Inflammatory infiltrate, microvessel density, nitric oxide synthase expression, vascular endothelial growth factor expression, and proliferative activity in peri-

- implant soft tissues around titanium and zirconium oxide healing caps. *J. Periodontol.* 2006, 77, 73–80.
134. Kohal, R.J.; Weng, D.; Bächle, M.; Strub, J.R. Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: An animal experiment. *J. Periodontol.* 2004, 75, 1262–1268.
 135. Rimondini, L.; Cerroni, L.; Carrassi, A.; Torricelli, P. Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: An in vitro and in vivo Study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2002, 17, 793–798.,
 136. Lima, E.M.C.X.; Koo, H.; Vacca-Smith, A.M.; Rosalen, P.L.; Del Bel Cury, A.A. Adsorption of salivary and serum proteins, and bacterial adherence on titanium and zirconia ceramic surfaces. *Clin. Oral Implants Res.* 2008, 19, 780–785.
 137. Pae, A.; Lee, H.; Kim, H.S.; Kwon, Y.D.; Woo, Y.H. Attachment and growth behavior of human gingival fibroblasts on titanium and zirconia ceramic surfaces. *Biomed. Mater.* 2009, 2, 025005–025012.
 138. Bormann, K. H., Gellrich, N. C., Kniha, H., Dard, M., Wieland, M., & Gahlert, M. (2012). Biomechanical evaluation of a microstructured zirconia implant by a removal torque comparison with a standard Ti-SLA implant. *Clinical oral implants research*, 23(10), 1210-1216.
 139. Gahlert, M., Röhling, S., Wieland, M., Eichhorn, S., Küchenhoff, H., & Kniha, H. (2010). A comparison study of the osseointegration of zirconia and titanium dental implants. A biomechanical evaluation in the maxilla of pigs. *Clinical implant dentistry and related research*, 12(4), 297-305.
 140. Monzavi, M., Noubissi, S., & Nowzari, H. (2017). The impact of in vitro accelerated aging, approximating 30 and 60 years in vivo, on commercially available zirconia dental implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 19(2), 245-252.
 141. Roehling, S., Astasov-Frauenhoffer, M., Hauser-Gerspach, I., Braissant, O., Woelfler, H., Waltimo, T., ... & Gahlert, M. (2017). In vitro biofilm formation on titanium and zirconia implant surfaces. *Journal of periodontology*, 88(3), 298-307.

142. Pieralli, S., Kohal, R. J., Hernandez, E. L., Doerken, S., & Spies, B. C. (2018). Osseointegration of zirconia dental implants in animal investigations: A systematic review and meta-analysis. *Dental Materials*, 34(2), 171-182..
143. Beger, B., Goetz, H., Morlock, M., Schiegnitz, E., & Al-Nawas, B. (2018). In vitro surface characteristics and impurity analysis of five different commercially available dental zirconia implants. *International journal of implant dentistry*, 4(1), 13.
144. Park, H. C., Kim, S. G., Oh, J. S., You, J. S., Kim, J. S., Lim, S. C., ... & Ji, H. (2016). Early bone formation at a femur defect using CGF and PRF grafts in adult dogs: a comparative study. *Implant dentistry*, 25(3), 387-393.
145. Pirpir, C., Yilmaz, O., Candirli, C., & Balaban, E. (2017). Evaluation of effectiveness of concentrated growth factor on osseointegration. *International journal of implant dentistry*, 3(1), 7.
146. Chen, Y., Cai, Z., Zheng, D., Lin, P., Cai, Y., Hong, S., ... & Wu, D. (2016). Inlay osteotome sinus floor elevation with concentrated growth factor application and simultaneous short implant placement in severely atrophic maxilla. *Scientific reports*, 6, 27348.
147. Sohn, D. S., Heo, J. U., Kwak, D. H., Kim, D. E., Kim, J. M., Moon, J. W., ... & Park, I. S. (2011). Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant dentistry*, 20(5), 389-395.
148. Park, S. H., Park, K. S., & Cho, S. A. (2016). Comparison of removal torques of SLActive® implant and blasted, laser-treated titanium implant in rabbit tibia bone healed with concentrated growth factor application. *The journal of advanced prosthodontics*, 8(2), 110-115.
149. Jung, R. E., Herzog, M., Wolleb, K., Ramel, C. F., Thoma, D. S., & Hämmerle, C. H. (2017). A randomized controlled clinical trial comparing small buccal dehiscence defects around dental implants treated with guided bone regeneration or left for spontaneous healing. *Clinical oral implants research*, 28(3), 348-354.
150. Benic, G. I., Joo, M. J., Yoon, S. R., Cha, J. K., & Jung, U. W. (2017). Primary ridge augmentation with collagenated xenogenic block bone substitute in

combination with collagen membrane and rh BMP-2: a pilot histological investigation. *Clinical oral implants research*, 28(12), 1543-1552.

151. Williams, D. F. (1986). *Techniques of biocompatibility testing*, CRC Press.



HAM VERİLER



FORMLAR

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Prof. Dr. Zihni Cüneyt KARABUDA
 İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Karar No:2018/ 35

Başvuru : 05.02.2018

Toplantı Tarihi : 29.03.2018

Sorumluluğuna üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen **Doktora Öğrencisi Dt. Mehmet Övün GÜNER'e** ait "Peri Implant Defektlerde Yoğunlaştırılmış Büyüme Faktörünün Regeneratif Etkisinin Histolojik ve Histomorfometrik İncelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Koyun
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	6
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	01.05.2018/01.05.2019	

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
 İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
 Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
 Üye

Prof. Dr. Mustafa Oral ONCUL
 Üye

Prof. Dr. Alper OKYAR
 Üye

Doç. Dr. Aygül EKİCİ
 Üye

Doç. Dr. Uğur AKSU
 Üye

Dr. Öğretim Üyesi Altan ARMUTAK
 Üye

Dr. Öğretim Üyesi Aydın ÇEVİK
 Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
 Üye

Dr. Burak OLGUN
 Mak. Yük. Müh.
 Üye

Avukat Selma DEMİR
 Üye



PATENT HAKKI İZNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Peri implant defektlerde yoğunlaştırılmış büyüme faktörünün rejeneratif etkisinin histolojik ve histomorfometrik incelenmesi

ORJİNALLİK RAPORU

%8	%3	%2	%7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%3
2	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBİTAK) Öğrenci Ödevi	%1
3	Submitted to Baskent University Öğrenci Ödevi	%1
4	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Yeditepe University Öğrenci Ödevi	<%1
6	Submitted to Uludag University Öğrenci Ödevi	<%1
7	endoskopi.tgv.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Mehmet Övün	Soyadı	GÜNER
Doğ.Yeri	KAYSERİ	Doğ.Tar.	1987
Email	mehmetovunguner@gmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2015
Lise	Melikgazi M. Eminoglu Lisesi	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):