

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI
PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ DOKTORA PROGRAMI**

**TI-BASE RESTORASYONLARDA KULLANILAN
MATERYALLERİN DİŞ ETİ HÜCRELERİNE BAĞLANTILARININ
IN-VITRO DEĞERLENDİRİLMESİ**

**HAZIRLAYAN
DORUK ALTIÖK**

DOKTORA TEZİ

ANKARA - 2025

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI
PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ DOKTORA PROGRAMI**

**TI-BASE RESTORASYONLARDA KULLANILAN
MATERYALLERİN DİŞ ETİ HÜCRELERİNE BAĞLANTILARININ
IN-VITRO DEĞERLENDİRİLMESİ**

**HAZIRLAYAN
DORUK ALTIOK**

DOKTORA TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SELİM ERKUT**

**İKİNCİ DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ PELİN KILIÇ**

ANKARA - 2025

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı Protetik Diş Tedavisi Doktora Programı çerçevesinde Doruk Altıok tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20.06.2025

Tez Adı: TI-BASE RESTORASYONLARDA KULLANILAN MATERYALLERİN DİŞ ETİ HÜCRELERİNE BAĞLANTILARININ IN-VITRO DEĞERLENDİRİLMESİ

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

Prof. Dr. / Başkent Üniversitesi
Aydın / Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Doktora Jüri Başkanı / Başkent Üniversitesi

ONAY

Enstitü Müdürü

Tarih: ... / ... /

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 2 / 06 / 2025

Öğrencinin Adı, Soyadı: Doruk Altıok

Öğrencinin Numarası: 22110088

Anabilim Dalı: Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı

Programı: Protetik Diş Tedavisi Doktora Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Prof. Dr. Selim Erkut

Tez Başlığı: TI-BASE RESTORASYONLARDA KULLANILAN MATERYALLERİN
DİŞ ETİ HÜCRELERİNE BAĞLANTILARININ IN-VITRO DEĞERLENDİRİLMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 53 sayfalık kısmına ilişkin, 1 / 06 / 2025 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURNITIN adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 3'tür. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

ONAY

Tarih: 2 / 06 / 2025

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

Prof. Dr. Selim Erkut

TEŞEKKÜRLER

Bu tezin yazılması aslında benim konuyu belirlememden bile önce başlamıştır. Bu tezi yazabileceğim bir mesleğe, bir düşünce sistemine ve bilgi birikimine sahip olmamı sağlayan ve emeği geçen herkese burada teşekkürlerimi sunmak istiyorum.

Bana saygı ve sevgi dolu bir hayat yaşamayı öğreten canım annem Demet Köksoy Buldaç'a ve eşi Ali Onur Buldaç'a sonsuz destekleri ve sorgusuz yardımları için,

Mesleğimin ve hayatımın inceliklerini öğreten, yanında her zaman çırağı olacağım canım babam Uzm. Dr. Dt. Tunç Altıok'a ve eşi Uzm. Dr. Dt. Elif Nur Altıok'a hiç bitmeyen öğretileri için,

Artık burada olmasalar da benim düşüncelerimde yaşayan ve yaptığım her şeyi onlara yaraşır bir şekilde yapmaya çalıştığım canım dedelerim Prof. Dr. Mümin Köksoy ve Atila Altıok'a yol göstericilikleri için,

Beraber büyüdüğümüz zamanlardan beraber yürüdüğümüz yollara geçen bunca yılda yanımda varlığını ve desteğini her zaman hissettiğim canım abim Celal Onur Uyanık'a ebedi desteğin ne demek olduğunu bana gösterdiği için,

Ve burada ismini yazamadığım canım ailemin bütün fertlerine benim üstümde olan emekleri için teşekkürlerimi sunarım. Sizler olmasanız ben bugün burada olamazdım.

Hem lisans hem de lisansüstü eğitimimde beni olduğum yerlere getiren ve daha da ilerlememin yollarını döşeyen hocalarım Prof. Dr. Selim Erkut'a, Prof. Dr. Bulem Yüzügüllü Tütüncüler'e, Dr. Dt. Cem Çetinşahin'e, Doç. Dr. Özlem Orman'a, Dr. Dt. Ecem Sancar'a, Prof. Dr. Simel Ayyıldız'a, ve benden desteğini asla esirgemeyen bütün hocalarıma,

Bana bilimin sadece bir dalında çalışmak zorunda olmadığımı ve bilgilerin birleşince değerlendirildiğini gösteren, her aşamamda yanımda olan eş danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Pelin Kılıç'a ve ekibi Mol. Bio. Begüm Coşar ve Bio. Büşra Nigar Savran'a her deli fikrime katlandıkları için,

İstatistik konusunda yardımını asla esirgemeyen Prof. Dr. Ayşen Dener Akkaya'ya

Başta mesleki mentörüm olan ama yıllar geçtikçe hayatımda da mentörüm olan canım abim Dr. Dt. Mehmet Dikmen'e, benim her halime katlanan, iyi ve kötü her zaman yanımda olan Dr. Dt. İpek Naz Karasu'ya ve Dr. Dt. Ezgi Erdenol'a yoldaşlıkları, arkadaşlıkları ve verdikleri akıllar için,

Yardımlarını esirgemeyen Cdt. Tamer Bektaşoğlu'na

Lisans eğitimimizin birinci yılından beri yanımdan ayrılmayan, iyi ve kötü günde desteğini esirgemeyen dostum ve meslektaşım Dt. Gizem Akdeniz'e,

Dört yıllık bu serüveni beraber atlattığımız bütün asistan arkadaşlarıma,
Bundan önce yürüdüğüm ve bundan sonra yürüyeceğim yollarda bana rehberlik eden canım
rehberim, abim Berkay Baylan’a,
Bütün bu kişilerin bugün burada ve özgür olmasını sağlayan, açtığı yolda ilelebet yürümeye
ant içtiğimiz, hiçbir zaman ölmeyecek her zaman yaşayacak Ata’mız Mustafa Kemal
Atatürk’e ve özgürlüğümüz için canını feda eden silah arkadaşlarına,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.
Bu eser benim kadar sizlerin de eseridir.

Bütün doktora süreci boyunca TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı
(BİDEB) 2211- A Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında destek alınmıştır.



ÖZET

ALTIOK, Doruk. Ti-Base Restorasyonlarda Kullanılan Materyallerin Diş Eti Hücrelerine Bağlantılarının In-Vitro Değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Protetik Diş Tedavisi Doktora Programı, 2025.

İmplant diş hekimliğinde ise metal abutmentların yaratacağı estetik sorunları ve intraoral simantasyon sonucunda oluşabilecek olan enflamasyonu ortadan kaldırmak için Ti-Base abutment kullanımı önerilmektedir. Dijital diş hekimliğinde kullanımı çok yaygın olan CEREC sisteminin 5.2.4 sürümünde Ti-Base ile uyumlu materyaller olarak IPS e.max CAD (Ivoclar, Lihtenştayn), inCoris ZI (Dentsply Sirona, ABD), CEREC Tessera (Dentsply Sirona, ABD) ve Enamic IS (VITA Zahnfabrik, Almanya) belirtilmiştir. Enamic IS materyalinin hem feldspatik porselen hem de rezin içeren bir hibrit materyal olması sebebiyle yapılacak bu araştırmada bu materyal dahil edilmemiştir. Bu çalışmada amaç günümüzde sıkça kullanılan Ti-Base restorasyonlar ile uyumlu olan yukarıda bahsi geçen materyallerin diş eti ile olan yakından ilişkisini daha derinlemesine araştırmaktır. IPS e.max CAD (LD), inCoris ZI (ZR) ve CEREC Tessera (ALD) materyalleri çalışmaya dahil edilmiştir. Hücre hattı olarak insan gingival fibroblastlar (HGF) kullanılmıştır. Her grup için 13'er tane olmak üzere $5 \times 5 \times 1.5 \pm 0.05$ mm boyutlarında örnekler hazırlanmıştır. ZR ve LD gruplarının yüzeyleri polisajlanırken ALD grubunun yüzeyine CEREC 5.2.4 sürümüne göre glaze uygulanmıştır. Çalışmada öncelikle materyallerin yüzey pürüzlülükleri ölçülmüştür. Hücrelerin materyallerle 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyonu sonrasında MTT testi ile materyallerin sitotoksisiteleri değerlendirilmiştir. Materyallere adezyon ise 7 günlük inkübasyon sonrası yapılan integrin β_4 seviyelerini değerlendiren ELISA testi ile ölçülmüştür. 24, 72 ve 168 saatlik inkübasyon sonunda alınan SEM görüntüleri (100, 500, 1800 $\times$) ile hem materyallerin yüzey özellikleri hem de hücre morfolojilerinin değişimi incelenmiştir. Değerlendirmeler IBM SPSS v29 (IBM Corporation, ABD) programında yapılmıştır. İstatistiki anlamlılık için tip 1 hata değeri (p) <0.05 olarak kabul edilmiştir. Shapiro - Wilk ve Kolmogorov – Smirnov testleri, bağımlı örneklem t testi, ANOVA ve post-hoc Tukey's HSD testleri, bağımsız değerler medyan testi ve Pairwise karşılaştırma testleri ile deskriptif istatistik kullanılmıştır. Yüzey parlatma işlemleri bütün materyaller için yüzey pürüzlülüğünü anlamlı olarak düşürmüştür. Polisajlanmış ZR ile polisajlanmış LD ve glaze uygulanmış ALD'nin yüzey pürüzlülükleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.

Ancak polisajlanmış LD ve glaze uygulanmış ALD'nin yüzey pürüzlülüğü arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bütün materyaller ISO 10993-5 standartına göre bütün zaman aralıklarında sitotoksik olmadıklarını göstermişlerdir. Materyal yüzeylerine hemidesmozomal bağlantı ZR yüzeylerde en yüksek seviyededir. ZR ile LD örnekler arasında anlamlı bir fark izlenirken ALD grubunun ZR ve LD grupları ile arasında anlamlı bir fark yoktur. SEM görüntülerinde ZR'ye hücrel adezyon daha erken tamamlanmıştır ancak 7. gün sonunda bütün gruplar benzer sonuçlar vermiştir. Çalışmanın limitasyonları ve sonuçlarına göre Ti-Base restorasyonların özellikle dış etine temas eden bölgelerinin polisajlanmış zirkonyadan yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hücre Adezyonu, Dental Abutmentlar, Biyomedikal ve Dental Materyaller

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: D-DA24/01) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

ABSTRACT

ALTIOK, Doruk. The In-Vitro Evaluation of the Adhesion of Gingival Cells to Materials Used for Ti-Base Restorations. Baskent University, Institute of Health Sciences, Department of Prosthodontics, Prosthodontics PhD Programme, 2025.

In implant dentistry, Ti-Base abutments are recommended to avoid aesthetic problems caused by metal abutments and inflammation resulting from intraoral cementation. In digital dentistry, the CEREC system (version 5.2.4) lists the following materials as compatible with Ti-Base: IPS e.max CAD (Ivoclar, Liechtenstein), inCoris ZI (Dentsply Sirona, USA), CEREC Tessera (Dentsply Sirona, USA), and Enamic IS (VITA Zahnfabrik, Germany). Enamic IS, a hybrid material containing both feldspathic porcelain and resin, was excluded from this study. This study aimed to investigate the interaction between gingival tissue and materials compatible with Ti-Base restorations. The materials tested were IPS e.max CAD (LD), inCoris ZI (ZR), and CEREC Tessera (ALD). Human gingival fibroblasts (HGF) were used as the cell line. Thirteen samples per group were prepared with dimensions of $5 \times 5 \times 1.5 \pm 0.05$ mm. ZR and LD samples were polished, while the ALD group received glaze application according to CEREC 5.2.4 specifications. Surface roughness was measured first. Cytotoxicity was evaluated using the MTT assay after 24, 48, and 72 hours of incubation. Cell adhesion was assessed after 7 days using ELISA to measure integrin $\beta 4$ levels. SEM imaging at 24, 72, and 168 hours ($100\times$, $500\times$, $1800\times$ magnification) was used to analyze surface characteristics and changes in cell morphology. Statistical analysis was performed using IBM SPSS v29 (IBM Corporation, USA), with a significance level of $p < 0.05$. Shapiro–Wilk and Kolmogorov–Smirnov tests, paired samples t-test, ANOVA with post-hoc Tukey’s HSD, independent median test and pairwise comparisons were used along with descriptive statistics. Polishing significantly reduced surface roughness for all materials. A significant difference was found between the polished ZR and both the polished LD and glazed ALD groups. However, no significant difference was observed between LD and ALD. All materials were non-cytotoxic at all time points according to ISO 10993-5 standards. ZR showed the highest hemidesmosomal attachment. A significant difference existed between ZR and LD, but ALD showed no significant difference compared to the other two. SEM images revealed earlier cell adhesion on ZR, though by day 7, all groups

exhibited similar results. Based on the findings, using polished zirconia for gingiva-contacting surfaces of Ti-Base restorations is recommended.

Keywords: Cell Adhesion, Dental Abutments, Biomedical and Dental Materials

This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Project no: D-DA24/01) and supported by Baskent University Research Fund.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dental İmplantoloji ve Osseointegrasyon	3
2.2. İmplant Çevresi Yumuşak Dokuların Önemi	3
2.3. İmplantların Yumuşak Doku Bağlantısı.....	5
2.3.1. Hemidesmozomların Özellikleri	6
2.4. İmplant Destekli Sabit Restorasyonlar	7
2.4.1. Simante Restorasyonlar	7
2.4.2. Vidalı Restorasyonlar	8
2.4.3. Ti-Base Restorasyonlar	9
2.4.3.1. Ti-Base restorasyonlarda simanların kullanımı	11
2.4.3.2. Ti-Base restorasyonlara uyumlu materyaller	12
2.4.3.2.1. Lityum Disilikat – IPS e.max CAD	13
2.4.3.2.2. Geliştirilmiş Lityum Disilikat – CEREC Tessera.....	15
2.4.3.2.3. Zirkonya – InCoris ZI.....	16
2.4.3.2.4. Polimer İnfiltrer Seramik Ağ Yapıları – VITA Enamic	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Tasarımı.....	20
3.1.1. Materyal Seçimi.....	20
3.1.2. Örneklerin Hazırlanması.....	20
3.2. Yüzey Pürüzlülüğü Ölçülmesi	22
3.3. Hücrelerin Hazırlanması.....	23
3.3.1. Hücrelerin Örneklerle Ekimi	24
3.4. MTT Testinin Yapılması	25

3.5. ELISA Testinin Yapılması	26
3.6. SEM ile İnceleme	27
3.7. İstatistiki Analizler	28
4. BULGULAR	29
4.1. Yüzey Pürüzlülüğü	29
4.2. MTT Testi.....	33
4.3. ELISA Testi	35
4.4. SEM Görüntüleri	37
4.4.1. Örneklerin yüzey özellikleri	38
4.4.2. Sitomorfolojik özellikler	39
4.4.2.1. 24 saatlik görüntüler.....	39
4.4.2.2. 72 saatlik görüntüler.....	40
4.4.2.3. 168 saatlik görüntüler.....	41
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR.....	59

TABLÖLER LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. CEREC 5.2.4 sürümünde belirtilen Ti-Base ile uyumlu materyallerin ticari isimleri, içerikleri ve üretici firmaları.....	13
Tablo 2. Hücre Kültürü Aşamasında Kullanılan Materyaller ve Hücre Hattı Hakkında Bilgiler.....	24
Tablo 3. Hücre Deneyleri İçin Örnek Başına Ekilen Hücre Sayıları.....	25
Tablo 4.1. Fırınlama Sonrası (Pre) Yüzey Pürüzlülüğü (Ra) değerleri ve ortalamaları ($\bar{x}$)	30
Tablo 4.2. Polisaj / Glaze Sonrası (Post) Yüzey Pürüzlülüğü (Ra) değerleri ve ortalamaları ($\bar{x}$)	30
Tablo 4.3. Yüzey Pürüzlülüğü Sonuçlarının Normalite Testleri	31
Tablo 4.4. Polisaj / Glaze işleminin Materyallerin Yüzey Pürüzlülüğüne Etkileri	31
Tablo 4.5. Son Fırınlama Sonrası (Pre) Materyallerin Yüzey Pürüzlülüklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	32
Tablo 4.6. Polisaj / Glaze Sonrası (Post) Materyallerin Yüzey Pürüzlülüklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	33
Tablo 5.1. ELISA Testi ile Elde Edilen Sonuçlar.....	36
Tablo 5.2. ELISA Testi Sonuçlarının Normalite Testleri.....	36
Tablo 5.3. ELISA Sonuçları Bağımsız Değerler Medyan Testi	36
Tablo 5.4. ELISA Sonuçları Pairwise Karşılaştırma Testi	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. İmplant Destekli Sabit Restorasyonlarda Kullanılan Abutment Seçenekleri.....	11
Şekil 2. Örnek Hazırlama Aşamaları	22
Şekil 3. Materyallerin sitotoksitelerinin zaman içinde değişimi.....	34
Şekil 4. Protein Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	37
Şekil 5.1. 24 saatlik inkübasyon sonrası alınan SEM görüntüleri	42
Şekil 5.2. 72 saatlik inkübasyon sonrası alınan SEM görüntüleri	43
Şekil 5.3. 168 saatlik inkübasyon sonrası alınan SEM görüntüleri	44

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

10-MDP	10-metakriloiloksidetil dihidrojen fosfat
ALD	geliştirilmiş lityum disilikat
BPAG 1e (230)/2(180)	büllöz pemfigoid antijeni 1e (230) / 2 (180)
CAD/CAM	bilgisayar destekli tasarım / bilgisayar destekli üretim
CoCr	krom kobalt alaşım
EDTA	etilendiamintetraasetik asit
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FBS	Fetal Bovine Serum
GPT-10	Protez Terimleri Sözlüğü-10
HD1 / 2	hemidesmozom tip 1 / 2
HGF	insan gingival fibroblast
HT / MT / LT	yüksek / orta / düşük translüsensi
ISO	International Organization for Standardization
kV	kilovolt
LD	lityum disilikat
MEM	Minimum Essential Medium
mL	mililitre
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür
ng	nanogram
OD	optik dansite
PBS	fosfat tamponlu salin
Pen-Strep	penisilin-streptomisin
PICN	polimer infiltre seramik ağ yapıları
Ra	pürüzlülük profili ortalaması
SEM	taramalı elektron mikroskobu
TEGDMA	trietilen glikol dimetakrilat
UDMA	üretan dimetakrilat
UV-C	ultraviyole C
$\bar{x}$	aritmetik ortalama
ZR	zirkonya
°C	santigrat derece

µm

mikrometre

mm

milimetre

%

yüzde



1. GİRİŞ

Diş hekimliğinde zirkonya, avantajları sebebiyle ve son yıllarda dijital üretim teknolojilerinin gelişmesiyle kullanımı artan bir malzemedir (1). Bu avantajlar özellikle mekanik özelliklerinin üstünlüğü, renk avantajı, biyouyumluluğu, düşük bakteriyel adezyonu ve yüksek polisajlanabilirliğidir (1–3). Bahsi geçen avantajları sayesinde diş üstü sabit protezlerde, implant üstü sabit ve hibrit protezlerde ve hatta abutment gibi implant parçalarında ve implant gövdelerinde kullanılmaktadır (1,4).

Ancak anterior bölge restorasyonlarında konvansiyonel zirkonyanın dezavantajları da bulunmaktadır. Bu dezavantajların başında opasitesinin yüksek olması sebebiyle yaşanan estetik sıkıntılar gelmektedir. Diğer dezavantajlar ise karşıt doğal dişlenmede aşınmalar ve monolitik zirkonyanın termohidral degradasyonu olarak nitelendirilebilir (5). Bu dezavantajlar sebebiyle özellikle anterior bölgede lityum disilikat ve gelişmiş lityum disilikat restorasyonlar gibi cam matriks seramik restorasyonlar tercih edilmektedir. Sentetik cam matriks seramikler estetik avantajları ve adeziv simantasyona izin vermeleri sebebiyle inlay / onlay, laminate veneerler ve anterior bölgedeki 3 üyeli sabit restorasyonlarda kullanımları sıklıkla görülmektedir (6).

İmplant diş hekimliğinde ise metal abutmentlerin yaratacağı estetik sorunları ve intraoral simantasyon sonucunda oluşabilecek olan enflamasyonu ortadan kaldırmak için Ti-Base abutment kullanımı önerilmektedir. Ti-Base restorasyonlar sayesinde hem monolitik porselen restorasyonlar yapıp estetik sonuçlar elde edilebilmektedir hem de abutmenta simantasyon işlemi ağız dışarısında yapılacağı için diş eti dokularına daha sağlıklı bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmektedir (7).

Dijital diş hekimliğinde kullanımı çok yaygın olan CEREC sisteminin 5.2.4 sürümünde Ti-Base ile uyumlu materyaller olarak IPS e.max CAD (Ivoclar, Lihtenştayn), inCoris ZI (Dentsply Sirona, ABD), CEREC Tessera (Dentsply Sirona, ABD) ve Enamic IS (VITA Zahnfabrik, Almanya) belirtilmiştir. Enamic IS materyalinin hem feldspatik porselen hem de rezin içeren bir hibrit materyal olması sebebiyle (6) bazı çalışmalarda intraoral dokularda sitotoksik olduğu belirtilmiştir (8). Bu sebeple yapılacak bu araştırmada bu materyal dahil edilmemiştir.

Bu çalışmada amaç günümüzde sıkça kullanılan Ti-Base restorasyonlar ile uyumlu olan yukarıda bahsi geçen materyallerin diş eti ile olan yakından ilişkisini daha derinlemesine araştırmaktır. Bu araştırma sayesinde insan gingival fibroblast (HGF) hücrelerinin bu materyallere olan biyolojik bağlantıları hem hücre şekillerinden hem de gen ekspresyonu seviyelerinden anlaşılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dental İmplantoloji ve Osseointegrasyon

1950’li yıllarda Per-Ingvar Brånemark ve ekibinin kemik iliği içindeki dolaşımı araştırma çalışmalarıyla tesadüfen fark edilen kemik – implant bağlantısını daha derinlemesine inceleyen araştırmalar ile 1965 yılında aynı ekibin bir dişsiz hastaya titanyum implant uygulaması ile yeni bir tedavi modalitesinin kapılarını açmıştır (9,10). Brånemark’ın “osseointegrasyon” adını verdiği bu bağlantı yıllar içinde çok farklı açıklamalar ve anlamlar almıştır. İlk zamanlarda “yük taşıyan bir kemik içi implantın yüzeyi ile canlı kemik arasında ışık mikroskobu altında gözlenen direkt, yapısal ve fonksiyonel bağlantı” olarak açıklanan osseointegrasyon, zaman içerisinde değişikliğe uğrayarak 2023 yılında yayınlanan Protetik Terimler Sözlüğü’ nün 10. Baskısına (GPT-10) göre “İnert, alloplastik bir materyale araya giren fibröz bağ dokusu olmadan kemik dokusunun direkt bağlantısının veya atışmanın izlenmesi” şeklinde açıklanmıştır (10–12). Bu açıklama değişimi sayesinde histolojik bir tanımdan klinik bir tanıma geçilmiştir.

Dental, maksillofasiyal, işitme cihazları, ampute edilmiş ekstremiteler gibi farklı ve gelişen kullanım alanlarına sahip olan osseointegre implantlar, 1965 yılında dişsizlik tedavisinde ilk defa kullanılmasından ve 1982 yılında Toronto’da yapılan Klinik Diş Hekimliğinde Osseointegrasyon konferansından (1982 Toronto Conference on Osseointegration in Clinical Dentistry) bu yana diş hekimliği alanında total ve parsiyel dişsizliklerin tedavisinde sıklıkla kullanılan bir tedavi modalitesi haline gelmiştir (10,13).

2.2. İmplant Çevresi Yumuşak Dokuların Önemi

İmplantı çevreleyen dokularda, implant fikstürünün etrafında kemik olsa da, implant -restorasyon birleşiminin oral kaviteyle iletişimde olduğu kısımda yumuşak doku bağlantısının önemi de azımsanamayacak kadar çoktur. Bu implant – yumuşak doku bağlantısının önemi, konusunda ilk olan ve 2020 yılında yayınlanan, Kahire Konsensüs Raporunda tekrardan gözler önüne serilmiştir (14). Bu çalışmaya katılan 29 araştırmacının oyları sonucunda çıkan karar ise yumuşak dokuların (yapışık dokular / keratinize dokular)

kalınlık, genişlik ve hareketsizliğinin implantların uzun vadede peri-implant yumuşak doku stabilitesi açısından önemli olduğu şeklinde olmuştur (14).

Ancak yumuşak dokunun implant çevresindeki önemini araştıran çalışmalar bu tarihten çok daha geçmişe uzanmaktadır. Albrektsson ve arkadaşları tarafından 1981 yılında yayınlanan klinik çalışmada vücudun farklı yerlerinde konumlanan osseointegre implantların farklı sebepler dolayısıyla trepan frezler ile kemikten çıkarılmasını takiben örnekler elektron mikroskopunda incelenmiştir. İncelenen 38 dental, tibial, iliak ve temporal implantın hepsinin çevresinde bir bağ dokusu veya epitel bağlantısı izlenmiştir (15). Adell ve arkadaşlarının 1981 yılında yayınladığı 15 yıllık takip çalışmasında ise marjinal yumuşak dokunun implant çevresinde bir yumuşak doku bariyeri oluşturmasının önemi ve bu dokuların marjinal kemik kaybı ile ilişkili olduğu açıklanmıştır (16). Adell ve arkadaşlarının 1986'da yayınladığı prospektif klinik çalışmada da bu yumuşak doku bariyerinin önemi ve yumuşak dokuların implant yüzeyine gösterdikleri hemidesmozomal bağlantı bir kere daha kanıtlanmıştır (17). Berglundh ve arkadaşları 1991 yılında beagle cinsi köpeklerde yaptığı *in-vivo* çalışmada implantlar çevresi ve diş çevresi yumuşak dokular arasındaki farkı ortaya koymuştur. Bu çalışmada peri-implant yumuşak dokudaki gingival fibrillerin implanta paralel ilerlediği ve implant yüzeyine değil de marjinal kemiğe yapışık olduğunu gösterilmiştir. Bu farklılıklara rağmen; implant çevresi yumuşak dokuların diş çevresi yumuşak dokular gibi bir yumuşak doku bariyeri oluşturduğu ve kanama olmaksızın sondlanabildiği de belirtilmiştir (18). Berglundh ve arkadaşlarını destekleyen sonuçlar 1992 yılında Buser ve arkadaşları tarafından da yayınlanmıştır (18,19). Buser ve arkadaşları bu çalışmada inceledikleri histolojik kesitlerde implantların transmukozal parçalarında bir bağ doku atışmanı olduğu ve dişe benzer bir birleşim epiteli ve sulkus yapısı olduğunu izlemişlerdir (19).

Berglundh ve arkadaşlarının 1991 makalesinde temelleri atılan “yumuşak doku integrasyonu” kavramı da günümüzde hala geçerliliğini korumaktadır. “Yumuşak doku integrasyonu” yerine “mukointegrasyon” diye adlandırılan bu kavram sayesinde implant firmalarının implant ve abutment yüzeylerinin yumuşak dokuların adezyonunu sağlayacak şekilde yeniden düzenlemelerini sağlamıştır. Bunlara bir örnek ise Nobel Biocare firmasının Xeal ve Ti-Ultra (Nobel Biocare, İsviçre) yüzeyleridir (18,20).

Peri-implant ve periodontal dokuların farklılıklarından birisi de dokuların vaskülarizasyonudur. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalardan ilki Berglundh ve arkadaşları tarafından 1994 yılında yayınlanan *in vivo* çalışmadır (21). Beagle köpekleri üzerinde yapılan çalışmada doğal dişlerle implant çevresi dokuların etrafındaki damar yapıları izlenmiştir. Çalışmada ulaşılan sonuç ise periodontal dokularda periodontal ligament kökenli ve suprapariosteal damarlar izlenirken periimplant dokularda sadece suprapariosteal damarlar izlenmiştir (21). Bu ve Buser ve ark. (1991) çalışmalarının sonuçları birlikte ele alındığında implant çevresi dokularda, dişte bulunan savunma mekanizmasına göre, daha az koruma sağlayan bir yapı izlendiği sonucuna ulaşılmıştır (19,21).

Bütün bu bilgiler ışığında, “Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkların ve Durumların Sınıflandırılması” isimli Avrupa Periodontoloji Federasyonu / Amerika Periodontoloji Akademisi ortak konsensüs çalışmasında varılan sonuçlar peri-implant sağlıkta ve hastalıkta yumuşak dokuların önemini ortaya tekrar koymuştur. Bu konsensüs toplantısında yapılan çalışmalarda peri-implant hastalık sınıflamasında ve tedavisinde yumuşak dokunun önemli bir kriter olduğu ve tedavisinde de dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (22–24).

2.3. İmplantların Yumuşak Doku Bağlantısı

Endosseöz dental implantlar makro-anatomik yapıları bakımından dişlerin köklerine ve üzerine gelen restorasyonlar da dişlerin kronlarına benzese de biyolojik açıdan sert ve yumuşak dokular ile olan etkileşimleri birbirlerinden farklılıklar göstermektedir (25). Bu farklılıklardan en göze çarpanı ise implantların alveoler kemikle olan direkt teması ve periodontal ligament ve sement yapılarının olmamasıdır(26,27).

Periodontal ve peri-implant yumuşak dokular bağ doku, birleşim epitel, sulkuler epitel ve oral gingival / mukozal epitel komponentlerini içermektedir. Komponentler ortak oldukları kadar yapılarında da benzerlik içermektedirler. Ancak, implantın kemikle temas ettiği yüzeyin gingivalinde bulunan bağ dokusu ve birleşim epitelinin konfigürasyonunda farklılıklar izlenmektedir (26). Sağlıklı peri-implant yumuşak dokularda ortalama olarak 0.5 mm’lik bir sulkuler epitel yapısı izlenirken ortalama olarak 2 mm’lik bir birleşim epitel izlenmektedir, bu da dişlerde ortalama olarak bulunan 1 mm’lik boyuttan daha fazladır (26,28). Peri-implant yumuşak dokularda bulunan bu uzun birleşim epitel yapılacak olan

restorasyona göre abutment ile veya restoratif materyal ile temas kurabilir (26,28). Bu sebeple restoratif materyalin diş eti hücreleri ile etkileşimleri önem arz etmektedir.

Peri-implant dokularda birleşim epiteli, restorasyon yüzeylerine bazal lamina ve hemidesmozomlar aracılığıyla bağlanır. Bu epitel yapı, histolojik olarak doğal dişlerdeki epitel yapısından farklı değildir. (26,29). Ancak hemidesmozomal bağlantı vücutta bulunan en zayıf bağlantı şeklidir. Bu sebeple kolayca bozulabilir ve bozulduğu zaman peri-implantitis gibi hızlıca ilerleyen durumlar implantlar çevresinde izlenebilmektedir (29,30). Bu sebeple peri-implant dokularda restoratif yüzeye bağlanan hemidesmozomların fazlalığı ve onların korunması implant tedavilerinin sağ kalımı ve başarısı açısından önemli bir kriter olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.3.1. Hemidesmozomların Özellikleri

Hemidesmozomlar, hücrelerin ekstrasellüler matrikse bağlanmasını bazal membran ve ara filamentler arası bir bağlantı oluşturarak sağlayan integrin bağlı epitelyal bağlantı yapılarıdır(31). Hemidesmozomlar vücutta iki konfigürasyonda bulunabilir, bunlar yapısal olmayıp protein içeriği ile alakalı bir sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre hemidesmozomlar ikiye ayrılmaktadır; çok katmanlı ve yalancı çok katmanlı epitelde sıklıkla izlenen HD1 ve basit epitelyal yapılar ve astrosit gibi hücrelerde izlenen HD2(32). HD1 ve HD2 farkını Hieda ve arkadaşları 1992 yılında büllöz pemfigoid antijeni (BPAG) varlığına göre yapmışlardır, HD1lerde BPAG1e / BP230 ve BPAG2 / BP180 / Tip XVII kollajen bulunurken HD2lerde bu iki antijen bulunmamaktadır ancak iki tipte de integrin $\alpha 6\beta 4$ kompleksi ve plektin bulunmaktadır(31,32). Diş etinde HD1 tip hemidesmozomlar bulunmaktadır(33).

HD1'ler yapısal olarak BP230, BP180, integrin $\alpha 6\beta 4$ kompleksi, plektin, tetraspanin CD151 proteinlerinden oluşur (34). Bu proteinler bazal membranın lamina lucida, lamina densa, sub-bazal yoğun tabakalarında bulunur. Bağlantı filamentleri ile bu proteinlerle laminalar arası bağlantı sağlanır (31). Dokuların birbirlerine bağlanması ise hemidesmozomal integrin $\alpha 6\beta 4$ ve bazal laminada bulunan laminin-332 ile sağlanır (34). Dental implantlarda ise aynı bağlantı implant / restorasyon yüzeyine bakan bazal lamina benzeri ekstrasellüler matriks olan internal bazal lamina ve implant / restorasyon yüzeyi

arasında sağlanır (35). Bu bağlantı implantların ve restorasyonlarının erken iyileşme dönemlerini, uzun süreli sağkalım ve başarı oranlarını etkilemektedir(36).

2.4. İmplant Destekli Sabit Restorasyonlar

Günümüz diş hekimliğinde popüler bir tedavi aracı olan implantlar, dişsiz bölgenin bir implant destekli protetik rehabilitasyonu için kullanılmaktadır. Esas amacı protetik rehabilitasyon için yapılan implantlarda bu sebeple birden fazla restoratif parça seçeneği bulunmaktadır. Bu restorasyon hareketli veya sabit bir konfigürasyonda bulunabilir (37).

İmplant destekli sabit protezlerde kullanılan üç tane retansiyon modalitesi vardır. Bunlar; simante restorasyonlar, vidalı restorasyonlar ve iki modaliteyi birleştiren Ti-Base restorasyonlar şeklinde sınıflandırılabilir (Şekil 1) (38–40). İmplant destekli restorasyonların ilk başlarda genelde vidalı olmasına rağmen estetik, pasifliğin kolay sağlanması ve implant yerleşimlerine sağladığı kolaylıklar sebebiyle teknolojilerin ve tekniklerin gelişmesiyle beraber sıklıkla tercih edilen yöntem simante restorasyonlar olmuştur(41). Yapılan çalışmalarda bu iki tipteki restorasyon çeşitlerinin başarılarının benzer olduğu bulunmuştur(42,43). Bu iki sistemin dezavantajlarını geçebilmek için hem simante hem de vidalı bir sistem olan Ti-Base sistemler CAD/CAM (Bilgisayar Destekli Tasarım / Bilgisayar Destekli Üretim) teknolojilerinin gelişmesi ve firmaların bu konuda daha çok sistem çıkarmasıyla birlikte popülerite kazanmıştır(7).

2.4.1. Simante Restorasyonlar

İmplant destekli simante restorasyonlar, günümüzde implant destekli sabit restorasyonlarda belki de en sık kullanılan retansiyon seçeneğidir. Bunun sebebi olarak üretimin kolaylığı, oklüzal tablanın korunarak oklüzyonun daha rahat ayarlanması ve pasifliğin kolay sağlanması olarak nitelendirilebilir (42). Bu avantajlara ek olarak birden fazla abutmentin bağlanmasında kolaylık, estetik ve restorasyona gelen kuvvetlerin daha ideal dağıtılması, düşük maliyet, daha ulaşılabilir bir seçenek olması ve malpoze implantların daha kolay restore edilebilmesi gibi avantajlar da bildirilmiştir (43–45).

Shadid ve Sadaqa'nın 2012'de yayınladıkları literatür derlemesinde simante ve vidalı restorasyonların kullanım alanları ve kullanım önerileri yayınlanmıştır. Bu önerilerde simante restorasyonlar için şu parametreler verilmiştir; tek üyeli veya kısa implant destekli köprü restorasyonlar, oklüzal tablanın dar olduğu restorasyonlar, vida deliğinin estetik olarak sıkıntı çıkaracağı durumlar ve multi-unit abutment ile düzeltilemeyecek açılanmalar (46).

Wittneben ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı çalışmada da benzer durumlar açıklanmıştır. Makalede yer verilen karar şemasında simante restorasyonların önerildiği durumlar implant malpozisyonları ve posterior restorasyonlarda dar oklüzal tabla gibi oklüzal yüzeylerin korunması isteneceği durumlar olarak belirtilmiştir (42).

Ancak implant destekli simante restorasyonların en büyük dezavantajı temizlenemeyen simanın peri-implant dokularda oluşturduğu enflamasyon ve buna bağlı gelişen peri-implant hastalıklardır (47–50). Sailer ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları sistematik derlemede simante restorasyonların daha çok biyolojik komplikasyonlarının olduğu ortaya konmuştur(47). Linkevicius ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları çalışmada ise modellerde subgingival marjnlere sahip simante restorasyonlarda siman artığının tamamının temizlenemediği görülmüştür ve restorasyon ne kadar subgingival bir marjine sahipse o kadar çok siman artığı kaldığı izlenmiştir(48). Wasiluk ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları klinik çalışmada ise kişiselleştirilmiş CAD/CAM abutmentlerin da siman artığı kalmasını engellemediği gösterilmektedir(49).

2.4.2. Vidalı Restorasyonlar

Tam ark implant destekli restorasyonların ilk zamanlarında önerilen ve var olan retansiyon seçeneği vida retansiyonudur (16,47,51). Bu sebeple uzun sürelerdir takip edilen hastalar ve onların verileri literatüre geçmiştir. Ancak vidalı protezlerin daha tahmin edilebilir biyolojik reaksiyonları, kolayca çıkartılabilmeleri ve siman gibi enflamasyona sebep olacak bir materyal kullanmamaları sebepleriyle günümüzde hala sıklıkla kullanım yeri bulunmaktadır (39,52).

Ma ve Fenton'un 2015 yılında yayınladıkları derlemede vida retansiyonu kullanan implant destekli sabit restorasyonların en büyük avantajının bakım ve idame için restorasyonların kolaylıkla çıkartılabilmesi olduğu belirtilmiştir (53). Simante restorasyonlara nazaran vidalı restorasyonların daha az biyolojik ve teknik komplikasyona yol açtığı bildirilse de porselen kırılması ve çatlaması gibi problemlere daha çok sebep olduğu belirtilmiştir (39).

Bu çeşit protezlerde başka bir majör komplikasyon olarak vida gevşemesi ve vida kırılması gösterilmiştir. Pasiflikle alakalı sorunlar, oklüzal interferensler ve parafonksiyonel alışkanlıklar gibi aksiyal olmayan kuvvetler özünde bir eğik düzlem olan vida sisteminde uzama, gevşeme veya kırılmaya yol açabilir (52). Ancak vida sistemleri simante abutmentlarda da kullanıldığı için sadece vida destekli restorasyonlara ait bir komplikasyon olarak değerlendirilmesi yanlış olacaktır. Bu konuyu da araştıran bir çalışmada abutment vidalarının gevşemesinin simante abutmentlarda daha sık olduğu da belirtilmiştir (54).

Wittneben ve arkadaşlarının 2014'te yayınladıkları çalışmada vardıkları sonuç da biyolojik ve teknik komplikasyonların istatistiki olarak daha az olması ve simante restorasyonlarda bir sorun çıktığı zamanda düzeltilmesinin daha zor olması sebebiyle implant destekli sabit protezlerde ilk önceliğin vida destekli restorasyonlar olması gerektiğidir (54). Wittneben ve arkadaşlarının 2017'de yayınladıkları makalede de implantların ideal konumda olmaları veya interoklüzal mesafenin kısıtlı olduğu durumlarda vida destekli restorasyonların kullanımı önerilmiştir (42).

2.4.3. Ti-Base Restorasyonlar

Simante ve vidalı retansiyon sistemlerini ortak bir çatıda toplayan Ti-Base abutment sistemleri hem vidalı hem de simante abutmentların avantajlarını bir arada toplamayı amaçlamıştır. Bu sistemlerin kullanımında günümüzde dijital diş hekimliği ve CAD/CAM imkanlarının gelişmesiyle ve hastaların estetik beklentilerinin artmasıyla birlikte bir artış gözlenmiştir(7,55,56). Ancak ne yazık ki günümüzde sıklıkla kullanılan dental protetik materyallerin hepsi bu abutment çeşidiyle dijital olarak kullanıma uygun değildir (bkz. CEREC 5.2.4 sürümü)(57). Bu abutment çeşitlerinde restorasyon üretiminin konvansiyonel

yöntemlerle de yapılabileceği söylene de bu durum pratikte nadiren karşılaşılan bir uygulamadır (55,56).

Ti-Base restorasyonların en göze çarpan avantajları ekstra-oral ortamda yapılan simantasyon işlemi sayesinde siman sebepli peri-implant enflamasyondan kaçınması ve bir ara abutment (meso-abutment / hibrit abutment) konfigürasyonunda kullanarak kişiselleştirilmiş çıkış profili, estetik, vida deliğinin saklanması gibi konularda klinisyene yardımcı olmasıdır (56,58). Ti-Base restorasyonların başka bir avantajı ise kişiselleştirilmiş seramik abutment kullanımı sırasında implantın iç bağlantı yüzeyi ile abutmentin arasında bir metal-metal teması sağlayarak implant - abutment bağlantısının hasar görmesini engellemektedir (59,60).

Bu tarz restorasyonlar Ti-Base abutment ve monolitik bir restorasyon şeklinde üretilebileceği gibi zirkonya vb. gibi seramik materyallerden iki parçalı (Ti-Base abutmenta simante edilen seramik ara abutment) bir kişisel abutment (meso-abutment) üstüne gelen kron restorasyonu şeklinde de üretilebilir (55,58,60,61). Bu şekilde üretilen iki parçalı abutmentlerde en büyük avantaj kullanılan abutment materyalinin, titanyuma göre, diş rengine daha yakın olması sebebiyle sağladığı estetik avantajdır(55). Linkevicius ise 2017 yayınladığı 3 yıllık takip çalışmasında Ti-Base restorasyonların diş eti ile temas eden kısımlarda zirkonya kullanılmasının sağladığı biyolojik avantajlardan bahsetmiştir (61). Bu çalışmalar ışığında Ti-Base abutmentler kullanılarak yapılan restorasyonların simante restorasyonların estetik özelliğini ve vidalı restorasyonların biyolojik avantajlarını aldığını söylemek mümkündür.



Şekil 1. İmplant Destekli Sabit Restorasyonlarda Kullanılan Abutment Seçenekleri

(1: Simante Abutment, 2: Multi-Unit Abutment, 3: Ti-Base Abutment, 4: Hibrit Abutment) (55,62)

2.4.3.1. Ti-Base restorasyonlarda simanların kullanımı

Ti-Base restorasyonlarda yukarıda da bahsedildiği gibi iki retansiyon modalitesi de kullanılmaktadır; restorasyonun abutmentle olan bağlantısı için yapılan simantasyon ve restorasyon-abutment bileşkesinin implanta bağlantısı için vida retansiyonunun kullanılması. Titanyum ve bu tarz restorasyonlarda sıklıkla kullanılan zirkonyanın adeziv simantasyon konusundaki yetersizlikleri Ti-Base restorasyonlarda her zaman komplikasyona açık bir kapı bırakmıştır(63). Ti-Base restorasyonlarda bu sebeplerden dolayı materyal ve simantasyon konulu çalışmalar popülerlik kazanmıştır.

Lopes ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı çalışmada Ti-Base restorasyonlar üstüne dört farklı protetik materyal ve iki farklı siman karşılaştırılmıştır (64). Bu çalışmada varılan sonuçlara göre self adeziv rezin siman kullanımı, kullanılan restorasyon materyalinden bağımsız olacak şekilde, en fazla retansiyonu sağlayacaktır. Bununla birlikte krom-kobalt alaşım (CoCr) kullanımı da titanyum ve zirkonya alt yapılara göre daha fazla retansiyon sağlamıştır. CoCr kullanımının daha fazla retansiyon sağlamasını araştırmacılar materyalin fiziksel özelliklerine (elastik modülüs vb.) ve yüzeyin dokusuna bağlamışlardır (64). Bu bilgilerin ışığında kullanılacak protetik materyalin yüzey özelliklerinin simantasyon

aşamasında önem arz ettiği söylenebilmektedir. Mikromekanik retansiyonu arttıran yüzey yapıları daha retantif restorasyonlar sağlarken; pürüzsüz / yüzey işlemi uygulanmamış materyallerle yapılan restorasyonların abutmentlerden ayrılma olasılığı daha yüksektir.

Silva ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları çalışmada, kısa ve uzun Ti-Base abutmentler ile farklı siman türlerinin kullanıldığı durumlarda Ti-Base abutment destekli zirkonya restorasyonların retansiyonları araştırılmıştır (65). Yapılan bu çalışmada ise varılan sonuçların ilki yazarların sıfır hipotezinin kabul edilmesine yol açmıştır; Ti-Base abutmentlerin yükseklikleri restorasyonların retansiyonlarına etki etmemektedir. Ancak bulunan bu sonuç başka çalışmaların sonuçları ile çelişmektedir (63,66). İkinci sıfır hipotezi olan simanların retansiyona etki etmemesi ise yalanlanmıştır; rezin bazlı simanların retansiyona katkısı cam iyonomer simanlar veya geçici simanlardan daha fazla olmuştur. Bu çalışmanın sağladığı bilgilerden kullanılacak simanın özellikle rezin bazlı olması gerektiği ve abutment yüksekliğinin retansiyona etkisi hakkında kesin bir yorum yapılamadığı şeklinde iki çıkarım yapılabilir.

Zahoui ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada; Ti-Base abutment uzunluklarının olabilecek en uzun şekilde seçilmesi gerektiği belirtilmiş, abutmentlere uygulanan kumlama ve tribokimyasal silika kaplama gibi yüzey işlemleri ile universal bir bonding ajanla beraber kullanılan konvansiyonel rezin simanların restorasyonların abutmentlere bağlantısını arttırdığı ve çıkarma kuvvetleri karşısında direnci arttırdığı gösterilmiştir (63).

Ti-Base restorasyonların retansiyonlarının sağlanmasında rezin simanların önemi yukarıda açıklandığı gibidir. Ancak, Ti-Base restorasyonlarının biyolojik avantajlarının başında gelen intraoral kullanımda vidalanması ve bu sayede siman artıklarının yaratacağı enflamatuvar etkiden kaçınılması ise ağız dışı ortamda yapılan simantasyonları sayesinde.

2.4.3.2. Ti-Base restorasyonlara uyumlu materyaller

Titanyum – titanyum implant abutment bağlantısını sağlamak ve yüksek estetik ihtiyacın olduğu durumlarda klinisyene yardımcı olmak amacıyla çıkan Ti-Base abutmentlerde yukarıda belirtildiği gibi birden fazla materyal kullanılabilir (56).

CEREC 5.2.4 sürümünde şu materyallerin daimi restorasyonlar için Ti-Base abutmentlar ile uyumlu olduğu belirtilmiştir; lityum disilikat (LD), geliştirilmiş lityum disilikat (ALD), zirkonya (ZR) ve polimer infiltre seramik ağ yapıları (PICN)(57). Belirtilen bu materyallerin üretici firmalar tarafından açıklanan içerikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. CEREC 5.2.4 sürümünde belirtilen Ti-Base ile uyumlu materyallerin ticari isimleri, içerikleri ve üretici firmaları

	<i>Ticari İsim</i>	<i>Üretici Firma</i>	<i>İçerik*</i>
<i>LD</i>	IPS e.max CAD	Ivoclar, Lihtenştayn	SiO ₂ (%57.0–80.0), Li ₂ O (%11.0–19.0), K ₂ O (%0.0–13.0), P ₂ O ₅ (%0.0–11.0), ZrO ₂ (%0.0–8.0), ZnO (%0.0–8.0), Al ₂ O ₃ (%0.0–5.0), MgO (%0.0–5.0), Renklendirici Oksitler (CeO ₂ , MnO ₂ , V ₂ O ₅ , Tb ₄ O ₇ , Er ₂ O ₃ , La ₂ O ₃) (%0.0–8.0)
<i>ALD</i>	CEREC Tessera	Dentsply Sirona, ABD	Li ₂ Si ₂ O ₅ , Li _{0.5} Al _{0.5} Si _{2.5} O ₆ **
<i>ZR</i>	InCoris ZI	Dentsply Sirona, ABD	ZrO ₂ +HfO ₂ +Y ₂ O ₃ (>%99.0), Y ₂ O ₃ (>%4.5 - ≤ 6.0), HfO ₂ (≤ 5 %), Al ₂ O ₃ (≤%0.5), Fe ₂ O ₃ (≤% 0.3)
<i>PICN</i>	VITA Enamic IS	VITA Zahnfabrik, Almanya	İnorganik Faz (ağırlık %86 / hacim %75): SiO ₂ (%58 – 63), Al ₂ O ₃ (% 20 – 23), Na ₂ O (% 9 – 11), K ₂ O (% 4 – 6), B ₂ O ₃ (% 0,5 – 2), ZrO ₂ (<% 1), CaO (< %1) Organik Faz (ağırlık %14, hacim %25): UDMA, TEGDMA

* Maddelerin içerikleri firmalarca basılan kullanım talimatlarından alınmıştır (67–70) **Firma materyalin içeriğini tamamiyle açıklamamıştır

2.4.3.2.1. Lityum Disilikat – IPS e.max CAD

Lityum disilikat içerikli dental seramiklerin ilk kullanımı Ivoclar firmasının IPS Empress II adıyla piyasaya 1988 yılında sürdüğü ısıyla preslenen ingotlar şeklinde bir kor materyali olarak olmuştur. Bu materyalde kayıp mum tekniğine benzer bir teknikle işlenen korun üstüne bir üstyapı porseleni işlenmekteydi. Bu materyal 2009 yılında piyasadan kaldırılmıştır ve yerini zamanın daha güncel teknolojileri ile üretilmiş olan yeni materyallere bırakmıştır (71). Bu materyallerin ilki piyasaya yine Ivoclar Vivadent tarafından 2005 yılında sürülen IPS e.max Press olmuştur(71–73). IPS e.max Press de Empress II’ye benzer

bir şekilde ısıyla preslenen bir porselen ingot olduğu için, gelişen CAD/CAM teknolojisiyle beraber IPS e.max CAD isimli dijital diş hekimliğine daha uygun bir türevi de geliştirilmiştir ve 2006 yılında piyasaya sürülmüştür (74).

IPS e.max CAD blokları cam endüstrisinde kullanılan “pressure casting” (basınçlı döküm) tekniği ile üretilen ve satışa firmanın “blue state” (mavi durum) adı verdiği parsiyel kristalize şekilde çıkan bloklardır (74,75). Bu parsiyel kristalize halde blok içerisinde lityum metasilikat adı verilen ve Li_2SiO_3 formülasyonuna sahip kristal yapılar bulunmaktadır. Bu farklı kristal yapı sinterizasyon sonrası lityum disilikata dönüşerek yapının kristalizasyonu tamamlanır (76). Lityum metasilikat yapı son sinterizasyon öncesi kazıma aşamasında kazıma kolaylığı ve düşük frez aşınması açısından avantaj sağlamaktadır (74–76).

IPS e.max CAD için firma tarafından belirtilen endikasyonlar şunlardır; tam kronlar, veneerler, 1 mm’den kalın oklüzal veneerler, inlay ve onlay’ler, parsiyel kronlar, terminal dişin birinci moların mezialinde kaldığı durumlarda üç üyeli köprü restorasyonları, implant üstü hibrit abutmentlar ve implant üstü hibrit abutment kronları – Ti-Base restorasyonları – (77,78). MO bloklar üzerine firmanın önerdiği IPS e.max Ceram porselen tozu ile porselen restorasyon el ile işlenebilmektedir. HT blokların yüksek translüsensisi sebebiyle özellikle parsiyel sabit restorasyonlarda bukalemun etkisi firma tarafından öne çıkarılmıştır (75).

IPS e.max CAD dört farklı translüsensi seçeneğiyle piyasaya sürülmüştür; kor materyali olarak kullanılan MO, düşük translüsensi bloğu LT, orta translüsensi bloğu MT ve yüksek translüsensi bloğu HT. Ayrıca, Impulse adı verilen blok rengi ile iki farklı opalesens seçeneği de sağlamaktadır (79). HT, MT ve LT bloklar VITA Classic renk skalasında A ile D arasındaki renklerine ve Bleach renklerine uyacak şekilde üretilmiştir, ancak MT bloklar ve LT blokların bazılarında bütün VITA Classic renk skalasına uygun renk bulunmamaktadır (79).

IPS e.max CAD için adeziv ve konvansiyonel simantasyon teknikleri restorasyonun retansiyon yöntemine göre kullanılabilir (80). Ti-Base abutmenta simantasyon için, abutmentin üretici firma önerisine göre kumlanması ve Monobond Plus (Ivoclar, Lihtenştayn) kullanarak silanizasyonu önerilmektedir (81). Restorasyonun yüzeylerinde de 20 saniye boyunca IPS Ceramic Etching Gel (Ivoclar, Lihtenştayn) ve 60 saniye boyunca Monobond Plus (Ivoclar, Lihtenştayn) uygulanması veya 20 saniye boyunca Monobond Etch

& Prime (Ivoclar, Lihtenştayn)’ın ajite ederek uygulanması ve 40 saniye boyunca beklemek önerilmiştir. Simantasyon için de Multilink Hybrid Abutment (Ivoclar, Lihtenştayn) firma tarafından önerilmektedir(81).

2.4.3.2.2. Geliştirilmiş Lityum Disilikat – CEREC Tessera

CEREC Tessera, Dentsply Sirona firmasının lityum disilikat içerikli seramikleri güçlendirmesi sonucu ortaya çıkan bir geliştirilmiş lityum disilikat seramiktir. CEREC Tessera blokları ABD’de 15 Mart 2021 tarihinde piyasaya sürülmüştür (82). Zirkonya ile güçlendirilmiş cam matriks içerisinde lityum disilikat kristallerine ek olarak bir lityum alüminyum silikat kristali olan “virjilit” bulunmaktadır (Tablo 1) ve bu bileşimler üretici firmanın iddialarına göre materyalin yüksek mukavemet özelliklerine sahip olmasını sağlamaktadır (67). Restorasyonların bitirilmesinden önce olan “matriks fırınlama” aşamasında materyalin cam matriksinde ekstra virjilit kristalleri oluştuğu ve bu sebeple fırınlamanın zorunlu olduğu bildirilmiştir (83).

CEREC Tessera anterior ve posterior bölgelerde tam kronlar, inlay / onlay ve laminate veneer endikasyonları için kullanılabilir (83). Kron restorasyonlarında simantasyon için adeziv simantasyon ve konvansiyonel simantasyon yapılabilir, ancak konvansiyonel simantasyon için dişin preparasyonunun yeterli retansiyonu sağlayacak şekilde olması önem arz etmektedir. Materyalin diğer endikasyonlarında adeziv simantasyon prosedürlerinin kullanımı zorunludur (84).

CEREC Tessera Abutment Block adı ile piyasaya sürülen bloklar sayesinde de implant destekli tek üyeli Ti-Base hibrit abutmentlar ve hibrit restorasyonlar üretilmektedir (85). Bu restorasyonların simantasyonunda adeziv simantasyon üretici firma tarafından zorunlu tutulmuştur (85).

CEREC Tessera blokları MT/LT, MT ve HT olmak üzere üç farklı translüsensi seçeneği ile VITA Classic renk skalasında A1, A2, A3, A3.5, B1, C1, D2 ve BL2 renklerinde üretilmektedir (86). Bu renkler ile tam konturlu restorasyonlar üretilbildiği gibi Celtra Ceram (Dentsply Sirona, ABD) veneerleme porseleni kullanılarak insizal cutback’li restorasyonlar da üretilir (86,87). Bu sayede özellikle anterior bölgede estetik ihtiyaçlar

karşılanabilmektedir. CEREC Tessera için üretici firma glaze kullanımını CEREC 5.2.3 programı zamanında zorunlu tutsa da(85) CEREC 5.2.9 güncellemesi ile birlikte bu zorunluluğu kaldırmıştır(88).

2.4.3.2.3. Zirkonya – InCoris ZI

Zirkonya, zirkonyum elementinin oksitlenmiş halinden oluşmaktadır ve üç farklı faz / konfigürasyonda bulunmaktadır; monoklinik, tetragonal ve kübik (89). Oda sıcaklığında normal şartlar altında sadece monoklinik fazda bulunan zirkonya, metal katyon katkılmasıyla oda sıcaklığında tetragonal fazda da bulunabilmektedir. Bu katkılama işleminde daha önceleri CaO, MgO ve CeO₂ kullanılmış olsa da günümüzde en çok kullanılan metal oksit Y₂O₃'tir (90). inCoris ZI bloğunda da Y₂O₃ ve HfO₂ kullanılmaktadır (Tablo 1) (68,91).

Yarı sinterlenmiş halde üretilen inCoris ZI bloklarının endikasyonları kron altyapıları, 2 pontikli köprü restorasyonlarının altyapıları, teleskopik kronlar şeklindedir. İmplant destekli Ti-Base abutmentlarda da bir hibrit abutment üretimi için kullanılabilir. Bu hibrit abutment üzerine istenirse zirkonya ile uyumlu bir veneerleme porseleni ile üst yapı işlenebilir ya da uygun bir materyalden ayrı bir kron restorasyonu üretilip simante edilebilir (91,92).

Renk seçenekleri olarak firma inCoris ZI bloğu için F0.5, F1, F2, F3 şeklinde renk tonları tanımlamıştır ancak implant destekli hibrit abutment üretimi yapılmasına izin veren inCoris ZI meso bloklarında sadece F0.5 ve F2 renk tonları mevcuttur (91,92). Altyapıların üzerine gelecek restorasyonlar veya veneerleme porseleni düşünülerek renk seçimi yapılmalıdır.

Zirkonyalar, materyal özelliği olarak adeziv simantasyona silika bazlı seramikler kadar iyi cevap verememektedirler. Ancak, adeziv simanların kullanımının avantajları zirkonya restorasyonlar için bildirilmiştir ve adeziv simantasyon için bazı yüzey modifikasyonları önerilmiştir (93). Bu yüzey modifikasyonlarının başında 10-metakrilooksidesil dihidrojen fosfat (10-MDP) monomeri içeren primer uygulaması ve kumlama işlemleri gelmektedir (93,94). Üretici firma ise inCoris ZI meso bloğu ile üretilmiş

altyapının Ti-Base abutmenta simantasyonu için abutmentin ve restorasyonun iç yüzeylerinin 50 µm boyutunda Al₂O₃ ile 2.0 bar basınç altında kumlanması ve bir 10-MDP içeren, dual-cure, self-etch rezin siman olan PANA VIA F2 (Kuraray Noritake, Japonya) kullanılarak simante edilmesini önermiştir (92).

2.4.3.2.4. Polimer İnfiltrasyon Seramik Ağ Yapıları – VITA Enamic

VITA Enamic IS 2016 yılında kendisinden birkaç yıl önce piyasaya sunulan ve dünyanın ilk çift ağ yapısına sahip hibrit dental seramiği olan VITA Enamic materyalinin implant restorasyonları için piyasaya sürdükleri blok şeklindedir (95,96).

Enamic IS bloğunda seramik ağ yapısı toplam hacmin %75'ini ve toplam ağırlığın %86'sını oluşturacak şekilde SiO₂, Al₂O₃ ve farklı metal oksitleri içerecek şekildedir. Organik matriks yapısı ise üretilen dimetakrilat (UDMA) ve trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA) içermektedir (70) (Tablo 1).

VITA Enamic için genel endikasyonlar anterior / posterior tam kron restorasyonları, inley,onley, parsiyel kron restorasyonları, oklüzal veneerler, implant destekli anterior ve posterior tam kronlar ve implant destekli hibrit abutmentlerdir. İmplant restorasyonları için üretilen VITA Enamic IS hem implant destekli tam kronlar hem de hibrit abutmentler için kullanılabilir(95,97). Kontrendikasyonları da monolitik abutment köprü restorasyonları, distal kantilever restorasyonlar, parafonksiyon varlığı, Enamic altyapıya Enamic restorasyonun geçici simantasyonu ve yapısal dayanıklılığı riske atacak tasarımlar oluşturmaktadır(95).

Enamic IS blokları üç farklı translusensi seçeneği ve VITA 3D Master (VITA Zahnfabrik, Almanya) renk skalasında bulunan farklı renk seçeneğinin kombinasyonlarında bulunmaktadır (1M2, 2M2, 3M2, 1M1-T, 1M2-T, 2M2-T, 3M2-T, 4M2-T 1M1-HT, 1M2-HT, 2M2-HT, 3M2-HT, 4M2-HT)(95).

Ti-Base abutmenta simantasyon için abutment yüzeylerinin 50 µm boyutunda Al₂O₃ ile 2.0 bar basınç altında kumlanması gerekmektedir. Restorasyonun iç yüzeylerinin %5'lik hidroflorik asit jeli ile 60 saniye pürüzlendirilmesi ve silan içerikli bir bonding ajan

(Monobond Plus (Ivoclar, Lihtenştayn)) uygulanması üretici firma tarafından önerilmektedir. Simantasyon için de bir opak adeziv kompozit rezin (Multilink Hybrid Abutment (Ivoclar, Lihtenştayn)) kullanılması firma tarafından önerilmiştir(95).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ti-Base abutmentlar ile kullanıma uyumlu seramik bazlı restoratif materyallerine insan diş eti hücrelerinin adezyonunu *in-vitro* ortamda değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Bu sebeplerle çalışma şu aşamalara bölünmüştür;

1. Çalışma Tasarımı
 - 1.1. Materyal Seçimi
 - 1.2. Örneklerin Hazırlanması
2. Yüzey Pürüzlülüğünün Ölçülmesi
3. Hücrelerin Hazırlanması
 - 3.1. Hücrelerin Örneklerle Ekimi
4. MTT Testinin Yapılması
5. ELISA Testinin Yapılması
6. SEM ile İnceleme
7. İstatistiksel Analiz

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: D-DA24/01) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

3.1. Çalışma Tasarımı

3.1.1. Materyal Seçimi

Çalışma *in-vitro* ortamda planlanmış olup insan diş eti fibroblast (HGF) hücre hattı kullanılmıştır.

Bu çalışmada CEREC sisteminin 5.2.4 sürümünde implant destekli daimi Ti-Base restorasyonlarda kullanıma izin verilen materyaller seçilmiştir. Bu sürümde izin verilen materyaller inCoris ZI, IPS e.max CAD, VITA Enamic IS ve CEREC Tessera'dır. Ancak materyallerin yapısal özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, rezin bazlı bir materyal olan VITA Enamic IS geri kalan materyallere kimyasal bileşim olarak benzememesi sebebiyle (Tablo 1) çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu çalışmaya dahil edilen materyaller yukarıdaki sebeplerle IPS e.max CAD, CEREC Tessera ve inCoris ZI'dir.

Bu amaçlara yönelik olarak sitotoksikite ve hücre canlılığı ölçümü için MTT [*3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür*] testi ve hemidesmozomal proteinlerinden olan İntegrin $\beta 4$ protein seviyesini ölçen bir *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) testi diş eti adezyonunu protein seviyesinde ölçüm için kullanılmıştır. Hücrelerin sitomorfometrik değerlendirilmeleri için ise bir tarama elektron mikroskopu (SEM) kullanılmıştır.

3.1.2. Örneklerin Hazırlanması

Materyaller üç ayrı grupta incelenmiştir ve yapılan işlemler için grup başı 13'er örnek mevcuttur. Her gruptan 10'ar örneğin MTT ve ELISA testlerinde, kalan 3 örneğin ise SEM incelemesinde kullanılması planlanmıştır. Yapılacak MTT, ELISA ve SEM testleri için kullanılacak örneklerin son boyutları $5 \times 5 \times 1.5 \pm 0.05$ mm olacak şekilde belirlenmiştir.

Örneklerin hazırlanmasında bir piyasemen ve elmas separe kullanılmış; zirkonya örnekleri kuru ortamda, diğer tüm örnekler ise su soğutması altında gerekli boyutlarda

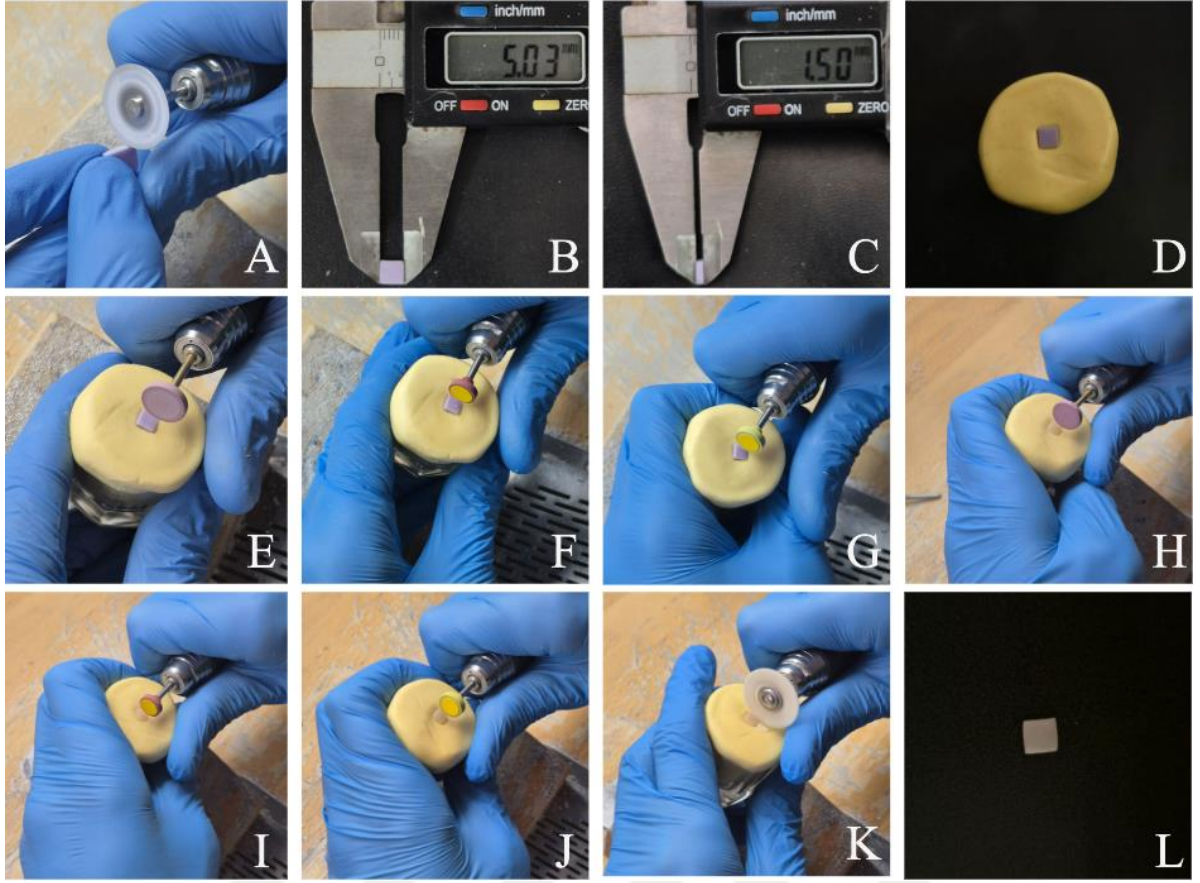
işlenmiştir. Yapılan hazırlık işlemlerinin sonucunda tesviye ve yüzey düzeltmesi için materyallerle uyumlu olan tane tesviye / polisaj setleri kullanılmıştır (ZR için; EVE Diacera Polishing Set HP, LD/ALD için; EVE Diapro Polishing Set HP) (EVE Ernst Vetter GmbH, Almanya).

ZR için sinterizasyon ve LD için kristalizasyon fırınlamaları CEREC SpeedFire (Dentsply Sirona, ABD) kullanılarak materyallerin üretici firmalar tarafından önceden hazırlanmış olan sinterizasyon ve kristalizasyon programlarında fırınlanmıştır. Fırınlama işlemleri sonrasında ZR ve LD grubundaki örnekler yukarıda belirtilen polisaj setlerindeki lastikler ile 10.000 devirde 1 dakika boyunca parlatılmıştır. Ardından Linkevicius ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları çalışmaya (3) uyarak bir polisaj patı keçi kılı fırça ile 1 dakika boyunca 12.000 devirde uygulanmıştır (Polishing Paste 1 µm, Ultradent, ABD) (Şekil 2).

ALD grubundaki örnekler için CEREC 5.2.4 sürümünde üretici firma yönergeleri ışığında polisaj değil firma tarafından önerilen universal glaze (DS Universal Stain & Glaze, Dentsply Sirona, ABD) kullanılmıştır. Ancak yeni sürümlerde çıkan polisajlanma ihtimali bu çalışmada sonuçları etkileyebilecek bir limitasyon oluşturmuştur (85,88). CEREC SpeedFire (Dentsply Sirona, ABD) fırını kullanılarak örnekler üretici firmanın önceden tanımladığı glaze programı ile glaze ve matriks fırınlaması eşzamanlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Yüzey parlatma işlemleri tamamlandıktan sonra örnekler 35°C’de 10 dakika boyunca distile su ile ultrasonik banyoda temizlenmiştir. Kristalizasyon, sinterleme, yüzey parlatma ve ultrasonik temizleme işlemlerinden sonra örnekler çalışma için uygun hale gelmiştir.

Örneklerin hazırlanması, polisaj ve glaze işlemleri standardizasyon amacıyla tek bir kişi tarafından yapılmıştır.



Şekil 2. Örnek Hazırlama Aşamaları

(A – Örneğin boyutunun düzenlenmesi, B, C – Örneğin Boyut Ölçümü, D – İşlemler için Silikon Tutucunun Hazırlanması, E, F, G – Kristalizasyon Öncesi Yüzeyin Polisaj Seti ile Düzeltilmesi, H, I, J – Kristalizasyon Sonrası Yüzeyin Polisaj Seti ile Polisajı, K – Polisaj Patı ve Keçi Kılı Fırça ile Polisaj, L – Örneğin Son Hali) (ALD grubu için G aşamasından sonra glaze uygulaması gelmektedir, H – K işlemleri uygulanmamıştır)

3.2. Yüzey Pürüzlülüğü Ölçülmesi

Yüzey pürüzlülüğü ölçümleri materyallerin hücre deneyi safhasından önce sahip oldukları yüzey pürüzlülük seviyelerini ölçmek için olduğu kadar materyallerin polisaj/glaze aşamaları sayesinde ne kadar parlatılabildiğini de ölçmek amacıyla iki aşamada yapılmıştır. Örneklerin yüzey pürüzlülükleri ilk önce hazırlık aşamasında fırınlama işlemlerinden sonra son polisaj / glaze işleminden önce yapılmıştır. İkinci seferde ölçümler son polisaj ve glaze aşamasından sonra yapılmıştır.

Örneklerin yüzey pürüzlülüklerini ölçmek amacıyla TR100 Surface Roughness Tester (Checkline Europe BV, Almanya) isimli yüzey pürüzlülüğü ölçer kullanılmıştır. 5.0 mm’lik ölçüm aralığı belirlenmiş olup her örnekten ön ve arka yüz olmak üzere ikişer ölçüm

alınmıştır ve her 5 ölçümden sonra cihazın kalibrasyonu yapılmıştır. Örneğin yüzey pürüzlülüğü değeri yapılan bu iki ölçümün ortalaması olarak alınmıştır.

Yüzey pürüzlülük ölçümleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Medikal Üretim ve Tasarım UAM (METÜM) bünyesinde yapılmıştır.

3.3. Hücrelerin Hazırlanması

HGF'ler standart hücre hattı olarak temin edilmiştir ve 4. pasajları tamamlanmış olacak şekilde bir kriyovialde teslim alınmıştır. Hücreler kullanılacağı zamana kadar -80°C'de saklanmıştır. Hücre kültürü aşamasında yapılan işlemlerin hepsi bir laminar akım kabininde yürütülmüştür.

Hücreler kullanılacağı zaman firma tarafından belirtilen çözündürme işlemleri yapılmıştır (98). Hücreler, çözündürme işlemlerinden sonra, T75 kültür kaplarında %5 CO₂, %95 hava atmosferinde 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Hücre kültürü için L-glutamin ve Earle'ün tuzlarını içeren Minimum Essential Medium (MEM), %10 Fetal Bovine Serum (FBS) ve %1 Penisilin-Streptomisin (Pen-Strep) çözeltileri kullanılmıştır. Besiyeri her 48 saatte bir değiştirilmiştir. Hücreler %80 konfluense ulaştıklarında %0.05 Trypsin / 0.53 mM EDTA kullanılarak tripsinize edilmiştir ve pasajlanmıştır. Hücrelerin çoğalması FLoid Cell Imaging Station (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılarak incelenmiştir.

Sadece MTT Testi için, hücrelerin besiyeri, ilk kültürlemeden sonra üç kez fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandıktan sonra, fenol kırmızısı içermeyen bir besiyeri değiştirilmiştir. Bu besiyeri bir azaltılmış serum besiyeri olması sebebiyle normalde yapılan serum takviyesinin yarısı eklenmiştir.

Hücre kültürleri Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü bünyesinde yapılmıştır.

Hücrelerin kültürü sırasında kullanılan materyaller ve hücre hattının bilgileri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hücre Kültürü Aşamasında Kullanılan Materyaller ve Hücre Hattı Hakkında Bilgiler

	<i>Kullanım Amacı</i>	<i>İçerik</i>	<i>Ticari İsim</i>	<i>Üretici Firma</i>
<i>HGF</i>	Hücre Hattı	İnsan Gingival Fibroblastları	300703, Human Gingival Fibroblasts (hGF)	Cytion / CLS Cell Lines Service GmbH, Almanya
<i>MEM</i>	Besiyeri	MEM, L-Glutamin, Earle Tuzları	MEM-A, MEM with Earle's Salts, with L-Glutamine, 500 ml	Capricorn Scientific, Almanya
<i>Opti-MEM</i>	MTT Testi için fenol kırmızısı olmayan besiyeri	Tam İçerik Firma Tarafından Saklı Tutulmaktadır	11058021, Opti-MEM Reduced Serum Medium, no phenol red	Gibco, Thermo Fisher Scientific, ABD
<i>FBS</i>	Besiyeri Takviyesi	Fetal Bovine Serum	FBS-HI-11A, Fetal Bovine Serum Advanced, Collected in South America, Heat Inactivated, 500 ml	Capricorn Scientific, Almanya
<i>Pen-Strep</i>	Antibiyotik Takviyesi	Penisilin, Streptomisin	PS-B, Penicillin/Streptomycin (100×), 100 ml	Capricorn Scientific, Almanya
<i>Trypsin – EDTA</i>	Trypsinizasyon	%0.05 Trypsin, 0.53 mM EDTA	325-542 EL, 0.05% Trypsin/ 0.53mM EDTA in HBSS, 1×, with NaHCO ₃ and Phenol red	WISSENT Inc. Kanada

3.3.1. Hücrelerin Örneklerle Ekimi

Hücrelerin örneklerle ekimi HGF'lerin yüzeylere kolay yapışması sebebiyle örneklerle yapışmalarını öne çıkaracak şekilde düzenlenmiştir. Hücreler örneklerle ekim gerçekleştirilene kadar bölüm 3.3'te anlatıldığı şekliyle kültürlenmiştir.

Örneklerle hücre ekiminin öncesinde örnekler %70'lik etanol solüsyonunda 5 dakika boyunca dezenfekte edilmiştir. Dezenfeksiyon sonrası örnekler laminar akım kabine alınmıştır. Laminar akım kabine alınan örneklerin ön ve arka yüzleri 30'ar dakika UV-C ile sterilize edilmiştir. Steril edilen örneklerin üzerine hücrelerin ekimini ve adezyonunu kolaylaştırmak amacıyla sterilizasyon sonrasında örneklerin üzerine bölüm 3.3'te açıklanan

besiyeri eklenmiştir. Bu ekleme ile örneklerin üzerine besiyerinde bulunan proteinlerin konumlanması amaçlanmıştır. Hücreler ekim aşamasına gelene kadar ($\approx 45-60$ dk) örnekler besiyerinde beklemiştir.

Hücreler ise ekim için ilk olarak kültür edildikleri T75 kaplarından tripsinize edilerek kaldırılmıştır. FLoid Cell Imaging Station kullanılarak hücrelerin tamamıyla tripsinize edildiği anlaşıldıktan sonra bir thoma lamı (ISOLAB Laborgeräte GmbH, Almanya) kullanılarak hücreler sayılmıştır. Sayımdan sonra örnek başına önceden belirlenen sayıda hücre gelecek şekilde hücre ayrılıp çalışmaya devam edilmiştir. Hücreler pellet haline getirilmek amacıyla $600 \times g$ 'de 5 dakika boyunca santrifüje edilmiştir. Pellet haline gelen hücreler ekilmek üzere besiyerinde çözülmüştür. Her örneğe önceden yapılan optimizasyon çalışmaları sonrasında belirlenen sayıda hücre ekilmiştir (Tablo 3). Hücreler bu şekilde 60 dakika inkübe edilip ilk adezyon sırasında dağılmaları engellendikten sonra üzerlerine örneklerin üstü örtülecek kadar besiyeri eklenmiştir ve inkübatöre kaldırılmıştır. Deneylerin sonuçları hesaplanırken ve incelenirken bu hücre sayılarına göre gerektiğinde dilüsyon faktörleri uygulanmıştır. Deneyler sırasında kullanılan hücreler 11. pasajda olmak üzere standardize edilmişlerdir.

Tablo 3. Hücre Deneyleri İçin Örnek Başına Ekilen Hücre Sayıları

<i>Yapılan Test</i>	<i>Hücre Sayıları / Örnek</i>
<i>MTT</i>	2×10^4
<i>SEM</i>	2×10^4
<i>ELISA</i>	1×10^5

3.4. MTT Testinin Yapılması

[3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür] açılımına sahip olan MTT bileşeni ile yapılan MTT Testi aslında sarı renkteki bu kimyasalın canlı hücrelerin mitokondrileri tarafından metabolize edilerek mor renkteki çözülebilen formazan tuzuna çevirmelerini ve bunu takiben oluşan renk değişimini değerlendiren bir sitotoksiste ve hücre canlılık testidir (99). Mitokondriyel aktivite hücreler arası sabit olduğu için oluşan renk değişimi de canlı olan hücre sayısı ile doğru orantılı olmaktadır(99). Bu deneyde örneklerin sitotoksitelerinin değerlendirilmesi amacıyla CyQuant MTT Cell Viability Assay (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılmıştır.

Hücrelerin kültürlenmesi ve örneklerle ekimi bölüm 3.3 ve 3.3.1’de anlatıldığı gibidir. Örneklerin 24, 48 ve 72 saatlik sitotoksiste değerlendirmelerinin yapılması için bu saatlerde her gruptan üç tekrar olacak şekilde üçer örnek üstüne hücre ekilmiştir (n=3, N=9). Materyallerin etkileri olmadığı zaman hücrelerin canlılıklarının daha iyi değerlendirilebilmesi ve pozitif kontrol olması amacıyla aynı saatlerde eşit sayıda hücreyle üç tekrar olacak şekilde örneksiz hücre ekimi de gerçekleştirilmiştir. Ekilen hücreler 11. pasajda olup bekleme süreleri boyunca %5 CO₂, %95 hava atmosferinde 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Deney, testin dimetil sülfoksit (DMSO) kullanan hızlı protokolü ile gerçekleştirilmiştir(100). Deneyin ölçümleri için bir mikrolaka okuyucu (ELISA Reader, MPR-H200BN, Bioevopeak, Çin) kullanılmıştır. Elde edilen değerlerin hesaplanmasında tekrarlı yapılan testte üç örneğin aritmetik ortalaması alınmıştır. Son değerlerin hesaplanması için negatif kontrolle ölçülen arka plan ışık yansıması deney ve pozitif kontrol değerlerinden çıkartılmıştır ve test değerinin pozitif kontrol değerlerine göre yüzdesi alınarak metabolik olarak aktif hücre oranı belirlenmiştir. Pozitif kontrol ile deney değerleri arasındaki fark yüzde sitotoksiste değerlerini vermiştir. Sitotoksiste yüzdelerinin değerlendirilmesi ISO 10993-5 standartına göre yapılmıştır (101). Hesaplamalar için Microsoft Excel 365 (Microsoft Corp. ABD) kullanılmıştır.

MTT çalışması Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü bünyesinde yapılmıştır.

3.5. ELISA Testinin Yapılması

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) testleri 1971 yılında yayınlanan Engvall ve Perlmann’ın çalışmasından (102) beri popülerlik kazanan protein ve çözünebilir antijen / antikor ölçen bir immünassay tekniğidir(103). Başka immünassay testleri de yıllar içinde literatüre ve piyasaya kazandırılmış olsa bu testler arasında en popülerleri ELISA’dır (104). Yıllar içinde birden fazla prosedürü çıkan ELISA testlerinden firmalar araştırılan antijene göre kullanımı kolaylaştıracak yöntemleri seçerek kitler üretmişlerdir (104). Bu deneyde kullanılan kit de abcam firmasının ürettiği SimpleStep ELISA prosedürünü izleyen bir kantitatif sandviç ELISA kitidir (ab309113, Human Integrin beta 4 ELISA Kit – Intracellular, Abcam Limited, Birleşik Krallık).

Bu çalışma tasarımında ELISA testinin amacı HGF hücrelerinin ZR, LD ve ALD örneklerine (grup başı n=10, toplam N=30) 7 günlük bir süreç sonucunda gösterdikleri adezyonu protein seviyesinde incelemektir. Bu amaçla, 11. pasajda olan hücreler bölüm 3.3.1’de açıklandığı şekilde örnekler üzerine ekilmiştir ve 7 gün boyunca %5 CO₂, %95 hava atmosferinde 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir.

7 günlük sürecin sonunda ELISA kitinin protokolüne göre çalışma yürütülmüştür(105). Testin sonucunda çıkan optik dansite (OD) sonuçlarının protein seviyesine çevrilebilmesi için ayrı bir standart hazırlığı ve ölçümü yapılmıştır. Konsantrasyonları bilinen bu standartların çıkardığı OD değerleri ile bir grafik çizilmiştir ve deneyin sonucunda elde edilen OD değerleri bu grafiğe göre bakılarak karşılığı olan protein seviyesi kaydedilmiştir. Deneyin ölçümleri için bir mikrolaka okuyucu (ELISA Reader, MPR-H200BN, Bioevopeak, Çin) kullanılmıştır. Elde edilen test değerlerinin hesaplanmasında ise kitin önerdiği hesaplama yöntemleri kullanılmıştır. Hesaplamalar için Microsoft Excel 365 (Microsoft Corp. ABD) kullanılmıştır.

ELISA çalışması Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü bünyesinde yapılmıştır.

3.6. SEM ile İnceleme

SEM kullanılarak HGF’lerin zaman içinde sitomorfolojik değişimlerinin izlenmesi ve materyallerin yüzey özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Buna göre hücrelerin örneklerde 24, 72 ve 168 saatlik inkübasyonları sonucunda SEM görüntüleri elde edilmiştir. Hücre kültürü 3.3’te, hücre ekimi ise 3.3.1’te açıklandığı gibi yapılmıştır ve ekim için 11. pasajdaki hücreler kullanılmıştır. Saatlik adezyonların değerlendirilmesi için her gruptan bir adet, SEM çalışması için toplam dokuz adet örnek kullanılmıştır.

Örneklerin kültür süreleri dolduğunda örnekler PBS ile üç kere yıkanmıştır. Yıkamanın ardından hücreler örneklere çift distile suyla yapılan %2’lik gluteraldehit solüsyonu ile fikse edilmişlerdir. Fiksasyon sonrası örnekler PBS ile tekrar yıkanmıştır ve artan alkol serisi (%30, 40, 50, 70, 90, 96) ile her basamakta 10 dakika beklemek koşuluyla dehidrasyonu yapılmıştır. Dehidrasyon sonrası bir kritik nokta kurutucu (K850X, Quorum Emitech, Birleşik Krallık) kullanılarak örnekler kritik nokta kurutmaya tabi bırakılmıştır. Bu

kritik nokta kurutmanın amacı, bir vakum ortamında yapılan SEM incelemesi için hücrenin içinde bulunan gaz ve sıvıların hücrenin şekli bozulmadan kurutulmasıdır (106). Ardından örneklerin yüzeyleri bir altın kaplama sistemi (K550X, Quorum Emitech, Birleşik Krallık) kullanılarak altın ile kaplanmıştır. Biyolojik örneklerin altın gibi bir metal ile yüzeylerinin kaplanmasının amacı iletken olmayan örneklerin yüzeylerine iletkenlik kazandırıp SEM ile görüntülemeye izin vermektir (107). İnceleme için EVO 40 taramalı elektron mikroskobu (Zeiss, Almanya) kullanılmıştır. Örneklerin görüntüleri 20 kV gerilimde ve 100, 500 ve 1800 × büyütmelemlerde alınmıştır.

Kritik nokta kurutma, altın kaplama ve SEM analizi Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü bünyesinde yapılmıştır.

3.7. İstatistik Analizler

Sonuçların değerlendirilmesi amacıyla normalite testleri olarak Shapiro - Wilk ve Kolmogorov – Smirnov testleri, yüzey pürüzlülüğü ölçümlerinde gruplar arası değerlendirme için bağımlı örneklem t testi, gruplar arası değerlendirmeler için de ANOVA ve post-hoc analiz olarak da Tukey's HSD testleri kullanılmıştır. Sitotoksiste değerlendirmelerinde deskriptif istatistik kullanılmıştır. ELISA testinin sonuçlarının değerlendirilmesi için bağımsız değerler medyan testi ve Pairwise karşılaştırma testleri kullanılmıştır. İstatistiki anlamlılık için tip 1 hata değeri (p) <0.05 olarak kabul edilmiştir. Değerlendirmeler IBM SPSS v29 (IBM Corporation, ABD) programında yapılmıştır.

İstatistiki değerlendirmeler Orta Doğu Teknik Üniversitesi İstatistik Bölümü'nde yapılmıştır.

4. BULGULAR

Yürütülen bu çalışmada üç tane materyal grubu (ZR, LD, ALD) belirlenmiştir ve her grup için toplam 13 örnek hazırlanmıştır. Bu örneklerden 13 tanesi ile yüzey pürüzlülüğü ölçümleri, 9 tanesi ile MTT testi, 10 tanesi ile ELISA testi yapılmıştır ve 3 tanesi de SEM görüntüleri için kullanılmıştır.

4.1. Yüzey Pürüzlülüğü

Yüzey pürüzlülük (Ra) ölçümleri iki aşamada, son polisaj / glaze işlemi öncesi (Pre) (Tablo 4.1) ve son polisaj / glaze işlemi sonrası (Post) (Tablo 4.2), olacak şekilde yapılmıştır. Her örnekten yapılan ölçümler iki tekrar olacak şekilde yapılmıştır ve istatistiki değerlendirme bu değerlerin ortalamaları alınarak yapılmıştır. Değerlerin normalite testleri için Shapiro - Wilk ve Kolmogorov – Smirnov testleri, materyallerin polisajlanabilirliğini değerlendirmek için bağımlı örneklem t testi, Ra değerlerini gruplar arası değerlendirmek için de ANOVA ve post - hoc analiz olarak da Tukey's HSD testleri kullanılmıştır.

Grupların hepsi normal dağılımı izlemektedir (Tablo 4.3). Materyallerin polisajlanabilirliği incelendiğinde ZR, LD ve ALD gruplarının Pre ve Post değerleri gruplar içinde değerlendirilmiştir ve bütün materyaller için polisaj/glaze işleminin yüzey pürüzlülüğünü istatistiki açıdan anlamlı şekilde düşürdüğü belirlenmiştir (Tablo 4.4). Son fırınlama sonrası (Pre) Ra değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.5). Ancak, polisaj sonrası Ra değerleri gruplar arası değerlendirildiğinde ZR grubunun LD ve ALD grubundan anlamlı olarak daha pürüzsüz olduğu, LD ve ALD grupları arasında da anlamlı bir fark olmadığı izlenmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.1. Fırınlama Sonrası (Pre) Yüzey Pürüzlülüğü (Ra) değerleri ve ortalamaları ($\bar{x}$)

Örnekler (Pre)	ZR	ZR $\bar{x}$	LD	LD $\bar{x}$	ALD	ALD $\bar{x}$
1	0,52 - 0,73	0,625	0,9 - /0,68	0,81	0,74 - 0,70	0,72
2	0,93 - 0,57	0,75	0,98 - 0,99	0,985	1,20 - 1,40	1,3
3	1,7 - /0,72	1,225	0,68 - 1,12	0,9	0,94 - 0,78	0,86
4	0,50 - 0,80	0,65	1,07 - 1,12	1,095	0,93 - 1,01	0,97
5	0,70 - 1,80	1,25	1,20 - 1,40	1,3	0,80 - 0,55	0,675
6	0,78 - 1,27	1,025	1,20 - 0,93	1,065	0,78 - 0,98	0,88
7	0,83 - 0,73	0,78	0,70 - 0,93	0,815	0,70 - 0,63	0,665
8	1,24 - 1,06	1,15	1,49 - 1,56	1,525	1,41 - 1,70	1,555
9	0,60 - 0,46	0,53	0,68 - 0,73	0,705	0,98 - 1,14	1,06
10	0,70 - 0,80	0,75	1,28 - 1,16	1,22	1,11 - 0,93	1,02
11	1,38 - 0,70	1,04	1,32 - 1,44	1,38	1,68 - 1,30	1,49
12	0,78 - 0,81	0,795	0,67 - 0,83	0,75	1,16 - 1,58	1,37
13	1,23 - 0,96	1,095	1,42 - 1,10	1,26	1,45 - 1,76	1,605
Ortalama		0,897		1,062		1,090

Tablo 4.2. Polisaj / Glaze Sonrası (Post) Yüzey Pürüzlülüğü (Ra) değerleri ve ortalamaları ($\bar{x}$)

Örnekler (Post)	ZR	ZR $\bar{x}$	LD	LD $\bar{x}$	ALD	ALD $\bar{x}$
1	0,41 - 0,52	0,465	0,83 - 0,68	0,755	0,65 - 0,52	0,585
2	0,13 - 0,24	0,185	0,86 - 0,71	0,785	0,8 - 0,63	0,715
3	0,24 - 0,34	0,29	0,78 - 0,85	0,815	0,71 - 0,58	0,645
4	0,28 - 0,37	0,325	0,88 - 0,94	0,91	0,47 - 0,53	0,5
5	0,20 - 0,31	0,255	0,93 - 0,91	0,92	0,57 - 0,55	0,56
6	0,1 - 0,18	0,14	0,9 - 0,98	0,94	0,78 - 0,63	0,705
7	0,13 - 0,11	0,12	0,73 - 0,57	0,65	0,62 - 0,59	0,605
8	0,24 - 0,49	0,365	1,03 - 0,94	0,985	0,63 - 0,68	0,655
9	0,16 - 0,18	0,17	0,52 - 0,42	0,47	0,38 - 0,58	0,48
10	0,46 - 0,54	0,5	0,19 - 0,29	0,24	0,44 - 0,52	0,48
11	0,21 - 0,28	0,245	0,7 - 0,6	0,65	0,58 - 0,7	0,64
12	0,29 - 0,28	0,285	0,33 - 0,58	0,455	0,63 - 0,75	0,69
13	0,18 - 0,3	0,24	0,49 - 0,75	0,62	0,68 - 0,72	0,7
Ortalama		0,276		0,707		0,612

Tablo 4.3. Yüzey Pürüzlülüğü Sonuçlarının Normalite Testleri

	<i>Kolmogorov-Smirnov*</i>			<i>Shapiro-Wilk</i>		
	İstatistik	Df	p	İstatistik	df	p
<i>ZR-Pre</i>	0,202	13	0,153	0,925	13	0,292
<i>ZR-Post</i>	0,143	13	0,2	0,943	13	0,495
<i>LD-Pre</i>	0,136	13	0,2	0,955	13	0,67
<i>LD-Post</i>	0,127	13	0,2	0,938	13	0,431
<i>ALD-Pre</i>	0,151	13	0,2	0,915	13	0,216
<i>ALD-Post</i>	0,165	13	0,2	0,901	13	0,137

* Lilliefors Anlamlılık Düzeltmesi

Tablo 4.4. Polisaj / Glaze işleminin Materyallerin Yüzey Pürüzlülüğüne Etkileri

	<i>Bağımlı Örneklem t Testi</i>				
	p Değerleri				
	*	t	df	Tek Yönlü	Çift Yönlü
<i>ZR-Pre / ZR-Post</i>	0,776634	8,731	12	<0,001	<0,001
<i>LD-Pre / LD-Post</i>	0,565699	3,671	12	0,002	0,003
<i>ALD-Pre / ALD-Post</i>	0,702812	4,623	12	<0,001	<0,001

* Bağımlı Farklar %95 Güven Aralığının Üst Sınırı

Tablo 4.5. Son Fırınlama Sonrası (Pre) Materyallerin Yüzey Pürüzlülüklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

ANOVA							
Gruplar Arası	Kareler	df	Kareler	F	p değeri		
	Toplamı		Ortalaması				
	0,282	2	0,141	1,752	0,188		
	2,899	36	0,081				
	3,181	38					
Gruplar İçi	Tukey's HSD						
	Ortalama Fark	Standart Hata	p değeri	%95 Güven Aralığı			
				Alt Sınır	Üst Sınır		
	ZR-Pre	LD-Pre	-0,165	0,111306	0,311	-0,43706	0,10706
		ALD-Pre	-	0,111306	0,208	-0,46476	0,07937
Toplam		0,192692					
	LD-Pre	ZR-Pre	0,165	0,111306	0,311	-0,10706	0,43706
		ALD-Pre	-	0,111306	0,966	-0,29976	0,24437
			0,027692				
	ALD-Pre	ZR-Pre	0,192692	0,111306	0,208	-0,07937	0,46476
	LD-Pre	0,027692	0,111306	0,966	-0,24437	0,29976	

Tablo 4.6. Polisaj / Glaze Sonrası (Post) Materyallerin Yüzey Pürüzlülüklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

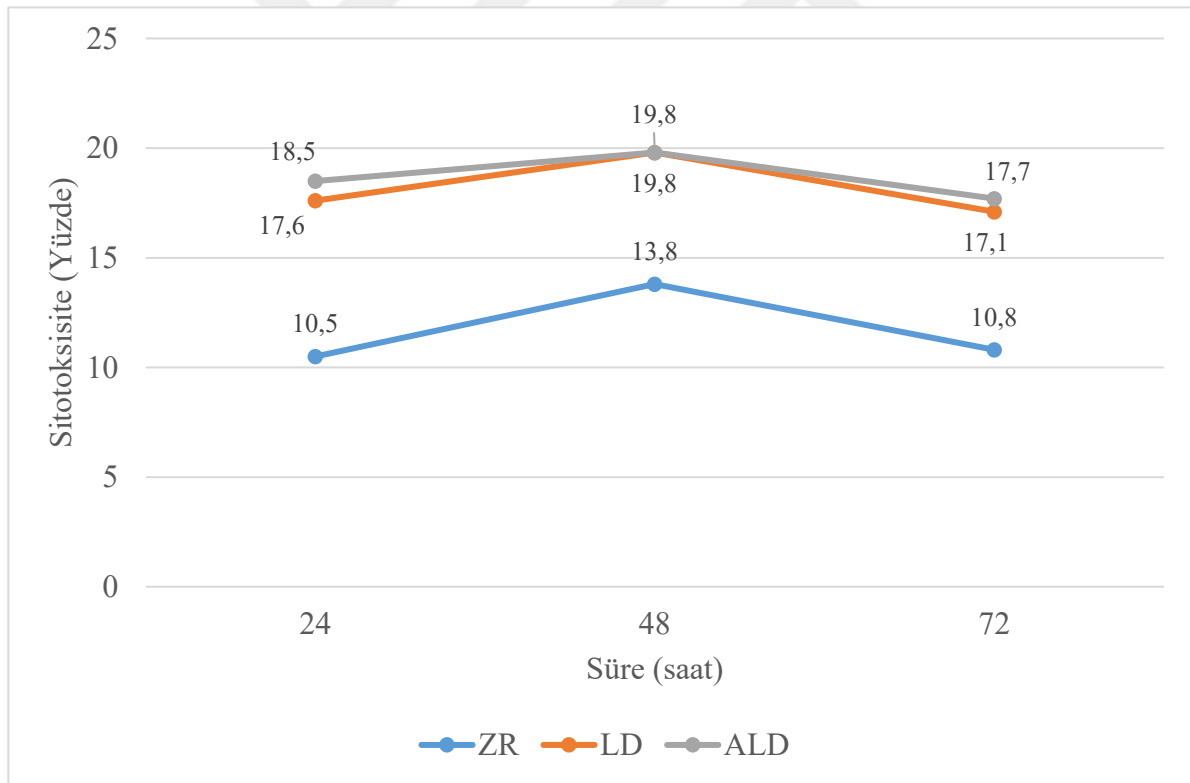
ANOVA						
Gruplar Arası Gruplar İçi Toplam	Kareler	df	Kareler	F	p değeri	
	Toplamı		Ortalaması			
	1,337	2	0,668	28,673	<,001	
	0,839	36	0,023			
	2,176	38				
	Tukey's HSD					
		Ortalama	Standart Hata	p	%95	
		Fark		değeri	Güven	
					Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
ZR-Post	LD-Post	-0,431538	0,059888	<0,001	-0,57792	-0,28515
	ALD-Post	-0,336538	0,059888	<0,001	-0,48292	-0,19015
LD-Post	ZR-Post	0,431538	0,059888	<0,001	0,28515	0,57792
	ALD-Post	0,095	0,059888	0,264	-0,05138	0,24138
ALD-Post	ZR-Post	-0,095	0,059888	<0,001	0,19015	0,48292
	LD-Post	0,336538	0,059888	0,264	-0,24138	0,05138

4.2. MTT Testi

MTT Testi ile örnek materyallerin ekimden sonra 24, 72 ve 168 saatlik inkübasyonunda metabolik olarak aktif hücrelerin sayısal değerlendirilmesi yapılmıştır. Her grupta yapılan üç tekrarlı ölçümün aritmetik ortalaması alınmıştır. Elde edilen bu ortalamalar, canlı hücre yüzdesini temsil ettiğinden, yüzden çıkartılarak sitotoksosite değerleri hesaplanmıştır. Sitotoksosite yüzdelерinin değerlendirilmesi ISO 10993-5 standartına göre yapılmıştır. Bu standarta göre %30'un altında olan sitotoksosite değerlerine sahip materyallerin sitotoksik olmadığı yönünde çıkarıma ulaşılmıştır. Değerlendirmeler deskriptif istatistik ile yapılmıştır (Şekil 3). Tüm zaman aralıklarında elde edilen sitotoksosite

değerleri, tüm materyaller için %20'nin altında kalmıştır. Bu değerler ile materyallerin sitotoksik olarak kabul edilemeyeceği görülmüştür.

Her üç grupta da kısa inkübasyon süresinde (24 saat) düşük başlayan sitotoksosite, 48. saatte bir zirve yapmıştır, 72 saatin sonunda ise yaklaşık olarak 24 saatlik değerlere geri dönmüşlerdir (Şekil 3). Bu durumda, hücrelerin yeni materyale ilk tepkilerinin bir apoptotik adaptasyon süreci olduğunu ve bu süreçten sonra hücre ölümlerinin azalıp hücrelerin materyale adapte oldukları gözlenmektedir. Ne kadar bütün materyaller için sitotoksik olmadıkları çıkarımı yapılsa da ZR grubunun sitotoksosite değerlerinin diğer iki gruptan $\approx$ %6.5 – 7.5 daha az olması göz önünde bulundurulmalıdır. LD ve ALD grupları 48. saat sonunda %20'ye yaklaşmıştır ancak %17'lerde sonlanmıştır. Oysa ZR grubunun 48. saat değeri %13.8'dir. LD ve ALD grupları arasında bir fark olmadığı Şekil 3'ten belli olurken ZR grubunun sitotoksitesinin diğer gruplardan az olduğu da göze çarpmaktadır.



Şekil 3. Materyallerin sitotoksitesilerinin zaman içinde değişimi

4.3. ELISA Testi

Yapılan ELISA testi grup başı 10, toplam 30 örneğin 7 günlük inkübasyon sonunda materyallere olan hemidesmozomal adezyonlarını İntegrin β_4 proteini seviyesi üzerinden ölçmüştür. Deney sonucunda elde edilen OD değerleri standart grafiğine yerleştirilerek protein seviyeleri sonuçları elde edilmiştir (Tablo 5.1). Normalite testlerine bakıldığında (Tablo 5.2) en az bir grubun sonuçlarının normal dağılıma uymadığı görülmektedir. Bu sebeple istatistiki değerlendirmelerde non-parametrik testler olan “Bağımsız Değerler Medyan Testi” ve “Pairwise Karşılaştırma Testi” kullanılmıştır.

Bağımsız değerler medyan testi sonuçları incelendiğinde grupların en az ikisinin arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olduğu ortaya çıkmaktadır (Tablo 5.3). Pairwise karşılaştırma testi (Tablo 5.4) incelendiğinde ise sadece ZR ve LD gruplarının değerlerinin birbirinden istatistiki açıdan farklı olduğu, ALD grubunun sonuçlarının LD ve ZR gruplarının sonuçları ile arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark olmadığı izlenmektedir.

Protein seviyelerinin dağılımı kutu grafikleri üzerinden incelendiğinde (Şekil 4) LD grubunun iki uç değer dışında dağılımlarının medyan değere yakın ve simetrik olduğu ayrıca değer aralığının büyük olmadığı görülmektedir. Aynı grafikte ALD grubunun dağılımı incelendiğinde ise değer aralığının geniş, dağılımın ise çeyreklikler arasında düzensiz ve asimetrik olduğu görülmektedir. LD ve ALD gruplarının medyan değerleri birbirlerine yakın olsa da ALD grubunun dağılımının daha asimetrik ve aralığının daha geniş olduğu izlenmektedir. ZR grubuna bakıldığında ise ikinci ve üçüncü çeyrekliğin medyan etrafında simetrik dağıldığı ve alt sınırının LD ve ALD grubunun medyan değerleriyle yaklaşık olarak eşdeğer olduğu izlenmektedir. ZR grubunun medyan değeri ALD ve LD gruplarındakinden neredeyse 1 puan fazladır ancak üst değerlere bakıldığında ZR ve ALD grupları yaklaşık olarak aynı üst değerlere sahiptir. ALD grubunun değerlerinin dağılımı hem LD grubuyla hem de ZR grubuyla ortak değerlere sahiptir, bu da ALD grubunun LD ve ZR grupları ile istatistiki açıdan fark olmamasını açıklar niteliktedir.

Tablo 5.1. ELISA Testi ile Elde Edilen Sonuçlar

Örnekler	ZR	LD	ALD
1	2,325290023 (0,570)	3,06774942 (0,730)	2,278886311 (0,560)
2	4,08863109 (0,950)	2,232482599 (0,550)	2,278886311 (0,560)
3	3,137354988 (0,745)	2,000464037 (0,500)	1,8612529 (0,470)
4	3,253364269 (0,770)	2,000464037 (0,500)	3,392575406 (0,800)
5	3,322969838 (0,785)	1,907656613 (0,480)	1,954060325 (0,490)
6	4,831090487 (1,110)	3,346171694 (0,790)	2,696519722 (0,650)
7	3,763805104 (0,880)	2,418097448 (0,590)	2,325290023 (0,570)
8	2,789327146 (0,670)	1,907656613 (0,480)	4,817169374 (1,107)
9	2,510904872 (0,610)	2,288167053 (0,562)	4,227842227 (0,980)
10	2,603712297 (0,630)	2,343851508 (0,574)	2,371693735 (0,580)

(Değerlerin birimi ng/mL'dir, Patantez içinde OD değerleri bulunmaktadır)

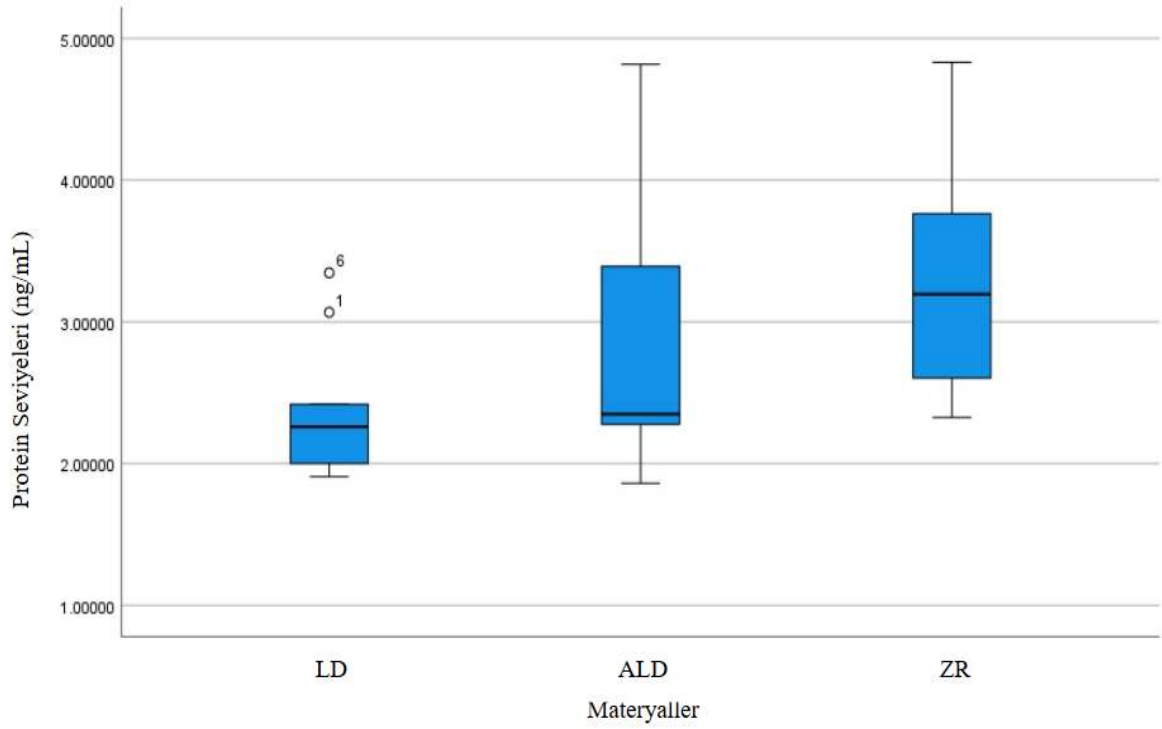
Tablo 5.2. ELISA Testi Sonuçlarının Normalite Testleri

Kolmogorov-Smirnov*				Shapiro-Wilk		
	İstatistik	df	p	İstatistik	df	p
ZR	0,169	10	0,200**	0,939	10	0,541
LD	0,246	10	0,088	0,830	10	0,034
ALD	0,273	10	0,033	0,830	10	0,034

* Lilliefors Anlamlılık Düzeltmesi **Gerçek Anlamlılığın Alt Sınırı

Tablo 5.3. ELISA Sonuçları Bağımsız Değerler Medyan Testi

Sıfır Hipotezi	Test	p değeri	Sonuç
Protein Seviyesi Değerleri	Bağımsız Örnekler	0,006	Sıfır Hipotezi Red
Medyanları Bütün	Medyan Testi		
Materyallerde Aynıdır			



Şekil 4. Protein Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı

¹, ⁶ LD grubu ölçümleri uç değerleri

Tablo 5.4. ELISA Sonuçları Pairwise Karşılaştırma Testi

Gruplar	Test İstatistiği	p değeri	Ayarlanmış p değeri
LD - ALD	0,8	0,371	1,0
LD - ZR	7,2	0,007	0,022
ALD - ZR	3,2	0,074	0,221

4.4. SEM Görüntüleri

Elde edilen SEM görüntüleri, hem hücrelerin sitomorfometrik değerlendirilmesi hem de materyal yüzeyleri hakkında bilgi sağlanması amacıyla kullanılmıştır. Örneklerin üzerine ekilen hücreler 24, 72 ve 168 saatlik inkübasyondan sonra fiksasyon, dehidrasyon, kritik nokta kurutma, altın kaplama ve görüntüleme aşamalarından geçmiştir. Örneklerden 100, 500 ve 1800 × büyütmede görüntüler elde edilmiştir. Görüntülerin değerlendirilmesi deskriptif olarak yapılmıştır. Elde edilen SEM görüntülerinde, hücre morfolojisi, adezyon paternleri ve yüzeyle temas düzeyleri ayrıntılı olarak analiz edilmiştir. 100 × büyütmede materyallerin yüzey özellikleri incelenmiştir. Hücreler 500 × büyütmede genel morfolojik

yapılarına göre, $1800 \times$ büyütmede ise sitoplazmik uzantı ve bağlantı özelliklerine göre değerlendirilmiştir. İncelemeler sırasında hücrelerin adezyon durumları, şekil değişimleri ve materyal yüzeyi ile etkileşimleri göz önünde bulundurulmuştur.

4.4.1. Örneklerin yüzey özellikleri

ZR, LD ve ALD gruplarının yüzey özellikleri ve polisajın etkileri SEM görüntülerinde incelenebilmektedir (Şekil 5.1, 5.2, 5.3). Materyallerin hücre kültürü ortamı altında bozunması izlenmemiştir, aynı grup materyallerin yüzey özellikleri arasındaki farklar 24 saat ile 168 saatlik örneklerde göz ardı edilecek seviyededir. Bu sebeple örneklerin yüzeyleri hakkında yapılan yorumlarda zaman etkisi göz ardı edilmiştir.

ZR grubu örneklerinde yüzeylerde $\approx 80 - 100 \mu\text{m}$ uzunluğunda olan çizik şeklinde defektler izlenmektedir. Bu defektlerin genişlikleri $\approx 2 - 20 \mu\text{m}$ olup derinlikleri bu görsellerden incelenememektedir, ancak yüzey pürüzlülüğü ölçümleri ile bu bilgiler desteklenebilir. Bu çiziklerin derinlikleri $0.276 \mu\text{m}$ ortalama sahiptir (Tablo 4.2). Bu çiziklerin, son polisaj işlemi sırasında kullanılan taş frezler nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Ancak polisaj işlemlerinin, bu çiziklerin homojen bir derinliğe sahip olmasını sağladığı gözlemlenmiştir.

LD grubu örneklerinde yüzeylerde çukur benzeri defektler izlenmiştir. Bu çukurların oluşturduğu portakal kabuğu benzeri görüntü tesviye ve polisaj işlemleri sırasında yüzeyden parçaların koparak uzaklaştığını göstermektedir. Özellikle Şekil 5.2’te belirgin olan bu çukur defektlerinde 500 ve $1800 \times$ büyütmede kristal yapının düzensiz bozunması görülmektedir. Bu çukurlar farklı boyutlar ve derinliklerde olup materyalin bütün yüzeyinde izlenmektedir. Derinlikleri hakkındaki bilgi yüzey pürüzlülüğü ölçümlerinden elde edilebilir olup, ortalaması $0,707 \mu\text{m}$ ’dir (Tablo 4.2). Polisaj seti ve polisaj patı uygulamasının bu çukurların giderilmesinde ZR grubundaki kadar etkili olamadığı görülmüştür.

ALD grubunda glaze uygulamasının yüzeydeki defektleri kapattığı ve daha yumuşak geçişli çukurlar oluşturduğu izlenmektedir (Şekil 5.1, 5.3). Bu çukurların $\approx 20 - 100 \mu\text{m}$ boyutunda olduğu izlenmektedir. Yüzeye glaze uygulaması varolan defektleri kapatmış olabilir. Ancak, defektlerin şekilleri veya glaze’in eşit uygulanamaması sebebiyle yüzeyde

çukurlar, çöküntüler ve glaze'in daha kalın olduğu çıkıntılı alanlar izlenmiştir. Ayrıca, glaze yapısında bulunan bazı maddelere bağlı olarak yüzeyde noktasal siyah lekeler gözlemlenmiştir. Bu da glaze'in homojen olarak karıştırılıp dağıtılamadığını ya da glaze'in yapısında olan maddelerin yapısal olarak homojen dağılmadığını gösterebilir. Kristal yapıda olan ve glaze yüzeyine taşınan defektlerin, glaze'in yüzey pürüzlülüğünü etkilediği gözlemlenmiştir ($R_a = 0,612$) (Tablo 4.2).

4.4.2. Sitomorfolojik özellikler

Hücrelerin yapısal özellikleri ve materyal yüzeyindeki durumları SEM görüntülerinden incelenebilmektedir (Şekil 5.1, 5.2, 5.3). Hücrelerin şekil değişimleri, kurulan sitoplazmik köprüler ve materyal yüzeyine olan temas/yakınlık ile hücrelerin materyal yüzeyine olan adezyon ve adaptasyonları incelenmiştir. Hücrelerin büyüklüğü sebebiyle sitomorfometrik incelemeler $500 \times$ ve $1800 \times$ büyütmede yapılmıştır.

4.4.2.1. 24 saatlik görüntüler

Elde edilen SEM görüntülerinden ilk grup 24 saatlik hücre inkübasyonu sonrasında alınan görüntülerdir (Şekil 5.1).

ZR grubunda 24 saatlik inkübasyon sonucunda, $500 \times$ büyütmede fibroblastların hala non-aderent / küresel veya inaktif formda olanları ile beraber adere olmaya başlamış ve sitoplazmik çıkıntılarını kazanmaya başlamış olanları izlenmektedir. $1800 \times$ büyütmede ise yüzeye adere olan fibroblastlar ve birbirileri ile kurdukları sitoplazmik çıkıntılar ve daha adezyonunu tamamlamamış olan hücre gövdeleri görünmektedir.

LD grubunda 24 saatlik inkübasyon sonucunda, $500 \times$ büyütmede fibroblastların non-aderent formlarının korunduğu ve yapraksı bir formda bulundukları izlenmiştir. Yüzeye adere olmaya başlayan hücreler sitoplazmik çıkıntıları ile izlense de sayıları azdır. $1800 \times$ büyütmede ise hücrelerin kümelenmiş halleri ve yapraksı formları izlenmektedir. Hücreler yüzeye temas etmemiş, küresel morfolojilerini korumuştur.

ALD grubunda 24 saatlik inkübasyon sonucunda, $500 \times$ büyütmede fibroblastların bir kısmının hala non-aderent formda oldukları ve bir kısmında da sitoplazmik çıkıntılar ile adere olmaya başlamış oldukları izlenmektedir. $1800 \times$ büyütmede küresel formda olan hücre gövdesi ve sitoplazmik çıkıntılara sahip adere olmaya başlamış hücreler izlenmektedir. Kurulmaya başlanan sitoplazmik köprüler ve inaktif durumda kalan fibroblastlar da bu büyütmede görülmektedir.

4.4.2.2. 72 saatlik görüntüler

Elde edilen SEM görüntülerinden ikinci grup 72 saatlik hücre inkübasyonu sonrasında alınan görüntülerdir (Şekil 5.2).

ZR grubunda 72 saatlik inkübasyon sonucunda, $500 \times$ büyütmede fibroblast gövdelerinin yüzeyde bulunan çiziklerde konumlandığı ve buralardan etraftaki hücrelere çıkıntılar aracılığı ile temas ettikleri / etmeye çalıştıkları görülmektedir. Bütün hücrelerin yüzeylere adere olduğu ve yüzeyden yukarıda durmadıkları izlenmektedir. $1800 \times$ büyütmede ise yüzeye adere olan fibroblastların kurdukları sitoplazmik bağlantılar izlenmektedir. İğsi hücre morfolojisi oluşmuş olup adezyonun gerçekleştiği görülmektedir.

LD grubunda 72 saatlik inkübasyon sonucunda, $500 \times$ büyütmede fibroblastların çoğunun yüzeye adere olduğu ancak bazılarının hala non-aderent küresel formda olduğu izlenmektedir. Hücrelerin bazıları yüzeyde bulunan çukur defektlerine konumlanmıştır. Aderent formda olan fibroblastların sitoplazmik çıkıntıları izlenmektedir. $1800 \times$ büyütmede ise sitoplazmik köprüler ve tam yassılaşmamış hücre gövdeleri izlenmektedir. Küreselden iğsi forma geçiş sürecinde olan hücrelerin yüzeyle temasının tam sağlanmadığı, hücrelerin yüzeye adezyonlarının tamamlanma sürecinde olduğu izlenmektedir.

ALD grubunda 72 saatlik inkübasyon sonucunda, $500 \times$ büyütmede fibroblastların uzun sitoplazmik bağlantı ve çıkıntılara sahip olduğu izlenmektedir. Hücrelerin çoğunun aderent özellik kazandığı görülmektedir. $1800 \times$ büyütmede hücre gövdelerinin bir kısmının hala yüzeyden yukarıda olup aderent olmadığı saptanmıştır. Tam gelişmemiş ince sitoplazmik bağlantılar izlenmekte olup yüzeyle temas halindedirler. Küresel formdan iğsi

forma geçiş sürecinde bulunan fibroblastlar olsa da hücrelerin çoğu yüzeyle temas halinde, hücre adezyonu tamamlanma sürecindedir.

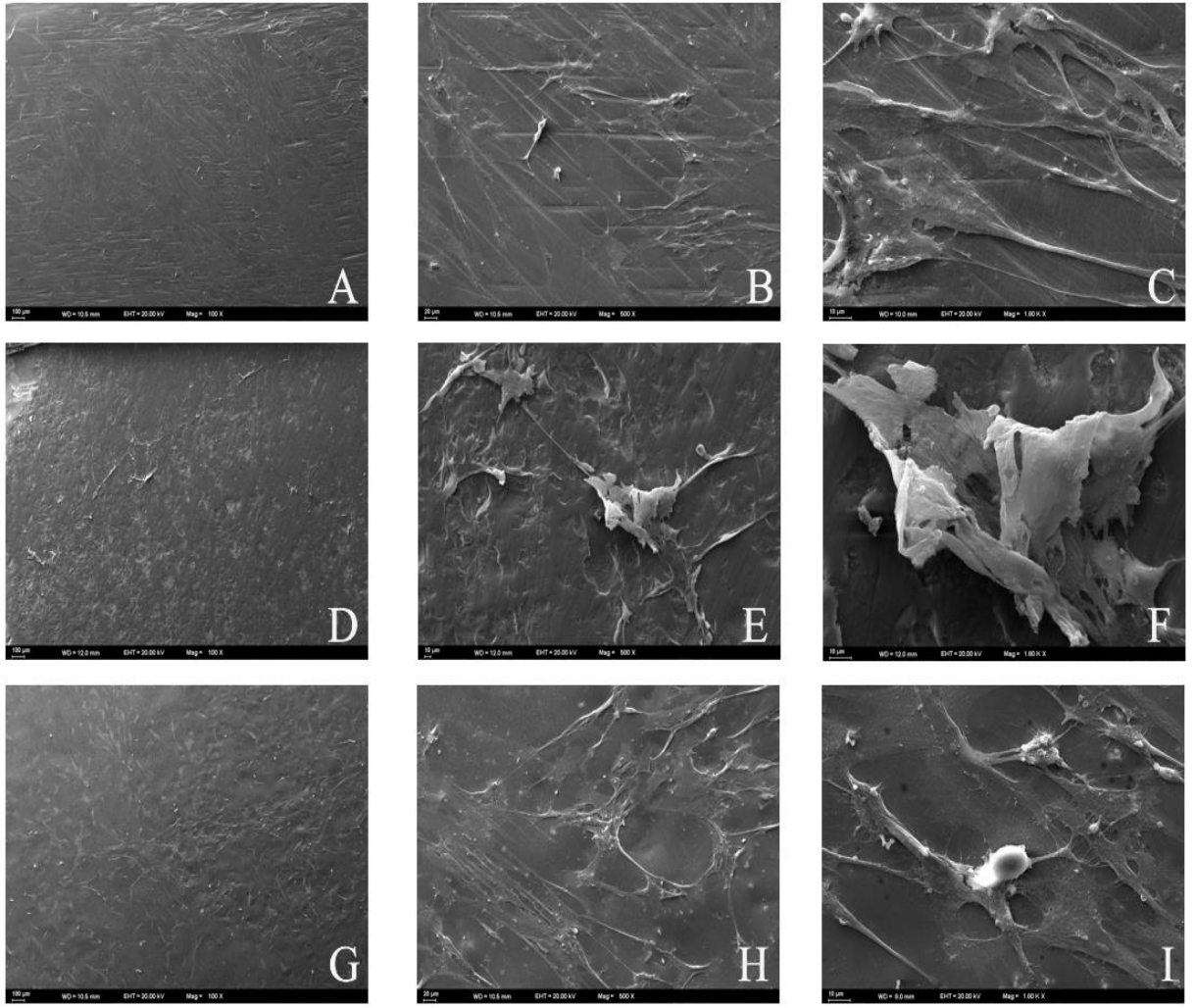
4.4.2.3. 168 saatlik görüntüler

Elde edilen SEM görüntülerinden ikinci grup 168 saatlik hücre inkübasyonu sonrasında alınan görüntülerdir ( ekil 5.3).

ZR grubunda 168 saatlik inkübasyon sonucunda, $500 \times$ büyütmede, fibroblastların yüzeyle adezyonlarını tamamladığı ve morfolojik özelliklerinin  ekil 5.2'teki görüntülere benzediği izlenmektedir. Hücre morfolojisinde bozulma görülmemiş olup hücreler iğsi morfolojide, uzantı oluşturmaya devam etmekte ve yüzeyle sıkı temas göstermektedir. $1800 \times$ büyütmede ise hücreler arası bağlantıların varolduğu, hücre gövdelerinin hacimli, sitoplazmik uzantıların ise yüzeyle yapışık oldukları izlenmektedir.

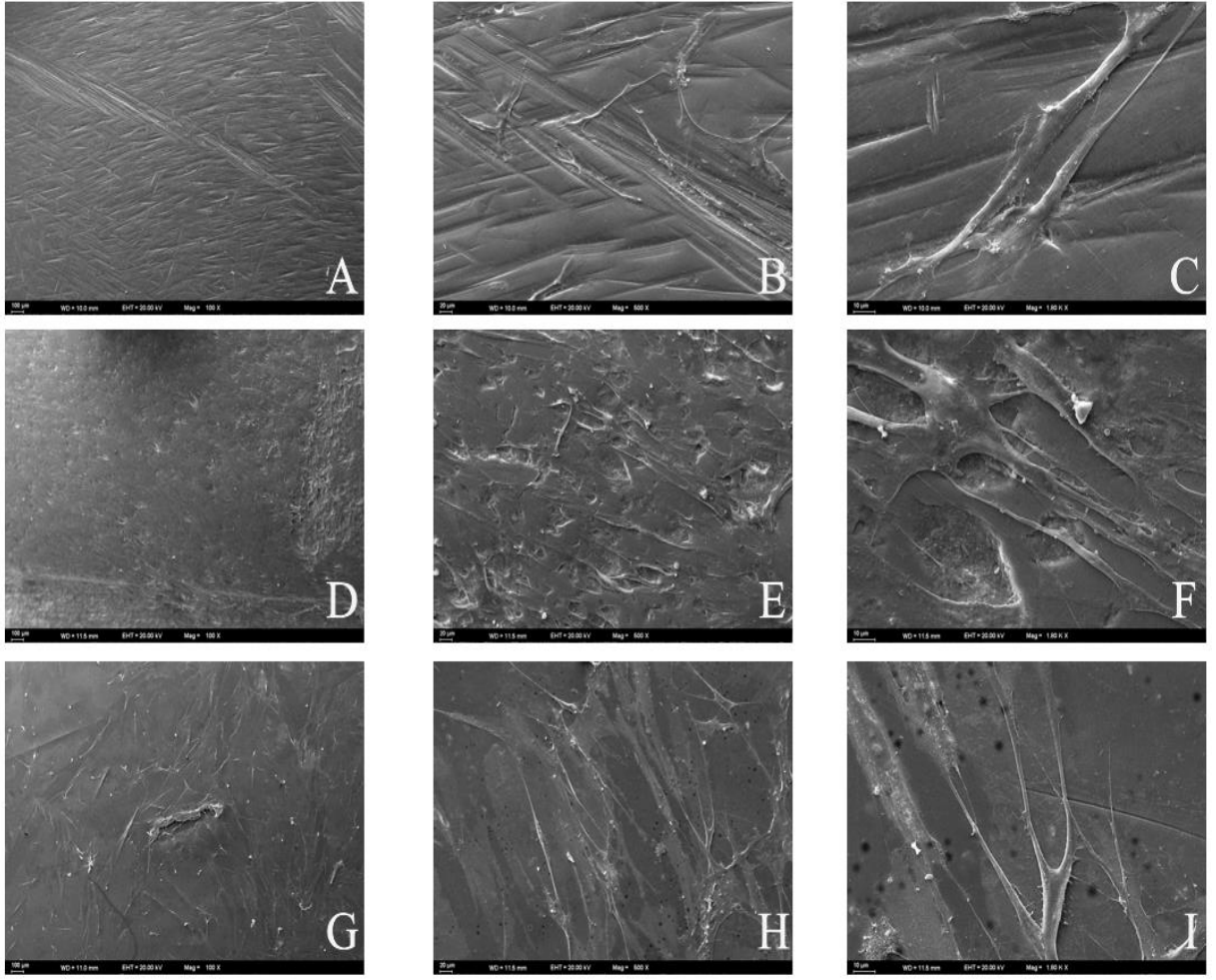
LD grubunda 168 saatlik inkübasyon sonucunda, $500 \times$ büyütmede, bazı fibroblastların yüzeydeki çukurlara yerleştiği, bir kısmının yüzeyle aynı seviyede bulunduğu ve ayrıca yüzeyle tutunmamış hücrelerin de var olduğu gözlemlenmiştir. Hücreler yapı olarak sitoplazmik bağlantılar geliştirmiştir ve morfolojik olarak bozunmamış şekilde izlenmektedirler. $1800 \times$ büyütmede ise geniş sitoplazmik çıkıntılara sahip oldukları ancak hücrelerin yüzeyden yukarıda bazı hücrelerin diğer hücrelerin üstünde oldukları izlenmektedir. Bu da bazı hücrelerin adezyonun yüzeyle değil diğer hücrelere olduğunu düşündürmektedir. Ancak genel olarak hücrelerin yüzeyle adere oldukları, iğsi formlarından, sitoplazmik çıkıntılarında ve yüzeyle temas etmelerinden anlaşılmaktadır.

ALD grubunda 168 saatlik inkübasyon sonucunda, $500 \times$ büyütmede, fibroblastların yüzey ile eşit seviyede, gövdeleri ince ve uzun bir yapıda ve sitoplazmik çıkıntıları ve bağlantıları mevcut biçimde izlenmektedirler. Hücrelerde morfolojik bozunma görülmemektedir. $1800 \times$ büyütmede ise sitoplazmik çıkıntıları ile hücrelerin yüzeyle adere oldukları görülmektedir. Hücreler yüzey ile aynı seviyededir. Hücrelerin aderent özellik kazandıkları, iğsi formda ve yüzeyle temas halinde oldukları izlenmektedir.



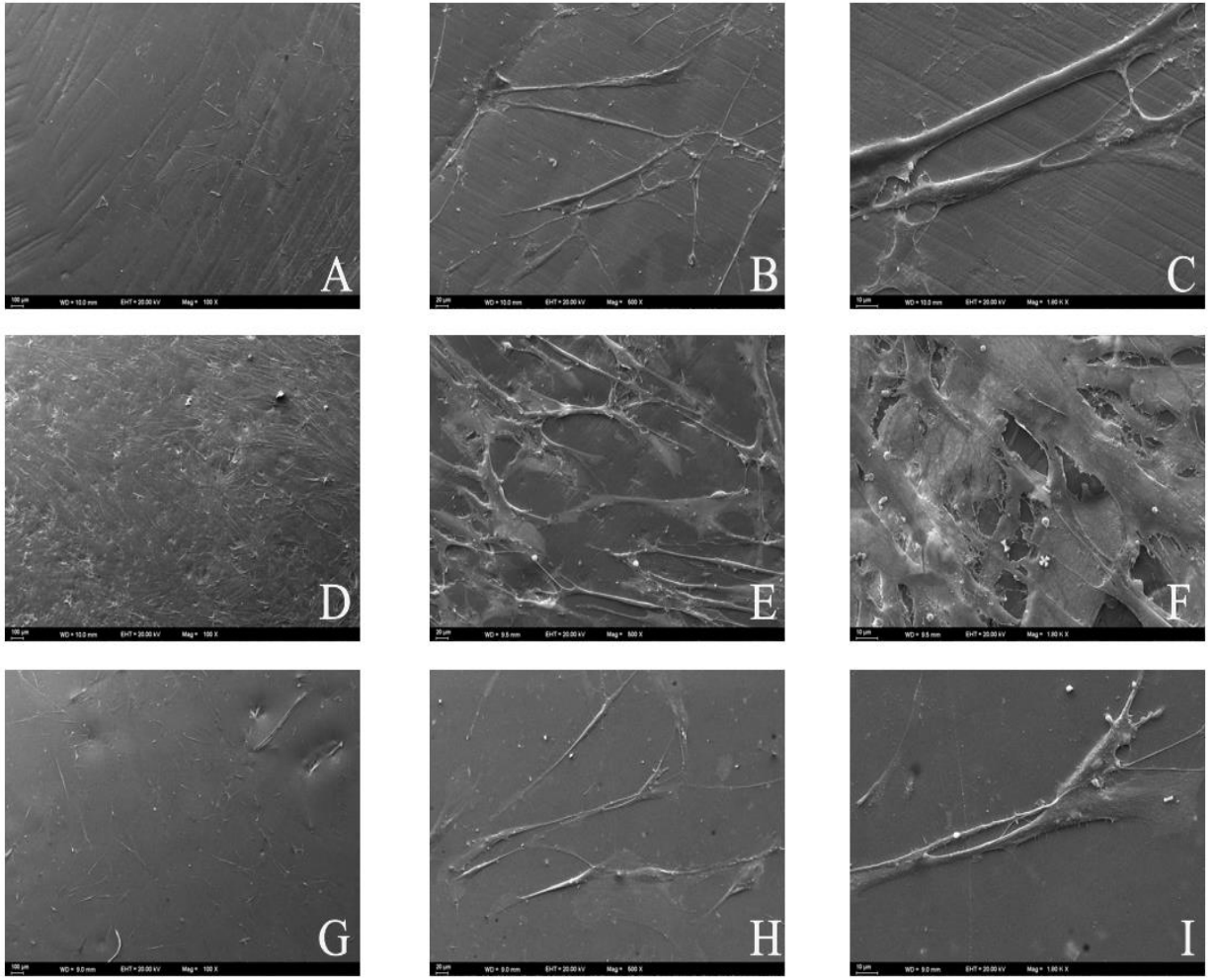
Şekil 5.1. 24 saatlik inkübasyon sonrası alınan SEM görüntüleri

(A – C ZR, D – F LD, G – I ALD) (A / D / G 100 ×, B / E / H 500 ×, C / F / I 1800 ×)



Şekil 5.2. 72 saatlik inkübasyon sonrası alınan SEM görüntüleri

(A – C ZR, D – F LD, G – I ALD) (A / D / G 100 ×, B / E / H 500 ×, C / F / I 1800 ×)



Şekil 5.3. 168 saatlik inkübasyon sonrası alınan SEM görüntüleri
(A – C ZR, D – F LD, G – I ALD) (A / D / G 100 ×, B / E / H 500 ×, C / F / I 1800 ×)

5. TARTIŞMA

Dental implantoloji günümüz diş hekimliği konjonktüründe güncelliğini koruyan ve sürekli gelişim gösteren bir alandır. Altmış yıldan uzun süredir araştırılan, geliştirilen ve kullanılan dental implantlar (9,10) 1982 yılında Toronto’da yapılan Klinik Diş Hekimliğinde Osseointegrasyon konferansı sonrasında diş hekimleri için vazgeçilemez bir tedavi modalitesi ve restoratif seçenek olmuştur(10,13).

İmplantlar ile yapılan restorasyonlar hareketli ve sabit konfigürasyonda bulunabilmektedir (37). Sabit restorasyonlar ise üç farklı retansiyon modalitesine sahip olabilir. Bunlar simante, vidalı ve hem simante hem de vidalı retansiyona sahip olan Ti-Base restorasyonlardır (38–40). Bu restorasyon türleri arasında simante restorasyonlar hekime ve teknisyene sağladığı rahatlıklar sebebiyle diğer türlere göre daha fazla tercih edilmektedirler (42). Bunun yanında estetiğin kolay sağlanması, restore edilmesi zor implant açılarının telafi edilebilmesi, ucuz ve ulaşılabilir olması gibi avantajlara sahiptir (43–45). Ancak, siman artıklarının temizlenememesi durumunda implant destekli restorasyonlarda peri-implant hastalığına yol açabilmektedir (47). Vidalı restorasyonlar gerek tam ark gerek parsiyel dişsizlik gerek ise tek üye restorasyonlarda kullanılabilmektedir (16,47,51). Bu çeşit restorasyonların kolayca çıkartılabilmeleri, biyolojik komplikasyonlarının az olması ve siman kullanmamaları avantajları arasında yer alır (39,52). Ancak biyolojik komplikasyonları daha az olsa da porselen kırılmaları gibi teknik komplikasyonlar izlenmektedir (39,47). Ti-Base restorasyonlar ise hem simante hem de vida retansiyonu kullanan bir tedavi modalitesidir. Özellikle dijital diş hekimliğinin gelişmesiyle bu sistemin estetik, kolay çıkartılabilme ve ekstraoral simantasyon gibi avantajları sebebiyle kullanımları artmıştır (7,55,56). CEREC 5.2.4 sürümünde daimi restorasyonlar için Ti-Base abutmentler ile uyumlu olarak kullanılabilecek dört tane materyal tanımlanmıştır. Bunlar inCoris ZI, IPS e.max CAD, CEREC Tessera ve VITA Enamic IS’tir (57). Linkevicius 2017 yılında Ti-Base’ler ile uyumlu bu materyallerden zirkonya kullanımının biyolojik avantajlarını göstermiştir (61).

İmplantla destekli restorasyonlarda peri-implant yumuşak dokunun önemi uzun zamandır araştırılan bir konudur (14). Avrupa Periodontoloji Federasyonu ile Amerika Periodontoloji Akademisi’nin ortaklaşa yürüttüğü “Periodontal ve Peri-İmplant

Hastalıkların ve Durumların Sınıflandırılması” başlıklı konsensüs çalışmasında, araştırmacılar önemli bir bulguya ulaşmıştır (22–24). Buna göre, peri-implant yumuşak doku sağlık ve hastalık durumlarında; tanı, prognoz belirlenmesi ve tedavi planlaması açısından dikkate alınması gereken kritik bir klinik faktördür (22–24).

İmplantların diş eti bağlantıları dişlerin diş eti bağlantılarına komponentler açısından benzese de konfigürasyon olarak farklılıklar göstermektedir (26,28). Ancak, implant restorasyonu ile temas eden ve diş etinin bir komponenti olan birleşim epiteline bakılacak olursa, bunun diş ile kurulan birleşim epitelinden yapısal olarak farklı olmadığı görülmektedir; ikisi de bazal lamina ve hemidesmozomlar ile bağlantı sağlamaktadır (26,29). Fakat hemidesmozomlar insan vücudundaki en zayıf bağlantı türüdür ve bu bağlantıların kurulması ve korunması bu sebeple peri-implant sağlığın idamesi için çok büyük önem arz etmektedir (29,30).

Bu çalışmada Ti-Base restorasyonlarda kullanılan materyallere HGF hücrelerinin hemidesmozomal adezyonu hem hücrelerin içinde bulunan hemidesmozomal protein seviyelerinden hem de elde edilen SEM görüntülerinden değerlendirilmiştir. Ayrıca, elde edilen yüzey pürüzlülüğü ölçümleri, MTT testi ile belirlenen sitotokisite verileri ve SEM görüntülerinden elde edilen yüzey morfolojisi bulguları da bu değerlendirmede yardımcı veriler olarak kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan materyaller CEREC 5.2.4 sürümünde kullanımına izin verilen daimi restorasyon materyallerinden seçilmiştir (57). Ancak, VITA Enamic materyali rezin içerikli bir materyal olması (70) ve diğer seramik materyallere yapısal olarak benzememesi ve bu sebeple tam olarak karşılaştırılamayacağı için çalışma dışı bırakılmıştır. Örneklerin hazırlanması, polisaj ve glaze işlemleri standardizasyon amacıyla tek bir kişi tarafından yapılmıştır.

Çalışmada polisaj işlemleri, Linkevicius ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları ve zirkonyanın pürüzlülüğünü farklı polisaj protokollerinin nasıl değiştirdiğini araştırdıkları makalede önerildiği şekilde yapılmıştır (3). Linkevicius ve arkadaşları, açıkladıkları protokolda zirkonya polisaj lastik seti ve polisaj patının birlikte kullanımıyla yüzey pürüzlülüğünü $0.054 \pm 0.020 \mu\text{m}$ ’ye kadar düşürdüklerini bildirmişlerdir (3). Bu çalışmada da ZR ve LD grupları için aynı şekilde bir protokol izlenmiştir, önce

materyale uygun olarak üretilen bir lastik polisaj seti ile 1 µm boyutunda partikülleri olan bir polisaj patı kullanılmıştır. ALD grubu için çalışmanın yapıldığı zamanda CEREC 5.2.3 sürümü bilgilerine göre polisaj değil glaze işlemi uygulanmıştır ancak yeni sürümlerde materyalin polisajlanma olanağı da kullanım kılavuzuna eklenmiştir (85,88). Bu durum, sonuçların değerlendirilmesini komplike hale getirebilecek bir limitasyon oluşturmaktadır çünkü polisaj bir mekanik uygulamayken glazeler sadece yüzeyin pürüzlülüğünü değil kimyasal kompozisyonunu da değiştirmektedir. Yüzey pürüzlülüğü ölçümleri iki kere son fırınlama sonrası ve polisaj / glaze sonrası olacak şekilde bir temas tipi yüzey pürüzlülüğü ölçeği ile ölçülmüştür. Bu şekilde hem materyallerin polisaj / glaze sonrası yüzey pürüzlülükleri hem de polisajlanabilirlikleri ölçülmüştür.

Çalışmada bir temas tipi yüzey pürüzlülüğü ölçeği kullanılmıştır. Karataş ve arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları bir çalışmada temas tipi yüzey pürüzlülüğü ölçeklerinin en sık kullanılan yüzey pürüzlülüğü ölçüm teknolojisi olduğunu ancak sadece iki boyutlu bilgi verebildiğini belirtmişlerdir (108). Yazarlar bu sebepten dolayı bir atomik kuvvet mikroskobu kullanarak üç boyutlu nanometrik bilgi edinmenin yüzey pürüzlülüğü yanında yüzey özellikleri hakkında da bilgi sağlayabileceğini söylemişlerdir (108). Ancak kendi çalışmalarında temas tipi yüzey pürüzlülüğü ölçeği ve atomik kuvvet mikroskobu ile yapılan ölçümlerin birbirlerini kısmen destekleyici olduklarını bulmuşlardır (108). Her ne kadar yüzey hakkında üç boyutlu bilgi sağlayan atomik kuvvet mikroskopları, lazer ölçüm teknikleri bulunsalar da temas tipi yüzey pürüzlülüğü ölçeklerinden hala kesin olarak daha iyi oldukları söylenememektedir. Bu sebeple bunların kullanılmamasının çalışmada bir limitasyon yaratmadığı söylenebilmektedir.

Çalışmada ZR, LD ve ALD gruplarının yüzey pürüzlülüklerindeki değişim ve en son elde edilen yüzey pürüzlülükleri incelenmiştir. Bütün gruplarda polisaj / glaze işleminin materyalin yüzey pürüzlülüğünü istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde düşürdüğü izlenmiştir. Polisaj / glaze öncesi gruplar arası yüzey pürüzlülüklerinin anlamlı bir farka sahip olmadıkları izlenirken polisaj / glaze sonrası gruplar arası ölçümlerde ZR grubunun LD ve ALD gruplarından istatistiki açıdan farklı olduğu ve LD ile ALD grupları arasında bir fark olmadığı izlenmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında ZR materyalinin polisajlanabilirliğinin LD ve ALD gruplarından yaklaşık 3 kat daha iyi olduğu ve lityum disilikat bazlı LD ve ALD gruplarının glaze ve polisaj işlemlerinden sonra birbirine benzer parlaklıkları olduğu çıkarımı yapılmaktadır.

Mota ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları çalışmada ve Lu ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladıkları çalışmada da LD grubunu oluşturan IPS e.max CAD materyalinin yüzey pürüzlülüğü araştırılmıştır (109,110). Mota ve arkadaşlarının çalışmasında polisajlanan IPS e.max CAD'in yüzey pürüzlülüğünün glaze uygulanmış haline göre istatistiki açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (110). Lu ve arkadaşları ise aynı materyale glaze uygulaması sonucunda yüzey pürüzlülüğünün arttığını bulmuşlardır (109). Lu ve arkadaşları aynı çalışmada geliştirilmiş lityum disilikat olan CEREC Tessera'yı da kullanmışlardır ve glaze uygulaması sonucunda bu materyalin de yüzey pürüzlülüğünün arttığını ancak yapılan her ölçümde CEREC Tessera'nın IPS e.max CAD'den daha düşük yüzey pürüzlülüğü sonuçları verdiğini göstermişlerdir (109). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar Mota ve arkadaşlarının çalışmasıyla (110) Lu ve arkadaşlarının çalışması (109) ile birlikte değerlendirildiğinde polisajlanan LD grubunun diğer gruplardan daha yüksek yüzey pürüzlülüğüne sahip olmasını doğrulamıştır ancak glaze uygulamasının yüzey pürüzlülüğünü arttırması yapılan bu çalışma ile örtüşmemektedir. Mota ve arkadaşları polisalanmış LD için $0,81\ \mu\text{m}$ 'lik Ra değeri bulmuşlardır (110), bu çalışmada $0,707\ \mu\text{m}$ 'lik Ra değeri ölçülmüştür. Bu çalışmada bulunan LD Ra değeri Mota ve arkadaşları tarafından bulunan değerden daha azdır. Lu ve arkadaşları ise ALD grubunun glaze uygulanması sonrası ölçülen Ra değerini $0,25\ \mu\text{m}$ olarak belirtirken (109) bu çalışmada Ra değeri $0,612\ \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Elde edilen değerler arasındaki farklılıklar, hem el hassasiyetine hem de kullanılan glaze ve polisaj kitlerindeki farklılıklara bağlanabilmektedir.

Preis ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları çalışmada itriya ile stabilize zirkonyanın farklı polisaj kitleri ile polisajlandıktan sonra elde edilen yüzey pürüzlülüklerini araştırmışlardır (111). Preis ve arkadaşlarının çalışmasında, bu çalışmada da kullanılan polisaj seti de incelenmiş ve bu setin kullanımında elde edilen yüzey pürüzlülüğünün $0,23\ \mu\text{m}$ olduğunu belirtmişlerdir (111). Linkevicius ve arkadaşları da 2020 yılında yayınladıkları makalede 3 aşamalı bir polisaj seti ve polisaj patı ile zirkonyanın Ra değerini $0,054\ \mu\text{m}$ 'ye kadar düşürebildiklerini açıklamışlardır (3). Bu çalışmada ise iki aşamalı bir polisaj seti ve polisaj patı kullanılarak elde edilen yüzey pürüzlülüğü değeri $0,276\ \mu\text{m}$ 'dir. Bu çalışmada elde edilen bu değer ne kadar Preis ve arkadaşlarının çalışmasına (111) benzer bir sonuç ortaya koysa da polisaj patı kullanımının etkisi Preis ve arkadaşlarının çalışmasında yoktur. Linkevicius ve arkadaşlarının (3) ile Preis ve arkadaşlarının (111) çalışmalarında elde ettikleri sonuçlar, bu çalışmada elde edilen bulgularla karşılaştırıldığında; aradaki farkın,

kullanılan polisaj seti ve polisaj patındaki farklılıkların yanı sıra, uygulayıcının el hassasiyetinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Kearns ve arkadaşlarının çalışmasında (112), Mustafa ve arkadaşlarının çalışmasında (113) ve Liang ve arkadaşlarının çalışmasında (114) hücrel adezyonun optimal düzeyde olması için 0,2 μm 'lik bir yüzey pürüzlülüğü değerinin bir eşik değeri olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmaların herbiri bu eşik değerin hala tartışmaya açık olduğunu da söylemiştir (112–114). Hatta Mustafa ve arkadaşlarının çalışmasında 0,34 μm 'lik bir yüzey pürüzlülüğünün fibroblastik adezyonu düşürmediği belirtilmiştir (113). Fischer ve arkadaşları da farklı derecelerde polisajlanmış zirkonya yüzeylerine olan hücrel adezyonu araştırdıkları 2017 çalışmalarında polisajlanmış yüzeylerin fokal adezyonların oluşmasındaki etkilerini protein tirozin kinaz 2 yolağının aktivasyon derecesi ve hücre sayısı üzerinden yorumlamaya çalışmışlardır (115). Vardıkları sonuç ise parlak yüzeylerde hücrelerin proliferasyon limitine daha erken zamanda ulaştıkları olmuştur (115). Bollen ve arkadaşları da 1996 çalışmalarında 0.2 μm 'yi bir eşik olarak belirlemişlerdir (116). Ancak 0.2 μm 'den daha az pürüzlülüğe sahip yüzeylerde yumuşak doku bağlantısının stabilitesinin etkilenebileceğini de belirtmişlerdir (116).

Bazı çalışmalarda (112–114,116) belirtilen bu eşik değer göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada elde edilen yüzey pürüzlülüğü sonuçlarından sadece ZR grubunun sonuçlarının bu eşığa yakın olduğu görülmektedir. Şekil 3'teki sonuçlar ile bu durum beraber incelendiğinde ise 0,2 μm 'lik eşığa en yakın olan ZR grubunun en iyi sonucu verdiği izlenmektedir. Eşığa yakın olmasa da yüzey pürüzlülüğü açısından ikinci sırada bulunan ALD grubunun adezyon açısından da ikinci sırada olduğu, en yüksek yüzey pürüzlülüğü seviyesine sahip olan LD grubunun ise sonuncu olduğu görülmektedir. Şekil 3, Tablo 5.4 ve Tablo 4.2'nin sonuçlarının ortak bir şekilde değerlendirilmesinde ise düşük yüzey pürüzlülüğünün daha yüksek hemidesmozomal adezyon ile ilişkili olabileceği görülmektedir.

MTT Testi, [*3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür*] açılımına sahip olan MTT bileşeninin mitokondriyel aktivite gösteren hücreler tarafından formazan tuzlarına çevrilmesini ölçen bir testtir (99). MTT bileşeni sarı renklidir ve mor olan formazan tuzlarına metabolize edilirler, bu aktivite ise renk değişimi üzerinden optik olarak bir mikropilaka okuyucu tarafından kaydedilir (99,100). Mitokondriyel aktivitenin bir hücreden

diğerine değışmediğı varsayıldığı için bu deneyden elde edilen sonuçlara göre bir ortamda kalan canlı hücre sayısı hakkında da yorum yapılabilir (99,117). Ciapetti ve arkadaşları 1993'te yayınladıkları çalışmada MTT testinin hücre – biyomateriyal etkileşimlerini değerlendirmek için rahatlıkla kullanılabilecek bir test olduğunu belirtmişlerdir (117).

Bu çalışmada ZR, LD ve ALD materyallerinin hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerinin zaman içinde değışiminin değerlendirilmesi için 24, 48 ve 72 saat aralıklarında her materyalden üç örneğe MTT testi uygulanmıştır. Her materyalin her ölçümde elde edilen sonuçlarının aritmetik ortalaması o materyalin o saat aralığındaki sitotoksosite değeri olarak kabul edilmiştir. MTT testi için kullanılan test kitinde iki tane protokol, normal ve hızlı, olsa da (100) kullanım kolaylığı ve testlerin benzer sonuçlar vermesinin literatürde kanıtlı olması (117) sebepleriyle formazanın DMSO ile çözüldüğü hızlı deney protokolü gerçekleştirilmiştir. Sitotoksosite hakkında değerlendirilmelerin yapılması *in-vitro* sitotoksosite testleri hakkında uluslararası standart olan ISO 10993-5 standartına göre yapılmıştır (101).

Çalışmada yapılan sitotoksosite değerlendirmesi sonucunda ise bütün materyallerin sitotoksik olarak değerlendirilemeyeceğı sonucu ortaya çıkmıştır. Ancak, ZR grubunun birbirine benzer sonuçlar veren LD ve ALD gruplarından her zaman aralığında yaklaşık olarak 7 puan daha düşük sonuç verdiği izlenmektedir. İkinci ölçüm noktasında (48 saat) bütün değerlerde ortalama olarak yaklaşık 2,5 puanlık bir artış görülmektedir. Bu sonuç, farklı CAD/CAM materyallerinin sitotoksistelerini araştıran Rizo-Gorrita ve arkadaşlarının yayınladıkları makalede buldukları sonuçla uyumaktadır (118).

Rizo-Gorrita ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 24,48 ve 72 saatlik zaman aralarında lityum disilikat, zirkonya, polimetilmetakrilat ve zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikatın sitotoksistelerini polistiren ile karşılaştırmışlardır. Bu zaman aralarında polistirenin değışmeyen sitotoksosite değeri karşısında bütün materyallerde zaman içinde azalan sitotoksosite değerleri izlemişlerdir (118). Yazarlar erken dönemde olan bu sitotoksik cevabın materyallerden olan iyon salınımına karşı bir ilk tepki olarak değerlendirmişlerdir fakat bu konuda kesin bir fikir birliği olmadığını belirtmişlerdir (118).

Lityum disilikat bazlı dental seramiklerin sitotoksitesilerini değerlendiren bir çalışmada Brackett ve arkadaşları lityum disilikat seramiklerin bu erken dönem sitotoksitesini seramiklerden salınan ve hücresel proliferasyonu engellediği bilinen çinko iyonunun salınımı sebebiyle olabileceğini öne sürmüşlerdir (119). Seabra ve Duran yaptıkları derlemede ise itriyum içeren zirkonyanın ve zirkonya nanopartiküllerinin bir sitotoksik etkisi olmadığını belirtmişlerdir (120).

Pabst ve arkadaşlarının 2014 yılında tam seramik CAD/CAM materyallerinin ve 2016 yılında zirkonyanın hücre canlılığı gibi biyolojik kriterler üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarda her iki materyal grubunun oral keratinositler üzerinde negatif bir etki göstermesine rağmen HGF üzerinde negatif bir etki bulmadıklarını belirtmişlerdir (121,122). Ancak her iki çalışmada da ilk 72 saat sonunda sitotoksite değerleri ölçülen en yüksek değerlere sahiptir (121,122).

Contreras ve arkadaşları feldspatik porselenlerin farklı üretim ve bitim tekniklerini farklı biyolojik parametrelerde karşılaştırdıkları bir çalışmada glaze uygulamasının ilk 24 saat içinde hücre canlılığını arttırdığını ancak bunun daha pürüzlü olan glazeli yüzeye daha çok fibroblastın adere olmasından kaynaklanabileceğini düşündüklerini belirtmişlerdir (123).

Al-Johani ve arkadaşları 2024 yılında yayınladıkları bir derlemede ise ALD türü dental seramiklerin sitotoksitesilerini araştıran bir çalışmanın literatürde yer almadığını belirtmişlerdir (124). Ancak, 2025 yılında yapılan bir çalışma bu ALD materyalinin biyolojik etkilerinin de araştırılmaya başlandığını göstermektedir (125). Tafuri ve arkadaşları 2025 yılında yayınladıkları bu çalışmada yüksek translüsensi zirkonya, geliştirilmiş lityum disilikat ve preslenebilir lityum disilikatların mekanik özellikleri ile sitotoksitesilerini değerlendirmişlerdir (125). Bu çalışmada ALD grubunun sitotoksitesinin en az olduğunu, yüksek translüsensi zirkonya ile ALD arasında bir fark bulamadıklarını ve en sitotoksik grubunun preslenebilir lityum disilikat olduğunu belirtmişlerdir (125). Ancak çalışmada sitotoksite sonuçları belirtilmediğinden bu sonuçların yorumlanması mümkün değildir.

Bu bilgiler ışığında, ISO 10993-5'e göre üç grubun da sitotoksik etkilerinin olmadığı söylenebilir (101). Ancak, ZR grubu göz ardı edilemeyecek şekilde LD ve ALD'den daha

düşük sitotoksositeye sahiptir. LD ve ALD'nin ZR'den daha yüksek sitotoksitesinin iyon salınımı veya buna benzer proliferasyonu etkileyecek bir faktöre bağlamak mümkündür. Bu materyaller ile yapılan yukarıda bahsi geçen diğer çalışmalara bakıldığında özellikle ilk 72 saatin sitotoksitesinin düşmesi için bir kritik zaman olduğu gözükmemektedir. Bu kritik zaman yapılan bu çalışmada da ortaya çıkmıştır, sitotoksosite değerleri 48. saat sonrasında düşüşe geçmiştir. Bu kritik zaman, erken dönemde hücrelerin proliferasyonlarının azaldığı, apoptotik süreçlerin izlendiğini ancak kritik zaman aşıldıktan sonra hücrelerin adaptasyon sağladığını göstermektedir. ALD'nin sitotoksitesi hakkında yorumlanabilir bir literatür bulunmasa da benzer kimyasal yapıya sahip LD grubuyla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak uygulanan glaze'in etkisi burada tam olarak bilinmemektedir. Tete ve arkadaşları 2014 yılında yayınladıkları çalışmada glaze'li feldspatik porselenin sitotoksitesinin 24 saat sonunda polisajlanmamış ve polisajlı zirkonyayla 72 saat sonunda polisajlanmamış zirkonyayla istatistiki açıdan farksız olduğunu belirtmişlerdir (126). Lima ve arkadaşları 2024 çalışmasında ise polisajlanmış ve polisajlanıp glaze uygulanmış lityum disilikat örneklerle ekilen HGF'lerin yüksek mitokondriyel aktiviteye yani düşük sitotoksositeye sahip olduklarını bildirmişlerdir (127). Ancak bu bilgiler ALD hakkında yorum yapmak için yetersizdir. Özellikle ALD grubunun sitotoksitesinin değerlendirilmesi için hem glaze'li hem de polisajlanmış haliyle yapılan daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu sitotoksosite deneylerinin *in-vitro* ortamda yapılması sebebiyle intraoral ortamı tam olarak taklit edememeleri sonuçlar değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) testi ilk olarak Engvall ve Perlmann'ın 1971 çalışmasında (102) protokol olarak açıklanan ve o zamandan günümüze kadar sıklıkla kullanılmış bir protein ve antikor / antijen ölçüm yöntemidir (103). ELISA gibi immünoassay olan başka testler de olsa bu testler arasında en popülerleri ELISA'dır (104). Ancak literatürde hücrelerin ürettikleri proteinlerin kalitatif ve kantitatif değerlendirmeleri için *Polymerase Chain Reaction* (PCR) türevleri, *Western Blot* testi ve immünfloresan boyama yöntemleri de kullanılmıştır (114,127,128). Hücresel adezyonun protein seviyesinde değerlendirilmesinde de Protein Tirozin Kinaz 2 / Fokal Adezyon Kinaz, Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz 1, İntegrin β_1 , β_4 , α_6 , Tip 1 / 3 Kollajen, Laminin gibi proteinler de kullanılmıştır (115,127–131). Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada hemidesmozomların yapısal komponentlerinden birisi olan İntegrin β_4 proteini (31,32) hücresel adezyonu değerlendirmek amacıyla literatürde kullanımı kanıtlanmış olan (104) ELISA testiyle ölçülmüştür.

Bu çalışmada ZR, LD ve ALD materyallerine HGF hücrelerinin gösterdikleri adezyon İntegrin β_4 protein seviyesini değerlendiren bir ELISA kullanarak protein seviyesinde ölçülmüştür. Bunun için örneklerin üzerine ekilen HGF hücrelerinin 7 günlük inkübasyonu sonrasında, kullanılan test kitinin yönlendirmelerine göre, test uygulanmıştır. Testin sonucunda LD grubunun protein seviyelerinin en düşük ve ZR grubunun protein seviyelerinin en yüksek olduğu belirlenmiştir. ALD grubunun sonuçları, LD ve ZR gruplarına istatistiki olarak anlamlı fark çıkarmazken, LD ve ZR grupları arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmuştur. ALD grubunun sonuç dağılımı incelendiğinde, ortalamanın LD grubunun ortalamasına yakın olduğu ancak değer aralığının alt sınırının LD grubuna üst sınırının da ZR grubunun üst sınırına yakın olduğu görülmüştür. ALD grubunun dağılımının diğer iki grubun dağılımına da yakın olması sebebiyle arada istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamasını açıklamaktadır. Yapılan literatür taramasında ALD materyalinin hücrel adezyonunu inceleyen bir çalışma görülememiştir. Ancak piyasada uzun zamandır kullanımda olan ZR ve LD materyallerinin bu özellikleri araştırılmıştır. Ancak çalışmada bulunan glaze'li ALD yüzeyinin ve polisajlanmış ALD materyallerinin hücrel adezyonunu inceleyen daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Okabe ve arkadaşları 2016 yılında farklı zirkonya türlerine, alümina seramiğe ve saf titanyuma olan epitelyal adezyonu araştırdıkları bir çalışma yayınlamışlardır (132). Ca9-22 adında insan diş eti skuamöz karsinom hücreleri kullanılan bu çalışmada İntegrin β_4 'ün de dahil olduğu birtakım adezyon proteinleri PCR yöntemiyle ölçülmüştür. Çalışmanın sonuçlarında ise İntegrin β_4 ekspresyonunun, 1 saatten 24 saate kadar negatif kontrolle aralarındaki fark açısından düşüş trendinde olduğunu ve 1 saatten sonra grupların negatif kontrolle aralarında istatistiki açıdan anlamlı bir farkı olmadığı bulunmuştur (132). Ancak bu çalışmada bir insan kanseri hücre hattının kullanılmış olmasının sağlıklı hücreler ile aralarında sonuç farkı yaratabileceği unutulmamalıdır.

Gargallo-Albiol ve arkadaşlarının 2023'te yayınladıkları çalışmada zirkonya, polietereketon ve titanyuma olan hücrel adezyonu hücre kültürü polistireni ile karşılaştırmışlardır (129). İmmortalize edilmiş gingival keratinositlerin hücrel adezyonu değerlendirmesini İntegrin β_4 ve İntegrin α_6 seviyelerinin ELISA ile ölçülmesiyle yapan çalışmada her iki proteinin de zirkonyada diğer deney materyallerine göre daha fazla olduğu izlenmiştir (129).

Rizo-Gorrita ve arkadaşları HGF hücrelerinin polimer ve seramik yapıda olan CAD/CAM materyallerine olan adezyonlarını ve sitotoksitelerini değerlendirdikleri bir çalışmayı 2019 yılında yayınlamışlardır (118). Yaptıkları çalışmada lityum disilikat, zirkonya, zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikat ve polimetilmetakrilata maruz kalan HGF'lerin Tip 1 kollajen ekspresyonu incelenmiştir (118). Çalışmada lityum disilikata maruz kalan hücrelerdeki kollajen ekspresyonunun bütün gruplar ile istatistiki olarak anlamlı bir yüksekliğinin olması dikkat çekmektedir (118). 72 saatin sonunda kollajen ekspresyonunun bütün örneklerde azaldığını belirten yazarlar bu düşüşün *in-vivo* ve *in-vitro* ortamdaki hücrelerin davranış farklılıklarına ve kontakt inhibisyonun sonucu olabileceğini belirtmişlerdir (118).

Tete ve arkadaşları 2014 yılında yayınladıkları çalışmada polisajlanmamış zirkonya, polisajlanmış zirkonya, polisajlanmış lityum disilikat ve glaze uygulanmış feldspatik porselene olan HGF'lerin hücrel adezyonlarını tip 1 kollajen üzerinden araştırmışlardır (126). Sonuç olarak lityum disilikatın kollajen sekresyonunun diğer deney gruplarına göre her zaman aralığında en düşük olduğunu, ancak ilk ölçüm zamanında en yüksek değeri veren polisajlanmış zirkonyanın ikinci ve son ölçümde en düşük değeri verdiğini belirtmişlerdir (126). Negatif kontrol olarak kullandıkları polistiren yüzeyin bütün gruplardaki en düşük kollajen sekresyonuna sahip olmasını yazarlar polistiren üzerinde üreyen hücrelerin ekstrasellüler matriks komponentlerinin üretimi ve düzenlenmesinden feda ederek üremelerini arttırmalarına bağlamışlardır (126). *In-vivo* ortamda hücrelerin aktif olarak matriks üretiminde bulundukları zamanda proliferasyon hızlarının düşük olduğunu belirten yazarlar, bu bilgiler ve elde edilen sonuçlar ışığında polisajlanmış zirkonyanın HGF'lerde önce adezyonu sağlayan kollajen matriks üretimini sonra da hücre proliferasyonunu aktifleştirdiğini belirtmişlerdir (126).

Lima ve arkadaşlarının 2024 çalışmasında farklı yüzey işlemlerine tabi tutulan lityum disilikatların HGF hücrelerindeki etkileri pro-enflamatuar sitokin salınımı, adezyon kaskadındaki genlerin aktivasyonu ve mitokondriyel metabolizmanın aktivasyonu üzerinden yorumlamışlardır (127). Çalışmada ulaşılan sonuç HGF'lerin lityum disilikatlara, titanyuma benzer şekilde, adere olduklarıdır (127). Bu çalışmada lityum disilikatlar HGF'lerde adezyon kaskadını pro-enflamatuar sitokin salınımını arttırmadan başlatmıştır, bu sebeple yazarlar LD kullanımını özellikle implant destekli protezlerde önermektedir (127).

Bütün bu çalışmalar incelendiğinde hücresel adezyonun incelenmesinde doğrulanmış bir protokol olmadığı görülmektedir. Farklı protokol kullanan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilip sonuçların doğrulanmasını zorlaştırmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmaların *in-vitro* olmalarından kaynaklı olan deney hassasiyeti de bu sonuçlar değerlendirilirken göz ardı edilmemelidir. Her ne kadar bu çalışmada ortaya çıkan ZR grubunun hücresel adezyonu diğer materyallere göre daha fazla desteklediği sonucu diğer çalışmalarla (126,129) desteklense de bu konuda daha detaylı çalışmalara ve uygulanacak protokol üzerinde bir fikir birliğine ihtiyaç vardır. Bu konunun klinik olarak değerlendirilmesi de günümüzde tam anlamıyla yapılabilen bir durum değildir. Linkevicius'un 2017 çalışmasında öne sürdüğü restorasyonun çıkartılmasında sağlıklı diş etinin kanaması gibi bir parametre (61) kanıtlanmamış olsa da gelecek çalışmalar için bir yol göstermektedir.

Taramalı elektron mikroskopi (SEM) ile görüntüleme bu çalışmada hem materyallerin yüzey özelliklerinin incelenmesi hem de hücresel morfoloji değişimlerinin deskriptif incelenmesi amacıyla kullanılmıştır. Buna göre hücrelerin örneklerde 24, 72 ve 168 saatlik inkübasyonları sonucunda SEM görüntüleri elde edilmiştir. Elde edilen görüntüler 100, 500 ve 1800 $\times$ büyütmede olup; yüzey özellikleri 100 $\times$, hücresel değişiklikler 500 ve 1800 $\times$ büyütmede incelenmiştir. ZR grubunda tesviye işlemlerinden kalan ve frezler sebebiyle olduğu düşünülen çizik şeklinde defektler görülürken LD grubunda kristal yapısının yüzeyden ayrıldığını düşündüren çukur şeklinde defektler izlenmiştir. ALD grubunun ise yüzeyine uygulanan glaze sonucunda defektlerin glaze tarafından örtüldüğü ancak glaze'in bazı yerlerde göllenmesi ve yüzey defektlerini takip etmesi sebebiyle bazı bölümlerde yumuşak hatlı çöküntüler ve yükseltiler izlenmiştir. ALD yüzeyine uygulanan glaze tabakasında görülen siyah lekeler glaze'in yapısında bulunan maddeler tarafından oluşturulmaktadır ancak bu glaze'in yapısal olarak homojenliğini ve uygulama hassasiyetini düşündürmektedir. 24 saatlik görüntülerde hücrelerin aderent özelliklerini yeni kazanmaya başladıklarını, 72 saatlik görüntülerde ZR grubunun aderent özelliklerini tamamladıkları, LD ve ALD gruplarının aderent özellikleri tamamlamak üzere oldukları izlenmiştir. 168 saatlik görüntülerde ise bütün gruptaki hücreler aderent özelliklerini almıştır. Bu gözlemlere göre ZR grubundaki hücrelerin adezyonlarını LD ve ALD'ye göre daha hızlı tamamladıkları sonucuna ulaşılmaktadır. ZR grubunda yapılan bu

gözlem bölüm 4.3'teki sonuçlar ile incelendiğinde ZR grubunun en yüksek protein seviyesine ulaşmasıyla doğrulanmaktadır.

Rizo-Gorrita ve arkadaşları 2018 yılında yayınladıkları çalışmada zirkonya ve zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikat örneklerin üretim şekillerine uyumlu olan dairesel oluklara, çiziklere ve pörözitelere sahip olduklarını söylemişlerdir (133). Aynı çalışmada yazarlar HGF'lerin 24 saat inkübasyon sonrası adezyon özelliklerini ve hücre yapılarını incelemek için hücre çekirdeğini ve aktin filamentleri boyayıp konfokal mikroskopide incelemişlerdir (133). Zirkonya ile güçlendirilmiş lityum disilikat grubunda yüzeyde dağılmamış, yuvarlak yapıda hücreler ve düzensiz bir aktin hücre iskelet yapısı izleyen yazarlar, zirkonya grubunda ise dağılımı ve sayısı iyi hücrelerde iğsi yapı ve düzenlenmiş bir aktin hücre iskeleti izlemişlerdir (133).

Okabe ve arkadaşları 2016 çalışmalarında, saf titanyum örneklerin yüzeyinde Rizo-Gorrita ve arkadaşlarının belirttiği gibi (133) üretim yöntemine bağlı çizikler izlemişlerdir (132). Zirkonya ve alümina seramik örneklerinin yüzeylerinin homojen yapıda olduğunu belirten yazarlar, seryum ile stabilize zirkonya / alümina nanokompozit materyalinin yüzeyinde alümina oksit granülleri bulmuşlardır (132). Ca9-22 hücre hattı kullanan yazarlar 2 ve 24 saatlik inkübasyon sonrasında hücre morfolojilerini değerlendirmişlerdir (132). 2 saatlik inkübasyon sonrasında hücrelerin küresel ve gruplar arasında birbirinden farksız olduğunu belirtmişlerdir (132). 24 saatlik inkübasyon sonrasında hücrelerin yüzeyde yayılmış ve hücrelerin biribiriyle temas halinde olduğu izlenmiştir (132). Ancak, kullanılan hücre hattının kanser hücre hattı olması sebebiyle sağlıklı hücrelerden daha farklı proliferasyon ve adezyon profillerinin olması bu sonuçların dikkatle değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Pandoleon ve arkadaşları 2019 yılında HGF'lerin zirkonya, lityum disilikat, grade 5 titanyum ve yaşlandırılmış zirkonya örneklerine verdikleri biyolojik cevabı araştırdıkları bir çalışma yayınlamışlardır (134). Bu çalışmada hücrelerin morfolojik özellikleri araştırılırken materyallerin yüzey özellikleri SEM ile açıklanmamıştır. Lityum disilikat yüzeyde rastgele dağılım ve iğsi yapı izlenirken zirkonya yüzeyde hücrelerin uzunlaşmış ve sıralara organize oldukları belirtilmiştir (134). Titanyum yüzeydeki hücrelerin ise yassılaştığı ve iyi dağılmış olduğunu belirten yazarlar bunun iyi bir adezyonu gösterdiğini ve bunun yüksek ihtimalle titanyum yüzeyin polisajlı olmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir (134).

Pae ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları çalışmada HGF'lerin grade 2 titanyum, polisajlanmış zirkonya ve 100 µm'lik olukları olan zirkonyadaki adezyon ve büyüme durumlarını değerlendirilmiştir (131). Titanyum ve oluklu zirkonyada hücrelerin yüzeydeki yönleri oluklara paralel olurken polisajlı zirkonyada yönleri rastgele olacak şekilde hücreler dağılmıştır (131). Titanyum örneklerdeki hücrelerin gövdelerinin üçgen veya uzunlaşmış olduğunu belirten yazarlar, polisajlanmış zirkonya örneklerdeki hücrelerin adezyon özelliklerinin titanyuma göre daha iyi olduğunu, hücrelerin yüzeyle ve birbirleriyle daha fazla teması olduğunu belirtmişlerdir (131).

SEM görüntüleri incelenen ve yukarıda bahsi geçen çalışmalar, bu çalışmada elde edilen SEM sonuçlarını doğrular niteliktedir. ZR grubu üstünde inkübe edilen hücrelerin aderent özelliklerini daha erken kazanmaları ve titanyum ile karşılaştırılabilir olmaları literatür ile desteklenmektedir. Ancak kullanılan mikroskopi teknolojisi, hücre hattı, inceleme süresi yapılan yüzey işlemleri farklılıklarında sonuçlarda değişiklikler izlenmektedir. *In-vitro* incelemelerde izlenen deney hassasiyeti bu incelemeler için geçerlidir.

Yapılan çalışmanın ana limitasyonu bütün deneylerin *in-vitro* olarak tasarlanmış olmasıdır. Bu şekilde tasarlanan çalışmalar materyallerin intraoral ortamdaki davranışlarını taklit etmediği gibi, kullanılan hücreler de *in-vitro* ortamda *in-vivo* ortama göre farklı şekilde davranabilmektedir. Bir vücutta işleyen bütün biyolojik işlemlerin taklit edilebilmesi için restoratif materyallere olan yumuşak doku adezyonunu değerlendirecek bir *in-vivo* protokole ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmanın yapıldığı zamanda polisajlanması firma tarafından önerilmeyen ALD grubunun ilerleyen zamanlarda polisajlanmasına firma tarafından izin verilmesi de çalışmanın limitasyonlarından birisidir. Sürekli gelişen dental materyaller dalında bu çeşit çalışmaların devamlılığı bu sebeple önemlidir. Bu çalışmanın sonuçlarının daha derinlemesine incelenmesi için klinik veriler ile desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yürütülen bu çalışmanın sonuçları ve bunlar ışığında yapılacak öneriler şu şekildedir:

1. Yüzey parlatma işlemleri bütün materyaller için yüzey pürüzlülüğünü anlamlı olarak düşürmüştür ($p \leq 0,003$) . Polisajlanmış zirkonya ile polisajlanmış lityum disilikat ve glaze uygulanmış geliştirilmiş lityum disilikatın yüzey pürüzlülükleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Ancak polisajlanmış lityum disilikat ve glaze uygulanmış geliştirilmiş lityum disilikatın yüzey pürüzlülüğü arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0.264$).
2. Bütün materyaller ISO 10993-5 standartına göre bütün zaman aralıklarında sitotoksik olmadıklarını göstermişlerdir.
3. Materyal yüzeylerine hemidesmozomal bağlantı zirkonya yüzeylerde en yüksek seviyededir. Zirkonya ile lityum disilikat örnekler arasında anlamlı bir fark izlenirken ($p = 0,007$), geliştirilmiş lityum disilikat grubunun zirkonya ($p = 0,074$) ve lityum disilikat grupları ($p = 0,371$) ile arasında anlamlı bir fark yoktur.
4. SEM görüntülerinin incelenmesi sonucunda HGF'lerin zirkonyaya adezyonlarını daha erken tamamladıkları görülmüştür ancak 7. gün sonunda bütün örneklerde benzer hücre morfolojileri izlenmiştir.
5. CEREC Tessera'nın yeni bir materyal olması sebebiyle kullanım şekli zaman zaman güncellenmektedir. Yapılan bu güncellemelerin sonucunda elde edilecek son restorasyonun diş eti hücrelerine olan adezyonunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirmeye Ti-Base'ler ile uyumlu olan diğer materyallerin de katılması gerekmektedir. Ancak, *in vitro* ortamda *in vivo* durumlar tam olarak taklit edilemediği için hücresel adezyonu değerlendirecek klinik parametrelere ihtiyaç vardır. Buna göre, ileride daha fazla *in vitro* ve *in vivo* çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.
6. Bütün limitasyonlar ve sonuçlar ışığında günümüzde de altın standart olarak değerlendirilen zirkonyanın yumuşak dokuya adezyonu gösterilmiştir. Klinikte tasarlanacak Ti-Base restorasyonların özellikle diş etine temas eden bölgelerinin polisajlanmış zirkonyadan yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Harianawala H, Kheur M, Bal A. Biocompatibility of Zirconia. J Adv Med Dent Scie Res. 2016;4(3):35-9.
2. da Cruz M, Marques J, Peñarrieta-Juanito G, Costa M, Souza J, Magini R, vd. Hard and Soft Tissue Cell Behavior on Polyetheretherketone, Zirconia, and Titanium Implant Materials. Int J Oral Maxillofac Implants. 2019;34(1):39-46.
3. Linkevicius T, Valantiejiene V, Alkimavicius J, Gineviciute E, Andrijauskas R, Linkeviciene L. The Effect of a Polishing Protocol on the Surface Roughness of Zirconium Oxide. Int J Prosthodont. 2020;33(2):217-23.
4. Kimura Y, Matsuzaka K, Yoshinari M, Inoue T. Initial attachment of human oral keratinocytes cultured on zirconia or titanium. Dent Mater J. 2012;31(3):346-53.
5. Pekkan G, Pekkan K, Bayindir BÇ, Özcan M, Karasu B. Factors affecting the translucency of monolithic zirconia ceramics: A review from materials science perspective. Dent Mater J. 30 Ocak 2020;39(1):1-8.
6. Gracis S, Thompson V, Ferencz J, Silva N, Bonfante E. A New Classification System for All-Ceramic and Ceramic-like Restorative Materials. Int J Prosthodont. 2016;28(3):227-35.
7. Moreno ALDM, Dos Santos DM, Bertoz APDM, Goiato MC. Abutment on Titanium-Base Hybrid Implant: A Literature Review. Eur J Dent. 08 Temmuz 2023;17(2):261.
8. Alamoush RA, Kushnerev E, Yates JM, Satterthwaite JD, Silikas N. Response of two gingival cell lines to CAD/CAM composite blocks. Dental Materials. 01 Eylül 2020;36(9):1214-25.
9. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. J Prosthet Dent. 01 Eylül 1983;50(3):399-410.
10. Brånemark R, Brånemark ; P-I, Rydevik B, Myers RR. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: A review. J Rehabil Res Dev. 2001;38(2):175-81.
11. Pandey C, Rokaya D, Prakash Bhattarai B. Review Article Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants: A Review. 2022;

12. The Glossary of Prosthodontic Terms 2023: Tenth Edition. Journal of Prosthetic Dentistry. 01 Ekim 2023;130(4):e1-3.
13. Coli P, Jemt T. On marginal bone level changes around dental implants. Clin Implant Dent Relat Res. 2021;23(2):159-69.
14. Del Amo FSL, Yu SH, Sammartino G, Sculean A, Zucchelli G, Rasperini G, vd. Peri-implant soft tissue management: Cairo opinion consensus conference. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(7).
15. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated Titanium Implants: Requirements for Ensuring a Long-Lasting, Direct Bone-to-Implant Anchorage in Man. Acta Orthop Scand. 1981;52(2):155-70.
16. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark P -I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Int J Oral Surg. 01 Ocak 1981;10(6):387-416.
17. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark P -I., Lindhe J, Eriksson B, vd. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures: (I). A 3-year longitudinal prospective study. Int J Oral Maxillofac Surg. 01 Şubat 1986;15(1):39-52.
18. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thorsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. Clin Oral Implants Res. 01 Nisan 1991;2(2):81-90.
19. Buser D, Weber HP, Donath K, Fiorellini JP, Paquette DW, Williams RC. Soft Tissue Reactions to Non-Submerged Unloaded Titanium Implants in Beagle Dogs. J Periodontol. 01 Mart 1992;63(3):225-35.
20. Singh S, Saifi D, Singhal MK, Saxena I. Rational Design and Characterization of Novel Dental Implant and Surfaces: Mucointegration with Enhanced Osseointegration. Journal of Dental Sciences and Oral Rehabilitation. 12(2).
21. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. J Clin Periodontol. 01 Mart 1994;21(3):189-93.

22. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, vd. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 01 Haziran 2018;89(1):S313-8.
23. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. J Periodontol. 01 Haziran 2018;89:S257-66.
24. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. J Periodontol. 01 Haziran 2018;89:S267-90.
25. Listgarten MA, Lang NP, Schroeder HE, Schroeder A. Periodontal tissues and their counterparts around endosseous implants. Clin Oral Implants Res [Internet]. 19 Temmuz 1991 [a.yer 09 Ekim 2024];2(3):1-19. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0501.1991.020309.x>
26. Newman, Perry R. Klokkevold, Satheesh Elangovan, Yvonne Kapila, Fermin A. Carranza HT. Newman and Carranza's Clinical Periodontology and Implantology 14th Edition. Elsevier St. Louis, Missouri. 2023. 1048 s.
27. Ivanovski S, Lee R. Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease. 2017 [a.yer 09 Ekim 2024]; Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/prd.12150>
28. Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the periimplant mucosa. J Clin Periodontol [Internet]. 01 Ekim 1996 [a.yer 15 Ekim 2024];23(10):971-3. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1996.tb00520.x>
29. Atsuta I, Ayukawa Y, Kondo R, Oshiro W, Matsuura Y, Furuhashi A, vd. Soft tissue sealing around dental implants based on histological interpretation. J Prosthodont Res. 01 Ocak 2016;60(1):3-11.
30. Gönder A, Polat S, Demirdağ ED. İmplant Üstü Sabit Protezlerde Artık Siman Miktarını Azaltan Klinik Uygulamalar. ADO Journal of Clinical Sciences. 2021;10(2):127-34.

31. Walko G, Castañón MJ, Wiche G. Molecular architecture and function of the hemidesmosome. *Cell Tissue Res* [Internet]. 01 Mayıs 2015 [a.yer 05 Şubat 2025];360(2):363-78. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-014-2061-z>
32. Hieda Y, Nishizawa Y, Uematsu J, Owaribe K. Identification of a new hemidesmosomal protein, HD1: A major, high molecular mass component of isolated hemidesmosomes. *Journal of Cell Biology*. 1992;116(6):1497-506.
33. Hormia M, Owaribe K, Virtanen I. The Dento-Epithelial Junction: Cell Adhesion by Type I Hemidesmosomes in the Absence of a True Basal Lamina. *J Periodontol*. Haziran 2001;72(6):788-97.
34. Molder L Te, Pereda JMD, Sonnenberg A. Regulation of hemidesmosome dynamics and cell signaling by integrin $\alpha 6\beta 4$. *J Cell Sci* [Internet]. 01 Eylül 2021 [a.yer 05 Şubat 2025];134(18). Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1242/jcs.259004>
35. Pendegrass CJ, Lancashire HT, Fontaine C, Chan G, Hosseini P, Blunn GW. Intraosseous transcutaneous amputation prostheses versus dental implants: A comparison between keratinocyte and gingival epithelial cell adhesion in vitro. *Eur Cell Mater*. 2015;29:237-49.
36. Dethier F, Bacevic M, Lecloux G, Seidel L, Rompen E, Lambert F. The Effects of Abutment Materials on Peri-Implant Soft Tissue Integration: A Study in Minipigs. *Journal of Prosthodontics*. 01 Ağustos 2022;31(7):585-92.
37. Moshaverinia A, Schoenbaum TR. Cemented Implant Restorations in the Aesthetic Zone: Biological, Functional, and Aesthetic Considerations. İçinde: Schoenbaum T, editör. *Implants in the Aesthetic Zone*. Springer, Cham; 2019. s. 247-66.
38. Moreno ALDM, Dos Santos DM, Bertoz APDM, Goiato MC. Abutment on Titanium-Base Hybrid Implant: A Literature Review. *C. 17, European Journal of Dentistry*. 2023. s. 261-9.
39. Linkevicius T, Puisys A. Screw-Retained Implant Restorations in the Aesthetic Zone. İçinde: Schoenbaum T, editör. *Implants in the Aesthetic Zone*. Springer, Cham; 2019. s. 267-78.

40. Misch CE. Prosthetic Options in Implant Dentistry. İçinde: Misch CE, editör. Dental Implant Prosthetics. Mosby; 2015. s. 193-205.
41. Wadhvani C, Piñeyro A, Avots J. An esthetic solution to the screw-retained implant restoration: Introduction to the implant crown adhesive plug. Journal of Esthetic and Restorative Dentistry. 2011;23(3):138-43.
42. Wittneben JG, Joda T, Weber HP, Brägger U. Screw retained vs. cement retained implant-supported fixed dental prosthesis. Periodontol 2000. 01 Şubat 2017;73(1):141-51.
43. Lee A, Okayasu K, Wang HL. Screw- versus cement-retained implant restorations: Current concepts. Implant Dent. Şubat 2010;19(1):8-15.
44. Hebel KS, Gajjar RC. Cement-retained versus screw-retained implant restorations : Achieving optimal occlusion and esthetics in implant dentistry. 1997;77(1).
45. Misch CE. Principles of Fixed Implant Prosthodontics: Cement-Retained Restorations. İçinde: Dental Implant Prosthetics. Mosby; 2015. s. 650-99.
46. Shadid R, Sadaqa N. A comparison between screw- and cement-retained implant prostheses. A literature review. J Oral Implantol. Haziran 2012;38(3):298-307.
47. Sailer I, Mühlemann S, Zwahlen M, Hämmerle CHF, Schneider D. Cemented and screw-retained implant reconstructions: A systematic review of the survival and complication rates. Clin Oral Implants Res [Internet]. Ekim 2012 [a.yer 16 Mayıs 2025];23(SUPPL.6):163-201. Erişim adresi: /doi/pdf/10.1111/j.1600-0501.2012.02538.x
48. Linkevicius T, Vindasiute E, Puisys A, Peciuliene V. The influence of margin location on the amount of undetected cement excess after delivery of cement-retained implant restorations. Clin Oral Implants Res. 2011;22(12):1379-84.
49. Wasiluk G, Chomik E, Gehrke P, Pietruska M, Skurska A, Pietruski J. Incidence of undetected cement on CAD/CAM monolithic zirconia crowns and customized CAD/CAM implant abutments. A prospective case series. Clin Oral Implants Res. 2017;28(7):774-8.

50. Linkevicius T, Puisys A, Vindasiute E, Linkeviciene L, Apse P. Does residual cement around implant-supported restorations cause peri-implant disease? A retrospective case analysis. Clin Oral Implants Res [Internet]. 01 Kasım 2013 [a.yer 16 Mayıs 2025];24(11):1179-84. Erişim adresi: /doi/pdf/10.1111/j.1600-0501.2012.02570.x
51. Abrahamsson I, Berglundh T, Wennström J, Lindhe J. The peri-implant hard and soft tissue at different implant systems. C. 7, Clinical oral implants research. 1996. s. 212-9.
52. Shetty S, Garg A, Shenoy Kk. Principles of screw - retained and cement - retained fixed implant prosthesis: A critical review. Journal of Interdisciplinary Dentistry. 2014;4(3):123.
53. Ma S, Fenton A. Screw- Versus Cement-Retained Implant Prostheses: A Systematic Review of Prosthodontic Maintenance and Complications. International Journal of Prosthodontics. 2015;28(2):127-45.
54. Wittneben J, Millen C, Bern U. Clinical Performance of Screw- Versus Reconstructions — A Systematic Review Clinical Performance of Screw- Versus Cement-Retained. Int J Oral Maxillofac Implants. 2014;29:84-98.
55. Mostafavi AS, Mojtahedi H, Javanmard A. Hybrid Implant Abutments: A Literature Review. European J Gen Dent. 2021;10(2):106-15.
56. Alseddiek A, Alzordk W, Attia A. Retention of hybrid-abutment-crowns with offset implant placement: influence of Crown materials and Ti-base height. BMC Oral Health. 01 Aralık 2023;23(1):1-10.
57. Dentsply Sirona. Combinations of titanium bases and materials in the CEREC software 5.2.4.
58. Al-Zordk W, Elmisery A, Ghazy M. Hybrid-abutment-restoration: effect of material type on torque maintenance and fracture resistance after thermal aging. Int J Implant Dent. 2020;6(1):4-10.
59. Nouh I, Kern M, Sabet AE, Aboelfadl AK, Hamdy AM, Chaar MS. Mechanical behavior of posterior all-ceramic hybrid-abutment-crowns versus hybrid-abutments with separate crowns—A laboratory study. Clin Oral Implants Res. 2019;30(1):90-8.

60. Salgıncı I, Yıldırım Avcu G, Özcan M. Evaluation of tensile strength of different esthetic coping materials to Ti-base and monolithic zirconia crowns. *J Adhes Sci Technol.* 2022;36(8):895-904.
61. Linkevicius T. The Novel Design of Zirconium Oxide–Based Screw-Retained Restorations, Maximizing Exposure of Zirconia to Soft Peri-implant Tissues: Clinical Report After 3 Years of Follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017;37(1):41-7.
62. Straumann. Straumann Prosthetics All products on one page [Internet]. [a.yer 20 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.straumann.com/gb/en/dental-professionals/products-and-solutions/implant-borne-prosthetics/products.html>
63. Zahoui A, Bergamo ETP, Marun MM, Silva KP, Coelho PG, Bonfante EA. Cementation Protocol for Bonding Zirconia Crowns to Titanium Base CAD/CAM Abutments. *Int J Prosthodont.* 2020;33:527-35.
64. Lopes AC de O, Machado CM, Bonjardim LR, Bergamo ETP, Ramalho IS, Witek L, vd. The Effect of CAD/CAM Crown Material and Cement Type on Retention to Implant Abutments. *J Prosthodont.* 01 Şubat 2019;28(2):e552-6.
65. Silva CEP, Soares S, Machado CM, Bergamo ETP, Coelho PG, Witek L, vd. Effect of CAD/CAM abutment height and cement type on the retention of zirconia crowns. *Implant Dent.* 2018;27(5):582-7.
66. Bernal G, Okamura M, Muñoz CA. The effects of abutment taper, length and cement type on resistance to dislodgement of cement-retained, implant-supported restorations. *J Prosthodont.* 2003;12(2):111-5.
67. Dentsply Sirona. CEREC Tessera™.
68. Dentsply Sirona. inCoris ZI Instructions.
69. Ivoclar Vivadent. IPS e.max® CAD Scientific Documentation. 2011;
70. VITA Zahnfabrik. VITA ENAMIC - Technical and scientific documentation.
71. Zarone F, Ferrari M, Mangano FG, Leone R, Sorrentino R. “Digitally Oriented Materials”: Focus on Lithium Disilicate Ceramics. *Int J Dent.* 2016;2016.

72. Stappert CFJ, Att W, Gerds T, Strub JR. Fracture resistance of different partial-coverage ceramic molar restorations: An in vitro investigation. Journal of the American Dental Association. 2006;137(4):514-22.
73. Fasbinder DJ, Dennison JB, Heys D, Neiva G. A Clinical Evaluation of Chairside Lithium Disilicate CAD/CAM Crowns. Journal of the American Dental Association. 01 Haziran 2010;141:10S-14S.
74. Li RWK, Chow TW, Matinlinna JP. Ceramic dental biomaterials and CAD/CAM technology: State of the art. J Prosthodont Res. 01 Ekim 2014;58(4):208-16.
75. IPS e.max ® CAD Scientific Documentation. 2011;
76. Willard A, Gabriel Chu TM. The science and application of IPS e.Max dental ceramic. Kaohsiung J Med Sci. 01 Nisan 2018;34(4):238-42.
77. Ivoclar Vivadent. A variety of possibilities for your practice IPS e.max ® CAD IPS e.max ® ZirCAD. 2016;
78. Brandt S, Winter A, Lauer HC, Kollmar F, Portscher-Kim SJ, Romanos GE. IPS e.max for All-Ceramic Restorations: Clinical Survival and Success Rates of Full-Coverage Crowns and Fixed Partial Dentures. Materials 2019, Vol 12, Page 462. 02 Şubat 2019;12(3):462.
79. Ivoclar Vivadent. CAD / CAM Chairside workflow.
80. Ivoclar Vivadent. IPS e.max CAD Monolithic Solutions Instructions for Use.
81. Ivoclar Vivadent. IPS e.max CAD Abutment Solutions Instructions for Use.
82. New CEREC Tessera High-Strength Glass Ceramic Blocks impress with fast processing, high esthetics and robust strength [Internet]. [a.yer 10 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.dentsplysirona.com/en-us/company/news-and-press-release-detail-page.html/content/dam/master/news/en/business-units/restorative/2021/new-cerec-tessera-high-strength-glass-ceramic-blocks-impress-wit>
83. CEREC Tessera TM. 2021;1-4.

84. CEREC Tessera Instructions for Use [Internet]. [a.yer 10 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.dentsplysirona.com/content/dentsply-sirona-dt/us/en/customer-support/download-center/download-details.html?assetPath=/content/dam/master/product-procedure-brand-categories/restorative/product-categories/indirect-restoration/ceramics/cad-cam-ceramics/ifu/RES-IFU-Cerec-Tessera-multilingual-50539931WEB-2024-03.pdf>
85. Dentsply Sirona. CEREC Tessera® Abutment Block [Internet]. Erişim adresi: www.dentsplysirona.com
86. Dentsply Sirona. CEREC Tessera™ Advanced Lithium Disilicate Esthetics for every need Esthetics Strength Speed.
87. Dentsply Sirona. Celtra® Ceram Directions for Use.
88. Dentsply Sirona. CEREC Tessera Processing Guide for CEREC® Software Version 5.2.9 and upwards [Internet]. Erişim adresi: www.dentsplysirona.com/CERECTessera
89. Kongkiatkamon S, Rokaya D, Kengtanyakich S, Peampring C. Current classification of zirconia in dentistry: an updated review. C. 11, PeerJ. PeerJ Inc.; 2023.
90. Cesar PF, Miranda RB de P, Santos KF, Scherrer SS, Zhang Y. Recent advances in dental zirconia: 15 years of material and processing evolution. Dental Materials. 01 Mayıs 2024;40(5):824-36.
91. Dentsply Sirona. Sirona Dental CAD/CAM Systems inCoris ZI Zirconium oxide ceramic blocks and discs for CEREC and inLab Processing instructions: Framework production for crowns and bridges.
92. Dentsply Sirona. inCoris ZI Meso Instructions.
93. Alqutaibi AY, Ghulam O, Krsoum M, Binmahmoud S, Taher H, Elmalky W, vd. Revolution of Current Dental Zirconia: A Comprehensive Review. Molecules 2022, Vol 27, Page 1699 [Internet]. 04 Mart 2022 [a.yer 17 Eylül 2024];27(5):1699. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/5/1699/htm>
94. Sevmez H, Bankoğlu Güngör M, Yılmaz H. Tam Seramik Restorasyonlarda Uygulanan Yüzey İşlemleri. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi. 2018;39(3):148-59.

95. VITA Zahnfabrik. VITA IMPLANT SOLUTIONS - Instructions for Use. Mayıs 2024;(Supplement).
96. I Use That: VITA ENAMIC IS [Internet]. [a.yer 12 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.dentalproductsreport.com/view/i-use-vita-enamic>
97. VITA Zahnfabrik. VITA ENAMIC® - The only hybrid dental ceramic in the world with a dual network structure. [Internet]. [a.yer 12 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.vita-zahnfabrik.com/en/CAD/CAM-fabrication/Single-tooth-restoration/VITA-ENAMIC-24970,27568.html>
98. Cytion CCLSG. Human Gingival Fibroblasts (hGF) | 300703 Product Sheet [Internet]. [a.yer 05 Şubat 2025]. Erişim adresi: www.cytion.com
99. van Meerloo J, Kaspers GJL, Cloos J. Cell Sensitivity Assays: The MTT Assay. İçinde: Cree IA, editör. Cancer Cell Culture Methods in Molecular Biology [Internet]. 2. bs Humana Totowa ; 2011 [a.yer 10 Nisan 2025]. s. 237-45. Erişim adresi: https://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-080-5_20
100. Thermo Fisher Scientific. CyQUANT MTT Cell Proliferation Assay Kit Product Information Sheet (Pub.No. MAN0019028 B.0) [Internet]. [a.yer 10 Nisan 2025]. Erişim adresi: www.thermofisher.com/
101. ISO. ISO 10993-5: Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. 2009.
102. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantitative assay of immunoglobulin G. Immunochemistry. 1971;8(9):871-4.
103. Hornbeck P V. Enzyme-linked immunosorbent assays. Curr Protoc Immunol. 2015;2015:2.1.1-2.1.23.
104. Vashist SK, Luong JHT. Immunoassays: An overview. İçinde: Vashist SK, Luong JHT, editörler. Handbook of Immunoassay Technologies: Approaches, Performances, and Applications. Elsevier; 2018. s. 1-18.
105. abcam. ab309113-Human Integrin beta 4 Intracellular SimpleStep ELISA® Kit Protocol Booklet [Internet]. 2023. Erişim adresi: www.abcam.com/ab309113

106. Ullah N, Guhar D, Khan S. Preparation and topographical studies of various biological specimens using alternate method to critical point drying: Scanning electron microscopy. J Microsc [Internet]. 2025 [a.yer 01 Haziran 2025]; Erişim adresi: /doi/pdf/10.1111/jmi.13412
107. Stokroos I, Kalicharan D, Van Der Want JJJ, Jongebloed WL. A comparative study of thin coatings of Au/Pd, Pt and Cr produced by magnetron sputtering for FE-SEM. J Microsc [Internet]. 01 Ocak 1998 [a.yer 01 Haziran 2025];189(1):79-89. Erişim adresi: /doi/pdf/10.1046/j.1365-2818.1998.00282.x
108. Karatas O, Gul P, Gündoğdu M, Iskenderoglu DT. An evaluation of surface roughness after staining of different composite resins using atomic force microscopy and a profilometer. Microsc Res Tech [Internet]. 01 Ekim 2020 [a.yer 19 Mayıs 2025];83(10):1251-9. Erişim adresi: /doi/pdf/10.1002/jemt.23519
109. Lu Y, Dal Piva AMO, Nedeljkovic I, Tribst JPM, Feilzer AJ, Kleverlaan CJ. Effect of glazing technique and firing on surface roughness and flexural strength of an advanced lithium disilicate. Clin Oral Investig [Internet]. 01 Temmuz 2023 [a.yer 19 Mayıs 2025];27(7):3917-26. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-023-05014-1>
110. Mota EG, Smidt LN, Fracasso LM, Burnett LH, Spohr AM. The effect of milling and postmilling procedures on the surface roughness of CAD/CAM materials. Journal of Esthetic and Restorative Dentistry [Internet]. 12 Kasım 2017 [a.yer 16 Mayıs 2025];29(6):450-8. Erişim adresi: /doi/pdf/10.1111/jerd.12326
111. Preis V, Grumser K, Schneider-Feyrer S, Behr M, Rosentritt M. The Effectiveness of Polishing Kits: Influence on Surface Roughness of Zirconia. International Journal of Prosthodontics. Mart 2015;28(2):149-51.
112. Kearns VR, Williams RL, Mirvakily F, Doherty PJ, Martin N. Guided gingival fibroblast attachment to titanium surfaces: an in vitro study. J Clin Periodontol [Internet]. 01 Ocak 2013 [a.yer 19 Mayıs 2025];40(1):99-108. Erişim adresi: /doi/pdf/10.1111/jcpe.12025

113. Mustafa K, Odén A, Wennerberg A, Hulténby K, Arvidson K. The influence of surface topography of ceramic abutments on the attachment and proliferation of human oral fibroblasts. *Biomaterials* [Internet]. 01 Şubat 2005 [a.yer 19 Mayıs 2025];26(4):373-81. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961204001759?pes=vor&entityID=https%3A%2F%2Fidp.baskent.edu.tr%2Fidp%2Fshibboleth&utm_source=wiley&getft_integrator=wiley
114. Liang Y, Leng Y, Zhang J. Influence of clinical zirconia surface treatments on microscopic characteristics and adhesion-proliferation behavior of human gingival fibroblasts. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 01 Aralık 2023 [a.yer 19 Mayıs 2025];124(6):101564. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468785523001854?casa_token=HWArkayWijoAAAAA:y4UDLDhJ6z6N1NYbwq5NNG_-uol4V4z_KA49cRsr2hha9e7WXmpXzgDHY-kQrG8SpXsq54J7C10#bib0033
115. Fischer NG, Wong J, Baruth A, Cerutis DR. Effect of Clinically Relevant CAD/CAM Zirconia Polishing on Gingival Fibroblast Proliferation and Focal Adhesions. *Materials* 2017, Vol 10, Page 1358 [Internet]. 27 Kasım 2017 [a.yer 21 Mayıs 2025];10(12):1358. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/1996-1944/10/12/1358/htm>
116. Bollen CML, Papaioanno W, Van Eldere J, Schepers E, Quirynen M, Van Steenberghe D. The influence of abutment surface roughness on plaque accumulation and peri-implant mucositis. *Clin Oral Implants Res* [Internet]. 1996 [a.yer 31 Mayıs 2025];7(3):201-11. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9151584/>
117. Ciapetti G, Cenni E, Pratelli L, Pizzoferrato A. In vitro evaluation of cell/biomaterial interaction by MTT assay. *Biomaterials*. 1993;14(5):359-64.
118. Rizo-Gorrita M, Herráez-Galindo C, Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MÁ, Gutiérrez-Pérez JL. Biocompatibility of polymer and ceramic CAD/CAM materials with human gingival fibroblasts (HGFs). *Polymers (Basel)*. 2019;11(9).

119. Brackett MG, Lockwood PE, Messer RLW, Lewis JB, Bouillaguet S, Wataha JC. In vitro cytotoxic response to lithium disilicate dental ceramics. *Dental Materials* [Internet]. 01 Nisan 2008 [a.yer 20 Mayıs 2025];24(4):450-6. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S010956410700139X?casa_token=7gzOViRl8OoAAAAA:ydbe0ZKubX4vkHiN3Ze3DFvWjyrTl9fn1R-E3ln3OgKBSNpIIFG6_tOFJZFMnRY2AYiwZXeP
120. Seabra AB, Durán N. Nanotoxicology of Metal Oxide Nanoparticles. *Metals* 2015, Vol 5, Pages 934-975 [Internet]. 03 Haziran 2015 [a.yer 20 Mayıs 2025];5(2):934-75. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2075-4701/5/2/934/htm>
121. Pabst AM, Walter C, Grassmann L, Weyhrauch M, Brüllmann DD, Ziebart T, vd. Influence of CAD/CAM all-ceramic materials on cell viability, migration ability and adenylate kinase release of human gingival fibroblasts and oral keratinocytes. *Clin Oral Investig* [Internet]. 01 Mayıs 2014 [a.yer 20 Mayıs 2025];18(4):1111-8. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-013-1098-9>
122. Pabst AM, Walter C, Bell A, Weyhrauch M, Schmidtmann I, Scheller H, vd. Influence of CAD/CAM zirconia for implant-abutment manufacturing on gingival fibroblasts and oral keratinocytes. *Clin Oral Investig* [Internet]. 01 Haziran 2016 [a.yer 19 Mayıs 2025];20(5):1101-8. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-015-1598-x>
123. Contreras LPC, Dal Piva AMO, De Camargo Ribeiro F, Anami LC, Camargo SEA, Jorge AOC, vd. Effects of Manufacturing and Finishing Techniques of Feldspathic Ceramics on Surface Topography, Biofilm Formation, and Cell Viability for Human Gingival Fibroblasts. *Oper Dent* [Internet]. 01 Kasım 2018 [a.yer 20 Mayıs 2025];43(6):593-601. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.2341/17-126-L>
124. Al-Johani H, Haider J, Satterthwaite J, Silikas N. Lithium Silicate-Based Glass Ceramics in Dentistry: A Narrative Review. *Prosthesis* 2024, Vol 6, Pages 478-505 [Internet]. 02 Mayıs 2024 [a.yer 20 Mayıs 2025];6(3):478-505. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2673-1592/6/3/34/htm>

125. Tafuri G, Xhajanka E, Hysenaj N, Sinjari B. Mechanical and biocompatibility testing of zirconia and lithium disilicate ceramics: An in vitro study. *J Prosthet Dent* [Internet]. 01 Şubat 2025 [a.yer 21 Mayıs 2025];133(2):593.e1-593.e8. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022391324007066>
126. Tetè S, Zizzari VL, Borelli B, De Colli M, Zara S, Sorrentino R, vd. Proliferation and adhesion capability of human gingival fibroblasts onto zirconia, lithium disilicate and feldspathic veneering ceramic in vitro. *Dent Mater J.* 30 Ocak 2014;33(1):7-15.
127. Lima JFC, Santos FM, de Miranda TB, Ramos GG, Andia DC, Lima AF, vd. Inflammatory and adhesion profile of gingival fibroblasts to lithium disilicate ceramic surfaces. *Dental Materials* [Internet]. 01 Kasım 2024 [a.yer 21 Mayıs 2025];40(11):2025-33. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0109564124002781?casa_token=0QbS_yrLwWMAAAAAA:w8As3lsj6uhsFp09AyJ9RuI067X0eocRZxHUyAIEzrYbYiZ-K-rF4WXTSyln8LirzRUL9acy
128. Ayukawa Y, Atsuta I, Moriyama Y, Jinno Y, Koyano K. Localization of Integrin Beta-4 Subunit at Soft Tissue–Titanium or Zirconia Interface. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 3331 [Internet]. 17 Ekim 2020 [a.yer 21 Mayıs 2025];9(10):3331. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/10/3331/htm>
129. Gargallo-Albiol J, Fischer NG, Aparicio C, Wang HL. Keratinocyte Proliferation and Hemidesmosome Formation on Surfaces for Dental Implants: In Vitro Study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* Haziran 2023;38(3):496-502.
130. Oates TW, Maller SC, West J, Steffensen B. Human Gingival Fibroblast Integrin Subunit Expression on Titanium Implant Surfaces. *J Periodontol.* Ekim 2005;76(10):1743-50.
131. Pae A, Lee H, Kim HS, Kwon YD, Woo YH. Attachment and growth behaviour of human gingival fibroblasts on titanium and zirconia ceramic surfaces. *Biomedical Materials.* 2009;4(2).
132. Okabe E, Ishihara Y, Kikuchi T, Izawa A, Kobayashi S, Goto H, vd. Adhesion Properties of Human Oral Epithelial-Derived Cells to Zirconia. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(5):906-16.

133. Rizo-Gorrita M, Luna-Oliva I, Serrera-Figallo MÁ, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Comparison of cytomorphometry and early cell response of human gingival fibroblast (HGFs) between zirconium and new zirconia-reinforced lithium silicate ceramics (ZLS). *Int J Mol Sci.* 2018;19(9).
134. Pandoleon P, Bakopoulou A, Papadopoulou L, Koidis P. Evaluation of the biological behaviour of various dental implant abutment materials on attachment and viability of human gingival fibroblasts. *Dental Materials* [Internet]. 01 Temmuz 2019 [a.yer 22 Mayıs 2025];35(7):1053-63. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0109564118313356>

