



T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK OLARAK VERİLEN PİNOGENOL (ÇAM KABUĞU
EKSTRESİNİN) VE ÇÖREK OTU YAĞININ TAVŞAN
TİBİASINDA İMPLANT STABİLİTESİNE ETKİSİNİN
MEKANİK TESTLERLE İNCELENMESİ**

Dt. Murat ŞİMŞEK
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2019



T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK OLARAK VERİLEN PİNOGENOL (ÇAM KABUĞU
EKSTRESİNİN) VE ÇÖREK OTU YAĞININ TAVŞAN
TİBİASINDA İMPLANT STABİLİTESİNE ETKİSİNİN
MEKANİK TESTLERLE İNCELENMESİ**

Dt. Murat ŞİMŞEK
UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Hasan YELER
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS
2019

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Başkan:

Üye:

Üye:

Bu tez, tarih vesayılı Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden beri, desteğini ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen, bilgi, tecrübe ve klinik deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmam boyunca fikirleri ile her zaman bana yol gösteren, değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hasan YELER'e ,

Çalışmanın her aşamasında yol gösterici olan Dr. Öğr. Üyesi Ceylan HEPOKUR'a,

Çalışmanın istatistiksel analizini yapan, istatistik bilgisi ve deneyimini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Ziyet ÇINAR'a,

Bu proje,Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından DİŞ-226 No'lu proje olarak desteklenmiştir.Maddi desteğinden dolayı CÜBAP'a,

Tezimin her aşamasında yardımcı olan Dt. Murat ARSLAN, Dt. Gökhan ALDIM , Dt .Osman DURSUN ve katkılarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma,

Her konuda sabır gösterip, yardımcı olan ve benim bu günlere gelmemi sağlayan aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Sistemik Olarak Verilen Pignogenol (Çam Kabuğu Ekstresinin) Ve Çörek Otu Yağının Tavşan Tibiasında İmplant Stabilitesine Etkisinin Mekanik Testlerle İncelenmesi

Dt. Murat ŞİMŞEK

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Sivas

2019

İmplant, genel tıp alanındaki kullanımıyla eksik bir doku ya da organın yerine konan, doğal ya da yapay materyal anlamına gelir. Dental implant ise eksik bir veya birden fazla dişin rekonstrüksiyonunda protetik restorasyona destek olan yapı olarak tanımlanır.

Osseointegrasyon kavramı, canlı kemik dokusu ile yükleme altındaki implant yüzeyi arasında, fibröz doku olmaksızın direkt yapısal ve işlevsel bağlantı olarak tanımlanmıştır. Osteointegrasyona katkı sağlayan en önemli faktörlerden biri primer stabilite kavramıdır. Primer stabilite, implant uygulaması esnasında implant ve kemiğin temas etmesi ile elde edilir.

Başarılı bir osseointegrasyon için primer stabilite bir ön koşul olarak görülmektedir. Primer stabilitenin osseointegrasyon süreci hakkında bilgi verebileceği de belirtilmektedir. Rezonans frekansı analizi (RFA) ile implant stabilitesi kantitatif olarak değerlendirilebilir ve implantın kemikteki sertliğinin bir fonksiyonu olarak zamanla takip edilebilir. Bahsettiğimiz tüm bu nedenlerden dolayı primer stabilite ve takibinde osseointegrasyon dental implantların uzun dönem başarısına etki eden en önemli faktörlerdir.

Pignogenol ve çörek otunun yara iyileşmesini hızlandırıcı, antioksidan ,kemik iyileşmesi ve formasyonuna olumlu etkilerinden dolayı primer stabilite ve osteointegrasyon üzerine olumlu etkilerinin olabileceği düşünülerek böyle bir çalışmanın yapılması planlanmıştır.

Çalışmada toplam 12 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Çalışma 3 gruptan oluşmuştur.

Tüm gruplarda sağ ve sol tibia proksimal metafiz bölgesinde 3,0 mm çap ve 8 mm uzunlukta implantın yerleşeceği yuva, firma önerisi doğrultusunda yeterli

izotonik solüsyon irrigasyonu altında ve 600-1000 rpm devir hızlarında, implant frezleri sırasıyla kullanılarak yeterli genişliğe getirilmiştir.

Kontrol Grubu: Hazırlanan yuvaya sadece dental implant yerleştirilmiştir (n=8).

1. Deney grubu: Sistemik olarak (oral gavaj yolu ile) pignogenol uygulanan tavşanlarda hazırlanan yuvaya dental implant yerleştirilmiştir (n=8).

2. Deney Grubu: Sistemik olarak (oral gavaj yolu ile) çörek otu yağı uygulanan tavşanlarda hazırlanan yuvaya dental implant yerleştirilmiştir (n=8).

Deney hayvanları 28. günde sakrifiye edilmiştir.

İmplantın yerleştirildiği gün ve sakrifikasyon günü rezonans frekans analizi yapılmış ve sakrifikasyon günü rezonans frekans analizinden sonra çıkarma tork testi uygulanmıştır.

Rezonans frekans analizi sonuçlarına göre; Kontrol grubunda ve pignojenol grubunda RFA 1.Gün ve 28. Güne ait ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur. Çörek otu yağı grubunda RFA 1.Gün ve 28. Güne ait ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Çıkarma tork testi sonuçlarına göre en yüksek değer çörek otu yağı grup olup en düşük değer pignojenol grubunda çıkmıştır.

Bu sonuçlar çörek otu yağının sistemik olarak uygulandığında implant stabilitesi üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çıkarma tork testi, implant, çörek otu yağı, stabilite, rezonans frekans analizi

ABSTRACT

Examination of the Effect of Systemically Given Pycnogenol (Pine Bark Extract) and Nigella Sativa Oil on the Stability of Implant in Rabbit Tibia by Mechanical Tests

Dt. Murat ŞİMŞEK

Oral and Maxillofacial Surgery Department

Sivas

2019

Implants, in the use of general medicine, means the replacement of missing tissue or organ with a natural or artificial material. "Dental implant" phrase is used to express the reconstruction of lacking one or more teeth that used to support a prosthetic restoration. The concept of osseointegration is defined as the structural and functional connection without fibrous tissue, between the bone tissue and the implant surface under load.

One of the most important factors contributing to osteointegration is primary concept of stability. Primary stability is achieved while implant surgery and contacting to bone.

Primary stability is a precondition for a successful osteointegration. It is also indicated that primary stability gives information about process of osseointegration. Implant stability is assessable quantitatively by resonance frequency analysis (RFA) and can be tracked as a function of rigidity of the implant in bone. For all these reasons, primary stability and osseointegration are the most important factors affecting the success of implant in the long term.

This study is planned considering Pycnogenol and Nigella Sativa had positive effects on wound healing, antioxidant, bone healing and formation.

A total of 12 New Zealand rabbits were used for this study. Study consisted of three groups.

In all groups, 3.0 mm diameter and 8 mm long slots for implant placement are done using implant burs in order for sufficient width, under isotonic solution irrigation and at speeds of 600-1000 rpm in order to company recommendation, on proximal metaphysis areas on right and left tibias.

Control Group: Only dental implants were placed in the prepared slot. (n=8)

1. Experimental Group: Dental implants were placed in the slot prepared in rabbits that are sistemically given Pycnogenol (by oral gavage). (n=8)

2. Experimental Group: Dental implants were placed in the slot prepared in rabbits that are sistemically given Nigella Sativa Oil (by oral gavage). (n=8)

Experimental animals were sacrificed on 28th day.

Resonance frequency analysis was performed on the day of implant placement and sacrifice. Removal torque tests were performed on te sacrificaiton day after the resonance frequency analysis test.

According to rezonance frequency analysis tests comparing the RFA values between 1st and 28th days showed no significant difference. Removal torque tests showed the highest value for Nigella Sativa Oil group and lowest value for Pycnogenol group.

These results show systemically giving Nigella Sativa Oil may have positive effects on implant stability.

Key Words: Removal Torque Test, Implant, Nigella Sativa Oil, Stability, Resonance Frequency Analysis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Dokusu.....	3
2.1.1 Kemik Hücreleri	3
2.1.1.1 Osteoprojenitör hücreler (Osteojenik prekürsör hücreler)	3
2.1.1.2 Osteoblastlar	4
2.1.1.3 Osteositler.....	4
2.1.1.4 Osteoklastlar	4
2.1.2 Kemik Matriksi	5
2.1.2.1 İnorganik matriks	5
2.1.2.2 Organik matriks	5
2.1.3 Kemik Türleri	6
2.1.3.1 Primer kemik dokusu	6
2.1.3.2 Sekonder kemik dokusu	6
2.3 Kemik İyileşmesi.....	7
2.3.1 Kemik İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler Kemik İyileşmesini Etkileyen Pek Çok Lokal Faktör Bulunmaktadır	7

2.3.2 Kemik İyileşmesini Etkileyen Sistemik Faktörler Hastanın Sistemik Durumuna Dair Bir Çok Etken Kemik İyileşmesini Etkiler	8
2.4 Çörek Otu Yağı	8
2.5 Pignogenol.....	12
2.5.1. Doğal Kaynakları ve Kullanımı	12
2.5.2.Fizikokimyasal Özellikleri	13
2.5.3.Farmakokinetik Özellikleri	13
2.5.4.Farmakolojik Etkileri	14
2.6 Dental İmplantlar.....	15
2.7 Osseointegrasyon	16
2.7.1 Osseointegrasyonu Etkileyen Lokal Faktörler	18
2.7.2 Osseointegrasyonu Etkileyen Sistemik Faktörler	18
2.8 Primer Stabilite.....	19
2.8.1 Primer Stabiliteyi Etkileyen Faktörler Primer Stabiliteye Etki Eden Pek Çok Faktör Sayılabilir	19
2.9 Sekonder Stabilite	21
2.10 Osseointegrasyonu Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler.....	21
2.10.1 Radyolojik Yöntemler	21
2.10.2 İmplant Stabilite Ölçümleri	22
2.11 Perküsyon Testi	22
2.12 Periotest.....	22
2.13 Çıkarma Tork Testi	23
2.14 Rezonans Frekans Analizi (RFA)	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1 Cerrahi İşlemler.....	25
3.2. Rezonans Frekans Analizi.....	33

3.3. Çıkarma Tork Testi	34
3.5. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	64
EKLER.....	65



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ark	: Arkadaşları
Cm	: Santimetre
Hz	: Hertz
ISQ	: İmplant Stabilite Kotası
Kg	: Kilogram
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
N	: Newton
RFA	: Rezonans Frekans Analizi
Rpm	: Revolutions per minute
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
°C	: Santigrat derece
%	: Yüzde
MPO	: Miyeloperoksidaz
TQ	: Timokinon
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
Mg	: Magnezyum
K	: Potasyum
Na	: Sodyum
Fe	: Demir
Zn	: Çinko
Se	: Selenyum
PO ₄	: Fosfat
HCO ₃ ⁻	: Bikarbonat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2 1. Çörek otunun görünümü	9
Şekil 2 2. Çörek otu tohumunun görünümü	9
Şekil 2 3. Fransız sahil çamı Pinus pinaster	12
Şekil 3 1. Kullanılan dental implantın markası	26
Şekil 3 2. Kullanılan dental implantın boyutları	26
Şekil 3 3. Tıraşlanmış operasyon bölgesi	27
Şekil 3 4. Tibianın yuva açılmadan önceki hali	27
Şekil 3 5. İmplant yuvası açılmış görüntü	28
Şekil 3 6. İmplantların açılan yuvaya yerleştirilmesi	29
Şekil 3 7. SmartPeg'in implanta vidalanmış hali	29
Şekil 3 8. RFA'nın uygulanışı	30
Şekil 3 9. Kas tabakalarının suture edilmiş hali	31
Şekil 3 10. Cildin suture edilmiş hali	31
Şekil 3 11. Tavşanların oral gavaj yoluyla beslenmesi	32
Şekil 3 12. Kullanılan Osstell cihazı	33
Şekil 3 13. Kullanılan SmartPeg	34
Şekil 3 14. Kullanılan çıkarma tork cihazı	34
Şekil 4 1. Timokinon kimyasal yapısı	10

TABLolar DİZİNİ

Tablo 3 1. Deney hayvanlarının gruplara ayrılması	28
Tablo 4 1. Çalışmaya alınan gruplarda rezonans frekans analizi ve çıkarma tork testlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4 2. Çalışmaya alınan gruplarda rezonans frekans analizi 1. gün ve 28. gün değerlerinin karşılaştırılması.....	37



1. GİRİŞ

Kemik dokusu; organizmanın ana iskelet yapısını oluşturan ve üzerine yapışan kasların düzenli kasılması ile vücudun hareket etmesini sağlayan özel bir bağ dokusudur. Hayati önem taşıyan organları hem koruyup hem de destek olmasının yanında, yapısında kan hücrelerinin sentezlendiği kemik iliğini bulundurur. Ca, PO₄ gibi diğer iyon ve minerallerin vücuttaki konsantrasyonun sağlanmasında bir depo olarak görev görür. Vücudun en sert dokularından biri olduğu halde, üzerine gelen mekanik ve fizyolojik uyaranlar doğrultusunda kendini şekillendirebilen bir yapıdadır. Bu özelliği sayesinde kendini onarıp yenileyebilmektedir (1).

Kemik iyileşmesi, primer ve sekonder kemik iyileşmesi olarak ikiye ayrılır. Primer kemik iyileşmesi madde kaybının olmadığı bölgelerde görülür. Kırık parçalar arasında boşluk yoktur. Primer kemik iyileşmesinde granülasyon dokusu çok azdır ve iyi organize olmuş bir kemik yapımı izlenir (2).

İmplant uygulaması sonrası iyileşme süreci primer kemik iyileşmesine benzer (2).

İmplantın kemiğe yerleştirilmesini takiben titanyum gövdenin çevresindeki travmatize olmuş kemiğin nekrozu ve rezorpsiyonu ile birlikte implanta komşu alanda yeni kemik oluşumu ve bir seri iyileşme olayı izlenir (2, 3). Tıbbi bitkiler ve bitkisel tıbbi preparatlar yüzyıllardan beridir kullanılmakta ve günümüzde halen kullanılmaya devam edilmektedir (124).

Piknogenol, Fransa'nın güneybatı sahillerinde yetişen Pinus pinaster (Pinus maritima)'den elde edilen flavonoid/polifenol yapısında bir bitki özütüdür(4).

Çam ağacı kabuklarının eski çağlardan beri inflamatuvar hastalıklarda, yara iyileşmesinde, kanamaları önlemede, öksürük şurubu olarak, diş ağrılarının tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (4 , 5). Ayrıca piknogenolün antimikrobiyal etkilerinden dolayı ağız ve cilt sağlığını koruyucu olarak geleneksel kullanımı vardır (6) .

Nigella sativa (çörek otu), düğün çiçeğigiller (Ranunculaceae) familyasından bir yıllık otsu bir bitkidir. Kumlu gevşek toprakları sever. Tohumlarından çoğalır. Çiçeklenme dönemine kadar su ister daha sonra sulanmaz. Tohumları haşhaş bitkisinde olduğu gibi kozalak (kapsül) içerisinde olgunlaşır. Tohumları 2-3 mm boyunda 3 yüzeyli mat olmayan siyah renklidir.

Nigella sativa (çörek otu) ile yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, antioksidan, antikanserojen, antiülser, antifungal, antibakteriyel, antialerjik, antitümör etkilerinin olduğu bilinmektedir (7 ,8).

İmplant uygulamasının ardından kemik iyileşmesine bağlı olarak implant ve kemik arasındaki kontak yüzey miktarı artar. Bu kontak miktarı belli bir düzeye ulaşmadan yükleme yapılırsa tedavi başarısız olabilir. Bu bağlı olarak, implantların stabilite düzeyine bakılarak yükleme zamanına karar verilmesi gerekir (9).

Osseointegrasyona etki eden pek çok etken vardır. Primer stabilite, implantın yüzey özellikleri, implant yerleştirilecek bölgenin anatomik durumu, protez tasarımı, iyileşme fazındaki oklüzyon paterni ve kemik metabolizması bu faktörlerin bir kısmını oluşturur (10).dikkat tekrar aslana bak

Bu çalışmalardan yola çıkarak çörek otu yağı ve pknogenolün implant sonrası uygulaması konsolidasyon fazını kısaltabileceği ve implant stabilitesine olumlu etki edeceği düşünülmüştür. Bu çalışmada çörek otu yağı ve pknogenol stabiliteye etkilerini incelemek ve kemik iyileşmesi ile osseointegrasyon sürecini kısaltacak yeni ajanlar geliştirilmesine yardımcı olması düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Kemik dokusu; organizmanın ana iskelet yapısını oluşturan ve üzerine yapışan kasların düzenli kasılması ile vücudun hareket etmesini sağlayan özel bir bağ dokusudur. Hayati önem taşıyan organları hem koruyup hem de destek olmasının yanında, yapısında kan hücrelerinin sentezlendiği kemik iliğini bulundurur. Ca, PO₄ ve diğer iyon ve minerallerin vücuttaki konsantrasyonunun sağlanmasında bir depo olarak görev görür. Vücudun en sert dokularından biri olduğu halde, üzerine gelen mekanik ve fizyolojik uyarılar doğrultusunda kendini şekillendirebilen bir yapıdadır. Bu özelliği sayesinde kendini onarıp yenileyebilmektedir (1).

Kemiğin dış yüzeyinde periosteum, iç yüzeyinde endosteum olarak adlandırılan ve kemik oluşumunu sağlayan hücreleri içeren tabakalarla örtülüdür (1). Periosteum, eklem yüzeyleri hariç tüm kemiği dıştan çevreleyen kaba, vasküler, konnektif bağ dokusudur. Kemiğe destek sağlayıp, kemiğin beslenmesinde, gelişiminde ve tamirinde önemli rol oynar. Yapısındaki Sharpey lifleri adı verilen kollajen uzantılar ile kemiğe sıkıca bağlanır. Periosteum, dışta fibröz tabaka ve içte osteojenik tabaka olmak üzere iki ayrı tabakadan oluşur. Dış tabaka metabolizmada rol oynayan damarları ve lenfatikleri ihtiva eder. İç tabaka ise gevşek bağ dokusunda olup, yeni kemik oluşumu sağlayan hücreleri ihtiva eder. Endosteum tabakası, kemik iliği kavitesini ve kompakt kemiğin kanal sistemini çevreleyen ince retiküler bir bağ dokusudur. Endosteum, periosteumdan daha incedir ve tek tabaka osteojenik hücre içerir. Bu tabakanın kemik doku oluşturabilme özelliği dışında hematopoetik hücreleri oluşturabilme özelliği vardır (1-11).

Kemik dokusu mikroskobik olarak, hücreler ve hücreler arasında bulunan kemik matriksi olmak üzere iki temel yapıdan oluşur.

2.1.1 Kemik Hücreleri

2.1.1.1 Osteoprogenitör hücreler (Osteojenik prekürsör hücreler)

Farkılaşma ve çoğalma yeteneğine sahip olan bu hücreler, kemiğin yapısında postnatal yaşam boyunca bulunurlar. İğsi şekilli olup, havers kanallarını çevreleyen endosteum ve periosteumun hücreden zengin iç tabakasında bulunurlar. Erişkin dönemde kemiğin internal reorganizasyonu, kırık iyileşmesi veya

yaralanmada aktive olarak, osteoblast veya osteoklast gibi diğer kemik hücrelerine diferansiye olabilirler (1-11).

2.1.1.2 Osteoblastlar

Osteoprojenitör hücrelerden köken alan osteoblastlar, kübik ya da silindirik şekillidirler. Tek tabaka halinde aktif kemik oluşumunun olduğu bütün bölgeleri kaplarlar. Kemik matriksinin organik kısımlarının üretilmesinden sorumlu olan bu hücreler, mineralize olmamış organik matriksin (osteoid) kalsifikasyonunu başlatır ve kontrol ederler (1-12).

Osteoblastlar, kemik proteinlerinin %90'ını oluşturan Tip I kollajeni, kemik matriks proteinlerini ve büyüme faktörlerini salgırlar. Bunun yanısıra osteoklastlarla beraber kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde de etkili rol oynarlar. Osteoblastlar kemik oluşumu tamamlandıktan sonra sert matriks içine gömülerek osteosit adını alır ve kendi çevrelerine az miktarda matriks sentezleyerek bölünemez bir yapıya dönüşürler (12).

2.1.1.3 Osteositler

Osteositler laküna denen lameller arasındaki küçük boşluklarda yer alırlar. Komşu lakünalar lameller boyunca ilerleyen kanaliküller ile birbirlerine bağlanarak besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini sağlarlar. Kemığın ekstrasellüler matriksinin devamlılığının korunması için önemli rol oynayan osteositler kemik matriksinin bakımından sorumludurlar ve herhangi bir nedenle ölümlerini takiben matrikste çözünmeler gözlenir (1).

2.1.1.4 Osteoklastlar

Kemik iliğindeki monosit-makrofaj projenitör hücrelerden köken alan osteoklastlar, çok çekirdekli büyük hücrelerdir. Kemığın rezorpsiyonunda görev alan bu hücreler, Howship lakünası adı verilen yüzeysel çukurların içerisine yerleşmişlerdir (12).

Osteoklastların kemik matriksine bakan yüzünde düzensiz yapıda fırçamsı kenarları bulunur ve bu bölge kemik rezorpsiyonu için mikro çevre oluşturmakla görevlidir. Kemik matriksini rezorbe edebilen asit, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimlerin osteoklastlarca salınması ve bu enzimlerin hedef kemik matriksine bağlanması ile rezorpsiyon için pH'nın yaklaşık 3,5 olduğu asidik bir ortamda

meydana gelir. Böylece kalsifiye olmuş temel maddeyi çözer serbest hale getirirler. Ayrıca kemik rezorpsiyonu sırasında meydana gelen atıkların da ortadan yok edilmesini sağlarlar. Bu süreç çeşitli bölgelerdeki kemiğin rezorpsiyonunu takiben osteoblastlar tarafından oluşturulan yeni kemik ile yer değişimini içerir. Osteoklastlar, bu şekilde kemiğin turnoverı sonucu yeniden şekillenmesinde, osteoblastlarla beraber önemli rol alırlar (1-13).

2.1.2 Kemik Matriksi

Kemik matriksinin, %30-40'ını da organik yapı, %60-70'ini inorganik matriks, %10-29'unu su oluşturur.

2.1.2.1 İnorganik matriks

Kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %65'ini oluşturan inorganik matriks, başta Ca ve P olmak üzere; HCO_3^- , Mg, K ve Na gibi mineralleri içermektedir. Bu mineraller kollajen fibrillerin arasında hidroksiapatit ($[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$) kristalleri şeklinde yer alır ve Tip I kollajen lifleri boyunca uzanırlar. Hidroksiapatit kristallerin üzerinde su ve iyonlardan oluşan, hidrasyon kabuğu denilen vücudun sıvı-iyon dengesini sağlayan bir katman bulunmaktadır (1-12).

Kemiğin sertliği ve dayanıklılığı; yapısını oluşturan kollajen ile bu hidroksiapatit kristallerinin birlikteliğine bağlıdır. Örneğin kemik doku dekalsifiye edildiğinde normal şeklini korur ancak oldukça esnek bir hal alır. Organik kısım kemikten uzaklaştırıldığında ise, kemik şeklini yine korur ancak bu kez oldukça kırılabilir (12).

2.1.2.2 Organik matriks

Organik kısım kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %35'ini oluşturur ve Tip I kollajen lifleri (%90-95), kondroitin sülfat, keratan sülfat, hyaluronik asitten zengin proteoglikanları ve kollajen olmayan proteinleri içermektedir. Organik matriksin kalsifikasyonu, Tip I kollajenlerin sonlanma bölgelerinde bulunan boşluklara mineral birikimiyle sağlanmaktadır. Osteoblastlar tarafından sentezlenen kemik glikoproteinleri (osteokalsin, osteopontin ve osteonektin) bu kalsifikasyonun başlatılmasında görev alırlar (11). Dolayısıyla vücutta Tip I kollajen içeren ancak bu kemik glikoproteinlerini içermeyen diğer dokular ise kalsifiye olamazlar (1).

2.1.3 Kemik Türleri

Kemik mikroskopik olarak incelendiğinde, primer ve sekonder olmak üzere iki farklı tiptedir. Primer kemik embriyolojik gelişim sürecinde, kırık ve diğer onarım olaylarında ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Primer kemik geçicidir ve yetişkinlerde yerini sekonder kemiğe bırakır (14).

2.1.3.1 Primer kemik dokusu

İntrauterin hayatta şekillenir ve geçicidir. Olgunlaşmamış kemik dokusu, nonlameller kemik (Woven, reticulated) olarak da adlandırılır. Yetişkinlerin kafasındaki yassı kemik eklemleri, alveol kemiği ve tendonların kemiğe tutunduğu yerler gibi birkaç yer dışında, yerini sekonder kemiğe bırakır. Sekonder kemiğe oranla daha fazla osteosit ve daha az mineral ihtiva eder. Primer kemik dokusunda kollajen lifler dağınık seyrederek ağ yapar. Nonlameller kemikte embriyonik dönemde ve kırık iyileşme sürecinde kallus oluşumu vardır. Daha sonra yeniden yapılanma ile kortikal veya kansellöz kemiğe dönüşür (14-15).

2.1.3.2 Sekonder kemik dokusu

Erişkinlerde sadece sekonder kemik dokusu bulunur. Lamelli bir yapı gösterir. Her lamelde bulunan kollajen lifler birbirine paraleldir, komşu lamellerdeki kollajen lifler çapraz yönde ve spiraller yaparlar. Bu özel seyir sekonder kemiğe dayanıklılık kazandırır. Primer kemik dokusuna göre, sekonder kemik daha kalsifiye ve daha güçlüdür. Primer kemik dokusunda osteositler dağınık yerleşirken, sekonder kemik dokusunda komşu lamellerin arasına sıkışmışlardır ve sayıları daha azdır. Sekonder kemik dokusu, sponjiöz (kansellöz, süngerimsi) ve kortikal (lameller, kompakt) kemik olmak üzere iki türdür (1).

2.1.3.2.1 Sponjiöz kemik

Yassı kemiklerin iç yüzeyleri ile, kısa ve uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinin iç kısımlarında bulunan sponjiöz kemik, birbiriyle anastomozlaşan ince kemik trabeküllerinden oluşmuştur. Trabeküllerin araları kemik iliği ile doludur ve düzensiz şekilli boşlukları vardır. Besin maddelerini stoplazma uzantıları aracılığıyla, kemik iliğinde çok sayıdaki kan damarlarından alırlar (1).

2.1.3.2.2 Kortikal kemik

Tüm kemiklerin dış yüzeyinde bulunan kortikal kemik, primer kemikten yeniden yapılanma sonucu oluşur. Uzun kemiklerin dış yüzeylerini, yassı kemiklerin iç ve dış tabakalarını oluşturur. Kortikal kemiğin ana yapısı Havers sistemi olarak da adlandırılan osteondur. Osteon; uzunlamasına dizili Havers kanallarını saran, silindirik şekilli vasküler kemikten oluşur. Ayrıca kortikal kemikte, kemiğin uzun eksenine dik ya da oblik yönde uzanan ve Havers kanallarını besleyen damarları içeren, kanalları birbirlerine bağlayan Volkmann kanalları bulunmaktadır. Volkman kanalları komşu osteonları birleştirir. Kortikal kemiğin mekanik gücü osteonların sıkı dizilimine bağlıdır (16-17).

2.3 Kemik İyileşmesi

Kemik iyileşmesi, primer ve sekonder kemik iyileşmesi olarak ikiye ayrılır. Primer kemik iyileşmesi, madde kaybının olmadığı bölgelerde görülür. Kırık parçalar arasında boşluk yoktur. Primer kemik iyileşmesinde granülasyon dokusu minimaldir ve iyi organize olmuş bir kemik yapımı izlenir (2). Sekonder kemik iyileşmesi ise, büyük defektlerin veya madde kayıplarının iyileşmesinde gözlenir. Primer kemik iyileşmesinin aksine tamir bölgesinde granülasyon dokusu ve enfeksiyon oluşabilir. İyileşme dönemi daha uzun sürer. İmplant uygulaması sonrası iyileşme primer kemik iyileşmesine benzer (2). İmplantın kemiğe yerleştirilmesini takiben titanyum gövdenin çevresindeki travmatize olmuş kemiğin nekrozu ve rezorpsiyonu ile birlikte implanta komşu alanda yeni kemik oluşumu ve bir seri iyileşme olayı izlenir (2, 3). Kemik iyileşmesini etkileyen faktörler lokal ve sistemik olarak ikiye ayrılabilir:

2.3.1 Kemik İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler

Bu faktörler:

- Kemiğin yapısı ve tipi,
- Kırığın özellikleri,
- Kırık bölgesindeki pH,
- Dokudaki oksijen ve karbondioksit basınç değeri,
- Bölgedeki kan dolaşımı,
- Egzersiz,
- Isı,

- Radyasyon,
- Elektrik akımı,
- Denervasyon olarak sıralanabilir (18, 19).

2.3.2 Kemik İyileşmesini Etkileyen Sistemik Faktörler

Bu etkenler:

- Hastanın yaşı,
- Diyet,
- Sistemik durum,
- Hiperoksi varlığı,
- Sigara ve alkol kullanımı,
- Santral sinir sistemi travması,
- Kullanılan ilaçlar,
- Hormonlar şeklinde sayılabilir (18 , 19).

2.4 Çörek Otu Yağı

Çörek otu 20-40 cm boyunda, çok az tüylü, haziran-temmuz ayları arasında mavimsi renkli 5 parçalı çiçekler açan, gövde dik ve kısa tüylü, alt yaprakları saplı, üst yaprakları sapsız, çiçekleri uzun saplı ve tek tek olan, meyvesi ise 2,5-4 mm uzunluğunda 1,5-2 mm uzunlukta siyah renkli, acımtırak tadı olan 2 ve karakteristik kokulu tohumları içeren kapsül şeklinde olan ve Türkiye’de iç Anadolu da kültüre alınmış tek Nigella türü olan ve ülkemizde iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan baharatlardandır (138,139).

Bitkinin ekimi ilkbahar aylarında gerçekleştirilir ve çiçeklenme zamanı iklim şartlarına bağlı olmakla birlikte, normal mevsim şartlarında haziran-temmuz aylarında çiçek açar. Ağustos-Eylül ayları arasında kapsüller koyu kahverengi olunca hasat edilir. Verim ise; yine iklim şartlarına, tarım tekniğine ve toprağın yapısına bağlı olarak değişmekle birlikte, ortalama olarak 170-240 kg tohum/dekar arasında gerçekleştiği belirtilmektedir (140).



Şekil 2 1. Çörek otunun görünümü

Nigella sativa bitkisi çok dikkat çekici bir tarihsel ve dinsel geçmişe sahiptir (143). Tarihsel olarak, *Nigella sativa* tohumlarının eski Mısırlı ve Yunanlı hekimler diş ağrılarında, burun tıkanıklığında, migrende ve bağırsak kurtlarında tedavi amaçlı kullanıldığı ve ayrıca, menstürel dönem düzenleyici ve anne sütü artırıcı olarak da reçetelendiği kaydedilmiştir (140,141,142).



Şekil 2 2. Çörek otu tohumunun görünümü

Çörek otu tohumu %33-34 karbonhidrat, %31-35.5 yağ, %16-19.9 protein, %4.5 6.5 lif, %5-7 nem, %3.7-7 kül içermektedir. Çörek otu yağında ise %44.7-56

linoleik asit, %0.6-1.8 linolenik asit, %20.7–24.6 oleik asit, %12-14.3 palmitik asit, %2-3 araşidik asit, %3 palmitoleik asit, %2-2.5 eikosadienoik asit, %2.7-3 stearik asit, %0.16 miristik asit ve %0.5 oranında steroller bulunmaktadır(147).

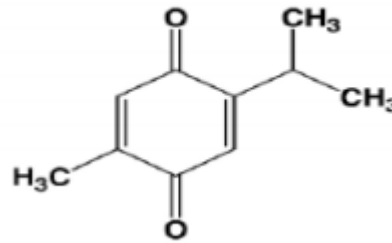
Ekstrakt çıkarma yöntemi

55g çörek otu tohumu 1000 ml Etanol içine ilave edilerek 45dk boyunca 45 santigrat derecede, 150 rpm'de sonikasyon yapıldı. Bu işlem iki kez tekrar edildi. Elde edilen örnekler evaporatörde uçurularak ekstratlar deney süresine kadar -20 santigrat derecede bekletildi.

Elde edilen çörek otu yağı ekstraktında yapılan analiz sonucunda yağın majör bileşiği olan timokinon %27,8-57,0 oranında bulunmuştur. Çörek otu tohumlarındaki etkin madde olan timokinon, ancak 1959'da izole edilebilmiştir. Çörek otu tohumunda ayrıca az miktarda B1,B2 ve B6 vitamini; proteinlerin yapı taşı olan aminoasitler; iz elementler olarak bilinen ve organizmada pek çok önemli metabolik faaliyette rol alan ,besin ve su ile dışardan alınması gereken Fe , Ca ,Mg , Zn ve Se gibi minarellerde vardır (20).

Timokinon

Timokinon (TQ) (C₁₀H₁₂O₂, 2-izopropil-5-metil 1, 4-benzokinon) çörek otu uçucu yağında % 18.4-24 oranında bulunan en önemli biyoaktif bileşendir. (145).



Şekil 4 1. Timokinon(TQ) kimyasal yapısı

Preliminer çalışmalar sabit yağ ile esansiyel yağın temel bileşeni olan timokinon (TQ)'un lipozomlardaki nonenzimatik lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Timokinon; Nigella sativa bitkisinde bulunan fotokimyasal bir bileşiktir .Yapılan hayvan çalışmalarında kalp ,karaciğer ve böbrek hasarına karşı koruyucu etkisi ve antioksidan etkisi kanıtlanmıştır. Aynı zamanda çok iyi antikanser etkisine sahiptir (21-22).

Timokinon etanol, mısır yağı, saline ve zeytinyağı gibi çeşitli çözücülerde çözülerek oral veya intraperitoneal yollardan kullanılabilir(144,149).

Çörek otu yağı (Black Cumin Oil veya Kalonji Oil) içinde barındırdığı; hoş kokulu yağlar, enzimler, elementler ve vitaminler gibi içerdiği yüzden fazla öğeden dolayı oldukça yararlıdır. İçinde omega 3 ve omega 6 ihtiva eden %58 oranında temel yağ asidi vardır. Bunlar bağışıklık sistemini alerji ve enfeksiyonlara karşı güçlendirip dengeleyerek kronik hastalıklara karşı koruma sağlayan Prostaglandin E1 oluşumu için gereklidir. Bu oluşum sağlıklı hücreleri virüslerden koruyup tümör oluşumunu engeller (23).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda çörek otu yağının,kemoterapide görülen negatif yan etkileri göstermeyip büyük başarılar sağladığını kanıtlamıştır. Çalışmalarda ayrıca Nigella sativa'nın kemik iliği büyüme oranını %250 gibi bir rakama çıkardığı ve tümörün büyümesini % 50 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Bu durum, bağışıklık sistemini uyararak hücreleri virüslerin yok edici özelliğinden koruyan interferon üretimini artırmaktadır. Araştırmacılar, Nigelle sativa'nın antibakteriyel ve antimikotik etkileini onaylamış ve diyabet tedavisinde esas olan şeker seviyesini düşürmekte de yararlı olduğu anlaşılmıştır (20). Aynı zamanda araştırmacılar kemik oluşumu ve iyileşmesi ile ilgili çörek otunun osteoblast hücreleri üzerine farklılaşması, çoğalması ve mineralizasyonu üzerine değerlendirme yapıp anlamlı sonuçlar alınmıştır (24). Literatürde osteoklast ,osteoblast , kapiller ,inflamatuvar hücre sayısının ve yeni kemik oluşum miktarının üzerine anlamlı etkileri olduğu saptanmıştır (25).

2.5 Pignogenol



Şekil 2 3. Fransız sahil çamı *Pinus pinaster*

2.5.1 Doğal Kaynakları ve Kullanımı

Piknogenol, Fransa'nın güneybatı sahillerinde yetişen Fransız sahil çamı *Pinus pinaster* (*Pinus maritima*)'den elde edilen flavonoid/polifenol yapısında bir bitki özütüdür (26).

Piknogenol terimi, antik Yunanca'da kondanse anlamına gelen "puknos" ile aile, sınıf anlamına gelen "genos" sözcüklerinden oluşturulmuştur. Flavan-3-ol türevlerinden oluşan flavonoidlerin bir alt sınıfını belirtmek için ortaya çıkan bu terim günümüzde çam kabuğundan elde edilen prosiyanidinlerin özel bir karışımını ifade etmektedir ve "Piknogenol (PYC) (Horphag Research Ltd, UK, Geneva, İsviçre)" adı altında patentlidir (26 , 27).

Çam ağacı kabuklarının eski dönemlerde kullanımlarına bakıldığında yara iyileşmesinde, öksürük şurubu olarak, kanamaları önlemede, inflamatuvar hastalıklarda, diş ağrılarında kullanıldığı bilinmektedir (26 , 27).

Piknogenolün antimikrobiyal etkilerinden dolayı ağız ve cilt sağlığını koruyucu olarak geleneksel kullanımına rastlanmaktadır (28).

Piknogenolün, güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi yapılan in vitro, in vivo ve klinik araştırmalar sonucunda aydınlatılmıştır. Kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu ve düzenleyici, diyabetli hastalarda glisemik kontrolü sağlayıcı ve diyabet komplikasyonlarını iyileştirici olarak ve dismonere, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, kas ve kramp ağrıları, alerji ve solunum yolu gibi biręok fizyolojik hastalıklarda destekleyici tedavide yeri olan piknogenolün fitokimyasal bir madde ve gıda takviyesi olarak dünya ęapında oral tüketimi bulunmaktadır (26 , 29).

2.5.2. Fizikokimyasal Özellikleri

Çam kabuğu ekstresi kırmızımsı-kahverengi renkli, aromatik kokulu kuru toz halindedir. Isıya karşı dayanıklıdır. Kuru ve karanlık bir ortamda stabilitesini korur. Yapısında zengin olarak bulunan proantosiyanidin suda yüksek çözücülük sağlar (30).

5 USP 28’de “Maritime pine bark ekstraktı” adı altında piknogenolün kalitesi belirlenmiştir (31).

Standardize edilmiş piknogenol ekstraktı (Pycnogenol®) yapısında %65-75 oranında kateşin ve epikateşin alt ünitelerini taşıyan prosiyanidin içermektedir. Yapısındaki diğer bileşenler ise polifenolik monomerler, benzoik veya sinnamik asit ve bunların glikozitleridir (26 , 32). Piknogenolün tanımında kullanılan ve analizi için asıl kabul edilen bileşenler; prosiyanidinler, ferulik asit ,taksifolin , kateşin ve kafeik asittir (31).

Ekstrakt ıkarma yöntemi

55g am kabuğu 1000 ml Etanol içine ilave edilerek 45dk boyunca 45 santigrat derecede , 150 rpm’de sonikasyon yapıldı. Bu işlem iki kez tekrar edildi. Elde edilen örnekler evaporatörde uçurularak ekstratlar deney süresine kadar -20 santigrat derecede bekletildi.

2.5.3. Farmakokinetik Özellikleri

Oral yolla kullanımında kolaylıkla absorbe olduğu ve vücut dokularına hızlı absorbe edildiği gösterilmiştir (29 , 30 , 33).

Piknogenolün sağlıklı gönüllüler üzerinde tek ve çok doz oral alınımından sonra farmakokinetik özelliklerini belirlemek üzere kapsamlı bir çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada, pignogenol bileşenlerinin birçoğunun oral alınımında iyi absorbe edildiği, yüksek biyoyararlanımının olduğu ve yüksek oranda metabolize edildiği gösterilmiştir. Ayrıca bilinen bileşiklerin plazma derişimlerinin nanomolar düzeyinde olduğu belirtilmiştir (33).

2.5.4. Farmakolojik Etkileri

Pignogenolün biyolojik etkileri nedeni ile birçok hücre kültürü, hayvan ve insan çalışmaları yapılmıştır. Diş eti kanamaları, kanser, inflamatuvar hastalıklar, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, immün sistem hastalıkları ,solunum yolu hastalıkları, erektil disfonksiyon, erkek infertilitesi, menopozal belirtiler ve ödem gibi birçok patolojik durumda etkili olduğu bildirilmiştir (26).

Antioksidan etkisi

Pignogenolün etki mekanizmasını moleküler temeli olarak reaktif oksijen ve nitrojen türlerini süpürücü özelliği olarak ileri sürülmektedir (26). Yapısında bulunan fenolik asitler, polifenoller ve özellikle flavonoidler aracılığıyla, pignogenolün güçlü serbest radikal süpürücü etkiye ve güçlü antioksidan etkiye sahip olduğu in vivo ve in vitro deneylerde ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (27-30).

Antiinflamatuvar etkisi

Pignogenolün doz-bağımlı olarak antioksidan ve antiinflamatuvar etkili olduğu ve kronik inflamatuvar hastalıklardaki olası etkisi birçok çalışma gösterilmiştir(29 , 34 , 35).

Pignogenolün osteoartrit tedavisi ile ilgili yapılan klinik bir çalışmada semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir ve uygulanan osteoartrit tedavisinde bir tedavi seçeneği olarak ileri sürülmektedir (36).

Biyoflavonoidlerce ve organik asitlerce zengin çam kabuğu çayını tüketenlerde skorbüte karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (29).

Pignogenolün ağrıyı azaltabileceği düşünülmektedir. Bunun nedeni antiinflamatuvar etkisinin olmasıdır. Migren, dismonore, kas ve kramp ağrılarında pignogenol takviyesinin ağrıda belirgin azalma sağladığı tespit edilmiştir (37 , 38)

Antigenotoksik etkisi

Piknogenolün genom üzerindeki olumlu etkilerinin in vitro olarak yapılan bir çalışmada, mutajen olduğu bilenen maddelerin mutajenitelerini önemli ölçüde azalttığı yani antimutajenik bir madde olduğu belirtilmektedir (39).

Antimikrobiyal etkisi

Ökaryotik ve prokaryotik mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. Gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı bakteriyostatik etkisi ve Candida gibi ökaryotik mikroorganizmaların gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Piknogenolün mantar gelişimini engellemesinin ağız ve cilt sağlığını koruyucu bir madde olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir (28).

Antiviral etkisi

Piknogenolün viral miyokardit üzerinde hem antiinflamatuvar hem de antiviral etkilerinden dolayı önemli bir etmen olabileceği düşünülmüştür. Viral miyokarditteki olumlu etkilerinin; proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu baskılayarak antiinflamatuvar etki göstermesinden ve viral replikasyonu inhibisyonu ile miyokardiyal nekrozu artırarak antiviral etki göstermesinden kaynaklandığı in vivo çalışmada belirtilmiştir (40).

2.6 Dental İmplantlar

Diş eksikliği, her çağda insanlar üzerinde psikolojik ve fiziksel açıdan travmatik bir etki oluşturmuştur. Bu yüzden kaybedilen dişleri yerine koyabilmek amacıyla yapılan girişimler binlerce yıl önce dahi görülmüştür. Milattan önce 2000'li yıllarda Antik Çin'de, bambu çubuklarına çivi şekli verilerek diş eksikliğini gidermek amacıyla çene kemiğine yerleştirildiği bilinmektedir (41).

Arkeolojik çalışmalar implant tarihinin eski Mısır ve Güney Amerika uygarlıklarına kadar uzandığını göstermektedir (42).

1965 yılında dental implantolojideki büyük atılım, İsveç'te Lund Üniversitesi'nin Vital Mikroskopi Laboratuvarında çene cerrahı olarak çalışan Dr. Ingvar Branemark başkanlığındaki araştırma grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (43).

1981'de Adell ve ark. Branemark'ın implantı dental olarak uygulamasından tam 16 yıl sonra dişsiz hastalarda uyguladıkları implantların 15 yıllık sonuçlarını

bildirmişlerdir. Bu yayın, modern implantolojinin doğmasına ve dünyada yaygınlaşmasına ışık tutan ilk çalışmadır (44).

Günümüze kadar implantların hem tasarımlarında hem de yüzey özelliklerinde çok daha yeni gelişmeler olmuştur (45,46,47).

Branemark ve ekibi bir seri hayvan çalışmasıyla, kemik-titanyum arası bağlantıya neden olan biyomoleküler süreçleri araştırmışlardır (48).

1965'te buldukları sonuçlara dayanarak diz ve kalça eklemlerinin rehabilitasyonunda titanyum kullanımını çalışmayı planlayan ekibin ilk hastaları doğumsal çene defekti olan 34 yaşında bir erkek hasta olmuştur. Bu hastada mandibulaya dört adet titanyum implant yerleştirilerek sabit bir restorasyon uygulanmıştır. 1965'te başlayan incelemeler 10 yıl boyunca takip edilmiş ve 1977'de olumlu sonuçlar bildirilmiştir (49).

Bu çalışmalar sırasında ilk defa osseointegrasyon kavramı ortaya atılmıştır. Daha önce Linkow; başarılı bir implantasyon sonrası iyileşme sürecinin ardından implant yüzeyi ile kemik doku arasında periodontal ligamente benzer yapıda fibröz doku oluşmasının gerekli olduğunu iddia etmiştir (128). Branemark ve ark. yaptıkları deneysel çalışmalar neticesinde Linkow'un tezini çürütmüşler ve 1969'da kemik ile implant yüzeyi arasındaki ilişkiyi tarif eden osseointegrasyon kavramını; "yaşayan kemik dokusu ile titanyum implant arasında, ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile gözlenen direkt temas" şeklinde günümüze kadar geçerliliğini koruyan tanımını yapmışlardır. Daha sonra Schroeder ve ark. implant ile kemik arasındaki bağlantıyı "fonksiyonel ankiloz" olarak tanımlamıştır. Başarılı bir osseointegrasyon sürecinin ardından implant-kemik kontak bölgesinden alınan histolojik kesitler incelendiğinde arada yumuşak doku olmaksızın implant yüzeyi ile kemik doku arasında direkt temas olduğu görülmüştür (129).

2.7 Osseointegrasyon

İmplant çevresindeki dokuların iyileşmesi ve remodelasyon mekanizması kompleks bir dizi olaylar bütünü olup bu olaylar bütünüünün temelindeki kavram osseointegrasyondur (50).

Osseointegrasyonun 2000'li yıllara kadar yapılan tanımlamaları, implant stabilitesinin sadece klinik ve histolojik gözlemlerinden oluşmaktadır. 2005'te

Branemark ve ark. osseointegrasyonu farklı bakış açılarına göre bir kez daha tanımlamışlardır (130).

Makroskobik biyoloji, mikroskobik biyoloji ve tıbbi açıdan osseointegrasyon; implantın girinti ve çıkıntılarını dolduracak şekilde yeni oluşan ve tekrar şekillenen kemik dokusunun, implant yüzeyiyle temas etmesidir. Işık mikroskobuyla yapılan incelemelerde kemikle implant arasında bağ dokunun bulunmaması ile karakterizedir. Direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantıyla normal fizyolojik yükleri taşıırken aşırı deformasyon göstermeyen ve kontakta rejeksiyon mekanizmasını başlatmayan implantlar osseointegredir (130).

Bu kontak osseointegrasyon olarak adlandırılmış ve yaşayan kemik dokusu ile yük taşıyan implant yüzeyi arasında oluşan direkt fonksiyonel ve yapısal birleşme olarak tanımlanmıştır (49, 51).

1982 yılında Zarb ve Albrektsson (52) , osseointegrasyonu; fonksiyonel yüklemeye altındaki kemikte, alloplastik materyallerin klinik açıdan asemptomatik ve rijit fiksasyonunun sağlandığı ve sürdürüldüğü bir durum olarak tanımlamışlardır.

1986'da Amerikan Dental İmplantoloji Akademisi, osseointegrasyonu; kemik ile implant arasında kemik haricinde bir doku olmaksızın, devamlı bir kuvvet iletimi olacak şekilde kurulan bağlantı olarak açıklamış ve öncesinde kabul gören fibröz integrasyonu istenmeyen bir durum olarak göstermiştir (53).

Osseointegrasyonun 2000'li yıllara kadar yapılan tanımlamaları, implant stabilitesinin sadece klinik ve histolojik gözlemlerinden oluşmaktadır. 2005'te Branemark ve ark. (48) osseointegrasyonu farklı bakış açılarına göre bir kez daha tanımlamışlardır. Hastanın bakış açısına göre; fonksiyonel yük altında protetik restorasyona stabil ve immobil halde destek sağlayan, hastanın hayatı boyunca ağrı ve enflamasyona neden olmayan implantlar osseointegredir (48).

Mikroskobik ve biyofiziksel bakış açısına göre; elektron ve ışık mikroskobunda implant yüzeyi incelendiğinde kemik ve kemik iliğinin normal olarak izlenmesi, zamanla bu dokunun implantı çevreleyen normal kemik dokusuna dönüşmesi osseointegrasyon olarak adlandırılır. Mineralize olmuş doku, nano düzeyde implant yüzeyi ile direkt temastadır ve kemik ile titanyum arasında bu bütünlüğü bozacak başka bir yapı bulunmaz (48).

Osseointegrasyon süreci iki kısımda incelenirse; ilk kısım kemik ve implant yüzeyi arasında oluşan kilitlemeyi (primer stabilite), ikinci kısım ise daha sonra kemikte meydana gelen apozisyon ve remodeling mekanizması aracılığıyla oluşan biyolojik fiksasyonu (sekonder stabilite) içerir (54).

İmplant yuvası cerrahi olarak hazırlanıp, implant bu yuvaya yerleştirildikten sonra bir dizi immünolojik ve vasküler olay gerçekleşir. İmplantın fiksasyonunu sağlayan kemik implant arayüzünde gerçekleşen reperatif osteogenezdır ve zamanla yeni kemik oluşmasını sağlar (45).

Osteointegrasyonun üç aşaması bulunur;

1. Örgü kemik oluşması
2. Lameller ve paralel fiberlerden oluşan kemik depozisyonu
3. Kemik remodelasyonu (45).

Örgü kemiğin yerine geçen lameller kemik, kollajen liflerin farklı yönlere doğru paralel halde yığılmasından oluşur ve kemik dokunun en güçlü formudur (54).

2.7.1 Osseointegrasyonu Etkileyen Lokal Faktörler

Osseointegrasyona etki eden lokal faktörler şu şekilde sıralanabilir:

- İmplant materyalinin özellikleri
- Sterilizasyon
- İmplantın tasarımı, biçimi ve yüzey özellikleri
- Yuva hazırlanırken aşırı ısı artışına engel olunması
- Primer stabilitenin yeterli olması
- Fibrotik doku göçü bulunmaması
- Kemik dansitesi
- Kemik miktarı (vertikal ve horizontal olarak) (55).

2.7.2 Osseointegrasyonu Etkileyen Sistemik Faktörler

Yaş: Yaşlanmaya bağlı olarak kemiğin trabeküler yapısında çeşitli değişimler görülür. Bu değişimler osseointegrasyonu olumsuz etkileyebilir (55).

Diabetes Mellitus: Diabetik hastalarda osteoblast ve osteoklast hücre sayısında azalma görülür. Diyet kontrolü olan ve periodontitise bağlı diş kaybı görülmeyen bireylerde implant kaybı daha azdır. Ancak tip 1 diabeti olan,

periodontal nedenli diş kaybı görölen bireyler implant uygulaması yüksek risk taşır (56).

Hematolojik hastalıklar: Osseointegrasyonun oluşması için, normal kan pıhtısı gereklidir. Fibrin örtü organize olarak, osteoblastların implant yüzeyine hareketine izin verir. Hematolojik hastalıklar hem cerrahi uygulama açısından hem de başarılı bir osseointegrasyon elde edebilmede bir risk oluşturur (57).

Sigara Kullanımı: Oral cerrahi işlemlerden sonra sigara kullananlarda yara iyileşmesinde bozukluk olduğu gösterilmiştir (58).

2.8 Primer Stabilite

Primer stabilite, implant uygulaması esnasında implant ve kemiğin direkt temas etmesi ile elde edilir (60 , 62).

Başarılı bir osseointegrasyon için primer stabilite bir ön koşul olarak görölmektedir (61 , 62).

Primer stabilite, mekanik bir parametredir. İmplant yerleştirilmesinin hemen ardından elde edilir ve temas alanının miktarına bağlı olarak değişgenlik gösterebilir (63).

2.8.1 Primer Stabiliteyi Etkileyen Faktörler

Kemiğin kalite ve kantitesi: Başarılı bir implant tedavisinin tamamlanması osseointegrasyonun sağlıklı bir şekilde elde edilmesine bağlıdır. Osseointegrasyonun sağlanmasında ise; kemiğin genişlik ve yüksekliğinin yanı sıra kemiğin kalitesi ve kantitesi önemli yer tutmaktadır. Cerrahi planlanan bölgedeki kemiğin durumu uygulanması planlanan cerrahi tekniğin ve implant tasarımının seğiminde ayrıca protetik yükleme zamanını belirlemede önemli bir parametredir (135).

Günümüzde kullanılan ve en çok kabul edilen sınıflama Misch tarafından yapılan sınıflamadır.

Misch (135) tarafından yapılan sınıflandırma ise;

D 1 kemik: Atrofiye uğramış mandibula anterior bölgede görölen yüksek oranda mineralize olmuş kortikal kemikten oluşur.

D 2 kemik: Mandibula ön ve arka bölge ile maxilla anterior bölgede görölen, kalın ve poröz kortikal kemik ile çevrili yoğun spongios tabakadan oluşur.

D 3 kemik: Daha çok maxilla anterior ve posterior bölge ile mandibula posteriorunda görülen ince ve poröz kortikal tabaka ile çevrili ince düşük yoğunlukta spongioz tabakadan oluşan kemiktir.

D 4 kemik: Sıklıkla maxilla posterior bölgede görülen hemen hemen hiç kortikal tabakanın bulunmadığı düşük yoğunlukta spongioz tabakadan oluşan kemiktir.

D 5 kemik: Henüz mineralizasyon sürecini tamamlayamayan kemiktir.

Kemiğin iyi hacim ve densiteye sahip olduğu mandibula anterior bölgede implant başarısının daha fazla olduğu, maxiller posterior bölgeye gidildikçe artan kemik porözitesi ve kortikal kemik hacminin azalması sonucu implant başarısızlık oranının arttığı yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (135).

İmplantın tasarımı: Dental implant tedavilerinin başarılı bir şekilde sonuçlandırılmasında ve tedavinin uzun süre sağlıklı bir şekilde devam ettirilmesinde implant gövdesinin tasarımı, genişliği, uzunluğu ve implant yüzey özellikleri önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle implant tasarımı üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur (65, 66) .

İmplantların yiv aralığı, yiv genişliği ve derinliği, heliks açısı implant dizaynını oluşturan en önemli unsurlar olup bu özellikler implant mikro hareketliliğini en aza indirmek için gerekli temel parametrelerdir (131).

İmplant yüzey özellikleri: Kemik ile implantın doğrudan temasında; implant tasarımı ve geometrisi primer stabiliteye katkıda bulunurken, implant yüzey özellikleri implant kemik arasındaki mikro retansiyonun sağlanmasında önemli rol oynar. İmplant yüzeyinin pürüzlü yapıda olması implant yüzey alanını artmasına ve osteoblastların implant yüzeyine retansiyonunu artırarak istenilen osseointegrasyonun elde edilmesinde önemli katkısı vardır (132).

Dental implant yüzeylerinin pürüzlendirme yöntemlerinde, asitleme/kumlama ve hidroksiapatit kaplama işlemleri ile edinilen sonuçlar diğer yöntemlere göre daha başarılı sonuçlar göstermektedir (133).

Bununla birlikte implant yüzey özelliklerinin birbirine olan üstünlükleri ve klinik önemi halen araştırılmaktadır (134).

Cerrahi teknik : Dental implant cerrahisi sırasında çalışılan bölgenin canlı bir doku olduğu bilinciyle; kemik preparasyonu sırasında aşırı stresten kaçınmak, kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkileyecek ısı değerlerinden uzak durmak, kemiği travmatize etmeden beslenmesini ve yenilenmesine izin verecek şekilde çalışmak ana cerrahi prensipler olarak karşımıza çıkmaktadır (136).

İmplant; açılan yuvaya yerleştirilirken yeterli stabilitenin sağlanamaması, implantta mikro hareketler görülmesine neden olur. Primer stabilitenin yüksek olması, implant yüzeyi ile çevreleyen kemik arasında mikro hareketlerin az olmasını sağlar. Bu da başarılı bir osseointegrasyon anlamına gelir (64).

2.9 Sekonder Stabilite

İyileşme ve olgunlaşma süreciyle primer stabilite, kemik-implant kontak miktarında artma ve kemiğin remodelingi sonucu yerini sekonder stabiliteye bırakır (63, 67).

Bu dönemde örgü kemik lameller kemiğe dönüşür ve sekonder kemik teması artıp primer kemik teması azalır (63).

Sekonder stabilitenin ölçülmesiyle, kemik dokusunda meydana gelen iyileşme ile olgunlaşmanın ve alveolar kemik-implant arayüzündeki değişimlerin izlenmesi mümkündür (68).

Sekonder stabilite, primer stabilite azaldıkça artar ve osseointegrasyon sonrasında gerek duyulan stabildedir (69 , 70).

2.10 Osseointegrasyonu Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler

Osseointegrasyonu değerlendirmede kullanılan yöntemler; radyolojik yöntemler ve implant stabilite ölçümleri olarak iki başlıkta toplanabilir.

2.10.1 Radyolojik Yöntemler

Radyografi, hem implant uygulaması öncesinde hem de uygulamanın ardından değerlendirme için kullanılan en sık yöntemdir. Sıklıkla periapikal ve panoramik filmlerden yararlanır. Daha ileri tetkiklere ihtiyaç duyulduğunda da ise bilgisayarlı tomografilerden faydalanılabilir (55).

2.10.2 İmplant Stabilite Ölçümleri

Primer stabilite, kemik ve implant arasındaki kontak miktarına bağlıdır. Günümüzde implant uygulamalarının sıklığının artması, hasta beklentilerinin yükselmesi ve özellikle implant yüzey özellikleriyle ilgili teknolojik gelişmelerin artmasıyla protetik yüklemenin daha kısa sürede yapılması beklenmektedir. İmplant uygulamasının ardından kemik iyileşmesine bağlı olarak implant ve kemik arasındaki kontak miktarı artar. Bu kontak belli bir düzeye ulaşmadan yükleme yapılırsa tedavi başarısız olabilir. Bu nedenle, implantların stabilite miktarına bakılarak yükleme zamanına karar verilmesi gerekir (9).

İmplant stabilite ölçümleri şu metotlarla yapılabilir:

- Perküsyon Testi
- Periotest
- Çıkarma Tork Testi
- Rezonans Frekans Analizi (55).

2.11 Perküsyon Testi

Bu yöntemde, ayna veya sond gibi bir el aletinin arkasıyla implantın üstüne hafifçe vurulur ve oluşan ses değerlendirilir. Bu metotta oluşan rezonansa göre yorum yapılır; iyi ve yüksek frekanslı ton duyulması osseointegrasyon açısından olumlu, bulanık ve düşük frekanslı ton duyulması ise olumsuz olarak kabul edilir (67, 71). Ancak duyulan sesin hekim tarafından yorumlanması oldukça subjektif bir metottur ve pek çok hataya sebep olur.

2.12 Periotest

Periotest® (Gulden-Medizintechnik, Bensheim an der Bergstrae, Germany), periodonsiyumun titreşme özelliğini tekrarlanabilir şekilde ölçen bir cihazdır. Doğal dişi çevreleyen dokulardaki destek miktarındaki düşüşü sayısal verilerle ifade edebilmek ve mobilite değerlendirmesi için geliştirilmiştir (72).

Çubuk, dişe veya implanta 4 saniye içinde toplam 16 darbe uygular. Cihaz, perküsyon çubuğunun diş veya implantla temasta olduğu süreyi ölçer ve kısa temas süresi stabil bir periodonsiyumu işaret eder (73). Ölçülen süreye göre cihaz, -8 ile +50 arasındaki skalada doku implant birleşiminin elastikiyetine sayısal bir değer verir (72 , 74 , 75). Pek çok çalışmada implant hareketliliğini değerlendirmek için

Periotest kullanımı başarılı bulunsa da (76 , 77) literatürde birbiriyle çelişen sonuçlar da bildirilmiştir (78 , 79). Periotest'in yalnızca osseointegrasyon varlığı gösterilmiş bireylerde osseointegrasyonun miktarını ölçebildiği ve marjinal kemik kaybını değerlendirmede radyografi gibi daha hassas bir yöntem gerekliliği duyulduğu bildirilmiştir (80).

2.13 Çıkarma Tork Testi

1991'de ilk kez Johansson ve Albrektsson tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Bilgisayarlı bir tork sürücüsü implanta saat yönünün tersinde kuvvet uygular ve bu kuvvet implant yuva içerisinde dönene kadar yükseltilir (81). Bu teknik osseointegrasyon değerlendirmesinde tanısal bir yöntem olarak görülmüştür. 10 N/cm'den 20 N/cm'ye kadar kuvvet uygulandığında dönmeye başlayan implantların başarısız olduğu düşünülmektedir. Bu teknik, implant kemik birleşiminin makaslama kuvvetlerine olan direncini değerlendirir. Osseointegrasyonun kalitesi ile ilgili bilgi verir (72). Brånemark'a göre ise; implantlara tork uygulamak, düşük seviyede olsa bile, plastik deformasyona neden olmaktadır. Bu teknik göreceli olarak agresiftir ve implant kemik arayüzü hakkında sağladığı bilgi fazla değildir. Bu yüzden hasar oluşturma riskine ve başarısızlığa neden olma potansiyeline sahiptir. Bu teknik uygulandığında, implantın daha uzun bir iyileşme dönemine ihtiyaç duyabileceği ve kemik-implant arayüzünün zarar görebileceği öne sürülmüştür (82). Bu nedenle çıkarma tork testinin daha çok hayvan çalışmalarında kullanılması söz konusudur. Araştırmalarda, bu teknik kullanılarak implant kemik arasındaki osseöz bağlanmayı kırmak için gerekli olan en düşük çıkarma tork değeri ölçülmektedir (70 , 83 , 84).

2.14 Rezonans Frekans Analizi (RFA)

1996'da Meredith ve ekibi, implant stabilitesini ölçmek amacıyla non-invaziv bir teknik olan rezonans frekans analizini (RFA) geliştirmişlerdir (85). Bu yöntemde implantın üstüne konulan dönüştürücü (transducer) parçanın yaptığı rezonansın frekansı ölçülür. Bu analiz ile makaslama, germe ve baskı kuvvetlerinden oluşan kompleks bir sistem ölçülür. İmplant-kemik arasındaki rijit bağlantıya sayısal bir değer verilir (70 , 72 , 74 , 81 , 86). RFA; cerrahi uygulama esnasında oluşan primer stabilizasyonun değerlendirilmesi, risk taşıyan implantların tespit edilmesi, sonraki

dönemde takibi mümkün kılarak osseointegrasyonun gelişiminin izlenmesi, protetik yükleme zamanına karar verilmesi, yüklemenin ardından stabilite takibi ve olası değişimlerin erken tanısı ile gerekli önlemlerin önceden alınmasına olanak sağlama gibi avantajlar sunmaktadır (87-89). RFA için piyasaya sürülen ilk cihaz Osstell®'dir (Osstell, Integration DiagnosticAB, Goteborg, Sweden). Bu cihazda dönüştürücü (transducer), yüksek kalitede ve güçte bir manyetiği olan hassas bir pimidir. Bu dönüştürücüye "SmartPeg" ismi verilmiştir. SmartPeg implanta veya abutmenta bağlanır ve aletin uç kısmı SmartPeg'e yaklaştırılarak ölçüm yapılır (85).Osstell®, SmartPeg'in yaydığı manyetik alanı algıladığında SmartPeg'e yaklaşık 1 milisaniye süren manyetik bir vuruş uygular. Bu vuruş SmartPeg'i titretir ve uçtaki mıknatıs, Osstell® 'in uç kısmındaki bobinde bir akım oluşturur. Bu akım rezonans frekans analizatörünce çözülür ve matematiksel bir değer alır. Sonuç, bu ölçümün aritmetik algoritması olan ISQ (implant stabilite kotası) değeri olarak elde edilir. Normalde frekans 3500-8500 Hz (Hertz) arasındadır ama bu ölçek değerlendirilebilir bulunmadığından ISQ'a dönüştürülmüştür. ISQ 0 ila 100 arasında bir değer alır ve ne kadar yüksek bir değer okunursa stabilitesi o kadar iyi olarak görülür (85 , 88 , 89).

Cihazın avantajları şöyle sıralanmaktadır;

1. Yükleme zamanını bildirir.
2. Komplikasyonların önceden tespitini sağlar.
3. İmplant performansını değerlendirir.
4. Hasta takibini kolaylaştırır (15).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

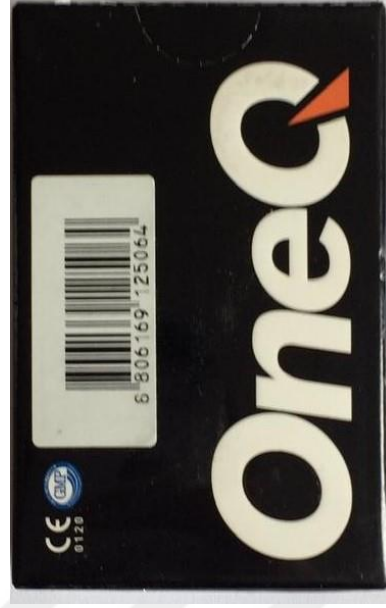
Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından desteklenen DİŞ-226 kodlu bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmaya başlamadan önce, 30.05.2018 tarih ve 141 sayılı ,Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alındı ve çalışma sırasında Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu yönergelerinin 13. maddesinde belirtilen “Etik kurallara uygunluk esası” kararına uyuldu.

Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları'ndan temin edilen 6 aylık ve ortalama 2,5-3 kg ağırlığında, 12 adet Yeni Zelanda (*Oryctolagus Cuniculus*) cinsi erişkin erkek tavşan kullanıldı. Tüm hayvanların yem ve su ihtiyaçları sınırsız olarak giderilmiştir. Hayvanlara yem olarak standart tavşan yemi kullanılmıştır. Hayvan odasında (22-24 °C'de, %55-70 nem, 1 atm, 12 saat aydınlık/karanlık oda) standart koşullar uygulandı. Çalışma süresi boyunca deney hayvanları, 50x80x50 cm boyutlarında paslanmaz çelik kafeslere, her kafeste tek bir tavşan olacak şekilde yerleştirildi. Tüm hayvanlar cerrahi işlemden önce, laboratuvara getirilip optimal sağlık koşullarının sağlanması, enfeksiyondan korunmaları ve yeni yerlerine adapte olmaları için bir ay süreyle bakım ve ön izlemeye tabi tutuldu.

3.1 Cerrahi İşlemler

Deney hayvanlarının tümüne 10-20 mg/kg Xylazine (Rompun 2%, Bayer, İstanbul, Turkey) ve 50 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı-Warner Lambert, İstanbul, Turkey) kas içi enjeksiyonla verilerek genel anestezi sağlandıktan sonra cerrahi uygulamaya geçilmiştir. İmplant materyali olarak internal altıgen platforma sahip 3,0x8 mm boyutlarında DENTIS Dental Implant Systems (RBM Surface, Daegu, Korea) dental implantlar kullanılmıştır (Şekil 3.1, 3.2).



Şekil 3 1. Kullanılan dental implantın markası



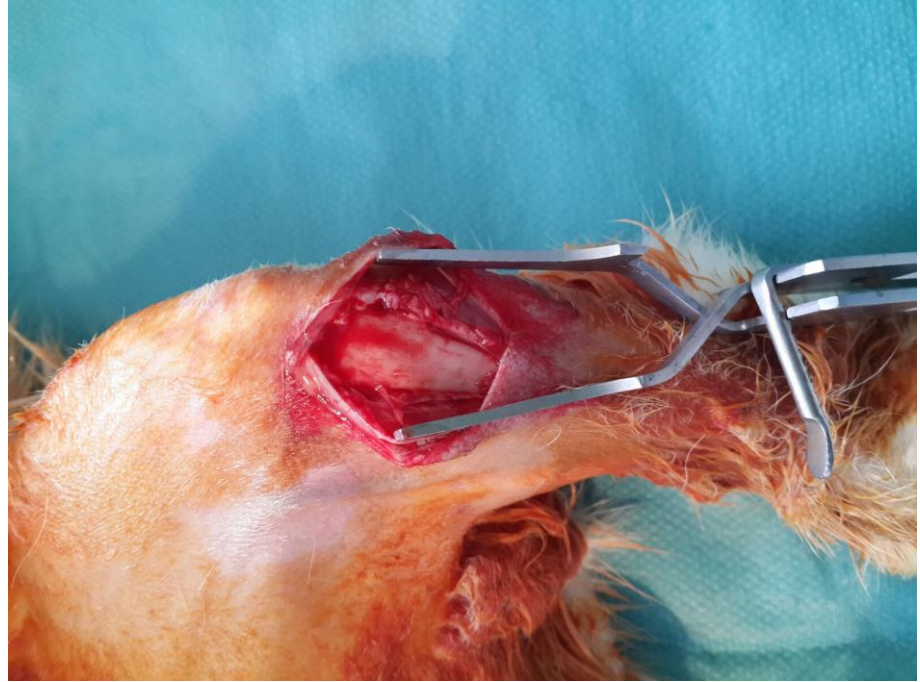
Şekil 3 2. Kullanılan dental implantın boyutları

Her bir tavşanda çift taraflı tibia proksimal bölgesi tıraşlanıp antiseptik solüsyonla bölge temizlenmiştir (Şekil 3.3).



Şekil 3 3. Tıraşlanmış operasyon bölgesi

Steril cerrahi örtü ile kaplanan tibia üzerine steril film yapıştırılarak cerrahi alan hazırlanmış ve proksimal metafizin medialinden distaline doğru 2-3 cm'lik insizyon yapılarak künt diseksiyonla cilt altı dokular ve kas tabakaları geçilmiştir. Tibia yüzeyine ulaşılp, kemik üzerinde en az 6-7 mm kalınlık olmasına dikkat edilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3 4. Tibianın yuva açılmadan önceki hali

İmplant yuvası hazırlanırken, 3,0 mm çap ve 8 mm uzunlukta implantın yerleşeceği yuva, firma önerisi doğrultusunda 600-1000 rpm devirde ve yeterli izotonik solüsyon irrigasyonu altında sırasıyla implant frezleri kullanılarak yeterli genişliğe getirildi (Şekil 3.5).



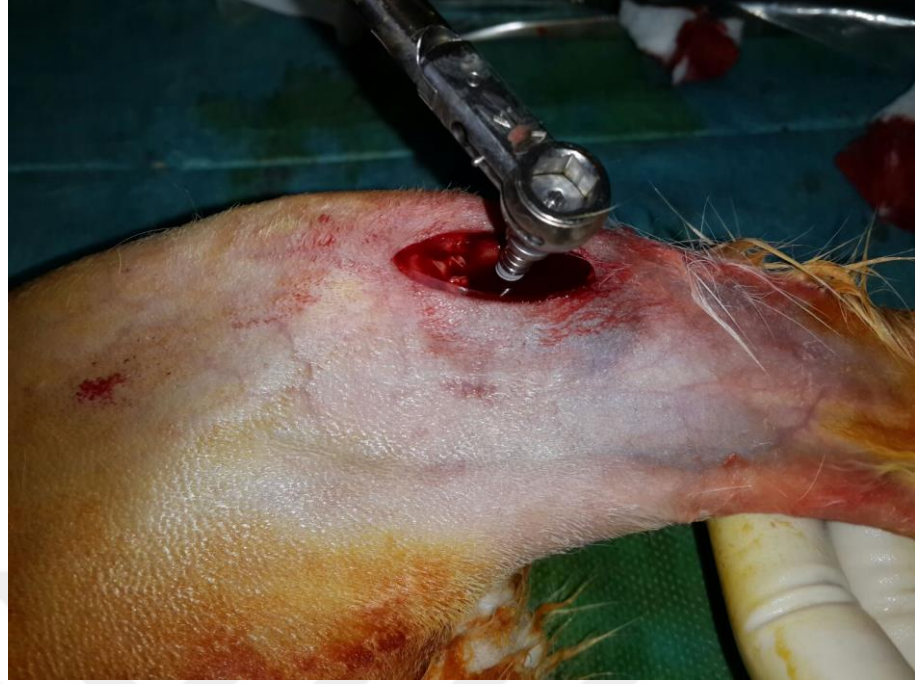
Şekil 3 5. İmplant yuvası açılmış görüntü

Deney hayvanları 8'erli 3 gruba ayrılmıştır.

Tablo 3 1. Deney hayvanlarının gruplara ayrılması

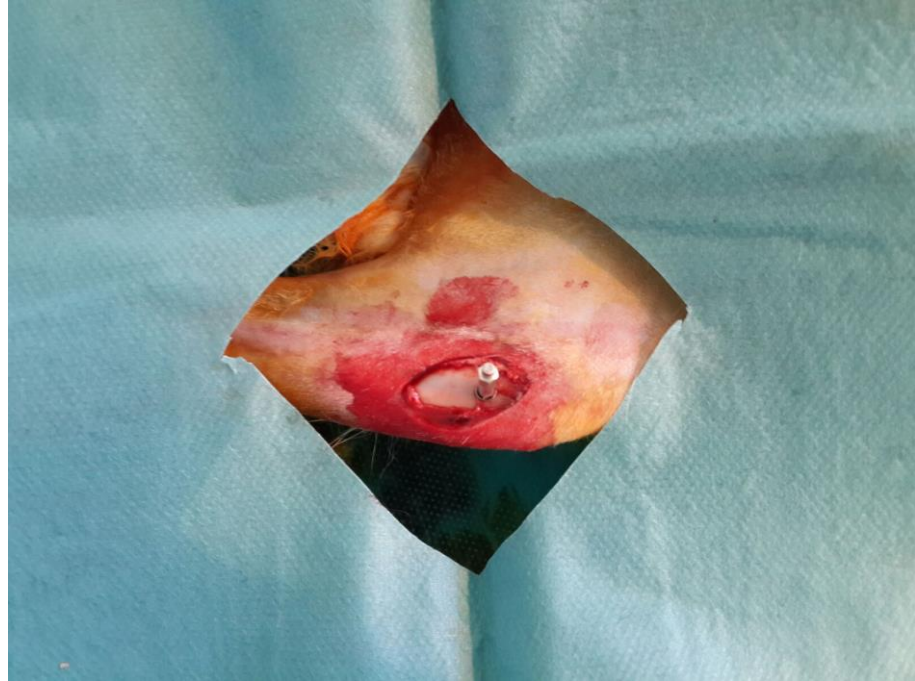
Kontrol Grubu	Yukarıda tarif edildiği şekilde hazırlanan yuvaya sadece dental implant yerleştirildi.	8
1. Deney Grubu	Yukarıda tarif edildiği şekilde hazırlanan yuvaya, sistemik olarak (oral gavaj yolu ile) pignogenol uygulanarak dental implant yerleştirildi.	8
2. Deney Grubu	Yukarıda tarif edildiği şekilde hazırlanan yuvaya, sistemik olarak (oral gavaj yolu ile) çörek otu yağı uygulanarak dental implant yerleştirildi.	8
KULLANILAN TAVŞAN ADEDİ		12

Oluşturulan yuvalara 3,0 mm çapında 8 mm uzunluğundaki dental implantlar (DENTİS Dental Implant Systems, RBM Surface, Daegu, Korea) raşet yardımıyla primer stabilite sağlanarak yerleştirildi (Şekil 3.6).



Şekil 3 6. İmplantların açılan yuvaya yerleştirilmesi

İmplantasyon işleminden sonra RFA için Ostell cihazı (Integration Diagnostics AB, Göteborg, Sweden) ile SmartPeg implanta vidalanarak ölçüm yapılmıştır (Şekil 3.7).



Şekil 3 7. SmartPeg'in implanta vidalanmış hali

Ölçümler her seferinde beş kez tekrarlanarak elde edilen değerlerden en sık tekrarlayan sonuç kaydedildi (Şekil 3.8).



Şekil 3 8. RFA'nın uygulanaşı

Operasyon sonrasında, eleve edilen epidermal flep sırasıyla önce kas, cilt altı faysalar ve cilt 5-0 poliglaktin 910 (Vikril Jonson&Johnson/ethicon) sutur kullanılarak orijinal pozisyonuna getirilip suture edildi (Şekil 3.9, 3.10).



Şekil 3 9. Kas tabakalarının suture edilmiş hali



Şekil 3 10. Cildin suture edilmiş hali

Postoperatif olarak deney hayvanlarına 50 mg/kg Seftriakson (Cephaxon-Toprak) İnta Muskuler ve 4 mg/kg Carprofen (Rimadyl- Pfizer) 20 cc flakon 3 gün süre ile subkutanöz olarak verildi.

Deney hayvanları daha önce hazırlanan uygun ortam şartlarında 28 günlük dinlenme periyoduna alındı. 1.deney grubundaki 4 adet tavşana 50mg/kg/gün pignogenol 2. deney grubundaki 4 adet tavşana 12,5mg/ml/kg çörek otu yağı 28 gün boyunca gavaj yolu ile verildi. Verilen dozlar rat dozlarından uyarlanmıştır(103,155,156,157,158,159).



Şekil 3 11. Tavşanların oral gavaj yoluyla beslenmesi

28 günlük takip süresinin sonunda 200 mg/kg i.p. sodyum pentobarbital kullanılarak sakrifiye edildi.

3.2. Rezonans Frekans Analizi

Cerrahi işlemden hemen sonra ve 28. günde implantın osseointegrasyon düzeyi RFA yöntemi ile Ostell cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir. (Şekil 3.12). İmplant üzerine SmartPeg yerleştirildi ve firmanın önerdiği doğrultuda parmak basıncı uygulanarak (3-5 N) sıkıştırılmıştır. Cihazın ucu SmartPeg'e 90° açı yapacak şekilde 2-3 mm mesafe olacak şekilde yaklaştırılarak mezio-distal ve bucco-lingual yönde iki ölçüm gerçekleştirildi. Tüm ölçümlerin aritmetik ortalaması alınıp her implant için tek bir RFA skoru ISQ cinsinden kaydedildi (Şekil 3.13).

Ostell

Ostell 2019 smartpeg başvuru kılavuzunda kullanılan (DENTİS Dental Implant Systems, RBM Surface, Daegu, Korea) implant mevcuttur(152).



Şekil 3 12. Kullanılan Ostell cihazı



Şekil 3 13. Kullanılan SmartPeg

3.3. Çıkarma Tork Testi

Tüm tavşanlara takip süresi sonunda RFA ölçümü yapıldıktan sonra implant üzerine taşıma parçaları yerleştirilip çıkarma tork testi uygulandı. Dijital torkmetre cihazının (Lutron TQ-8800; Lutron Elektronik Enterprise, Taipei, Tayvan) probu, implantın üstündeki taşıma parçalarına sabitlenerek, saat yönünün tersine, kontrollü olarak ve artan şekilde çıkarma kuvveti uygulanmıştır (Şekil 3.14).



Şekil 3 14. Kullanılan çıkarma tork cihazı

Kuvvet implantın kendi yuvası içinde dönmeye başladığı an durdurulmuştur. Cihazın ekranında görülen tork ölçümünün en yüksek değeri aldığı an, kırılma değeri N/cm olarak kaydedilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (ver: 22+.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Simirnov) ölçümle elde edilmiş bir değişken yönünden bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırılırken varyans analizi analiz sonucunda farklılık yapan gruplar bulmak için Tukey Testi, gruplara ilişkin değişik zamanlardaki iki ölçüm değeri karşılaştırılırken eşler arası farkın önemlilik testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Çörek otu yağı ve pignogenolun implant stabilitesi ve osseointegrasyon üzerine etkilerinin sistemik olarak uygulama yapılarak araştırılması ile ilgili planlanan bu çalışmada, deneklerin hiçbirinde genel sağlıklarına etki eden, gereç veya yöntemden kaynaklanan bir patolojiye rastlanmamıştır. Çalışmada elde ettiğimiz bulgular, RFA ve çıkarma tork testi olmak üzere iki bölümde incelenmiştir. Bu testler, standart implantasyon uygulaması yapılan kontrol grubu, standart implantasyon uygulaması sonrası sistemik olarak pignojenol verilen 1. deney grubu, standart implantasyon uygulaması sonrası sistemik olarak çörek otu yağı verilen 2. deney grubu için ayrı ayrı uygulanmıştır. RFA ölçümü implant yerleştirilen gün ve 28. günde uygulanmış, çıkarma tork testi 28. günde RFA ölçümü sonrası yapılmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4 1. Çalışmaya alınan gruplarda RFA ve çıkarma tork testlerinin karşılaştırılması

		N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maximum	Sonuç
RFA 1. GÜN	Kontrol	8	47,50	4,000	40,00	52,00	F=0,20
	Çörek otu yağı	8	47,00	3,464	40,00	51,00	p=0,817
	Pignogenol	8	48,25	4,301	43,00	56,00	
RFA 28. GÜN	Kontrol	8	53,00	10,014	30,00	61,00	F=1,60
	Çörek otu yağı	8	52,25	5,970	46,00	65,00	p=0,224
	Pignogenol	8	47,00	4,869	41,00	56,00	
ÇIKARMA TORK TESTİ 28.GÜN	Kontrol	8	30,50	7,690	20,00	44,00	F=3,51
	Çörek otu yağı	8	37,50	7,387	24,00	46,00	p=0,048*
	Pignogenol	8	28,12	6,958	19,00	39,00	

*p<0,05 önemli

Gruplarda RFA 1.gün ve 28.gün ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Gruplarda Çıkarma Tork Testi 28. gün ölçümler karşılaştırıldığında farklar önemli bulunmuştur (p<0,05).

Gruplara ait ölçümler ikişerli olarak karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur (p<0,05).

Gruplara ilişkin ikişerli karşılaştırıldığında çörek otu yağı ile pignogenol arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 4 2. Çalışmaya alınan gruplarda rezonans frekans analizi 1. gün ve 28. gün değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar		Ortalama	Standart sapma	Sonuç
Kontrol	RFA 1. GÜN	47,50	4,000	t=1,27
	RFA 28.GÜN	53,00	10,014	p=0,096
Çörek otu yağı	RFA 1.GÜN	47,00	3,464	t=2,86
	RFA 28.GÜN	52,25	5,97016	p=0,024 *
Pignogenol	RFA 1.GÜN	48,25	4,30116	t=0,88
	RFA 28.GÜN	47,00	4,86973	p=0,405

* $p<0,05$ önemli

Kontrol grubunda RFA 1.Gün ve 28. Güne ait ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Çörek otu yağı grubunda RFA 1.Gün ve 28. Güne ait ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Pignogenol grubunda RFA 1.Gün ve 28. Güne ait ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Diş hekimliğinde uygulanan geleneksel hareketli ve kron-köprü protezleri diş eksikliklerinin giderilmesi için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Yaşam standartlarının ve hastaların estetik ve fonksiyonel beklentilerinin artmasıyla birlikte modern diş hekimliğinde hastanın mümkün olan en kısa sürede protetik restorasyonlarının yapılması ve hastanın dişsiz geçirdiği sürenin mümkün olabildiğince kısaltılması hedeflenmektedir. Bu hedef doğrultusunda var olan diş eksikliğinin giderilmesinde günümüze kadar uygulanmış geleneksel kron-köprü ya da hareketli protezlerin yerini artık implant destekli sabit protez tedavileri almıştır (90,91).

Hekimlerin karşılaştığı önemli sorunlardan biri dental implantın osseointegrasyonunu ölçme aşamasıdır. İmplant yüzeyi ve implantın etrafındaki kemik arasındaki osseointegrasyon kalitesi, implantın stabilitesini ölçmek için kullanılır (92). Pek çok farklı teknikle bu ölçüm yapılabilir (92-93).

Günümüze kadar implant stabilitesini ve osseointegrasyonu arttırmak amacıyla, implant dizaynında veya uygulanacak cerrahi teknikte çok sayıda değişiklik yapılmıştır.

Osseointegrasyona etki eden pek çok faktör vardır. Primer stabilite, implantın yüzey özellikleri, implant yerleştirilecek bölgenin anatomik durumu, protez tasarımı, iyileşme fazındaki oklüzyon paterni ve kemik metabolizması bu faktörlerin bir kısmını oluşturur (94).

İmplant başarısızlığı iki ana başlık altında incelenir. Primer başarısızlık osseointegrasyon aşamasındaki başarısızlıktır. Sekonder başarısızlık ise elde edilen osseointegrasyonun sürdürülememesinden kaynaklanır (95).

İmplant ile ilgili komplikasyonlar, biyolojik komplikasyonlar ve teknik komplikasyonlar olmak üzere iki ayrı grupta incelenir. Biyolojik komplikasyonlar mukozit, peri-implantitis ve peri-implant apsesinden oluşur. Teknik komplikasyonlar ise kırıklar, gevşeme ve tutuculuk kaybı gibi mekaniksel öğelerden oluşmaktadır (95).

Tıbbi bitkiler ve bitkisel tıbbi preparatlar yüzyıllardan beridir kullanılmakta ve günümüzde halen kullanılmaya devam edilmektedir. Tıbbi bitkilerden hazırlanan ve modern ilaç formları kullanılarak hazırlanan bu preparatlara günümüzde farklı ülkelerde bitkisel ürünler, bitkisel ilaçlar, fitoterapötikler, bitkisel tedaviler,

fitofarmasötikler ve geleneksel tedavi edici ilaçlar gibi farklı isimlerle anılmaktadırlar(137).

Avrupa Birliği ülkelerinde bu karmaşaya son vermek ve ortak bir terim kullanmak amacıyla AIDA (Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı) tarafından bu tür ürünlere “Tıbbi Bitkisel Ürünler” (Herbal Medicinal Products) teriminin kullanılmasına karar verilmiştir(137).

Çörek otu yağı hoş kokulu yağlar, elementler ve vitaminler gibi içerdiği yüzden fazla öğeden dolayı oldukça faydalıdır. İçinde omega 3 ve omega 6 ihtiva eden %58 oranında temel yağ asidi vardır. Bunlar, bağışıklık sistemini alerji enfeksiyonlara karşı güçlendirip dengeleyerek kronik hastalıklara karşı koruma sağlayan Prostaglandin E1 oluşumu için gereklidir. Bu oluşum sağlıklı hücreleri virüslerden koruyup tümör oluşumunu engeller (23).

Nigella sativa (çörek otu)ile ilgili olarak son zamanlarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, antiülser, antioksidan, antifungal, antikanserojen antibakteriyel, antialerjik, antitümör etkilerinin olduğu bilinmektedir (96 , 97). Çörek otu yağının kemik metabolizması üzerine de etkilerinin olduğu bilinmektedir. Özdemir ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada; ratlarda 1. molar dişte periodontal bir defekt oluşturulup alveolar kemik kaybını histopatolojik olarak incelemişlerdir. Deney gruplarından birine oral gavaj yoluyla çörek otu yağı verilmiştir. Araştırma sonucuna göre çörek otu yağı kullanılan grupta kontrol grubuna göre çok daha az kemik kaybı görülmüştür. Ayrıca osteoklast miktarı en düşük seviyede olup; enflamatuar mediatörler ve sitokinler bakımından yüksek seviyede bulunmuştur . Yaptığımız çalışmada sistemik olarak çörek otu yağı kullandık. Kemik metabolizması üzerine olan etkisiyle implant etrafındaki kemiğin iyileşme hızını arttırabileceğini düşündük ve daha kaliteli kemik oluşumunu sağlayabilir böylelikle osteointegrasyon süresi kısaltılabilir (98).

Bruits ve Bucar’ın (99) yaptıkları bir çalışmada Nigella sativa esansiyel yağının antioksidan aktivitesini araştırmışlar ve radikal süpürücü özelliklerini göstermişlerdir. Aynı zamanda etkili bir hidroksil radikal süpürücü ajanlar olduklarını da göstermişlerdir. Çörek otu , gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etki göstermiş ve Nigella sativa ‘nın dietileter ekstresi ise , gram – pozitif bakteri olan Staphylococcus aureus ve gram – negatif bakteriler olan

Pseudomonas aeruginosa ve *Escherichia coli* karşısında konsantrasyona bağlı bir inhibisyon göstermiştir (100). Buna ilave olarak, *Nigella sativa*'nın eter özütü birçok antibiyotik ile sinerjik ve additif antibakteriyel etki göstermiştir. *Nigella sativa*'nın eter ekstresi, *V. Cholera* , *E. Coli* ile *Shigella dysentriae*'nin tüm türleri dahil ilaca dirençli bakteriler için daha etkilidir. *Nigella sativa* tohumu dietileter ekstresi stafilokok enfeksiyonunu başarılı bir şekilde ortadan kaldırmıştır (100). İn-vitro ve in-vivo ortamda yapılan araştırmalar, *Nigella sativa* tohumlarının etkili bileşenlerinin antitümör etkiye sahip olduğunu işaret etmektedir. *Nigella sativa*'nın uçucu yağının farklı türdeki insan kanser hücrelerinde etkisi araştırılmıştır. Meme kanser hücrelerin *Nigella Sativa*'nın sulu veya alkollü ekstreleri uygulanmış ve hücre proliferasyonu tamamen inaktive olmuştur (100). F. Işık ve ark. (101) yapmış oldukları deneysel kolit modelinde *Nigella sativa* yağının serum kolesterol ve trigliserit seviyesini düşürdüğü , oksidan parametrelerde azalmaya neden olurken antioksidan enzim seviyelerinde artışa neden olduğu belirtilmiştir. Çörek otu yağının biyolojik membranlardaki lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir.

Çörek otu yağının birçok faydalı özelliği bilinmesine rağmen kemik metabolizması ile ilgili yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. A. Wirries ve ark. (24) yaptıkları bir çalışmada çörek otu yağının osteoblast hücreleri üzerinde farklılaşması, çoğalması ve mineralizasyonu üzerinde değerlendirme yapıp anlamlı sonuçlar almıştır. Osteoblast hücreleri , farklı konsantrasyonda *Nigella sativa* uygulanarak 14 gün boyunca kültür edilmiştir. Mineralizasyon bakımından kalsiyum değerleri Alizarin Red kullanılarak ölçülmüştür ve anlamlı bir şekilde artış olduğu ortaya konulmuştur.

Özdemir ve ark. deneysel periodontitis oluşturdukları ratlarda periodontal iltihapla birlikte alveol kemik kaybını incelemiştirlerdir. 11 gün boyunca oral yolla günlük 10 mg/kg TK verdikleri grupta TK'nin periodontal enflamasyonu önlediğini ve alveol kemik kaybını azalttığını bulmuşlardır(28).

Yapılan bir tavşan çalışmasında lokal olarak implant yüzeyine uygulanan çörek otu yağı ve uygulanmamış olarak oluşturulan iki grupta çörek otu yağı uygulanmış grubun tork direncini anlamlı derecede daha iyi ve histolojik olarak erken saptanmış osteofilik bir yüzey izlenmiştir. Herhangi bir ters doku reaksiyonu görülmemiştir(146).

İ. Kara ve ark. (25) yapmış oldukları bir çalışmada , verilen sistemik çörek otu yağının hızlı maxillar genişletme sürecinde kemik yapım yıkım ilişkisine olan etkisi araştırmışlardır. Çalışmada dört grup oluşturulup grupların birinde ekspansiyon ve retansiyon periyotlarında sistemik çörek otu yağı verilmiştir. Araştırma sonucuna göre gruplarda osteoblast, kapiller, osteoklast, inflamatuvar hücre sayısına ve yeni kemik oluşum miktarına bakılmıştır. Histolojik bulgulara göre; sistemik çörek otu yağı uygulanan grupta bu değerler anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup kapiller hücre bakımından fark bulunamamıştır . Asıl önemli fark, oluşan yeni kemik miktarında ortaya çıkmıştır ve sistemik çörek otu yağı verilen deney grubunda önemli miktarda artış görülmüştür.

Hastalıkların önlenmesi ve tedavisi amacıyla ağaç kabuklarından ekstre edilmiş pek çok bileşen vardır. Ağaç kabuklarından elde edilen maddelere örnek olarak Salix alba kabuğundan asetilsalisilik asit (aspirin), Cinnamomum zeylanicum'dan tarçın, Cinchona salisaya ve C. pubescens'dan kinin benzeri alkaloidler, Corynanthe yohimbe'den yohimbin verilebilir (29).

Ağaç kabuklarındaki, özellikle de çam ağaçlarının kabuklarındaki zengin fitokimyasal içerikler araştırmalarda dikkat çekmiştir. Tedavi etme amacı ile uzun zamandır kullanılan Pinus pinaster isimli çam ağacı kabuğu özütü olan pignogenol bu fitokimyasallardan biridir (29).

Pignogenol güçlü antioksidan özelliği ile ve hücrel redoks sistemi üzerindeki düzenleyici etkisi ile oldukça etkili bir bileşik olarak dikkat çekmektedir (102).

Kimbrough C. ve ark. Plak kontrolü ve diş eti kanaması üzerine lokal uygulanan pignogelin etkisine baktıkları çalışmada pignogenolün lokal uygulamasının plak kontrolü ve gingival kanamayı önemli derecede azalttığını bulmuşlardır (125).

İmplant etrafında direk kemik bağlantısı olarak tanımlayabileceğimiz osseointegrasyon kavramı doğal olarak implant etrafında alveol kemiğin iyileşme potansiyelinden etkilenebilmektedir. Kemik iyileşmesini etkileyen faktörler implant kemik stabilitesine etki ederek osseointegrasyonda rol oynamaktadır. Osseointegrasyon biyolojik bir süreçtir ve doku cevabını etkileyen faktörlerden

etkilenmektedir. Çalışmamızda kullandığımız pignojenolün doku iyileşmesine olumlu katkıları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Piknogenolün dikkat çeken biyolojik etkileri nedeni ile birçok hücre kültürü, hayvan ve insan çalışmaları yapılmıştır. Kanseri, diyabet, inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, immün sistem hastalıkları, erektil disfonksiyon, erkek infertilitesi, menopoza belirtileri, diş eti kanamaları ve ödem gibi birçok patolojik durumda piknogenolün etkili olduğu bildirilmiştir (26).

Yang IH. ve ark. Yaptığı bir çalışmada oral squamous cell carcinomaya etki ettiği bilinen HSC-3 hücrelerini önemli derecede azalttığı ve pignojenolün oral kanserlerde önemli bir kemoterapik ajan olabileceğini öngörmüşlerdir(126).

Yapılan bir çalışmada diyetle verilen piknogenolün, Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) ve osteoklast farklılaşması ile indüklenen periodontitisin karakteristik bir özelliği olan alveoler kemik rezorpsiyonunu anlamlı derecede azalttığı görülmüştür(144).

PYC tedavisi, oksidatif stres, lipid profili ve karaciğer fonksiyon parametrelerinin yanı sıra, hiperglisemik sıçanlarda DNA hasarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Sonuçlar, PYC tedavisinin, diyabette hipergliseminin neden olduğu biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikleri iyileştirebileceğini göstermektedir(103).

Deneysel inflamatuvar barsak modeli oluşturulan hayvanlarda piknogenolün makroskopik hasarı azalttığı, miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesini doz-bağımlı azaltarak antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (104).

Piknogenolün mikrosirkülasyonu arttırdığı için diyabetik ülserde yararlı olabileceği düşünülmektedir. Diyabetik ülserde piknogenolün lokal ve sistemik uygulama yolları ile toplam 30 hasta üzerinde etkileri incelenmiştir. Araştırma sonucunda ülserli bölgedeki semptomların giderilmesi açısından özellikle lokal ve sistemik uygulamanın birlikte uygulandığı kontrollü klinik çalışmada olumlu sonuçlar kaydedilmiştir (105).

Yapılan bir çalışmada piknogenol uygulamasının sıçan beynindeki oksidatif ve enflamatuvar hasarı azaltarak I / R yaralanmasından sonra beyin hasarını iyileştirdiğini göstermiştir(153).

Piknogenolün antiinflamatuvar etkisine bağlı olarak ağrıyı azaltabileceği düşünülmektedir. Dismonore, migren, kas ve kramp ağrılarında piknogenol

takviyesinin ağırdaki belirgin azalma sağladığı klinik olarak tespit edilmiştir (106, 107, 108).

Çalışmamızda deney hayvanı olarak tavşan seçilmesinin nedeni tavşanlarda fizyolojik kemik iyileşmesinin insanlara benzer olması ve aynı zamanda iyileşme hızının insanlardan 3 kat yüksek olmasıdır. Ayrıca tavşanların kolay bulunması, manipülasyon rahatlığı ve etik olarak çalışmaya uygun olması seçim yaparken göz önünde bulundurulmuştur (109).

Deney hayvanı olarak tavşan kullanılmasının başka bir nedeni de yerleştirilen implant boyutlarının rat iskeleti için fazla büyük olmasıdır. Tavşan modeli kullanılması, literatürde kas ve iskelet sistemini ilgilendiren çalışmaların %35'inde karşımıza çıkmaktadır (109).

Fizyolojik olarak tavşanlarda 8 haftalık iyileşme insanlarda 6 ila 8 aylık iyileşmeye denk gelmektedir (110).

Tavşanlar için 4 haftalık iyileşme döneminin yeni kemik oluşumu ve anjiyogenezi izlemek açısından yeterli olduğu düşünülmektedir (111).

Bu doğrultuda, bu çalışmada uygun osseointegrasyon, kemik iyileşmesi ve implant stabilitesine ulaşmak için 28. günde ölçüm yapılmıştır. İmplant stabilitesini ölçmek, diş hekimlerinin karşısına çıkan önemli problemlerden biridir. Bu ölçüm için pek çok yöntem kullanılır. Bu yöntemlerin başlıcaları; perküsyon testi, periotest, rezonans frekans analizi ve çıkarma tork testidir.

Perküsyonda duyulan seslerin implant stabilitesini ölçmek için kullanılması son derece subjektif bir yöntemdir ve yeterince güvenilir değildir. Objektif bir stabilite ölçümü sağlamak amacıyla kullanılmış ilk cihazlardan biri Periotest'tir, ilk başta dişlerin stabilitesini ölçmek için tasarlanmış olsa da implant stabilitesi için de kullanılmıştır (112 , 113). Ancak Periotest'le alınan sonuçların tekrarlanabilirliği; abutment üstündeki ölçme noktasının vertikal pozisyonu, açılama, başlık (handpiece) ve başlığın abutmenta horizontal mesafesi gibi pek çok faktörden etkilenir (79).

Primer stabilitenin değerlendirilmesinde gerek histolojik, gerekse klinik farklı yöntemler denenmiştir. Bu amaçla uygulama ve çıkarma torku değerlendirilmesi, yükleme testleri ve rezonans frekans analizinin (RFA) güvenilir yöntemler olduğu düşünülmektedir (148,149,150).

Ölçümlerin RFA ile yapılmasının gözlemciye bağımlı hataları ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. Çünkü dönüştürücü parça implant üstüne vidalanır ve ölçüm otomatik olarak gerçekleştirilir. Dönüştürücü olarak çalışan parçanın (SmartPeg) implanta vidalanması sırasında kullanılan torkun test sonuçlarını etkilemediği ve bu yöntemle elde edilen sonuçların yüksek ölçüde tekrarlanabilir olduğu rapor edilmiştir (72).

Yapılan çalışmalar implantı destekleyen kemik yüksekliğinin RFA değerlerini belirgin olarak etkilediğini göstermiştir (74 , 114 , 115). Kemik implant arayüzünün sertliği RFA ile değerlendirildiğinde; sonuçların kemik dansitesi ve kemik implant teması ile ilişkili olması, kemik implant arayüzünde iyileşme sırasında oluşan değişimlere veya peri-implant kemikteki rezorpsiyona paralel seyretmesi beklenmektedir (116).

Çıkarma tork testi, kemik ve implant yüzeyi arasındaki bağlantının gücünü ölçmek için kullanılan in vivo mekanik testler arasındadır (70 , 109 , 117).

Çıkarma tork testi yapılırken implantın çıkmaya karşı yüksek direnç göstermesinin; kemik ve implant yüzeyi arasındaki kemik oluşumunun ve temas miktarının yüksek olduğuna işaret ettiği kabul edilmektedir (117). Ivanoff ve arkadaşları (118) çıkarma tork değerinin, kemik implant temasıyla ve yivlerin içine giren kemik miktarıyla yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. İmplantı çıkarmak için daha yüksek tork kuvveti gerekmesinin, kemik implant temas miktarında ve osseointegrasyon gücünde artış olarak yorumlanabileceğini düşünmüşlerdir.

Çıkarma tork testi, implant fiksasyonunun veya implant çevresindeki kemik miktarının ölçülmesinde en etkili yöntem olmayabilir. Tork testlerinde altta yatan biyomekanik prensipler oldukça karmaşıktır. En önemli rolü kemik implant arayüzündeki kesme kuvveti oynar. Çıkarma tork testleri kemik içerisindeki implantın rijiditesiyle ilgili bilgi veren invaziv biyomekanik testlerdir (119).

Çıkarma tork testi kemik implant arayüzündeki kesme kuvvetlerine olan direnci gösterse de, sonuçlar her zaman kemik cevabıyla veya yüzey sertliğiyle direk bir ilişkiyi göstermez. Bu yüzden kemik implant temas miktarının ölçülmesi de gerekir (120).

Diğer yandan RFA ile implant stabilitesinin, tedavinin ve yüklemenin her anında implant stabilite kotası cinsinden ölçülmesi mümkündür (74 , 121). İmplant

stabilitesini ölçmek için pek çok yöntem olmasına rağmen Meredith ve ark.'ın (74 , 84 , 122) tanıttığı non-invaziv bir metot olan RFA; implant kemik arayüzündeki sertlik ve stabilitedeki değişimlerin izlenmesine, klinik olarak başarılı ve başarısız implant ayrımının yapılabilmesine olanak sağlamıştır (74).

İmplant stabilitesini değerlendirmede ISQ değerlerinin kullanılması noninvaziv olmasının yanı sıra bu yöntemin implant stabilitesinin erken dönem değerlendirmesinde kemik implant arayüzü ile ilgili güvenilir ve doğru sonuçlar veren bir metot olduğu rapor edilmiştir (70 , 123).

Meredith ve ark. (122) başlangıç ISQ değerleri yüksek olan implantların, stabilitenin plato yaptığı en yüksek değere daha kısa iyileşme periyotlarıyla ulaşabildiklerini göstermiş, RFA'nın implantların ve çevre kemiğin ilişkisinin gözlenmesinde değerli bir yöntem olabileceği sonucuna varmışlardır.

Bu araştırmalar göz önünde bulundurularak bu çalışmada implant stabilitesini ölçmek amacıyla RFA ile çıkarma tork testi birlikte kullanılmıştır.

Yerleştirilen implantların klinik olarak başarılı olmasında, yerleştirme anındaki primer stabilite önemli bir rol oynar. Bu yüzden cerrahi uygulama sırasında yapılan RFA sonuçları implantın prognozunu öngörmek açısından hekimlere yardımcı olabilmektedir. Stabilitede oluşan değişim miktarını sayısal bir değer olarak gözlemek mümkün olacağı için çalışmamızda RFA, implant yerleştirildikten hemen sonra ve 28. günde olmak üzere iki kez uygulanmıştır.

Çalışmamızda antioksidan etkilerinin yüksek olduğu bilinen çörek otu yağı ve pignogenolün tavşanlarda implant stabilitesi üzerindeki etkileri, sistemik uygulamayla deneysel olarak incelenmiştir. 28. günde ölçümlerin tamamlanmasının ardından uygulanan stabilite testlerinin sonuçları değerlendirilmiştir.

Gruplarda RFA 1.gün ve 28.gün ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur. Gruplarda Çıkarma Tork Testi 28. gün ölçümler karşılaştırıldığında farklar önemli bulunmuştur.

Gruplara ait ölçümler ikişerli olarak karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Gruplara ilişkin ikişerli karşılaştırıldığında çörek otu yağı ile pignojenol arasındaki fark önemli bulunmuştur. Diğer gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur.

Kontrol grubunda RFA 1.Gün ve 28. Güne ait ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur. Çörek otu yağı grubunda RFA 1.Gün ve 28. Güne ait ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Pignojenol grubunda RFA 1.Gün ve 28. Güne ait ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre, çörek otu yağının implant stabilitesi üzerinde olumlu etkileri olabileceği gözlenmiştir. Ancak bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın; osseointegrasyonu arttırmada alternatif yollar bulunması, çörek otu yağının implant stabilitesi üzerinde etkilerinin net olarak anlaşılabilmesi, kemik iyileşmesinde etkin dozun belirlenebilmesi için konuyla ilgili yapılacak olan araştırmalara ışık tutacağı sonucuna varılmıştır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tavşanlar yapılan cerrahi işlemi iyi tolere etmiştir.

Operasyon günü yapılan RFA'nın gruplar arası karşılaştırılması istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

Gruplara ait ölçümler ikişerli olarak karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Gruplara ilişkin ikişerli karşılaştırıldığında çörek otu yağı ile pignojenol arasındaki fark önemli bulunmuştur. Diğer gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur.

Kontrol grubunda RFA 1.Gün ve 28. Güne ait ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur. Çörek otu yağı grubunda RFA 1.Gün ve 28. Güne ait ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Pignogenol grubunda RFA 1.Gün ve 28. Güne ait ölçümler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur.

Gruplarda Çıkarma Tork Testi 28. gün ölçümler karşılaştırıldığında farklar önemli bulunmuştur.

Bu sonuç implantların istenen osseointegrasyon seviyesine ulaşması açısından sistemik olarak uygulanan çörek otu yağının destekleyici bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Junqueira LC, Carneiro J. Basic histology. Temel Histoloji, Aytekin Y, Solakoğlu S, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul:141-159, 2006.
2. Hobo S, Ichida E, Garcia LT. Osseointegration and occlusal rehabilitation. 3rd ed. 33-62, Quintessence; Tokyo, 462 p., 1991.
3. De Smet E, Jaecques S, Vandamme K, Vander Sloten J, Naert I. Positive effect of early loading on implant stability in the bi-cortical guinea-pig model. Clin Oral Implants Res., 16(4): 402-7, 2005.
4. D'Andrea, G. (2010), Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications?, Fitoterapia, 81 (7), 724-36.
5. Packer, L., Rimbach, G., Virgili, F. (1999), Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidinrich extract from pine (pinus maritima) bark, pycnogenol, Free Radical Biology & Medicine, 27 (5-6), 704-724.
6. Torras, M.A.C., Faura, C.A., Schonlau, F., Rohdewald, P. (2005), Antimicrobial activity of pycnogenol, Phytotherapy Research, 19 (7), 647-648.
7. Al-Naggar TB, Gomez-Serranillas M P, Carretero ME, Villar AM. Neuropharmacological activity of Nigella sativa L. Extracts . Journal of Ethnopharmacology ,88: 63-68,2003.
8. Kirui PK, Cameron J, Benghuzzi HA, Tucci M, Patel R, Adah F, Russell G. Effects of sustained delivery of thymoquinone on bone healing of male rats. Biomed Sci Instrum, 40: 111-116,2004.
9. Salimov F, Dental İmplant Cerrahisinde Pre-Operatif Radyolojik Kemik Densitesi Değeri İle Subjektif Kemik Kalitesi Puanlaması, Yerleştirme Torqu ve Rezonans Frekans Analizi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi, Adana, 54 s., 2014.
10. Li S, Yang Y, Yu C, Yao Y, Wu Y, Qian L, Cheung CW. Dexmedetomidine analgesia effects in patients undergoing dental implant surgery and its impact on postoperative inflammatory and oxidative stress. Oxidative medicine and cellular longevity, 2015.
11. Kierszenbaum AL. Histology and Cell Biology. Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Demir R, Palme yayıncılık, Ankara:118-145, 2006.

12. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology, 2nd ed. Pennsylvania, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 134-154, 2001.
13. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 11:47-51, 2006.
14. Şimşek A, Çakmak G, Cila E. Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi, 3:3-4, 2004.
15. Bernard GW. Healing and repair of osseous defects. Dent Clin North Am, 35:469-477, 1991.
16. Bostrom MPG, Yang X, Koutras I. Biologics in bone healing. Curr Opin Orthop, 11:403-412, 2000.
17. Rodan GA. Introduction to bone biology. Bone, 13 Suppl1:3-6, 1992.
18. Ege R. Travmatoloji. 5. baskı, Bizim Büro Basımevi, Ankara, 2–61, 2001.
19. Frost HM: The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II: Clin Orthop, 248:294–308, 1989.
20. B. H. Ali and Gerald Blunden; Review article Pharmacological and Toxicological Properties of Nigella sativa Phytotherapy Research Phytother, 17:299-305 (2003).
21. Houghton, PJ Zarka, R; De Las Heras, B; Hoult, JR. Fixed oil of nigella sativa and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. Planta medica, 61 (1): 33-6, 1995.
22. Al-Shabanah OA, Badary OA, Nagi MN, al-Gharably NM, al-Rikabi AC, al-Bekairi AM. Thymoquinone protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity without compromising its antitumor activity. J Exp Clin Cancer Res, 17(2): 193-198, 1998.
23. Terzi A, Coban S, Yildiz F, Ates M, Bitiren M, Taskin A, Aksoy N. Protective effects of Nigella sativa on intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. J Invest Surg, 23(1):21-27, 2010.

24. Wirries A, Schubert AK, Zimmermann R, Jabari S, Ruchholtz S, El-Najjar N. Thymoquinone accelerates osteoblast differentiation and activates bone morphogenetic protein-2 and ERK pathway. *Int Immunopharmacol*, 15(2):381-386,2013.
25. Kara M.I , Erciyas K, Altan A.B, Ozkut M, Ay S, Inan S. Thymoquinone accelerates new bone formation in the rapid maxillary expansion procedure. *Archives of oral biology*, 357-363,2012.
26. D'Andrea G. Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 2010;81(7):724-36
27. Packer L, Rimbach G, Virgili F. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*pinus maritima*) bark, pycnogenol. *Free Radical Biology & Medicine*. 1999;27(5-6):704-724.
28. Ozdemir H, Kara MI, Erciyas K, Ozer H, Ay S. Preventive effects of thymoquinone in a rat periodontitis model: a morphometric and histopathological study. *J Periodontal Res*. 2012;47(1):74–80.
29. Maimoona A, Naeem I, Saddiqe Z, Jameel K. A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. *J Ethnopharmacol*. 2011;133(2):261-77.
30. Rohdewald PJ. Pycnogenol, French maritime pine bark extract. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2005. DOI:10.1081/E-EDS-120022123.
31. United States Pharmacopeia. Maritime Pine Extract. Rockville, United States Pharmacopeial Convention. 2005;28:2115-2116
32. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002;40(4):158-68.
33. Grimm T, Skrabala R, Chovanova Z, Muchova J, Sumegova K, Liptakova A, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (pycnogenol) after oral administration to healthy volunteers. *BMC Clin Pharmacol*. 2006;6:4.
34. Gulati OP. Pycnogenol in metabolic syndrome and related disorders. *Phytother Res*. 2015;29(7):949-68.

35. Deveraj S, Vega-Lopez S, Kaul N, Schonlau F, Rohdewald P, Jialal I. Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile. *Lipids*. 2002;37(10):931-934.
36. Farid R, Mirfeizi Z, Mirheidari M, Rezaieyazdi Z, Mansouri H, Esmaili H, et al. Pycnogenol supplementation reduces pain and stiffness and improves physical function in adults with knee osteoarthritis. *Nutrition Research*. 2007;27(11):692-7
37. Suzuki N, Uebaba K, Kohama T, Moniwa N, Kanayama N, Koike K. French maritime pine bark extract significantly lowers the requirement for analgesic medication in dysmenorrhea: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Reprod Med*. 2008;53(5):338-46
38. Vinciguerra G1, Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, Stuard S, Ricci A et al. Cramps and muscular pain: prevention with pycnogenol in normal subjects, venous patients, athletes, claudicants and in diabetic microangiopathy. *Angiology*. 2006;57(3):331-9.
39. Krizkova L, Chovanova Z, Durackova Z, Krajcovic J. Antimutagenic in vitro activity of plant polyphenols: Pycnogenol and Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Phytother Res*. 2008;22(3):384-8.
40. Matsumori A, Higuchi H, Shimada M. French maritime pine bark extract inhibits viral replication and prevents development of viral myocarditis. *J Card Fail*. 2007;13(9):785-9
41. Moore ED, Maj D. History of tooth replacement and dental implants and current status of dental implants. Oklahoma University College of Dentistry, 2002.
42. Lemons, J. and J. Natiella, Biomaterials, biocompatibility, and peri-implant considerations. *Dental clinics of north america*, 1986. 30(1): p. 3-23.
43. Brånemark, P., et al., Intra-osseous anchorage of dental prostheses: I. Experimental studies. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, 1969. 3(2): p. 81-100.

44. Adell, R. , et al. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International journal of oral surgery*, 1981. 10(6): p. 387-416.
45. Wennerberg A. The importance of surface roughness for implant incorporation. *Int. J. Mach. Tools Manuf*, 1998. 38: 657–662.
46. Wennerberg A., Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*,2009.20(suppl4):172-184.
47. Wennerberg A., AlbrektssonT., Johansson C. Experimental study of turned and grit-blasted screw-shaped implants with special emphasis on effects of blasting material and surface topography. *Biomaterials*, 1996. 17:1522.
48. Clarke EG, Hickman J. An investigation into the correlation between the electrical potentials of metals and their behaviour in biological fluids. *J Bone Joint Surg Br*, 35(B):467-473, 1953.
49. Brånemark PI. *The osseointegration book: from calvarium to calcaneus*. Quintessence, Berlin, Chicago, xvii, 494 p, 2005
50. Schenk R, et al. Osseointegration: a reality. *Periodontol 2000*, 1998. 17: p. 22-35.
51. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 3:81-100, 1969.
52. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long- lasting, direct boneto-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand*, 52:155-170, 1981.
53. Aboul-Ela E. Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mutat Res*. 2002;516(1-2):1–2.
54. American Academy of Implant Dentistry. Glossary of implant terms. *J Oral Implantol* 12:284-294, 1986.
55. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clinical oral implants research*, 14(3):251-262, 2003.

56. Kartal Y. Farkli yüzey özelliklerine sahip implantlarda basic fibroblast growth factor'ün implant çevresindeki sert doku iyileşmesine etkisinin mekanik testler ile değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 92 s., 2009.
57. Fiorellini JP, Nevins ML. Dental implant considerations in the diabetic patient. *Periodontology*, 23(1):73-77, 2000.
58. Van Steenberghe D, Quirynen M, Molly L, Jacobs R. Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. *Periodontology* 2000, 33(1):163-171, 2003.
59. Randhawa MA, Alghamdi MS, Maulik SK. The effect of thymoquinone, an active component of *Nigella sativa*, on isoproterenol induced myocardial injury. *Pak J Pharm Sci.* 2013;26(6):1215–9.
60. Hinode D, Tanabe SI, Yokoyama M, Fujisawa K, Yamauchi E, MiYamoto Y. The influence of smoking on osseointegrated implant failure :a meta analysis. *Clin Oral Impl Res*, 17;473-478, 2006.
61. Ersanli S, Karabuda C, Beck F, Leblebicioglu B. Resonance frequency analysis of one-stage dental implant stability during the osseointegration period. *J Periodontol*, 76(7):1066-71, 2005.
62. Pan RL, Ying SH. Mechanical properties of bone-implant interface: An in vitro model for the comparison of stability parameters affecting various stages during osseointegration for dental implant. Proceedings of the 26th annual International conference of the IEEE EMBS; Sept 1-5; San Francisco, USA, 2004
63. Watzek, G. Endosseous implants: scientific and clinical aspects. 1st ed. Quintessence Pub. Co; Chicago, p.17-27, 1996.
64. Barewal RM, Oates TW, Meredith N, Cochran DL. Resonance frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid-etched surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* 18(5):641-51, 2003.
65. Li, T., et al., Optimum selection of the dental implant diameter and length in the posterior mandible with poor bone quality–A 3D finite element analysis. *Applied Mathematical Modelling*, 2011. 35(1): p. 446-456.

66. Jung, U., et al. A hybrid technique for sinus floor elevation in the severely resorbed posterior maxilla. *Journal of periodontal & implant science*, 2010. 40(2): p. 76-85.
67. Chiesa R, et al. In vitro and in vivo performance of a novel surface treatment to enhance osseointegration of endosseous implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103(6):745-56, 2007.
68. Dario LJ, Cucchiario PJ, Deluzio AJ. Electronic monitoring of dental implant osseointegration. *J Am Dent Assoc*, 133(4):483-90, 2002.
69. Öncü E. Trombositten zengin fibrinin implant stabilitesi üzerindeki etkisinin rezonans frekans analizi ile incelenmesi, Doktora Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 69s., 2013
70. Sjöström M, Lundgren S, Nilson H, Sennerby L. Monitoring of implant stability in grafted bone using resonance frequency analysis. A clinical study from implant placement to 6 months of loading. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34(1):45-51, 2005
71. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont*, 11(5):491-501, 1998.
72. Lawrence JD, Paul JC, Anthony JD. Electronic monitoring of dental implant osseointegration. *JADA*, 133:483-490, 2002.
73. Meredith N, Friberg B, Sennerby L. Relationship between contact time measurements and PTV values when using the Periotest to measure implant stability. *Int. J. Prosthodont*, 11: 269–75, 1998.
74. Turkyilmaz I, Tözüm TF, Tumer C, Ozbek EN. Assessment of correlation between computerized tomography values of the bone, and maximum torque and resonance frequency values at dental implant placement. *J Oral Rehabil*, 33(12):881-8, 2006.
75. Meredith N, Alleyne D, Cawley P. Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin. Oral Impl. Res*, 7:261- 267, 1996.
76. Winkler S, Morris HF, Spray JR. Stability of implants and natural teeth as determined by the periotest over 60 months of function. *J. Oral Implantol*, 17:198-203, 2001.

77. Schulte W. The new Periotest method. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 12:410-415, 1988.
78. Van Steenberghe D, Tricio J, Naert I, Nys M. Damping characteristics of bone-to- implant interface; A clinical study with the Periotest device. *Clinical Oral Implants Research*, 6:31- 39, 1995.
79. Carr AB, Papazoglou E, Larsen PE. The relationship of Periotest values, biomaterial, and torque to failure in adult baboons. *International Journal of Prosthodontics* 8(1):15-20, 1995.
80. Derhami K, Wolfaardt, JF, Faulkner G, Grace M. Assessment of the periotest device in baseline mobility measurements of craniofacial implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 10:221229, 1995.
81. Aparicio C. The use of the Periotest value as the initial success criteria of an implant: 8-year report. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 17:150-161, 1997.
82. Johansson CB, Albrektsson T. A removal torque and histomorphometric study of commercially pure niobium and titanium implants in rabbit bone. *Clin Oral Implants Res*, 2(1):24-9, 1991.
83. Dergin C. ITI dental implant sisteminde hemen yüklemenin marjinal kemik kaybına ve implantın stabilitesine olan etkisinin değerlendirilmesi. Doktora tezi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 136 s., 2006.
84. Huang HM, Lee SY, Yeh CY, Lin CT. Resonance frequency assessment of dental implant stability with various bone qualities: a numerical approach. *Clinical Oral Implants Research*, 13: 65-74, 2002.
85. Meredith N, Book K, Friberg B, Jemt T, Sennerby L. Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross- sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clinical Oral Implants Research*, 8(3), 226-233, 1997.
86. Aparicio C, Lang NP, Rangert B. Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface. *Clinical Oral Implants Research*, 17(2):2-7, 2006.

87. Sennerby L, Meredith N. Resonance frequency analysis: measuring implant stability and osseointegration. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 19:493–8, 1998.
88. Rasmusson L, Meredith N, Cho IH, Sennerby L. The influence of simultaneous versus delayed placement on the stability of titanium implants in onlay bone grafts. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 28:224-231, 1999.
89. Osstell. Integration diagnostics. Erişim Tarihi: 16.10.2002 (<http://www.osstell.com/ext.asp>).
90. Brånemark, P.-I., et al., Intra-osseous anchorage of dental prostheses: I. Experimental studies. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, 1969. 3(2): p. 81-100.
91. Türker, M. and ř. Yüçetaş, Ağız, diş, çene hastalıkları ve cerrahisi. 1997: Atlas Kitapçılık
92. Al-Jetaily S, Al-dosari AA. Assessment of Osstell™ and Periotest® systems in measuring dental implant stability (in vitro study). *The Saudi dental journal*, 23(1):17-21, 2011.
93. Cehreli MC, Karasoy D, Akca K, Eckert SE, Meta-analysis of methods used to assess implant stability, , 24(6):1015-32, 2009.
94. Atsumi M, Park SH, Wang HL. Methods used to assess implant stability: Current status. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 22:743-754, 2007.
95. Li S, Yang Y, Yu C, Yao Y, Wu Y, Qian L, Cheung CW. Dexmedetomidine analgesia effects in patients undergoing dental implant surgery and its impact on postoperative inflammatory and oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015.
96. Malet J, Mora F, Bouchard P. Her Yönüyle İmplant Diş Hekimliği. Çeviri Editörü Atilla Ertan, Dentsem, İstanbul, 144 s., 2014.
97. Al-Naggar TB, Gomez-Serranillas M P, Carretore ME, Villar AM. Neuropharmacological activity of *Nigella sativa* L. Extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 88: 63-68,2003.

98. Kirui PK, Cameron J, Benghuzzi HA, Tucci M, Patel R, Adah F, Russell G. Effects of sustained delivery of thymoquinone on bone healing of male rats. *Biomed Sci Instrum*, 40:111-116,2004.
99. Ozdemir H, Kara MI, Erciyas K, Ozer H, Ay S. Preventive effects of thymoquinone in a rat periodontitis model: a morphometric and histopathological study. *J Periodontal Res*,47(1): 74-80, 2012.
100. Burits M, Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother Res*, 14(5): 323-328, 2000.
101. Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. Seed. *Int Immunopharmacol*, 5(13-14): 1749-1770, 2005.
102. F. Isik, Tugba Tunalı Akbay, A.Yarat, Z. Genc, R. Pirisiciler, E. Caliskan-Ak, S. Cetinel, A. Altıntas, G. Sener. Protective effects of Black cumin (*Nigella sativa*) Oil on TNBS-Induced Experimental Colitis in Rats,2010.
103. Aydın S, Bacanlı M, Anlar HG, Çal T, Arı N, Ündeğer Bucurgat Ü, Başaran AA, Başaran A, Preventive role of Pycnogenol® against the hyperglycemia-induced oxidative stress and DNA damage in diabetic rats. *Food Chem Toxicol*. 2019 Feb;124:54-63. doi: 10.1016/j.fct.2018.11.038. Epub 2018 Nov 19.
104. Cho, K.J., Yun, C.H., Chung, A.S. (2001), Inhibition mechanisms of bioflavonoits extracted from the bark of *Pinus maritima* on the expression of proinflammatory cytokines, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 928, 141-56.
105. Mochizuki, M., Hasegawa, N. (2004), Therapeutic efficacy of pycnogenol in experimental inflammatory bowel diseases, *Phytotherapy Research*, 18 (12), 1027-8.
106. Belcaro, G., Cesarone, M.R., Errichi, B.M., Ledda, A., Di Renzo, A., Stuard, S. et al. (2006a), Diabetic ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with pycnogenol, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 12 (3), 318-23.

107. Suzuki, N., Uebaba, K., Kohama, T., Moniwa, N., Kanayama, N., Koike, K. (2008), French maritime pine bark extract significantly lowers the requirement for analgesic medication in dysmenorrhea: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Journal of Reproductive Medicine*, 53 (5), 338-46.
108. Chayasirisobhon, S. (2006), Use of a pine bark extract and antioxidant vitamin combination product as therapy for migraine in patients refractory to pharmacologic medication, *Headache*, 46 (5), 788-93.
109. Vinciguerra, G., Belcaro, G., Cesarone, M.R., Rohdewald, P., Stuard, S., Ricci, A. et al. (2006), Cramps and muscular pain: prevention with pycnogenol in normal subjects, venous patients, athletes, claudicants and in diabetic microangiopathy, *Angiology*, 57 (3), 331-9.
110. Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater*, 13:110, 2007.
111. Watanabe K, Niimi A, Ueda M. Autogenous bone grafts in the rabbit maxillary sinus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 88(1):26-32, 1999.
112. Baldık Y, Talu U, Altınel L, Bilge H, Toker GA. Nitrik oksitin kemik iyileşmesi üzerine olan etkisinin radyolojik incelenmesi: sıçanlarda deneysel çalışma, *Acta Orthop Traumatol Turc.*, 34:190-197, 2000.
113. Manz MC, Moms HF, Ochi S. An evaluation of the Periotest system. Part I: Examiner reliability and repeatability of readings. *Implant Dentistry*, 1(2):142-147, 1992.
114. Stenport VF, Olsson B, Morberg P, Tornell J, Johansson CB. Systemically administered human growth hormone improves initial implant stability: an experimental study in the rabbit. *Clin Implant Dent Relat Res*, 3:135-141, 2001.
115. Huang HM, Chiu CL, Yeh CY, Lee CY. Factors influencing the resonance frequency of dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 61:1184-1188, 2003.

116. Nkenke E, Hahn M, Weinzierl K, Radespiel-Tröger M, Neukam FW, Engelke K. Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants. *Clinical Oral Implants Research*, 14(5):601-609, 2003.
117. Schliephake H, Sewing A, Aref A. Resonance frequency measurements of implant stability in the dog mandible: experimental comparison with histomorphometric data. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 35(10):941-946, 2006.
118. Steigenga J, Al-Shammari K, Misch C, Nociti Jr FH, Wang HL. Effects of implant thread geometry on percentage of osseointegration and resistance to reverse torque in the tibia of rabbits. *J. Periodontol.*, 75:1233–1241, 2004.
119. Ivanoff CJ, Sennerby L, Lekohm U. Influence of mono and bicortical anchorage on the titanium implants. A study in rabbit tibia. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 25:229–235, 1996.
120. Gehrke SA, Marin GW. Biomechanical evaluation of dental implants with three different designs: Removal torque and resonance frequency analysis in rabbits. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 199:30-35, 2015.
121. Koh JW, Yang JH, Han JS, Lee JB, Kim SH. Biomechanical evaluation of dental implants with different surfaces: Removal torque and resonance frequency analysis in rabbits. *The journal of advanced prosthodontics*, 1(2):107-112, 2009.
122. da Silva Neto UT, Joly JC, Gehrke SA. Clinical analysis of the stability of dental implants after preparation of the site by conventional drilling or piezosurgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(2):149-153, 2014.
123. Meredith N, Shagaldi F, Alleyne D, Sennerby L, Cawley P. The application of resonance frequency measurements to study the stability of titanium implants during healing in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res*, 8:234-43, 1997.
124. Huang HM, Chiu CL, Yeh CY, Lin CT, Lin LH, Lee SY. Early detection of implant healing process using resonance frequency analysis. *Clin. Oral Implants Res.*, 14:437–443, 2003.

125. Kartal M. Avrupa Birliği Ülkelerinde Tıbbi Bitkisel Ürünlerin Ruhsatlanması.; 2004.
126. Kimbrough C., Chun M, dela Roca G, Lau BH. pycnogenol chewing gum minimizes gingival bleeding and plaque formation. *Phytomedicine*. 2002 Jul;9(5):410-3.
127. Yang IH., Shin JA., Kim LH., Kwon KH., Cho SD. The caspase 3-dependent apoptotic effect of pycnogenol in human oral squamous cell carcinoma HSC-3 cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2016 Jan;58(1):40-7. doi: 10.3164/jcbtn.15-7. Epub 2015 Dec 8.
128. Güzel KD, M.A., Dünder B. , Form ve Materyal Açısından Günümüz Dental İmplantların Tarihçesi. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics* 2006: p. 14:41- 46
129. Schroeder, et al. The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillofac Surg*, 1981. 9(1): p. 15-25.
130. Brånemark PI. *The osseointegration book: from calvarium to calcaneus*. Quintessence, Berlin, Chicago, xvii, 494 p, 2005.
131. Abuhussein, H., et al. The effect of thread pattern upon implant osseointegration. *Clinical oral implants research*, 2010. 21(2): p. 129-136.
132. Martin, J., et al., Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63). *Journal of biomedical materials research*, 1995. 29(3): p. 389-401.
133. Gülay U. , K. Filiz. İmplantların Yüzey Özellikleri ve Osseointegrasyon. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2007.
134. Galante, J.O. and J. Jacobs, Clinical performances of ingrowth surfaces. *Clinical orthopaedics and related research*, 1992(276): p. 41-49.
135. Misch, C., *Partial and complete edentulous maxilla implant treatment plans*. *Dental Implant Prosthetics* St Louis, Elsevier/Mosby, 2005: p. 295-300.
136. Tehemar SH. Factors affecting heat generation during implant site preparation: a review of biologic observations and future considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1999; 14: 127-136
137. Kartal M. Avrupa Birliği Ülkelerinde Tıbbi Bitkisel Ürünlerin Ruhsatlandırılması.; 2004.

138. Salem M, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol.* 2000. doi:10.1016/S0192-0561(00)00036-9
139. Özel, A., Demirel, U., Güler, İ., Erden K. Farklı Sıra Aralığı ve Tohumluk Miktarlarının Çörek Otunda (*Nigella sativa* L.) Verim ve Bazı Tarımsal Karakterlere Etkisi. *Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Derg.* 2009;13(1):17-25.
140. Ceylan A. Tıbbi Bitkiler II (Uçucu Yağ İçerenler), Ege Ü. Ziraat Fak Yayınları. 1987;(481).
141. Baytop.T. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (geçmişte ve bugün). İstanbul Üniversitesi Yayınları. 1984. doi:10.1021/jf803915v
142. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.
143. Tsuji S, Kawano S, Sato N KT. Mucosal blood flow stasis and hypoxemia as the pathogenesis of acute gastric mucosal injury: role of endogenous leukotrienes and 106 prostaglandins. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12(Suppl 1):85-91.
144. Hideki S, Kiyoko W, Toyama, Shun-suke Takahashi, Shuta S, Masaichi-C and Nobushir H. Inhibitory Effects of French Pine Bark Extract, Pycnogenol®, on Alveolar Bone Resorption and on the Osteoclast Differentiation. *PHYTOTHERAPY RESEARCH* *Phytother. Res.* 29: 251–259 (2015) Published online 21 October 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ptr.5245
145. Parı L, Sankaranarayanan C. 2009. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sciences*, 85: 830- 834.
146. Alnajjar SSA, Mohammed SA. Mechanical and histological significance of *Nigella Sativa* oil extract on bone-implant interface. *Journal of Baghdad College of Dentistry* 2009; 21: 39-43.
147. El-Tahir KEH, Bakeet DM. The black seed *Nigella sativa* L. a min for multi cure: a plea for urgent clinical evaluation of its volatile oil. *J Taibah Uni Med Sci* 2006;1:1-19.

148. Wilmes B, Drescher D. Impact of insertion depth and predrilling diameter on primary stability of orthodontic mini-implants. *Angle Orthod*, 79:609-614, 2009.
149. Miyawaki S, Koyama I, Inoue M, Mishima K, Sugahara T, Takano-Yamamoto T. Factors associated with the stability of the titanium mini screws placed in the posterior region for orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 124:373-378, 2003.
150. Motoyoshi M, Matsuoka M, Shimizu N. Application of orthodontic mini-implants in adolescents. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36:695-699, 2007.
151. Meredith, N., et al., Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clin Oral Implants Res*, 1997. 8(3): p. 226-33
152. <https://www.osstell.com/wp-content/uploads/2017/02/25016-69-SmartPegs-Reference-Guide-October-2019.pdf>
153. Ozoner B ,Yuceli S, Aydin S, Yazici GN, Sunar M, Arslan YK, Coban TA, Süleyman H, Effects of pycnogenol on ischemia/reperfusion-induced inflammatory and oxidative brain injury in rats. *Neurosci Lett*. 2019 Jun 21;704:169-175. doi: 10.1016/j.neulet.2019.04.010. Epub 2019 Apr 6.
154. Aydın S, Bacanlı M, Anlar HG, Çal T, Arı N, Ündeğer Bucurgat Ü, Başaran AA, Başaran A, Preventive role of Pycnogenol® against the hyperglycemia-induced oxidative stress and DNA damage in diabetic rats. *Food Chem Toxicol*. 2019 Feb;124:54-63. doi: 10.1016/j.fct.2018.11.038. Epub 2018 Nov 19.
155. Randhawa MA, Alghamdi MS, Maulik SK. The effect of thymoquinone, an active component of *Nigella sativa*, on isoproterenol induced myocardial injury. *Pak J Pharm Sci*. 2013;26(6):1215–9.
156. Al-Ali A, Alkhawajah AA, Randhawa MA, Shaikh NA. Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20(2)

157. University of Delaware Office of Laboratory Animal Medicine Oral Gavage – Mouse & Rat SOP #A-106 [Internet]. Available from: <https://www.udel.edu/research/pdf/Oral-Gavage-Mouse-and-Rat.pdf>
158. Oral Gavage in Rodents [Internet]. Available from: <http://www.ahc.umn.edu/rar/documents/RARClassHandoutforVS8008OralGavageinRodents.pdf>
159. Ural UM, Tekin YB, Şehitoglu, Kalkan Y, Cüre MC. Biochemical, Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of the Protective and Therapeutic Effects of Thymoquinone against Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injury in the Rat Ovary. *Gynecol Obstet Investig.* 2015.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı, Soyadı: Murat ŞİMŞEK

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 13 Eylül 1991, Aydıncık

Medeni Durumu: Bekar

Tel: +90 346 2191010

e-mail: muratsimsek00@hotmail.com

Yazışma Adresi: Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A.D. Merkez/SİVAS

Eğitim

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Uzmanlık Eğitimi	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2016-halen
Yüksek Lisans	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2014
Lise	Murathan Anadolu Lisesi	2009

Yabancı Dil

İngilizce

Katıldığı Bilimsel Aktiviteler

PIEG Uluslararası Bilimsel Sempozyumu (9 – 12 Kasım 2017 , Belgrad)

PIEG Uluslararası Bilimsel Sempozyumu (10 - 13 Mayıs 2018, Antalya)

TAOMS 26. Uluslararası Bilimsel Kongresi (28 Nisan – 02 Mayıs 2019, Girne)