



**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**  
**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN PERİİMPLANTAL**  
**DEFEKTLERİN REJENERASYONU ÜZERİNE**  
**HİPERLİPİDEMİNİN ETKİSİ**

**Dt. M. Buğrul TEKİN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**  
**2017**



**T.C.**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN PERİİMLANTAL  
DEFEKTLERİN REJENERASYONU ÜZERİNE  
HİPERLİPİDEMİNİN ETKİSİ**

**Dt. M.Buğrul TEKİN  
UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. Hülya TOKER  
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS  
2017**

**“Tavşanlarda Oluşturulan Periimplantal Defektlerin Rejenrasyonu Üzerine Hiperlipideminin Etkisi”** adlı Uzmanlık Tezi, jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

AD SOYAD

Başkan

Prof. Dr. Kaya EREN

İMZA  


Üye

Prof. Dr. Hülya TOKER



Üye

Prof. Dr. Hakan DEVELİOĞLU



ONAY

Bu tez çalışması, 27.04.2017 tarihinde Fakülte Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

DEKAN V.  


## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecinde kendisinden çok şey öğrendiğim bilgisini, ilgisini, deneyimlerini ve yol göstericiliğini benden esirgemeyen akademisyen olarak hep örnek alacağım hocam ve tez danışmanım Prof.Dr. Hülya TOKER'e

Değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşıp uzmanlık eğitimime katkıda bulunan bilim dalı öğretim üyeleri sevgili hocalarım Prof. Dr. Hakan DEVELİOĞLU, Doç.Dr. Vildan BOSTANCI, Yrd. Doç. Dr. Aysun AKPINAR ve Yrd. Doç. Dr. Emine PİRİM GÖRGÜN'e

Çalışma ortamımı arkadaşlıklarıyla daha keyifli bir yer olmasını sağlayan bölüm arkadaşlarıma ve üzerimde emeği olan herkese, deney aşamasında implant teminimizde bize yardımcı olan Adel Dental'a

Hayatım boyunca beni destekleyip bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan desteklerini her zaman arkamda hissettiğim sevgili babam Sıtkı TEKİN, annem Mine TEKİN ve kardeşim Buğsel TEKİN'e

Her zaman desteğiyle, hoşgörüsüyle ve bilgisiyle bana ışık tutan eşim Yadel TEKİN'e

Sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim...

## ÖZET

### TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN PERİİMLANTAL DEFEKTLERİN REJENERASYONU ÜZERİNE HİPERLİPİDEMİNİN ETKİSİ

Mehmet Buğrul TEKİN

Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi

Periodontoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hülya Toker

2016

Bu çalışmanın amacı hiperlipideminin kemik kalitesini, dansitesini ve yara iyileşmesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Hiperlipideminin implant osteointegrasyonuna ve periimplantal defekt rejenerasyonuna etkisi halen tam anlamıyla açıklanamamaktadır. Bu çalışmanın amacı; periimplant defektlerinin rejenerasyonu amacıyla kullanılan materyallerin iyileşme potansiyeli üzerine hiperlipidemi tablosunun etkisini incelemektir. Çalışmada 10 adet erkek, beyaz, Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Çalışmaya alınan tavşanların yarısı 8 hafta süresince %2'lik kolesterol diyeti ile beslendi. Deneye dahil olan tüm tavşanların tibialarında 6mm çapında periimplantal defektler oluşturuldu ve 3.3 mm çapında implant yerleştirildi. Deney grupları; periimplantal defekt+kolesterol + otojen greft grubu (n:5); periimplantal defekt + kolesterol + ksenogreft grubu (n:5); periimplantal defekt + otojengreft grubu(n:5); periimplantal defekt + ksenogreft grubu (n:5). Cerrahiden 8 hafta sonra tavşanlar sakrifiye edildi. İmplant cerrahisi sırasında ve 8. haftada manyetik rezonans yöntemiyle implant stabilitesi (ISQ değerleri) ölçüldü. Kemik-implant kontağı (KİK) histomorfometrik analiz

yöntemiyle ölçülmüştür. Başlangıç ISQ değerlerinde kontrol grubu ve hiperlipidemik gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Hiperlipidemik gruplar kontrol gruplarına göre 8 haftalık ISQ ve KİK değerlerinde anlamlı olarak daha düşük sonuçlar göstermiştir( $p<0,05$ ). Hiperlipidemik gruplarda ISQ değerleri otojen greft uygulanan grupta ksenogreft uygulanan gruba göre istatistiksel olarak daha düşük olarak bulunmuştur. ( $p<0,05$ )

Bu çalışmanın limitasyonları dahilinde; hiperlipideminin perimplantal defekt rejenerasyonu uygulaması sonrası implant stabilitesini ve periimplantal kemik rejenerasyonunu olumsuz etkilediği gözlenmiştir. Buna rağmen, bu sonuçların kesinliği için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Peri-implantal defekt, hiperlipidemi, kemik rejenerasyonu, implant stabilitesi

**ABSTRACT****THE EFFECT OF HYPERLIPIDEMIA ON BONE REGENERATION OF PERI-  
IMPLANTAL CREATED DEFECTS IN RABBITS**

Mehmet Buğrul TEKİN

Speciality Thesis in Dentistry

Department of Periodontology

Supervisor: Prof. Dr. Hülya TOKER

2016

The aim of this study is reported that hyperlipidemia affects quality and density of bone and adversely affect wound healing. The effect of hyperlipidemia on implant osseointegration and perimplant defect regeneration has still not fully explained. The purpose of this study was to examine the effects of hyperlipidemia on the healing potential of the materials used for peri-implant bone regeneration. Ten male, New Zealand rabbits were used in this study. Half of the rabbits were fed a 2% cholesterol diet for 8 weeks in the study. A peri-implant defects (6mm diameter) were created in tibias of rabbits and placed implants (3.3 mm in diameter). This study was conducted as split-mouth design. Animals were randomly divided into two groups; 1) hypercholesterol+autogenous graft group and hypercholesterol+xenograft group (n:5), 2; autogenous graft and xenograft groups as a controls (n:5). At 8 weeks after surgery, the rabbits were sacrificed. During implant surgery and at 8- weeks implant stability were measured with magnetic resonance method (ISQ values). Bone-to-implant contact (BIC) were analyzed via histomorphometrical analyses. According to baseline ISQ values, there was no significant difference between control and hyperlipidemic groups. Hyperlipidemic group showed significantly lower ISQ and BIC values than those of the

control groups at 8 weeks ( $p < 0.05$ ). Also, the hypercholesterol+autogenous graft group was significantly lower ISQ values than those of the hypercholesterol+xenograft group ( $p < 0.05$ ). Within the limitations of this study; it was observed that hyperlipidemia may adversely affect the implant stability and also, may decrease periimplant bone graft regeneration. However, future studies are needed to confirm these results moreover.

**Key Words:** Peri-implant defect, hyperlipidemia, bone regeneration, implant stability





## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Dental İmplantların Tanım ve Tarihçesi .....	3
2.2. Osseointegrasyon .....	4
2.2.1. Osseointegrasyonda Biyolojik Süreç .....	5
2.2.2. Osseointegrasyonu Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler [21].....	7
2.3. İmplant Uygulamalarında Başarı ve Başarısızlıklar .....	12
2.3.1. İmplantların Başarı Kriterleri.....	12
2.3.2. İmplant Uygulamalarında Komplikasyonlar ve Başarısızlıklar .....	13
2.3.3. Hekim Kaynaklı Risk Faktörleri .....	14
2.3.4. İmplant Materyali İle İlgili Risk Faktörleri.....	15
2.4.3. Konak ile İlişkili Risk Faktörleri.....	16
2.4.4. Periimplantal Doku Yıkımına Neden Çevresel ve Sistemik Faktörler .....	19
2.5. Lipidler.....	22
2.5.1. Lipidlerin Yapısı .....	22
2.5.2. Lipid Metabolizması .....	25
2.6. Hiperlipidemi .....	26
2.6.1. Periodontal Hastalık ve Hiperlipidemi İlişkisi.....	31
2.7. Deneysel Hiperlipidemi .....	33
2.8. Periimplantal Defekt Modeli.....	34
2.9. Periimplant Kemik Kayıplarının Tedavisi .....	35
2.9.1.Rejeneratif Tedavide Kullanılan Biyomateryaller .....	36

3. MATERYAL-METOT .....	48
3.1. Deneysel Hiperlipidemi Oluşturulması.....	48
3.2. Çalışma Dizaynı.....	49
3.3. Cerrahi İşlem ve Periimplantal Defekt Modeli .....	50
3.4. Histomorfometrik Değerlendirme İçin Kesitlerin Hazırlanması.....	54
3.5. Kesitlerin Histomorfometrik Değerlendirilmesi .....	58
3.6. İstatistiksel Analiz.....	58
4. SONUÇLAR .....	59
4.1. RFA Ölçüm Sonuçları.....	60
4.2. İmplant-Kemik Kontakı Mesafesi Sonuçları .....	62
5- TARTIŞMA .....	64
6. SONUÇLAR .....	73
KAYNAKLAR .....	74
ÖZGEÇMİŞ .....	87
EKLER .....	88

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

HPL: Hiperlipidemi

KG: Ksenogreft

OG: Otojen greft

TG: Trigliserid

TK: Total kolesterol

LDL: Low density lipoprotein

HDL: High density lipoprotein

KİK: Kemik implant kontağı

RFA: Rezonans frekans analizi

Hz: Hertz

ISQ: Implant stability katsayısı

APA: Amerikan periodontoloji akademisi

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

MMP: Matriks metaloproteinaz

TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör

TiO<sub>2</sub>: Titanyumdioksit

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

KKH: Kronik kalp hastalığı

OPG: Osteopretogerin

Pİ: Plak indeksi

SD: Sondlama derinliği

KAS: Klinik ataşman seviyesi

SK: Sondlamada kanama

VKİ: Vücut Kitle indeksi

±: Hata payı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Titanyum-kemik arayüzünde iyileşme.....	7
Şekil 2.2: Periotest Cihazı.....	9
Şekil 2.3 : OSTELL cihazı ve Smartpeg.....	11
Şekil 2.4: Perimplantal doku yıkımı ile ilgili faktörler ve etkileşimleri .....	22
Şekil 2.5: Hiperlipideminin mezenşimal kök hücre, osteoblast ve OPG mekanizmasına etkisi .....	29
Şekil 2.6: Leptin hormonunun kemik metabolizmasına etkisi.....	30
Şekil 2.7: Schwarz ve ark.peri-implant defektleri sınıflandırması.....	35
Şekil 3.1: Defektlerin ve uygulanan tedavi protokolünün şematik gösterimi .....	50
Şekil 3.2: Tibiada deneysel olarak oluşturulan çevresel defekt. ....	52
Şekil 3.3: İmplantın oluşturulan defekte yerleştirilmesi .....	52
Şekil 3.4: Ksenogreft grubunda defektin restore edilmiş hali .....	53
Şekil 3.5: Tibiaya yerleştirilen implanttan Ostell ile ölçüm yapılırken .....	53
Şekil 3.6: Başlangıç ve 2 ay sonundaki rezonans frekans analizi .....	54
Şekil 3.7: Örneklerin dehidrate edilmesi için kullanılan alkol solüsyonları .....	55
Şekil 3.8: Dehidrate edilen örneklerin infiltre edilmesinde kullanılan teknovit solüsyonları .....	56
Şekil 3.9: Örnekleri içeren metil metakrilat rezin blokların lam üzerine vakum altında yapıştırılması .....	56
Şekil 3.10: Örneklerden kesit almak için kullanılan Exakt sert doku kesme cihazı .....	57
Şekil 3.11: Kesitleri mikroişındırma için kullanılan cihaz.....	57
Şekil 4.1: Kesitlerin histolojik görüntüsü (4X büyütme).A, OG; B, KG;C, HPL+OG;D, HPL+KG grubu.....	61
Şekil 4.2: Gruplara ait KİK ortalamaları (ort±SS).....	62
Şekil 4.3: Kesitlerin histolojik görüntüsü (10 X büyütme) A, OG; B, KG; C, HPL+OG; D, HPL+KG grubu (YK: Yeni Kemik Kİ: Kemik İliği).....	63

## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Periotest ölçüm değerlerinin klinik olarak karşılığı.....	8
Tablo 2.2: Hiperlipidemi için biyokimyasal değer aralıkları.....	27
Tablo 3.1: Deneysel hiperlipidemi oluşum sürecindeki biyokimyasal analizlerin ortalamaları (ort+SD).....	49
Tablo 4.1: Deney sürecindeki biyokimyasal parametrelerin ortalamaları (ort±SS).....	59
Tablo 4.2: Başlangıç ve 8. Hafta ISQ değer ortalamaları .....	60

## 1. GİRİŞ

Günümüz diş hekimliğinde, dental implant tedavisi sıklıkla tercih edilen bir tedavi yöntemi olsa da, bu tedavinin etkinliği, iyileşme dönemindeki başarılı osseointegrasyona bağlıdır[1].Osseointegrasyon terimi ise kemik ile implant arasındaki yapısal ve fonksiyonel birleşme olarak tanımlanmıştır . Başarılı bir osseointegrasyon başarılı bir implant tedavisi için vazgeçilmezdir[2].

Modern dişhekimliği uygulamalarında hastanın mümkün olan en kısa sürede protetik restorasyonlarının yapılması ve hastanın dişsiz geçirdiği sürenin mümkün olduğunca kısaltılması hedeflenmektedir. Osseointegrasyonun tespitinde farklı yöntemler kullanılabilir de en yaygını rezonans frekans analiz yöntemidir. Ayrıca bu yöntemle elde edilen değerler bize ifade ettiği anlamlar yükleme protokolleri açısından önemlidir.

Kaybedilen dişler yerine uygulanan dental implant tedavisi etkili bir tedavi yöntemi olmakla birlikte , tedavi sonrası oluşabilecek muhtemel biyolojik ve mekanik komplikasyonlara karşı önlem almak ve bu komplikasyonları doğru bir şekilde tedavi etmek oldukça önemlidir. Biyolojik komplikasyonlardan en sık görülenlerden biri de periimplantitistir. Periimplantitis, implant çevresi destek dokuların inflamasyonu ve çevre kemikte rezorpsiyon ile karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır[3, 4].

Periimplantal defektlerin rejenerasyonunu etkileyen çeşitli sistemik ve lokal faktörler bulunmaktadır. Lokal faktörler implant yüzey özelliklerinden başlayıp uygulanan cerrahi yöntem, implant yüzeyine gelen okluzal kuvvetler, oral floranın içeriğini kapsarken, sistemik faktörler arasında bireyin sistemikdurumu (yara iyileşme mekanizmalarını, kemik morfolojilerini etkileyen durumlar) olarak tanımlanabilir. Bu durumlar diyabet, romatolojik hastalıklar, osteoporoz, nörolojik hastalıklar, kemoterapi radyoterapi ve hiperlipidemi olarak karşımıza çıkar.

Hiperlipidemi tanım olarak; plazmada bulunan kolesterol ve trigliserid düzeylerinin beklenen normal değerlerden yüksek olması anlamına gelir. Kandaki bozulmuş lipid ve kolesterol parametrelerinin kemik kalitesini, mineral yoğunluğunu ve dansitesini olumsuz etkilediği ratlarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [5]. Ayrıca hiperlipideminin kemik kök hücrelerinin osteoblast, osteoklast dönüşümlerinin

osteoklastlar lehine dönüşmesine sebep olarak, kemikteki osteoprotegerin oranlarını etkileyerek ve kemik mikrovaskülarizasyonlarını bozarak kemik metabolizmasını olumsuz etkilediği rapor edilmiştir [6]. Bununla beraber, lipid seviyesinin düşürücü tedaviler, örneğin statin grubu ilaçlarla yapılan çalışmalarda klinik olarak kemik mineral densitesinin arttığı ve kırık riskinin azaldığı rapor edilmiştir [7, 8]. Diş hekimliği alanında yakın zamanda yapılan bir hayvan çalışmasında ratların femuruna implant yerleştirilmiş ve 8 hafta sonunda lipid moleküllerinin kanda fazlaca bulunarak hidrofilik olan implant yüzeyinin kanla temasını geciktirerek hem osseointegrasyonu hem de implant kaybında artışa neden olduğu gösterilmiştir [9]. Yüksek kolesterolü diyetin osseointegrasyonu bozduğu ve implant tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediği rapor edilmiş olmasına rağmen periimplantal defektlerin rejenerasyonu amacıyla uygulanan greft materyallerinin hiperlipidemi varlığında nasıl bir iyileşme gösterdiği konusunda literatürde yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Hiperlipideminin, periimplantal defektlerin greftle tedavisi sonrası rejenerasyon başarısını olumsuz etkileyeceği hipoteziyle gerçekleştirdiğimiz çalışmamızın amacı, tavşanlarda oluşturulan periimplantal defektlerin tedavisinde kullanılan farklı greft materyallerinin rejenerasyonu ve implant osseointegrasyonu üzerine diyetle indüklenen hiperlipideminin etkisinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1.Dental İmplantların Tanım ve Tarihçesi

Tıp alanında implant terimi genel anlamıyla “tedavi amacıyla suni bir materyalin vücut içerisine yerleştirilmesi” olarak kullanılır.Dişhekimliği pratiğinde günümüzde geniş bir kullanım alanına sahip dental implantlar, üzerine yapılacak olan proteze dayanak olması amacıyla çene kemiğinin içine, üzerine veya mukozaya yerleştirilerek diş kökü vazifesi görmesi beklenen materyallere verilen isimdir[10].

Elimizdeki verilere göre; dental implantolojiye ait en eski bulgular ülkemizde, İzmir dolaylarında yapılan arkeolojik çalışmalar sonucu bulunduğu ve bu kanıtların M.Ö. 550 yıllarına ait olduğu bilinmektedir[11]. Tarih boyunca çekilmiş dişler, tahta parçaları, kurumuş kemik gibi nesnelere implant materyali olarak kullanılmıştır [12].

1931 yılında Honduras'ta yapılan kazılarda M.S. 600 yıllarına ait Maya uygarlığında yaşamış 20'li yaşlarda bir kadın mandibulası bulunmuş ve alt çenede eksik dişlerinin yerine,deniz canlılarının dış kabuklarının implante edildiği tespit edilmiştir.12. yüzyılda Abulcosisdi Zaero, çekilen bir dişin yerine bir inek dişinin implante edilebileceğinden bahsetmiştir[12].

1953'te Sollier ve ark. kemik içi implantın dikey yönde kemiği boydan boya kat etmesi ve kemiğin ötesinden çıkan ucunun vidalarla sabitleştirilmesi yöntemini kullanarak transosseöz implant kavramını ortaya atmışlardır[12]. 1968'de Linkow blade implantları keşfederek implantolojiye farklı bir perspektif kazandırmıştır. Bu zamana kadar alveol kemiğinin derinlik ve yüzey olmak üzere sadece iki boyutu düşünülüyorken, Linkow alveol kemiğinin genişlik boyutunu da değerlendirerek blade implantları geliştirmiştir[12]. Lecluse 1780 yılında azı dişlerini çekip içlerini kurşunla doldurup dişeri yeniden alveol kemiğine yerleştirmiş ve bu işlemin üzerinden sekiz gün geçtikten sonra hastaların ağrı şikayeti olmaksızın bu dişleri kullanabildiğini söylemiştir. Lecluse bu yöntemi başarılı bir şekilde 300'ün üzerinde hasta grubuna uyguladığından söz etmiştir [13].

Modern anlamda günümüzde kullandığımız kemik içi implantların gelişimine yönelik ilk bilimsel çalışmaları 1960'lı yıllarda İsveç'te Branemark ve ark.'nın saf titanyum implantlar ile yaptıkları deneysel araştırmalar oluşturur. Bu çalışmalar



sırasında ilk defa osseointegrasyon kavramı ortaya atılmıştır. Daha önce Linkow; başarılı bir implantasyon sonrası iyileşme sürecinin ardından implant yüzeyi ile canlı kemik dokularında periodontal ligamente benzer yapıda fibröz doku oluşmasının gerekli olduğunu iddia etmiştir[12], 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 implantarasında, ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile gözlenen direkt temas”* şeklinde günümüze kadar geçerliliğini koruyan tanımını yapmışlardır. Sonrasında Schroeder ve ark. implant ile kemik arasındaki bağlantıyı *“fonksiyonel ankiloz”* olarak tanımlamıştır[14]. 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 görülmektedir[15].

## **2.2. Osseointegrasyon**

İmplant çevresindeki dokuların iyileşmesi ve remodelasyon(yeniden oluşum) metabolizması kompleks bir dizi olaylar bütünü olup bu olaylar bütününün temelindeki kavram osseointegrasyondur[16].

Osseointegrasyon latince bir kelime olup *“os”*(kemik) ve *“integrate”* (birleşmek) kelimelerinin birleşmesiyle oluşur klinik tanım olarak ise *“canlı kemik dokusu ile implant arasında fibröz bağ dokusu olmaksızın oluşan ve ışık mikroskobu düzeyinde görülen direkt bağlantı”* şeklindedir.

Osseointegrasyon ile ilgili daha sonraları Albrektsson ve ark. osseointegrasyonu *“canlı kemik ve yük taşıyan bir implant yüzeyi arasında direkt, fonksiyonel ve yapısal bağlantı”* şeklinde tanımlamıştır.Albrektsson güvenilir bir osseointegrasyonun sağlanması için gerekli olan faktörleri şöyle sıralamıştır[17];

- 1) İmplant malzemesinin biyouyumluluğu
- 2) İmplant materyalinin dizaynı
- 3) İmplantın yüzey özelliği

- 4) Hazırlanan implant yuvasının durumu
- 5) Kullanılan cerrahi teknik
- 6) Protez aşamasındaki yükleme koşulları

Zarb 1991 yılında osseointegrasyonu kendince şöyle tanımlamıştır;“alloplastik bir materyalin fonksiyonel yüklemde kemik doku ile asemptomatik rijit bir fiksasyon sağlaması ve bu fiksasyonun sürdürülmesi”şeklinde tanımlamıştır[18].

### **2.2.1. Osseointegrasyonda Biyolojik Süreç**

İmplant yerleştirildikten sonra biyolojik bir süreç olan kemik iyileşmesi kompleks bir olaylar bütünü olup iki farklı kemik oluşumu gözlemlenmektedir bunlar membranöz ve endokondral kemikleşme gözlemlenmektedir[19].

Endokondral kemikleşme, uzun kemiklerin epifizyal plaklarında ve mandibulanın kondil başında gerçekleşen kemikleşmelerdir[19].

Membranöz kemikleşme, mezenşimal hücrelerin osteoid üreten osteoblastlara dönüşümü şeklinde oluşan kemikleşmeye verilen isimdir.Kalvaryumda fasiyal kemiklerin çoğunda ve mandibulada bu şekilde kemikleşme görülür.Bu kemikleşme çeşidine temel olarak primer kemik iyileşmeside denir ve implant etrafı kemik oluşumu bu şekilde kemikleşmeye örnektir[19].

İmplant kemiğe yerleştikten sonra çevre kemikte gerçekleşen olaylar 3 aşamada gerçekleşir (Şekil 2.1);

- 1) İnflamatuar faz
- 2) Proliferatif faz
- 3) Maturasyon fazı[19]

#### 1) İnflamatuar faz

İmplant yuvasını frezleme protokolü sonrası oluşan doku yaralanması erken dönemde trombositlerin implant yüzeyi ile temasıyla birlikte hücre içi granüller serbest kalır ve devamında pıhtı oluşur.Yara iyileşmesinin bu aşamasında hakim hücre grubu nötrofiller olup bu hücrelerin asıl görevleri debridman ve yaralanmış dokuları fagosite etmektir.Dokuların sindirimi nötrofillerin yapısında bulunan elastaz, kollajenaz gibi

enzimler aracılığıyla gerçekleşir.Beşinci gün sonrası tabloya hakim olan hücre grupları makrofajlar olup bu süreç reperatif süreç sonuna kadar devam eder[19].

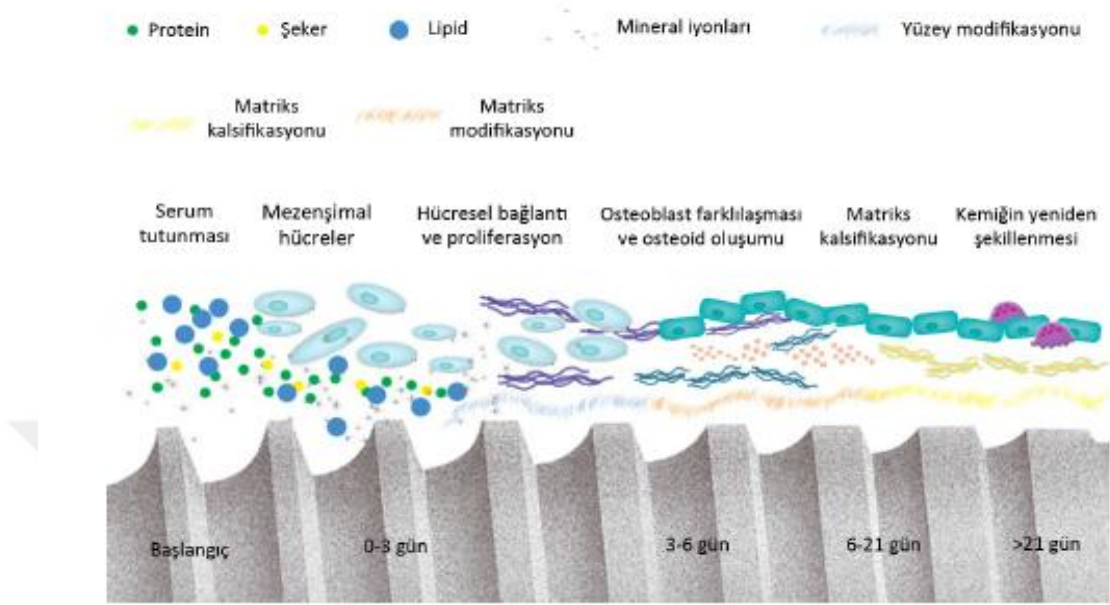
## 2) Proliferatif faz

Bu safhada yara bölgesinde revaskularizasyon ve immatür bağ doku matriksi oluşumu görülür. Lokal inflamatuvar hücreler ,yara içinde kollajen üretimini başlatır, kollajen ve zengin kapiller ağ kombinasyonu granülasyon dokusu oluşumu ile sonuçlanır.Daha sonra sitokinlere ve hipoksiye cevaben mezenşimal hücreler fibroblastlara, kondroblastlara,osteoblastlara farklılaşır. Başlangıçtaki fibröz doku ve matriks yapı sonunda "woven bone" yani örgü kemik isimli yapıya dönüşür.Bu kemik iyileşme sonrası 4-6 haftalık süre zarfında olaya hakim histolojik kemik çeşididir[19].

## 3) Maturasyon fazı

Bu fazda osteogenez süreci,osteoblastik hücrelerin toplanması,çoğalması ve farklılaşması şeklinde devam eder.Farklılaşmış osteoblastlar matriks mineralizasyonuna katkıda bulunur[19].

Dental implantın yüklenmesi örgü kemiğin daha organize bir yapı olan lameller kemiğe dönüşümünü stimüle eder.Daha sonra ise fonksiyon altındaki kemik dokuda gelen kuvvetler ile kemiğin yeniden oluşum fazı başlarki bu bir ömür sürer[16].



Şekil 2.1: Titanyum-kemik arayüzünde iyileşme[20]

## 2.2.2. Osseointegrasyonu Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler[21]

### I. Radyolojik Yöntemler

Radyolojik muayene hem implant cerrahisi öncesi hem de sonrası için en yaygın kullanılan yöntemdir. Panoramik filmler, periapikal filmler ve daha ileri olarak bilgisayarlı tomografilerden faydalanılmaktadır[21].

### II. İmplant stabilite ölçümleri

#### 1) Perküsyon testi

Dişhekimliği rutinindeki perküsyon testinin implant üzerinde uygulanan halidir. Sistem ayna ya da sond gibi bir aletin sapı ile implantın üzerine vurma ve çıkan sesin yorumlanması üzerine kurulmuştur, çıkan ses iyi ve yüksek frekansta ise osseointegrasyonun olduğu anlamına gelir, düşük frekansta ve kötü bir ses ise osseointegrasyonun olmadığını gösterir[22].

## 2) Periotest

Periotest™ 1980 li yıllarda SIEMENS firması tarafından geliştirilmiş olup günümüzde Gulden Medizintechnik (Periotest™ device, Medizintechnik Gulden, Bensheim, Almanya) tarafından üretilmektedir (Şekil 2.2). Geliştirilme amacı periodonsiyumdaki destek azalmasını sayılabilir verilerle ölçmek ve mobilite açısından değerlendirmektir.

Osseointegrasyon seviyesinin implantların yüklenmesi için yeterli olup olmadığını belirlemede kullanılan periotest ölçüm değerleri tablo 2.1’de özetlenmektedir[23].

Tablo 2.1: Periotest ölçüm değerlerinin klinik olarak karşılığı[23]

Periotest ölçüm değeri aralığı	Anlamı
<b>-8 ile 0 arası</b>	<b>Yeterli osseointegrasyon, implant yüklenebilir.</b>
<b>+1 ile +9 arası</b>	<b>Klinik muayene gerekli, bir çok vakada implantlar yüklenmeye henüz hazır değildir.</b>
<b>+10 ile +50 arası</b>	<b>Osseointegrasyon yetersiz, implant yüklenmemelidir.</b>



Şekil 2.2: Periotest Cihazı[17]

### 3) Çıkarma tork testi

Bu yöntemde osseointegrasyonu değerlendirmek için implantlara 10 Ncm'den 20 Ncm'ye kadar tork uygulanır ki implantlar eğer bu testen geçemez ise osseointegrasyonun yetersiz olduğu düşünülür. Böylece hem implant-kemik arasındaki bağlantının makaslama kuvvetine olan direncini hem de implantın çevre dokulara bağlanma kalitesi değerlendirilmiş olur. Fakat iyileşme prosedürlerinin mekanizmaları anlaşıldıktan sonra bu yöntemin kullanımı sınırlanmıştır yerini daha modern test yöntemlerine bırakmıştır[24].

### 4) Rezonans Frekans Analizi

Rezonans Frekans Analizi (RFA) yöntemi ilk kez 1996 yılında Meredith tarafından denenmiştir. Bu yöntem ile implantların primer stabilitesinin ölçülebileceği, implant stabilitesinin uzun dönem zarfında takibi ve osseointegrasyonun sayısal ölçüm ile değerlendirilebilme imkanı olabileceği bildirilmiştir. RFA yönteminde sabit durumda ilerleyen frekans dalgası ve uyarılabilen bir transdüktör kullanılır. Bu transdüktör implant

veya dayanak üzerine vidalanır ve transdüktöre gönderilen rezonans frekansına alınan cevap ile çevre doku içindeki implantın stabilitesi ölçülür [25].

Rezonans frekans analizini yapan ilk ticari cihaz Osstell® adı altında piyasaya sürülmüştür (Osstell, Integration Diagnostic AB, Goteborg, İsveç)(Şekil 2.3). Daha sonraki dönemlerde aynı firmaya ait olan, implant veya dayanağabir alüminyum peg ile vidalanan ve ölçümlerin kablosuz yapmaya imkan veren OsstellMentor® cihazı piyasaya çıkmıştır. (Mentor, Integration Diagnostic, Goteborg, İsveç)

OsstellMentor® cihazında ‘Smart Peg’ implanta ya da dayanağa vidalanabilen, dönüştürücü, pime verilen isimdir. OsstellMentor® cihazı bu pimin oluşturduğu manyetik sahayı algıladığında SmartPeg’i süresi yaklaşık 1 milisaniye olan manyetik bir etki ile uyarır uyarıyla beraber küçük vibrasyonlara başlayan SmartPeg isimli pimin ucundaki miknatıs, OsstellMentor® cihazının uç kısmındaki elektrik akımı oluşturur. Bu akım rezonans frekans analizatörü tarafından çözülür ve değerlendirme sonucu, rezonans frekansının algoritması ISQ (İmplant stabilite kotası) olarak verilir[26].

Normalde frekans Hertz (Hz) ile ölçülür ve 3500-8500 Hz aralığındadır ama bu ölçek değerlendirilebilir olmadığından ISQ’ya çevrilmiştir. ISQ değeri 0-100 arasında değişir. ISQ değeri ne kadar yüksek olursa implantın stabilitesi o kadar fazla olur[27, 28].

Osstell ISQ, kullanım kolaylığı, boyutunun daha da küçültülmüş olması setinde bulunan kendine ait Smartpeg’i ya da her implant firması, bu doğrultu da kendi implant dizaynlarına göre ürettiği smartpeglerin varlığı gibi avantajları bulunmaktadır. Data Manager yazılımı ile bilgisayarda hastaya dair bilgiler ve ölçüm sonuçları saklanabilir. Ölçümler bilgisayar ortamına da aktarılabilir[29].



Şekil 2.3 : OSTELL cihazı ve Smartpeg[29]

Araştırmalar cihazın avantajlarını şöyle sıralamaktadır:

- 1) Yükleme zamanını bildirir: Osstell, hekim tarafından yerleştirilen implantın stabilitesini ve kemik kalitesinin ölçülmesini sağlar ve implantın yükleme zamanı hakkında bilgi verir.
- 2) Koplikasyonların önceden tespitini sağlar: Osstell diş hekiminin implant çevresindeki iyileşmeyi ve değişiklikleri ölçmesini sağlar. Bu şekilde güvenli bir restorasyon için uygun zaman belirlenebilir. Ayrıca olası hatalar önceden belirlenip gerekli önlemler alınabilir. Bu özellik direkt olarak klinik başarısızlıkların sayısını da azaltır
- 3) İmplant performansını değerlendirir: Osstell implantın klinik performansının ölçülmesini sağlar ve böylece implant sistemleri arasında seçim yapılabilir.
- 4) Hasta takibini kolaylaştırır: Osstell diş hekiminin hasta kayıtları ile beraber tutabileceği ölçümler elde etmesini sağlar. Bu da hasta takibinde ve yasal uygulamalarda yarar sağlar[29].



Cihazın değer aralığı 0-100 arasında olsa da genellikle ölçümler 40-80 arasında dağılım gösterir.Yapılan bazı klinik çalışmalar sonucunda implant stabilitesinde kabul edilebilir değer aralığı 55-85 ISQ arasında bulunmuştur[27]. Dental implant stabiliteilerinin ostell cihazıyla ölçüldüğü bir derlemede yeterli implant stabilitesi için 55 değerinin üzerindeki değerlerin kabul edilebildiği üzerinde durulmuştur [30].

Nedir ve ark.'nın, Osstell cihazının tanı koymadaki etkinliğini belirlemek için yaptıkları çalışmada ise RFA ölçümünün mobil implantların belirlenebilmesi kapsamında bir tanı koyma aracı olamayacağı, ayrıca implant stabilitesi için güvenilir olan ISQ taban değerinin 47 olduğu, implantlar yerleştirildiği anda ölçülen ISQ değeri 49 dan az olan implantlarda yükleme için en az 3 ay beklenilmesi gerektiği ancak bu değer 54'den daha büyük olması durumunda immediyat yükleme yapılabileceğini bildirmişlerdir [31].

Friberg ve ark., başlangıç ISQ değeri  $> 70$  ise implantların geçici bir süre için daha düşük değerler verseler bile daha sonra mutlak stabil hale geldiklerini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, başlangıç ISQ değeri 60-65 aralığında olan implantların sıkı bir takibe gerek olmaksızın stabil kalabildikleri ya da hafif düşüş gösterebildikleri; ISQ değeri  $<60$  olan implantların ise, zamanla artış gösterebilecekleri vurgulanmıştır [32].

## **2.3.İmplant Uygulamalarında Başarı ve Başarısızlıklar**

### **2.3.1. İmplantların Başarı Kriterleri**

İmplant uygulamalarında uzun dönem klinik başarı, implantın primer stabilitesi ve yumuşak doku bütünlüğünün devamına bağlıdır.Primer stabilite, osseointegrasyon miktarına bağlı olup osseointegrasyonun sağladığı yapısal ve fonksiyonel temasın bozulması implant tedavilerinde de başarısızlıklara neden olur.

İmplantın başarısında Albrertsson ve Zarb'ın belirttiği kriterler en çok kabul gören kriterler olup bunlar sırasıyla;

- 1) İmplantlarda klinik olarak mobilite olmamalıdır,
- 2) Radyografide periimplantal bölgede radyolüseni olmamalı,
- 3) Birinci yıldan sonra İmplant etrafındaki dikey yöndeki kemik kaybı maksimum 0,2 mm.'den fazla olmamalıdır,
- 4) Fonksiyondaki implantta ağrı, parestezi, nöropati gibi bulgular olmamalı,
- 5) İmplant üstü protezlerde sağ kalım oranları ilk 5 yılda minimum %85, 10 yıl sonunda ise %80 olmalıdır.

Alberktsson ve ark.'nın implantta başarı kriterleridaha sonraAmerikan Periodontoloji Akademisi (APA)tarafından 2000 yılında modifiye edilmiştir. Buna göre;

- 1) Ağrı, enfeksiyon, nöropati, parestezi gibi major semptomlar olmamalı,
- 2) İmplant mobilitesi olmamalı,
- 3) Radyografide ilerleyen bir radyolüseni gözlemlenmemeli,
- 4) İmplant yerleştirilmesini takip eden ilk yıl sonrası yıllık 0,2mm'den az kemik kaybı gözlemlenmeli,
- 5) Protetik restorasyonu hasta ve hekimi memnun etmelidir[33].

Uluslararası Oral İmplantologlar Kongresinde (2007) İmplant Başarı Kalitesi sınıflaması oluşturulmuştur.

Sınıflamayagöre klinik tablo üç başlıkta değerlendirilmektedir; başarılı, sağ kalan,başarısız implantlar.Başarılı implantlar sınıfında minimum 1 yıl süreyle protetik restorasyona dayanak olmuş, sağ kalan başlığı altında optimum denemiyecek ancak fonksiyonda olan implantlar ve başarısız implant sınıflaması ise veya uzaklaştırılması gereken ya da kaybedilen implantları tanımlamaktadır[34].

### **2.3.2. İmplant Uygulamalarında Komplikasyonlar ve Başarısızlıklar**

Uluslararası Oral İmplantologlar Kongresi Pisa Toplantısında alınan kararlara göre implantta başarısızlık kavramı kaybedilen yada ağız ortamında uzaklaştırılacak kadar kötü durumdaki implantlar için kullanılır. İmplant komplikasyonu tanımı ise

tedaviden sonuç alınmadığı ya da protez tesliminden sonra ek tedavi gerektiren durumları kapsar[1].

İmplantların başarısızlığı ile ilgili risk faktörleri ana başlık olarak hekim, implant ve konakla ilişkili faktörler olarak üçe ayrılabilir.

### **2.3.3. Hekim Kaynaklı Risk Faktörleri**

İmplant yerleştirilmeden önce klinik ve radyolojik incelemeler rutinde kullanılan tetkik yöntemleridir. Radyografiler implantın uygulanacağı bölgedeki kemiğin yoğunluğunu, kalitesini ve miktarını incelemede ve kemiğin mandibular kanal ve maksiller sinüs gibi komşu anatomik yapılar ile ilişkisini incelemede kullanılmaktadır[35].Radyolojik teknikler periapikal radyografiler, panoramik radyografiler, bilgisayarlıtomografi ve manyetik rezonansgörüntülemedir. İntraoral radyografilerin yaklaşık %14'lük büyütme (magnifikasyon) gösterdiği Panoramik radyografilerin ise bu büyütme oranı yaklaşık %25 civarında olduğu rapor edilmiştir ki her iki radyografik yöntemdede kesin ölçümler için bazı hazırlıklar kalibrasyonlar gerekmektedir [36].

Panoramik ya da ağız içi filmlerin yukarıda bahsedilen problemlerinden ötürü gerekli görüldüğü takdirde bilgisayarlı tomografi ya da dental volümetrik tomografi gibi daha üst düzey radyografi yöntemlerinden faydalanılabilir.

İmplant tedavisi multidisipliner bir tedavi olup tedavinin başarısı hastayla riskleri paylaşmaktan iyi bir iletişim ve işbirliğinden geçmektedir[37].

İmplant cerrahisi sırasında karşımıza çıkan önemli sorunlardan biri iyi bir irrigasyonla yapılmayan frezleme işlemi sonucunda kemikte açığa çıkan ısının hasar oluşturmasıdır. Kemiğin 1 dakika boyunca 47°C sıcaklığa maruz kalması sonucunda kemik dokuda nekroz gelişir[38].

Protez ile ilişkili planlama hataları implant başarısını etkilemektedir. Kron genişliği, okluzal düzlemin uyumu gelen oklüzal kuvvetlerin kontrollü dağılımını sağlar.Artmış okluzal yükler implantlarda mekanik hasarlara ve peri-implant kemikte mikro çatlaklar gibi biyolojik hasara vekomplikasyon kotrol altına alınmazsa osseointegrasyonun kaybına yol açar. İyi planlanmış bir protezde okluzal kuvvetler implantın uzun aksına

paralel gelmelidir.Lateral ve oblik kuvvetler yıkıcı kuvvetler olup bu kuvvetlerin protez dizaynında minimuma indirilmesi gereklidir[38].

### **2.3.4. İmplant Materyali İle İlgili Risk Faktörleri**

#### **Dental implant materyalinin karakteri**

İdeal dental implant materyalinde aranan özellikler şöyledir;

- 1)Biyoyumlu olmalı,
- 2) Protetik fonksiyon için dayanıklı olmalı,
- 3) İmplant çevresindeki dişeti ve kemiğe adapte olabilmeli,
- 4) Oklüzal kuvvetleri implant çevresindeki kemiğe uygun olarak iletebilmeli,
- 5)Çeşitli peri-implant mikrobiyal birikimlere dirençli olmalıdır[39]

Gerçekte hiçbir dental implant sistemi tüm kriterleri karşılayamaz. Bu faktörlerin arasında en önemlisi implantın biyoyumlu olması ve implantın uygun konak cevabı göstermesidir ki biyoyum göstermeyen implant materyalinin kullanımı uygunsuz konak cevabını başlatarak implant başarısızlığına sebep olur.İmplant biyoyumluluğunu geliştirmek için birçok kaplama teknikleri geliştirilmiştir.Bu kaplamalar; titanyumoksit (TiO<sub>2</sub>), seramik kaplama, elmas kaplama şeklinde sınıflandırılabilir.Günümüzde uygulanan birçok dental implant materyali insan dokularına biyoyumludur.Bu dental implantlar genellikle titanyum, titanyum-aliminyum vanadyum(Ti-6Al-4V),krom-kobalt-molibden karışımı olabilmektedir.

Kullanımları kanıta dayalı ve yüksek başarı oranlarına sahiptir[36].

#### **Yüzey Özellikleri**

İmplant yüzeyi boyun ve gövde kısmında farklı özelliklerde olup boyun kısmında bakteriyel birikimi önlemek amacıyla parlak yüzeyli bir alan oluşturulurken, gövde bölümünde osteoblast adezyonu ve ossointegrasyonu artırmak için pürüzlü yüzeyler tercih edilir ayrıca gövde şekilleri tutuculuk istenen bölgelere özel olacak şekilde konik ve silindirik gövde şeklinde de olabilmektedir [40].

Gövde kısmındaki pürüzlülüğün yanında daha iyi osseointegrasyon değerleri için implant yüzeyinin çeşitli tekniklerle özellikleri geliştirilmiştir. Titanyum plazma sprey veya hidroksiapatit kaplamalar en çok tercih edilen yüzey modifikasyon yöntemleridir[41].

### 2.4.3.Konak ile İlişkili Risk Faktörleri

#### Lokal Risk Faktörleri

Biyomekanik okluzal yükleme optimal şartlarda yapılan bir implant ve üst yapı olsa bile periimplant kemik kayıpları kaçınılmazdır.Bu durum periimplantal ve periodontal dokuların karşılaştırılmasıyla açıklanabilir.Dişlerde periodontal ligament varlığı okluzal kuvvetlere karşı periodontal dokuları korurken, aynı durum dental implant ve kemik arayüzündeki aşırı yüklerin karşılanması için geçerli olmamaktadır[42].

Sonuç olarak aşırı okluzal yükler periimplantal kemik dokuda gerilmeye neden olmaktadır ve bunun sonucunda alveoler kemikte oluşan aşırı yükleme ile kemikte mikro fraktürler oluşur[43].

Periimplantal dokular hücresel ve vasküler bakımdan periodontal dokularla kıyaslanıldığında daha zayıftır. Bu zayıflıkta peri-implant dokularda oluşan bir hastalığın periodontal dokulara göre daha hızlı ilerlemesine neden olabilir[44]. İmplant etrafındaki kollajen liflerin zayıf olması ve kan desteğinin az olmasından dolayı periimplant mukoza plağa bağlı enfeksiyona oldukça yatkındır. Periimplant enfeksiyonlarda doku yıkımı nedeniyle multifaktöriyel olmakla birlikte, bakteriyel enfeksiyon temel faktördür.

Periimplant enfeksiyonlardaki bakteriyel biyofilmin içeriği , dişte görülen biyofilm tabakası ile oldukça benzerlik gösterir . Sağlıklı periimplant mukozada daha çok gram (+) fakültatif koklar veçomaklar baskındır. İmplant yerleştirilmesini takiben ilk 30 dakika içinde mikroorganizmaların bölgede erken kolonizasyonu görülmektedir. Erken kolonizasyon içinde *Aktinomiçes* ve *Veillonella* türleri önemli yer tutar.Periimplant bakteriyel kolonizasyon zamanla organize oldukça ortamda gram (-) mikroorganizmaların sayısı artış gösterir ve baskın duruma gelirler . Özellikle A.

*actinomycetomcomitans*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *T. forsythus*, *E. corrodens* ve *T. denticolagibi* patojenitesi yüksek Gram (-) bakteriler sayıca artış gösterir[45]. Periodontal ve periimplant yumuşak dokuların birçok ortak özelliği olmasıyla beraber periimplantal dokularda kollajen fibrillerin yerleşimi, daha fazla kollajen içeriği olması ve daha az sayıda fibroblast varlığı gibi farklılıklar vardır, ayrıca periimplant mukoza, plak enfeksiyonuna karşı skar dokusu oluşturma eğilimindedir[46].

### **Periimplant mukozitis**

Periimplantal mukozal dokularla sınırlı geri dönüşümlü inflamatuvar lezyonlara verilen isimdir. Üç aşamada görülür.

#### 1) Erken Periimplant Mukositis:

Erken periimplant mukositis fazında , supragingival plak bakterileri öncelikle birleşim epitelinin yapısında ve subepitelial bağ dokusu ataçmanında değişiklik yaparlar. Bu sırada non-spesifik immün cevap devrededir. Bakterilerden salgılan lipopolisakaritler birleşim epitelinden interlökin-8 (IL-8) salgılanmasını uyarırlar. Daha sonra bölgeye polimorfonükleer lökositler (PMNL), nötrofiller, makrofajlar, T lenfositler ve plazma hücreleri hücum eder ve birleşim epiteli ile bağ dokusu ataçmanı arasında kollajen yapı yıkılmaya başlar . Ancak birleşim epiteli henüz apikale göçmeye başlamamıştır[47].

#### 2) Yerleşmiş Periimplant Mukositis:

Plak akümülyasyonun devam etmesiyle inflamatuvar içerik lateral ve apikale doğru yayılmaya başlar . Bu fazda birleşim epitelinin apikale göçü başlamıştır . Birleşim epitelinin apikale göçüyle birlikte periimplant cep minimal düzeyde prolifer olmaya başlar. Non-spesifik immün cevap yerini lenfositler ve plazma hücrelerinin etkisiyle spesifik immün cevaba bırakır . Çevre dokularda özellikle kollajen yapıda yıkım hızlanmıştır. Ancak bu fazda kemik yıkımı söz konusu değildir[48].

#### 3) İlerlemiş Periimplant Mukositis:

İlerlemiş lezyonda gerçek periimplant cep oluşumu ve subgingival biyofilmin organizasyonu karakteristiktir. Ayrıca enfeksiyonun iyice apikale ilerlemesi de bu fazda görülür. Bu fazda cep epitelinin ülserasyonunu takiben birleşim epitelinin iyice apikale

göçü ve subepitelial bağ dokusu ataçmanında yıkım görülmektedir . Mikroorganizmaların doku içine ilerlemesi ve proliferasyonu ile abse oluşumu da görülebilir. Ayrıca bu fazda PMNL yerini plazma hücrelerine bırakmıştır . Gram (-) bakterilerden salınan lipopolisakkaritlerin makrofajları stimule etmesiyle prostoglandinlerin, sitokinlerin ve matriks metalloproteinazların (MMP) üretimi ve salınımı artar . Yine bu fazda MMP'lerin ve prostoglandinlerin etkisiyle ekstrasellüler matrikste ve bağ dokusu ataçmanında ileri d düzeyde yıkım görülür. Yine bu fazda tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), IL-1 ve prostoglandinlerin etkisiyle osteoklastlar stimule olurken periimplant çevresi kemikte yıkım başlar[48].

### **Periimplantitis**

Periimplant mukozitisin ilerlemesi sonucunda, implantta boyun bölgesindeki kemikte kayıp ile başlayıp daha sonra radyografide belirgin kemik kaybına kadar ilerleyen lezyondur[49].

Periimplant mukozitis tablosunda bakteriyel dental plak en önemli etiyolojik faktördür ve bu tablo klinik olarak gingivitise benzer[50].

Mombelli ve ark. periimplantitisin klinik göstergelerini aşağıdaki gibi tanımlamıştır.

- 1) Radyografide görülen vertikal kemik kaybı
- 2) Periimplantal cep formasyonu
- 3) Sondlama kanama
- 4) Mukozada hiperemi ve ödem
- 5) Hastalarda ağrı yönünde bir semptom bulunmaması[51]

Periimplantitis ve periodontitisteki dental plak, hem içerik hem de miktar açısından benzer olduğu için klinik olarak birbirine yakın tablolardır[52]. Periimplant cep 6 noktadan (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, mezioral, midoral ve distooral) sondlandıktan sonra 15 saniye içerisinde kanama görülüyorsa sondlamada kanama bulgusu vardır . Ancak sondlama yaparken mukozayı travmatize etmemek son derece önemlidir çünkü sondlamada kanama bulgusu olmadığı halde travmaya bağlı kanama görülebilir, bu da teşhiste yanıltıcı olabilir . Cep epitelini travmatize etmemek için de sondlama kuvveti 0.25N'u geçmemelidir. Sağlıklı periimplant dokuda , fizyolojik cep

derinliğinin 3 mm'yi aşmaması beklenir ve sondlama sırasında uygulama açışı , kuvveti, periodontal sond tipi, implantın dizaynı gibi değişkenlerden etkilenir[53].

Ayrıca sondlamayla dişeti çekilmesi ve klinik ataçman seviyesi de incelenir . Sondlama ile ölçülen cep derinliği, dişeti çekilmesi ve klinik ataçman seviyesi, implant tedavisinin idame fazında hastanın takibi ve periimplant sağlık teşhisi için güvenilir ve hassas bir parametredir.

[54].

Tükürük ile kıyaslandığında , dişeti oluğu sıvısı plağa karşı konak yanıtının şeklini ve şiddetini yansıttığından içeriğinin tespiti lokal çevredeki değişikliklerinin takibinde güvenilir bir yöntemdir. Enflamasyon durumunda dişeti oluğu sıvısında artış meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda cep sıvısının hacmi ile kemik kaybı arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir.Pü oluşumu; nötrofil, PMNL, doku artıkları ve serum içeren inflamatuvar vücut sıvısıdır . Pü oluşumu ve süpürasyon varlığı, ortamda enfeksiyon varlığına dair önemli bir delildir . İlerlemiş periimplant enfeksiyonlarda pü o luşumu klinik olarak gözlenir. Dental implantlarda mobilite olması, osseointegrasyonun tamamıyla kaybının dolayısıyla aşırı kemik kaybının bir g östergedir. Bir implant mobil ise yapılacak tedavi implantın bir an önce çıkarılmasıdır[55].

İmplant çevresi dokularda plak kaynaklı lezyonların sınırlanması periodontal dokulara göre daha zordur[56].

Ericsson ve ark. 3 aylık plak birikimine karşı periodontal ve periimplantal dokuların cevabını değerlendirmişlerdir. Her iki dokudaki inflamasyonun birçok ortak özelliği olmasıyla beraber periimplant dokulardaki enflamasyonun apikale uzantısı, periodontal dokulara göre çok daha belirgindir[57].

#### **2.4.4. Periimplantal Doku Yıkımına Neden Çevresel ve Sistemik Faktörler**

##### **Sigara, tütün kullanımı.**

Nikotin hücre çoğalmalarını durdurur ve hücre bazında sitotoksik bir maddedir. Sigaranın implant başarısına etkisi ile ilgili yapılan retrospektif bir çalışmada implant kaybı ile sigara kullanımı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.Toplam 540 hastada 6



yılı tamamlamış 2194 implant çalışmaya dahil edilmiştir. Sigara içen hastalara toplam 1804 implant, sigara içmeyenlere ise 390 implant yerleştirilmiştir. 6 yıllık sürecin ardından sigara kullanan hastalara yerleştirilen 390 implantın, 44'ü kaybedilmiş (%11.28), sigara kullanmayan hastalara yerleştirilen 1804 implantın ise 86'sı başarısız olmuştur (%4.76). Her iki grupta kullanılan implant sayıları arasında fark bulunsa da çalışma sonuçları sigara içenlerde implant başarısının anlamlı olarak azaldığını göstermektedir [58]. En son yapılan insan çalışmaları sigaranın periimplantitis için risk faktörü olduğu fakat implant kayıplarında sigara kullanımının anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir[59]. Ayrıca erken dönem ve uzun dönem implant sağkalım kriterlerinde sigaranın da rol oynadığı, fakat bu etkinliğinin tek başına olmayıp diğer sistemik ve lokal faktörlerden de etkilenebildiği çalışmalarda gösterilmiştir[60].

### **Parafonksiyonel alışkanlıklar, brüksizm**

İmplant destekli restorasyon planlamasında brüksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıkları olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, yapılan çalışmalarda implantlarında kırıkları görülen hastaların %77'sinden fazlasında brüksizm saptanmıştır[44].

### **Sistemik hastalıklar**

İmplant başarısızlığı ile ilgili sistemik faktörleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

- Diabet,
- Romatolojik Hastalıklar,
- Metabolik Kemik Hastalıkları,
- Nörolojik Hastalıklar,
- Böbrek Hastalıkları,
- Kortikosteroid Tedavisi,
- Hiperlipidemi,
- Kemoterapi ve Radyoterapi [37]

Diabet periodontal hastalık için bir risk faktörüdür. Hastalığın patogeneğinde dokularda, kollajen sentezi baskılanır ve MMP üretimini artar, artan MMP miktarı ise

dokularda kollajen yıkımını artırır.Bununla beraber diabet tablosu kontrol altına alınmış hastalarda dental implant uygulamaları bir kontrendikasyon oluşturmaz[61].

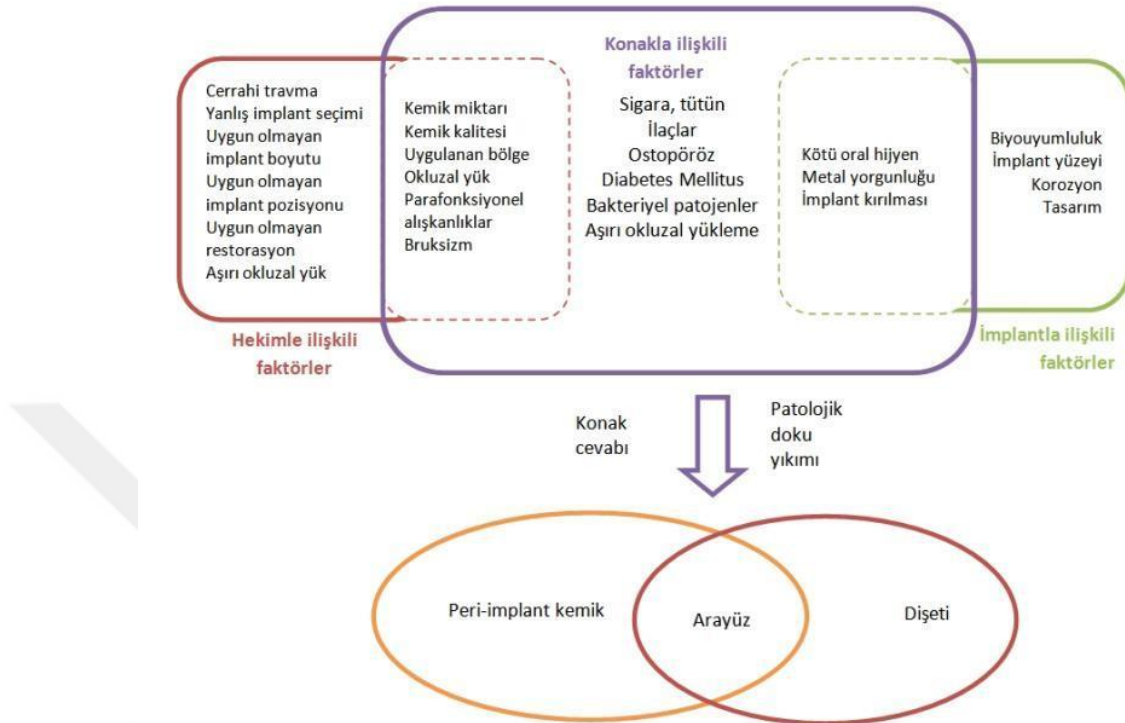
Osteoporoz Avrupa, Japonya ve Amerika'da 75 milyon insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır.Amerika'da yılda 2 milyon kişide osteoporoze bağlı kemik kırıkları görüldüğü saptanmıştır[36]. Osteoporozda düşük kemik kalitesi, kemik çatlaklarına sebep olan mikromimari bozukluklar ve artmış kırık riski gibi klinik patolojiler gözlenmekte olupgenetik predispozisyon,sistemik ve lokal hormonların düzeylerindeki değişimler ve bunların çevre faktörleriyle etkileşimi osteoporozün patojenik faktörlerini oluşturur.Hem maksilla hem mandibula osteoporozden etkilenebilir[62].

Bu durumun periodontal hastalıklar ve implant başarısızlıklarında risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir. İmplantın uygulanacağı bölgedeki lokal kemik kalitesi osteoporoz hastalarındaki genel periferal kemiklerdekine göre daha hassas bir prognostik faktör oluşturmaktadır [63].

Kemoterapide kullanılan kortikosteroidler artan kemik rezorpsiyonu ve osteoklast oluşumunu stimule ederek iatrojenik osteoporoza sebep olur.Kemik üzerinde yan etkilere sahip diğer ilaçlar doksorubisin ve metotreksat gibi osteoblastları inhibe eden, kemik formasyonunu azaltan kemoteröpatik ajanlardır[64].

Yapılan bir çalışmada; radyoterapinin implant başarı oranını kısadönemde etkilemediği rapor edilmiştir.Diğer başka bir çalışmada ise implant başarı oranının radyoterapi sonrasında daha düşük olduğu gözlenmiştir[65].

Bazı risk faktörleri birbirlerine etki ederek implant çevresindeki yıkım olayına bağımsız veya ortaklaşa tesir edebilmektedir. İmplant çevresindeki dokunun yıkımının esas patolojik sebebi uygunsuz konak cevabı sonucunda periimplant destek dokuda oluşan ilerleyici kayıptır[36].



Şekil 2.4: Perimplantal doku yıkımı ile ilgili faktörler ve etkileşimleri

## 2.5. Lipidler

### 2.5.1. Lipidlerin Yapısı

Lipidler kimyasal olarak yağ asitleri ve kompleks alkol moleküllerinin birleşmesi ile oluşmuşlardır. Birçok canlıda hücre membranının temel taşlarını lipidler oluştururlar. İnsan metabolizmasında en önemli görevleri gerektiğinde hücre zarının yapıtaşını oluşturmaları, enerji kaynağı olarak kullanılır ve vücut ısısını korumalarıdır. Lipidler kabaca 5 grup altında sınıflandırılır:

- 1) Yağ asitleri: Kısa zincirli 2–6 karbonlu, orta zincirli 6–10 karbonlu, uzun zincirli 12–24 karbonlu
- 2) Sterol türevleri: Kolesterol ve kolesterol esterleri, steroid hormonları, safra asitleri, D vitamini
- 3) Gliserol esterleri: Tigliseridler ve fosfolipidler
- 4) Sfingozin türevleri: Sfingomiyelin ve glikosifingolipidler

## 5) İzopren Türevleri (Terpenler): A, E ve K vitaminleri[66]

### **Yağ Asitleri**

Yağ asitleri alifatik karboksilik asitlerdir ve doymuşluk derecesine göre sınıflandırılırlar. Doymuş yağ asitleri bir alkil grubu içerir ve karbon atomları arasında çift bağ içermezken monounsature yağ asitleri bir çift bağ içerirler. Poliunsature yağ asitleri ise karbon zincirlerinde birden fazla çift bağ içerirler. Memelilerde bulunan doymamış yağ asitlerinin hepsi *-cis* konfigürasyonundadır. Yağ asitleri özellikle yağ dokusu olmak üzere tüm hücrelerde trigliserid olarak depolanır. Trigliserid yapısını gliserol ve yağ asitleri oluşturur ve yağ asitleri genelde doymuş yağ asitleridir. Yağ dokusu dışındaki tüm dokularda trigliserid sentezinin en önemli yapı taşı gliserol molekülüdür. Adipositler gliserol kinaz enzimi içermezler ve trigliserid sentezi için glikolizin bir ara ürünü olan dihidroksiaseton fosfat (DHAP) molekülünü kullanırlar. Bu yüzden adipositler trigliserid sentezi için glikolize ihtiyaç duyarlar.

### **Fosfolipidler**

Fosfolipidler polar bir baş ile polar olmayan kuyruk kısımlarından oluşur ve bazik bir gruba fosfotidik asit veya 1,2-diaçilgliserol eklenmesi ile sentezlenirler. Fosfotidilkolin (lesitin), fosfotidilgliserol, fosfotidiletanolamin, fosfotidilserin ve fosfotidilinositol olarak sınıflandırılırlar. Temel olarak hücre membran yapısını oluştururlar. Ayrıca doğumdan sonra akciğerlerde alveollerin yüzey gerilimini azaltan surfaktan molekülünün yapı taşını oluştururlar (fosfotidilkolin veya lesitin).

### **Sfingolipidler**

Fosfolipidler gibi polar bir baş ve nonpolar kuyruk bölümlerinden oluşan diğer bir lipid grubu da sfingolipidlerdir. Sfingolipidlerin içinde 2 farklı lipid grubu daha vardır.

- 1) Sfingomiyelin,
  - 2) Glikosfingolipidler (serebrozidler, sulfatidler, globosidler ve gangliozidler).
- Sfingolipidler tüm hücre membranlarının yapısında bulunmakla beraber temel olarak miyelin kılıfının yapısını oluştururlar. Sfingolipidler insanda eritrositlerdeki A, B, O kan

grubu antijenlerinin ve yeni doğanda akciğerlerin kollebe olmasını engelleyen surfaktan molekülünün yapısını oluşturmaları bakımından önem teşkil ederler.

### **Kolesterol**

Kolesterol organizmanın en önemli biyolojik moleküllerindendir. Yapısal ve fonksiyonel görevleri vardır. Hücre membranının önemli bileşenlerindendir. Steroid yapılı hormonların ve D vitaminin ön maddesidir. Kolesterol yıkım ürünü safra asitleri, yağların sindirimi için gereklidir. Kolesterol hem dışardan diyetle alınır hem de organizmada denova sentezi ile elde edilir. Kolesterol ve hücrelerde salınım şekli olan kolesterol esterler lipoprotein partikülleri ile taşınır.

### **Lipoproteinler**

Plazma lipoproteinleri apoprotein olarak adlandırılan bir grup özgün protein ve lipidlerin moleküler kompleksleridir. Lipoproteinler suda çözünmeyen lipidlerin çözünür lipid ve protein kompleksleri şeklinde kanda taşınma şekilleridir. Lipoproteinler lipid, trigliserid, kolesterol esterleri, serbest kolesterol ve fosfolipitlerden meydana gelir. Genel olarak, yapılarında lipoproteinlere özgü proteinler olarak bilinen on değişik apoprotein bulunmaktadır. Klinik açıdan önemli olan ve plazmada saptanabilen beş ana lipoprotein grubu vardır. Bunlar; şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) dir. Böyle bir sınıflandırma daha çok lipoproteinlerin yoğunluklarına göredir. Yoğunluklarına dayalı sınıflamaya ek olarak lipoproteinler elektroforetik alandaki göçlerine göre  $\alpha$  -lipoproteinler (HDL),  $\beta$  - lipoproteinler (IDL ve LDL) ve pre- $\beta$  lipoproteinler (VLDL) olarak gruplandırılabilirler.

### 2.5.2. Lipid Metabolizması

İnsan organizması için gerekli yağ asitlerinin büyük kısmı besinlerle dışarıdan sağlanır. Ancak, başta karaciğer olmak üzere beyin, böbrek, meme bezi ve yağ dokusu gibi çeşitli dokularda de nova yağ asidi sentezi yapılır [67].

Lipid metabolizmasında görev alan en önemli iki organ karaciğer ve yağ dokusudur.

Karaciğerin lipid metabolizmasındaki başlıca rolü;

- 1) Yağların ve yağda çözünen vitaminlerin bağırsaktan emilimine yardımcı olan safra tuzlarının duodenuma salgılanması,
- 2) Karaciğere gelen yağ asitlerinden trigliserid sentezlenmesi,
- 3) Yağ asitlerinin oksidasyonu ile enerji salınması,
- 4) Yağ asitlerinden fosfolipid ve kolesterol esterlerinin sentezlenmesi olarak özetlenebilir [66].

Bağırsaktan emilen yağlar karaciğere şilomikron kalıntıları şeklinde gelirler ve burada trigliserit, monogliserit, yağ asidi ve gliserole parçalanırlar. Karaciğerden salınan trigliseridler VLDL partikülleri ile kaslara taşınarak enerji verirler veya yağ depolarında birikirler. Trigliserid içeriğini dokulara veren VLDL partiküllerinin hacimleri küçülür, yoğunlukları artar ve LDL'ler oluşur. LDL'nin görevi karaciğerden dokulara kolesterol taşımaktır [68].

Karaciğer, kolesterolü hem metabolize eden hem de atılımını sağlayan tek organdır. Karaciğerden salınan HDL kolesterolün fazlasını dokulardan ve diğer plazma proteinlerinden alır ve yıkım için karaciğere taşır. Lipid metabolizmasında rol alan diğer bir organ ise yağ dokusudur. Adipoz dokuda yağ asitleri trigliserid olarak depolanırlar ve organizmanın başlıca yakıt kaynağı olarak görev yaparlar. Adipoz dokuda trigliseridler Açıl-CoA ve Gliserol 3-Fosfattan sentezlenir. Trigliseridlerin lipolizi sonrası oluşan serbest yağ asitlerinin bir kısmı plazmadan albumine bağlı olarak taşındıkları beyin, eritrositler ve böbrek üstü bezi medullası dışındaki dokularda enerji elde edilmesi için okside edilir. Bir kısmı Açıl-CoA'ya dönüşür ve Gliserol 3-Fosfat ile tekrar esterlemesi sonucu trigliseridler meydana gelir. Dolayısıyla yağ dokusunda lipoliz ve esterleme

devamlı bir siklus halindedir. Adipoz dokuda adrenalin, noradrenalin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya glukagon tarafından hormona duyarlı lipazı aktifleştirerek depoladıkları trigliseridleri serbest yağ asidi ve gliserol halinde salarlar. İnsülin hormonu ise hormona duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek adipoz dokuda serbest yağ asidi ve gliserolün çıkışını azaltır. Ayrıca yağ dokusu hücreleri glikozu sadece insulin varlığında aldığından eksikliğinde Gliserol 3-Fosfat sentezleme kapasitesini kısıtlayarak trigliserid sentezini baskılamaktadır[67, 68].

## 2.6. Hiperlipidemi

Klinik veya deneysel olarak serum lipidlerinin kan düzeylerinin yükselmesi ile karakterize tablo hiperlipidemi olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde hiperlipidemisinin prevalansı 1990 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan araştırmada %35 olarak görülmüştür. Serum lipidlerinin yükselmesi ile ateroskleroz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin ortaya konulması ile hiperlipidemi konusunun popülaritesini arttırmıştır. Son 15 yılda yapılan çalışmalar ile lipoproteinlerin alt gruplara ayrılması ve özellikle de LDL kolesterol ile endotel arasındaki etkileşimin çözülmesi aterosklerozun etiyopatogenezinin aydınlatılmasına sebep olmuştur [69]. Hiperlipidemi genel olarak primer ve sekonder hiperlipidemi olarak iki grup altında incelenebilir.

**1) Primer(ailevi) hiperlipidemi:** Genetik bozukluklar, kalıtımla aktarılan bir takım genlere bağlı ortaya çıkan ve hayatın daha erken dönemlerinde bulgu veren bir hastalık grubudur. Ailesel hiperkolesterolemi, ailesel kombine hiperlipidemi, ailesel hipertrigliseridemi ve ailesel disbetalipoproteinemi gibi değişik alt gruplar altında incelenir[70].

**2) Sekonder hiperlipidemi:** İki grupta incelenir;

a) Hipertrigliseridemi: Primer nedeni en başta obezite, alkol kullanımı ve diyabetin kötü regülasyonudur. Karbonhidratların fazlasının yağa dönüşümü olarak karşımıza çıkar ki tehlikeli bir durumdur.

b) Hiperkolesterolemi: Yanlış beslenme, kolestazis, nefrotik sendrom, hipotiroidi, ilaçlar neden olarak sıralanabilir.

Hiperlipidemi, ksantomlara, ksantelesmalara, yağlı karaciğere (özellikle trigliseridemilerde), pankreatite (hipertrigliserdemilerde Trigliserid (TG)> 500 mg/dl ise risk artmaya başlar) ve hiperkolesterolemiye bağlı ateroskleroza, koroner kalp hastalığı ile beyin damar hastalığı gibi klinik bulgulara neden olur[71].

Hiperlipideminin teşhisi için serum lipid düzeyinin, 20 yaş üstü bireylerde her beş yılda bir ölçümü gerekmektedir. Ölçümlerde dikkat edilmesi gereken husus lipid düzeyinin yemek zamanlarına göre günlük değişmeler göstermesidir. Amerikan ulusal kolesterol eğitim programının (National Cholesterol Education Program) hazırladığı klavuz programda kronik kalp hastalıkları(KKH) açısından risk faktörleri olarak ; 44 yaşın üzerinde erkek ve 54 yaşın üzerinde kadın olmak , erken koroner hastalığı aile hikâyesinin varlığı, sigara içmek, hipertansiyon, diyabet ve obeziteyi belirlemiştir[72] (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Hiperlipidemi için biyokimyasal değer aralıkları



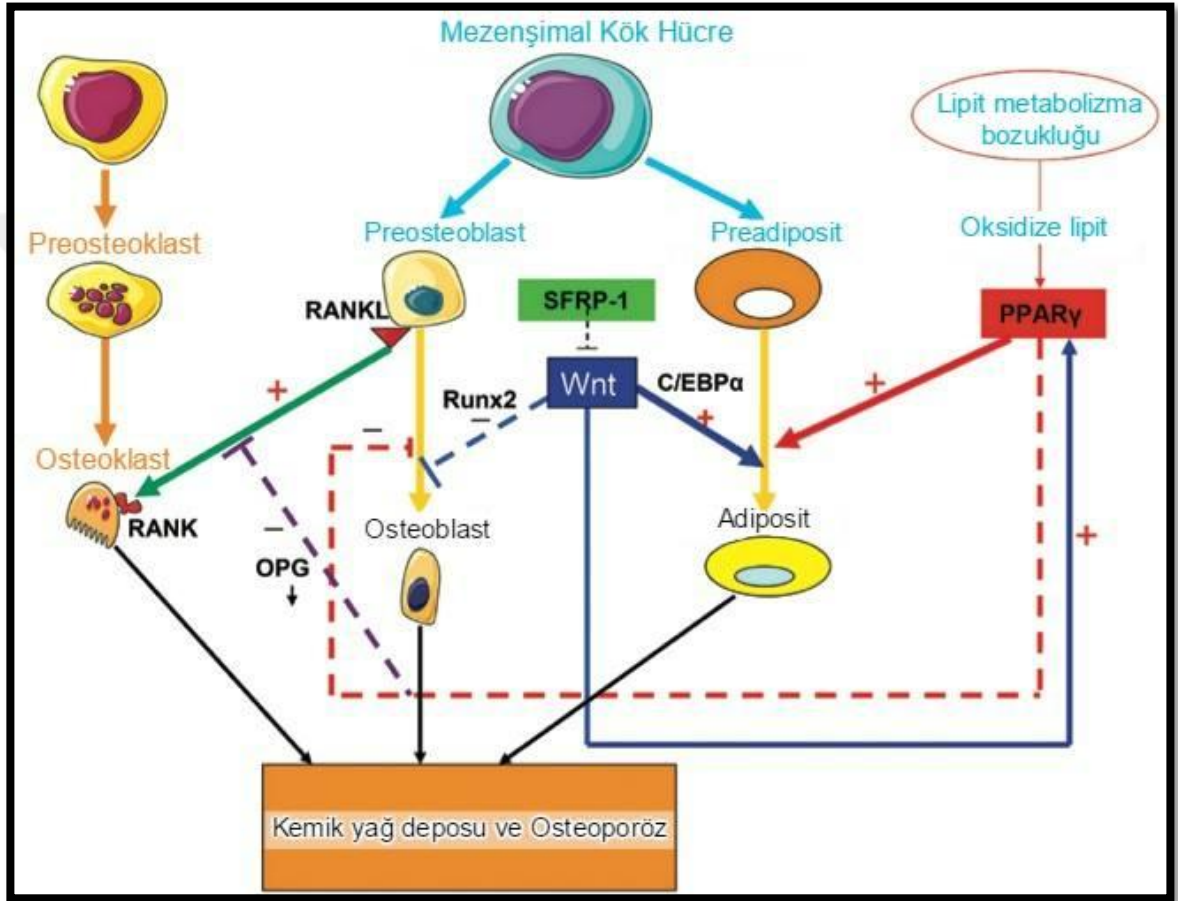
<b>Total kolesterol</b>	200 mg/dl'den düşük	Normal
	200-240 mg/dl	Sınırdan yüksek
	240 mg/dl'den yüksek	Yüksek
<b>LDL kolesterol</b>	100 mg/dl'den düşük	Normal
	100-130 mg/dl	Sınırdan yüksek
	130 mg/dl ve üzeri	Yüksek
<b>HDL kolesterol</b>	40 mg/dl'den düşük	Azalmış
	40-60 mg/dl	Normal
	60 mg/dl'den yüksek	ideal
<b>Trigliserid</b>	150 mg/dl'den düşük	Normal
	150-200 mg/dl	Sınırdan yüksek
	200 mg/dl'den yüksek	Yüksek

Hiperlipidemisinin kemik metabolizmasına olumsuz etkilerini gösteren birçok çalışma olmakla birlikte bazı çalışmalarda da hiperlipidemisinin primer veya sekonder mekanizmalarla kemik miktarını ve kalitesini, sağlamlığını etkilediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Literatürdeki çalışmalarda hiperlipidemisinin direkt olarak kemik iliği içindeki kemik iliği kök hücrelerinden osteoblast, osteoklast ve adipositlere farklılaşan yolu değiştirerek kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebileceğinden kemik iliğinin fiziksel ve kimyasal yapısını değiştirebileceği öne sürülmüştür [73, 74].

Böylelikle zaten hiperlipidemi özellikle postmenapozal dönemde değişen kemik dansitesinde ve kalitesinden primer sorumlu tutulmaktadır[75].

Özellikle bu sistemlerin mekanizmasını inceleyen en önemli çalışmalardan biri kemik iliği mezenşimal hücre havuzunda sinyal mekanizmalarının gösterildiği çalışmadır. Buna göre adipositlerin ve osteoblastların aynı yolaktan köken aldıkları artan hiperlipidemiye bağlı olarak osteoblast ve osteoprotegerin (OPG) mekanizmasının baskılandığı buna bağlı olarakta adiposit ve osteoklast mekanizmasının aktive olduğu kemikte rezorpsiyon

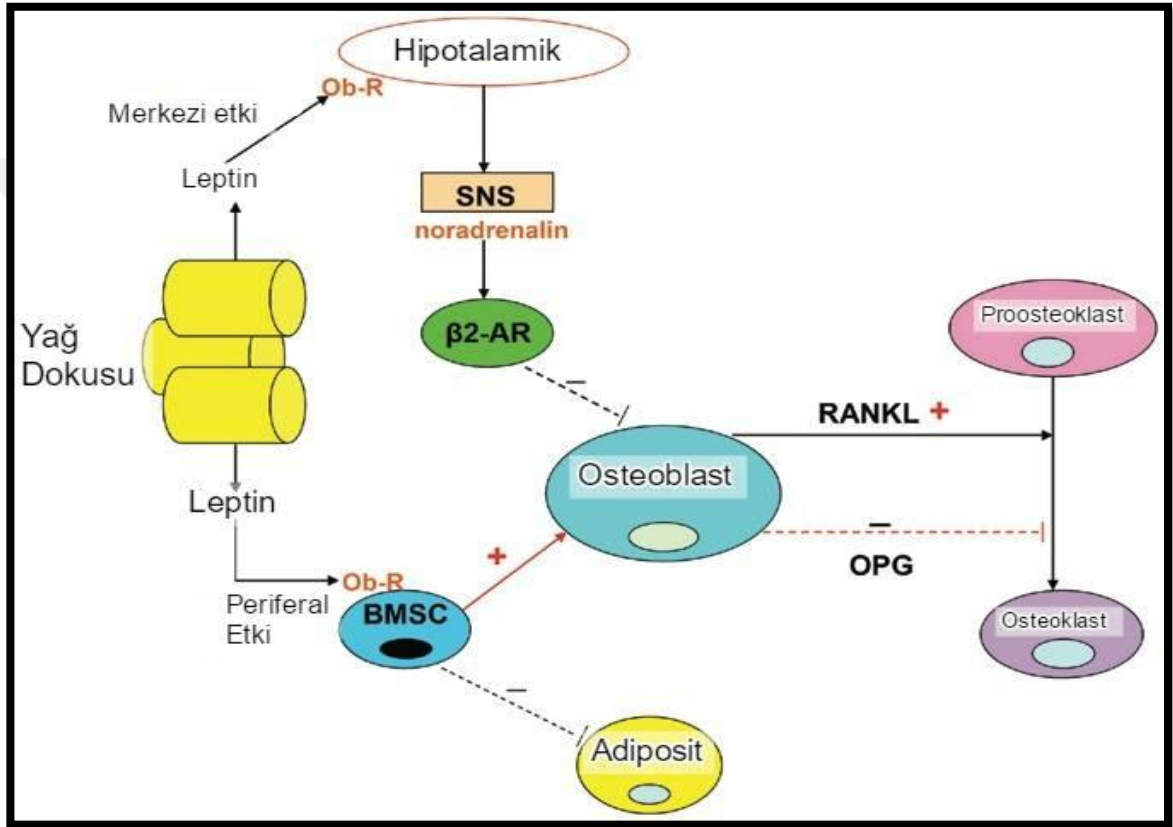
ve yağ depolanma işlemine bağlı yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir [6, 76] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Hiperlipideminin mezenşimal kök hücre, osteoblast ve OPG mekanizmasına etkisi[76]

Leptin hormonunun kemik metabolizmasını periferik ve merkezi sinir sistemi üzerinden etkilediği aynı çalışmalarda gösterilmiştir. Leptin hormonu santral sinir sistemi üzerinden osteoblastlara negatif inhibitör etki gösterirken periferik yoldan osteoblastları indükleyip adipositleri inhibe etmektedir. Burdan yola çıkarak leptinin direkt kemik hücrelerini regüle ettiğini ve kemik fragilitelerini azalttığı, kemik mineral yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir [6](Şekil 2.6).

Düzenlenmemiş lipit metabolizmasının kemik mikrosirkülasyonu üzerine negatif etkileri olduğu oksidize lipit partiküllerinin kemik iliğinin hacmini olumsuz etkilediği ve düşük kemik dansitesiyle ilişkili olduğu ve vertebral kırıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir[77].



Şekil 2.6: Leptin hormonunun kemik metabolizmasına etkisi[6]

Düşük kemik densitesinin artmış kardiyovasküler hastalık sıklığıyla ve ölçümleriyle ilişkilendirilmiş çalışmalar vardır. Ayrıca serum kolesterol seviyeleriyle kemik mineral içeriği ve densitesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir[78]. Sonuç olarak kolesterolün damar endotel tabakasında birikerek kemik vasküleritesini etkilediği, hiperlipideminin kemik rejenerasyonu ve sertliği üzerine etkileri ve lipit oksidasyon ürünlerinin rejenerasyon için ciddi risk olduğu gösterilmiştir [79].

### 2.6.1. Periodontal Hastalık ve Hiperlipidemi İlişkisi

Hiperlipidemi, ateroskleroz oluşumunu başlatan ve uzun dönemde ilerleyerek patolojik hale gelmesinde önemli rol oynayan bir durumdur. Hiperlipidemi ile periodontitis arasında var olan karşılıklı etkileşim büyük oranda sistemik enflamatuvar süreçler üzerine etkileri nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu durum akut ve kronik enfeksiyonların plazma lipid seviyelerini etkilemesi ve lipid metabolizmasındaki bozuklukların immün mediyatörlerin fonksiyonunda değişikliklere neden olmasıyla açıklanmaktadır [80]. Yüksek miktarda yağ tüketiminin PMNL fonksiyonlarında anormalliklere neden olduğu bildirilmiştir[81]. Aynı zamanda, hiperlipideminin beyaz kan hücrelerinin hiperaktivitesine neden olduğu gösterilmiştir [82]. Bu hiperaktivite, erişkinlerde aktif periodontal hastalık ile ilişkili olan ve aterosklerozda okside LDL oluşumuna neden olan oksijen radikallerinin üretimlerinin artmasıyla sonuçlanmaktadır[83]. Yağlı yiyeceklerle beslenme veya diyabet gibi metabolik bozukluklardan kaynaklanan hiperlipidemi, immün sistem hücrelerini ve yara iyileşme mekanizmalarını etkileyerek periodontal hastalıklara ve diğer enfeksiyonlara karşı hassasiyeti arttırmaktadır. Bu durum, dolaşımdaki lipid seviyesi belirli bir eşiğin üzerinde olduğu zaman meydana gelmektedir. Plazma lipid seviyelerindeki yükselme sonucu immün hücre fenotipinde değişiklikler olması ve kronik gram negatif bir enfeksiyon olan periodontal hastalık nedeniyle TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi proenflamatuvar sitokinlerin seviyelerindeki artış, hiperlipidemi ile periodontal hastalıklar arasındaki iki yönlü etkileşime ilişkin düşünceleri doğrulamaktadır[84]. Periodontal hastalıklara karşı erken cevapta koruyucu role sahip olan PMNL'lerin sayısı veya fonksiyonunda bozukluk olan bireylerde, daha akut ve şiddetli periodontitisle karşılaşıldığı gösterilmiştir[85].

Cutler ve ark.[86] kronik periodontitisli 26 hasta ve sağlıklı 25 birey üzerinde yaptıkları çalışmada periodontitis, *P. gingivalis*'in sistemik etkisini ve lipopolisakkaritlerin hiperlipidemi üzerine etkisini araştırmışlardır. İki gruptan da plazma örnekleri alınarak TG ve TK seviyeleri tayini ve tam kan sayımı yapılmıştır. Aynı zamanda *P. gingivalis* suşundan elde edilen lipopolisakkaritlerin laboratuvarında plazma örneklerine eklenerek bakterinin kendisine ve lipopolisakkaritlere karşı oluşan immünglobulin G (IgG)

miktarına bakılmıştır. Diğer taraftan sağlıklı gruptaki hastaların 6 tanesinden elde edilen PMNL'lere TG varlığında lipopolisakkarit eklenerek salınan IL-1 $\beta$  miktarı da değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda kronik periodontitisli grupta plazma TG. ve TK seviyelerinin yanı sıra P. gingivalis ve lipopolisakkaritlere karşı oluşan IgG miktarının sağlıklı gruba kıyasla anlamlı miktarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir . P. gingivalis lipopolisakkaritler ile uyarılan PMNL'lerin normal seviyede IL-1 $\beta$  salgıladıkları, ancak ortama TG eklendiğinde IL-1 $\beta$  seviyesinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Ayrıca, kronik periodontitis ile yaş , yüksek plazma TG, TK ve IgG seviyeleri arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Noack ve ark.[87], hiperlipidemik, prediyabetik veya bozulmuş glukoz toleranslı ve normal metabolik kontrollü bireylerden oluşan 100 kişilik bir çalışma grubunda klinik periodontal parametreler , periodontal patojenlere karşı serum antikorları ve PMNL'lerdeki süperoksit anyonu üretimini değerlendirmişlerdir. Hiperlipidemik grupta Sondalama Cep Derinliği (SCD)>3.5 mm olan bölge yüzdesinin %73.4, normal metabolik kontrollü grupta %54.1 olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Hem sondalamada kanama (SK), SCD ve klinik ataşman seviyesi (KAS) parametreleri hem de serum antikor seviyeleri açısından 3 grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak, her iki deney grubunda da metabolik olarak normal gruba kıyasla artmış PMNL fonksiyon bozukluğu gözlenirken, hiperlipidemik grupta bozulmuş glukoz toleranslı gruba göre bu bozukluğun daha fazla olduğu bildirilmiştir tir. Hiperlipidemik grupta SD ve PMNL disfonksiyonunda gözlenen önemli artışlar periodontal hastalık gelişiminde bozulmuş glukoz toleransından ziyade , bozulmuş lipid metabolizmasının rolünü ön plana çıkarmaktadır.

Fentoğlu ve ark.[88] tarafından 34-62 yaş aralığında, lipid seviyesini etkileyen başka bir sistemik hastalığa sahip olmayan , 51 hiperlipidemik ve 47 sağlıklı hastada yapılan çalışmada, plazma lipid seviyelerinin periodontal hastalık üzerine etkisi araştırılmıştır. Bireylerin plak indeksi (PI), sondlamada derinliği (SD), klinik ataşman seviyesi (KAS) ve sondlamada kanama (SK) değerleri ile vücut kitle indeksi(VKİ), hipertansiyon, eksik diş sayısı ve diş fırçalama alışkanlıkları incelenerek bu parametrelerin birbirleriyle ve plazma lipid seviyeleriyle ilişkisi değerlendirilmiştir . İki grup arasında yaş , cinsiyet,

hipertansiyon ve eksik diş sayıları açısında n anlamlı bir fark bulunmazken, hiperlipidemik grupta VKİ 'nin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir . Bireyler periodontal klinik parametreleri açısından karşılaştırıldığında , sağlıklı gruba kıyasla hiperlipidemik grupta Pİ , SCD, KAS ve SK değerlerinin anlamlı oranda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bütün parametreler birbirleriyle korele edildiğinde; VKİ ile TK, LDL, Pİ, SCD, ve SK arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu, plazma TG, TK ve LDL seviyeleri ile Pİ , SCD, KAS ve SK arasında yine anlamlı pozitif ancak güçlü olmayan bir ilişki olduğu saptanmıştır . Plazma HDL seviyesi ile KAS arasında ise anlamlı negatif bir ilişki tespit edilmiştir.

## 2.7. Deneysel Hiperlipidemi

Hayvanlar üzerinde yapılan deneyler , diyetteki yağ ve kolesterol ile ateroskleroz ve plazma kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki ile ilgili daha geniş fikir sahibi olmamızı sağlamıştır. Ateroskleroza incelemek için mümkün olan her hayvan kullanılmıştır. Tavşanlar ve ratlar için diyabet modelinde olduğu gibi genel geçer formülüze edilmiş bir yöntem bulunmamaktadır . Fakat bu hayvanların hemen hemen hepsi , doymuş yağ ve kolesterol açısından zengin diyetlerle veya kolesterol ekstreleriyle beslendiklerinde hiperkolesterolemi gelişmiş ve lipid birikimi ile karakterize olan arter lezyonları oluşmuştur. Hiperlipidemi düzeyinin kontrolü için düzenli biyokimyasal kan tahlilleri yeterli olmaktadır. Bununla birlikte aterosklerotik lezyonlar meydana geldikten sonra , plazmadaki kolesterol düzeyi dşrldğu takdirde , bu hayvan modellerinde lezyonlar gerilemiştir [89].

Yang ve ark [90] %1,5 g kolesterol, %0,25 g kolik asit, %7,5 g domuz yağı ve %75g esansiyel diyet ihtiva eden pelet yem ile 7 günde hiperlipidemi oluşturmuşlardır. Wojcicki ve ark [91] sıçanlarda hindistan cevizi yağı (10g/kg/gün), kolesterol (4g/kg/gün) ve kolik asit (0,2 g/kg/gün) ihtiva eden diyet uygulamasında 14 gün sonunda hiperlipidemi oluşturmuştur . Horvath ve arkadaşları [92] sıçanlarda günlük %2 gram kolesterol, %0,5 g kolik asit ve %20 g ayçiçek yağı ihtiva eden diyet ile 9 günde hiperlipidemi oluş turmuşlardır. Yine yapılan bir çalışmada ratların deneysel

hiperlipidemi yapılabilmeleri için 2-3 ay süreyle beslenmelerinin yeterli olduğu gösterilmiştir [93].

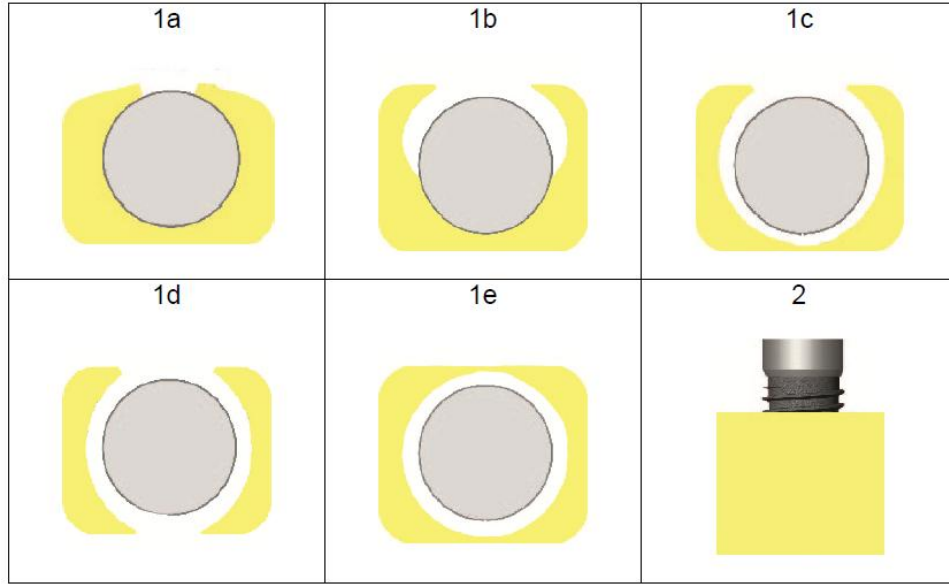
Deneysel hiperlipidemi tavşanlarda da sıkça çalışılmıştır. Hiperlipidemi oluşturma modelleri zaman ve doz düzeylerinde farklılık göstermiştir. Yapılan çalışmalarda tavşanlarda deneysel hiperlipidemi oluşturulması için %1 lik kolesterol diyetiyle 4 haftalık beslenmenin yeterli olduğunu söylerken[94], bir başka çalışmada %1,5'lük kolesterollü diyetle 12 hafta[95], diğer bir çalışmada ise %0,5'lik kolesterollü diyetle 8-12 hafta beslenmeleri yeterli görülmüştür [96]. Deneysel hiperlipidemi modeli ile yapılan en son çalışmada %2'lik kolesterollü diyetle 8 hafta beslenen tavşanlarda hiperlipidemi tablosunun oluştuğu gösterilmiştir[97].

## **2.8. Periimplantal Defekt Modeli**

Kemik dokusu rejenerasyon özelliğine sahip bir dokudur ve yaralandığı zaman şekil ve fonksiyonunu geri kazanabilmektedir [98]. Ancak yaralanma boyutu büyük olduğu zaman iyileşme sınırlı kalabilir. “Kritik boyutlu defekt” kemik dokuda canlılığın yaşamı boyunca şekil ve fonksiyon olarak kendiliğinden kapanma şansı olmayan boyuttaki defekt anlamına gelir[99]. Kritik boyutlu kemik defektlerinde iyileşme kemikte fibröz bağ dokusu dolumu ile olmaktadır . Kemik defektinde gerçekleşen kemik iyileşmesi, defektin büyüklüğüne ve hayvanın türüne bağlı olarak farklılık göstermektedir[100].

Periimplantitis sonucu oluşan kemik kayıpları Schwarz ve ark. tarafından da sınıflandırılmış olup hem deney hayvanlarında hem de insanlarda en fazla periimplantal kaybın çevresel defekt şeklinde olduğu gözlemlenmiştir. Bu sınıflamada Schwarz ideal kritik kemik defektinin 7-8 mm çapındaki defektler olduğunu ileri sürmüştür. Bu sınıflandırmada defektler sınıf I subkrestal ve sınıf II suprakrestal (kemik üstü) defekt olmak üzere temelde ikiye ayrılmıştır. Sınıf I'de ile tanımlanan subkrestal (kemik içi) defektler ise defektin morfolojisine göre kendi aralarında 1a, 1b, 1c, 1d, 1e olmak üzere alt gruplarda sınıflandırılmıştır(Şekil2.7) [101, 102]. Periimplantitis lezyonun gelişiminde Sınıf I a-d defektlerden hangisinin oluşacağı başlıca alveoler kemiğin

anatomisine (implant ve kalan kemik kalınlığının ilişkisi) bağlıdır.



Şekil 2.7: Schwarz ve ark. peri-implant defektleri sınıflandırması[102]

## 2.9. Periimplant Kemik Kayıplarının Tedavisi

Periimplantitis tedavisinde küretaj uygulamasından flep cerrahisine gerektiği durumlarda antimikrobiyal ilaç kullanımından yüzey dekontaminasyonuna kadar çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Periimplantitis tablosunda gerekli durumlarda kemik rejenerasyonunu arttırmak amacıyla rejeneratif materyallerde kullanılabilir[103].

Periimplantitisin cerrahi olmayan tedavi protokolleri ile ilgili daha önceki çalışmalarda bu protokollerin 6 ay yada 1 yıllık bir süre ile sınırlı olduğunu ve uzun dönem etkisinin yetersiz olduğu gösterilmiştir[101]. Cerrahi olmayan tedavilerin başarısının uzun dönem etkisinin yetersiz olmasının sebebititanyum implant yüzeyindeki bakteriyel birikimin tam elimine edilememesine bağlanmıştır ve bu yetersiz eliminasyon yeni kemik-implant kontağı oluşumunu engellemektedir[101]. Periimplantitisle ilgili yapılan hayvan deneylerinde cerrahi tedavilerin implant etrafındaki inflamatuvar infiltratı daha iyi



elimine ettiği bu eliminasyonun ise yeni kemik dolumu ve kemik-implant kontağının tekrar sağlamada ciddi katkı sağlayacağı gsterilmiştir[104].

### **2.9.1.Rejeneratif Tedavide Kullanılan Biyomateryaller**

#### **Kemik greftleri**

Kemik greftlerinin sınıflaması birçok şekilde olabileceği gibi , bu greftlerin osteojenik, osteoindüktif ya da osteokondüktif potansiyellerine göre de sınıflama yapılabilmektedir. Osteojenite; greft materyalinin içerisindeki osteoprogenitör hücreler ve osteojenik prekürsör hücrelerin yeni kemik oluşturmasıdır . Osteoindüksiyon; kök hücrelerin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ya da dönüştürücü büyüme faktörü gibi lokal büyüme faktörlerinin stimülasyonu ile olgun hücrelere dönüşmesidir. Osteokondüksiyon ise greft materyalinin bir iskelet oluşturarak , vasküler ve hücre sel migrasyona izin vermesidir [105].

Kemik greftleri 4 gruba ayrılır[106]

- 1) Otojen greftler
- 2) Allogreftler
- 3) Ksenogreftler
- 4) Alloplastik greftler

#### **Otojen Greftler**

Hem donör hem de alıcının aynı kişi olduğu greft tipine verilen isimdir.Otogreftler en sık olarak kalvariumdan, iliak kemikten ve kostalardan;ağız içinden ise simfızden, ramustan, tuber bölgesinden,ekzostozlardan,iyileşme durumundaki diş cekim socketinden ve interseptal alveol kemiğinden elde edilir[107].

“Altın standart” olarak tanımlanan ve hastanın kendisinden elde edilen otojen kemik greftleri her zaman en ideal materyal olarak tanımlanmıştır [108]. Taze otojen greft; osteojenik özellikte hücreler bulundurması ayrıca immünolojik reaksiyona neden

olmamasından dolayı en avantajlı greft maddesi olarak kabul edilir. Fakat verici bölgede ikinci bir operasyona ihtiyaç duyulması, morbidite, postoperatif analjezi, postoperatif bakım süresinin uzaması, öngörülemez rezorpsiyon süresi bu materyalin dezavantajlarını oluşturur[109].

Otojen kemik greftleri pratik olarak; kortikal ve kansellöz kemik şeklinde ayrılabilir. Bu greftler değişik bölgelerden, değişik şekillerde elde edilebilirler[107].

Kortikal kemik dayanıklı ve sert bir yapı oluştururken, osteogenezisi artıracak özellikleri yoktur. Süngerimsi (kansellöz) kemik ise kemik iliği, osteoblast prekürsörleri ve canlı osteoblast içerdiğinden osteogenezisi arttırır fakat mekanik dayanıklılıkları azdır . Kortiko-kansellöz kemik kombinasyonun kullanılması son yıllarda yaygınlaşmıştır . Otojen greft elde etmek için en sık kullanılan ağız dışı kaynak iliak kemiktir , ağız içinden ise mandibular simfiz ve ramus , maksiller tüber ya da ekzostozlardır . En uygun donör sahası , alınacak greftin miktarına ve vakanın durumunda istenen rejenerasyon tipine bağlıdır [110].Partikül şeklindeki greftlerin daha fazla osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon potansiyeli vardır çünkü bu tür greftlerin büyüme faktörü salınımı için daha geniş alanı vardır [19].

İskelet sistemindeki birçok kemik endokondral orijinlidir. Alveoler kemikte, maksilla ve mandibulada ise intramembranöz kemik oluşumu gözlenir . Membranöz orijinli kemiklerde endokondral kemiklere kıyasla daha az rezorpsiyon gözlenir[111]. Serbest otojen kemik grefti , yerleştirilmesini takiben ilk 2 haftalık sürede osteojenik etki gösterir. Greftlemeden 2-6 hafta sonra osteoindüktif etkisi başlar ve 6 ay kadar sürer. Son olarak osteokondüktif etki ile apozisyonel kemik oluşumu gerçekleşir . Greftin organik komponenti olan kollajen; grefte esneklik, dayanıklılık ve stabilite kazandırırken; inorganik komponent olan hidroksiapatit, greftin rijitliğine katkıda bulunur [112].

Otojen greftin periodontal cerrahide kullanım alanları ; Periodontal cep tedavisi, alveoler kemik ogmentasyonları , sinüs lift prosedürleri , yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu , implant cerrahisidir.

Otojen greft kullanılması ile her ne kadar öngörülebilir sonuçlar elde edilse de greft rezorpsiyonu başarıyı etkileyebilmektedir . Gorla ve ark . yapmış oldukları çalışmada ,

maksiler sinüs ogmentasyonu işlemini otojen kemik , 1:1 oranında otojen greft ve beta trikalsiyum fosfat ve sadece beta trikalsiyum fosfat ile gerçekleştirip , kemik volümündeki değişiklikleri bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonunda % 45,7±18,6 ile en fazla rezorpsiyonu otojen kemik göstermiştir[113].

Lutz ve ark[114] otojen greft ve ksenogreft ile yapılan sinüs ogmentasyonu işlemini 5 yıllık takip ile karşılaştırmışlar . Otojen kemik grefti toplam 23 hastada ve 70 implant için uygulanmış tır. Ksenojen greft ise 24 hastada ve 98 implant için uygulanmış tır. İmplant sağkalım oranları gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Vakaların %25'inde, otojen greft %47,8, ksenojen greft ise %45,8 oranında rezopsiyon göstermiş . Bu çalışmalara benzer başka çalışmalarda da otojen greftin iyileşme döneminde belli miktarlarda rezorbe olduğundan bahsedilmiştir [115]. Otojen greftlerin implant sağkalımları ve periimplantal defektler üzerine etkinliğinin araştırıldığı bir derlemede farklı donör sahalardan alınan otojen greftlerin periimplantal rejenerasyonda etkili olduğu ve buna bağlı olarak implant sağkalım oranlarını değiştirebildiği gösterilmiştir. Periimplantal rejenrasyonda otojen greftlerin osteojenik etkisinden faydalandığı fakat donör saha komplikasyonlarına (ağrı, parastezi, kanama) dikkat edilmesi gerektiği buna karşılık ameliyat sahasından elde edilen otojen greft partiküllerinin blok otejen greftlere göre hasta açısından daha kabul edilebilir olduğu gösterilmiştir. [116]

### **Allogreftler**

Allogreftler, alıcı ile aynı türden olan, ancak genetik olarak farklı bireylerden elde edilen kemik grefti türüdür.Taze dondurulmuş kemik,dondurulmuş kurutulmuş kemik ve demineralize edilmiş kemik matriksi olarak sınıflandırılabilirler [107].

Allogreftlerin immunolojik komplikasyonları ve donörden AIDS ya da hepatit gibi hastalıkların greft uygulanan hastaya geçmesi gibi komplikasyonların önüne geçmek için allogreftler dondurma, dondurup kurutma gibi bir dizi işleme tabi tutulur[107].

Demineralize edilmiş kemik matriksi, kemikte mevcut olan mineral yapının ortadan kaldırılmasıyla elde edilir. Bu işlem sırasında kemiğin mekanik özellikleri azalması bir dezavantaj olsada kemik matriksinde mevcut olan kemik morfojenik

proteinler(KMP) gibi proteinler açığa çıkar ve bu tip greftler osteoindüktif etkilidirler[117].

Allogreftlerin en temel avantajı donör bölge gereksinimini ortadan kaldırmalarıdır. Ek olarak , sınırsız mevcudiyetleri , gerektiğinde geniş hacim lerce kullanılabilmesidir, fakat bu tür kullanımlarda kemik oluşumunu öngörebilmek için farklı materyaller grefte eklenmelidir . Dondurulmuş kurutulmuş kemiğin rezorpsiyon süresi yaklaşık 1 yıl ve daha fazla iken , demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemiğin rezorpsiyon süresi ise yaklaşık 6 ay kadardır . Kemik rejenerasyonu için demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik kullanan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır . Bazı çalışmalar bu kemiğin osteopromotif özelliklere sahip olduğu gösterirken , diğerleri de bu yararı sorgulamaktadır [118].

### **Ksenogreftler**

Ksenogreft terimi yunanca kelime "xeno(s)" (= yabancı)' dan gelmektedir ve bunun anlamı bir türden alınan greft dokusunun , başka bir türe transplante edilmesidir . Geçmişte bu terim heterogreft olarak literatürde yer almaktaydı . İlk başarılı ksenogreft uygulaması1668 yılında cerrah Job Janszoon van Meekeren tarafından gerçekleştirilmiştir [32]. Ksenogreftler, insan dışında, hayvanlardan elde edilen kemiğin inorganik kısmından üretilirler ve osteokondüktiftirler.

Bu tür kemik greftlerinde alıcı ile vericinin türleri birbirlerinden farklıdır.Bu kemikler etilen diamin gibi organik çözücülerde bekletilerek organik bileşenlerinden arındırılırlar ve bu işlem immün yanıt meydana gelişini önler.Daha sonra geride kalan inorganik matriks sterilize edilerek kullanıma hazırlanır. İnorganik ve proteinsiz olan bu yapı doymamış kalsiyum apatit kristallerinden oluşur[107, 117].Günümüzde kullanılmakta olan iki tip ksenogreft vardır.

- 1) Mercan kaynaklı kalsiyum karbonatlar
- 2) Sığır/at kaynaklı hidroksiapatitler

Mercan kaynaklı greftler ortopedik, kraniofasyal, oral ve periodontal cerrahide kemik defektlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Biyouyumunun iyi olması , osteokondüktif özelliği , kolay hazırlanması , kolay şekillenmesi ve maliyetinin düşük

olması bu türün avantajlarıdır. Mercan, kemiğe yapısal olarak yakınlığı ve biyolojik olarak da inert bir madde olması nedeni ile ideal bir greft materyalidir[119].

Mercanlar yumuşak ve sert formlarda bulunur . Sert mercanlar kemik ogmentasyonu için tek uygun mercan tipidir . Kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat kaynaklıdır. Materyal çoğunlukla poroz kalsiyum karbonattan oluşurken tüm iç ve dış yüzeyler çoğunlukla hidroksiapatit olan ince kalsiyum fosfat tabakasıyla kaplıdır . Bu kalınlık değiştirilerek değişik rezorpsiyon hızları olan başka bir grup oluşturulabilir [120].

Biocoral (Inoteb, Saint Gonner , Fransa) piyasa adıyla mercan kaynaklı greft piyasada mevcuttur . % 97-98 oranında kalsiyum karbonattan oluşur ayrıca stronsiyum , florim, magnezyum, sodyum ve potasyum içerir [121]. Porozite oranı %45' den fazladır ve 250µm (150-400 arasında) çapında porlara sahiptir bu yapı spongiöz kemiği taklit eder. Bu madde yüksek osteokondüktif potansiyele sahiptir çünkü herhangi bir fibröz enkapsülasyon rapor edilmemiştir. Kısmen rezorbe olabilmektedir fakat rezorpsiyon yılı 5-7 yıl civarındadır. Literatürde diğer greft materyalleri ile karşılaştırılabilecek olumlu sonuçları mevcuttur . Yapılan klinik çalışmalarda ist atistiksel olarak anlamlı klinik ataşman kazancı , defekt dolumu ve sondalama cep derinliğinde azalma oranları gösterilmiştir [122].

Piyasada bulunan sığır kemiği materyalleri doğal kemik minerali ve azaltılmış organik komponent şeklinde üretilmektedir . Kimyasal tepkimelerle tüm organik yapı arındırılır, ancak mikro yapı korunur. Bu yapı doğal kemikteki poroz yapıyı taklit etmesi sayesinde yeni kemik oluşumu için iskelet görevi görür [123]. Bu materyalin avantajı , insan kemiğinin yapısına yakın olması ve sentetik kemik materyallerinden daha fazla osteokondüktif özelliğe sahip olmasıdır . Şu an piyasada bulunan sığır kaynaklı hidroksiapatit deproteinize, hücre aracılı rezorpsiyona uğrayan doğal mikroporöz yapıdadır ki bu yapı yeni kemikle yer değiştirmeyi sağlamaktadır . Bu greftlerin artırılmış yüzey yapılar , osteokondüktif bir çatı oluşturur , poroziteleri ve mineral yapıları da insan kemiği ile kıyaslanabilecek ölçüdedir . Periodontolojide, kemik içi defekt tedavisinde ve alveoler kemik ogmentasyonunda başarı ile kullanılmaktadır[124].

Biodegradasyon olarak adlandırılan rezorpsiyon kemik greftinin başarısını etkileyen önemli bir faktördür . İyileşme sürecinde rezorbe olan greft materyalinin yerini yeni oluşan kemiğe bırakırken greft materyali bütünlüğünün kaybolmaması istenmektedir [125].

Schlegel ve Donath [126] yaptıkları klinik çalışmada mandibuladaki kemik defektlerini %100 sığır kaynaklı hidroksiapatit ile doldurmuşlardır ve greftleme işleminden 6 yıl sonra bile greft materyallerinin önemli ölçüde var olduğunu göstermişlerdir.

Sartori ve ark.[127] ise sığır kaynaklı hidroksiapatit ile maksiller sinüs tabanı greftlenmesi yapılan bir hastayı 10 yıl boyunca takip etmişler. Rezorpsiyon hızını ikinci yıla kadar aylık %3,55 olarak gözlemlemişlerdir. Bunu takip eden 8 yıl boyunca bu değer düşüşe uğramış ve aylık %0,58'e kadar gerilemiştir.

Paknejad ve ark.[128] tavşanlarda oluşturdukları 6mm'lik kritik boyutlu defektlerde iki değişik sığır kaynaklı greft materyalinin etkinliğini değerlendirmişlerdir . Kalvaryalarda açılan 3'er adet kritik boyuttaki defektlerin ilkinde Bio-Oss, ikincisine NuOss ve üçüncü defekt boş bırakılmıştır. Birinci ve ikinci ay sonuçlarına göre Bio-Oss grubunda yeni kemik oluşumu yüzdesi 4. haftada %16,12, 8. haftada %22,91, NuOss grubunda yeni kemik oluşumu yüzdesi 4. haftada %16,17, 8. haftada %25,5 bulunurken, kontrol grubunda ise 4. haftada %13,7, 8. haftada ise %18,7 bulunmuştur. Reziduel greft materyali yüzdesinin 4. haftadan, 8. haftaya azaldığı , fakat gruplar arası farklılık olmadığı vurgulanmıştır. Yazarlar her iki materyalin de kemik rejenerasyonu amacıyla kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Lambert ve ark.'nın [129] hayvan çalışmasında , sinüs ogmentasyonunda sığır kaynaklı ksenogreft ve otojen greft kullanımının karşılaştırılması amaçlanmıştır. 15 tavşanın maksiller sinüslerinin üst kemik duvarında açılan defektlere greft uygulanmasını takiben 7. gün, 5. hafta ve 6. ayda alınan örnekler histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir . 6. ayda otojen greft uygulanan bölgede kemik dansitesinin 5. haftaya göre daha düşük olduğu görülmüştür . Sinüs membranı ve osteoid dokunun altında osteoklastların varlığı saptanmıştır . 6. ayda sığır kaynaklı ksenogreft uygulanan bölgede 5. haftaya göre daha çok sıklıkta kemik iliği görülmüş, çok çekirdekli dev hücrelere rastlanılmamıştır . Partiküllerin sadece lameller kemikle

temasta olduğu gözlenmiştir. 6. ayda yeni kemik oluşumu otojen greft ve sığır kaynaklı ksenogreft uygulanan bölgelerde sırasıyla %18,7 ve %16 olarak hesaplanmıştır. Otojen greft uygulanan bölgede greft hacminde 6. ayda %27 azalma, sığır kaynaklı ksenogreft uygulanan bölgede ise %7 azalma olduğu rapor edilmiş ve sığır kaynaklı ksenogreftin yavaş rezorbe olan osteokondüktif bir materyal olduğu bildirilmiştir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalara zıt olarak , sığır kaynaklı greft materyallerinin kemik iyileşmesine katkısının olmadığını belirten çalışmalar da literatürde yer almıştır [130]. Bu çalışmalarda greft partiküllerinin kemikten ayrı bir şekilde ve bağ doku tarafından enkapsüle olduğu ayrıca osteokondüktif etki göstermediği vurgulanmıştır . Ksenogreftlerin periimplantal defektlerdeki etkilerini araştıran çalışmalarda periimplantal defektlerin ksenogreftlerle başarılı bir şekilde restore edilebildiği gösterilmiştir[131].

Periimplantal defektlerin rejenerasyonunda otojen greft ve ksenogreftlerin karşılaştırıldığı derlemelerde otojen greftlerin rezorpsiyonunun ksenogreftlere göre daha fazla olduğu fakat defect dolun oranlarında ikisinin birbirlerine göre anlamlı bir farklılık gösterilememiştir[132].

### **Sentetik (Alloplastik) Greftler**

Otogreftlerin sınırlı miktarda elde edilmesi, allogreft ve ksenogreftlerin hastalık transfer riski gibi istenmeyen özellikleri araştırmacıları sentetik greft materyali arayışına sokmuştur. Bu nedenle de birçok sentetik materyal kemik defektlerinde kullanılmak üzere üretilmiştir.

Alloplastlar; seramikler ve polimerler olarak iki gruba ayrılır . Seramikler grubundaki ürünler kemik yapısına benzer özellikler taşır , en sık kullanılanları kalsiyum fosfat ve hidroksiapatittir.

Beta trikalsiyum fosfat, kalsiyum fosfatın poroz formudur, biyolojik olarak defekti doldurur ve kemikle yer değiştirmeye izin verir , kemik gelişimi için bir çatı oluşturur [133].

Hidroksiapatit; yoğun, poroz veya kristalin şeklinde bulunmaktadır . Yoğun hidroksiapatit inorganiktir ve böyle olduğu için de bir implant yüzeyine büyüyemez . Dolayısıyla, kemik içine yerleştirildiğinde primer amaç bir boşluk oluşturmak ve kemiğin konturunu veya hacmini korumaktır . Yoğun hidroksiapatitin daha yaygın kullanımı, yumuşak doku konturunu geliştirmek için implant çevresinde kullanılması ve kret ogmentasyonu şeklindedir . Yüksek kristalin hidroksiapatit , amorf formuna göre hücresel yıkıma daha dirençlidir . Daha poroz veya amorf formlar ise kemiğe ve yumuşak doku içine yerleştirildiğinde rezorbe olabilmektedir [133].

Klinik olarak hidroksiapatitin emilimini hızlandırmak için çeşitli uygulamalar geliştirilmiştir. Bunlar; kalsiyum karbonatın dış kabuğunun hidrotermal olarak hidroksiapatite çevrildiği implantlar , hidroksiapatitten elde edilen bifazik kalsiyum fosfat seramikler ve hidroksiapatit ile trikalsiyum fosfat karışımı olan kompozit materyaller olarak sayılabilirler[134]. Bifazik kalsiyum fosfatlar , %99'dan fazla kristalliğe sahiptir ve %60 hidroksiapatit ve %40 trikalsiyum fosfat içerir . Klinik görüşler hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat oranının 60/40 şekilde olmasının, materyalin biyoabsorbsiyonunun daha iyi kontrol edildiğine ve sonuç olarak kemik oluşumunun etkinliğinin arttığı yönündedir [135].

Biyoaktif camlar temelde silikon dioksit , soda, kalsiyum oksit ve fosfor oksit içerir. Yüzey reaksiyonu, doku sıvılarıyla bir araya gelince başlar ve hidroksi -karbonat apatit tabakası oluşur bu tabaka kollajen , büyüme faktörleri ve fibrine bağlanarak osteojenik hücrelerin ilerlemesini sağlayan poröz matriks o luşturur. Antibiyotikler ve kemik yapımını arttıran maddeler ile karışım halinde kullanılamazlar . Hidroksiapatitten daha dayanıklıdır[134].

Alloplastların diğer bir formu polimetilmetakrilat ve hidrosimetilmetakrilat polimerleri; kalsiyum hidroksitle kaplanmış rezorbe olmayan mikroporoz polimerik boncuklar şeklinde bulunur . Bunun piyasadaki adı Hard Tissue Replacement Polymer şeklindedir[136]. Bu madde alveoler kemikle kontak halinde olduğunda , yeni kemik formasyonu için çatı görevi yapar. Osteokondüktif etkilidir ve rezorbe olmaz, partiküller negatif enerji ile yüklendiğinde kemiğe yakınlaşır , ürünün hidrofilik özelliği pıhtı formasyonunu kolaylaştırır[110].



Otojen kemik greftleriyle karşılaştırıldığında, alloplastik greftlerin, donör sahaya ihtiyaç duyulmaması, ek bir operasyon alanı ve ilave anestezi süresi oluşturmaması, ayrıca istenilen miktarda ve büyüklükte elde edilebilmesi gibi avantajlarıyla beraber bazen yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilmesi ve rezorbe olması gibi dezavantajları da vardır[137]. Periimplantal defektlerin rejenerasyonunda da birkaç çalışmada alloplastik greftler kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda alloplastik greftlerin özellikle periimplantitis sebebiyle oluşan periimplantal defekt sahasına lokal antibiyotikler için iyi birer taşıyıcı olmaları avantaj olarak bahsedilmiştir. Farklı rezorpsiyon sürelerine sahip olmaları ve basınç gelen sahalarda yeterli direnç gösterememeleri dezavantajları olarak bildirilmiştir[138].

## **Membranlar**

### **Rezorbe Olabilen Membranlar**

Membranlar rezorbe olan ve olmayan olarak ikiye ayrılır.Yeni geliştirilmiş rezorbe olabilen membranlar, glikolid ve laktid polimer kaynaklıdır ve vücutta bu membranların rezorbsiyonu 6. haftada minimal düzeyde başlasada tam rezorpsiyon süresi 8 aydır.Rejeneratif materyal olarak kullanılabilen rezorbe olabilen bu membranlar hidroliz ile parçalanır. Erken dönemde gözlemlenen membran rezorbsiyonu hafif düzeyde enflamatuvar reaksiyona sebep olsada iyileşmeyi engellemez.

Rezorbe olabilen membranların kullanıldığı çalışmalarda, kemik iyileşmesine etkisinin politetrafloroetilene (PTFE) denk olduğu bulunmuştur.Bu membran kullanımında kemik dokudaki rejenerasyona olan pozitif etkinin membranın lokal stimülasyon etkisi ya da oluşan hafif düzeydeki enflamasyon kaynaklı olduğu belirtilmiştir[139].

Rezorbe olabilen membranların en önemli avantajı tek aşamalı cerrahi işlemdir ayrıca maliyetleri de düşüktür. Dezavantajı iseherhangi bir komplikasyon görülüp membranın uygulandığı yerden uzaklaştırılması durumunda bütünlüğünün bozulması ve kullanılamaz hale gelmesidir[139].

### **Rezorbe Olmayan Membranlar**

En sık olarak kullanılanı politetrafloroetilen yapıdaki (PTFE) membranlardır. Bu membrn türü diş hekimliğinde uzun yıllardır kendine geniş bir kullanım alanı bulmuştur.PTFE biyolojik olarak inert oluşu,yabancı doku reaksiyonu oluşturmayışı gibi artıları bu materyali tıbbi amaçlara uygun bir hale getirir[139].

**Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları:**

- 1) İmplant yerleştirilirken oluşan defektlerin tedavisinde,
- 2) İmplant öncesinde kemikte yapılacak işlemlerde
- 3) Çekim sonrası uygulanan immediyat implantasyonda
- 4) Maksiler yarıkların tedavisinde
- 5) YDR operasyonlarında kullanılmaktadır

Klinikte ilk uygulanan membranlar rezorbe olmayan tip membranlardır . Dizaynındaki ve içeriğindeki stabilite , yapısal bütünlüğü, solid yapılı olması nedeni ile çalışma kolaylığı sağlaması , minimal doku reaksiyonu göstermesi , cerrahi sonrası çok fazla komplikasyon gelişmemesi ve mekani k sertliği nedeni ile defekt için bir kafes oluşturması açısından avantajlı bir materyal olmasına karşın , çıkartılması için ikinci bir cerrahi gerektirmesi bir dezavantaj oluşturmaktadır[140].

Rezorbe olabilen ve olamayan membranların etkinlikleri üzerine yapılmış bir insan çalışmasında her iki membranın periodontal parametreler açısından rejenrasyona katkıları karşılaştırılmış her ikiside benzer klinik iyileşme gösterirken uzun dönem sonuçlarda birbirlerine göre anlamlı farklılıkları bulunamamıştır[141].

### **Kemik Morfojenik Protein**

Kemik morfojenik protein ilk kez 1965 yılında Marshal Urist isimli bir araştırmacının dekalsifiye kemik matriksinin iskelet dışı bölgelerdede kemik

formasyonunu stimüle ettiğini gözlemlemesiyle belirlenmiştir. Sonraki yıllarda aynı araştırmacı bu stimülasyonu sağlayan proteinleri izole etmeyi başarmış ve bu proteinlerin demineralize kemikle kıyasla morfojenetik aktivitesinin çok daha yüksek olduğunu gözlemlemiş ve bu proteinleri Kemik morfojenik protein (KMP) adıyla tanımlamıştır[142].

KMP osteositler ve osteoblastlar ve tarafından sentezi yapılan ve en çok kemik ve dentinde bulunan bir proteindir. KMP'nin rekombinant olarak eldesi 1988 yılında Wozney isimli bir araştırmacı tarafından geliştirilmiş olup bu yöntem ile hem istenilen miktarda KMP elde edilmiş olur hemde dokudan pürüfüye edilerek elde edilmesi yönteminden daha güvenli bir yöntemdir[143].

KMP'ler (TGF- $\beta$ ) ailesinin bir üyesi olup günümüzde 15 adet KMP tanımlanmıştır. Bu proteinler yapılarında bulunan aminoasitlerin diziliş benzerliklerine göre kendi içlerinde farklı gruplara ayrılmışlardır. KMP-2, KMP-4, KMP-7 bu ailenin osteoindüktif özellikleriyle öne çıkan süyeleri olup, bu proteinler arasında KMP-2 bu ailenin en yüksek osteoindüktif özellik taşıyan üyesidir[144].

### **Mine Matriks Türevleri**

Mine matriks türevi Emdogain (EMD) embriyolojik dönemde domuz germlerinden elde edilen amelogeninleri içeren saflaştırılmış asidik bir biyomateriyaldir[145].

EMD marjinal periodontitis nedeniyle kaybedilen periodonsiyumun rejenerasyonunu teşvik etmek, çok fazla ataşman kaybı olan hastalarda fonksiyonel olarak periodontal ligament, sement ve alveolar kemiğin geri kazanımını sağlamak amacıyla kullanılan bir üründür. EMD'nin klinik olarak peridontal ligament hücrelerinin proliferasyonu ve yara bölgesine migrasyonunu yönlendirerek periodontal yara rejenerasyonunu sağlamaktadır. EMD, uygulandığı bölgede, peridontal ligament hücrelerinin gelişimini ve metabolizmasını, ortama büyüme faktörlerini salgılayarak güçlendirmektedir[146].

Materyalin günümüzde enjektör içinde visköz kıvamda jel şeklinde bulunmaktadır, en ideal taşıyıcı solüsyon olarak propilen glikol aljinat (PGA) kullanılmıştır. PGA, asidik pH'da ve düşük ısıda visköz halde bulunmaktadır. Vücut ortamında doku sıvılarıyla temas ettiğinde sıcaklık artmasına bağlı olarak viskösité azalmakta ve EMD ortama serbestlenmektedir. Taşıyıcı PGA'nın 2 gün içinde ortamdan uzaklaştığı EMD'nin ise en az 2 hafta ortamda kaldığı belirtilmiştir[147]. Yara yüzeyine uygulanan EMD jel, bölgede yaklaşık bir haftadan fazla çözünmeyerek bir protein matriksi şeklinde kalmaktadır[148].

### **Hiperlipideminin implant osseointegrasyonu ve kemik rejenerasyonu üzerine etkisi**

Hiperlipideminin sistemik sağlık üzerine olumsuz etkisi kanıtlanmıştır. Bununla beraber, son yıllarda yüksek yağlı diyetler sonucunda kemik üzerine oluşan yan etkilerin implant osseointegrasyonu ve implant kemik kontakını etkiler mi sorusunu akıllara getirmiş ve bunun üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. 2015 yılında yapılan bir hayvan çalışmasında kemik implant kontak, implant kayıp oranları ve implant osseointegrasyonu üzerine hiperlipideminin etkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; hiperlipidemi varlığı rat femuruna yerleştirilen implantların hem osseointegrasyonu hemde implant kayıplarını artırdığı gösterilmiştir [9].

Choukroun'nın 2014 yılında yaptığı derlemede hiperlipideminin alkelen fosfataz ve mineralizasyon mekanizmalarını etkilediği, osteoblastik aktiviteyi baskılayıp, osteoklastik aktiviteleri arttırdığı buna bağlı olarak kemik kalitesini dolayısıyla da implant osseointegrasyonunu etkileyebileceğinden bahsedilmiştir. Ayrıca bu derlemede LDL, HDL ile birlikte Vit D3 eksikliğinin kemik üzerine ve hatta konulan greft materyallerinin de etkilenebileceği üzerinde durulmuştur [149].

Günümüzde hiperlipidemik kanın normal kandan daha fazla lipid partikülü içerdiği buna bağlı olarakta hidrofilik özellikte olan implant yüzeyinin lipid partikülleriyle hidrofobik hale gelen kan hücreleriyle temasındaki bozulmadan dolayı osseointegrasyonunda sorun olabileceği yönünde görüşler tartışılmakta olup konu ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca hiperlipideminin kemik rejenerasyonuna etkisiyle ilgili çalışmalarda kısıtlı sayıdadır. Bizim amacımız

hiperlipidemi tablosunun hem kemik rejenerasyonuna hem de implant osseointegrasyonuna etkisinin araştırılmasıdır.

### 3. MATERYAL-METOT

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulunun 50/77 karar numaralı onayı ile yapıldı. Çalışmanın deneysel kısmı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyle Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Örneklerin histomorfometrik değerlendirme için hazırlanması ve değerlendirilmesi Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi sert doku araştırma laboratuvarında yapıldı.

Çalışmada veteriner kontrolü ile sağlıklı olduğu belirlenen (ortalama 5 aylık ve ağırlığı 2.5 kg olan), 12 adet erkek, beyaz Yeni Zelanda tavşanı çalışmaya alınmıştır. Deneyle süresi boyunca tavşanlar standart deneyle kafesleri içerisine konulmuş ve hayvan odasında (22-24 °C de, % 55-70 nem, 1 atm, 12 saat aydınlık/karanlık oda) standart laboratuvar diyeti uygulanmıştır. Tavşanların laboratuvar ortamına uyum sağlayabilmeleri için, deneyle iki hafta önce kafeslerine yerleştirilip, sağlıklıları yönünden gözlemlenmiştir.

#### 3.1. Deneysel Hiperlipidemi Oluşturulması

Çalışmaya alınan tavşanların yarısı deneysel olarak hiperlipidemi oluşturmak için yaklaşık 8 hafta boyunca %95 saflıkta kolesterol ekstresi (Acros ORGANICS Geel, Belçika) içeren standart tavşan yemi ile beslenmiştir. Tavşanların kulak venlerinden 1-3 ml olacak şekilde kan alınarak başlangıç trigliserid(TG),total kolesterol(TK), HDL ve LDL düzeyleri ölçüldü ve bu ölçümler 2 haftalık periyotlarla takip edildi. Yüksek yağlı diyetle beslenme tavşanların TK ve TG değerleri başlangıcının yaklaşık 5 katına çıkana kadar devam edildi.8. haftada başlangıç trigliserid değer ortalamaları, 18-23mg/dl aralığından 90-94mg/dl aralığına, total kolesterol değer ortalamaları 22-28 değer

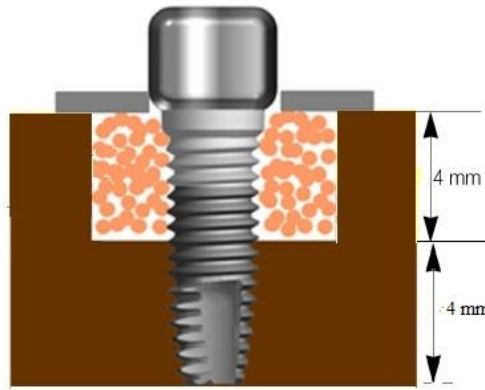
aralığından 101-110 mg/dl aralığına, HDL değerleri 18-23mg/dl değer aralığından 35-38mg/dl aralığına LDL değerleri ise 14-15mg/dl den 38-43mg/dl aralığına yükselmiştir (Tablo 3.1). İkinci ay sonunda istenilen değerlere ulaşıldığı saptanmış vedeney prosedürüne başlanmıştır.

Tablo 3.1: Deneysel hiperlipidemi oluşum sürecindeki biyokimyasal analizlerin ortalamaları (ort±SD)

		Total Kolesterol	Trigliserit	HDL	LDL
<b>OG</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>28±1.1</b>	<b>22±1.5</b>	<b>20±2</b>	<b>14±1.5</b>
	<b>4.hafta</b>	<b>27±1.6</b>	<b>21±1.6</b>	<b>19±1.4</b>	<b>15±2</b>
	<b>8.hafta</b>	<b>31±1.9</b>	<b>25±2</b>	<b>20±1.4</b>	<b>18±1.9</b>
<b>KG</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>25±1.4</b>	<b>20±1.6</b>	<b>18±1.9</b>	<b>17±1.5</b>
	<b>4.hafta</b>	<b>30±1.5</b>	<b>24±1.5</b>	<b>18±1.5</b>	<b>20±1.6</b>
	<b>8.hafta</b>	<b>29±1.8</b>	<b>19±1.1</b>	<b>20±1.4</b>	<b>21±1.4</b>
<b>HPL+OG</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>25±2.5</b>	<b>23±2.2</b>	<b>18±1.2</b>	<b>15±1.3</b>
	<b>4.hafta</b>	<b>61±2.1</b>	<b>55±1.5</b>	<b>38±1.7</b>	<b>34±2.6</b>
	<b>8.hafta</b>	<b>101±2</b>	<b>90±1.5</b>	<b>39±1.5</b>	<b>38±2.3</b>
<b>HPL+KG</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>22±1.8</b>	<b>18±2</b>	<b>17±2</b>	<b>16±1.9</b>
	<b>4.hafta</b>	<b>70±2.2</b>	<b>53±1.3</b>	<b>36±2.1</b>	<b>37±2</b>
	<b>8.hafta</b>	<b>110±1.6</b>	<b>94±1.4</b>	<b>38±1.6</b>	<b>41±1.5</b>

### 3.2.Çalışma Dizaynı

Çalışma split-mouth dizaynda tasarlanmıştır. Hiperlipidemili olan ve olmayan çalışmaya dahil edilen tüm tavşanların arka sağ ve sol tibia kemiğine 4 mm derinliğinde 7 mm genişliğinde defektler oluşturulup, sonrasında implant yerleştirilmiştir.



Şekil 3.1: Defektlerin ve uygulanan tedavi protokolünün şematik gösterimi

Periimplantal defekt oluşturulan tavşanlar sağ ve sol tibiada farklı tedavi protokolleriyle restore edildi:

- 1) Otojen greft (OG)ve Ksenogreft( KG)uygulanan kontrol grup(n=6)
- 2)Hiperlipidemili otojen greft (HPL+OG) ve ksenogreft (HPL+KG) uygulanan grup (n=6)

### 3.3. Cerrahi İşlem ve Periimplantal Defekt Modeli

Tüm cerrahi işlemler steril cerrahi koşullar altında asepsi, antisepsi ve sterilizasyon kurallarına dikkat edilerek gerçekleştirildi. Genel anesteziyi sağlamak için deney hayvanlarının hepsine Xylazine (10 mg/kg, Bioveta a. s., Komenskeho, Czech Republic) ve Ketamin Hidroklorür (Ketasol %10, 50 mg/kg; Eczacıbaşı İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu intramüsküler yolla yapılmıştır. Anestezi sonrası, tavşanların tibia kemikleri tüylerinden arındırılacak ve povidin iyot ile dezenfekte edilmiştir. Tam kalınlık flep kaldırılarak daha sonrasında sağ ve sol tibialara trephan frez (MIS implant, Sholomi, İsrail) yardımı ile 1'er adet 7 mm genişliğinde 4 mm derinliğinde defektler su soğutması altında oluşturulmuştur (Şekil 3.2). İmplant osteotomisi 800 rpm hızında fizyodispenser başlığı kullanılarak defektlerin tam ortasına gelecek şekilde uygun frezlerle açılıp 3.3x8 mm boyutunda implantlar mikromotor yardımıyla 25-35N torkla

yerleştirildi. İmplantlar hibrit dizayn özelliklerine sahip RBM yüzey yapılı (İmpliance, Trabzon, Türkiye) implantlardır. Otojen kemik grefti grubunda defekt oluşturulurken elde edilen otojen kemikler manuel kemik öğütücüsü (Schwert, Seitingen/Oberflacht, Germany) ile küçük parçalara bölünerek defekt bölgesine yerleştirildikten sonra yara yerleri primer kapatılmıştır. Ksenogreft gruplarında defektler partikül büyüklükleri 0.25-1 mm olan ticari olarak elde edilebilen sığır kaynaklı demineralize kemik partikülleriyle (Bio-Oss, Geistlich Pharma North America, NJ, ABD) ile restore edilmiştir. Her iki gruptaki tavşanlar 8. hafta sonunda yüksek dozda (200 mg/kg i.v.) Sodyum Pentotal enjeksiyonu (Petotal, Ekipental, Tümekeip İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) ile sakrifiye edilmiştir.

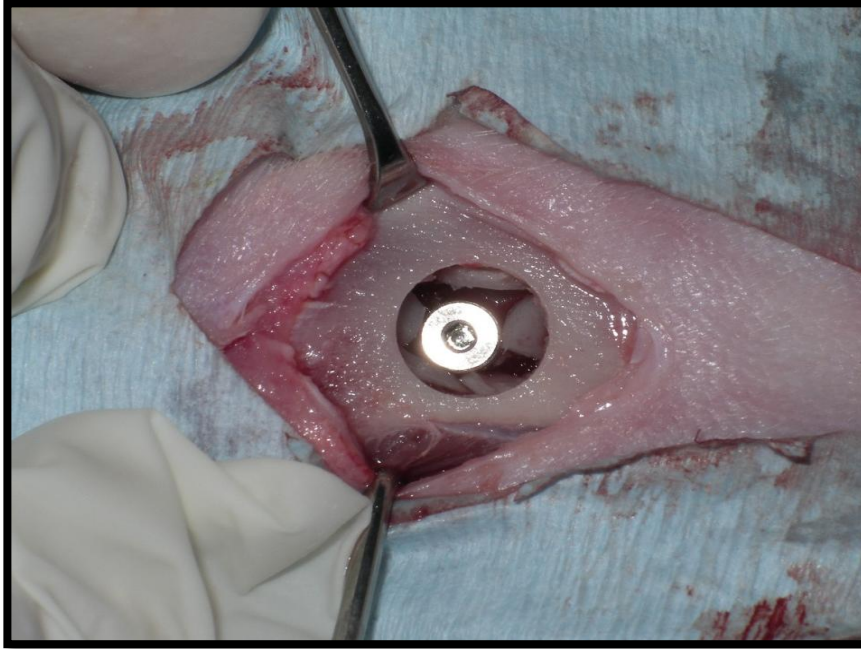
### **Rezonans Frekans Analiz (RFA) değerlendirme yöntemi**

Cerrahi işlemden hemen sonra ve deney sonunda ötenazi sonrasında, tavşanların tibiaları çıkarılmadan önce her implantın osseointegrasyon düzeyi “Rezonans Frekans Analizi” (RFA) yöntemi ile Ostell (Osstell® Mentor, Integration Diagnostics AB, Göteborg, Sweden) cihazı kullanılarak değerlendirildi. İmplantlar üzerine Smartpeg™'ler (Integration Diagnostics AB, Göteborg, İsveç) yerleştirilmiş ve firmanın önerdiği şekilde parmak basıncı uygulanarak (3-5 N) sıkıştırılmıştır. Osstell™ mentor cihazının ucu Smartpeg™'lere 90° açı yapacak şekilde 2-3mm mesafe kalana kadar yaklaştırılarak mezio-distal ve bukkal-lingual yönde iki ölçüm gerçekleştirilmiş ve tüm ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak her implant için tek bir ISQ skor kaydedilmiştir. Ölçümler sonrasında kemik ve implant içeren kısımlar kesilerek formaldehit içinde analiz gününe kadar muhafaza edildi.

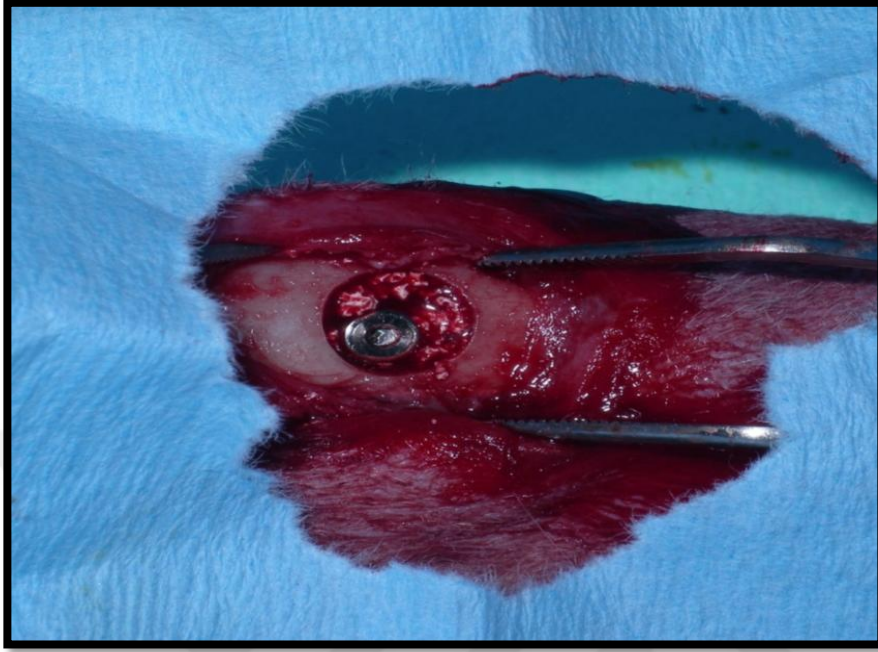




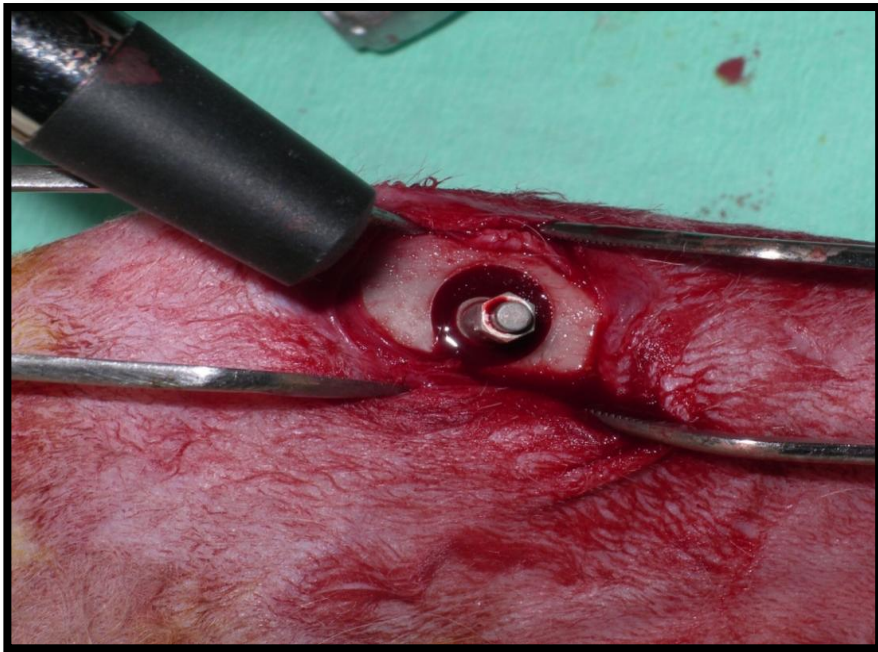
Şekil 3.2: Tibiada deneysel olarak oluşturulan çevresel defekt.



Şekil 3.3: İmplantın oluşturulan defekte yerleştirilmesi



Şekil 3.4: Ksenogreft grubunda defektin restore edilmiş hali.



Şekil 3.5: Tibiaya yerleştirilen implanttan Ostell ile ölçüm yapılırken



Şekil 3.6: Başlangıç ve 2 ay sonundaki rezonans frekans analizi

### 3.4.Histomorfometrik Değerlendirme İçin Kesitlerin Hazırlanması

İmplant veya kemik dokusu içeren bloklar %4 lük nötral tamponlanmış formalinden çıkarılıp en az 24 saatlik fiksasyon süresinin ardından blok halinde gelen kemik-greft dokusundan 2-3 mm kalınlığında kesitler alındı. Örnekler %60, %80, %96, %100 oranlarında etanol içeren alkol havuzlarında birer gün süreyle dehidrate edildi (Şekil 3.7).

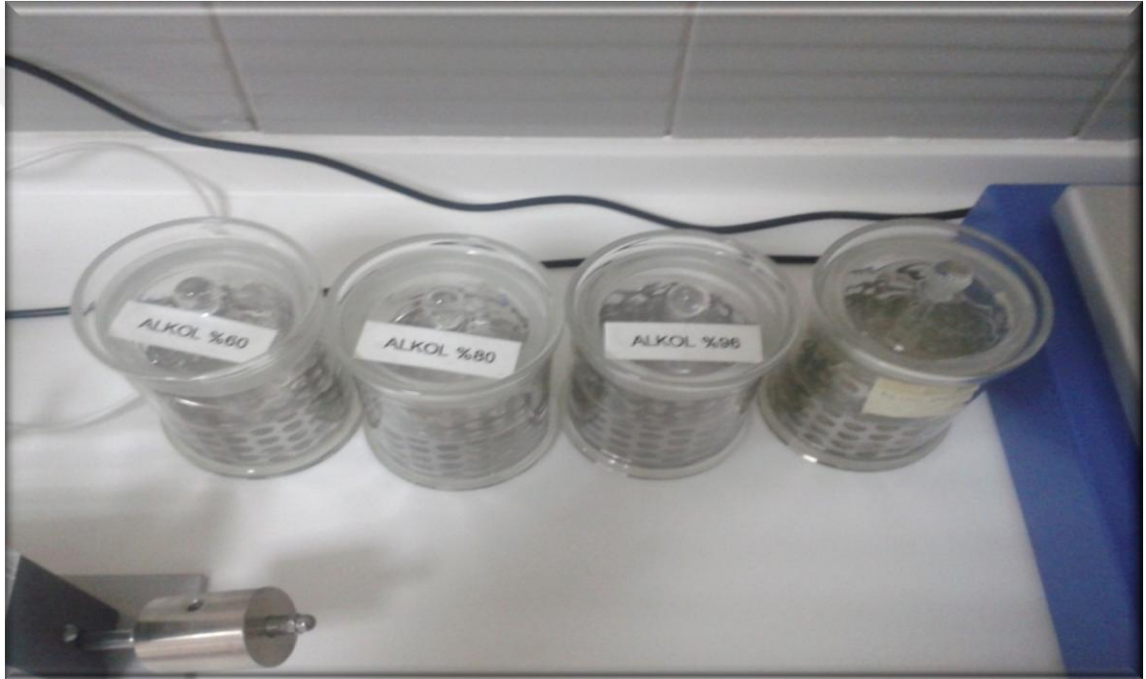
Dehidrate edilen örnekler sırasıyla, %30 metil metakrilat rezin (Tecnovit 7200 VLC Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Germany) ve %70 alkol karışımında daha sonra %50 alkol %50 tecnovit 7200 , %70 Tecnovit 7200- %30 alkol ve en sonunda da %100 lük Tecnovit 7200 de bir gün vakum altında infiltre edildi (Şekil 3.8).

Daha sonra, örnekler metil metakrilat içeren kalıplara vakumlanarak gömüldü. Bu kalıplar 40°C'de, 450 nm dalga boyuna sahip ışıktaki 8 saat süre zarfında polimerizasyona tabi tutuldu. Sertleşen bloklar, kutularından çıkarıldı. Bloklar düz alt yüzeylerinden bir pleksiglas lam üzerine rezin (Technovit 7210 VLC Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Germany) vasıtasıyla vakum altında yapıştırıldı (Şekil 3.9).

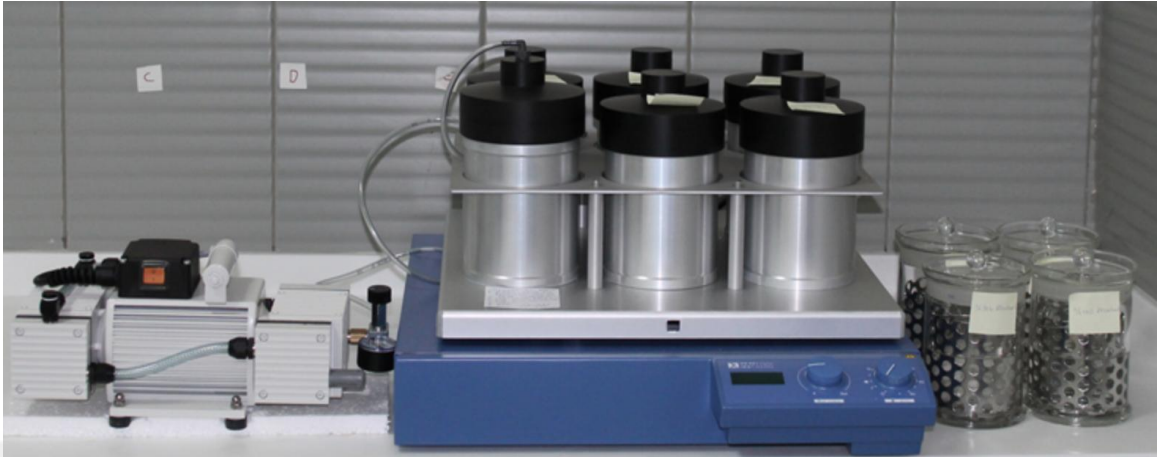
Örneklerden hassas kesme cihazındaki elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) yardımıyla 300-350 µm kalınlığında kesitler elde

edildi Şekil 3.10).Daha sonra bu kesitler, mikro aşındırma sistemine (Exakt 400 CS, Exakt Apparabau, Norderstad, Almanya) bağlı zımparalar yardımıyla 40 µm kalınlığına kadar inceltildi (Şekil 3.11). Örnekler tolidin mavisi ile boyanmıştır..

Tüm kesitler histomorfometrik değerlendirme için Işık mikroskobu (Olympus<sup>®</sup> CX41, Tokyo, Japan) ve bu mikroskoba bağlı bir dijital kamera (Olympus<sup>®</sup> DP 25, Tokyo, Japan) yardımıyla kesitlerin görüntüleri bilgisayara aktarıldı.



Şekil 3.7: Örneklerin dehidrate edilmesi için kullanılan alkol solüsyonları



Şekil 3.8: Dehidrate edilen örneklerin infiltre edilmesinde kullanılan tekno vit solüsyonları



Şekil 3.9: Örnekleri içeren metil metakrilat rezin blokların lam üzerine vakum altında yapıştırılması



Şekil 3.10: Örneklerden kesit almak için kullanılan Exakt sert doku kesme cihazı



Şekil 3.11: Kesitleri mikroaşındırma için kullanılan cihaz

### **3.5.Kesitlerin Histomorfometrik Değerlendirilmesi**

Tüm kesitlerin 4X magnifikasyonda ışık mikroskobuna (Olympus<sup>®</sup> CX41, Tokyo, Japan) bağlı dijital kameradan (Olympus<sup>®</sup> DP 25, Tokyo, Japan) görüntüleri çekilerek bilgisayara aktarıldı ve bilgisayarda bir görüntü analiz programı (AnalySIS LS Research, Versiyon 5.0, Olympus Soft Imaging Solutions) kullanılarak implant-kemik kontağı mesafesi ölçüldü.

Tüm gruplarda, İmplant-Kemik Kontakğı Mesafesi; implantın en bazal kısmın üst tarafında oluşan yeni kemikteki kemik-implant kontakt alanlarının toplam uzunluğunu ölçerek,implanta komşu kemik sınırları takip edilerek bilgisayar programındaki çoklu çizgisel işaretleme sekmesi kullanılarakmikrometre ( $\mu\text{m}$ ) biriminde otomatik olarak hesaplandı.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler SPSS Ver.23 (IBM Corporation, New York, USA) programı ile değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis, anlamlılıkların tespitinde ise Mann-Whitney U testi, uygulanmıştır. Kemik- implant kontakğı mesafesi, ISQdeğerleri içinher grupta başlangıç ve deney sonundaki anlamlılıkların tespiti Wilcoxon testi ile ölçüldü. Verilerimiz yüzde, ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

#### 4. SONUÇLAR

Cerrahi işlem sonrası takip döneminde hiperlipidemik ve kontrol grubundan 1 tavşan post-op travmaya bağlı olarak kaybedilmiştir. Deneye dahil edilen diğer hayvanlarda yara bölgesinde herhangi bir açılma yada enflamasyon gözlenmedi.

Deney süresince kolesterol ekstresiyle beslenen hiperlipidemik tavşanlardan başlangıç, 4. ve 8. haftada kan alınarak TG, TK, HDL ve LDL değerleri ölçüldü. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre TG ve TK düzeyleri deney süresince yüksekti ( $p<0,05$ ). Dönemsel karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Deney sürecindeki biyokimyasal parametrelerin ortalamaları (ort $\pm$ SS)

		Total Kolesterol	Trigliserit	HDL	LDL
OG	Başlangıç	28 $\pm$ 2.4	22 $\pm$ 1.5	20 $\pm$ 2	14 $\pm$ 1.4
	4.hafta	27 $\pm$ 1.1	21 $\pm$ 2	19 $\pm$ 1.2	15 $\pm$ 2
	8.hafta	31 $\pm$ 1.9	25 $\pm$ 1.6	20 $\pm$ 1.5	18 $\pm$ 1.8
KG	Başlangıç	25 $\pm$ 1.5	20 $\pm$ 1.5	18 $\pm$ 1.9	17 $\pm$ 1.3
	4.hafta	30 $\pm$ 1.6	24 $\pm$ 1.7	18 $\pm$ 1.4	20 $\pm$ 1.4
	8.hafta	29 $\pm$ 1.5	19 $\pm$ 2.1	20 $\pm$ 1.5	21 $\pm$ 1.7
HPL+OG	Başlangıç	101 $\pm$ 2.5	90 $\pm$ 2.2	39 $\pm$ 1.5	38 $\pm$ 1.3
	4.hafta	105 $\pm$ 1.5	98 $\pm$ 1.2	40 $\pm$ 1.4	41 $\pm$ 2.7
	8.hafta	110 $\pm$ 1.4	100 $\pm$ 1.8	41 $\pm$ 1.7	54 $\pm$ 1.7
HPL+KG	Başlangıç	110 $\pm$ 2	94 $\pm$ 3.1	38 $\pm$ 2.1	41 $\pm$ 1.9
	4.hafta	113 $\pm$ 2.2	96 $\pm$ 2.2	40 $\pm$ 2	43 $\pm$ 2
	8.hafta	114 $\pm$ 1.5	101 $\pm$ 2.1	39 $\pm$ 1.4	47 $\pm$ 1.6



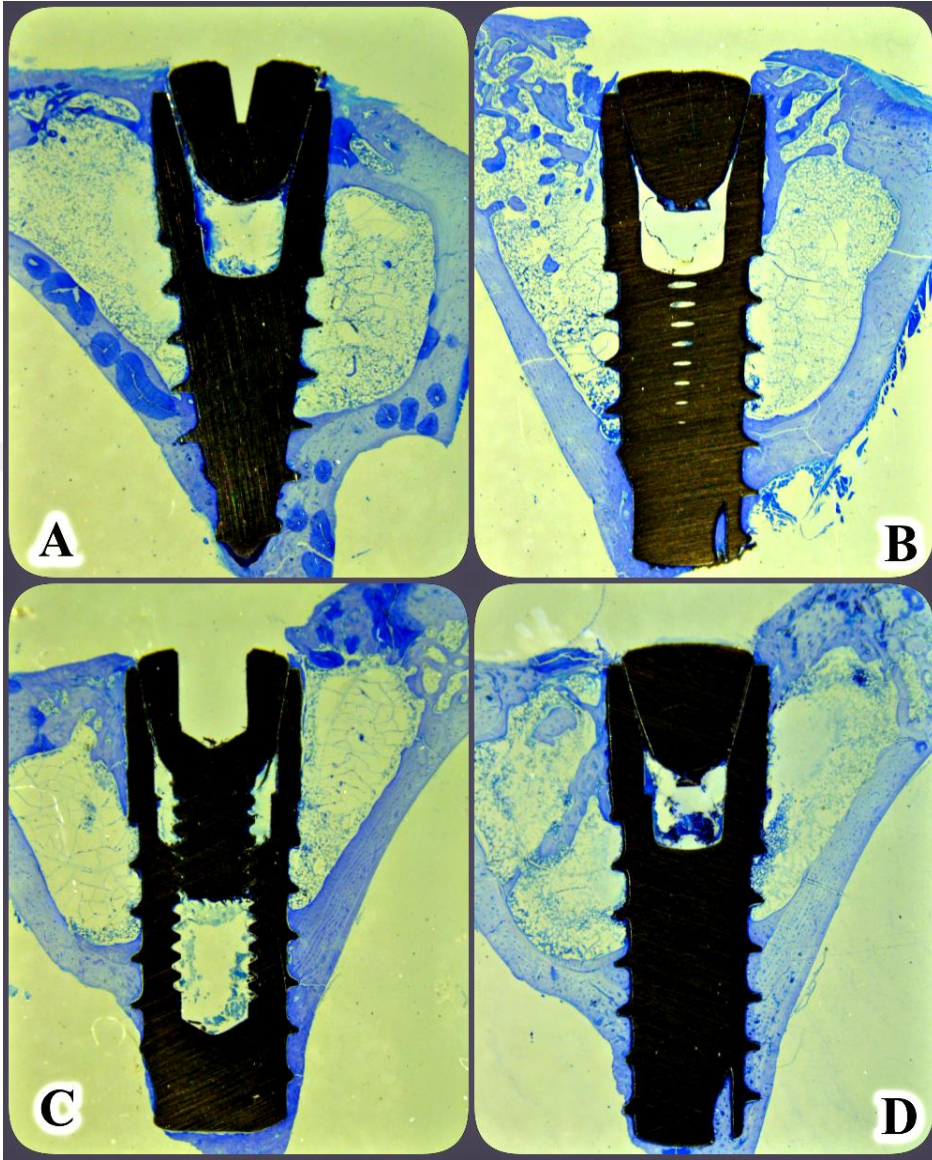
#### 4.1. RFA Ölçüm Sonuçları

Sakrifikasyon sonrası blok kemiklerin çıkartılması sırasında klinik olarak implantlar osseointegre idi. Başlangıç ISQ değerleri tüm gruplarda başlangıçta düşük, 8. haftada yüksek değerler göstermiştir. Grup içi karşılaştırmalarda, tüm gruplarda ISQ değerleri başlangıca göre 8. haftada anlamlı düzeyde arttı ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunu temsil eden OG ve KG gruplarında ISQ ortalama değerleri osseointegrasyonu gösterecek şekilde sırasıyla 70,8 ve 72,6 olarak ölçüldü. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaların sonuçlarına göre, cerrahi sonrası alınan ISQ değerleri tüm gruplarda benzer düzeyde idi. 8. hafta ISQ değerleri ise gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar gösterdi ( $p<0,05$ ). Buna göre OG ve KG grubu arasında ISQ değerleri 8. haftada anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0,05$ ), HPL+OG grubunda ISQ değerleri OG grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Ayrıca hiperlipidemik gruplardaki istatistiksel analiz sonuçlarına göre HPL+KG grubunda ISQ değerleri HPL+OG grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Başlangıç ve 8. hafta ISQ değer ortalamaları

		Min-Max	Ort.±SD
OG	Başlangıç	15-35	22.4±7.5
	8. Hafta	67-77	70.8±3.8 <sup>a</sup>
KG	Başlangıç	17-30	24.4±5.8
	8. Hafta	68-75	72.6±2.7 <sup>a</sup>
HPL+OG	Başlangıç	28-40	33.2±5.3
	8. Hafta	50-68	58.2±7.4 <sup>a,c</sup>
HPL+KG	Başlangıç	25-32	28.7±2.9
	8. Hafta	68-71	69.2±1.5 <sup>a,b</sup>

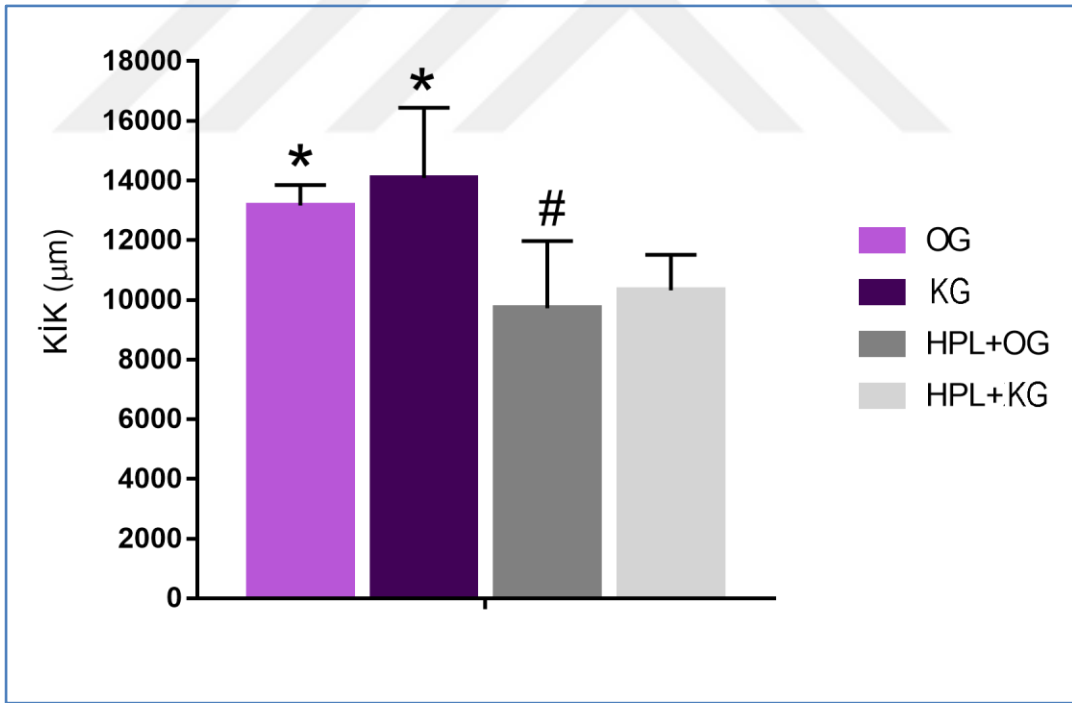
a  $p<0.05$  Başlangıçtan farklı, b  $p<0.05$  HPL+OG grubundan farklı, c  $p<0.05$  OG grubundan farklı



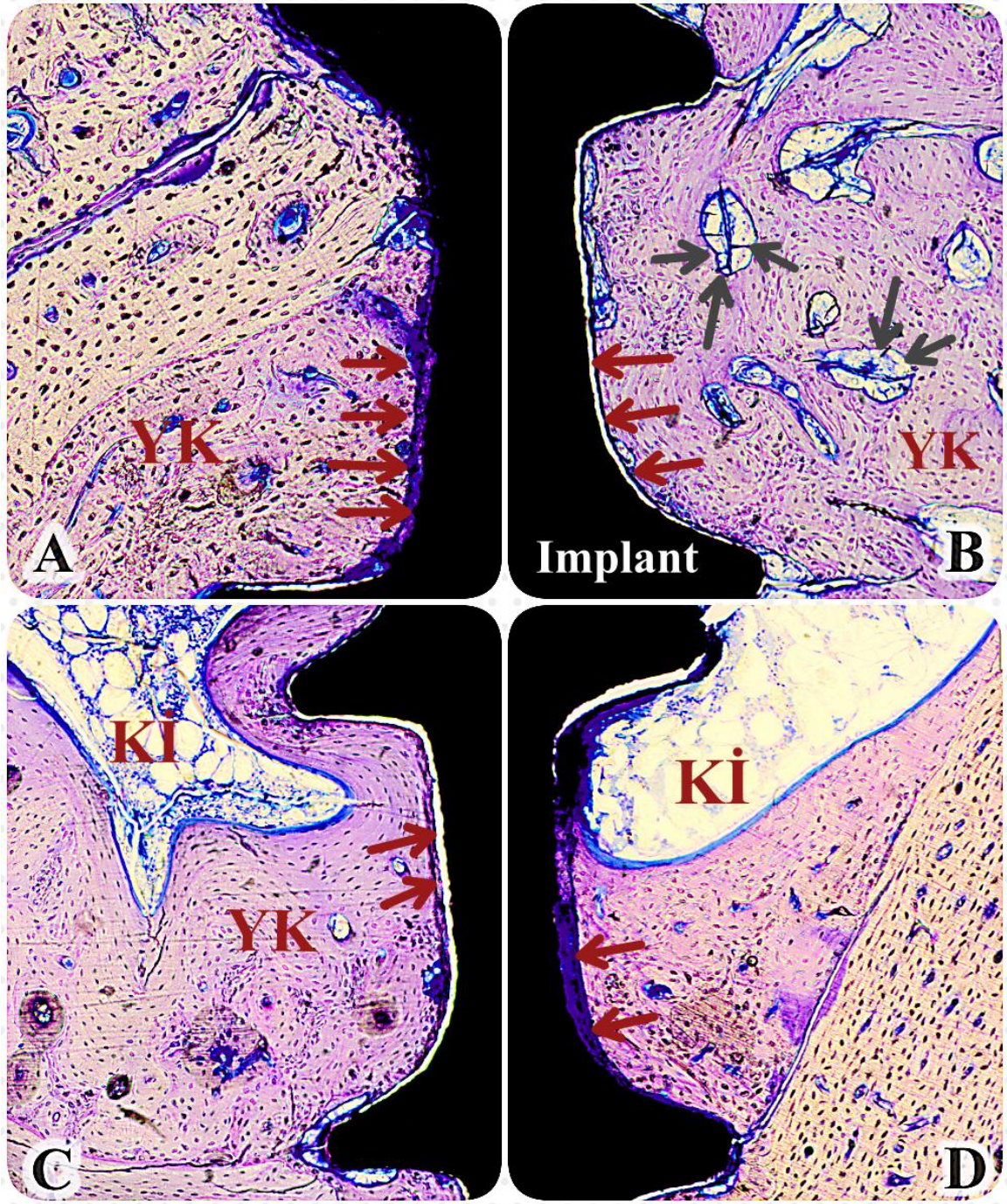
Şekil 4.1: Kesitlerin histolojik görüntüsü (4X büyütme). A, OG; B, KG; C, HPL+OG; D, HPL+KG grubu

#### 4.2. İmplant-Kemik Konağı Mesafesi Sonuçları

Kemik-implant konağı (KİK) mesafesi açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı değişiklikler gözlenmiştir (Şekil 4.2). Hiperlipidemik gruplardaki tavşanların kemik-implant konağı mesafesi hiperlipidemik olmayan kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde az bulunmuştur ( $p<0,05$ ). OG ve KG grupları arasında KİK mesafesi yönünden anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p>0,05$ ), HPL+OG grubunda KİK miktarı OG grubundan, HPL+KG grubunda ki KİK miktarı ise KG grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Ayrıca hiperlipidemik tavşanlarda HPL+OG ve HPL+KG gruplarına ait KİK ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). Buna göre, en düşük KİK ortalaması HPL+OG grubunda gözlemlendi (Şekil 4.3).



Şekil 4.2: Gruplara ait KİK ortalamaları (ort±SS). \* $p<0,05$ , HPL+OG ve HPL+KG grubundan farklı, # $p<0,05$ , HPL+OG grubundan farklı



Şekil 4.3: Kesitlerin histolojik görüntüsü (10 X büyütme) A, OG; B, KG;C, HPL+OG;D, HPL+KG grubu(YK: Yeni Kemik KI: Kemik İliği)

**Kırmızı ok:** Kemik implant kontağı(KİK) **Siyah ok:** Ksenogreft (KG)

## 5-TARTIŞMA

Diş hekimliğinde dental implantların rutin olarak uygulanmaya başlanması 1960'lı yıllarda Branemark ve ark. tarafından yürütülen çalışmalara dayanmaktadır ve implant uygulamaları sürekli olarak gelişerek günümüze kadar gelmiştir[150]. Dental implantların diş tedavilerinde sıklıkla kullanılmasına paralel olarak implant uygulamalarında komplikasyonlar da artmıştır. Yapılan çalışmalar da implant başarısızlık oranlarının %5-11 arası olduğu belirtilmiştir[151]. Dental implantların başarısı için ön koşul yerleştirme sonrası implant-kemik arasında güçlü bir osseointegrasyonun oluşmasıdır. Sonraki dönemlerdeki başarısızlık nedenlerinin başında ise periimplantitis lezyonları gelmektedir. Ayrıca, bu başarısızlıklar lokal ve sistemik olarak birçok faktörden etkilenebilmektedir. Sistemik faktörler arasında en iyi bilinen ise diyabet ve osteoporozdur. Bu çalışmada ise hem kemik morfolojisini hem de kemik kalitesini etkilediği bilinen hiperlipideminin, implant osseointegrasyonuna ve periimplantal defektlerin rejenerasyonuna etkileri histomorfometrik ve frekans analiz yöntemiyle araştırılmıştır.

Ortopedik ve dental implantların test edilmesinde insanda kullanılan implant boyutlarıyla karşılaştırılabilir ve tekrarlanabilir bir benzer modelden yararlanmak gereklidir. Test edilecek implantların boyut ve sayıları seçilecek hayvan türünü direk olarak etkileyecektir. Ayrıca, yapılacak olan çalışmalarda kullanılacak olan deney hayvanının immünitesi ile insan immünitesinin benzerlik göstermesi çalışma sonuçlarının doğru değerlendirilmesi açısından önemlidir. Deney hayvanı olarak sıklıkla kullanılan köpek, tavşan, domuz ve ratların immünitesi insanla benzerlik göstermektedir. Domuzlarda temin işleminin zor olması, kemik iyileşmesinin uzun sürmesi ve domuzların bakımının zor olması nedeniyle kullanımı çok tercih edilmemekte fakat kemik yapısı, içeriği ve remodelasyon kapasitesi açısından köpekle birlikte insan kemik morfolojisine daha fazla benzerlik gösterirler. İlaveten, köpeklerin kullanımı etik açıdan çoğu zaman problem oluşturmaktadır. Bununla beraber, bakım ve beslenme kolaylığı, implant cerrahisinin nispeten rahat bir şekilde uygulanabilmesi dolayısıyla, daha büyük hayvan modellerinde çalışmadan önce genellikle implant çalışmalarında tavşan kullanılmaktadır [152]. Çalışmamız da tavşan modeli seçilmiş, her tavşanda iki deney

grubu aynı anda çalışılacak şekilde split-mouth dizaynda çalışma tasarlanmıştır ve hiperlipideminin iki farklı deney grubuna sistemik etkilerini objektif olarak değerlendirmek amaçlanmıştır.

Ekstra oral yaklaşım plak birikimini önlenmesi gibi intraoral faktörlerin eliminasyonunu sağladığı için çalışmamızda ekstraoral yaklaşım olarak tavşan tibiası tercih edilmiştir. Bununla beraber tavşan tibiası geniş kemik iliğine sahiptir, periimplantal kemik rejenerasyonu üzerine hiperlipideminin etkileri farklı kemikler (çene kemiği gibi) üzerinde de araştırılması gereklidir.

Yapılan çalışmalarda tavşanlarda yeni kemik oluşumu ve anjiogenezinin gözlemlenmesi açısından 8 haftalık sürenin ideal ve yeterli bir zaman dilimi olduğu görüşü hakimdir [153]. Bununla beraber literatürde iyileşmenin takibi açısından farklı sürelerin seçildiği (4-12 hafta arasında) de görülmektedir[154]. Bu çalışmada da osseointegrasyonun takibinin de izlenmesi açısından deney süresi 8 hafta olarak tasarlandı. Bununla beraber, bu çalışmanın limitasyonlarından birisini oluşturan deney gözlem periyodu olarak sadece 8 hafta seçilmesidir. Daha kısa ve daha uzun dönemlerde hiperlipideminin kemik graft rejenerasyonu üzerine etkileri ise bilinmemektedir.

Deney hayvanlarında kemik rejenerasyonunun takibi amacıyla farklı boyutlarda defekt oluşturulur ve sıklıkla kritik boyutlu defektler tercih edilir. Kritik boyutta kemik defekti; canlıda herhangi bir nedenle meydana gelen kemik kaybının o canlının yaşamı boyunca, iyileşmeyi indükleyici bir materyal kullanılmadan, kendiliğinden iyileşemeyecek boyutta olmasına denir. Bu boyuttaki bir defekt, spontan olarak, kemik dokusuyla değil bağ dokusu dolumuyla iyileşebilir. Kritik boyuttaki defekt için genel bir standart belirtmek pek mümkün değildir. Kemik dokudaki bir yaralanmanın kritik boyutta olmasını; canlının türü, yaşı, sistemik durumu, defekt lokalizasyonu, defektin derinliği gibi etkenler belirler[99]. Kritik boyutlu defektin boyutunu, Takagi ve Urist (1982), ratta 8 mm, fare ve tavşanda 15 mm olarak tanımlamıştır[155]. İmplant varlığında ise defekt şekilleri farklılık göstermektedir. İmplant çevresinde var olan periimplantal kemik kayıpları yakın zamanda Schwarz ve ark

tarafından sınıflandırılmıştır[156]. İnsanlarda ve köpeklerde doğal ve ligatürle indüklenen periimplantitis lezyonlarının dağılımını karşılaştırdıkları çalışmalarında, bitişik alveoler krette dehissens olmaksızın çevresel sınıf I-e defektlerinin insanlarda %55,3, köpeklerde ise %86,6 oranında en sık gözlenen defekt modeli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, alveoler kemiğin horizontal kaybıyla (sınıf II) beraber olarak sınıf I-e defekti daha yaygın olarak saptanmıştır. Aynı araştırmacılar periimplant defekt konfigürasyonunun rejeneratif tedavi üzerine etkilerini araştırdıkları klinik çalışmalarında ise sınıf I-b ve I-c'ye kıyasla sınıf I-e defektlerinin sığır kaynaklı kemik greftleri ile restorasyonu sonrası klinik sonuçlarının daha başarılı olduğu bildirilmiştir[102]. Genel olarak sınıf II defektlerinde rejeneratif tedavilerin daha zor olduğu kabul edilirken, çalışmalar daha çok sınıf I-e defektleri üzerinedir. Çalışmamızda da kemik içi çevresel defekt (sınıf I-e) şekli tercih edilmiş ve defektin ortasına gelecek şekilde implant yerleştirilmiştir.

Literatürde deneysel hiperlipidemi oluşturma modelleri değişkenlik göstermekle birlikte deneysel diyabet modelinde olduğu gibi hiperlipidemi modelini tanımlamada kullanabilecek eşik değerler tanımlanmamıştır. Çalışmamızda, Chen ve ark.'nın %2 lik kolesterol diyetiyle 8 haftalık beslenme sonrası indüklenen hiperkolesterolemi modeli kullanılmıştır[97]. 8 haftalık beslenme sonrası TG ve TK değerleri ortalama 5 kat artış göstermiştir ve deney prosedürü başlanılmıştır. Deney süresince de bu değerler korunmuştur.

İmplant çevresinde oluşan kemik kayıplarının tedavisinde değişik cerrahi tekniklerle birlikte uygulanan greft materyalleri [128], yönlendirilmiş doku rejenerasyonu [157], büyüme ve diferansiyasyon faktörleri [158], mine matriks proteinleri [159] ya da bunların kombinasyonları uygulanabilmektedir[160]. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun öngörülebilir sonuçları pek çok araştırmada gösterilmişse de, erken membran ekspozürü, erken membran degradasyonu, membranın defekt bölgesine çökmesi gibi birçok dezavantajları da bulunmaktadır [157].

Kemik dokusu oluşturma kapasitesine sahip hücrelerin kemik yapımını gerçekleştirmesine osteogenez denir . Yüksek osteogenetik karaktere sahip greft

materyali otojen kemiktir[161].Yüksek osteojenite, minimal antikor cevabı geliştirmesi, kısa sürede damarlanma ve primer kallus oluşum u sağlaması gibi özelliklerine rağmen, bu greftin en önemli dezavantajlarından biri iyileşme döneminde olan rezorpsiyondur[115]. Yapılan bir klinik çalışmada otojen kemik grefti ile yapılan bukkal kemik ogmentasyonunda, uzun dönemde bukkal doku volümünün azaldığı belirtilmiştir [162]. Ayrıca otojen blok greft ile yapılan kemik ogmentasyonunda, ogmente bölgede 10 ay sonra greft yüksekliği nin %60 oranında azaldığı b ulunmuştur[163]. Rezorpsiyonun oluşması özellikle estetiğin önemli olduğu anterior bölgelerde önem kazanmaktadır . Bu bölgelerde kemik volümünün azalması doku volümünü de azaltarak estetik sorunlara neden olmaktadır . Ayrıca, greft rezorpsiyonunun mekanizması kesin olarak aydınlatılmamış olsa da , kemik remodelasyonu sırasında , enflamatuvar reaksiyonlar serisinin osteoklastik aktiviteyi arttırması , greftin kortikal ya da kansellöz yapısından dolayı içerdiği KMP miktarı , greft bölgesine gelen basınç miktarı, ya da greft üzerinde fonksiyonel stimülasyon olmaması ve greft toplanırken oluşturulan travmanın şiddetinin rezorpsiyon oranını etkilediği düşünölmektedir .Diabetes, osteoporoz gibi çeşitli sistemik hastalıkların varlığında da kemik iyileşmesi veya kemik rejenerasyonu olumsuz etkilenmektedir [164]. Santana ve ark . T1DM'un kemik iyileşmesi ve kemik formasyonu üzerine etkisini incelemek için yaptıkları çalışmada streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulmuş farelerde kafatasında standart defektler hazırlamışlardır . Çalışma sonucunda T 1DM'un intramembranöz kemik iyileşmesini bozduğunu ve diyabetik hayvanların diyabetik olmayan hayvanlara oranla %40 oranında daha az iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir [165]. İmplant başarısını olumsuz yönde etkileyen osteoporoz hastalığın da ise önemli bir risk faktörü olarak hiperlipidemiye epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir [166].Moghadasian MH. ve ark. yaptığı çalışmada ise hiperlipideminin genel sağlık durumunu etkilediği ve çeşitli kalp damar rahatsızlıklarına yaygın olarak aterosklerozlara ve artmış osteoporoz oranlarına sebep olduğu gösterilmiştir [167].

Pirih F. ve ark. yaptıkları bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda kemik topografyasının bozulduğunu oluşturulan bilateral femoral kemik defektlerinin



rejenerasyon kapasitelerinin azaldığını kemikteki porözitenin arttığını aldıkları mikro bilgisayarlı tomografi görüntülerinde ve histolojik analizlerinde göstermişlerdir. Ayrıca serum analiz değerlerinde yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda hormonal sistemlerinde etkilendiğini sekonder hiperparatiroid tablosunu sebep olduğunu yani paratiroid hormon, TNF-alfa, kalsiyum-fosfat seviyelerinin arttığı, serumdaki kemik yapım belirteci olan tip 1 N-terminal propeptid seviyesinin azaldığı gösterilmiştir [5].

Çalışmamızda osteojenik potansiyeli yüksek olan otojen greft ile periimplant defekt restorasyonu sonrası HPL+OG grubunda kemik implant kontağı mesafesi OG grubuna göre daha düşük olarak saptanmış ve periimplantal bölgeye yerleştirilen otojen greft iyileşmesi hiperlipidemiden olumsuz yönde etkilenmiştir. Elde ettiğimiz sonuç hiperlipideminin kemik dokusuna etki mekanizmasını göz önünde bulundurulduğunda beklenen bir bulgudur. Buna göre, yağ ve kemik sisteminin ortak progenitor hücre yollarından geçtiği kemik iliğindeki osteoblast adipositler ve kondrositlere dönüşen multipotent mezenşimal kök hücrelerinden köken aldıkları ve bu yolda adipositlere doğru oluşan yolaktaki kaymanın kemik mineral yoğunluğunu etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu sistemlerin mekanizmasını inceleyen en önemli çalışmalardan biri kemik iliği mezenşimal hücre havuzunda sinyal mekanizmalarının gösterildiği çalışmadır. Buna göre adipositlerin ve osteoblastların aynı yoldan köken aldıkları artan hiperlipidemiye bağlı olarak osteoblast ve OPG mekanizmasının baskılandığı buna bağlı olarak adiposit ve osteoklast mekanizmasının aktive olduğu kemikte rezorpsiyonun arttığı gösterilmiştir [6]. Sonuçta, otojen greft ile yapılan augmentasyonlarda iyileşme döneminde oluşan rezorpsiyon hiperlipidemi varlığında daha da artabileceği öne sürülebilir. Bizim sonuçlarımızı destekler nitelikte, Tirone ve ark. yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında serum kolesterol düzeyi 200'ün altında ve üstünde olan hastaları gruplandırmış ve hiperkolesterolu olan 139 hastada kısmi veya total greft infeksiyon oranını %10.2 ve implant başarısızlık oranını ise %6.25 olarak bildirmiştir. Yüksek kolesterol seviyelerinin implant başarısızlığını etkilemeksizin, greft başarısızlığının artırma eğilimini rapor etmiştir [168].

Bununla birlikte, literatürde antihiperlipidemik ilaçların (statinler gibi) kemik metabolizmasına yönelik olumlu etkilerinden bahsedilmektedir. Yapılan çalışmalarda

statin grubu ilaçları kullanan hastalarda kemik kalitesinin nispeten korunduğu ve osteoporoza bağlı kemik kayıplarının azaltılabildiği gösterilmiştir [169, 170].

Sığır kaynaklı kemik greftleri, kemik ogmentasyonu açısından birçok çalışmada kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir . Yapılan bir meta analizde , kemik ogmentasyonu açısından sığır kaynaklı ksenogreftlerin, otojen greftlerle arasında bir fark olmadığı ayrıca sığır kaynaklı ksenogreftlerin yeni bir cerrahi saha oluşturmamaları , komplikasyonlarının ve donör saha morbiditesinin bulunmaması nedeniyle otojen greftlerden daha da avantajlı olduğu belirtilmiştir [171].Sığır kaynaklı ksenogreftlerin rezorpsiyon süreleri ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bulunmuştur . Bazı çalışmalar ksenogreftin rezorbe olmayıp , greft etrafında yeni kemik oluşumu meydana geldiği tespit edilirken, bazı çalışmalarda ise aylar sonra bile osteoklast varlığı bulunmuştur ve bulunan osteoklastların grefti rezorbe ederek , aktif kemik remodelasyonunu devam ettirdiği savunulmuştur [128, 172]. DeNicolò ve ark[173]ratlarda oluşturdukları kritik boyutlu kalvaryal defektlerde trombosit zengin plazma ve sığır kaynaklı ksenogreftin periimplantal kemik rejenerasyonu üzerine olan etkisini araştırmışlardır. 8 hafta sonunda yapılan analizlerin sonucunda hem otojen hem de ksenogreftli gruplarda implant etrafında kemikleşmenin gerçekleştiği görülmüştür. Defekt içinde greftlerin etrafında yeni kemik oluşumu ile artmış osteoblastik aktivite görülmüştür. Osteoklastik aktivitenin de arttığı görülse de greft parçaları rezorbe olmamış ve yer tutucu özelliğine devam etmiştir.NuOss ve Bio-Oss marka ksenogreftlerin kemik rejenerasyonuna etkisi üzerine yapılan bir çalışmada ise ; 4. haftada her iki greft tipinde de örgü kemik oluşumu gerçekleşmiş, ve 8. haftada oluşan yeni kemik miktarı 4. Haftaya göre daha fazla bulunmuştur. Her iki grupta da kalan greft materyali 8. haftada, 4. haftaya göre istatistiksel olarak azalmışken , bu azalma Bio -Oss grubunda anlamlılık kazanmıştır . Çalışmacılara göre anorganik sığır kaynaklı greft materyali osteokondüktif bir materyal olup rezorbe olarak yerini yeni kemiğe bırakmıştır [163]. Bizim çalışmamızda ise 8 haftalık iyileşme periyodu sonrası greft partiküllerinin çoğunluğu rezorbe olmuş ve yeni kemikle yer değiştirmiştir. Kemik implant kontağının ise KG grubunda HPL+KG grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla beraber, oluşturduğumuz defekt modelinin kemik içi olması ve defek genişliğinin dar olması rejenerasyon düzeyinin

daha yüksek olmasını sağlamış olabilir. İlaveten, çalışmamızda KG grupları kemik-implant kontağı açısından OG gruplarıyla karşılaştırıldığında daha başarılı sonuçlar göstermiştir.

Osseointegrasyon ve kemik iyileşmesi benzer hücreler, sitokinler ve hormonları içeren benzer süreçleri kapsar. Bu yüzden, kemik iyileşmesini etkileyen ilaç veya hastalıklar osseointegrasyon sürecine de etki gösterecektir [174]. Günümüzde implant osseointegrasyon derecesinin tespitinde rezonans frekans analizi (RFA) yöntemi sıklıkla kullanılır ve ISQ değerleri implant stabilitesi, osseointegrasyonu hakkında bilgi vermekle birlikte diş hekimleri ve hastalar açısından üzerine protetik yapıların yapılabilme zamanları hakkında bir rehber olabildiği içinde önemli bir noktadır [29]. İmplant yerleştirme torkunu ölçen çalışmalar ya da kemik-implant bağlantısını miktarını değerlendiren histomorfometrik çalışmalarla kıyaslandığında, sonuçların birbiri ile paralel ve ISQ sonuçlarının güvenilir olduğu bildirilmiştir [175-177]. Bununla beraber, Balshi ve arkadaşları tarafından RFA analizlerinin sonuçlarını etkileyen çeşitli faktörler (hastanın cinsiyeti, implantın yerleştirildiği bölge ve kemik densitesi gibi) rapor edilmiştir [178]. Başka bir çalışmada ise maksillaya yerleştirilen implantlarda ISQ değerleri erkeklerde daha yüksek olarak bulunmuştur [179]. İmplant çevresinde oluşturulan çevresel geniş ve dar dehissens defektlerde ISQ değerlerinin karşılaştırıldığı deneysel bir çalışmada ise implantın fasiyal kemiğinin yarısının kaldırıldığı geniş dehissens defektleri ve çevresel defektlerle ISQ değerleri arasında kuvvetli, dar defektlerle ise zayıf bir ilişki varlığı gösterilmiştir [180]. Huang ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda da farklı kemik yoğunluklarının ISQ değerlerini etkilediği ve ISQ değerlerinin en yüksek tip 1 kemikte, en düşük tip 4 kemikte bulunduğunu rapor etmiştir [181, 182].

Literatüre baktığımızda yapılan in vivo ve in vitro çalışmaların sonuçlarına göre implantların yüklemeye yapılabilecek düzeyde stabilizeye sahip olması için ISQ değeri  $\geq 50$  gerektiği rapor edilmiştir [183, 184]. Çalışmamızda başlangıç primer stabilizeyi gösteren ISQ ortalama değerleri tüm gruplarda 50'nin altında bulunmuştur. Fakat gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Gruplarda başlangıç ISQ değerlerinin düşük

olmasını, tavşan tibiasında kemik iliğinin geniş olması ve periimplantal defekt oluşturmamıza bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

RFA yönteminin implant stabilitesini değerlendirmede güvenilir ve diğer yöntemlere göre hassas bir yöntem olduğu ve tork değerleri paralel sonuçlar gösterdiği belirtilmesiyle birlikte bu yöntemin implant stabilitesini değerlendirmede uygun ve yeterli olmadığı yukarıda belirtildiği gibi RFA değerleri ile tork değerlerinin birbiri ile korelasyon göstermediğini belirten çalışmalarda bulunmaktadır [185-187].

Huwiler ve ark. implant yerleştirildikten sonraki 2-4. haftalık dönemde primer stabilitede azalmanın olduğunu belirtmişlerdir. Monov ve ark. ise bu azalmanın operasyon sonrası 4. günde meydana geldiğini bildirmiştir. Bu çalışmalarda araştırmacılar stabilite değerlerindeki bu azalmayı ve takiben oluşan artışı kemiğin iyileşmesi sırasında oluşan kallustan sonra matur kemiğe giden değişimin neden olduğunu belirtmişlerdir yani kemikteki bu remodeling sürecinin klinik olarak mekanik stabilitede azalma şeklinde yansıdığını belirtmişlerdir [188, 189].

Kemik yoğunluğu hem primer stabilitenin sağlanmasında hem de implant tedavisinin sonuçlarını etkileyen önemli bir parametredir. Solomon ve ark.'nın çalışmasında yüksek total kolesterol ve LDL seviyelerinin düşük kemik mineral yoğunluğuyla ilişkili olduğu gösterilirken, yüksek HDL seviyesinin yüksek kemik mineral yoğunluğuyla ilişkili olduğu fakat bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur [190]. İmplant osseointegrasyonu üzerine hiperlipideminin etkisinin araştırıldığı literatürde tek bir çalışmaya rastlanılmıştır. Bu çalışmada ateroskleroza yatkın erkek ratlar yüksek yağlı diyetle beslenmiş ve femurlarına implant yerleştirilmiştir. Osseointegrasyon düzeyi itme testi uygulanarak ölçülmüştür. Analiz sonuçlarına göre yüksek yağlı diyet kemik-implant kontağı miktarı ve osseointegrasyon düzeyini azaltarak implant kaybında artışa eden olmuştur. İmplant tedavilerinde başarımın düşük olmasında hiperlipideminin etkili rol oynadığı öne sürülmüştür[9].Bu çalışmamızda da implant yerleştirildikten 8 hafta sonrasında ölçülen

ISQ ortalamaları kontrol ve test grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ayrıca HPL+OG grubunda ISQ değerleri anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptanmıştır. OG grubunda  $70,8 \pm 7,5$ , KG grubunda  $72,6 \pm 2,7$ , HPL+OG grubunda  $58,2 \pm 7,4$ , HPL+KG grubunda ise  $69,2 \pm 1,5$  olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak; günümüze kadar yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada hiperlipideminin osseointegrasyon sürecine ve kemik iyileşmesine olumsuz etkileri bildirilmiş, fakat greft rejenerasyonu üzerine etkileri netliğe kavuşmamıştır. Bu durum sonuçlarımızı literatürle karşılaştırmayı engellemiştir. Bununla beraber, çalışmamız hiperlipidemik tavşanlarda periimplantal defekt rejenerasyonunda kullanılan greft materyallerinin iyileşmesinin araştırıldığı ilk çalışma olma niteliğindedir. Hayvan deneylerinin limitasyonları göz önünde bulundurulduğunda, periimplantal defektlerin rejenerasyonu sırasında hiperlipidemi varlığı, özellikle otojen greft olmak üzere, her iki greftin rejenerasyonunu ve aynı zamanda implant stabiliteleri üzerine olumsuz etkiler göstermiştir. Bununla beraber, hiperlipidemik hastalarda periimplantal defekt rejenerasyon başarı şansını artıracak uygun greft materyalinin seçiminin yapılabilmesi amacıyla, farklı greft materyallerinin de dahil olduğu ileriki dönemlerde yapılacak deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

- Kolesterol ekstresi ilave edilen diyetle beslenen tavşanlarda 8 hafta sonunda hiperkolesterolemi oluşmuştur. Deney süresince tüm tavşanların total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL seviyeleri anlamlı düzeyde yüksek seyretmiştir.
- İmplant osteotomileri sonrası klinik olarak herhangi bir enfeksiyon veya implant kaybına rastlanılmamıştır. Klinik olarak tüm implantlarda osseointegrasyon oluşmuştur.
- ISQ değerleri tüm gruplarda başlangıç değerlerine göre 8. haftada anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hiperlipidemik gruplar kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük ISQ değerleri gösterirken, HPL+KG grubunda ISQ değerleri HPL+OG grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Hiperlipidemik gruplarda kemik-implant kontağı (KİK) mesafesi kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde az bulunmuştur. OG ve KG gruplarında KİK mesafeleri arasında anlamlı fark bulunmazken, HPL+OG grubu OG grubuna göre, HPL+KG grubu KG grubuna göre KİK mesafesi açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca, HPL+OG grubunun KİK mesafesi HPL+KG grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.
- Kemik morfolojisini ve kalitesini etkilediği bilinen hiperlipideminin implant osseointegrasyonunu ve periimplantal kemik rejenerasyonunu, özellikle otojen greft rejenerasyonunu, olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Fakat, farklı çalışma modellerinde ve farklı implant dizaynları ile kombine uygulanan rejeneratif tedaviler üzerine hiperlipideminin kısa ve uzun dönem etkileri ve etki mekanizmaları araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. LANG, N.P., BERGLUNDH, T., HEITZ-MAYFIELD, L. J., PJETURSSON, and S. B. E., G. E., SANZ, M. (2004). *Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications*. Int J Oral Maxillofac Implants, (2004). **19 Suppl**: p. 150-4
2. Marco, F., et al., *Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis*. Micron, 2005. **36**(7): p. 630-644.
3. Schwarz, F., et al., *Surgical regenerative treatment of peri - implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: a four - year clinical follow - up report*. Journal of clinical periodontology, 2009. **36**(9): p. 807-814.
4. Qian, J., A. Wennerberg, and T. Albrektsson, *Reasons for marginal bone loss around oral implants*. Clinical implant dentistry and related research, 2012. **14**(6): p. 792-807.
5. Pirih, F., et al., *Adverse effects of hyperlipidemia on bone regeneration and strength*. Journal of Bone and Mineral Research, 2012. **27**(2): p. 309-318.
6. Tian, L. and X. Yu, *Lipid metabolism disorders and bone dysfunction-interrelated and mutually regulated (Review)*. Molecular medicine reports, 2015. **12**(1): p. 783-794.
7. Helin-Salmivaara, A., et al., *Statins and hip fracture prevention—a population based cohort study in women*. PloS one, 2012. **7**(10): p. e48095.
8. Gotoh, M., et al., *Fluvastatin increases bone mineral density in postmenopausal women*. Fukushima journal of medical science, 2011. **57**(1): p. 19-27.
9. Keuroghlian, A., et al., *The Effects of Hyperlipidemia on Implant Osseointegration in the Mouse Femur*. Journal of Oral Implantology, 2015. **41**(2): p. e7-e11.
10. Atilla, G., *A rare find in Anatolia--a tooth implant (mid-sixth century BC)*. The Journal of oral implantology, 1993. **19**(1): p. 54.
11. G., A., *A rare find in Anatolia- A tooth implant (mid- sixth century B.C.)*. J Oral Implant 1993: p.; 19: 54 - 57.
12. Güzel KD, M.A., DüNDAR B. , *Tür, Form ve Materyal Açısından Günümüz Dental İmplantların Tarihi*. Türkiye Klinikleri J Med Ethics 2006: p. 14:41-46.
13. Nakajima H, O.T., *development and research in the U.S.A*. Dent Mater J, 1996: p. 15(2): 77-90.
14. 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.
15. Schroeder, A., 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.

16. Schenk, R.K. and D. Buser, *Osseointegration: a reality*. Periodontol 2000, 1998. **17**: p. 22-35.
17. Albrektsson, T., et al., *The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1986. **1**(1): p. 11-25.
18. GA., Z., *Osseointegration: A requiem for the periodontal ligament*. Int J Oral Maxillofac Implant, 1991: p. 11: 88-91.
19. Block MS, A.R., *Osseointegration, In: Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2nd ed. Volume I BC Decker Inc., 2004: Canada. p. 192.*
20. Dt. Elif ÖNCÜ , D.D.E.E.A., *TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN İMPLANT STABİLİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN REZONANS FREKANS ANALİZİ İLE İNCELENMESİ, SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI*. 2013, BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ: ANKARA
21. Bragger, U., *Use of radiographs in evaluating success, stability and failure in implant dentistry*. Periodontol 2000, 1998. **17**: p. 77-88.
22. Dario, L.J., P.J. Cucchiario, and A.J. Deluzio, *Electronic monitoring of dental implant osseointegration*. J Am Dent Assoc, 2002. **133**(4): p. 483-90.
23. [http://www.dentaltradeonline.com.au/images/stories/Imtec/periostest\\_brochure.pdf](http://www.dentaltradeonline.com.au/images/stories/Imtec/periostest_brochure.pdf).
24. Meredith, N., *Assessment of implant stability as a prognostic determinant*. Int J Prosthodont, 1998. **11**(5): p. 491-501.
25. Meredith, N., D. Alleyne, and P. Cawley, *Quantitative determination of the stability of the implant - tissue interface using resonance frequency analysis*. Clinical oral implants research, 1996. **7**(3): p. 261-267.
26. APARICIO C, L.N., RANGERT B., *Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface*. Clin Oral Implants Res, 2006. **17**(2): p. 2-7.
27. O., G., *İki Farklı İmplant Yüzeyinin Kemik İçi Stabilite Ve Krestal Kemik Kayıpları Üzerine Etkilerinin İki Farklı Abutment Tipinin Hasta Memnuniyetlerinin Karşılaştırılması, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*, in *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 2007: İstanbul.
28. OSSTELL. *Integration diagnostics*. Erişim:(<http://www.osstell.com/ext.asp>). (2002).
29. 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.
30. Manzano-Moreno, F.J., et al., *Factors Affecting Dental Implant Stability Measured Using the Ostell Mentor Device: A Systematic Review*. Implant dentistry, 2015. **24**(5): p. 565-577.
31. Nedir, R., et al., *Predicting osseointegration by means of implant primary stability*. Clin Oral Implants Res, 2004. **15**(5): p. 520-8.



32. Friberg, B., et al., *On cutting torque measurements during implant placement: a 3-year clinical prospective study*. Clin Implant Dent Relat Res, 1999. **1**(2): p. 75-83.
33. Iacono, V.J., *Dental implants in periodontal therapy*. J Periodontol, 2000. **71**(12): p. 1934-42.
34. Misch, C.E., et al., *Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference*. Implant Dent, 2008. **17**(1): p. 5-15.
35. Dula, K., et al., *The radiographic assessment of implant patients: decision-making criteria*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2001. **16**(1): p. 80-9.
36. Ma, J., *Adverse host tissue responses in loosening of dental implants. Proteolytic enzymes and peri-implant tissue destruction*. (2004). Helsinki
37. Fonseca RJ, *Oral and Maxillofacial Surgery*, ed. B.H.W.S.C. Powers MP. 2000, Philadelphia. 283.
38. Piattelli, A., et al., *Clinical and histologic evaluation of an active "implant periapical lesion": a case report*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1998. **13**(5): p. 713-6.
39. LeGeros, R.Z. and R.G. Craig, *Strategies to affect bone remodeling: osteointegration*. J Bone Miner Res, 1993. **8 Suppl 2**: p. S583-96.
40. Lumbikanonda, N. and R. Sammons, *Bone cell attachment to dental implants of different surface characteristics*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2001. **16**(5): p. 627-36.
41. Buser, D., et al., *Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface*. J Dent Res, 2004. **83**(7): p. 529-33.
42. Klineberg, I. and G. Murray, *Osseoperception: sensory function and proprioception*. Adv Dent Res, 1999. **13**: p. 120-9.
43. Rubin, C., et al., *Increased expression of matrix metalloproteinase-1 in osteocytes precedes bone resorption as stimulated by disuse: evidence for autoregulation of the cell's mechanical environment?* J Orthop Res, 1999. **17**(3): p. 354-61.
44. MISCH, C.E., *St. Louis, Mosby*. Contemporary Implant Dentistry, 2007.
45. Fürst, M.M., et al., *Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants*. Clinical oral implants research, 2007. **18**(4): p. 501-508.
46. Palacci, P. and H. Nowzari, *Soft tissue enhancement around dental implants*. Periodontol 2000, 2008. **47**: p. 113-32.
47. Lindhe, J. and J. Meyle, *Peri - implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology*. Journal of clinical periodontology, 2008. **35**(s8): p. 282-285.
48. Swierkot, K., et al., *Mucositis, peri-implantitis, implant success, and survival of implants in patients with treated generalized aggressive periodontitis: 3-to 16-year results of a prospective long-term cohort study*. Journal of periodontology, 2012. **83**(10): p. 1213-1225.
49. Tonetti, M.S. and J. Schmid, *Pathogenesis of implant failures*. Periodontol 2000, 1994. **4**: p. 127-38.

50. Drake, D.R., J. Paul, and J.C. Keller, *Primary bacterial colonization of implant surfaces*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1999. **14**(2): p. 226-32.
51. Mombelli, A., *Etiology, diagnosis, and treatment considerations in peri-implantitis*. Curr Opin Periodontol, 1997. **4**: p. 127-36.
52. LINDHE, J., LANG, N. P., KARRING, T. , in *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* W.-B. NJ, Editor. 2008.
53. 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.
54. Heitz - Mayfield, L.J.A., *Peri - implant diseases: diagnosis and risk indicators*. Journal of clinical periodontology, 2008. **35**(s8): p. 292-304.
55. Yalçın, S., et al., *Detection of implant crevicular fluid prostaglandin E2 levels for the assessment of peri-implant health: a pilot study*. Implant dentistry, 2005. **14**(2): p. 194-200.
56. Gotfredsen, K., T. Berglundh, and J. Lindhe, *Bone reactions at implants subjected to experimental peri-implantitis and static load. A study in the dog*. J Clin Periodontol, 2002. **29**(2): p. 144-51.
57. Ericsson, I., et al., *Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog*. Clin Oral Implants Res, 1992. **3**(3): p. 99-103.
58. Bain, C.A. and P.K. Moy, *The association between the failure of dental implants and cigarette smoking*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1993. **8**(6): p. 609-15.
59. Stacchi, C., et al., *Risk Factors for Peri-Implantitis: Effect of History of Periodontal Disease and Smoking Habits. A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of oral & maxillofacial research, 2016. **7**(3).
60. Prasant, M.C., et al., *Assessment of Various Risk Factors for Success of Delayed and Immediate Loaded Dental Implants: A Retrospective Analysis*. The journal of contemporary dental practice, 2016. **17**(10): p. 853.
61. Olson, J.W., et al., *Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2000. **15**(6): p. 811-8.
62. Lazner, F., et al., *Osteopetrosis and osteoporosis: two sides of the same coin*. Hum Mol Genet, 1999. **8**(10): p. 1839-46.
63. Becker, W., et al., *Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study*. J Periodontol, 2000. **71**(4): p. 625-31.
64. Friedlaender, G.E., et al., *Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model*. J Bone Joint Surg Am, 1984. **66**(4): p. 602-7.
65. Visch, L.L., et al., *A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients*. J Dent Res, 2002. **81**(12): p. 856-9.
66. N, E., *Temel ve Uygulamalı biyokimya*. Vol. 1. 2004, Cem Ofset Matbaacılık A.Ş , İstanbul. 462-530
67. S, B., *Lipit Metabolizması*. 1. Baskı, ed. A.E. Editörler: Gürdöl F. 2006: Nobel Kitabevi. 315-319 , 348-349.

68. Champe CP, H.R., *Metabolism of dietary lipids. Lipincott's Illustrated Reviews Biochemistry*. 1994: Lipincott-Raven Publishers. 163-169 , 180-181.
69. Maron, D.J., et al., *Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease*. Hurst's the Heart, 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2004.
70. Sibley, C. and N.J. Stone, *Familial hypercholesterolemia: a challenge of diagnosis and therapy*. Cleveland Clinic journal of medicine, 2006. **73**(1): p. 57.
71. Evans, M., et al., *Medical lipid-regulating therapy*. Drugs, 2004. **64**(11): p. 1181-1196.
72. . Malloy MJ, K.J., *Temel ve Klinik Farmakoloji*. Istanbul Barış Kitabevi, 1995. **2**: p. 691-709.
73. Huang, J.T., et al., *Interleukin-4-dependent production of PPAR- $\gamma$  ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase*. Nature, 1999. **400**(6742): p. 378-382.
74. . Lecka-Czernik B, M.E., Grant DF, Lehman JM, Manolagas SC and Jilka RL: , *Divergent effects of selective peroxisome proliferators-activated receptor-gamma2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation*. . 2002. .
75. Gimble JM, R.C., Wu X, et al.: , *Peroxisome proliferator-activated receptorgamma activation by thiazoli- dinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells*. *Mol Pharmacol* 1996. .
76. Schoppet, M., K.T. Preissner, and L.C. Hofbauer, *RANK ligand and osteoprotegerin paracrine regulators of bone metabolism and vascular function*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2002. **22**(4): p. 549-553.
77. Schwartz, A.V., et al., *Vertebral bone marrow fat associated with lower trabecular BMD and prevalent vertebral fracture in older adults*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. **98**(6): p. 2294-2300.
78. Varosy, P.D., et al., *Fracture and the risk of coronary events in women with heart disease*. *The American journal of medicine*, 2003. **115**(3): p. 196-202.
79. Samelson, E.J., et al., *Metacarpal Cortical Area and Risk of Coronary Heart Disease The Framingham Study*. *American journal of epidemiology*, 2004. **159**(6): p. 589-595.
80. Libby, P., et al., *Macrophages and atherosclerotic plaque stability*. *Current opinion in lipidology*, 1996. **7**(5): p. 330-335.
81. Uhlinger, D.J., et al., *Functional differences in human neutrophils isolated pre - and post - prandially*. *FEBS letters*, 1991. **286**(1-2): p. 28-32.
82. Croft, K.D., et al., *Leukocyte and platelet function and eicosanoid production in subjects with hypercholesterolaemia*. *Atherosclerosis*, 1990. **83**(2-3): p. 101-109.
83. Krause, S., et al., *Aggregation behaviour of blood granulocytes in patients with periodontal disease*. *Archives of oral biology*, 1990. **35**(1): p. 75-77.
84. Iacopino, A.M. and C.W. Cutler, *Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids*. *Journal of periodontology*, 2000. **71**(8): p. 1375-1384.

85. Van Dyke, T.E., et al., *Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis*. Infection and immunity, 1980. **27**(1): p. 124-132.
86. Cutler, C.W., et al., *Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect?* Journal of periodontology, 1999. **70**(12): p. 1429-1434.
87. Noack, B., et al., *Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis*. Journal of periodontology, 2000. **71**(6): p. 898-903.
88. Fentoğlu, Ö., et al., *Periodontal status in subjects with hyperlipidemia*. Journal of periodontology, 2009. **80**(2): p. 267-273.
89. Bravo, E., M. Napolitano, and K.M. Botham, *Postprandial lipid metabolism: the missing link between life-style habits and the increasing incidence of metabolic diseases in western countries?* The Open Translational Medicine Journal, 2010. **2**(1).
90. Yang, S.Y., J.H. Bao, and J.P. Zhang, *[Experimental studies of hyperlipidemia in rats and mice given a hyperlipidemic diet]*. Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica, 1989. **14**(1): p. 48-51, 64.
91. Wójcicki, J. and L. Samochowiec, *Experimental model of hyperlipidemia in rats*. Polish journal of pharmacology and pharmacy, 1982. **35**(6): p. 437-443.
92. Horváth, E.M., et al., *[Antioxidant effect of vitamin E in experimental hyperlipidemia]*. Orvosi hetilap, 1993. **134**(32): p. 1757-1760.
93. Şahina, A., et al., *LDL ve Apo B Konjugatı Verilmiş Hiperlipidemik Hayvanların Serum ox-LDL Değerlerinin İncelenmesi*.
94. Drew, A.F. and P.G. Tipping, *Cyclosporine treatment reduces early atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit*. Atherosclerosis, 1995. **116**(2): p. 181-189.
95. Matsumoto, T., et al., *Influence of FK506 on experimental atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits*. Atherosclerosis, 1998. **139**(1): p. 95-106.
96. Roselaar, S.E., G. Schonfeld, and A. Daugherty, *Enhanced development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by suppression of cell-mediated immunity*. Journal of Clinical Investigation, 1995. **96**(3): p. 1389.
97. Chen, Y.-H., et al., *Caveolin-1 Expression Ameliorates Nephrotic Damage in a Rabbit Model of Cholesterol-Induced Hypercholesterolemia*. PloS one, 2016. **11**(4): p. e0154210.
98. Murugan, R. and S. Ramakrishna, *Porous bovine hydroxyapatite for drug delivery*. Journal of applied biomaterials & biomechanics: JABB, 2004. **3**(2): p. 93-97.
99. Donos, N., et al., *The use of human hypertrophic chondrocytes - derived extracellular matrix for the treatment of critical - size calvarial defects*. Clinical oral implants research, 2011. **22**(12): p. 1346-1353.
100. Clokie, C.M.L., et al., *Closure of critical sized defects with allogenic and alloplastic bone substitutes*. Journal of Craniofacial Surgery, 2002. **13**(1): p. 111-121.

101. Schwarz, F., et al., *Clinical and histological healing pattern of peri-implantitis lesions following non-surgical treatment with an Er:YAG laser*. Lasers Surg Med, 2006. **38**(7): p. 663-71.
102. Schwarz, F., et al., *Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis*. J Clin Periodontol, 2010. **37**(5): p. 449-55.
103. Roos-Jansaker, A.M., S. Renvert, and J. Egelberg, *Treatment of peri-implant infections: a literature review*. J Clin Periodontol, 2003. **30**(6): p. 467-85.
104. Schwarz, F., et al., *Healing of intrabony peri-implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide). A case series*. J Clin Periodontol, 2006. **33**(7): p. 491-9.
105. Everts, P.A.M., et al., *Platelet-rich plasma and platelet gel: a review*. Journal of ExtraCorporeal Technology, 2006. **38**(2): p. 174.
106. Tuskan C, Y.M., *Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller.*, in *İSTANBUL NİVERSİTESİ*. 2002, İSTANBUL NİVERSİTESİ: İSTANBUL. p. 19-26.
107. Kökden A, T.M., *Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Kemik Greftleri ve Biyomateryaller*. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 1999. **2**(2):: p. 134-140.
108. Trombelli, L., et al., *A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects*. Journal of clinical periodontology, 2002. **29**(s3): p. 117-135.
109. Greenwald, A.S., et al., *Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications*. The Journal of Bone & Joint Surgery, 2001. **83**(2 suppl 2): p. S98-103.
110. Alan, H. and G. Unlu, *Graft Materials Used in Oral and Maxillofacial Surgery*. Journal Of International Dental And Medical Research, 2011. **4**(3): p. 150-154.
111. Misch, C.M. and C.E. Misch, *Intraoral autogenous donor bone grafts for implant dentistry*. Misch CE. Contemporary implant dentistry. 2nd edn. St. Louis: Mosby, 1999: p. 497-508.
112. Albrektsson, T., L. Sennerby, and A. Tjellström, *Advanced Bone Healing Concepts in Craniomaxillofacial Reconstructive and Corrective Bone Surgery*, in *Craniomaxillofacial Reconstructive and Corrective Bone Surgery*. 2002, Springer. p. 124-137.
113. OniŞOr-Gligor, F., et al., *Subantral bone grafts, a comparative study of the degree of resorption of alloplastic versus autologous grafts*. Rom J Morphol Embryol, 2015. **56**(3): p. 1003-1009.
114. Lutz, R., et al., *Sinus floor augmentation with autogenous bone vs. a bovine - derived xenograft - a 5 - year retrospective study*. Clinical oral implants research, 2015. **26**(6): p. 644-648.

115. Donovan, M.G., et al., *Maxillary and mandibular reconstruction using calvarial bone grafts and Branemark implants: a preliminary report*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1994. **52**(6): p. 588-594.
116. Nkenke, E. and F.W. Neukam, *Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival*. Eur J Oral Implantol, 2014. **7**(Suppl 2): p. S203-17.
117. Sàndor GKB, L.T., Clokie CML. , *Bone regeneration of the craniomaxillofacial and dentoalveolarskeletons in the framework of tissue engineering.*, in *Tissue Engineering* F.P. Ashammakhi N, Editor. 2003. p. 1-46.
118. Becker, W., et al., *A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants*. Journal of Periodontology, 1992. **63**(11): p. 929-940.
119. Wiltfang, J., et al., *Reconstruction of skull bone defects using the hydroxyapatite cement with calvarial split transplants*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2004. **62**(1): p. 29-35.
120. Kmrç, E., et al., *Kemik Yerine Geçen Biyomateryaller 1. Kısım: İnsan Kaynaklı Greftler*. Duzce Medical Journal, 2011. **13**(2).
121. Wikesjö, U.M.E., et al., *Periodontal repair in dogs: a bioabsorbable calcium carbonate coral implant enhances space provision for alveolar bone regeneration in conjunction with guided tissue regeneration*. Journal of periodontology, 2003. **74**(7): p. 957-964.
122. Giuliani, A., et al., *In Vivo Regenerative Properties of Coralline - Derived (Biocoral) Scaffold Grafts in Human Maxillary Defects: Demonstrative and Comparative Study with Beta - Tricalcium Phosphate and Biphasic Calcium Phosphate by Synchrotron Radiation X - Ray Microtomography*. Clinical implant dentistry and related research, 2014. **16**(5): p. 736-750.
123. Benke, D., A. Olah, and H. Möhler, *Protein-chemical analysis of Bio-Oss bone substitute and evidence on its carbonate content*. Biomaterials, 2001. **22**(9): p. 1005-1012.
124. Scabbia, A. and L. Trombelli, *A comparative study on the use of a HA/collagen/chondroitin sulphate biomaterial (Biostite®) and a bovine - derived HA xenograft (Bio - Oss®) in the treatment of deep intra - osseous defects*. Journal of clinical periodontology, 2004. **31**(5): p. 348-355.
125. Yildirim, M., et al., *Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio - Oss® in combination with venous blood*. Clinical Oral Implants Research, 2000. **11**(3): p. 217-229.
126. Schlegel, A.K. and K. Donath, *BIO-OSS--a resorbable bone substitute? Journal of long-term effects of medical implants*, 1997. **8**(3-4): p. 201-209.
127. Sartori, S., et al., *Ten - year follow - up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio - Oss). A case report with*

- histomorphometric evaluation*. Clinical Oral Implants Research, 2003. **14**(3): p. 369-372.
128. Paknejad, M., et al., *Effects of two types of anorganic bovine bone on bone regeneration: a histological and histomorphometric study of rabbit calvaria*. Journal of dentistry (Tehran, Iran), 2014. **11**(6): p. 687.
  129. Lambert, F., et al., *Influence of space - filling materials in subantral bone augmentation: blood clot vs. autogenous bone chips vs. bovine hydroxyapatite*. Clinical oral implants research, 2011. **22**(5): p. 538-545.
  130. Carmagnola, D., et al., *Bone healing around implants placed in a jaw defect augmented with Bio - Oss®*. Journal of Clinical Periodontology, 2000. **27**(11): p. 799-805.
  131. Rocuzzo, M., et al., *Surgical therapy of peri - implantitis lesions by means of a bovine - derived xenograft: comparative results of a prospective study on two different implant surfaces*. Journal of clinical periodontology, 2011. **38**(8): p. 738-745.
  132. Simion, M. and F. Fontana, *Autogenous and xenogeneic bone grafts for the bone regeneration. A literature review*. Minerva stomatologica, 2004. **53**(5): p. 191-206.
  133. Hashimoto-Uoshima, M., et al., *Clinical and histologic observation of replacement of biphasic calcium phosphate by bone tissue in monkeys*. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 1995. **15**(2).
  134. Şimşek, A., G. Çakmak, and E. Cila, *Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler*. Totbid Dergisi, 2004. **3**: p. 1-11.
  135. Sculean, A., et al., *Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix derivative combined with a biphasic calcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects*. Journal of periodontology, 2008. **79**(10): p. 1991-1999.
  136. Hanes, P.J., *Bone replacement grafts for the treatment of periodontal intrabony defects*. Oral and maxillofacial surgery clinics of North America, 2007. **19**(4): p. 499-512.
  137. Bloomquist, D.S., Turvey, T.A., *Modern practice in orthognatic and reconstructive surgery.*, in *InFonseca 2000*, WB Saunders Company: Philadelphia, London. . p. 513-21.
  138. Bayerlein, T., et al., *Bone graft substitutes in periodontal and peri-implant bone regeneration*. Folia morphologica-warszawa-english edition-, 2006. **65**(1): p. 66.
  139. Caffesse, R.G., et al., *Guided tissue regeneration: comparison of bioabsorbable and non-bioabsorbable membranes. Histologic and histometric study in dogs*. J Periodontol, 1994. **65**(6): p. 583-91.
  140. Murphy, K.G., *Postoperative healing complications associated with Gore-Tex Periodontal Material. Part I. Incidence and characterization*. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 1995. **15**(4).

141. Toygar, h.u., m.n. arpak, and d.e. güzeldemir, farkli iki yapida membran kullanilarak gerçekleştirilen yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniğinin 5 yillik klinik sonuçlarının değerlendirilmesi *Evaluation of Clinical Results of Guided Tissue Regeneration Technique Applied with Two*. 2006.
142. Wolfe MW, S.S., Cook SD. , *Bone morphogenetic proteins in the treatment of non-unions and bone defects: historical perspective and current knowledge*. The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal, 1999. **12**: p. 1-6
143. Wozney JM, R.V., Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA. , *Protein factors involved in bone formation*. Science, 1988. **242**: p. 1528-.
144. Groeneveld, E.H. and E.H. Burger, *Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration*. Eur J Endocrinol, 2000. **142**(1): p. 9-21.
145. Qu, Z., et al., *Effect of Emdogain on proliferation and migration of different periodontal tissue-associated cells*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010. **109**(6): p. 924-31.
146. Hammarstrom, L., L. Blomlof, and S. Lindskog, *Dynamics of dentoalveolar ankylosis and associated root resorption*. Endod Dent Traumatol, 1989. **5**(4): p. 163-75.
147. Cuisinier, F.J., et al., *Human amelogenesis. I: High resolution electron microscopy study of ribbon-like crystals*. Calcif Tissue Int, 1992. **51**(4): p. 259-68.
148. Deutsch, D., *Structure and function of enamel gene products*. Anat Rec, 1989. **224**(2): p. 189-210.
149. Choukroun, J., et al., *Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D*. J Oral Implantol, 2014. **40**(1): p. 110-4.
150. Adell, R., et al., *Intra-osseous anchorage of dental prostheses*. Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery, 1970. **4**(1): p. 19-34.
151. O'Mahony, A. and P. Spencer, *Osseointegrated implant failures*. J Ir Dent Assoc, 1999. **45**(2): p. 44-51.
152. Pearce, A.I., et al., *Animal models for implant biomaterial research in bone: a review*. Eur Cell Mater, 2007. **13**(1): p. 1-10.
153. Herron, S., et al., *Ingrowth of bone into absorbable bone cement: an in vivo microscopic evaluation*. American journal of orthopedics (Belle Mead, NJ), 2003. **32**(12): p. 581-584.
154. Tovar, N., et al., *Evaluation of bone response to various anorganic bovine bone xenografts: an experimental calvaria defect study*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2014. **43**(2): p. 251-260.
155. Calvo - Guirado, J.L., et al., *Influence of Biphasic  $\beta$  - TCP with and without the use of collagen membranes on bone healing of surgically critical size defects. A radiological, histological, and histomorphometric study*. Clinical oral implants research, 2014. **25**(11): p. 1228-1238.



156. Schwarz, F., et al., *Comparison of naturally occurring and ligature - induced peri - implantitis bone defects in humans and dogs*. Clinical oral implants research, 2007. **18**(2): p. 161-170.
157. Sam, G. and B.R.M. Pillai, *Evolution of Barrier Membranes in Periodontal Regeneration-“Are the third Generation Membranes really here?”* Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2014. **8**(12): p. ZE14.
158. Rasubala, L., et al., *Platelet-derived growth factor and bone morphogenetic protein in the healing of mandibular fractures in rats*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2003. **41**(3): p. 173-178.
159. Velasquez-Plata, D., E. Todd Scheyer, and J.T. Mellonig, *Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans*. Journal of periodontology, 2002. **73**(4): p. 433-440.
160. Sculean, A., et al., *Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review*. Periodontology 2000, 2015. **68**(1): p. 182-216.
161. Younger, E.M. and M.W. Chapman, *Morbidity at bone graft donor sites*. Journal of orthopaedic trauma, 1989. **3**(3): p. 192-195.
162. Jemt, T. and U. Lekholm, *Measurements of Buccal Tissue Volumes at Single - Implant Restorations after Local Bone Grafting in Maxillas: A 3 - Year Clinical Prospective Study Case Series*. Clinical implant dentistry and related research, 2003. **5**(2): p. 63-70.
163. Baghban, A.A., et al., *Comparing alveolar bone regeneration using Bio-Oss and autogenous bone grafts in humans: a systematic review and meta-analysis*. Iranian endodontic journal, 2009. **4**(4): p. 125.
164. Topping, R.E., M.E. Bolander, and G. Balian, *Type X collagen in fracture callus and the effects of experimental diabetes*. Clinical orthopaedics and related research, 1994. **308**: p. 220-228.
165. Santana, R.B., et al., *A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes*. Diabetes, 2003. **52**(6): p. 1502-1510.
166. Hsu, Y.-H., et al., *Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women*. The American journal of clinical nutrition, 2006. **83**(1): p. 146-154.
167. Moghadasian, M.H. and J.J. Frohlich, *Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis: clinical and experimental evidence*. The American journal of medicine, 1999. **107**(6): p. 588-594.
168. Tirone, F., et al., *Is a high level of total cholesterol a risk factor for dental implants or bone grafting failure? A retrospective cohort study on 227 patients*. European journal of oral implantology, 2016. **9**(1).
169. Uzzan, B., et al., *Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies*. Bone, 2007. **40**(6): p. 1581-1587.
170. Pasco, J.A., et al., *Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study*. Archives of internal medicine, 2002. **162**(5): p. 537-540.

171. Hockers, T., et al., *The combined use of bioresorbable membranes and xenografts or autografts in the treatment of bone defects around implants. A study in beagle dogs.* Clinical oral implants research, 1999. **10**(6): p. 487-498.
172. Cunha, M.J.S., et al., *Effect of low-level laser on bone defects treated with bovine or autogenous bone grafts: in vivo study in rat calvaria.* BioMed research international, 2014. **2014**.
173. DeNicolo, P.J., et al., *Histologic evaluation of osseous regeneration following combination therapy with platelet-rich plasma and bio-oss in a rat calvarial critical-size defect model.* Journal of Oral Implantology, 2015. **41**(5): p. 543-549.
174. Feller, L., et al., *Osseointegration: biological events in relation to characteristics of the implant surface: clinical review.* South African Dental Journal, 2014. **69**(3): p. 112-117.
175. Albrektsson, T. and A. Wennerberg, *The impact of oral implants - past and future, 1966-2042.* J Can Dent Assoc, 2005. **71**(5): p. 327.
176. Nkenke, E., et al., *Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants.* Clin Oral Implants Res, 2003. **14**(5): p. 601-9.
177. Huang, H.M., et al., *Assessing the implant/bone interface by using natural frequency analysis.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2000. **90**(3): p. 285-91.
178. Balshi, S.F., et al., *A resonance frequency analysis assessment of maxillary and mandibular immediately loaded implants.* International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2005. **20**(4).
179. Zix, J., G. Kessler-Liechti, and R. Mericske-Stern, *Stability measurements of 1-stage implants in the maxilla by means of resonance frequency analysis: a pilot study.* International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2005. **20**(5).
180. Chan, H.-L., K. Misch, and H.-L. Wang, *Dental imaging in implant treatment planning.* Implant dentistry, 2010. **19**(4): p. 288-298.
181. Huang, H.M., et al., *Resonance frequency assessment of dental implant stability with various bone qualities: a numerical approach.* Clin Oral Implants Res, 2002. **13**(1): p. 65-74.
182. Huang, H.M., et al., *Factors influencing the resonance frequency of dental implants.* J Oral Maxillofac Surg, 2003. **61**(10): p. 1184-8.
183. Ostman, P.O., et al., *Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery.* Int J Prosthodont, 2006. **19**(1): p. 77-83; discussion 84.
184. Boronat-Lopez, A., et al., *Resonance frequency analysis after the placement of 133 dental implants.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2006. **11**(3): p. E272-6.
185. Pattijn, V., et al., *The resonance frequencies and mode shapes of dental implants: Rigid body behaviour versus bending behaviour. A numerical approach.* J Biomech, 2006. **39**(5): p. 939-47.

186. Cavusoglu, Y., E. Sahin, and K. Akca, *Efficacy of resonance frequency analysis in the diagnosis of compromised bone-implant interface*. *Implant Dent*, 2012. **21**(5): p. 394-8.
187. Teerlinck, J., et al., *Periotest: an objective clinical diagnosis of bone apposition toward implants*. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1991. **6**(1): p. 55-61.
188. Huwiler, M.A., et al., *Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation*. *Clin Oral Implants Res*, 2007. **18**(3): p. 275-80.
189. Monov, G., et al., *The effect of platelet-rich plasma upon implant stability measured by resonance frequency analysis in the lower anterior mandibles*. *Clin Oral Implants Res*, 2005. **16**(4): p. 461-5.
190. Solomon, D.H., et al., *Lipid levels and bone mineral density*. *The American journal of medicine*, 2005. **118**(12): p. 1414. e1-1414. e5.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı Mehmet Buğrul Tekin

Doğum Yeri ve Tarihi

Hatay-1986

Medeni Hali

Evli

Yabancı Dil

İngilizce

İletişim Adresi

Cumhuriyet Üniversitesi, Diş

Hekimliği Fakültesi,

Periodontoloji Anabilim Dalı

E-posta Adresi

[bugrultekin@gmail.com](mailto:bugrultekin@gmail.com)

### Eğitim ve Akademik Durumu

Lise

Rıfat Dağdelen Anadolu Lisesi, 2004

Lisans/Yüksek Lisans

Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği

Fakültesi, 2012

Uzmanlık

Cumhuriyet Üniversitesi Diş

Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji Anabilim Dalı, 2017

## EKLER

T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı : 65202830-050.04.04- 65  
Konu : Etik Kurul Kararı.

06.08.2015

Sayın

Doç. Dr. Hülya TOKER  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Periodontoloji

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 06.08.2015 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Prof. Dr. Hülya TOKER' in yürütücülüğünü yapmış olduğu 13.07.2015 tarih ve 55 sayılı "Tavşanlarda Oluşturulan Periimplantal Defektlerin Rejenerasyonu Üzerine Hiperlipideminin etkisi." isimli Uzmanlık Tezi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Eray BULUT  
Üye  
(İznil)

Prof.Dr.Mustafa TURAN  
Üye

Prof.Dr.Zübeyda Akın POLAT  
Üye  
(İznil)

Doç.Dr.İhsan HÜBBEZOĞLU  
Üye  
(İznil)

Doç.Dr.Bülent SARAÇ  
Üye

Doç.Dr.Mehmet TUZCU  
Üye

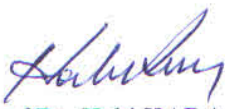
Yrd. Doç.Dr.Gülay YILDIRIM  
Üye  
(Katılmadı)

Yrd.Doç.Dr.Hakan İŞİDAN  
Üye

Uz.Vet.Hek.Yücel YALMAN  
Üye – Başkanvekili

Özcan KARATAŞ  
Sivil Üye

Hilmi GÜL  
Sivil Üye

  
Prof.Dr. Haki KARA  
Başkan