



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

TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN
PERİİMPANTAL DEFEKTLERİN REJENERASYONUNDA
KSENOGREFTLE KOMBİNE OLARAK UYGULANAN
OZONUN ETKİSİ

Dt. Ali YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2017



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

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN
PERİİMLANTAL DEFEKTLERİN REJENERASYONUNDA
KSENOGREFTLE KOMBİNE OLARAK UYGULANAN
OZONUN ETKİSİ**

**Dt. Ali YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ**

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

**SİVAS
2017**

ONAY SAYFASI

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

İmza

Başkan: Prof. Dr. Hülya TOKER

Üye: Doç. Dr. Vildan BOSTANCI

Üye: Yrd. Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE

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

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU
Dişhekimliği Fakültesi Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleriyle ve bilgisiyle her zaman yanımda olan, tez dönemimde yardımlarını ve sabrını benden esirgemeyen, akademik ve klinik hayatım boyunca disiplini ve çalışma prensiplerini benimseyeceğim değerli hocam Prof. Dr. Hülya TOKER'e,

Değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Periodontoloji Anabilim 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 ortamının daha verimli hale gelmesini sağlayan değerli asistan arkadaşlarıma,

Hayatıma varlıklarıyla anlam katan, her zaman benim yanımda olan ve bu günlere gelmemi sağlayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli ailem Esmem YILDIRIM, Mehmet YILDIRIM ve Anıl YILDIRIM'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN PERİİMLANTAL DEFEKTLERİN REJENERASYONUNDA KSENOGREFTLE KOMBİNE OLARAK UYGULANAN OZONUN ETKİSİ

Dt. Ali YILDIRIM

Periodontoloji Anabilim Dalı

Sivas

2017

Ozon; güçlü antimikrobiyal aktivitesi bilinmekte olup, son yıllarda ozonun kemik greft rejenerasyonu üzerine de olumlu etkileri rapor edilmiştir. Çalışmamızın amacı tavşanlarda oluşturulan periimplantal defektlerde kemik grefti ve ozonun kombine veya tek başına kullanımlarının kemik rejenerasyonu ve implant stabilitesi üzerine erken ve uzun dönem etkilerini histomorfometrik ve rezonans frekans analizi (RFA) yöntemi ile araştırmaktır.

Çalışmaya 22 adet erkek, beyaz Yeni Zelanda tavşanı alındı. Çalışmada deney ve kontrol grubu bir arada olacak şekilde, her tavşana 2 implant yerleştirilmiş ve çalışma split-mouth dizaynda tasarlanmıştır. Tavşanların tibia kemiğine 4 mm derinliğinde 7 mm çapında defektler oluşturuldu ve orta noktasına 3.3x8 mm'lik implant yerleştirildi. Deney grupları; periimplantal defekt (K, n:10), periimplantal defekt+ozon (K+O, n:10), periimplantal defekt+ksenogreft (KG, n:12), periimplantal defekt+ksenogreft+ozon (KG+O, n:12) grupları şeklindedir. Cerrahi uygulama sırasında ve deney süreleri sonunda (4. ve 8. Hafta) implant stabiliteleeri RFA yöntemi ile ölçüldü. Histomorfometrik olarak kemik implant kontağı (KİK) ve defekt dolun miktarı ölçüldü.

Deney başlangıcında alınan RFA sonuçlarına göre gruplar arası fark önemsiz bulundu ($p>0.05$). 4. haftada gruplar arasında en yüksek değer KG+O grubunda; 8.

haftada gruplar arasında en yüksek değer, yine KG+O uygulanan ozon grubunda gözlemlendi. Başlangıç ve 4. hafta arası RFA sonuçları karşılaştırıldığında bütün gruplarda artış görüldü, fakat sadece K ile KG+O grubundaki fark önemli bulundu ($p<0.05$). Başlangıç ve 8. hafta RFA sonuçları karşılaştırıldığında bütün gruplarda artış görülmesine rağmen en fazla artış istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KG+O grubunda izlendi ($p>0.05$).

4 ve 8 haftalık dönemde KİK mesafesi K+O ve KG+O gruplarında diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Defekt dolun alanı açısından; 4 ve 8 haftada greftli gruplarda kontrol gruplarından anlamlı düzeyde yüksek iken ($p<0.05$), KG ve KG+O grupları arasında defekt dolun miktarı benzerdi ($p>0.05$).

Hayvan çalışmalarının limitasyonları dahilinde, ozon uygulaması implant yüzeyinde kemik oluşumunu hızlandırarak osseointegrasyonun ve defektlerin rejenerasyonu üzerine olumlu sonuçlar göstermiştir. Bununla beraber ozonun klinik uygulamaya geçmeden önce doz, süre ayarlaması ve etki mekanizmasının açığa çıkarılması açısından gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Periimplantal Defekt, Ozon, Ksenogreft, Rezonans Frekans Analizi, Kemik İmplant Konağı.

ABSTRACT

EFFECT OF GASEOUS OZONE ON REGENERATION OF PERIIMPLANTAL DEFECTS IN RABBITS

Dt. Ali YILDIRIM

Department of Periodontology

Sivas

2017

In treatment of periimplant defects using bone graft and ozone had beneficial effects. Ozone is an immune system modulator that has a marked antimicrobial activity and acts as a potential metabolite. The purpose of our study is to investigate the short and long term effects of ozone and bone grafts combine and separately on bone regeneration in experimental periimplant defect model.

Our study performed on 22 male white New Zealand rabbits. Rabbits divided into 2 control and 2 experimental totally 4 groups. Left and right tibialis of the rabbits 7 mm depth and 4 mm width defects created cylindrically and 3.3x8 mm implants inserted to the mid of the defects after implant socket prepared. Experimental groups are periimplant defect group (C, n:10), periimplant defect+ozone group (C+O, n:10), periimplant defect+xenograft group (XG, n:12), periimplant defect+xenograft+ ozone group (XG+O, n:12).

Implant stability measured at 4. week and 8. week after surgical procedure with Resonans Frequency Analysis method before rabbits were sacrificed. In histomorphometric analysis, bone implant contact determined. Total bone area was measured using by image analysis program.

According to result of 4. week baseline ISQ values, there was no significant difference between groups. 4. week ISQ values results that; XG+O group showed significantly higher ISQ than those of the other groups ($p<0.05$). Also XG+O group was significantly higher ISQ values than the other group at 8. week ($p<0.05$). According to result of BIC values; C+O and XG+O groups showed significantly

higher BIC values than the other groups at 4 and 8 week. XG+O and XG groups revealed more total bone area than the C group at 4 and 8 week ($p<0.05$).

Within the limitations of this study; it was observed that ozone application accelerated bone formation on the implant surface and showed positive results on osseointegration and regeneration of periimplant defects. However, future studies are needed to confirm these results moreover.

Keywords: Periimplant Defect, Ozone, Xenograft, Resonance Frequency Analysis, Bone Implant Contact.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Dental İmplantların Tanım ve Tarihçesi	4
2.2. Osseointegrasyon	5
2.2.1. Osseointegrasyonda Biyolojik Süreç.....	6
2.2.2. Osseointegrasyonu Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler	8
2.3. Primer Stabilite	12
2.3.1. Primer Stabiliteyi Etkileyen Faktörler.....	12
2.4. Sekonder Stabilite	12
2.5. İmplant Uygulamalarında Başarı ve Başarısızlıklar	13
2.5.1. İmplantların Başarı Kriterleri.....	13
2.5.2. İmplant Uygulamalarında Komplikasyonlar ve Başarısızlıklar.....	14
2.5.2.1. Hekim Kaynaklı Risk Faktörleri	14
2.5.2.2. İmplant Materyali ile İlgili Risk Faktörleri.....	15
2.5.2.3. Konak ile İlişkili Risk Faktörleri.....	16
2.6. Periimplantitis	18
2.6.1. Periimplantal Doku Yıkımına Neden Çevresel ve Sistemik Faktörler	20
2.6.2. Sigara, Tütün Kullanımı	20
2.6.3. Parafonksiyonel Alışkanlıklar, Bruksizm	21
2.6.4. Sistemik Hastalıklar	21
2.7. Ozon	22
2.7.1. Yapay Ozon Üretimi ve Ozon Jeneratörleri.....	25
2.7.2. Ozonun Biyolojik Etkileri	25

2.7.3. Ozon Toksisitesi.....	26
2.7.4. Ozon Tedavisinin Dişhekimliği Alanında Kullanımı	27
2.8. Periimplantal Defekt Modeli.....	28
2.8.1 Periimplant Kemik Kayıplarının Tedavisi	29
2.9. Rejeneratif Tedavide Kullanılan Biyomateryaller	30
2.9.1. Kemik Greftleri	30
2.9.1.1. Otojen Greftler	30
2.9.1.2. Allogreftler	32
2.9.1.3. Ksenogreftler	33
2.9.1.4. Alloplastik (Sentetik) Greftler	37
2.9.2. Membranlar	39
2.9.3. Kemik Morfojenik Protein	40
2.9.4. Mine Matriks Türevleri	41
2.10. Ozonun İmplant Osseointegrasyonu ve Kemik Rejenerasyonu Üzerine Etkisi	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Çalışma Dizaynı ve Oluşturulan Çalışma Gruplarının Tanımı	43
3.2. Cerrahi İşlem ve Periimplantal Defekt Modeli	46
3.3. Rezonans Frekans Analiz (RFA) Değerlendirme Yöntemi	46
3.4. Histomorfometrik Değerlendirme için Kesitlerin Hazırlanması.....	47
3.5. Kesitlerin Histomorfometrik Değerlendirilmesi	48
3.6. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR	50
4.1. RFA Ölçüm Sonuçları.....	50
4.2. Kemik İmplant Kontak Mesafesi Sonuçları.....	53
4.3. Defekt Dolum Miktarı Sonuçları	55
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	68
8. ÖZGEÇMİŞ.....	93

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ark.	: Arkadaşları
dk.	: Dakika
EMD	: Emdogain
Hz	: Hertz
IL	: İnterlökin
K	: Kontrol
KG	: Ksenogreft
K+O	: Kontrol + Ozon
KG+O	: Ksenogreft +Ozon
KİK	: Kemik İmplant Konağı
KMP	: Kemik Morfojenik Protein
MMP	: Matriks metalloproteinaz
mm	: Milimetre
mg	: Miligram
ms	: Milisaniye
ml	: Mililitre
N	: Newton
Ncm	: Newtonsantimetre
nm	: Nanometre
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PTFE	: Politetrafloroetilen
PGA	: Propilen Glikol Aljinat
ppm	: Parts per million
RFA	: Rezonans Frekans Analizi
sn	: Saniye
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
μm	: Mikrometre
°C	: Santigrat derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Titanyum-kemik arayüzünde iyileşme	7
Şekil 2.2.	Periotest cihazı.....	9
Şekil 2.3.	Ostell cihazı	11
Şekil 2.4.	Periimplantal doku yıkımı ile ilgili faktörler ve etkileşimleri	20
Şekil 2.5.	Ozon gazının oluşumu	23
Şekil 2.6.	Schwarz ve ark.nın periimplant defektleri sınıflandırması.....	29
Şekil 3.1.	Defektlerin ve uygulanan tedavi protokolünün şematik gösterimi.....	43
Şekil 3.2.	Cerrahi faza ait görüntüler	45
Şekil 3.3.	Histomorfometrik analiz yöntem basamakları.....	48
Şekil 4.1.	4 haftalık deney gruplarının histolojik görüntüsü.....	52
Şekil 4.2.	8 haftalık deney gruplarının histolojik görüntüsü.....	53
Şekil 4.3.	8 haftalık deney gruplarının histolojik kesitleri.....	55
Şekil 4.4.	Deney gruplarına ait 4. ve 8. hafta ortalama defekt dolum alanı.....	56

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Periotest ölçüm değerlerinin klinik olarak karşılığı.....	9
Tablo 4.1. Gruplara ait 4. hafta RFA değer ortalamaları.....	51
Tablo 4.2. Gruplara ait 8. hafta RFA değer ortalamaları.....	51
Tablo 4.3. Gruplara ait 4 ve 8 haftalık KİK değerleri	54



1. GİRİŞ

Modern dişhekimliği uygulamalarında hastanın mümkün olan en kısa sürede protetik restorasyonlarının yapılması ve hastanın dişsiz geçirdiği sürenin mümkün olduğunca kısaltılması hedeflenmektedir. Dental implant uygulamaları bu hedef doğrultusunda sıklıkla tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Ancak tedavinin etkinliği, iyileşme döneminde gerçekleşen başarılı osseointegrasyona bağlıdır [1].

Osseointegrasyon; kemik ile implant arasındaki yapısal ve fonksiyonel birleşme olarak tanımlanmaktadır. Başarılı bir osseointegrasyon başarılı bir implant tedavisi için vazgeçilmez etkidir [2]. Osseointegrasyonun tespitinde farklı yöntemler kullanılabilse de en yaygın olarak rezonans frekans analiz yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemle elde edilen değerler ve bize ifade ettiği anlamlar yükleme protokolleri açısından oldukça önemlidir [3].

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 gerekmektedir. Biyolojik komplikasyonlardan en sık görülenlerden biri periimplantitistir. Periimplantitis; implant çevresi destek dokuların inflamasyonu ve çevre kemikte rezorpsiyon ile karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır [4, 5]. Periimplantitis tedavisi için yayınlanan tedavi protokollerinin çoğu esas olarak periodontitisli dişlerde kullanılan tedavilere benzemektedir. Periimplantitis tedavisi cerrahi ve cerrahi olmayan (konservatif) yaklaşımları içermektedir. Periimplant hastalığın şiddetine bağlı olarak (periimplant mukozitis, orta veya şiddetli periimplantitis) tedavi, sadece konservatif yaklaşımla olabileceği gibi, konservatif tedaviye ek olarak cerrahi tedavi ile birlikte de olabilir [1,6,7].

İmplant yerleştirme sırasındaki defektlerin onarımı veya geç dönemdeki periimplant defektlerin rejenerasyonun sağlanması amacıyla; kemik greftleri [8, 9], biyomateryaller [10], biyolojik ürünler [11], yönlendirilmiş doku rejenerasyonu [12, 13] ve bunların kombinasyonları [14-16] kullanılmaktadır [17]. Ayrıca birçok materyal ve yöntem de periodontal rejenerasyon için araştırılmaktadır [18, 19].

Günümüzde kemik defektlerinin rejenerasyonu için kullanılan greft materyalleri arasında otojen kemik grefti altın standart olarak kabul edilmiş

olmasına rağmen ikinci yara bölgesi oluşturmaları ile elde edilen greft miktarının sınırlı olmasından dolayı ksenogreftler, allogreftler ve alloplastlar gibi farklı materyaller geliştirilmiştir [20]. Sığır kaynaklı greftler kolay elde edilebilmeleri, sınırsız kaynağa sahip olabilmeleri ve kullanışlarına dair etik olarak sıkıntı yaratmamaları açısından en çok tercih edilen greftlerdir [21, 22]. Literatürde yapılan birçok çalışmada ksenogreftin hücre migrasyonunu destekleme kabiliyetinin ve osteoindüksiyon potansiyelinin otojen greftler ile benzer olduğu gösterilmiştir [23, 24].

Doku rejenerasyonu; hücre, yapı iskeleti ve hücre büyüme faktörleri olmak üzere 3 ana elaman içermelidir. Sadece yapı iskeleti olarak greft materyallerinin kullanıldığı durumlarda, greftin öngörülemez rezorpsiyonu, enkapsülasyonu ya da rejenerasyonun sağlanamaması gibi olumsuz sonuçlar görülebilmektedir. Bu tip komplikasyonların önüne geçmek ve greft materyallerinin rejeneratif kapasitelerini arttırmak için literatürde hücre ve büyüme faktörlerini rejenerasyon yapılacak alanda arttırmaya yönelik birçok uygulama mevcuttur. Bunlardan bazıları; trombositten zengin plazma [25], trombositten zengin fibrin [26], düşük doz lazer uygulamaları [27], alendronat uygulamaları [28], hiperbarik oksijen tedavisi [29, 30] ve ilaç uygulamalarıdır [31, 32].

Ozon; molekülü üç oksijen atomundan oluşan, doğada gaz halinde bulunan, antimikrobiyal özelliği olan, gaz, sıvı ve yağ formlarında kullanımlarıyla dişhekimi alanında farklı bir tedavi yaklaşımı oluşturan bir bileşimdir. Güçlü bir oksidatif etkiye sahip olan ozon, bakterilerin hücre duvarı ve membranlarını okside ederek parçalamakta ve bakterileri elimine etmektedir [33].

Ozonun, virüs ve mantar dezenfeksiyonu yapması [33], dokuların oksijenlenmesini artırarak iyileşmeyi desteklemesi [34], oksijeni ve diğer metabolik reaksiyonları dengelemesi, krebs döngüsünü stümüle ederek adenozin trifosfat oluşumunu indüklemesi [35], doğal immüniteyi destekleyerek tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-2 gibi sitokinlerin üretimini stümüle edip, kan akışı ile eritrositlerin elastikliğini arttırması [36] gibi birçok medikal etkisi bulunmaktadır.

Dişhekimi alanında ozon, diş çürüklerinin önlenmesinde, kavite dezenfeksiyonu sağlamada, dentin hassasiyetini gidermede, kanal dezenfeksiyonunda, aftöz ülser ve

herpes lezyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Oral cerrahide, diş çekimi sonrası iyileşmeyi arttırmak için, bifosfanatlara bağlı alveoler kemik nekrozlarında tedaviye yardımcı olmak amacıyla, osteotomilerden sonra enfeksiyonu önlemede önerilmiştir [37]. Ayrıca mikrobiyal dental plaktaki bakteri eliminasyonu [38], cerrahi yaraların dezenfeksiyonu [39], gingivitis, periodontitis ve periimplantitis tedavisine katkı sağlamak amacıyla da kullanılmaktadır [40].

Kemik iyileşmesi değişik hücre tipleri ve birçok sitokinin koordinasyonlu etkileşimini içerir. Oksijen ise doku tamirinde, lokal anjiogenezisi geliştirmesi ve birçok hücrenin migrasyonunu stümüle etmesi açısından önemlidir. Ayrıca enflamatuvar yanıtı ve osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik tamiri esnasında kemik neoformasyonunu etkilemektedir [41]. Ozonun periimplantal defekt modelinde ksenogreft, kemik rejenerasyonu ve implant stabilitesine olan etkisi ile ilgili in vivo çalışmalar ise yetersizdir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada süper hidrofilik implant yüzeyine gaz ozon uygulamasının makrofaj proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırdığı aynı zamanda proenflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir [42]. Ayrıca yapılan bir hayvan çalışmasında siklosporin A verildikten sonra implant uygulanmış ve gaz ozonun etkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre immünsupresif tedavi altında ozonun kemik hacmini ve kalitesini arttırarak implant osteointegrasyonunda faydalı olabileceği gösterilmiştir [43].

Bu çalışmanın amacı, tavşanlarda oluşturulan deneysel periimplantal defekt modelinde kemik grefti ve ozonun kombine ve tek başlarına kullanımlarının kemik rejenerasyonu ve implant stabilitesi üzerine erken ve uzun dönem etkilerini histomorfometrik ve rezonans frekans analizi yöntemi ile araştırmaktır.

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 kullanılmaktadır. Günümüz dişhekimliği pratiğinde 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 [44].

Elimizdeki verilere göre; dental implantolojiye ait en eski buluntuların ülkemizde, İzmir dolaylarında yapılan arkeolojik çalışmalar sonucu bulunduğu ve bu kanıtların M.Ö. 550 yıllarına ait olduğu bilinmektedir [45]. Tarih boyunca çekilmiş dişler, tahta parçaları, kurumuş kemik gibi nesnelere implant materyali olarak kullanılmıştır [46].

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 Abulcosidi Zaero, çekilen bir dişin yerine bir inek dişinin implante edilebileceğinden bahsetmiştir [46].

1953'te Sollier ve ark. [46] kemik içi implantın dikey yönde kemiği boydan boya kat etmesi ve kemiğin ötesinden çıkan ucunun vidalarla sabitleştirilmesi yöntemini kullanarak transosseöz implant kavramını ortaya atmışlardır. 1968'de Linkow blade implantları keşfederek implantolojiye farklı bir bakış açısı kazandırmıştır. Bu zamana kadar alveol kemiğinin derinlik ve yüzey olmak üzere sadece iki boyutu düşünülüyor iken Linkow, alveol kemiğinin genişlik boyutunu da değerlendirerek blade implantları geliştirmiştir [46]. Lecluse 1780 yılında azı dişlerini çekip içlerini kurşunla doldurup dişleri yeniden alveol kemiğine yerleştirmiş ve bu işlemin üzerinden 8 gün geçtikten sonra hastaların ağrı şikâyeti olmaksızın bu dişleri kullanabildiğini söylemiştir. Lecluse bu yöntemi başarılı bir şekilde 300'ün üzerinde hasta grubuna uyguladığından söz etmiştir [47].

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 doku arasında periodontal ligamente benzer yapıda fibröz doku oluşmasının gerekli olduğunu savunmuştur [46]. Branemark ve ark. yaptıkları deneysel çalışmalar neticesinde Linkow'un tezini çürütmüşler ve 1969'da kemik ile implant yüzeyi arasındaki ilişkiyi tarif eden osseointegrasyon kavramını; "yaşayan kemik dokusu ile titanyum implant arasında, ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile gözlenen direkt temas" şeklinde günümüze kadar geçerliliğini koruyan tanımını yapmışlardır. Sonrasında Schroeder ve ark. implant ile kemik arasındaki bağlantıyı "fonksiyonel ankiloz" olarak tanımlamıştır [48]. 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 [49].

2.2. Osseointegrasyon

İmplant çevresindeki dokuların iyileşmesi ve remodelasyon (yeniden oluşum) metabolizması karmaşık bir dizi olaylar bütünü olup bu olaylar bütünüün temelindeki kavram osseointegrasyondur [50].

Osseointegrasyon Latince bir kelime olup "os" (kemik) ve "integrate" (birleşmek) kelimelerinin birleşmesiyle oluşur. Klinik tanımı ise "canlı kemik dokusu ile implant arasında fibröz bağ dokusu olmaksızın oluşan ve ışık mikroskobu düzeyinde görülen direkt bağlantı" şeklindedir.

Osseointegrasyon daha sonraları Albrektsson ve ark. tarafından "canlı kemik ve yük taşıyan bir implant yüzeyi arasında direkt, fonksiyonel ve yapısal bağlantı" şeklinde tanımlanmıştır. Albrektsson güvenilir bir osseointegrasyonun sağlanması için gerekli olan faktörleri ise şöyle sıralamıştır [51];

- a. İmplant malzemesinin biyouyumluluğu
- b. İmplant materyalinin dizaynı

- c. İmplantın yüzey özelliği
- d. Hazırlanan implant yuvasının durumu
- e. Kullanılan cerrahi teknik
- f. Protez aşamasındaki yükleme koşulları

Zarb ise 1991 yılında osseointegrasyonu “alloplastik bir materyalin fonksiyonel yüklemde kemik doku ile asemptomatik rijit bir fiksasyon sağlaması ve bu fiksasyonun sürdürülmesi” şeklinde tanımlamıştır [52].

2.2.1. Osseointegrasyonda Biyolojik Süreç

İmplant yerleştirildikten sonra biyolojik bir süreç olan kemik iyileşmesi kompleks olaylar bütünüdür. Bu süreçte membranöz ve endokondral kemikleşme olmak üzere iki farklı kemik oluşumu gözlemlenmektedir [53].

Endokondral kemikleşme, uzun kemiklerin epifizyal plaklarında ve mandibulanın kondil başında gerçekleşen kemikleşmelerdir [53]. Membranöz kemikleşme ise, 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 iyileşmesi de denir ve implant etrafı kemik oluşumu bu şekilde kemikleşmeye örnektir [53].

İmplant kemiğe yerleştikten sonra çevre kemikte gerçekleşen olaylar inflamatuvar faz, proliferatif faz ve maturasyon fazı olmak üzere 3 aşamada gerçekleşir.

a. İnflamatuvar Faz

İmplant yuvasını frezleme protokolü sonrası oluşan doku yaralanmasında, erken dönemde trombositlerin implant yüzeyi ile temasıyla birlikte hücre içi granüller serbest kalır ve devamında pıhtı oluşur. Yara iyileşmesinin bu aşamasında hâkim 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. 5. gün sonrası tabloya

hakim olan hücre grupları ise makrofajlar olup bu süreç, reperatif süreç sonuna kadar devam eder [53].

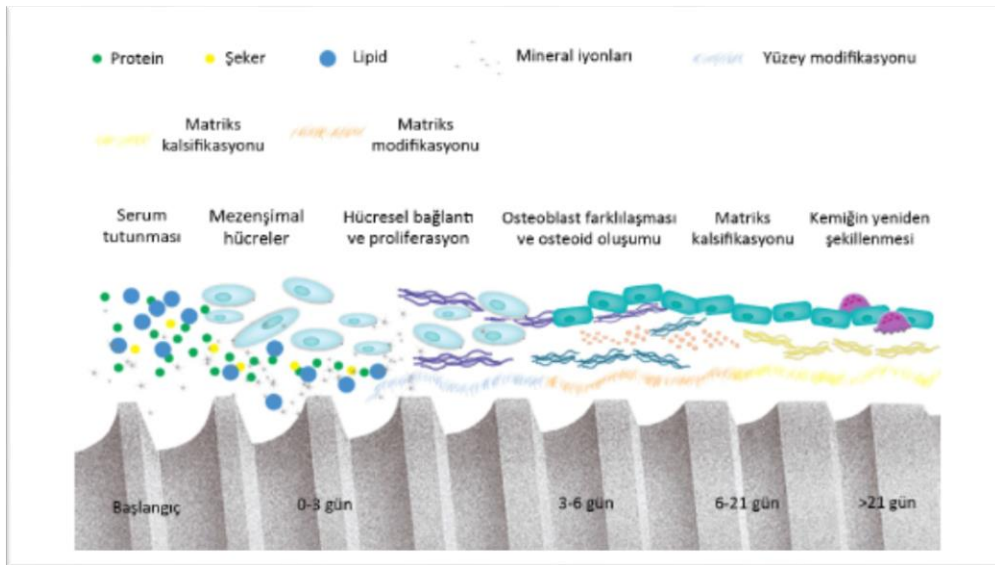
b. Proliferatif Faz

Bu fazda yara bölgesinde revaskülarizasyon 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, iyileşme sonrası 4-6 haftalık süre zarfında olaya hâkim histolojik kemik yapısına dönüşür [53].

c. Maturasyon Fazı

Bu fazda osteogenez süreci, osteoblastik hücrelerin toplanması, çoğalması ve farklılaşması şeklinde devam eder. Farklılaşmış osteoblastlar matriks mineralizasyonuna katkıda bulunur [53].

Dental implantın yüklenmesi örgü kemiğin daha organize bir yapı olan lameller kemiğe dönüşümünü stümüle eder. Daha sonra fonksiyon altındaki kemik dokuda, gelen kuvvetler ile kemiğin yeniden oluşum fazı başlar ve bu bir ömür sürer [50].



Şekil 2.1. Titanyum-kemik arayüzünde iyileşme [54].

2.2.2. Osseointegrasyonu Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler

a. Radyolojik Yöntemler

Radyolojik muayene implant cerrahisi öncesi ve sonrası için en yaygın kullanılan yöntemdir. Panoramik filmler, periapikal filmler ve daha ileri olarak bilgisayarlı tomografilerden faydalanılmaktadır [55].

b. 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 oluşmadığını gösterir [56].

2) Periotest

Periotest (Periotest; Medizintechnik Gulden, Bensheim, Almanya) 1980'li yıllarda Siemens firması tarafından geliştirilmiş olup günümüzde Gulden-Medizintechnik tarafından üretilmektedir (Şekil 2.2). Periodonsiyumdaki destek azalmasını sayılabilir verilerle ölçmek ve mobilite açısından değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir.

Osseointegrasyon seviyesinin implantların yüklenmesi için yeterli olup olmadığının belirlenmesinde kullanılan periotest ölçüm değerleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir [57]. -8 ile 0 değerleri yeterli osseointegrasyonu tanımlarken; +1 ile +9 arası değerleri klinik olarak muayene gereksinimini; +10 ile +50 arası değerler ise osseointegrasyonun yetersiz olduğunu tanımlamaktadır.

Tablo 2.1. Periotest ölçüm değerlerinin klinik olarak karşılığı [57].

Periotest ölçüm değer aralığı	Anlamı
-8 ile 0 arası	Yeterli osseointegrasyon, implant yüklenebilir.
+1 ile +9 arası	Klinik muayene gerekli, birçok vakada implantlar yüklenmeye henüz hazır değildir.
+10 ile +50 arası	Osseointegrasyon yetersiz, implant yüklenmemelidir.



Şekil 2.2. Periotest cihazı [17].

3) Çıkarma Tork Testi

Bu yöntemde implantlara 10 Ncm'den 20 Ncm'ye kadar tork uygulanarak implantların osseointegrasyonun yeterli olup olmadığı değerlendirilmektedir. Böylece hem implant-kemik arasındaki bağlantının makaslama kuvvetine olan direnci hem de implantın çevre dokulara bağlanma kalitesi ölçülmektedir. Ancak iyileşme prosedürlerinin mekanizmaları anlaşıldıktan sonra bu yöntemin kullanımı sınırlanmış ve yerini daha modern test yöntemlerine bırakmıştır [58].

4) Rezonans Frekans Analizi

Rezonans frekans analizi (RFA) [59] 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 imkânı 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 [60].

RFA yapan ilk ticari cihaz Osstell (Integration Diagnostic AB, Göteborg, İsveç) adı altında piyasaya sürülmüştür (Şekil 2.3). Daha sonraki dönemlerde aynı firmaya ait olan, implant veya dayanağa bir alüminyum peg ile vidalanan ve ölçümlerin kablosuz yapılmasına olanak sağlayan Osstell Mentor (Integration Diagnostic, Göteborg, İsveç) cihazı piyasaya çıkmıştır.

Osstell Mentor cihazındaki “SmartPeg”, implanta ya da dayanağa vidalanabilen dönüştürücü pime verilen isimdir. Osstell Mentor cihazı bu pimin oluşturduğu manyetik sahayı algıladığında SmartPeg’i süresi yaklaşık 1 ms olan manyetik bir etki ile uyarır. Uyarıyla beraber küçük vibrasyonlara başlayan pimin ucundaki mıknatıs, Osstell Mentor cihazının uç kısmındaki elektrik akımını oluşturur. Bu akım rezonans frekans analizatörü tarafından çözülür ve değerlendirme sonucu, rezonans frekansının algoritması RFA olarak verilir [61].

Normalde frekans Hertz (Hz) ile ölçülür ve 3500-8500 Hz aralığındadır ama bu ölçek değerlendirilebilir olmadığından RFA’ya çevrilmiştir. RFA değeri 0-100 arasında değişmekte ve ne kadar yüksek olursa implantın stabilitesi o kadar fazla olmaktadır [62, 63].

Cihazın kullanım kolaylığı, boyutunun daha da küçültülmüş olması, setinde bulunan kendine ait SmartPeg’i ya da her implant firması kendi implant dizaynlarına göre ürettiği SmartPeg’lerin varlığı gibi avantajları bulunmaktadır.

Data Manager yazılımı ile bilgisayarda hastaya dair bilgiler ve ölçüm sonuçları saklanabilir ve ölçümler bilgisayar ortamına da aktarılabilir [64].



Şekil 2.3. Osstell cihazı [64].

Cihazın avantajları şöyle sıralanmaktadır;

1. Yükleme zamanını bildirir: Osstell, hekim tarafından yerleştirilen implantın stabilitesini ve kemik kalitesinin ölçülmesini sağlar. İmplantın yükleme zamanı hakkında bilgi verir.
2. Komplikasyonların 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. 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 [64].

Cihazın değer aralığı 0-100 arasında olsa da genellikle ölçümler 40-80 arasında dağılım göstermektedir. Yapılan bazı klinik çalışmalar sonucunda implant stabilitesinde kabul edilebilir değer aralığı 55-85 RFA arasında bulunmuştur [62]. Dental implant stabilitelerinin Ostell cihazıyla ölçüldüğü bir derlemede yeterli implant stabilitesi için 55 değerinin üzerindeki değerlerin kabul edilebildiği bildirilmiştir [65].

2.3. Primer Stabilite

Primer stabilite, implant uygulaması esnasında implant ve kemiğin temas etmesi ile elde edilmektedir [66, 67]. Başarılı bir osseointegrasyon için ön koşul olarak görülmektedir [67, 68]. Primer stabilite, mekanik bir parametredir. İmplant yerleştirilmesinin hemen ardından elde edilmekte ve temas alanının miktarına bağlı olarak değişebilmektedir [69].

2.3.1. Primer Stabiliteyi Etkileyen Faktörler

Primer stabiliteye etki eden pek çok faktör sayılabilir [68, 70-72];

- a. Kemiğin kalite ve kantitesi
- b. İmplantın uzunluğu
- c. İmplantın genişliği
- d. İmplantın tasarımı
- e. İmplantın üzerindeki yivlerin konfigürasyonu
- f. İmplantın yüzey özellikleri
- g. İmplant yuvası hazırlanırken kullanılan cerrahi teknik.

İmplantın açılan yuvaya yerleştirilirken yeterli stabilitenin sağlanamaması, implantta mikro hareketler görülmesine neden olur. Primer stabilitenin yüksek olması, sorunsuz iyileşme ve başarılı osseointegrasyon anlamına gelen implant yüzeyi ile çevreleyen kemik arasında oluşan mikro hareketlerin en az seviyede olmasını sağlamaktadır [58].

2.4. Sekonder Stabilite

Primer stabilite, iyileşme ve olgunlaşma süreciyle KİK miktarında artma ve

kemiğin yeniden şekillenmesi sonucu yerini sekonder stabiliteye bırakır [69, 73]. Sekonder stabilite, osseointegrasyon sonrasında gerek duyulan, primer stabilite azaldıkça artan stablitedir [75, 76]. Sekonder stabilite oluşurken örgü kemik lameller kemiğe dönüşür [69].

Sekonder stabilitenin ölçülmesiyle, kemik dokusunda meydana gelen iyileşmenin, olgunlaşmanın ve alveolar kemik implant arayüzündeki değişimlerin izlenmesi mümkündür [74].

2.5. İmplant Uygulamalarında Başarı ve Başarısızlıklar

2.5.1. İmplantların Başarı Kriterleri

İmplant uygulamalarında uzun dönem klinik başarı, implantın primer stabilitesi ve yumuşak doku bütünlüğünün devamına bağlıdır. Primer stabilite ise oluşan osseointegrasyon miktarına bağlıdır. Osseointegrasyonun sağladığı yapısal ve fonksiyonel temasın bozulması implant tedavilerinde başarısızlıklara neden olmaktadır.

İmplantın başarısında Alberktsson ve Zarb'ın [75] belirttiği kriterler en çok kabul gören kriterler olup bunlar sırasıyla;

1. İmplantlarda klinik olarak mobilite olmamalıdır.
2. Radyografide periimplantal bölgede radyolüsensi olmamalıdır.
3. Birinci yıldan sonra implant etrafındaki dikey yöndeki kemik kaybı 0.2 mm'den fazla olmamalıdır.
4. Fonksiyondaki implantta ağrı, parestezi, nöropati gibi bulgular olmamalıdır.
5. İmplant üstü protezlerde sağ kalım oranları ilk 5 yılda minimum %85, 10 yıl sonunda ise %80 olmalıdır.

Alberktsson ve ark.nın implantta başarı kriterleri daha sonra Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 2000 yılında modifiye edilmiştir. Buna göre;

- a. Ağrı, enfeksiyon, nöropati, parestezi gibi major semptomlar olmamalı,
- b. İmplant mobilitesi olmamalı,
- c. Radyografide ilerleyen bir radyolüsensi gözlemlenmemeli,
- d. İmplant yerleştirilmesini takip eden ilk yıl sonrası yıllık 0.2 mm'den az kemik kaybı gözlemlenmeli,

e. Protetik restorasyonu hasta ve hekimi memnun etmelidir [76].

Uluslararası Oral İmplantologlar Kongresinde ise İmplant Başarı Kalitesi sınıflaması oluşturulmuştur. Sınıflamaya göre klinik tablo; başarılı implantlar, sağ kalan implantlar ve başarısız implantlar olmak üzere üç başlıkta değerlendirilmektedir. Başarılı implantlar sınıfında minimum 1 yıl süre ile protetik restorasyona dayanak olmuş; sağ kalan başlığı altında optimum denemeyecek ancak fonksiyonda olan; başarısız implant sınıflamasında ise uzaklaştırılması gereken ya da kaybedilen implantlar yer almaktadır [77].

2.5.2. İmplant Uygulamalarında Komplikasyonlar ve Başarısızlıklar

2007 yılında yapılan Uluslararası Oral İmplantologlar Kongresi Pisa Toplantısında alınan kararlara göre implantta başarısızlık kavramı kaybedilen ya da ağız ortamında uzaklaştırılacak kadar kötü durumdaki implantlar için kullanılmaktadır [77]. İmplant komplikasyonu tanımı ise tedaviden sonuç alınmadığı ya da protez tesliminden sonra ek tedavi gerektiren durumları kapsamaktadır.

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

2.5.2.1. 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 [78]. Radyolojik teknikler; periapikal radyografiler, panoramik radyografiler, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerdir. İntraoral radyografilerin yaklaşık %14'lük büyütme gösterdiği, panoramik radyografilerin ise yaklaşık %25 büyütme gösterdiği rapor edilmiştir ki her iki radyografik yöntemde de kesin ölçümler için bazı hazırlıklar ve kalibrasyonlar gerekmektedir [79].

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 [80].

İmplant cerrahisi sırasında karşımıza çıkan önemli sorunlardan biri iyi bir irrigasyonla yapılmayan frezleme işlemi sonucunda kemikte açığa çıkan ısının hasar oluşturmasıdır. Kemiğin 1 dk boyunca 47°C sıcaklığa maruz kalması sonucunda kemik dokuda nekroz gelişmektedir [81].

Protez ile ilişkili planlama hataları da implant başarısını etkilemektedir. Kron genişliği ve okluzal düzlemin uyumu gelen okluzal kuvvetlerin kontrollü dağılımını sağlamakta, artmış okluzal yükler implantlarda mekanik hasarlara ve periimplant kemikte mikro çatlaklar gibi biyolojik hasarlara neden olabilmektedir. Komplikasyon kontrol altına alınmazsa osseointegrasyonun kaybına yol açabilmektedir. İyi planlanmış bir protezde okluzal kuvvetler implantın uzun aksına paralel gelmelidir. Lateral ve oblik kuvvetler yıkıcı kuvvetler olup bu kuvvetlerin protez planlamasında en aza indirilmesi gerekmektedir [81].

2.5.2.2. İmplant Materyali ile İlgili Risk Faktörleri

Dental implant materyalinin karakteri: İdeal dental implant materyalinde aranan özellikler şöyledir [82];

- a. Biyouyumlu olmalı,
- b. Protetik fonksiyon için dayanıklı olmalı,
- c. İmplant çevresindeki dişeti ve kemiğe adapte olabilmeli,
- d. Okluzal kuvvetleri implant çevresindeki kemiğe uygun olarak iletebilmeli,
- e. Çeşitli periimplant mikrobiyal birikimlere dirençli olmalıdır.

Gerçekte hiçbir dental implant sistemi tüm kriterleri karşılayamamaktadır. Bu faktörlerin arasında en önemlisi implantın biyouyumlu olması ve implantın uygun konak cevabı göstermesidir. Biyouyum göstermeyen implant materyalinin kullanımı uygunsuz konak cevabını başlatarak implant başarısızlığına sebep olmaktadır. İmplant biyouyumluluğunu geliştirmek için birçok kaplama teknikleri geliştirilmiştir. Bu kaplamalar; titanyum dioksit (TiO₂), seramik kaplama, elmas kaplama şeklinde sınıflandırılabilir. Günümüzde uygulanan birçok dental implant

materyali insan dokularıyla biyouyumludur. Bu dental implantlar genellikle titanyum, titanyum-alüminyum-vanadyum (Ti-6Al-4V), krom-kobalt-molibden karışımı olabilmektedir. Kullanımları kanıta dayalıdır ve yüksek başarı oranlarına sahiptirler [79].

Yüzey özellikleri: İmplant yüzeyi boyun ve gövde kısmında farklı özelliklerde olup bakteriyel birikimi önlemek amacıyla boyun kısmında parlak yüzeyli bir alan oluşturulurken, gövde kısmında osteoblast adezyonu ve osseointegrasyonu artırmak için pürüzlü yüzeyler tercih edilmektedir. Ayrıca gövde şekilleri tutuculuk istenen bölgelere özel olacak şekilde konik ve silindirik gövde şeklinde de olabilmektedir [83].

Gövde kısmındaki pürüzlülüğün yanında daha iyi osseointegrasyon değerleri için implant yüzeyinin çeşitli tekniklerle özellikleri geliştirilmiştir. Titanyum plazma sprej veya hidroksiapatit kaplamalar en çok tercih edilen yüzey modifikasyon yöntemleridir [84].

2.5.2.3. Konak ile İlişkili Risk Faktörleri

- **Lokal Risk Faktörleri**

Biyomekanik okluzal yüklemde en uygun şartlarda yapılan bir implant ve üst yapı olsa bile periimplant kemik kayıpları kaçınılmazdır. Bu durum periimplantal ve periodontal dokuların karşılaştırılmasıyla açıklanabilmektedir.

Periimplantal dokular hücresel ve vasküler bakımdan periodontal dokularla kıyaslanıldığında daha zayıftır. Bu zayıflık, periimplant dokularda oluşan bir hastalığın periodontal dokulara göre daha hızlı ilerlemesine neden olabilmektedir [85]. İmplant etrafındaki kollajen liflerin zayıf olması ve kan desteğinin az olmasından dolayı periimplant mukoza plağa bağlı enfeksiyona oldukça yatkındır. Periimplant enfeksiyonlarda doku yıkımı multifaktöriyel olmakla birlikte, bakteri varlığı temel faktördür.

Periimplant enfeksiyonlardaki bakteriyel biyofilmin içeriği, dişte görülen biyofilm tabakası ile benzerlik göstermektedir. Sağlıklı periimplant mukozada daha çok gram (+) fakültatif *koklar ve çomaklar* baskındır. İmplant yerleştirilmesini takiben ilk 30 dk içinde mikroorganizmaların bölgede erken kolonizasyonu

görülmektedir. Erken kolonizasyon içinde *Actinomyces* ve *Veillonella* türleri önemli yer tutmaktadır. Periimplant bakteriyel kolonizasyon zamanla organize olur ve ortamda gram (-) mikroorganizmaların sayısında artış gözlenir ve baskın duruma gelirler. Özellikle *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *B. forsythus*, *E. corrodens* ve *T. denticola* gibi patojenitesi yüksek gram (-) bakteriler sayıca artış göstermektedir [86]. Periimplant mukoza, plak enfeksiyonuna karşı skar dokusu oluşturma eğilimindedir [87].

- **Periimplant Mukozitis**

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

- 1. Erken Periimplant Mukozitis**

Erken periimplant mukozitis fazında, supragingival plak bakterileri öncelikle birleşim epitelinin yapısında ve subepitelial bağ dokusu ataçmanında değişiklik yaparlar. Bu sırada non-spesifik immün cevap devrededir. Bakterilerden salgılan lipopolisakkaritler birleşim epitelinden 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 [88].

- 2. Yerleşmiş Periimplant Mukozitis**

Plak akümüülasyonunun 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 [89].

- 3. İlerlemiş Periimplant Mukozitis**

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 subepiteliyal 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 stümüle 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 düzeyde yıkım görülür. Yine bu fazda TNF- α , IL-1 ve prostoglandinlerin etkisiyle osteoklastlar stümüle olurken periimplant çevresindeki kemikte yıkım başlar [89]. Periimplant mukozitis tablosunda bakteriyel dental plak en önemli etiyolojik faktördür ve bu tablo klinik olarak gingivitise benzemektedir [90].

2.6. Periimplantitis

Periimplant mukozitisin ilerlemesi sonucunda, implantta boyun bölgesindeki kemikte kayıp ile başlayıp daha sonra radyografide belirgin kemik kaybına kadar ilerleyen lezyondur [91].

Mombelli ve ark. [92] periimplantitisin klinik göstergelerini aşağıdaki gibi tanımlamıştır;

- a. Radyografide görülen vertikal kemik kaybı
- b. Periimplantal cep formasyonu
- c. Sondalama kanama
- d. Mukozada hiperemi ve ödem
- e. Hastalarda ağrı yönünde bir semptom bulunmaması

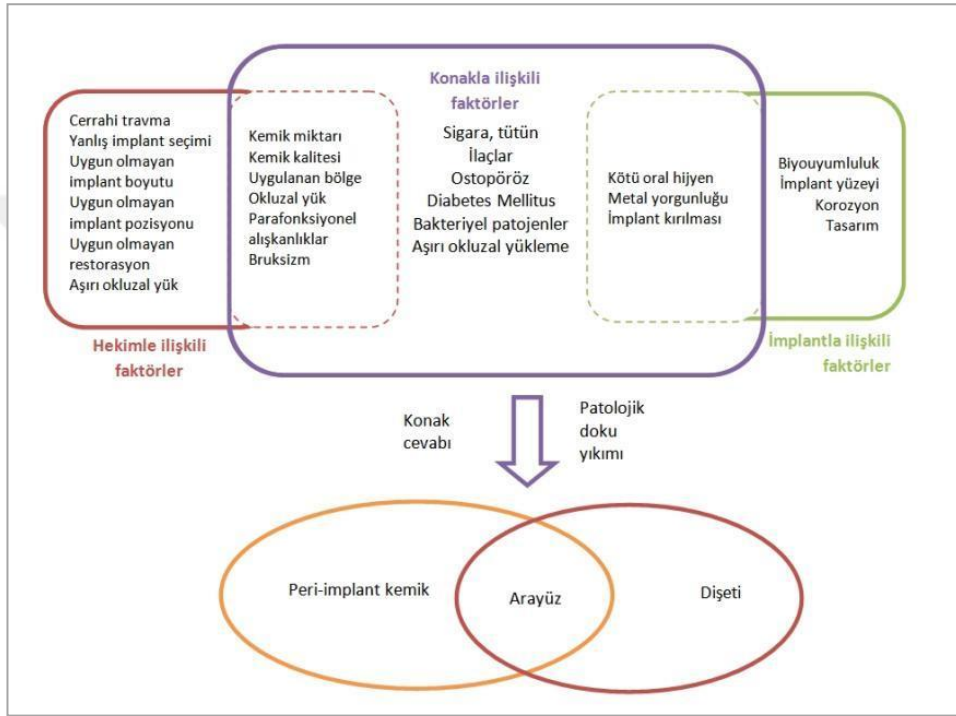
Periimplantitis ve periodontisteki dental plak, hem içerik hem de miktar açısından benzer olduğu için klinik olarak birbirine yakın tablolardır [93]. Periimplant cep 6 noktadan (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, mezioral, midoral ve distooral) sondalandıktan sonra 15 sn içerisinde kanama görülüyorsa sondalamada kanama bulgusu vardır. Ancak sondalamada kanama bulgusu

olmadığı halde travmaya bağlı kanamalar teşhiste yanımlara neden olabileceğinden dolayı sondalama yaparken mukozayı travmatize etmemek son derece önemlidir. Cep epitelini travmatize etmemek için de sondlama kuvveti 0.25 N'u geçmemelidir. Sağlıklı periimplant dokuda, fizyolojik cep derinliğinin 3 mm'yi aşmaması beklenir. Sondalama sırasında uygulama açısı, kuvveti, periodontal sond tipi, implantın dizaynı gibi değişkenlerden etkilenir [94]. 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 [95].

Pü oluşumu; nötrofil, PMNL, doku artıkları ve serum içeren inflamatuvar vücut sıvısıdır. Pü oluşumu ve süpürasyon varlığı, ortamda enfeksiyon varlığına dair önemli bir kanıttır. İlerlemiş periimplant enfeksiyonlarda pü oluşumu klinik olarak gözlenmektedir. Dental implantlarda mobilite olması, osseointegrasyonun tamamıyla kaybının dolayısıyla aşırı kemik kaybının bir göstergedir. Bir implant mobil ise yapılacak tedavi implantın bir an önce çıkarılmasıdır [96].

İmplant çevresi dokularda plak kaynaklı lezyonların sınırlanması periodontal dokulara göre daha zordur [97]. 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 [98].

2.6.1. Periimplantal Doku Yıkımına Neden Çevresel ve Sistemik Faktörler



Şekil 2.4. Periimplantal doku yıkımı ile ilgili faktörler ve etkileşimleri.

2.6.2. Sigara, Tütün Kullanımı

Nikotin hücre bazında sitotoksik bir maddedir ve hücre çoğalmalarını durdurmaktadır. Sigaranın implant başarısına etkisi ile ilgili yapılan retrospektif bir çalışmada implant kaybı ile sigara kullanımı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Toplam 540 hastada 6 yılını 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 kullanan 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 [99]. Yakın zamanda yapılan klinik çalışmalarda sigaranın periimplantitis için risk faktörü olduğu fakat implant kayıplarında sigara kullanımının anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir [100]. Ayrıca erken dönem ve uzun dönem implant sağ kalım kriterlerinde sigaranın da rol oynadığı fakat bu etkisinin tek başına olmayıp diğer sistemik ve lokal faktörlerden de etkilenebildiği çalışmalarda gösterilmiştir [101].

2.6.3. Parafonksiyonel Alışkanlıklar, Bruksizm

Dişlerde periodontal ligament varlığı okluzal kuvvetlere karşı periodontal dokuları korurken, aynı durum dental implant ve kemik arayüzündeki aşırı yüklerin karşılanması için geçerli olmamaktadır [102]. Aşırı okluzal yükler periimplantal kemik dokuda gerilmeye neden olmaktadır ve bunun sonucunda alveoler kemikte oluşan aşırı yüklenme ile kemikte mikro fraktürler oluşmaktadır [103].

İmplant destekli restorasyon planlamasında bruksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıkları olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalarda implant kırıkları görülen hastaların %77'sinden fazlasında bruksizm saptanmıştır [85].

2.6.4. Sistemik Hastalıklar

İmplant başarısızlığı ile ilgili sistemik faktörleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz [80];

- a. Diyabet
- b. Romatolojik Hastalıklar
- c. Metabolik Kemik Hastalıkları
- d. Nörolojik Hastalıklar
- e. Böbrek Hastalıkları
- f. Kortikosteroid Tedavisi
- g. Hiperlipidemi
- h. Kemoterapi ve Radyoterapi

Diyabet periodontal hastalık için bir risk faktörüdür. Hastalığın patogeneğinde, dokularda kollajen sentezi baskılanmakta, MMP üretimi ile dokularda kollajen yıkımı artmaktadır. Diabet tablosu kontrol altına alınmış

hastalarda dental implant uygulamaları bir kontrendikasyon oluşturmuyor olsa da [104] yapılan çalışmalar diyabetli hastalarda periimplantitis riski ve uzun dönemde marjinal kemik kayıplarında artış olduğunu göstermektedir [105, 106].

Osteoporoz; Avrupa, Japonya ve Amerika'da 75 milyon insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. Amerika'da yılda 2 milyon kişide osteoporozla ilgili kemik kırıkları görüldüğü saptanmıştır [79]. Osteoporozda düşük kemik kalitesi, kemik çatlaklarına sebep olan mikromimari bozukluklar ve artmış kırık riski gibi klinik patolojiler gözlenmekte olup genetik predispozisyon, sistemik ve lokal hormonların düzeylerindeki değişimler ve bunların çevre faktörleriyle etkileşimi osteoporozun patojenik faktörlerini oluşturmaktadır. Hem maksilla hem mandibula osteoporozdan etkilenebilmektedir [107]. Bu durumun periodontal hastalıklar ve implant başarısızlıklarında risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir. İmplantın uygulanacağı bölgedeki lokal kemik kalitesi, osteoporoz hastalarındaki genel periferik kemik kalitesine göre daha hassas bir prognostik faktör oluşturmaktadır [108].

Kemoterapide kullanılan kortikosteroidler artan kemik rezorpsiyonu ve osteoklast oluşumunu stümüle ederek iatrojenik osteoporozla sebep olmaktadır. Doksorubisin ve metotreksat gibi kemik üzerinde yan etkilere sahip diğer ilaçlar ise osteoblastları inhibe ederek kemik formasyonunu azaltan kemoteröpatik ajanlardır [109]. Yapılan bir çalışmada radyoterapinin implant başarı oranını kısa dönemde etkilemediği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise implant başarı oranının radyoterapi sonrasında daha düşük olduğu tespit edilmiştir [110].

Bazı risk faktörleri birbirlerine etki ederek implant çevresindeki yıkım olayına bağımsız veya ortaklaşa şekilde tesir edebilmektedir. İmplant çevresindeki dokunun yıkımının esas patolojik sebebi uygunsuz konak cevabı sonucunda periimplant destek dokuda oluşan ilerleyici kayıptır [79].

2.7. Ozon

Ozon (triatomik oksijen veya trioksijen) doğal olarak oluşan üç oksijen atomunun bileşimidir. Doğada stratosferde 1-10 ppm konsantrasyonlarında gaz formunda bulunmaktadır. Molekül ağırlığı 47,98 g/mol olup, endotermik ve termodinamik

olarak oldukça kararsız bir oksijen bileşimidir. Kısa yarılanma ömrü ile basınç ve ısı gibi çevre koşullarına bağlı olarak kısa süre içinde moleküler oksijenden atomik oksijene dönüşmektedir [111].

Ozon kimyasal yapısı itibariyle radikal özelliği taşımamakla birlikte, bilinen en güçlü 3. oksidan maddedir [34]. Atmosferik oksijenden daha yüksek bir enerjiye sahiptir. Su içerisindeki oksijene göre 1.6 kat daha yoğun ve 10 kat daha çözünebilir özelliktedir [111].

Ozon güneşin ultraviyole ışınları ya da yıldırım düşmesi esnasında havadan ayrışma ile oluşan doğadaki en önemli dezenfektandır. Çok aktif bir yapıya sahiptir. Bir süre sonra kendiliğinden bir fazla oksijen atomu yapıdan ayrılmakta ve oksijen formuna geri döner. Ayrılan tek oksijen atomu ise hava veya suya karışır. Ozon kesinlikle depolanamaz; yerinde üretilir ve kullanılır.

Ozon molekülleri oksijen haline sürekli yıkılır ve oluşturulur. Bu kimyasal reaksiyonların her ikisi de güneşin yüksek frekanstaki ultraviyole ışığı tarafından katalize edilir. Sonuç olarak, atmosfer yüzeyine ulaşan stratosferdeki zararlı olan B ve C ultraviyole radyasyonları ozon tarafından emilir. Bu nedenle stratosferdeki ozon, hem stratosferin termal yapısında hem de dünyanın yüzeyindeki yaşam için ekolojik çerçevede kritik öneme sahiptir (Şekil 2.5) [33].



Şekil 2.5. Ozon gazının oluşumu [112].

1785'te Van Marum elektrostatik makinesinde kıvılcımlar oluştuğunda etrafındaki havanın kendine özgü bir kokusunun olduğunu fark etmiştir. 1801'de Cruickshank aynı kokuyu suyun elektrolizi sırasında anot kısmında duymuştur. Sconbein 1840'ta bu maddeyi Yunancada koklamak anlamına gelen “*Ozein*” olarak tanımlamıştır. 1856'da ameliyathanelerin dezenfeksiyonunda kullanılırken, 1857'de Werner Von Siemens bir ozon jeneratörü tasarlamıştır. Daha sonraki bu tip jeneratörlerin öncüsü olduğundan piyasadaki bu tip jeneratörlere “Siemens tipi” ozon jeneratörü denilmiştir. 1860'ta ilk olarak Monako'da ozon jeneratörü bitki tedavisinde kullanılmıştır. 1870'te ise medikal tedavide ilk olarak Dr. C. Lender tarafından kullanılmıştır [113].

I. Dünya Savaşı boyunca ozon gazı, Alman askerlerinde gazlı post-travmatik gangreni, enfekte yaraları, yanıkları ve fistülleri tedavi etmek için kullanılmıştır [114]. Ozonun kullanımı oküler hastalıklarının tedavisinde (optik nöropati, glokom, santral retinal ven obstrüksiyonu ve dejeneratif retinal hastalıklar gibi), akut ve kronik bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlarda, yaş ile ilgili maküler dejenerasyonda, iskemik, ortopedik, dermatolojik, pulmoner, renal, hematolojik ve nörodejeneratif hastalıklarda araştırılmıştır [33, 114, 115].

19.yy'da Dr. Fisch ozonlanmış suyu dişhekimliğinde ilk kez pratikte kullanmış ve Alman cerrah Dr. Erwin Payr'e tanıtmıştır. Dr. Erwin Payr bu tarihten itibaren ozonu cerrahi alanda kullanmaya başlamış, sonuçlarını ise Berlin'de 59. Alman Cerrahi Topluluğu Kongresinde raporlamıştır. Dental cerrahide, ozonlanmış su hemostazı desteklemek, lokal olarak oksijen beslenmesini geliştirmek ve bakteri proliferasyonunu engellemek için kullanılmıştır [33].

Ozon uygulaması için birçok yöntem mevcuttur [116];

- a. Ozon gazı: Ozon üreten ekipmanlar, oksijeni ozona çevirir. Bunun akabinde silikon başlıklı el parçası ile ilgili bölgeye uygulanır. Değişik dişlere ve bölgelere uygun silikon başlıklar mevcuttur.
- b. Ozonlu su: Ozon üreten jeneratörlerden, suya ozon gazının verilmesiyle oluşturulur. Suyun arıtılmak istenilen içeriklerine göre ham suya ya da sedimantasyon sonrası suya belirli konsantrasyonlarda ozon gazı uygulanır.
- c. Ozon yağı: Saf bitki ekstraktından saf oksijen ve ozonun geçmesiyle oluşturulur. Bu bitki ekstraktı bir kimyasal reaksiyona girer ve kalın viskoz

yağ kıvamını alır bazı durumlarda jel kıvamında dahi olabilir. Bu yöntemin vücut dışı uygulanmasında herhangi bir zarar yoktur.

2.7.1. Yapay Ozon Üretimi ve Ozon Jeneratörleri

Yapay ozon üretimi; oksijen molekülünün parçalanmasını sağlayarak elde edilen oksijen atomlarından birini başka bir oksijen molekülüne bağlayarak ozon gazı elde edilmesini amaçlamaktadır. Bu yöntem ile ozon gazı elde edilen makineler ozon jeneratörleri adı verilmektedir.

Ozon jeneratörlerinin çalışma prensipleri 3 ana yonteme bağlı olarak gerçekleşir;

1. UV ozon jeneratörleri: 254 nm'den kısa dalga boyunda ışın veren ultraviyole lambalarının etrafından hava geçirilerek ozon gazı üretilir. UV tekniği ile ozon gazı düşük miktarlarda üretildiğinden bu yöntemde kullanım alanları sınırlıdır. Bu tip jeneratörlerden elde edilen ozon miktarı, su dezenfeksiyonunda ya da arıtma işlemlerinde kullanılmak için yeterli etkinliğe sahip değildir.
2. Kıvılcımsız boşalma esaslı ozon jeneratörleri: Yüksek konsantrasyonda ve daha fazla ozon gazı üretimi için kıvılcımsız boşalma teknolojisinin kullanılması gerekmektedir. Kıvılcımsız boşalma, tüp vasıtasıyla sabit elektrik akımı kullanılarak elde edilen kinetik enerji ile elektronları hızlandırarak oksijen molekülündeki oksijen bağını parçalarlar. Bu işlem sonucunda açığa çıkan oksijen atomu ozon gazını oluşturmak üzere oksijen molekülü ile reaksiyona girmektedir. Tıp ve dişhekimliği alanlarında en çok kullanılan jeneratör tipidir.
3. Düşük frekans ozon jeneratörleri: Bu tip jeneratörler ozon gazı üretimi için daha fazla elektrik enerjisi harcarlar. Bu da onların en büyük dezavantajını oluşturur [117, 118].

2.7.2. Ozonun Biyolojik Etkileri

Gaz ya da sulu fazdaki ozonun bakteri, virüs, parazit ve mantarlara karşı güçlü ve güvenilir bir antimikrobiyal ajan olduğu gösterilmiştir. Etkisini bakteri ve

mantarların hücre duvarı ve sitoplazmik membranlarının yıkımını indükleyerek gerçekleştirir. Bu süreç boyunca ozon, glikoproteinleri, glikolipitleri ve diğer aminoasitleri tahrip ederek hücrenin enzimatik kontrol sistemini engeller. Bunların sonucunda membranın permeabilitesi artar. Daha sonra ozon molekülleri hücre içerisine girer ve mikroorganizmanın ölümüne sebep olur [119].

Yüksek konsantrasyonlardaki ozon immün sistemi baskılarken düşük konsantrasyonlardaki ozon immün sistemi stümüle etmektedir. Ozon, oksijenin dolaşımını artırarak hücrel metabolizmada aerobik sistemin (glikoliz, krebs döngüsü, yağ asitlerinin beta-oksidasyonu) aktivasyonuna ve enerji kaynaklarının kullanımına neden olur. Enflamasyonlu dokuda, dokunun oksijenlenmesini artırarak metabolizmasını geliştirir ve toplam enflamatuvar süreci azaltır [33, 120].

Ozon hücrel ve humoral bağışıklık sistemi üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Savunma hücrelerinin proliferasyonuna, immünglobulin sentezine ve ayrıca makrofajların fagositoz fonksiyonuna katkı sağlamaktadır. Prostaglandin, lökotrien ve interlökinlerin sentezini arttırarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Süperoksit dismutaz, katalaz, dehidrogenaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler düşük dozdaki ozonla aktive olmaktadır. Bu enzimler organizmayı serbest oksijen radikallerinden korumaktadır. Nitrik oksit gibi vazodilatörlerin miktarını arttırarak anjiyogeneziste artışa yol açmaktadır [35].

Bocci [115, 121] tarafından yapılan yayınlarda ozonun ana etkisinin toksik değil terapötik olması için uygulamanın mutlaka doğru konsantrasyon ve doğru zaman aralıklarıyla yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

2.7.3. Ozon Toksisitesi

Ozonun inhalasyonu pulmoner sistem ve diğer organlar için toksik olabilmektedir. Epifora, üst solunum yolu irritasyonu, rinit, öksürük, baş ağrısı, nadiren mide bulantısı, kusma, solunum yetmezliği, kan damarlarında ödem, dolaşımın zayıflaması, kalp sorunları ve felç bilinen yan etkilerdir. Fakat bu yan etkiler seyrek görülmekle beraber her uygulama için risk %0.0007'dir. Ozonun yüksek oksidatif etkisinden dolayı gazla temas halinde olan tüm materyaller ozona dirençli olmalıdır

(cam, silikon, teflon vb.). Bununla birlikte toksikasyon durumunda hasta supin pozisyona getirilerek E vitamini ve N-asetilsistein ile tedavi edilir [122].

Ozon tedavisinin kontrendikasyonları;

- a. Hamilelik
- b. Glikoz-6-fosfat-dehidrogenaz eksikliği (favizm)
- c. Hipertroidizm
- d. Şiddetli anemi
- e. Şiddetli myasteni
- f. Aktif hemoraji
- g. Yakınlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsü

2.7.4. Ozon Tedavisinin Dişhekimliği Alanında Kullanımı

Dişhekimliğinde ozon kullanımı antimikrobiyal, dezenfektan ve doku iyileştirici özellikleri nedeniyle gündemdedir. Aşağıdaki alanlar ozonun dişhekimliğinde kullanım alanlarıdır [39, 120];

- a. Pit, fissür, kök ve düz yüzey çürüklerinin remineralizasyonu,
- b. Geleneksel koruyucu önlemler ile birlikte açık kaviterin dezenfeksiyonu,
- c. Renklenmiş kök kanal tedavili dişlerin ağartılması,
- d. Endodontide kanal dezenfeksiyonu,
- e. Kole hassasiyetinin giderilmesi,
- f. Yumuşak doku patolojilerinin rehabilitasyonu,
- g. Avülse dişlerde reimplantasyon öncesi yıkama solüsyonu olarak,
- h. Ağız içi ülser ve yara iyileşmesinin artırılması,
- i. Zor iyileşen enfekte yaralar ve iltihabi sürecin tedavisi, herpetik lezyonların dezenfeksiyonu,
- j. Plak kontrolü,
- k. Cerrahi yapılacak bölgelerin operasyon öncesi dezenfeksiyonu,
- l. Periodontal cep dezenfeksiyonu.

Periodontolojide ozon tedavisinin geleneksel antiseptiklere alternatif olarak kullanımı ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır [38, 123, 124].

Nagayoshi ve ark. 2004'te ozonlanmış suyun, mikroorganizmaların hücre geçirgenliğine ve canlılığına etkisini araştırmışlardır. Ozona, *P. gingivalis* ve *P. endotalis* gibi gram (-) bakteriler streptokoklar ve *C. albicans*'a göre daha duyarlı bulunmuştur. Ayrıca ozonlanmış su plak biyofilmindeki *S. mutans* bakterilerine karşı güçlü bakterisidal etkiye sahiptir. Buna ek olarak ozonlanmış suyun deneysel bakteri plağını in vitro olarak inhibe ettiği belirtilmiştir [125].

Başka bir çalışmada ise yüksek konsantrasyonlardaki ozonlu suyun ($20 \mu\text{g ml}^{-1}$), klorheksidinin %0.2'lik konsantrasyonuna eşit bir antibakteriyel etkisi olduğu, yüksek konsantrasyonlu gaz ozonun ($\geq 4 \text{ g m}^{-3}$) ise %2'lik klorheksidin kadar antibakteriyel etkili olup, % 0.2'lik klorheksidinden ise daha da etkili olduğu gösterilmiştir [123].

Buna karşın, Eltaş ve Yavuzer [126] yaptıkları araştırmada, akut gingivitisli hastalarda diş yüzeyi temizliğine ek olarak ozon gazı uygulaması yapmışlardır. Tedaviden 4 hafta sonraki ölçümlerde plak indeksi, sondalama cep derinliği ve klinik ataşman düzeyindeki değişimler gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.

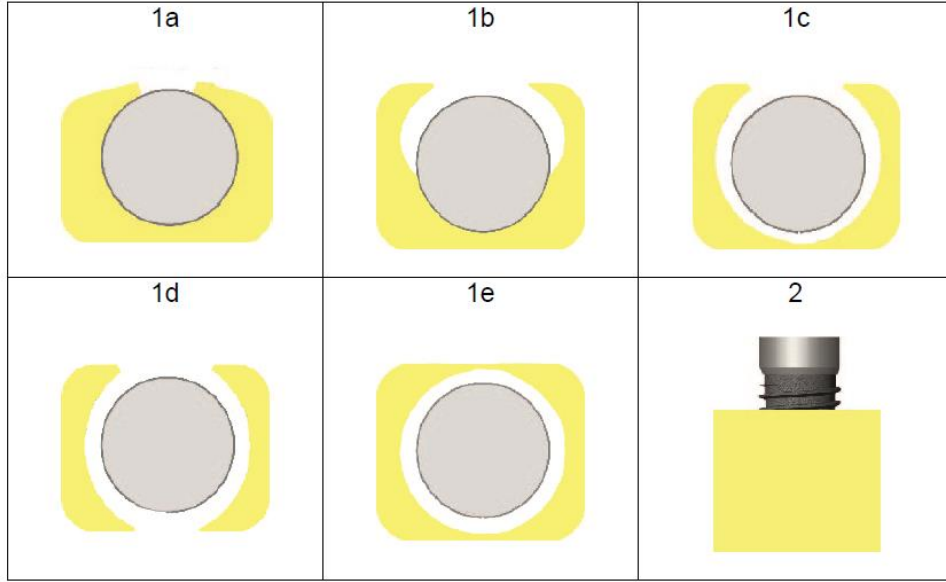
Yılmaz ve ark. [127] kronik periodontitis hastalarında; mekanik tedavi, mekanik tedavi+erbiyum:yttrium-aluminum-garnet lazer ve mekanik tedavi+gaz ozon uygulamasının klinik ve mikrobiyolojik parametrelerdeki değişimini araştırmışlardır. Ataşman kazancı ve sondalamada cep derinliğindeki azalma lazer grubunda diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da zorunlu anaerobik floradaki düşüş hem lazer hem de ozon grubunda gözlenmiştir.

2.8. Periimplantal Defekt Modeli

Kemik dokusu rejenerasyon özelliğine sahip bir dokudur ve yaralandığı zaman şekil ve fonksiyonunu geri kazanabilmektedir [131]. Ancak yaralanma boyutu büyük olduğu zaman iyileşme sınırlı kalabilmektedir. “Kritik boyutlu defekt” kemik dokuda canlının yaşamı boyunca şekil ve fonksiyon olarak kendiliğinden kapanma şansı olmayan boyuttaki defekt anlamına gelir [132]. 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 [133].

Periimplantitis sonucu oluşan kemik kayıpları Schwarz ve ark. [134] tarafından da sınıflandırılmış, hem deney hayvanlarında hem de insanlarda en fazla periimplantal kaybın çevresel defekt şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Bu sınıflamada Schwarz ideal kritik kemik defektinin 7-8 mm çapındaki defektler olduğunu ileri sürmüştür. Bu sınıflandırmada defektler 1 subkrestal ve 2 suprakrestal defekt olmak üzere temelde ikiye ayrılmıştır. 1 numara ile tanımlanan subkrestal defektler ise defektin morfolojisine göre kendi aralarında 1a, 1b, 1c, 1d, 1e olmak üzere alt gruplarda sınıflandırılmıştır [134, 135] (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Schwarz ve ark.'nin periimplant defektleri sınıflandırması [134].

2.8.1. Periimplant Kemik Kayıplarının Tedavisi

Periimplantitis tedavisinde küretaj uygulaması, flep cerrahisi, antimikrobiyal ilaç kullanımı, yüzey dekontaminasyonu gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Periimplantitis tablosunda gerekli durumlarda kemik rejenerasyonunu arttırmak amacıyla rejeneratif materyaller de kullanılabilir [136].

Periimplantitisin cerrahi olmayan tedavi protokolleri ile ilgili daha önceki çalışmalarda bu protokollerin 6 ay ya da 1 yıllık bir süre ile sınırlı olduğunu ve

uzun dönem etkisinin yetersiz olduğu gösterilmiştir [135]. Cerrahi olmayan tedavilerin başarısının uzun dönem etkisinin yetersiz olmasının sebebi titanyum implant yüzeyindeki bakteriyel birikimin tam elimine edilememesine bağlanmıştır. Bu yetersiz eliminasyon yeni KİK oluşumunu engellemektedir [135]. Periimplantitis ile ilgili yapılan bir çalışmada 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 gösterilmiştir [137].

2.9. Rejeneratif Tedavide Kullanılan Biyomateryaller

2.9.1. Kemik Greftleri

Kemik greftlerinin sınıflaması birçok şekilde olabileceği gibi, bu greftlerin osteojenik, osteoindüktif ya da osteokondüktif potansiyellerine göre de sınıflanabilmektedir. 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 stümülasyonu ile olgun hücrelere dönüşmesidir. Osteokondüksiyon ise greft materyalinin bir iskelet oluşturarak vasküler ve hücrel migrasyona izin vermesidir [138].

Kemik greftleri otojen greftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik greftler olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır [139];

2.9.1.1. 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 simfizden, ramustan, tüber bölgesinden, ekzostozlardan, iyileşme durumundaki diş çekim soketinden ve interseptal alveol kemiğinden elde edilmektedir [140].

“Altın standart” olarak tanımlanan ve hastanın kendisinden elde edilen otojen kemik greftleri her zaman en ideal materyal olarak tanımlanmıştır [141]. 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 [142].

Otojen kemik greftleri pratik olarak; kortikal ve kansellöz (süngerimsi) kemik şeklinde ayrılabilir. Bu greftler değişik bölgelerden, değişik şekillerde elde edilebilirler [140]. Kortikal kemik dayanıklı ve sert bir yapı oluştururken, osteogenezisi artıracak özellikleri yoktur. Kansellöz kemik ise kemik iliği, osteoblast prekürsörleri ve canlı osteoblast içerdiğinden osteogenezisi arttırırlar fakat mekanik dayanıklılıkları azdır. Kortiko-kansellöz kemik kombinasyonunun 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 [143]. 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 [144]. 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 devam eder. 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 [145]. Otojen greftinin periodontal cerrahide; periodontal cep tedavisi, alveoler kemik ogmentasyonları, sinüs lift prosedürleri, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ve implant cerrahisi gibi kullanım alanları bulunmaktadır.

Otojen greft kullanılması ile her ne kadar öngörülebilir sonuçlar elde edilse de greft rezorpsiyonu başarıyı etkileyebilmektedir. Gorla ve ark. yapmış oldukları çalışmada, maksiller sinüs ogmentasyonu işlemini otojen kemik, 1:1 oranında otojen greft, 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 rezorpsiyon otojen kemikte gözlenmiştir [146].

Lutz ve ark.nın [147] otojen greft ve ksenogreft ile yapılan sinüs augmentasyonu işlemini 5 yıllık takip ile karşılaştırdıkları çalışmada, otojen kemik grefti toplam 23 hastada ve 70 implant için uygulanmıştır. Ksenojen greft ise 24 hastada ve 98 implant için uygulanmıştır. İmplant sağkalım oranları gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Vakaların %25'inde, otojen greft %47.8, ksenojen greft ise %45.8 oranında rezorpsiyon göstermiş. Bu çalışmalara benzer başka çalışmalarda da otojen greftin iyileşme döneminde belli miktarlarda rezorbe olduğundan bahsedilmiştir [148]. 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 rejenerasyonda 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 otojen greftlere göre hasta açısından daha kabul edilebilir olduğu gösterilmiştir [149].

2.9.1.2. 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 [140]. Allogreftler osteoindüktif etkilidirler. İmmunolojik komplikasyonların ve donörden AIDS ya da hepatit gibi hastalıkların greft uygulanan hastaya geçmesi gibi komplikasyonların önüne geçmek için dondurma veya dondurup kurutma gibi bir dizi işleme tabi tutulmaktadırlar [140].

Demineralize edilmiş kemik matriksi, kemikte mevcut olan mineral yapının ortadan kaldırılmasıyla elde edilmektedir. Bu işlem sırasında kemiğin mekanik özelliklerinin azalması bir dezavantaj olsa da kemik matriksinde mevcut olan kemik morfojenik proteinler (KMP) gibi proteinler açığa çıkmaktadır [150].

Allogreftlerin en önemli avantajları donör bölge gereksinimini ortadan kaldırmalarıdır. Buna karşın sınırsız mevcudiyetleri ve gerektiğinde geniş hacimlerce kullanılabilmesi dezavantaj sağlamaktadır. Fakat bu tür kullanımlarda kemik oluşumunu öngörebilmek için farklı materyaller grefte eklenmelidir. Dondurulmuş kurutulmuş kemiğin rezorpsiyon süresi 1 yıl veya daha fazla iken demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemiğin rezorpsiyon süresi yaklaşık 6 ay kadardır. Kemik rejenerasyonu için demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik kullanan bazı çalışmalar bu kemiğin osteopromotif özelliklere sahip olduğunu gösterirken, diğerleri bu yararı sorgulamaktadır [151].

2.9.1.3. Ksenogreftler

Ksenogreft terimi bir türden alınan greft dokusunun başka bir türe transplante edilmesi anlamına gelen yunanca kelime “xeno(s)” (yabancı) dan gelmektedir. Geçmişte bu terim “heterograft” olarak literatürde yer almaktaydı. İlk başarılı ksenogreft uygulaması 1668 yılında cerrah Job Janszoon van Meekeren tarafından gerçekleştirilmiştir [32]. Ksenogreftler insan dışında hayvanlardan elde edilen kemiğin inorganik kısmından üretilmekte ve osteokondüktif etki göstermektedirler.

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 oluşumunu engeller. Daha sonra geride kalan inorganik matriks sterilize edilerek kullanıma hazırlanır. İnorganik ve proteinsiz olan bu yapı doymamış kalsiyum apatit kristallerinden oluşur [140, 150]. Günümüzde kullanılmakta olan iki tip ksenogreft vardır;

- a. Mercan kaynaklı kalsiyum karbonatlar
- b. 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 [152]. Mercanlar yumuşak ve sert formlarda bulunurlar. Sert mercanlar

kemik ogmentasyonu için tek uygun mercan tipidir. Kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat kaynaklıdır. Materyal çoğunlukla poröz 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 [153].

Biocoral (Inoteb, Saint Gonny, Fransa) piyasa adıyla mercan kaynaklı greftler piyasada bulunmaktadır. %97-98 oranında kalsiyum karbonattan oluşurlar. Ayrıca stronsiyum, florin, magnezyum, sodyum ve potasyum içerirler [154]. Porözite oranı %45'den fazladır ve 250 µm (150-400 arasında) çapında porlara sahiptir. Bu yapı spongios kemiği taklit eder. Bu madde herhangi bir fibröz enkapsülasyon rapor edilmediği için yüksek osteokondüktif potansiyele sahiptir. Kısmen rezorbe olabilmektedir fakat rezorpsiyon yılı 5-7 yıl civarındadır. Literatürde diğer greft materyalleri ile karşılaştırılabilecek olumlu sonuçları mevcuttur. Yapılan klinik çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı klinik ataşman kazancı, defekt dolumu ve sondalamadaki cep derinliğinde azalma oranları gösterilmiştir [155].

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 poröz yapıyı taklit etmesi sayesinde yeni kemik oluşumu için iskelet görevi görür [156]. 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 yapıları osteokondüktif bir çatı oluşturur. Poröziteleri ve mineral yapıları da insan kemiği ile kıyaslanabilecek ölçüdedir. Periodontolojide, kemik içi defekt tedavisinde ve alveoler kemik ogmentasyonunda başarı ile kullanılmaktadır [157].

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 [158].

Schlegel ve Donath [159] 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.

Gupta ve ark. yaptıkları çalışmada kemik içi defektlerde kullanılan demineralize kemik matriksi içeren sığır kaynaklı kemik greftinin sağladığı klinik ve radyolojik iyileşmeyi değerlendirmişlerdir. 30 hastada 40 kemik içi defekti; deney grubunda sığır kaynaklı kemik grefti kullanılmış, kontrol grubu ise açık debridman tedavisi yapılarak tedavi edilmiştir. Operasyondan 3 ve 6 ay sonra yapılan ölçümlerde deney ve kontrol grubunda önemli farklılıklar bulunmuştur. Elde edilen verilere göre deney grubunda operasyondan 3 ay sonra ortalama 2.8 mm, 6 ay sonra ortalama 4 mm ataçman kazanımı sağlanırken; kontrol grubunda 3 ayın sonunda ortalama 1.7 mm, 6 ayın sonunda ise ortalama 2.6 mm ataçman kazanımı elde edilmiştir. Deney grubunda operasyondan 3 ay sonra ortalama 2.02 mm (%37.1) kemik tamiri, 6. ayın sonunda ortalama 3.27 mm (%56.5) kemik tamiri sağlanırken; kontrol grubunda 3 ayın sonunda 0.8 mm (%20.5), 6. ayın sonunda 1.1 mm (%28.6) kemik tamiri sağlanmıştır. Bu sonuçlara göre kemik içi defektlerin iyileşmesinde ve tamirinde sığır kaynaklı kemik greftinin güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir [160].

Sartori ve ark. [161] ise sığır kaynaklı hidroksiapatit ile maksiller sinüs tabanı greftlenmesi yapılan bir hastayı 10 yıl boyunca takip etmişlerdir. Rezorpsiyon hızını ikinci yıla kadar aylık %3.55 olarak gözlemlemişlerdir. Bunu takip eden 8 yıl boyunca bu değer düşüğe uğramış ve aylık %0.58'e kadar gerilemiştir.

Cestari ve ark. [162] yaptıkları bir çalışmada 40 guinea domuzlarının frontal kemiklerinde 9,5 mm çapında kritik kemik defekti oluşturmuşlar ve test grubuna anorganik sığır kaynaklı blok kemik grefti uygulamışlar; kontrol grubunda ise herhangi bir greft materyali kullanmamış ve defekti boş bırakmışlardır. Operasyondan sonraki 90. günde kemik grefti kullanılan grupta defekt sınırlarında kemik grefti osteointegrasyonunu tamamlamıştır. 90 ve 180. günlerde kemik grefti kullanılan gruptaki toplam kemik augmentasyon hacmi boş bırakılan gruptaki kemik hacminden %78.8 ve %148.5 oranında daha fazla olarak bulunmuştur.

Çalışma sonucunda anorganik sığır kaynaklı kemik greftinin kritik kemik defektlerinde güvenli ve başarılı bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Paknejad ve ark. [59] tavşanlarda oluşturdukları 6 mm'lik kritik boyutlu defektlerde iki değişik sığır kaynaklı greft materyalinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Kalvaryalarda açılan üçer adet kritik boyuttaki defektler Bio-Oss, NuOss ile restore edilmiş son 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. Rezidüel greft materyali yüzdesinin 4. haftadan 8. haftaya azaldığı fakat gruplar arası farklılığın olmadığı vurgulanmıştır. Yazarlar her iki materyalin de kemik rejenerasyonu amacıyla kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Oltramari ve ark. [163] domuzlarda yaptıkları bir çalışmada sığır kaynaklı kemik greftleri ile doldurulan kemik defektlerine doğru yönlendirilen ortodontik diş hareketlerini incelemişlerdir. Bu amaçla 6 adet domuzun maksilla ve mandibulalarındaki birinci premolarlar çekilmiş ve sağ taraftaki defektlere sığır kaynaklı kemik grefti uygulanmış, sol taraftaki bölgede ise oluşan kemik defektleri boş bırakılmıştır. Kemik grefti kullanılan grup deney grubu; boş bırakılan grup ise kontrol grubu olarak adlandırılmıştır. Operasyondan 3 ay sonra ortodontik uygulama yapılarak daimi 1. molar dişler defekt bölgesine doğru hareket ettirilmiş ve molar dişler defektin orta hattına geldiğinde hayvanlar sakrifiye edilmiş ve incelenmek üzere örnekler alınmıştır. Birinci molarların mezial kökleri ve yapışık dokular histomorfometrik olarak incelenmiştir. Kemik dokusunun dansitesi, hacmi, kök rezorbsiyon oranı ve kemik yüksekliği bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlarda; deney grubunda kök rezorbsiyon oranı %4.16, kontrol grubunda %6.52 olarak bulunmuştur. Yeni oluşan kemik dokusunun dansiteleri arasında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Deney grubunda kemik yükseklik kaybı 2.18 mm, kontrol grubunda ise 3.26 mm olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak sığır kaynaklı kemik grefti kullanılan defektte greft materyali tedavi sonunda tamamen rezorbe olmuş, greftin kök rezorbsiyonunu ve

kemik yüksekliğindeki kaybı azalttığı belirlenmiş ve buna bağlı olarak kemik defektlerinde ksenogreftlerin rahatlıkla kullanılabilmesi belirtilmiştir.

Lambert ve ark.nın [164] 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 [165]. 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 [166]. Simion ve Fontana ise, periimplantal defektlerin rejenerasyonunda otojen greft ve ksenogreftlerin etkinliğini karşılaştırdıkları derlemelerinde otojen greftlerin rezorpsiyonunun ksenogreftlere göre daha fazla olduğu, fakat defekt dolum oranlarında ikisinin birbirlerine göre anlamlı bir farklılık göstermediğini rapor etmiştir [167].

2.9.1.4. Alloplastik (Sentetik) Greftler

Otogreftlerin sınırlı miktarda elde edilmesi, allogreft ve ksenogreftlerin ise hastalık transfer riski gibi istenmeyen özellikleri araştırmacıları sentetik greft materyali

arayışına yöneltmiştir. Bu nedenle de birçok sentetik materyal kemik defektlerinde kullanılmak üzere üretilmiştir.

Alloplastlar; seramikler ve polimerler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Seramikler grubundaki ürünler kemik yapısına benzer özellikler taşımaktadır. En sık kullanılanları kalsiyum fosfat ve hidroksiapatittir.

Beta trikalsiyum fosfat, kalsiyum fosfatın poröz formudur. Biyolojik olarak defekti doldurur ve kemikle yer değiştirmeye izin verir. Ayrıca kemik gelişimi için bir çatı oluşturur [168]. Hidroksiapatit; yoğun, poröz veya kristalin şeklinde bulunmaktadır. Yoğun hidroksiapatit inorganik yapıda olduğu için 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 poröz veya amorf formlar ise kemiğe ve yumuşak doku içine yerleştirildiğinde rezorbe olabilmektedir [168].

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 [169]. Bifazik kalsiyum fosfatlar, %99'dan fazla kristalliğe sahiptir ve %60 hidroksiapatit ile %40 trikalsiyum fosfat içerirler. Klinik görüşler hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat oranının 60/40 şekilde olmasının materyalin biyoabsorbsiyonunun daha iyi kontrol edildiği ve sonuç olarak kemik oluşumunun etkinliğinin arttığı yönündedir [170].

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 oluşturur. Antibiyotikler ve kemik yapımını arttıran maddeler ile karışım halinde kullanılamazlar. Hidroksiapatitten daha dayanıklıdır [169].

Alloplastların diğeri bir formu polimetilmetakrilat ve hidrosimetilmetakrilat polimerleri; kalsiyum hidroksitle kaplanmış rezorbe olmayan mikroporöz polimerik boncuklar şeklinde bulunur. Bunun piyasadaki adı *Hard Tissue Replacement Polymer* şeklindedir [171]. Bu madde alveoler kemikle kontak halinde olduğunda yeni kemik formasyonu için çatı görevi görür. Osteokondüktif etkilidir ve rezorbe olmazlar. Partiküller negatif enerji ile yüklendiğinde kemiğe yaklaşır. Ayrıca ürünün hidrofilik özelliği pıhtı formasyonunu kolaylaştırır [143].

Alloplastik greftler otojen kemik greftleriyle karşılaştırıldığında, donör sahaya ihtiyaç duyulmaması, ek bir operasyon alanı ve ilave anestezi süresi oluşturmaması, istenilen miktarda ve büyüklükte elde edilebilmesi gibi avantajlara sahipken yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilmesi ve rezorbe olması gibi dezavantajları da vardır [172]. Periimplantal defektlerin rejenerasyonunda 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 bahsedilmiş, farklı rezorpsiyon sürelerine sahip olmaları ve basınç gelen sahalarda yeterli direnç gösterememeleri ise dezavantajları olarak bildirilmiştir [173].

2.9.2. Membranlar

• Rezorbe Olabilen Membranlar

Membranlar, rezorbe olanlar ve olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Yeni geliştirilmiş rezorbe olabilen membranlar, glikolid ve laktid polimer kaynaklıdır ve vücutta bu membranların rezorbsiyonu 6. haftada minimal düzeyde başlasa da tam rezorpsiyon süresi 8 aydır. Rejeneratif materyal olarak kullanılacak rezorbe olabilen bu membranlar hidroliz ile parçalanmaktadır. Erken dönemde gözlemlenen membran rezorbsiyonu hafif düzeyde enflamatuvar reaksiyona sebep olsa da iyileşmeyi engellemez.

Rezorbe olabilen membranların kullanıldığı çalışmalarda, kemik iyileşmesine etkisinin politetrafloroetilene 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 [174].

Rezorbe olabilen membranların en önemli avantajı tek aşamalı bir cerrahi işlem olmasıdır. Aynı zamanda maliyetleri de düşüktür. Dezavantajı ise herhangi bir komplikasyon görülüp membranın uygulandığı yerden uzaklaştırılması durumunda bütünlüğünün bozulması ve kullanılamaz hale gelmesidir [174].

- **Rezorbe Olmayan Membranlar**

En sık olarak kullanılanı politetrafloroetilen (PTFE) yapıdaki membranlardır. Bu membran türü dişhekimliğinde uzun yıllardır kendine geniş bir kullanım alanı bulmuştur. PTFE'nin biyolojik olarak inert oluşu, yabancı doku reaksiyonu oluşturmayışı gibi artıları bu materyali tıbbi amaçlara uygun bir hale getirmektedir [174].

Dişhekimliğinde;

- İmplant yerleştirilirken oluşan defektlerin tedavisinde,
- İmplant öncesinde kemikte yapılacak işlemlerde,
- Çekim sonrası uygulanan immedat implantasyonda,
- Maksiller yarıkların tedavisinde,
- YDR operasyonlarında kullanılmaktadır.

Klinikte ilk uygulanan membranlar rezorbe olmayan tip membranlardır. Dizaynındaki ve içeriğindeki stabilitesi, yapısal bütünlüğü, solid yapılı olması nedeni ile çalışma kolaylığı sağlaması, minimal doku reaksiyonu göstermesi, cerrahi sonrası çok fazla komplikasyon geliştirmemesi ve mekanik sertliği nedeni ile defekt için bir kafes oluşturması açısından avantajlı bir materyal olmasına karşın; çıkartılması için ikinci bir cerrahi işlem gerektirmesi bir dezavantaj oluşturmaktadır [175].

Rezorbe olabilen ve olamayan membranların etkinlikleri üzerine yapılmış bir insan çalışmasında her iki membranın periodontal parametreler açısından rejenarasyona katkıları karşılaştırılmış her ikiside benzer klinik iyileşme gösterirken uzun dönem sonuçlarda birbirlerine göre anlamlı farklılıkları bulunamamıştır [176].

2.9.3. Kemik Morfojenik Protein

Kemik morfojenik protein (KMP) ilk kez 1965 yılında Marshal Urist isimli bir araştırmacının dekalsifiye kemik matriksinin iskelet dışı bölgelerde de kemik formasyonunu stümüle ettiğini gzlemesiyle belirlenmiştir. Sonraki yıllarda aynı araştırmacı bu stmlasyonu sağlayan proteinleri izole etmeyi başarmış ve bu proteinlerin demineralize kemiğe kıyasla morfogenetik aktivitesinin çok daha yüksek olduğunu gzlememiş ve bu proteinleri KMP adıyla tanımlamıştır [177].

KMP osteositler ve osteoblastlar tarafından sentezi yapılan, en çok kemik ve dentinde bulunan bir proteindir. KMP'nin rekombinant olarak elde edilmesi 1988 yılında Wozney isimli bir araştırıcı tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntem ile hem istenilen miktarda hem de dokudan prfye edilmesi yönteminden daha güvenli bir bir şekilde elde edilmesi sağlanır [178].

KMP'ler TGF- β ailesinin bir yesi olup günümüzde 15 adet KMP tanımlanmıştır. Bu proteinler yapılarında bulunan aminoasitlerin diziliş benzerliklerine göre kendi ilerinde farklı gruplara ayrılmışlardır. KMP-2, KMP-4, KMP-7 bu ailenin osteoindüktif özellikleriyle ne çıkan üyeleridir. KMP-2 ise en yüksek osteoindüktif özellik taşıyan üyesidir [179].

2.9.4. Mine Matriks Türevleri

Mine matriks türevi Emdogain (EMD) embriyolojik dönemde domuz germlerinden elde edilen amelogeninleri içeren sağlaştırılmış asidik bir biyomateryaldir [180].

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. Klinik olarak peridontal ligament hücrelerinin proliferasyonu ve yara bölgesine migrasyonunu yönlendirerek periodontal yara rejenerasyonunu sağlamaktadır. Ortama büyüme faktörlerini salgılayarak uygulandığı bölgede peridontal ligament hücrelerinin gelişimini ve metabolizmasını güçlendirmektedir [181].

Materyal günümüzde enjektör içinde viskz kıvamda jel şeklinde bulunmaktadır. En ideal taşıyıcı solüsyon olarak propilen glikol aljinat (PGA)

kullanılmıştır. PGA, asidik pH'da ve düşük ısıda viskoz halde bulunmaktadır. Vücut ortamında doku sıvılarıyla temas ettiğinde sıcaklık artmasına bağlı olarak viskozite azalmakta ve EMD ortama serbestlenmektedir. Taşıyıcı PGA'nın 2 gün içinde ortamdan uzaklaştığı EMD'nin ise en az 2 hafta ortamda kaldığı belirtilmiştir [182]. Yara yüzeyine uygulanan EMD jel, bölgede yaklaşık bir haftadan fazla çözünmeyerek bir protein matriksi şeklinde kalmaktadır [183].

2.10 Ozonun İmplant Osseointegrasyonu ve Kemik Rejenerasyonu Üzerine Etkisi

Son yıllarda ozonun antiseptik ve dezenfektan özelliklerinin yanı sıra kemik üzerine olan etkileri de araştırılmaktadır. Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan biri olan Özdemir ve ark.nın [128] ratlarda kafatası defekt modelini kullandıkları çalışmalarında, otojen greft ile kombine ozon uygulamasının kemik alanı miktarı ile osteoblast sayısında artış sağladığını göstermişlerdir.

Kazancıoğlu ve ark. [129] da ratlardaki 5 mm'lik kritik boyutlu defektlerde düşük doz lazer tedavisi ve ozon tedavisinin, kemik rejenerasyonu üzerine etkilerini karşılaştırmışlar ve tüm defektleri bifazik kalsiyum fosfat grefti ile restore etmişlerdir. Histomorfometrik ölçümlere göre, ozon grubundaki yeni kemik alanı, kontrol ve düşük doz lazer grubundan istatistiksel olarak fazla bulunmuştur.

Hiperbarik oksijen ve sistemik ozon uygulamasının etkilerinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise cerrahi sonrası 5., 15. ve 30. günde ratlar sakrifiye edilmiştir. Histolojik ve mikrotomografik verilerde tüm çalışma gruplarında, kontrol grubuna göre defektlerde kemik yapımının arttığı gözlenmiştir. Hiperbarik oksijen ile ozon arasında ise kemik yapımı açısından fark bulunmamıştır [130].

Ozonun implant osteointegrasyonu üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Sunarso ve ark.nın yaptıkları çalışmada süper hidrofilik implant yüzeyine gaz ozon uygulanmış ve makrofaj proliferasyonu ile farklılaşmasının arttığı, proenflamatuvar sitokinlerin ise azaldığı bildirilmiştir [42].

Amany A ve ark. 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada ise siklosporin A verdikleri 20 tavşana implant uygulamışlar ve ozonun etkisini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucuna göre immünsupresif tedavi altında ozonun kemik hacmini ve

kalitesini arttırarak implant osteointegrasyonunda faydalı olabileceğini göstermişlerdir [43].

Ozonun periimplantal defekt modelinde ksenogreft, kemik rejenerasyonu ve implant stabilitesine olan etkisi ile ilgili in vivo çalışmalar ise yetersizdir. Bu yüzden bu çalışmanın amacı, tavşanlarda oluşturulan deneysel periimplantal defekt modelinde kemik grefti ve ozonun kombine ve tek başlarına kullanımının kemik rejenerasyonu ve implant stabilitesi üzerine erken ve uzun dönem etkilerini histomorfometrik ve RFA yöntemi ile araştırmaktır.

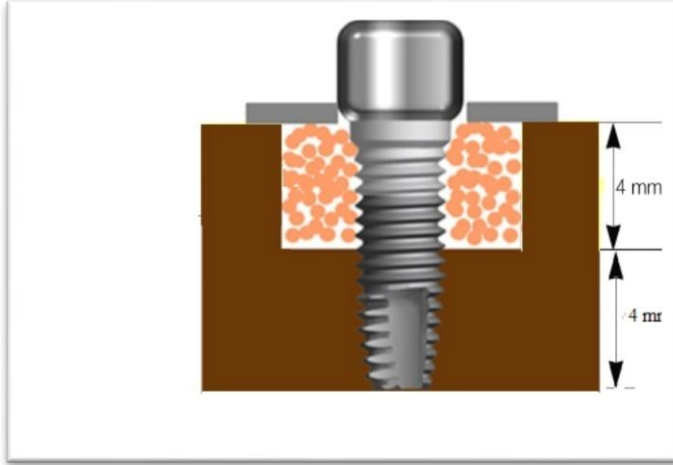
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 04-32 karar numaralı onay alınmıştır. Çalışmanın deneysel kısmı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Örneklerin histomorfometrik değerlendirme için hazırlanması ve değerlendirilmesi Erciyes Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi sert doku araştırma laboratuvarında yapıldı.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Çalışma Gruplarının Tanımı

Çalışmaya veteriner kontrolü ile sağlıklı olduğu belirlenen (ortalama 5 aylık ve ağırlığı 3-3,5 kg olan), 22 adet erkek, beyaz Yeni Zelanda tavşanı dahil edildi. Deneysel süresi boyunca tavşanlar standart deney kafesleri içerisine konuldu ve hayvan odasında (22-24°C'de, %55-70 nem, 12 saat aydınlık/karanlık oda) standart laboratuvar diyeti uygulandı. Tavşanlar, laboratuvar ortamına uyum sağlayabilmeleri için deneyden iki hafta önce kafeslerine yerleştirildi ve sağlıkları yönünden gözlemlendi.

Çalışmaya dâhil edilen tüm tavşanların arka ayaklarına, sağ ve sol tibia kemiğine 4 mm derinliğinde 7 mm genişliğinde su soğutması altında trephan frez (Megagen, Seul, Güney Kore) aracılığı ile defektler oluşturuldu.



Şekil 3.1. Defektlerin ve uygulanan tedavi protokolünün şematik gösterimi.

Periimplantal defekt oluşturulan tavşanlar 4 gruba ayrıldıktan sonra sağ ve sol tibia da farklı tedavi protokolleriyle restore edildi:

- a. Kontrol grup (K) (n=10)
- b. Kontrol+ozon uygulanan grup (K+O) (n=10)
- c. Ksenogreft uygulanan grup (KG) (n=12)
- d. Ksenogreft+ozon uygulanan grup (KG+O) (n=12),

a. Periimplantal defektli kontrol grup: 10 adet Yeni Zelanda tavşanının arka ayaklarına tibial defektler trephan frezler ile oluşturulduktan sonra tercihen sağ tibialarına 3.3x8 mm'lik implantlar (İmplant, Trabzon, Türkiye) yerleştirildi ve yara yerleri sütüre edildi.

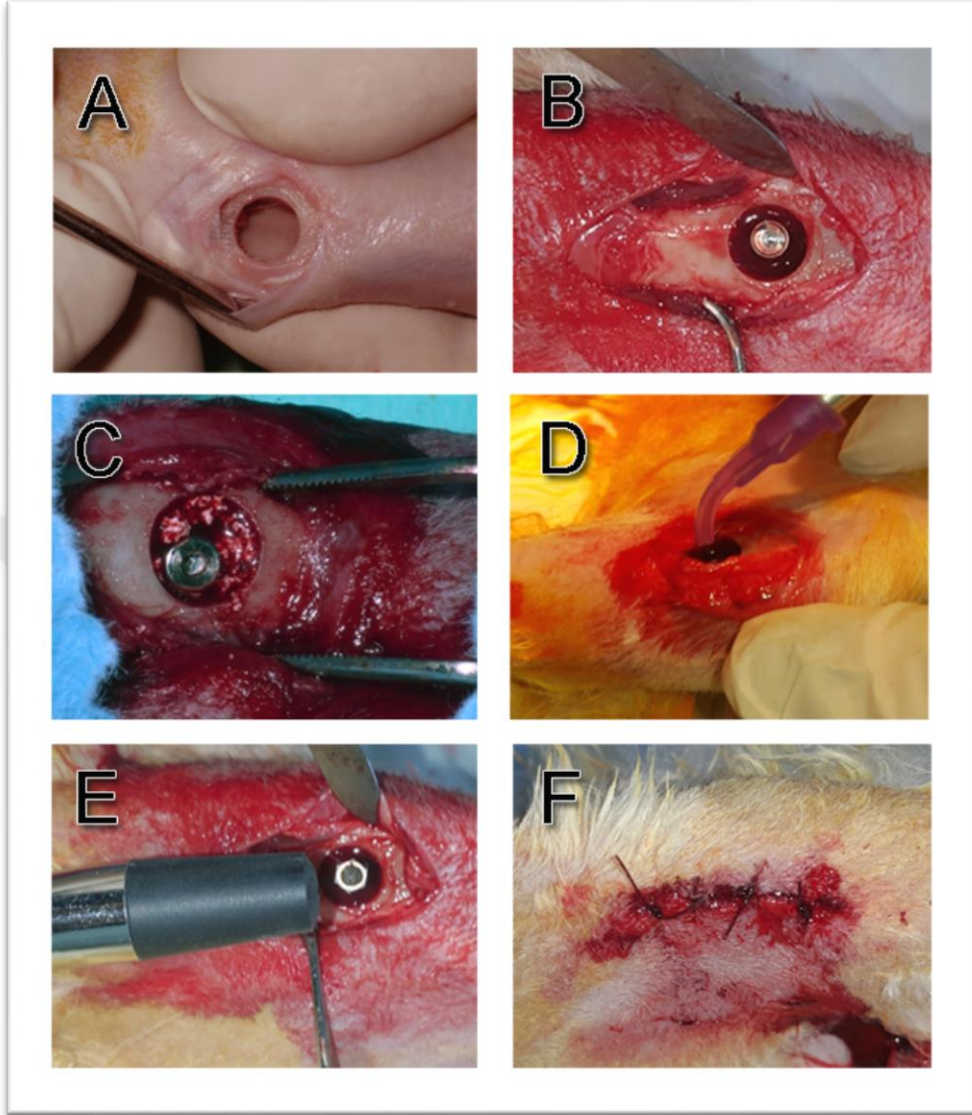
b. Periimplantal defektli ozon uygulanan grup: 10 adet Yeni Zelanda tavşanının arka ayaklarına tibial defektler oluşturulduktan sonra sol tibialarına 3.3x8 mm'lik implantlar yerleştirildi ve periost kapatılmadan 30 sn boyunca 140 ppm @ 2 L/dk, 2.24 mg ozon uygulandı (Şekil 3.2). Bu uygulamayı takiben 14 gün boyunca birer gün arayla yara yerinin üzerinden defekt bölgesine gelecek şekilde 60 sn boyunca ozon gazı uygulandı.

c. Periimplantal defektli ksenogreft greft uygulanan grup: 12 adet Yeni Zelanda tavşanının arka ayaklarına tibial defektler oluşturulduktan sonra sağ tibialarına 3.3x8 mm'lik implantlar yerleştirildi. Defektler ksenogreft (Bio-Oss, Geistlich

Pharma North America, NJ, ABD) partikülleriyle dolduruldu ve yara yerleri sütüre edildi.

d. Periimplantal defektli ksenogreft ve ozon uygulanan grup: 12 adet tavşanın sol tibialarına 3.3x8 mm'lik implantlar yerleştirildi ve defektler ksenogreft partikülleriyle dolduruldu. Aynı zamanda periost kapatılmadan 30 sn boyunca 140 ppm @ 2 L/dk, 2.24 mg ozon uygulandı (şekil 3.2). Bu uygulamayı takiben 14 gün boyunca birer gün arayla yara yerinin üzerinden defekt bölgesine gelecek şekilde 60 sn boyunca ozon gazı uygulandı.





Şekil 3.2. Cerrahi faza ait görüntüler A) Tibiada deneysel olarak oluşturulan kemik içi defekt, B) İmplantın oluşturulan defekte yerleştirilmesi, C) Ksenogreft grubunda defektin restore edilmiş görüntüsü, D) Tibiaya yerleştirilen implanta ozon uygulanması, E) Cerrahi sonrası implanttan Ostell ile ölçüm yapılması, F) Yara yerinin primer olarak kapatılmış görüntüsü.

3.2. 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) ve Ketamin Hidroklorür (Ketasol %10 50 mg/kg) enjeksiyonu intramüsküler yolla yapıldı. Anestezi sonrası tavşanların tibia kemikleri tüylerinden arındırılarak povidin iyot ile dezenfekte edildi. Tam kalınlık flep kaldırıldıktan sonra tibial kemiğe trephan frez yardımı ile su soğutması altında birer adet 7 mm genişliğinde 4 mm derinliğinde defektler oluşturuldu (Şekil 3.2). Daha sonra defektlerin tam ortasına implant yuvaları uygun frezlerle açılıp 3.3x8 mm boyutunda implantlar mikromotor başlığı yardımıyla 25-35 N torkla yerleştirildi. İmplantlar hibrit dizayn özelliklerine sahip RBM yüzey yapılı implantlardır. Ksenogreft konulan gruplarda greft defekt bölgesine yerleştirildikten sonra yara yerleri primer kapatıldı.

Her gruba ait tavşanların yarısı 4. hafta diğer yarısı 8. hafta sonunda yüksek dozda (200 mg/kg i.v.) Sodyum Pentotal enjeksiyonu (Petotal, Ekipental, Tümekip İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) ile sakrifiye edildi.

3.3. Rezonans Frekans Analiz (RFA) Değerlendirme Yöntemi

Cerrahi işlemden hemen sonra ve deney sonundaki ötenazi sonrasında, 4. ve 8. haftalarda tavşanların tibiaları çıkarılmadan önce her implantın osseointegrasyon düzeyi RFA yöntemi ile Ostell (Osstell Mentor, Integration Diagnostics AB, Göteborg, İsveç) cihazı kullanılarak değerlendirildi. İmplantlar üzerine SmartPeg'ler (Integration Diagnostics AB, Göteborg, İsveç) yerleştirildi ve firmanın önerdiği şekilde parmak basıncı uygulanarak (3-5 N) sıkıştırıldı. Cihazın ucu SmartPeg'lere 90° açı yapacak şekilde 2-3 mm mesafe kalana kadar yaklaştırılarak mezio-distal ve bucco-lingual yönde iki ölçüm gerçekleştirildi ve tüm ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak her implant için tek bir RFA skoru kaydedildi. Ölçümler sonrasında kemik ve implantı içeren kısımlar kesilerek formaldehit içinde analiz gününe kadar muhafaza edildi.

3.4. Histomorfometrik Değerlendirme için Kesitlerin Hazırlanması

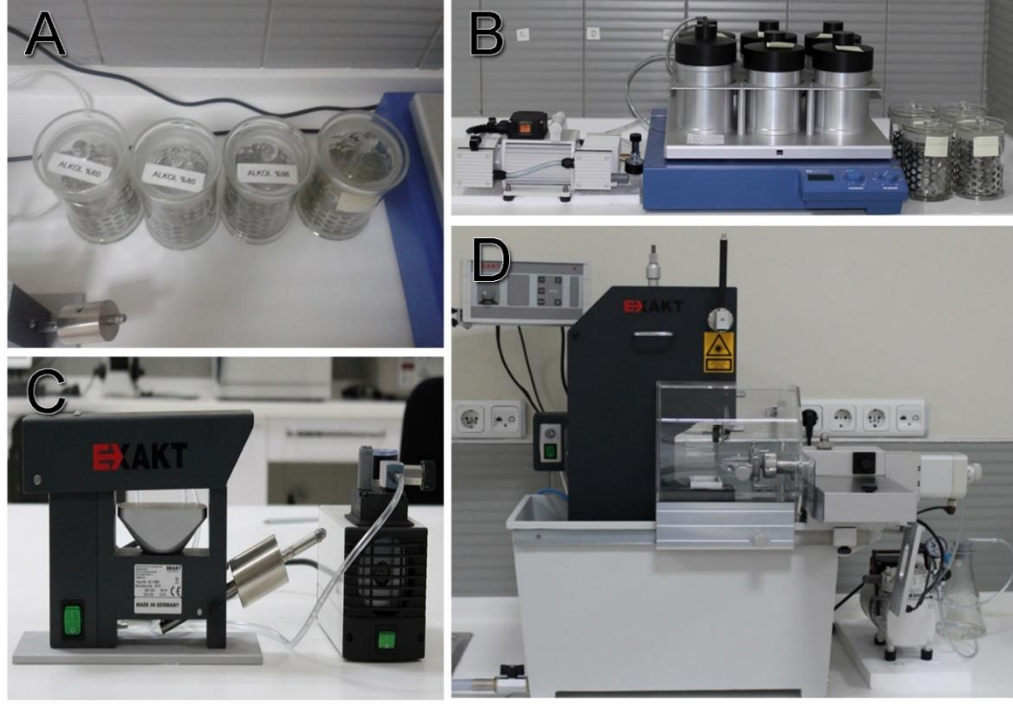
İmplant veya kemik dokusu içeren bloklar %4'lük nötral tamponlanmış formalinden çıkarılıp en az 24 saatlik fiksasyon süresinin ardından blok halinde gelen kemik-greft dokusundan 2-3 mm kalınlığında kesitler alındı. Örnekler %60, %80, %96, %100 oranlarında etanol içeren alkol havuzlarında birer gün süreyle dehidrate edildi (Şekil 3.3-A).

Dehidrate edilen örnekler sırasıyla, %30 metil metakrilat rezin (Tecnovit 7200 VLC Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Almanya) ve %70 alkol karışımında daha sonra %50 alkol %50 Tecnovit 7200, %70 Tecnovit 7200-%30 alkol ve en sonunda da %100 Tecnovit 7200 de bir gün vakum altında infiltre edildi (Şekil 3.3-B).

Daha sonra örnekler metil metakrilat içeren kalıplara vakumlanarak gömüldü. Bu kalıplar 40°C'de 450 nm dalga boyuna sahip ışıkta 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, Almanya) vasıtasıyla vakum altında yapıştırıldı (Şekil 3.3-C).

Hazırlanan örneklerden, hassas kesme cihazındaki elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) yardımıyla 300-350 µm kalınlığında kesitler elde edildi (Şekil 3.3-D). Daha sonra bu kesitler, mikro aşındırma sistemine (Exakt 400 CS, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Almanya) bağlı zımparalar yardımıyla 40 µm kalınlığına kadar inceltildi. Örnekler tolidin mavisi ile boyandı.

Tüm kesitlerin görüntüleri histomorfometrik değerlendirme için ışık mikroskobu (Olympus CX41, Tokyo, Japonya) ve bu mikroskoba bağlı bir dijital kamera (Olympus DP 25, Tokyo, Japonya) yardımıyla alındı ve bilgisayara aktarıldı.



Şekil 3.3. Histomorfometrik analiz yöntem basamakları, A) Örneklerin dehidrate edilmesi için kullanılan alkol solüsyonları, B) Dehidrate edilen örneklerin infiltre edilmesinde kullanılan teknovit solüsyonları, C) Örnekleri içeren metil metakrilat rezin blokların lam üzerine vakum altında yapıştırılması, D) Örneklerden kesit almak için kullanılan Exakt sert doku kesme cihazı.

3.5. Kesitlerin Histomorfometrik Değerlendirilmesi

Histomorfometrik analizler tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Bilgisayara aktarılan kesit görüntülerinin KİK mesafesi, görüntü analiz programı (AnalySIS LS Research, Versiyon 5.0, Olympus Soft Imaging Solutions) kullanılarak ölçüldü.

Tüm gruplarda KİK mesafesi; implantın en bazal kısmın üst tarafında oluşan yeni kemikteki KİK alanlarının toplam uzunluğu ölçülerek, implanta komşu kemik sınırları takip edilip bilgisayar programındaki çoklu çizgisel işaretleme sekmesi kullanılarak μm biriminde otomatik olarak hesaplandı.

Aynı analiz programı kullanılarak elde edilen histolojik kesitlerden defekt dolun miktarı, tüm cerrahi defekt alanı üzerinden mm^2 cinsinden hesaplandı. Toplam defekt dolun miktarının ölçümünde, yeni oluşan kemik ve kemik iliği ile uygulanan greftlerin tamamı değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler SPSS Ver.23 (IBM Corporation, New York, ABD) programı ile değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis, anlamlılıkların tespitinde ise Mann-Whitney U testi uygulandı. RFA değerleri için grup içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon testi uygulandı. Verilerimiz ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Cerrahi işlem sonrası takip döneminde deneye dâhil edilen hayvanlarda yara bölgesinde herhangi bir açılma ya da enflamasyon gözlenmedi. Sakrifikasyon sonrası blok kemiklerin çıkartılması sırasında klinik olarak implantlar osseointegre idi.

4.1. RFA Ölçüm Sonuçları

Deney süresince 4 ve 8 haftalık gruplarda implant yerleştirildikten sonra ve tavşanlar sakrifiye edildikten hemen sonra RFA değerleri ölçüldü. Grup içi karşılaştırmalarda tüm gruplarda RFA değerleri başlangıca göre 4. ve 8. haftada anlamlı düzeyde arttı ($p<0.05$).

4 haftalık değerlendirme döneminde gruplar arası RFA değerleri karşılaştırıldığında; grupların başlangıç RFA değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Deney sonunda RFA değerleri, K grubunda ortalama 56.33 ± 6.35 , K+O grubunda 61.33 ± 12.2 , KG grubunda 66.6 ± 4.92 , KG+O grubunda 71.40 ± 6.5 olarak ölçüldü. K grubunun RFA değerleri diğer gruplardan daha düşük olmasına rağmen sadece KG+O grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$). Ayrıca KG grubuyla karşılaştırıldığında KG+O grubunda 4. haftada anlamlı olmayan bir artış saptandı ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

8 haftalık deney periyodu değerlendirildiğinde, başlangıçta K+O, KG, KG+O grupları arasında RFA değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). 8.haftalık dönemde RFA değeri en yüksek KG+O grubunda ortalama 83.66 ± 1.5 ölçülürken, KG grubunda 80 ± 5.01 , K+O grubunda 76 ± 2.12 , K grubunda ise 70.2 ± 1.09 olarak saptandı. K grubundaki RFA değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0.05$). KG+O grubundaki RFA değerleri ise K+O grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.05$) ve KG grubu ile benzer bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Gruplara ait 4. hafta RFA değer ortalamaları

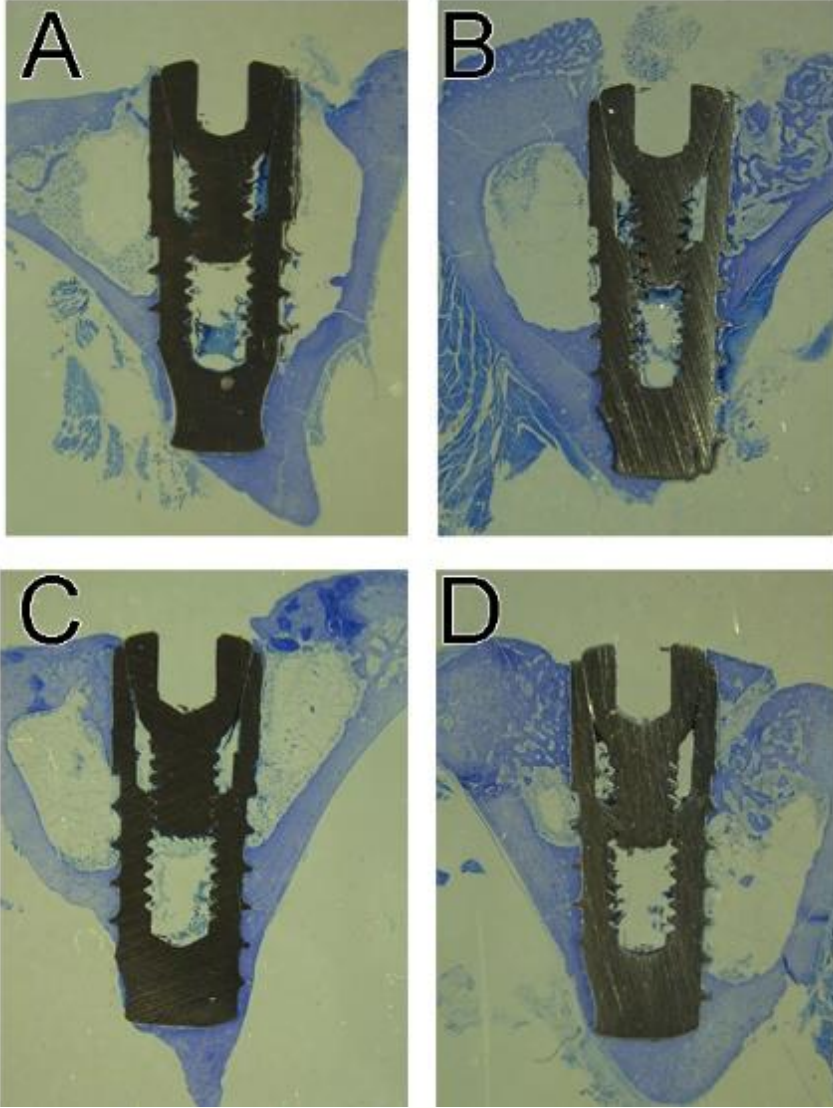
OSTELL(RFA)		Ort.±SS	Min-Max
KONTROL (K)	Başlangıç	31.66±7.50	24-39
	4. hafta	56.33±6.35 ^{a,b}	49-60
KONTROL+OZON (K+O)	Başlangıç	21.00±6.08	14-25
	4. hafta	61.33±12.2 ^a	48-72
KSENOGREFT(KG)	Başlangıç	25.80±12.07	15-44
	4. hafta	66.60±4.92 ^a	62-75
KSENOGREFT+OZON (KG+O)	Başlangıç	18.80±3.89	15-25
	4. hafta	71.40±6.50 ^a	60-75

^a p<0.05 başlangıçtan farklı, ^b p<0.05 KG+O grubundan farklı

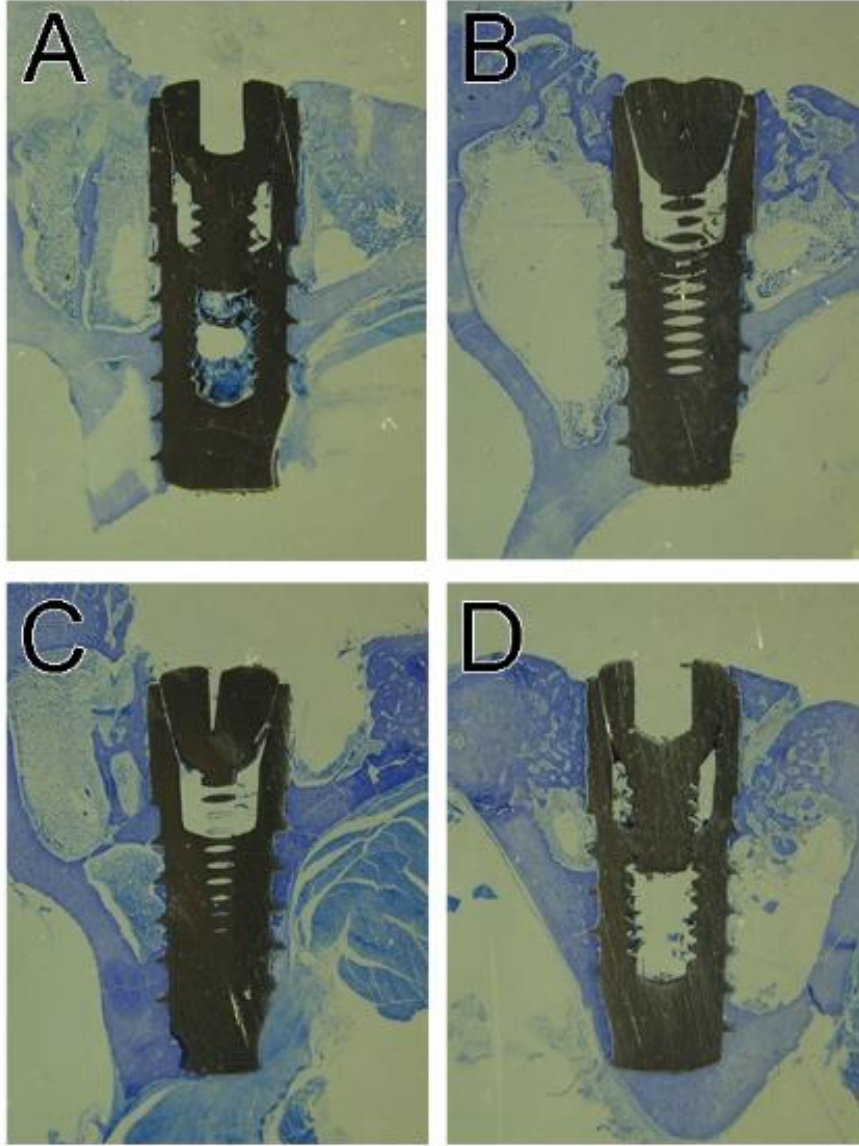
Tablo 4.2. Gruplara ait 8. hafta RFA değer ortalamaları

OSTELL(RFA)		Ort.±SS	Min-Max
KONTROL (K)	Başlangıç	38.80±6.49 ^a	30-45
	8. hafta	70.20±1.09 ^{b,d}	69-72
KONTROL+OZON (K+O)	Başlangıç	22.50±2.5	20-25
	8. hafta	76.00±2.12 ^{c,d}	73-79
KSENOGREFT(KG)	Başlangıç	25.00±3.16	20-30
	8. hafta	80.00±5.01 ^d	74-85
KSENOGREFT+OZON (KG+O)	Başlangıç	21.33±1.96	20-25
	8. hafta	83.66±1.50 ^d	82-86

^a p<0.05 diğer gruplardan farklı, ^b p<0.05 diğer gruplardan farklı, ^c p<0.05 KG+O grubundan farklı, ^d p<0.05 başlangıçtan farklı



Şekil 4.1. 4 haftalık deney gruplarının histolojik görüntüsü (4x) A) K grubu, B) K+O grubu, C) KG grubu, D) KG+O grubu.



Şekil 4.2. 8 haftalık deney gruplarının histolojik görüntüsü (4x) A) K grubu, B) K+O grubu. C) KG grubu, D) KG+O grubu.

4.2. Kemik İmplant Konağı Mesafesi Sonuçları

KİK mesafesi açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı değişiklikler gözlemlendi (Tablo 4.3). 4. haftada gruplar arasındaki KİK mesafesi değerlendirildiğinde, K grubundaki tavşanların KİK mesafesi diğer gruplardan daha düşük olmasına rağmen anlamlılık sadece K+O ve KG+O gruplarında bulundu ($p<0.05$) (Şekil 4.1). KG+O grubundaki KİK mesafesi diğer gruplardan daha

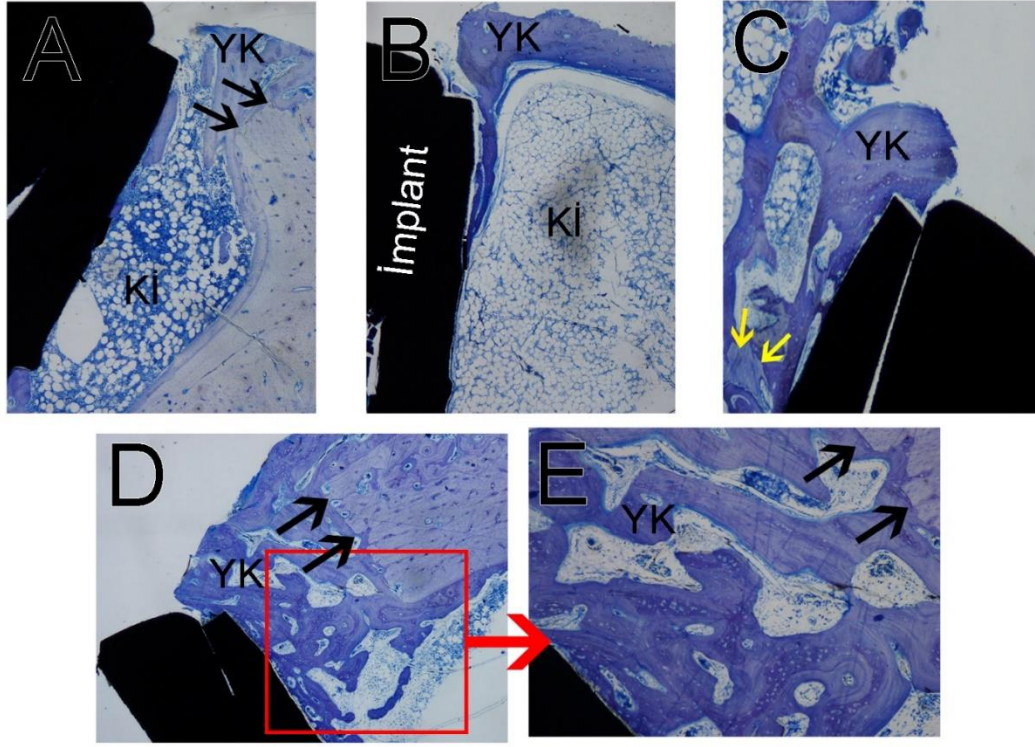
yüksek olarak ortalama 17.1 ± 1.42 ölçüldü ve KG+O grubundaki KİK mesafesi ortalaması K ve KG grubundan anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0.05$).

8. haftada her gruba ait bir tavşanın histolojik kesit görüntüsü Şekil 4.2’de sunuldu. 8. haftada gruplar arasındaki KİK mesafesi değerlendirildiğinde, K+O ile KG+O grupları arasında KİK mesafesi yönünden anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p > 0.05$), K+O grubundaki KİK mesafesi, K ve KG gruplarına göre anlamlı derecede yüksektir ($p < 0.05$) (Şekil 4.3-B). KG+O gruplarındaki KİK mesafesi K ve KG gruplarına göre anlamlı derecede yüksektir ($p < 0.05$).

Tablo 4.3. Gruplara ait 4 ve 8 haftalık KİK değerleri

		Ort.±SS	Min-Max
KONTROL (K)	4.hafta	15.00 ± 0.70^a	14-16
	8.hafta	13.50 ± 0.35^d	13-14
KONTROL+OZON (K+O)	4.hafta	17.80 ± 0.20^b	17,50-18
	8.hafta	16.50 ± 0.35^e	16-17
KSENOGREFT(KG)	4.hafta	$15,66 \pm 1.32^c$	13-17
	8.hafta	14.60 ± 1.35^f	13-17
KSENOGREFT+OZON (KG+O)	4.hafta	17.10 ± 1.42	15-19
	8.hafta	17.20 ± 1.16	15-18

^a $p < 0.05$ K+O, KG+O gruplarından farklı, ^b $p < 0.05$ KG grubundan farklı, ^c $p < 0.05$ KG+O grubundan farklı, ^d $p < 0.05$ K+O, KG+O grubundan farklı, ^e $p < 0.05$ KG grubundan farklı, ^f $p < 0.05$ KG+O grubundan farklı.

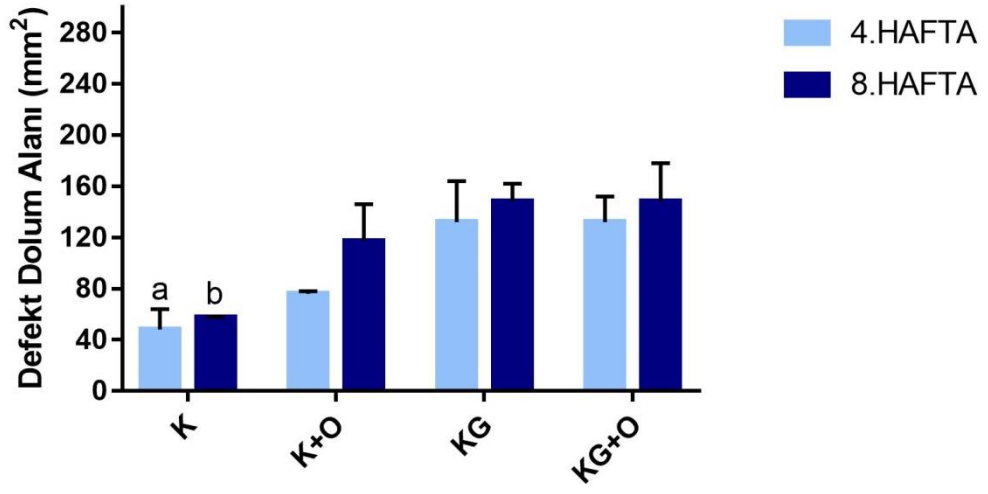


Şekil 4.3. 8 haftalık deney gruplarının histolojik kesitleri (A, B, C, D 40X , E 100X büyütme) A) K grubu, B) K+O grubu, C) KG grubu, D) KG+O grubu, E) Resim D’de kırmızı ile çevrili alanın 100X büyütmesi, Sarı Ok; Ksenogreft, Siyah Ok; Defekt sınırı.

4.3. Defekt Dolum Miktarı Sonuçları

4. ve 8. haftada greftli gruplarda saf kontrol gruplarına kıyasla anlamlı şekilde daha fazla defekt dolumu gözlemlendi ($p < 0.05$). Defekt dolum miktarı K+O grubunda K grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p > 0.05$). 4. haftada K+O grubunun defekt dolum miktarı KG ve KG+O gruplarından daha düşük ölçülmesine rağmen bu fark anlamlılık oluşturmadı ($p > 0.05$).

8 haftalık deney dönemi değerlendirildiğinde, 4. hafta sonuçlarına benzer bulgular elde edildi. Defekt dolum miktarı kontrol gruplarına kıyasla greftli gruplarda daha yüksek iken, K+O grubu ile anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). KG ve KG+O grupları arasında defekt dolum miktarı benzerdi.



^a $p < 0.05$ 4. hafta KG ve KG+O gruplarından farklı, ^b $p < 0.05$ 8. hafta KG ve KG+O gruplarından farklı.

Şekil 4.4. Deney gruplarına ait 4. ve 8. hafta ortalama defekt dolum miktarı.

5. TARTIŞMA

Dişhekimliğinde dental implantların rutin olarak uygulanmaya başlaması 1960'lı yıllarda Branemark ve ark. tarafından yürütülen çalışmalara dayanmaktadır ve sürekli olarak gelişerek günümüze kadar gelmiştir [184]. Dental implantların diş tedavilerinde sıklıkla kullanılmasına başlanmasıyla birlikte doğal olarak implant uygulamalarında komplikasyonlar da artmıştır. Yapılan çalışmalarda implant başarısızlık oranlarının %5-11 arası olduğu belirtilmiştir [185]. Dental implantların başarısı için ön koşul yerleştirme sonrası implant-kemik arasında güçlü bir osseointegrasyonun oluşmasıdır. Geç dönemlerdeki başarısızlık nedenlerinin başında ise periimplantitis lezyonları gelmektedir. Ayrıca periimplantitise bağlı periimplantal defektlerin rejenerasyonunda güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu çalışmada ise kemik rejenerasyonu üzerine olumlu etkileri bildirilen ozonun, implant osseointegrasyonuna ve periimplantal defektlerin rejenerasyonu üzerine olan etkileri histomorfometrik ve RFA yöntemiyle araştırılmıştır.

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 direkt olarak etkileyecektir. Aynı zamanda 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. Domuz ve köpekler, kemik yapısı, içeriği ve remodelasyon kapasitesi açısından insan kemik morfolojisine daha fazla benzerlik göstermektedir. Ancak domuzların temin işleminin zor olması, kemik iyileşmesinin uzun sürmesi ve bakımlarının zor olması; köpeklerin kullanımının ise etik açıdan çoğu zaman problem oluşturması nedeniyle kullanımları sıklıkla tercih edilmemektedir. Bu nedenle daha büyük hayvan modelleri ile çalışmadan önce, bakım ve beslenme kolaylığı, implant cerrahisinin nispeten rahat bir şekilde uygulanabilmesi nedeniyle genellikle implant çalışmalarında tavşan kullanılmaktadır [186].

Çalışmamızda da tavşan modeli seçilmiş, her tavşanda iki deney grubu aynı anda çalışılacak şekilde split-mouth dizaynda çalışma tasarlanmıştır. Ozonun iki

farklı deney grubunda, iki farklı deney döneminde implant stabilitesine ve greft rejenerasyonu üzerine etkilerini objektif olarak değerlendirmek amaçlanmıştır.

Ekstraoral yaklaşım intraoral faktörlerin eliminasyonunu sağladığı için çalışmamızda ekstraoral yaklaşım olarak tavşan tibiası tercih edilmiştir. Fakat tavşan tibiasının geniş kemik iliğine sahip olmasından dolayı periimplantal kemik rejenerasyonunda ozonun etkilerine farklı kemikler üzerinde de araştırılması gereklidir.

Yapılan çalışmalarda tavşanlarda yeni kemik oluşumu ve anjiogenezin gözlemlenmesi açısından 8 haftalık sürenin ideal ve yeterli bir zaman dilimi olduğu görüşü hakimdir [187]. Bununla beraber literatürde iyileşmenin takibi açısından farklı sürelerin seçildiği (4-12 hafta arasında) de görülmektedir [188]. Bu çalışmada osseointegrasyonun takibinin de izlenmesi açısından deney süresi erken dönem 4 hafta ve uzun dönem 8 hafta olarak tasarlanmıştır.

Deney hayvanlarında kemik rejenerasyonunun takibi amacıyla farklı boyutlarda defekt oluşturulmakta ve sıklıkla kritik boyutlu defektler tercih edilmektedir. Kritik boyutta kemik defekti; canlıda herhangi bir nedenle meydana gelen kemik kaybının o canlının yaşamı boyunca, iyileşmeyi indükleyici bir materyal kullanılmadan kendiliğinden iyileşemeyecek boyutta olmasıdır. Bu boyuttaki bir defekt, spontan olarak kemik dokusuyla değil bağ dokusu dolumuyla iyileşebilmektedir. 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 belirlemektedir [132]. Kritik boyutlu defektin boyutunu, Takagi ve Urist (1982), ratta 8 mm, fare ve tavşanda 15 mm olarak tanımlamıştır [189]. İmplant varlığında ise defekt şekilleri farklılık göstermektedir. İmplant çevresinde var olan periimplantal kemik kayıpları yakın zamanda Schwarz ve ark. tarafından sınıflandırılmıştır [190]. 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) birlikte 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 olduğunu bildirmişlerdir [134]. 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 implantlar defektin ortasına gelecek şekilde yerleştirilmiştir.

Ozon su, yağ ya da gaz şeklinde uygulanmaktadır. Oral dokularda bir jeneratör ile gaz şeklinde, ozonlu su şeklinde veya ozon yağı şeklinde uygulama yapılmaktadır. Bazı çalışmalarda ise gaz ozon intravenöz veya intraperitoneal olarak kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda da gaz ozon bir jeneratör ve bu jeneratöre bağlı uç ile yara yüzeyinden uygulanmış ve gaz ozon uygulaması tavşanlarda herhangi bir yan etkiye neden olmamıştır. Ozon gruplarına, periost kapatılmadan 30 sn boyunca 140 ppm @ 2L/dk, 2.24 mg ozon uygulanmıştır. Bu uygulamayı takiben 14 gün boyunca birer gün aralıklı olacak şekilde, implant uygulanan bölgeye derisinin üzerinden defekt bölgesine gelecek şekilde 60 sn boyunca ozon gazı uygulanmıştır. Firma tarafından belirlenmiş bazı protokoller bulunsa da gaz ozon uygulamasının kemik rejenerasyonu üzerine etkisi için firma tarafından tanımlanmış kesin bir protokol bulunmamaktadır. Ayrıca literatürde ozon gazının uygulandığı çalışmalarda farklı ozon jeneratörleri kullanılmıştır [128, 191, 192]. Bu jeneratörlerin ürettiği ozonun dozu ve saflığı birbirinden farklılık göstermektedir [128, 191-193].

İmplant çevresinde oluşan defektlerin tedavisinde değişik cerrahi tekniklerle birlikte uygulanan greft materyalleri [59], yönlendirilmiş doku rejenerasyonu [194], büyüme ve diferansiyasyon faktörleri [195], mine matriks proteinleri [196] ya da bunların kombinasyonları uygulanabilmektedir [197]. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun öngörülebilir sonuçları pek çok araştırmada gösterilmiş olsa da membranın defekt bölgesine çökmesi, erken membran ekspozürü ve degradasyonu gibi birçok dezavantajı da bulunmaktadır [194].

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 avantajlı olduğu belirtilmiştir [198]. Athanasiou ve ark. yaptıkları bir çalışmada farklı greft materyallerinin kritik kemik defektlerine uygulandığı zaman sağladıkları iyileşmeyi histolojik olarak incelemişlerdir. Çalışmada 90 adet Yeni Zelanda tavşanı 6 gruba ayrılmıştır. Gruplarda oluşturdukları 4.5 mm'lik kritik boyutlu kemik defektlerine sırası ile otojen kemik grefti, demineralize insan kaynaklı kemik grefti, sığır kaynaklı kansellöz kemik grefti, kalsiyum fosfat hidroksiapatit, kalsiyum sülfat greftleri uygulamışlardır. Son gruptaki defektler ise boş bırakılmıştır. Tavşanlar operasyon sonrası 1., 3. ve 6. aylarda sakrifiye edilmişler ve alınan örnekler histolojik olarak incelenmiştir. Yapılan histolojik incelemeler sonucunda en başarılı kemik greftinin otojen kemik grefti olduğu belirlenmiş, otojen kemik greftinden sonra en başarılı kemik greftinin sığır kaynaklı kemik grefti olduğu belirtilmiştir. Diğer kemik greft materyallerinin hemen hemen aynı derecede iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak otojen kemik grefti dışında sığır kaynaklı kemik greftinin diğer kemik greft materyallerinden daha başarılı olduğu belirtilmiştir [199].

Sığır kaynaklı ksenogreftlerin rezorpsiyon süreleri ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ksenogreftin rezorbe olmayıp greft etrafında yeni kemik oluşumu meydana getirdiği tespit edilirken, bazı çalışmalarda aylar sonra bile osteoklast varlığı bulunmuştur ve bulunan osteoklastların grefti rezorbe ederek, aktif kemik remodelasyonunu devam ettirdiği savunulmuştur [59, 200].

Bereiter ve ark. [201] tarafından yapılan çalışmada Bio-Oss kemik greftinin bir hacim oluşturduğu ve bunun yeni kemik oluşumu için bir iskelet görevi gördüğü belirtilmiştir. Bu özelliklerin greftin gözenekli yapısından ve fiziksel ve kimyasal özelliklerinin kansellöz insan kemiği ile benzerliğinden kaynaklandığı rapor edilmiştir. Ayrıca materyalin gözenekli yapısının osteojenik süreç için vaskülarizasyonun gelişmesine izin verdiği bildirilmiştir. Valentini ve Abensur ise klinik bir çalışmada 6 ayda Bio-Oss partikülleri arasında kemik köprülerinin gözlemlendiğini ve 12. ayda Bio-Oss partiküllerinin yeni kemik ile tamamen entegre olduğunu göstermiştir [202]. Tadjodin ve ark. ise çalışmalarında, ksenogreft

kullanıldığında kemik iyileşmesinin kemik yüzeylerinden başlayarak greftlenmiş alana doğru yayıldığını, olgunlaşmamış kemiğin greft partikülleri arasında kemik köprüleri oluşturarak mineralize bir yapı oluşturduğunu ve zamanla bu yapının olgunlaşarak lamellar kemikle yer değiştirdiğini bildirmişlerdir [203].

Marins ve ark. yaptıkları bir çalışmada 25 adet ratın kalvaryalarında oluşturdukları 8 mm çapındaki kritik boyutlu kemik defektinin 15 tanesine sığır kaynaklı organik blok kemik grefti uygulamışlar, geriye kalan 10 ratın kritik kemik defektini ise boş bırakmışlardır. Elde edilen sonuçlarda kullanılan greftin oldukça yavaş rezorbe olduğu, anjiogenezis, hücre migrasyonu ve adhezyonuna öncülük ettiği gösterilmiştir. Sonuçlarda 1. ve 3. aylarda defekt bölgesinde hala enflamasyon olduğu ancak 6. ayın sonunda kemik iyileşmesinin oldukça başarılı olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmada organik sığır kaynaklı blok kemik greftinin yüksek osteokondüktif kapasitesine bağlı olarak maksillofasiyal bölgede oluşan kemik defektlerinin tamirinde iyi bir alternatif olacağı belirtilmiştir [204].

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 [205]. Bizim çalışmamızda ise 4. ve 8. haftalık iyileşme periyodu sonrası her iki greft grubunda greft partiküllerinin çoğunluğu rezorbe olmuş ve yeni kemikle yer değiştirmiştir. Ayrıca defekt dolum miktarı greft uygulanan gruplarda kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Ozonun immünomodülatör etkisi, kan hücreleriyle etkileşimi, oksijen metabolizmasına ve hücre enerjisine pozitif etkilerinden dolayı literatürde ozon ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Özdemir ve ark. [128] yaptıkları bir çalışmada topikal gaz ozon tedavisinin rat kalvaryal defekt modelinde otojen greftin rejenerasyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Çalışmalarında otojen greft uygulanan bölgeye 2 hafta boyunca haftada 3 gün 30 sn şeklinde 2100 ppm gaz ozon uygulaması, ozon jeneratörü ile gerçekleştirilmiştir. 8 hafta sonuçlarına göre, otojen

greft+ozon uygulanan grupta, osteoblast sayısı, toplam kemik alanı daha fazla bulunmuş, boş defektlerde iyileşme fibröz bağ dokusu ile gerçekleşmiştir.

Alpan ve ark. ise diyabetik ratlarda oluşturdukları kalvariya defekti, ksenogreft ile tedavi etmişler ve ozonun kemik rejenerasyonu üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Ksenogreft uyguladıkları ve boş bıraktıkları kritik boyuttaki defektlere 2 hafta boyunca hergün 140 ppm at 2 L/g, 2.24 mg dozunda ozon gazı uygulamışlardır. 4 haftalık dönemde en fazla osteoklast sayısı ksenogreft ile birlikte ozon uyguladıkları grupta gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre gaz halinde uygulanan ozonun diyabetik ratlarda ksenogreft rezorpsiyonunu arttırdığı ve erken dönem kemik iyileşmesini hızlandırdığı bulunmuştur [206].

Amany ve ark. siklosporin A verdikleri tavşanlara implant uygulamışlar ve ozonlanmış yağın etkisini incelemişlerdir. 20 tavşana siklosporin A verdikten sonra, 10 tavşana implantı ozonlanmış yağ (0.55 ml) uyguladıktan sonra diğer 10 tavşana implantlara herhangi bir işlem uygulanmadan yerleştirilmiş ve denekler 8. haftada sakrifiye edilmiştir. 8. haftada sonundaki radyografik değerlendirme sonucu her iki grup arası kemik kalitesi açısından bir fark bulunmamıştır. Histolojik analizler sonucunda ozonlanmış yağ uygulanan grupta daha organize bir kemik olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre immünespresif tedavi altında ozonun kemik hacmini ve kalitesini artırarak implant osteointegrasyonunda faydalı olabileceği gösterilmiştir [43].

Sunarso ve ark.nın yaptıkları in vitro çalışmada ise gaz ozon uygulamasıyla süperhidrofilik hale getirilen implant yüzeyinin makrofaj hücreleri ile mezenşimal kaynaklı kök hücreleri üzerine biyolojik etkileri araştırılmıştır. Çalışmada güçlü bir oksidize edici ajan olan gaz ozonun titanyum yüzeyindeki hidrofobik özellikteki karbon kontaminasyonunu azaltarak titanyum yüzeyinin hidrofilik yapısının artırılması sağlanmıştır. 24 saat uygulanan gaz ozon titanyum impant yüzey topografisinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Gaz ozon tedavisinin alkalen fosfataz aktivitesinde yükselme ile osteblastik hücre proliferasyonunda artırdığı buna karşın makrofajlardan salınan proenflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir. Araştırmacılar gaz ozon tedavisinin osteokondüktiviteyi artırarak ve anitenflamatuvar etkiyi azaltarak primer implant stabilitesini artırabileceğini öne sürmüşlerdir [42].

Erdemci ve ark. [193] yapmış oldukları çalışmada ise, sistemik ve topikal gaz ozonun ratların çekim soketlerindeki kemik iyileşmesi üzerine olan etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Uzun dönem sistemik ozon uygulamasında, sadece preoperatif sistemik ozon uygulamasından ve topikal ozon uygulamasından daha fazla trabeküler kemik formasyonu gözlenmiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde sistemik ozon uygulanan başka bir çalışmada hiperbarik ozon ve sistemik ozonun etkileri karşılaştırılmıştır. Mikro bilgisayarlı tomografi analizlerinde, 5. ve 30. günde yeni kemik formasyonu açısından hiperbarik oksijen ve ozon grubu, hiperbarik oksijen+ozon grubundan daha iyi sonuçlar vermiştir. Otörler hiperbarik oksijen tedavisi ve ozon uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine eşit şekilde etkili olduğu fakat bu ikisinin kombinasyonunun tek başlarına olduklarından daha az etkili olduğu ayrıca ozonun doku gelişimini geliştirmesi, oksijen metabolizmasını etkilemesi, hücre enerjisini arttırması ve antioksidan sistemi düzenlemesi ile kemikte iyileşmeyi sağladığı sonucuna varmışlardır [130].

Bizim çalışmamızda ise yukarıdaki çalışmalara benzer olarak, 4 ve 8 haftalık dönemde KİK mesafesi en fazla K+O ve KG+O gruplarında olmuş ve bu artış kontrol gruplarına göre anlamlılık kazanmıştır. 8 haftalık dönemde kemik implant mesafesi K grubunda 13.5 ± 0.70 , K+O grubunda 16.5 ± 0.35 , KG grubunda 14.6 ± 1.35 ve KG+O grubunda 17.2 ± 1.16 olarak bulunmuştur. K+O grubundaki KİK mesafesinin yüksek olması, yara yüzeyinden uygulanan gaz ozonun defekt kenarından implanta doğru kemik oluşumunu sağlayarak korondan apikale doğru implant yüzeyi boyunca kemik oluşumunu hızlandırması ile açıklanabilir.

Bununla beraber defekt dolun miktarı açısından ise deney sürecinde greftli gruplar arasında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Periimplantal defektin kemik içi olması dolayısıyla ozonun defektin iç kısımlarına etkinliğinin az olması bu sonucu doğrulamış olabilir. Ayrıca ozonun kemik defekt rejenerasyonu için terapötik doz ve sürelerinin bilinmemesi, çalışmamızda tedavi amacıyla kısa dönem verilmesi de geç dönem iyileşmeye etkisini azaltmış olabilir.

Günümüzde implantın primer ve sekonder stabilitenin RFA yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır [3]. Primer stabilite, implant uygulaması esnasında implant ve kemiğin temas etmesi ile elde edilir. 2-3. haftada minimum değere iner ve 4. haftada sekonder stabilite artmaya başlar. Monov ve ark. stabilite değerindeki

bu azalma ile takiben oluşan artışı kemiğin iyileşme sırasında oluşan kallustan sonra matur kemiğe giden değişiminin neden olduğunu belirtmişlerdir. Kemikteki bu remodeling sürecinin klinik olarak mekanik stabilitede azalma şeklinde yansıdığını belirtmişlerdir [207]. Sekonder stabilite KİK miktarında artma ve kemiğin remodelingi sonucu oluşur. Bu dönemde örgü kemik lameller kemiğe dönüşür ve sekonder kemik teması artıp primer kemik teması azalır [208, 209]. Bizim çalışmamızda primer stabiliteyi değerlendirmek için operasyondan hemen sonra, sekonder stabiliteyi değerlendirmek için 4. ve 8. haftalarda deney süresi sonunda RFA değerleri ölçülmüştür.

Bununla beraber, Balshi ve arkadaşları tarafından RFA analizlerinin sonuçlarını etkileyen hastanın cinsiyeti, implantın yerleştirildiği bölge ve kemik densitesi gibi çeşitli faktörler rapor edilmiştir [210]. İmplant çevresinde oluşturulan çevresel geniş ve dar dehissens defektlerde RFA değerlerinin karşılaştırıldığı deneysel bir çalışmada ise implantın fasiyal kemiğinin yarısının kaldırıldığı geniş dehissens defektleri ve çevresel defektlerle RFA değerleri arasında kuvvetli, dar defektlerle ise zayıf bir ilişki varlığı gösterilmiştir [211].

Huang ve ark.nın yaptığı çalışmalarda da farklı kemik yoğunluklarının RFA değerlerini etkilediği ve RFA değerlerinin en yüksek tip 1 kemikte, en düşük tip 4 kemikte bulunduğunu rapor etmiştir [212, 213].

Literatüre baktığımızda yapılan in vivo ve in vitro çalışmaların sonuçlarına göre RFA değeri ≥ 50 olması implantların yükleme yapılabilecek düzeyde stabiliteye sahip olması anlamına gelmektedir [214, 215]. Bischof ve ark. 36 hastada 106 adet ITI SLA yüzeyli implantı immedat ve geç dönemde yükleyerek elde ettikleri RFA değerlerinin 55-62.8 aralığında olduğunu göstermişlerdir [216]. Sennerby ve Meredith başlangıç RFA değeri 60 ve üzerinde olan implantların stabil olduklarını [217], Nedir ve ark. ise ilk RFA değerinin 47'den fazla olduğu implantlarda yeterli primer stabilitenin sağlandığını, 54'ten yüksek değerlerde yükleme yapılabileceğini bildirmişlerdir [218]. Çalışmamızda 4 ve 8 haftalık deney döneminde başlangıç primer stabiliteyi gösteren RFA ortalama değerleri tüm gruplarda 50'nin altında bulunmuştur. 4 haftalık gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemesine rağmen 8 haftalık deney döneminde sadece kontrol grubunun başlangıç RFA değerleri diğer gruplara kıyasla daha yüksek ölçülmüştür.

Primer stabiliteyi tanımlayan başlangıç RFA değerlerinin düşük olmasının nedenleri olarak; tavşan tibiasında geniş kemik iliğinin olması ve implantın koronal kısmında oluşturulan kemik içi çevresel defekt olması dolayısıyla kemik implant temasının olmaması gösterilebilir. Bununla beraber yerleştirilen tüm implantlar apikaldeki kemik desteği dolayısıyla stabildi. Deney sonunda ise tüm gruplarda osseointegrasyon sorunsuz gerçekleşti.

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 birbiriyle korelasyon göstermediğini belirten çalışmalarda bulunmaktadır [219-221].

Litaratürde araştırdığımız kadarıyla implant osseointegrasyon düzeyi üzerine ozonun etkilerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda 4 haftalık dönemde deney sonunda bütün grupların RFA değerlerinde başlangıca göre anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. K grubunda 56.3 ± 6.3 , K+O grubunda 61.3 ± 12.2 , KG grubunda 66.6 ± 4.9 ve KG+O grubunda 71.4 ± 6.5 olarak bulunmuştur. 8 haftalık dönemde de bütün grupların RFA değerleri başlangıca göre artarak en fazla 83.6 ± 1.42 olarak KG+O grubunda gözlemlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlılık kazanmıştır. Bu sonuçlar kemik implant kantağındaki artışla beraber oluşan yeterli düzeyde stabiliteyi gösterir niteliktedir.

Sonuç olarak; günümüze kadar yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada gaz halinde uygulanan ozonun kemik iyileşmesine, greft rejenerasyonu üzerine etkileri bildirilirken osseointegrasyon sürecine ve periimplantal defekt rejenerasyonu katkısı netliğe kavuşmamıştır. Bu durum sonuçlarımızı literatürle karşılaştırmayı zorlaştırmıştır. Bununla beraber, çalışmamız tavşanlarda periimplantal defekt rejenerasyonunda kullanılan greft materyallerinin iyileşmesini ve osseointegrasyon sürecinin araştırıldığı ilk çalışma olma niteliğindedir. Hayvan deneylerinin limitasyonları göz önünde bulundurulduğunda, gaz ozon kemik implant temasını arttırarak osseointegrasyon süreci üzerine olumlu etkiler göstermiştir. Bununla beraber, periimplantal defektlerin onarımında gaz ozonun etki mekanizmasının

açıĝa çıkarılması ve klinik sonuçların değerlendirilmesi amacıyla ileriki donemlerde yapılacak deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- İmplant osteotomileri sonrası klinik olarak herhangi bir enfeksiyon veya implant kaybına rastlanılmamıştır. Klinik olarak tüm implantlarda osseointegrasyon oluşmuştur.
- 4 haftalık deney süresinde RFA değerleri tüm gruplarda başlangıç değerlerine göre 4. haftada anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 4. hafta sonunda KG+O grubunun RFA değeri , K grubunun RFA değerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Bununla beraber 4. haftada KG ve KG+O grubunun RFA değerlerinin benzer olduğu gözlenmiştir.
- 8 haftalık deney süresinde RFA değerleri tüm gruplarda başlangıç değerlerine göre 8. haftada anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 8. hafta da KG+O grubunun RFA değeri, K ve KG grubunun RFA değerinden anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir. Ayrıca K+O grubunun RFA değerleri, K grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- 4 haftalık deney süresinde; KG+O grubunun KİK değerleri, K ve KG gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. K+O ve KG+O gruplarının KİK değerleri benzer bulunmuştur. Defek dolum miktarı greftli gruplarda benzer, K+O grubu K grubuna göre daha yüksektir.
- 8 haftalık deney süresinde KİK ortalaması saf kontrol grubunda en az, KG+O grubunda en yüksek olarak gözlenmiştir. Ayrıca KG+O grubunun KİK değerleri, K ve KG gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- Gaz ozon periimplantal defektlerin rejenerasyonu sırasında, implant yüzeyinde kemik oluşumunu hızlandırıp, implant stabilitesini arttırmıştır. Bununla beraber, periimplantal defekt rejenerasyonunda gaz ozonun etkinliğinin netliğe kavuşması açısından , farklı greft materyallerinin de dahil olduğu, farklı ozon uygulama sürelerini ve dozlarını da içeren klinik,

histolojik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirildiği ileriki donemlerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Lang, N.P., et al., *Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications*. International Journal of Oral and Maxillofacial Implants, 2004.
2. Marco, F., et al., *Periimplant osteogenesis in health and osteoporosis*. Micron, 2005. **36**(7): p. 630-644.
3. Blanco, J., et al., *Influence on early osseointegration of dental implants installed with two different drilling protocols: a histomorphometric study in rabbit*. Clinical oral implants research, 2011. **22**(1): p. 92-99.
4. 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.
5. 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.
6. Smeets, R., et al., *Definition, etiology, prevention and treatment of periimplantitis—a review*. Head & face medicine, 2014. **10**(1): p. 34.
7. Mombelli, A., *Etiology, diagnosis, and treatment considerations in periimplantitis*. Current opinion in Periodontology, 1997. **4**: p. 127-136.
8. Rocchietta, I., et al., *Vertical Bone Augmentation with an Autogenous Block or Particles in Combination with Guided Bone Regeneration: A Clinical and Histological Preliminary Study in Humans*. Clin Implant Dent Relat Res, 2015.

9. Lutz, R., et al., *Sinus floor augmentation with autogenous bone vs. a bovine-derived xenograft - a 5-year retrospective study*. Clin Oral Implants Res, 2015. **26**(6): p. 644-8.
10. Gorla, L.F., et al., *Use of autogenous bone and beta-tricalcium phosphate in maxillary sinus lifting: a prospective, randomized, volumetric computed tomography study*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2015.
11. Velasquez-Plata, D., E.T. 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*. J Periodontol, 2002. **73**(4): p. 433-40.
12. Bartee, B.K. and J.A. Carr, *Evaluation of a high-density polytetrafluoroethylene (n-PTFE) membrane as a barrier material to facilitate guided bone regeneration in the rat mandible*. J Oral Implantol, 1995. **21**(2): p. 88-95.
13. Paolantonio, M., *Combined periodontal regenerative technique in human intrabony defects by collagen membranes and anorganic bovine bone. A controlled clinical study*. J Periodontol, 2002. **73**(2): p. 158-66.
14. Poulias, E., et al., *Ridge preservation comparing socket allograft alone to socket allograft plus facial overlay xenograft: a clinical and histologic study in humans*. J Periodontol, 2013. **84**(11): p. 1567-75.
15. Wikesjo, U.M., et al., *Periodontal repair in dogs: rhBMP-2 significantly enhances bone formation under provisions for guided tissue regeneration*. J Clin Periodontol, 2003. **30**(8): p. 705-14.
16. Wikesjo, U.M., et al., *Space-providing expanded polytetrafluoroethylene devices define alveolar augmentation at dental implants induced by recombinant human bone morphogenetic protein 2 in an absorbable collagen sponge carrier*. Clin Implant Dent Relat Res, 2003. **5**(2): p. 112-23.

17. Susin, C. and U.M. Wikesjo, *Regenerative periodontal therapy: 30 years of lessons learned and unlearned*. Periodontol 2000, 2013. **62**(1): p. 232-42.
18. Lin, Z., H.F. Rios, and D.L. Cochran, *Emerging regenerative approaches for periodontal reconstruction: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop*. J Periodontol, 2015. **86**(2 Suppl): p. S134-52.
19. Suarez-Lopez Del Amo, F., et al., *Biologic Agents for Periodontal Regeneration and Implant Site Development*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 957518.
20. Garcia-Gareta, E., M.J. Coathup, and G.W. Blunn, *Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration*. Bone, 2015. **81**: p. 112-121.
21. Stavropoulos, A., *Bölüm 7: Deproteinized Bovine Bone Xenograft*. . İçinde;Musculoskeletal Tissue Regeneration Orthopedic Biology and Medicine, 2008: p. 119-151.
22. Bozyaka, S., Karaca, İ., Oygür, T., Barış, E., *Deproteinize Kemik Grefti (BİO-OSS®)'nin Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi*. ADO Klinik Bilimler Dergisi, 2008. **2**(2): p. 87-97.
23. Miron, R.J., et al., *Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA*. Clinical oral implants research, 2016. **27**(6): p. 668-675.
24. Miron, R. and Y. Zhang, *Osteoinduction: a review of old concepts with new standards*. Journal of dental research, 2012. **91**(8): p. 736-744.
25. Nakajima, D., Y. Tabata, and S. Sato, *Periodontal tissue regeneration with PRP incorporated gelatin hydrogel sponges*. Biomed Mater, 2015. **10**(5): p. 055016.

26. Agarwal, A., N.D. Gupta, and A. Jain, *Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trail*. Acta Odontol Scand, 2015: p. 1-8.
27. de Almeida, A.L., et al., *The effect of low-level laser on bone healing in critical size defects treated with or without autogenous bone graft: an experimental study in rat calvaria*. Clin Oral Implants Res, 2014. **25**(10): p. 1131-6.
28. Toker, H., et al., *Alendronate enhances osseous healing in a rat calvarial defect model*. Arch Oral Biol, 2012. **57**(11): p. 1545-50.
29. Sirin, Y., et al., *The influence of hyperbaric oxygen treatment on the healing of experimental defects filled with different bone graft substitutes*. Int J Med Sci, 2011. **8**(2): p. 114-25.
30. Jan, A., et al., *Effect of hyperbaric oxygen on demineralized bone matrix and biphasic calcium phosphate bone substitutes*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010. **109**(1): p. 59-66.
31. Pradeep, A.R., et al., *Platelet-rich fibrin with 1% metformin for the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial*. J Periodontol, 2015. **86**(6): p. 729-37.
32. Pradeep, A.R., et al., *Rosuvastatin 1.2 mg in Situ Gel Combined With 1:1 Mixture of Autologous Platelet-Rich Fibrin and Porus- Hydroxyapatite Bone Graft in Surgical Treatment of Mandibular Degree II Furcation Defects: A Randomized Clinical Control Trial*. J Periodontol, 2015: p. 1-15.
33. Azarpazhooh, A. and H. Limeback, *The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature*. J Dent, 2008. **36**(2): p. 104-16.
34. Bocci, V.A., *Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art*. Arch Med Res, 2006. **37**(4): p. 425-35.

35. Seidler, V., et al., *Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article*. Prague Med Rep, 2008. **109**(1): p. 5-13.
36. Chowdhry, S., Chowdhry, P., Sood, S., Ahuja, V.R., Mahantesh, t, *O-Zone Dentistry: Minimally Invasive Dental Care for the Modern Practice*. International Journal of Oral&Maxillofacial Pathology, 2013. **4**(4): p. 3-8.
37. Sudarshan, R., Vijayabala, G.S., *Ozone Therapy in Dentistry*. Archives Medical Review Journal, 2013. **22**(1): p. 45-54.
38. Nagayoshi, M., et al., *Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules*. J Endod, 2004. **30**(11): p. 778-81.
39. Yeğın, Z., Tosun, G., *Diş Hekimliğinde Ozon ve Kullanım Alanları*. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Der., 2013. **23**(1): p. 116-122.
40. Gupta, G. and B. Mansi, *Ozone therapy in periodontics*. J Med Life, 2012. **5**(1): p. 59-67.
41. Frascino, A.V., et al., *Aqueous-ozone irrigation of bone monocortical wounds in hyperglycemic rats*. Acta Cir Bras, 2013. **28**(5): p. 327-33.
42. Toita, R., K. Tsuru, and K. Ishikawa, *A superhydrophilic titanium implant functionalized by ozone gas modulates bone marrow cell and macrophage responses*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2016. **27**(8): p. 1-9.
43. El Hadary, A.A., et al., *Evaluation of the effect of ozonated plant oils on the quality of osseointegration of dental implants under the influence of cyclosporin a: an in vivo study*. Journal of Oral Implantology, 2011. **37**(2): p. 247-257.
44. Dizen, F., *Osteointegre Dental İmplant Yapılmış Hastalarda IL-1B Genotipi ve Düzeylerinin İncelenmesi*, in *Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.B.D.* 2008, İstanbul Üniversitesi istanbul.

45. G., A., *A rare find in Anatolia- A tooth implant (mid- sixth century B.C.). J Oral Implant* 1993: p.; 19: 54 - 57.
46. Güzel KD, M.A., Dündar B. , *Tür, Form ve Materyal Açısından Günümüz Dental İmplantların Tarihçesi. Türkiye Klinikleri J Med Ethics* 2006: p. 14:41- 46.
47. Nakajima H, O.T., *development and research in the U.S.A. Dent Mater J*, 1996: p. 15(2): 77-90.
48. 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.
49. 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.
50. Schenk, R.K. and D. Buser, *Osseointegration: a reality. Periodontol* 2000, 1998. 17: p. 22-35.
51. 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.
52. GA., Z., *Osseointegration: A requiem for the periodontal ligament. Int J Oral Maxillofac Implant*, 1991: p. 11: 88-91.
53. 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.*
54. Elif ÖNCÜ , D.D.E.E.A., *Trombositten Zengin Fibrinin İmplant Stabilitesi Üzerindeki Etkisinin Rezonans Frekans Analizi İle İncelenmesi, Sağlık*

Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı. 2013, Başkent Üniversitesi: Ankara

55. Bragger, U., *Use of radiographs in evaluating success, stability and failure in implant dentistry*. Periodontol 2000, 1998. **17**: p. 77-88.
56. Dario, L.J., P.J. Cucchiaro, and A.J. Deluzio, *Electronic monitoring of dental implant osseointegration*. J Am Dent Assoc, 2002. **133**(4): p. 483-90.
57. <http://www.dentaltradeonline.com.au/images/stories/Imtec/periostest%20brochure.pdf>.
58. Meredith, N., *Assessment of implant stability as a prognostic determinant*. Int J Prosthodont, 1998. **11**(5): p. 491-501.
59. 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.
60. 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.
61. Paricio 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.
62. 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.
63. OSSTELL. *Integration diagnostics*. Erişim:(<http://www.osstell.com/ext.asp>). (2002).

64. 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.
65. 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.
66. Ersanli, S., et al., *Resonance frequency analysis of one-stage dental implant stability during the osseointegration period.* Journal of periodontology, 2005. **76**(7): p. 1066-1071.
67. Watzek, G., *Endosseous implants: scientific and clinical aspects.* 1996: Quintessence Pub Co.
68. Pan, R.-C. and S. Ying. *Mechanical properties of bone-implant interface: an in vitro model for the comparison of stability parameters affecting various stages during osseointegration for dental implant.* in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2004. IEMBS'04. 26th Annual International Conference of the IEEE.* 2004. IEEE.
69. Barewal, R.M., et al., *Resonance frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid-etched surface.* International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2003. **18**(5).
70. Rabel, A., S.G. Köhler, and A.M. Schmidt-Westhausen, *Clinical study on the primary stability of two dental implant systems with resonance frequency analysis.* Clinical oral investigations, 2007. **11**(3): p. 257-265.
71. Quesada-García, M.P., et al., *Measurement of dental implant stability by resonance frequency analysis: a review of the literature.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2009. **14**(10): p. 538-46.

72. Chiesa, R., et al., *In vitro and in vivo performance of a novel surface treatment to enhance osseointegration of endosseous implants*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2007. **103**(6): p. 745-756.
73. Dario, L.J., P.J. Cucchiaro, and A.J. Deluzio, *Electronic monitoring of dental implant osseointegration*. The Journal of the American Dental Association, 2002. **133**(4): p. 483-490.
74. Elif ÖNCÜ , *Trombositten Zengin Fibrinin İmplant Stabilitesi Üzerindeki Etkisinin Rezonans Frekans Analizi İle İncelenmesi*, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı. 2013, Başkent Üniversitesi: Ankara
75. 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.
76. Iacono, V.J., *Dental implants in periodontal therapy*. J Periodontol, 2000. **71**(12): p. 1934-42.
77. 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.
78. Dula, K., et al., *The radiographic assessment of implant patients: decision-making criteria*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2001. **16**(1): p. 80-9.
79. Ma, J., *Adverse host tissue responses in loosening of dental implants. Proteolytic enzymes and periimplant tissue destruction*. (2004). Helsinki
80. Fonseca RJ, *Oral and Maxillofacial Surgery*, ed. B.H.W.S.C. Powers MP. 2000, Philadelphia. 283.

81. 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.
82. LeGeros, R.Z. and R.G. Craig, *Strategies to affect bone remodeling: osteointegration*. J Bone Miner Res, 1993. **8 Suppl 2**: p. S583-96.
83. 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.
84. Buser, D., et al., *Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface*. J Dent Res, 2004. **83**(7): p. 529-33.
85. MISCH, C.E., *St. Louis, Mosby*. Contemporary Implant Dentistry, 2007.
86. Fürst, M.M., et al., *Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants*. Clinical oral implants research, 2007. **18**(4): p. 501-508.
87. Palacci, P. and H. Nowzari, *Soft tissue enhancement around dental implants*. Periodontol 2000, 2008. **47**: p. 113-32.
88. 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.
89. Swierkot, K., et al., *Mucositis, periimplantitis, 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.
90. 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.

91. Tonetti, M.S. and J. Schmid, *Pathogenesis of implant failures*. Periodontol 2000, 1994. **4**: p. 127-38.
92. Mombelli, A., *Etiology, diagnosis, and treatment considerations in periimplantitis*. Curr Opin Periodontol, 1997. **4**: p. 127-36.
93. LINDHE, J., LANG, N. P., KARRING, T. , in *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* W.-B. NJ, Editor. 2008.
94. 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.
95. Heitz-Mayfield, L.J.A., *Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators*. Journal of clinical periodontology, 2008. **35**(s8): p. 292-304.
96. Yalçın, S., et al., *Detection of implant crevicular fluid prostaglandin E2 levels for the assessment of periimplant health: a pilot study*. Implant dentistry, 2005. **14**(2): p. 194-200.
97. Gotfredsen, K., T. Berglundh, and J. Lindhe, *Bone reactions at implants subjected to experimental periimplantitis and static load. A study in the dog*. J Clin Periodontol, 2002. **29**(2): p. 144-51.
98. 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.
99. 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.
100. Stacchi, C., et al., *Risk Factors for Periimplantitis: Effect of History of Periodontal Disease and Smoking Habits. A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of oral & maxillofacial research, 2016. **7**(3).

101. 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.
102. Klineberg, I. and G. Murray, *Osseoperception: sensory function and proprioception*. Adv Dent Res, 1999. **13**: p. 120-9.
103. 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.
104. 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.
105. Gómez-Moreno, G., et al., *Peri-implant evaluation in type 2 diabetes mellitus patients: a 3-year study*. Clinical oral implants research, 2015. **26**(9): p. 1031-1035.
106. Turkyilmaz, I., *One-year clinical outcome of dental implants placed in patients with type 2 diabetes mellitus: a case series*. Implant dentistry, 2010. **19**(4): p. 323-329.
107. Lazner, F., et al., *Osteopetrosis and osteoporosis: two sides of the same coin*. Hum Mol Genet, 1999. **8**(10): p. 1839-46.
108. Becker, W., et al., *Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study*. J Periodontol, 2000. **71**(4): p. 625-31.
109. 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.

110. Visch, L.L., et al., *A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients*. J Dent Res, 2002. **81**(12): p. 856-9.
111. Bocci, V., *How ozone acts and how it exerts therapeutic effects*. In: Lynch E (Eds). *Ozone: The revolution in dentistry*. Quintessence Publishing Co., 2004: p. 15-22.
112. <http://www.ozcanoglu.com/ozmagic/ozon-nedir.php>.
113. Sameer, M., Monika, M., *Ozone- Treating Dental Infections*. Indian J Stomatol, 2011. **2**(4): p. 256-59.
114. Bocci, V., *Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful*. Mediators Inflamm, 2004. **13**(1): p. 3-11.
115. Bocci, V., *Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine?* Br J Biomed Sci, 1999. **56**(4): p. 270-9.
116. Pattanaik, B., Jetwa, D., Pattanaik, S., Manglekar, S., Naitam D.N., Dani, A., *Ozone therapy in dentistry: A literature review*. J Interdis Dent, 2011. **12**: p. 87-99.
117. Rodrigues, K.L., et al., *Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds*. Inflammopharmacology, 2004. **12**(3): p. 261-70.
118. Bektaş, Ö., *Kronik Periodontitis Hastalarında Başlangıç Periodontal Tedaviye Yardımcı Olarak Kullanılan Sistemik Antibiyotik ve Topikal Gaz Ozon Uygulamasının Klinik ve Mikrobiyolojik Etkinliğinin Değerlendirilmesi (Doktora Tezi)*. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
119. Arita, M., et al., *Microbicidal efficacy of ozonated water against Candida albicans adhering to acrylic denture plates*. Oral Microbiol Immunol, 2005. **20**(4): p. 206-10.

120. Srikanth, A., M. Sathish, and A.V. Sri Harsha, *Application of ozone in the treatment of periodontal disease*. J Pharm Bioallied Sci, 2013. **5**(Suppl 1): p. S89-94.
121. Bocci, V., *Ozonization of blood for the therapy of viral diseases and immunodeficiencies. A hypothesis*. Med Hypotheses, 1992. **39**(1): p. 30-4.
122. Nogales, C.G., et al., *Ozone therapy in medicine and dentistry*. J Contemp Dent Pract, 2008. **9**(4): p. 75-84.
123. Huth, K.C., et al., *Effectiveness of ozone against periodontal pathogenic microorganisms*. Eur J Oral Sci, 2011. **119**(3): p. 204-10.
124. Thanomsub, B., et al., *Effects of ozone treatment on cell growth and ultrastructural changes in bacteria*. J Gen Appl Microbiol, 2002. **48**(4): p. 193-9.
125. Nagayoshi, M., et al., *Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms*. Oral Microbiol Immunol, 2004. **19**(4): p. 240-6.
126. Eltas, A., Yavuzer, D., *Dişeti Enflamasyonun Tedavisinde Gaz Ozonun Klinik Etkilerinin Değerlendirilmesi*. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2012. **2**: p. 29-33.
127. Yilmaz, S., et al., *Evaluation of the clinical and antimicrobial effects of the Er:YAG laser or topical gaseous ozone as adjuncts to initial periodontal therapy*. Photomed Laser Surg, 2013. **31**(6): p. 293-8.
128. Ozdemir, H., et al., *Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats*. J Periodontal Res, 2013. **48**(6): p. 722-6.
129. Kazancioglu, H.O., S. Ezirganli, and M.S. Aydin, *Effects of laser and ozone therapies on bone healing in the calvarial defects*. J Craniofac Surg, 2013. **24**(6): p. 2141-6.

130. Kan, B., et al., *Histomorphometric and microtomographic evaluation of the effects of hyperbaric oxygen and systemic ozone, used alone and in combination, on calvarial defect healing in rats.* J Oral Maxillofac Surg, 2015. **73**(6): p. 1231 e1-10.
131. Murugan, R. and S. Ramakrishna, *Porous bovine hydroxyapatite for drug delivery.* Journal of applied biomaterials & biomechanics: JABB, 2004. **3**(2): p. 93-97.
132. 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.
133. 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.
134. Schwarz, F., et al., *Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of periimplantitis.* J Clin Periodontol, 2010. **37**(5): p. 449-55.
135. Schwarz, F., et al., *Clinical and histological healing pattern of periimplantitis lesions following non-surgical treatment with an Er:YAG laser.* Lasers Surg Med, 2006. **38**(7): p. 663-71.
136. Roos-Jansaker, A.M., S. Renvert, and J. Egelberg, *Treatment of periimplant infections: a literature review.* J Clin Periodontol, 2003. **30**(6): p. 467-85.
137. Schwarz, F., et al., *Healing of intrabony periimplantitis 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.
138. Everts, P.A.M., et al., *Platelet-rich plasma and platelet gel: a review.* Journal of ExtraCorporeal Technology, 2006. **38**(2): p. 174.

139. Tuskan C, Y.M., *Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Biyomateryaller.*, in *İSTANBUL NİVERSİTESİ*. 2002, İSTANBUL NİVERSİTESİ: İSTANBUL. p. 19-26.
140. Kökden A, T.M., *Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanılan Kemik Greftleri ve Biyomateryaller.* Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 1999. **2(2)**:: p. 134-140.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.

147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Sándor GKB, L.T., Clokie CML. , *Bone regeneration of the craniomaxillofacial and dentoalveolar skeletons in the framework of tissue engineering.*, in *Tissue Engineering* F.P. Ashammakhi N, Editor. 2003. p. 1-46.
151. 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.
152. 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.
153. Kmrc, E., et al., *Kemik Yerine Geçen Biyomateryaller 1. Kısım: İnsan Kaynaklı Greftler*. Duzce Medical Journal, 2011. **13**(2).
154. 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.

155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. Gupta, R., et al., *Clinical and radiological evaluation of an osseous xenograft for the treatment of infrabony defects*. *Journal of the Canadian Dental Association*, 2007. **73**(6).
161. 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.
162. Cestari, T.M., et al., *Bone repair and augmentation using block of sintered bovine-derived anorganic bone graft in cranial bone defect model*. *Clinical oral implants research*, 2009. **20**(4): p. 340-350.

163. Oltramari, P.V.P., et al., *Orthodontic movement in bone defects filled with xenogenic graft: an experimental study in minipigs*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2007. **131**(3): p. 302. e10-302. e17.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Simion, M. and F. Fontana, *Autogenous and xenogenic bone grafts for the bone regeneration. A literature review*. Minerva stomatologica, 2004. **53**(5): p. 191-206.
168. 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).
169. Şimşek, A., G. Çakmak, and E. Cila, *Kemik greftleri ve kemik greftlerinin yerini tutabilecek maddeler*. Totbid Dergisi, 2004. **3**: p. 1-11.
170. 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.

171. 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.
172. Bloomquist, D.S., Turvey, T.A., *Modern practice in orthognatic and reconstructive surgery.*, in *InFonseca* 2000, WB Saunders Company: Philadelphia, London. . p. 513-21.
173. Bayerlein, T., et al., *Bone graft substitutes in periodontal and periimplant bone regeneration*. Folia morphologica-warszawa-english edition-, 2006. **65**(1): p. 66.
174. 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.
175. 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).
176. Toygar, H.U., M.N. Arpak, and D.E. GÜZeldemİR, *FARKLI İKİ YAPIDA MEMBRAN KULLANILARAK GERÇEKLEŞTİRİLEN YÖNLENDİRİLMİŞ DOKU REJENERASYONU TEKNİĞİNİN 5 YILLIK KLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ* Evaluation of Clinical Results of Guided Tissue Regeneration Technique Applied with Two. 2006.
177. 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
178. 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-.

179. Groeneveld, E.H. and E.H. Burger, *Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration*. Eur J Endocrinol, 2000. **142**(1): p. 9-21.
180. 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.
181. Hammarstrom, L., L. Blomlof, and S. Lindskog, *Dynamics of dentoalveolar ankylosis and associated root resorption*. Endod Dent Traumatol, 1989. **5**(4): p. 163-75.
182. 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.
183. Deutsch, D., *Structure and function of enamel gene products*. Anat Rec, 1989. **224**(2): p. 189-210.
184. Adell, R., et al., *Intra-osseous anchorage of dental prostheses*. Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery, 1970. **4**(1): p. 19-34.
185. O'Mahony, A. and P. Spencer, *Osseointegrated implant failures*. J Ir Dent Assoc, 1999. **45**(2): p. 44-51.
186. Pearce, A.I., et al., *Animal models for implant biomaterial research in bone: a review*. Eur Cell Mater, 2007. **13**(1): p. 1-10.
187. 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.
188. 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.

189. Calvo-Guirado, J.L., et al., *Influence of Biphasic β -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.
190. 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.
191. Kazancioglu, H.O., E. Kurklu, and S. Ezirganli, *Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014. **43**(5): p. 644-8.
192. Kazancioglu, H.O., S. Ezirganli, and N. Demirtas, *Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery*. Lasers Med Sci, 2014. **29**(4): p. 1313-9.
193. Erdemci, F., et al., *Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014. **43**(6): p. 777-83.
194. 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.
195. 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.
196. 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.

197. Sculean, A., et al., *Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review*. Periodontology 2000, 2015. **68**(1): p. 182-216.
198. 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.
199. Athanasiou, V.T., et al., *Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: an experimental study in rabbits*. Medical Science Monitor, 2009. **16**(1): p. BR24-BR31.
200. 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**.
201. Bereiter, H., et al., *Experience with Bio-Oss, a bovine apatite, in various clinical indications*. Hefte Unfallheilkunde, 1991. **216**: p. 117-126.
202. Valentini, P. and D. Abensur, *Maxillary sinus floor elevation for implant placement with demineralized freeze-dried bone and bovine bone (Bio-Oss): a clinical study of 20 patients*. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 1997. **17**(3).
203. Tadjodin, E., et al., *Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss®) as bone substitute for sinus floor elevation*. Journal of clinical periodontology, 2003. **30**(3): p. 261-270.
204. Marins, L.V., et al., *Radiographic and histological study of perennial bone defect repair in rat calvaria after treatment with blocks of porous bovine organic graft material*. Journal of applied oral science, 2004. **12**(1): p. 62-69.

205. 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.
206. Alpan, A.L., H. Toker, and H. Ozer, *Ozone Therapy Enhances Osseous Healing in Rats With Diabetes With Calvarial Defects: A Morphometric and Immunohistochemical Study*. Journal of periodontology, 2016. **87**(8): p. 982-989.
207. 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.
208. Raghavendra, S., M.C. Wood, and T.D. Taylor, *Early wound healing around endosseous implants: a review of the literature*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2005. **20**(3).
209. Atsumi, M., S.-h. Park, and H.-L. Wang, *Methods used to assess implant stability: current status*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2007. **22**(5).
210. 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).
211. Chan, H.-L., K. Misch, and H.-L. Wang, *Dental imaging in implant treatment planning*. Implant dentistry, 2010. **19**(4): p. 288-298.
212. 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.
213. Huang, H.M., et al., *Factors influencing the resonance frequency of dental implants*. J Oral Maxillofac Surg, 2003. **61**(10): p. 1184-8.

214. 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.
215. 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.
216. Bischof, M., et al., *Implant stability measurement of delayed and immediately loaded implants during healing*. Clinical Oral Implants Research, 2004. **15**(5): p. 529-539.
217. Sennerby, L. and N. Meredith, *Resonance frequency analysis: measuring implant stability and osseointegration*. Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995), 1998. **19**(5): p. 493-8, 500, 502; quiz 504.
218. Nedir, R., et al., *Predicting osseointegration by means of implant primary stability*. Clinical oral implants research, 2004. **15**(5): p. 520-528.
219. 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.
220. 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.
221. 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.

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı, Soyadı: Ali, YILDIRIM

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 12 Eylül 1990, Mersin

Medeni Durumu: Bekâr

Yabancı Dil: İngilizce

Tel: +90 346 219 10 10

Fax: +90 346 219 10 10

e-mail: dtaliyildirim@gmail.com

Yazışma Adresi: Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji
Anabilim Dalı Merkez/SİVAS

Eğitim Bilgileri

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Uzmanlık Eğitimi	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2014-halen
Yüksek Lisans	Ankara Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2013
Lise	Şevket Pozcu Lisesi, Mersin	2008

