

FİBERLE GÜÇLENDİRİLMİŞ KOMPOZİTLERİN SERT VE YUMUŞAK DOKU
UYUMLARININ ARAŞTIRILMASI

AHMET MERT NALBANTOĞLU

DOKTORA TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
2010

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

**FİBERLE GÜÇLENDİRİLMİŞ KOMPOZİTLERİN SERT VE
YUMUŞAK DOKU UYUMLARININ ARAŞTIRILMASI**

AHMET MERT NALBANTOĞLU



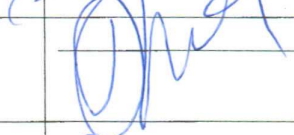
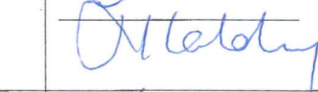
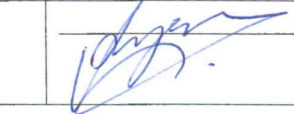
DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. KAYA EREN**

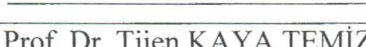
**SİVAS
2010**

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

| | | |
|------------------|--------------------------------|---|
| Başkan(Danışman) | Prof. Dr. Kaya EREN |  |
| Üye | Prof. Dr. Coşkun BARAN |  |
| Üye | Yrd. Doç. Dr. Hakan DEVELİOĞLU |  |
| Üye | Yrd. Doç. Dr. Hülya TOKER |  |
| Üye | Yrd. Doç. Dr. Aysun AKPINAR |  |

ONAY

Bu tez çalışması, 16/02/2010 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

| |
|---|
|  |
| Prof. Dr. Tijen KAYA TEMİZ |
| SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ |

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

*Yaşamım boyunca örnek aldığım babama,
Sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen anneme;
Benimle beraber büyüyen ve hayatı paylaşan Ezgi'ye; itafen...*

ÖZET

FİBERLE GÜÇLENDİRİLMİŞ KOMPOZİTLERİN SERT VE YUMUŞAK DOKU UYUMLARININ ARAŞTIRILMASI

Ahmet Mert NALBANTOĞLU

Doktora Tezi, Periodontoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Kaya EREN

2010, 77 sayfa

Bu çalışmanın amacı fiberle güçlendirilmiş kompozit materyalinin sert ve yumuşak dokular içindeki biyouyumluluğunun histopatolojik olarak araştırılması ve SEM analizi ile değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda materyalimizi 80 adet erkek Wistar Albino rat oluşturdu. Çalışma iki deney grubu ve bir kontrol grubundan oluşmaktadır. Deney gruplarından birincisinde (FRC) 1,5mm çapında ve 3mm uzunluğunda fiberle güçlendirilmiş kompozit materyalleri, ikinci deney grubunda (FRC-C) ise yüzey alanını artırmak amacıyla implantların etrafına 0,06mm kalınlığında yaprak fiber sarılmış implant materyalleri hazırlandı. Bu materyaller femurlara açılan standart defektlere yerleştirildiler. Kontrol grubunda ise yine standart defektler açıldıktan sonra iyileşme sürecinde boş bırakıldılar. 4. ve 12. haftada yeni kemik birleşim oranları, osteoblastik aktivite, osteoklastik aktivite, periost reaksiyonu, çevre sert doku inflamasyonu, çevre yumuşak doku inflamasyonu ve çevre yumuşak doku fibrozisi histopatolojik olarak değerlendirildi. SEM analizleri ile de kortikal kemikle olan yakın ilişki yüzey temasları açısından değerlendirildi.

Gruplar kendi içlerinde dönemlere göre histopatolojik olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. 4. ve 12. haftalar değerlendirildiğinde 4. haftada kontrol grubu ile FRC grubu arasında yeni kemik birleşim oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 12. haftada ise sadece periost reaksiyonu açısından FRC ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$).

SEM analizleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında kortikal kemik ve fiberle güçlendirilmiş kompozit materyali temas alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak; test edilen fiberle güçlendirilmiş kompozit materyalinin rat modelinde sert ve yumuşak dokularla biyouyumlu olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Fiber, kemik, biyouyumluluk, rat model.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF INTRAOSSEOUS AND SOFT TISSUE BIOCOMPATABILITY OF FIBER REINFORCED COMPOSITES

Ahmet Mert NALBANTOĞLU

Master of Science Thesis, Department of Periodontology

Supervisor: Prof. Dr. Kaya EREN

2010, 77 pages

The aim of this study is to examine the histopathologic biocompatibility of fiber reinforced composite material (FRC) into soft and hard tissues and to evaluate them with SEM analysis.

In this study 80 male Wistar Albino rat is used. This study is composed of two experiment groups and a control group. One of the experiment group (FRC) is prepared with fiber reinforced composite material with 1,5 mm diameter and 3 mm length, in the second experiment group (FRC-C) woven fiber with 0,06 mm thickness is coated around the implants in order to increase the surface area and are put into standard defects inside the femurs. In case of control group, standard defects are opened and left empty. For the 4th and 12th weeks, new bone union ratios, Osteoblastic activity, osteoclastic activity, periost reaction, hard tissue inflammation, soft tissue inflammation and soft tissue fibrosis is evaluated according to histopathology. Their close relation with cortical bond in terms of surface contact is examined with SEM analysis.

When the groups are evaluated histopathologically within themselves according to the stated weeks, a statistically meaningful difference is not found. Evaluation of 4th and 12th weeks, at the 4th week a statistically meaningful difference is found between the control group and FRC in terms of new bond composition ratio ($p < 0.05$). For the 12th week, statistically meaningful difference is found between FRC and control group only in terms of periost reaction ($p < 0.05$).

When the SEM analysis are evaluated, a statistically meaningful difference is not found between the groups according to cortical bond and composite material reinforced with fiber contact area ($p>0.05$).

Finally we can say that; the fiber reinforced composit material that was tested, is biocompatible with hard and soft tissues in the rat model.

Key words: Fiber, bone, biocompability, rat model

TEŞEKKÜR

*Tezim süresince her zaman beni destekleyen, bana güvenen,
değerli bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan,
tez danışmanım Prof. Dr. Kaya Eren'e;*

*Beni periodontoloji camiası ile tanıştıran,
Yrd. Doç. Dr. Hakan Develioğlu'na;*

*Doktora eğitimim süresince tecrübelerini benimle paylaşan,
Yrd. Doç. Dr. Hülya Toker ve Yrd. Doç. Dr. Aysun Akpınar'a;*

*Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirmelerinde yardımlarını esirgemeyen,
Doç. Dr. Hafize Sezer'e*

*Tez çalışmamın patolojik değerlendirmelerinde yardımlarını esirgemeyen,
Yrd. Doç. Dr. Ersin Tuncer'e;*

*Öğrenim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli
hocalarıma;*

*Tezim süresince desteklerinden dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Başkanlığı'na*

Tüm çalışma arkadaşlarıma

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| ÖZET..... | <i>VI</i> |
| ABSTRACT..... | <i>VII</i> |
| TEŞEKKÜR..... | <i>X</i> |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | <i>XIII</i> |
| ÇİZELGELER DİZİNİ..... | <i>XIV</i> |
| KISALTMALAR DİZİNİ..... | <i>XV</i> |
| | |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | <i>1</i> |
| 2. GENEL BİLGİLER ve KONUYLA İLGİLİ ÇALIŞMALAR | <i>3</i> |
| 2.1. Diş Kayıpları ve Tedavi Seçenekleri..... | <i>3</i> |
| 2.2. Fiberle Güçlendirilmiş Kompozitler (FRC) Hakkında Genel Bilgiler | <i>4</i> |
| 2.3. Dental İmplantlarda Biyouyumluluk Tanımı..... | <i>7</i> |
| 2.4. Diş Hekimliğinde Kullanılan Materyallerin Biyolojik Değerlendirme Yöntemleri...8 | |
| 2.4.1. Dişhekimliği Materyallerinin Sitotoksik Değerlendirmeleri | <i>10</i> |
| 2.4.2. Cilt ve Kas İçi İmplantasyon Yöntemi | <i>11</i> |
| 2.4.3. Kemik İçi İmplantasyon Yöntemi | <i>11</i> |
| 2.5. Kemik ve Yapısal Bileşenleri | <i>12</i> |
| 2.5.1. Kemik Dokusu | <i>12</i> |
| 2.5.2. Kemik Dokusunun Mikro Yapısal Bileşenleri | <i>12</i> |
| 2.5.3. Kemik Dokusunun Makro yapısal Bileşenleri | <i>14</i> |
| 2.6. Kemik Dokusunun Onarımı | <i>14</i> |
| 2.6.1. Kemik Dokusunun İyileşmesi | <i>14</i> |
| 2.6.2. İnflamasyon Fazı | <i>15</i> |
| 2.6.3. Onarım Fazı | <i>16</i> |
| 2.6.4. İmplantasyon Alanında Pıhtı Oluşumu | <i>16</i> |
| 2.6.5. İmplantasyon Alanında Granülasyon Dokusunun Oluşumu | <i>17</i> |
| 2.6.6. İmplantasyon Alanında Örgü Kemik Oluşumu | <i>18</i> |
| 2.6.7. İmplantasyon Alanında Lameller Kemik Oluşumu..... | <i>18</i> |
| 2.6.8. İmplantasyon Alanında Kemik Yenisinden Şekillenmesi | <i>18</i> |
| 2.7. Dental İmplantolojide Kullanılan İmplant Malzemeleri..... | <i>19</i> |

| | |
|---|----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 22 |
| 3.1. Kemik İçine Uygulanacak Olan İmplant Materyallerinin Hazırlanması..... | 22 |
| 3.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması..... | 22 |
| 3.2.1 Cerrahi İşlemler..... | 23 |
| 3.2.2 Sakrifikasyon..... | 25 |
| 3.2.3 Histopatolojik İşlemler..... | 25 |
| 3.3. Preparatların Değerlendirmesi..... | 26 |
| 3.3.1. Histopatolojik Değerlendirmeler..... | 26 |
| 3.3.2 SEM görüntülerinin İncelenmesi | 27 |
| 3.3.3. İstatistiksel Değerlendirme..... | 27 |
| 4.BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER..... | 28 |
| 4.1. Histopatolojik Bulgular..... | 28 |
| 4.1.1. Yeni Kemik Birleşim Oranlarının Değerlendirilmesi..... | 28 |
| 4.1.2. Osteoblastik Aktivitenin Değerlendirilmesi..... | 30 |
| 4.1.3. Osteoklast Aktivitesinin Değerlendirilmesi..... | 32 |
| 4.1.4. Çevre Sert Doku İnflamasyonunun Değerlendirilmesi..... | 34 |
| 4.1.5. Periost Reaksiyonunun Değerlendirilmesi..... | 35 |
| 4.1.6. Çevre Yumuşak Doku İnflamasyonunun Değerlendirilmesi..... | 37 |
| 4.1.7. Çevre Yumuşak Doku Fibrozisinin Değerlendirilmesi..... | 38 |
| 4.2. Scanning Elektron Mikroskopik (SEM) Değerlendirme Sonuçları..... | 40 |
| 5. TARTIŞMA..... | 43 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 51 |
| 7. ÖZGEÇMİŞ..... | 62 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 2.2.1 Düzensiz ve örgü fiberlerin şematik görünümleri..... | 12 |
| Şekil 3.2.1.1 Femurlara açılan standart defektler..... | 29 |
| Şekil 3.2.1.2 Açılan yuvalara implantların yerleştirilmesi ve sütüre edilmesi..... | 30 |
| Şekil 4.1.1.1 İmplant trasesi kenarında osteoblastik ve osteoklastik aktivite..... | 33 |
| Şekil 4.1.1.2 Grupların 4. ve 12. haftadaki yeni kemik birleşim oranları grafiği..... | 34 |
| Şekil 4.1.2.1 İmplant trasesi etrafında osteoblastik proliferasyon ve kallus oluşumu.... | 35 |
| Şekil 4.1.2.2 Grupların 4. ve 12. haftadaki osteoblastik aktivite grafiği..... | 37 |
| Şekil 4.1.3.1 Osteoblastik ve osteoklastik hücre aktivitesi..... | 38 |
| Şekil 4.1.3.2 Grupların 4. ve 12. haftadaki osteoklastik aktivite grafiği | 38 |
| Şekil 4.1.4.1 Grupların 4. ve 12. haftadaki çevre sert doku inflamasyon grafiği..... | 39 |
| Şekil 4.1.5.1 İmplant trasesi etrafında periost reaksiyonu..... | 40 |
| Şekil 4.1.5.2 Grupların 4. ve 12. haftadaki periost reaksiyonu grafiği..... | 41 |
| Şekil 4.1.6.1 İmplant trasesi etrafında çizgili kas görünümü..... | 42 |
| Şekil 4.1.6.2 Grupların 4. ve 12. haftadaki çevre yumuşak doku inflamasyon grafiği.... | 43 |
| Şekil 4.1.7.1 Grupların 4. ve 12. haftadaki çevre yumuşak doku fibrozis grafiği..... | 44 |
| Şekil 4.2.1. 12 haftalık iyileşme süresi sonundaki 52x büyültmede SEM görüntüsü.... | 45 |
| Şekil 4.2.2. 12 haftalık iyileşme süresi sonundaki 500x büyültmede SEM görüntüsü.... | 45 |
| Şekil 4.2.3 FRC-kemik teması ölçümü..... | 46 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.2.1 Gruplar arası 12. hafta sonraki yeni kemik-implant temas yüzdeleri.....46

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------------|---|
| FRC | : Fiberle güçlendirilmiş kompozit |
| FRC-C | : Örgü fiberle sarılmış fiberle güçlendirilmiş kompozit |
| DO | : Dişeti oluşu sıvısı |
| BİS-GMA | : Bisfenol a Glisidil Met Akrlat |
| MPa | : Mili Pascal |
| ISO | : International Organization for Standardization |
| TGF- β | : Dönüştürücü Büyüme Faktörü |
| FGF | : Fibroblast Büyüme Faktörü |
| PDGF | : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü |
| IL | : İnterlökin |
| IGF | : İnsülin Benzer Büyüme Faktörü |
| EGF | : Epidermal Büyüme Faktörü |
| CDGF | : Kondroblast Büyüme Faktörü |
| MDGF | : Makrofaj Kaynaklı Büyüme Faktörü |
| ECGF | : Endotelyal Büyüme Faktörü |
| BAG | : Bioaktif Cam |
| N | : Newton |
| Nm | : Newtonmetre |
| TIMP-2 | : Doku İnhibitör Metalloproteinaz-2 |
| MMP-2 | : Matriks Metalloproteinaz-2 |
| META | : Met Akrlat |
| UDMA | : Ürethan Di Met Akrlat |
| PMMA | : Poli Metil Met Akrlat |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis, konak inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonların, bir veya birçok patojene karşı oluşmasıyla başlayan, bağ dokusu ataçmanı ve alveoler kemik kaybı ile karakterize diş destek dokuları hastalığıdır¹.

Periodontitisin tedavisi, hastalığın primer etkeni olduğu düşünülen patojen mikroorganizmaların azaltılması veya eliminasyonu yönünde olmaktadır. Ancak hastalık durdurulsa da kaybedilen dokuların yeniden oluşturulması oldukça zordur¹.

Diş ve etrafındaki sert dokuyu oluşturan kemik dokusu, mineralize olmuş ekstraselluler matriks ile hücrelerin bir bütün oluşturduğu özelleşmiş bir bağ dokusudur². Periodontitis sonucu diş ve etrafındaki kemik dokusunda yıkım olmakta ve bu yıkım ile doğru orantılı olarak diş kayıpları söz konusu olmaktadır³. Kayıp kemik dokusunun ve diş fonksiyonlarının yeniden kazandırılması, yapılan tedavilerin başarı oranının yükseltilmesi amacıyla yeni ve kombine teknikler araştırılmaktadır. Bu noktada rejeneratif yöntemler kret ogmentasyonları ve nihayet dental implantlar tedavi yöntemleri olarak kullanılmaktadır⁴. Dental implant, diş kayıplarının telafisi için son yıllarda sıkça başvurulan yöntemlerden biridir. Dental implantlar genellikle metalden, metal olarak da zayıf titanyum ya da titanyum alaşımlardan yapılmaktadırlar⁵.

Intraoral kullanımda implant üzerine birçok yönden kuvvet gelmektedir^{6,7,8}. Kuvvetler genelde vertikal ve horizontal yönde olduğu gibi, gömülme ve burulma kuvvetleri şeklinde görülmektedir⁶. İmplant aksı dışında gelen deviasyon kuvvetlerine bağlı bükülme hareketi, aks yönünde gelen kuvvetlere göre, implant ve implant kemik ara yüzünde daha yüksek stres üretebilir^{6,9}.

İmplant yeri için doğru planlama ve optimum kusp eğimleri ile hazırlanan kuron, implantın aşırı yüklenmesini önleyebilir¹⁰. Aşırı bükülme hareketi, stres yoğunluğuna neden olabilir ve alveoler kemikte mikro çatlaklar, implantta kırıklar oluşturabilir¹¹.

Ağız içinde, okluzal kuvvetler diş pozisyonlarına bağlı olarak değişim gösterirler. Posterior bölgede maksimum çiğneme kuvveti 800–1000 N¹² iken, insizal bölgede okluzal kuvvet ortalamalarının 264 N' dan 379 N'a kadar değişiklik gösterdiği bulgulanmıştır^{13,14}.

Ayrıca, metal implant ve kemik arasında elastikiyet modül uyumsuzluğunun olması stres savunma etkisini oluşturur, bu da bazen kemik ve kemik kontakt kaybına sebep olabilir¹⁵. Bu nedenle de, kemik dokusuyla yakın elastikiyet gösteren materyallerin araştırılması ilgi çekmeye başlamıştır.

Elastikiyet modülünün düşürülmesiyle implantın mekanik özellikleri kemiğe ya da kemik özelliklerine yakınlaştırılabilir¹¹. Son zamanlarda yapılan araştırmalar bu yönde olup, elastikiyet modülünün kemiğe daha yakın olduğu modeller üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bunlardan biri de fiberle güçlendirilmiş kompozit (FRC) materyalidir.

Başta endodonti, periodontoloji, ortodonti ve implant destekli protezleri de içeren çeşitli dental uygulamalara kadar uzanan FRC dental ve medikal kullanımda oldukça yeni bir materyaldir¹⁶. FRC ışıkla sertleştirilen bir madde olup, bilindiği gibi ışıkla sertleştirilen maddelerde belli bir süre devam eden monomer salınımı sert ve yumuşak dokularda irritasyona neden olabilir. Bu nedenle bu tür maddelerin biyolojik uyumlulukları büyük önem taşır.

Genel tanım olarak; hasta veya zarar görmüş dokuların yerini alması ya da onarımı için vücuda implante edilmek üzere tasarlanmış olan materyallere biyomateryal adı verilir¹⁷. Biyomateryaller öncelikle dokularla biyouyumlu olmalıdırlar. Biyouyumluluk, bir maddenin, bir dokunun ya da organizmanın yaşamını veya sağlığını kötü yönde etkilemeden, kullanım amacına uygun işlev göstermesidir^{18,19,20,21}. Tıpta ve dişhekimliğinde kullanılan tüm materyaller dokularla temas halindedir ve hem materyalde hem de dokularda değişiklikler görülebilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar inert materyal terimini kabul etmemektedir¹⁷. Bu nedenlerden ötürü, diş hekimliğinde farklı içerikli birçok madde, araştırmacılar tarafından teknik özellikleri, kullanım özellikleri ve biyolojik özellikleri açısından incelenmekte ve en ideal madde bulunmaya çalışılmaktadır.

Her yeni geliştirilmiş maddenin, kısa ve uzun dönemde biyolojik uyumunun ne olduğu, yani temasta olduğu dokulara gösterdiği tepki, bu tepkinin derecesi ve dokuların buna karşı gösterdikleri yanıtın ne olduğu belirlenmelidir.

Yukarıda özetlediğimiz bilgilerin ışığında çalışmamızda; öncelikli olarak fiberle güçlendirilmiş kompozitlerin (FRC) kemik dokusu ile biyouyumluluğunun histopatolojik yönden araştırılması amaçlanmıştır.

Ayrıca, elastikiyet modülünün diş ve kemik dokularına yakın olan bu materyalin araştırmamızda yararlandığımız deney hayvanının fizyolojik ömürleri ölçütü dahilinde kısa ve uzun dönemdeki sonuçlarının da değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER VE KONU İLGİLİ ÇALIŞMALAR

2.1. Diş Kayıpları ve Tedavi Seçenekleri

Periodontitis, bakterilerin etkileri sonucunda dişetlerinde başlayan iltihabi olayın diş destekleyen dokulara yayılması ile gelişen enfeksiyöz bir hastalıktır^{22,23,24}. Hastalık kronik tabiatla olmakla birlikte kısa aktif dönemler ve daha uzun pasif dönemlerle seyreden devirsel karakterdedir. Yıkımın gerçekleştiği aktif dönemler birkaç günle birkaç hafta sürerken, pasif dönemler birkaç hafta ile birkaç yıl sürebilir. Pasif dönemlerde yıkım olduğu gibi bir miktar tamirde olabilir. Klinik olarak; cep oluşumu, ataçman kaybı, radyografta alveoler kemik kaybı, dişetinde başta ödem olmak üzere çeşitli derecelerde iltihabi lezyonlar, sondalamada kanama, DOS (dişeti oluğu sıvısı) artışı gibi çok çeşitli diagnostik yöntemlerle teşhis edilebilir^{22,25,26,27,28,29}.

Periodontitis tüm toplumlarda çok yaygın olarak görülen hastalıklardan birisidir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, her dört kişiden üçünde periodontal hastalık varlığı tespit edilmiştir^{29,30,31}. Diş kayıp sebeplerinin en önemlileri arasında çürük ve periodontal hastalık gelmektedir. Dünyada diş kayıp sebepleri arasında periodontitis (%18-35) çürükten sonra (%27-61) ikinci sırada bulunmaktadır. Periodontal sebepler bazı ülkelerde (Ürdün, Singapur, Kanada) çürüğün önüne geçmektedir^{32,33,34,35}. Ülkemizde Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada, diş kayıplarının %73,5'nin diş çürüklerinden, %21,4'nün ise periodontal sebeplerden kaynaklandığı bulunmuştur^{36,37}. Periodontal sebeplerden dolayı oluşan diş kayıp oranı 40 yaşından sonra % 60'lara çıkmaktadır^{36,37}.

Bu diş eksikliklerinin tedavilerinde sıklıkla konvansiyonel yöntemlerden olan, hareketli tam veya bölümlü protezler ile sabit protezlerden yararlanılır. Bu konvansiyonel tedavi seçeneklerine ek olarak son yıllarda implantoloji, yeni bir diş eksikliği tedavi yöntemi olarak eklendi.

Dental implantlar, hastalara estetik ve fonksiyon olarak büyük bir rahatlık sunarken, kaybedilen dişlere en yakın doğal şartların iadesi gibi büyük bir üstünlüğe sahiptir. Kullanım alanları gün geçtikçe artan implantlar uygulandığı yörelere göre³⁸;

- 1- Kemik içi (endoosseöz) implantlar
- 2- Submukozal implantlar
- 3- Subperiosteal implantlar
- 4- Transdental (endodontik) implantlar
- 5- Transmandibular implantlar.

Endoosseöz implantlar osseointegrasyondaki artan gelişmelerle birlikte günümüzde en yaygın kullanılan implantlardır^{39,40,41,42}. Endoosseöz implantlar şekillerine göre^{42,43};

1.Silindirik İmplantlar

*Yıvli implantlar

*Hollow-basket implantlar

*Düz yüzeyli implantlar

2. Blade tipi implantlar

3. Ramus tipi implantlar

4. Disk tipi implantlar, olmak üzere sınıflandırılmışlardır.

Bir implantta öncelikli olarak aranan özellikler şunlardır:

1- Biyolojik olarak doku dostu (Biyouyumlu) olmalıdır.

2- Vücut sıvılarında fiziksel ya da kimyasal olarak değişime uğramamalı, çözünmemeli, şişmemeli, korozyona ya da absorpsiyona uğramamalıdır.

3- Basınç altında fiziksel değişim göstermemelidir.

4- Toksik, alerjik ve iritan olmamalıdır.

5- Yapımı ve sterilizasyonu kolay olmalıdır.

6- Ekonomik olmalıdır.

7- Uygulanması kolay olmalıdır^{42,44,45,46,47}.

2.2 Fiberle Güçlendirilmiş Kompozitler (FRC) Hakkında Genel Bilgiler:

Klinik dişhekimliğinde fiberler 35 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır. 1960 ve 1970'lerde standart tip polimetilmetakrilat protezler cam ya da karbon fiberlerle güçlendirilmişlerdir^{48,49,50}. 1980'lerde sabit protezlerde, ortodontik apareylerde ve splintlerde kullanılmaya başlanmıştır^{51,52,53,54,55}. Önerilen yöntemlerin çoğu fiberlerin dental rezinlere sezgisel olarak manüel yerleşimini kapsar. Serbest fiberlerin manipülasyonunun zor olması, açıkta kalması muhtemel liflerin dokulara zarar verebilmesi ve temizlenme zorlukları bu yaklaşımı elverişsiz hale getirmiştir. Bu beklentinin altındaki mekanik sonucun iki nedeni vardır. İlki, dental rezin içinde bulunan gerçek fiber miktarı düşüktür, yaklaşık hacmin %15'inden azdır. (endüstriyel ürünler %50 veya %70 kadar fiber hacmi içerebilirler). İkincisi, fiberle güçlendirme teorideki kadar etkin değildir, çünkü rezindeki zayıf nemlendirilmiş fiber demetleri fiber ve rezin arasındaki alanı yetersiz doldurmakta hatta boşluklara neden olmaktadır.

Test süresince, etkin doldurma fiber-matriks ara yüzünde değil matriks içinde hataya neden olmaktadır⁵⁰.

1980'lerin sonlarında, dental araştırmacılar etkin doldurmanın ve fiber demetlerinin rezindeki tam yerleşmesinin önemini anlamışlar ve diş hekimliğinde uygun teknikleri geliştirmeye başlamışlardır. Böylece iki yaklaşım geliştirilmiştir. İlkinde, dişhekimliği veya laboratuvar teknisyeni düşük akışkanlığı olan rezine fiber demetlerini manüel olarak yerleştirmekte olup bu uygulama tam bir nemlenme sağlasa da, uygulama kullanışlı olmayıp prosedür de ek aşamalar gerektirmektedir. Ancak, fiberler ve rezin seçiminde çok yönlülük sunabilmesi gibi bir avantaja da sahiptir. Diğer alternatif yaklaşım ise; fiber demetlerini kontrollü bir yapım süreci ile önceden gömerek kullanmaktır. Pek çok yapım parametreleri son fiber boyutlarını ve içeriğini kontrol eder. Bu kompleks süreç parametreleri yüksek fiber içeriğine, tam nemlenmeye, minimum boşluk içeriğine ve önceden gömülü fiberlerin karşılıklı boyutlarının kontrolüne olanak verir. Dental uygulamalara yönelik önceden gömülü fiberlerin ilk deneyimlerinden bazıları camla güçlendirilmiş termoplastiklere dayanmaktadır⁵⁶. Araştırmacılar, fiber kompozitlerin mekanik kırılmasından kaynaklanan hata oranını % 6 olarak bildirmekte ve bu materyallerin fiziksel özelliklerinin klinik uygulama için yeterli olduğu yolunda görüş bildirmektedirler⁵⁰.

Kompozit rezinler organik polimer bir matriks (taşıyıcı faz) ve matriks içinde dağılan inorganik partiküllerden (dağılan faz) oluşurlar. Fiberleri bir arada tutan epoksi resin matriks, yüksek bir değişim değerine ve çapraz bağlantı yapısına sahiptir⁵⁷. Bazı cam fiber postlarda fiberler BIS-GMA (Bisfenol a Glisidil Met Akriyat) bazlı resin matriks içinde yer alırlar⁵⁸. Taşıyıcı fazın yani polimer matriksin polimerizasyonu materyalin sertleşmesini sağlar. Polimerizasyon ısı, ışık ve kimyasal olarak gerçekleşir. Maksimum polimerizasyon sırası ile ısı, ışık ve son olarak kimyasal olarak elde edilir. Fiber ile güçlendirilmiş materyallerin fiziksel özellikleri sadece matriks ve fiberin tabiatına bağlı olmayıp, bu komponentlerin iç yüzeyi arasındaki bağlanma dayanıklılığına, fiber uzunluğu, oryantasyon ve konsantrasyon gibi güçlendirmenin geometrisine bağlıdır⁵⁹. Bir polimer matrikse fiberlerin ilavesi; dayanıklılık, kırılma tokluğu, sertlik ve yorulma direnci gibi mekanik özelliklerde önemli bir artışa neden olur⁶⁰. Fiberler ile resin matriks arasında kesintisiz ve boşluksuz bir bağın olması gerekir. Yapıya eşit oranda dağılmış ve paralel dizilmiş fiberler, matriks ile boşluk kalmayacak şekilde kenetlendiğinde klinik başarı beklenir⁶¹. Geleneksel dişhekimliği

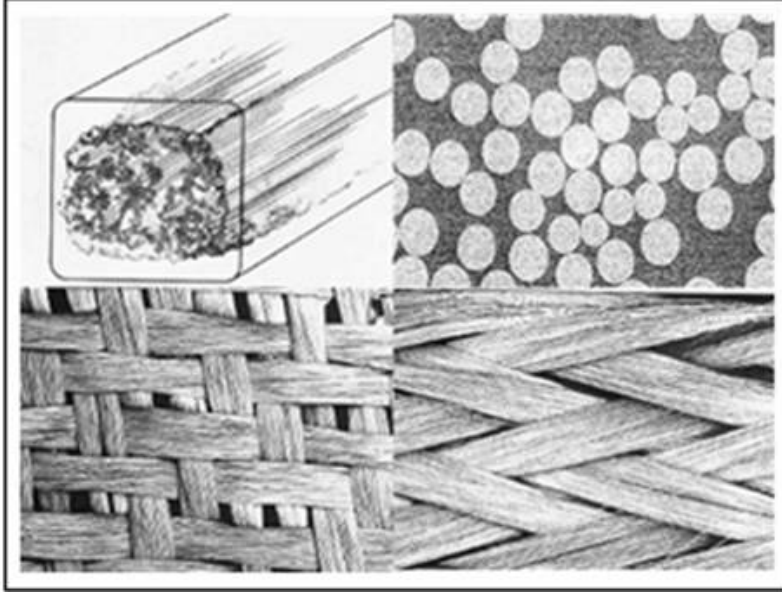
materyalleri ile kıyaslandığında FRC'nin mekanik özellikleri daha karmaşıktır. Dental alaşımlar daha uniform, isotropik ve homojen yapıda iken, FRC'ler heterojen ve unisotropiktir⁵⁰. Düzensiz fiberlerde, fiberlere paralel gelen kuvvetlerdeki dayanma kuvvetleri en yüksek iken, fiber akslarına dik gelen kuvvetlerde daha zayıftırlar⁵⁰.

Cam fiber postlar farklı tipteki camlardan yapılabilir. Elektriksel cam (E-cam), (SiO₂, CaO, B₂O₃, Al₂O₃) diğer bazı alkali metal oksitlerin bir karışımı olan amorf fazdaki cam tiplerinden en sık kullanılanıdır. Yüksek-dayanıklı cam (S-cam) ise amorf yapıda olup içeriği de farklıdır. Cam fiber postlar, kuartz fiberlerden de oluşabilir. Kuartz, saf silikanın kristalize formudur. Düşük termal genleşme katsayısına sahip inert bir materyaldir⁵⁰. Son yıllarda üretilen FRC postlardaki polimer ağ, rezin matriks içinde silanlanmış cam fiberlere sahip materyallerden oluşmaktadır⁶¹.

Daha çok protetik ve endodontik tedavilerde kullanılan fiber ile güçlendirilmiş kompozit materyali pek çok alanda metallere alternatif olmuştur^{62,63}.

Bükülme göstermeksizin büyük kuvvetlere karşı koyabilen yapılar, yüksek rijiditeye sahiptir⁶⁰. FRC'nin bükülme dayanımlarının ortalama 600 MPa olduğu bilinir. Qualtrough ve arkadaşlarının⁵⁶ belirttiğine göre kısa ve sıralı fiber içeren bir materyalin elastiklik modülünün radiküler dentine benzerliği Viguie ve arkadaşları⁵⁰ tarafından saptanmış olup, post-kor yapılar için uygun bulunmuştur. Dentinin elastiklik modülü 18,6 MPa'dır^{57,60}. Otl ve arkadaşlarına⁶⁴ göre bu değer 14 ila 18 MPa arasındadır. Dentine benzerlik yapısal uyumluluk olarak ifade edilebilir. Bu benzerlik stresin soğurulmasını sağlar. Karbon fiber postlar epoksi resin matriks içine daldırılmış karbon fiberlerden oluşmuş olup, uygulanan stresin yönüne bağlı olarak farklı elastik davranış yapısı sergileyebilir. Fiberlerin anizotropik yapıda olmasından ötürü farklı açılarda test edildiğinde, elastiklik modülü değişmektedir. Örneğin postun uzun aksına yaklaşık 35° açıda kuvvet uygulandığında karbon fiberin elastiklik modülü yaklaşık 21 MPa olur⁵⁰. Ancak metallerin ortalama 200 MPa ve seramik postların ortalama 150 MPa ölçülen değerleri göz önüne alındığında fiber postların, açılı kuvvetler altında dahi dentinin elastiklik modülüne çok yakın değerlerde olduğu görülmektedir^{50,59,65,66,67,68}.

Bazı cam fiber ile güçlendirilmiş postlar imal işleminde gerilim altında ön strese tabi tutulur. Resin içinde ıslatılarak polimerize edilir. Resinin yerleşiminden sonraki ışınlama esnasında gerilme altındaki fiberler gevşer. Bundan dolayı bükülme kuvvetine maruz kalan bir postta oluşan çekme stresi kolaylıkla absorbe edilebilir⁵⁹.



Şekil 2.2.1 Dzensiz ve örgü fiberlerin şematik görünümü¹⁶.

Fiberle güçlendirilmiş kompozit materyalleri en az iki farklı yapıdan oluşur⁵⁰. Kompoziti güçlendiren içerikleri, sertlik ve kuvvet sağlar. Etrafındaki matriks güçlendirmeyi destekler ve kullanılabilirliğini sağlar. Bileşenler metal, seramik ya da polimer olabilir, dental uygulamalarda, polimerik ya da rezin matriks cam, polietilen ya da karbon fiber ile güçlendirilmiş rezinler olabilir⁵⁰. Fiberler birçok düzen içinde yerleştirilebilirler. Dzensiz, uzun, devamlı ve paralel olanlar en çok kullanılanlardır. Bunları örgü ve braid fiberler izlemektedir (Şekil 2.2.1).

Dzensiz fiberlerde, fiberlere paralel gelen kuvvetlerdeki dayanma kuvvetleri en yüksek iken, fiber akslarına dik gelen kuvvetlerde daha zayıftırlar⁵⁰.

2.3. Dental İmplantlarda Biyoyumluluk Tanımı

Biyoyumluluk; bir maddenin dokunun biyolojik fonksiyonlarıyla, toksik ve zararlı etkiler göstermeden uyumlu olabilmesi durumudur⁵. İdeal olarak oral kavite içinde kullanılan dental materyaller tüm oral dokular için zararsız olmalıdır. Bununla birlikte sistemik veya lokal toksisiteye, mutajeniteye veya kanserojenik etkiye neden olmamalıdır. 1960'lerde önemle üzerinde durulan bir konu haline gelen daha inert ve kimyasal olarak daha uyumlu materyallerin kullanımı konusu 1970'lerde "biyomateryal ya da taşıyıcıya minimal zarar veren" anlamına gelen "biocompatibility" yani biyoyumluluk teriminin keşfi ile bugünkü şeklini almıştır⁶⁹.

Biyouyumluluk, diş hekimliğinde kullanılan materyallerin tedaviye başlarken hedeflenen sonuçlara ulaşılmasıyla elde edilecek olan başarı oranını etkileyen bir risk faktörüdür. Bu nedenle başarıyı etkileyen tüm faktörler incelenmeli ve risk oluşturan unsurlar ortadan kaldırılmalıdır. Biyouyumlulukta bu faktörlerden birisi olarak dikkate alınmalıdır^{68,69}.

Kullanılan materyalin biyouyumluluğunu etkileyen bazı faktörler vardır. Bu faktörlerden kimyasal faktörler; materyalin yapısı nedeniyle ihtiva ettiği kimyasal türlerin çok çeşitli olması, salınan kimyasalların miktarının tahmin edilmesinde güvenilir sonuçların elde edilmesini engellemesidir. Bu nedenle, materyalin biyouyumluluğu çoğu zaman deneysel olarak tanımlanır. Bununla beraber fiziksel faktörler de materyallerin biyolojik uyumluluklarını etkilemektedir^{16,69}.

Bütün bunların ışığında, kullanılan materyallerin biyouyumlulukları büyük önem taşır. Günümüzde kullanılmakta olan materyallerin, biyouyumluluklarına dair yapılan çalışmalar, bu maddelerin canlı dokularda kullanımlarının doğuracağı sonuçları araştırmaktadır⁶⁹.

2.4. Dişhekimliği Materyallerinin Biyolojik Değerlendirme Yöntemleri

Dişhekimliğinde kullanılan materyaller çevresindeki dokular ile temas ettiklerinde irritasyona neden olabilirler. Yapılan çalışmalarda amaç; irritasyonun derecesini saptamak, ne kadar süre devam ettiğini ve hangi materyallerin tolere edilebilir olduğunu belirleyebilmektir. Dental materyallerin biyolojik değerlendirilmelerinde kullanılan metotları standardize etmek için, ISO 10993 şeklinde yayımlanmış olan biyolojik testler şöyle gruplandırılmıştır^{69,70,71}.

• Başlangıç Testleri

Kısa dönem sistemik toksisite testleri: Oral yolla

Akut sistemik toksisite testleri: intravenöz yolla

Hemoliz testi

Ames' mutajenisite testi

Styles' hücre transformasyon testi

Dominant letal test

Sitotoksisite testi (kromium salınımı)

Sitotoksisite testi (moleküler filtre)

Sitotoksisite testi (agar besiyeri)

• İkincil Testler

Cilt altı implant testi

Kemik implant testi

Sensitizasyon testi

Oral müköz membran irritasyon testi

• Kullanım Testleri

Oral müköz membran irritasyon testi

Pulpa ve dentin testi

Pulpa kuafajı ve pulpotomi testi

Endodontik kullanım testi

Kemik implant kullanım testi

Modern tıp ve dişhekimliğinde her madde klinik kullanımından önce biyoyumluluk yönünden incelenmelidir^{69,72,73}. Basit testlerle bu materyallerin biyolojik özelliklerinin saptanması güçtür. Çünkü kullanılacak materyalin biyoyumluluğunu belirleyen birçok faktör vardır. Bu faktörlerden bazıları; hücre ve doku uyumluluğu, genotoksisite, mutajenik özellik, karsinojenik özellik veya antimikrobiyal etkenler olarak sayılabilir. Ayrıca intraoral kuvvetlere karşı mekanik stabilite gibi fiziksel, korozyona yeterli direnç gibi kimyasal özelliklerin tespiti için *invivo* ve *invitro* deneylerin de yapılması gerekir^{18,69}.

ISO'ya (Uluslararası Standartlar Teşkilâtı) göre kan dolaşımı ile doğrudan veya dolaylı yoldan teması olan maddelerin biyolojik açıdan incelenmesi bir zorunluluktur. Standardizasyona göre, periodontal dokular gibi canlı dokularla temas edecek her materyalin, biyolojik uyumluluk açısından araştırılması şart koşulmuştur^{69,71}.

Bu sebeple, kullanılan materyallerin periodontal dokularda oluşturabileceği reaksiyonlar, bu materyallerin deney hayvanlarının cilt altı dokularına veya kemik içine implante edilmesi yöntemiyle araştırılmaktadır²⁰.

Materyallerin temel biyolojik etkilerinin incelenmesinde *invivo* çalışmalardan yararlanılmaktadır. Daha kompleks bir deney modeli olan hayvan çalışmalarında rol oynayan faktörler, *invitro* yöntemlerde sağlanamayabilir.

2.4.1. Dişhekimliği Materyallerinin Sitotoksik Değerlendirmeleri:

İnvitro değerlendirme metotlarından biri olan sitotoksisite testleri, kullanılan materyallerin uygulandıkları yörelerdeki hücelere olan etkilerin incelenmesinde kullanılmaktadırlar⁶⁹.

Sitotoksik testler için kullanılan teknikler sentetik kültürlerin bulunmasıyla çok daha farklı hale gelmiştir ^{20,69}. Günümüzde bu test yönteminde farklı metotlar uygulanmaktadır.

Bunlara örnek olarak;

- a) Boyden kabında lökosit migrasyonu,
- b) Maddelerin fibroblast veya 'HeLa' hücre kültürlerinde, hücreler üzerindeki etkileri,
- c) Radyoaktif maddelerle işaretlenmiş hücre kültürleri ,
- d) Agar ile kaplanmış doku kültürleri
- e) Milipor filtreler (milimetrenin 1/1000'i çapında porları olan filtre diski) üzerinde tek tabakalı fibroblast kültürleri sayılabilir^{21,69,72,73,74,75,76,77}.

Yapılan bazı çalışmalarda invitro test yönteminde kullanılan hücre kültürlerinin, sadece hücrelerde oluşabilecek zararlı etkileri belirleyebildikleri, doku tamiri konusunda bir fikir veremedikleri ve canlı dokuda oluşacak iltihabi yanıtın incelenmesine olanak sağlamadıkları bildirilmiştir^{69,77}. İnvivo çalışmalarda kullanılan implantasyon yönteminde ise dokunun zarar görmüş kısmının tamirinin de incelenmesinin mümkün olduğu bildirilmiştir^{69,71}.

Lokal doku cevabının materyalin biyouyumluluğunun değerlendirilmesinde en önemli ölçüt olduğu bildirilmiştir^{69,78}. İltihabi ve immünolojik yanıtların gözlemlenebilmesine olanak sağlaması, cilt altı bağ dokusu ve kemik içi implantasyon testlerinin hücre kültürü testlerine göre bir üstünlüğüdür^{69,79}.

Dişhekimliği malzemeleri ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda ise implantasyon testleri ile hücre kültürü testleri arasında bir bağ olup olmadığı incelenmiş ve sonuçta böyle bir bağlantının olmadığı bildirilmiştir^{69,79,80,81}. İnvitro deneylerin kullanılmasının avantajları daha kolay kontrol edilebilir olmaları, daha düşük maliyetli oluşları, tekrarlanabilirliklerinin kolay oluşu ve uygulanmalarının daha basit oluşu şeklinde sıralanabilir^{20,69,82}.

2.4.2. Cilt ve Kas İçi İmplantasyon Yöntemi:

Yapılan farklı çalışmalarla ratların cilt altı bağ dokularına implantasyon yöntemi kullanılarak materyallerin biyouyumlulukları test edilmeye çalışılmıştır. Bu yöntem kemik içi implantasyon yöntemine göre daha kolay ve basit bir cerrahi teknikle uygulandığı için tercih edilmektedir. İmplantlar sıklıkla küçük laboratuvar hayvanlarının sırt bölgelerindeki cilt altı bağ dokusuna uygulanırlar^{20,69}. İmplantların yerleştirilmesi cerrahi insizyonla yapılırken, infeksiyon riskini en aza indirmek için insizyon alanı tıraşlanır ve tüyden arındırılır. Bu alan daha sonra antiseptik solüsyonla temizlenir.

Uzun dönem kas içi implantasyon yöntemi, kas hareketliliğinin neden olduğu mekanik irritasyon sebebiyle çalışmalarda sık olarak tercih edilmemektedir^{20,69}.

Cilt altı dokulara yapılan implantasyonlarda, implantasyon bölgelerinin periodontal dokulardan farklı olması, sadece yumuşak dokuları içermesi, uygulanan implant bölgelerinde implantlara karşı oluşan reaksiyonların tamamının değerlendirilmesinde yeterli değildir. Bununla beraber cilt ve kas içine implantasyon yönteminin, uygulanan implantların bazı biyolojik özelliklerinin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği savunulmuştur^{69,82}.

2.4.3. Kemik İçi İmplantasyon Yöntemi:

Kemik içi implantasyon yöntemi, dental materyallerin biyolojik değerlendirilmelerinde kullanılan çeşitli metotlardan biridir⁶⁹. Yapılan çalışmalarda farklı hayvanların mandibula, femur, tibia gibi farklı kemik bölgeleri kullanılmış ve en uygun implantasyon modeli geliştirilmeye çalışılmıştır. Cilt ve kas içine uygulanan implantasyonlar ve kemiğe yapılan implantasyonlar karşılaştırıldığında, gerek uygulanmaları, gerekse değerlendirilmeleri açısından farklı üstünlük ve sakıncalara sahip oldukları görülmüştür. Kemik içi implantasyonlarda kemik defektinin hazırlanması, cilt altı bağ dokusuna implantasyonlara oranla daha fazla doku hasarına sebep olacaktır ve uygulanan cerrahi prosedür daha zordur^{69,83,84}. Bununla beraber bağ dokusu implantasyonları ile karşılaştırıldığında, kemik içi implantasyonlarda, implant stabilitesinin sağlanabilir oluşu bir avantajdır^{69,85}.

Femur ve tibia, materyallerin kemik iliğine yerleştirilebilmesine ve kortikal kemikle temasta olmasına olanak sağlar, mandibula ise alveoler kemiğe ve kemik iliğine teması sağlar^{69,79}. Bununla birlikte uzun kemiklerin mandibulaya göre farklı yapıları (daha az trabekül ve daha fazla kırmızı kemik iliği) vardır. Bu nedenle iyileşme

reaksiyonları farklı olabilir ^{69,78,84}. Periodontal ligamentten gelen doku primer olarak dental iyileşmeden, endostealden gelen doku kemiksel iyileşmeden sorumludur ^{69,79}. Endokondral kemikleşme uzun kemiklerin metafizel alanlarında aktifken, diyafizel alanlarında aktif değildir. Bu nedenle diyafizel kemik alanlarında sadece yabancı materyallere karşı oluşan reaksiyonel kemik yapımı beklenir ^{69,86}.

Biyouyumlulukları incelenen materyallerin kemik dokuya implantasyonu sonrası çeşitli zamanlarda dokuda meydana getirdikleri değişiklikleri incelemek için belirli sürelerde deneklerin sakrifikasyonu gerçekleştirilir. İmplantasyonun yapıldığı yöre çıkartılıp, histopatolojik incelemeler yapılır.

2.5. Kemik ve Yapısal Bileşenleri

2.5.1. Kemik Dokusu

Kemik dokusu, yapısında bulundurduğu farklı hücrelerin ve ara maddelerin üzerine organik ve inorganik tuzların çökelediği, böylece sağlamlık ve esneklik gibi fiziksel özellikler kazanmış ileri derecede özelleşmiş bir bağ dokusudur ^{69,87}.

Kemik 4 mikro yapısal bileşenden oluşur ^{69,88}:

- Hücreler
- Organik matriks
- İnorganik matriks
- Çözünebilen sinyal faktörleri

Mikro yapısal bileşenlere periost ve endosteal tabakaları da dâhildir ^{69,89}.

Bu mikro yapısal bileşenler iki farklı makro yapıya dönüşür ^{69,89,90}:

- Kortikal kemik
- Kansellöz kemik

2.5.2. Kemik Dokusunun Mikro Yapısal Bileşenleri

Yapısal anlamda kemiğin fizyolojik faaliyetlerinin idamesinde farklı hücreler görev alır. Kemikte her biri ayrı fonksiyona sahip iki farklı hücre vardır ^{69,88,89}:

- Osteojenik hücreler
- Osteoklastlar

Osteojenik hücreler, kemiğin oluşmasından ve devamlılığının korunmasından sorumlu olan osteoprogenitörlerden yani preosteoblastlar, osteoblastlar, osteositlerden oluşur ^{69,89,90}.

Osteoprogenitör hücreler iki tiptir. Birincisi, preosteoblastlardır. Bu hücrelerden osteoblastlar gelişir. Diğerleri ise osteoklastlara öncülük eder. Özelleşmiş kemik hücreleri kemiğin oluşumundan, rezorpsiyonundan ve kemik yapısının devamlılığının sağlanmasından sorumludur. Osteoprogenitör hücreler tüm yaşam boyunca kondroblast, osteoblast ve osteoklastlara farklılaşma potansiyellerini korurlar^{69,91}.

Osteoblastlar, farklılaşmış mezenkimal hücrelerden ve osteoprogenitör hücrelerden olmak üzere iki yolla gelişir^{69,87}. Cerrahi müdahale veya travma sonrasında kemik yaralandığında lokalize hücreler embriyojenik safhaları taklit ederek kemiğin şeklini ve işlevini korumaya çalışırlar^{69,88}.

Kemik iliğindeki mezenkimal kök hücreler de tamir olayındaki hücrelere yardım eder. Bu multipotansiyel hücreler beslenme, spesifik büyüme faktörleri, damarlanma ve mekanik stabilite gibi çevresel koşullara bağlı olarak kıkırdak oluşturacak kondrositlere veya kemik oluşturacak osteoblastlara dönüşebilir^{69,92}.

Osteoblastlar, metabolik olarak aktif salgılayıcı hücrelerdir. Osteoblastlar %90 oranında Tip I ve az miktarda Tip II kollajen salgılamalarının yanı sıra kemik mineralizasyonu için önemli olan kollajen yapıda olmayan proteinler ve sitokinler de salgılar^{69,93}.

Osteoblastlar, kemik trabeküllerinin yüzeyinde yer alarak osteoid sentezlerler. Kemik matriksi olan osteoid, kalsifikasyona uğrayarak hidroksiapatit kristallerini oluşturur. Bu süreç sırasında bazı osteoblastlar kemik içinde kalarak osteosite dönüşür^{69,88}.

Kemik iliğinde bulunan granülosit-makrofaj prekürsörleri dolaşıma monosit olarak katılırlar ve bazı senkronize olmayan füzyonlar sonucunda osteoklastlara dönüşürler. Makrofajlardan farklı olarak, kıvrımlı sınırları ve kalsitonin reseptörleri vardır. Asit fosfataz üretirler. Osteoklastlar kemik yüzeyinin enzimatik yıkımından sorumludurlar^{69,87}.

Kemiğin mikro yapısını oluşturan bileşeklerden biri olan matriks, organik ve inorganik tuzlardan oluşur. Kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %35'i organik matrikstir. Organik matriksin ana bileşeni tip I kollajendir (%90) ve kalanı da kollajen olmayan bileşenlerdir (%10). İnorganik matriks ise kemiğin mineralize kısmıdır, kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %60-70'ini oluşturur⁷¹. İnorganik maddelerin içeriğinde özellikle kalsiyum ve fosfat oranı yüksektir. Ayrıca bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da bulunur^{69,88,89}.

Kemiğin mikro yapısını oluşturan bileşenlerden bir diğeri ise çözünebilen maddelerdir. Bunlardan iltihap ve doku tamirinden sorumlu olan dönüştürücü büyüme faktörüdür (TGF- β). Kemik rejenerasyonunu stimüle eden ise fibroblast büyüme faktörüdür (FGF).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF), kemik oluşumu üzerine uyarıcı etkileri bulunmaktadır. İnterlökinler (IL) fibroblast çoğalması ve kollajenaz üretimi ile ilgilidir. İnsüline benzer büyüme faktörü (IGF), IGF-II iskelet büyüme faktörü olarak da bilinir. Epidermal büyüme faktörü (EGF), kemik yüzeyinden ayrılan hücrelerin remineralizasyonunu hızlandırır. Kondroblast büyüme faktörü (CDGF), makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (MDGF) ve endotelyal büyüme faktörü (ECGF) de diğer çözünebilen maddelerdir^{69,88,89}.

Periost, eklem yüzeyleri dışında kemiğin dış yüzeyini örten bağ dokusu tabakasıdır. Endost ise kemiğin içindeki bütün boşlukları örter ve tek katlı yassı osteoprogenitör hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur. Periost ve endostun temel işlevleri; kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarım için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız olarak sağlamaktır^{69,94}.

2.5.3. Kemik Dokusunun Makro Yapısal Bileşenleri

Kemik dokusu primer kemik dokusu (örgü kemik) ve sekonder kemik dokusu olmak üzere iki bileşenden oluşur. Primer kemik, embriyolojik gelişim sürecinde ve onarım işlemlerinde ilk ortaya çıkan kemik türüdür^{69,95}. Sekonder kemik dokusu ise yetişkinde bulunur^{69,90}. Bu lameller yapı, kortikal (kompakt) ve kansellöz (spongiöz veya trabeküler) kemik olarak iki farklı yapıdadır. Kortikal kemik iskelet sisteminin % 80'ini ve kemiklerin iç ve dış tabakalarını oluşturur. Kansellöz kemik ise kortikal kemik arasında sıkışmış süngerimsi kemiktir^{69,89}.

2.6. Kemik Dokusunun Onarımı

2.6.1. Kemik Dokusunun İyileşmesi

Kemik dokusunun iyileşmesi sırasında meydana gelen fizyolojik reaksiyonlar, bozulmuş olan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kemik skar dokusu oluşturmaz ve yeniden şekillenme ile iyileşir^{69,86}.

Bu iyileşme ve onarım üç evrede gerçekleşir^{69,94}:

- Yangı (İnflamasyon) fazı
- Onarım (Reperasyon) fazı
- Yeniden şekillenme (Remodelling) fazı

2.6.2. İnflamasyon Fazı

Çeşitli ekzojen ve endojen uyarıların canlı dokuda oluşturduğu zedelenmeye karşı vaskülarize bağ dokusunda oluşan kompleks reaksiyona iltihap adı verilir. İltihap hücre zedelenmesini ortaya çıkaran nedeni ortadan kaldırmaya ve zedelenen dokuda iyileşmeye yol açacak bir seri moleküler hücresel olayı kapsar^{69,96}.

İltihap; dolaşımdaki hücreler, kan damarları, plazma ve bağ dokunun hücresel-hücre dışı elemanlarının katılımıyla oluşan bir cevaptır. Dolaşımdaki hücreler nötrofil, monosit, eozinofil, lenfosit, bazofil ve trombositlerden oluşmaktadır. Bağ dokusu içinde fibroblastlar, kan damarlarının hemen çevresinde mast hücrelerinin yanı sıra makrofaj ve lenfosit yer alır. Hücre dışı matriks, yapısal fibröz proteinler (kollajen, elastin), adeziv glikoproteinler (fibronektin, laminin, non fibriller kollejen, tenazkin vb.) ve proteoglikanlardan oluşur. Bazal membran adeziv glikoproteinler ve proteoglikandan oluşan özelleşmiş hücre dışı matrikstir^{69,96}.

Akut iltihap, hasar oluşturan etkenlere karşı hemen oluşan bir yanıttır. Üç ana komponenti vardır^{69,96}.

- a) Kan akımının artışına yol açan damar çaplarında artış.
- b) Plazma proteinlerinin ve lökositlerin dolaşım dışına çıkmasını sağlayan damarlarda yapısal değişiklikler.
- c) Lökositlerin migrasyonu ve hasar oluşan bölgede birikmesi.

Hasar oluşturan uyarılar devam ederse tam iyileşme gerçekleşemez ve kronik iltihap oluşur. Hasar oluşturan uyarılar kısa süreli olduğunda ve devam etmediği varsayılırsa olaylar şu aşamalardan oluşur^{69,96}:

- Doku hasarı
- Akut iltihap
- Eksüda
- Eksüda organizasyonu
- Granülasyon dokusu
- Fibröz skar.

Eğer hasar oluşturan uyarılar devam ederse doku nekrozu, organizasyon ve tamir bir arada gerçekleşmiş olacaktır. Akut iltihaba ek olarak bağışık yanıtın spesifik savunma mekanizmaları aktive olacak ve sonuçta dokuya lenfositler dolacaktır.

Etkilenen doku alanından hazırlanan kesitlerde nekrotik doku debrisleri, akut iltihabi eksüda, damarsal ve fibröz granülasyon dokusu, lenfoid hücreler, makrofajlar ve kollajenöz skar izlenir. Bu durum kronik iltihap olarak isimlendirilir ve uyaran ortadan kaldırılıncaya kadar devam eder^{69,96}.

Kronik iltihapta hücrel immün mekanizmalar baskın rol oynar. Akut iltihapta polimorfonükleer lökositler anahtar hücre iken kronik iltihapta lenfoid hücreler ve makrofajlar baskın hücrelerdir^{69,96}.

Bu dönem özetle vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, pıhtı oluşumu (hemostaz), fagositoz (lökositoz), yeniden damarlanma ve granülasyon dokusunun sentezini içerir. İltihabi dönem devam ettiği sürece, hematoma organize olur, fagositler ve lizozomal mekanizma ile nekrotik dokular uzaklaştırılır. Fibroblastların bölgeye gelmesi ile onarım fazı başlar^{69,96}.

2.6.3. Onarım Fazı

- İlk 72 saat: Kan pıhtısı oluşumu ve trombosit aktivitesi
- İlk 4 hafta: Granülasyon dokusu oluşumu; anjiyogenez ve fibroplazi
- 3 hafta – 2 ay arası: Örgü kemik oluşumu
- 2 ay – 4 ay arası: Lameller kemik ile yer değişimi
- 4 aydan sonra: Devam eden kemik yeniden şekillenmesi⁹⁷.

2.6.4. İmplantasyon Alanında Pıhtı Oluşumu

İmplantasyon işleminden kaynaklanan travma sonucu hemoraji oluşur. İmplant yüzeyi ile cerrahi olarak hazırlanan implant sahası arasında kan ile dolan tipik bir boşluk oluşmaktadır. Temasa bağlı olarak, implant yüzeyi plazma proteinlerinden oluşan bir tabaka ile kaplanır; bunu trombosit adezyonu, aktivasyonu ve degranülasyonu izler. Hızlı bir fibrin pıhtısı oluşumu, aktive olan koagülasyon mekanizmasından kaynaklanır⁹⁸. Pıhtı daha fazla kanama olmasını önleyen fiziksel bir bariyer görevi görmektedir. Trombosit aktivasyonu, yara iyileşmesinde kritik önemi olan gelişim faktörleri ve sitokinlerin salınımına neden olur. Böylece, osteojenik hücrelerin implant yüzeyine doğru göçünü sağlayan kemotaktik bir gradyan oluşur. Hücreler, peri-implant yara sahasında, fibrin ve diğer proteinlerden oluşan biyolojik bir matriks içinde hareket

ederler. Pıhtı, gelişim faktörleri ve sitokinlerden oluşan bir rezervuar görevi görürken hücre göçü için geçici bir matriks sağlar. İmplant yüzeyinin doğası, başlangıçtaki kan ve implant etkileşimleri üzerinde pek çok açıdan etkilidir. Çünkü protein ve trombosit cevapları implantın fiziksel özelliklerindeki ufak değişimlere oldukça hassastır. Trombosit aktivasyonu, fibrinojen adsorpsiyonu ve platelet adezyonu, düzgün bir yüzey ile karşılaştırıldığında, mikro pürüzlü bir yüzeyde daha fazladır^{97,98,99}. Pıhtı oluşumunu takiben, yara sahasında enflamatuar hücreler görülür. Monosit ve fibroblastlardan önce nötrofil infiltrasyonu olur. Monositler, makrofajlara farklılaşır ve yara artıklarının fagositozunda görev alır. Hücrel aktivite, oksijen ihtiyacının kaynakları aştığı ve böylelikle anaerobik metabolizmanın başladığı pıhtı merkezinde en yüksek seviyededir. Pıhtının ortasındaki laktik asit birikimi pH'ın düşmesine neden olur ve azalan oksijen gradyanı endotelial ve mezankimal hücreler için kemotaktiktir.

2.6.5. İmplantasyon Alanında Granülasyon Dokusunun Oluşumu

Yeni kan damarlarının oluşumu (anjiyogenez) kemik tamiri esnasındaki yüksek hücrel aktivite için çok önemlidir. Anjiyogenez, öncelikle, endotelial hücrelerin çukur kapiller tomurcuklar oluşturmak üzere kemotaktik gradyan boyunca göç ettiği post kapiller venüllerde başlatılır. Düşük oksijen gerilimi, yüksek metabolik aktivite ve makrofaj aktivasyonunun ilk 48–72 saatte oluşan iyileşme sürecinde anjiyogenezi kolaylaştırdığı gösterilmiştir⁹⁷. Yeni kapillerler granülasyon dokusunun yaklaşık % 60'ını oluştururlar. Geri kalanı makrofajlar, fibroblastlar ve bir miktar gevşek bağ dokusundan ibarettir. Granülasyon dokusunun oluşumu 4. gün dolaylarında başlar ve 3 hafta boyunca devam eder. Kombine fibroplaziler ve anjiyogenez süresince geçici bir bağ doku matriksi kurulur. Makrofajlar, fibroblastlar ve yeni kan damarları kendi aralarında bağımlıdır. Makrofajlardan salınan gelişim faktörleri, hücrel aktiviteyi devam ettirecek besinleri taşıyarak hücre ve damar gelişimine destek veren hücrel matriksi sentezlemek üzere fibroblastları uyarır. Yara iyileşmesi ilerledikçe, geçici matriksin yerini fibroblastlarca sentezlenen kollajenden zengin matriks alır. 7–10 gün dolaylarında, fibroblastların bir kısmı yara büzülmesini sağlayan kontraktıl kuvvetleri üretmek üzere miyofibroblastlara dönüşür. İmplant çevresindeki kollajen ve zengin kapiller ağı oluşturduğu bu dokuya 'granülasyon dokusu' adı verilir. Granülasyon dokusu, düşük oksijen saturasyonu ile karakterize bir dokudur^{97,100}.

2.6.6. İmplantasyon Alanında Örgü Kemik Oluşumu

Kemik oluşumunun başlangıcı osteoblast polarizasyonu, protein üretimi ve sekresyonu ile belli olur. Başlangıçta, kollajenöz olmayan kemik proteinlerinin ‘özellikle osteopontin ve kemik siyaloproteini’ implant yüzeyine adsorpsiyonu vardır. Daha sonra, proteinlerin kalsiyum bağlayıcı sahalarında kalsiyum nükleasyonu olur ve bunu kristal bir gelişim fazı takip eder. Sonuç olarak da, interfasiyal matriks ve üzerini kaplayan kollajenöz matriks birleşir, olgunlaşır ve mineralize olur. Yeni oluşan bu kemiğe ‘*örgü kemik*’ ya da ‘*primer kemik spongiyoza*’ adı verilir.

Rasgele düzenlenmiş kollajen fibriller, düzensiz şekilli osteositler ve görece olarak düşük mineral yoğunluğu ile karakterizedir. Örgü kemik oluşumu, implant yerleşiminden sonraki ilk 4–6 hafta içinde belirgindir⁹⁷.

2.6.7. İmplantasyon Alanında Lameller Kemik Oluşumu

Örgü kemik ikinci aydan itibaren yavaş Havers yapılanması ve kemik iliği görülen lameller kemiğe dönüşür. Kollajen fibrillerin değişen bir seyir ile paralel tabakalar halinde paketlenmesi lameller kemiği güçlendirir. Yeni oluşan lameller kemik, implantın yüklenmesi için gereken rijit fiksasyonu sağlayacak şekilde implant yüzeyi ile yakın temasta olan hem primer hem de sekonder osteonlara sahiptir⁹⁷.

2.6.8. İmplantasyon Alanında Kemiğin Yeniden Şekillenmesi

Yeniden şekillenme 3. ay dolaylarında başlar ve birkaç haftalık artan yüksek aktivite sonrasında tekrar düşer, ama yaşam boyu devam eder. Bu, destekleyici elemanların boyutunu ve oryantasyonu değiştirerek, kemik yapısının yüke olan fonksiyonel adaptasyonunu yansıtır^{97,98}. Yeniden şekillenme osteoklastik rezorpsiyon ile başlar ve lameller kemik depozisyonu ile devam eder.

İltihabi yanıt, onarım aşaması ile yakın ilişki gösterir. İltihap, etkeni ortadan kaldırmaya ve/veya dilüe etmeye çalışırken, zedelenen dokunun yeniden yapılanması ve iyileşmesi için bir dizi olayı yeniden başlatır. Onarım, iltihabın erken dönemlerinde başlar ve hasar oluşturan etkenin nötralize edilmesiyle birlikte genellikle tamamlanmış olur^{97,100, 101}.

Oluşan kemik hasarını takiben 3. ve 5. günlerde yeni kan damarlarından, kollajen izotiplerinden ve hücrelerden (fibroblast, makrofaj) oluşan bir tamir dokusu (granülasyon) gelişir¹⁰². Bunu takiben hücrelerin farklılaşması, hücrelerin salgılarıyla ekstrasellüler matriksin olgunlaşması ile kallus oluşur. Kallus bileşenleri vasküler

elementler, stromal ürünler, kıkırdak ve hücrelerdir. Kıkırdak ağı kemik ile yer değiştirir. Örgü kemik daha sonra kemik segmentlerini güçlendirmek üzere kemik yaprakları gibi tabakalarda oluşan lameller kemiğe dönüşür⁹³.

Nekrotik dokular, dolaşımdan yoksundur ve ortadan kaldırılmaları gerekir. Bu alanlarda osteoklast aktivitesinde artış izlenir. Oluşan rezorpsiyon alanlarını osteoblastlar sararak canlı kemik yaparlar. Sonuçta; nekrotik bölgenin tümü canlı kemikle yer değiştirir¹⁰².

2.7. Dental İmplantolojide Kullanılan İmplant Malzemeleri

Dental implantolojide kullanılan implant malzemeleri genel olarak dört başlık altında toplanabilir. Bunlar;

- 1- Metaller ve metal alaşımları
- 2- Seramikler
- 3- Karbonlar
- 4- Polimerlerdir^{42,45}.

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan implant materyali saf titanyum ve alaşımlarıdır (Ti6Al4V)^{42,103}. Biyoinert bir metal olan titanyum, 1789 yılında Gregor isimli bir kimyager tarafından bulunmuştur. Periyodik tabloda atom numarası 22, atom ağırlığı 47,9'dur^{42,45}. Titanyum dünyada en çok bulunan 9. elementtir ve doğal yapısı titanyum dioksittir. Titanyumun endüstriyel metaller arasında tercih edilmesinin en büyük nedeni, mekaniksel özellikleri ve korozyona karşı yüksek direncidir^{42,95}. Oda ısısında implant yüzeyi 1,5–10 nm kalınlığında doğal bir oksit tabakası ile kaplıdır^{42,101}. Bu oksit tabakası implanta, düşük elektronik geçirgenlik, mükemmel bir termodinamik aktivite ve sulu ortamda düşük iyon salınımı gibi avantajlar sağlamaktadır^{42,102}. Kendiliğinden oluşan bu oksit tabakası implantın konak ile karşılaştığı, konak hücre ile bakteri hücresi arasındaki etkileşimin yer aldığı alandır⁴². Bu oksidasyonun kemik içinde çok daha hızlı ilerlediği belirtilmiştir. Bu büyüme ya oksit tabakasına doğru metal atom-iyon difüzyonu şeklinde ya da oksit yüzeyden içeri doğru oksijen taşıyan moleküllerin taşınmasıyla sağlanır. Bu etkileşim yüzey difüzyonu olarak tanımlanmıştır^{42,104}. Titanyum oksit tabakasının bu özellikleri titanyum implantın mükemmel biyoyumluluğunun nedeni olabilir^{42,104,105,106,107}. Titanyum implantların bütün bu üstün özelliklerine rağmen implantoloji alanında yeni maddelerin kullanılabilirliği denenmektedir. FRC' de bunlardan bir tanesidir.

Son zamanlarda kafa, çene ve yüz ile ilgili cerrahi girişimlerde, FRC'nin bir implant materyali olarak test edildiği çalışmalar yapılmaya başlanmıştır¹⁸. Ballo ve arkadaşları¹⁰⁸ invitro çalışmalarında 3 farklı FRC grubu oluşturmuşlar, bunlar; FRC grubu, FRC ve biyoaktifcam (BAG) partikülü kaplanarak oluşturulan grup (FRC+BAG) ve FRC-NET ve kontrol grubu olarak da titanyum plakalar hazırlamışlar ve bu örnekleri rat femurlarından elde ettikleri stroma hücrelerinin oluşturduğu kültür ortamında teste tabi tutmuşlardır. Birinci hafta sonunda proliferasyonda, gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. 14. gün sonunda FRC+BAG grubunda hücre aktivasyonu titanyum ve FRC grubuna göre daha az hücresel aktivite göstermiştir. 21. gün sonunda istatistiksel bir fark bulunmamasıyla beraber, FRC+ BAG grubunda hücre aktivasyonu yine düşük seviyede tespit edilmiştir. Alkalın fosfataz aktivitesi ise 4, 7, 14 ve 21. günlerde ölçülmüş ve FRC, FRC-NET ve titanyum gruplarında maksimum seviyeye 21. günde ulaşmıştır. FRC+BAG grubunda 14. günde maksimum seviyeye ulaşmış ve 21. günde ise diğer gruplara göre daha az seviyede gözlenmiştir. Sonuç olarak FRC'nin doku uyumunda BAG partiküllerinin osteoblastik aktiviteyi arttırdığını rapor etmişlerdir.

Ballo ve arkadaşlarının¹⁰⁹, 2008 yılında yapmış oldukları bir diğer invitro çalışmada, fiberleri farklı polimerizasyon teknikleri uygulayarak sertleştirerek 6 farklı gruba ayırmışlardır. Ortalama yükleme kuvvetlerine, maksimum burulma kuvvetlerine bakmışlar ve farklı monomer salınımlarını değerlendirmişlerdir. 437 N'dan 1461N' a kadar farklı yükleme kuvvetleri, 0.01Nm'dan 1.66 Nm' a kadar farklı burulma kuvvetleri ve % 50 'den %90'a kadar farklı monomer salınımları bulmuşlardır.

Zaho ve arkadaşları¹¹⁰, deneysel çalışmalarında FRC' yi tavşan femuruna yerleştirmişler ve 12 hafta sonra yaptıkları mekanik testlerde bükülme direncini FRC implantta 430 ± 36 MPa ve elastikiyet modülünü $11,9 \pm 2,6$ GPa bulmuşlardır. Kırılma direncini 13.7 ± 5.0 MPa, kırılma modülünü 378 ± 80 MPa ve burulma direncini 9497 ± 2019 N mm² olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak mekanik testlerde gruplar arasında anlamlı fark bulmamışlardır ve FRC'nin titanyumla benzer mekanik özellikler taşıdığını öne sürmüşlerdir.

Rita ve arkadaşları¹¹¹, yapmış oldukları çalışmada cam fiber kompozitleri ratlarda cilt altına uygulamışlar ve 7, 14 ve 21. gün sonuçlarında makrofaj aktivitesi, MMP-2, TIMP-2, TGF- β gibi proteinleri incelemişlerdir. İmplant çevresinde enflamatuvar bir yanıt olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Tuusa ve arkadaşları¹¹², 2005 yılında yapmış oldukları çalışmalarında FRC materyalinin BisGMA-HEMA bazlı, 4-META/UDMA/BisGMA ve MDP bazlı, UDMA/BisGMA/PMMA bazlı ve silan bazlı olmak üzere 4 farklı adezivi kullanarak domuz kafatasına implante ederek fiberle güçlendirilmiş kompozit materyallerinin kemik üzerine olan başlangıç adezyonunu incelemişlerdir. Sonuçta; kemik üzerine FRC adezyonunun, kemik yüzeyinin mekanik pürüzlendirilmesi ve özel kimyasal ajanlarla muamele edilmesi ile önemli ölçüde artırılacağı sonucuna varmışlardır.

Tuusa ve arkadaşları¹¹³, 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında ise tavşan frontal kemiklerinde oluşturdukları deneysel defektlerde biyoaktif cam (BAG) ile kaplanmış FRC materyalini rekonstrüksiyon materyali olarak denemişlerdir. Kontrol ve implantasyon grupları arasında önemli bir fark bulunmamakla beraber, bazı deney hayvanlarında implant materyalinin iyileşme üzerine pozitif etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada, orta seviyede yabancı cisim reaksiyonları BAG granüllerinin kaplamadığı polimer matriks yüzeylerinde görülmüştür.

Yine, Tuusa SM ve arkadaşlarının¹¹⁴, 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında FRC materyali ile BAG partiküllerini tavşan kafataslarında oluşturulan kritik defektlerin kapatılmasında kullanmışlardır. 4 haftalık bekleme süresi sonrasında defekt marjiniinden ortaya doğru örgü kemik adaları oluşmaya başlamıştır. Bu kemik adaları BAG kaplı implant yüzeyleri etrafında fibröz bağdoku ile çevrilmiştir. 12. haftada olgun lameller kemik ve hafif inflamasyon izlenmiştir. Sonuç olarak; FRC materyalinin özelliklerinde bazı değişiklikler yapıldıktan sonra baş ve boyun bölgesinde kemik defektlerinin onarımı için alternatif olabileceğini düşünmüşlerdir.

Ballo ve arkadaşları¹¹⁵, fiberle güçlendirilmiş kompozit materyallerini ve titanyum implantı, 4 ve 12 haftalık iyileşme süreleri sonunda histopatolojik olarak incelemişlerdir. Uyguladıkları tibia bölgelerinde nekroz ya da rezorbsiyon bulmamışlardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nün, deney hayvanları ile yapılacak araştırmalarda uyulması istenen etik kurallara ve ilkelere uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmamızla ilgili başvurumuz, Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurul'unda 124 sayılı rapor 05/06/2008 tarihinde onaylanarak uygun bulunmuştur.

3.1. Kemik İçine Uygulanacak Olan İmplant Materyallerinin Hazırlanması:

Deney gruplarını oluşturan fiberle güçlendirilmiş kompozit materyali (FRC) keskin bisturiler yardımıyla 1,5 mm çapında ve 3mm uzunluğundaki boyutlara göre hazırlandı. Optilux 501 handcuring* ünitesi kullanılarak polimerizasyon, firmanın tavsiye ettiği protokole göre yapıldı. Daha sonra aynı işlemler, 2. grubu oluşturan implantların hazırlanması için fiberlerin etrafına ağ şeklinde yaprak tipi cam fiber (0.06 mm kalınlığında) sarıldıktan sonra tekrarlandı. Ardından her iki tip implant materyali Tuusa ve arkadaşlarının¹¹² kullandıkları sterilizasyon yöntemi kullanılarak, otoklavda** 121 °C' de 0,1 MPa basınçta 20 dakikada steril edilmek suretiyle implantasyona hazır hale getirildi.

3.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması:

Çalışmada yaklaşık 210 gram ağırlığında, 80 adet erkek Wistar Albino rattan yararlanıldı. Deney hayvanları çalışma süresi boyunca 21±1°C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standardını sağlayacak şekilde ayarlanmış, %40–60 nem oranı olan ortamda metal kafesler içerisinde tutuldu. Denekler protein içeren yem ve su ile beslendi.

Deney hayvanları, iki deney grubu ve bir kontrol grubu (negatif kontrol) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Her grup 4. hafta ve 12. hafta olan sakrifikasyon zamanına göre ikişer alt grup içermekteydi.

*Kerr, Karlsruhe, Germany

**Euroklav 23 V-S, Berlin, Germany

Bu gruplar:

I. FRC Grubu (Fiberle güçlendirilmiş kompozit)*; Hazırlanan standart yuvalara, 1,5 mm çapında 3mm uzunluğunda fiber ile güçlendirilmiş kompozitlerin yerleştirilmesi

- 4. haftada sakrifiye edilenler (n=10)
 - Histopatolojik değerlendirme için kullanılan (n=10)
- 12. haftada sakrifiye edilenler (n=20)
 - Histopatolojik değerlendirme için kullanılan (n=10)
 - SEM değerlendirmesi için kullanılan rat (n=10)

II. FRC-C Grubu (Yaprak fiber sarılmış fiberle güçlendirilmiş kompozit); Hazırlanan standart yuvalara 1,5 mm çapında 3 mm uzunluğunda yaprak fiber ile sarılmış, fiber ile güçlendirilmiş kompozitlerin yerleştirilmesi.

- 4. haftada sakrifiye edilenler (n=10).
 - Histopatolojik değerlendirme için kullanılan (n=10).
- 12. haftada sakrifiye edilenler (n=20).
 - Histopatolojik değerlendirme için kullanılan (n=10).
 - SEM değerlendirmesi için kullanılan rat (n=10).

III. negatif Kontrol Grubu; Deney grupları ile aynı ölçütlerde hazırlanan yuvaların boş bırakılması (n=20).

- 4. haftada sakrifiye edilenler (n=10).
- 12. haftada sakrifiye edilenler (n=10)

3.2.1 Cerrahi İşlemler:

Operasyon öncesinde deney hayvanları intraperitoneal ketamin hidroklorür enjeksiyonu^{**} (100 gr ağırlık için 0,1 ml) ile genel anestezi altına alındılar. Deney hayvanları steril örtü üzerine bacaklarından ve kollarından flaster kullanılarak sabitlendi.

Ardından sağ arka bacaklarının lateral yüzeylerindeki tüyler tıraşlandı. Ortaya çıkan doku yüzeyleri %5'lik iyot çözeltisi ile silindikten sonra bacaklar fleksiyon pozisyonuna getirilerek femurların lateral yüzeylerine ulaşmak amacıyla yaklaşık 2 cm uzunluğunda kemik desteği alınarak insizyon yapıldı, fleplerin kaldırılmasından sonra femurların lateral yüzeylerine ulaşıldı.

*Stick Tech, Turku, Finlandiya.

** Richter Pharma AG, Wels, Avusturya.

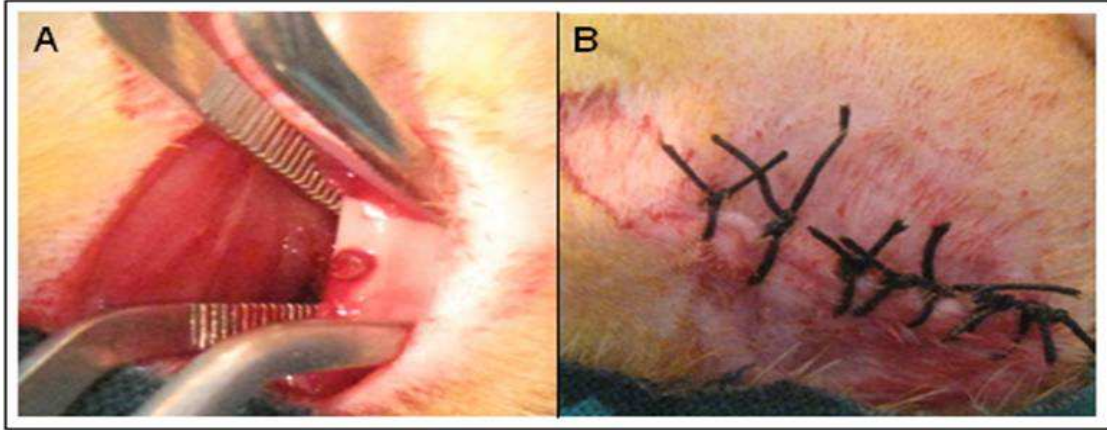


Şekil 3.2.1.1 Femurlara açılan standart defektler.

Fiziodispenser'e* takılı 1.6 mm çapındaki cerrahi drill frez** kullanılarak serum fizyolojik soğutması altında 3 mm X 1.6 mm X 1.6 mm ebatlarında standart deneysel defektler oluşturuldu (şekil 3.2.1.1). Bu şekilde oluşturulan defektlere ise önceden hazırlanmış implant materyalleri kontaminasyondan uzak bir şekilde yerleştirildi. Kontrol grubunda yer alan ratlarda oluşturulan defektler ise boş bırakıldılar. Defektlerin oluşturulması ve implant yerleştirme işlemlerinin tamamlanmasından sonra, kas tabakası 4-0 katgüt suturela ve bunu takiben cilt tabakası 3-0 ipek suture ile dikildi ve 8. günde suturelar alındıktan sonra operasyon yörelerinin %5'lik iyot solüsyonu kullanarak pansumanları yapıldı (şekil 3.2.1.2).

*Ortron FD35, Ankara, Türkiye.

**Revios (1,6 mm), Kleinostheim, Almanya.



Şekil 3.2.1.2 (A) Açılan yuvalara implantların yerleştirilmesi. (B) Yörenin suture edilmesi.

3.2.2 Sakrifikasyon:

Cerrahi işlemlerin gerçekleştirilmesini izleyen 4. hafta ve 12. haftalar sonunda ratlar onarlı gruplar halinde, 200 mg/kg i.p. pentotal sodyum* enjeksiyonu ile sakrifiye edildiler. FRC-C grubunda 4. haftada (n=2) ve kontrol grubunda 4. haftada (n=1) adet olmak üzere toplam 3 adet deney hayvanı deney periyodu sonuna kadar yaşatılmadığından gruplardan çıkarıldı. 4. ve 12. haftada deney hayvanları sakrifiye edildikten sonra, implant içeren femurlar dezartiküle edildi. Histopatolojik ve SEM (Scanning Electron Microscope) değerlendirmeleri için hazırlandılar.

3.2.3 Histopatolojik İşlemler:

Histopatolojik takip ve değerlendirme işlemleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Ratların sakrifiye edilmesinden sonra diseksiyonla çıkarılan femur kemikleri %10' luk formaldehit solüsyonunda 24 saat boyunca tespit edildikten sonra %10 luk formik asit solüsyonunda dekalsifiye edildiler. Dekalsifikasyon işleminin tamamlanmasından sonra biyopsi materyalleri implantların ve kemiklerin uzun eksenine boyunca implant hattını açığa çıkaracak şekilde iki parçaya ayrıldı. Elde edilen kemikler yeniden doku takip işlemine alındı ve sonrasında parafin bloklara gömüldüler. Parafin bloklardan 0.5 µm' lik kesitler alındı. Deparafinize edilen kesitler daha sonra Hemotoksilen-Eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskopunda x40, x100 ve x200 büyütmelemlerde değerlendirildiler.

* *Pentothal Sodium, İstanbul, Türkiye.*

3.3. Preperatların Değerlendirmesi:

3.3.1. Histopatolojik Değerlendirmeler:

Fikse edilen preparatlar kendi içlerinde rasgele numaralandıktan sonra tek bir patolog tarafından kör yaklaşımla değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmelerde implant bölgesinde implantın kemik ile temas alanındaki inflamasyon, osteoklastik aktivite, osteoblastik aktivite, periosttaki kalınlaşma ve fibrozis, çevre yumuşak doku ve kas dokusundaki inflamasyon ile çevre yumuşak doku ve kas dokusundaki fibrozis kriterlerine göre semi kantitatif yöntemle 0, 1, 2 skor değerleri ve yeni kemik birleşim oranı için 0, 1, 2, 3, 4 skor değerleri kullanılarak yapıldı ^{116,117}.

Yeni kemik birleşim oranı için implant bölgesinde implantın kemikte oluşturduğu defekt alanındaki reaksiyonel yeni kemik birleşimi dikkate alındı. Birleşimin izlenmediği durum skor: 0, fibröz birleşim varlığı skor: 1, fibrokartilajinöz ya da kartilaj birleşim varlığı skor: 2, mineralize kartilaj ve kemik birleşimi skor 3 ve matür kemik birleşimi skor 4 olarak değerlendirildi.

Osteoblastik aktivite değerlendirmesinde özellikle yeni kemik oluşumu alanlarındaki osteoblast yoğunluğuna bakıldı. Osteoblast izlenmeyen alanlarda skor: 0, seyrek ya da orta derece osteoblastik aktivite skor: 1, yoğun osteoblast varlığı ise skor: 2 olarak değerlendirildi.

Osteoklastik aktivite için implant alanındaki osteoklast varlığı ve sıklığı yönünden değerlendirme yapıldığında osteoklast bulunmaması skor: 0, seyrek osteoklast varlığı skor: 1, yoğun osteoklast varlığı ise skor: 2 olarak değerlendirildi.

Periost reaksiyonu yönünden kemikte oluşan defekt alanı ve çevresindeki periostal kalınlaşma ve fibrozis dikkate alındı. Buna göre periost reaksiyonunun görülmediği durum skor: 0, hafif olduğu durum skor: 1, yoğun olduğu durum ise skor: 2 olarak değerlendirildi.

İnflamasyon için özellikle periost alanındaki ve çevre kas ve bağ dokusundaki inflamatuvar hücre birikimine bakıldı. Buna göre inflamasyonun olmadığı durum skor: 0, hafif olduğu durum skor: 1, şiddetli olduğu durum skor: 2 olarak değerlendirildi.

Çevre yumuşak doku ve kas dokusundaki fibrozis ve inflamasyon da bu antitelerin varlığı ya da yokluğu ve şiddetine göre benzer şekilde skor: 0, skor: 1 ve skor: 2 olarak skorlandı.

3.3.2 SEM görüntülerinin İncelenmesi

Elektro optik prensipler çerçevesinde tasarlanmış taramalı elektron mikroskobu (Scanning Electron Microscope-SEM) daha ince ayrıntıları izlemeye olanak sağlayan bir cihazdır. Çalışmamızda daha ince ayrıntıları izleyebilmek amacıyla histopatolojik değerlendirmelerin yanı sıra SEM yönteminden de yararlanıldı. Bu amaçla numuneler minitom cihazıyla, elmas uçlu bıçaklar kullanılarak uygun boyutlara getirildiler. Daha sonra doku örnekleri (5 x 6 mm) organik bir iğne ile mantar üzerine tutturuldu. Bu işlem % 2,5 'lik Gluteraldehit fiksatif içerisinde yapıldı. Sonrasında asıl fiksasyon işlemine geçildi. Bu fiksasyon işlemi için sırasıyla % 2,5 'lik Gluteraldehitte 2 saat süreyle tutuldu, sonra sörensens fosfat tamponunda yıkandı. 2. basamakta % 1'lik Osmiyum Tetraoksitte 2 saat süreyle fiske edildi ve yine sörensens fosfat tamponunda yıkandı. Numuneler % 40'tan % 95'e kadar değişen oranlarda etanol ile dehidrate edildikten sonra kritik noktada kurutma metodu ile kurutuldu ve SEM analizleri gerçekleştirildi. SEM analizleri sırasında elde edilen görüntüler üzerinden nitel değerlerle bulgular elde etmek için Corel Draw 13 programı kullanılarak milimetrik ölçümler yapıldı. Ölçümler yapılırken kortikal kemiğin üst en lateral sınırı ile kemik iliği arasındaki kemik mesafesinin milimetrik değeri (a), FRC'nin bu kemikle temasta olan miktarının milimetrik değeri (b) hesaplandı. Yüzdeler hesaplanırken b'nin a' ya oranı 100'le çarpılarak her bir örneğin kemik FRC temas yüzdesi hesaplandı.

3.3.3. İstatistiksel Değerlendirme

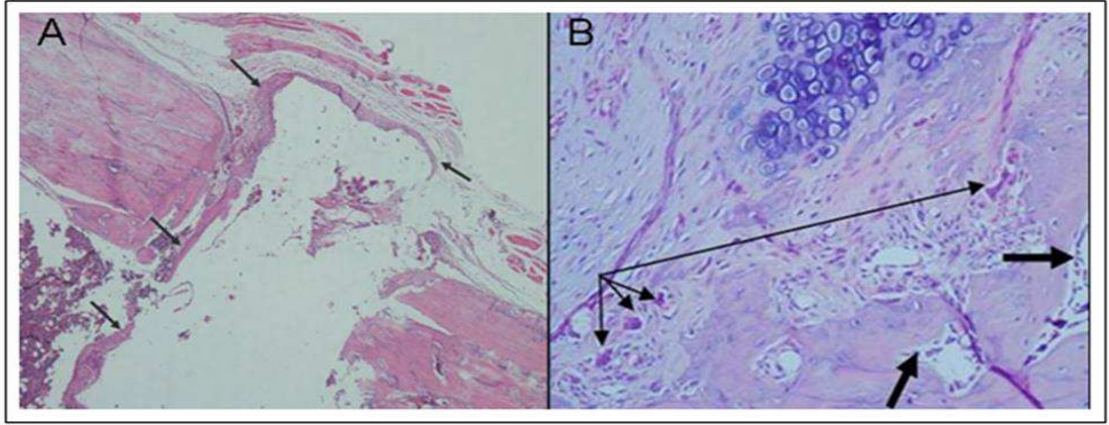
Bu çalışmada, istatistiksel analizler SPSS 14 programından yararlanılarak gerçekleştirildi. Nitel verilerin karşılaştırmalarında Exact test'leri ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar $p < 0.05$ anlamlılık derecesinde değerlendirildiler.

4.BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

4.1. Histopatolojik Bulgular:

4.1.1. Yeni Kemik Birleşim Oranlarının Değerlendirilmesi:

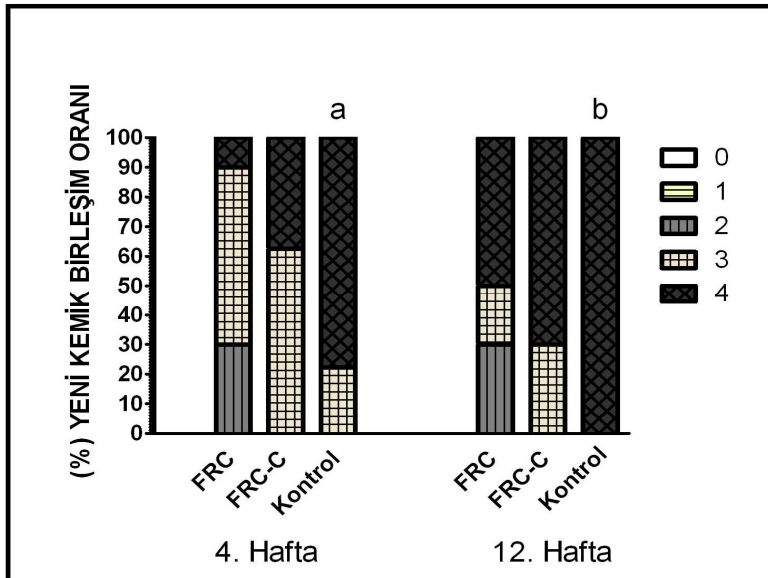
4. Hafta sonuçlarında, incelenen kesitlerde implantasyon alanlarının hiçbirinde nekroz saptanmadı. Yeni oluşan kemik alanları, FRC grubu histolojik kesitlerinde implantların etrafında bir hat şeklinde şekil 4.1.1.1’de görülmektedir. FRC grubunda yeni kemik birleşim skorlarına göre %30 oranında 2. derecede, % 60 oranında 3. derecede ve % 10 oranında da 4. derecede yeni kemik birleşimi görülmektedir. FRC-C grubunda 4. haftada yeni kemik birleşim skorları değerlendirildiğinde % 62,5 oranında 3. derecede ve % 37,5 oranında 4 derecede yeni kemik birleşimi izlenmektedir. Kontrol grubunda 4. haftada boş bırakılan defektlerden % 22,3’sinde 3. derecede yeni kemik birleşimi görülürken, % 77,7 oranında 4. derecede dolun görülmektedir (şekil 4.1.1.2).



Şekil 4.1.1.1 A) 4. haftada implant trasesi kenarında hafif osteoblastik aktivite ve üzerinde hafif periosteal reaksiyon (HE; 40x), **B)** 4. haftada kondrositik aktivite, periosteal fibrozis, osteoklastik ince oklar ve osteoblastik aktivite (kalın oklar). (HE; 100x).

12. Hafta sonuçlarında incelenen kesitlerde, hiç bir implantasyon alanında nekroz saptanmadı. FRC grubunda 12. haftada implantasyon alanlarında %30 oranında 2. derecede, % 20 oranında 3. derecede ve % 50 oranında 4. derecede yeni kemik birleşimi izlenmektedir. FRC- C grubunda 12. haftada % 30 oranında 3. derecede yeni kemik birleşimi izlenirken, % 70 oranında 4. derecede yeni kemik birleşimi izlenmektedir. Kontrol grubunda 12. haftada bütün implantasyon alanlarında 4. derecede yeni kemik birleşimi izlenmektedir.

İstatistiksel olarak FRC grubu yeni kemik birleşim oranında 4. hafta ve 12. hafta kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Buna rağmen, FRC grubunda 4. derecede yeni kemik birleşim oranı 4. hafta ile kıyaslandığında 12. haftada artış göstermiştir (sırasıyla, % 10 ve % 50). FRC-C grubunda da yeni kemik birleşimi (4. derecede) 4. hafta ile kıyaslandığında 12. haftada arttığı görülmüştür (sırasıyla, % 37,5 ve % 70). FRC-C grubu yeni kemik birleşim oranı açısından haftalara göre istatistiksel olarak değerlendirildiğinde 4. hafta ile 12. hafta arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunda yeni kemik birleşim oranı 4. hafta ve 12. hafta arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Matür kemik birleşimi açısından 4. hafta ile kıyaslandığında 12. haftada artış saptanmıştır (sırasıyla, % 77,7 ve % 100). Yukarıda açıklanan yeni kemik oluşumuna ait bulgularımız şekil 4.1.1.2’de grafik olarak özetlenmiştir.



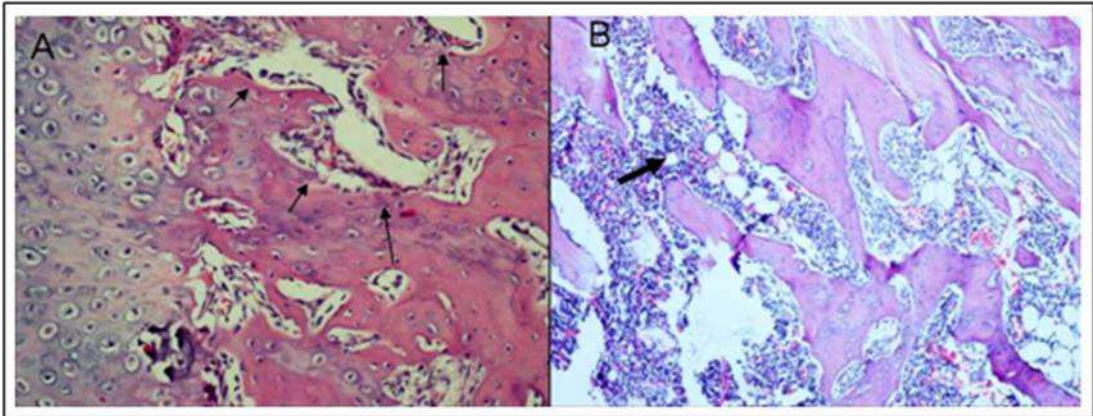
Şekil 4.1.1.2 Grupların 4. ve 12. hafta yeni kemik birleşim oranları % grafiği (0: Birleşimin izlenmediği durum, 1: Fibröz birleşim varlığı, 2: Fibrokartilajinöz ya da kartilaj birleşim varlığı, 3: Mineralize kartilaj ve kemik birleşimi, 4: Matür kemik birleşimi. (^a $p<0.05$, kontrol- FRC arasında, ^b $p<0.05$, kontrol- FRC arasında).

Gruplar arası istatistiksel değerlendirmelerde 4. haftada FRC grubu ve FRC-C grubu kıyaslandığında yeni kemik birleşim oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). FRC grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında kontrol grubunda yeni kemik birleşim oranının anlamlı şekilde fazla olduğu saptandı ($p<0.05$). FRC-C grubu ile kontrol grubu arasında ise 4. haftada yeni kemik birleşim oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

12. haftada FRC grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında kontrol grubunda yeni kemik birleşim oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ($p<0.05$). FRC-C grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). FRC grubu ve FRC-C grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

4.1.2. Osteoblastik Aktivitenin Değerlendirilmesi:

Osteoblastik aktivite açısından gruplar incelendiğinde 4. haftada FRC grubunda osteoblastik aktivite % 50 oranında 1. derecede ve % 50 oranında 2. derecede izlenmektedir. FRC-C grubunda osteoblastik aktivite %12,5 oranında hiç izlenmezken, % 75 oranında 1. derecede ve % 12,5 oranında 2. derecede izlenmektedir. Kontrol grubunda ise bu oranlar, %90 oranında osteoblastik aktivite izlenmezken, % 10 oranında 1. derecede osteoblastik aktivite izlenmektedir (şekil 4.1.2.1).



Şekil 4.1.2.1 A) İmplant trasesi kenarında osteoblastik proliferasyon (ince okla işaretli) (HE; 200x), **B)** Kallus oluşumu ve kallus kenarında yoğun osteoblast aktivitesi (kalın okla işaretli) (HE; 100x).

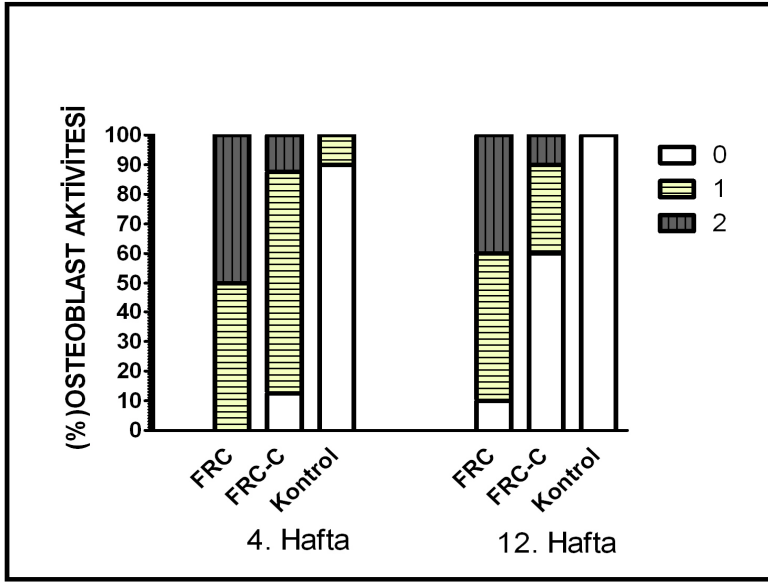
12. haftada osteoblastik aktivite değerlendirildiğinde FRC grubunda osteoblastik aktivite implantasyon alanlarında % 10 oranında görülmezken, % 50 oranında 1. derecede ve %40 oranında da 2. derecede izlenmektedir. FRC-C grubunda osteoblastik aktivite % 60 oranında hiç görülmezken % 30 oranında 1. derecede ve % 10 oranında 2. derecede izlenmektedir. Kontrol grubunda osteoblastik aktivite 12. haftada izlenmemektedir.

FRC gurubunda osteoblastik aktivite 4. hafta ile 12. hafta kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen ($p>0.05$), osteoblastik aktivitenin azaldığı saptanmıştır. FRC-C grubunda da osteoblastik aktivite 4. hafta ile 12. hafta kıyaslandığında osteoblastik aktivite görülme oranı artmıştır (sırasıyla, % 12,5 ve % 60). Buna rağmen, istatistiksel olarak FRC-C grubu haftalara göre osteoblastik aktivite açısından incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunda osteoblastik aktivite 4. hafta ile kıyaslandığında 12. haftada artmasına rağmen (sırasıyla, % 90 ve % 100), istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Osteoblastik aktivite açısından gruplar arası 4. hafta istatistiksel analizlerinde, FRC grubu ve FRC-C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). FRC ve FRC-C grupları kontrol grupları ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ($p>0.05$).

12. haftada grupların istatistiksel analizinde FRC grubu, FRC-C grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, 12. haftada osteoblastik aktivitenin azaldığı görüldü.

Yukarıda açıklanan bu bulgularımız yine şekil 4.1.2.2' de grafik olarak özetlenmiştir.



Şekil 4.1.2.2 Grupların 4. ve 12. hafta osteoblastik aktivite % grafiği (0: Osteoblast izlenmeyen alanlar, 1: seyrek ya da orta derece osteoblastik aktivite, 2: yoğun osteoblastik aktivite).

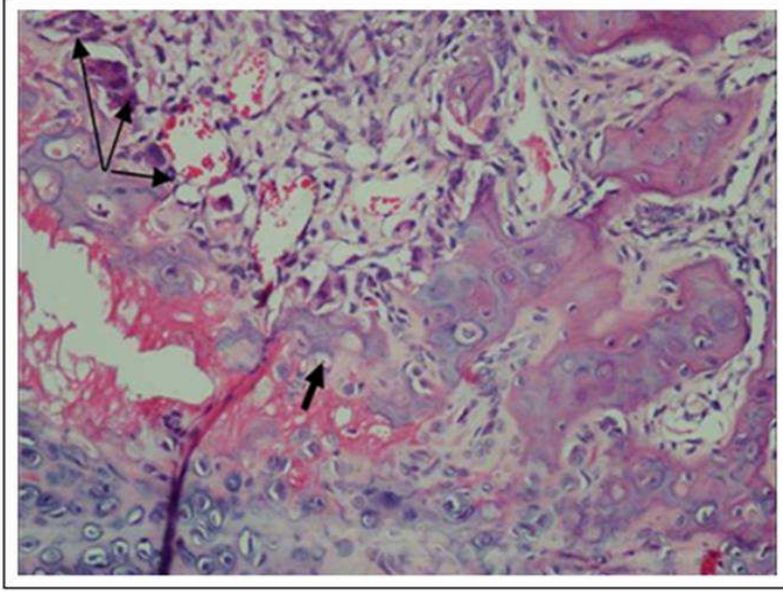
4.1.3. Osteoklast Aktivitesinin Değerlendirilmesi:

Osteoklast aktivitesi açısından 4. haftada FRC grubunda implantasyon alanlarının % 80' ninde osteoklast görülmezken % 20 oranında az sayıda osteoklast görülmektedir. FRC-C grubunda % 87,5 oranında osteoklast görülmezken, % 12,5 oranında az sayıda osteoklast görülmektedir (şekil 4.1.3.1). Kontrol grubunda ise 4. hafta örneklerinde osteoklast görülmemiştir.

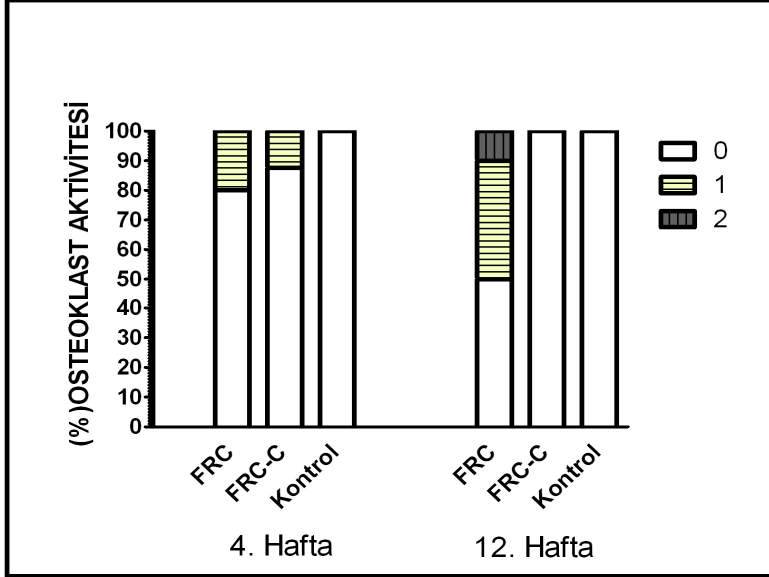
12. haftada osteoklast aktivitesi bakımından incelendiğinde FRC grubunda % 50 oranında osteoklast izlenmezken, % 40 oranında 1. derecede ve %10 oranında 2. derecede osteoklast aktivitesi görülmektedir. FRC-C grubunda ve kontrol grubunda 12. hafta osteoklast aktivitesi görülmemektedir.

FRC grubunda 4 ve 12 hafta arasında osteoklast aktivitesi artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). FRC-C grubunda da osteoklast aktivitesi açısından 4 ve 12 hafta arasında artmasına rağmen (sırasıyla % 87,5 ve % 100), istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grupları arasında osteoklast aktivitesi görülme oranı 4. hafta ile kıyaslandığında 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (şekil 4.1.3.2).

Gruplar osteoklastik aktivite açısından değerlendirildiğinde FRC, FRC-C ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4.1.3.1 Olguda osteoblastik (kalın okla işaretli) ve osteoklastik hücre aktivitesi (ince okla işaretli) (HE; 200x)

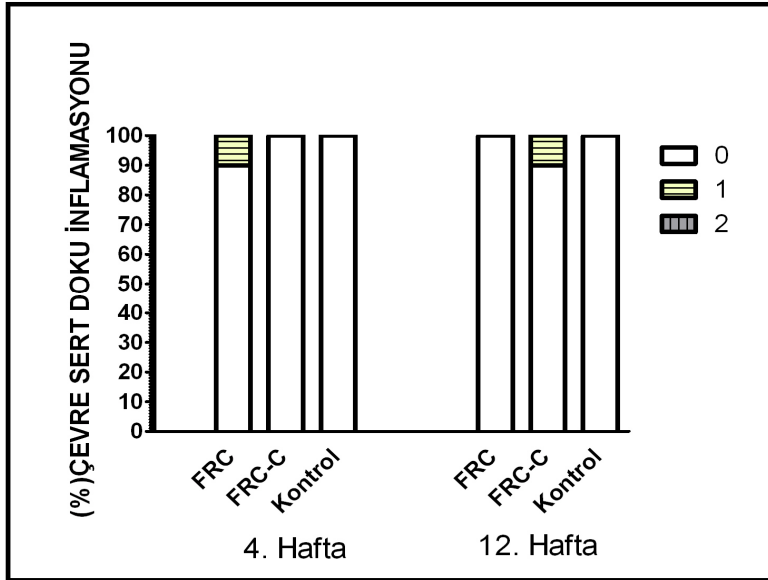


Şekil 4.1.3.2 Grupların 4. ve 12. hafta osteoklast aktivite % grafiği(0: Osteoklast bulunmaması, 1: seyrek osteoklast varlığı, 2: yoğun osteoklast varlığı).

4.1.4. Çevre Sert Doku İnflamasyonunun Değerlendirilmesi:

Çevre sert doku inflamasyonu açısından 4. hafta sonuçları değerlendirildiğinde FRC grubunda çevre sert doku inflamasyonu % 90 oranında görülmezken, % 10 oranında hafif derecede izlenmiştir. FRC-C ve kontrol grubunda 4. haftada çevre sert doku inflamasyonu izlenmemektedir.

12. hafta sonuçlarında FRC grubunda ve kontrol grubunda çevre sert doku inflamasyonu izlenmezken, FRC-C grubunda % 10 oranında hafif derecede çevre sert doku reaksiyonu izlenmektedir. İstatistiksel olarak gruplar kıyaslandığında 4. ve 12. haftalarda gruplar arasında ve gruplar içinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (şekil 4.1.4.1).

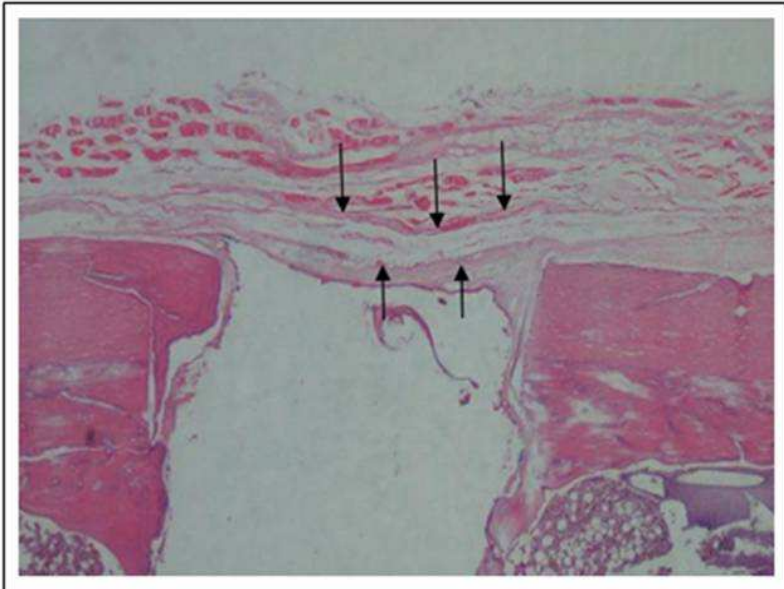


Şekil 4.1.4.1 Grupların 4. ve 12. hafta çevre sert doku inflamasyon % grafiği (0: inflamasyonun olmadığı durum, 1: hafif olduğu durum, 2: şiddetli olduğu durum).

4.1.5. Periost Reaksiyonunun Değerlendirilmesi:

İmplantasyon alanlarının 4. hafta sonuçları, periost reaksiyonu açısından değerlendirildiğinde, FRC grubunda periost reaksiyonu % 10 oranında görülmezken, %50 oranında 1. derecede ve %40 oranında 2. derecede periost reaksiyonu izlenmektedir. FRC-C grubunda ise % 37,5 oranında reaksiyon izlenmezken, %50 oranında 1. derecede ve %12,5 oranında 2. derecede periost reaksiyonu izlenmektedir (şekil 4.1.5.1). Kontrol grubunda 4. haftada % 88 oranında 1. derecede periost reaksiyonu izlenmektedir.

12. hafta sonuçları incelendiğinde FRC grubunda % 30 oranında periost reaksiyonu izlenmezken, % 30 oranında 1. derecede ve % 40 oranında yoğun periost reaksiyonu izlenmektedir. FRC-C grubunda da %20 oranında periost reaksiyonu izlenmezken, % 70 oranında 1. derecede ve % 10 oranında 2. derecede periost reaksiyonu izlenmektedir. Kontrol grubunda 12. haftada % 90 oranında 1. derecede periost reaksiyonu izlenirken, % 10 oranında 1. derecede periost reaksiyonu izlenmektedir.

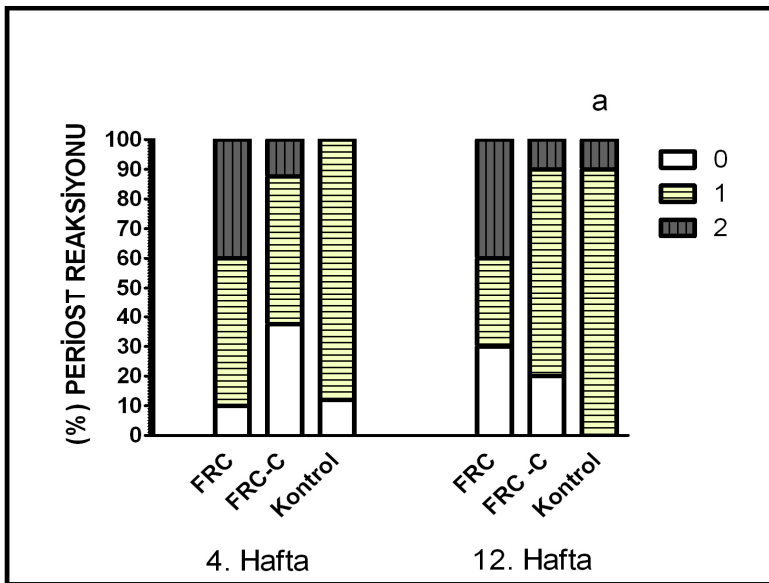


Şekil 4.1.5.1. Kemik korteksinde bütünlüğün bozulduğu alanda minimal kallus oluşumu ve minimal periost kalınlaşması izlenirken diğer parametreler ile ilgili bulgu izlenmemekte (ince ok) (HE; 40x).

FRC grubunda periost reaksiyonu 4. hafta ile 12. hafta kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen ($p>0.05$), 12. haftada 1. derecede periost reaksiyonu görülme oranında % 20'lik bir azalma saptandı. FRC-C grubunda da 4. hafta ile 12. hafta sonuçları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunda da haftalara göre kıyaslandığında sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Periost reaksiyonu sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldığında, 4. haftada FRC ve FRC-C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). FRC ve FRC-C grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında 4. haftada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

12. hafta sonuçları incelendiğinde FRC grubu ve FRC-C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). FRC-C grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, FRC grubu 12. haftada kontrol grubu ile anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$) (şekil 4.1.5.2).

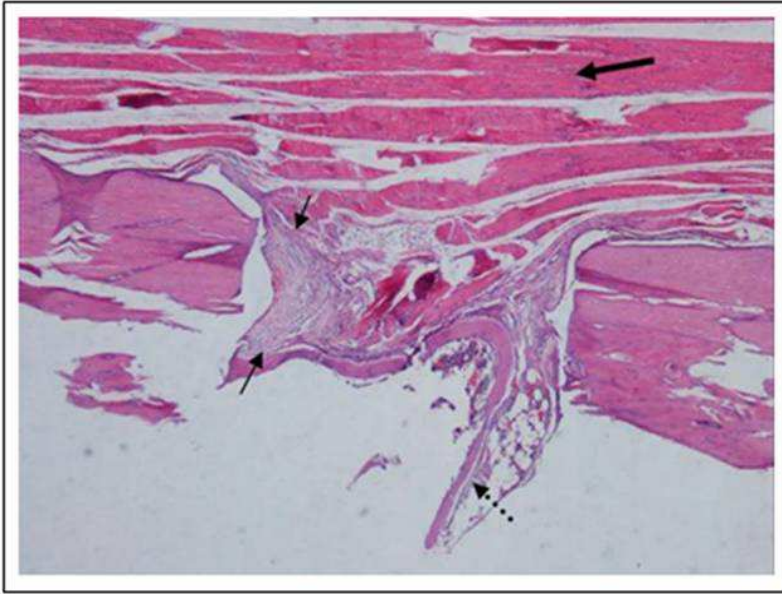


Şekil 4.1.5.2 Grupların 4. ve 12. hafta periost reaksiyonu % grafiği (0: Periost reaksiyonunun görülmediği durum, 1: hafif olduğu durum, 2: yoğun olduğu durum). (^a $p<0.05$, kontrol-FRC grubu arasında).

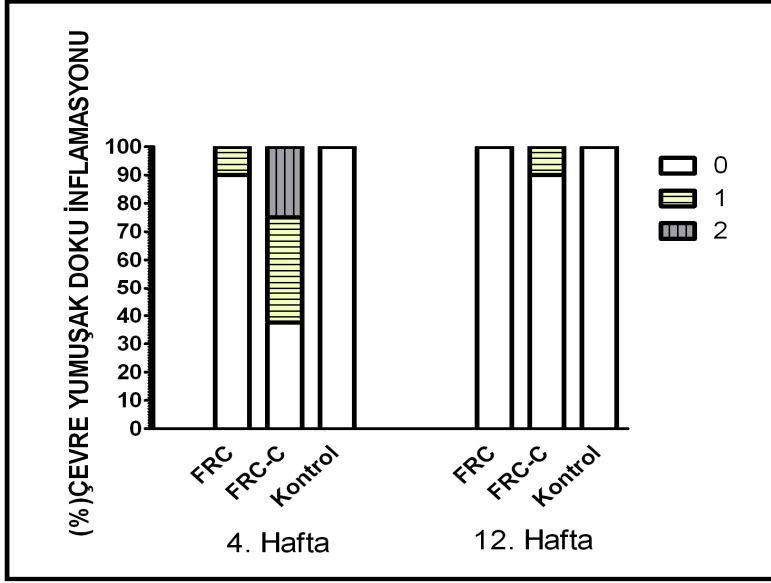
4.1.6. Çevre Yumuşak Doku İnflamasyonunun Değerlendirilmesi:

İmplantasyon alanları 4. haftada çevre yumuşak doku reaksiyonu açısından değerlendirildiğinde FRC grubunda % 90 oranında inflamasyon görülmezken % 10 oranında 1. derecede çevre yumuşak doku inflamasyonu izlenmektedir. FRC-C grubu değerlendirildiğinde % 37,5 oranında inflamasyon görülmezken, % 37,5 oranında 1. derecede inflamasyon ve % 25 oranında 2. derecede çevre yumuşak doku reaksiyonu izlenmektedir. Kontrol grubunda 4. haftada çevre yumuşak doku inflamasyonu izlenmemektedir (şekil 4.1.6.1).

12. hafta sonuçları çevre yumuşak doku inflamasyonu açısından değerlendirildiğinde FRC grubunda ve kontrol grubunda inflamasyon izlenmezken, FRC-C grubunda % 10 oranında 1. derecede çevre yumuşak doku inflamasyonu izlenmektedir. Sonuçlar, istatistiksel olarak incelendiğinde 4. ve 12. haftada grup içi ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). (şekil 4.1.6.2).



Şekil 4.1.6.1. Çizgili kas (kalın ok) altında minimal kallus oluşumu, osteoblastik aktivite (çizgili ok) ve periosteal reaksiyon (ince ok) (HE; 40x)

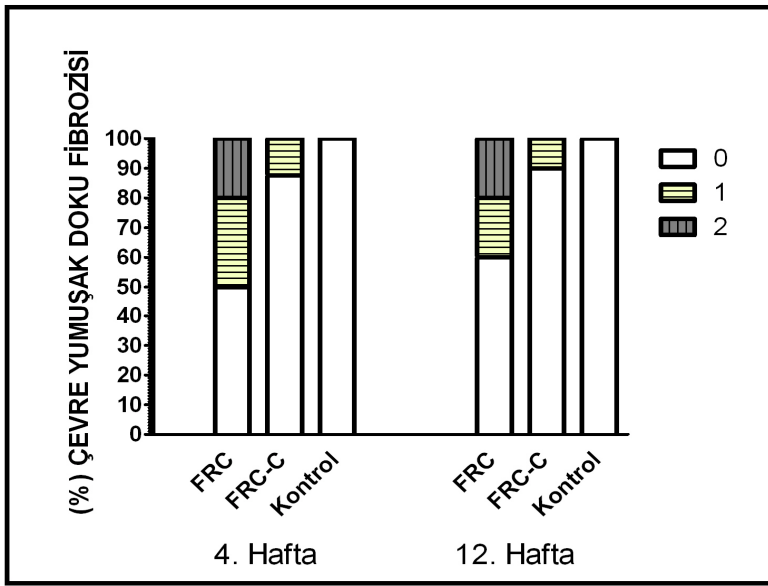


Şekil 4.1.6.2 Grupların 4. ve 12. hafta çevre yumuşak doku inflamasyon % grafiği (0: inflamasyonun olmadığı durum,1: hafif olduğu durum, 2: şiddetli olduğu durum).

4.1.7. Çevre Yumuşak Doku Fibrozisinin Değerlendirilmesi:

Çevre yumuşak doku fibrozisi açısından gruplar 4. haftada değerlendirildiğinde FRC grubunda implantasyon alanlarının % 50'sinde fibrozis görülmezken, % 30 oranında 1. derecede ve % 20 oranında 2. derecede çevre yumuşak doku fibrozisi izlenmektedir. FRC-C grubunda implantasyon alanlarının % 87,5'inde fibrozis izlenmezken, % 12,5 oranında 1. derecede çevre yumuşak doku fibrozisi gözlemlendi. Kontrol grubunda ise 4. haftada çevre yumuşak doku fibrozise rastlanmadı.

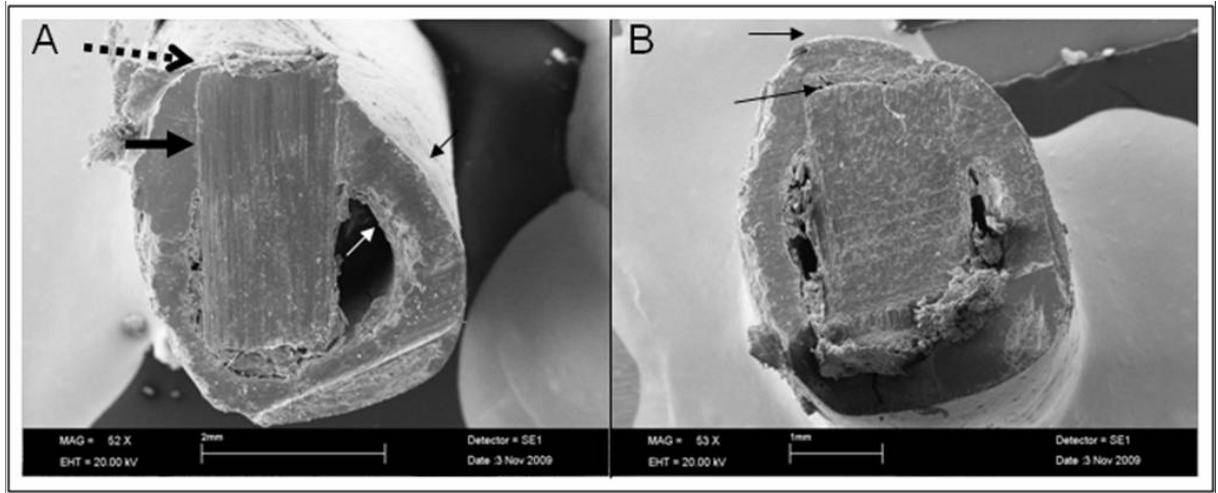
12. hafta sonuçları incelendiğinde FRC grubunda implantasyon alanlarının % 60'ında fibrozis izlenmezken, % 20 oranında 1. derecede ve % 20 oranında 2. derecede çevre yumuşak doku fibrozisi izlenmektedir. FRC-C grubunda implantasyon alanlarının % 90'nında fibrozis izlenmezken, % 10 oranında 1. derecede çevre yumuşak doku fibrozisi izlenmektedir. Kontrol grubunda ise 12. haftada hiç çevre yumuşak doku fibrozisi izlenmemektedir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak kıyaslandığında gruplar arasında ve grup içinde 4. ve 12. haftada anlamlı bir fark bulunmamıştır (şekil 4.1.7.1).



Şekil 4.1.7.1 Grupların 4. ve 12. hafta çevre yumuşak doku fibrozisi % grafiği (0: inflamasyonun olmadığı durum, 1: hafif olduğu durum, 2: şiddetli olduğu durum).

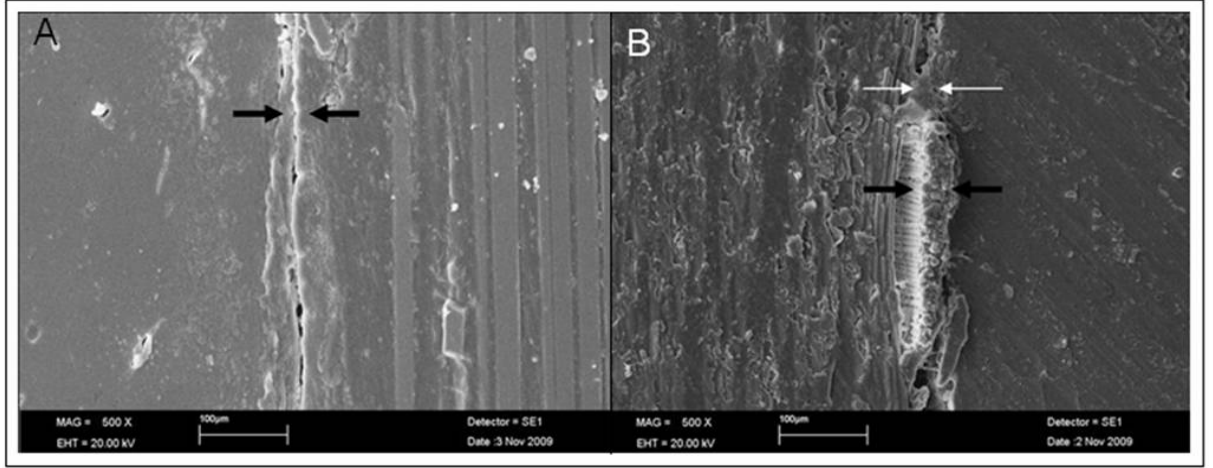
4.2. SEM (Scanning Electron Microscope) Değerlendirme Sonuçları

İmplant materyallerinin uzun dönemdeki daha matür yapılarını gözlemek açısından SEM analizleri deney gruplarının yalnızca 12. hafta örneklerinde gerçekleştirilmiştir. SEM görüntülerinde 52x büyültmelerde görüldüğü gibi femura implante edilmiş FRC implant yüzeyinde 12. haftada yeni kemik oluşumu mevcuttur ve FRC implant materyalinin etrafındaki kemikte 12. hafta sonunda herhangi bir rezorbsiyon ya da nekroz izlenmemektedir. 500x'lük büyültmede kortikal kemik ve FRC implant arasındaki iyileşme daha net görülmektedir (şekil 4.2.1).

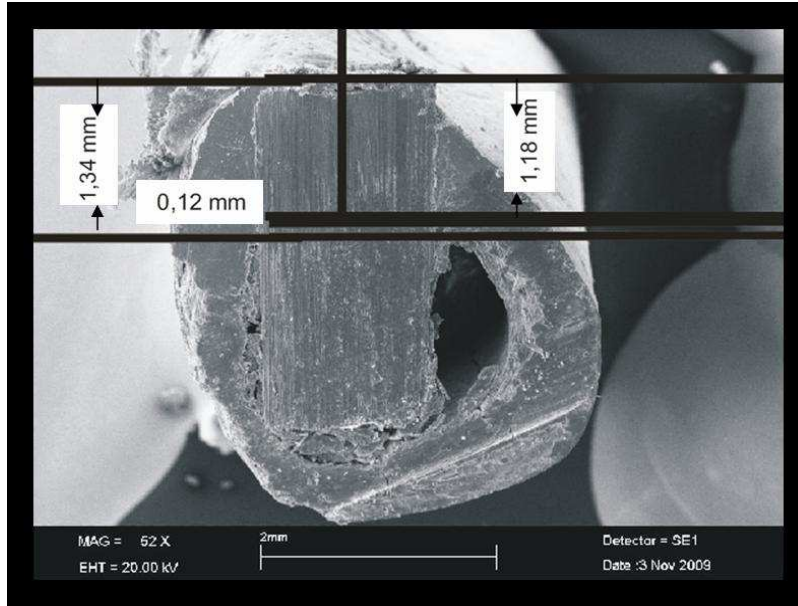


Şekil 4.2.1 (A) FRC materyalinin rat femurunda 12 hafta sonraki 52x büyütme ile SEM görüntüsüdür. İnce oklar arası kortikal kemik yöresini göstermektedir. Kalın ok FRC, kortikal kemik sınırını göstermektedir. Çizgili ok ise FRC üst sınırına doğru ilerlemiş olan yeni kemik yöresini göstermektedir. **(B)** FRC materyalinin üstten yeni kemikle örtülmüş görüntüsü.

Fiberle güçlendirilmiş kompoziti örgü fiberle sararak oluşturduğumuz ikinci deney grubunda da yine kortikal kemikte rezorbsiyon ve nekroz görülmemekte, implant materyali ile kortikal kemik arasındaki sağlıklı olarak yorumlanabilen birleşim net olarak izlenebilmektedir (Şekil 4.2.2).



Şekil 4.2.2 (A) Fiberle güçlendirilmiş kompozit materyalinin (FRC) rat femurunda 12 hafta sonraki 500x büyütme ile SEM görüntüsü. **(B)** Fiberle güçlendirilmiş kompozit materyalinin (FRC-C) rat femurunda 12 hafta sonraki 500x büyütme ile SEM görüntüsü.



Şekil 4.2.3 FRC implant üzerinde Corel Draw 13 ile yapılan ölçümler.

Deney gruplarında açılan defektlerin implant materyaline yakın yöresindeki yeni kemik-implant temas %'leri 12. hafta sonraki SEM görüntüleri üzerinden implantın en lateral sınırı ile kemik iliğine kadar olan kısım da Corel Draw 13 programı ile hesaplandı (şekil 4.2.3).

Yapılan ölçümlerin sonuçları tablo 4.2.1'te özetlenmiştir. Tablodan da izlendiği gibi iki grup arasında kemik-implant yüzey alanları açısından anlamlı bir fark bulunmamakla beraber büyük oranda yeni kemik-implant temas yüzeyi mevcuttur ($p>0.05$).

| Gruplar | N | En Küçük % Değer | En Büyük % Değer | Ort \pm S.S |
|---------|----|---------------------|---------------------|-----------------|
| FRC | 10 | 66,9 | 97,0 | 85,5 \pm 9,8 |
| FRC-C | 10 | 65,4 | 98,0 | 86,3 \pm 11,7 |

Çizelge 4.2.1 FRC grubunda ve FRC-C grubunda 12. haftada yeni kemik-implant temas yüzdeleri.

5. TARTIŞMA

Dışhekimliğinde kullanılan maddelerin biyolojik uyumluluklarının araştırılmasında farklı test yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Bu maddeler hücre kültürleriyle invitro^{72,73,74,75,76} olarak incelenebildikleri gibi, hayvanlarda implantasyon sonrası oluşturdukları doku reaksiyonu açısından da invivo olarak değerlendirilebilmektedirler^{86,99,118,119,120,121,122}. Doku implantasyon testlerinde, hücre kültürü testlerinden farklı olarak dokuya implante edilen maddeye karşı gelişen yerel doku yanıtı ve bunu izleyen doku onarımı histopatolojik olarak değerlendirilebilir⁷⁷. İmplantasyon testlerinin genel toksisite testlerine bir üstünlüğü, iltihabi ve immünolojik doku yanıtlarının baştan sona izlenebilmesine olanak tanınmasıdır⁷⁹. Hücre kültürleri ise sadece hücrelerde oluşabilecek zararları belirleyebilmekte, doku onarımı konusunda bir fikir verememektedirler^{71,74,78}. Bu nedenle çalışmamızda maddelerin biyolojik uyumluluklarının bir invivo deney metodu olan doku içine implantasyon testi ile değerlendirilmesine karar verilmiştir. Çalışmamızda, FRC materyalinin sert ve yumuşak doku uyumunu araştırmak üzere Wistar Albino ratlardan yararlanılmıştır. Ratların femur bölgelerine implante edilen FRC ve FRC-C materyalleri 4. ve 12. haftalarda hem histopatolojik olarak incelenmiş ve hem de daha ince yapıları görebilmek amacıyla SEM değerlendirmelerinden de yararlanılmıştır.

Dışhekimliğinde kullanımına başlanan maddeler, kullanıma sunulmadan önce gerek oral yolla, gerek inhalasyon yolu ile veya damar içi uygulamalarla hemolitik, mutajenik, sitotoksik ve karsinojenik etkileri başlangıç testleriyle araştırılmış olan materyallerdir¹²³.

Deney hayvanlarına uygulanan implantasyonlarda cilt altı ve kemik içi implantasyonlarının kullanıldığı çeşitli çalışmalar incelendiğinde, gerek uygulanmaları, gerekse değerlendirilmeleri aşamalarında farklı üstünlük ve sakıncalara sahip oldukları bildirilmiştir^{84,85,123}.

Bazı araştırmacılar, cilt altı bağ dokusu implantasyonlarının, maddeye karşı oluşan reaksiyonların tamamının değerlendirilmesinde yetersiz kaldığını ancak bu deney yönteminin materyallerin bazı biyolojik özelliklerinin incelenmesinde yararlı olabileceğini savunmuşlardır⁸². Cilt altına yapılan implantasyonlarda, bu bölgenin periodontal dokulardan oldukça farklı olması ve yumuşak doku içindeki maddenin stabilitesinin sağlanmasındaki güçlükler nedeniyle kemik içi implantasyon metodunun tavsiye edilen bir yöntem olduğu izlenmiştir^{84,123,124}.

Kemik içi implantasyonlarda kemik kavitesinin hazırlanması, cilt altı bağ dokusuna implantasyonlara oranla daha fazla doku hasarına neden olur⁸⁵. Bunun yanında bağ dokusu implantasyonları ile karşılaştırıldığında, kemik içi implantasyonlar da stabilitenin sağlanabilir oluşu ve standart bir materyal doku kontağı sağlanmasına olanak tanınması da bir üstünlüktür^{85,124,125}. Böylelikle materyal sadece belli miktardaki doku ile temasta olur ve doku yanıtı daha net bir biçimde değerlendirilebilir⁸⁴.

Kemik içi implantasyon çalışmaları için sıklıkla mandibula^{78,79,125,126,127,128,129,130}, femur^{79,84} ve tibia^{96,118,119,120,121,123} kullanıldığı görülmektedir. Mandibula, tibia veya femura implantasyon ISO tarafından önerilmiştir⁷¹. Bu implantasyon alanlarına ait çalışmalar değerlendirildiğinde ve olanaklar da göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda implantasyonun ratların femurlarına yapılmasına karar verilmiştir.

Test materyalinin kemiğin diyalizine yerleştirilmesi, materyalin etkilerinin değerlendirilmesinde yardımcı olacaktır, çünkü daha önce de gösterildiği gibi toksik materyallerin çenelerde veya uzun kemiklerin endokondral kemikleşmelerinde reaksiyonel kemik trabeküllerinin normal gelişimini engelleyici etkileri vardır^{86,123,131}. Deney hayvan modellerinde uzun kemiklerin metafizine değil de diyafizine implantasyon yapılması önerilir. Çünkü diyafizde endokondral kemik yapımı aktif olmadığından oluşan yeni kemiğin, implante edilen maddeye karşı oluştuğu ayırt edilebilir^{86,131}. Bu nedenle, çalışmamızda ratların femurlarının diyafizine implantasyonlar yapıldı. Spangberg²⁰, cerrahi işlemlerle yapılacak olan implantasyonun, dokuda travmaya neden olacağını ve bunu iltihabi reaksiyonun izleyebileceğini bildirmiştir. Araştırmacı meydana gelen bu reaksiyonun, incelenen maddelerin oluşturacağı iltihabi reaksiyonla karışabileceğini, bu nedenle de iki haftadan kısa gözlem periyotlarının pratik olmayacağını bildirmiştir.

Uluslararası standartlara göre materyallerin biyolojik değerlendirilmesinde kullanılan ikincil testlerden biri olan kemik içi implantasyon testlerinde kısa dönem için 1–9 hafta, uzun dönem içinse 12–104 haftalık periyotların kullanımı önerilmiştir⁷¹. Kaynak verileri incelendiğinde ilk gözlem periyodunun 24. saat, 4. gün, 7. gün olduğu çalışmalar da mevcuttur^{116,131}. Ratlarda yapılan çalışmaların gözlem periyotları incelendiğinde uzun dönem için uygulanmış olan 9. ile 12. hafta ve 60. ile 90. gün sonuçları arasında bir fark bulunmadığı, doku yanıtının bu iki periyotta korelasyon gösterdiği bildirilmiştir^{118,119}. Bu çalışmada kullanılan gözlem periyotları da literatür bilgilerine uygun olarak seçilmiş ve FRC materyalinin sert ve yumuşak doku ile

uyumunu kısa ve uzun dönem etkilerini incelemek için sakrifikasyonlar 4. hafta ve 12. hafta sonunda gerçekleştirilmiştir.

Deneysel hayvan çalışma modellerinde, Wistar Albino ratlar cerrahi işlem sonrası oluşabilecek infeksiyonlara karşı diğer laboratuvar hayvanlarına oranla oldukça dirençlidir ve cerrahi işlemler sonrasında canlı kalma oranları daha yüksektir. Ayrıca korunma ve bakımları açısından da üstünlükleri vardır. Dişi Wistar Albino ratlarda olası hormonal siklus değişikliklerinin doku reaksiyonlarını değiştirebileceği ihtimali olduğundan, erkek ratların kullanımı tavsiye edilmiştir^{86,118,122}. Ayrıca, yeni kemik yapımının incelendiği deneysel çalışmalarda kullanılan deney hayvanlarının yaşı önemlidir. Ratlarda ilk 3 aya kadar yeni kemik yapımının hızlı olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur^{131,132,133,134}. Bunlardan ötürü bu çalışmada deney hayvanı olarak 3 aylık erkek Wistar Albino ratlar kullanıldı. Bu nedenle çalışmamızda standardizasyonu sağlamak amacıyla, yaklaşık 210 gr ağırlığındaki ratlardan yararlanıldı.

Kemik içi implantasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen çalışmamızda deney gruplarında fiberle güçlendirilmiş kompozit (FRC) materyalinin 4. hafta ve 12. haftada ki biyolojik uyumlarını ışık mikroskopunda histopatolojik olarak ve histopatolojik inceleme için alınan kesitlere implantların aktarılamaması nedeniyle sonuçlarımızı ayrıca SEM görüntüleri ile de desteklemeyi amaçladık. İnflamasyon, osteoklastik aktivite, osteoblastik aktivite, periosttaki kalınlaşma ve fibrozis, yeni kemik birleşim oranı, çevre yumuşak doku ve kas dokusundaki inflamasyon ile çevre yumuşak doku ve kas dokusundaki fibrozis kriterlerine göre semi kantitatif yöntemle değerlendirildi.

FRC grubunda 4. hafta ile 12. hafta arasında yeni kemik birleşimi açısından değerlendirildiğinde, 4. haftada, 4. derecede yeni kemik birleşim oranı % 10 iken 12. haftada bu oran % 50'ye ulaşmıştır. Bu durum yeni kemiğin zamanla matür hale geldiğini ve implantı çevrelemeye başladığını düşündürmektedir. Bu oranlar FRC-C grubunda 4. haftada % 37,5 iken, 12. haftada % 70 seviyesine ulaşmıştır. Kontrol grubunda ise 12. haftada % 100'e ulaşmıştır. Artık tartışmasız kabul gördüğü gibi pürüzlülüğü artmış yüzeylerde yeni kemik oluşumu daha hızlı olmakta ve bu durum bizim çalışmamızda da 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemekle beraber, FRC-C grubunda FRC grubuna göre daha fazla oranda 4. derecede yeni kemik birleşimi olması sonucuyla örtüşmektedir^{97,135}. Pürüzlü yüzeyleri arttırılmış implantların osteokondüksiyonu uyardığı, implantların yerleştirildikleri bölgelerden uzaklaştırılmalarının daha zor olduğu ve makaslama kuvvetlerine karşı daha dirençli

oldukları düşünülmektedir^{97,135}. Bazı hayvan deneyleri, pürüzlü yüzeyler ile cilalı olanların rotasyon testi ile denenmelerinde pürüzlü olanların daha yüksek tork değerlerine dirençli olduğunu ortaya koymuştur^{136,137,138}. Fakat yine bu deneylerde pürüzlü alanların çok az bir bölümünün kemikle dolduğu da ortaya çıkmıştır. Mustafa ve arkadaşları¹³⁹ tarafından yapılan bir çalışmada, cilalı yüzeylerin kemiğe olan tutunmasının daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların ışığında biyomateryal yüzeyinde yapılan ve mekanik stabiliteyi artırmaya yönelik olarak planlanan pürüzlülük ve morfolojik değişikliklerin doku ve hücrelerin implanta olan cevabında etkili olabilecekleri düşünüldüğünde bizim çalışmamızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu belkide değerlendirme süresinin 12 hafta ile sınırlı olmasına ve ayrıca da denek sayısına bağlanabilir. Yeni kemik birleşim oranlarının FRC ve FRC-C gruplarında zamanla kontrol grubuna yaklaşması FRC'nin sert doku ile uyumluluk gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, Mikko ve arkadaşlarının¹⁴⁰ 2008 yılında yapmış oldukları çalışmalarında polimetil metakrilat içine eklenmiş fiberlerin femurdaki defekte yerleştirilmesi sonrasında 4. haftada hafif bir inflamasyonla beraber kallus oluşumunu histolojik olarak gösterdikleri ve 20. hafta sonuçlarında da artık bütün örneklerde lameller kemik oluşumuna işaret ettikleri çalışma ile, yine Tuusa ve arkadaşlarının¹¹³ tavşan frontal kemiklerinde oluşturdukları deneysel defektlerde BAG ile kaplanmış FRC materyalini rekonstrüksiyon materyali olarak denedikleri ve 3. haftada genelde örgü kemik oluşumu buldukları ve çalışmanın devamında 6. ve 8. haftalarda bazı ostoid ve örgü kemikle beraber daha çok lameller kemik oluşumları gösterdikleri sonuçlar bizim sonuçlarımızla örtüşmektedir. Tuusa ve arkadaşları¹¹⁴ bir başka çalışmalarında FRC ile BAG partiküllerini beraber kullanarak tavşan kafataslarında kritik defektleri kapatmaya çalışmışlardır. 4 haftalık bekleme süresi sonrasında defekt marjiniinden ortaya doğru örgü kemik adaları oluşmaya başladığını göstermişler ve bu kemik adaları BAG kaplı implant yüzeyleri etrafında fibröz bağdoku ile çevrili olarak görülmektedir. 12. haftada ise olgun lameller kemik oluşumunu rapor etmişlerdir. Bu bulgular bizim çalışmamızdaki 12. hafta bulgularımızdaki 4. derecede yeni kemik birleşimi oranının artışıyla uyumaktadır. Ballo ve arkadaşlarının yapmış oldukları yakın zamandaki çalışmalarında FRC, FRC+BAG ve titanyum implantların yüzeylerini pürüzlendirmişler ve domuz tibialarında uygulamışlardır. 4 ve 12 haftalık iyileşme süreleri sonunda histomorfometrik ve SEM değerlendirmeleri yapmışlardır. 4. haftada kemik temas yüzdelere bakıldığında FRC, FRC+BAG ve titanyum gruplarında sırasıyla % 33, %27 ve %19 kemik implant teması bulmuşlardır. 12. hafta sonuçlarında

ise yine sırasıyla % 47, %40 ve %42 oranında kemik implant teması bulmuşlardır. Bu sonuçlar bizim çalışma sonuçlarımızı yine destekler tarzıdır¹¹⁵.

Çalışmamızda, osteoblastik aktivite açısından değerlendirildiğinde FRC, FRC-C ve kontrol gruplarında 4. ile 12. hafta arasında bir fark bulunmamıştır. Ancak deney grupları arasında 12. haftada osteoblastik aktivitenin azaldığı fakat kontrol grubu ile kıyaslandığında osteoblastik aktivitenin daha fazla olduğu görülmektedir. Ballo ve arkadaşları¹⁰⁸ invitro çalışmalarında fiberle güçlendirilmiş kompozitleri üç gruba ayırmışlar, alimünyum oksit ile kaplamışlar gruplardan bir tanesine BAG granülleri eklemişler ve kültürde osteoblastik aktivitesine bakmışlardır. Kontrol grubu olarak da titanyum diskler kullanmışlardır. 1 cm²'ye 10.000 hücre olacak şekilde invitro ekim yapılmıştır. Hücrelerin 14. gününde ve osteogenetik fenotiplerini kazanmaya başladığı 21. gün sonundaki ölçümlerinde bütün test gruplarında zamanla arttığı gösterilmiştir. 14. günde FRC-BAG grubunda, titanyum disk ve FRC diske göre daha az osteoblastik aktivite görülmüştür. 21. günde de FRC örnekleri ile titanyum diskleri arasında görünür bir fark bulunamamıştır. Bu kültür çalışmasında da rapor edildiği üzere FRC çevresindeki osteoblastik aktivite canlı dokularda da bizim çalışmamız sonuçlarında olduğu gibi benzer sonuçlar göstermektedir.

Osteoblastlar, kemik yapımında rol alan sorumlu hücrelerdir. Yoğun aktiviteleri nedeniyle sitoplazma çekirdek oranı artmıştır. Bol miktarda mitokondri, granüllü endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı içerirler. Kortikal kemikte havers kanalları etrafında ve lakünalarda bulunurlar. Spongios kemikte ise lamellerin etrafında bulunurlar¹³⁹. Osteoblastlarla biyomateryallerin yüzeyleri arasındaki ilişki yoğun olarak araştırılmıştır. Sıkça kullanılan titanyum ve kobalt metallerine karşı osteoblastik yanıt ilk 12 saatte metale doğru hücresel uzantıların belirmesi şeklinde olur¹⁴⁰. Yapılan çalışmalarda, kaba veya pürüzlü¹⁴¹ yüzeylerin hücre yapışmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. İmplant yüzeyine doku girişini kolaylaştırmak için implant yüzeyi küresel metaller veya tel ağlarla kaplanmaktadır¹⁴². Gerçekleştirilen bu yüzey değişikliklerinin dokunun implant içine doğru büyümesine yardımcı olduğunu, böylece mekanik dayanıklılığın ve biyoyumluluğun arttığı ileri sürülmektedir¹⁴³.

İnvitro deneysel bir çalışmada da, pürüzlü Ni-Ti yüzeyin kemik iyileşmesinin mediatörlerinden olan TGF- β 'yi uyardığı gösterilmiştir^{143,144,145}. Beş femurda yapılan bir başka otopsi çalışmasında pürüzlü sementsiz femoral komponentin polietilen artıkların göçünü engellediği kanıtlanmıştır¹⁴³. Bizde çalışmamızın FRC-C grubunu bu bilgiler doğrultusunda yüzey alanını artırmak için yaprak fiber ile sararak oluşturduk.

Sonuçlarımızda FRC-C grubunda osteoblastik aktivite sonuçlarının, FRC grubuna kıyasla hem 4. haftada hem 12. haftada kontrol grubuna FRC grubundan daha yakın olduğu saptanmasında bu görüşleri doğrular niteliktedir.

Osteoklast hücreleri, mononükleer fagositik sistemin bir parçasıdır. Temel görevleri kemik rezorpsiyonudur. Osteoblastlarla beraber kemik yapım ve yıkımının uyum içinde sürmesini sağlarlar¹⁴⁵. Osteoklastik aktivite açısından değerlendirildiğinde FRC-C grubunda 4. hafta ile 12 hafta arasında bir fark bulunmamakla beraber osteoklastik aktivite 12. haftada azalmış ve kontrol grubuna yaklaşmıştır. FRC grubunda osteoklastik aktivite 12. haftada halen izlenmektedir. Bunu FRC' ye karşı oluşan bir yanıt olarak değil de, ratların bazılarında olmuş olabilecek yaralanmalara bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu osteoklastik aktivite yaralanma sonrası kemiğin yeniden şekillenme dönemi ile uygunluk göstermektedir. Yeniden şekillenme 3. ay dolaylarında başlar ve birkaç haftalık artan yüksek aktivite sonrasında tekrar düşer, ama yaşam boyu devam eder. Bu, destekleyici elemanların boyutunu ve oryantasyonu değiştirerek, kemik yapısının yüke olan fonksiyonel adaptasyonunu yansıtır^{145,146,147}. Kemik dokusunun iyileşmesi sırasında meydana gelen fizyolojik reaksiyonlar, bozulan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yöneliktir ve skar dokusu oluşturmadan yeniden şekillenme ile iyileşir^{102,141}. Yeniden şekillenme osteoklastik rezorpsiyon ile başlar ve lameller kemik depozisyonu ile devam eder. Oluşan kemik hasarını takiben 3. ve 5. günlerde yeni kan damarlarından, kollajen izotiplerinden ve hücrelerden (fibroblast, makrofaj) oluşan bir tamir dokusu (granülasyon) gelişir⁸⁷. Bunu takiben hücrelerin farklılaşması, hücrelerin salgılarıyla ekstrasellüler matriksin olgunlaşması ile kallus oluşur. Kallus bileşenleri vasküler elementler, stromal ürünler, kırıkta ve hücrelerdir. Kırıkta örgü kemik ile yer değiştirir. Örgü kemik daha sonra kemik segmentlerini güçlendirmek üzere kemik yaprakları gibi tabakalardan oluşan lameller kemiğe dönüşür⁹³. Nekrotik dokular dolaşımdan yoksundur ve ortadan kaldırılmaları gerekir. Bu alanlarda osteoklast aktivitesinde artış izlenir. Sonuçta nekrotik bölgenin tümü canlı kemikle yer değiştirir¹⁰³. Bu durum da bizim çalışmamız sonuçlarıyla uyumaktadır.

Çevre sert doku inflamasyonu açısından tüm gruplar değerlendirildiğinde, 4. ile 12. hafta periyotları arasında bir fark bulunmadı. Çevre sert dokuda sonuçların bu şekilde olması gruplarda sorunsuz bir iyileşme olduğunu düşündürmektedir. FRC grubunda 4. haftada hafif derece sert doku inflamasyonu görülmektedir. Çalışmamızda FRC grubu için elde edilen erken ve geç döneme ait düşük dereceli iltihap sonuçları Tuusa ve arkadaşlarının¹¹⁴ çalışması ile de örtüşmektedir.

Bütün kemikler bağ doku kaynaklı, periosteum adı verilen bir zarla çevrilidirler. Bu zar stratum fibrosum ve kambium tabakalarından oluşur. Fibröz tabaka zayıf damarsal ağ içerir osteogenetik hücreler barındırmaz. Kambiyumda bulunan damarsal ağ kemik korteksinin dışta kalan kısmının kanlanmasını sağlar. Kambiyum tabakası ile kemik arasında bulunan mezenşimal kök hücreler osteoblastlara farklılaşarak kemiğin enine büyümesini yeni kemik yapımı ile sağlar. Bu bilgiler ışığında bizde çalışmamızda periostla ilgili değişiklikleri iyileşme sürecinde takip ettik. FRC grubunda 4. ile 12. hafta arasında periost reaksiyonu açısından bir fark bulunmamıştır. 4. haftada gruplar arasında periost reaksiyonu görülme yüzdeleri benzer olmasına rağmen FRC-C grubu sonuçları yine FRC grubuna göre kontrol grubuna daha yakın bulunmuştur. 12. haftada FRC-C grubunun hala kontrol grubuna daha yakın oluşu pürüzlü yüzeylerin iyileşmeye olumlu katkısı olduğunu düşündürmektedir.

Çevre yumuşak doku inflamasyonu ve fibrozis açısından değerlendirildiğinde FRC grubunda dönemler arasında değişiklik gözlenmemiştir. Çevre yumuşak doku fibrozisi 4. haftadan 12. haftaya doğru azalma göstermiştir. FRC-C grubu FRC grubuna kıyasla kontrol grubuna daha yakın bir iyileşme göstermiştir. Rita ve arkadaşları¹¹¹ çalışmalarında cam fiber kompozitleri ratlarda cilt altına uygulamışlar ve 7, 14 ve 21. gün sonuçlarında makrofaj aktivitesi, MMP-2, TIMP-2, TGF- β gibi proteinleri incelemişler, implant çevresinde hafif inflamatuvar bir yanıt olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bu da bizim sonuçlarımızda elde ettiğimiz minimal çevre yumuşak doku reaksiyonlarıyla uyum göstermektedir.

Fiberle güçlendirilmiş kompozit materyallerinin kullanımı tıp ve diş hekimliğinde gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle son yıllarda baş ve çene cerrahisi başta olmak üzere cerrahi kullanım deneyleri yapılmaya başlanmıştır^{112,114}. Fiberle güçlendirilmiş kompozit materyalinin taşıyıcı kısmından kaynaklanan artık monomer salınımının çevre dokulara nasıl bir etkisinin olduğu hala araştırılan bir konudur. Teorik bilgiler ışığında polimerizasyon aşamaları sonucunda monomerlerin tamamının polimere dönüşmesi arzu edilmektedir. Bununla birlikte, polimerizasyon işlemi sırasında metilmetakrilat monomerleri, % 25- 50 gibi oranlarda polimer içerisinde tepkimeye girmemekte ve bu monomerler, polimerize olmamış artık monomerleri oluşturmaktadır. Polimerize olmamış olan bu artık monomerler biyolojik olarak risk yaratabilmektedirler¹⁴⁸.Yapmış olduğumuz çalışmada fiberle güçlendirilmiş kompozit materyalini yumuşak doku uyumu, sert doku cevabı ve yeni kemik birleşimi gibi birçok yönden farklı zaman aralıklarında inceledik. Bu çalışmanın sınırları dahilinde fiberle güçlendirilmiş kompozit

materyalini çevre doku uyumunu bozmaya yönelik bir etkisinin 4 ve 12 haftalık süreler içinde olmadığı ancak daha uzun dönem çalışmalarla bunların desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda gerek histopatolojik gerekse SEM bulguları yönünden genelde değerlendirildiğinde; test ettiğimiz implant materyallerinin konvansiyonel ve geleneksel implant materyallerine bir alternatif olabilir mi varsayımına, biyolojik uyumluluk açısından olumlu sinyaller vermiştir. Bu yönüyle izleyebildiğimiz ölçüde ilk çalışmalardan biri olan araştırmamızın daha değişik defektlerde ve özellikle iyileşme sürelerinin çok daha ileri dönemlerinde değerlendirilmesi gerekliliğine inanıyoruz.

Nitekim tezimizin son cümlelerinin yayınlandığı şu günlerde Ballo ve arkadaşlarının¹¹⁵ ve Zhao ve arkadaşlarının¹¹⁰ benzer implant materyallerini deneysel hayvan modellerinde uyguladıkları 2009 yılı çalışmaları da bu yöndeki düşüncelerimizi en son destekleyen bilimsel çalışmalardır.

KAYNAKLAR

- 1) Newman M.G., Takei H.H., Carranza F.A. (2002). Carranza's Clinical Periodontology. Ninth Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1033 p.
- 2) Jungueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. (1992). Basic Histology. Seventh Edition, Appleton&Lange Company, New York, 518 p.
- 3) Khoury F, Buchmann R. (2001). Surgical Therapy of Peri-Implant Disease: A Year Follow-Up Study of Cases Treated With 3 Different Techniques of Bone Regeneration. J Periodontol, Vol. 72, 1498-1508.
- 4) Al-Shammari K.F., AL- Khabbaz A.K., Al- Ansori J.M., Neivar, Wang H.L. (2005) Risk Indicators for Tooth Loss Due to Periodontal Disease. J Periodontol, Vol. 76, 1910-1918.
- 5) Brånemark P.I, Hansson B.O., Adell R., Breine U., Lindstrom J., Hallen O. (1997). Osseointegrated Implants in The Treatment of the Edentulous Jaw: Experience from A Ten Year Period. Scand J Plast Reconstr Surg Suppl., Vol. 16, 130-136.
- 6) Rangert B, Krogh P.H., Langer B., Van Roekel N. (1995). Bending Overload and Implant Fracture. Int J Oralmaxillofac Implants, Vol. 10, 326-334.
- 7) Richter E.J. (1998). InVivo Horizontal Bending Moments on Implants. Int J Oral Maxillofac Implants, Vol. 13, 232-244.
- 8) Mao J.J., Major P.W., Osborn J.W. (1996). Coupling Electrical and Mechanical Outputs of Human Jaw Muscles Undertaking Multidirectional Bite-Forces Tasks. Arch Oral Biol., Vol. 41, 1141-1147.
- 9) Morgan M.J., James D.F. (1995). Force and Moment Distributions Among Osseointegrated Dental Implant. J Biomechanics, Vol. 28, 1103-1109.
- 10) Weinberg L.A. (1993). The Biomechanics of Force Distribution in Implant-Supported Protheses. Int J Oral Maxillofac Implants, Vol. 8, 19-31.
- 11) De Santis R, Prisco D, Apicella A, Ambrosio L, Rengo S, Nicolias L. (2000). Carbon Fiber Post Adhesion to Luting Cement in the Restoration of Endodontically Treated Teeth. J Mater Sci: Mater in Medicine, Vol. 11, 201-206.
- 12) Van Eijden T.M. (1991). Three-Dimensional Analyses of Human Bite-Force Magnitude and Moment. Arch Oral Biol., Vol. 36,535-539.
- 13) Laurell L. (1985). Occlusal Forces and Chewing Ability in Dentitions with Cross-Arch Bridges. Swed Dent J Suppl., Vol. 26, 160-167.

- 14) Paphangkorakit J., Osborn J.W. (1997). The Effect of Pressure on Maximum Incisal Bite Force in Man. *Arch Oral Biol.*, Vol. 42, 11–17.
- 15) Simon J.A., Ricci J.L., Di Cesare P.E. (1997). Bioresorbable Fracture Fixation in Orthopedics: A Comprehensive Review. Part I. Basic Science and Preclinical Studies. *Am J Orthop.*, Vol. 26, 665-671.
- 16) Freilich M.A., Meiers J.C., Duncan J.P., Goldberg A.J. (2000). *Fiber-Reinforced Composites in Clinical Dentistry*. Quintessence Publishing Co. Hong Kong, 112 p.
- 17) O' Brien W.J. (2002) *Dental Materials And Their Selection*. 3rd ed. Quintessence Publishing Co, Canada, 418 p.
- 18) Çalıskan K. (2006). *Endodontide Tanı ve Tedaviler*. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 831 p.
- 19) Noort V.R.(2002). *Introduction of Dental Materials*. 2nd ed. Mosby. Edinburgh, 298 p.
- 20) Spangberg L.S.W., (1990). *Experimental Endodontics*. CRC Press, Florida, 218 p.
- 21) Stanford J.W. (1980). Recommended Standard Practices for Biological Evaluation of Dental Materials. *Int Dent J.*, Vol. 30 (2),140-188.
- 22) Ramfjord S.P., Ash M.M. (1989). *Peridontology and Periodontics: Modern Theory and Practice*, Ishiyaku, Euro America, 370 p.
- 23) Bartold P.M., Narayanan A.S. (1998). *Biology of the Periodonal Tissues*. Quinstessences Publishing Co., USA, 278 p.
- 24) Ataoğlu T., Gürsel M. (1999). *Periodontoloji, III*. Baskı. Damla Ofset A.Ş. Konya, 183 p.
- 25) Goodson J..M. (1992). Diagnosis of Periodontitis by Physical Measurement Interpretation from Episodic Disease Hypothesis. *J Periodontol*, Vol. 63, 373-382.
- 26) Greenstein G., Caton J. (1990). Periodontal Disease Activity: Acritical Assessment. *J Periodontol*, Vol. 61, 543-552.
- 27) Eley B.M., Cox S.W. *Advances in Periodontal Diagnosis* . (1998). Potential Inflammatory and Immune Markers. *Br Dent J.*, Vol. 184, 220-223.
- 28) Johnson N.W. (1991). Crevicular Fluid-Based Diagnostic Tests. *Curr Opin Dent.*, Vol. 1, 52-65.
- 29) Polson A.M., Goodson J.M. (1985). Peridontal Diagnosis. Current Status and Future Needs. *J Periodontol*, Vol. 56, 25-28.
- 30) Albandar J.M., Rams T.E. (2002). Global Epidemiology of Periodontal Diseases: An Overview. *Periodontol 2000*, Vol. 29, 7-10.

- 31) American Academy of Periodontology. (1996). Epidemiology of Periodontal Diseases. J Periodontol, Vol. 67, 935-945.
- 32) Chestnutt I.G., Binnie V.I., Taylor M.M. (2000). Reasons for Tooth Extraction in Scotland. J Dent., Vol. 28, 295-297.
- 33) Hull P.S., Worthington H.V., Clerehugh V., Trisba R., Davies R.M., Clarkson J.E. (1997). The Reasons for Tooth Extractions in Adults and Their Validation. J Dent., Vol. 25, 233-237.
- 34) Matthews D.C., Smith C.G., Hanscom S.L.(2001). Tooth Loss in Periodontal Patients. J Can Dent Assoc, Vol. 67, 207-210.
- 35) Tanni DSMQ. (2003). Periodontal Reasons for Tooth Extraction in Adulth Population in Jourdan. J Oral Rehabilitation, Vol. 30, 110-112.
- 36) Kırtıloğlu T., Sakallıoğlu U., Keskiner İ., Açıkgöz G. (2002). Periodontoloji Kliniğinde Gingivitis ve Periodontitis Hastalarında Sistemik Hastalık Görölme Sıklığı. OMÜ Dişhek. Fak. Derg. Vol. 3, 75-79.
- 37) Liebana J., Castillo A. (1994). Physiopathology of Primary Periodontitis Associated With Plaque. Microbial and Host Factors. A Review. Part 1. Aust Dent J., Vol. 39,228-232.
- 38) Schroeder A., Sutter F., Buser D., Krekeler G. (1996). Oral İmplantology, Basics ITI Hollow Cylinder System, Thime Medical Publishers, New York, 510 p.
- 39) Hobo S., Ichida E., Garcia L. T. Osseointegration and Occlusal Rehabilitation, First Edition, Quintessence Pub Co.,Tokyo. 462 p.
- 40) Knapp J.G., Small I.A. (1990). Mandibuler Complete Denture Protheses Supported by Mandibular Staple Bone Plate Implant. J Prosthet Dent.,Vol. 63, 73-76.
- 41) Maxson B.B., Powers M.P., Scott R.F. (1990). Prosthodontic Considerations Fort The Transmandibular Implant. J Prosthet Dent., Vol. 63, 554-558.
- 42) İnan Ö. (1997) İmplant Destekli Köprü Uygulamalarında Okluzal Yüzeylerde Kullanılan Restoratif Materyallerin Kuvvet Dağılımına Etkisinin İncelenmesi, Doktora Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Konya.
- 43) English C.E. (1990). An Overview of İmplant Hardware, JADA., Vol. 121, 360-368.
- 44) Lemons J., Natiella J. (1986). Biomaterials, Biocompability and Peri-İmplant Considerations, Dent. Clin. North Am., Vol. 30, 3-23.
- 45) Misch C.E. (1999). Contemporary Implant Dentistry, Mosby, St. Louis. 1120 p.

- 46) Çevik A.B. (1997). Alt Çene Tam Ark İmplant Destekli Distal Uzantılı Sabit Protezlerde İmplant Sayısı, Distal Uzantı Uzunluğu ve Kesit Şeklinin İmplant Çevre Kemik Dokusundaki Gerilim Dağılımına Etkisinin Fotoelastik Stres Analiz Yöntemi ile İncelenmesi. Doktora Tezi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul.
- 47) Ulusoy M., Aydın K. (2005). Diş hekimliğinde Hareketli Bölümlü Protezler, Cilt 2, Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları, Ankara, 1054 p.
- 48) Manley T.R., Bowman A.J., Cook M. (1979). Denture Bases Reinforced With Carbon Fibers. Br Dent J., Vol. 146; 25.
- 49) Schreiber C.K. (1974). The Clinical Application of Carbon Fiber/Polymer Denture Resin. Br Dent J., Vol. 137, 21-22.
- 50) Freilich M.A., Meiers J.C., Duncan J.P., Goldberg A.J. (2000). Fiber-Reinforced Composites in Clinical Dentistry. Quintessence Publishing Co. Hong Kong, 112 p.
- 51) DeBoer J., Vermilyea S.G., Brady R.E. (1984). The Effect of Carbon Fiber Orientation on the Fatigue Resistance and Bending Properties of Two Denture Resins. J Prosthet Dent, Vol. 51, 119-121.
- 52) Grave A.M.H., Chandler H.D., Wolfaardt J.F. (1985). Denture Base Acrylic Reinforced with High Modulus Fibre. Dent Mater., Vol. 1, 185-187.
- 53) Bjork N., Ekstrand K., Ruyter I.E. (1986). Implant-Fixed Dental Bridges from Carbon/Graphite Reinforced Polymethyl Methacrylate. Biomaterials, Vol. 7, 73-75.
- 54) Malquarti G., Berruet R.G., Bois D. (1990). Prosthetic Use of Carbon Fiber-Reinforced Epoxy Resin for Esthetic Crowns and Fixed Partial Dentures. J Prosthet Dent, Vol.63, 251-257.
- 55) Levenson M.F. (1986). The Use of a Clear, Pliable Film to Form a Fiberglass-Reinforced Splint. J Am Dent Assoc, Vol. 112, 79-80.
- 56) Qualtrough A.J.E., Mannocci F. (2003). Tooth-Colored Post Systems: A Review. Oper Dent, Vol. 28: 86-91.
- 57) Lassila L.V.J., Taner J., Le Bell A.M., Narva K., Vallittu P.K. Flexural Properties of Fiber Reinforced Root Canal Posts. Dent Mater., Vol. 20, 29-36.
- 58) Galhano G.A., Valandro L.F., de Melo R.M., Scotti R., Bottino M.A. (2005). Evaluation of Flexural Strength of Carbon Fiber, Quartz Fiber, and Glass Fiber Based Posts. J Endod., Vol. 31, 209-211.

- 59)** Grandini S., Goracci C., Monticelli F., Tay F.R., Ferrari M. (2005). Fatigue Resistance and Structural Characteristics of Fiber Posts: Three-Point Bending Test and SEM Evaluation, *Dent Mater.*, Vol. 21, 75-82.
- 60)** Torbjöner A., Karlsson S., Syverrud M., Hensten-Pettersen A. (1996). Carbon Fiber Reinforced Root Canal Posts. Mechanical and Cytotoxic Properties. *Eur J Oral Sci.*, Vol. 104, 605-611.
- 61)** Mannocci F., Sherriff M., Watson T., Vallittu P.K. (2005). Penetration of Bonding Resins into Fibre-Reinforced Composite Posts: A Confocal Microscopic Study. *Int Endodontic J.*, Vol. 38, 46-51.
- 62)** Purton D.G., Payne J.A. (1996). Comparison of Carbon Fiber and Stainless Steel Root Canal Posts. *Quintessence Int.*, Vol. 27, 93-97.
- 63)** Bavbek A.B., Korkmaz T., Yılmaz C. (2007). Fiberle Güçlendirilmiş Kompozit Postların Mekanikliği. *G.Ü. Diş Hek Fak Vol.* 24, 187-192.
- 64)** Ottl P., Hahn L., Lauer H.C.H., Fay M. (2002). Fracture Characteristics of Carbon Fiber, Ceramic and Non-Palladium Endodontic Post Systems at Monotonously Increasing Loads. *J Oral Rehabilitation*, Vol. 29, 175-183.
- 65)** Naumann M., Blankenstein F., Dietrich T. (2005). Survival of Glass Fibre Reinforced Composite Post Restorations After 2 Years-an Observational Clinical Study. *J Dentistry.*, Vol. 33, 305-312.
- 66)** Asmussen E., Peutzfeld A., Heitmann T. (1999). Stiffness Elastic Limit and Strength of Newer Types of Endodontic Posts. *Journal of Dentistry*, Vol. 27, 275-278
- 67)** Key E.J., Rahemtulla F.G., Eleazer P.D.(2006). Cytotoxicity of a New Root Canal Filling Material on Human Gingival Fibroblasts. *J. Endod.* Vol. 32, 756-758.
- 68)** Bergenholtz G., Spangberg L. (2004). Controversies in Endodontics. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, Vol. 15, 99-114.
- 69)** Kurtuluş B. (2007). Farklı Kök Kanal Dolgu Maddelerinin (Sealer) Kemik İçi İmplantasyonu ile Biyoyumluluklarının Histopatolojik Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul.
- 70)** Stanley H.R. (1992). Biological Evaluation of Dental Materials. *Int Endod J*, Vol. 42, 37- 46.

- 71)** International Standards Organization. ISO 10993-6(F)-07-15. (1994). Biological Evaluation of Medical Devices- Part 6; Test for Local Effects After Implantation: 1- 8 CP 56. CH1211.Geneva.
- 72)** Ingle J.I., Bakland L.K. Endodontics. 5th ed. BC Decker Inc. London, 979 p.
- 73)** Sjörgen U., Haggglund B., Sundqvist G., Wing K. (1990). Factors Effecting the Long Term Results of Endodontic Treatment. *J Endod.*, Vol. 16 (10), 498-504.
- 74)** Safavi K.E., Spangberg L.S.W., Costa N.S., Sapounas G. (1989) An Invitro Method For Longitudinal Evaluation of Toxicity of Endodontic Sealers. *J Endod.*, Vol. 15, 484-486.
- 75)** Schwarze T., Leyhausen G., Geurtsen W. (2002). Long-Term Cytocompatibility of Various Endodontic Sealers Using a New Root Canal Model. *J Endod.*, Vol. 28, 749-753.
- 76)** Schwarze T., Fielder I., Leyhausen G., Geurtsen W. (2002) The Cellular Compatibility of Five Endodontic Sealers During the Setting Period. *J Endod.*, Vol. 28, 784- 786.
- 77)** Shipper G., Teixeira F.B., Arnold R.R., Trope M. (2005). Periapical Inflammation After Coronal Microbial Inoculation of Dog Roots Filled With Gutta-Percha or Resilon. *J Endod.*, Vol. 31, 91-96.
- 78)** Pertot W.J., Camps J., Remustat M., Proust J.P. (1992). In vivo Comparison of the Biocompatibility of Two Root Canal Seales Implanted in to the Mandibular Bone of Rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, Vol. 73, 613-20.
- 79)** Tassery H., Pertot W.J., Camps J., Proust J.P., Dejou J. (1989). Comparison of Two Implantation Sites for Testing Intraosseous Biocompatibility. *J Endod.*, Vol. 25, 615-618.
- 80)** Langeland K. (1978). Correlation of Screening Tests to Usage Tests. *J Endod.*, Vol. 4, 300-303
- 81)** Schmalz G. (2002). Materials Science: Biological Aspects. *J. Dent. Res.*, Vol. 81, 660-663.
- 82)** Makkes P.C., Thoden van Velzen S.K., Wesselink P.R., Greeve P.C.M. (1977). Polyethylene Tubes as a Model for the Root Canal. *Oral Surg.*, Vol. 44, 293-299.
- 83)** Pissiotis E., Spanberg L. (2000). Reactio of Bony Tissue to Implanted Silver Glass Ionomer and a Reinforced Zinc Oxide–Eugenol Cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 89, 623-629.
- 84)** Pertot W.J., Stephan G., Tardieu C., Proust J.P. (1997). Comparison of The Intraosseous Biocompatibility of Dyract and Super EBA. *J Endod.* Vol., 23, 315-319.

- 85)** Olsson B., Sliwowski A., Langeland K. (1981). Intraosseous Implantation for Biological Evaluation of Endodontic Materials. *J Endod.*, Vol. 7, 253-265
- 86)** Guglielmotti M.B., Zmener O., Cabrini R.L. (1989). A Radiographic, Histological and Histometric Study of Endodontic Materials. *J Endod.*, Vol. 15, 1-5.
- 87)** Baron R. (1999). *Anatomy and Structure of Bone*. Arnold A. (Ed.), 4th ed. Lippincott Co. Philadelphia
- 88)** Hollinger J.O., Buck C.D., Bruder P.S. (1999). *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. 1st ed. Quintessence Publishing; pp, 17-45.
- 89)** Thibodeau G.A., Patton K.T. (2006). *Anatomy and Physiology*. 6th ed. St.Louis: Mosby. pp. 106-173
- 90)** Nanci A., Whitson W.S., Bianco P. (2003) *Oral Histology: Development, Structure and Function* Nanci A.,(Ed). St. Louis: Mosby, pp.111-140.
- 91)** Caplan A.I., Pechak D. (1987). *The Cellular and Molecular Biology of Bone Formation*. Peck W.A.(Ed). *Bone and Mineral Research*. New York. Elsevier; Chapter 2.
- 92)** Caplan A.I. (1991). *Mesenchymal Stem Cells*. *J Orthop Res* Vol. 9, 641-644.
- 93)** Cowin S.C. (2001). *Bone Mechanics Handbook*. 2nd ed. Boca, Raton, FL, CRC Press; p.1-68.
- 94)** Cruess R.L.1984. *Healing of Bone, Tendon and Ligament-Fractures*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Co. p.147-167.
- 95)** Marks S.C. Jr., Poppoff S.N. (1988). *Bone Cell Biology: The Regulation of Development, Structure and Function in the Skeleton*. *Am J Anat.*, Vol. 183, 1-44
- 96)** Öztoran Y., Çobanoğlu Ü. (2007). *Akut ve Kronik Enflemasyon. Temel Patoloji*. Mocan Kuzey G., (Ed), Güneş Kitabevi, Öncü Basımevi. İstanbul, pp. 5-60.
- 97)** Dergin C. (2006). *ITI Dental İmplant Sisteminde Hemen Yüklemenin Marjinal Kemik Kaybına ve İmplantın Stabilitesine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.*
- 98)** Wang R.R., Fenton A. (1996). *Titanium for Prosthodontic Applications: A Review of The Literature*, *Quintessence Int.*, Vol. 27, 401-408.
- 99)** Wenger J.S., Tsaknis J.P., Rio C.E., Ayer W.A. (1978). *The Effects of Partially Filled Polyethylene Tube İntraosseous İmplants in Rats*. *Oral Surg.*, Vol. 46, 88-100.
- 100)** Brånemark P.I., Zarb G., Albrektsson. (1985). *Tissue-Integrated Prostheses Osseointegrations in Clinical Dentistry*, Quintessence, Chicago. 350 p.
- 101)** Zergeroğlu S. (2007). *Doku Tamiri, Rejenerasyon, İyileşme ve Fibrozis*. Mocan Kuzey G., (Ed). *Temel Patoloji*. İstanbul: Güneş Kitabevi- Öncü Basımevi. pp. 63-73.

- 102)** Rubin E., Farber J.L. (1988). Pathology. Lippencott Co., Philadelphia. pp. 47- 63.
- 103)** Att W., Kurun S., Gerds T., Strub JR. (2006). Fracture Resistance of Single-Tooth Implant-Supported Allceramic Restorations After Exposure to The Artificial Mouth, J Oral Rehabil., Vol. 33, 380–386.
- 104)** Kasemo B., Lausmaa J. (1983). Aspect of Surface Physics on Titanium Implants, Swed Dent J., Vol. 28, 19–36.
- 105)** Choi J.W., Heo S.J., Koak J.K., Kim S.K., Lim Y.J., Kim S.H. (2006). Biological Responses of Anodized Titanium Implants Under Different Current Voltages, J Oral Rehabil., Vol. 33, 889–897.
- 106)** Lautenschlager E.P., Monaghan P. (1993). Titanium and Titanium Alloys as Dental Materials, Int Dent J., Vol. 43, 245-253
- 107)** Sul Y.T., Johansson C.B., Jeong Y.S., Albrektsson T. (2001). The Electrochemical Oxide Growth Behavior on Titanium in Acid and Alkaline Electrolytes, Med Eng Phys., Vol. 23, 329–346
- 108)** Ballo A.M, Kokkari A., Meretoja V., Lassila L.V., Vallittu P.K., Närhi T.O. (2008). Osteoblast Proliferation and Maturation on Bioactive Fiber-Reinforced Composite Surface. J Mater Sci-Mater Med., Vol. 19, 3196-3177.
- 109)** Ballo A.M., Lassila L.V., Närhi T.O., Vallittu P.K. (2008). In vitro Mechanical Testing of Glass Fiber-Reinforced Composite Used as Dental Implants. J Contemp Dent Pract, Vol. 9, 41-48.
- 110)** Zhao D.S, Moritz N., Laurila P., Mattila R., Lassila L.V., Strandberg N., Mäntylä T., Vallittu P.K., Aro H.T. (2009). Development of a Multi-Component Fiber-Reinforced Composite Implant for Load-Sharing Conditions. Med Eng Phys., Vol. 31, 461-469.
- 111)** L. F. Rodella, Rezzani R., Buffoli B., Bonomini F., Tengattini S., Laffranchi L., C. Paganelli, P. L. (2006). Sapelli, Rossella Bianchi. Role of Mast Cells in Wound Healing Process After Glass-Fiber Composite Implant in Rats. Oct-Dec., Vol.10, 946-54.
- 112)** Tuusa S.M., Lassila L.V., Matinlinna J.P., Peltola M.J., Vallittu P.K. (2005). Initial Adhesion of Glass Fiber-Reinforced Composite to the Surface of Porcine Calvarial Bone. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. Vol. 75, 334-42.
- 113)** Tuusa S. M., Peltola M.J., Tirri T., Lassila L.V, Vallittu P.K. (2006). Frontal Bone Defect Repair With Experimental Glass-Fiber-Reinforced Composite With Bioactive Glass Granule Coating. J Biomed Mater Res B Appl Biomater., Vol. 82, 149-155

- 114) Tuusa S.M., Peltola M.J., Tirri T., Puska M.A., R ytt  M., Aho H., Sandholm J., Lassila L.V, Vallittu P.K. (2008). Reconstruction of Critical Size Calvarial Bone Defects in Rabbits With Glass-Fiber-Reinforced Composite With Bioactive Glass Granule Coating. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.*, Vol. 84, 510-519
- 115) Ballo A.M., Akca E.A., Ozen T., Lassila L., Vallittu P.K., N hri T.O. (2009). Bone Tissue Responses to Glass Fiber-Reinforced Composite İmplants- A Histomorphometric Study. *Clin. Oral Impl. Res.*, Vol, 20, 608-615.
- 116)  zt rk A., Yetkin H., MemiŐ L., Cila E., B l kbaŐı S., Gemalmaz C. (2006). Demineralized Bone Matrix and Hydroxyapatite/Tri-Calcium Phosphate Mixture for Bone Healing in Rats. *International Orthopaedics*, Vol. 30, 147-152.
- 117) Toker H., Ozan F.,  zer H.,  zdemir H., Eren K., Yeler H. (2008). Morphometric and Histopathologic Evaluation of the Effects of Propolis on Alveolar Bone Loss in Experimental Periodontitis in Rats. *J Periodontol*, Vol. 79, 1089-1094.
- 118) Deemer J.P., Tsaknis P.J. (1979). The Effects of Overfilled Polyethylene Tube Intraosseous Implants in Rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, Vol. 48, 358-73.
- 119) Liggett W.R., Brady J.M., Tsaknis P.J., Del Rio C.E. (1980). Light Microscopy, Scanning Electron Microscopy, and Microprobe Analysis of Bone Response to Zinc and Nonzinc Amalgam İmplants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, Vol. 49, 254-62.
- 120) Olsen F.K., Austin B.P., Walia H. (1994). Osseous Reaction to İmplanted ZOE Retrograde Filling Materials in The Tibia of Rats. *J Endod.*, Vol. 20, 389- 394.
- 121) Torabinejad M., Ford T.R., Abedi H.R., Kariyawasam S.P., Tang H.M. (1998). Tissue Reaction to İmplanted Root-end Filling Materials in the Tibia and Mandible of Guinea Pigs. *J Endod.*, Vol. 24 468-471.
- 122) Zmener O., Banegas G., Pameijer C.H. (2005). Bone Tissue Response to a Methacrylate-Based Endodontic Sealer: A Histological and Histometric Study. *J Endod.* Vol. 31, 457-459.
- 123) Din ol M.E. (2001).  esitli Endodontik Materyallerin Kemik İçi İmplantasyonu İle Biyokompatibilitelerinin Ve Doku Yanıtlarının Histopatolojik Olarak Araştırılması. Doktora Tezi.
- 124) Mittal M., Chandra S. (1995). Comparative Tissue Toxicity Evaluation of Four Endodontic Sealers. *J Endod.*, Vol. 21, 622- 624.
- 125) Tagger M., Tagger E. (1986). Subcutaneous Reactions to İmplantation of Tubes with AH26 and Grossman’s Sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, Vol. 62, 434-440.

- 126)** Pissiotis E., Spangberg L. (2000). Reaction of Bony Tissue to Implanted Silver Glass Ionomer and a Reinforced Zinc Oxide-Eugenol Cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, Vol. 89, 623-629.
- 127)** Tronstad L., Barnett F., Flax M. (1988). Solubility and Biocompatibility of Calcium Hydroxide-Containing Root Canal Sealers. *Endod Dent Traumatol*, Vol. 4, 152-159.
- 128)** Bhambhani S.M., Bolanos O.R. (1993). Tissue Reactions to Endodontic Materials Implanted in The Mandibles of Guinea Pigs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, Vol. 76, 493-501.
- 129)** Ogasawara T., Yoshimine Y., Yamamoto M., Akamine A. (2003). Biocompatibility of An Experimental Glass-Ionomer Cement Sealer in Rat Mandibular Bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, Vol. 96 , 458-465.
- 130)** Tay F.R., Loushine R.J., Weller R.N., Kimbrough W.F., Pashley D.H., Mak Y.F., Lai C.N., Raina R., Williams M.C. (2005). Ultrastructural Evaluation of The Apical Seal in Roots Filled with A Polycaprolactone-Based Root Canal Filling Material. *J Endod.*, Vol. 31, 514-519.
- 131)** Torabinejad M., Hong C.U., Pitt Ford T.R., Kaiyawasam S.P. (1995). Tissue Reaction to Implanted Super-EBA and Mineral Trioxide Aggregate in The Mandible of Guinea Pigs: A Preliminary Report. *J Endod.*, Vol. 21, 569-571.
- 132)** Guglielmotti M.B., Ubios A.M., Cabrini R.L.(1985). Alveolar Wound Healing Alteration Under Uranyl Nitrate in Toxication. *J Oral Pathol.*, Vol. 14, 565-572.
- 133)** Gençoglu N., Türkmen C., Ahıskalı R. (2003). A new Silicon-Based Root Canal Sealer (Roekoseal- Automix). *J Oral Rehabil.* Vol. 30, 753-757.
- 134)** Glowackı J., Kaban L.B., Murray J.E., Folkman J., Mulliken J.B. (1981). Application of The Biological Principle of Induced Osteogenesis for Craniofacial Defects. *Lancet.* May 2, 959-962.
- 135)** Türker M., Yücetaş Ş. (1999). *Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi.* Atlas Kitapçılık. Ankara, 677 p.
- 136)** Hosny M., Sharawy M. Osteoinduction in Young and Old Rats Using Demineralized Bone Powder Allografts. (1985). *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Vol. 43, 925-931.
- 137)** Cook S.D., Thomas K.A., Haddad R.J. (1988). Histologic Analysis of Retrieved Human Porous-Coated Total Joint Components. *Clin Orthop.*, Vol. 234, 90-101.
- 138)** Galante J.O., Jacobs J. (1992). Clinical Performances of Ingrowth Surfaces. *Clin Orthop.*, Vol. 276, 41-49.

- 139)** Mustafa K., Wroblewski J., Hultenby K., Silva Lopez B, Arvidson K. (2000). Effects of Titanium Surfaces Blasted with TiO₂ Particles on The Initial Attachment of Cells Derived from Human Mandibular Bone. A Scanning Electron Microscopic and Histomorphometric Analysis. Clin Oral Impl Res., Vol. 11, 116-128.
- 140)** Mikko P., Hautamäki, Aho A.J., Alander P., Rekola J., Gunn J., Strandberg N., and Vallittu P.K. (2008). Repair of Bone Segment Defects With Surface Porous Fiber-Reinforced Polymethyl Methacrylate (PMMA) Composite Prosthesis. Acta Orthopaedica, Vol. 79, 555-564.
- 141)** Hofmann A.A., Bloebaum R.D., Bachus K.N. (1997). Progression of Human Bone Ingrowth in to Porous-Coated Implants. Acta Orthop Scand, Vol. 68, 161-166.
- 142)** Head W.C., Bauk D.J., Emerson R.H., (1995). Titanium As The Material of Choice for Cementless Femoral Components in Total Hip Arthroplasty. Clin Orthop Rel Res, Vol. 311, 85-90
- 143)** Li D., Liu B., Wu J., Chen J. (2001). Bone Interface of Dental Implants Cytologically Influenced by A Modified Sandblasted Surface. Implant Dent, Vol. 10, 132-138.
- 144)** Rhalmi S., Odin M., Assad M., Tabrizian M., Rivard C.H.,Yahia L.H. (1999). Hard, Soft Tissue And Invitro Cell Response to Porous Nickel-Titanium: A Biocompatibility Evaluation. Biomed Mater Eng, Vol. 9, 151:162.
- 145)** Kapanen A., Kinnunen A., Ryhanen J., Tuukkanen J. (2002). TGF-Beta Secretion of ROS-17/2.8 Cultures on NiTi Implant Material. Biomaterials, Vol. 23, 3341-3346.
- 146)** Von Knoch M., Engh C.A., Sychterz C.J., Engh C.A., Willert H.G. (2000). Migration of Polyethylene Wear Debris in One Type of Uncemented Femoral Component With Circumferential Porous Coating. J Arthroplasty, Vol. 15, 72-78.
- 147)** Irving J.T., Le Bolt S.A., Scheiner E.L. (1981). Ectopic Bone Formation and Aging. Clin. Orthop. Rel. Res. Vol. 154, 249-253.
- 148)** Küçükeşmen Ç. (2006). Farklı Kaynakları ve Yeni Polimerizasyon Teknikleri. C.Ü. Diş Hek Fak. Derg. Vol. 9, 127-138.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

| | |
|----------------------|---|
| Adı Soyadı | Ahmet Mert Nalbantolu |
| Doğum Yeri ve Tarihi | Kastamonu 24/04/1982 |
| Medeni Hali | Bekar |
| Yabancı Dil | İngilizce |
| İletişim Adresi | Cumhuriyet Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, 58140-Sivas |
| E-posta Adresi | mnalbantoglu@cumhuriyet.edu.tr |

Eğitim ve Akademik Durumu

| | |
|---------------|-------------------------------|
| Lise | Muratpaşa Lisesi, 2000 |
| Yüksek Lisans | Hacettepe Üniversitesi, 2005 |
| Doktora | Cumhuriyet Üniversitesi, 2010 |

İş Tecrübesi

Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma görevlisi, 2008-