

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

HİYALÜRONİK ASİDİN DENTAL İMPLANTLAR ÇEVRESİNDEKİ
OSSEOİNTEGRASYONA ETKİSİ

Arş. Gör. Dt. Mürüde YAZAN

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Fethi ATIL

Bu tez, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından

2013-11 numaralı proje ile desteklenmiştir.

2016- KIRIKKALE

Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşğıdaki jüri üyeleri tarafından

Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07 / 09 / 2016

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

.....Üniversitesi,

.....Fakültesi

Jüri Başkanı

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

.....Üniversitesi,

.....Fakültesi

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

.....Üniversitesi

.....Fakültesi

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

.....Üniversitesi,

.....Fakültesi

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

.....Üniversitesi,

.....Fakültesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
İçindekiler	IV
Önsöz	IX
Simgeler ve Kısaltmalar.....	X
Şekiller.....	XI
Çizelgeler	XII
ÖZET	1
SUMMARY.....	2

GİRİŞ

1. 1. Temel Kemik Biyolojisi	3
1. 1. 1. Kemik Hücreleri.....	5
1. 1. 2. Kemik Matriksi.....	6
1. 1. 3. Periosteum.....	7
1. 2. Kemik İyileşme Mekanizması.....	8
1. 2. 1. İntramembranöz Kemikleşme.....	9
1. 2. 2. Endokondral Kemikleşme	10

1. 2. 3. Appozisyonel Kemikleşme.....	11
1. 3. Kemik Dokusu Oluşum Modeli.....	12
1. 3. 1. Kemik Oluşumundaki Aşamalar.....	13
1. 3. 1. 1. Kan Pıhtısının Oluşumu.....	13
1. 3. 1. 2. Yaranın Temizlenmesi.....	13
1. 3. 1. 3. Doku Formasyonu.....	14
1. 3. 1. 4. Doku Şekillenmesi ve Yeniden Şekillenmesi.....	15
1. 4. Hiyalüronik Asit Tanımı ve Kullanım Alanları.....	16
1. 4. 1. Hiyalüronik Asidin Tıp ve Diş hekimliğinde Kullanım Alanları.....	17
1. 4. 1. 1. Oftalmoloji	18
1. 4. 1.2. Dermatoloji	19
1. 4. 1.3.Ortopedi	20
1. 4. 1.4. Romatoloji	24
1. 4 1.5. Temporomandibular Eklem Tedavisi.....	25
1. 4. 1.6. Oral Ülserasyonların Tedavisi.....	27
1. 4. 1. 7. Cerrahi Operasyonlarda Kullanımı.....	28
1. 5. Dental İmplantoloji Tanımı ve Tarihçesi.....	31
1. 6. Osseointegrasyon Tarihçesi ve Tanımları.....	32
1. 7. İmplantların Başarı Kriterleri.....	33
1. 7. 1. Kümülatif Başarı Oranları.....	34
1. 7. 2. Sağ kalım Oranları.....	36

1. 7. 3. İmplant Sağlık Kalitesi Skalası	36
1. 8. İmplant Tedavilerindeki Başarısızlık ve Komplikasyonlar.....	37
1. 8. 1. Dental İmplant Komplikasyonları.....	38
1. 8. 2. Tüm komplikasyonları kapsayan sınıflandırmalar.....	38
1. 8. 2. 1. Protetik komplikasyonları kapsayan sınıflandırmalar.....	39
1. 8. 2. 2. Cerrahi komplikasyonları kapsayan sınıflandırmalar.....	41
1. 8. 2. 3. Diğer sınıflandırmalar.....	42
1. 9. Kümülatif Başarısızlık Oranları.....	43
1. 10. İmplant Başarısını Etkileyen Risk Faktörleri.....	44
1. 10. 1. Hekimle İlişkili Risk Faktörleri.....	44
1. 10. 1. 1. Planlama Aşaması.....	44
1. 10. 1. 2. Cerrahi Aşaması.....	45
1. 10. 1. 3. Postoperatif	46
1. 10. 2. İmplant Materyali ile İlişkili Risk Faktörleri.....	48
1. 10. 2. 1. Materyal Özellikleri.....	48
1. 10. 2. 2. Yüzey Özellikleri.....	49
1. 10. 3. Konak İlişkili Risk Faktörleri.....	50
1. 10. 3. 1. Lokal Faktörler.....	52
1. 10. 3. 2. Sistemik Faktörler.....	54

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2. 1. Cerrahi Teknik.....	58
2. 2. Operasyon Sonrası Bakım.....	61
2. 3. Sakrifikasyon İşlemi.....	62
2. 4. Histolojik Değerlendirme.....	62
2. 4. 1 Sert Doku Kesme İşlemi.....	62
2. 4. 1. 1 Fiksasyon.....	63
2. 4. 1. 2 Dehidratasyon.....	63
2. 4. 1. 3 Plastik İnfiltrasyon.....	64
2. 4. 1. 4 Gömme ve Polimerizasyon.....	65
2. 4. 1. 5 Blokların Hazırlanması.....	65
2. 4. 1. 6 Yüzey Hazırlığı.....	65
2. 4. 1. 7 Paralel Pleksiglas Yapıştırılması.....	66
2. 4. 1. 8 Ayırma Kesisi.....	66
2. 4. 1. 9 Son İnce Kesitin Hazırlanması.....	67
2. 4. 1. 10 Boyama.....	69
2. 5. Histomorfometrik Analiz	69
2. 6. İstatistiksel Değerlendirme.....	70

3. BULGULAR

3. 1. Histolojik Bulgular.....	71
3. 1. 1. Grup 1 (Kontrol grubu)	71
3. 1. 2. Grup 2 (Hyaluranik Asit Uygulanan Grup):	72
3. 2. Histomorfometrik Analiz Bulguları.....	76
3. 2. 1. Gruplar Arası Oluşan Kemik Alanı Değerlendirme Sonuçları.....	78
3. 2. 2. Gruplar Arası Kemik ve Osteoid Alanı Değerlendirme Sonuçları.....	78
3. 2. 3. Gruplar Arası Kemik Alanı Yüzdelerinin Değerlendirme Sonuçları.....	78
3. 2. 4. Gruplar Arası Oluşan Kemik ve Osteoid Alanı Yüzdelerinin Değerlendirme Sonuçları.....	79

4. TARTIŞMA VE SONUÇ	80
-----------------------------------	-----------

KAYNAKLAR	95
------------------------	-----------

ÖZGEÇMİŞ.....	128
----------------------	------------

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde ve tezin düzenlenmesinde bilgisini, deneyimini ve sabrını esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Fethi ATIL' a başta olmak üzere , proje sırasında yardımlarını esirgemeyen diğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Umut TEKİN ve Sayın Doç. Dr. İ. Doruk KOÇYİĞİT' e ,

Aramıza sonradan katılmasına rağmen tecrübelerinden istifade ettiğim hocam Sayın Ercüment ÖNDER' e,

Çalışmamızın histopatolojik olarak değerlendirilmesinde fazlası ile destek olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Z. Burçin GÖNEN' e,

Çalışmamızda kullanılan deneklerin bakımında ve anesteziğinde yardımcı olan Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı personellerine,

Çalışmanın ve asistanlık hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım Sayın Eser BOLAT' a, Sayın İbrahim MACİT' e ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezin yazılması aşamasında teknolojik bilgilerini esirgemeyen kardeşime,

Kariyer hayatımın etkilemeyeceği kadar sabit, özgürlüğe ve hoşgörüyeye dayanan bir karakterim olmasını sağlayan anneme ve babama

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

µ	Mikron
HA	Hiyalüronik Asit
IM	Intramusküler
Mg	Miligram
ml	Mililitre
°C	Santigrat Derece
Kg	Kilogram
BMP	Bone Morfojenik Protein
IGF	Insulin benzeri Büyüme Faktörü
PDGF	Platelet kaynaklı Büyüme Faktörü
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
PDL	Periodontal ligament
MMP	Matriks Metalloproteinaz
N	Newton
OA	Osteoartrit
VAS	Visual Analogue Scale
RAU	Rekürrent Aftöz Ülserasyon
PGE	Prostoglandin E
SEM	Scanning Electron Microscope

PRP	Platelet Rich Plasma
ECM	Extracellular Matrix
TME	Temporomandibular Eklem
BT	Bilgisayarlı Tomografi
RGD	Arginylglycylaspartic asit
GAG	Glikozaminoglikan

ŞEKİLLER

Şekil 1. 1. Temel kemik biyolojisi.....	4
Şekil 1. 2. Kemik hücreleri.....	6
Şekil 1. 3. Periosteum.....	8
Şekil 1. 4. İntramembranöz kemikleşme.....	9
Şekil 1. 5. Endokondral kemikleşme.....	10
Şekil 1. 6. Appozisyonel kemikleşme.....	11
Şekil 2. 1. İmplant uygulanacak bölgenin submandibular insizyon ile ekspozisyonu.....	59
Şekil 2. 2. İmplant kavitelerinin oluşturulması ve kullanılacak özel üretim implantlar.....	60
Şekil 2. 3. Posterior kavitelere jel hiyalüronik asit uygulanmasının ardından implantların manuel olarak yerleştirilmesi.....	61

Şekil 2. 4. Örneklerin dehidrate olmaları için bekletildikleri alkol banyoları.....	64
Şekil 2. 5. Hassas sert doku kesme cihazı.....	67
Şekil 2. 6. Kesitleri final kalınlığına getirmek için kullanılan aşındırma cihazı.....	68
Şekil 3. 1. Grup 1'e ait preparatın histolojik görüntüsü (siyah ok osseointegrasyon sağlayan kemik doku, * osseointegrasyon alanındaki osteoid, Goldner Trikrom, büyütme 4x).....	72
Şekil 3. 2. Grup 2'ye ait preparatın histolojik görüntüsü (siyah ok osseointegrasyon sağlayan kemik doku, * osseointegrasyon alanındaki osteoid, Goldner Trikrom, büyütme 4x).....	73
Şekil 3. 3. Grup 2'ye ait preparatın histolojik görüntüsü. Siyah kare alanın içerisinde aktif kemik trabekülleri izlenmekte (* osteoid alanı, Goldner Trikrom, büyütme 20x)	74
Şekil 3. 4. Grup 2'ye Şekil 4.3.'te kare içerisindeki alanın büyük büyütmedeki görüntüsü. Yıkım ve yapımın eş zamanlı olarak gözlemlendiği aktif kemik remodelling izlenmekte (siyah ok; aktif osteoblastların oluşturduğu yoğun osteoid alanı, Goldner Trikrom, büyütme 20x).....	75
Şekil 3. 5. (A) Grup 1'e, (B) Grup 2'ye ait preparatın histolojik görüntüsü (Goldner Trikrom, büyütme 2x).....	76

ÇİZELGELER

Çizelge 1. 1. Kümülatif implant başarı oranları.....	35
Çizelge 1. 2. İmplant sağlık kalitesi skalası.....	36

Çizelge 1. 3. İmplant komplikasyonlarının sınıflandırılması.....	38
Çizelge 1. 4. İmplantların protetik komplikasyonları.....	39
Çizelge 1. 5. İmplantların cerrahi komplikasyonları.....	41
Çizelge 1. 6. Diğer implant komplikasyonları.....	42
Çizelge 1. 7. İmplantların kümülatif başarısızlık oranları.....	44
Çizelge 1. 8. İmplant başarısını etkileyen risk faktörleri.....	47
Çizelge 3. 1. Grupların histomorfometrik değerlendirilme sonuçları.....	77
Çizelge 3. 2. Grupların yüzdesel histomorfometri sonuçlarının değerlendirilmesi...	77

ÖZET

Çalışmanın amacı: Dental implantların osseointegrasyonunu geliştirmek ve hızlandırmak amacıyla, biyolojik doku cevabını değiştiren pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada tavşan mandibulalarında belirlenen bölgelere yerleştirilen implantların kavitelere lokal olarak uygulanan jel formundaki hiyalüronik asidin osseointegrasyon üzerine etkilerini araştırmak amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: On Yeni Zellanda tavşanının molar dişlerinin apikalinde belirlenen bölgelerine, bilateral olarak implant kavileri hazırlandı. Sağ tarafta hazırlanan implant kavitelere, hiyalüronik asit jel formu uygulandı. Sol tarafta hazırlanan kavitelere ise herhangi bir işlem uygulanmadı. Tüm implant kavitelere 2 mm çap ve 4 mm uzunlukta özel olarak tasarlanmış implantlar yerleştirildi.

Sonuçlar: 2 aylık takip sürecinin ardından dental implantların çevresindeki osseointegrasyon miktarı histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirildi ve gruplar arasındaki değerler karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile hiyalüronik asit uygulanan çalışma grubu arasında osseointegrasyon açısından gözlemsel olarak belirgin bir farklılık tespit edilemedi. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yaygın olarak osteoid doku varlığı tespit edildi. Çalışma grubunun kesitlerinde aktif remodelling gerçekleşen, rejenerasyon aktivitesi yüksek olan yeni kemik alanlarının varlığı izlendi.

Anahatar Sözcükler: Hiyalüronik asit, Dental implant, Osseointegrasyon, Tavşan Mandibulası, Histopatoloji, Kemik İyileşmesi

SUMMARY

Purpose of study: To improve and accelerate the osseointegration of dental implants, a lot of study that change biological tissue response have been done. The aim of this study is to investigate the effects on osseointegration of the hyaluronic acid gel form which is applied to the implant cavities that are prepared at determined regions of rabbits' mandibles.

Materials and methods: Two implant cavities were prepared bilaterally at regions that were determined apically from molar teeth area of 10 New Zealand rabbits' mandibles. Hyaluronic acid application were applied at right implant cavities. The implants of control group were placed at left implant cavities. Specially designed implants had 2 mm diameter and 4 mm length were used for all implant cavities.

Results: Subjects were followed cause of completion of the osseointegration of dental implants for along 2 months. Osseointegration mechanism around dental implants were examined histologically and histomorphometrically. Finded values were compared between the groups. There were no meaningful observational results between the groups. More extensive osteoid tissue was followed at study groups. New bone regions that had active remodelling and high regeneration activities were seen histologically at study groups.

Key words: Hyaluronic acid, Dental implant, Osseointegration, Rabbit Mandible, Histopathology, Bone Repairing

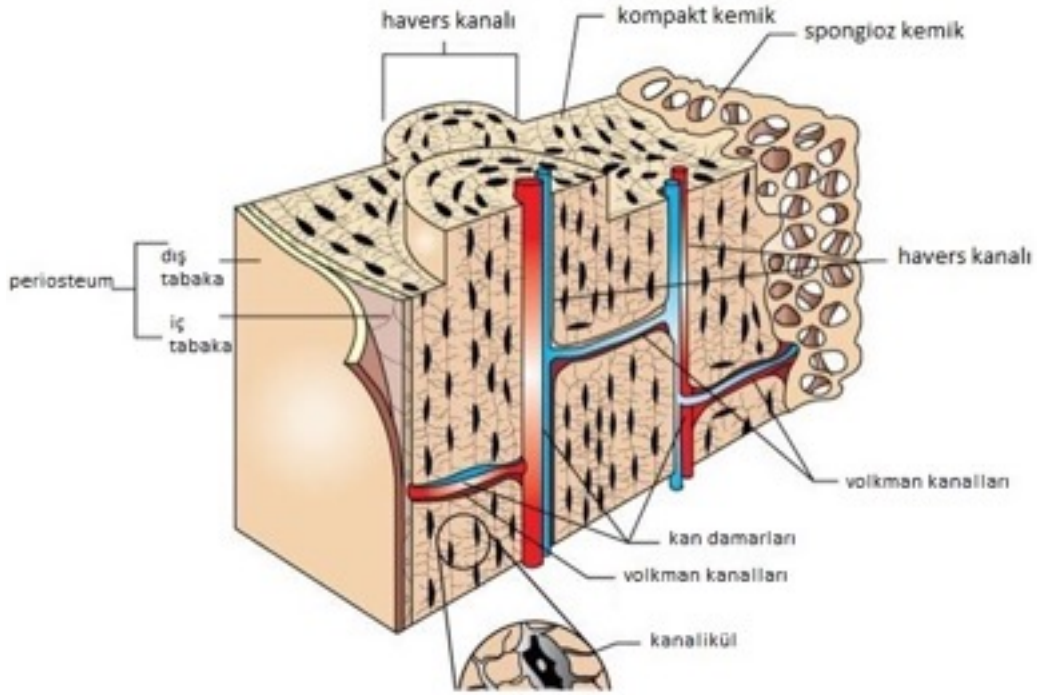
GİRİŞ

1. 1. Temel Kemik Biyolojisi

Kemik, mineralize organik matriks ile karakterize özelleşmiş bir bağ dokusudur. Proteoglikanlar, kollajen ve kollajen olmayan proteinler kemiğin organik matriks yapısını oluşturur. Kalsiyum ve fosfat iyonları uygun formda dizilerek organik matriksin hidroksiapatit yapısını oluşturur. Bu yapı kemik dokusunun kuvvetlere direnç göstermesini, duyarlı organların dış kuvvetlerden korunmasını ve vücut hemostazında etkili olan minerallerin katılmasını sağlar (Lindhe J ve ark. 2003).

Makroskobik düzeyde bakıldığında homojen görümlü, mikroskobik düzeyde ise enine ve boyuna kanal kesitleri içeren kemik dokusu, kompakt kemik dokusudur (Buckwalter J ve ark. 1998). Uzun kemiklerin gövdeleri ve epifiz alanları, yassı kemiklerin iç ve dış yüzeyleri bu tipte kemik dokusu içerir. Kompakt kemik dokusu içerisinde kemiğin uzun eksenine ve birbirlerine paralel uzanan ve çapları 20–110 mikrometre arasında değişen “Havers Kanalları” adı verilen kanallar bulunur (Bostrom MPG ve ark. 2000, Rodan GA ve ark. 1992). Geniş Havers kanalları içerisinde arterioller ve venüller bulunabilmektedir. Kemiğin dış yüzünde periosteumun altından başlayarak, kemiğin uzun eksenine dik ya da oblik yönde uzanan ve Havers kanallarını birbirlerine bağlayan “Volkmann Kanalları” vardır (Bostrom MPG ve ark. 2000, Rodan GA ve ark. 1992). Volkmann kanalları içerisinde Havers kanallarını besleyen damarlar bulunur. Bu kanallar haricinde kompakt kemik dokusunu oluşturan kemik matriksi içerisinde birbirlerine paralel yönde seyreden 3–7 mikrometre kalınlığında 4 tip lamel bulunur. Bu lameller; Havers lamelleri, ara lameller, dış esas lameller, iç esas lameller olarak sınıflandırılmıştır (Nancy A. ve ark. 2003).

Birbirlerine bağlanarak üç boyutlu ağ görüntüsü veren kemik trabeküllerinden oluşmuş sünger yapısındaki kemik dokusu spongiyoz kemik dokusudur. Kompakt kemiğin sardığı tüm kemiklerin iç yüzeylerinde bulunur. Temel olarak kompakt kemik dokusu ile aynı kemik matriksine sahip olmasına rağmen, kütleli olarak aynı hacimli kompakt kemiğin dörtte biri ağırlığındadır (Cowin S. 1990). Bu tip kemik dokusu içerisinde Havers ve Volkmann kanalları çok nadir olarak seyredir. Genel olarak bağımsız trabeküller arasında kemik iliği boşluğu bulunmaktadır (Nancy A. ve ark. 2003).



Şekil 1. 1. Temel kemik biyolojisi (www.pinterest.com)

1. 1. 1. Kemik hücreleri

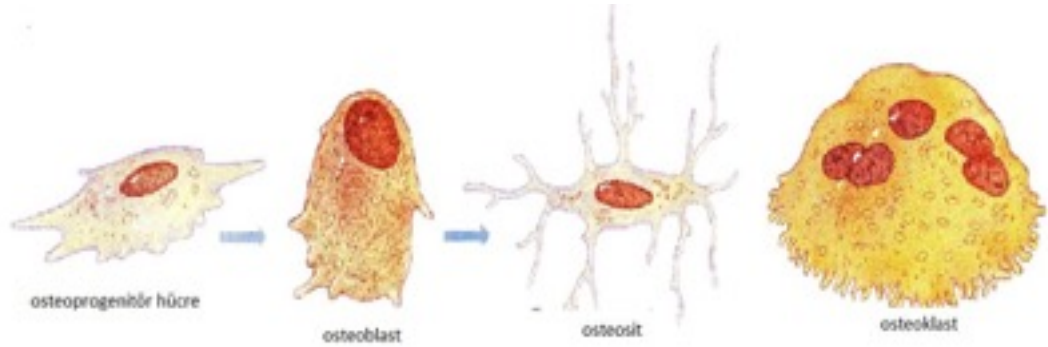
Kemik hücreleri, mezenşimal kök hücrelerden ya da hematopoitik sistem hücrelerinden köken alırlar. Mezenşimal kök hücreleri farklılaşmamış preosteoblastlar, osteoblastlar, osteositler ve kemik çevresi hücreleridir. Hematopoitik sistem, dolaşımdaki veya kemik iliğindeki monositleri, preosteoklastları ve osteoklastları içerir (Lindhe J ve ark. 2003).

Osteoblastlar tamamen farklılaşmış hücrelerdir ve migrasyon ile proliferasyon yetenekleri bulunmaktadır. Farklılaşmamış mezenşimal progenitör hücreler (osteoprogenitör hücreler) kemik oluşumu beklenen bölgelere göç eder ve osteoblastlara dönüşmek için çoğalırlar. Freidenstein (1973) osteoprogenitör hücreleri belirlenmiş ve indüklenebilir osteojenik prekürsör hücreler olarak ikiye ayırmıştır. Kemik iliğinde, endosteumda ve periostta bulunan “belirlenmiş” osteojenik prekürsör hücreler, osteoblastlara farklılaşma ve proliferasyon olma kapasitesine sahiptirler (Lindhe J ve ark. 2003). “İndüklenebilir osteojenik prekürsör hücreler” ise spesifik uyarılara maruz kaldıklarında kemik oluşturan hücrelere dönüşen mezenşimal hücrelerdir. Osteogenezis vasküler doku büyümesi ile ilişkili olduğu için yıldız şekilli perivasküler hücreler (perisit) osteoprogenitör hücreler olarak düşünülebilir. Osteoprogenitör hücrelerden osteoblast gelişimi BMP; insulin benzeri büyüme faktörü (IGF); platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF); fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerinden etkilenir (Lindhe J ve ark. 2003).

Organik matriks komponentlerinin sentezlenmesi ve matriks mineralizasyonunun kontrolü, kemik oluşumundan sorumlu olan osteoblastların öncelikli görevleri arasındadır. Kemik yüzeylerine yerleşen osteoblastlar, aktif matriks depozisyonu yaparlar. Bu görevleri sırasında kemiği sınırlandıran hücrelere veya osteositlere farklılaşabilirler (Rodan GA 1992, Nancy A. ve ark. 2003, Cowin S. 1990). Osteositler; ince selüler yapıyla diğer kemik hücrelerine bağlanan, mineralize kemik matriksi içine yerleşmiş, yıldız şekilli hücrelerdir. Osteositler, hücreler ve

kemik dokunun hücresel olmayan bölümüyle geniş temas alanı oluşturacak şekilde organize olur (Buckwalter J ve ark. 1998). Bu düzenleme sayesinde; kan-kalsiyum hemostazının düzenlenmesini, mekanik yükün algılanmasını ve bu bilginin kemik içindeki diğer hücelere iletilmesini sağlarlar. Kemiği sınırlandıran hücreler sentezleme aktivitesi göstermeyen ve kemik dokusu yüzeyini saran uzamış hücrelerdir (Rodan GA 1992).

Kemik oluşumu ve osteoklastlar tarafından düzenlenen kemik rezorpsiyonu birlikte gelişir. Osteoklastlar hemopoyetik prekürsör hücrelerden köken alan çok çekirdekli hücrelerdir. Osteoklastların sitoplazması asidofiliktir ve kemik matriksinin yıkımını sağlayacak aktiviteye sahip değişik tipte lizozom enzimleri içerirler. Kemikteki rezorpsiyon sona erdikten sonra tekrar tek çekirdekli hücelere dönüşürler (Buckwalter J ve ark. 1998).



Şekil 1. 2. Kemik hücreleri (www.studyblue.com)

1. 1. 2. Kemik matriksi

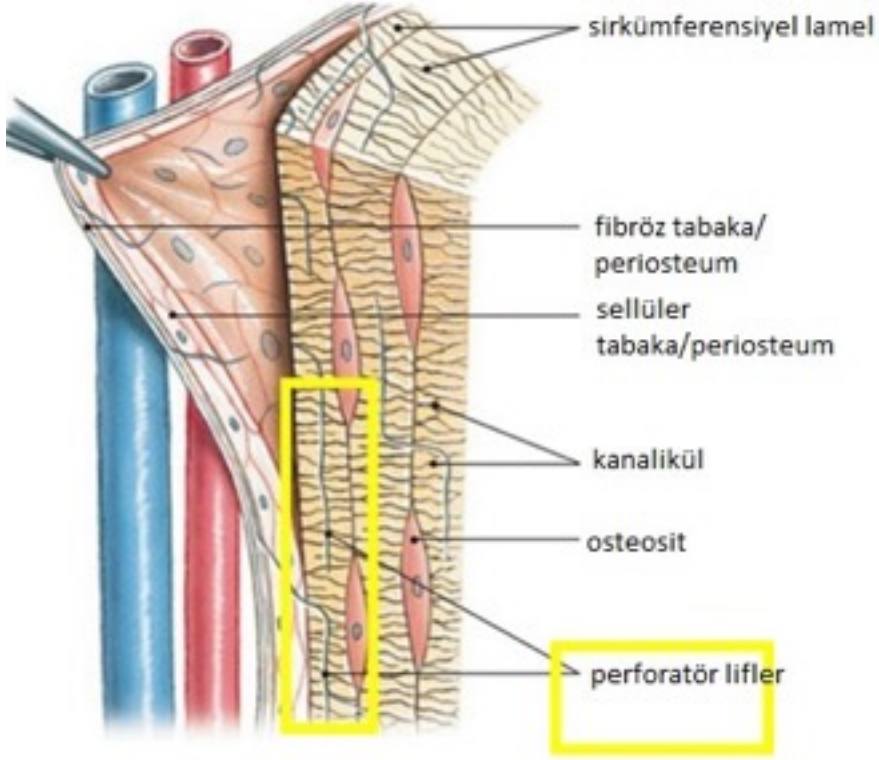
Lameller kemik dokusunun hacimsel olarak % 90' indan fazlasını, organik ve inorganik içeriğe sahip kemik matriksi oluşturur (Bostrom M. ve ark. 2000). İnorganik kısım temel olarak kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat ve az miktarda

kalsiyum florid ve magnezyum florid içerir. Kalsiyum fosfat hidroksiapatit kristalleri şeklindedir. İnorganik matriks iyon rezervuarı olarak görev yapar ve kemiğin dayanıklılık ve sertliğini sağlar (Buckwalter J ve ark. 1998, Bostrom M. ve ark. 2000).

Temel olarak kollajenden oluşan organik kısım, kemiğe şeklini verir ve elastisite sağlar. Kollajenler büyük oranda Tip I'dir. Bunun yanında az miktarda tip V ve Tip XII kollajen bulunur (Rodan GA 1992, Nancy A. ve ark. 2003). Organik matrikste osteokalsin, osteonektin, proteoglikanlar, sialoproteinler ve fosfoproteinler gibi kollajen olmayan proteinler de bulunur (Bostrom M. ve ark. 2000). Organik matriks aynı zamanda büyüme faktörleri de içerir. Ancak bu faktörlerin kemik içinde sentezlenip sentezlenmediği henüz kesinlik kazanmamıştır.

1. 1. 3. Periosteum

Periosteum; kasların yapıştığı artiküler yüzeyler hariç, kemik dokusunun çevresini saran bağ dokusu kılıfıdır. Gelişim dönemindeki kemik oluşumu aşamasında ve kemik iyileşmesi aşamalarında görev yapar (Rodan GA 1992, Lindhe J ve ark. 2003). Periost kemiği besleyen damarları, lenfatik yapıları ve kemiğin inervasyonunda etkili sınırları taşır. Periosteal hücreler, sistemik ve lokal uyarılar ile kemik dokusunda yapım ve yıkım mekanizmalarında önemli görevler üstlenirler. Periosteum dışta daha sert ve fibröz yapıda, içte hücresel ve damarsal yapılardan zengin olmak üzere iki tabakadan meydana gelir. Dış tabakadaki kollajen lifler eklem kapsülü, ligament ve tendonları ile ilişkilidir. İç tabakadaki hücreler osteoblastlara dönüşme yeteneğine sahip oldukları için, bu tabaka 'osteojenik tabaka' olarak da adlandırılır (Cowin S. 1990). Erken yaşlarda daha kalın ve hücrelerden zengin olan periosteum, yaşlılarda daha incedir ve osteojenik kapasitesi azalmıştır (Cowin S. 1990, Bostrom M. ve ark. 2000).



Şekil 1. 3. Periosteum (www.easynotecards.com)

1. 2. Kemik İyileşme Mekanizması

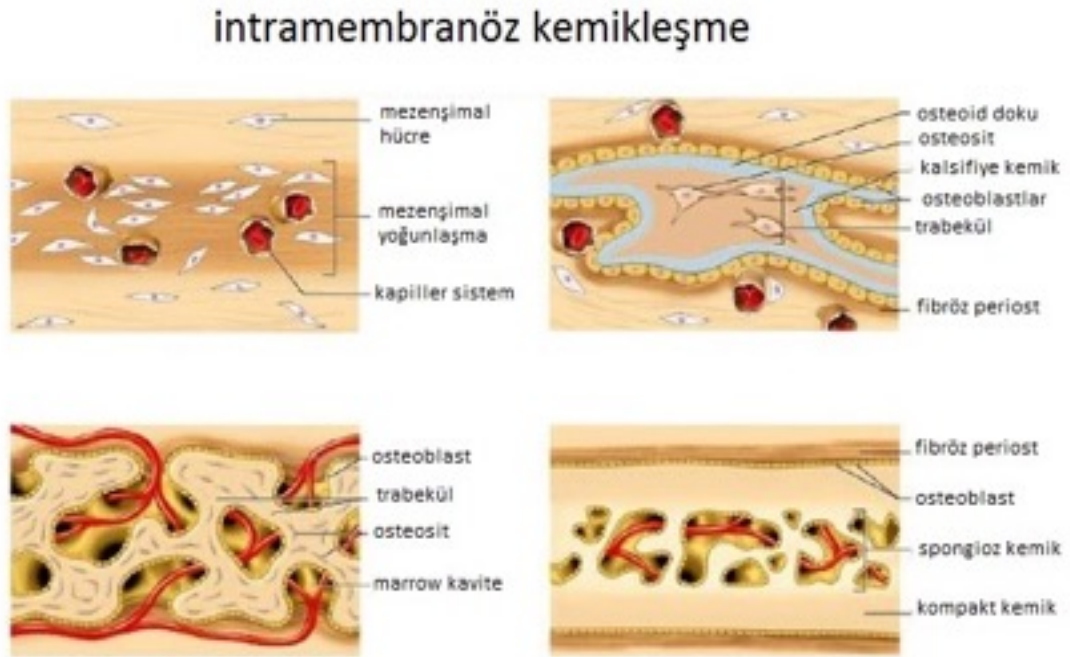
Kemik dokusu iyi organize olmuş, çevreden gelen mekanik ve hormonal uyarılara göre kendini şekillendirebilen, dinamik bir yapıdır. Olgunlaşmış kemik, merkezinde yağlı ya da hematopoietik doku içeren kemik iliği, bunu çevreleyen kemik dokusu ve kemik dokusunu örten periosteumdan meydana gelir.

Kemik iyileşme mekanizması temelde bir bağ dokusu iyileşmesi şeklindedir ve osteoblastlar ile osteoklastların aktiviteleri aracılığıyla özelleşmiş kalsifiye doku

oluşumu olarak gerçekleşir (Bostrom M. ve ark. 2000). Kemik defektlerinin tamiri inflamasyon, yenilenme ve yeniden şekillenme evreleri ile gerçekleşir.

1. 2. 1. İntramembranöz kemikleşme

Embriyogenez sırasında maksilla ve mandibulanın alveoler kemiği primer bağ dokusu içerisinde meydana gelir ve bu oluşum intramembranöz olarak tanımlanır (Rodan GA 1992, Nancy A. ve ark. 2003). Kraniyal kubbe ve uzun kemiklerin orta shaftlarında da intramembranöz kemikleşme görülür. Bu yolla kemikleşen kafa kemiklerine desmokratium adı verilir.



Şekil 1. 4. İntramembranöz kemikleşme (McGraw-Hill companies)

1. 2. 2. Endokondral kemikleşme

Bu tür kemikleşmede bağ dokusu yapısında olan kemik taslağı önce kıkırdak dokusu şekline döner ve daha sonra kemik dokusu halini alır. Bu yolla kemikleşen kafa kemiklerine de kondrokranium adı verilir (Friedenstein AJ 1973).

Intrakartilagenöz kemikleşme iki şekilde oluşur:

- Endokondral kemikleşme: Özellikle kısa kemiklerde görülen bu kemikleşmede, kemikleşme kemik taslağının iç kısmından başlayarak dışa kısımlara doğru yayılır.
- Perikondral kemikleşme: Özellikle uzun kemiklerde görülen bu kemikleşmede, kemikleşme kemik taslağının dış kısmından başlar.

İskeletin intramembranöz kemikleşme görülen kısımları dışında kemik oluşumu endokondral olarak gerçekleşir.

Travma, diş çekimi, periodontal hastalıklar gibi nedenlerle alveoler kemik kaybı meydana gelebilir. Bu durum implant tedavisi sırasında rekonstrüksiyon gerektiren bir problem olarak karşımıza çıkabilir. Farklı mekanizmalara sahip farklı rejenarasyon metodlarının dayandığı ilkeler kemik biyolojisi prensipleridir.

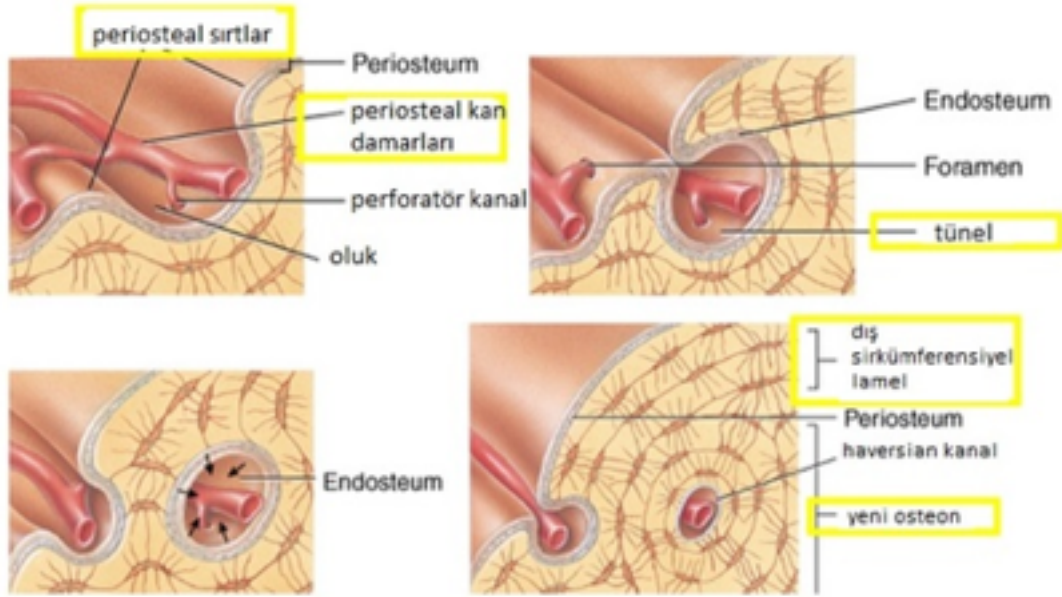


"

Şekil 1. 5. Endokondral kemikleşme (Pearson Education 2006)

1. 2. 3. Appozisyonel kemikleşme

Bu tip kemikleşme, kemiklerin periosteal kalınlaşması ve ortopedik kemik yapım şeklini esnasında oluşur. Endokondral ve intramembranöz kemikleşmenin aksine burada kemikleşme, daha önce oluşmuş olan kemik yüzeyinde osteoblastların birikmesi ile başlar (Bostrom M. ve ark. 2000). Bu hücreler ileride kemik dokusuna dönüşecek olan bağ dokusu niteliğinde olan “osteoid” dokuyu sentezlerler, böylece tabakalar halinde lameller kemik oluşur (Bostrom M. ve ark. 2000, Cowin S. 1990).



Şekil 1. 6. Appozisyonel kemikleşme (www.easynotecards.com)

1. 3. Kemik Dokusu Oluşum Modeli

Yaralanan bir dokunun iyileşmesi sırasında orijinal dokuya yapısal ve fonksiyonel olarak benzemeyen bir doku oluşmasına “tamir” denir. “Doku rejenerasyonu” ise yapı ve fonksiyonun tümüyle restorasyonu şeklinde gerçekleşir.

Yaralanmanın tipine göre kemik dokusunun iyileşmesi hem rejenerasyon hem de tamir mekanizmalarını kapsar. Uygun şekilde stabilize edilmiş dar kemik fraktürü (yaş ağaç kırığı) rejenerasyon şeklinde iyileşirken, geniş kemik defektleri genellikle tamir prosesi ile iyileşir. Yaralanma sonrası kemik dokusunun iyileşmesini engelleyen belli faktörler vardır:

- * Yara bölgesine prolifere olan damarlardaki hasar
- * Defekt bölgesindeki pıhtı ve granülasyon dokusunun stabilizasyonun sağlanamaması
- * Yüksek proliferatif aktiviteli osseöz olmayan dokunun defekt içine büyümesi
- * Bakteriyel kontaminasyon

Yara iyileşmesi 4 fazdan oluşur:

- * Kan pıhtısı
- * Yaranın temizlenmesi
- * Doku oluşumu
- * Doku şekillenmesi ve yeniden şekillenmesi

Bu fazlar genellikle düzenli olarak gelişir. Ancak yaranın belli bölümlerinde doku şekillenmesi devam ederken diğer bir alanda doku oluşumu henüz tamamlanmamış olabilir.

1. 3. 1. Kemik oluşumundaki aşamalar

Alveoler kemikteki defekt b6lgesi 6nce kan ile dolar ve pıhtı oluşur. İnflamatuar h6creler yara b6lgesine g66 ederek yarayı temizler. Vask6ler doku ve mezenşimal h6creler pıhtı ve gran6lasyon dokusuna penetre olur. Gran6lasyon dokusu kademeli olarak bağ dokusu ile yerdeğiştirir ve yeni kemik oluşumu başlar. Daha sonra defekt kademeli olarak 6rg6 kemikle dolar. Şekillenme ve yeniden Şekillenme ile lameller kemik ve kemik iliğine d6n6ř6r.

1. 3. 1. 1. Kan pıhtısının oluşumu

Defekt b6lgesinde, kesilmiş kılcal damarlardaki kan kaviteyi doldurur. Damarlardan gelen proteinler ve hasar g6rm6ř h6creler fibrini meydana getirir. Platelet agregasyonu ger6ekleşir. Oluşan pıhtı hasar g6rm6ř kılcal damarları tıkar ve kanamayı durdurur. Kan pıhtısı h6creysel hareketi y6nlendiren fiziksel matriks gibi davranır ve iyileşme s6reci i6in gerekli olan maddeleri b6nyesinde barındırır. Pıhtının i6erdiği maddeler mezenşimal ve inflamatuvar h6crelere etki ederek bu h6crelerin proliferasyon, farklılaşma ve sentetik aktivitesini tetikler.

İyileşmenin ilk fazında 6ok kritik 6nemi olan kan pıhtısının yeni dokunun oluşabilmesi i6in ortadan kaybolması gerekmektedir.

1. 3. 1. 2. Yaranın temizlenmesi

Yara b6lgesine g66 eden n6trofiller ve makrofajlar, doku formasyonu başlamadan yara b6lgesini temizler. B6lgeye ilk g66 eden n6trofiller yerini makrofajlara bırakır.

Makrofajlar yaranın temizlenmesini sağlamanın yanı sıra, pek çok büyüme hormonunun ve sitokinlerin ortama salınmasında da görev alır. Ortama salınan bu maddeler daha sonra mezenşimal hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve farklılaşmasını tetikler. Debris uzaklaştırıldıktan sonra nötrofiller apoptozise uğrarlar. Nekrotik dokular makrofajlar tarafından ortamdan uzaklaştırılırlar. Bu görevden sonra makrofajlar yara alanında azalmaya başlar.

Yara yüzeyindeki travmatize kemiğin bir kısmı nekroze olarak osteoklastlar tarafından ortamdan uzaklaştırılır. Bu bakımdan osteoklastlar yara iyileşmesinin “temizleme” fazında da görev alır.

1. 3. 1. 3. Doku formasyonu

Kemik iliğinden yara bölgesine göç eden mezenşimal ve fibroblast benzeri hücreler ekstrasellüler matriks komponentlerini proliferasyon ve depo ederler. Oluşan granülasyon dokusu kan pıhtısı ile yer değiştirir. Granülasyon dokusu iki bölüme ayrılır: (1) erken granülasyon dokusu, (2) geç granülasyon dokusu. Erken granülasyon dokusu çok sayıda makrofaj, az miktarda mezenşimal hücre, küçük miktarlarda kollajen lifler ve yeni oluşan kılcallardan meydana gelir. Geç granülasyon dokusu ise az miktarda makrofaj, çok miktarda fibroblast benzeri hücre ve konnektif matriks içindeki yeni oluşan kan damarlarını içerir. Fibroblast benzeri hücreler büyüme faktörleri salmaya, proliferasyon olmaya ve yeni hücre dışı matriks depolamaya devam eder. Bu matriks yeni hücrelerin büyümesine ve dokunun farklılaşmasına rehberlik eder. Yeni oluşan damarlar, yeni dokudaki hücrelerin sayısının artması için gerekli olan oksijen ve besinleri sağlar. Bu mezenşimal hücreler tarafından oluşturulan yoğun matriks komponenti sentezine fibroplazi; yeni damarların meydana gelmesine anjiyogenezis denir. Fibroplazi ve anjiyogenezis ile geçici bağ dokusu yapılmış olur.

Geçici bağ dokusunun kemik dokusuna dönüşmesi vasküler yapılar sayesinde olur. Osteoprogenitör hücreler (perisitler) kılcalların çevresine göç ederek burada toplanırlar. Osteoblastlara farklılaştıktan sonra kollajen lif matriksi oluştururlar. Bu proses sonucunda örgü kemik oluşur. Osteoidler oluşuktan sonra matriksin merkezinde mineralizasyon prosesi başlar. Osteoblastlar osteoidler üzerinde sıralanmaya devam ederler. Matrikse gömülen hücreler osteositlere dönüşür. Bu noktada yeni oluşan kemiğe “woven (örgü) kemik” denir.

Örgü kemik ilk oluşan kemik tipidir. Örgü kemikte kılcallar boyunca hızlı bir depozisyon vardır ve mineralize matrikse gömülmüş çok sayıda osteoblasta rastlanır. Bu tip kemik organizasyon yönünden zayıf kollajen matrikse sahip olduğu için yük taşıma kapasitesi azdır.

Örgü kemiğin trabekülü kılcal damarları çevreleyerek parmaklı yapılar şeklinde oluşur. Yeni örgü kemik yapıldıkça trabekül kalınlaşmaya başlar ve primer osteonlar meydana gelir. Depozisyonla birlikte yüke daha dirençli hale gelen yeni yapıya “paralel lifli kemik” adı verilir.

1. 3. 1. 4. Doku şekillenmesi ve yeniden Şekillenmesi

Yeni kemiğin oluşumunun ilk safhaları oldukça hızlıdır. Bir kaç hafta içinde defekt bölgesinde örgü kemikten oluşan “primer spongiyoz kemik” meydana gelir. Örgü kemik; stabil taşıyıcı görevi yapan sert bir yüzeydir. Osteoprogenitör hücre kaynağıdır. Matriks mineralizasyonu ve hücre fonksiyonu için kanlanmayı sağlama gibi görevler de üstlenir.

Örgü kemik primer osteonları ile birlikte kademeli olarak lameller kemik ve kemik iliği ile yer değiştirir. Yeniden şekillenme prosesinde primer osteonlar sekonder osteonlara dönüşür. Örgü kemik osteoklastik aktivite ile belli bir seviyeye kadar rezorbe olur. Bu rezorpsiyon seviyesine “geri dönüşüm çizgisi (reversal line)”

denir. Bu çizgi aynı zamanda sekonder osteonların yapılması ile yeni kemiğin oluşmaya başladığı yerdir. Şekillenme ve yeniden şekillenme prosedürleri erken başlayabileceği gibi örgü kemiğin kemik iliği ve lameller kemikle yer değiştirmesi aylar sürebilir.

1. 4. Hiyalüronik Asit Tanımı ve Kullanım Alanları

Hiyalüronik asit (HA), parlak ve transparan görüntüsünden dolayı Yunanca ‘cam’ anlamına gelen “hyalos” kelimesinden türetilmiş bir terimdir. HA lineer polisakkaritlerden oluşan bir glikozaminoglikandır. Bu polisakkaritler tekrarlanan bölümler halinde birbirine bağlanmış D-glukuronik asit ve N asetil-D-glukozamin monosakkaritlerinin birbiri ardı sıra dizilmesiyle oluşur. Tüm yaşayan organizmalarda bulunan HA, ekstrasellüler boşluğun mukopolisakkarit yapıdaki yaygın bileşenlerindedir. Sinovyum, sinovyal sıvı, sinovyal kapsül ve eklem kıkırdağının yüzeyel katmanları gibi eklem yapılarının ekstrasellüler matriksinde yüksek konsantrasyonda (3-20 mg/ml) bulunan bir glikozaminoglikandır (Aslan M. ve ark. 2006). Sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağı dışında, umbilikal kord ile gözde vitröz humorda da saf halde HA bulunur.

Artropatilerde, yara iyileşmesini kolaylaştırmak amacıyla, postoperatif adezyonlardan korunmada, tendon cerrahisi sonrasında iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla, üriner inkontinans tedavisinde, göz cerrahisinde, doku mühendisliğinde ve daha farklı tıp alanlarında HA kullanılmaktadır (Ateş A. ve ark. 2004, Barber C. ve ark. 2007, Bjornland T. ve ark. 2007, Gerwin N. ve ark. 2006). Diş hekimliğinde ise; temporomandibular eklem (TME) osteoartrit tedavisinde, ülseratif lezyonların tedavisinde ve cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı hiyalüronik asidin dental implantlar çevresindeki osseointegrasyona etkisini, kullanılan tavşan modelleri üzerinde araştırmaktır. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda tavşan modellerinin ekstraoral bölgelerinde belirlenen alanlarda oluşturulan kemik defektlerinin rejenerasyonuna, bağ dokusu elemanlarından olan HA' in etkisi araştırılmış; ancak tavşan mandibulasında dental implantlar çevresinde kullanımıyla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

1. 4. 1. Hiyalüronik asidin tıp ve diş hekimliğinde kullanım alanları

HA ekstrasellüler matriksin ana komponentlerinden biri olup sinoviyositler, fibroblastlar ve kondrositler tarafından sentezlenir. HA hücre proliferasyonunda, doku tamirinde, hücre migrasyonunda ve bazı malign tümörlerin progresyonunda rol oynar. Glikozaminoglikan ailesinin bir prototipidir; sodyumsetilglikozamin ve glukuronik asitin oluşturduğu disakkarit birimlerinden meydana gelen bir polisakkarittir.

HA ana fonksiyonları; yara iyileşmesinde inflamasyonun etkilerini yavaşlatma, hücre proliferasyonunu ve reepitelizasyonu destekleme ve kollajen oluşumunu engelleyerek skar oluşumunu azaltmaktır (Aslan M. ve ark. 2006).

Büyüme, yara iyileşmesi ve embriyolojik dönemde HA seviyesi artmaktadır. Bunun yanında tümör oluşumu ve gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir. Tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan HA seviyesinin genellikle kanser derecesi ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Ateş A. ve ark. 2004).

Günümüzde HA tıp alanında anti-inflamatuar ve anti-ödematöz özelliklerinden dolayı oftalmoloji (katarakt cerrahisi), dermatoloji (estetik olarak geçici deri doldurucusu), ortopedi (diz osteoartriti) ve romatoloji (romatoid artrit)

dallarında sıklıkla kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde TME osteoartrit tedavisinde, ülseratif lezyonların tedavisinde ve cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadır.

1. 4. 1. 1. Hiyalüronik asit' in oftalmolojik kullanımı

HA gözün ürettiği ve temel fonksiyonu gözü kaygan tutmak olan bir başka ögedir. Bazı kontakt lens ve kontakt lens bakım solüsyonu üreticileri HA' nın faydalarını görmüş ve bunu göz kuruluğunun tedavisi olarak ve kontakt lensleri daha rahathale getirmek için ürünlerine katmıştır.

HA, cildin bağ dokusu, göbek bağı ve eklemlerdeki sinoviyal sıvıda olmak üzere vücudun genelinde doğal olarak bulunan bir glikozaminoglikandır. Ayrıca, normal gözyaşı, lakrimal doku ve kornea epiteli de dâhil olmak üzere gözün farklı yerlerinde de bulunabilir. HA, kayganlaştırıcı etkisinin yanı sıra, serbest radikallerin yol açtığı oksidatif hasara karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. Yaraların iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkisinin yanı sıra, antienflamatuar özelliklere de sahiptir. HA, oküler cerrahi (vitreus replasmanı olarak), katarakt cerrahisi (kornea endoteli için koruma olarak) ve kornea nakli cerrahisi (daha iyi greft saydamlığı sağlamak için) gibi çeşitli cerrahi prosedürler esnasında halen kullanılmaktadır (Lapcik L. ve ark. 1998, Polack F, ve ark. 1986) .

HA, her HA molekülünün kendi ağırlığının 1000 katı kadar su tutmasına olanak veren sarmal yapısı sayesinde eşsiz su tutma özelliklerine ve viskoelastisiteye sahiptir (Rosenbaum D. ve ark. 1997). Bununla birlikte, sıcaklık, pH ve kayma hızında meydana gelen değişiklikler bu becerisi üzerinde olumsuz etkiye sahip olabilir (Szcotka-Flynn L. ve ark. 2006). HA, biri göz açıkken ve diğeri göz kırıldığında olmak üzere iki belirgin role sahiptir. Göz açıkken, daha viskoz olup, gözün yüzeyini kurutmadan kaplayarak, gözyaşı filmi kırılma zamanının uzamasına yol açar (Scott JE ve ark. 1991, Johnson ME ve ark. 2006). Göz kırpma esnasında

ise, viskozitesi azalarak göz kapakları başlangıçtaki konumlarına geri döndüğünden HA'nın gözün her yerine yayılması ile sonuçlanır (Szcotka-Flynn L. ve ark. 2006).

1. 4. 1. 2. Hiyalüronik asit' in dermatolojik kullanımı

İlk defa 1952'de Fransa'da Dr. Michel Pistor tarafından uygulanan mezoterapi, 1987'de Fransız Tıp Akademisi tarafından uzmanlık dalı olarak kabul edilmiş ve günümüzde de tüm dünyada yaygın olarak uygulanan bir yöntem haline gelmiştir (Serdaroğlu S. ve ark. 2008). Mezoterapi, çeşitli amaçlarla, amaca yönelik maddelerin intrauterin hayatta mezodermden kaynaklanan cilt, kıkırdak, kas ya da yağ dokularına enjeksiyon işlemidir. Mezoterapi hem kozmetik hem medikal amaçlı uygulanmaktadır. Kozmetik olarak; kilo verme, sellülit, yüz ve boyun rejuvenasyonu, vücut şekillendirilmesi ve saç kaybı gibi durumlarda uygulanırken; medikal olarak spor yaralanmalarında, romatoid artrit, gut gibi kronik ağrılı hastalıklar ile astma, depresyon, migren gibi diğer tıbbi rahatsızlıklarda kullanılmaktadır (Pistor M. 1998). Enjekte edilen maddeler, sorunun oluş mekanizmasına göre farklılık gösterir. Örneğin; romatoid artritte, inflamasyonu kontrol etmek için bitkisel ve farmakolojik ajanlar kullanılırken; ligaman yırtığı veya tendon dejenerasyonunda silika, biotin ve proteolitik enzimler gibi bağ dokusu uyarıcıları tercih edilir. Sellülitte ise kan akımını arttıran vazodilatörler, lenf akımını uyarıcı maddeler ve yağ dokusunu yıkan lipolitik ajanlardan yararlanır (Pistor M. 1998). Mezoterapi seansları, probleme, problemin oluş mekanizmasına ve süresine göre farklılık gösterir. Klinik cevap alabilmek için en az 3-5 seans gerekir. Sellülit ve kırışıklıklar gibi uzun süreli kronik durumlarda ise en az 15 seans uygulanmalıdır. Spor yaralanmaları gibi akut durumlarda da 1-3 seans yeterli olmaktadır. Kronik durumlarda 6 ay ya da 1 yıllık periyotlarda tedavinin tekrarlanması gerekebilir.

HA yaşayan tüm organizmalar için gerekli olan doğal bir maddedir. Konnektif dokuda katı ve göz çevresinde sıvı formunda yüksek konsantrasyonda

bulunur. HA deri dokusunda jel formunda olup kollagen ve elastik fibriller arasındaki alanı doldurur. Deri dokusundaki görevleri; kan dolaşımı sırasında yaşamsal maddelerin hücrelere transportunu sağlar, deriyi nemlendirir, mekanik ve kimyasal hasara karşı yastık görevi ile dokuları korur (Le Coz J. 2004). Çevresel faktörler (güneş ışığı ve hava kirliliği gibi) ve yaşlanma sonucunda zamanla dokudaki HA parçalanır ve hasara uğrar. Son yıllarda HA'in sentetik formları kozmetik dermatolojide kırışıklık tedavisinde kullanılmaktadır. Yaşlı ve hasarlı deride kırışıklıklar boyunca nokta veya tünelizasyon tekniği kullanılarak uygulanır (Leibaschoff G. ve ark. 2006). Direkt dolgu maddesi olarak kullanılan HA' in yanında mezolift amaçlı olarak kullanılabilen kombine HA preparatları da mevcuttur. HA içeren ürünler nappaj, nokta veya intradermal olarak enjekte edilebilir (Adam MR. 2005).

HA terapisi yüzsüz çoğaltmalarda geçici dolgu olarak oldukça popüler bir seçenek olmuştur. HA terapisi yüzsüz çizgi ve kırışıklıklarda oldukça uygun bir şekilde kullanılan güvenli ve ameliyatsız bir süreçtir. Kullanımından önce cilt testine gerek kalmaksızın kullanılabilen faydasına sahiptir. Çok ince iğnelerle oldukça küçük miktarlarda HA uygulanır ve cildin kendi HA'sı desteklenir. Kaç tane çizginin tedavi edildiğine bağlı olarak en az rahatsızlıkla tedavi süresi 20 dakika ile 1 saat arasında sürer (Matarasso A. ve ark. 2005).

1. 4. 1. 3. Hiyalüronik asit' in ortopedide kullanımı

Osteoartrit (OA), toplumda en fazla görülen romatizmal hastalıktır. OA en sık görülen artrit formu olup, yaşla birlikte artış göstermektedir. Vücutta birçok eklemi etkileyebilmesine rağmen yük taşıyan eklemlerin OA'sı daha fazla özürülüğe neden olmaktadır (Altman RD . ve ark. 2008). Özellikle de OA'ya bağlı diz ağrısının, yaşlılarda en sık görülen fiziksel yetersizlik nedeni olduğu belirlenmiştir. OA en sık 40 yaş civarında, obez bireylerde ortaya çıkar ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar.

Genel olarak, OA'ya 30 yaş altı bireylerde % 1 gibi çok düşük sıklıkta rastlanabilirken, 65 yaş üstü bireylerde ise bu oran % 70-80 olabilmektedir (Peat G . ve ark. 2001). Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 65 yaş üstü erişkinlerin kabaca %25'inde bu hastalığa bağlı ağrı ve fonksiyon kaybı vardır. OA hemen her yaş grubunu etkilemekle beraber, prevalans erkeklerde 50, kadınlarda 40 yaşın üzerinde dramatik olarak artar (Breedveld FC. 2004). Prevalans çalışmalarında oran kullanılan klinik ve radyolojik veya sadece radyolojik tanı kriterlerine göre değişiklik gösterebilmekle birlikte, diz OA'sı, kalça OA'dan daha sık görülür (Jordan JM. ve ark. 2008, Michael JW. Ve ark. 2010).

Patogenezinde; mekanik, biyolojik, kimyasal, moleküler ve enzimatik sebeplerle kartilaj homeostazında yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucu, eklem ve eklem çevresinde birbirini tetikleyen olaylar zinciri ile birçok doku etkilenmekle birlikte, OA özellikle eklem kıkırdağının ilerleyici yıkımı ile karakterizedir (Zhang W. ve ark. 2007). OA'nın nedeni kesin olarak bilinmemektedir, ancak mevcut kanıtlar multifaktöriyel olduğunu gösterir. Eklem kıkırdağında fibrilasyon, fissür oluşumu, ülserasyon ve eklem yüzeyinin tam kat kaybı ile dejenerasyon gelişir. Subkondral kemikte ise kistler, skleroz ve osteofit oluşumu görülür. OA' nın eklem kıkırdağı ve kemikteki biyomekanik değişikliklerle ilgili olduğu şeklindeki eski tanımlamalarda anormal eklem mekaniğinden bahsedilmemektedir. Daha yeni tanımlamalar, OA'nın eklem kıkırdağı, ekstrasellüler matriks ve subkondral kemik sentezi ve yıkımı arasındaki dengede bozulmaya neden olan mekanik ve biyolojik olaylar sonucu oluştuğu şeklindedir. OA, eklemdeki lokal mekanik problem nedeniyle oluşan hasarı içeren bir süreci yansıtmaktadır. Eklemde oluşan mekanik bir hasar sonucu başlayan OA, eklemi iyileştirme ve anormal biyomekaniği düzeltme çabasının bir sonucudur. OA etiopatogenezinde bazı yeni düşünceler ortaya konmuştur. OA'nın bir kıkırdak hastalığı olduğu ve patolojinin kıkırdakta başladığı şeklindeki bilgiler yerine, artık OA'nın bir organ (sinovyal eklem) bozukluğu olduğu kabul edilmektedir (Brandt KD . ve ark. 2008). Hastalık bu organın dokularından herhangi birinde başlayabilir. Değişik eklemlerde farklı yollardan hastalık süreci gelişebilir ancak son noktaları ortaktır. OA'da yeniden

oluşma sürecinde gelişen yeni kırıkdağın başarısız bir iyileşmenin sonucu olan fibrokartilajinöz kırıkdağ olduğu görüşü de değişmektedir. Anormal eklem mekanikleri fizyolojik sınırlara düşürülebilirse, yavaş da olsa oluşan fibrokartilajinöz yapı başarısız bir iyileşme değildir ve semptomatik iyileşme sağlamaktadır. Normal eklem mekaniği korunduğu takdirde ise transizyonel dokularda hyalin kırıkdağ dönüşümü olabilmektedir. OA'da kırıkdağ ve kemik normal olduğu sürece intraartiküler stres azaldığında, doku yenilenmesi olmaktadır. Bu nedenle hastalığa dejeneratif eklem hastalığı denilmesi çok doğru bir yaklaşım değildir ve hasta için de oldukça yıkıcı olur. Ekleme binen yük arttıkça OA riskinde artış olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak aslında, kırıkdağ üzerine binen yükün sıklığı, büyüklüğünden daha fazla zarar vermektedir.

OA, sadece eklem kırıkdağının değil, tüm eklemi (subkondral kemik, ligamanlar, eklem kapsülü, sinovyal membran ve periartiküler kaslar) etkileyen bir hastalık olması nedeniyle tanı koymak zordur. Pratikte OA tanısı çoğu zaman hastanın yaşı, öyküsü, eklem anormalliklerinin lokalizasyonu ve radyografik bulguların değerlendirilmesi ile oluşan genel klinik izlenim ile konulmaktadır. Bu nedenle tanı konulması zor olmakta ve hastayı değerlendiren hekimin deneyimleri ve bilgisi ön planda olmaktadır. OA tanısında klinik ve laboratuvar bulgular önemli olmakla beraber çoğu zaman sadece görüntüleme yöntemleri yeterli olmaktadır. Görüntüleme yöntemleri içinde de direkt radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yeri büyüktür.

OA klinik özellikleri ağrı, inflamasyon ve efüzyon, hareket kısıtlılığı, sertlik, krepitasyon, engellilik, zaman zaman değişik derecelerde, fonksiyonel yetersizlik, günlük yaşam aktivitelerinde kayıp, yaşam kalitesinde bozulmadan oluşur. OA morbidite nedenlerinin en önemlilerindendir. Eklem, yapım ve yıkım dengesinin bozulması sonucunda OA oluşur. Eklem hasarı, ağrı, fiziksel engellilik, psikolojik bozukluğa sık neden olur (Hunter DJ ve ark. 2009). OA'un en önemli bulgusu ağrıdır. Ağrının birçok nedeni vardır. Ağrı başlangıçta eklem hareketi ile artar, istirahat ile azalır veya kaybolur. Zamanla çok az bir hareketle, istirahatte ve uykuda

bile hastayı rahatsız edebilir. Diz ağrısı anterior ya da medial üst tibiaya, kalça ağrısı uyluğa yayılabilir. Ağrı sızı şeklinde ve künt biçimde olup eklem lokalize olabilir veya yansıyabilir. Kıkırdak dışındaki intra ve periartiküler yapılardan kaynaklanır. Eklemde değişikliklere yol açan osteofit veya eklem harabiyeti ligaman ve kapsül gibi yumuşak dokularda basıya neden olur, mekanik güçleri değiştirir. Biyomekaniğin bozulması ile periartiküler yapılarda tendinit veya bursit oluşması da ağrıya neden olur (Altman RD . ve ark. 2008). Ayrıca eklem çevresi kasların spazmı, subkondral kemikte basıncın artması ile komşu sinirlerin basısı ile ağrı oluşabilir (Altman RD . ve ark. 2008).

HA, sinovyal hücrelerden sentez edilen, eklem içi sıvıda belirli bir moleküler ağırlığı ve konsantrasyonda bulunan bir glukozaminoglikandır. Eklemde vizkozitesi ve elastisitesini sağlayarak; lubrikasyon ve şok emici olarak görev yapmaktadır (Michael JW ve ark. 2010). OA' te HA seviyelerinde azalma ve sinovyal sıvının vizkoelastisitesinde bozulma tespit edilmiştir. OA'li dizlerde normal eklem sıvısı, sinovyal sıvı olarak adlandırılır, incelmeye başlar ve elastikiyetini, yapışkanlığını ve kıvamlılığını kaybeder (Tokgoz G. 2001). Rahatsızlanan sinovyal sıvı diz eklemlerine yastık vazifesi olma özelliğini yerine getiremez. Bu eklem yumuşatıcı etki azaldığından diz eklemleri içerisindeki kıkırdaklar zaman içerisinde daha fazla aşınır hale gelebilirler. Bu yumuşatıcı etkinin ortadan kalkmasıyla birlikte diz ağrıları ve dizlerde sertleşme, katılaşma, tutulma meydana gelebilir. Oral takviye veya enjeksiyon yoluyla HA takviyesi eklem yağlanması ve yumuşatıcı etkinin onarılmasına yardımcı olabilir (Zhang W. ve ark. 2007). HA takviyesinin eklem sıvısının kıvamlılığını destekleyeceğine ve bu sayede eklemleri kayganlaştıracığına, yumuşatıcı bir vazife üstleneceğine ve analjezik bir etki yaratacağına inanılmaktadır. Ayrıca HA kıkırdak hücreleri üzerinde pozitif biyokimyasal etkilere sahip olması sebebiyle de tavsiye edilmektedir. HA'nın enjektabl formlarının OA tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.

1. 4. 1. 4. Hiyalüronik asit' in romatolojik kullanımı

Romatoid artrit sistemik, kronik iltihabi bir hastalıktır. Etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Etyopatogenezi üzerinde yoğun çalışmalar devam etmektedir. Ağrılıkla virüsler üzerinde durulmaktadır. Hastalığın en sık rastlanan klinik bulgusu küçük eklemlerdeki simetrik artritir. Bu nedenle hastalığın oluşumunda, eklemlerde ortaya çıkan değişiklikler öncelikle incelenmektedir. İltihabi reaksiyonun eklemi kaplayan sinovyumdan başladığı görüşü, dikkatleri sinovyal oluşumların yapısı ve fonksiyonlarına yönlendirmiştir. Normalde sinovyum eklemleri, kemik ve kıkırdak yüzeylerini kaplar. Esas görevi eklem yüzeylerini korumak ve eklem hareketlerini sağlamaktır. Ancak fonksiyonları bunlarla sınırlı değildir. Sinovyal sıvının oluşmasını sağlar. Bu sıvının viskozitesinin sağlanmasında sinovyumda yapılan glikozaminoglikanlar etkilidir. Bunlardan en önemlisi ve en iyi incelenmiş olan HA' tir. Eklemdeki sıvı eklem hareketlerinin düzenlenmesinde en etkili faktörlerden biridir. Sinovyum yapısı genel olarak iki kısımdan oluşur. Sinovyal hücrelerden oluşan yapı tüm eklem yüzeyini kaplar. Ancak tüm eklem yüzeyindeki yapısı aynı değildir. Çoğu kısımlarda iki sıra hücreden oluşurken, bazı kısımlarda kalınlaşarak villuslar oluşturur ve ondülare bir şekil gösterir. Bazı kısımlarda ise hücresel yapıya rastlanmaz. Bu hücresel yapının altında subsinovyum veya subintina adı verilen diğer bir tabaka bulunur. Bu kısım damardan çok zengindir. Fibroblastlar, yağ hücreleri, mononükleer hücreler ve çeşitli makromoleküller bu bölgede dağılmış halde bulunur. Destek dokusunu ise konnektif doku oluşturur. Sinovyumda bulunan ve makrofaj özelliği gösteren A tipi hücrelerin kemik iliğinden geldikleri düşünülmektedir. Bu hücrelerin yüzeyinde human leukocyte antigen DR (HLA-DR) class II molekülü bulunur. Aynı zamanda fragment crystallizable (Fc) reseptörleri ve cluster of differentiation 14 (CD 14) belirleyici (marker) molekülü de gösterilmiştir. Bu hücrelerden başka, bir de mezanşimal kökenli oldukları düşünülen B tipi hücreler bulunmaktadır. Bunlar fibroblastlardır. HA sentezinde etkili oldukları gösterilmiştir (Tokgoz G. 2001).

1. 4. 1. 5. Temporomandibular eklem tedavisinde hiyalüronik asit kullanımı

HA, sinovyal sıvının major komponentidir ve bu sıvının viskozitesini arttırdığı görülmüştür. Değişik konsantrasyonlarda bile mevcut ağ yapısını ve viskozitesini büyük ölçüde korur. Eklem boşluğunun doldurulması, eklem ve çevresinde hidrostatik ve osmotik basınçlar arası dengeyi koruması, lubrikasyonu, makromoleküler filtrasyon yapabilmesi gibi üstün özellikler gösterir (Guarda-Nardini ve ark. 2007, Iglesias PH ve ark. 2006).

Eklem hastalıklarının tümünde eklem sıvısının viskozitesi düşük bulunmuştur. Serumdaki HA miktarının azalması OA' in patogenezindeki en önemli hususlardan biridir. İntraartiküler HA'nın yüzey yağlayıcı ve darbe emici özelliği vardır. Bu özelliklerinden dolayı HA, OA' in tedavisinde sinovyal eklemlere uygulanmak üzere kullanılmaktadır (Lee JH ve ark. 2008).

Hepgüler ve ark.'nın (2002) yaptığı bir çalışmada TME'de redüksiyonlu disk deplasmanı olan 19 hastaya intraartikular HA enjeksiyonu yapılmış, kontrol grubunda bulunan 19 hastaya ise serum fizyolojik solüsyonu uygulanmıştır ve iki grupta bulunan hastaların tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonra kontrolleri yapılmış ve görsel analog skala (VAS) ile eklemlerdeki ağrı, ses ve ağız açıklığı miktarları ölçülmüştür. Sonuç olarak çalışma grubunda tüm değerlerde iyileşme görülürken, kontrol grubunda ağrı şiddeti dışındaki diğer faktörlerde değişiklik görülmediği belirtilmiştir. Bu sonuçlar ışığında intraartikular HA uygulamasının redüksiyonlu disk deplasmanı olan hastalarda etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir (Hepgüler S. ve ark. 2002).

Guarda-Nardini ve ark.'nın (2007) yaptığı çalışmada 40 TME OA' li hastanın yirmisine intraartikular HA enjeksiyonu ve diğer yarısına ise splint uygulamasının uzun dönem klinik etkileri takip edilmiştir. İlk gruba haftada bir kere olmak üzere 5 kere 1 ml'lik sodyum HA uygulaması, ikinci gruba ise 6 ay boyunca splint tedavisi yapılmıştır. HA enjeksiyonu ve splint tedavisi arasında önemli bir fark olmadığı

tespit edilmiş, HA tedavisinin splint tedavisine göre daha iyi tolere edildiği görülmüştür. HA tedavisinin cerrahi olmayan bir yöntem olduğu, hasta tarafından iyi tolere edildiği ve 6 aylık splintle aynı sonucu verdiği için tercih edilebileceği belirtilmiştir. HA enjeksiyonun herhangi bir yan etkisi görülmemiştir (Guarda-Nardini ve ark. 2007).

Guarda-Nardini ve ark. yaptığı çalışmada 25 TME OA hastasına HA enjeksiyonu yaparak bir yıl süresince takip etmişlerdir. Hastalara intraartikular olarak haftada birer kez olmak üzere 5 kere 1 ml HA verilmiş ve dinlenme sırasındaki ağrı, çiğneme sırasındaki ağrı, çiğneme etkinliği, maksimum ağız açıklığı kontrol edilmiştir. Tedavi öncesi ve 1-3-6-12 ay sonrasında ölçümler yapılarak bakılan tüm parametrelerde iyileşme olduğu sonucuna varılmıştır. İkinci enjeksiyondan sonra hastalarda iyileşmenin başladığı belirtilmiş ve semptomların azaldığı görülmüştür (Guarda-Nardini ve ark. 2007).

Yeung ve ark. (2006) konservatif tedaviye cevap vermeyen TME'de redüksiyonsuz disk deplasmanı olan 27 hastaya HA intraartiküler olarak uygulamışlar ve kısa dönemde etkilerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda 6 ay sonunda ağrının azalması ve ağız açıklığının artması dikkat çekici bulunmuştur (Yeung RW ve ark. 2006).

Bjornland ve ark. (2007) yaptığı çalışmada ise 40 TME OA hastanın yirmisine intraartikular HA, diğer yarısına ise kortikosteroid uygulanmasının ardından sonuçlar karşılaştırılmıştır. Hastalar tedavi sonrasında, 1. ve 6. aylarda kontrol edilerek ağrı yoğunluğu, ağrı lokalizasyonu, eklem sesleri, mandibula fonksiyonları ölçülmüştür. Neticede her 2 grupta da ağrının ve krepitasyonun azaldığı, HA uygulanan grupta ağrının daha az ve mandibular vertikal açıklığın daha fazla olduğu, kortikosteroid uygulanan grupta ise lateral hareketlerdeki serbestliğin daha fazla olduğu görülmüştür. HA enjeksiyonunun kortikosteroidlere göre özellikle ağrının giderilmesinde daha etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir (Bjornland T. ve ark. 2007).

Møystad ve ark. (2008) yaptığı çalışmada intraartiküler HA ve kortikosteroid enjeksiyonlarını karşılaştırmışlardır. 40 hastanın tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonraki TME durumları bilgisayarlı tomografi (BT) yardımı ile kontrol edilmiştir. Tedaviden 6 ay sonra yapılan kontrolde 13 hastada ilerleme, 9 hastada gerileme olduğu ve 14 hastada ise bir fark olmadığı görülmüştür. Uygulanan her iki madde arasında ise bir fark olmadığı belirtilmiştir (Moystad A, ve ark. 2008).

1. 4. 1. 6. Ülserasyon tedavisinde hialüronik asit kullanımı

Rekürrent aftöz ülserasyonların (RAU) tedavisinde akla gelen ilk seçenek topikal ajanlardır. Fakat çoğu araştırmacı topikal ajanların ülserler üzerinde ağrıyı azaltıcı etkilerinin olmasına rağmen ülser sayısını azaltmada ya da yeni ülser oluşumunu engellemede herhangi bir etkilerinin olmadığı görüşündedir. Son zamanlarda ise HA'nın jel formunun bariyer görevi görmesi, anti-enflamatuar ve anti-ödematöz özelliklerinden dolayı ülser lezyonlar üzerinde de kullanılmaya başlanmıştır (Iglesias PH ve ark. 2006, Lee JH ve ark. 2008).

Lee ve ark. (2008) yaptığı bir çalışmada toplam 33 hasta [17 Behçet, 16 Rekürrent aftöz stomatitis (RAS)] çalışmaya dahil edilmiş, %0.2 lik HA 2 hafta boyunca günde 2 kere uygulanmıştır. Araştırılan subjektif (ülser sayısı, iyileşme süresi ve ağrı için VAS değerleri) ve objektif (ülser sayısı, ülserlerin kapladığı alan ve inflamasyon belirtileri) parametreler tedavi öncesinde ve sonrasında ölçümler yapılarak karşılaştırılmıştır. Araştırma sonucunda hem subjektif hem de objektif parametrelerde düşüş olduğu, inflamasyon belirtilerinden şişlik, kızamıklık ve lokal ısının tedavi sonucunda önemli derecede azaldığı ve herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir (Lee JH ve ark. 2008).

Bu sonuçlara göre HA'nın ağız ortamında bir bariyer görevi görerek yaranın iyileşmesine katkıda bulunduğu, eksojen HA'nın anti-enflamatuar ve anti-ödematöz

etkilerinin sayesinde de iyileşmeye katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak Behçet ve RAU da topikal %0.2 lik HA kullanımının etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu belirtmişlerdir (Lee JH ve ark. 2008).

Nolan ve ark. (2006) ise 120 hastayı rastgele iki ayrı gruba ayırarak ilk gruba bir hafta süresince topikal %0.2lik HA ve diğer gruba ise plasebo kullandırmış ve tedavi sonrası sonuçları karşılaştırmışlar ve her iki grupta da ağrı şikayetinin azaldığı, gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak topikal %0.2'lik HA kullanımının RAU tedavisinde bariyer görevi görerek ağrı şiddetini azalttığı, viskoz HA kullanılmasıyla viral ve bakteriyel etkenlerin geçişini önemli derecede engellediği ve bu sayede yara iyileşmesini hızlandırdığını belirtmişlerdir (Nolan A. ve ark. 2006).

Barber ve ark. (2007) baş ve boyun kanserli hastalarda ortaya çıkan oral mukozit tedavisinde uygulanan standart prosedür (sucralfate ve mucaïne) ile HA kullanımını karşılaştırmışlardır. HA'nın çoğu konuda standart prosedüre karşı bir üstünlüğünün olmadığı söylenmesine rağmen, bu çalışmada HA'nın immedat ağrıyı standart terapiye göre daha hızlı azalttığı sonucuna varılmış, fakat fonksiyon esnasında oluşan ağrıda herhangi bir fark olmadığı belirtilmiştir (Barber C. ve ark. 2007).

1. 4. 1. 7. Hiyalüronik Asit' in cerrahi operasyonlarda ve kanserde kullanımı

Aslan ve ark.'nın (2006) yaptığı çalışmada 30 tavşanın tibiasına 3 mm genişliğinde ve 3 mm derinliğinde 2 defekt açılmış ve bir defekte kemik grefti + HA uygulanırken diğer defekte sadece kemik grefti uygulanmıştır. 20, 30 ve 40. günlerde defektli bölgeler çıkarılarak kontrol edilmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda iki grup arasında 20. günde önemli bir fark yok iken kemik grefti + HA uygulanan grupta 30. günde fibrokartilaj doku, 40. günde kemik + fibrokartilaj doku, sadece kemik grefti

uygulanan grupta ise 30. günde fibröz doku, 40. günde ise fibröz doku + fibrokartilaj doku oluştuğu belirtilmiş ve iki grup arasında anlamlı farklar olduğu görülmüştür (Aslan M. ve ark. 2006).

Schwarz ve ark. (2007) yaptığı çalışmada sinüs lifting yapılacak vakalarda demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogreftlerinin HA, saline + inorganik bone (Bio-Oss) ve trikalsiyum fosfat granülleri ile birlikte kullanılması ile oluşacak yeni kemik kalitesini değerlendirmişlerdir. Kemik grefti + Bio-Oss ile kemik grefti + HA + Bio-Oss'tan oluşan kemik yüksekliği ve yoğunluğu birbirine yakın değerde olduğu, fakat kemik grefti + HA+Bio-Oss'ta bulunan greft miktarının, kemik grefti + Bio-Oss'a oranla %16 daha az olduğu belirtilmiştir. Yalnızca kemik grefti + HA kullanılan ogmentasyonda dikkat çekici özellik ise yeni oluşan kemik yoğunluğunun kortikal kemik yoğunluğuna benzer olduğudur. Kemik grefti + HA + β -TCP materyali kullanılarak yapılan ogmentasyonda diğer üç gruba oranla yüksekliğin %10 daha az olduğu ve alınan örneklerde de kemik yoğunluğunun diğerlerine göre % 50 daha az olduğu belirtilmiştir (Schwartz Z. Ve ark. 2007). Literatürde belirtilen pek çok çalışmada HA; β -TCP, büyüme faktörleri, spongostan, bone morphogenetic protein 2 (BMP 2), sentetik kemik, demineralized bone matrix (DMB) gibi maeryallerle birlikte kullanılmıştır.

HA büyüme, yara iyileşmesi ve embriyolojik olaylarda rol oynamasının yanı sıra tümör oluşumu ve gelişimine de katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan HA seviyesinin genellikle kanser derecesi ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Barber C. ve ark. 2007).

Xing ve ark. (2008) yaptığı çalışmada 84 oral kanser hastası, 65 oral ve maksillofasiyal bölgede bulunan selim tümörlü hasta ve 67 sağlıklı birey, serum HA seviyesi bakımından karşılaştırılmıştır. Serum HA seviyesi oral kanser hastalarında diğerlerine göre anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. Bunun yanında selim tümörlü hastalar ile kontrol grubu arasında bir fark olmadığı görülmüştür. Bir diğer önemli bulgu ise grade 3 ve grade 4 seviyesinde olan oral kanserli hastalarda grade 1 ve grade 2'e göre de HA konsantrasyonunun daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu

çalışmanın sonucunda serum HA seviyesinin oral kanserlerin diağnozunda ve kanserin grade seviyesinin belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünölmektedir fakat bunun non-spesifik bir markır olduğu belirtilmektedir (Xing R. ve ark. 2008).

Tammi ve ark. (2006) HA'nın hücrelerde birikmeye başlamasının malignite gelişiminin en çarpıcı belirtisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Sağlıklı hücrelerde tek epitelyum tabakası ve bu tabakada düşük HA konsantrasyonu olduğunu, fakat malign hücrelerin epitellerinin hem çok katmanlı, hem de HA konsantrasyonu bakımından zengin olduğunu belirtmişlerdir (Wein RO ve ark. 2006).

Ayrıca Pirnazar ve ark. (1999) yaptığı çalışmada HA'nın bakteriostatik ve bakteriosid özelliklerinin olup olmadığı araştırılmış ve bakteriostatik etkisi sayesinde bakteriyal kontaminasyonu (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris*, *Staphylo-coccus aureus*, and *Propionibacterium acnes*) en aza indireceği görölmüşür. HA'nın bakteriosid etkisinin ise olmadığı belirtilmiştir (Pirnazar P. Ve ark. 1999).

Sonuç olarak HA'nın bariyer görevi görerek ülsere lezyonları dış etkenlerden koruduğu, mekanizması tam olarak bilinmese de antienflamatuar ve antiödematöz etkisinden dolayı yara iyileşmesine yardımcı olduğu; TME osteoartrit tedavisinde ağrı kesici ve semptomları azaltıcı etkisi bulunduğu ve kayganlaştırıcı özelliği ile eklem yapılarını koruduğu belirtilmiştir.

Ayrıca serum HA seviyesinin oral kanserlerin diağnozunda ve kanserin prognozunun belirlenmesinde yardımcı non-spesifik bir markır olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar hiyalüronik asitin bakteriostatik etkisinin olduğu, yan etkisinin bulunmadığı ve vücut tarafından tolere edilebildiğini ortaya koymuştur. Yalnız hiyalüronik asitin diş hekimliğinde yeni kullanılmaya başlanması, iyileşme sürecinde oynadığı rolün tam olarak bilinmemesi ve rutin olarak kullanılması için yeni araştırmalar gerektiği unutulmamalıdır.

1. 5. Dental İmplantoloji Tanımı ve Tarihçesi

Diş eksiklikleri; oral dokuların destek görevlerinde yetersizlikler oluşmasına, çiğneme, fonetik ve estetik sorunlara neden olabilmektedir. Bu sorunların giderilmesinde geleneksel olarak, hareketli veya sabit protetik restorasyonlar kullanılmaktadır.

İnsan vücudundaki eksik bir kısmı tamamlamak amacıyla doku içerisine yerleştirilen yapay materyallere ‘İmplant’ denir. Dental implantasyon; biyolojik olarak uyumlu materyallerin doğal diş kökü fonksiyonu görmesi amacı ile dişsiz bölgelerde çene kemiğine yerleştirilmesidir. Dental implantlar protetik yapıları destekleyerek fonksiyonel ve estetik eksikliklerin giderilmesini sağlar.

Eksik olan bir veya birkaç dişin fonksiyon ve estetiğini elde etmek amacıyla, günümüzde kullanılan dental implantlara benzer uygulamalar tarih boyunca gerçekleştirilmiştir. Maya uygarlığına dayanan ilk kemik içi implant uygulaması, deniz kabuklarına keser diş şekli verilerek mandibulaya uygulanmıştır (MS 7. yy). İlk uygarlıklardan bu yana farklı materyaller ve teknikler geliştirilerek dental implant uygulamaları gerçekleştirilmiştir. 1809’ da Maggialo implantı tarifleyen ilk teorileri ortaya atmıştır. 1887’ de Harris kron kısmı porselen olan, platin kaplı kurşun kök uygulamıştır. 1889’ da Lewis platin kökleri üzerine porselen kronlar geliştirmiştir. 1901’ de Greenfield iridyum ve platinyum karışımından kafesli bir kemik içi implantı uygulamıştır. 1932’ de Brill çene kemiği içine hazırladığı kavitelere gümüş çiviler yerleştirmiştir. 1939’ da Alvin Strock çene kemiğine çeşitli vitalium vidaları ve plakları uygulamıştır. 1950’ de Lew subperiosteal implantlarda ideal tasarımları araştırmıştır. Per-Ingvar Brånemark’ın 1952 yılında titanyumun canlı kemikle bütünleştiğini tespit etmesiyle başlayan araştırmalar sayesinde daha önce yapılan girişimler bilimsel bir boyuta taşınmıştır. Branemark 1977 yılında yayımladığı çalışmasında 10 yıllık araştırma sonuçlarına göre titanyum implant yüzeylerinde

kemik dokusunun oluşabildiğini göstermiştir.Yapılan başka araştırmalar aracılığıyla çok farklı implant tasarımları geliştirilmiştir ve implantların klinik endikasyonları artmıştır. 1984’ te Steinemann ve Straumnn titanyum yüzeylerinin dışında, titanyum plazma sprey tabakasının da osseointegrasyon için şart olduğunu belirtmişlerdir.

Dental implantların başarısını artırmaya yönelik implant yüzeylerinin modifikasyonu gibi yaklaşımlara dayanan bir çok araştırma yapılmıştır. İmplant şekli, implant materyalinin cinsi, yaş, cinsiyet, kemik morfolojisi ve metabolizması, cerrahi maniplasyon, protetik planlama ve uygulama gibi kriterlerin implant başarısına etkisini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır.

1. 6. Osseointegrasyon Tarihçesi ve Tanımları

Branemark ve ark. 1977 yılında titanyum implantların enflamasyon olmaksızın yapısal olarak canlı kemikle kaynaştığını göstermiş ve bu fenomeni “osseointegrasyon” olarak adlandırmışlardır (Branemark P. I. ve ark. 1977). Daha sonra Albrektsson ve ark. ışık mikroskobunda canlı kemikle implant arasındaki direkt teması osseointegrasyon olarak tanımlamıştır (Albrektsson T. ve ark. 1981).Zarb ve Albrektsson tarafından klinik bir yaklaşım da eklenerek “fonksiyonel yükleme sırasında klinik olarak asemptomatik olan ve yük taşıyan bir implant ve kemik arasında rijit bir bağlantının bulunması” olarak osseointegrasyonun tanımı geliştirilmiştir (Zarb G. A. ve ark. 1991).

Geliştirilen tanımlamaları dikkate alarak Branemark osseointegrasyon tanımlamasını genişletmiştir: (Branemark P. I. ve ark. 1997)

a. Hasta açısından osseointegrasyon

Fonksiyon sırasında oluşan yükler altında protetik restorasyona stabil ve immobil destek oluşturan, ağrıya neden olmayan ve hastanın yaşamı boyunca enflamasyon veya mobilite göstermeyen implantlar osseointegredir.

b. Makro ve mikroskobik biyoloji ve tıbbi açıdan osseointegrasyon

İmplant çevresinde yeniden şekillenen kemik dokusunun;implantın girinti ve çıkıntılarını dolduracak şekilde implant yüzeyiyle temasta olmasıdır. Işık mikroskobu ile yapılan incelemede, kemikle implant arasında bağ dokusunun olmaması ile karakterizedir. Direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantı aracılığıyla, normal fizyolojik yükleri aşırı deformasyon göstermeden taşıyabilen, konakta yabancı cisim reaksiyonu geliştirmeyen, biyouyumlu implantlar osseointegre olmuştur.

c. Makroskobik biyomekanik açıdan osseointegrasyon

Fonksiyon sırasında oluşan yüklerin, implant ve implantı çevreleyen yeni kemik dokusu arasında hareket oluşturmaması ve hastanın hayatı boyunca implantın belli şiddetteki yüklerle karşılık sabit miktarda deformasyon göstermesi, o implantın osseointegre olduğunu gösterir.

d. Mikroskobik biyofiziksel açıdan osseointegrasyon

Işık ve elektron mikroskobunda incelenen implant çevresinde, normal kemik ve kemik iliğinin gözlenmesi osseointegrasyonun gerçekleştiğini ifade eder. Nano düzeyde; mineralize doku ile implant yüzeyi arasında bütünlüğü bozacak herhangi bir yapı bulunmadan, direkt temas olduğu gözlenir.

1. 7. İmplantların Başarı Kriterleri

Bir implantın uzun dönem başarısını belirleyen en önemli faktörler, kemik içerisindeki primer stabilitesi ve çevresindeki yumuşak doku bariyerinin devamlılığıdır (Martinez, H. Ve ark. 2001, Rabel A.ve ark. 2007, Abrahamsson I. ve

ark. 1998, Berglundh T. ve ark. 2007). Primer stabilite implant çevresindeki canlı kemik ve implant yüzeyi arasındaki yapısal ve fonksiyonel direkt temasa bağlıdır. Bu direkt temasın arada bağ dokusu oluşarak bozulması, implant tedavilerinde başarısızlıklara neden olur.

Schnitman ve Schulman ile başlayan başarı kriteri arayışları Smith ve Zarb, Buser ve ark. çalışmalarıyla geliştirilmiştir ve en sık kullanılan 1986 yılında Albrektsson ve Zarb'ın öngördüğü başarı kriterleridir (Smith D. E. ve ark. 1989, Buser D. ve ark. 1997, Albrektsson T. ve ark. 1986). Bunlar:

→ İmplant, ağızda herhangi bir diş veya başka bir implant ile bağlantısı olmaksızın klinik olarak test edildiğinde mobilite göstermemelidir.

→ Radyografik incelemede, implant çevresinde herhangi bir radyolüsent alan görüntüsüne rastlanmamalıdır.

→ İmplant çiğneme kuvvetleri uygulanmaya başlanıp, fonksiyonel hale geldikten sonra ilk yıl içerisinde, vertikal kemik kaybı 0,2 mm.'yi geçmemelidir.

→ Fonksiyon sırasında implant bölgesinde ağrı, enfeksiyon, parestezi, nöropati gibi belirti ve semptomlar olmamalıdır.

→ İmplant destekli protezler 5 yıl sonunda en az %85; 10 yıl sonunda en az %80 oranında başarı göstermelidir.

→ İmplant destekli restorasyon hasta ve hekimi memnun etmelidir.

1. 7. 1. Kümülatif başarı oranları

Genellikle takip edilen yıl sayısı baz alınarak implantların kümülatif başarı oranları değerlendirilmektedir. 5 yıldan az (kısa dönem), 5-10 yıl (orta dönem), 7 ve 10

yıldan uzun (uzun dönem) değerlendirmeler olarak sınıflandırılmaktadır (Oroark W. L. 1997). İmplantların kümülatif başarı oranlarını etkileyen faktörler:

1. İmplantın çeşidi, çapı ve uzunluğu
2. Dental arktaki pozisyonu
3. Mandibula veya maksillada olması
4. Protetik restorasyon çeşidi
5. Tek veya tam dişsizlik durumlarında kullanımlarıdır (Oroark W. L. 1997).

Çizelge 1.1. Kümülatif implant başarı oranları

	Genel	Mandibula	Maksilla	Tek diş eksikliği	Tam dişsizlik
≤5 yıl	%95,4	%98,23	%97,3	%98,3	%93,9
5-10 yıl	%92,2	%93	%88	%97,4	%88,3
>10 yıl	%87	%91	%81	%89	

Krestal kemik kaybının incelenmesi ve 1 yıllık dönemdeki krestal kemik kaybının ardından stabil hale gelen ve daha fazla kemik kaybı geçekleşmeyen fonksiyondaki implantların değerlendirilmesi implantların başarılarının değerlendirilmesi için önemle takip edilmesi gereken kriterlerdir.

1. 7. 2. Sağ kalım Oranları

İmplantın fiziksel olarak ağız içerisinde olmasına veya kaybedilmiş olmasına göre sağ kalım oranı belirlenir. Bu oran değerlendirilirken; ağrı veya hastalık nedeniyle uzaklaştırılması gerektiği halde, implantların ağız içerisindeki varlıklarının idame ettiriliyor olması hatalı olarak başarılı implant grubuna dahil edilmektedir.

1. 7. 3. İmplant sağlık kalitesi skalası

İtalya Pisa'da 2007 yılında Uluslararası Oral İmplantologlar Kongresi tarafından desteklenen Uzlaşılı toplantısında İmplant Sağlık Kalitesi Skalası geliştirilmiştir (Misch, C. E. ve ark. 2008).

Çizelge 1. 2. İmplant sağlık kalitesi skalası

İmplant Kalite Skalası Grubu	Klinik Durum
I. Başarılı (ideal sağlık)	a) Fonksiyon sırasında ağrı veya hassasiyet olmaması b) Mobilite olmaması c) Başlangıca göre krestal kemikte <2mm radyografik kemik kaybı d) Eksüdasyon gelişmemesi

II. Tatmin edici sağ kalım	a) Fonksiyon sırasında ağrı olmaması b) Mobilite olmaması c) 2-4mm radyografik krestal kemik kaybı d) Eksüdasyon gelişmiş olabilir
III. Riskli sağ kalım	a) Fonksiyon sırasında hassasiyet olabilir b) Mobilite olmaması c) >4mm radyografik krestal kemik kaybı (implant boyunun yarısından az) d) Ölçülen cep derinliğinin (CD)>7mm olması e) Eksüdasyon gelişmiş olabilir
IV. Başarısız ((klinik veya kesin başarısızlık)	a) Fonksiyon sırasında ağrı b) Mobilite c) İmplant boyunun yarısından fazla kemik kaybı d) Eksüdasyon e) Ağız içerisinde olmaması (Herhangi bir kriterin varlığında)

1. 8. İmplant Tedavilerindeki Başarısızlık ve Komplikasyonlar

Uluslararası Oral İmplantologlar Kongresi Pisa Uzlaşı Toplantısına göre implant başarısızlığı; çiğneme fonksiyonu sırasında ağrıya neden olan, mobil, implant boyunun yarısından fazla radyografik kemik kaybı ve kontrol altına alınamayan eksüdasyonu olan, kaybedilen veya uzaklaştırılan implantları kapsar.

1. 8. 1. Dental implant komplikasyonları

Standart tedavi protokolü sonrasında fonksiyonel amaçlardan sapma gösteren ve protetik rehabilitasyonun ardından ilave tedaviye ihtiyaç duyulan durumlar implant komplikasyonu olarak tanımlanır. Araştırmacılar komplikasyonları tedavi aşamalarına bağlı olarak, tedavinin sonucuna yarattığı ya da komplikasyonun türüne göre sınıflandırmaktadır (Bashutski J. D. ve ark. 2007, Park S. H. ve ark. 2005).

1. 8. 2. Tüm komplikasyonları kapsayan sınıflandırmalar

İmplant komplikasyonları protetik, cerrahi ve diğer komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Farklı aşamalarda oluşan komplikasyonların oluşum mekanizmaları da sınıflandırmalara dahil edilmiştir.

Çizelge 1. 3. İmplant komplikasyonlarının sınıflandırılması

Araştırmacı	Komplikasyonlar
Esposito ve ark. 1998	Biyolojik: osseointegrasyonun sağlanamaması veya oluştuktan sonra idame edilemediği durumlar Mekanik: implant, vida, metal altyapı kırılması gibi İatrojenik: sinir hasarı, implantın yanlış pozisyonlandırılması gibi Hasta uyumunda sorunlar: fonetik, estetik, psikolojik problemler gibi

Goodacre ve ark.1999, Goodacre ve Ark. 2003	Cerrahi İmplant kaybı Kemik rezorbsiyonu İmplant çevresindeki yumuşak doku Mekanik Estetik/fonetik
Zarb & Schmit 1990	→Cerrahi I. cerrahi sırasında II. cerrahi sonrasında Protetik tedavi sonrasında (yumuşak doku komplikasyonları gibi) →Protetik Yapısal Kozmetik Fonksiyonel Geç komplikasyonlar → İdameyi sağlamak amaçlı gereksinimler

1. 8. 2. 1. Protetik komplikasyon sınıflandırmaları

Çizelge 1. 4. İmplantların protetik komplikasyonları

Araştırmacı	Komplikasyonlar
Jung ve ark. 2008	Biyolojik: implantı destekleyen dokuları etkileyen ve implantın fonksiyonunu negatif etkileyen sorunlar Peri-implantitis ve yumuşak doku komplikasyonları Estetik: Hekim veya hasta tarafından kabul edilemez veya yarı kabul edilebilir görüntü Teknik: implantların veya üstyapılarının mekanik hasarı

Berglundh ve Ark. 2002	Biyolojik: destek dokuları etkileyen ve implantın fonksiyonunu olumsuz etkileyen sorunlar Peri-implant sert ve yumuşak doku reaksiyonları ve implant kaybı Teknik: implantların veya üst yapılarının mekanik hasarı
Aglietta ve ark. 2009	Biyolojik: destek dokuları etkileyen ve implantın fonksiyonunu olumsuz etkileyen sorunlar Peri-implantitis ve yumuşak doku komplikasyonları Teknik: implantların veya üstyapılarının mekanik hasarı implant, veneer, altyapı, dayanak veya vida kırılması, tutuculuk kaybı ve vida gevşemesi.

1. 8. 2. 2. Cerrahi komplikasyonların sınıflandırılması

Çizelge 1. 5. İmplantların cerrahi komplikasyonları

Araştırmacı	Komplikasyonlar
Misch & Wang 2008	<p>Tedavi planlaması ile ilişkili</p> <ul style="list-style-type: none">o açılama hatası, pozisyon hatası, iletişim eksikliği <p>Anatomiyle ilişkili</p> <ul style="list-style-type: none">o Sinir hasarı, hemoraji, sinüs membranı perforasyonu, komşu dişlerde hasar <p>İşleme ilişkili</p> <ul style="list-style-type: none">o Mekanik (kemiğin ısınması, kemiğin uygun hazırlanmaması ve aşırı preparasyonu), primer stabilitenin olmaması, mandibula kırığı, yutma ve aspirasyon <p>Diğer</p> <ul style="list-style-type: none">o İatrojenik hasar veya insani hatalar
Greenstein ve ark. 2008	<p>Yumuşak doku</p> <ul style="list-style-type: none">o Hemoraji, sinir hasarı, amfizem, enfeksiyon, ağrı <p>kontrolü, yutma ve aspirasyon</p> <p>Sert doku</p> <ul style="list-style-type: none">o Periapikal implant patolojisi, mandibula fraktürü, primer stabilitenin olmaması, maksiller sinüs veya nazal kavite perforasyonu, sinüs ogmentasyonu ile ilişkili sorunlar

1. 8. 2. 3. Diğer komplikasyonların sınıflandırması

Çizelge 1. 6. Diğer implant komplikasyonları

Araştırmacı	Komplikasyonlar
Bashutski JD, Wang H. 2007	Estetik o İnterdental papilla kaybı o Dişeti çekilmesi o İmplant kolesinin ekspozu o Bukkal veya palatinalde pozisyonlandırılmış restorasyon o Kronik enflamasyon
Park SH, Wang HL. 2005	Geriye dönüşümlü: negatif etkileri geçici veya kolay tedavi edilebilen o İntraoperatif o erken postoperatif o geç postoperatif o Protetik restorasyonla ilişkili (mekanik/biyolojik) o estetik/yumuşak doku ile ilişkili

Osseointegrasyon komplikasyon ve başarısızlıkları erken ve geç dönem olarak gruplandırılmıştır. Erken dönem başarısızlık; okluzal yükleme öncesi dönemde osseointegrasyon elde edilememesidir. Bu aşamada başarısızlığın ana nedenleri yara iyileşmesini bozan cerrahi travma, prematür kuvvetler ve enfeksiyon olarak bildirilmiştir (Esposito M. ve ark. 1998).

Geç dönem komplikasyonlar: İmplant cerrahisi sonrası iyileşme döneminde elde edilen osseointegrasyonun protetik yükleme sonrasında sürdürülememesidir. Yükleme zamanı ve mekanizmasına göre geç dönem komplikasyonlar biyolojik ve mekanik olarak iki alt gruba ayrılmıştır.

Mekanik geç dönem komplikasyonlar: İmplant yerleştirildikten sonra ilk 4 aylık dönemde meydana gelen komplikasyonlardır (Tonetti M. S. ve ark. 1998). İmplant fraktürleri ve diş üstü protezlerin retansiyon sorunları bu grup içerisinde değerlendirilmektedir (Esposito M. ve ark. 1998). İmplant fraktürleri genel olarak protetik restorasyonun metal iskeleti, veneer materyali ve karşıt protez kırıklarını kapsar. Mekanik komplikasyon oranı %1,4 olarak bildirilmektedir (Brocard D. ve ark. 2000). İki aşamalı eksternal hegzagon bağlantılı implantların başarısızlıkları %8,7 gibi yüksek bir orandadır (Eckert S. E. ve ark. 2000). İnternal bağlantılı implantların yaygınlaşmasıyla mekanik komplikasyon oranlarının düşmeye başladığı bildirilmektedir (Eckert S. E. ve ark. 2000).

Biyolojik geç dönem komplikasyonlar: Kronik enfeksiyon ve aşırı yükleme gibi temel faktörlerle birlikte konak özelliklerine bağlı olarak implant çevresinde meydana gelen krestal kemik kayıpları ve iltihabi durumlarıdır (Esposito M. ve ark. 1998). Krestal enfeksiyon ve mekanik aşırı yükleme ya da bu ikisinin kombinasyonu sonucu olarak destek doku hasarları izlenir (Tonetti M. S. ve ark. 1994). Metal yorgunluğuna bağlı kırıkların da geç dönem destek doku kayıplarına neden olabileceği bildirilmiştir (Hoyer S. A. ve ark. 2001).

1. 9. Kümülatif Başarısızlık Oranları

İmplant başarısızlıkları ve komplikasyonları implant çeşidi, konumu, tek veya çoklu diş eksikliğini tedavi amaçlı kullanımı gibi faktörlerden etkilenmektedir (Duyck J. ve ark. 1998, Jokstad A. ve ark. 2003).

Çizelge 1. 7. İmplantların kümülatif başarısızlık oranları

	Genel	Mandibula	Maksilla	Tek kron	Tam dişsizlik
Erken dönem	%3,4	%3,6	%5,3	%1	%6
Geç dönem (<5 yıl)	%4,6	%4	%7,5	%1,3	%9,2
Geç dönem (5-9 yıl)	%6,6	%4,3	%11,3	%2,4	%14
Geç dönem (>10 yıl)	%7,4	%7	%12	%2,6	

1. 10. İmplant Başarısını Etkileyen Risk Faktörleri

İmplantların başarısızlığına neden olabilecek hekim, implant ve konakla ilişkili risk faktörleri belirlenmiştir.

1. 10. 1. Hekimle ilişkili risk faktörleri

1. 10. 1. 1. Planlama aşaması

İmplant planlaması aşamasında implant yerleştirilecek alandaki kemiğin miktarı ve kalitesi, anatomik landmarklara yakınlığı radyografik tekniklerle incelenir. Planlama

aşamasında genellikle panoramik radyograflar kullanılır, ancak panoramik radyografların %25 oranında görüntü magnifikasyonuna neden olabilecekleri göz önünde bulundurularak kesin anatomik ölçümlerin elde edilemeyeceği bilinmelidir (Reddy M. ve ark. 1994). Planlama aşamasında daha doğru ölçümler elde edebilmek için 3 Boyutlu değerlendirme yapılmasını sağlayan volümetrik tomografi ve BT tekniklerinden faydalanılabilir.

Hastaya bağlı kuvvet faktörleri, kemik kalite ve miktarı değerlendirilerek implant adet ve boyutları belirlenmelidir.

İmplant tedavisinde iletişim eksikliğine bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Hastanın değerlendirmesinden, restorasyonun laboratuvar aşamasına kadar ekibi oluşturan bireyler arasındaki bilgi alışverişinin implant başarısını olumlu etkilediği bildirilmektedir (Tolman D. E. ve ark. 1992, Watanabe F. ve ark. 2002).

1. 10. 1. 2. Cerrahi aşaması:

Yüksek torkta frez kullanımına bağlı olarak oluşan sürtünme ile açığa çıkan ısı implant kavitesinde hasar meydana getirebilir ve erken dönemde implant kayıplarına neden olabilir (Piatelli A. ve ark. 1998). Kemik 1 dakika süreyle 47 C'de ısıya maruz kalırsa nekroze olur (Eriksson A. R. ve ark. 1983). Frezlerin keskin olması ve yeterli irrigasyon ile ısı oluşumu azalır. Brisman piyasemenin devrini arttırıp, yükünü azalttığında daha etkin kesme ve daha az sürtünme ısı açığa çıktığını göstermiştir (Brisman D. L. ve ark. 1996). Başarısız implantların %3,6'sı cerrahi travma kaynaklıdır (Esposito M. ve ark. 1998).

İmplantların yerleştirilmesi sırasında krestal bölgeye uygulanan aşırı basınç iyileşme döneminde implant kayıplarına sebep olabilir. Cerrahi travma sonrası başarısızlığa uğrayan implantlar genellikle fibröz bağ dokusu ile çevrenmektedir.

İmplantlar ideal pozisyonda yerleştirilmediğinde, fonksiyon sırasında aksiyel olmayan kuvvetlere maruz kalır. Böyle durumlarda, yüksek çiğneme kuvvetlerine maruz kalan ve sıklıkla düşük densitedeki kemik bulunan posterior implantlarda kırılmalar ve peri-implant kemik kayıpları gözlenir (Kerstein R. B. 2001).

1. 10. 1. 3. Postoperatif faktörler

Protetik restorasyonlarda yapılan planlama hataları implant başarısını olumsuz etkilemektedir. Okluzal yüklerin artması implant fraktürlerine ve peri-implant kemikte mikro kırıklara neden olur (Gittelsohn G. L. 2002, Reitz J. V. 1994). Kronların meziodistal genişliği, kasp yükseklikleri, rehberlik ve okluzal düzlemde yapılacak uyumlamalar okluzal kuvvetlerin dengelenmesini sağlar (Weinberg L. A. ve ark. 1998). Bilgisayar destekli kantitatif okluzal değerlendirmeyi kolaylaştıran T-scan okluzal analiz sistemi ile bu kuvvetlerin kontrolü sağlanabilir (Chapman R. J. ve ark. 1990).

Okluzal yükler ideal olarak implantın uzun aksı boyunca kemiğe iletilmelidir. Aksiyel olmayan ve lateral kuvvetlerin azaltılması gereklidir (Kaukinen J. A. ve ark. 1996). Aksiyel olmayan kuvvetler, okluzal yüklerin krestal peri-implant kemik ve dayanağın boyun kısmında yoğunlaşmasına ve bu alanlarda stres birikimine neden olabilir (Omahony A. ve ark. 2000). Aşırı yükleme ile implantın çevresinde osseointegrasyon kaybı, dayanak kırılmaları görülebilir. İmplant kavitesiyle ilişkili olarak kemikte mikro kırıklar ve marjinal veya periapikal kemik kaybı gözlenebilir (Piatelli A. ve ark. 1998). Bu yüzden hatalı implant destekli restorasyonlar implant başarısızlıklarına neden olabilmektedir.

Çizelge 1. 8. İmplant başarısını etkileyen risk faktörleri

Risk Faktörü	Mekanizma	Başarısızlık, komplikasyon çeşidi
Hatalı hasta planlaması	Yetersiz kemik, implant çevresi kemik kırıkları	Erken dönem
Uygun olmayan materyal/tasarım	İmplant kırıkları, metal yorgunluğu	Erken, ara veya geç dönem
Uygun olmayan implant veya dayanak boyutu	İmplant kırıkları	Ara veya geç dönem
Aşırı yükleme	Mekanik olarak stimüle olan aşırı kemik rezorpsiyonu	Ara veya geç dönem
Yüksek ısı	İmplant kavitesi rezorpsiyonu, iyileşme sorunları	Erken dönem
Parafonksiyonel alışkanlıklar	Mekanik olarak stimüle olan aşırı kemik rezorpsiyonu veya kemik fraktürleri	Erken veya ara dönem
Sistemik faktörler	Kemik kalitesinin bozulması (osteoporöz, osteomalazy)	Ara veya geç dönem
İlaçlar	Kemik kalitesinin bozulması	Ara veya geç dönem
Okluzal yükler	Mekanik olarak stimüle olan orta derecede kemik rezorpsiyonu	Geç dönem
Kötü hijyen	Patojen bakteri/plak etkisiyle kemik rezorpsiyonu	Ara veya geç dönem
İmplant yüzeyinin biyouyumluluğu	Konak doku cevabı	Geç dönem

1. 10. 2. İmplant materyaliyle ilişkili risk faktörleri

1. 10. 2. 1. Dental implantların materyal özellikleri

İdeal dental implant materyalinin sahip olması gereken özellikler:

- a. Konak dokuya biyouyumlu olmalı (Edgerton M. ve ark. 1993, Santavirta S. 1999)
- b. Protetik fonksiyon için yeterli mekanik dayanıklılıkta olmalı
- c. İmplantın çevresindeki kemik ve yumuşak dokuya adapte olabilmeli
- d. Protetik restorasyonlara gelen okluzal yükleri ve stresleri alveoler kemiğe dağıtabilmeli
- e. Peri-implant mikrobiyal floraya karşı dirençli olmalıdır (Legeros R. Z. Ve ark. 1993).

Günümüzde implantların hiçbiri bu kriterlerin tümünü sağlayamamaktadır. Piyasadaki dental implantların çoğu titanyum veya titanyum alaşımlarından (Ti-6Al-4V) üretilmektedir. Ticari saf titanyum içerdiği interstisyel eleman (karbon, oksijen, nitrojen ve hidrojen) miktarına bağlı olarak 4 sınıfa ayrılır. İnterstisyel elemanlar titanyumun mekanik özelliklerini geliştirir. Grade 5 titanyum, titanyum 6AL-4V, (% 6 Alüminyum ve % 4 Vanadyum içeren titanyum alaşımı) ticari saf titanyum ile benzer osseointegrasyon özelliği ile birlikte daha iyi çekme ve kırılma dayanımı sağlamakta ve bazı dental implantların üretiminde kullanılmaktadır. Son yıllarda dental implant materyali olarak seramik malzemelerin kullanımı gündeme gelmiştir. Zirkonyum dioksit, periyodik tabloda titanyuma yakın bir metaldir, biyouyumlu zirkon implantlar dişe yakın renkleri nedeniyle estetik olma avantajına sahiptir. Rutin kullanıma girmeleri için uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. 10. 2. 2. Yüzey özellikleri

İmplant yüzeyi boyun ve gövde olarak ikiye ayrılmaktadır. Boyun kısmında bakterilerin adezyonunu ve buna bağlı olarak peri-implantitis gelişimini engellemek için genellikle parlak yüzeyler tercih edilirken, gövde kısmında ise osseointegrasyon oranını ve osteoblast adezyonunu arttırmak amacıyla pürüzlü yüzeyler tercih edilmektedir (Lumbikanonda N. ve ark.2001, Canalis E. ve ark. 2002). Artan pürüzlülük ile histolojik incelemelerde; daha yüksek düzeyde osseointegrasyon değerleri elde edilmesi, çeşitli kaplama tekniklerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Titanyum plazma sprej ve hidroksiapatit kaplamalar yaygın olarak kullanılmış ancak, hidroksiapatit kaplamaların implant yüzeyinden ayrıldığını gösteren çalışmalar kaplamalara olan ilgiyi yüzey aşındırıcı tekniklere yöneltmiştir (Jones J. D. ve ark. 1999, Proussaefs P. Ve ark. 2001). Günümüzde birçok implant sistemi kumlama ve asitle pürüzlendirme tekniklerini genel yüzey özelliği olarak tercih etmektedir (Buser D. ve ark. 2004, Scacchi M. ve ark. 2000).

Son elli yılda implant materyalleri ideal sonuçlar elde etmek için büyük gelişme göstermiştir. Bu gelişmelere rağmen implant başarısızlıklarını engellemek ve kullanım süresini uzatmak için biyolojik olarak daha uyumlu ve fonksiyonel materyaller için AR-GE çalışmalarına ihtiyaç vardır.

1. 10. 3. Konakla ilişkili faktörler

Dental implantlar implant çevresindeki yumuşak dokular ve kemikle yakın ilişki halindedir, dolayısıyla ağız içerisindeki mikroorganizmalar ve konakla ilişkili faktörler implantın fonksiyon ve başarısını etkilemektedir. Konakla ilişkili prognostik faktörler lokal ve sistemik olarak iki grupta incelenebilir.

1. 10. 3. 1. Lokal faktörler

a) Mekanik Okluzal Yükleme: İdeal cerrahi şartlarda yapılmış ve optimal okluzal restorasyonu olan implantlarda bile peri-implant kemik kayıpları görülebilmektedir. Bu sonucun sebebinin dental implantların, dişlerin çevresindeki periodontal ligamente sahip olmamasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Periodontal ligamentin dişleri okluzal kuvvetlere karşı koruma mekanizması üç fonksiyonel hipotezle açıklanmaktadır.

i) Periodontal ligament (PDL), gerilme mekanizması ile dokuları destekler. Periodontal ligamentteki Tip I ve III kollajen çekmeye karşı dayanıklılık sağlar. Periodontal ligamentteki kollajenin %10'u günlük olarak remodele olur (Muhlemann H. R. ve ark. 1967). Bu doku insan vücudunda en hızlı remodele olan dokudur. Bu sayede PDL'teki kollajen yapının artan okluzal yükler altında yapısal bütünlüğünü kolaylıkla bozulabilir, ancak bu durum hızlı remodeling mekanizması ile idame edilebilir.

ii) PDL viskoelastik bir sistem olduğu için okluzal yükleri hafifletir. Yükler altında sıkışan PDL; doku, kan ve lenf damarlarına sıvı sızdırarak oluşan etkiyi absorbe eder (Picton D. C. ve ark. 1978).

iii) PDL, stres geri bildiriyle fonksiyon gören stomatognatik sistemin bir parçasıdır. Çiğneme kaslarını kontrol eden duyuşal impuls bir ya da birkaç dişin aşırı yüklenmesini önlemek için negatif geri besleme mekanizması ile sınırlandırılır. PDL'in bu üç fonksiyonu sayesinde alveoler soket tarafından güvenli şekilde dağıtılamayan aşırı okluzal yükler bile çevre dokulara zarar vermeden kontrol altına alınabilir. Dişler okluzal yüklerin miktarıyla uyumlu oranda hareket ederler ancak bu hareket miktarının aşırı yükler altında bile çok az olduğu gözlenmiştir (Linden R. W. ve ark. 1988).

Dental implant ve çevresindeki kemik aşırı yükler karşısında oluşan stresi PDL gibi dağıtamamaktadır. İmplantların çevresinde PDL’teki stres reseptörleri bulunmamaktadır ve stomatognatik sistemdeki diğer reseptörler PDL’ tekiler kadar hassas değildir (Klineberg I. ve ark. 1999). İmplantlardaki optimal olmayan kuvvet absorbe edici ve dağıtıcı sistemler nedeniyle implantlar 50-150 µm kadar hareket ederler (Szmukler-Moncler S. ve ark. 1998). İmplantların maksimum hareket miktarı dişlere göre çok az bulunmuştur (Muhlemann H. R. 1967). Aşırı okluzal yükler peri-implant kemikte koruyucu PDL olmadığından gerilim oluşmasına neden olmaktadır. Bu gerilimlere bağlı olarak kemik rezorpsiyonu gelişebilir. Aşırı yükleme ile kemikte mikro fraktürler gelişebilir. Fazla yükleme kontrol altına alınsa bile geri dönüşümünün mümkün olmadığı bildirilmiştir (Misch C. E. 2007). Mekanik kuvvetler altında osteositler kollajenaz-1 (MMP-1) üretimini artırarak kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır (Redlich M. ve ark. 2001). MMP-1 kemikteki temelyapısal kollajen olan tip I ve III’ü parçalar (Rubin C. ve ark. 1999).

Branemark implantlarda yükleme sonrası ilk yılda 1 – 1,5 mm kemik kaybını takiben yıllık 0,2 mm kemik kaybının gerçekleştiği gösterilmiştir (Adell R. ve ark. 1981). Yıllık 0,2 mm den az kemik kaybı implantolojide başarı kriterlerinden biri olarak kabul edilir (Albrektsson T. ve ark. 1986). Sağlıklı periodonsiyumu olan dişler etrafında ise yıllık kemik kaybının 0,1 mm olduğu kabul edilmektedir (Hugoson A. ve ark. 2000). Bu sonuçlar karşılaştırıldığında yıllık peri-implant kemik kaybı sağlıklı dişler etrafında izlenen kemik kaybının iki katıdır.

Çenelerin farklı bölgelerinde farklı kemik kalitesinin gözlenmesi ve bu bölgelerin farklı orandaki yüklere maruz kalması implant başarısının implant konumuyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Misch C. E. 2007). Sonuç olarak peri-implant kemik kayıplarını etkileyen önemli faktörlerden biri implantın maruz kaldığı yüklerdir. Doğal dişlere göre özellikle yük absorpsiyonu konusunda eksiklikleri olan dental implantlar bu dezavantajlarına rağmen bazı geleneksel protetik tedavilere göre daha başarılıdır.

Peri-implant dokuların bakteriyel enfeksiyonu

İmplantları çevreleyen dokular hücresel açıdan ve vaskülarizasyon bakımından periodontal dokulara göre daha fakirdir (Pilliar R. M. ve ark. 1991). Bu nedenle peri-implant dokuları içine alan hastalıklar hızlı ilerleyebilir ve etkisi daha yıkıcı olabilir. Krestal kemik seviyesi implant sağlığının belirlenmesinde önemli parametrelerden biridir (Misch C. E. 2007).

İdeal durumda hem doğal diş hem de implant çevresindeki kemik kaybı minimum olmalıdır. Kemik kaybı, radyografik yöntemler ve sondlama derinliği ile değerlendirilebilir (Misch C. E. 2007). Kötü oral hijyen ve implant yüzeyinin pürüzlü olması dental plak biyofilminin oluşumunu kolaylaştırır. Bu nedenle kole bölgesinde plak akümülyasyonunu arttıran pürüzlü yüzey olmamalıdır (Grossner-Schreiber B. ve ark. 1991). İmplant bileşenleri arasındaki mikro-açıklıklar (micro-gaps) bakteri adezyonunu ve kolonizasyonunu kolaylaştırır. Bu açıklıklar genellikle implant ve iyileşme başlığı veya dayanak arayüzünde bulunur (Omahony' A. M. ve ark. 2000). Oral hijyen uygulamaları ve profesyonel implant idamesi şarttır. Başlangıç remodellinginin ardından oluşan kemik kayıplarının sıklıkla bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olduğu kabul edilmektedir.

Peri-implant mukozitisin belirlenmesinde en önemli kriter 25 gramlık kuvvetle sondlama sonrasında gelişen kanamadır (<0,25 N). Peri-implantitis ise krestal kemik kaybıyla birlikte sondlamada kanama ve/veya periimplant cep derinliğinde artışla karakterizedir. Peri-implant ceplerden süpürasyon da sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur. Peri-implantitis gelişme nedenleri arasında iatrojenik faktörler de bulunabilir (siman artıkları, restorasyon ve/veya dayanağın adaptasyonunda sıkıntı, aşırı konturlu restorasyonlar, implantların hatalı pozisyonlandırılması, teknik komplikasyonlar). İmplant yerleştirilirken adaptif kapasitenin limitlerini aşan travma kaynaklı rezorbsiyonlar da bu duruma eşlik edebilmektedir.

Dental implantların klinik başarısını kanıtlayan birçok çalışmanın yanı sıra, başarısızlığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında geç başarısızlıkların peri-implantitisten ve aşırı yükten kaynaklandığı rapor edilmektedir (Heydenrijk K. ve ark. 2002). Dental implant kaybına neden olan mekanizmalar peri-implant dokular ve doğal dişler arasındaki farklılıklara rağmen, periodontitisle benzer özellikler göstermektedir.

Mombelli ve ark. (1997) 137 peri-implantitisin klinik özelliklerini aşağıdaki şekilde tarif etmiştir:

- 1) Radyografik olarak gözlenebilen vertikal krestal kemik kaybı
- 2) Radyografik kemik kaybı ile ilişkili peri-implant cep formasyonu
- 3) Hafifçe sondlama sonrasında genellikle süpürasyonla birlikte olankanama
- 4) Mukozada ödem ve hiperemi
- 5) Tipik olarak ağrı görülmemesi.

Sigara, tütün kullanımı

Nikotin gingiva fibroblastlarının kollajen sentezini inhibe ederken kollajen yıkımını stimüle eder (Tipton D. A. ve ark. 1995). Nikotin periodontal ligament hücreleri üzerinde sitotoksik etki göstererek çoğalmalarını inhibe eder (Alpar B. ve ark. 1998). Osteoblast benzeri hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını inhibe eder ve alveolar kemiğin kalitesini düşürür (Yuhara S. ve ark. 1999). Serum nikotin düzeyleri ile periodontal ataçman kaybı arasında ilişki bulunmuştur (Gonzalez Y. M. ve ark. 1996). Sigara kullanımına bağlı dental implant kayıplarının gözlenebileceği bildirilmiştir (Schwartz-Arad D. ve ark. 2002).

Parafonksiyonel alışkanlıklar, bruksizm

Aşırı okluzal yükler dental implantların kaybı için önemli risk faktörleri arasındadır. Parafonksiyonel alışkanlığı olan bireylerde metal yorgunluğu ve implant kırıkları daha sık izlenmektedir. Tüm implant kırıklarının %77'sinden fazlası kronik bruksizm hikayesi veya bulguları olan bireylerde görüldüğü bildirilmektedir (Lobbezoo F. ve ark. 2006). Parafonksiyonel alışkanlıklar peri-implant kemikkayıplarının artmasına neden olmaktadır (Engel E. ve ark. 2001).Bu yüzden dental implant planlaması sırasında parafonksiyonel alışkanlığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

1. 10. 3. 2. Sistemik faktörler

Sistemik faktörler kemiğin kalite ve kantitesini etkileyebildiği için implantların başarısı üzerinde etkilidir. Önemli sistemik faktörler kontrol altında olmayan diabet, osteoporöz, osteomalazya, radyoterapi ve ilaçlar olarak sayılabilir (Roberts W. E. ve ark. 1992).

Diabet hastalığı

1998 yılında ABD'de Diabetes mellitus, ölümlle sonuçlanan ilk beş hastalık arasında yer almıştır. Diabetik lezyonlar kemik dokusunu, dişetini ve damarları etkiler. Diabet hastalarında kollajen sentezi baskılanır ve MMP üretimi artar. MMP-8 ve MMP-9 dişeti ve kemik dokularında tip I kollajenin parçalanmasına neden olur. Kontrol altındaki diabet dental implant uygulamaları için risk faktörü veya kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Diabetlilere uygulanan dental implantlarda kısa dönemde herhangi bir başarısızlık olmadığı bildirilmiştir (Olson J. W. ve ark. 2000).

Osteopöröz

Sadece Avrupa, Japonya ve ABD’de 75 milyondan fazla insanı etkileyen son derece sık karşılaşılan bir hastalıktır (Snauwaert K. ve ark. 2000). Osteopöröze bağlı gelişen temel patolojik durumlar düşük kemik kütlesi ve kırılma eğilimine neden olan kemiğin mikroskobik yapısındaki bozukluklardır. Osteopöröze neden olduğu düşünülen faktörler arasında genetik yatkınlık, sistemik ve lokal hormon düzeylerinde değişimler ve çevresel etkenler bulunmaktadır (Lazner F. ve ark. 1999). Osteopöröz maksilla ve mandibulayı da etkileyebilir ve buna bağlı olarak implant başarısızlıkları için risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Dental implantın konumlandırıldığı kemik kavitesinin kalitesi günümüzde osteopöröz hastalarının periferik kemik kalitesinden bağımsız değerlendirilmekte ve daha hassas bir belirleyici olduğu düşünülmektedir (Becker W. ve ark. 2000). Uzun dönem takip değerlendirmeleri bulunmamasıyla birlikte, kısa dönem çalışmalarında dental implantların osteopöröz hastalarında başarılı olduğu bildirilmiştir (Eder A. ve ark. 1999).

İlaçlar ve radyoterapi

Kortikosteroidler osteoklastogenezi stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu artırır ve osteopöröze benzeri tablo oluşmasına neden olur (Canalis E. ve ark. 2002). Doksorubisin ve metotreksat gibi immünmodülatör ilaçlar osteoblastları inhibe ederek kemik yapımını baskırlar (Friedlaender G. E. ve ark. 1984). Osteopöröz tedavisinde kullanılan bifosfonat grubu ilaçların da uzun süreli kullanımları sonucunda çene kemiklerinde travma sonrasında osteonekroza neden oldukları bildirilmektedir (Grant B. T. ve ark. 2008). İmplantlar kanser hastalarının rehabilitasyonu için sıklıkla tercih edilmektedir. Oral kanseri olan hastalarda tümör rezeksiyonu sonrasında sıklıkla radyoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapi lokal

kemik kalitesini ve buna bağlı olarak dental implantların prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Literatürde bazı çalışmalarda radyoterapinin kısa dönem implant başarısını etkilemediği belirtilirken, başka araştırmalarda implant sağ kalımının daha düşük olduğu gözlenmiştir (Jışander S. ve ark. 1998, Visch L. ve ark. 2002).

Konak kaynaklı pek çok faktör peri-implant kemik kaybına neden olabilir. Ayrıca hekim ve implant materyalinden kaynaklanan risk faktörleri de değerlendirildiğinde peri-implant kemik kaybını tek başına veya kombine olarak etkileyen ve birbiriyle bağlantılı çok sayıda etken bulunmaktadır. Bu faktörler konak cevabının etkisiyle peri-implant destek dokularda progresif kemik rezorbsiyonuna neden olur.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2013/11 numaralı proje ile desteklendi. Çalışmanın deneyleri kapsayan bölümü, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 16/12/2013 tarih ve 13/11 sayılı kararı ile Kırıkkale Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi hayvan laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmada 10 adet 20 haftalık, ağırlıkları 2.5-3.0 kg arasında değişen *Oryctolagus Cuniculus* cinsi Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Denekler uygun kafeslerde, 22 ± 2 C° sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamın sağlandığı koşullarda barındırıldı. Yeterli sağlık şartlarının sağlanması, enfeksiyondan korunmaları, yeni yerlerine uyum sağlamaları ve genel sağlık durumlarının kontrolü için cerrahi operasyondan en az 1 ay önce deneylerin gerçekleştirileceği laboratuvar ortamına nakledildi. Denekler standart laboratuvar yemi ve su verilerek beslendi, su ve yiyeceğe rahat ulaşabilmeleri, yeterli hareket alanına sahip olmaları ve stressiz ortam sağlanması açısından her biri ayrı kafeslerde barındırıldı.

Çalışmada dental implantların tavşan mandibulalarına uygun olacak boyutlarda modifiye edilerek tasarlanan formları kullanıldı (NucleOss, İzmir, Türkiye) ve bu implantların osseointegrasyonuna hiyalüronik asidin jel formunun (Naturelize, Bovenden, Almanya) etkisi araştırıldı.

Çalışmada denekler iki gruba ayrıldı:

Kontrol grubu (Grup 1): Hiyalüronik asit jel formu uygulanmadan, tavşan mandibulalarında belirlenen bölgeye konvansiyonel şekilde implant uygulanan grup (n=10)

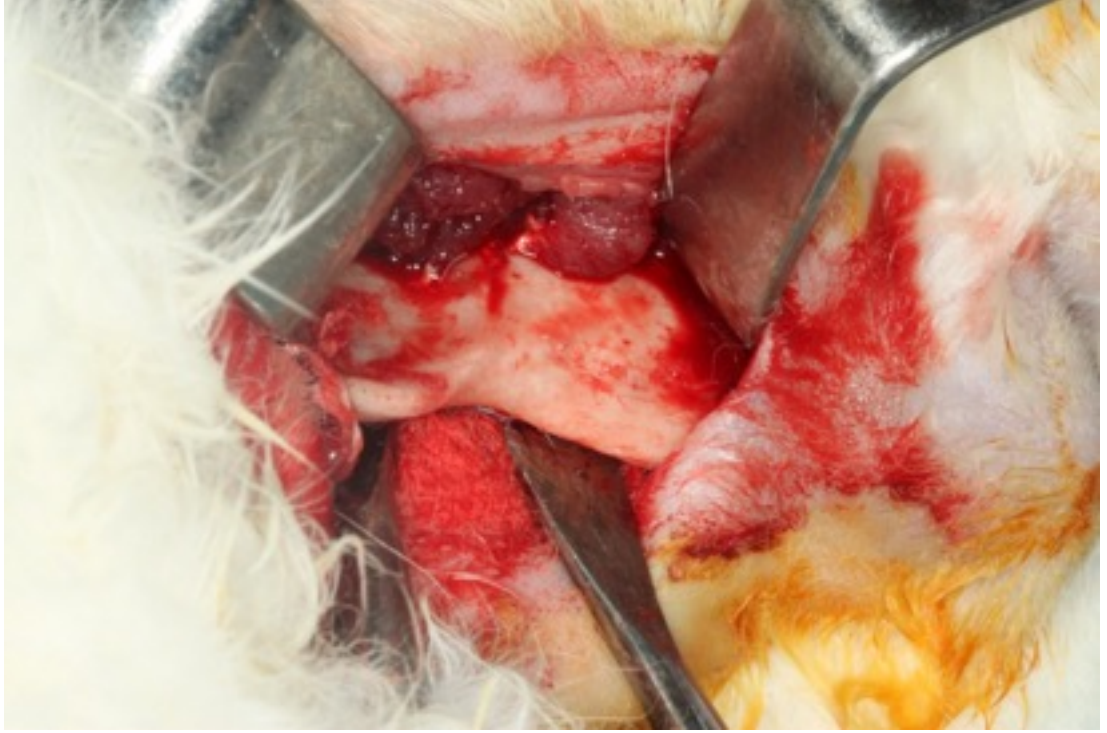
Deney grubu (Grup 2): Hazırlanan implant kavitelerine hiyalüronik asit jel formunun uygulanmasının ardından tavşan mandibulalarında belirlenen bölgeye implant uygulanan grup (n=10)

Çalışmada deney grubu olarak belirlenen ikinci grupta, % 0,2'lik hiyalüronik asit tissue support jel formu (Naturelize, Bovenden, Almanya) kullanıldı. Hiyalüronik asidin implantların osseointegrasyonuna etkisini, konvansiyonel implantlarla karşılaştırarak değerlendirmek amaçlandı.

2. 1. Cerrahi Yöntem

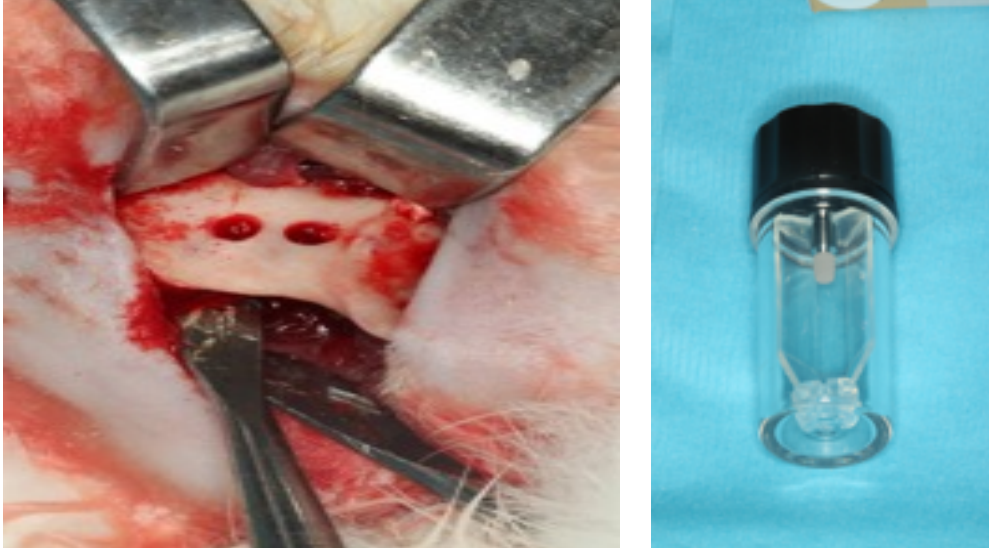
Cerrahi işlemler Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Hayvan Laboratuvar'ında gerçekleştirildi. Cerrahi işlemler öncesi denekler tartılmış ve kilolarına uygun olarak genel genel anestezinin sağlanabilmesi amacı ile Xylazine (Rompun, Bayer, Almanya) 5 mg/kg ve Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg intramusküler enjeksiyonu ile uygulandı. Genel anestezi etki süresini takiben her deneğin mandibulalarının cerrahi sahayı kapsayan sağ ve sol bölgeleri tıraş edilerek tüylerden arındırıldı. Cerrahi sahayı kapsayan cilt yüzeyi povidin iyot (Betadine, Kansuk Lab. İst.) ile dezenfekte edildi. Kanama kontrolü için operasyon bölgelerine 2 ml/100000' lik adrenalin içeren artikain HCI (Ultracain DS- forte Sanofi-Aventis Deutschland, Almanya) uygulandı.

Mandibula alt kenarına paralel, çift taraflı, molar diş bölgesinin inferiorunu kapsayan 2.5 cm cilt insizyonunu takiben subperiosteal diseksiyon yapılarak, periosteal dokuya zarar vermeden flep kaldırıldı ve kemik dokusu açığa çıkarıldı. Diseksiyon esnasında mental sinir korundu (Şekil 2.1).



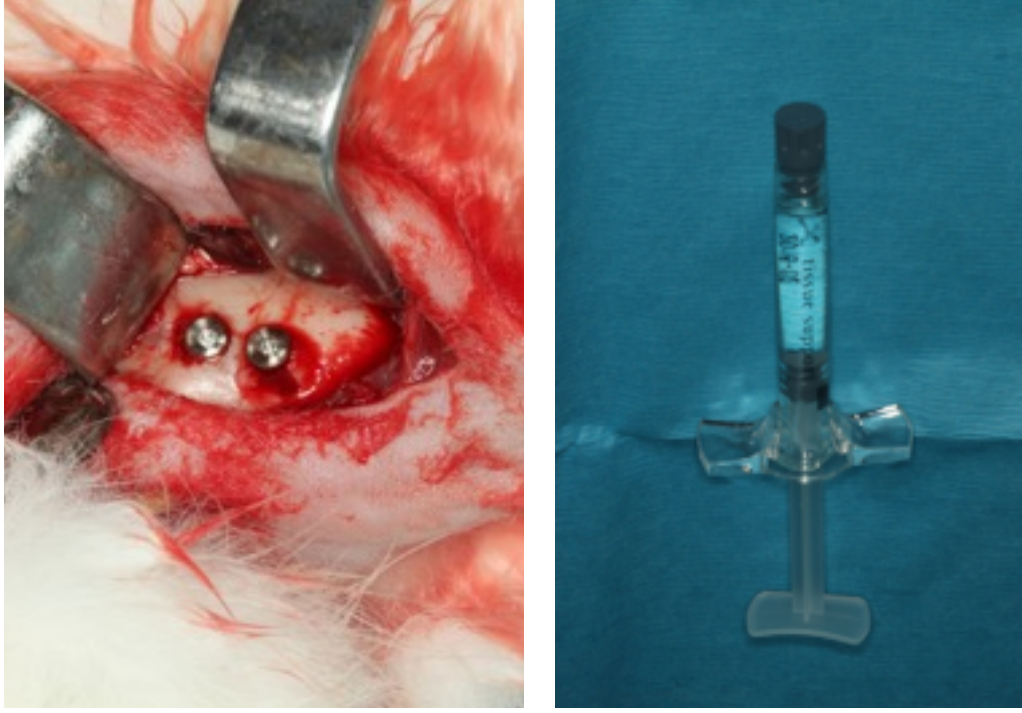
Şekil 2. 1. İmplant uygulanacak bölgeye submandibular insizyon ile ulaşılması

Molar dişlerin apikalinde, diş köklerinin apekslerine yeterli uzaklıkta (5 mm uzaklıkta) implant drilleri ile yan yana implant kavileri, çift taraflı olarak oluşturuldu (Şekil 2.2). İmplantların osseointegrasyonunun değerlendirildiği hayvan mandibula modellerinde, daha önce tek başına HA' in etkisi değerlendirilmemiştir. HA' in tip 1 kollajen ile birlikte yüzey kaplama tekniği ile osseointegrasyona etkisi , domuz maksilla modellerinde değerlendirilmiştir (Stadlinger B. ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda HA' in tek başına, implant kavilerine lokal olarak uygulanmasının osseointegrasyona etkisi değerlendirildi.



Şekil 2. 2. İmplant kavitelerinin oluşturulması ve kullanılacak özel üretim implantlar

Sağ ve sol mandibula cerrahi alanlarına hazırlanan distal implant kavitelerine hiyalüronik asit tissue support jel formu (Naturelize, Bovenden, Almanya) uygulandı ve ardından 2 mm çap, 4 mm uzunluktaki modifiye implantlar (NucleOss, İzmir, Türkiye) kavitelerine yerleştirildi (Şekil 2.3). Bu implantlar deney grubu olarak sınıflandırıldı. Daha medialde hazırlanan mandibular implant kavitelerine aynı standartlara sahip implantlar herhangi bir işlem uygulanmadan konvansiyonel olarak yerleştirildi ve bu implantlar kontrol grubu olarak kabul edildi.



Şekil 2. 3. Posterior kavitelere jel hiyalüronik asit uygulanmasının ardından implantların manuel olarak yerleştirilmesi

Yara bölgesinde, ‘ Polyglycolic acid ‘ içerkli eriyebilen 4.0 (Vicryl-Johnson and Johnson, Somerville, ABD) dikişler yardımı ile periost ve kas tabakası, 4.0 naylon dikiş (Polipropilen- Ethicon, Somerville, ABD) kullanılarak cilt kapatıldı.

2. 2. Operasyon sonrası bakım

Operasyon sonrasında deneklerin bakım ve korunmaları için 5 gün boyunca enrofloksasin (Enofilin 2,5 mg/ kg IM, Arma, Ankara, Türkiye) ve meloksikam (Maxicam 1 mg/ kg IM, Cravinhos, Brezilya) enjeksiyonu yapıldı.

Deneklerin günlük bakımları ve kafes temizliği kontrol edilmiştir. Deneklerin ağırlıkları, yara bölgelerinin sağlığı düzenli olarak kontrol edilerek, yeterli yem ve su sağlandı.

Yerleştirilen dental implantların osseointegrasyonunun tamamlanması amacıyla denekler 2 ay takip sürecine alındı.

2. 3. Sakrifikasyon işlemi

Sakrifikasyon işlemi deneklere intrakardiyak olarak letal dozda Ksilazin HCl (30 mg/ kg Rompun IM) ve % 10' luk Ketamin HCl (70 mg/ kg Alfamine IM) enjekte edilerek yapıldı. Sakrifikasyon işleminin ardından deneklerin mandibulaları subperiosteal olarak diseke edilerek, % 10' luk formaldehit solüsyonunda muhafaza edildi.

2. 4. Densitometrik ve histolojik değerlendirme

Hayvanlardan elde edilen numunelerden histolojik preparatlar hazırlanma işlemi Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

2. 4. 1 Sert doku kesme işlemi

Bu yöntem; fiksasyon, dehidratasyon, plastik infiltrasyon, gömme ve polimerizasyon, blokların hazırlanması, yüzey hazırlığı, paralel slayt yapıştırması,

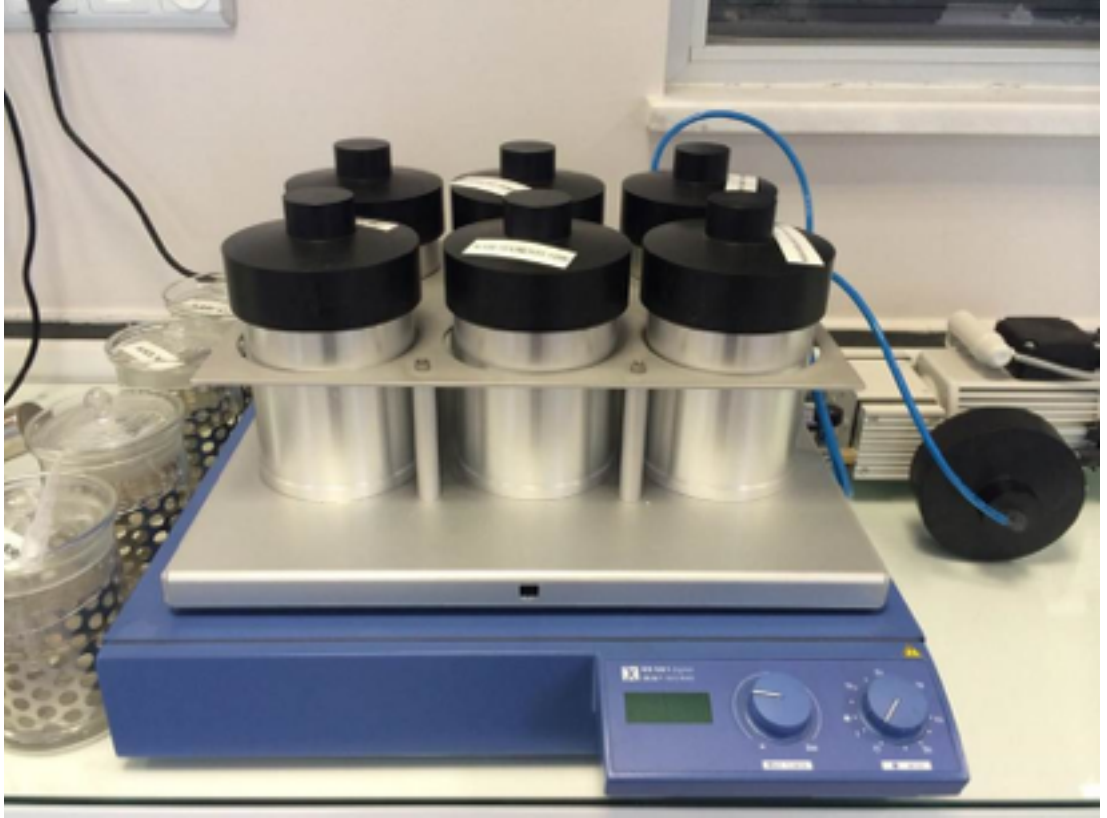
ayırma kesisi, son ince kesitin hazırlanması ve boyama olmak üzere 10 aşamadan oluşmaktadır.

2. 4. 1. 1 Fiksasyon

Doku örnekleri %10 tamponlu nötral formalin solüsyonunda 72 saat bekletilerek fiske edildi. Bu işlem sonrasında dehidratasyona geçilmeden önce akarsuyun altında 30 dakika boyunca yıkandı.

2. 4. 1. 2 Dehidratasyon

Formalin solüsyonu içinde fiske edilen örnekler dehidratasyon amacı ile Exakt 510 (Exakt Apparatebau GmbH & Co., Kg of Norderstedt, Germany) dehidratasyon infiltrasyon sistemi içine yerleştirilerek alkol çözeltileri ile muamele edildi. Bu işlemde kademeli olarak artan derişimlerdeki (%60, %80, %96, %100, %100) etil alkol solüsyonları kullanıldı (Şekil 2. 4.).



Şekil 2. 4. Örneklerin dehidrate olmaları için bekletildikleri alkol banyoları

2. 4. 1. 3 Plastik infiltrasyon

Dehidrate edilen örnekler plastik infiltrasyonu için sırasıyla, %30 metil metakrilat rezin (Tecnovit 7200, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Almanya) ve %70 alkol karışımında daha sonra %50 alkol %50 tecnovit 7200 , %70 Tecnovit 7200- %30 alkol ve en sonunda da %100 lük Tecnovit 7200 içersinde birer gün bekletildi. Daha sonra rezinin derin dokulara ulaşması sağlandı.

2. 4. 1. 4 Gömme ve polimerizasyon

Daha sonra, örnekler metil metakrilat (Tecnovit 7200, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Germany) içeren plastik kalıplar içerisinde vakum altında hava kabarcığı kalmayacak şekilde gömüldü. Plastik infiltrasyonu tamamlanan örnekler gömme kalıplarına yerleştirildi. Bu kalıplar rezin ile doldurulduktan sonra tekrar vakumlandılar ve polimerizasyon işlemine başlandı. Polimerizasyon işleminde Exakt 520 (Exakt Apparatebau GmbH & Co., Kg of Norderstedt, Germany) ışık polimerizasyon nitesi kullanıldı. Polimerizasyon işleminde öncelikle 8 saat sarı ışık 8 saat mavi ışık altında polimerizasyon sağlandı. Polimerizasyon işlemi ekzotermik bir tepkime olduğundan sıcaklığın 40 °C ‘nin altında tutulması sağlandı.

2. 4. 1. 5 Blokların hazırlanması

Polimerize olan doku bloğu gömme kalıbından çıkartıldı. Bloğun düz olmayan tarafını pleksiglasa yapıştırmak için tecnovit 4000 (Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Germany) yapıştırma kiti kullanıldı. Kitin içeriğindeki solüsyon 1 ve 2 karıştırılıp tozu eklendi. Bu karışım bloğun düz olmayan kısmına yayılarak Adeziv presin yardımı ile bloğun slayta yapışması sağlandı.

2. 4. 1. 6 Yüzey hazırlığı

Pleksiglasa yapıştırılan bloklar implantın orta noktası kesi hattının ortasında kalacak şekilde Exakt Cutting-Grinding sistemi (Exakt Apparatebau GmbH & Co., Kg of Norderstedt, Germany) ile kesildi. Daha sonra 1.200 gridlik su zımparası yerleştirilmiş olan mikro aşındırma sistemine (Exakt Apparatebau GmbH & Co., Kg

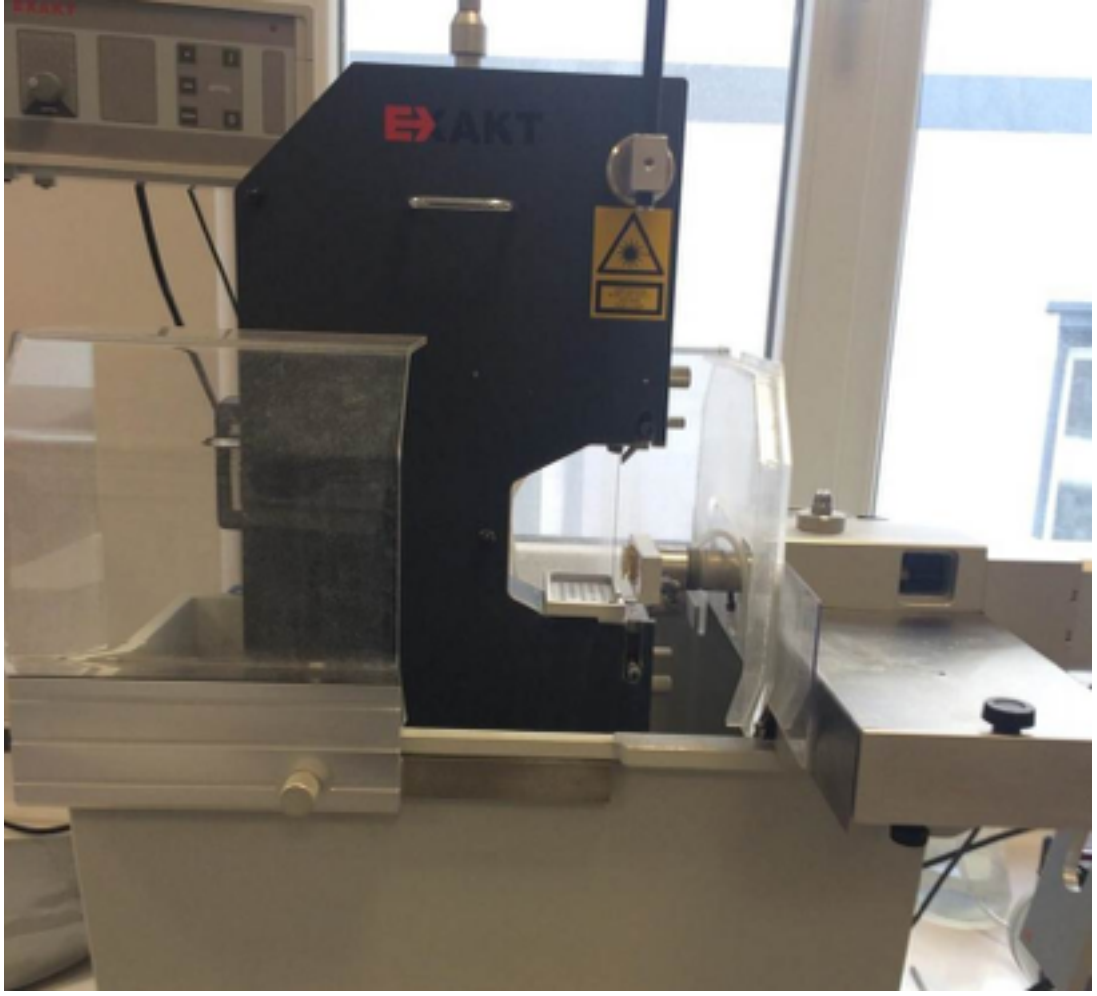
of Norderstedt, Germany) yerleştirildiler. İşlem sonunda bloğun açığıtaki yüzeyi pleksiglas yüzeyine paralel hale geldi. Paralellik sağlandıktan sonra 2.500 gridlik su zımparası ile yüzeyi parlatıldı.

2. 4. 1. 7 Paralel pleksiglas yapıştırılması

Paralel yapıştırma öncesinde blokların yüzeyleri silindi. Yapıştırma ünitesindeki vakumlu bölgeye pleksiglas yerleştirildikten sonra örneğin bulunduğu pleksiglas ünitenin alt tabakasına yerleştirildi. Aralarına ışık ile polimerize olan yapışkan rezin damlatıldıktan sonra aralarında plastik blok bulunan paralel pleksiglaslar yapıştırıldı.

2. 4. 1. 8 Ayırma kesisi

Paralel pleksiglas, hassas kesme cihazına bağlı elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparatbau, Norderstad, Almanya) ile 300-350 µm kalınlığında kesitler elde edildi (Şekil 2.5.). Sistemin soğutma suyu açılarak motor çalıştırıldı. Kesme işlemi tamamlandıktan sonra paralel pleksiglaslar ayrıldı. Çalışılacak örneğin bulunduğu pleksiglas vakum aparatından ayrıldı.

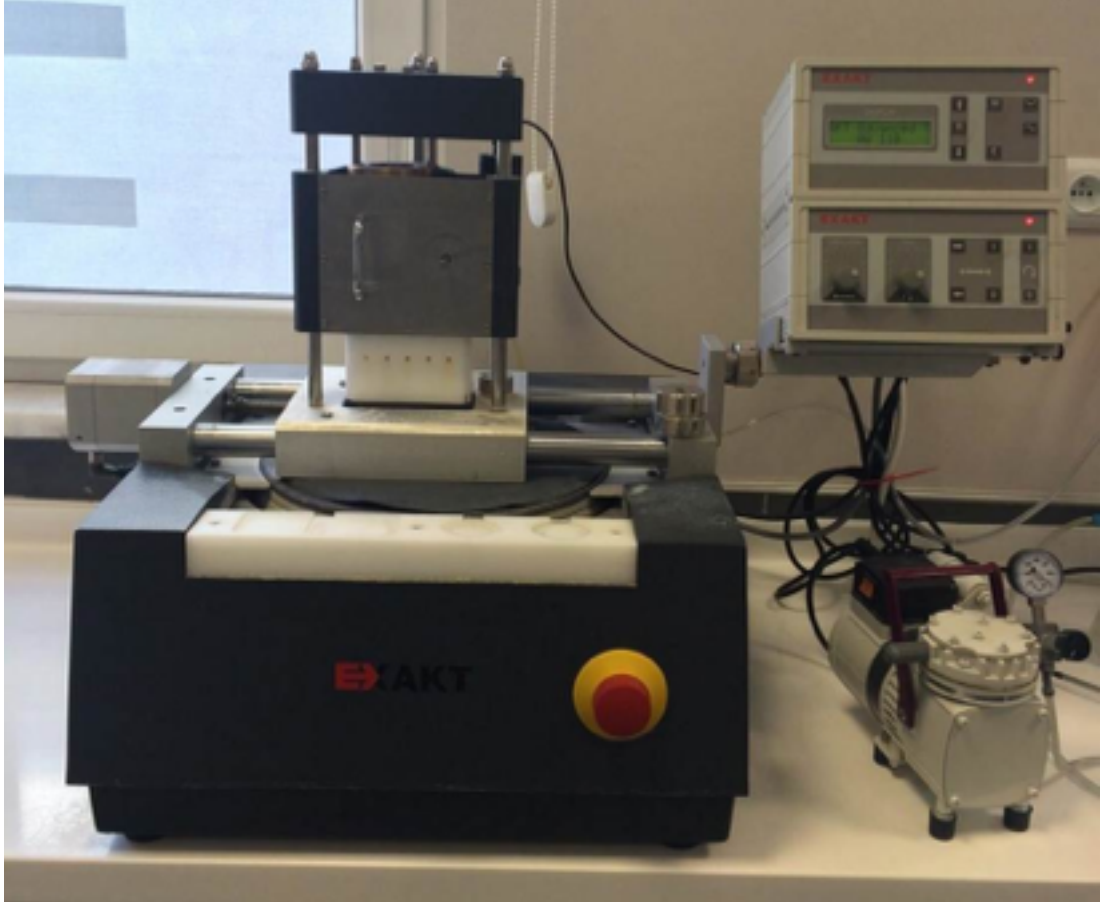


Şekil 2. 5. Hassas sert doku kesme cihazı.

2. 4. 1. 9 Son ince kesitin hazırlanması

Kesitin kalınlığının ölçülmesi için pleksiglas kalınlığı kompas ile ölçüldü. Sıfırlandıktan sonra toplam kalınlık ölçüldü. Yapıştırıcı kalınlığı ortalama 5-10 μm olarak tespit edildi. Toplam kalınlıktan pleksiglas ve yapıştırıcı kalınlığı çıkartılarak preparatın kalınlığı belirlendi. Bu değerden son istenilen değer çıkartılarak mikro aşındırma sistemi için referans değer elde edildi. Bu değer sistem kontrol

bilgisayarına girilerek inceltme işlemine başlandı. İşlem tamamlandıktan sonra 40 μm kalınlığında kesitler elde edildi (Şekil 2. 6.).



Şekil 2. 6. Kesitleri final kalınlığına getirmek için kullanılan aşındırma cihazı.

2. 4. 1. 10 Boyama

Hazırlanan preparatlar %10 hidrojen peroksit solüsyonu ile yıkandıktan sonra Goldner-Trikrom boyama tekniği kullanılarak boyandı. Artık boyalar temizlendikten ve kurutulduktan sonra lamel ile kapatılan preparatlar, mikroskopik incelemeye hazır hale geldi.

2. 5. Kesitlerin Histomorfometrik Değerlendirilmesi

Tüm kesitler bilgisayar destekli histomorfometrik değerlendirme yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Bu amaçla ışık mikroskobuna (Olympus® CX41, Tokyo, Japonya) bağlı dijital kamera (Olympus® DP 25, Tokyo, Japonya) kullanıldı. 4X büyütmede elde edilen dijital görüntüler üzerinde bilgisayar programı ile histomorfometrik analiz gerçekleştirildi (AnalySIS LS Research, Versiyon 5.0, Olympus Soft Imaging Solutions).

Tüm gruplarda, kemik-implant kontağı; implanta komşu kemik sınırları takip edilerek bilgisayar programındaki çoklu çizgisel işaretleme sekmesi kullanılarak mikrometre (μm) biriminde otomatik olarak hesaplandı. Osseointegrasyon gözlenen yeni kemik ve yeni oluşmuş kemik matriksi (osteoid) yüzdesi ayrı ayrı hesaplandı.

Tüm kesitler histomorfometrik değerlendirme için ışık mikroskobuna (Olympus® CX41, Tokyo, Japan) bağlı dijital kamera (Olympus® DP 25, Tokyo, Japan) yardımı ile fotoğrafları çekildi. Olympus AnalySIS LS Research (Olympus Imaging Corp., Tokyo, Japan) programı yardımı ile dijital görüntüleri alındı (Şekil 3).

2. 6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışmadaki nicel verilerin tanımlanmasında; Aritmetik Ortalama (Ort) \pm Standart Sapma (SS) olarak kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk's testi ile değerlendirildi ($p < 0,05$). Değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında t testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

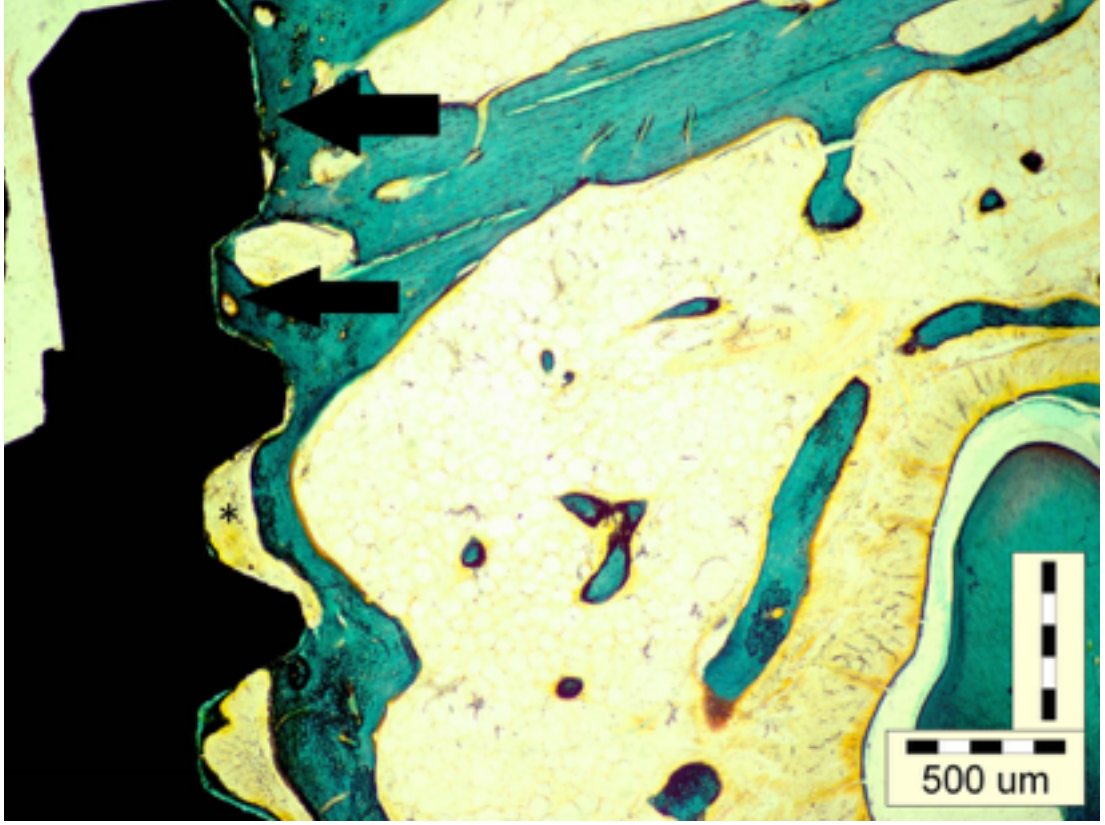
3. BULGULAR

Çalışma 7 adet deney ve 10 adet kontrol grubuna dahil olmak üzere 20 adet implant kullanılacak şekilde planlandı. 2 aylık takip süresinin ardından histolojik, histomorfometrik ve kemik implant kontağı analizleri uygulandı. Takip süresinin sonunda, kontrol grubuna dahil olan 3 implantta osseointegrasyon gerçekleşmedi. Çalışmanın sonunda; yapılan gözlemlerde 3 başarısız implant dışında, tüm implantların osseointegrasyonunun gerçekleştiği saptandı.

3. 1. Histolojik Bulgular

3. 1. 1. Grup 1 (Kontrol grubu): (n=7)

Kontrol grubuna ait histolojik görüntü Şekil 3.1'de görülmektedir. İncelenen tüm kesitlerde implantların tamamı kemik içerisinde seyretmektedir. Kontrol grubundaki tüm örneklerde herhangi bir enflamasyon gözlenmeden osseointegrasyon varlığı histolojik olarak tespit edildi. İmplant-kemik osseointegrasyon alanındaki osteoid doku ayrı ayrı değerlendirildi.

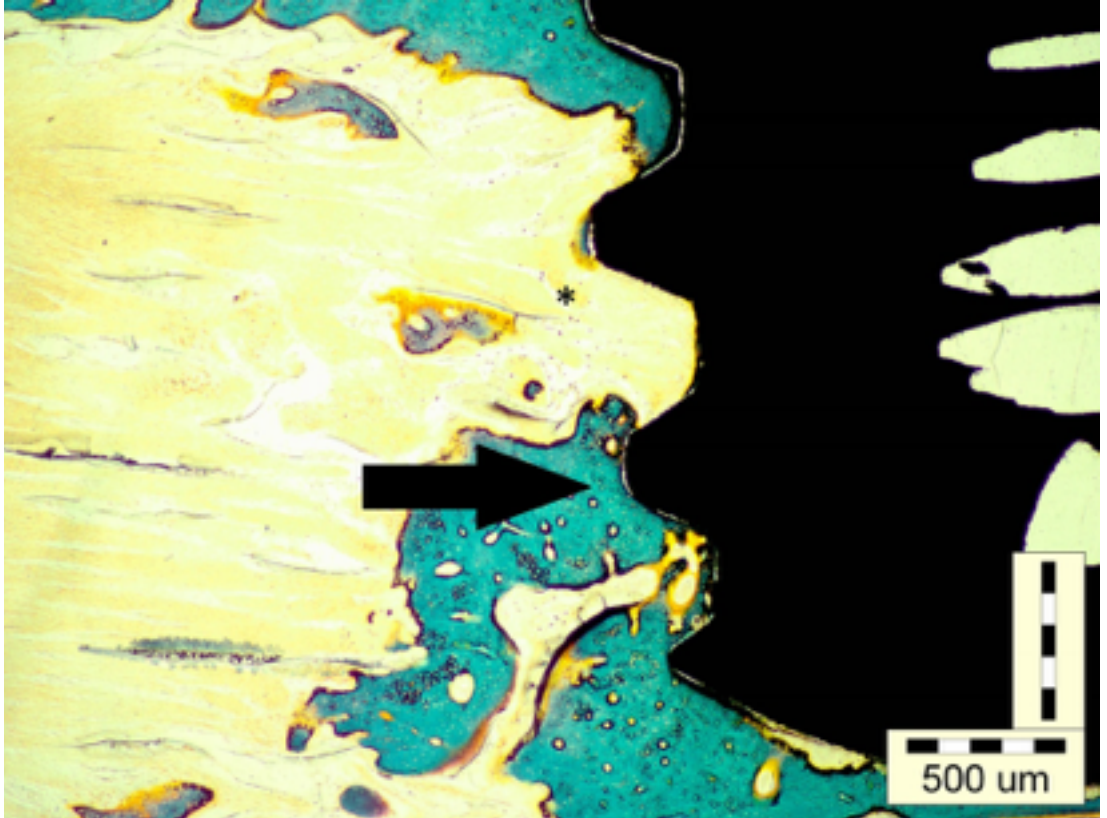


Şekil 3.1. Grup 1'e ait preparatın histolojik görüntüsü (siyah ok osseointegrasyon sağlayan kemik doku, * osseointegrasyon alanındaki osteoid, Goldner Trikrom, büyütme 4x)

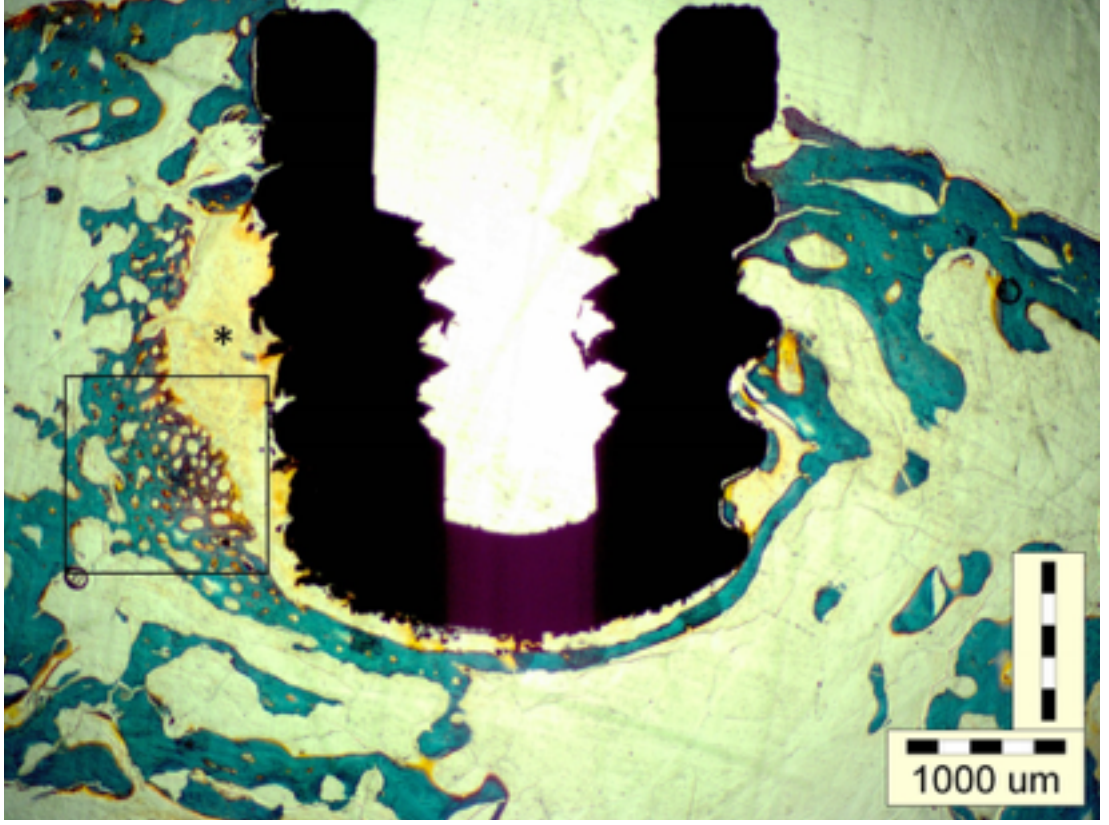
3. 1. 2. Grup 2 (Hyaluranik Asit Uygulanan Grup): (n=10)

İncelenen tüm kesitlerde implantların tamamı kemik içerisinde seyretmektedir. Grup 2 'de yer alan tüm örneklerde herhangi bir enflamasyon gözlenmeden osseointegrasyon varlığı histolojik olarak tespit edildi. İmplant-kemik osseointegrasyon alanındaki yeni oluşan osteoid doku ayrı ayrı değerlendirildi.

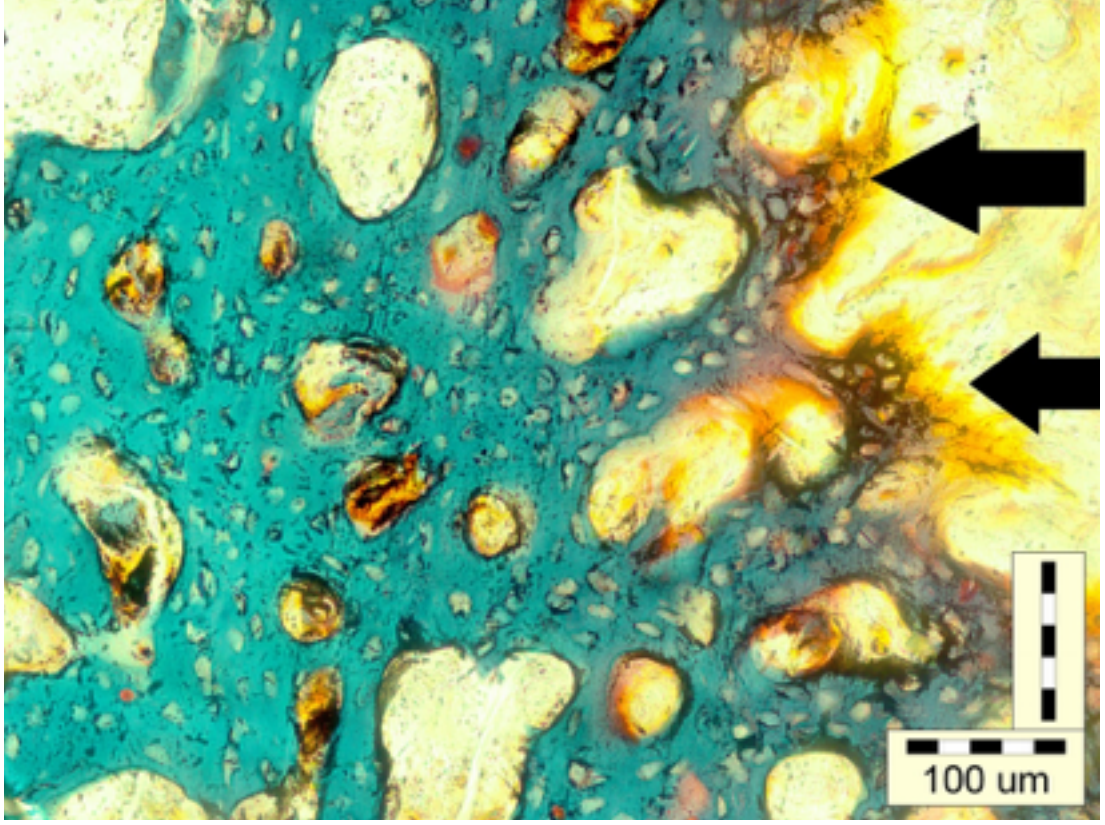
Bu gruba ait görüntü Şekil 3 .2’de görülmektedir. Grup 1 ile grup 2 arasında osseointegrasyon açısından gözlemsel olarak belirgin bir farklılık tespit edilemedi. Grup 2 'de grup 1' e göre daha yaygın olarak osteoid doku varlığı tespit edildi. Kesitlerde aktif remodelling gerçekleşen, rejenerasyon aktivitesi yüksek olan yeni kemik alanlarının varlığı izlendi (Şekil 3.3.- Şekil 3.4).



Şekil 3.2. Grup 2'ye ait preparatın histolojik görüntüsü (siyah ok osseointegrasyon sağlayan kemik doku, * osseointegrasyon alanındaki osteoid, Goldner Trikrom, büyütme 4x)



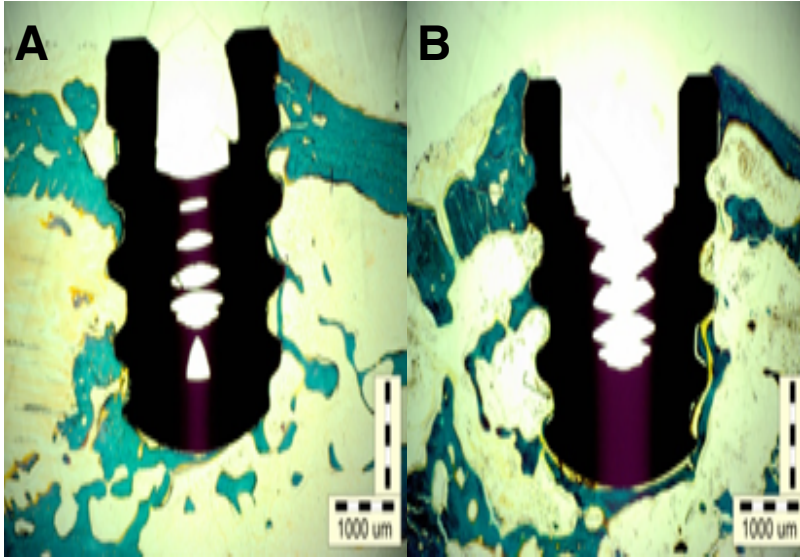
Şekil 3.3. Grup 2'ye ait preparatın histolojik görüntüsü. Siyah kare alanın içerisinde aktif kemik trabekülleri izlenmekte (* osteoid alanı, Goldner Trikrom, büyütme 20x)



Şekil 3.4. Grup 2'ye Şekil 3.3.'te kare içerisindeki alanın büyük büyütmedeki görüntüsü. Yıkım ve yapımın eş zamanlı olarak gözlemlendiği aktif kemik remodelling izlenmekte (siyah ok; aktif osteoblastların oluşturduğu yoğun osteoid alanı, Goldner Trikrom, büyütme 20x)

3. 2. Histomorfometrik Analiz

Osseointegrasyon sağlayan kemik alanı ve kemikle birlikte osteoide ait alanlar ayrı ayrı değerlendirildi. Her iki değerlendirmeye ait sonuçlar; Tablo 3.1.' de gosterildi. Gruplar arasında, osseointegrasyon sağlayan kemik alanları ve kemikle birlikte osteoid alanı istatistiksel olarak anlamlı bir fark gostermemektedir ($p>0,05$) (Şekil 3.5, Tablo 3.1.).



Şekil 3.5. (A) Grup 1 'e, (B) Grup 2'ye ait preparatın histolojik görüntüsü (Goldner Trikrom, büyütme 2x)

Tablo 3. 1. : Grupların histomorfometrik değerlendirilme sonuçları

	Ort±SS	Ort±SS
	Kemik alanı	Kemik+ Osteoid alanı
Grup 1	2697.70±1605.80	4704.05±2935.89
Grup 2	3252.30±1675.7	5887.28±2504.56
p	0.5	0.4

Bağımsız Örnek t Testi p<0,05

Ort=Ortalama, SS=Standart Sapma

Osseointegrasyon sağlayan kemik alanının toplam alana oranlanmasıyla elde edilen "kemik alanının yüzdesi" ve kemikle birlikte osteoid dokunun toplam alana oranlanmasıyla elde edilen "kemik+osteoid yüzdesi" Tablo 3.2.' de gösterildi. Gruplar arasında, kemik oluşum yüzdeleri ve kemikle birlikte osteoid yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 3.2.).

Tablo 3. 2: Grupların yüzdesel histomorfometri sonuçlarının değerlendirilmesi

	Ort±SS	Ort±SS
	%Kemik	%Kemik + osteoid
Grup 1	%24,00±13,73	%65,03±20,29
Grup 2	%28,90±14,27	%81,30±7,70

p 0,4 0,06

Bağımsız Örnek t Testi p<0,05

Ort=Ortalama, SS=Standart Sapma

3. 2. 1. Gruplar arası oluşan kemik alanı değerlendirme sonuçları

Kontrol grubunda implantların çevresindeki kemik alanı 2697.70 ± 1605.80 olarak bulunurken, hiyalüronik asit uygulanan deney grubunda implantların çevresindeki kemik alanı 3252.30 ± 1675.7 olarak ölçüldü. Deney grubunda daha yüksek değerler elde edilmesinde rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo3.1.).

3. 2. 2. Gruplar arası kemik ve osteoid alanı değerlendirme sonuçları

Kontrol grubunda kemik ve osteoid alanı 4704.05 ± 2935.89 olarak ölçülürken, hiyalüronik asit uygulanan deney grubunda kemik ve osteoid alanı 5887.28 ± 2504.56 olarak görüldü. Deney grubunda daha yüksek değerler elde edilmesinde rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo3.1.).

3. 2. 3. Gruplar arası kemik alanı yüzdelерinin değerlendirme sonuçları

Kontrol grubunda implant ve çevresindeki kemik alanı yüzdesi $\%24,00 \pm 13,73$ olarak bulunurken, hiyalüronik asit uygulanan deney grubunda implant ve çevresindeki kemik alanı yüzdesi $\%28,90 \pm 14,27$ olarak ölçülmüştür. Deney grubunda daha yüksek değerler elde edilmesinde rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo3.2.).

3.2.4.Gruplar arası oluşan kemik ve osteoid alanı yzdzelerinin değerlendirme sonuçları

Kontrol grubunda kemik yzdzesi %65,03±20,29 olarak görülürken, hiyalüronik asit uygulanan deney grubunda kemik yzdzesi %81,30±7,70 olarak ölçülmüştür. Deney grubunda daha yüksek değerler elde edilmesinde rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo3.2.).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Osseointegrasyon kavramı Branemark ve ark. tarafından ‘ Yaşayan kemik dokusu ile titanyum implant arasında, mikroskobik düzeyde gözlenen direk temas’ olarak tanımlanmış ve daha sonra ‘ Canlı kemik dokusu ile yükleme altındaki implant yüzeyi arasında doğrudan yapısal ve işlevsel bağlantı’ olarak geliştirilmiştir (Branemark R. ve ark. 1997). Tanımın geliştirilmesi amacıyla klinik, anatomik, histolojik ve ultrastrüktürel incelemelere dayanan *invivo* ve *invitro* çalışmalar yapılmıştır ve kemik içerisindeki mikrohareketler incelenmiştir (Albrektsson T. ve ark. 1981). Osseointegrasyon bir protezin uzun dönem stabilitesini belirten klinik bir durum olarak açıklanmakla birlikte (Albrektsson T. ve ark. 1986), herhangi bir metal veya implant sisteminin biyolojik özellikleriyle ilişkili değildir. Histolojik olarak direkt kemik teması, yüzeydeki lokal veya sistemik biyolojik cevabın yetersizliği şeklinde düşünülebilir. Kemik cevabındaki ilk aşama, başlangıçta implantı çevreleyen nekrotik dokuların telafisidir. Kemik nekroza fibröz doku , reparasyon olmadan sekestr veya yeni kemik oluşumu şeklinde cevap verir. Eğer revaskülarizasyon yeterli olmaz ise, kemik nekroze olur. Bu durumda negatif doku cevabı osseointegrasyonun gerçekleşmesi için avantaj sağlar.

Amerikan İmplantoloji Akademisi 1986’ da osseointegrasyonu;‘normal remodele kemik ve implant arasında kemik dışında herhangi bir doku oluşmaksızın elde edilen, stresi taşıyarak yükün implanttan kemik içine dağılmasını sağlayan implant-kemik kontağı’ olarak tanımlamıştır (Albrektsson T. ve ark. 1986).

Meffert ve ark. (1987) bu kavramı adaptif osseointegrasyon ve biyointegrasyon adımlarıyla iki aşama olarak belirlemişler. Adaptif osseointegrasyon; ışık mikroskobu düzeyinde saptanabilir bir yumuşak doku olmaksızın, implant yüzeyine yaklaşan kemik dokusu olarak tanımlanmıştır. Biyointegrasyon ise elektron mikroskobu düzeyinde gerçekleşen direkt biyokimyasal kemik bütünleşmesidir.

İmplant çevresindeki biyolojik doku cevabı yüzey modifikasyonları, kimyasal içerik, kaplama ve sterilizasyon işlemleri gibi implant yüzey özellikleri ile yakından ilişkilidir ve buna ilişkin pek çok araştırma yapılmıştır. Yüzey kaplamaları ile ilgili çalışmalarda osteoblastların, osteoklastların ve progenitör hücrelerin bölgeye göçünün hızlandırılması amaçlanmaktadır. Kemik implant kontakt oranının artırılmasıyla implant başarısızlıkları ve yan etkiler elimine edilebilmektedir (Hoffmann O. ve ark. 2012).

Kemiğin major komponentlerinden tip 1 kollajen kaplama tekniği titanyum disklerin çevresine osteoblastların adezyonunu, migrasyonunu ve proliferasyonunu artırmıştır. Tip 1 kollajenin kansellöz ve kortikal kemikteki osteokondüktif etkisi de araştırmalarla kanıtlanmıştır (Mizuno M. ve ark. 2000).

Rat tibia modellerinde tip 1 kollajen kaplama yapılan implantlar konvansiyonel implantlarla karşılaştırılmış ve erken kemik iyileşmesi dönemlerinde kaplama yapılan implantların çevresinde kemik yoğunluğunda anlamlı bir fark gözlenmiştir (Nakase T. ve ark. 2000). Katepsin D monosit/ makrofaj hücrelerinin öncülü olan önemli belirteçlerdendir ve fizyolojik veya patolojik durumlarda kemik yeniden şekillenmesinde önemli rol oynar. Osteopontin ve osteonektin ekstrasellüler matriksin kollajen olmayan yapısal proteinlerindendir. Katepsin D, osteopontin ve osteonektin-positif hücreler kollajen kaplı titanyum implantların çevresinde titanyum implantlara göre daha fazla bulunmuştur (Nakase T. ve ark. 2000).

Tip 1 kollajenin dental implantlar çevresindeki osseointegrasyona olumlu etkisi pek çok çalışmada belirtilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında, HA ile birlikte kollajen kullanımı da değerlendirilmiş ve bu kombinasyonun etkileriyle ilgili farklı görüşler bildirilmiştir (Stadlinger B. ve ark. 2011). Koyun tibia modelinde kollajen kaplı titanyum implantlar yükleme yapılan durumlarda titanyum implantlarla karşılaştırılmıştır. Kollajen kaplı implantların çevresinde kemik iyileşmesinin erken dönemlerinde daha hızlı yeniden şekillenme gerçekleştiği görülmüştür (Rammelt S. ve ark. 2007). Çalışmamızda, HA jel formunun lokal olarak implant kavitelerine uygulanmasının, kemik rejenerasyonunu artırdığını belirten yeni osteoid doku ve

kemik alanı değerleri bulundu; ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Daha fazla sayıda denekle, intramembranöz orijinli mandibula veya maksilla modelleri kullanılarak HA' in lokal olarak uygulanmasının olumlu etkilerinin ispatlanması halinde; HA tek başına implant yüzey kaplama materyali olarak kullanılabilir.

Hidroksiapatit osteokondüktif aktivitesi yüksek biyoaktif ve biyouyumlu bir kemik doku materyalidir. Hidroksiapatit ve tip 1 kollajen kombinasyonundan oluşan yüzey kaplama yönteminde kemik hücrelerinin daha fazla sayıda olduğu, makrofajlarla yıkımın daha hızlı olduğu, çevre dokudaki çok hücreli sistemlerin indüksiyonun daha başarılı olduğu görülmüştür (Bradt J. ve ark. 1999, Layman DL ve ark. 1998).

Rat tibia modelinde hidroksiapatit / tip 1 kollajen kombinasyonuna doku cevabı incelenmiş. 6, 14 ve 28. Günlerde katepsin D-positif hücrelerde anlamlı bir artış gözlenmiştir (Cui FZ ve ark. 1996, 1998). Hidroksiapatit yapı matriksin inorganik kısmını oluşturan önemli bir yapıdır. Çalışmamızda, matriksin organik kısmında yer alan önemli glikozaminoglikanlardan olan HA' in implant çevresinde kemik iyileşme mekanizmasına etkinliği araştırıldı.

Kondroitin sülfat kartilaj dokusu dışında kortikal ve kansellöz kemik içerisinde de bulunan önemli glikozaminoglikanlardandır (Sato S. ve ark. 1985). Osteoblastlar için matriks oluşturur. Yapılan invitro çalışmalarda tip 1 kollajen ile kondroitin sülfat kombinasyonunun kaplama amaçlı kullanıldığı implantların çevresinde mezenşimal hücrelerin adezyonunun, yayılımının ve proliferasyonunun arttığı görülmüştür (Rammelt S. ve ark. 2006). Kondroitin sülfat gibi bir GAG olan HA' in de implantların çevresinde olumlu etkiler oluşturabileceği düşünülebilir.

RGD peptid dizisi (Arginyl-Glycyl-Aspartic acid) hücrel integrin reseptörleri ile ECM proteinleri arasında bağlantıyı sağlayan adeziv motiflerdir (Pierschbacher MD ve ark. 1984). İnvitro çalışmalarda RGD dizisi ve ilişkili peptidlerin adezyon, migrasyon ve osteoblast gen ekspresyonunu indükledikleri

belirtilmiştir. Bu dizi; kollajen, fibronektin, osteopontin, osteonektin gibi ECM proteinlerinin oluşmasında etkilidir (Dee KC. ve ark. 1999, Zreiqat H. ve ark. 2003).

Rat tibialarında RGD kaplı titanyum pinlerin 4. Haftada histomorfometrik analizlerinde bone implant contact (BIC) değerlerinde anlamlı artış gözlenmiş. 4. Günde katepsin D pozitif makrofajların varlığı pinlerin çevresindeki erken dönem kemik remodeling aktivitesini göstermiştir. 7.günde implant yüzeyinde yeni oluşan osteoid yapısı ve woven kemik formasyonu içinde TRAP + hücreler gözlenmiştir (Schneiders W. ve ark. 2007).

Yapılan çalışmalarda, genellikle kullanılan farklı hayvan modellerinin tibia bölgelerinde implantların osseointegrasyonu ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda HA gibi pek çok osteojenik materyalin kemik implant temas alanı ve osteoblast yoğunluğu üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmamızda daha önce kullanılmayan bir tavşan mandibula modelinde, HA ' in tek başına etkinliği araştırıldı.

Glikozaminoglikan (GAG) ailesinin bir üyesi olan HA ' extracellular matrix' in (ECM) ana öğelerinden biridir ve matriksin temel yapısal elemanı olarak hizmet eder (Bastow ER ve ark. 2008). HA, matrikste nemi kilitler ve yapısal bütünlüğünü destekler. Hücre proliferasyonunda, doku tamirinde, hücre göçünde ve bazı malign tümörlerin progresyonunda rol oynayan ve sodyumasetilglikozamin ve glukuronik asitin oluşturduğu disakkarit birimlerinden meydana gelen bir polisakkarittir (Huang L. ve ark. 2003). Literatürde belirtilen pek çok çalışmada HA; β -TCP, büyüme faktörleri, spongostan, bone morphogenetic protein 2 (BMP 2), sentetik kemik, demineralized bone matrix (DMB) gibi materyallerle birlikte kullanılmıştır (Kim JJ ve ark. 2016).

Düşük moleküler ağırlıktaki HA' in doku hasarı olan bölgelere immün hücrelerin göçünü hızlandırdığı; ancak yüksek moleküler ağırlıktaki hiyalüronik asidin inflamasyona bağlı aşırı immün cevap gelişmesini baskıladığı belirtilmiştir (Manzanares D. ve ark. 2007). Düşük molekül ağırlıklı HA' in proinflamatuvar,

yüksek molekül ağırlıklı HA' in ise antiinflamatuvar etkileri olduğu belirlenmiştir (Manzanares D. ve ark. 2007). HA hem mineralize dokuda hem de mineralize olmayan dokuda; yara iyileşmesinin inflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu, epitelizasyon ve doku yeniden şekillenmesi aşamalarında önemli rol oynar (Bertolami CN. ve ark. 1994).

Araújo Nobre ve ark. (2007); HA ve klorheksidin jel formlarının hemen protetik yükleme yapılan implantların çevresindeki dokuların sağlığına etkilerini karşılaştırmışlardır. HA jel formu uygulanan grupta, klorheksidin uygulanan kontrol grubuna göre daha az kanama indeksi gözlenmiştir (Araújo Nobre ve ark. 2007). HA jel formunun topikal olarak kullanımı, mineralize olmayan dokularda inflamasyonu baskılayarak; kızarıklık, ağrı, şişlik, kanama gibi inflamatuvar bulguların azalmasını sağlar.

Romeo ve ark. (2014) aminoasit içerikli % 1.33 hiyalüronik asit jel formunu 1 hafta boyunca günde 3 kere lazerle oluşmuş yara bölgelerine topikal olarak uygulamıştır. Oral yumuşak dokulardan eksizyonel biyopsi yapılan hastalarda yara iyileşmesini takip etmiş ve bu karışımın yara iyileşmesini hızlandırdığını gözlemlemişlerdir (Romeo ve ark. 2014). Benzer çalışmalarda HA' in yumuşak doku iyileşmesi üzerindeki etkinliğiyle ilgili olumlu sonuçlar değerlendirilmiştir. Ancak; HA yumuşak dokuda olduğu kadar, sert doku yara iyileşmelerinde de etkin materyallerdendir. HA dental implantların osseointegrasyonunda ve periimplant dokuların rejenerasyonunda etkilidir.

HA' in kemik rejenerasyonu üzerine olan etkilerinden yola çıkarak, yüksek moleküler ağırlıktaki HA' in osteoindüktif etkisinin olduğunu ispatlayan çalışmalar yapılmıştır (Sasaki T. ve ark. 1995). Ayrıca kemik dokusunun remodelingi sırasında osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki etkileşimi sağlar. Osteoklastik progenitör hücreleri uyarır.

Tek başına HA kullanımının kemik rejenerasyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar daha az sayıda bulunmakla birlikte, bunlarda osseointegrasyon

mekanizması değerlendirilmemiştir. Literatürde belirtilen pek çok çalışmada HA; β -TCP, büyüme faktörleri, spongostan, bone morphogenetic protein 2 (BMP 2), sentetik kemik, demineralized bone matrix (DMB) gibi materyallerle birlikte kullanılmıştır. Osseointegrasyon mekanizmasının değerlendirildiği çalışmalarda diğer materyallerle birlikte kullanılan HA, hayvan modellerinin daha sıklıkla tibia ve femoral bölgelerine uygulanmıştır.

Domuz maksillalarına tip 1 kollajen ve HA kombinasyonundan oluşan kaplama tekniği uygulanmış implantlar incelenmiştir. BIC değerlerinde veya kemik densitelerinde titanyum implantlara göre anlamlı bir artış gözlenmemiştir (Stadlinger B. ve ark. 2011). Bu çalışma, intramembranöz kemikleşme görülen bir bölgede uygulanan implantların osseointegrasyonunun incelenmesi nedeniyle bizim çalışmamıza benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda da konvansiyonel titanyum implantlarla karşılaştırıldığında, çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı histolojik değişiklikler görülmedi.

Kolajen bir taşıyıcı ile birlikte HA' in kritik büyüklükteki kemik defektlerinin iyileşmesindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; HA ve absorbe olabilen kollajen spongostan ile birlikte HA uygulanan gruplarda defekt bölgelerinde daha kalın konnektif doku ve daha çok yeni kemik oluşumu gözlenirken, kontrol ve sadece absorbe olabilen spongostan kullanılan gruplarda ise konnektif doku daha ince bir tabaka olarak gözlenmiş ve yeni kemik oluşum miktarının daha az olduğu belirlenmiştir (Beatriz de Brito ve ark. 2012).

Yumuşak doku defekti ile birlikte kemik expoza görülen alt ekstremitte yaralanmalarında platelet rich plasma (PRP) ve üzerine uygulanan HA örtü ile yapılan tedavinin yara iyileşmesine etkileri araştırılmıştır. Debridmanın ardından kemik ekspozu görülen yara yerine PRP jel hazırlanıp uygulanmış ve üzeri HA örtü ile kapatılmıştır. Daha sonra steril gaz tampon ve elastik bandaj ile venöz dönüşün engellenmesi amacıyla yara bölgesi iyice sarılmıştır. Çalışmanın sonucunda, HA ve PRP' nin birlikte kullanıldığı grupta reepitelizasyon zamanı ortalama 8.1 hafta iken sadece HA kullanılan grupta 8.4 hafta olarak bulunmuştur. Reepitelizasyonun

tamamlanması HA ve PRP' nin birlikte kullanıldığı grupta daha kısa bulunmuş, sadece HA uygulanan grupta ise 10.8 haftaya kadar uzadığı görülmüştür (Valerio Cervelli ve ark. 2011).

Ratlarda HA, kondroitin 6 sülfat ve dermatan sülfat kombinasyonunun;parietal kemik üzerine oluşturulan defektlerdeki kemik iyileşmesine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda tedavi edilen bölgelerdeki kemik iyileşmesinin kontrol grubuna göre histolojik olarak daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür (Zanchetta P. 2012). Parietal kemikte intramembranöz kemikleşme görülür. GAG ailesi üyeleri olan HA, kondroitin 6 sülfat ve dermatan sülfat kombinasyonunun birlikte kemik rejenerasyonuna olumlu etkisi ispatlanmıştır.

Başka bir çalışmada rat dizlerinde oluşturulan osteokondral lezyonlar belirlenen çalışma protokollerine uygun olarak tedavi edilmiştir. Buna göre gruplar; (1) kemik iliği ve fibrin pıhtı karışımı, (2) sadece HA, (3) fibrin pıhtı, kemik iliği ve prostoglandin E2 (PGE2), (4) fibrin pıhtı, kemik iliği ve HA (5) fibrin pıhtı, kemik iliği karışımı ile HA PGE2 karışımı, (6) tedavi verilmeyen kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Altıncı haftanın sonunda çalışma sonuçları histolojik olarak değerlendirilmiştir. Tüm tedavi gruplarında kontrol grubundan belirgin olarak farklı derecelerde fibroz ve hyalin kırıkta iyileşmesi saptanmıştır. Fibrin pıhtı, kemik iliği ve HA karışımının kullanıldığı grup ile fibrin pıhtı, kemik iliği karışımı ile HA ve PGE2'nin birlikte kullanıldığı gruplarda boyanmış kesitlerde normal hyalin kırıkta ağ yapısı ile aynı boyama özellikleri gösteren kırıkta matriksin oluştuğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, PGE2 ve HA'in birlikte kullanılmasının kırıkta onarımı ve farklanmasını olumlu etkilediğini göstermiştir (Birinci B. ve ark. 2008).

Yüksek moleküler HA' in kemik iyileşmesinde osteoindüksiyona etkisinin incelendiği bir çalışmada; rat femurlarında oluşturulan kemik defekti bölgelerinden çalışma grubunu oluşturan defektlere elastovisköz formdaki yüksek moleküler HA uygulanmış, kontrol grubunu oluşturanlar ise boş bırakılmıştır. 1,2,4,7 ve 14. günlerde ışık mikroskobu ile histolojik incelemeler ve scanning electron microscope

(SEM) analizi yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, kontrol grubunda kemik defekt bölgesinde 1. ve 2. günde kan ve fibrin pıhtı, 4. günde makrofaj, nötrofil ve fibroblastik hücreler içeren granülasyon dokusu, 1. haftada diferansiye olmuş osteoblastlarca sentezlenen yeni kemik formasyonu ve 2. haftada defekt alanında yeni trabeküler kemik şekillenmesi ile karşılaşmışlardır. Çalışma grubunda ise postoperatif 4. günde periosteal ve endosteal yüzeylerde yeni kemik formasyonu ve 1. haftada oluşturulan kemik kavitelelerinin tamamen trabeküler kemik ile şekillendiği görülmüştür. Sonuç olarak HA' in kemik defektlerinde mezenşimal hücre diferansiasyonunu ve yeni kemik formasyonunu hızlandırdığı belirlenmiştir (Sasaki T. ve ark. 1995). Çalışmamızda elde edilen histolojik kesitlerde de HA' in osteojenik hücrelerin göçünü ve aktif kemik trabekülasyonunu artırdığı belirlendi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

HA' in intramembranöz osteogenezise etkisinin invitro olarak incelendiği bir çalışmada, 13 günlük fare embriyolarından alınan kalvarial mezenşimal hücreler horoz ibiğinden elde edilen 7 farklı moleküler ağırlıktaki HA in bulunduğu ortamlarda kültüre alınmıştır. Farklı moleküler ağırlıktaki HA gruplarının herbirinden 0.5,1,2 mg/ml olmak üzere 3 farklı dozda kullanılmıştır. 10. Günde kültüre bakıldığında 30 ve 40 kda olan düşük molekül ağırlıklı HA gruplarında özellikle 1 ve 2 mg/ml dozlarında kullanım mevcutken kemik kolonilerinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. Daha yüksek molekül ağırlıklı HA kullanımında kemik koloni formasyonunda anlamlı bir fark görülmemiştir (Pilloni A. ve ark. 1998). Bu çalışma HA' in intramembranöz kemikleşmeye etkisini değerlendirmekte ve bu açıdan bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada HA' in farklı moleküler ağırlıklarının kemik rejenerasyonu üzerine etkilerinin, molekül ağırlığına göre değişip değişmediği de araştırılmıştır.

İmplantların yüzey özelliklerini ve tasarımlarını değiştirerek, kemik ve implant arasındaki osseointegrasyonu hızlandırmak amacıyla pek çok hayvan çalışması yapılmıştır. Bunun için rat, fare, koyun, domuz ve tavşan gibi farklı hayvan modelleri kullanılmıştır (Neyt ve ark. 1998). Tavşanlar yaklaşık olarak % 35

oranında kullanılarak, bu hayvan modelleri arasında en sık kullanılan grubu oluşturmaktadır (Neyt ve ark. 1998). Tavşan hayvan modeli, büyüklük ve şekil ile ilgili farklılıklarına rağmen kas ve iskelet sistemi ile ilgili araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Neyt ve ark. 1998). Daha önce yapılan kemik-implant yüzeyi ile ilişkili değerlendirmelerde tavşanların tibia ve femoral kondil bölgeleri kullanılmıştır (Wang ve ark.1998). Bu anatomik yapılar endokondral orijinlidir ve bu bölgelere gelen yük dağılımı çeneler üzerine gelenlerden farklıdır. Sennerby ve ark. (1992) daha kompakt yapıda olduğu için tibial metafiz bölgesinin, mandibulayı ve daha kansellöz içerikli olan femoral epifiz bölgesinin, maksillayı simüle etmek amacıyla kullanılabileceğini bildirmiştir. Tavşan tibial diafiz ve metafizindeki kortikal kemik kalınlığı yaklaşık olarak 1.2- 1.5 mm' dir (Gilsanz ve ark. 1988). Gelişmiş tavşandaki tibial kemik uzunluğu ise yaklaşık 11 cm' dir (Gilsanz ve ark. 1988). Uzun kemiklere uygulanan implantların osseointegrasyonun ardından, protetik yükleme aşamalarının takibi mümkün olmamaktadır.

Tavşanların uzun kemiklerinin mikroskobik yapısı insanlardan çok farklıdır. Tavşanların uzun kemiklerinde primer vasküler longitudinal yapı ve kemiğin uzun aksına paralel vasküler yapı içerikli osteon birimleri bulunmaktadır (Martiniakova ve ark. 2005). Medullar kanal periostla çevrelenmiştir. Tavşanlarla insanlar arasında kemiklerin mineral yoğunluğu ve fraktür gelişmesine gösterdikleri dirençler açısından benzerlikler görülmüştür. Tavşanlar ve insanlar arasındaki en önemli farklardan biri ise, tavşanlarda kemik turnover hızının çok daha fazla olmasıdır (Castaneda et al., 2006). Bu yüzden tavşanlarda iskeletsel değişiklikler daha hızlı gelişmektedir. Ancak bu durum kemikte meydana gelen değişikliklerin daha kısa zamanda gözlenebilmesi açısından avantaj oluşturabilir. Tavşanların bir diğer dezavantajı, çok sayıda implant uygulaması gerçekleştirebilmek için yeterli büyüklükte olmamasıdır. Bu dezavantajlarına rağmen postoperatif bakımlarının daha kolay olması, kemik mikroskobik yapısının insana benzerliği, boyutlarının cerrahi uygulamalar için uygun olması nedeniyle; diğer hayvan modellerine göre daha sık kullanılmaktadır. Uluslararası standartlara göre tavşanların uzun kemiklerinde uygulanabilecek maksimum implant sayısı 6 olarak belirlenmiştir (International

Standard ISO 10993-6, 1994). Tavşan diafizyal kortikal kemiğine uygulanan, vida tipindeki implantlar için belirlenmiş maksimum ebatlar; 2 mm çap ve 4.5 mm uzunluk olarak belirtilmiştir (International Standard ISO 10993-6, 1994). Silindirik implantlar için bu değerler; 2 mm çap ve 6 mm uzunluk olarak belirlenmiştir (International Standard ISO 10993-6, 1994). İntramembranöz kemikleşme alanlarında daha dar kemik iliği boşlukları gözlenirken, endokondral kemikleşme alanlarında bu boşluklar daha geniş gözlenmektedir.

Kortikokansellöz içerik, yük dağılımı ve kemikleşme sürecinin benzerliğini artırarak; daha güvenilir sonuçlar elde etmek amacıyla bu çalışmada, implantlar intramembranöz kemikleşme görülen tavşan mandibulalarında belirlenen bölgelere yerleştirildi. İmplantları yerleştirmek için, yeterli vestibülolingual kemik genişliği olan, molar dişlerin inferiorundaki alveolar segment bölgesi tercih edildi.

Benlidayi ME ve ark. (2012) tavşan mandibula modellerinde üç farklı kemik greft tekniğini karşılaştırmışlar. Serbest kemik grefti, serbest periosteal kemik grefti ve pediküllü kemik flebi tekniklerini kullanarak tavşan mandibulalarının korpuslarında horizontal ogmentasyon işlemi uygulamışlardır. Pediküllü kemik flebinde diğer gruplara nazaran daha fazla kemik iyileşme kapasitesi gözlenmiştir (Benlidayi ME ve ark. 2012).

Lai QG ve ark. (2012) adiposit kaynaklı kök hücrelerin distraksiyon osteogenezisi sırasındaki kemik formasyonuna etkisini, tavşan mandibula modelleri üzerinde araştırmışlardır. Bu hücrelerin distraksiyon sırasında, kemik rejenerasyonunu olumlu etkilediğini belirtmişlerdir (Lai QG ve ark. 2012).

Veis A. (2004) ve ark. tavşan mandibula modellerinde, blok halindeki veya granüler yapıdaki sığır kaynaklı kemik greftlerinin vertikal kemik rejenerasyonuna etkisini araştırmışlardır. Blok halindeki greftlerin uygulandığı alanlarda yeni kemik oluşumu bazal kemiğe çok yakın alanlarda oluşmuş ve blok greftin çatı görevi oluturduğu alanda sınırlı trabeküler alanlar gözlenmiştir. Granüler tipte greft uygulanan alanlarda granüler parçalar arasında birbiriyle bağlantılı yeni kemik

oluşum alanları gözlenmiştir (Veis A. 2004). Tavşan mandibula modellerinde daha önce yapılan çalışmalarda, diğer osteojenik materyallerin kemik rejenerasyonuna etkileri araştırılmış; ancak HA' in hem kemik rejenerasyonuna, hem de dental implantların osseointegrasyonuna etkisi bu modeller üzerinde değerlendirilmemiştir.

Zhang ve ark. (2004) pöröz nano-hidroksiapatit/poliamid kompozit bloklarını tavşan mandibula modellerine bilateral olarak uygulamış ve kritik büyüklükteki cerrahi defektlerin iyileşmesini değerlendirmişlerdir. Bu kompozit blokların özellikle erken dönemde, kemik formasyonunu defekt genişliğinden daha büyük bir alanda indüklediğini belirtmişlerdir (Zhang ve ark. 2004).

Dört haftalık tavşan femur modelinde hiyaluronik asit kaplamanın BIC değerini, kemiğin içsel büyümesini, implantların stabilizasyonunu ve kemik maturasyonunu artırarak, daha hızlı kemik yeniden şekillenmesini indüklediği belirtilmiştir. HA' in osseointegrasyon üzerine etkisi kansellöz kemikte kortikal kemikten daha fazla görülmüştür. Bir koyun modelinde ise, HA' in kemiğin içsel büyümesine olumlu bir etkisi olmadığı görülmüştür (Morra M. ve ark. 2009).

Tavşanların tibialarında oluşturulan defekt bölgelerine sadece kemik grefti ve kemik grefti ile birlikte HA uygulanan iki grup oluşturulmuş ve gruplar kemik iyileşmeleri açısından karşılaştırılmıştır. 20, 30 ve 40 . günlerde defekt bölgelerinden alınan kesitler histolojik olarak incelenmiştir. Postoperatif 20. gün yapılan incelemelerde HA ve kemik grefti uygulanan grupta defekt bölgesinde fibröz ve fibrokartilaj doku birlikte görülürken sadece kemik grefti uygulanan grupta fibröz doku ile karşılaşmıştır. Postoperatif 30. günde yapılan incelemelerde çalışma grubunda ince bir tabaka yeni kemik tabakası ile birlikte fibrokartilaj doku ile karşılaşmıştır. Kontrol grubunda ise 8 defekt bölgesinde fibröz iyileşme gözlenirken, diğerlerinde fibrokartilaj doku ile karşılaşmıştır. Tüm tedavi edilen kaviterlerde postoperatif 40. günde yeni kemik formasyonu izlenmiştir. Kontrol grubunda ise fibröz doku, fibrokartilaj doku veya fibrokartilaj doku ile birlikte ince tabaka yeni kemik formasyonu izlenmiştir. Sonuç olarak çalışma grubu ve tedavi grubu arasında 20. günde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, 30 ve

40. günlerde HA ve greftin birlikte kullanıldığı grupta daha yüksek değerler elde edilmiştir (Aslan M. ve ark. 2006). HA' in kemik defektlerinin iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri; aynı kemik iyileşme safhalarının gözlemlendiği, dental implantların osseointegrasyonu üzerinde de oluşabilir. Ayrıca periimplantitis tedavisinde; alveolar defektlerin yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda, kemik greftleri ile birlikte kullanılabilir.

HA jel formunun demineralize kemik allogreftinin taşıyıcısı olarak sinüs ogmentasyonlarında kullanılması durumu klinik olarak incelenmiştir. Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti salin solüsyonu, HA veya beta trikalsiyum fosfat granülleri ile karıştırılarak sinüs ogmentasyonunda kullanılmıştır. 8 ay sonra BT ile yapılan incelemeler sonucunda yeni kemik formasyonu beta trikalsiyum fosfat kullanılan grupta daha az bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda demineralize dondurulmuş kurutulmuş allojen greft kullanımının tek başına ya da diğer taşıyıcı preparatlarla birlikte sinüs lifting operasyonlarında başarılı bir şekilde kullanılabilceği bulunmuştur (Zvi Schwartz ve ark. 2006). HA' in sinüs ogmentasyonlarındaki kemik rejenerasyonuna etkisi pek çok klinik çalışmada araştırılmış, ancak bu çalışmalarda HA farklı materyallerin taşıyıcısı olarak kullanılmıştır.

HA' in kronik patoloji sonrası kaybedilen dişlerin, çekim soketlerindeki kemik formasyonuna etkisi; köpeklerde yapılan bir çalışmada incelenmiştir (Jung-Ju Kim, 2016). 6 adet beagle köpeğinin bilateral olarak mandibular 3. premolar dişlerinde hemiseksiyon uygulanmıştır ve distal kökler çekilmiştir. 4 ay içerisinde endodontik periapikal lezyonla ilişkili periyodontal lezyon geliştirilen mezial kökler çekilmiştir. HA uygulanan çekim soketleri deney grubunu, işleme tabi tutulmayan çekim soketleri ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çekimlerden 3 ay sonra denekler sakrifiye edilmiş ve histolojik inceleme gerçekleştirilmiştir. Soketlerin orta ve apikal kısımlarında osteoblast yoğunluğu açısından anlamlı farklılıklar izlenmiştir. Bu çalışma ile HA' in enfeksiyon görülen alveol soketlerinde iyileşmeyi olumlu

etkilediği görülmüştür (Jung-Ju Kim, 2016). HA' in bu etkisinden yola çıkılarak, periimplantitis üzerindeki etkileri araştırılabilir.

Çalışmamızda, hiyalüronik asidin jel formunun tavşan mandibulalarında belirlenen bölgelere uygulanan dental implantların çevresindeki osseointegrasyona etkisi araştırıldı. Daha önce oluşturulan kemik defektlerinde kemik rejenerasyonuna olumlu etkileri olduğu bulunan hiyalüronik asidin, bu etkisinden yola çıkılarak implant cerrahisinde de olumlu etkileri olabileceği düşünüldü. Daha önce benzer bir çalışmada; domuz maksillalarına yerleştirilen tip 1 kollajen ve HA kombinasyonundan oluşan kaplama tekniği uygulanmış implantlar ın osseointegrasyonu incelenmiştir. BIC değerlerinde veya kemik densitelerinde titanyum implantlara göre anlamlı bir artış gözlenmemiştir (Schulz M. ve ark. 2013). Bizim çalışmamızda tavşan mandibulalarına hazırlanan implant kavitelere jel formundaki HA uygulandı, implant yüzey modifikasyonu uygulanmadı. Diğer çalışmalardaki gibi kombine HA preparatları yerine, HA' in tek başına osseointegrasyona etkisi değerlendirildi. Mandibula alt kenarına paralel, çift taraflı, molar bölge apikalini kapsayan 2.5 cm cilt insizyonunu takiben subperiosteal diseksiyon yapılarak periosteal dokuya zarar vermeden elevasyon gerçekleştirilerek kemik dokusu açığa çıkarıldı. Belirlediğimiz bu anatomik bölgede yeterli implant stabilitesini sağlayabilecek miktarda kortikal kemik ve osseointegrasyon mekanizmasını sağlayabilecek miktarda kansellöz içerik bulunduğunu düşündük. Aynı zamanda intramembranöz orijinli çene kemiklerinde osseointegrasyonu değerlendirerek, endokondral orijinli uzun kemiklerdeki orijin kaynaklı doğabilecek farklılıkları engellemeye çalıştık.

Çalışmamızın histolojik değerlendirilmesinde yivler arasında oluşan yeni kemik ve osteoid miktarlarının total yeni kemik oluşumu miktarlarına yüzde olarak oranları değerlendirildi. Kemik implant teması, total kemik yüzeyi ve implant ile kontakta olan kemik yüzeyi arasında olan yüzdesel oran ile değerlendirildi.

Grup 1 ile grup 2 arasında osseointegrasyon açısından histolojik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Grup 2 'de grup 1' e göre daha yaygın olarak

osteoid doku varlığı tespit edildi. Grup 2' de kesitlerde aktif remodelling gerçekleşen, rejenerasyon aktivitesi yüksek olan yeni kemik alanlarının varlığı izlendi. Ancak yeni oluşan kemik alanlarının, gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı farklılıklar izlenmedi.

Tüm kesitler bilgisayar destekli histomorfometrik değerlendirme yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışmadaki nicel verilerin tanımlanmasında; Aritmetik Ortalama (Ort) \pm Standart Sapma (SS) olarak kullanılmıştı. Çalışma verileri değerlendirilirken değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk's testi ile değerlendirildi ($p < 0,05$). Değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında t testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

İstatistiksel olarak sonuçların anlamlı değerlerde çıkmamasının nedenlerinden biri, gruplarda yeterli sayıda denek bulunmamasıdır. Kontrol grubuna ait 3 implantta osseointegrasyon gerçekleşmediği için, bu implantlar histolojik olarak değerlendirilememiştir. Bu duruma bağlı olarak, deney ve çalışma gruplarındaki histolojik inceleme yapılabilen implant sayıları birbirinden farklı olmuştur.

Grup 2' de grup 1' e göre daha yaygın olarak osteoid doku varlığı tespit edilmiştir. Grup 2' ye ait kesitlerde aktif remodelling gerçekleşen, rejenerasyon aktivitesi yüksek olan yeni kemik alanlarının varlığı histolojik olarak daha geniş alanlarda izlenmiştir. Ancak; gruplar arasında, osseointegrasyon sağlayan kemik alanları ve kemikle birlikte osteoid alanı istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

Daha anlamlı sonuçlar elde edilebilmesi için denek sayısı artırılabilir. HA' in dental implantların çevresindeki osseointegrasyona olumlu etkilerinin ispatlanmasının ardından, tanımlanan tavşan mandibula modelinde HA yüzey kaplama uygulanan implantların osseointegrasyonu araştırılabilir. Çalışmanın

limitasyonlarından biri , implantlar üzerinde fonksiyonel yüklerin ve bu yüklerin kemik remodellingi üzerine etkilerinin araştırılmamış olmasıdır.

KAYNAKLAR

1. ABRAHAMSSON I, BERGLUNDH T, GLANTZ PO, LINDHE J (1998).
The mucosal attachment at different abutments. An experimental study in dogs. J Clin Periodontol, 25, 721-7.
2. ADAM MR. Cellulite: Is there a role for injectables? J of Cosm and Laser Therapy. 2005; 7: 147.
3. ADELL R, LEKHOLM U, ROCKLER B, BRANEMARK PI (1981). A 15year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Int J Oral Surg, 10, 387-416.
4. ALBREKTSSON T, BRANEMARK PI, HANSSON HA, LINDSTROM J. (1981).
Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. Acta Orthop Scand, 52, 155-70.
5. ALBREKTSSON T, ZARB G, WORTHINGTON P, ERIKSSON AR (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. Int J Oral Maxillofac Implants, 1, 11-25.

6. ALPAR B, LEYHAUSEN G, SAPOTNICK A, GUNAY H, GEURTSSEN W (1998). Nicotine-induced alterations in human primary periodontal ligament and gingiva fibroblast cultures. *Clin Oral Investig*, 2, 40-6.
7. ALTMAN RD, LOZADA CJ. Clinical features of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008:1703-10.
8. ARAUJO NM, CINTRA N and MALO P (2007) Periimplant maintenance of immediate function implants: A pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *International Journal of Dental Hygiene* 5: 87–94.
9. ASLAN M, SIMSEK G, DAYI E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *J Biomater Appl* 2006 Jan; 20 (3): 209-20.
10. ATES A, KINIKLI G, TURGAY G, DUMAN M. The efficacy of viscosupplementation therapy with sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis. *Turk J Geriatr* 2004; 7 (1): 21-24.
11. BARBER C, POWELL R, ELLIS A, HEWETT J. Comparing pain control and

ability to eat and drink with standard therapy vs gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapyinduced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2007 Apr; 15 (4): 427-440.

12. BARBER C, POWELL R, ELLIS A, HEWETT J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2007 Apr; 15 (4): 427-440.

13. BASHUTSKI JD, WANG HL (2007). Common implant esthetic complications. *Implant Dent*, 16, 340-8.

14. BASTOW ER, BYERS S, GOLUB SB, CLARKIN CE, PITSILLIDES AA, FOSANG AJ. Hyaluronan synthesis and degradation in cartilage and bone. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65:395413; PMID:17965830; <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-007-7360-z>

15. BEATRIZ de BRITO BEZERRA et all. Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical-size bone defects. *Clin Oral Impl. Res.* 23, 2012, 938–942.

16. BECKER, W., HUJOEL, P. P., BECKER, B. E., WILLINGHAM, H. (2000).
Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J Periodontol*,
71, 625-31.
17. BENLIDAYI ME., TATLI U., KURKCU M., UZEL A., OZTUNC H. (2012)
Comparison of Bovine-Derived Hydroxyapatite and Autogenous Bone for
Secondary Alveolar Bone Grafting in Patients With Alveolar Clefts.
Journal of Oral and Maxillofacial Surgery Volume 70, Issue 1, January 2012, Pages
e95–e102.
18. BERGLUNDH, T., ABRAHAMSSON, I., WELANDER, M., LANG, N. P.,
LINDHE, J. (2007). Morphogenesis of the peri-implant mucosa: an experimental
study in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 18, 1-8.
19. BERGLUNDH, T., PERSSON, L., KLINGE, B. (2002). A systematic review of
the incidence of biological and technical complications in implant dentistry
reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J Clin Periodontol*,
29 Suppl 3, 197-212; discussion 232-3.
20. BERTOLAMI CN and MESSADI DV (1994) The role of proteoglycans in hard
and soft tissue repair. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 5: 311–337.

21. BIRINCI B, OZTURK A, TABAK A, AKTEKIN CN A, KORKUSUZ P, KORKUSUZ F. Prostaglandin E2 and hyaluronic acid facilitates treatment of osteochondral defects. *Joint Dis Rel Surg* 2008; 19(2):78-83.
22. BJORNLAND T, GJAERUM AA, MOYSTAD A. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate. *J Oral Rehabil*, 2007 Aug; 34 (8): 583-9.
24. BOSTROM MPG, YANG X, KOUTRA I. Biologics in bone healing. *Curr Opin Orthop*, 2000;11:403- 412.
25. BRADT JH, MERTIG M, TERESIAK A, POMPE W. Biomimetic mineralization of collagen by combined fibril assembly and calcium phosphate formation. *Chem Mater* 1999; 11:2694-701; [http://dx.doi.org/ 10.1021/cm991002p](http://dx.doi.org/10.1021/cm991002p)
26. BRANDT KD, DIEPPE P, RADIN EL. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:531-59.
27. BRANEMARK PI, HANSSON BO, ADELL R, BREINE U, LINDSTROM J, HALLEN O, OHMAN A. (1977). Osseointegrated implants in

- the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10year period. Scand J Plast Reconstr Surg Suppl, 16, 1-132.
28. BRANEMARK R, OHRNELL LO, NILSSON P, THOMSEN P. (1997).
Biomechanical characterization of osseointegration during healing: an experimental in vivo study in the rat. Biomaterials, 18, 969-78.
29. BREEDVELD FC. Osteoarthritis- the impact of a serious disease. Rheudisease. Rheumatology (Oxford) 2004; 43 (Suppl.1):i4
30. BRISMAN DL (1996). The effect of speed, pressure, and time on bone temperature during the drilling of implant sites. Int J Oral Maxillofac Implants, 11, 35-7.
31. BROCARD D, BARTHET P, BAYSSE E, DUFFORT JF, ELLER P, JUSTUMUS P, MARIN P, OSCABY F, SIMONET T, BENQUE E, BRUNEL G. (2000). A multicenter report on 1,022 consecutively placed ITI implants: a 7-year longitudinal study. Int J Oral Maxillofac Implants, 15, 691-700.
32. BACKWATER J, GLIMCHER M, COOPER R. Skeletal Growth and Development: Clinical Issues and Basic Science Advances. 1st Ed. River Road

- Rosemont, Illinois: American Academy of Orthopaedic Surgeons Press: 1998.
33. BUSER D, BROGGINI N, WIELAND M, SCHENK RK, DENZER AJ, COCHRAN DL, HOFFMANN B, LUSSI A, STEINEMANN SG. (2004). Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res*, 83, 529-33.
34. BUSER D, MERICSKE-STERN R, BERNARD JP, BEHNEKE A, BEHNEKE N, HIRT HP, BELSER UC, LANG NP. (1997). Longterm evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res*, 8, 161-72.
35. CANALIS E, DELANY AM (2002). Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci*, 966, 73-81.
36. CAPLAN AI. Cartilage begets bone versus endochondral myelopoiesis. *Clin Orthop*, 1990;261:257- 267.
37. CASTANEDA S, LARGO R, CALVO E, RODRIGUEZ- SALVANE F, MARCOS ME, DIAZ - CURIEL M, HERRERO - BEAUMONT G. (2006) Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. *Skeletal Radiol* 35: 34-41.

38. CHAPMAN RJ, KIRSCH A. (1990). Variations in occlusal forces with a resilient internal implant shock absorber. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 5, 369-74.
39. COWIN S. Properties of cortical bone and theory of bone remodelling. *J Biomech*, 1990;2:119-153.
40. CUI FZ, DU C, SU XW, ZHU XD, ZHAO NM. Biodegradation of a nano-hydroxyapatite/collagen composite by peritoneal monocyte-macrophages. *Cells Mater* 1996; 6:31-44.
41. DEE KC, ANDERSON TT, BIZIOS R. Osteoblast population migration characteristics on substrates modified with immobilized adhesive peptides. *Biomaterials* 1999; 20:221-7; PMID:10030598; [http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612\(98\)00161-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(98)00161-6)
42. DU C, CUI FZ, FENG QL, ZHU XD, GROOT K. Tissue response to nano-hydroxyapatite/collagen composite implants in marrow cavity. *J Biomed Mater Res* 1998; 42:540-8; PMID:9827677; [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(19981215\)42:4,540::AID-JBM9.3.0.CO;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(19981215)42:4,540::AID-JBM9.3.0.CO;2-2)
43. DUYCK J, NAERT I. (1998). Failure of oral implants: aetiology, symptoms

- and influencing factors. *Clin Oral Investig*, 2, 102-14.
44. ECKERT SE, MERAW SJ, CAL E, OW RK. (2000). Analysis of incidence and associated factors with fractured implants: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 15, 662-7.
45. EDER A, WATZEK G. (1999). Treatment of a patient with severe osteoporosis and chronic polyarthritis with fixed implant-supported prosthesis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14, 587-90.
46. EDGERTON M, LEVINE MJ. (1993). Biocompatibility: its future in prosthodontic research. *J Prosthet Dent*, 69, 406-15.
47. ENGEL E, GOMEZ-ROMAN G, AXMANN-KRCMAR D. (2001). Effect of occlusal wear on bone loss and Periotest value of dental implants. *Int J Prosthodont*, 14, 444-50.
48. ERIKSSON AR, ALBREKTSSON T. (1983). Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent*, 50, 101-7.

49. ESPOSITO M, HIRSCH JM, LEKHOLM U, THOMSEN P. (1998).
Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I).
Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci*, 106, 527-51.
50. FRIEDENSTEIN AJ. Determined and inducible osteogenic precursor cells. In:
Hand Tissue Growth , Repair and Remineralization. 1973.
51. FRIEDLAENDER GE, TROSS RB, DOGANIS AC, KIRKWOOD JM, BARON
R. (1984). Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate
and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surg Am*, 66,
602-7.
52. GERWIN N, HOPS C, LUCKE A. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis.
Adv Drug Deliv Rev 2006 May 20; 58 (2): 226-42.
53. GILSANZ V, ROE TF, GIBBENS DT, SCHULZ EE, CARLSON ME,
GONZALEZ O, BOECHAT MI. (1988) Effect of sex steroids on peak bone
density of growing rabbits. *Am J Physiol* 255: E416-E421.
54. GITTELSON GL. (2002). Vertical dimension of occlusion in implant dentistry:
significance and approach. *Implant Dent*, 11, 33-40.
55. GONZALEZ YM, DE NARDIN A, GROSSI SG, MACHTEI EE,

- GENCO RJ, DE NARDIN E. (1996). Serum cotinine levels, smoking, and periodontal attachment loss. *J Dent Res*, 75, 796-802.
56. GOODACRE CJ, BERNAL G, RUNGCHARASSAENG K, KAN JY. (2003). Clinical complications with implants and implant prostheses. *J Prosthet Dent*, 90, 121-32.
57. GOODACRE CJ, KAN JY, RUNGCHARASSAENG K. (1999). Clinical complications of osseointegrated implants. *J Prosthet Dent*, 81, 537-52.
58. GRANT BT, AMENEDO C, FREEMAN K, KRAUT RA. (2008). Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 66, 22330.
59. GREENSTEIN G, CAVALLARO J, ROMANOS G, TARNOW D. (2008). Clinical recommendations for avoiding and managing surgical complications associated with implant dentistry: a review. *J Periodontol*, 79, 1317-29.
60. GROSSNER-SCHREIBER B, TUAN RS. (1991). [The influence of the titanium implant surface on the process of osseointegration]. *Dtsch Zahnarzt Z*, 46, 691-3.

61. GUARDA-NARDINI L, STIFANO M, BROMBIN C, SALMASO L, MANFREDINI D. A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 14-22.
62. HEPGULER S, AKKOC YS, PEHLIVAN M, OZTURK C, CELEBI G, SARACOGLU A, OZPINAR B. The efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with reducing displaced disc of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil* 2002 Jan; 29 (1): 80-6.
63. HEYDENRIJK K, MEIJER HJ, VAN DER REIJDEN WA, RAGHOEBAR GM, VISSINK A, STEGENGA B. (2002). Microbiota around root-form endosseous implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 17, 829-38.
64. HOFFMANN O, ANGELOV N. Osseointegration of Zirconia Implants with Different Surface Characteristics: An Evaluation in Rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2012; 27: 352-58.
65. HOYER SA, STANFORD CM, BURANADHAM S, FRIDRICH T, WAGNER J, GRATTON D. (2001). Dynamic fatigue properties of the 84 dental

- implant-abutment interface: joint opening in wide-diameter versus standard-diameter hex-type implants. *J Prosthet Dent*, 85, 599-607.
66. HUANG L, CHENG YY, KOO PL, LEE KM, QIN L, CHENG JC, et al. The effect of hyaluronan on osteoblast proliferation and differentiation in rat calvarial-derived cell cultures. *J Biomed Mater Res A* 2003; 66:880-4; PMID:12926041; <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.10535>
67. HUGOSON A, LAURELL L. (2000). A prospective longitudinal study on periodontal bone height changes in a Swedish population. *J Clin Periodontol*, 27, 665-74.
68. HUNTER DJ, McDOUGALL JJ, KEFE FJ. The symptoms of osteoarthritis and genesis pain. *Med Clin N Am* 2009;93(1):83-100.
69. IGLESIAS PH, TORRES-LAGARES D, GUTIERREZ-PEREZ JL. Evaluation of the clinical behaviour of a polyvinylpyrrolidone and sodium hyalonurate gel (Gelclair) in patients subjected to surgical treatment with CO2 laser. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006 Jun; 35 (6): 514-7.
70. JISANDER S, GRENTHE B, ALBERIUS P. (1997). Dental implant survival in

- the irradiated jaw: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 12, 643-8.
71. JOHNSON ME, MURPHY J, BOULTON M. Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.2006;244:109-112.
72. JOKSTAD A, BRAEGGER U, BRUNSKI JB, CARR AB, NAERT I, WENNERBERG A. (2003). Quality of dental implants. *Int Dent J*, 53, 409-43.
73. JONES JD, LUPORI J, VAN SICKELS JE, GARDNER W. (1999). A 5-year comparison of hydroxyapatite-coated titanium plasma-sprayed and titanium plasma-sprayed cylinder dental implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 87, 649-52.
74. JORDAN JM. Epidemiology and classification of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Winblatt ME, Weisman MH (Eds). *Rheumatology*. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008, pp 1691-701.
75. JUNG RE, PJETURSSON BE, GLOSSER R, ZEMBIC A, ZWAHLEN M, LANG NP. (2008). A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res*, 19, 119-30.

76. KARATAS M. Osteoartrit Varyantları ve Sekonder Osteoartrit. Türk Geriatri Dergisi 2011; 14,Özel Sayı 1:19-30
77. KAUKINEN JA, EDGE MJ, LANG BR. (1996). The influence of occlusal design on simulated masticatory forces transferred to implantretained prostheses and supporting bone. J Prosthet Dent, 76, 50-5.
78. KERATIN RZ (2001). Current applications of computerized occlusal analysis in dental medicine. Gen Dent, 49, 521-30.
79. KIM JJ, SONG HY, AMARA HB, et al. (2016) Hyaluronic Acid Improves Bone Formation in Extraction Sockets With Chronic Pathology: A Pilot Study in Dogs. Journal of Periodontology; Copyright 2016 DOI: 10.1902/jop.2016.150707
80. KLINEBERG I, MURRAY G. (1999). Osseoperception: sensory function and proprioception. Adv Dent Res, 13, 120-9.
81. LAI QG, YUAN KF, XU X, LI D, LI GJ, WEI FL, YANG FL, YANG ZJ, LUO SL, TANG XP. (2011) Transcription factor osterix modified bone marrow mesenchymal stem cells enhance callus formation during distraction osteogenesis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology Volume 111, Issue 4, April 2011, Pages 412–419.

82. LAPCIK L et al. Hyaluronan: preparation, structure, properties, and applications. *Chemical Reviews*.1998;98:2663-2684.
83. LAURENT GJ. (1987). Dynamic state of collagen: pathways of collagen degradation in vivo and their possible role in regulation of collagen mass. *Am J Physiol*, 252, C1-9.
84. LAYMAN DL, ARDOIN RC. An in vitro system for studying osteointegration of dental implants utilizing cells grown on dense hydroxyapatite disks. *J Biomed Mater Res* 1998; 40:282-90; PMID:9549623; [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199805\)40:2,282::AID-JBM13.3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199805)40:2,282::AID-JBM13.3.0.CO;2-O)
85. LAZNER F, GOWEN M, PAVASOVIC D, KOLA I. (1999). Osteopetrosis and osteoporosis: two sides of the same coin. *Hum Mol Genet*, 8, 1839-46.
86. LE COZ J. *Traite de mesotherapie*. In: Masson JC. Paris, Academic, 2004. p. 1-248.
87. LEE JH, JUNG JY, BANG D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral

- ulcers of Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 May; 22 (5): 590-5.
88. LEGEROS RZ, CRAIG RG. (1993). Strategies to affect bone remodeling: osteointegration. *J Bone Miner Res*, 8 Suppl 2, S583-96.
89. LEIBASCHOFF G, STEINER D. Mesotherapy in the Treatment of Cellulite. Goldman MP, Bacci PA, Leibaschoff G, Hexsel D, Angelini F. *Cellulite: Pathophysiology and Treatment*. 1st Ed. New York: Taylor & Francis Group; 2006. p.263-286.
90. LINDEN RW, MILLAR BJ. (1988). The response characteristics of mechanoreceptors related to their position in the cat canine periodontal ligament. *Arch Oral Biol*, 33, 51-6.
91. LINDHE J, KARRING T, LAN NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4th Ed., Oxford: Blackwell Publishing Company, 2003.
92. LOBBEZOO F, VAN DER ZAAG J, NAEIJE M. (2006). Bruxism: its multiple causes and its effects on dental implants - an updated review. *J Oral Rehabil*, 33, 293-300.
93. LUMBIKANONDA N, SAMMONS R. (2001). Bone cell attachment to dental

- implants of different surface characteristics. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 16, 627-36.
94. MANZANARES D, MONZON ME, SAVANI RC, et al. (2007) Apical oxidative hyaluronan degradation stimulates airway ciliary beating via RHAMM and RON. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 37: 160–168.
95. MARTINEZ H, DAVARPANA M, MISSIKA P, CELLETTI R, LAZZARA R. (2001). Optimal implant stabilization in low density bone. *Clin Oral Implants Res*, 12, 423-32.
96. MARTINIÁKOVÁ M, OMELKA R, CHRENEK P, RYBÁN L, PARKANYI V, GROSSKOPF B, VONDRAKOVÁ M, BAUEROVÁ M. (2005) Changes of femoral bone tissue microstructure in transgenic rabbits. *Folia Biol (Praha)* 51: 140-144.
97. MATARASSO A, PFEIFER TM. Mesotherapy for body contouring. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 1420–4.
98. MEFFERT RM, BLOCK MS, KENT JN. What is osseointegration? *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1987;7(4):9-21.
99. MICHAEL JW, SCHLUTER-BRUST KU, EYSEL P. The epidemiology, etiology,

- diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(9):152-62
100. MISCH, C. E. 2007. *Contemporary Implant Dentistry*, St. Louis, Mosby.
101. MISCH CE, PEREL ML, WANG HL, SAMMARTINO G, GALINDO-MORENO P, TRISI P, STEIGMANN M, REBAUDI A, PALT I A, PIKOS MA, SCHWARTZ-ARAD D, CHOUKROUN J, GUTIERREZ-PEREZ JL, MARENZI G, VALAVANIS DK. (2008). Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant Dent*, 17, 515.
102. MISCH K, WANG HL. (2008). Implant surgery complications: etiology and treatment. *Implant Dent*, 17, 159-68.
103. MIZUNO M, FUJISAWA R, KUBOKI Y. Type I collagen-induced osteoblastic differentiation of bone-marrow cells mediated by collagen α 2 β 1 integrin interaction. *J Cell Physiol* 2000;184:207–213.
104. MOMBELLI A. (1997). Etiology, diagnosis, and treatment considerations in peri-implantitis. *Curr Opin Periodontol*, 4, 127-36.

105. MORRA M, CASSINELLI C, CASCARDO G, FINI M, GIAVARESI G, GIARDINO R. Covalently-linked hyaluronan promotes bone formation around Ti implants in a rabbit model. *J Orthop Res* 2009; 27:657-63; PMID:18991337; <http://dx.doi.org/10.1002/jor.20797>
106. MOUNTZIARIS PM, KRAMER PR, MIKOS AG. Emerging intra-articular drug delivery systems for the temporomandibular joint. *Methods* 2009 Feb; 47 (2): 134-40.
107. MOYSTAD A, MORK-KNUTSEN BB, BJORNLAND T. Injection of sodium hyaluronate compared to a corticosteroid in the treatment of patients with temporomandibular joint osteoarthritis: a CT evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 Feb; 105 (2): 53-60.
108. MUHLEMANN HR. (1967). Tooth mobility: a review of clinical aspects and research findings. *J Periodontol*, 38, Suppl:686-713.
109. NAKASE T, KANEKO M, TOMITA T, MYOUI A, ARIGA K, SUGAMOTO K, et al. Immunohistochemical detection of cathepsin D, K, and L in the process of endochondral ossification in the human. *Histochem Cell Biol* 2000; 114:21-7;

- PMID:10959819.
110. NANCY A, WHITSON SW, BIANCO P. Bone. In: Antonio Nanci Ed. Ten Cate's Oral Histology, St. Louis, Missouri: Mosby Inc; 2003:111-145.
111. NEYT JG, BUCKWALTER JA, CARROLL NC (1998) Use of animal models in musculoskeletal research. Iowa Orthop J 18: 118-123.
112. NOLAN A, BAILLIE C, BADMINTON J, RUDRALINGHAM M, SEYMOUR RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 2006 Sep; 35 (8): 461-5.
113. OLSON JW, SHERNOFF AF, TARLOW JL, COLWELL JA, SCHEETZ JP, BINGHAM SF. (2000). Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study. Int J Oral Maxillofac Implants, 15, 811-8.
114. O'MAHONY AM, WILLIAMS JL, KATZ JO, SPENCER P. (2000). Anisotropic elastic properties of cancellous bone from a human edentulous mandible. Clin Oral Implants Res, 11, 415-21.
115. O'MAHONY A, BOWLES Q, WOOLSEY G, ROBINSON SJ, SPENCER P. (2000). Stress distribution in the single-unit osseointegrated dental implant: finite

- element analyses of axial and offaxial loading. *Implant Dent*, 9, 207-18.
116. O'MAHONY A, MACNEILL SR, COBB CM. (2000). Design features that may influence bacterial plaque retention: a retrospective analysis of failed implants. *Quintessence Int*, 31, 249-56.
117. O'ROARK WL. (1997). Survival rate of dental implants: an individual practitioner's anecdotal review of 25 years of experience. *J Oral Implantol*, 23, 90-103.
118. PARK SH, WANG HL. (2005). Implant reversible complications: classification and treatments. *Implant Dent*, 14, 211-20.
119. PEAT G, McCARNEYR, CROFT P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001;60:91-7
120. PIATTELLI A, SCARANO A, BALLERI P, FAVERO GA. (1998). Clinical and histologic evaluation of an active "implant periapical lesion": a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 13, 713-6.
121. PIATTELLI A, SCARANO A, BALLERI P, FAVERO GA. (1998). Clinical and

- histologic evaluation of an active "implant periapical lesion": a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 13, 713-6.
122. PICTON DC, WILLS DJ. (1978). Viscoelastic properties of the periodontal ligament and mucous membrane. *J Prosthet Dent*, 40, 26372.
123. PIERSCHBACHER MD, RUOSLAHTI E. Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature* 1984; 309: 30-3; PMID:6325925; <http://dx.doi.org/10.1038/309030a0>
124. PILLIAR RM, DEPORTER DA, WATSON PA., VALIQUETTE N. (1991). Dental implant design--effect on bone remodeling. *J Biomed Mater Res*, 25, 467-83.
125. PILLONI A, GEORGE W. Bernard. The effect of hyaluronan on mouse intramembranous osteogenesis in vitro. *Cell Tissue Res* (1998) 294:323-333.
126. PIRNAZAR P, WOLINSKY L, NACHNANI S, HAAKE S, PILLONI A, BERNARD GW. Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *J Periodontol* 1999 Apr; 70 (4): 370-4.

127. PISTOR M. *Mèsothérapie pratique*. 1st ed. Paris: Masson; 1998. p.7-202.
128. PJETURSSON BE, TAN K, LANG NP, BRAGGER U, EGGER M, ZWAHLEN M. (2004). A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res*, 15, 667-76.
129. POLACK FM. Healon (Na Hyaluronate): A review of the literature. *Cornea*. 1986;5:81-93.
130. PROUSSAEFS P, LOZADA J, OJANO M. (2001). Histologic evaluation of threaded HA-coated root-form implants after 3.5 to 11 years of function: a report of three cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 21, 21-9.
131. RABEL A, KOHLER SG, SCHMIDT-WESFHAUSEN AM. (2007). Clinical study on the primary stability of two dental implant systems with resonance frequency analysis. *Clin Oral Investig*, 11, 257-65.
132. RAMMELT S, HECK C, BERNHARDT R, BIERBAUM S, SCHARNWEBER D, GOEBBELS J, et al. In vivo effects of coating loaded and unloaded Ti implants with collagen, chondroitin sulfate, and hydroxyapatite in the sheep tibia. *J Orthop Res* 2007; 25:1052-61; PMID: 17457829

133. RAMMELT S, ILLERT T, BIERBAUM S, SCHARNWEBER D, ZWIPP H, SCHNEIDERS W. Coating of titanium implants with collagen, RGD peptide and chondroitin sulfate. *Biomaterials* 2006; 27:5561-71; PMID:16879866;
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.06.034>
134. REDDY MS, MAYFIELD-DONAHOO T, VANDERVEN FJ, JEFFCOAT MK. (1994). A comparison of the diagnostic advantages of panoramic radiography and computed tomography scanning for placement of root form dental implants. *Clin Oral Implants Res*, 5, 22938.
135. REDLICH M, REICHENBERG E, HARARI D, ZAKS B, SHOSHAN S, PALMON A. (2001). The effect of mechanical force on mRNA levels of collagenase, collagen type I, and tissue inhibitors of metalloproteinases in gingivae of dogs. *J Dent Res*, 80, 2080-4.
136. REITZ JV. (1994). Lingualized occlusion in implant dentistry. *Quintessence Int*, 25, 177-80.
137. ROBERTS, W. E., SIMMONS, K. E., GARETTO, L. P., DECASTRO, R. A. (1992). Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for

- osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dent*, 1, 11-21.
138. RODAN GA. Introduction to bone biology. *Bone*, 1992;13:3-6.
139. ROMEO U, LIBOTTE F, PALAIA G, et al. (2014) Oral soft tissue wound healing after laser surgery with or without a pool of amino acids and sodium hyaluronate: A randomized clinical study. *Photomedicine and Laser Surgery* 32: 10–16.
140. ROSENBAUM D, PERIC S, HOLECEK M et al. Hyaluronan in radiation-induced lung disease in rat. *Radiat Res*. 1997;147:585-591.
141. RUBIN C, SUN YQ, HADJIARGYROU M, MCLEOD K. (1999). Increased expression of matrix metalloproteinase-1 in osteocytes precedes bone resorption as stimulated by disuse: evidence for autoregulation of the cell's mechanical environment? *J Orthop Res*, 17, 354-61.
142. SANTAVIRTA S, TAKAGI M, GOMEZ-BARRENA E, NEVALAINEN J, LASSUS J, SALO J, KONTTINEN YT. (1999). Studies of host response to orthopedic implants and biomaterials. *J Long Term Eff Med Implants*, 9, 67-76.
143. SASAKI T and WATANABE C Stimulation of Osteoinduction in Bone Wound Healing by High-Molecular Hyaluronic Acid. *Bone*, Vol. 16, No. 1 January 1995.

144. SATO S, OGURI S, YAMAGUCHI K, KAWAMURA H, MOTEGI K. Pumping injection of sodium hyaluronate for patients with non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint: two year follow-up. *J Craniomaxillofac Surg* 2001 Apr; 29 (2): 89-93.
145. SATO S, RAHEMTULLA F, PRINCE CW, TOMANA M, BUTLER WT. Proteoglycans of adult bovine compact bone. *Connect Tissue Res* 1985; 14:65-75; PMID:2934215; <http://dx.doi.org/10.3109/03008208509089844>
146. SCACCHI M, MERZ BR, SCHAR AR. (2000). The development of the ITI DENTAL IMPLANT SYSTEM. Part 2: 1998-2000: Steps into the next millennium. *Clin Oral Implants Res*, 11 Suppl 1, 22-32.
147. SCHNEIDERS W, REINSTORF A, POMPE W, GRASS R, BIEWENER A, HOLCH M, et al. Effect of modification of hydroxyapatite/collagen composites with sodium citrate, phosphoserine, phosphoserine/RGD-peptide and calcium carbonate on bone remodelling. *Bone* 2007; 40:1048-59; PMID:17223400; <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2006.11.019>,
148. SCHULZ MC, KORN P, MAI U, ECKELT D. (2013) Coating with artificial

- matrices from collagen and sulfated hyaluronan influences the osseointegration of dental implants. *J Mater Sci: Mater Med* (2014) 25:247–258 DOI 10.1007/s10856-013-5066-3.
149. SCHWARTZ Z, GOLDSTEIN M, RAVIV E, HIRSCH A, RANLY DM, BOYAN BD. Clinical evaluation of demineralized bone allograft in a hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: a computed tomography and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res* 2007 Apr; 18 (2): 204-11.
150. SCHWARTZ Z, GOLSTEIN M, RAVIV E,HIRSCH A.et all. Clinical evaluation of demineralized bone allograft in a hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: a computed tomography and histomorphometric study. *Clin. Oral Impl. Res.* doi: 10.1111/j.1600-0501.2006.01303.x
151. SCHWARTZ-ARAD D, SAMET N, MAMLIDER A. (2002). Smoking and complications of endosseous dental implants. *J Periodontol*, 73, 153-7.
152. SCHWARZ, M. S. (2000). Mechanical complications of dental implants. *Clin Oral Implants Res*, 11 Suppl 1, 156-8.
153. SCOTT JE, CUMMINGS C, BRASS Aet al.Secondary and tertiary structures of

- hyaluronan in aqueous solution, investigated by rotary shadowing-electron microscopy and computer simulation. *Biochem J.* 1991;274:699-705.
154. SENNERBY L, THOMSEN P, ERICSON L, LARS E. (1992) A Morphometric and Biomechanic Comparison of Titanium Implants Inserted in Rabbit Cortical and Cancellous Bone. *Spring*1992, Vol. 7 Issue 1, p151-167.
155. SERDAROĞLU S, KUTLUBAY Z. Mezoterapi. In:Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji.* 3. Baskı. İstanbul:Nobel 2008; p.2357-2365.
156. SMITH DE, ZARB GA. (1989). Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent,* 62, 567-72.
157. SNAUWAERT K., DUYCK J, VAN STEENBERGHE D, QUIRYNEN M, NAERT I. (2000). Time dependent failure rate and marginal bone loss of implant supported prostheses: a 15-year follow-up study. *Clin Oral Investig,* 4, 13-20.
158. STADLINGER B, HINTZE V, BIERBAUM S, MOLLER S, SCHULZ MC, MAI R, et al. Biological functionalization of dental implants with collagen and glycosaminoglycans-A comparative study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2011; 100B:331-41; PMID:22102613; <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.31953>

159. SUN TS, GUAN K, SHI SS, ZHU B, ZHENG YJ, CUI FZ, ZHANG W, LIAO SS. Effect of nano-hydroxyapatite/collagen composite and bone morphogenetic protein-2 on lumbar intertransverse fusion in rabbits. Europe PMC [2004, 7(1): 18-24].
160. SZCZOTKA-FLYNN LB. Chemical properties of contact lens rewetter. Contact LensSpectrum.2006(4).
161. SZMUKLER-MONCLER S, SALAMA H, REINGEWIRTZ Y, DUBRUILLE JH. (1998). Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: review of experimental literature. J Biomed Mater Res, 43, 192-203.
162. TIPTON DA, DABBOUS MK. (1995). Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. J Periodontol, 66, 1056-64.
163. TOKGOZ G. Romatoid Artrit: Patogenez-Patoloji . Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol 2001;1(1):1-3
164. TOLMAN DE, LANEY WR. (1992). Tissue-integrated prosthesis

- complications. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 7, 477-84.
165. TONETTI MS. (1998). Risk factors for osseodisintegration. *Periodontol* 2000, 17, 55-62.
166. TONETTI MS., SCHMID J. (1994). Pathogenesis of implant failures. *Periodontol* 2000, 4, 127-38.
167. VALERIO CERELLI et al. Use of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid in the Loss of Substance with Bone Exposure. *ADV SKIN WOUND CARE* 2011;24:176–181.
168. VEIS AA, TRISI P, PAPPADIMITRIOU S, TSIRLIS A, PARISSIS N, DESIRIS A, LAZZARA RJ. (2004) Osseointegration of Osseotite® and machined titanium implants in autogenous bone graft. *Clinical oral implants research*. Volume 15, Issue 1 February 2004 Pages 54–61.
169. VISCH LL, VAN WAAS MA, SCHMITZ PI, LEVENDAG PC. (2002). A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients. *J Dent Res*, 81, 856-9.
170. WANG X, MABREY JD, AGRAWAL CM (1998) An interspecies comparison

- of bone fracture properties. *Biomed Mater Eng* 8: 1-9.
171. WATANABE F, HATA Y, MATAGA I, YOSHIE S. (2002). Retrieval and replacement of a malpositioned dental implant: a clinical report. *J Prosthet Dent*, 88, 255-8.
172. WEIN RO, McGARY CT, DOERR TD, POPAT SR, HOWARD JL, WEIGEL JA. Hyaluronan and its receptors in mucoepidermoid carcinoma. *Head Neck* 2006 Feb; 28 (2): 176-81.
173. WEINBERG LA. (1998). Reduction of implant loading using a modified centric occlusal anatomy. *Int J Prosthodont*, 11, 55-69.
174. XING R, CHANG S, LI J, LI H, HAN Z. Serum hyaluronan levels in oral cancer patients. *Chin Med J (Engl)* 2008 Feb 20; 121 (4): 327-30.
175. YEUNG RW, CHOW RL, SAMMAN N, CHIU K. Short-term therapeutic outcome of intraarticular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 Oct; 102 (4): 453-61.
176. YUHARA S, KASAGI S, INOUE A, OTSUKA E, HIROSE S, HAGIWARA H.

- (1999). Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. *Eur J Pharmacol*, 383, 387-93.
177. ZANCHETTA P, LAGARDE N, UGUEN A, MARCORELLES P .
Mixture of hyaluronic acid, chondroitin 6 sulphate and dermatan sulphate used to completely regenerate bone in rat critical size defect model. *J Craniomaxillofac Surg* 2012 Dec 30;40(8):783-7. Epub 2012 Mar 30.
178. ZARB GA, ABREKTSSON T. (1991). Osseointegration: A requiem for the periodontal ligament? *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 11, 88-91.
179. ZHANG W, MOSKOWITZ RW, NUKIG, ABRAMSON S, ALTMAN RD, ARDEN N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:981-1000
180. ZREIQAT H, AKIN FA, HOWLETT CR, MARKOVIC B, HAYNES D, LATEEF S, et al. Differentiation of human bonederived cells grown on GRGDSP-peptide bound titanium surfaces. *J Biomed Mater Res A* 2003; 64: 105-13

ÖZGEÇMİŞ

1. BİREYSEL BİLGİLER

ADI: Mürüde

SOYADI: Yazan

DOĞUM YERİ / TARİHİ: Çankaya / 01.09.1989

UYRUĞU: TC

ADRES: Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

CEP TELEFONU: 05077763082

MAİL ADRESİ: murudeyazan@hotmail.com

MEZUNİYET VE EĞİTİM: Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

2007-2012

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

2012-

ROTASYONLAR:

1. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak- Burun- Boğaz Anabilim Dalı
2. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
3. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

4. Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı
5. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

2. ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

1. Ağız Çene Yüz Cerrahisi Birliği Derneği

3. ULUSAL VE ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA YAPILAN SUNUM VE BİLDİRİLER

1. YAZAN M, KOÇYİĞİT ID, ATIL F, TEKİN U. A novel experimental model for dental implant research. ACBID 8th International Congress 28 May-1 June, Antalya, Turkey, 2014. Sözlü sunum
2. YAZAN M, KOÇYİĞİT ID, TEKİN U, ATIL F. Accidentally finding of uncommon nasal entity: A case report. ACBID 8th International Congress 28 May-1 June, Antalya, Turkey, 2014. Poster sunumu
3. ATIL F, KOCYIGIT ID, YAZAN M, ADISEN MZ, YILMAZ IO, YILDIRIM B
Uncommon foreign body reaction mimicking incisive canal cyst: a case report, ACBID 2013 7th International Congress Antalya, Turkey. Poster sunumu

4. KOCYIGIT ID, SUER BT, YAZAN M, ATIL F, TEKİN U, KUŞKAYA FŞ. Kissing molars: Complication risk assessment. ACBID 2013 7th International Congress Antalya, Turkey. Poster sunumu
5. ATIL F, YAZAN M, KOCYIGIT ID, TEKİN U. Squamous cell carcinoma in the maxilla with aggressive resorption. ACBID-BAOMS 2014 International Congress İstanbul, Turkey. Poster sunumu.
6. ATIL F, YAZAN M, KOCYIGIT ID, ADIŞEN Z, YILMAZ İÖ. Uncommon foreign body reaction mimicking incisive canal cyst: a case report. ACBID 2013 7th International Congress Antalya, Turkey. Poster sunumu
7. YAZAN M, ATIL F, KOCYIGIT ID, TEKİN U. Spontaneous healing of noncontinuity defect of stage 3 MRONJ mandible. ACBID 2016 10th International Congress Antalya, Turkey. Poster sunumu.
8. YAZAN M, KOCYIGIT ID, ATIL F, TEKİN U. Mandibular angle fracture: a rare complication of harvesting ramus bone block graft. ACBID-BAOMS 2014 International Congress İstanbul, Turkey. Poster sunumu.

4. ULUSAL VE ULUSLARARASI YAYINLAR

1. YAZAN M, ATIL F, KOÇYİĞİT ID, TEKİN U, TUZ HH, MISIRLIOĞLU M. Spontaneous Healing of Mandibular Noncontinuous Defect Caused by Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Craniofac Surg. 2016 Jun; 27(4):e390-2. doi: 10.1097/SCS.0000000000002665.

2. ATIL F, KOÇYİĞİT ID, SUER BT, ALP YE, YAZAN M, TEKİN U, TUZ HH. Clinical Evaluation of the Use of Tibial Bone Grafting in Dentoalveolar Reconstructive Surgery. Med Princ Pract 2016;25:72-78 (DOI:10.1159/000440998)
3. TAŞKALDIRAN A, YAZAN M, KOÇYİĞİT ID, ATIL F, TEKİN U, TUZ HH, BOZDOĞAN Ö. Ameloblastik fibroma, İki olgu sunumu; Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi ; A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg. 42(1) 35a-39, 2015

5. KONGRE, SEMPOZYUM VE KURS KATILIMLARI

1. Aynı günde sabit dişler: All on four concept: Cerrahi ve Protetik Yaklaşımlar Kursu 2013, Ankara, Türkiye
2. ITI İmplant cerrahisinde güncel yaklaşımlar 2013, Ankara, Türkiye
3. Temporomandibular eklem sempozyumu 2014, Kırıkkale, Türkiye
4. Hands on course model surgery for orthognathic planning 2014, ACBID, Antalya, Türkiye
5. Diş hekimliğinde karşılaşılabilecek acil durumlar 2014, Kırıkkale, Türkiye
6. 21 st International conference on oral and maxillofacial surgery 2013, Barselona, İspanya
7. Deney hayvanları kullanım sertifikası 2015, Kırıkkale, Türkiye
8. İş güvenliği kursu sertifikası 2015, Kırıkkale, Türkiye
9. Zigomatik implant uygulamaları 2015, İstanbul, Türkiye

10. Dentimplant eğitim semineri 2016, Samsun, Türkiye

11. Diş hekimliğinde botoks: klinik yaklaşımlar 2015, Ankara, Türkiye