

‘NAZLI AYŞEŞEK’

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

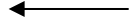
İSTANBUL-2021

← Nazlı Ayşeşek

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



DOKTORA TEZİ



2021



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

DOKTORA TEZİ

**BOR İLE MODİFİYE EDİLMİŞ TİTANYUM İMPLANT
YÜZEYLERDE OSSEOİNTEGRASYONUN DENEYSEL
OLARAK İNCELENMESİ**

NAZLI AYŞEŞEK

**DANIŞMAN
PROF. DR. SELİM ERSANLI**

**ORAL İMPLANTOLOJİ ANABİLİM DALI
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

İSTANBUL-2021

İTHAF

Eşime ve Oğlum Dora' ya ithaf ediyorum...



TEŞEKKÜR

İlk olarak, doktora eğitimim boyunca bana yol gösteren, değer veren, ihtiyaç duyduğum her anda hiçbir desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Selim Ersanlı' ya, aynı zamanda kendi öğrencileriymişim gibi benimle ilgilenen, bilgilerini sakınmayan ve proje sürecimde, tez yazım sürecimde ve yayın hazırlama sürecimde gece gündüz benimle ilgilenen değerli hocalarım Doç. Dr. Nilüfer Bölükbaşı Balcıoğlu ve Prof. Dr. Volkan Arısan' a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca, doktoramın devam ettiği sürede değerli eğitimlerinden dolayı Prof. Dr. Serdar Yalçın, Prof. Dr. Ayşe Cansu Başeğmez, Doç. Dr. Sinem Yenyol, Dr. Öğr. Üyesi Alper Gültekin, Araş. Gör. Dt. Çağlar Çınar ve Araş. Gör. Dt. Alper Sağlanmak' a;

Başta deneylerim ve yine tüm tez hazırlama sürecimde manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim Dok. Öğr. Dt. Mehmet Sefa Hacıbektaşoğlu, Dok. Öğr. Dt. Onur Güneş' e ve birlikte uzun yıllar birçok anı paylaştığımız tüm doktora öğrencisi arkadaşlarıma ve İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral İmplantoloji Anabilim Dalı' nın tüm personeline;

Ayrıca, doktora sürecimin her anında emekli olduktan sonra dahi yanımda olup desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Şebnem Mozioglu' na;

Ayrıca, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tümör Patolojisi ve Sitoloji Bölümü Doç. Dr. Merva Soluk Tekkeşin' e histolojik ve histomorfometrik analizleri için;

Kemik işaretleme markerlarının hazırlanmasına katkıları için İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü' nde görev alan Öğr. Gör. Gizem Yıldırım Baştemur;

İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi Fizik Bölümü, Prof. Dr. Ayşe Erol ve Dr. Öğr. Üyesi Furkan Kuruoğlu' na bilimsel çalışmamı güçlendiren yüzey karakterizasyonu işlemlerim için;

İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi, Mühendislik fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği' nde görev alan Prof. Dr. İlven Mutlu' ya yüzey kaplamalarımı hazırladığı için;

Projemde incelediğimiz yüzeylerimi titizlikle hazırlayan ve bu süreçte bana sağladığı tüm destekten dolayı Sayın Ediz Yavaş'a ve Noble İmplant Tic. Ltd. Şti.' ye;

Teşekkür ediyorum.

Son olarak ise; doktora sürecime başlamam ile yollarımızın kesiştiği ve doktora sürecimin her anında bana olan desteğiyle bana güç olan, fikirleriyle içimi rahatlatan, akademik dünyadaki en iyi yol arkadaşım biricik eşim, sevgilim Araş. Gör. Dt. Batuhan Hazar Ayşeşek' e, çalışmalarım sırasında sabırla beni bekleyen biricik oğlum Dora Ayşeşek' e ve çalışmalarım sırasında bana olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve çalışmama uygun bir ortam sağlayan canım annem Cemile Emin' e, babam Erdem Bayraktar' a ve müstakbel meslektaşım biricik kardeşim Stj. Dt. Kadriye Ceyda Bayraktar' a sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33721



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
BEYAN	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
İTHAF	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Osseointegrasyon.....	4
2.1.1. Osteofilik Faz.....	4
2.1.2. Osteokonduktif Faz	5
2.1.3. Osteoadaptif Faz	5
2.2. Dental İmplant Materyalleri.....	6
2.3. Dental İmplantların Makrogeometrisi	7
2.4. Dental İmplantların Yüzey Özellikleri	9
2.4.1. Dental İmplantların Yüzey Topografilerinde Yapılan Değişiklikler	9
2.4.1.1. Tormalanmış Cilalı Yüzey implantlar	9
2.4.1.2. Kumlanmış İmplant Yüzeyleri.....	10
2.4.1.3. Asitlenmiş İmplant Yüzeyleri	10
2.4.1.4. Kumlanmış Asitlenmiş İmplant Yüzeyleri (Sand Blasted Large-Grit Acid Etched)	11
2.4.1.5. Kaplanmış İmplant Yüzeyleri	12
2.4.1.6. Oksitlenmiş İmplant Yüzeyleri	13
2.4.2. Bor ve Modifikasyonları	14
2.4.3. Dental İmplantlarda Yüzey Karakterizasyon İşlemleri.....	15
2.4.3.1. Dental İmplant Yüzeyinin Topografik Özelliklerinin Belirlenmesi	15
2.4.3.2. Dental İmplantların Yüzey Kimyası ve Belirlenmesi	16

2.4.4. İmplant Stabilizasyonunun in vivo Tayini	17
2.4.4.1. Yerleştirme Tork Değeri (Insertion Torque Value-ITV):.....	17
2.4.4.2. Rezonans Frekans Analizi (RFA):	17
2.4.4.3. Geri Çevirme Tork Değeri (Removal Torque Value- RTV):	18
2.4.4.4. Histolojik Değerlendirme	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Deneysel İmplant ve Disklerin Üretimi	19
3.2. Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi	20
3.3. Yüzey Karakterizasyonu	21
3.4. Hayvan Deneyleri ve Cerrahi Prosedür	22
3.5. Floresan Boyama	24
3.6. Sakrifikasyon ve Geri Çevirme Tork Testi	25
3.7. Histolojik ve Histomorfometrik İnceleme	27
3.8. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. In vitro Bulgular	30
4.2. In vivo Bulgular.....	36
4.2.1. Mekanik test sonuçları	36
4.2.2. Histoloji ve histomorfometri	39
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR	46
HAM VERİLER.....	55
FORMLAR	60
ETİK KURUL KARARI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
PATENT HAKKI İZNİ	61
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	62
ÖZGEÇMİŞ	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. İmplant Test ve Kontrol Gruplarının İçerikleri.....	19
Tablo 2. AFM ölçümlerindeki pürüzlülük parametreleri	32
Tablo 3. CLSM ile yüzey pürüzlülük değerlerinin incelenmesi spatial (Str) ve hybrid (Sdr%) değerleri.....	34
Tablo 4. ITV ve RTV değerlerinin gösterilmesi.....	38
Tablo 5. Erken ve geç dönem iyileşme dönemlerinde %BIC değerlendirilmesi.....	41



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Titanyum disk ve implantlar	20
Şekil 2. Gruplar ve prosedürlerin şematik diyagram ile açıklanması	22
Şekil 3. Deri, fasya ve kas tabakasının künt uçlu makas ile diseksiyonu.....	23
Şekil 4. Periost elevasyonu sonrası açığa çıkarılmış tibia ve implantasyon için 1' er cm aralıklarla yapılan işaretleme	23
Şekil 5. Histolojik ve biyomekanik testler için kullanılacak implantların koyun tibiasındaki görünümü	24
Şekil 6. Calcein yeşili ve Alizarin kırmızısı hazırlanması ve PH 7.1-7.3 ayarlanması...	25
Şekil 7. RTV (Geri çevirme tork değeri) ölçülmesi.....	26
Şekil 8. Histolojik inceleme için kesitlerin hazırlanması	28
Şekil 9. Yüzey gruplarının SEM görüntüsü.....	30
Şekil 10. Yüzey gruplarının AFM görüntüsü	31
Şekil 11. AFM sonuçlarının box- whisker plots ile değerlendirilmesi	31
Şekil 12. Yüzey gruplarının CLSM ile üç boyutlu olarak değerlendirilmesi	33
Şekil 13. EDS ve XPS analizleriyle yüzey kimyasının belirlenmesi	35
Şekil 14. Geç dönem iyileşme (7 hafta) sonunda faxitron görüntüsü	36
Şekil 15. RTV değerlerinin box-whisker plots grafiği ile gösterilmesi	37
Şekil 16. Erken (3 hafta) ve geç (7 hafta) iyileşme dönemlerinin histolojik incelenmesi	39
Şekil 17. Floresan görüntülerin CLSM ile elde edilmesi	40

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

SLA: Kumlanmış ve asitlenmiş

RFA: Rezonans Frekans Analizi

ISQ: Implant Stability Quotient

SD: standart sapma

ort: ortalama

n: Örnek sayısı

Ncm: Newtonsantimetre

BIC%: ‘Kemik-implant temas’ yüzdesi

µm: mikrometre

°C: Santigrat derece

N: Newton

XPS: X-ışını destekli fotoelektron spektroskopisi

UV: Ultraviole

ITV: Yerleştirme Tork değeri

RTV: Geri Çevirme Tork Değeri.

ÖZET

Ayşeşek, N. (2021). Bor ile Modifiye Edilmiş Titanyum İmplant Yüzeylerde Osseointegrasyonun Deneysel Olarak İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Oral İmplantoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Amaç: Titanyum (Ti) yüzeylerin ve bor (B) bileşikleri ile muamele edilen dental implantların topografik, kimyasal ve osseointegrasyon özelliklerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve metod: Ti diskler ($n = 20$), B ve borik asit (H_3BO_3) kullanılarak modifiye edildi ve yüzey topografik karakterizasyonu yoluyla geleneksel SLA yüzey ile karşılaştırıldı. Dental implantlar ($n = 96$) üretildi (3,5 mm çap ve 8 mm uzunluk) ve 3 ve 7 haftalık iyileşmeye bırakılan altı koyunun posterior tibiasına yerleştirildi. Histolojik, histomorfometrik [kemik-implant teması (BIC%)] ve mekanik testler [geri çevirme tork değeri (RTV)] yapıldı.

Bulgular: B ile muamele edilmiş yüzeyler SLA-B ve BC yüzeyleri için sırasıyla [ortalama Sz: 5,80 (standart sapma; SD: 0,61) ve 4,53 μm (SD: 0,13)] SLA'dan [ortalama Sz: 5,89 μm (SD: 0,81)] ($P = 0,033$) daha düşük pürüzlülükte bulundu. 3 hafta sonra, en yüksek RTV, SLA grubunda (37 N/cm, SD: 2,87) bulundu ve bor kaplı (BC) grupla aralarında (30 N/cm, SD: 2,60) istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P = 0,004$). 7 hafta sonra, tüm gruplarda ortalama RTV >80 N/cm idi; en yüksek değer H_3BO_3 ile tedavi edilen (BS) grubunda ölçülmüştür (89 N/cm, SD: 1,53) ($P < 0,0001$). Gruplar arasında her iki iyileşme döneminde de BIC%' lerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Geleneksel SLA ile karşılaştırıldığında, B kaplama erken dönemde önemli bir avantaj sağlamazken geç dönem iyileşmede daha yüksek RTV sağladı.

Anahtar Kelimeler: Borik asit, bor, dental implant, mekanik testler, koyun, titanyum yüzey.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33721

ABSTRACT

Ayşeşek, N. (2021). Boron- and boric acid–treated titanium implant surfaces in sheep tibia: A histologic, histomorphometric and mechanical study. İstanbul University, Institute of Health Science, Oral Implantology. Doctorate Thesis. İstanbul.

Objective: To compare the topographical, chemical, and osseointegration characteristics of titanium (Ti) surfaces and dental implants treated with boron (B) compounds.

Material and Methods: Machined Ti disks ($n = 20$) were modified using B and boric acid (H_3BO_3) and compared with the conventional sandblasted, acid-etched (SLA) surface via surface topographic characterization. Dental implants with the corresponding surfaces ($n = 96$) were manufactured (3.5 mm diameter and 8 mm length) and inserted into the tibias of six sheep, which were left to heal for 3 and 7 weeks. Histologic, histomorphometric [bone–implant contact (BIC)], and mechanical tests [removal torque value (RTV)] were performed.

Results: B-treated surfaces were smoother [mean Sz: 5.80 (standard deviation; SD: 0.61) and 4.53 μm (SD: 0.13) for the SLA-B and BC surfaces, respectively] than the SLA [mean Sz: 5.89 μm (SD: 0.81)] ($P = 0.033$). After 3 weeks, the highest mean RTV was found in the SLA group (37 N/cm, SD: 2.87), and the differences with the boron-coated (BC) group (30 N/cm, SD: 2.60) was statistically significant ($P = 0.004$). After 7 weeks, the mean RTV was >80 N/cm in all groups; the highest was measured in the H_3BO_3 -treated (BS) group (89 N/cm, SD: 1.53) ($P < 0.0001$). No statistically significant differences were found in the BIC% during both healing periods between the groups.

Conclusions: Compared with the conventional SLA, B coating did not provide a significant advantage in the early term but provided higher RTV in the late-term healing.

Keywords: Boric acid, boron, dental implant, mechanical tests, sheep, titanium surface.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 33721.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde parsiyel veya tam dişsiz hastaların oral rehabilitasyonunda dental implantlar güvenilir bir tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir. Dental implantların uygulanması ile hastaların kemik yoğunluğu korunmuş, estetik, fonksiyon ve fonasyon işlevleri de sağlanmış olur (Smeets et al., 2016).

Dental implantların başarısını belirleyen temel kriter 1976'da Branemark tarafından tanımlanan osseointegrasyon konseptidir. Osseointegrasyon, Branemark tarafından ışık mikroskobu altında implant yüzeyi ile canlı kemik dokusu arasında direkt temasın olması olarak tanımlanmıştır (Branemark, 1983) (Albrektsson & Wennerberg, 2019). 1985' te ise, Zarb & Zarb tarafından osseointegrasyon, implant ile kemik dokusu arasında yumuşak doku tabakası olmaksızın, canlı kemik ile biyouyumlu bir implantın dinamik etkileşimi olarak tanımlanmıştır (Smith & Zarb, 1989).

Osseointegrasyon prosesi farklı kaynaklarda iki ile altı ay arasında olabileceği belirtilmiştir (Mishra et al., 2016). Dental implantlarda, yüzey topografisini, yüzey enerjisini modifiye ederek ve ıslanabilirliği artıracak şekilde yüzey pürüzlülüğünde modifikasyonlar yapılmakta ve bu modifikasyonlar osseointegrasyon prosesinin başarısını artırmaktadır (Jemat et al., 2015). İmplant yüzey pürüzlülüğü arttıkça osseointegrasyon oranı artmakta, iyileşme süresi ve tedavi süresi kısalmaktadır. Bu amaçla makro dizaynında implantın gövde şekli, yiv sayısı, yiv şekli ve derinliğinde modifikasyonlar yapılabilir. Günümüzde özellikle implant yüzeylerinde mikro yüzey pürüzlendirme işlemleri tercih edilmektedir. Yüzey pürüzlülüğündeki modifikasyonlar, mikrometreden nanometre seviyesine yapılan değişikliklerle gerçekleştirilmektedir. 1980' li yıllarda titanyum implant yüzeyleri pürüzlendirmek amacıyla, titanyum plazma sprey (TPS) ve hidroksiapatit kaplama (HA) gibi kaplama işlemleri kullanılmıştır. Bu yüzeylerin, belirli süre kullanımı sonrasında marjinal kemik rezorpsiyonu ve implant kaybı gibi nedenlerle başarısız sonuçlanmıştır. 1990' lı yıllarda orta derecede pürüzlü implant yüzeylerini oluşturmak amacıyla kumlama, kumlama ve asitleme, oksidasyon gibi işlemlerle yüzeyden eksiltme yaparak pürüzlendirme işlemi gerçekleştirilmiştir. Asitleme işlemi ile kumlama sonrasında yüzeydeki düzensizlikler giderilirken, anizotropik yüzey izotropik yüzey haline gelir. Günümüzde ise; en çok kullanılan yüzey

izotropik ve orta derecede pürüzlü dış tabakaların reorganizasyonu veya materyal kaldırılması ile üretilen titanyum implant yüzeylerdir (Albrektsson & Wennerberg, 2019).

Günümüzde en çok tercih edilen implant yüzeyi SLA yüzeylerdir. SLA yüzey ve SLA Active yüzeylerin karşılaştırıldığı histomorfometrik çalışmada SLA Active yüzeyde daha gelişmiş kemik-implant teması, mekanik testlerde de daha yüksek geri çevirme tork değeri gözlenmiştir (Abdel-Haq et al., 2011).

Kumlanmış-asitlenmiş (SLA) yüzeyler, iri grenlerle kumlanmış titanyum implant yüzeyine HCl, H₂SO₄, HF gibi güçlü asitlerin uygulanması ile üretilmektedir. Kumlama sırasında hidroksiapatit, alumina, titanyum oksit, zirkonyum oksit gibi partiküller kullanılır ve sonrasında kalan partikülleri yüzeyden arındırmak ve yüzey alanını arttırmak amacıyla asitleme işlemi yapılmaktadır. Yüzeyin pürüzlülük derecesini kullanılan materyalin partikül büyüklüğü belirlemektedir (Jemat et al., 2015).

Boron, periyodik tabloda atom numarası 5 olan ve 'B' kimyasal sembolü ile gösterilen metaloiddir. Boron doğada elemental formda değil organoboron kompleksleri veya sodyum, oksijen bileşikleri halinde bulunur. Borik asit (H₃BO₃) ise; boronun bir tuzu olup antiseptik, bakterisid özellikleri ile birçok ilaçta ve temizleyici ajanların içeriğinde kullanılmaktadır (Ulusik et al., 2018). Boronun mikrobiyal sistemlerin metabolik aktivitesinde önemli bir fizyolojik rolü bulunmaktadır. Boronun kemik metabolizması için çok önemli olan kalsiyum, D vitamini, magnezyum metabolizmalarında etkisi bulunmaktadır. Ayrıca son çalışmalar göstermektedir ki boron, kemik büyümesi ve metabolizmasına yardımcı olmakta, osteoblast ve osteoklast aktivitesini de etkilemektedir (Ulu et al., 2018). Boronun kemik iyileşmesine olan etkilerinden dolayı implant yüzeyinde kullanılması düşünülmektedir.

Bu çalışmada implantın mikropürüzlülüğünün osseointegrasyona olan etkisini araştırmak için, biri kontrol üç test grubundan oluşan dört farklı implant yüzeyi karşılaştırılmıştır. Bu yüzeylerden *birincisi* alüminyum oksit (Al₂O₃) ile kumlanmış ve hidroklorik asit (HCl) ile asitlenmiş SLA yüzey (kontrol-SLA), *ikincisi* borik asit (B₂O₃) ve alüminyum oksit (Al₂O₃) ile kumlanmış ve hidroklorik asit (HCl) ile asitlenmiş yüzey (test 1, SLA-B), *üçüncüsü* borik asit (B₂O₃) ve alüminyum oksit (Al₂O₃) ile kumlanmış ve hidroklorik asit (HCl) ile asitlenmiş ve %99.9 saflıkta bor (B⁵) ile kaplanmış yüzey (test 2, Boron Coated-BC), *dördüncü* ise; alüminyum oksit (Al₂O₃) ile kumlanmış ve hidroklorik asit (HCl) ile asitlenmiş standart implant yüzeyinin borik asit (B₂O₃) çözeltisi

içerisinde bekletilmesiyle oluşturulmuştur (test 3, Boron Solution-BS). Üretilen implantlar koyunların posterior tibialarına yerleştirilerek 3 hafta (erken dönem) ve 7 hafta (geç dönem) iyileşme dönemleri histolojik ve histomorfometrik olarak incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osseointegrasyon

Dental implantların başarısını belirleyen temel kriter 1976'da Branemark tarafından tanımlanan osseointegrasyon konseptidir. Osseointegrasyon, Branemark tarafından ışık mikroskobu altında implant yüzeyi ile canlı kemik dokusu arasında direkt temasın olması olarak tanımlanmıştır (Branemark, 1983) (Albrektsson & Wennerberg, 2019). Osseointegrasyon, 1985' te ise, Zarb & Zarb tarafından implant ile kemik dokusu arasında yumuşak doku tabakası olmaksızın, canlı kemik ile biyoyumlu bir implantın dinamik etkileşimi olarak da tanımlanmıştır (Smith & Zarb, 1989).

Osseointegrasyon, implant yatağının hazırlanması ve dental implantın yerleştirilmesi sonrasında meydana gelen moleküler ve hücrel olayların sonucudur. Yeni oluşan kemiğin doğrudan implant yüzeyine temas etmesi anlamına gelmektedir (Pellegrini et al., 2018). Osseointegrasyonun güncel tanımı ise; implantı çevre dokulardan koruyan interfasiyel kemiğin oluştuğu bir yabancı cisim reaksiyonudur (Albrektsson & Wennerberg, 2019).

İmplant çevresindeki iyileşme normalde primer kemikteki iyileşme ile aynıdır. Titanyum dental implantlarla ilgili araştırmalarda osseointegrasyon sırasında iyileşmenin üç aşamada gerçekleştiği bildirilmiştir (Linkhart et al., 1996). Bu aşamalar; osteofilik faz, osteokonduktif faz, osteoadaptif fazdır.

2.1.1. Osteofilik Faz

Pürüzlü implant yüzeyi, kanselöz kemik iliğine yerleştirildiğinde öncelikle arada boşluk vardır, bu boşluk önce kan ile dolar ardından da pıhtılaşma gerçekleşir. Dental implant yüzeyinin büyük çoğunluğu ekstraselüler sıvı ve hücrelerle temas halindeyken çok az bir kısmı kemiğe temas etmektedir. İmplant-konak etkileşimi sırasında trombositler aktive olur; adezyon moleküllerin üretimini regüle eden, kollajen sentezini artırmak için hücrel proliferasyonu uyaran ve kemik metabolizmasını regüle eden birçok sitokin ve büyüme faktörü (Platelet Derive Büyüme Faktörü, TGF-B, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) salınır. Cerrahi prosedüre yanıt olarak konakta genel inflamatuvar yanıt başlar. Cerrahi prosedürle ortama giren yabancı antijenlere karşı inflamatuvar hücreler ilk haftanın sonunda yanıt verir. Nötrofil, monosit ve makrofajlar proteolitik enzimlerin salınımına neden olur. Fibroblast benzeri hücreler büyüme

faktörleri salınımı yapar ve ortamda artan hücre sayısı, oluşumu ile besin ve oksijen ihtiyacı artar. Bu nedenle, çevre vital dokulardan üçüncü günde başlayan vasküler büyüme, olgun vasküler ağ oluşana kadar üçüncü haftaya kadar devam eder (Zoltos et al., 1995). İmplant yerleştirilmesi ile kemik morfojenetik proteinler (BMP) salınmaktadır. Hücrelerel diferansiyasyon, proliferasyon ve aktivasyon başlar. Ossifikasyon, trabeküler kemiğin endosteal yüzeyinden ve bukkal&lingual kortikal kemikten implanta doğru osteoblast migrasyonu ile ilk hafta başlar. Osteoblastların woven kemik ve kolajen matriks üretimi ile osteoid yapı oluşur. Osteofilik faz 1 ay kadar devam eder.

2.1.2. Osteokondaktif Faz

Kemik hücreleri, metal implant yüzeyine ulaştığında tüm implant yüzeyine yayılmaya başlar ve osteoid yapı oluşur. Başlangıçta bu dokuda olgunlaşmamış bağ dokusu matriksi ve ince tabaka woven kemik mevcuttur. 3-4 hafta içinde woven kemik tüm implant yüzeyini kapsar ve başlangıca göre daha serttir ve kemik oluşum aşamasında iskelet görevi görmeye devam eder (osteokondaktif) . Fibrokartilojenöz kallus, zamanla kemik kallusuna dönüşür (endokondral kemikleşmeye benzer şekilde). Osteoblastlar, osteoid doku ve osteositlerin oluşumu gerçekleşir. Osteositler, primer osteonları oluşturur. Bu proses 3. aya kadar devam eder ve implant yerleştikten 4 ay sonra yüzey maksimum kemik ile dolmuş olur (Zoltos et al., 1995)

2.1.3. Osteoadaptif Faz

Osteoadaptif faz ise implant yerleştirildikten 4 ay sonra başlar. implant üstü açılınca, protez yüklenince başlayan ve devam eden dengeli bir remodelling vardır. Primer osteonlar yerini lamellar kemik ve kemik iliğine bırakır. Kemik iliği; kan damarları, mezenşimal hücreler, adipositler içeren trabeküler yapıya sahiptir. 6-12 hafta sonunda implant çevresindeki boşluk mineralize kemikle dolar. 6 aya kadar iyileşme devam eder. İmplantlar yüklendiğinde genellikle kemik kontağında kazanç veya kayıp yoktur. Ancak yükleme sonrası implant çevresindeki woven kemikte kalınlaşma ve vasküler yapıda reoryantasyon görülebilir (Quirynen et al., 1992).

2.2. Dental İmplant Materyalleri

Dental implantlarda materyal seçimi yapılırken, yerleştirildiği dokuda herhangi bir yabancı cisim reaksiyonuna neden olmayacak biyouyumlu bir malzeme olmasına dikkat edilmelidir. İmplant tedavisinin başarılı olması için kullanılan materyal; biyouyumlu, korozyona karşı dirençli, alerjik reaksiyona neden olmayacak, mekanik yüklere karşı dayanıklı, sterilize edilebilir, kolay üretilebilir, ekonomik olmalıdır (Beriat et al., 2009). Günümüzde en sık kullanılan implant materyalleri saf titanyum (cpTi), titanyum alaşımları (Ti-6Al-4V) ve zirkonyumdur.

Amerikan Test ve Malzeme Topluluğu' na (American Society for Testing and Materials, ASTM) göre implant biyomateryali olarak kullanılacak 6 farklı titanyum çeşidi bulunmaktadır. Bunlardan dördü saf titanyum çeşidi iken (CpTi), iki tanesi titanyum alaşımlarıdır (Ti). Saf titanyumlar grade I, grade-II, grade III, grade IV olarak çeşitli saflık derecelerinde bulunmakta ve mekanik özelliklerini güçlendirmek amacıyla karbon, oksijen, nitrojen, demir gibi elementler de yapılarında bulundurmaktadırlar. Grade-I titanyumlar, düşük güçte, yumuşak, kolay şekillendirilebilir, yüksek korozyon dirençleri vardır. Grade-IV titanyumlar, yüksek güçte, orta seviyede şekillendirilebilir, korozyon dirençleri çok yüksektir. Diğer yandan titanyum alaşımlarından Ti-6Al-4V Grade V Ti, alfa-beta kombinasyon alaşımı olarak bilinen, dental implantların fabrikasyonunda en sık kullanılan, alaşım içeriğinde %6 alüminyum, %4 vanadyum içermektedir (Almas, 2019). Grade-V Ti alaşımları, ısı uygulaması nedeniyle daha güçlüdür; ayrıca korozyona direnci yüksek, kırığa karşı dirençli, kemikten daha sert olmasına rağmen elastik modülüsü kemiğe en yakın olan implant materyalidir (saf titanyum hariç). Bu düşük elastisite modülü, kemik-implant arayüzünde daha az bir stres dağılımı ile sonuçlandığından daha çok tercih edilmektedir (Osman et al., 2015).

Cadosh ve ark.'nın yaptıkları çalışmada osteoklastların titanyum yüzeyi korozyona uğrattığı görülmektedir, ayrıca ekstraselüler sıvılar metale bağlanan proteinler içermektedir. Korozyon ve metale bağlanan proteinler yumuşak dokuda debris salınımına neden olur bu da enflematuar reaksiyonları indükler (Cadosch et al., 2010). Bazı çalışmalarda da dokular arasında toksik reaksiyona neden olabileceği gerekçesiyle vanadyum, alüminyum içermeyen bunun yerine zirkonyum, niobyum, tantal, paladyum gibi nontoksik elementler içeren, biyokompatibilitiyi artıracak titanyum alaşımları bildirilmiştir (Michelle Grandin et al., 2012).

Titanyum alaşımları haricinde günümüzde tercih edilmeye başlayan bir diğer implant materyali ise zirkonyumdur. Zirkonyum, su ve oksijene oldukça duyarlıdır. Bu reaksiyon sırasında kristal dioksit, zirkonya (ZrO_2) oluşur. Zirkonya' nın (ZrO_2) yttrium (Y_2O_3) ile alaşımı yttrium tetragonal zirkonya polikristali (Y-TZP) olarak bilinir ve oda sıcaklığında stabil tetragonal bir yapı oluşturur. Y-TZP, kırılma direnci ve sertliği yüksek, korozyon ve aşınmaya dirençli ve düşük ısı iletkenliğe sahiptir (Abd El-Ghany & Sherief, 2016). Titanyum ile karşılaştırıldığında, titanyum kadar biyouyumlu ve osteokonduktif, kemik iyileşmeleri benzer iken; daha az doku reaksiyonu ve minimum iyon sızıntısı görülmektedir. ZrO_2 implantların renkleri diş benzeri olduğu için; ön bölgede krestal kemik kaybı veya peri-implant mukoza çekilmesi sonucu estetik sorun yaratacak hastalarda tercih edilmesi önerilmiştir. Titanyuma göre kırılma riski daha fazla olduğu için ve yeterli klinik çalışma olmadığı için uzun dönem sonuçlarının incelenmesi gerekmektedir (Schünemann et al., 2019) (Puleo & Thomas, 2006).

2.3. Dental İmplantların Makrogeometrisi

1960'lı yılların ortalarında Branemark' ın osseointegrasyon tanımını yapmasıyla birlikte implantın sadece çene kemikleri içerisine mekanik olarak kilitlenerek yerleştirilmesi düşüncesinden, implantın kemik içi tasarımının da önem arz ettiği düşünülmeye başlanmıştır. Dental implantların tasarımlarındaki değişimlerden implantın başarı oranının ne kadar etkilendiği yıllar içerisinde anlaşılmış bir çok farklı geometride implantlar üretilmiştir (Adell et al., 1972).

Dental implantların çevresinde diş çevresinde olduğu gibi periodontal ligament mevcut değildir. Bu nedenle implant üzerine gelen yükler direkt kemik dokusuna iletilmekte ve gelen yüklerin yoğunluğu, implant çevresi kemik sağlığı ve uzun dönem implant başarısı açısından önemlidir. İmplantın makrogeometrisi, implantın yerleştirilmesi sırasındaki primer stabilite, fonksiyonel kuvvetlere karşı gerilme iletimi, uzun dönemde implant boyun bölgesinde oluşan stresten dolayı oluşabilecek marjinal kemik kaybı açısından çok önemlidir (Misch, 2005) .

Tasarımlarına göre kök formundaki implantların üç şekli vardır: silindirik, vida tipi veya bunların kombinasyonu. Silindir implantlarda yiv bulunmaz ve hazırlanan yuvaya itilerek yerleştirilir. Paralel duvarlı silindir veya uca doğru daralan formda olabilirler. Vida şeklinde kök formundaki implantlar çaplarından daha dar bir yuvaya vidalanarak yerleştirilirler.

Yivler, kemik ara yüzünde okluzal kuvvetlerin yönünü değiştirebilmektedir. Yivlerin dört önemli parametresi bulunmaktadır. Bunlar; yivşekli, yiv derinliği, yiv adımı ve yiv açısıdır. Yivlerin şekilleri V-yiv, buttress, ters buttress veya kare formlarda olabilir (Misch, 2002). Yiv şekli okluzal yükler altında uzun dönem fonksiyon sağlanması açısından önemlidir (Ormianer et al., 2016). Chun ve ark.'nın implant yivlerini sonlu eleman analizi ile karşılaştırdıkları çalışmada, kare şeklindeki yivlerin diğer yiv şekillerine göre okluzal yükler karşısında daha faydalı olduğu bildirilmiştir (Chun et al., 2002). İmplant yivlerinin en geniş ve en dar çapları arasındaki mesafe yiv derinliği ile ilgili bilgi vermektedir. Yiv derinliği sığ olan implantlar daha kolay yerleştirilmekte ve bu durum yerleştirilme kolaylığı sağlamakta, çevre kemik dokuda da daha az stres oluşumuna neden olmaktadır. Derin yivli agresif implantlar ise; daha çok kanselöz kemik yoğunluğu fazla olan bölgelerde tercih edilmektedir. Bu şekilde yumuşak kemiklerde primer stabilizasyon sağlanabilmekte ve uzun dönemde kemik implant teması da artmaktadır (Almas, 2019). Yiv derinliği implantın apikalinde daha derin, koronalinde ise daha sığ olacak şekilde de tasarlanabilmektedir (Ormianer et al., 2016). Yiv açısı ise, yivlerin implantın uzun aksı ile yaptıkları açıdır. Yiv açısı arttıkça kemik dokuya gelen kesme kuvvetleri de artmaktadır. Yiv adımı, iki yiv arasındaki mesafedir. Yiv sayısı arttıkça yivler arası mesafe azalmakta ve yiv adımı da artmaktadır. Yiv adımı arttıkça kemiğin içerisindeki implantın yüzey alanı artmakta ve kemik implant teması da olumlu yönde etkilenmektedir (Almas, 2019).

İmplant sistemlerinde protetik komponenti tutmak için tasarlanan kısım kret modülüdür. İmplantın bağlantı bölgesi genellikle abutmentin oturduğu bir platform tarzındadır, bu platform okluzal yüklere karşı direnç sağlamaktadır. Platform üzerine eksternal hex veya implant içerisine doğru uzanan internal hex, morse taper, konik vida, internal oluklar gibi dönmeyi engelleyici özellikler de eklenir. Kret modülü cilalı yüzeyden oluşan bir bant şeklinde de olabilir (Misch, 2002). Pecora ve ark. yaptıkları çalışmada implantta marjinal kemik rezorpsiyonu önlemek ve iyi bir bağ dokusu bağlantısını sağlamak amacıyla lazer-lock sistemini geliştirmişlerdir. İmplantın krest modülünün implant gövdesinin boyun çapından daha büyük olmasıyla, osteotomi bölgesinin bakteri veya yumuşak doku girişine tamamen kapandığı görülmektedir (Pecora GE 2009).

İmplant makrogeometrisinin, erken veya geç dönem kemik iyileşmesi, marjinal kemik rezorpsiyonu, implant sağ kalım zamanı üzerinde etkileri mevcuttur. Nevins ve ark. 'nın köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hibrid makrogeometride (koronalde silindirik ve yiv derinliği sıg, apikale doğru daralan formda ve yiv derinlikleri fazla) implantları çekim soketlerine greft uygulamadan yerleştirmişler ve makrogeometrinin iyileşme üzerine etkilerini incelemişlerdir. Hibrid makrogeometride implantların primer ve sekonder stabilizasyonlarının çok iyi bir seviyede olduğu, iyileşmenin ise kemik kalınlığı ve implantın üç boyutlu pozisyonundan etkilendiği bildirilmiştir (Nevins et al., 2019). Boyun bölgesinin dizaynını inceleyen bir çalışmada ise; boyun bölgesinde parlak yüzeye sahip implantların, pürüzlü yapıya sahip implantlara göre boyun bölgesinde daha çok stres birikimine neden olduğu ve daha çok kemik rezorpsiyonu görüldüğü bildirilmiştir (Messias et al., 2019).

2.4. Dental İmplantların Yüzey Özellikleri

İmplant yüzey özellikleri topografik, kimyasal, mekanik ve fiziksel özelliklerine göre değerlendirilebilir. Bu faktörlerin birçoğu birbiriyle etkileşim halindedir; yüzey topografisi değiştirilirse, yüzey kimyası ve fiziğinin de değiştiği gözlenir (Albrektsson & Wennerberg, 2019).

2.4.1. Dental İmplantların Yüzey Topografilerinde Yapılan Değişiklikler

2.4.1.1. Tormalanmış Cilalı Yüzey implantlar

Cilalı yüzey implantlar geçmişte kullanılmış ilk dental implantlardır, günümüzde ise; birçok yüzey çalışmasında kontrol grubu olarak kullanılmaktadır. Cilalı titanyum yüzeylerde implantın makro yapısındaki oluk ve yivler dışında bir pürüzlendirme olmadığı için osseointegrasyon için bekleme süresi uzundur (Jenny et al., 2016). Kemik implant temasını arttırmak amacıyla; tormalanmış (cilalı) implant yüzeylerine ekleme veya eksiltme pürüzlendirme işlemleri uygulanarak yüzey alanı arttırılarak osseointegrasyon için beklenen süre de azalmaktadır (Le Guéhennec et al., 2007).

Son yıllarda yüzey teknolojisinde yapılan çalışmalar, titanyum implantların kimyasal ve fiziksel özelliklerine odaklanmaktadır. Yüzey kimyası değiştirilerek ve fiziksel yapıda mikro ve nano topografik değişiklikler yapılarak implantın sağ kalım oranının artması, hızlı iyileşme süreci sağlanması optimize edilmektedir (Ann Wennerberg & Albrektsson, 2009).

2.4.1.2. Kumlanmış İmplant Yüzeyleri

Kemik implant temasını arttırmak amacıyla; tornalanmış (cilalı) implant yüzeylerine ekleme veya eksiltme pürüzlendirme işlemleri uygulanarak yüzey alanı artırılmaktadır (Le Guéhennec et al., 2007). Yüzeyden eksiltme işlemleri, titanyum implant yüzeyinden bir tabaka uzaklaştırarak veya yüzey tabakayı deforme ederek kor materyalini pürüzlendirme işlemleridir. Cilalı implantlardan sonra yüzeyin pürüzlendirilmesi amacıyla mekanik olarak kumlama işlemi uygulanmıştır. Kumlama işlemi sırasında genellikle alüminyum oksit (Al_2O_3), zirkonyum oksit (ZrO_2), titanyum oksit (TiO_2), seramik tanecikleri gibi partiküller kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kumlanan yüzeyler cilalı yüzeylerle karşılaştırılmış ve artan yüzey alanının da etkisiyle kumlanmış yüzeylerde %BIC daha yüksek değerde bulunmuştur. Aparicio ve ark., 425-600 um partikül büyüklüğünde alumina ile kumlama işlemi sonrası yüzey pürüzlülüğü (Sa) 4.15-0.26 um aralığında bulmuştur (Aparicio et al., 2011). Bachelli ve ark. da yaptıkları in vivo çalışmada cilalı implant yüzeyine ZrO_2 partikülleri ile kumlama işlemi sonrası 8.15- 0.78 um Sa değeri ölçümlenmiştir (Bacchelli et al., 2009). Ancak çalışmalarda pürüzlülük değeri arttıkça bakteri adezyonu ve dolayısıyla periimplantitis riskinin de arttığından bahsedilmektedir.

2.4.1.3. Asitlenmiş İmplant Yüzeyleri

Yüzeyden eksiltme işlemlerinden kumlama ile oluşan mekanik abrazyonun yanında asit, titanyum bileşiklerinin alkali solüsyonları kullanılarak yüzey kompozisyonunu modifiye eden, yüzey enerjisi ve ıslanabilirliği değiştiren kimyasal işlemler de uygulanabilir (Liu et al., 2004). Titanyum implant yüzeyine asit uygulamaları kumlama sonrası oluşan artıkların uzaklaştırılması, yüzey enerjisinin ve ıslanabilirliğin artırılması amacıyla uygulanmaktadır. Asitleme amacıyla en sık kullanılan kimyasal ajanlar hidroklorik asit (HCl), hidroflorik asit (HF), sülfirik asittir (H_2SO_4).

Titanyum implant yüzeylerine asit uygulamaları sadece yüzey temizliği amacıyla yapılmamakta, aynı zamanda yüzey pürüzlülüğünü modifiye etmek amacıyla da kullanılmaktadır. HF, HNO_3 , H_2SO_4 , HCl gibi güçlü asitler ayrı ayrı veya kombinasyonlar şeklinde de uygulanmaktadır. Yüzeylere asit uygulanması, hücre adezyonunu, kemik formasyonunu böylece osseointegrasyonu arttırmaktadır. Asitleme işlemi sırasında iki farklı asit aynı anda uygulandığında dual asitleme işlemi adını alır

(Jemat et al., 2015). Chou ve ark. yaptıkları çalışmada, tornalanmış yüzey, HF ve HCL/H₂SO₄ (Dual Acid Etching) uygulanmış yüzeyler karşılaştırılmış ve asitlenmiş yüzeylerde daha yüksek geri çevirme tork değeri ve daha iyi osseointegrasyon olduğu gözlenmiştir(Chou & Chang, 2002).

Hidroflorik asit ile yapılan kimyasal modifikasyon, implant yüzeyi ile kemik matriksi arasında ‘biyokimyasal bağlanma’ olarak bilinen önemli bir metoddur. HF titanyum implant yüzeyindeki oksidasyon tabakasını çözerek titanyum florid bileşikler (TiOF₂) oluşturmaktadır (Lee JH, 2017). TiOF₂‘ nin kalsiyum ve fosfat iyonlarına yüksek afinite gösterdiği, kemik formasyonunu katalizlediği ve osteogenezi uyardığı belirtilmektedir. Yapılan birçok çalışmada florid ile modifiye edilmiş yüzeylerde implant yerleştirdikten sonra hızlı kemik iyileşmesi olduğu bildirilmiştir (Scarano et al., 2020), (Nakagawa et al., 2001).

2.4.1.4. Kumlanmış Asitlenmiş İmplant Yüzeyleri (Sand Blasted Large-Grit Acid Etched)

Son yıllarda kumlama ve asitleme işlemlerinin kombinasyonlarının kullanımı yüzey modifikasyon tekniklerinin başında gelmektedir. Son yıllarda kumlama ve asitleme işlemlerinin kombinasyonlarının kullanımı yüzey modifikasyon tekniklerinin başında gelmektedir. Kumlama ve asitleme tekniklerinin birlikte kullanım nedeni, kumlamanın mekanik fiksasyon için optimum pürüzlülüğü sağlaması bununla birlikte asitleme işlemiyle keskin köşelerin yuvarlatılması ve protein adezyonunun artmasıyla erken dönem iyileşmenin de artmasıdır (Ann Wennerberg & Albrektsson, 2009).

Kumlanmış-asitlenmiş yüzeylerle ilgili ilk in vivo çalışma 1991 yılında Buser ve ark. tarafından yapılmıştır. Elektocilalama yapılmış, kumlanmış asitlenmiş ve HA kaplanmış yüzeyler karşılaştırılmış Ra değerleri 0.6-50 um aralığında bulunmuştur. En yüksek BIC% değeri kumlanmış-asitlenmiş yüzeylerde bulunmuştur. Buser ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada ise; cilalı yüzey, dual asitleme yapılmış, TPS yüzey ve kumlanmış asitlenmiş yüzeyler geri çevirme tork değerini değerlendirmek amacıyla karşılaştırılmıştır. Ra değerleri 0.15 um, 1.3 um, 3.1 um, 2 um bulunmuştur. En yüksek geri çevirme torku değeri, pürüzlülüğü en yüksek olmamasına rağmen kumlanmış asitlenmiş yüzeyde bulunmuştur (Buser et al., 1999).

Başka bir çalışmada cilalı-asitlenmiş yüzey ve kumlanmış-asitlenmiş yüzeyler karşılaştırılmıştır. Kumlamanın yüzey pürüzlülüğü ve osseointegrasyon süresi sonunda geri çevirme tork değerine etkisi incelenmiştir. Optik profilometrede yapılan ölçümlerde Ra değerleri sırasıyla 0.90 μm ve 1.53 μm bulunmuştur. Domuzlarda yapılan çalışmada 10 haftalık iyileşme dönemi sonunda geri çevirme tork değeri kumlanmış-asitlenmiş yüzeylerde daha fazla bulunmuştur (Szmukler-Moncler et al., 2004).

Yapılan bir çok araştırmada kumlanmış-asitlenmiş (SLA) yüzeyin osseointegrasyon, kemik-implant temas yüzeyi, geri çevirme tork değeri gibi bir çok parametrede histolojik ve histomorfometrik olarak diğer yüzeylere göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir (Ann Wennerberg & Albrektsson, 2009). Yüzeylerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinde gelişmeler gerçekleşebilmesi için SLA yüzeylerde farklı modifikasyonlar gerçekleştirilmekte ve hidrofilikliğin, yüzey ıslanabilirliğinin artması hedeflenmektedir. Bu amaçlarla yüzeylerde yapılan histolojik ve histomorfometrik çalışmalarda günümüzde kontrol grubu SLA yüzeyler kullanılmaktadır (Abdel-Haq et al., 2011) (Qamheya et al., 2018) (Almas, 2019).

2.4.1.5. Kaplanmış İmplant Yüzeyleri

Ekleme işlemleri, materyallerin titanyum implant yüzeyine derin veya süperfisyal olarak kaplanması ile kimyasal ajanların çeşitli kalınlıklarda titanyum yüzeye gömülmesi ile gerçekleştirilmektedir (Jemat et al., 2015). Bu yaklaşım, insan kemiğinin biyokimyasal ortamını ve nanoyapı mimarisini taklit etmeyi amaçlamaktadır. Kaplama yapılan materyaller belirli ajanları, ilaçları, proteinleri veya büyüme faktörlerini içermektedir. Biyomateryal araştırmalarının klinik hedefleri; doğal osseointegrasyon evreleri ile etkileşime girerek implant stabilitesinin optimizasyonu, peri-implant yumuşak doku entegrasyonunun iyileştirilmesi ve bakteriyel invazyonu engelleyerek peri-implantitisin azaltılmasıdır. (Smeets et al., 2016).

Kaplama teknikleri, titanyum plazma sprey (TPS), hidroksiapatit (HA), alumina, biyometrik kalsiyum fosfat (CaP) kaplamaları içerirken; impregnasyon tekniklerinde iyon depozisyonu, oksidasyonu, iyon implantasyonu, sputter saçılma, termal evaporasyon gibi işlemler uygulanmaktadır (Albrektsson & Wennerberg, 2019).

Uzun yıllar boyunca, titanyum plazma sprey (TPS) yöntemi ile implant yüzeylerine CaP kaplama tekniği kullanılmıştır. Titanyum yüzeye CaP tozlarının saçılmasıyla 40-50 um kalınlığında bir tabaka elde edilmektedir. Plazma sprey kaplamalarla ilgili en büyük endişelerden biri, kaplamanın titanyum implant yüzeyinden katmanlar halinde ayrılması ve implant-kaplama arayüzünde oluşacak boşluk nedeniyle biyolojik uyumun bozulmasıdır. CaP kaplama implantlar ortopedik cerrahide sıkça tercih edilmektedir (Junker et al., 2009).

HA kaplamalar, biyomimetik özelliklerine ek olarak kalsiyum ve fosfor rezervuarına benzerdir. 2013 yılında Esposito M. Ve ark tarafından , implant yüzeyinin dışındaki multifosfonik asit moleküllerinin hidrofilik tabakası ile doğal hidroksiapatiti taklit eden bir yüzey tanımlanmıştır (SurfLink, Nano Bridging Molecules, Gland, İsviçre). 32 hasta ile yapılan 1 yıllık takip çalışmasında implant sağ kalım oranı %100 bulunmuş ve marjinal kemik seviyesindeki değişim 0.27 mm ile tedavi yapılmayan kontrol grubuyla aralarında fark bulunmamıştır (Esposito M., 2013). Koyunlarla yapılan başka bir çalışmada da kontrol grubunda göre biyomekanik stabilite daha iyi bulunmuştur (von Salis-Soglio et al., 2014).

CaP ve HA kaplamalar haricinde kemik morfogenetik proteinleri, büyüme faktörleri gibi birçok farklı kaplama materyali de tercih edilebilir.

2.4.1.6. Oksitlenmiş İmplant Yüzeyleri

Tüm titanyum implantlarda doğal oksit tabakası bulunmaktadır. Oksitlenmiş yüzeyli implantlarda bu tabaka ısı veya uygun elektrolit ortamda hazırlanmıştır ve oksit tabakası daha kalındır. Galvanik akım ile gerçekleştirilen oksitleme işleminde, yüzey oksit tabakası implant yüzeyinden 5 nm' den 1mm' ye kadar büyümektedir (Ann Wennerberg & Albrektsson, 2009).

Qamheya ve ark. yaptıkları çalışmada kumlanmış yüzeylerde termal oksidasyon ve oksidasyon yapılan yüzeyde HF modifikasyonu yapılan yüzeyler karşılaştırılmıştır. Çalışma, in vitro ve in vivo olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. In vivo kısmında koyunların iliak kemiklerine implantlar yerleştirilmiş ve ITV, RTV, BIC%, RFA değerlerinin erken ve geç dönem sonuçları incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, termal oksidasyon yapılan yüzeye HF eklenmesi ile SLA gruba göre üstünlük bulunmamıştır (Qamheya et al., 2018).

Farklı voltajlarda hazırlanan okside implantlarda yüzeydeki yükseklik farkları ile implantın çevre dokulara bağlanması arasında pozitif bir korelasyon 2006 yılında Choi ve ark. tarafından bildirilmiştir. Yüzey topografisinin karakterizasyonu için SEM ve optik profilometre kullanılmıştır. 500V ile oksidasyon yapılan implantlarda Ra değeri 5.2 um, 550V ile hazırlanan implantlarda Ra 3.8 um, 300V ile hazırlanan implantlarda Ra değeri 0.8 um bulunmuştur. Voltaj değeri 500-550V arasında olan yüzeylerde, 300-400V olan yüzeylere göre geri çevirme tork değeri ve BIC% daha yüksek bulunmuştur (Choi et al., 2006).

2.4.2. Bor ve Modifikasyonları

Boron, periyodik tabloda atom numarası 5 olan ve 'B' kimyasal sembolü ile gösterilen metaloiddir. Boron doğada elemental formda değil organoboron kompleksleri veya sodyum, oksijen bileşikleri halinde bulunur. Borik asit (H_3BO_3) ise; boronun bir tuzu olup antiseptik, bakterisid özellikleri ile birçok ilaçta ve temizleyici ajanların içeriğinde kullanılmaktadır (Ulusik et al., 2018). Dünyada bor rezervlerinin büyük bir çoğunluğu Türkiye ve ABD' de bulunmaktadır.

Boronun mikrobiyal sistemlerin metabolik aktivitesinde önemli bir fizyolojik rolü bulunmaktadır. Antibiyotiklerden boromisin, Streptomyces antibioticus tarafından üretilen doğada bulunan boron içeren ilk doğal bileşiktir (Hütter et al., 1967).

Boronun kemik metabolizması için çok önemli olan kalsiyum, D vitamini, magnezyum metabolizmalarında etkisi bulunmaktadır. Ayrıca son çalışmalar göstermektedir ki boron, kemik büyümesi ve metabolizmasına yardımcı olmakta, osteoblast ve osteoklast aktivitesini de etkilemektedir (Ulu et al., 2018). Boronun kemik iyileşmesine olan etkilerinden dolayı implant yüzeyinde kullanılması düşünülmektedir.

Boron ve kemik metabolizması ile ilgili ilk yapılan çalışmalardan biri Gorustovich ve ark. tarafından yapılmış, sıçanlarda yeterli boron ile beslenen ve boron eksikliği olan beslenme modelleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda boron yetersizliği olan sıçanların çekim bölgelerinin kemikleşmesinin daha yavaş olduğu gözlenmiştir (Gorustovich et al., 2008).

2.4.3. Dental İmplantlarda Yüzey Karakterizasyon İşlemleri

Dental implantların yüzey karakterizasyon işlemlerini gerçekleştirirken fiziksel, kimyasal ve topografik özellikler değerlendirilmektedir.

2.4.3.1. Dental İmplant Yüzeyinin Topografik Özelliklerinin Belirlenmesi

İmplant yüzeyinde yapılan topografik incelemeler sayesinde yüzey düzensizlikleri incelenmiş, pürüzlülük derecesi üretim aşamasında standardize edilmiş olur. Pürüzlülük parametrelerinin incelenmesi ve implant yüzeyi pürüzlülük derecesinin kemik iyileşmesi üzerine olan etkileri ile ilgili son yıllarda çokça çalışma yapılmaktadır. Birçok çalışma göstermektedir ki pürüzlü yüzeyler, cilalı yüzeylere göre daha hızlı kemik iyileşmesi göstermektedir. Bununla birlikte yüzey pürüzlülüğündeki artışla birlikte peri-implantitis riskinin de arttığı bildirilmiştir.

Birçok yüzey çalışması olmasına rağmen yüzey pürüzlülüğünü belirlerken hangi analizlerin kullanılması gerektiği ve pürüzlülük dereceleri ile ilgili ortak bir konsensus kararı bulunmamaktadır. Topografik incelemelerde genellikle implant yüzeyinin klinik uygunluğunu tanımlayabilmek amacıyla mikrometre büyüklüğündeki düzensizlikler incelenmektedir. Bu nedenle kullanılan temel araçlar özetle:

1- Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM):

Taramalı elektron mikroskobu (Scanning Electron Microscopy), yüzey topografisini incelemek ve farklı yüzeylerin yapılarını genel hatlarıyla değerlendirebilmek amacıyla kullanılan standart bir tekniktir. SEM cihazları standart olarak yüksek vakumda ve kuru yüzeyleri incelemek için kullanılırken; bazı cihazlarda düşük vakumda nemli ortamları incelemek için de kullanılabilirler. SEM, elektron

demetinin yüzeyi taraması ve bu elektronların yüzeydeki atomlarla etkileşerek yüzeyin topografisi ve kompozisyonu hakkında bilgi vermesi esasına göre çalışmaktadır (Fischer et al., 2013).

2- Atomic Force Microscope (AFM):

Yüzey gruplarının pürüzlülük parametrelerinin (Sa, Sz, Sq; yüzeysel parametreler, Ra, Rz, Rq; doğrusal parametreler) ölçülmesi amacıyla kullanılan cihazdır (Ann Wennerberg & Albrektsson, 2009). AFM, esnek bir kol ve buna bağlı sivri bir uçtan oluşmaktadır. Nanometre çapında bir uç ile yüzey taranarak inceleme yapıldığında yüzeyin topografisi üç boyutlu olarak oluşturulur ve pürüzlülük derecesinin ölçülmesi sağlanmış olur (Fandridis & Papadopoulos, 2008).

3- Confocal Laser Scanning Microscopy (CLSM):

Konfokal lazer taramalı mikroskop, yüzeyin üç boyutlu olarak incelenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Yüzeyi lateral ve vertikal olarak tarayarak spatial parametre de değerlendirilmiş olur (A Wennerberg & Albrektsson, 2000) (Al-Nawas & Götz, 2003).

2.4.3.2. Dental İmplantların Yüzey Kimyası ve Belirlenmesi

Yüzeylerde yapılan modifikasyonlar sonucunda belli bir pürüzlülük derecesi elde edilmekle birlikte yüzey kimyasının da tespiti yapılması gerekmektedir. Kullanılan elementlerin implant yüzeyindeki miktarlarının ve dağılımlarının incelenmesi amacıyla Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDS veya EDX) ve X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS) gibi yöntemler kullanılmaktadır.

1- Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDS):

Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDS veya EDX), taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile birlikte kullanılan bir kimyasal mikroanaliz tekniğidir. EDS tekniği, analiz edilen hacmin element bileşimini karakterize etmek için bir elektron ışını tarafından bombardıman sırasında numuneden yayılan x-ışınlarını tespit etmektedir. EDS ölçümlerinde mikrometre seviyesinde analiz yapılmaktadır (Small, 2002).

2- X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS):

X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS), bir malzemede bulunan (element bileşimi) veya yüzeyini kaplayan elementleri ve bunların kimyasal durumlarını

tanımlayabilen bir yüzey kimyası inceleme tekniğidir. XPS güçlü bir ölçüm tekniğidir çünkü yalnızca hangi öğelerin mevcut olduğunu değil, aynı zamanda hangi öğelerle bağlı olduklarını da gösterir. Genellikle malzemelerdeki kimyasal süreçleri, alındıkları durumda veya bölünme, kazıma, ısıya, reaktif gazlara veya çözeltilere, ultraviyole ışığa maruz kaldıktan sonra veya iyon implantasyonu sırasında incelemek için uygulanır. XPS ölçümlerinde nanometre seviyesinde analiz yapılmaktadır (Artyushkova & Atanassov, 2013) (Scarano et al., 2020).

2.4.4. İmplant Stabilizasyonunun in vivo Tayini

Dental implantların stabilitesinden bahsedebilmek için primer ve sekonder stabilitenin birlikte sağlanması gerekmektedir. Primer stabilite, implantın kemiğe ilk temasında hareketlilik olmaması durumudur ve kemiğin kalitesi, operasyon bölgesi gibi mikrohareketliliği etkileyecek durumlardan etkilenir. Sekonder stabilite ise; iyileşme zamanı sonunda rejenerasyon gerçekleştiğinde implant-kemik ara yüzünde oluşan yeni kemik miktarına bağlıdır.

2.4.4.1. Yerleştirme Tork Değeri (Insertion Torque Value-ITV):

İmplantın kemik içerisine yerleştirilmesi sırasında çevre kemik dokusu ile arasında oluşan sürtünmeyi referans alan değerdir. İmplantın yerleştirilmesi sırasında elde edilen yüksek tork değeri, primer stabilizasyonun sağlandığı ve immediate veya erken yüklemenin tercih edilebileceğini göstermektedir (Del Giudice et al., 2019).

Otoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 Ncm' lik torkla yerleştirilen ve immediate olarak yüklenen 10 implanttan 9 tanesinin kaybedildiği görülmüştür (Otoni et al., 2015). Çalışmada sadece ITV değerlerine yer verilmiş ve RFA ölçümleri belirtilmemiştir. İmmediate veya erken yükleme protokolünü destekleyen bir çok çalışma göstermektedir ki ITV değeri en düşük 15-35 Ncm arasında ölçülürken, RFA ölçümleri >50 ISQ olmalıdır (Gallucci et al., 2018) (Degidi et al., 2011).

2.4.4.2. Rezonans Frekans Analizi (RFA):

İmplantların stabilizasyonunun işlem sırasında ekstra bir invaziv işlem olmadan ölçülmesi yöntemidir (ISQ). Rezonans frekans analizi ölçümü, implant içerisine yerleştirilen manyetik uçlu bir vidanın implant içine vidalandıktan sonra, ana cihaza bağlı ucunda mıknatıs bulunan transduser ile yapılmaktadır. Ölçülen ISQ değeri 1-100 arasında

bulunabilmektedir. Kemik kalitesi, implant dizaynı, osseointegrasyon süresi gibi faktörlere bağlı olarak RFA analiz sonuçları değişebilmektedir (Chen et al., 2019). Sonlu eleman analizleri ve in vitro çalışmalar, daha kalın kortikal plakalı kemik modellerinde ISQ değerlerinin arttığını, ve farklı yoğunluklardaki deneysel kemik bloklarından önemli ölçüde etkilendiğini göstermiştir (Lachmann et al., 2006).

2.4.4.3. Geri Çevirme Tork Değeri (Removal Torque Value- RTV):

İmplant ile kemik dokusu arasındaki bağlantıyı koparmak amacıyla saat yönü tersinde uygulanması gereken minimum tork değeridir (Goldberg et al., 2019). İmplantın makrogeometrisine, implantın kemik içerisinde yüklenmeden geçirdiği zamana ve implant yüzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

2.4.4.4. Histolojik Değerlendirme

İncelenecek bölgenin (kemik veya başka bir vücut dokusu) uygun kalınlıkta kesitinin alınarak mikroskopik düzeyde incelenmesidir. Bu inceleme ile kemik yapısının osteoblast, osteosit, osteoklast gibi hücreleri, kemiğin implant ile bağlanması ve bağlantı noktaları ile iyileşme aşamaları değerlendirilmiş ve incelenmiş olmaktadır. Histolojik kesit hazırlanması sırasında dekalsifiye veya non-dekalsifiye kesitler hazırlanabilir. Dekalsifiye teknik kemiğin histolojik incelemeleri sırasında çok sık kullanılmakla birlikte implantla kemiğin aynı anda inceleneceği kemik implant teması ölçümü sırasında kullanımı uygun olmaz ve non-dekalsifiye teknik kullanılmaktadır (Williams et al., 1986).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, *in vitro* (deneysel implant yüzeylerinin üretilmesi, implant yüzey karakterizasyonu ve kimyasal bileşim analizi) ve *in vivo* (hayvan modeli üzerinde) histolojik, histomorfometrik ve biomekanik analiz olacak şekilde tasarlanmıştır. Deney ve kontrol yüzey gruplarına sahip implantların üretim ve analizinde toplam 4 farklı yüzey karşılaştırılmıştır. Bunlardan *birincisi* alüminyum oksit (Al_2O_3) ile kumlanmış ve hidroklorik asit (HCl) ile asitlenmiş standart implant yüzeyi (kontrol, SLA), *ikincisi* borik asit (B_2O_3) ve alüminyum oksit (Al_2O_3) ile kumlanmış ve hidroklorik asit (HCl) ile asitlenmiş yüzey (test 1, SLA-B), *üçüncüsü* borik asit (B_2O_3) ve alüminyum oksit (Al_2O_3) ile kumlanmış ve hidroklorik asit (HCl) ile asitlenmiş yüzeye %99.9 saflıkta bor (B^5) ile müdahale ederek bor ile kaplanmış yüzey (test 2, Boron Coated-BC), *dördüncü yüzey* ise; alüminyum oksit (Al_2O_3) ile kumlanmış ve hidroklorik asit (HCl) ile asitlenmiş standart implant yüzeyinin borik asit (B_2O_3) çözeltisi içerisinde bekletilmesiyle oluşturulmuştur (test 3, Boron Solution-BS) (Tablo-1).

Tablo 1. İmplant Test ve Kontrol Gruplarının İçerikleri

Modifikasyonlar/ Gruplar	SLA	SLA-B	BC	BS
Kumlama	Al_2O_3	$Al_2O_3+H_3BO_3$	$Al_2O_3+H_3BO_3$	Al_2O_3
Asitleme	HCl	HCl	HCl	HCl
Diğer Uygulamalar	-	-	B kaplama	H_3BO_3 çözeltisi

3.1. Deneysel İmplant ve Disklerin Üretimi

20 adet titanyum-grade V (Ti-6Al-4V) disk (10 mm çapında ve 3 mm yüksekliğinde) ve 96 titanyum-grade V (Ti-6Al-4V) implant (3,5 mm çapında ve 8 mm uzunluğunda) ticari bir üretici tarafından hazırlanmıştır (Noble Implant Technology, İstanbul, Türkiye) (Şekil 1). Dört farklı yüzey modifikasyonu uygulandı: (a) alüminyum oksit (Al_2O_3) partikülleri ile kumlanmış büyük taneli (250 μm), ardından hidroklorik asit (HCl) (SLA yüzey grubu) ile asitle aşındırma; (b) Al_2O_3 partikülleri ve H_3BO_3 partikülleri (1–5 μm) (Sigma–Aldrich, MO, ABD) ile kumlanmış büyük taneli (250 μm), ardından

(HCl) (SLA-B yüzey grubu) ile asitle aşındırma; (c) %99,5 amorf bor tozu (B) ($<1 \mu\text{m}$) (Sigma–Aldrich, MO, ABD) ile 900°C 'de (Lenton Furnaces, UK) 10 saat (BC yüzey grubu) ısıtılarak kaplanmış SLA-B yüzeyleri); ve (d) H_3BO_3 saline çözeltisine batırılmış SLA yüzeyleri (BS yüzey grubu) (Tablo 1). Tüm örnekler 3 dakika ultraviyole-C ışığına (UV-C) maruz bırakılmış, steril bir odada ultrasonik cihazda yıkanmış ve ardından 25 kgW gama ışınları ile sterilize edilmiştir.



Şekil 1. Titanyum disk ve implantlar

3.2. Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi

In vitro analiz için; örneklem sayısını belirlemek amacıyla G*Power (*G Power* software, Düsseldorf, Almanya) programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Çalışmanın gücü $1-\beta$ (β = II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilir. Sul ve ark.larının (*Sul, Johansson ve ark. 2002*) Ra değerlerinden yola çıkarak $\alpha=0.05$ düzeyinde % 80 güç elde etmek için yapılan hesaplamada etki büyüklüğü (d) 2.328 bulunmuştur. Buna göre gruplarda en az 5'er, toplamda ise 20 olacak şekilde örneklem değerine (Titanium Disk) ihtiyaç olduğu saptanmıştır.

In vivo analiz için; örneklem sayısını belirlemek amacıyla G*Power v3.1.9 (*GPower* software, Düsseldorf, Almanya) programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Çalışmanın gücü $1-\beta$ (β = II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilir. M. Keng-Liang Ou ve ark.larının (*Ou, Hsu ve ark. 2016*) makalesindeki geri çevirme torku değerlerinden yola çıkılarak $\alpha=0.05$ düzeyinde % 80 güç elde etmek için yapılan hesaplamada etki

büyüklüğü (d) 1.484 bulunmuştur. Buna göre gruplarda her sakrifikasyon döneminde en az 6'şar örnekleme, toplamda ise 24 örneklem değerine ihtiyaç olduğu saptanmıştır. Her hayvanda 16'şar implant yuvası açılacağı düşünüldüğünde her sakrifikasyon dönemi için 2, toplamda 4 hayvana ihtiyaç olduğu görülmüştür. Aynı makaleden alınan kemik implant teması değerlerinden yola çıkarak $\alpha = 0.05$ düzeyinde % 80 güç elde etmek için yapılan hesaplamada etki büyüklüğü (d) 1.978 bulunmuştur. Buna göre gruplarda her sakrifikasyon döneminde en az 6 'şar örnekleme, toplamda ise 24 örneklem değerine ihtiyaç olduğu saptanmıştır. Her hayvanda 16'şar implant yuvası açılacağı düşünüldüğünde her sakrifikasyon dönemi için 2, toplamda 4 hayvana ihtiyaç olduğu saptanmıştır. Geri çevirme tork değeri ve kemik implant temas değerlerinin ölçülebilmesi için her sakrifikasyon dönemi için 3, toplamda 6 hayvana ihtiyaç duyulmaktadır.

3.3. Yüzey Karakterizasyonu

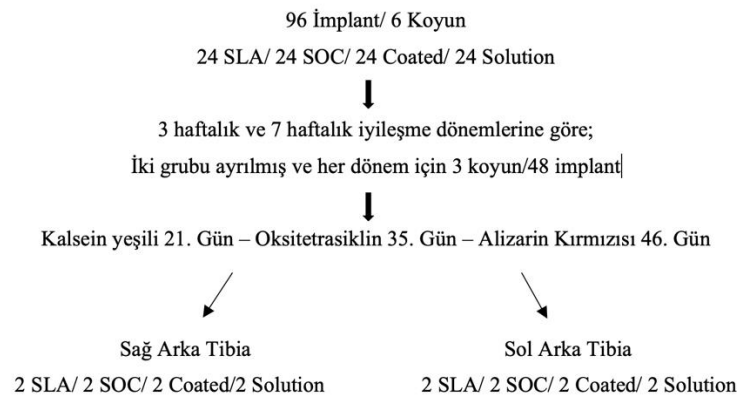
Bu çalışmada, yüzey karakterizasyonunu gerçekleştirmek amacıyla taramalı elektron mikroskobu (SEM), atomik kuvvet mikroskobu (AFM), enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDS), X ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) analizleri yapıldı. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM, JEOL Neoscope JCM- 5000, Eching, Almanya) kullanılarak tüm örneklerin yüzey görüntüleri alındı. Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM, XE100-Park System, Induspia 5F, Kore) kullanılarak tüm örneklerin yüzey pürüzlülüğü parametreleri belirlendi. Her bir örnek, aynı şartlar altında, NSC15 isimli ticari bir AFM kantilever kullanılarak non-kontak mod ile 50 μm x 50 μm skalasında taranmıştır. Dört farklı yüzey, SEM ve AFM görüntüleri elde edilerek kıyaslandı, AFM analizi ile S_a , S_z , S_q parametreleri listelenerek örneklerin yüzey pürüzlülükleri belirlendi. S_a parametresi numune yüzeylerinin ortalama pürüzlülüğü; S_z parametresi on noktanın ortalama pürüzlülüğü ve S_q parametresi ise yüzeydeki maksimum ve minimum yüksekliklerin karekök ortalaması olarak bilinmektedir. Bu değerler AFM-XE100 Park Sistem ile görüntüleme işlemleri bittikten sonra XEI-görüntü işleme programı aracılığıyla yüzeylerinin pürüzlülük ortalaması belirlendi. Her yüzey için beş farklı noktadan ölçüm yapılmış ve ortalama değerleri alındı.

Tüm yüzeylerin yapısal özelliklerini belirlemek için, Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi (EDS versa 3d, (FEI), Hillsboro, OR, ABD) ve XPS (K-Alphatm X-ray fotoelektron spektroskopi sistemi Thermo Scientific™, Waltham, ABD) kullanılmıştır. EDS ölçümleri;FEI Versa 3D Dual Beam EDAX dedektörü kullanılarak 3kV luk bir

hızlandırma voltajı ile gerçekleştirilmiştir. XPS ölçümleri; X-ışını spot boyutu 400 μm , enerji basamak boyutu 1eV ve geçiş enerji değeri 150 eV ve pik kayması kalibrasyonu için 285 C1s ölçümleri gerçekleştirildi.

3.4. Hayvan Deneyleri ve Cerrahi Prosedür

Çalışma protokolü için İstanbul Mehmet Akif Ersoy Deneysel Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nden Hayvan Etik Kurul onayı (No: 2018/19) alındı. Altı erkek kıvrıcık koyuna (2-3 yaş, 50-70 kg) cerrahi müdahale uygulandı. Hayvanlar 1 ay monitorize edilerek operasyon öncesi standart bir beslenme programı uygulandı. Hayvanlar, cerrahi prosedürlerden 24 saat öncesi itibarıyla aç bırakıldı. Hayvanlar, 3 haftalık (erken dönem) ve 7 haftalık (geç dönem) iyileşme periyodlarına göre iki gruba ayrıldı; her gruptaki 3 hayvanın, histolojik ve histomorfometrik araştırmalar için yüzey başına 6 implant (BIC%), biyomekanik değerlendirmeler (ITV ve RTV) için yüzey başına 6 implant kullanıldı. Hayvanların sağ ve sol arka tibialarına 8'er adet implant her gruptan ikişer adet olacak şekilde yerleştirildi. Tüm gruplar ve prosedürler şema diyagramları yardımıyla tarif edildi (Şekil 2).



Şekil 2. Gruplar ve prosedürlerin şematik diyagram ile açıklanması

Operasyon öncesinde tüm hayvanların kiloları ölçülmüştür. İndüksiyon için 3 mg/kg doz ketamin HCL (Ketalar, i.v) verildi, ardından Xylazine (0.1 mg / kg, i.m, Rompun, Bayer, İsviçre) ile koyunlar sedasyona tabi tutuldu. Genel anestezi % 3-4' lük sevofluran ve % 100 oksijen ile sağlandı. Enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla preoperatif ve postoperatif antibiyotikler Sefriakson 20 mg/kg/gün (Novosef 1g, i.m,

Zentiva, İstanbul, Türkiye) ve Meloksikam 0.1 mg/kg, i.m olarak (Melox, Nobel ilacı, İstanbul, Türkiye) operasyon sonrası 5 gün süreyle kullanıldı.

Hayvanlar lateral pozisyonda getirilerek sağ ve sol arka tibiaya karşılık gelen bölgeler traşlanmış, yıkanmış ve povidon iodin ile dezenfekte edilmiştir. Tibia' ya ulaşmak için deri, fasya tabakaları 25-30 cm dikey insizyon ile ayrıldı. Kas dokusu ve periost künt uçlu bir makasla diseke edilerek metafizyal tibia periost elevasyonu sonrası açığa çıkarıldı (Şekil 3), (Şekil 4).



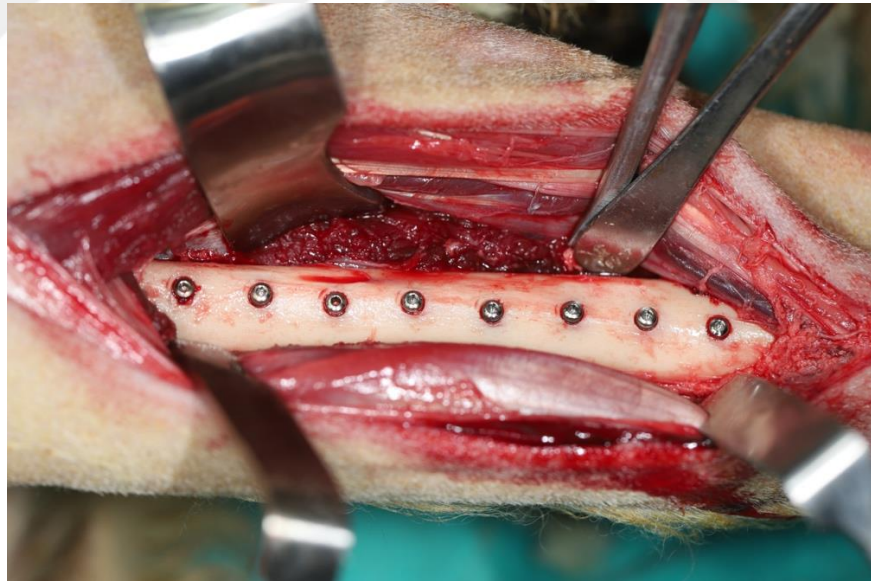
Şekil 3. Deri, fasya ve kas tabakasının künt uçlu makas ile diseksiyonu



Şekil 4. Periost elevasyonu sonrası açığa çıkarılmış tibia ve implantasyon için 1' er cm aralıklarla yapılan işaretleme

Kemik yapısı; kortiko-kanselöz kemikten oluşmaktadır. İmplantlar, koyunun sağ ve sol arka tibia kemiğinde 8 adet yuva açılarak sırayla ikişerli gruplar halinde yerleştirilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan tüm cerrahi işlemler ve osteotomiler tek bir

implantolog (NA) tarafından hazırlanmış, frezler çapları artan düzende 4 aşamalı olarak kullanıldı. İmplantların yerleştirileceği yuvalar kurşun kalemle çizilmiş, finalde 3.5 mm çap 8 mm boy olacak şekilde; sivri frez, pilot frez 2.0mm, 2.8 mm frez ve 3.5 mmlik frezler kullanılarak 4 frezle implant yuvasının son haline ulaşıldı. İmplant yuvaları 1' er cm aralıklarla hazırlandı. Toplamda 4 implant yüzeyine ait 8 implant 2' şerli olarak sırayla yerleştirildi. Anguldruva tarafından yönlendirilen implantların yerleştirme torku değeri (insertion torque value, ITV), fizyodispenser (Saeyang Microtech Co., Ltd. Daegu, Kore) ve dijital torklu tornavida (TSD-400, electromaticequip't Co., Inc. Cedarhurst, ABD) ile ölçülmüştür. Kapama vidaları yerleştirildikten sonra cerrahi alan yıkanmış, kaslar tekrar eski konumlarına getirildi ve fasyalar monofilament emilebilir suture materyali (Monocryl, Ethicon, No: 1) ile dikilirken , cilt deri dokusu ise emilemeyen monofilament polipropilen suture kullanılarak dikildi (Medilen, Medeks, No: 1, Türkiye). Hayvanlara postoperatif dönemde 5 gün süreyle antibiyotik ve analjezik verildi (Şekil 5).



Şekil 5. Histolojik ve biyomekanik testler için kullanılacak implantların koyun tibiasındaki görünümü

3.5. Floresan Boyama

Cerrahi prosedürler sonrasında implant çevresindeki kemikleşme miktarını incelemek amacıyla hayvanlara belirli aralıklarla floresan boyalar intravenöz ve

intramuskuler yollarla uygulandı. Tüm hayvanlara cerrahi işlem sonrası 21. günde 10 mg/kg Calcein IV (GK2524 - Calcein, Glentham Life Sciences Ltd., İngiltere), geç dönem iyileşme dönemi incelenecek 3 hayvana cerrahiden 35 gün sonra 20 mg/kg Oksitetrasiklin IM (Primamycin / LA, 50ml, Zoetis, İstanbul), cerrahiden 46 gün sonra (sacrifiye edilmeden 3 gün önce) 35 mg/kg Alizarin Red IV (GT6383 - Alizarin Red S, Glentham Life Sciences Ltd., İngiltere) şekilde gösterilen zaman periyotlarında koyunlara verildi. Tüm bu belirteçler imalat yönergesine göre hazırlanmış, floresan boyaların doz ve uygulama yolları son literatürden alındı (van Gaalen et al., 2010). Calcein yeşili ve alizarin kırmızısı, İstanbul Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda hazırlanmış ve son aşamada 0.45µm filtrelerle süzölmüş ve uygulama öncesi pH 7.1-7.3'e ayarlandı (Şekil 6).



Şekil 6. Calcein yeşili ve Alizarin kırmızısı hazırlanması ve PH 7.1-7.3 ayarlanması

3.6. Sakrifikasyon ve Geri Çevirme Tork Testi

Gruplardaki 3 hayvan 3 hafta sonunda, diğer gruptaki 3 hayvan ise 7 hafta sonra İstanbul Mehmet Akif Ersoy Deneysel Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nden alınmış etik komite protokolüne göre yüksek dozda anestezi uygulanarak sonlandırıldı. Sakrifikasyon işleminden önce bütün hayvanların kiloları ölçölmüştür. İlgili alanlar sonlandırma işleminden hemen sonra çıkarılmış tibialar biyomekanik grupla ilişkili her implant için RTV değeri ölçölmüştür. RTV (Geri-Çevirme Tork Değeri); tibialar sabitlendikten sonra implantların uzun eksenine tutulan dijital torkmetre (TSD-400,

electromaticequip't Co., Inc. Cedarhurst, ABD) yardımıyla, implant kendi etrafında dönene kadar saat yönünün tersinde çevrilerek ölçüldü (Şekil 7).



Şekil 7. RTV (Geri çevirme tork değeri) ölçülmesi

3.7. Histolojik ve Histomorfometrik İnceleme

Histolojik inceleme için implantların yerleştirildiği tibia bölge kemiği blok halinde çıkarılmış ve % 10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonunda fikse edilmiştir. 2 gün sonra, her bir implantın (48 implant) uzunlamasına kesiti, Exact 300 CL cihazının (Exact 300 CL, Exakt Apparatebau, Norderstedt, Almanya) elmas bıçağı kullanılarak alınmış ve her bir örnekteki implant-kemik bağlantısının mikroskopik görünümünü elde edebilmek amacıyla bir takım işlemler uygulandı. Uzunlamasına alınan her bir implant kesitini içeren bloklar, steril gazlı bezlerle sarılmış; yüzey türüne ve iyileşme süresine göre 6 gruba ayrıldı. Her bir örnek artan düzeyde alkol değerlerinden (% 60, 80, 96 ve 100) 24 saatlik sürelerde geçirilerek etanolde dehidrate edildi. Daha sonra örnekler; artan teknovit yüzdelerine sahip (% 30, 50, 70, 100) metil-metakrilat reçineleri (Technovit 7200 VLC, Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG, Wehrheim, Almanya) ve alkol kullanılarak vakum altında infiltre edildi. Hazırlanan 300 µm'lik zemin kesitinin (ground section), 36'sı 40 µm'ye inceltilerek toluidin mavisi ile boyanmış, her gruptan bir kesit ise 100µm'ye inceltiştir. Floresan uygulanan kemikler işaretleyicisini korumak için boyanmadan alüminyum folyo ile sarıldı (Şekil 8) .



Şekil 8. Histolojik inceleme için kesitlerin hazırlanması

Toludin mavisi ile boyanan kesitler, renkli bir video kamera ile bilgisayara bağlı olan Olympus BX60 (Olympus® CX41, Tokyo, Japonya) adlı mikroskop ile incelendi. Histomorfometrik analiz, tıbbi ölçüm yapmaya uygun bir yazılım (Olympus Image Analysis System 5, Tokyo, Japonya) kullanılarak yapıldı. Görüntüler kamera kullanılarak

x40 büyütme ile çekilmiş ve bilgisayar ekranına aktarıldı. Bütün implant yüzeyi 2 veya 3 bitişik ve ardışık mikroskopik alanda gösterildi.

Kemik-implant temas yüzdesi; kemik ile implant yüzeyinin temasta bulunduğu uzunluğun tüm yüzey çevresine bölünmesiyle hesaplandı.

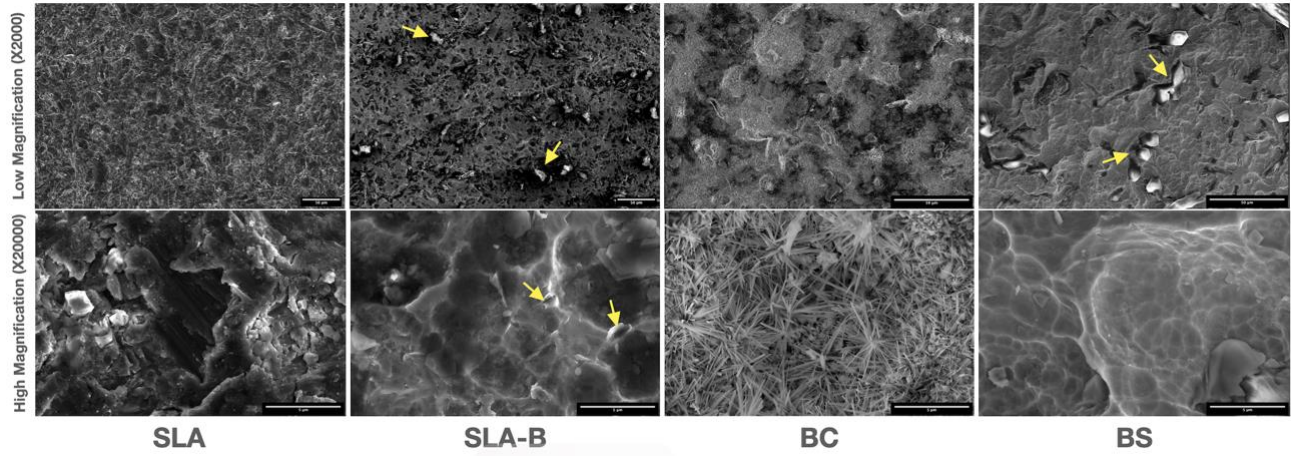
3.8. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve çeyrekler açıklığı değerleri şeklinde gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arası normal dağılıma uyan ve varyansların homojenliği varsayımını sağlayan ölçümlerin karşılaştırılması için ANOVA testi kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırmaları için Tukey testi kullanıldı. Gruplar arası normal dağılıma uymayan ve ölçümlerin karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırmaları için Mann-Whitney u testi yapılmış olup, p değerlerine Bonferroni düzeltmesi yapıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

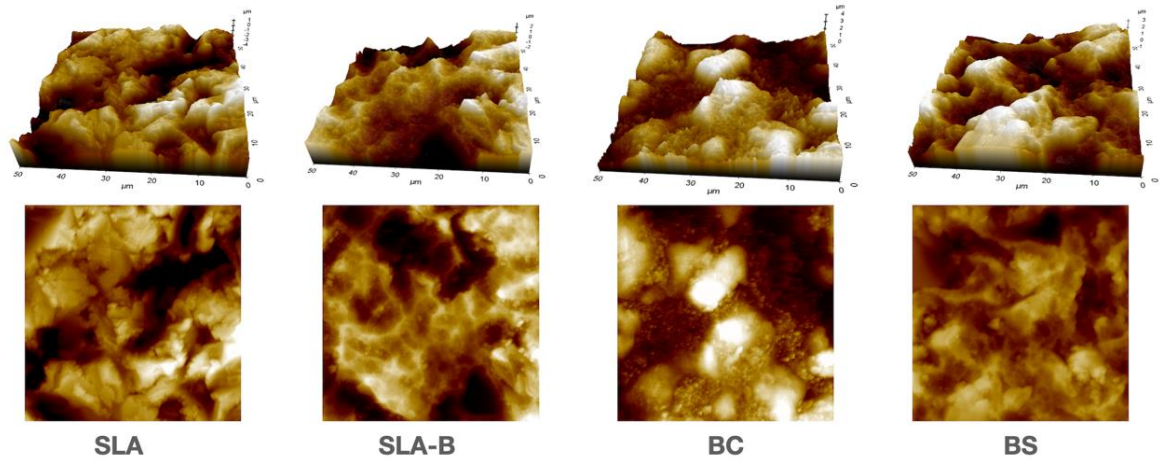
4.1. In vitro Bulgular

SEM görüntülerinde düşük magnifikasyonda ($\times 2000$), SLA yüzeyi bilinen topografik özellikleri göstermektedir (Wennerberg & Albrektsson, 2000). SLA-B yüzeyinde H_3BO_3 parçacıklarının kalıntıları gözlemlendi. BC yüzeyinde nanowire şeklindeki yoğun kristalize B alanları (yüksek magnifikasyon, $\times 20.000$) görüldü. Hem BS hem de SLA-B gruplarında yüzeylerde H_3BO_3 partikülleri görülmekteydi, bunlar SLA-B grubunda homojen olarak dağılmışken BS yüzey grubunda oldukça düzensizdi (Şekil 9).

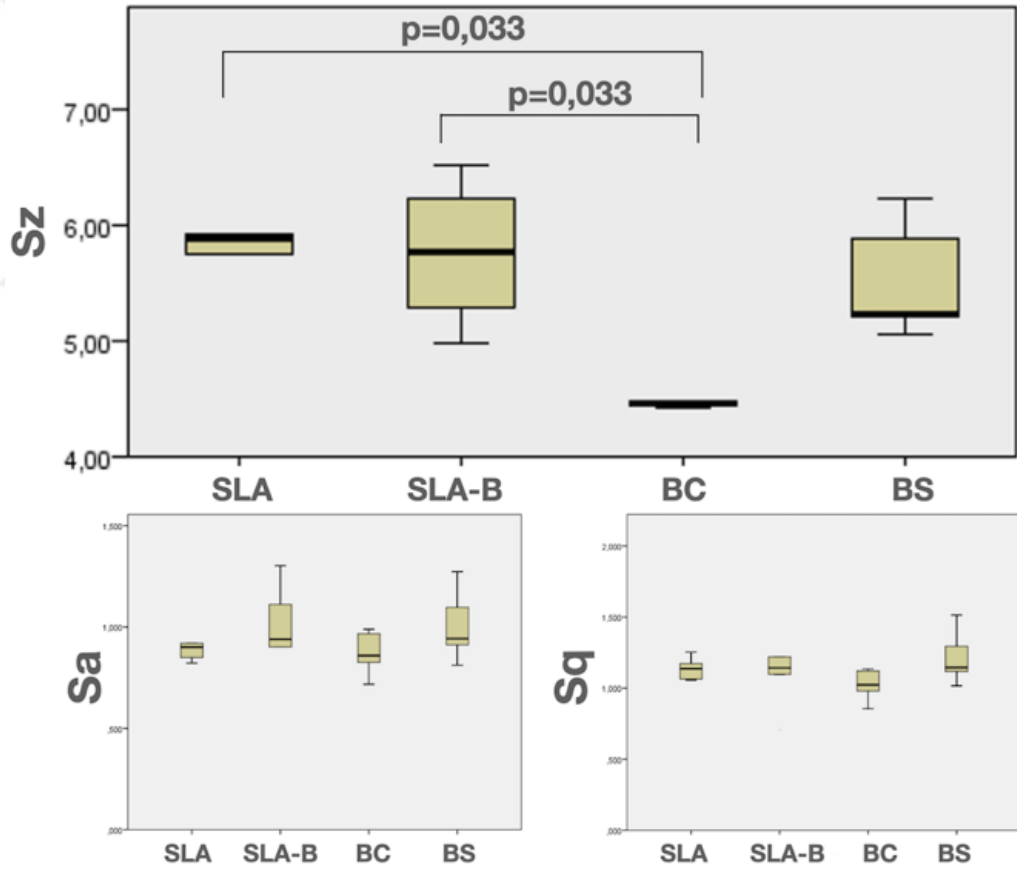


Şekil 9. Yüzey gruplarının SEM görüntüsü

Sınırlı sayıda numune diski nedeniyle normal dağılım gözlenmedi (her yüzey grubu için $n = 5$). Gruplar arasındaki Sz değerlerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır (Kruskal–Wallis testi, $P = 0.015$). BC grubu, SLA (ortalama: $5,89 \mu m$, SD: $0,81$) ve SLA-B gruplarına (ortalama: $5,80 \mu m$, SD: $0,61$) göre önemli ölçüde daha düşük Sz değerlerine (ortalama: $4,53 \mu m$, SD: $0,13$) sahipti ($P = 0.033$ her iki karşılaştırma için) (Şekil 10), (Şekil 11) ve (Tablo 2).



Şekil 10. Yüzey gruplarının AFM görüntüsü



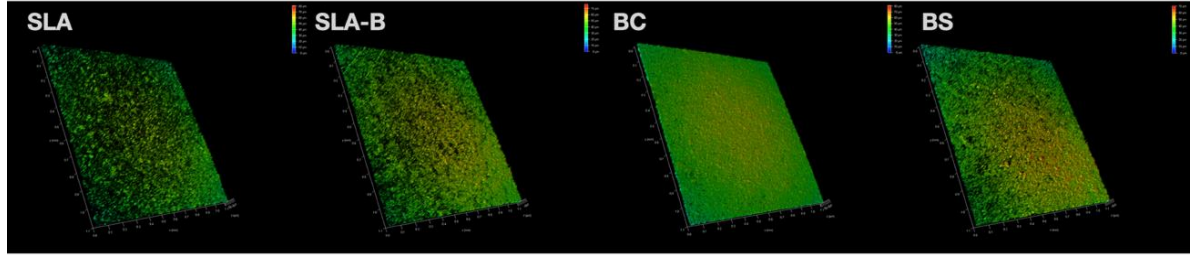
Şekil 11. AFM sonuçlarının box- whisker plots ile değerlendirilmesi

Tablo 2. AFM ölçümlerindeki pürüzlülük parametreleri

Surface Groups	Mean (SD) Median (IQR) 95% CI	Sa	Sz*	Sq
SLA	Mean (SD) Median (IQR) 95% CI	1.04 (0.13) 1.06 (0.21) 0.88-1.21	5.89 (0.81) ^a 5.90 (1.24) 4.88-6.90	1.31 (0.16) 1.28 (0.28) 1.10-1.52
SLA-B	Mean (SD) Median (IQR) 95% CI	1.13 (0.33) 1.06 (0.21) 0.72-1.54	5.80 (0.61) ^b 5.81 (1.16) 5.04-6.57	1.33 (0.33) 1.15 (0.62) 0.92-1.74
BC	Mean (SD) Median (IQR) 95% CI	1.32 (0.43) 1.27 (0.84) 0.78-1.86	4.53 (0.13) ^{a, b} 4.48 (0.18) 4.37-4.70	1.54 (0.48) 1.51 (0.96) 0.94-2.15
BS	Mean (SD) Median (IQR) 95% CI	1.33 (0.42) 1.30 (0.74) 0.80-1.85	5.41 (0.76) 5.23 (1.40) 4.47-6.36	1.60 (0.46) 1.51 (0.84) 1.02-2.18

*Kruskal-Wallis test $p=0.015$ ^a Mann-Whitney u test $p=0.033$ ^b Mann-Whitney u test $p=0.033$

En yüksek medyan en boy oranı (Str) ve gelişmiş ara yüzey alanı oranı (%Sdr), SLA yüzeyinde (Str: 0,34, interquartile range (IQR): 0,3 ve Sdr: %75,55, IQR: 12) ölçüldü ve en düşük BC yüzeyindeydi (Str: 0.20, IQR: 0.9 ve Sdr: %62.82, IQR: 11.1). Str değerlerindeki farklılıklar, yalnızca SLA ve BC yüzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlıydı (Kruskal–Wallis testi, $P = 0.012$) (Şekil 12 ve Tablo 3).



Şekil 12. Yüzey gruplarının CLSM ile üç boyutlu olarak değerlendirilmesi

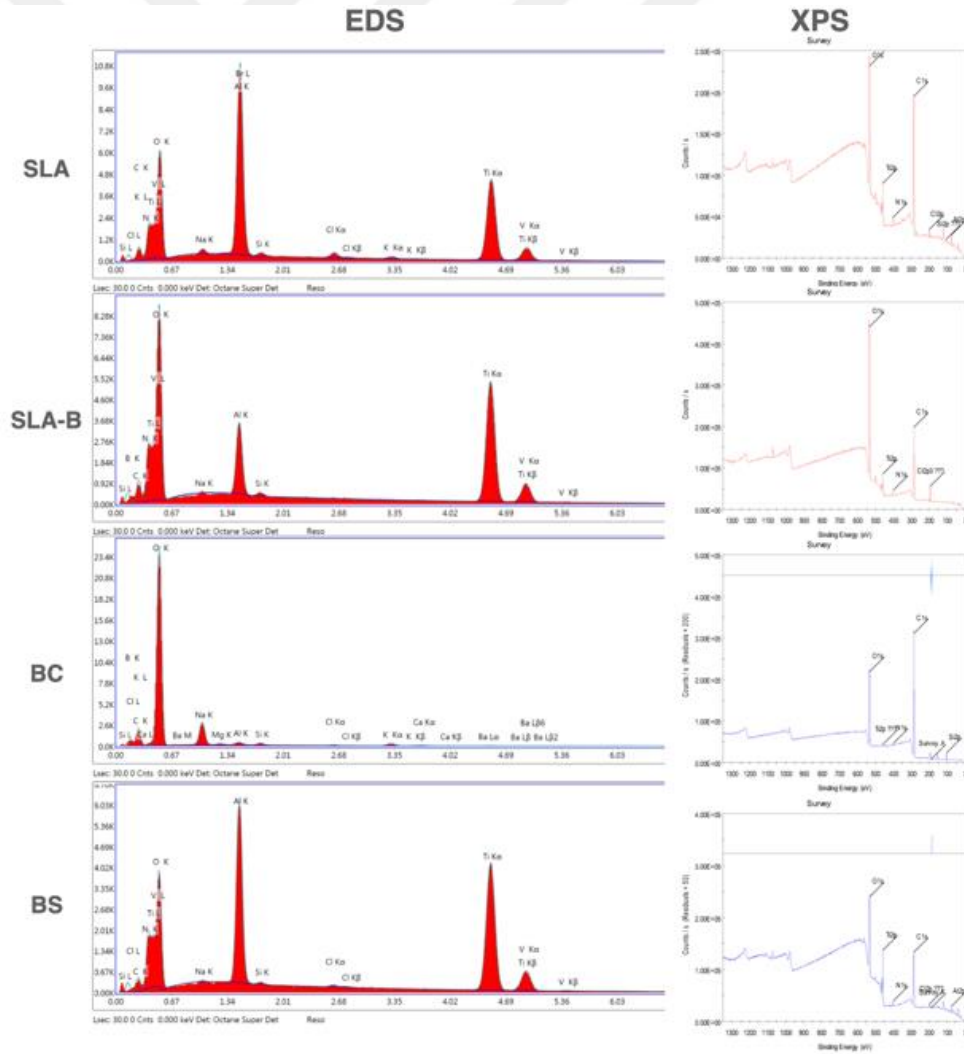
Tablo 3. CLSM ile yüzey pürüzlülük değerlerinin incelenmesi spatial (Str) ve hybrid (Sdr%) değerleri

Surface Groups		Texture Aspect Ratio (Str)	Developed interfacial area ratio (Sdr %)
SLA	Mean	0.36	76.09
	Median (IQR)	0.34 (0.3) ^a	75.55 (12)
	%95 CI	0.32- 0.36	66.11- 80.78
SLA-B	Mean	0.24	66.6
	Median (IQR)	0.25 (0.7)	67.11 (10.55)
	%95 CI	0.17 - 0.26	61.2 -74.47
BC	Mean	0.19	63.8
	Median (IQR)	0.20 (0.9) ^a	62.82 (11.1)
	%95 CI	0.15 - 0.23	57.4 - 68.33
BS	Mean	0.23	68.21
	Median (IQR)	0.21 (0.7)	67.2 (15.02)
	%95 CI	0.20 - 0.25	60.01 - 75.22

^aKruskal-Wallis test $p=0.012$

EDS ile incelenen yüzeylerde SLA, SLA-B ve BS yüzeylerinde Ti, Al, C, O, B ve N elementlerinin varlığı gözlemlendi. Kablolu bir morfolojiye sahip yoğun bir B kaplaması nedeniyle BC yüzeyinde Ti tespit edilmedi. B elementinin atomik yüzdesi SLA-B'de %7.6 ve BC yüzeylerinde %18.71'dir.

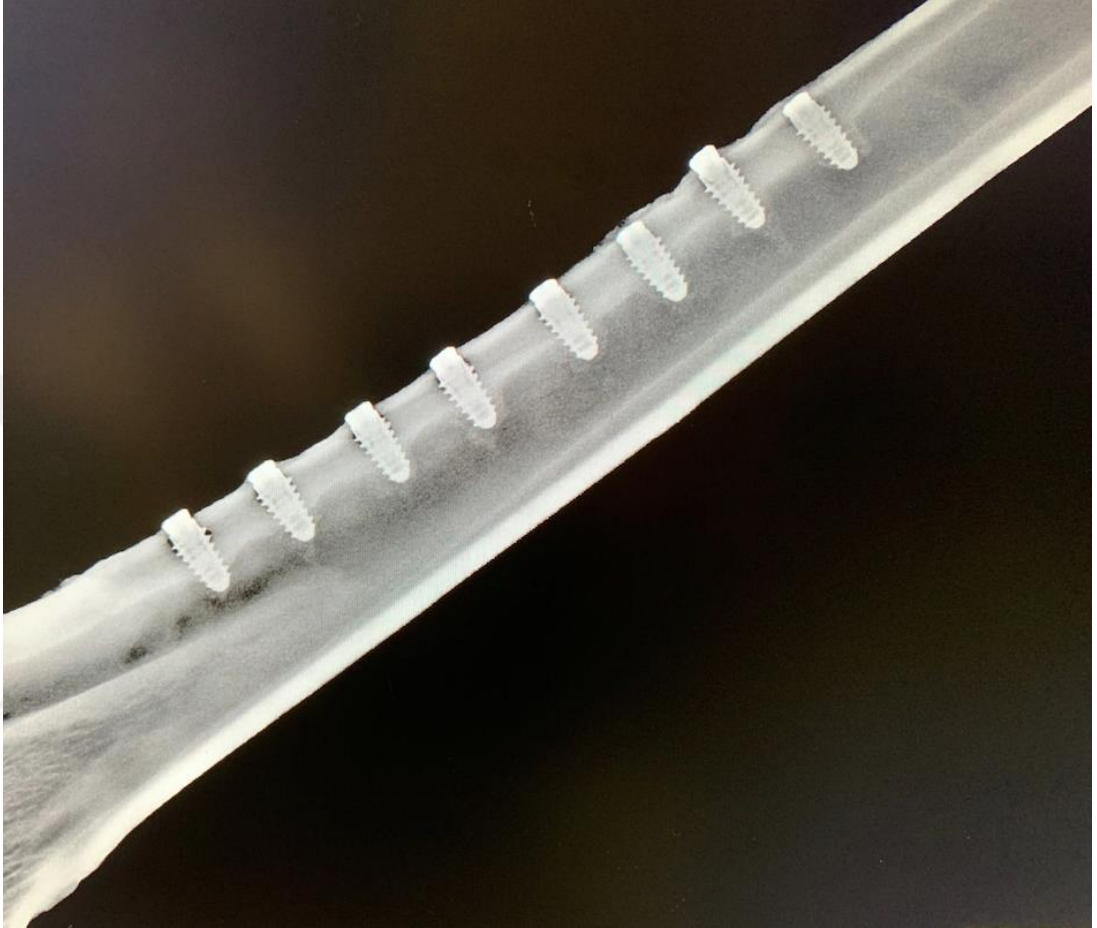
Yüzeyler XPS ile incelendiğinde O, C ve Ti elementleri tüm yüzeylerde gözlemlenirken BC yüzeyinde Ti görülmedi. Sadece SLA yüzeyinde Cl tespit edildi (%2,6). B elementi BC (%14.96) yüzeyinde bulunmuştur. En yüksek O miktarı SLA-B yüzeyinde (%43.74), en düşük C miktarı ise SLA yüzeyinde (%35.55) ölçülmüştür (Şekil 13).



Şekil 13. EDS ve XPS analizleriyle yüzey kimyasının belirlenmesi

4.2. In vivo Bulgular

İyileşme tüm hayvanlarda sorunsuz oldu ve hiçbirinde yan etki, enfeksiyon veya implant kaybı olmadı. Tüm deney bölgelerinin uygun şekilde iyileşmesi, x-ışınları ile doğrulandı (Şekil 14).



Şekil 14. Geç dönem iyileşme (7 hafta) sonunda faxitron görüntüsü

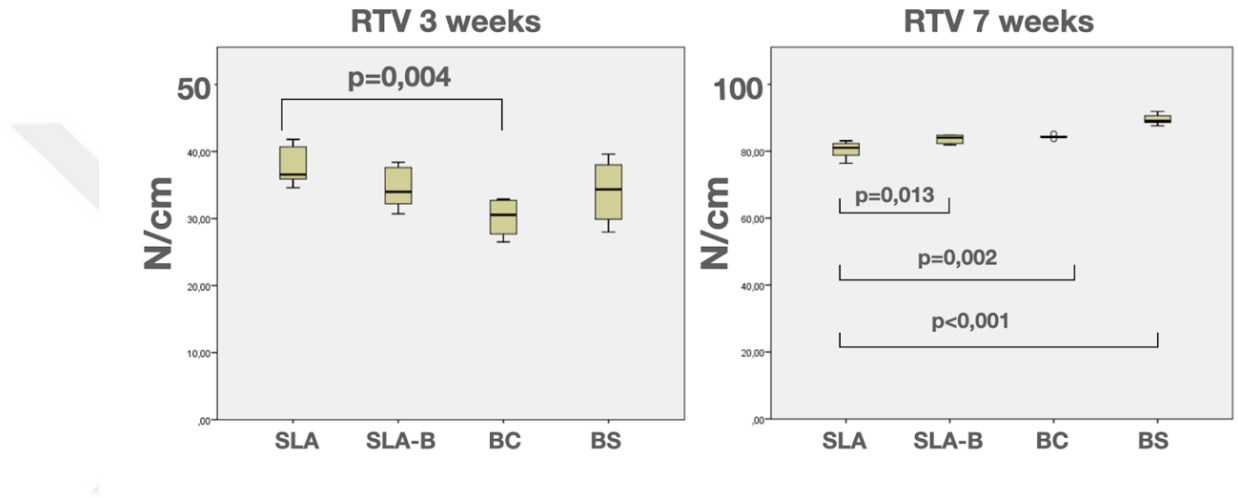
4.2.1. Mekanik test sonuçları

Mekanik test değerlerinin normal dağılımı Shapiro-Wilk normallik testi kullanılarak doğrulandı ($P > 0.05$). Tüm implantlar, yaklaşık 40 N/cm'lik bir ortalama ITV ile primer stabiliteye ulaştı ve ITV'deki farklılıklar, herhangi bir yüzey grubunda veya arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Belirlenen 48 implantta RTV testleri başarıyla tamamlandı. RTV ölçümlerindeki farklılıklar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı (ANOVA, $P = 0.002$). Ayrıca, zaman içinde RTV'lerdeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıydı (iki yönlü ANOVA, $P = 0,002$). 3 hafta sonra, en yüksek ortalama RTV SLA grubunda (37 N/cm,

SD: 2.87) bulundu ve BC grubu ile karşılaştırıldığında (30 N/cm, SD: 2.60) farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (ANOVA, $P = 0,004$).

7 hafta sonra, ortalama RTV tüm gruplarda 80 N/cm'nin üzerindeydi ve en yüksek değer BS grubunda ölçüldü (89 N/cm, SD: 1.53). Gruplar arasında RTV'deki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (ANOVA, $P < 0.0001$). SLA-B (83 N/cm, SD: 1.30), BC (84 N/cm, SD: 0.49) ve BS grupları (89 N/cm, SD:1.53), SLA grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek RTV'lere sahipti (80 N/cm, SD: 2.46) (Şekil 15 ve Tablo 4).



Şekil 15. RTV değerlerinin box-whisker plots grafiği ile gösterilmesi

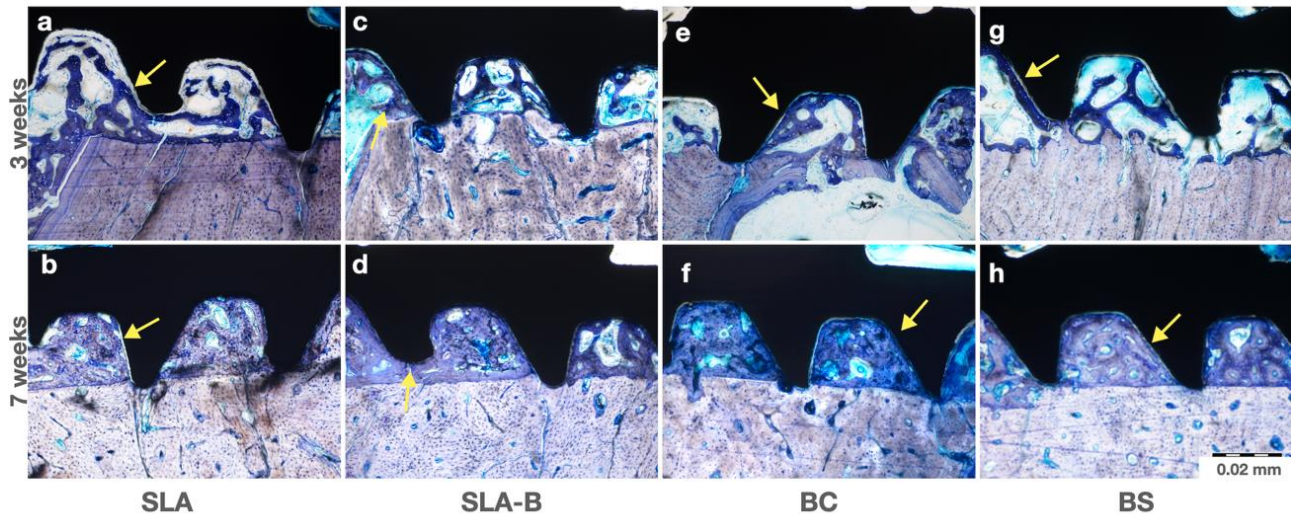
Tablo 4. ITV ve RTV değerlerinin gösterilmesi

		SLA	SLA-B	BC	BS
ITV	Mean (SD)	42.37 (13.39)	39.05 (8.45)	42.44	41.63 (11.18)
	Median (IQR)	40.45 (10.15)	38.65 (7.75)	(10.48)	41.85 (17.40)
	Min-Max	27-66	18.3-69.7	40.45	20.9-53.2
	%95 CI	36.72-48.03	35.47-42.62	(11.01) 29.7-68 38.01-46.87	36.98-46.28
RTV 3 weeks	Mean (SD)	37.68 (2.87)	34.48 (3.00)	30.15 (2.60)	34.03 (4.48)
	Median (IQR)	36.55 (5.40) ^a	34.00 (5.47) ^a	30.55	34.25 (8.98) ^a
	Min-Max	34.6-41.8	30.7-38.4	(5.35) ^a	28-39.6
	%95 CI	34.66-40.70	31.32-37.63	27.7-32.9 27.42-32.87	29.32-38.73
RTV 7 weeks	Mean (SD)	80.45 (2.46)	83.65 (1.30)	84.35 (0.49)	89.46 (1.53)
	Median (IQR)	81.05 (4.30) ^b	84.05 (2.60) ^b	84.25 (0.60) ^b	89.05 (2.58) ^b
	Min-Max	76.4-83.1	81.9-84.8	83.7-85.2	87.6-91.9
	%95 CI	77.86-83.03	82.28-85.01	83.83-84.86	87.85-91.08

^aANOVA: $p=0.008$ ^bANOVA: $p<0.0001$

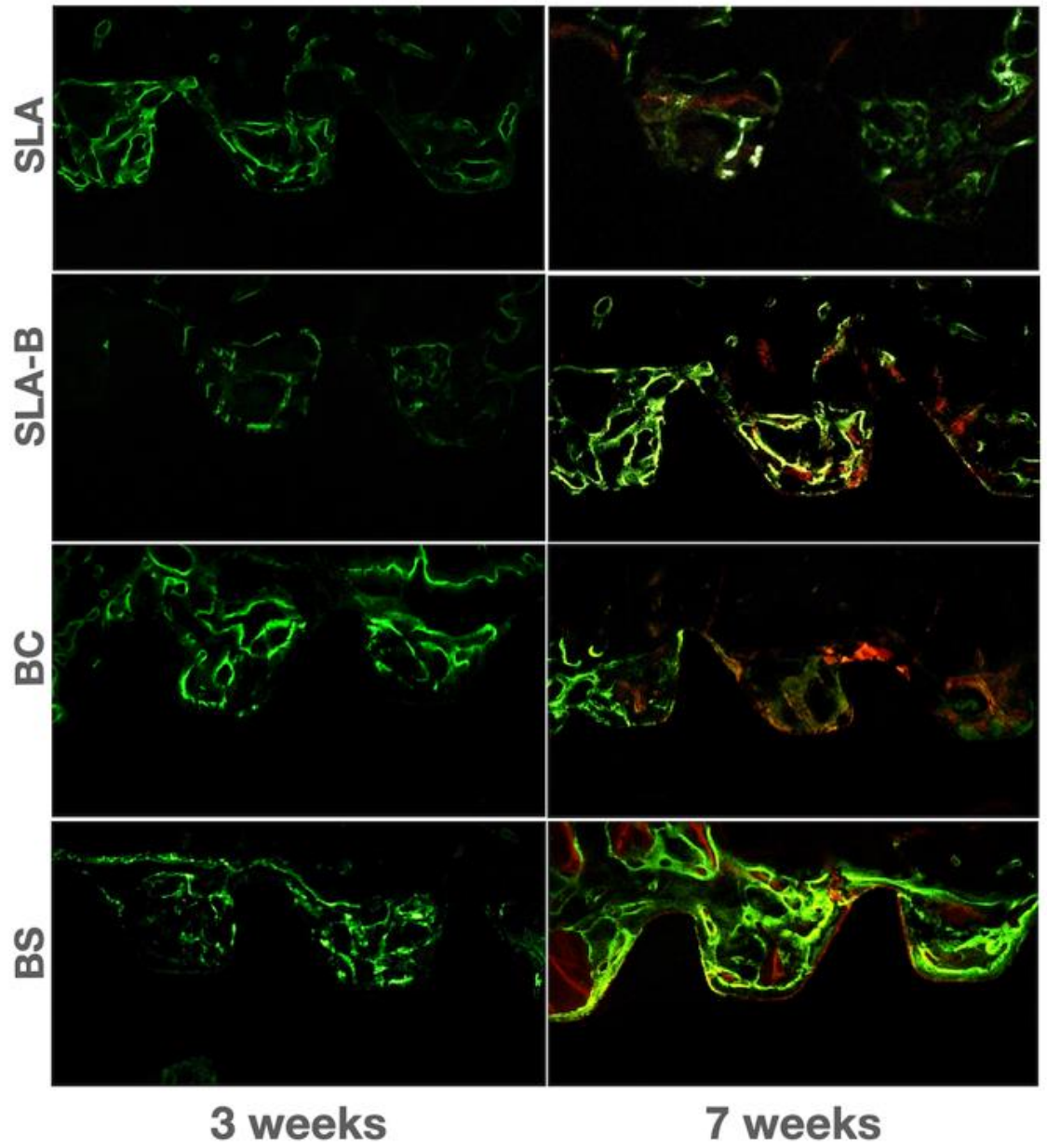
4.2.2. Histoloji ve histomorfometri

Histolojik kesitlerin hiçbirinde inflamatuvar yanıt, yabancı cisim reaksiyonu veya nekroz belirtisi görülmedi. Aktif osteoid oluşumu, her iki iyileşme periyodunda da tüm gruplarda ve tüm implantlarda görüldü. İpler arasında artan yeni kemik oluşumu özellikle 7. haftada tüm gruplarda görüldü (Şekil 16).



Şekil 16. Erken (3 hafta) ve geç (7 hafta) iyileşme dönemlerinin histolojik incelenmesi

SLA-B ve BC grupları, hem kemik-implant arayüzünde hem de çevreleyen kemik alanında iyileşme periyodu için daha yüksek bir florokrom boyama yoğunluğuna sahipti. Aksine, SLA ve BS grupları erken dönem iyileşmede daha düşük floresan yoğunluğu gösterdi. Aktif geç dönem mineralizasyonu gösteren turuncu ve açık sarı boyama, özellikle BS ve BC gruplarında fark edilebilirdi (Şekil 17).



Şekil 17. Floresan görüntülerin CLSM ile elde edilmesi

% BIC aralığı erken iyileşme döneminde %23.13–33.0, geç dönem iyileşme döneminde %52.49–68.58 olmuştur. 3 ila 7 hafta arasında BIC%'deki değişiklik istatistiksel olarak anlamlıydı (ANOVA, $P < 0.0001$).

Erken ve geç dönem iyileşmede en yüksek ortalama BIC değerleri sırasıyla BS (ortalama: %33,0, SD: 5,86) ve SLA-B gruplarında (ortalama: %68,58, SD: 11,76) gözlemlendi. Bununla birlikte, gruplar arasındaki BIC farklılıkları, her iki iyileşme döneminde de istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 5).

Tablo 5. Erken ve geç dönem iyileşme dönemlerinde %BIC değerlendirilmesi

%BIC		SLA	SLA-B	BC	BS
3 weeks	Mean (SD)	25.82 (5.31)	23.13 (7.11)	25.95 (10.37)	33.0 (5.86)
	Median (IQR)	24.82 (5.38)	24.77 (12.61)	25.59 (18.61)	35.29 (7.74)
	Min-Max	20.19-35.94	11.35-29.56	11.28-38.97	21.76-37.38
	%95 CI	20.24-31.39	15.67-30.60	15.07-36.84	26.85-39.15
7 weeks	Mean (SD)	52.49 (11.51)	68.58 (11.76)	61.34 (12.07)	64.02 (9.64)
	Median (IQR)	49.37 (20.38)	64.96 (12.23)	61.43 (16.91)	65.20 (16.42)
	Min-Max	36.84-67.79	57.18-91.26	46.91-82.30	49.32-74.54
	%95 CI	40.40-64.57	56.23-80.92	48.67-74.01	53.89-74.14

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, modern implantolojide referans olarak kabul edilen SLA yüzeyle bor ve borik asit türevlerinin modifikasyonları karşılaştırıldı. *In vivo* mekanik ve histomorfometrik analizler yapılarak yüzey karakterizasyonları belirlendi.

Sa değeri, dental implant yüzeylerinin pürüzlülüklerinin karşılaştırılmasında referans olarak kabul edilmektedir (Ann Wennerberg & Albrektsson, 2009). Bu çalışmada, orta derecede yüzey pürüzlülüğü elde edilmesi amacıyla Sa değeri tüm gruplarda $>1 \mu\text{m}$ olacak şekilde yüzeyler elde edilmiştir. BC grubu dışında tüm yüzeyler SEM görüntülerinde tipik bir morfoloji gösterirken, BC yüzeyinde nanowire uzantılar gözlenmektedir. Wu et al. (2003), büyüme sıcaklığının B morfolojisi üzerindeki etkisini araştırmış ve yüksek büyüme sıcaklığının, mevcut gözlemle uyumlu olan Au (altın) kaplı Si (silisyum) ve MgO (magnezyum oksit) üzerinde B kablomsu uzantı oluşumuyla sonuçlandığını bildirdi (Wu et al., 2003). Ti yüzeyinde B kaplaması sırasında yüksek sıcaklığın etkisiyle kablomsu uzantıların oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir. H_3BO_3 ile muamele sonucunda SLA-B ve BS yüzeylerde yüzey pürüzlülük değerinin (Sz) arttığı tespit edilmiştir. Kablomsu uzantıları, özellikle SLA'ya kıyasla BC yüzeyinde Sz ve Str değerlerinde önemli bir düşüşe neden olmuş olabilir.

B elementinin bağlanma enerjisinin düşük olmasından dolayı EDS ve XPS' te tespit edilen B miktarı düşük bulundu, bu da B'nin tespitini karmaşık hale getirmektedir. Yapılan çalışmalarda 187 eV civarında tespit edilen piklerin B türevlerine ait olduğu bildirilmiştir; 187–189 eV'de (Zboun et al., 2020) ve 188.5–190.2 eV'de (Huang et al., 2015) B tespit edilen bor pikleri de bu yorumu destekler niteliktedir (Gökmenoğlu et al., 2016). Bu sonuçlar göstermektedir ki, B uygulanarak modifiye edilen yüzeylerin bağlanma enerjisi de B ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda BS grup yüzeyinde B tespit edilememesinin nedeni, XPS ve EDS incelemelerinde ölçüm işlemlerinin gereği olarak yüzeyin kurutulmasının bir sonucu olabilir (Zboun et al., 2020).

Rotasyonel geri çevirme tork kuvvetleri, osseointegrasyonun gücünün nesnel ölçümü için bir araç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, diş hekimliğinde, özellikle erken veya immediate yüklenen implantlarda, rotasyonel kuvvetlere karşı oluşan direnç önemli kabul edilmektedir (Nicolau et al., 2019)(Lioubavina-Hack et al., 2006). Bu çalışmada, en yüksek RTV değeri 3 haftalık iyileşme döneminde SLA grubunda gözlenmiştir. SLA yüzeyli implantların iyileşmenin erken dönemlerinde yüksek geri çevirme tork değerine

sahip olduğu (sırasıyla 3 ve 6 haftalık iyileşmeden sonra ortalama 49.84 ve 115.2 N/cm) önceki çalışmalarda da gözlenmiştir (Qamheya et al., 2018). Bu çalışmadaki RTV sonuçlarıyla ilgili dikkat çeken bir diğer nokta ise; kaplı yüzey grubunun (BC) erken dönemde en düşük RTV değerini göstermesidir, bu sonucun yüzey pürüzlülük değerlerinden spatial, hybrid ve Sz değerlerinin düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda; orta derecede pürüzlü Ti bir yüzeyin (Sa: 1-2 μ m) kan pıhtısının mikro tutulmasını ve organizasyonunu güçlendirerek erken dönem iyileşmede rotasyonel kuvvetlere karşı (RTV) direnci artırabileceği öne sürülmüştür (Buser et al., 1999)(Klokkevold et al., 2001)(Hsu et al., 2007). Buna göre, BC yüzeyinde ölçülen nispeten daha pürüzsüz yüzey parametreleri (Sz, Str ve Sdr%), azalmış bir mekanik kilitlenmeye ve bunun sonucunda en düşük RTV ölçümüne neden olmuş olabilir. B' nin osseointegrasyon üzerindeki biyolojik etkisinin üçüncü haftadan daha erken başlamadığı ve böylece yedinci haftada SLA yüzeyinden önemli ölçüde daha yüksek RTV elde ettiği tespit edildi. Bu durum, artan osteoblastik aktivite (Zboun et al., 2020), anjiyogenez (Devirian & Volpe, 2003) ve hücre mitogenezi (Gorustovich et al., 2008) dahil olmak üzere B'nin biyolojik etkisinin bir sonucu olabilir.

B' nin pozitif etkisi BIC% ölçümlerinde de gözlemlenmiştir. Farklılıklar anlamlı olmasa da, her iki iyileşme döneminde de en yüksek BIC% değeri, BS ve SLA-B gruplarında ölçülmüştür. Floresan mikroskopik gözlemlerde ayrıca B ile muamele edilmiş yüzeylerde, özellikle BC' de SLA ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir kemik mineral birikiminin olduğu gözlemlendi. Boronizasyon (bor atomlarının metallerle difüze olduğu ve nanokristalin sertleşen bir yüzey tabakası ile sonuçlanan bir termokimyasal işlem) uygulanan implantların koyun tibiasındaki 3 haftalık iyileşme döneminde daha düşük bir BIC% oranı (%16.44, SD: 7.9) gösterdiği rapor edilmiştir (Lukasz Witek, Jonathan Morcos , Michelle Bowers, Nick Tovar, Christopher D. Lopez, Roumiana S. Petrova, 2020). Aynı çalışmadaki, yüzey pürüzlülük parametreleri ve karakterizasyon işlemleri ile ilgili yeterli veri olmaması nedeniyle sonuç hakkında olumsuz yorum yapmak uygun olmayacaktır. B molekülü yüzeye tam bağlanmamış veya tespit edilememiş olabilir (Zboun et al., 2020). Cilalı Ti yüzeyli implantlarda BIC % çok düşük görülmektedir ve bu nedenle bu çalışmada cilalı Ti yüzey implantlar tercih edilmemiştir (Mangano et al., 2017) ve bu tip implantlar modern implant diş hekimliğinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Mevcut in vivo çalışmada, B ile muamele edilmiş implant

yüzeylerinin BIC% ve RTV değerlerinin literatürde ilk defa bildirildiği tespit edildi; bu nedenle sonuçların doğrudan karşılaştırılması mümkün olmamaktadır.

RTV değerine göre BIC%'de de pozitif bir korelasyon beklenmesine rağmen, bu çalışmada BIC% ve RTV değerleri arasında korelasyon gözlenmedi. Benzer bir sonuca Sennerby ve ark. (2005) tarafından yapılan, tavşan tibiasına yerleştirilen implantların 6 hafta, 3 ay ve 6 aylık iyileşme süreleri incelenmiş ve bu iyileşme aralıklarında kaydedilen BIC% ile RTV arasında anlamlı bir ilişki ortaya çıkmadığı bildirilmiştir. Geri çevirme tork değerine bağlı direncin titanyum implantı çevreleyen kompakt kemik miktarına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (Sennerby, 1992). RTV ve BIC% değerleri arasındaki korelasyonun uygulama yeri (tibia vs ilium vs çene kemiği) ve deneysel model (koyun, köpek ve tavşan) gibi faktörlerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Pearce et al., 2008) (Cordioli et al., 2000).

B ve türevlerinin uygulandığı yüzeylerde erken dönemdeki olumsuz sonuçların aksine, 7 haftalık iyileşme dönemi sonunda B ile modifiye edilmiş gruplarda ölçülen BIC% değerlerinin biraz daha yüksek bulundu, % BIC'de önemli bir fark bulunmadı. Bazı çalışmalar tarafından (Ulu et al., 2018) alınan aksiyel kesit bölgelerinin zayıf veya boş bir bölgeye karşılık gelen kısımlardan alınmış olabileceği ve sonuçta düşük BIC% değeri ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, B ile modifiye edilmiş tüm yüzey gruplarının histolojik kesitlerinde ve röntgen görüntülerinde herhangi bir inflamatuvar reaksiyon veya enfeksiyon bulgusuna rastlanmamış olması, B' nin mevcut formunda ve uygulamasında yüksek biyouyumluluğunu kanıtlamıştır (Kaczmarek et al., 2016) (Ying et al., 2011).

6. SONUÇ

Bu çalışmada, B ve türevleriyle uygulanan yüzey modifikasyonlarının osseointegrasyon işleminde herhangi bir olumsuz etki oluşturmadığı, ancak geleneksel SLA' dan daha pürüzsüz bir yüzey sağladığı ve bunun da erken dönemde iyileşmede (3 hafta)ters dönme kuvvetlerine (RTV) karşı direncin azalmasına neden olduğu sonucuna varıldı. B uygulamalarından, özellikle B ile kaplama, erken dönem iyileşmede geleneksel SLA'ya göre önemli bir avantaj sağlamazken, geç dönemde (7 hafta) rotasyonel geri çevirme kuvvetlerine karşı önemli bir direnç sağladı. BS grubunda kullanıldığı şekliyle H_3BO_3 , dental implant osseointegrasyonu için umut verici bir uygulama gibi görünmektedir ve kumlanmış Ti yüzeylerine doz ve uygulama yöntemini optimize etmek için daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Abd El-Ghany, O. S., & Sherief, A. H. (2016). Zirconia based ceramics, some clinical and biological aspects: Review. *Future Dental Journal*, 2(2), 55–64.
<https://doi.org/10.1016/j.fdj.2016.10.002>
- Abdel-Haq, J., Karabuda, C. Z., Arisan, V., Mutlu, Z., & Kürkçü, M. (2011). Osseointegration and stability of a modified sand-blasted acid-etched implant: An experimental pilot study in sheep. *Clinical Oral Implants Research*, 22(3), 265–274. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01990.x>
- Adell, R., Branemark, B. O., Branemark, P. I., & Breine, U. (1972). Intra-osseous anchorage of dental prostheses: II. Review of clinical approaches. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 49(1), 102. <https://doi.org/10.1097/00006534-197201000-00035>
- Al-Nawas, B., & Götz, H. (2003). Three-Dimensional Topographic and Metrologic Evaluation of Dental Implants by Confocal Laser Scanning Microscopy. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 5(3), 176–183.
<https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2003.tb00200.x>
- Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2019). On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(S1), 4–7.
<https://doi.org/10.1111/cid.12742>
- Almas, K. (2019). What Is the Best Micro and Macro Dental Implant Topography? *Dental Clinics of North America*, 63(3), 447–460.
<https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.02.010>
- Aparicio, C., Padrós, A., & Gil, F. J. (2011). In vivo evaluation of micro-rough and bioactive titanium dental implants using histometry and pull-out tests. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 4(8), 1672–1682.
<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2011.05.005>
- Artyushkova, K., & Atanassov, P. (2013). X-ray photoelectron spectroscopy for characterization of bionanocomposite functional materials for energy-harvesting technologies. *ChemPhysChem*, 14(10), 2071–2080.
<https://doi.org/10.1002/cphc.201300037>
- Bacchelli, B., Giavaresi, G., Franchi, M., Martini, D., De Pasquale, V., Trirè, A., Fini, M., Giardino, R., & Ruggeri, A. (2009). Influence of a zirconia sandblasting

- treated surface on peri-implant bone healing: An experimental study in sheep. *Acta Biomaterialia*, 5(6), 2246–2257. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.01.024>
- Beriat, N. Ç., Gülay, G., & Ertan, A. A. (2009). Dental İmplant Materyalleri Dental Implant Materials. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 3(2), 338–345.
- Branemark, P. I. (1983). Osseointegration and its experimental background. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 50(3), 399–410. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(83\)80101-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(83)80101-2)
- Buser, D., Nydegger, T., Oxland, T., Cochran, D. L., Schenk, R. K., Hirt, H. P., Snétivy, D., & Nolte, L. P. (1999). Interface shear strength of titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: A biomechanical study in the maxilla of miniature pigs. *Journal of Biomedical Materials Research*, 45(2), 75–83. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199905\)45:2<75::AID-JBM1>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199905)45:2<75::AID-JBM1>3.0.CO;2-P)
- Cadosch, D., Al-Mushaiqri, M. S., Gautschi, O. P., Meagher, J., Simmen, H. P., & Filgueira, L. (2010). Biocorrosion and uptake of titanium by human osteoclasts. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 95(4), 1004–1010. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32914>
- Chen, M., Lyons, K., Tawse-Smith, A., & Ma, S. (2019). Resonance Frequency Analysis in Assessing Implant Stability: A Retrospective Analysis. *The International Journal of Prosthodontics*, 32(4), 317–326. <https://doi.org/10.11607/ijp.6057>
- Choi, J. W., Heo, S. J., Koak, J. Y., Kim, S. K., Lim, Y. J., Kim, S. H., & Lee, J. B. (2006). Biological responses of anodized titanium implants under different current voltages. *Journal of Oral Rehabilitation*, 33(12), 889–897. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2006.01669.x>
- Chou, B. Y., & Chang, E. (2002). Plasma-sprayed zirconia bond coat as an intermediate layer for hydroxyapatite coating on titanium alloy substrate. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 13(6), 589–595. <https://doi.org/10.1023/A:1015183028232>
- Chun, H. J., Cheong, S. Y., Han, J. H., Heo, S. J., Chung, J. P., Rhyu, I. C., Choi, Y. C., Baik, H. K., Ku, Y., & Kim, M. H. (2002). Evaluation of design parameters of osseointegrated dental implants using finite element analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*, 29(6), 565–574. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2842.2002.00891.x>

- Cordioli, G., Majzoub, Z., Piattelli, A., & Scarano, A. (2000). Removal torque and histomorphometric investigation of 4 different titanium surfaces: an experimental study in the rabbit tibia. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 15(5), 668–674. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11055134>
- Degidi, M., Nardi, D., & Piattelli, A. (2011). One abutment at one time: Non-removal of an immediate abutment and its effect on bone healing around subcrestal tapered implants. *Clinical Oral Implants Research*, 22(11), 1303–1307. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02111.x>
- Del Giudice, R., Piattelli, A., Grande, N. M., Cataneo, E., Crispino, A., & Petrini, M. (2019). Implant insertion torque value in immediate loading: A retrospective study. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 24(3), e398–e403. <https://doi.org/10.4317/medoral.22845>
- Devirian, T. A., & Volpe, S. L. (2003). The Physiological Effects of Dietary Boron. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43(2), 219–231. <https://doi.org/10.1080/10408690390826491>
- Fandridis, J., & Papadopoulos, T. (2008). Surface characterization of three titanium dental implants. *Implant Dentistry*, 17(1), 91–99. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e318166d9ac>
- Fischer, E. R., Hansen, B. T., Nair, V., Hoyt, F. H., & Dorward, D. W. (2013). *Scanning Electron Microscopy*. <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mc02b02s25>. Scanning
- Gallucci, G. O., Hamilton, A., Zhou, W., Buser, D., & Chen, S. (2018). Implant placement and loading protocols in partially edentulous patients: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 29(April), 106–134. <https://doi.org/10.1111/clr.13276>
- Gökmenoğlu, C., Özmeric, N., Cakal, G., Dökmetaş, N., Ergene, C., & Kaftanoğlu, B. (2016). Coating of titanium implants with boron nitride by RF-magnetron sputtering. *Bulletin of Materials Science*, 39(5), 1363–1370. <https://doi.org/10.1007/s12034-016-1273-0>
- Goldberg, J., Lee, T., Phark, J. H., & Chee, W. (2019). Removal torque and force to failure of non-axially tightened implant abutment screws. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 121(2), 322–326. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.02.014>
- Gorustovich, A. A., Steimetz, T., Nielsen, F. H., & Guglielmotti, M. B. (2008).

- Histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed a boron-deficient diet. *Anatomical Record*, 291(4), 441–447. <https://doi.org/10.1002/ar.20672>
- Hsu, S. H., Liu, B. S., Lin, W. H., Chiang, H. C., Huang, S. C., & Cheng, S. S. (2007). Characterization and biocompatibility of a titanium dental implant with a laser irradiated and dual-acid etched surface. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 17(1), 53–68.
- Huang, Q., Yang, X., Zhang, R., Liu, X., Shen, Z., & Feng, Q. (2015). Enhanced hydrophilicity and in vitro bioactivity of porous TiO₂ film through the incorporation of boron. *Ceramics International*, 41(3), 4452–4459. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2014.11.137>
- Hütter, R., Keller-Schien, W., Knüsel, F., Prelog, V., Rodgers, G. C., Suter, P., Vogel, G., Voser, W., & Zähler, H. (1967). Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. 57. Mitteilung. Boromycin. *Helvetica Chimica Acta*, 50(6), 1533–1539. <https://doi.org/10.1002/hlca.19670500612>
- Ito, Y., Sato, D., Yoneda, S., Ito, D., Kondo, H., & Kasugai, S. (2008). Relevance of resonance frequency analysis to evaluate dental implant stability: Simulation and histomorphometrical animal experiments. *Clinical Oral Implants Research*, 19(1), 9–14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01419.x>
- Jemat, A., Ghazali, M. J., Razali, M., & Otsuka, Y. (2015). Surface modifications and their effects on titanium dental implants. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/791725>
- Jenny, G., Jauernik, J., Bierbaum, S., Bigler, M., Grätz, K. W., Rücker, M., & Stadlinger, B. (2016). A systematic review and meta-analysis on the influence of biological implant surface coatings on periimplant bone formation. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 104(11), 2898–2910. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35805>
- Junker, R., Dimakis, A., Thoneick, M., & Jansen, J. A. (2009). Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20(SUPPL. 4), 185–206. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01777.x>
- Kaczmarek, M., Jurczyk, M. U., Miklaszewski, A., Paszel-Jaworska, A., Romaniuk, A., Lipińska, N., Żurawski, J., Urbaniak, P., & Jurczyk, K. (2016). In vitro biocompatibility of titanium after plasma surface alloying with boron. *Materials*

- Science and Engineering C*, 69, 1240–1247.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.08.006>
- Klokkevold, P. R., Johnson, P., Dadgostari, S., Caputo, A., Davies, J. E., & Nishimura, R. D. (2001). Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: A torque removal study in the rabbit. *Clinical Oral Implants Research*, 12(4), 350–357. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2001.012004350.x>
- Kotsakis, G. A. (2019). Minimizing risk of bias in clinical implant research study design. *Periodontology 2000*, 81(1), 18–28. <https://doi.org/10.1111/prd.12279>
- Lachmann, S., Jäger, B., Axmann, D., Gomez-Roman, G., Groten, M., & Weber, H. (2006). Resonance frequency analysis and damping capacity assessment - Part 1: An in vitro study on measurement reliability and a method of comparison in the determination of primary dental implant stability. *Clinical Oral Implants Research*, 17(1), 75–79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01173.x>
- Le Guéhennec, L., Soueidan, A., Layrolle, P., & Amouriq, Y. (2007). Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials*, 23(7), 844–854. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2006.06.025>
- Lee JH, K. J. (2017). Effects of fluoride-modified titanium surfaces with the similar roughness on RUNX2 gene expression of osteoblast-like MG63 cells. *Journal of Biomedical Materials Research: Part A*, 2–33.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jbm.a.36159>
- Linkhart, T. A., Mohan, S., Baylink, D. J., L, D. B. T. A., & Medicine, S. M. (1996). *Bone Vol. 19, No. I, Supplement July 1996:1S-12s ELSEVIER*. 19(I).
- Lioubavina-Hack, N., Lang, N. P., & Karring, T. (2006). Significance of primary stability for osseointegration of dental implants. *Clinical Oral Implants Research*, 17(3), 244–250. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01201.x>
- Liu, X., Chu, P. K., & Ding, C. (2004). Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. *Materials Science and Engineering R: Reports*, 47(3–4), 49–121.
<https://doi.org/10.1016/j.mser.2004.11.001>
- Lukasz Witek, Jonathan Morcos , Michelle Bowers, Nick Tovar, Christopher D. Lopez, Roumiana S. Petrova, P. G. C. (2020). Assessing osseointegration of metallic implants with boronized surface treatment. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 25(3), e311–e317. <https://doi.org/10.4317/medoral.23175>

- Mangano, F. G., Pires, J. T., Shibli, J. A., Mijiritsky, E., Iezzi, G., Piattelli, A., & Mangano, C. (2017). Early Bone Response to Dual Acid-Etched and Machined Dental Implants Placed in the Posterior Maxilla: A Histologic and Histomorphometric Human Study. *Implant Dentistry*, 26(1), 24–29. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000511>
- Messias, A., Nicolau, P., & Guerra, F. (2019). Titanium dental implants with different collar design and surface modifications: A systematic review on survival rates and marginal bone levels. In *Clinical Oral Implants Research* (Vol. 30, Issue 1). <https://doi.org/10.1111/clr.13389>
- Michelle Grandin, H., Berner, S., & Dard, M. (2012). A review of Titanium Zirconium (TiZr) alloys for use in endosseous dental implants. *Materials*, 5(8), 1348–1360. <https://doi.org/10.3390/ma5081348>
- Mishra, S. K., Chowdhary, R., Chrcanovic, B. R., & Brånemark, P. I. (2016). Osseoperception in Dental Implants: A Systematic Review. *Journal of Prosthodontics*, 25(3), 185–195. <https://doi.org/10.1111/jopr.12310>
- Nakagawa, M., Matsuya, S., Section, K. U., Engineering, B., Faculty, O., & Science, D. (2001). Masaharu NAKAGAWA,. *Dental Materials Journal*, 20(4), 305–314.
- Nevins, M., Chu, S., Jang, W., & Kim, D. (2019). Evaluation of an Innovative Hybrid Macrogeometry Dental Implant in Immediate Extraction Sockets: A Histomorphometric Pilot Study in Foxhound Dogs. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 39(1), 29–37. <https://doi.org/10.11607/prd.3848>
- Nicolau, P., Guerra, F., Reis, R., Krafft, T., Benz, K., & Jackowski, J. (2019). 10-year outcomes with immediate and early loaded implants with a chemically modified SLA surface. *Quintessence International*, 50(2), 114–124. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a41664>
- Ormianer, Z., Matalon, S., Block, J., & Kohen, J. (2016). Dental implant thread design and the consequences on long-term marginal bone loss. *Implant Dentistry*, 25(4), 471–477. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000441>
- Osman, R. B., Swain, M. V., Dentistry, P., Hospital, S. D., & Hills, S. (2015). A Critical Review of Dental Implant Materials with an Emphasis on Titanium versus Zirconia. *Materials*, 8, 932–958. <https://doi.org/10.3390/ma8030932>
- Pearce, A. I., Pearce, S. G., Schwieger, K., Milz, S., Schneider, E., Archer, C. W., &

- Richards, R. G. (2008). Effect of surface topography on removal of cortical bone screws in a novel sheep model. *Journal of Orthopaedic Research*, 26(10), 1377–1383. <https://doi.org/10.1002/jor.20665>
- Pellegrini, G., Francetti, L., Barbaro, B., & Del Fabbro, M. (2018). Novel surfaces and osseointegration in implant dentistry. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 9(4), e12349. <https://doi.org/10.1111/jicd.12349>
- Puleo, D. A., & Thomas, M. V. (2006). Implant Surfaces. *Dental Clinics of North America*, 50(3), 323–338. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2006.03.001>
- Qamheya, A. H. A., Arisan, V., Mutlu, Z., Karabaglı, M., Soluk Tekkeşin, M., Kara, K., Erol, A., & Ersanlı, S. (2018). Thermal oxidation and hydrofluoric acid treatment on the sandblasted implant surface: A histologic histomorphometric and biomechanical study. *Clinical Oral Implants Research*, 29(7), 741–755. <https://doi.org/10.1111/clr.13285>
- Quirynen, M., Naert, I., & Van Steenberghe, D. (1992). Fixture design and overload influence marginal bone loss and future success in the Brånemark® system. In *Clinical Oral Implants Research* (Vol. 3, Issue 3, pp. 104–111). <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1992.030302.x>
- Scarano, A., Carinci, F., Orsini, T., Valbonetti, L., Qorri, E., Alberto, C., & Lorusso, F. (2020). Titanium implants coated with a bifunctional molecule with antimicrobial activity: A rabbit study. *Materials*, 13(16). <https://doi.org/10.3390/MA13163613>
- Schünemann, F. H., Galárraga-Vinueza, M. E., Magini, R., Fredel, M., Silva, F., Souza, J. C. M., Zhang, Y., & Henriques, B. (2019). Zirconia surface modifications for implant dentistry. *Materials Science and Engineering C*, 98(July 2018), 1294–1305. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.062>
- Sennerby, L., Dasmah, A., Larsson, B., & Iverhed, M. (2005). Bone tissue responses to surface-modified zirconia implants: A histomorphometric and removal torque study in the rabbit. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 7(SUPPL. 1), s13–s20. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2005.tb00070.x>
- Small, J. A. (2002). Voltages (≥ 10 kV) With Energy Dispersive. *World*, 107(6), 555–566.
- Smeets, R., Stadlinger, B., Schwarz, F., Beck-Broichsitter, B., Jung, O., Precht, C., Kloss, F., Gröbe, A., Heiland, M., & Ebker, T. (2016). Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *BioMed Research International*, 2016.

- <https://doi.org/10.1155/2016/6285620>
- Smith, D. E., & Zarb, G. A. (1989). Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 62(5), 567–572.
[https://doi.org/10.1016/0022-3913\(89\)90081-4](https://doi.org/10.1016/0022-3913(89)90081-4)
- Szmukler-Moncler, S., Testori, T., & Bernard, J. P. (2004). Etched Implants: A Comparative Surface Analysis of Four Implant Systems. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 69(1), 46–57.
<https://doi.org/10.1002/jbm.b.20021>
- Tanaka, K., Sailer, I., Iwama, R., Yamauchi, K., Nogami, S., Yoda, N., & Takahashi, T. (2018). Relationship between cortical bone thickness and implant stability at the time of surgery and secondary stability after osseointegration measured using resonance frequency analysis. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 48(6), 360–372. <https://doi.org/10.5051/jpis.2018.48.6.360>
- Ulu, M., Kütük, N., Cıçık, M. F., Bilge, S., Akçay, H., Saygılı, S., Tuğlu, M. İ., & Alkan, A. (2018). Effects of boric acid on bone formation after maxillary sinus floor augmentation in rabbits. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 22(4), 443–450.
<https://doi.org/10.1007/s10006-018-0729-3>
- Ulusik, I., Karakaya, H. C., & Koc, A. (2018). The importance of boron in biological systems. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 45(March 2017), 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.10.008>
- van Gaalen, S. M., Kruijt, M. C., Geuze, R. E., de Bruijn, J. D., Alblas, J., & Dhert, W. J. A. (2010). Use of fluorochrome labels in in vivo bone tissue engineering research. *Tissue Engineering. Part B, Reviews*, 16(2), 209–217.
<https://doi.org/10.1089/ten.teb.2009.0503>
- von Salis-Soglio, M., Stübinger, S., Sidler, M., Klein, K., Ferguson, S., Kämpf, K., Zlinszky, K., Buchini, S., Curno, R., Péchy, P., Aronsson, B.-O., & von Rechenberg, B. (2014). A Novel Multi-Phosphonate Surface Treatment of Titanium Dental Implants: A Study in Sheep. *Journal of Functional Biomaterials*, 5(3), 135–157. <https://doi.org/10.3390/jfb5030135>
- Wennerberg, A., & Albrektsson, T. (2000). Suggested guidelines for the topographic evaluation of implant surfaces. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 15(3), 331–344. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10874798>
- Wennerberg, Ann, & Albrektsson, T. (2009). Effects of titanium surface topography on

- bone integration: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20(SUPPL. 4), 172–184. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01775.x>
- Wu, J. Z., Yun, S. H., Dibos, A., Kim, D. K., & Tidrow, M. (2003). Fabrication and characterization of boron-related nanowires. *Microelectronics Journal*, 34(5–8), 463–470. [https://doi.org/10.1016/S0026-2692\(03\)00074-0](https://doi.org/10.1016/S0026-2692(03)00074-0)
- Ying, X., Cheng, S., Wang, W., Lin, Z., Chen, Q., Zhang, W., Kou, D., Shen, Y., Cheng, X., Rompis, F. A., Peng, L., & Lu, C. Z. (2011). Effect of boron on osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biological Trace Element Research*, 144(1–3), 306–315. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9094-x>
- Zboun, M., Arisan, V., Topcuoglu, N., Kuruoglu, F., Sener, L. T., & Sarcan, F. (2020). In vitro comparison of titanium surface conditioning via boron-compounds and sand-blasting acid-etching. *Surfaces and Interfaces*, 21(September), 100703. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2020.100703>
- Esposito, M., Dojcinovic, I., Germon, L., Lévy, N., Curno, R., Buchini, S., Péchy, P., & Aronsson, B. O. (2013). Safety and efficacy of a biomimetic monolayer of permanently bound multi-phosphonic acid molecules on dental implants: 1 year post-loading results from a pilot quadruple-blinded randomised controlled trial. *European journal of oral implantology*, 6(3), 227–236.
- Otoni, J. M., Oliveira, Z. F., Mansini, R., & Cabral, A. M. (2005). Correlation between placement torque and survival of single-tooth implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 20(5), 769–776

HAM VERİLER

Tablo 6. SLA yüzeyinin AFM Ölçümleri

SLA	Rq	Ra (µm)	Rz	Sq	Sa	Sz
1	1,06	0,901	4,74	1,14	0,884	4,759
2	1,17	0,822	5,9	1,22	0,985	5,903
3	1,25	1,027	7,02	1,29	1,061	7,049
4	1,14	0,92	5,74	1,36	1,06	5,775
5	1,06	0,85	5,92	1,59	1,245	5,97
SLA-B	Rq	Ra (µm)	Rz	Sq	Sa	Sz
1	1,57	1,303	6,52	1,706	1,467	6,556
2	1,1	0,902	5,28	1,153	0,929	5,454
3	1,14	0,94	4,97	1,143	0,938	4,996
4	0,69	0,549	5,78	0,994	0,817	5,819
5	1,22	1,112	6,23	1,678	1,524	6,221
BC	Rq	Ra (µm)	Rz	Sq	Sa	Sz
1	1,12	0,967	4,458	1,979	1,633	4,508
2	0,86	0,718	4,414	1,515	1,27	4,455
3	1,14	0,989	4,449	1,162	1	4,462
4	0,980	0,826	4,474	0,989	0,829	4,488
5	1,02	0,859	4,756	2,098	1,876	4,774
BS	Rq	Ra (µm)	Rz	Sq	Sa	Sz
1	1,02	0,812	5,217	1,513	1,305	4,442
2	1,51	1,273	6,229	1,798	1,428	6,396
3	1,29	1,097	5,892	2,306	1,991	5,934
4	1,12	0,912	5,23	1,118	0,911	5,239
5	1,15	0,943	5,055	1,294	1,019	5,079

**Tablo 7. RTV
Değerleri**

ERKEN DÖN. (21. GÜN)				
Koyun No/ Gruplar	SLA	SLA- B	BC	BS
3	40.7	34.3	32.9	34.2
3	41.8	30.7	27.7	28.0
5	36.8	37.6	30.3	29.9
5	34.6	38.4	26.5	39.6
5	35.9	33.7	32.7	34.5
5	36.3	32.2	30.8	38.0
GEÇ DÖN. (49. GÜN)				
4	80.9	82.3	84.2	89.2
4	81.2	81.9	84.3	88.6
6	82.3	84.8	84.5	90.6
6	83.1	84.6	85.2	91.9
6	76.4	84.8	83.7	88.9
6	78.8	83.5	84.2	87.6

**Tablo 8. Erken ve Geç
Dönem BIC% değerleri**

ERKEN DÖNEM	%BIC
SLA	23,62
SLA	35,94
SLA	20,19
SLA	25,54
SLA	24,87
SLA	24,77
SLA-B	29,56
SLA-B	29,56
SLA-B	11,35
SLA-B	22,85
SLA-B	18,81
SLA-B	26,7
BC	21,79
BC	29,39
BC	19,37
BC	34,95
BC	38,97
BC	11,28
BS	36,7
BS	35,11
BS	35,47
BS	31,59
BS	37,38
BS	21,76

GEÇ DÖNEM	%BIC
SLA	50
SLA	47,36
SLA	48,75
SLA	36,84
SLA	64,22
SLA	67,79
SLA-B	64,29
SLA-B	64,09
SLA-B	65,63
SLA-B	57,18
SLA-B	69,03
SLA-B	91,26
BC	62,16
BC	60,7
BC	52,62
BC	46,91
BC	82,3
BC	63,37
BS	49,32
BS	74,54
BS	69,85
BS	60,56
BS	71,68
BS	58,19



FORMLAR

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

BOR İLE MODİFİYE EDİLMİŞ TİTANYUM İMPLANT YÜZEYLERDE OSSEOİNTEGRASYONUN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 6	% 2	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 3
2	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
4	abis-files.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.diabetcemiyeti.org İnternet Kaynağı	<% 1
7	KIRAÇ, Deniz, YASSA, Özge Yağcıoğlu, GEZMİŞ, Hazal, DOMAÇ, Saime Füsün Mayda, ALTUNOK, Elif Çiğdem and GENÇ, Ece. "Farklı ApoE Genotiplerinin ve Diğer Risk Faktörlerinin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Oluşumu Üzerine Etkisi", Türk Nöroloji Derneği, 2017.	<% 1