



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**İMLANT YÜZEYİNE UYGULANAN FOTO-
FONKSİYONELİZASYON İŞLEMİNİN
OSSEOİTEGRASYONA ETKİSİNİN İN-VİTRO OLARAK
İNCELENMESİ**

Merter GÜÇLÜ

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nilsun BAĞIŞ**

**ANKARA
2024**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İMLANT YÜZEYİNE UYGULANAN FOTO-
FONKSİYONELİZASYON İŞLEMİNİN OSSEOİNTEGRASYONA
ETKİSİNİN İN-VİTRO OLARAK İNCELENMESİ**

Merter GÜÇLÜ

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nilsun BAĞIŞ**

**ANKARA
2024**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “İmplant Yüzeyine Uygulanan Foto-Fonksiyonelizasyon İşleminin Osseointegrasyona Etkisinin İn-Vitro Olarak İncelenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Merter GÜÇLÜ
Tarih:
İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Periodontoloji Anabilim Dalı'nda

Merter GÜÇLÜ tarafından hazırlanan

“İMLANT YÜZEYİNE UYGULANAN FOTO-FONKSİYONELİZASYON
İŞLEMİNİN OSSEİTEGRASYONA ETKİSİNİN İN-VİTRO OLARAK
İNCELENMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ
Olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

...

...Üniversitesi

Jüri Başkanı

...Üniversitesi

Raportör

...Üniversitesi

Üye

...Üniversitesi

Raportör

...Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

İmplant Yüzeyine Uygulanan Foto-Fonksiyonelizasyon İşleminin Osseointegrasyona Etkisinin İn-Vitro Olarak İncelenmesi

Günümüzde osseointegrasyon en basit tanımıyla, alveol kemik ile dental implantın yapısal ve fonksiyonel bütünleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Titanyum sahip olduğu özelliklerden dolayı dental implant üretiminde en sık tercih edilen biyomateryaldir. Foto-fonksiyonelizasyon (FF), fizikokimyasal özelliklerin değiştirilmesi ve biyolojik kapasitenin artırılması dahil olmak üzere, dental implant yüzeyine ultraviyole ışık uygulanmasından sonra, titanyum yüzeylerde meydana gelen yüzey modifikasyonu değişiklikleridir. Bu çalışmanın hipotezi “Titanyum implantlara uygulanan foto-fonksiyonelizasyon işlemi osteoblast hücrelerinin in-vitro osseointegrasyon kapasitesini artırır” dır. Çalışmada, 16 dental titanyum implant ve SAOS-2 insan osteoblast hücreleri (ATCC, WV, ABD) kullanılmıştır. Foto-fonksiyonelizasyonun sitotoksik etkileri proliferasyon ve canlılık analizleriyle, genotoksik etkileri DNA hasarının belirlenmesiyle ve osseointegrasyon kapasitesine etkileri vinkulin ifadesi ve alkalen fosfataz (ALP) aktivitesinin kantifikasyonu ile ortaya konmuştur. Deney grupları arasında farkın anlamlılığı SPSS 15.0 paket programıyla değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler One-way ANOVA ve Fisher’s LSD testleriyle, normal dağılım göstermeyen veriler Chi-square (X^2) testiyle analiz edilmiştir. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. FF uygulanmayan (FF-) grupta hücre çoğalmasının 48. saatte implant yerleştirilmeyen kontrol grubu ve FF uygulanan (FF+) gruba göre istatistiksel anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir ($p=0,039<0,05$). Canlılık oranlarının 48. saatte FF+ grupta kontrol grubuna ve FF- grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0,002<0,05$). DNA hasarı açısından değerlendirildiğinde, FF- grupta hasarlı hücre oranı diğer gruplara göre fazla olmakla birlikte, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p=0,563>0,05$). Proliferasyon, canlılık ve DNA hasarı bulguları birlikte ele alındığında tüm deneylerde kontrol ve FF+ gruplar arasında fark izlenmemesi foto-fonksiyonelizasyonun; osteointegrasyonun hücresel düzeyde gerçekleşmesi için gereken temel şartları olumsuz yönde etkilemediğini ve apoptozu tetiklemediğini göstermektedir. Spektrofotometrik ölçümler sonucunda vinkulin ifadesinin hem 24, hem de 48. saatte FF- grupta kontrol ve FF+ gruplarına göre ($p<0,0001$) daha düşük olduğu, 48. saatte FF+ grubunda vinkulin ifadesinin kontrol grubuna göre ($p<0,0001$) arttığı izlenmiştir. ALP aktivitesinde kontrol ve FF- gruplarda 0. ve 48. saatler arasında istatistiksel anlamlı bir artış izlenmezken, FF+ grupta hücrelerin osseointegrasyon kapasitelerinin hem 24, hem de 48. saatte zamana paralel olarak arttığı ($p<0,0001$) belirlenmiştir. Bu bulgular, implant yüzeyinin yaşlanmasına bağlı hücre hasarının hücrelerin adezyon kapasitesini düşürdüğünü ve foto-fonksiyonelizasyonun hücrelerin adezyon özelliklerini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Foto-fonksiyonelizasyon işlemi titanyum implantlarının yüzey özelliklerini geliştirmekte ve biyoaktiviteyi olumlu yönde etkileyerek osteoblast hücrelerinin proliferasyon, adezyon ve farklılaşma kapasitelerini arttırmaktadır. Osteoblast hücreleri üzerine sitotoksik etki göstermemekte hatta aksine biyolojik yaşlanmaya maruz kalan titanyum yüzeylerin, yüzey özelliklerini iyileştirmektedir.

Anahtar Sözcükler: Foto-fonksiyonelizasyon, Hidrofilik Yüzey, İmplant, Osteoblast

SUMMARY

In-Vitro Investigation Of The Effect Of Photo-Functionalization Applied To The Implant Surface On Osseointegration

Osseointegration is defined simply as the structural and functional integration between the alveolar bone and dental implant in today's context. Titanium is the most commonly preferred biomaterial in dental implant production due to its unique properties. Photo-functionalization (PF), involving changes in physicochemical properties and enhancement of biological capacity, refers to the surface modifications occurring on titanium surfaces after applying ultraviolet light to dental implants. The hypothesis of this study is "Photo-functionalization applied to titanium implants enhances the in-vitro osseointegration capacity of osteoblast cells." In the study, 16 dental titanium implants and SAOS-2 human osteoblast cells (ATCC, WV, USA) were utilized. The cytotoxic effects of photo-functionalization were assessed through proliferation and viability analyses, genotoxic effects by determining DNA damage, and its effects on osseointegration capacity through vinculin expression and quantification of alkaline phosphatase (ALP) activity. The significance of differences between experimental groups was evaluated using the SPSS 15.0 package program. Data with normal distribution were analyzed using One-way ANOVA and Fisher's LSD tests, while data without normal distribution were analyzed using the Chi-square (X²) test. Results were considered statistically significant for $p < 0.05$. In the group without photo-functionalization (PF-), cell proliferation was statistically significantly lower at 48 hours compared to the control group where the implant was not placed, and the group with photo-functionalization (PF+) ($p = 0.039 < 0.05$). The viability rates at 48 hours were statistically significantly higher in the PF+ group compared to the control group and PF- group ($p = 0.002 < 0.05$). When evaluated in terms of DNA damage, although the damaged cell ratio was higher in the PF- group, this difference was not statistically significant ($p = 0.563 > 0.05$). Considering the findings of proliferation, viability, and DNA damage together, photo-functionalization did not adversely affect the fundamental requirements for cellular-level osseointegration and did not trigger apoptosis. Based on spectrophotometric measurements, vinculin expression was lower in the PF- group than in the control and PF+ groups at both 24 and 48 hours ($p < 0.0001$), while at 48 hours, vinculin expression in the PF+ group was higher than in the control group ($p < 0.0001$). In ALP activity, while there was no statistically significant increase between 0 and 48 hours in the control and PF- groups, in the PF+ group, cell osseointegration capacities increased in parallel with time at both 24 and 48 hours ($p < 0.0001$). These findings indicate that the damage to cell adhesion capacity due to the aging of implant surfaces and that photo-functionalization positively influences the adhesion properties of cells. The photo-functionalization process improves the surface properties of titanium implants, positively affecting the proliferation, adhesion, and differentiation capacities of osteoblast cells. It does not exhibit cytotoxic effects on osteoblast cells and, on the contrary, improves the surface properties of titanium surfaces undergoing biological aging.

Keywords: Photo-functionalization, Implant, Hydrophilic Surface, Osteoblast

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Kabul ve Onay	ii
Özet	iii
Summary	iv
İçindekiler	v
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Dental İmplant Tanımı	1
1.2. Dental İmplant Tarihçesi	1
1.3.1. Epostea (Kemik Üzeri) İmplantlar	3
1.3.2. Transosteal (Kemik Boyunca) İmplantlar	3
1.3.3. Endosteal (Kemik İçi) İmplantlar	4
1.4. Dental İmplant Özellikleri	4
1.4.1. Dental İmplant Üretim Materyalleri	4
1.4.1.1. Titanyum ve Titanyum Alaşımları	5
1.4.1.2. Seramikler	5
1.4.1.3. Polimerler	6
1.4.2. Dental İmplant Yüzey Özellikleri	6
1.4.2.1. Fiziksel Yöntemler	7
1.4.2.1.1. İşleme	7
1.4.2.1.2. Kum Püskürtme	7
1.4.2.1.3. Lazer Uygulaması	7
1.4.2.1.4. İyon Işını Destekli Biriktirme	8
1.4.2.2. Kimyasal Teknikler	8
1.4.2.2.1. Asitle Pürüzlendirme	8
1.4.2.2.2. Kumlama ve Asitle Pürüzlendirme (SLA Surface)	8
1.4.2.2.3. Anodik Oksidasyon	9
1.4.2.2.4. Islak Kimyasal Birikme	9
1.4.2.3. Yeni Yaklaşımlar	9
1.5. Alveoler Kemik	10
1.5.1. Alveolar Kemik Hücreleri	10
1.5.1.1. Osteoprogenitör Hücreler	10
1.5.1.2. Osteoblastlar	11
1.5.1.3. Osteositler	11
1.5.1.4. Osteoklastlar	11
1.6. Dental İmplantlar ve Foto-Fonksiyonelizasyon	12
1.6.1. Osseointegrasyon Tanımı	12
1.6.2. Osseointegrasyonun Biyolojik Süreci	13
1.6.2.1. Hemostaz Fazı	13
1.6.2.2. İnflamasyon Fazı	14
1.6.2.3. Proliferatif Faz	14

1.6.2.4 Maturasyon Fazı	15
1.6.3. Primer ve Sekonder Stabilite	16
1.6.4. İmplant Yüzey Özelliklerinin Osseointegrasyona Etkisi	16
1.6.5. Titanyum ve Titanyumun Biyolojik Yaşlanması	17
1.6.6. Foto-Fonksiyonelizasyon	18
1.6.6.1. Hidrofiliklik	19
1.6.6.2. Elektrostatik Durum	20
1.6.6.3. Hidrokarbon Tabakasının Uzaklaştırılması	20
1.6.6.4. Foto-Fonksiyonelizasyonun Moleküler Seviyedeki Etkisi	21
1.6.6.4.1. Protein Absorpsiyonu	21
1.6.6.4.2. Osteoblast Farklılaşması ve Mineralizasyon	22
1.6.6.5. Antibakteriyel Etki	23
1.6.6.6. Foto-Fonksiyonelizasyonun Klinik Önemi	23
2.GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Foto-Fonksiyonelizasyon İşlemi	25
2.2. Taramalı Elektron Mikroskobu Görüntülerinin İncelenmesi	26
2.3. Hücre Kültürü ve Çoğalması	27
2.4. TUNEL Analizi	29
2.5. Spektrofotometrik Ölçümler	30
2.6. İstatistiksel Analiz	31
3.BULGULAR	32
3.1. Foto-fonksiyonelizasyonun İmplant Yüzeyine Etkilerinin Taramalı Elektron Mikroskop ile Görüntülenmesi	32
3.2. SAOS-2 İnsan Osteoblast Hücrelerinin Proliferasyon Hızlarının Belirlenmesi	33
3.3. Foto-fonksiyonelizasyonun SAOS-2 İnsan Osteoblast Hücrelerinin Proliferasyonu Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi	33
3.4. Foto-fonksiyonelizasyonun SAOS-2 İnsan Osteoblast Hücrelerinin Canlılığı Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi	35
3.5. Foto-fonksiyonelizasyonun SAOS-2 İnsan Osteoblast Hücreleri Üzerine Genotoksik Etkilerinin Belirlenmesi	36
3.5.1.TUNEL Analizi Bulguları	36
3.6. Foto-fonksiyonelizasyonun SAOS-2 Osteoblast Hücrelerinin Osseointegrasyonu Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi	38
3.6.1. Vinkulin Proteininin Kantifikasyonu	38
3.6.2. Alkalen Fosfataz (ALP) Aktivitesinin Ölçülmesi	40
4.TARTIŞMA	42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ	67

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca bana öncelikle iyi bir insan olmayı sonrasında ise iyi bir hekim olmayı öğreten, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana ikinci bir aile olan tüm Periodontoloji Anabilim Dalı hocalarıma, çalışanlarına ve asistan dostlarıma teşekkür ediyorum.

Özellikle belirtmek isterim ki varlığı ile her zaman yanımda olan, benim için vazgeçilmez bir hoca aynı zamanda bir abla olan, tecrübelerini ve bilgi birikimini bana aktaran, doktora eğitimim boyunca hiçbir yardımını benden esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur ve gurur duyduğum başta sayın hocam Prof. Dr. Nilsun BAĞIŞ olmak üzere; tüm tez sürecinde yardımlarını benden esirgemeyen, bilgi birikimi ile beni eğiten ve geliştiren, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum sayın Doç. Dr. Duru Aras TOSUN hocama; tecrübelerini benimle paylaşan, benim için hem hoca hem de bir baba olan, hekimliğin yanında iyi bir insan olmanın önemini her zaman vurgulayan, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sayın Prof. Dr. Murat AKKAYA hocama; tecrübelerini ve bilgi birikimlerini bana aktaran, bilimsel bilgilerinin yanı sıra insani değerlerin önemini vurgulayan ve bunlara önem verip benimde önem vermemi sağlayan Prof. Dr. Yaşar AYKAÇ ve Prof. Dr. Adnan TEZEL hocalarıma; varlıkları ile her zaman yanımda olan, eğitim sürecim boyunca güler yüzlerini benden esirgemeyen, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşırken hem öğrenmemi hem de gelişmemi sağlayan ve beni önce iyi bir insan sonra iyi bir hekim olmaya yönelten sayın Prof. Dr. Meral GÜNHAN ve Prof. Dr. Elif ÜNSAL hocalarıma; benim için sadece birer hoca değil aynı zamanda birer abla olan, bana bilgi ve tecrübelerini aktararak beni geliştiren sayın Doç. Dr. Fatma KARACAOĞLU, Prof. Dr. Şivge KURGAN ve Doç. Dr. Canan ÖNDER hocalarıma; bilgi ve birikimini benimle paylaşan, benim için bir abi olan ve her zaman öyle kalacak olan sayın Dr. İlkim KARADAĞ'a; hiçbir zaman bir teşekkürün ötesinde karşılık beklemeden elinden gelenin en iyisini yapan, doktora eğitimim boyunca varlığı ile bana güven veren sayın Ali SAYAN'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Sizler sayesinde Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nın bir üyesi olmaktan hayatım boyunca onur ve gurur duyacağım.

Son olarak belirtmek isterim ki beni bugünlere getiren, çocukluğumdan beri bana destek olan, her zaman varlıkları ile bana güven veren, iyi bir meslek sahibi olmadan önce iyi bir insan olmamı hiçbir zaman bana unutturmayan, iyi ki varlar dediğim aileme; doktora sürecime başlamadan önce beni buna teşvik eden ve doktora yapmamda büyük katkısı bulunan, benim için arkadaştan öte bir kardeş olan, varlığı ile her zaman yanımda hissettiren Emre DİKER'e; hayatıma girdikten sonra hayatımın merkezi olan, varlığını her zaman yanımda hissettiğim, zor zamanımda bana destek olan, mutlu anlarımda bu mutluluğu benimle paylaşan iyi ki varsın ve iyi ki hayatımdasın dediğim canım eşim Selin GÜÇLÜ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	Alkalen Fosfataz
BIC	Kemik-İmplat Arası Bağlantı
BMP	Kemik Morfogenetik Protein
D-PBS	Dulbecco's Phosphate Buffered Saline
FF	Foto-Fonksiyonelizasyon
H ₂ SO ₄	Nitrik Asit
HCL	Hidroklorik Asit
HF	Hidroflorik Asit
IL-1	İnterlökin
K	Potasyum
Na	Sodyum
PBS	Phosphate Buffered Saline
SAOS-2	İnsan Osteosarkom Kaynaklı Osteoblast Hücreleri
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
SLA	Asitle Pürüzlendirilmiş Yüzey
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktörü
Ti	Titanyum
TiO ₂	Titanyum Oksit
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl Transferase [TdT] dUTP Nick End Labeling
UV	Ultraviyole Işık

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Foto-fonksiyonelizasyon cihazı (SQ Ultraviyole Aktivatör)	26
Şekil 2.2. Foto-fonksiyonelizasyon uygulanan ve foto-fonksiyonelizasyon uygulanmayan implantların hücre kültürüne alınması	28
Şekil 2.3. Poli-L-Lizin kaplı yuvarlak lamellere ekili hücrelerin D-PBS ile yıkanması	30
Şekil 3.1. Foto-fonksiyonelizasyon uygulanan (A) ve uygulanmayan (B) implantlarda yüzey özelliklerinin SEM'le görüntülenmesi. C'de foto-fonksiyonelizasyon uygulanan, D'de foto-fonksiyonelizasyon uygulanmayan implant yüzeyine tutunan fiksasyon ve takip basamaklarına bağlı olarak amorf görünümlü osteoblast hücreleri izlenmektedir.	32
Şekil 3.2. SAOS-2 insan osteoblast hücrelerinin kendini ikiye katlama sürelerinin hesaplanması.	33
Şekil 3.3. Foto-fonksiyonelizasyonun hücre çoğalması üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması (*p=0.039, Kontrol-FF ⁻ , FF ⁻ -FF ⁺).	35
Şekil 3.4. Foto-fonksiyonelizasyonun hücre canlılığı üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması (*p=0,002, Kontrol-FF ⁻ , FF ⁻ -FF ⁺).	36
Şekil 3.5. TUNEL mikrogramları. Her mikrogram her 1000 hücre için sayılan alanlardan bir tanesini temsil etmektedir. A) Kontrol grubu (%30,78 ± 6,00 TUNEL ⁺) B) FF ⁻ (39,06 ± 4,00 TUNEL ⁺) C) FF ⁺ (34,39 ± 7,00 TUNEL ⁺). Kırmızı sinyal: 7-Aminoaktinomisin D ile işaretlenen hücre çekirdekleri, Yeşil sinyal: TUNEL pozitif hücreler (DNA kırıkları), Ölçek: 100 µ.	37
Şekil 3.6. Foto-fonksiyonelizasyonun DNA hasarı üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması.	38
Şekil 3.7. Foto-fonksiyonelizasyonun vinkulin ifadesi üzerine etkilerinin zamana karşı grafiği	39
Şekil 3.8. Foto-fonksiyonelizasyonun vinkulin ifadesi üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması.	39
Şekil 3.9. Foto-fonksiyonelizasyonun ALP aktivitesi üzerine etkilerinin zamana karşı grafiği	41
Şekil 3.10. Foto-fonksiyonelizasyonun ALP aktivitesi üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması	41

ÇİZELGELER

Çizelge 3.1. Foto-fonksiyonelizasyonun hücre çoğalması üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması (*p=0,039, Kontrol-FF-, FF--FF+).	34
Çizelge 3.2. Foto-fonksiyonelizasyonun hücre canlılığı üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması (*p=0,002, Kontrol-FF-, FF--FF+).	35
Çizelge 3.3. Foto-fonksiyonelizasyonun DNA hasarı üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması. (p>0,05)	37
Çizelge 3.4. Foto-fonksiyonelizasyonun hücre adezyonu üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması	39
Çizelge 3.5. Foto-fonksiyonelizasyonun ALP aktivitesi üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması	40

1. GİRİŞ

1.1. Dental İmplant Tanımı

Amerikan Dental İmplant Akademisi dental implantları, kısmi diş kaybına ya da tam dişsizliğe sahip olan hastalarda fonksiyon, fonasyon ve estetiğin hastaya geri kazandırılması amacıyla, maksilla ya da mandibulaya cerrahi müdahale ile yerleştirilen, diş köklerini taklit eden alloplastik materyaller olarak tanımlanmaktadır (AAID., 2010).

Dental implantlar gövde ve başlık (abutment) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Dental implantların gövde kısmı doğal dişlerin kök özelliklerini taklit ederken, abutment kısmı ise dental implantlar üzerine yapılan protetik dişler için dayanak oluşturmaktadır (AAID., 2010).

1.2. Dental İmplant Tarihçesi

Tarih boyunca insanlar, kaybettikleri dişlerin yerine çeşitli materyaller kullanarak mevcut olan diş eksiklerini tamamlamaya çalışmışlardır. Bunlar arasında kuru tahta parçaları, çekilmiş dişler, kemik parçaları, altın teller gibi çeşitli materyaller yer almıştır (Celeste vd., 2014).

Eksik dişlerin tamamlanmasına dair ilk kanıtlar, M.S. 590'lı yıllarda Maya Topluluğu'nda ortaya çıkmıştır. Yapılan arkeolojik çalışmalar, Maya Toplumu'nda insanların eksik dişlerinin yerine işlenmiş deniz kabukları uyguladığını göstermiştir. Ayrıca Avrupa ülkelerinin çoğunda 1500'lü yıllardan 1800'lü yıllara kadar kadavra dişleri toplanmış ve bunların diş kaybı yaşayan hastalara transplantasyonu denenmiştir (Celeste vd., 2014).

Dental implantoloji alanındaki ilk klinik çalışmalar Branemark tarafından yapılmıştır. Yaptığı tavşan çalışmalarında, titanyumdan oluşturduğu materyallerin

kemiğe sabitlenebildiğini ve bu titanyum materyaller ile kemik dokusu arasında bir bağlanma olduğunu ortaya koymuştur. Branemark vd. 1969 yılında bu bağlanmayı “osseointegrasyon” olarak tanımlamış ve 1978 yılında saf titanyum vidalar kullanarak yeni bir sistem geliştirmişlerdir (Branemark vd., 1985).

Adell vd. yaptıkları çalışmada, tam dişsiz çeneye sahip hastalarda uyguladıkları implantların 15 yıllık takip sonuçlarını açıklamışlardır. Bu çalışma, “modern dental implantoloji” teriminin dünyada yaygınlaşmasına ve gelişmesine olanak sağlayan önemli bir çalışma olmuştur (Adell vd., 1981).

Sonraki 15 yılda dental implantoloji, tam dişsiz hastaların tedavisinden kısmen dişsiz hastaların tedavisine doğru ilerlemiştir. Farklı dişsizlik durumlarının tedavisi için çeşitli protetik bileşenler ortaya çıkmış ve implantların etrafındaki sert ve yumuşak dokuları iyileştirmeye yönelik farklı cerrahi teknikler ve rejeneratif materyaller geliştirilmiştir (Buser vd., 2017).

Yapılan çalışmalara göre günümüzde %98'lere varan yüksek sağ kalım oranları nedeniyle diş hekimliği alanında dental implantların kullanımı yaygınlaşmış ve rutin bir tedavi haline gelmiştir (Moraschini vd., 2015).

Dental implant uygulamaları hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır. Bu faydalarına ek olarak dental implant uygulamalarında çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Komplikasyonlar dental implantların cerrahi olarak yerleştirilmesi sırasında, yerleştirilmelerinden sonra iyileşme aşamasında ya da protetik tedaviyle birlikte yükleme ve fonksiyona girme aşamaları sırasında ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan bu komplikasyonlar dental implantların başarısızlığına sebep olabilirler (Lee vd., 2010).

Dental implant uygulamalarında başarıyı optimal düzeye taşımak amacıyla son yıllarda yapılan çalışmalar, genel olarak başarısızlık nedenleri üzerine yoğunlaşmıştır. Dental implantlara bağlı erken başarısızlıklar, dental implantlarda biyofilm

oluşumunun önemli belirleyicileri olan kimyasal birleşim, yüzey serbest enerjisi ve yüzey pürüzlülüğü gibi biyomalzemelerin yüzey özelliklerinden etkilenmektedir (Caroline vd., 2020).

Naves vd. yaptıkları çalışmada dental implantların yüzey özellikleri geliştirildiğinde osteojenik hücrelerin adezyonu, proliferasyonu gibi biyolojik aktivitelerinin arttığını rapor etmiştir ve yapılan yeni çalışmalar dental implantların yüzey özelliklerini geliştirme üzerine odaklanmıştır (Naves vd., 2015).

Kan proteinlerinin absorpsiyonu; dental implantların pürüzlülük oranı, yüzey topografyası, implant yüzeylerindeki hidrokarbon miktarları, kovalent bağları ve elektro-statik durum gibi yüzey özelliklerinden etkilenir. Bu nedenle, dental implantlarının biyolojik özelliklerini ve antimikrobiyal aktivitesini arttırmak için titanyum materyalinin topografik ve kimyasal yüzey modifikasyonlarının yapılması, dental implantların başarısı ile ilişkili güncel araştırma konularındandır (Caroline vd., 2020).

1.3. Dental İmplant Tipleri

1.3.1. Epostal (Kemik Üzeri) İmplantlar

Kemik üzeri implantlar, mukoza ile alveol kemik yüzeyi arasına yerleştirilen dental implant tipleridir. Subperiostal implantlar, bu grupta yer alan ve en sık kullanılan kemik üzeri dental implant grubudur. Yeterli osseointegrasyon göstermeyen bu dental implant tipleri, mukoza ve mevcut alveol kemiğe vida ve post yardımıyla sabitlenerek uygulanmaktadır (Stellingsma vd., 2004).

1.3.2. Transosteal (Kemik Boyunca) İmplantlar

Transosteal implantlar, genellikle alt çenede uygulanan bir kısmı kemiğe, bir kısmı da ağız içine uzanan ve postlar yardımıyla birbirine bağlanan bir plağa sahip

olan implant tipleridir. Postlar protez stabilizasyonunun sağlanması amacıyla kullanılırlar. Bu tip implantlar tek bir biyomateriyalden değil titanyum, altın ve vitalyum olmak üzere üç materyalden oluşmaktadır. Günümüzde kullanımları son derece kısıtlıdır (Stellingsma vd., 2004).

1.3.3. Endosteal (Kemik İçi) İmplantlar

Günümüzde en yaygın kullanıma sahip olan kemik içi implantlar, alveol kemik içerisine yerleştirilen ve osseointegrasyon özelliği en iyi olan dental implant tipleridir (Sykaras vd., 2000).

1.4. Dental İmplant Özellikleri

Dental implantların üretim materyalleri, yüzey tasarım özellikleri, kimyasal yapısı ve yüzey topografyası, cerrahi müdahale sonrasında implant çevresinde meydana gelen doku iyileşmesini ve implantların başarı oranlarını etkilemektedir. Bu özellikler implantların başarısı ve uzun süreli sağ kalım oranları için kilit rol oynamaktadır (Pilliar vd., 2003).

1.4.1. Dental İmplant Üretim Materyalleri

Dental implantların üretiminde kullanılan materyaller temel olarak metal, seramik ve polimer materyaller olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır (Sykaras vd., 2000).

Tantal, nionium, hafniyum, titanyum ve zirkonyum gibi materyallerin dental implantoloji alanında kullanılabilmesi amacıyla günümüze kadar farklı çalışmalar yapılmıştır; ancak titanyumun korozyona karşı dirençli olması, biyouyumluluğunun ve osseointegrasyon yeteneğinin yüksek olması nedeniyle dental implantoloji alanında kullanımı diğer materyallere nazaran yüksektir (Sykaras vd., 2000).

Titanyumunun yüksek biyolojik özelliklerinin yanı sıra, gri renkte olması özellikle diş eti çekilmesi olan hastalarda estetik problemlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur, ayrıca nadir de olsa bazı hasta gruplarında kullanılan titanyum materyaline karşı alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle alternatif materyal arayışına giren Thomsen vd. yaptıkları çalışmada, zirkonyum implantların da titanyum implantlara benzer şekilde mekanik özellik ve yüksek biyouyumluluk göstermesi nedeniyle, dental implantoloji alanında kullanılabileceği fikrini ortaya koymuştur (Thomsen vd., 1991).

1.4.1.1. Titanyum ve Titanyum Alaşımları

Titanyum ve titanyum alaşımları, yüksek mukavemet, düşük yoğunluk, yüksek korozyon direnci, vücut dokusunda tam inertlik, kemik ve diğer dokulara entegre olabilme özelliklerinden dolayı biyomedikal uygulamalarda sıklıkla tercih edilen materyallerdir (Liu vd., 2004).

Titanyumun sahip olduğu kimyasal inertlik, korozyon dayanımı ve biyouyumluluğu, sahip olduğu oksit katmanının kimyasal kararlılığından ve yapısından kaynaklanmaktadır. Bu tabaka, implantı vücut içerisinde karşılaşacağı oksidatif stres gibi kimyasal etkilere karşı dirençli kılar ve implantı inert hale getirerek vücut içerisinde aşınmasını engeller. Dental implant yüzeyinde kalsiyum ve fosfat birikimini destekleyerek kemik ve implant arasında biyouyumlu bir yüzey oluşturur, biyomoleküllerin ve hücrelerin implant yüzeyine yapışmasını destekler. Kimyasal ve mekanik özellikleri nedeniyle sınıf 4 ve sınıf 5 titanyumlar dental implantoloji alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Liu vd., 2004).

1.4.1.2. Seramikler

Seramikler inert olmaları, yüksek mukavemet ve iyi korozyon direnci göstermeleri, estetik ve minimal elektriksel iletkenlik dahil çeşitli özelliklere sahip olmaları nedeniyle dental implantların üretiminde kullanılabilmektedirler (Muddugangadhar vd., 2011). Seramik dental implantların üretiminde sıklıkla

kullanılan materyal alümina ilave edilmiş tetragonal zirkonyum polikristalidir. Bunun haricinde alümina güçlendirilmiş zirkonya ve zirkonya güçlendirilmiş alümina materyalleri de diş hekimliğinde dental implant üretiminde kullanılan diğer seramik materyallerdir (Osman vd., 2015).

1.4.1.3. Polimerler

Genel olarak polimerik malzemeler, ideal gözeneklilik, ısı ve elektriksel pasiflik, biyouyumluluk, kolay kullanım, düşük imalat maliyeti gibi özelliklere sahiptir. Bununla birlikte polimerden üretilen dental implantların etilen oksit veya otoklavlama yoluyla sterilize edilmeleri daha zordur (Muddugangadhar vd., 2011).

1.4.2. Dental İmplant Yüzey Özellikleri

Osseointegrasyonun sağlanmasında cerrahi teknik ve implant tasarımının yanı sıra, implant malzemelerinin yüzey kimyası, yüzey pürüzlülüğü, yüzey topografyası ve yüzey enerjisi gibi özellikleri de önemli rol oynar. Kullanılan implantın yüzey özelliklerine göre kemik dokusunun cevabı da değişmektedir (Rasouli vd., 2018).

Dental implantolojinin ilk yıllarında pürüzsüz ve işlenmemiş implant yüzeyleri kullanılmış ve bu yüzeye sahip implantların başarı oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar ile implant yüzeylerinin farklı tekniklerle modifiye edilerek pürüzlü hale getirilmesinin, dental implantların başarı ve sağ kalım oranlarını arttırdığı ortaya konmuştur (Wisbey vd., 1987).

Günümüzde nanoteknoloji, dental implantların yüzey modifikasyonlarını geliştirmek için oldukça fazla kullanılmaktadır. Mikro ölçülerden nano ölçülere kadar yüzey pürüzlülüğü oluşturmak ve dental implantların yüzey özelliklerini değiştirmek amacıyla çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler yüzey asitleme ve şekillendirme teknikleri, yüzey işlevselleştirme teknikleri, çeşitli kimyasal ve fiziksel

tekniklerle gerçekleştirilebilecek yüzey kaplama teknikleri olarak üç gruba ayrılır (Fu vd., 2017).

1.4.2.1. Fiziksel Yöntemler

1.4.2.1.1. İşleme

1990 yılına kadar dental implantlar genel olarak, tornalama veya frezeleme tekniği kullanılarak üretilmişlerdir. Bu şekilde üretilen implantlar ortalama 100-300 nm yüzey pürüzlülüğü değerlerine sahiptir. İşlem, karbon separe ile dental implant yüzeyinin pürüzlendirilmesi esasına dayanmaktadır ve özellikle titanyum alaşımlarından üretilen dental implantlar üzerinde mekanik deformasyona neden olabilirler. Bu nedenle günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir (Smeets vd., 2016).

1.4.2.1.2. Kum Püskürtme

Kum püskürtme tekniği, basit bir teknik olması ve düşük maliyeti nedeniyle en yaygın kullanılan yüzey modifikasyon tekniklerinden biridir. Genellikle dental implantların yüzey pürüzlendirmesi için kullanılır ve böylece daha iyi osseointegrasyon sağlanması amacıyla implantın yüzey alanı arttırılır. Bu teknik, silika, hidroksiapatit, alümina gibi partiküllerin dental implant yüzeyine bir sıvı yardımıyla basınçlı hava prensibiyle uygulanması yoluyla gerçekleştirilir (Le Guéhennec vd., 2007).

1.4.2.1.3. Lazer Uygulaması

Lazer uygulamaları, yüksek çözünürlüklü karmaşık seçici yüzey topografisi elde etmek için tercih edilen bir yöntemdir. Lazer teknolojisi hassas, hedefe yönelik ve kılavuzlu yüzey pürüzlendirmesi gibi çeşitli avantajlara sahiptir (M.Ballo vd., 2011).

1.4.2.1.4. İyon Işını Destekli Biriktirme

İyon ışını destekli biriktirme (IBAD) dental implantın yüzeyini kaplayan elementel bir bulut oluşturarak buharlaşan elektron veya iyon bombardımanlı öncü malzemelerin çökmesini sağlar. Yüksek saflıkta tabakaların senteziyle sonuçlanan ultra temiz bir sürece sahiptir. Tekrarlanabilir ve kontrol edilebilir bir yöntemdir (Rautray vd., 2011).

1.4.2.2. Kimyasal Teknikler

1.4.2.2.1. Asitle Pürüzlendirme

Titanyum dental implant yüzeylerinde, hidroklorik asit (HCl), sülfürik asit (H_2SO_4), nitrik asit (HNO_3) ve hidroflorik asit (HF) gibi güçlü asitlerle 0,5-2 μm çaplı mikro çukurcuklar oluşturulur. Bu sayede dental implant yüzeylerin ıslanabilirliği artarak osteojenik hücrelerin yapışmasını sağlanır ve kemik apozisyonunu hızlandırılır. Yüzeylerin asitlerle işlenmesi homojen düzensizlikler, artmış yüzey alanı ve gelişmiş biyolojik yapışma sağlar. Titanyum yüzeylerin asitler ile pürüzlendirildiğinde uzun süreli başarı ve hızlı osseointegrasyon gösterdiği çalışmalar ile desteklenmiştir (Le Guéhennec vd., 2007).

1.4.2.2.2. Kumlama ve Asitle Pürüzlendirme (SLA Surface)

Dental implantların yüzey modifikasyonu için sıklıkla kumlama ve asitle pürüzlendirme kombinasyonu kullanılmaktadır. Bu tür yöntemlerin kombinasyonunun mantığı, kumlamanın mekanik olarak en uygun pürüzlülüğü sağlamasıdır. İlave olarak asitle pürüzlendirme tekniği dental implantların hem yüzey topografisini hem de kimyasını değiştirmekte ve dental implantları yüzey özellikleri bakımından optimal düzeye yaklaştırmaktadır (Liu vd., 2004).

1.4.2.2.3. Anodik Oksidasyon

Anodik oksidasyon tekniği yaygın olarak titanyum implant yüzeylerinde <100 nm çaplı nanoyapıları üretmek için uygulanır. Bu teknik, bir elektrolitte gerçekleştirilen elektrokimyasal bir çökeltme işlemidir. Elektrokimyasal olarak anodize titanyum yüzeyler, yüksek akım yoğunluğunda (200 A / m²) veya yüksek potansiyelde (100 V) güçlü asitlerde titanyumun potansiyostatik veya galvanostatik anodizasyonu ile üretilir. Bu işlem oldukça karmaşıktır ve akım yoğunluğu, asit konsantrasyonu, elektrolit bileşimi ve sıcaklık gibi çeşitli parametrelere bağlıdır (Smeets vd., 2016).

1.4.2.2.4. Islak Kimyasal Birikme

Islak kimyasal birikme yöntemleri, biyomolekül aktivitesini koruyan fiziksel biriktirme yöntemlerine alternatiftir. Islak kimyasal birikimin en önemli avantajlarından biri, farmakolojik ajanları dental implant yüzeylerine dahil edilebilmesidir. Islak kimyasal tortular, deney düzeneğinin basitliğı, hafif kimyasal hazırlama koşulları ve dental implantlar üzerinde karmaşık bir 3D geometri kaplama olasılığı dahil olmak üzere çeşitli avantajlara sahiptir (Hannig vd., 2007).

1.4.2.3. Yeni Yaklaşımlar

Osseointegrasyonun uzun dönemdeki başarısı için, yüzey pürüzlülüğünde nano düzeyde modifikasyonların yapılması gerekmektedir. Bunlar; protein adsorbsiyonu, hücre yapışması ve osteokondüksiyonu arttırmak için biyomimetik kalsiyum fosfat kaplamalar, implant çevresi alanda kemik iyileşmesini hızlandırıcı biyolojik ajan eklenmesi ve dental implant yüzeylerine ultraviyole ışık uygulaması gibi yeni gelişmeleri içeren modifikasyonlardır (Pandey vd., 2022).

1.5. Alveoler Kemik

Alveoler kemik, alveolar kretin duvarlarını ve interdental septaları oluşturan, diş soketlerini içeren ve dişleri destekleyen mineralize bir yapıdır. Mineral doku, organik matriks ve sudan oluşur. Diş soketlerini meydana getiren kısım kompakt kemikten oluşmaktadır ve bu kompakt kemik üzerinden periodontal ligament ile temas halinde Sharpey lifleri bulunur. Dişler arasında ve interradiküler aralıkta bulunan kemik ise spongioz kemiktir. Alveol kreti, dişlerin mine-sement sınırına paralel uzanır ve bu sınırın 1-2 mm apikalinde bulunur (Carranza, 2024).

Alveolar kemik, dişlerin oluşması ve sürmesi ile birlikte yeniden şekillendiği için dişe bağlı olan kemik yapısıdır. Bu nedenle mevcut dişlerin konumu, boyutu ve şekli mevcut alveolar kemiğin morfolojisini belirler. Alveol kemiğin yapısı farklı bireyler arasında ve aynı çenenin farklı bölümlerinde boyut, şekil ve kortikal tabakanın kalınlığı açısından farklılık göstermektedir (Carranza, 2024).

1.5.1. Alveolar Kemik Hücreleri

Alveolar kemik hücreleri osteoprogenitör hücreler, osteoblast hücreleri, osteositler ve osteoklast hücreleri olmak üzere 4 sınıfa ayrılırlar (Silva vd., 2015).

1.5.1.1. Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler, mezenkim kökenli olan, tüm kemik yüzeylerinde bulunan, mitoz bölünme özelliği ile osteoblast ve osteoklast hücrelerinin oluşumunu sağlayan hücrelerdir. Bu hücreler periosteumun iç tabakalarında ve havers kanallarına bakan iç yüzeylerde, gerekli durumlarda osteoblast hücrelerine farklılaşmak için hazır durumda beklerler. Gerektiğinde yağ hücresine, fibroblastlara ve kemik iliğinde kan yapıcı hücrelere dönüşebilirler (Ogino vd., 2006).

1.5.1.2. Osteoblastlar

Osteoblast hücreleri, prizmatik, yassı ya da kübik şekle sahip olan, yüksek metabolik aktivite gösteren ve kemik oluşumunda görev alan hücrelerdir. Tip 1 kollojen liflerini, osteopontin ve osteonektin gibi matriks proteinleri sentezleyerek “osteoid” adı verilen kalsifiye olmamış dokuyu oluştururlar. Kalsifikasyonun başlaması ile osteoid doku içerisine gömülerek osteositlere dönüşürler. Osteoblast hücreleri sahip oldukları salgı vezikülleri sayesinde glikozaminoglikan, glikoprotein ve alkalen fosfataz gibi enzimleri salgırlar. Alkalen fosfataz mevcut osteoblast hücrelerinin aktif olduğunu gösteren önemli bir enzimdir. Osteoblast hücrelerinin plazma membranında paratiroid hormon reseptörleri bulunurken, hücre çekirdeklerinde ise vitamin D3 ve östrojen reseptörleri bulunmaktadır (Silva vd., 2015).

1.5.1.3. Osteositler

Osteositler, kemik hücrelerinin yaklaşık olarak %90'ını oluşturan ve osteoblast hücrelerinin farklılaşması ile oluşan, lakun adı verilen boşluklara yerleşen hücrelerdir. Alveolar kemik dokusunun canlılığının devam etmesinden sorumludurlar. Sahip oldukları uzantılar ile kalsifiye kemik doku içerisinde madde taşınmasında ve hücreler arası bağlantı kurulmasında görev alırlar (Silva vd., 2015).

1.5.1.4. Osteoklastlar

Osteoklast hücreleri, kanda mevcut olan monosit hücrelerinin birleşmesi ya da kemik iliği prekürsör hücrelerinin farklılaşması ile oluşan, kemik doku yenilenmesinden ve kemik yıkımından sorumlu olan hücrelerdir. Osteoklastlar çok çekirdekli, mitokondriden ve vakuollerden zengin kemik hücreleridir. Salgıladıkları asit fosfataz ile mineral matriksi yıkarak kemik rezorpsiyonunda görev alırlar. Kemik yıkımı sırasında açığa çıkan kalsiyumun kana geçmesini ve kan-kalsiyum düzeyinin dengelenmesini sağlarlar (Lynch vd., 1999).

Osteoklast hücreleri mononükleer fagositik sisteme dahil olan hücrelerdir. Bol miktarda lizozom içerirler ve ürettikleri lizozomal enzimleri hücre dışına vererek mevcut kemikte rezorpsiyonu başlatırlar. Böylece kemik üzerinde bulundukları konumda çukur oluşturlar ve bu çukurlara Howship lakünaları adı verilir (Silva vd., 2015).

1.6. Dental İmplantlar ve Foto-Fonksiyonelizasyon

1.6.1. Osseointegrasyon Tanımı

Osseointegrasyon ilk olarak Branemark vd. tarafından 1969 yılında ortaya atılmıştır. Albrektsson vd. osseointegrasyonu, canlı kemik ve dental implant arasında direkt bağlantı olarak tanımlamıştır (Albrektsson vd., 1981). Günümüzde ise en basit tanımıyla, kemik ve dental implantın yapısal ve fonksiyonel bütünleşmesi olarak tanımlanmaktadır (Branemark vd., 2005).

Osseointegrasyonun açıklanması ve dental implantların geliştirilmesi diş hekimliği alanında büyük bir etki yaratmıştır. Bu gelişmeler modern diş hekimliğinde bugün de devam eden yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur (Carranza, 2024).

Osseointegrasyon, dental implantların başarısı ve uzun süre sağ kalımlarını sağlamak amacıyla temel koşul olarak kabul edilmektedir. Osseointegrasyon süreci kemik ve implant arasında gerçekleşen mekanik bağlantı şeklinde başlar ve kemiğin yeniden şekillenmesi ile son bulur (Parithimarkalaighan vd., 2013).

Osseointegrasyonun ilk evresinde osteoblastların dental implant yüzeyine tutunması, tek başına tam iyileşmeyi sağlamak için yeterli değildir (Elias vd., 1996). Dental implantların uzun vadeli başarısı çeşitli faktörler tarafından etkilenmektedir. Bunlar arasında, hasta kemiğinin miktarı, implanta ait tasarım özellikleri, cerrahi uygulama prosedürü ve dental implant materyalinin özellikleri sayılabilir (Romanos vd., 2015).

1.6.2. Osseointegrasyonun Biyolojik Süreci

1.6.2.1. Hemostaz Fazı

Dental implantların alveolar kemiğe yerleştirilmesi amacıyla kemik içerisinde yuva açılması ve implantın mevcut yuvaya yerleştirilmesi sırasında, kemik ve çevre dokularda kısa süre içerisinde kanama odakları meydana gelir ve artmış damar geçirgenliğine bağlı olarak kan implant yüzeyine doğru hareket eder. İmplant yüzeyi, ilk kez implantın mevcut yuvaya yerleştirilmesi sırasında kan ile temas eder. Bu nedenle implant yüzeyine ilk temas eden doku kan dokusudur (Terheyden vd., 2012).

Damar dışına çıkan ve dental implant yüzeyi ile temas eden kan, implant yüzeyine yapışacak olan iyonları, albümin, fibronectin ve vicronectin gibi proteinleri taşır. Protein absorpsiyonu implant yüzeyinde gerçekleşir. Başlangıçta, yüksek hareketliliğe sahip albümin gibi plazma proteinleri implant yüzeyine yerleşirken daha sonra implant yüzeyi için daha yüksek afiniteye sahip olan osteopontin, fibronectin ve vicronectin gibi diğer proteinler bu proteinlerin yerini alır (Bosch vd., 2020).

İmplant yüzeyindeki vicronectin, trombositleri bağlayarak aktive eder, böylece bir trombosit tıkaçı oluşturulur. Trombositler mezenkim hücrelerini bölgeye toplar ve PDGF (Platelet Derived Growth Factor), TGF- β (Transforming Growth Factor Beta) gibi büyüme faktörlerinin sentezlenmesini sağlar. Bu olayların sonucunda pıhtının fibrin tabakası oluşturulmuş olur (Terheyden vd., 2012).

Dental implant uygulamasından 1-2 gün sonra polimorfonükleer lökositler, monositler ve fibroblastlar bölgeye ulaşırlar. Bu bağ dokusu hücreleri hem fibrinin yerini alır hem de osteojenik hücrelerin kaynağını oluştururlar (Terheyden vd., 2012).

1.6.2.2. İnflamasyon Fazı

Dental implantların mevcut kemiğe yerleştirilmesinden sonra 4. ve 6. günler arasında oluşan inflamasyon fazının görevi, bölgenin enfekte olmasını engellemek ve iyileşme sürecinin devamlılığını sağlamaktır.

Bölgeye ilk gelen hücreler nötrofil hücreleridir, interlökin (IL-1), tümör nekrozu faktör (TNF), transforme edici büyüme faktörünün (TGF) bölgedeki yoğunluğu artarken kan damarlarının vazodilatasyonunda artma meydana gelir (Terheyden vd., 2012).

4. Gün itibariyle granülasyon dokusu oluşumu başlar. Granülasyon dokusunda makrofaj ve fibroblast hücreleri bulunur. Fibroblastlar kollojen matriks sentezlemeye başlar. Bölgeye ulaşan makrofajlar implant yüzeyine yerleşirler ve makrofajlar tarafından salınan çeşitli sitokinler yara iyileşmesine katkıda bulunur (Terheyden vd., 2012).

Bölgede bulunan makrofajlar doku artıklarının ve fagosit mikroorganizmaların ortamdaki uzaklaştırılmasında rol alırlar, ayrıca makrofajların implant cerrahisini takiben birkaç aya kadar ortamda varlıklarını sürdürdüğü ve implant yüzeyinden kopan oksit partiküllerini fagosite ederek ortamdaki uzaklaştırdığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (Albrektsson vd., 1981).

1.6.2.3. Proliferatif Faz

Ortamda bulunan fibroblastlar tip 3 kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektin içeren bir matriks sentezlerler ve yeni ekstraselüler matriks salgısı için öncülük ederler. Fibroblastların kollojen üretimi artarak devam eder (Broughton vd., 2006).

Mevcut mezenkimal hücreler osteoblast ve fibroblastlara dönüşürler. Osteoklastlar, aktive olarak kemik iyileşmesine olanak sağlayan bir alan oluştururlar.

İntegrinler ise, mevcut hücrelerin implant yüzeyi üzerine sabitlenmesinde görev alırlar (Terheyden vd., 2012).

Kemik morfogenetik proteinleri (BMP) eski kemik matriksinde depolanıp, buradan salınır ve yeni kemik oluşumunu sağlarlar. Yeni oluşan kemik, tipik olarak implant uygulamasından 1 hafta sonra implant yüzeyiyle temas kurar (Terheyden vd., 2012).

1.6.2.4 Maturasyon Fazı

Olgunlaşma fazı yani maturasyon fazı, proliferatif fazdan sonra devam eden süreçtir. Bu fazda ilk olarak oluşan organik matriks, ortamda bulunan kalsiyum iyonları ile mineralleşir. Organize olmayan ve yeni oluşan kemik dokusu, implant yüzeyinde yer alan girinti ve çıkıntılara doğru rastgele büyür. Bu rastgele büyüme ve yeni oluşan kemik dokusu osseointegrasyonun temelini oluşturmaktadır (Albrektsson vd., 1981).

Yaklaşık olarak 14.günde osteojenik hücreler implant yüzeyine göç ederek osteoblastlara farklılaşırlar. Osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu meydana gelirken, osteoblastlar tarafından yönetilen kemik oluşumu ile denge sağlanmış olur (Yeo vd., 2017).

Dental implantların yüzeyinde yer alan kemik hücreleri sayıca artmaya ve yaygınlaşmaya devam eder. Yüzeyde yaygınlaşan ve aktif olan kemik hücreleri ince bir tabaka halinde yeni kemik dokusu oluşturur, bu oluşan ince tabaka halindeki kemik “woven” kemiktir. Daha sonra endokondral kemikleşmede meydana geldiği gibi kemikte dönüşüm meydana gelmeye başlar. Bu dönüşüm daha fazla kemiğin implant yüzeyine biriktiği 1. ay ve 3. ay arasında meydana gelir (Peterson vd., 2003).

Maturasyon fazının sonuna doğru “remodelling” başlar ve dental implantların üst yapı yüklemesi yapılmasından sonra ömür boyu devam eder. İmplantların

yüklenmesinden sonra, implantlardan kemiğe iletilen yüke yanıt olarak “woven” kemik kalınlaşmaya ve “lameller” kemiğe dönüşmeye devam eder. Remodelling, dental implant osseointegrasyonunda son aşamadır ve hayat boyu devam ederek dental implantların uzun süre sağ kalımları ve başarıları için önemli bir faktördür (Schenk vd., 1998).

1.6.3. Primer ve Sekonder Stabilite

Osseointegrasyon süreci, alveolar kemik ve dental implant arasında meydana gelen mekanik bağlantı ile başlar ve remodelling ile ömür boyu devam eder (Parithimarkalaigan vd., 2013).

Osseointegrasyon aynı zamanda dental implantın sağ kalımı ve başarısı için en önemli faktördür ve karşımıza primer stabilite ve sekonder stabilite olmak üzere iki farklı şekilde ortaya çıkar. Primer stabilite dental implant yüzeyinin mevcut alveolar kemik ile mekanik bağlantısından meydana gelirken, sekonder stabilite alveolar kemik ve dental implant arasındaki fonksiyonel (biyolojik) bağlantıdan meydana gelmektedir. Dental implant uygulamasını takiben primer stabilite oluşur ve kemik rezorpsiyonu ile yavaş yavaş azalmaya başlar. Yeni kemik oluşumunun başlaması ile sekonder stabilitede artış meydana gelir. Böylece primer stabilite ve sekonder stabilite arasındaki denge korunarak dental implantın toplam stabilite değeri sağlanmış olur. Bununla birlikte, primer stabilitenin yetersiz olduğu durumlarda osseointegrasyon süreci bozulur ve implantın etrafında fibröz doku oluşur ve klinik başarısızlık meydana gelir. Bu nedenle, osseointegrasyon elde etmek ve dental implantların başarı ve sağ kalım oranlarını arttırmak için yeterli implant stabilitesinin elde edilmesi son derece önemlidir (Nagayasu vd., 2017).

1.6.4. İmplant Yüzey Özelliklerinin Osseointegrasyona Etkisi

Dental implant ve kemik bağlantısı arasında stabiliteyi sağlayan osseointegrasyon prosedürü dental implantların makro tasarımı (geometrisi) ve mikro

tasarımı (yüzey özellikleri) ile ilişkilidir. Primer stabilitede implant geometrisi daha etkin faktörken; sekonder stabilite için implant yüzey özellikleri ön plandadır. Bu nedenle, iyileşme sürecinde primer stabilitenin ardından sekonder stabilitenin tanımlanması ile yapılan çalışmalar dental implantların yüzey özelliklerinin geliştirilmesi üzerine odaklanmıştır (Knabe vd., 2002).

2000’li yıllara kadar, dental implantlar tornalama, frezeleme ve parlatma gibi daha basit üretim süreçlerinden geçen yüzey özelliklerine sahipti (Buser vd., 2017). Dental implantlar ile alveol kemik arasında iyi bir kemik bağlantısının, implant yüzeyinde oluşturulacak olan mikro pürüzlülükle doğru orantılı olabileceği görüşü ile asit uygulama ve kumlama gibi farklı üretim teknikleri geliştirildi (Dohan vd., 2010). Günümüzde dental implantların çoğunluğu 1-2 µm’lik bir mikro yüzey pürüzlülük oranlarına sahiptir. Bu mikro pürüzlülük oranı osseointegrasyonu desteklemek için optimal bir pürüzlülük derecesi sağlamaktadır (Albrektsson vd., 2001).

Çalışmalar, mikro pürüzlü yüzeylerin makro pürüzlü yüzeylerle karşılaştırıldığında temas açısı seviyelerinde artış olduğunu göstermektedir (Fischer vd., 2012). Yüzey topografyasındaki bu değişimlerin, osteoblastik aktivitede artış sağlayarak dental implant yüzeylerine göçlerinde, yapışmalarında ve biyolojik aktivitelerinde artışa neden olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (Takashi vd., 2008).

1.6.5. Titanyum ve Titanyumun Biyolojik Yaşlanması

Yapılan güncel çalışmalara göre %98’e varan yüksek sağ kalım oranları nedeniyle diş hekimliği alanında dental implantların kullanımı yaygınlaşmış, rutin bir tedavi haline gelmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu başarılı sonuçlar biyoyumlulukları, korozyon direnci ve osseointegrasyon yetenekleri nedeni ile dental implant üretiminde kullanılan başlıca biyomateryaller olan titanyum ve titanyum alaşımlarının kullanımı ile ilişkilendirilmektedir. Bu mekanik ve fizikokimyasal özellikler, titanyumu diğer dental implant materyallerinden daha uygun ve kullanılabilir duruma getirmektedir (Moraschini vd., 2015).

Titanyum ve titanyum alaşımları, biyoinert olarak kabul edilirler, yüzeyleri osteokondüktiftir ve uzak osteogenez ile yüzeyinde kemik büyümesine izin verirler. Güncel yüzey modifikasyon yaklaşımları, osteojenik hücreleri uyarmak ve temas osteogenezisi arttırmak için titanyum ve titanyum alaşımlarını osteoindüktif hale getirmeye odaklanmıştır (Albrektsson vd., 2001).

Dental implantlar, yüzey preparasyonunu takiben steril şartlarda paketlenir ve cerrahi anına kadar uygun şartlarda saklanır. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, yüzey preparasyonunu takiben implant materyalinin osteokondüktivitesinde zaman içerisinde azalma olmaktadır. Bu durum 'titanyumun biyolojik yaşlanması' olarak isimlendirilir ve zamana bağlı olarak titanyum materyalinin yüzeyine hidro-karbon akümüasyonu olması sonucu, hidrofilik özelliğini yitirmesi ile açıklanır. Buna bağlı olarak dental implant yüzeyinde osteojenik aktivite azalır ve serum proteinlerinin implant yüzeyine tutunmasında ve emilmesinde azalma meydana gelir. Sonuç olarak dental implantların sağ kalımları ve başarıları üzerine olumsuz bir etki oluşturur (Ogawa vd., 2014).

1.6.6. Foto-Fonksiyonelizasyon

Foto-fonksiyonelizasyon, fizikokimyasal özelliklerin değiştirilmesi ve biyolojik kapasitenin artırılması dahil olmak üzere, dental implant yüzeyine ultraviyole ışık uygulanmasından sonra, titanyum yüzeylerde meydana gelen yüzey modifikasyonu değişiklikleridir. Titanyum implantların biyolojik kapasitesini önemli ölçüde arttıran ve osseointegrasyon kapasitesini yükselten basit bir mekanizmadır (Iwasa vd., 2016).

İnsan gözünün görebildiği ışık dalga boyları 400 ila 700 nm arasında değişmektedir. Ultraviyole ışık (UV) ise UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) veya UVC (10-290 nm) dalga boylarına sahiptir. Biyolojik araştırmalarda kullanılan aralık 150-400 nm'dir. UVA ışığı, titanyum dioksit fotokatalizini indükleyerek hidrokarbonları uzaklaştırabilir. UVC ışınlamasının yüzey karbon seviyelerini düşürmede, hidrofilikliği geliştirmede ve protein absorpsiyonunu ve hücre fonksiyonunu geliştirmede üstün olduğu düşünülmektedir (Shie vd., 2008).

Foto-fonksiyonelizasyon, dental implant yüzeyine protein afinitesini ve osteojenik hücrelerin tutulumunu önemli ölçüde artırır. Dental implantların yüzeylerinde meydana gelen osseointegrasyon kapasitesindeki artış titanyum yüzeyde meydana gelen üç temel değişiklikten kaynaklanmaktadır (Iwasa vd., 2016). Bunlar,

- Titanyumun biyolojik yaşlanmasının neden olduğu kaybolan hidrofilikliğin geri kazandırılması ve titanyum yüzeylerinin hidrofobikten süperhidrofilliğe dönüşmesi,
- Yüzeyin elektrostatik durumunun optimize edilerek, elektronegatif durumdan yeni üretilmiş titanyum yüzeylerde bulunan orijinal elektropozitif duruma geri döndürülmesi,
- Zamanla yüzeyde biriken önemli miktardaki hidrokarbonun uzaklaştırılmasıdır.

1.6.6.1. Hidrofiliklik

Hidrofiliklik, titanyum yüzeyin ıslanabilirliği anlamına gelmektedir. Titanyum yüzeyinin ıslanabilirliği, biyoaktivitenin bir göstergesi olmasa da yapılan son çalışmalar, titanyum yüzeyin sahip olduğu hidrofilikliğin, alveol kemikte ve kanda yer alan hücrelerin titanyuma ilk bağlanmasında anahtar rol oynadığını ortaya koymuştur (Suzuki vd., 2013).

Foto-fonksiyonelize edilmiş titanyum yüzeyi süperhidrofiliktir. Bu terim, suyun yüzeye temas açısı 5 dereceden az olduğunda kullanılan bir terimdir. Titanyumun biyolojik yaşlanması nedeniyle, dental implant yüzeyi 4 haftadan sonra 60 dereceden fazla temas açısı ile kademeli olarak hidrofobik hale gelir. Foto-fonksiyonelizasyon işlemi, titanyumun yüzeyinden hidrokarbon tabakasını uzaklaştırarak yaşlanmış yüzeyi hidrofobikten süperhidrofilik hale dönüştürür (Hori vd., 2010).

1.6.6.2. Elektrostatik Durum

Foto-fonksiyonelize edilmiş titanyum yüzeyler elektropozitifken, biyolojik olarak yaşlanmış titanyum yüzeyler elektronegatifdir (Iwasa vd., 2016).

Titanyum dioksitin foto-fonksiyonelizasyonu, bir elektronun valans bandından iletim bandına geçmesine neden olur ve yüzeysel tabakada pozitif bir delik oluşur. Bu sayede, ilgili Ti 4+ bölgelerinden temel Ti-OH gruplarını oluşturmak üzere ayrılan elektron, su absorpsiyonu için uygun olan Ti 3+ bölgelerinin oluşumu sağlamış olur (Aita vd., 2009).

Yüzey oksijen boşlukları, hücre bağlanması ve yapışması için inorganik köprülere olan ihtiyacı ortadan kaldırır ve dolayısıyla doğrudan protein-titanyum etkileşimini, hatta doğrudan bir hücre-titanyum etkileşimini mümkün kılar. Bu nedenle foto-fonksiyonelizasyon işlemi, titanyum yüzeyini biyoinertten biyoaktif hale getirerek, hücre adezyonunu ve toplanmasını arttırmış olur (Rapuano vd., 2012).

1.6.6.3. Hidrokarbon Tabakasının Uzaklaştırılması

Oksitleme, kum püskürtme, asit uygulaması gibi dental implantların yüzey topografyasını değiştirmeyi amaçlayan diğer tekniklerin aksine foto-fonksiyonelizasyon işlemi, dental implantların yüzey topografyasını değiştirmez, bunun yerine titanyumun biyolojik yaşlanmasından sorumlu olan yüzey hidrokarbonunu implant yüzeyinden uzaklaştırır (Rapuano vd., 2012).

Dental implantın titanyum yüzeyi, yarı iletken olan titanyum dioksitten yapılmıştır. Bu nedenle foto-fonksiyonelizasyon işlemi, titanyum dioksitin indüklenmiş fotokatalitik aktivitesi yardımıyla ultraviyole ışığın doğrudan hidrokarbon tabakasını etkilemesi ve bu tabakanın doğrudan implant yüzeyinden uzaklaştırması şeklinde çalışır. Hidrokarbonun uzaklaştırılması, Ti4+'nın açığa

çıkmasına neden olur ve elektronegatif olarak yüklü biyolojik hücrelerle etkileşimini kolaylaştırır (Iwasa vd., 2016).

1.6.6.4. Foto-Fonksiyonelizasyonun Moleküler Seviyedeki Etkisi

Yapılan çalışmalar, titanyum yüzeylerin foto-fonksiyonelizasyon işleminin protein emilimini ve osteojenik hücre migrasyonu arttırdığını, ayrıca osteoblastik hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırdığını göstermiştir (Att vd., 2012).

1.6.6.4.1. Protein Absorpsiyonu

Ekstraselüler matriks proteinleri ve transmembran hücresel reseptörler, titanyum yüzeylere hücre bağlanmasına aracılık ederler. Bir ekstraselüler matriks proteini olan fibronektin, implant yüzeyinde osteoblastik adezyon ve proliferasyonu kolaylaştırmak için hücre zarı integrinleri ile etkileşime girer (Att vd., 2012).

Vinkulin, hücre adezyonunun kurulmasında ve hücre iskeleti gelişiminde oldukça gerekli olan hücre adezyon membran filamanları olan integrinlere ve aktin filamanlarına bağlanan hücre bağlayıcı bir membran hücre iskeleti proteinidir (Goldmann vd., 2002).

İntegrinler, transmembranöz "köprü oluşturan" reseptörlerdir. Fibronektin ve kollajen gibi ekstraselüler matriks proteinlerine bağlanırlar ve ligand-spesifik RGD peptit etkileşimleri ile hücre bağlanmasını başlatırlar (Tsai vd., 2007).

Aktin, büyük ölçüde lamellipodia ve filopodia uzantılarını oluşturan stres liflerinin ana bileşenleridir. Aktin filamanları, hücresel şekli korur ve gerilim direncinden sorumludur. Vinkülin kaybı, hücre yapışmasını ve yayılmasını, stres lifi oluşumunu ve hücre uzantılarını önler (Goldmann vd., 2002).

Albümin, moleküller için taşıyıcı görevi görür ve osteoblastların D vitamini metabolizmasında önemli rol oynar. Sitoplazmik kalsiyumu düzenler ve osteoblast proliferasyonunu uyarır. Kalsiyumun düzenlenmesi anyonik proteinlerin titanyum yüzeye çekimi için önemlidir, çünkü dental implantların titanyum yüzeyleri negatif yüke sahiptir ve bu nedenle anyon bölgelerini bloke edebilen Na⁺ ve K⁺ gibi tek değerlikli katyonlarla rekabet etmek için önce iki değerlikli katyonlarla köprülenmesi gerekir (Pendegrass vd., 2012).

Protein absorpsiyon miktarı, titanyum yüzeyler üzerinde yer alan hidrokarbon tabakasının miktarı ile ters orantılıdır. Biyolojik olarak yaşlanmış titanyum yüzeylerde protein absorpsiyonu %50'nin altına düşer. Titanyum yüzeylerin foto-fonksiyonelizasyonu, biyolojik olarak yaşlanmış titanyum implant yüzeylerinde protein absorpsiyonu açısından önemli bir artış sağlar (Att vd., 2012).

1.6.6.4.2. Osteoblast Farklılaşması ve Mineralizasyon

Uygun osseointegrasyon, dental implant yüzeylerinin çevresinde iyi mineralize bir matris gerektirir. Toplanan osteojenik hücreler, kemik matrisi üretmek ve daha sonra mineralize olmak için tamamen olgunlaşmalı ve farklılaşmalıdır (Siqueira vd., 2012).

Alkalen fosfataz (ALP) bir yan üründür ve olgunlaşan osteoblastik aktivitenin bir göstergesidir. Bu enzimin yüksek seviyelerde olması, artmış osteojenik aktivite ve aktif kemik birikimini gösterir. Yaşlanmış titanyum yüzeyler üzerindeki alkalen fosfataz aktivitesinin %50'den fazla azaldığı görülmüştür (Lee vd., 2012).

Foto-fonksiyonelizasyon uygulanmış titanyum yüzeylerde alkalen fosfataz aktivitesinin arttığı, iyi bir mineralize matris elde edildiği ve bölgede daha fazla sayıda osteojenik hücre toplandığı, farklılaştığı ve olgunlaştığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (Iwasa vd., 2016).

1.6.6.5. Antibakteriyel Etki

Dental implant yüzeyinde meydana gelebilecek olan patojenik bakteri kolonizasyonunun önlenmesi dental implantın klinik başarısı açısından çok önemli bir konudur. Ağız boşluğunda milyarlarca bakteri ve 600'den fazla farklı tür vardır. Bu bakteriler, tükürük ve kan proteinlerini dental implant yüzeyine tutunmak için kullanabilirler. İmplant başarısızlığını önlemek için dental implant yüzeylerinden patojenik mikroorganizmaların uzaklaştırılması ve ortadan kaldırılması esastır. Ultraviyole dezenfeksiyonun çok sayıda bakteri türünü etkili bir şekilde yok ettiği farklı çalışmalar ile kanıtlanmıştır (De Avila vd., 2015).

Bakteri yüklü hücre yüzeyi, implantların yüzeyindeki yüklü moleküller veya iyonlarla etkileşime girer. Titanyum dioksitin foto-fonksiyonelizasyonu, implant uygulamasını takip eden ilk 6 saat boyunca yüzeye yapışık oral bakteri popülasyonunu 3 kattan daha fazla azaltır. Bu süreç, bakteri erişimine karşı bir bariyer görevi gören kan pıhtısının oluşumundan önceki kritik dönemdir. İmplant yüzeyine foto-fonksiyonelizasyon aracılı osteojenik adezyon, osteoblastların mikroorganizmalarla yer için rekabet etmesine neden olur ve bakteriyel kapasitenin çoğalmasını engeller, biyokütleği azaltır ve bakteriyel biyofilm tarafından kaplanan alanı azaltır (Ogawa vd., 2010).

1.6.6.6. Foto-Fonksiyonelizasyonun Klinik Önemi

Titanyumun biyolojik yaşlanması, dental implant uygulamasını takiben meydana gelen iyileşme sürecine dolayısıyla osseointegrasyon üzerine olumsuz etkiye sahiptir. Yüzeyde oluşan hidrokarbon tabakası nedeniyle osseointegrasyon ve stabilite değerleri önemli ölçüde azalma gösterir. Bu nedenle, dental implantlara uygulanan foto-fonksiyonelizasyon işlemi hidrokarbon tabakasını implant yüzeyinden uzaklaştırarak, dental implantlara bağlı meydana gelebilecek olan başarısızlık nedenlerinin önüne geçmeyi amaçlar (Ueno vd., 2010).

Dental implantın “Stabilite Düşüşü”, osteoblast ve osteoklast hücreleri döngüsü ve kemiğin yeniden şekillenmesi nedeniyle tipik olarak implant yerleştirilmesinden 3 hafta sonra ortaya çıkan iyileşme süresi boyunca en zayıf stabilite noktası için kullanılan bir terimdir. Foto-fonksiyonelizasyon işlemi, titanyum yüzeylerin stabilite düşüşünü ortadan kaldırarak daha iyi ve daha öngörülebilir bir tedavi sonucu ortaya çıkmasını hedefler (Svanborg vd., 2010).

Bu çalışmanın amacı, osseointegrasyonun farklı basamaklarını temsil eden belirteçlerin kalitatif ve kantitatif ölçümlerinin yapılarak dental titanyum implantlarda foto-fonksiyonelizasyon işleminin osteoblast hücrelerinin davranışlarına etkilerinin ortaya konması ve in-vitro olarak osteoblast hücrelerinin proliferasyon, adezyon ve farklılaşma özelliklerinin belirlenmesidir.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2319 ID kayıtlı doktora tez projesi olarak desteklenmiştir.

Çalışmamızda 16 adet titanyum dental implant (GNS Dental, İmpliance Dental İmplant Sistemleri) kullanılmıştır. Kullanılan dental implantların tavsiye edilen son kullanım tarihleri yani kalan raf ömür süreleri 4 haftadır. Bu implantlar 2 gruba ayrılarak bir gruba foto-fonksiyonelizasyon işlemi uygulanmış (FF⁺) diğer gruba ise foto-fonksiyonelizasyon işlemi uygulanmadan (FF⁻) hücre kültürüne alınmıştır. Ayrıca, kültür ortamında üç boyutlu bir yapının da hücre proliferasyonuna etkinliği olabileceği göz önüne alınarak, implant yerleştirilmemiş kültür ortamı (kontrol grubu) oluşturulmuştur. Tüm çalışmalarımız tek bir gözlemci tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı “Hücre Kültürü Laboratuvarı’nda” gerçekleştirilmiştir.

2.1. Foto-Fonksiyonelizasyon İşlemi

Çalışmamızda foto-fonksiyonelizasyon cihazı olarak “SQ Ultraviyole Aktivatör” kullanılmıştır (Şekil 2.1). Cihaz 0-2000 m (106-80 Kpa) atmosfer basıncına ve yeni nesil 172 nm dalga boyuna sahiptir. Dental titanyum implantlar steril paketlerinden çıkarıldıktan sonra cihazın kendisine ait olan mıknatıslı taşıma parçası ile cihaz içine yerleştirilmiş ve 10 saniye boyunca 172 nm dalga boyuna sahip ultraviyole ışın uygulamasına tabi tutulmuştur. UV ışık uygulamasından sonra dental titanyum implantlar tekrar taşıma parçası kullanılarak hücre kültürüne alınmıştır. Foto-fonksiyonelizasyon işlemi uygulanmayan grup ise taşıma parçası ile doğrudan hücre kültürüne alınmıştır.



Şekil 2.1. Foto-fonksiyonelizasyon cihazı (SQ Ultraviyole Aktivatör)

2.2. Taramalı Elektron Mikroskobu Görüntülerinin İncelenmesi

- Osteoblast hücreleriyle birlikte kültüre edilen veya edilmeyen, foto-fonksiyonelizasyon uygulanan veya uygulanmayan titanyum implantlar glutaraldehit ve formaldehit ile çapraz bağlanarak fikse edilmiştir.
- Birincil fiksasyonunun ardından titanyum implantlar osmiyum tetroksit (lipidler) ile ikincil fiksasyona maruz bırakılmıştır. Bu işlemle oluşan siyah osmiyum çökeltisinin numune iletkenliğini arttırması ve şarjdan kaynaklanan görüntü bozulmalarını en aza indirmesi hedeflenmektedir.
- Titanyum implantlar fiksasyonun ardından bir dizi etanol veya aseton solüsyonunda inkübasyon yoluyla dehidre edilmiştir.

- Artefakt oluşumunu engellemek amacıyla implantların kurutulması için heksametildisilazan (HMDS) kullanılmıştır.
- İmplantlar iletkenliği artıran yapışkan bir karbon disk ile metal bir stab üzerine yerleştirilmiş ve altın kaplanmıştır.
- Görüntüleme, tarayıcı elektron mikroskopuyla gerçekleştirilmiştir (Carl Zeiss, Germany).

2.3. Hücre Kültürü ve Çoğalması

Çalışmamızda ATCC (Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu)'den temin edilen insan osteosarkam kaynaklı osteoblast hücreleri (SAOS-2 hücre hattı) kullanılmıştır. Hücre kültürü protokolü aşağıdaki gibi uygulanmıştır.

- Hücreler sıvı azot tankından 37°C'ye ayarlı çalkalamalı su banyosuna alınmıştır.
- Hücreler çözünür çözünmez konik tüpe aktarılmıştır. Tüpe 5 mL kültür ortamı (DMEM Ham's F12, %10 FBS) eklenmiş ve hücreler 150 g'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant uzaklaştırılmıştır.
- Hücre pelleti 10 mL kültür ortamıyla karıştırılarak 75 cm² kültür kabına alınmıştır.
- Hücreler 37°C ve %5 CO₂'e ayarlı inkübatörde kültüre edilmiştir. Kültür ortamı pH takibi yapılarak yaklaşık 24 saatlik aralıklarla değiştirilmiştir.
- %80-90 konfluensiye ulaşan hücreler D-PBS'le (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline) yıkanmıştır.

- Hücreler 3 mL Tripsin-EDTA'yla 37°C'de 5 dakika tutularak kültür kabı yüzeyinden kaldırılmış ve konik tüpe aktarılmıştır. Tüpe 9 mL kültür ortamı eklenmiş ve hücreler 150g'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant uzaklaştırılmıştır.
- Hücre peleti kültür ortamıyla karıştırılmıştır. 1 mL hücre süspansiyonu hücre sayımı için ayrılmıştır.
- Hücre büyüklükleri Vi-cell® (Beckman Coulter) cihazına SAOS-2 hücreleri için 15-20 µm olarak tanımlanmış (böylelikle kültür medyumunda içerisindeki partikül tozları ve debris elenmiştir) ve 1 mL kültür ortamına düşen hücre sayısı belirlenmiştir.
- Hücre sayısı deney planına uygun olarak ayarlanmış ve hücreler foto-fonksiyonelizasyon uygulanan ve uygulanmayan implantlarla 96 saat süreyle kültüre edilmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Foto-fonksiyonelizasyon uygulanan ve foto-fonksiyonelizasyon uygulanmayan implantların hücre kültürüne alınması

- Deneyler standart sapma oranlarının belirlenebilmesi için her deney grubu için 3 kez tekrar edilmiştir.
- Hücre sayısı ve canlılık oranları tripan mavisi yöntemiyle Vi-Cell cihazında (Beckman Coulter) belirlenmiştir.

2.4. TUNEL Analizi

- 24 kuyucuklu kültür kaplarında poli-L-lizin kaplı yuvarlak lamellere ekili hücreler D-PBS'le yıkanmıştır (Şekil 2.3).
- Her bir kuyucuğa 1 mL metanol eklenmiş ve hücreler +4°C'de 10 dakika fiks edilmiştir.
- Lameller PBS'le iki kez yıkanmış ve %0,02 sodyum azidli PBS içinde +4°C'de saklanmıştır.
- Lameller PBS'le iki kez yıkanmış ve DNA kırıklarının tespiti için 450 µL substrat (flüoresan işaretli nükleotid) çözeltisi, 50 µL enzim (TdT) çözeltisi karışımıyla işaretlenmiştir.
- Lameller 10 µL karışımla nemli ortamda 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir.
- Lameller PBS'le iki kez yıkanmış ve primer antikorların görünürlüğünün sağlanması için flüoresan işaretli sekonder antikorla nemli ortamda 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir.
- Lameller PBS'le yıkandıktan sonra lama damlatılan 3 µL kapatma çözeltisi (1 µg/mL Hoechst (Sigma 33258) içeren 1:1 oranında PBS:Gliserol) ile lam üzerine kapatılmıştır. Lamellerin etrafı tırnak cilasıyla çerçevelenmiştir.

- Preparatlar gözlem yapılncaya kadar -20°C’de saklanmıştır.
- Hücreler flüoresan ataçmanlı invert mikroskopta görüntülenmiştir.



Şekil 2.3. Poli-L-Lizin kaplı yuvarlak lamellere ekili hücrelerin D-PBS ile yıkanması

DNA kırıklarının kantifikasyonu için her bir lamelde en az 1000 hücre sayılmıştır. Her deney grubu için sayım farklı lamellerde en az 3 kez tekrarlanmıştır. TUNEL pozitif hücreler toplam hücre sayısına oranlanmış ve her bir deney grubu için pozitif hücre oranı % cinsinden hesaplanmıştır.

2.5. Spektrofotometrik Ölçümler

Osteoblast diferansiasyonu hücre kültürünün 5. ve 8. günlerinde ALP aktivitesinin spektrofotometrik ölçümü ile kantifiye edilmiştir. Hücreler aşağıdaki protokole uygun olarak işaretlenmiştir.

- Hücreler 3 mL Tripsin-EDTA'yla 37°C'de 5 dakika tutularak tutundukları yüzeyden kaldırılarak konik tüpe aktarılmıştır.

- 96 kuyucuklu poli-L-lizin kaplı yuvarlak lamellere ekili hücreler 37°C'de 15 dakika p-nitrofenilfosfatla inkübe edilmiştir.

- Her bir kuyucuktaki nitrofenol oranı spektrofotometre cihazında 405 nm dalga boyunda okutularak gruplar arasında vinkulin ifadesi/ALP aktivitesi açısından fark olup olmadığı tespit edilmiştir.

- PBS'le iki kez yıkanan hücreler karıştırıcıda bir gece 0.5 mol/L HCL solüsyonunda bekletilmiştir.

- Her bir kuyucuk 575 nm dalga boyunda okutularak gruplar arasında minerilizasyon miktarı açısından fark olup olmadığı tespit edilmiştir.

2.6. İstatistiksel Analiz

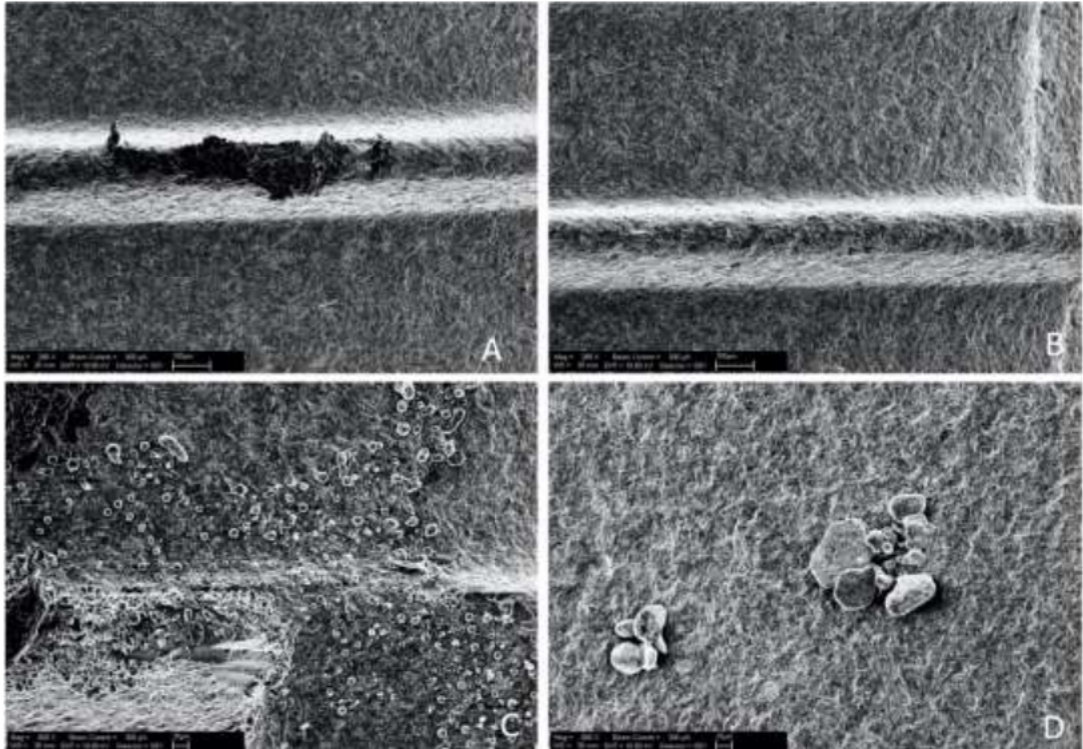
Deney grupları arasında farkın anlamlılığı SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programıyla değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler One-way ANOVA (Analysis of Variance) ve Fisher's LSD (Least Significant Difference) testleriyle, normal dağılım göstermeyen veriler Chi-square (X^2) testiyle analiz edilmiştir.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.BULGULAR

3.1. Foto-fonksiyonelizasyonun İmplant Yüzeyine Etkilerinin Taramalı Elektron Mikroskop ile Görüntülenmesi

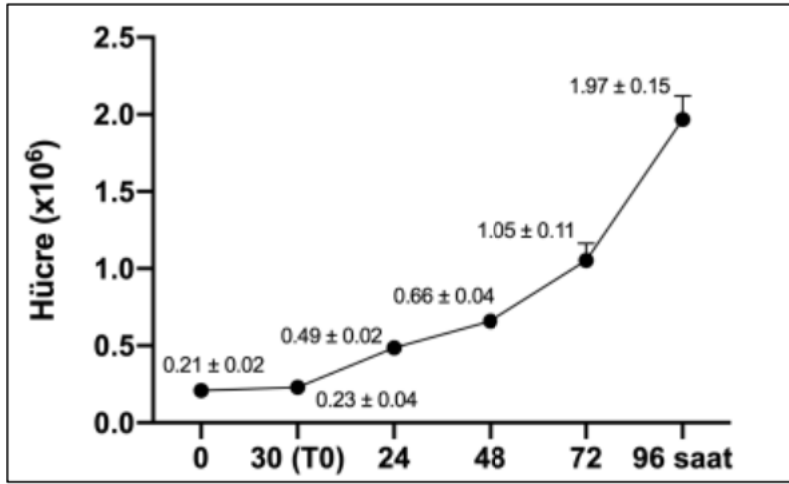
Çalışmamızda foto-fonksiyonelize edilmiş titanyum implantlar ile foto-fonksiyonelize edilmemiş titanyum implantların taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri karşılaştırıldı. İki grup arasında makro ve mikro yüzey pürüzlülüğü açısından herhangi bir fark izlenmedi. Her iki grupta da yüzeye yapışan hücreler izlenmekle birlikte, ıslak takip sırasında implant yüzeyine yapışan hücrelerin kontrolsüz kaybı söz konusu olduğundan, herhangi bir kantifikasyon yapılmadı. Foto-fonksiyonelize edilmemiş titanyum implantların yüzeyinde biyolojik yaşlanmaya bağlı olarak biriken hidro-karbon tabakası izlenirken, foto-fonksiyonelize edilmiş titanyum implant yüzeylerinde bu tabakanın bulunmadığı tespit edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Foto-fonksiyonelizasyon uygulanan (A) ve uygulanmayan (B) implantlarda yüzey özelliklerinin SEM’le görüntülenmesi. C’de foto-fonksiyonelizasyon uygulanan, D’de foto-fonksiyonelizasyon uygulanmayan implant yüzeyine tutunan fiksasyon ve takip basamaklarına bağlı olarak amorf görünümlü osteoblast hücreleri izlenmektedir.

3.2. SAOS-2 İnsan Osteoblast Hücrelerinin Proliferasyon Hızlarının Belirlenmesi

Osteoblast hücrelerinin kendini ikiye katlama sürelerinin belirlenmesi amacıyla hücre çoğalması 96 saat boyunca takip edildi. Hücreler 30. saate kadar uzayan *lag* fazının ardından *log* fazına girdi. Buna göre takip eden tüm deneyler 30. saatte başlatılarak *log* fazının başlangıcı grafik ve çizelgelerde “0” (sıfır) olarak kabul edildi. $PDT = TLN2/LN(XE - X_B)$ denklemine göre hücrelerin kendini ikiye katlama süreleri 22,1 saat olarak belirlendi. (PDT: Kendini ikiye katlama süresi, T: *log* fazının başından itibaren geçen saat cinsinden süre, X_B : *log* fazının başında hücre sayısı, X_e : 96. saatin sonunda hücre sayısı) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. SAOS-2 insan osteoblast hücrelerinin kendini ikiye katlama sürelerinin hesaplanması.

3.3. Foto-fonksiyonelizasyonun SAOS-2 İnsan Osteoblast Hücrelerinin Proliferasyonu Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi

Foto-fonksiyonelizasyonun SAOS-2 insan osteoblast hücrelerinin proliferasyonu üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla PDT değeriyle uyumlu olarak *log* fazını takip eden 24 ve 48. saatlerde Vi-cell otomatize hücre sayım cihazıyla sayıldı.

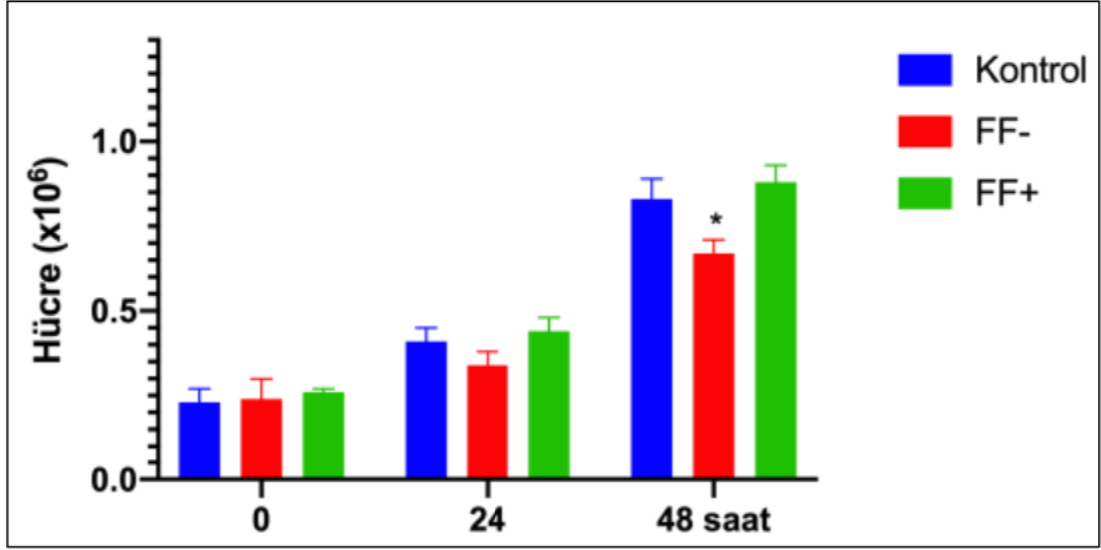
Her bir deney grubu için 2 biyolojik ve 4 deneysel tekrar gerçekleştirildi. Hücre çoğalması ve canlılık değerleri her bir grupta 8 farklı değer için ortalama ve standart

sapma cinsinden hesaplandı (Çizelge 3.1). Gruplar arasında belirlenen istatistiksel farklılıklar çizelge ve şekiller üzerinde farklı * kodlarıyla işaretlendi. Hücre çoğalması analizleri hücrelerin kendini ikiye katlama sürelerine uygun olarak (x ve 2x) *log* fazını takip eden 24. ve 48. saatlerde kaydedildi. Canlılık ve DNA kırığı analizleri 24. Saatte toksik etkilerin izlenmeye başlamaması nedeniyle yalnız 48. saatte, osteointegrasyonun kantifikasyonu hücre çoğalmasına paralel olarak 24 ve 48. saatlerde gerçekleştirildi.

Foto-fonksiyonelizasyon uygulanmayan grupta hücre çoğalmasının 48. saatte implant yerleştirilmeyen kontrol grubu ve foto-fonksiyonelizasyon uygulanan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak azaldığı belirlendi ($p=0,039$). 24. Saatte gruplar arasında fark izlenmedi ($p=0,063$) (Çizelge 3.1 ve Şekil 3.3). Bu bulgular *i*) foto-fonksiyonelizasyonun; osteoblast hücrelerinin proliferasyonu üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını, *ii*) yaşlanan implant yüzeyinin hücre proliferasyonuna olumsuz etkilerini iyileştirdiğini göstermektedir.

Çizelge 3.1. Foto-fonksiyonelizasyonun hücre çoğalması üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması (* $p=0,039$, Kontrol-FF-, FF--FF+).

Süre (saat)	Hücre Çoğalması ($\times 10^6$)		
	Kontrol	FF ⁻	FF ⁺
0	0,23 $\pm$ 0,04	0,24 $\pm$ 0,06	0,26 $\pm$ 0,01
24	0,41 $\pm$ 0,04	0,34 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,04
48	0,83 $\pm$ 0,06	0,67 $\pm$ 0,04*	0,88 $\pm$ 0,05



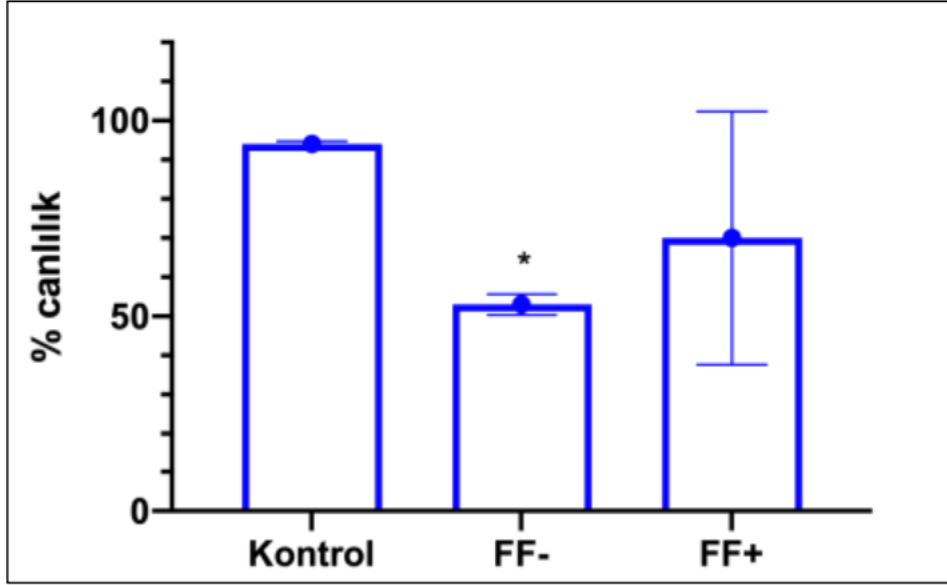
Şekil 3.3. Foto-fonksiyonelizasyonun hücre çoğalması üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması (*p=0.039, Kontrol-FF-, FF--FF+).

3.4. Foto-fonksiyonelizasyonun SAOS-2 İnsan Osteoblast Hücrelerinin Canlılığı Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi

Foto-fonksiyonilezasyonun SAOS-2 insan osteoblast hücrelerinin canlılık oranlarına etkileri Vi-cell otomatize hücre sayım cihazıyla Tripkan-mavisi yöntemi kullanılarak belirlendi. 48. saatte foto-fonksiyonelizasyon uygulanan gruplarda kontrol grubuna ve foto-fonksiyonelizasyon uygulanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,002$) (Çizelge 3.2 ve Şekil 3.4). Bu bulgular proliferasyon deneylerinin sonuçlarıyla uyumlu olarak foto-fonksiyonelizasyonun; *i*) osteoblast hücrelerinin canlılık oranlarına olumsuz bir etkisi olmadığını, *ii*) yaşanan implant yüzeyinin hücre canlılığına olumsuz etkilerini iyileştirdiğini göstermektedir.

Çizelge 3.2. Foto-fonksiyonelizasyonun hücre canlılığı üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması (*p=0,002, Kontrol-FF-, FF--FF+).

Süre (saat)	Hücre Canlılığı (%)		
	Kontrol	FF ⁻	FF ⁺
48	94 ± 0,77	53 ± 2,68*	70 ± 32,36



Şekil 3.4. Foto-fonksiyonelizasyonun hücre canlılığı üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması (* $p=0,002$, Kontrol-FF⁻, FF⁻-FF⁺).

Bu bulgular ışığında proliferasyon ve canlılık deneyleri birlikte değerlendirildiğinde fotofonksiyonelizasyonun; *i*) osteoblast hücreleri üzerine sitotoksik bir etkisi olmadığı, *ii*) yaşlanan implant yüzeyinin osteoblast hücreleri üzerine sitotoksik etkilerini kompanse ettiği değerlendirilmektedir.

3.5. Foto-fonksiyonelizasyonun SAOS-2 İnsan Osteoblast Hücreleri Üzerine Genotoksik Etkilerinin Belirlenmesi

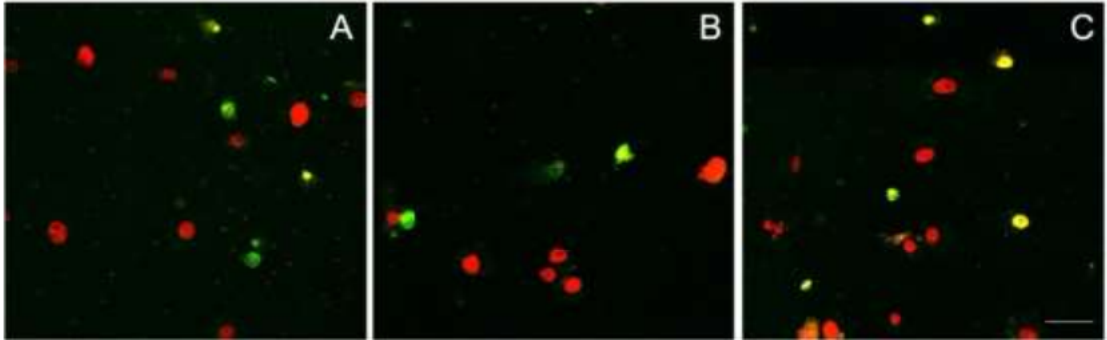
3.5.1.TUNEL Analizi Bulguları

Foto-fonksiyonelizasyonun DNA hasarı üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla hücreler TUNEL yöntemiyle işaretlendi. TUNEL değerleri her bir grupta 8 farklı değer için ortalama ve standart sapma cinsinden hesaplandı (Çizelge 3.3). Örnek mikrograflar Şekil 3.5’de verilmiştir. DNA hasarı açısından değerlendirildiğinde, foto-fonksiyonelizasyon uygulanmayan grupta hasarlı hücre oranı diğer gruplara göre fazla olmakla birlikte, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,563$) (Şekil 3.6). Bu bulgular foto-fonksiyonelizasyonun SAOS-2 insan osteoblast hücreleri üzerine genotoksik bir etkisi olmadığını göstermektedir.

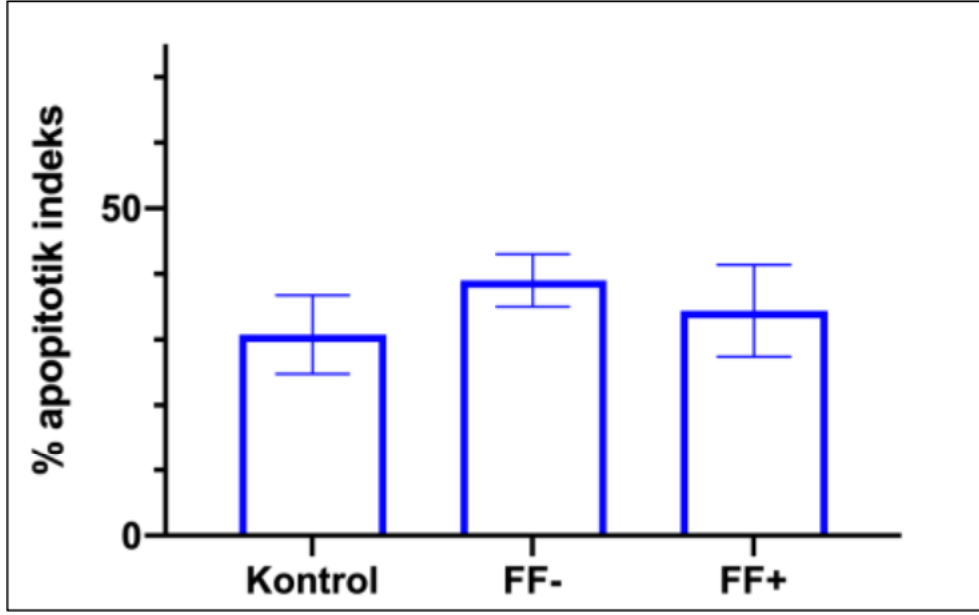
Osteointegrasyon sırasında kırık DNA açısından pozitif hücrelerin programlı hücre ölümüyle (apoptoz) elenmesi beklenir. Proliferasyon, canlılık ve DNA hasarı bulguları birlikte ele alındığında tüm deneylerde kontrol ve FF⁺ gruplar arasında fark izlenmemesi foto-fonksiyonelizasyonun; *i*) osseointegrasyonun hücresel düzeyde gerçekleşmesi için gereken temel şartları olumsuz yönde etkilemediğini, *ii*) apoptozu tetiklemediğini göstermektedir. Öte yandan sitotoksikite deneylerinde FF⁻ ve FF⁺ gruplar arasında fark izlenmesi foto-fonksiyonelizasyonun implant yüzeyinin porozyonuna bağlı oluşabilecek olumsuzlukları engellediği ve/veya iyileştirebildiğine işaret etmektedir.

Çizelge 3.3. Foto-fonksiyonelizasyonun DNA hasarı üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması. (p>0,05)

Süre (saat)	DNA kırığı (%)		
	Kontrol	FF ⁻	FF ⁺
48	30,78 ± 6,00	39,06 ± 4,00	34,39 ± 7,00



Şekil 3.5. TUNEL mikrografları. Her mikrograf her 1000 hücre için sayılan alanlardan bir tanesini temsil etmektedir. **A)** Kontrol grubu (%30,78 ± 6,00 TUNEL⁺) **B)** FF⁻ (39,06 ± 4,00 TUNEL⁺) **C)** FF⁺ (34,39 ± 7,00 TUNEL⁺). Kırmızı sinyal: 7-Aminoaktinomisin D ile işaretlenen hücre çekirdekleri, Yeşil sinyal: TUNEL pozitif hücreler (DNA kırıkları), Ölçek: 100 µ.



Şekil 3.6. Foto-fonksiyonelizasyonun DNA hasarı üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

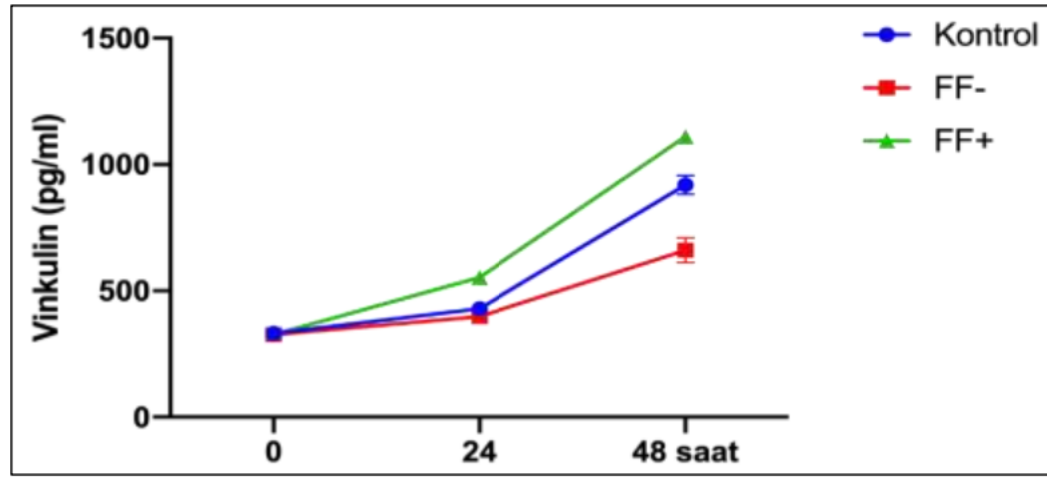
3.6. Foto-fonksiyonelizasyonun SAOS-2 Osteoblast Hücrelerinin Osteointegrasyonu Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi

3.6.1. Vinkulin Proteininin Kantifikasyonu

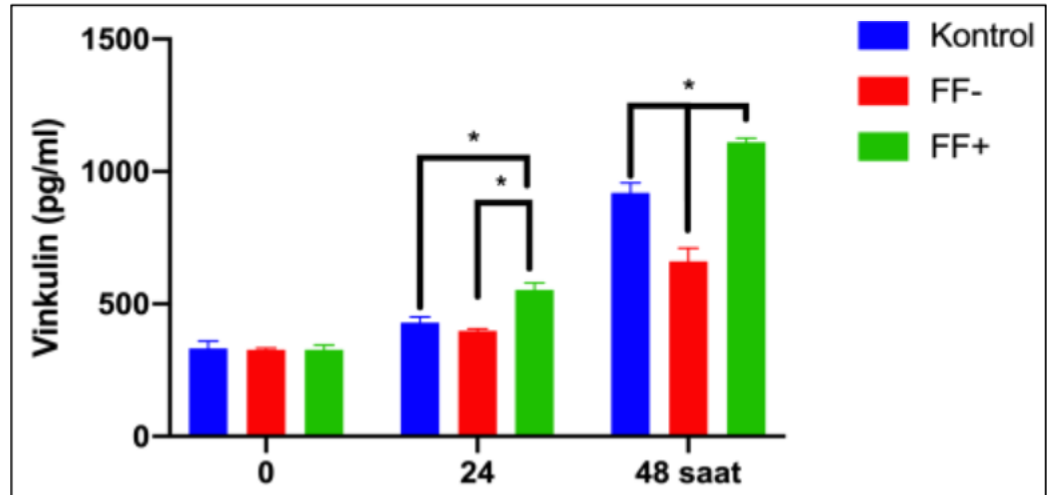
Hücre sel adezyon belirteçlerinden vinkulinin gruplar arasında karşılaştırılması ELISA yöntemiyle gerçekleştirildi. Sonuçlar Çizelge 3.4’de pg/ml cinsinden belirtilmiştir. 24. ve 48. saatlerde FF⁺ grubunda vinkulin ifadesi kontrol ve FF⁻ gruplarına göre anlamlı olarak artmıştır (*p<0,0001). 48. saatte tüm gruplarda vinkulin ifadesinin zamana karşı arttığı belirlendi (p<0,0001). Foto-fonksiyonelizasyon uygulanmayan grup ve kontrol grubunda bu artış foto-fonksiyonelizasyon uygulanan gruba göre (p<0,0001) daha düşüktü (Şekil 3.7). Vinkulin ifadesinin hem 24, hem de 48. saatte foto-fonksiyonelizasyon uygulanmayan grupta kontrol ve FF⁺ gruplarına göre (p<0,0001) daha düşük olduğu belirlendi. 48. saatte FF⁺ grubunda vinkulin ifadesinin kontrol grubuna göre (p<0,0001) arttığı izlendi (Şekil 3.8). Bu bulgular *i*) implant yüzeyinin yaşlanmasına bağlı hücre hasarının hücrelerin adezyon kapasitesini düşürdüğünü, *ii*) foto-fonksiyonelizasyonun hücrelerin adezyon özelliklerini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

Çizelge 3.4. Foto-fonksiyonelizasyonun hücre adezyonu üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

Süre (saat)	Vinkulin (pg/ml)		
	Kontrol	FF ⁻	FF ⁺
0	332,44 ± 26,84	327,08 ± 6,65	326,59 ± 17,99
24	429,94 ± 20,47*	397,53 ± 8,29*	553,74 ± 25,18*
48	918,83 ± 38,33*	661,19 ± 49,57*	1111,17 ± 14,53*



Şekil 3.7. Foto-fonksiyonelizasyonun vinkulin ifadesi üzerine etkilerinin zamana karşı grafiği.



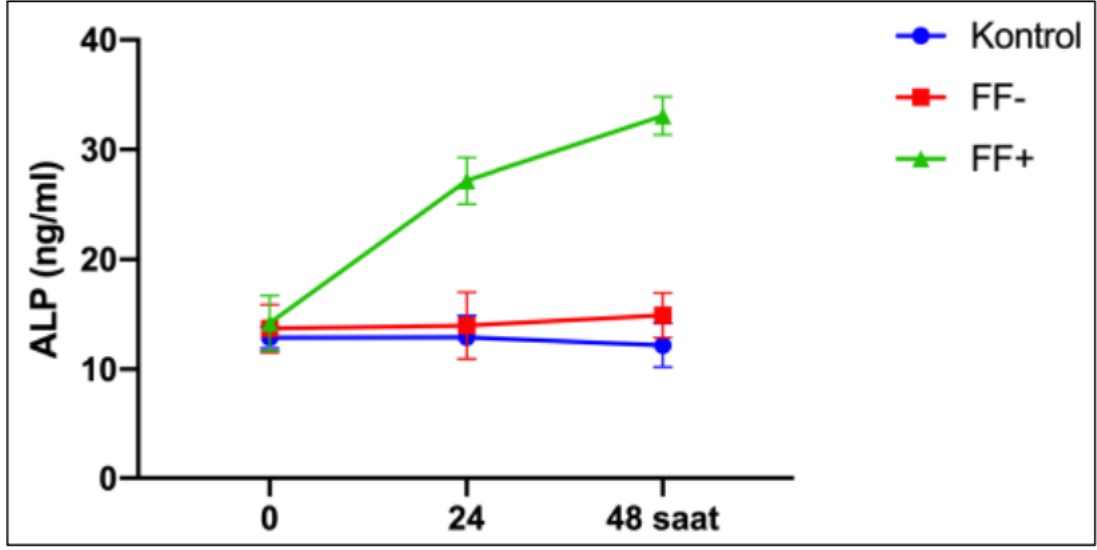
Şekil 3.8. Foto-fonksiyonelizasyonun vinkulin ifadesi üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

3.6.2. Alkalen Fosfataz (ALP) Aktivitesinin Ölçülmesi

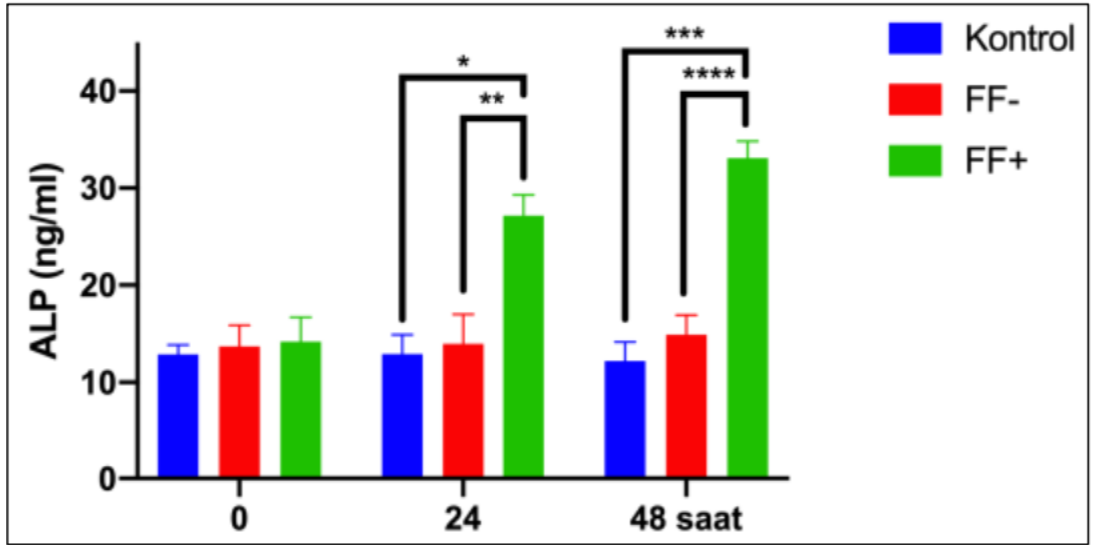
Hücrenin osseointegrasyon kapasitesine paralel olarak artan ALP aktivitesi gruplar arasında ELISA yöntemiyle karşılaştırıldı. Sonuçlar Çizelge 3.5’de ng/ml cinsinden belirtilmiştir. 24. saatte kontrol ($p=0,9999$) ve FF⁻ ($p=0,9877$) grubunda ALP aktivitesinde anlamlı bir artış izlenmedi. Foto-fonksiyonelizasyon uygulanmayan gruplarda ($p=0,9154$) ve kontrol grubunda ($p=0,7703$) ALP aktivitesinde 0. ve 48. saatler arasında istatistiksel anlamlı bir artış izlenmezken, foto-fonksiyonelizasyon uygulanan grupta hücrelerin osseointegrasyon kapasitelerinin hem 24, hem de 48. saatte zamana paralel olarak arttığı ($p<0,0001$) belirlendi (Şekil 3.9). 48. saatte FF⁻ grubuyla kontrol grubu arasında ALP aktivitesi açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0,5260$). Foto-fonksiyonelizasyon uygulanan grupta ise ALP aktivitesinin hem 24., hem de 48. saatte kontrol (sırasıyla $p=0,0130$ ve $p=0,0158$) ve FF⁻ (sırasıyla $p=0,0023$ ve $p=0,0138$) gruplarına göre anlamlı derecede yükseldiği izlendi (Şekil 3.10).

Çizelge 3.5. Foto-fonksiyonelizasyonun ALP aktivitesi üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

Süre (saat)	ALP (ng/ml)		
	Kontrol	FF ⁻	FF ⁺
0	12,89 ± 0,98	13,71 ± 0,06	14,21 ± 2,51
24	12,92 ± 1,98*	13,97 ± 0,04**	27,18 ± 2,11
48	12,2 ± 1,98***	14,92 ± 0,04****	33,09 ± 1,73



Şekil 3.9. Foto-fonksiyonelizasyonun ALP aktivitesi üzerine etkilerinin zamana karşı grafiği.



Şekil 3.10. Foto-fonksiyonelizasyonun ALP aktivitesi üzerine etkilerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

4.TARTIŞMA

Dental implant tedavileri, tek veya çoklu diş eksikliklerinde uzun dönem başarıları sayesinde, hastalara kaybettikleri fonksiyon, fonasyon ve estetiğin geri kazandırılması amacıyla sık kullanılan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Dental implantların başarısındaki temel kriterlerden biri osseointegrasyondur. Osseointegrasyon en basit tanımıyla, kemik dokusu ile dental implant arasındaki direk bağlantı olarak literatürdeki yerini almıştır (Branemark vd., 1985).

Osseointegrasyonun başarısı uygun biyouyumlu materyaller, özenli cerrahi ve uygun iyileşme süreci gibi bir çok faktöre bağlıdır. Günümüzde yaşlanma, sigara kullanımı, metabolik hastalıklar ve genetik faktörler gibi etkenler hala dental implantlar ve alveol kemik arasında meydana gelen osseointegrasyonun sağlanmasında önemli sorunlar oluşturmaya devam etmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalar, dental implantlar ile kemik dokusu arasındaki direk bağlantının yani osseointegrasyonun geliştirilmesini ve dental implant tedavilerinde başarı oranlarının daha yüksek seviyelere çıkarılmasını amaçlamaktadır.

Titanyum oksit dental implantların üretiminde kullanılan altın standart biyouyumlu materyaldir. Literatürde titanyum dental implantların yüzey modifikasyonlarının değiştirilmesi ve geliştirilmesi ile daha başarılı osseointegrasyon ve buna bağlı olarak daha yüksek başarı oranlarına sahip dental implant tedavileri yapılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Wennerberg vd. yaptıkları in vitro çalışmada titanyum implantlarda pürüzsüz cilalı yüzeylerle kumlanmış yüzeyleri karşılaştırdığında, kumlanmış yüzeylere sahip titanyum implantlara daha fazla oranda osteoblast benzeri hücre tutunduğunu rapor etmişlerdir (Wennerberg vd., 1995). Bu sonuç, düzensiz morfolojiye sahip kumlanmış ya da asitle aşındırılmış titanyum implant yüzeyin, pürüzsüz ve düzenli yüzeylerle karşılaştırıldığında osteoblast benzeri hücrelerin tutunmasını önemli ölçüde desteklediğini gösteren Passeri vd. tarafından doğrulanmıştır (Passeri vd., 2010).

Albrektsson vd. yaptıkları çalışmada titanyum dental implantların yüzey pürüzlülüğü, yüzey kimyası ve yüzey enerjisi gibi özelliklerinin hücre-titanyum arayüzündeki hücre tutunmasını etkilediğini ve titanyum implantların yüzey koşullarının başarılı osseointegrasyon için temel bir faktör olduğunu ortaya koymuşlardır (Albrektsson vd., 1981). Titanyum dental implantların yüzey topografyası, yüzey pürüzlülüğü ve yüzey enerjisi gibi özellikleri, hücre-titanyum arayüzünde oluşan ilk hücre tepkisini etkiler. Bu nedenle titanyum implantların yüzey özelliklerinde meydana gelecek olumlu değişiklikler, titanyum yüzeylerdeki hücre çoğalması ve farklılaşması arttırarak hem iyi bir osseointegrasyon sağlar hem de yeni oluşacak dokunun oluşma hızını ve kalitesini arttırmış olur (Jemat vd., 2015). Yüksek ıslanabilirliğe sahip titanyum yüzeylerin, hidrofobik hale gelmiş olan titanyum yüzeylerle karşılaştırıldığında, protein absorpsiyonu ve hücre yapışmasının anlamlı şekilde daha fazla olduğu bildirilmiştir (Cassinelli vd., 2003).

Dental implantların kullanımından önce, titanyum dental implantlara ultraviyole ışık uygulamasının hücre ve titanyum yüzey arasındaki etkileşimleri geliştirerek biyoaktiviteyi arttırdığının ortaya konması günümüzde umut verici bir yöntem gibi görünmektedir (Aita vd., 2009).

Uzun saklama ve raf ömürleri nedeniyle titanyum dental implantlar zamanla yüzey özelliklerini kaybetme eğilimindedir. Wang vd. titanyum dioksitin (TiO_2) ultraviyole ışığa maruz kaldığında Ti^{4+} bölgelerinin Ti^{3+} bölgelerine dönüşerek, titanyum yüzeylerin süperhidrofilik hale geldiğini ortaya koymuştur (Wang vd., 1997). Ogawa vd. yaptıkları çalışmada, titanyum implantlar üzerine uygulanan ultraviyole ışığın, titanyum yüzeylerde zamanla meydana gelen hidro-karbon tabakasını uzaklaştırarak karbon kirliliğini azalttığını ortaya koymuş ve foto-foksiyonelizasyon işlemini tanımlamışlardır (Ogawa vd., 2014).

Mehl vd. farklı dalga boylarına sahip ultraviyole ışığın titanyum diskler üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, 400-320 nm'de UV-A ışığı ve 250-150 nm'de UV-C ışığı kullanarak titanyum diskler üzerindeki foto-fonksiyonelizasyon işleminin etkisini değerlendirmişlerdir. UV-C ışığa tabi tutulan titanyum diskler,

yüzey özellikleri açısından UV-A ışığa maruz kalan titanyum disklerden daha iyi yüzey kalite özellikleri göstermiştir. Bu çalışmada geçen kalite kavramı, titanyum yüzeylerden hidro-karbon tabakasının uzaklaştırılarak titanyum yüzeylerin süperhidrofilik hale gelmesidir (Mehl vd., 2018).

Titanyum dental implantların foto-fonksiyonelizasyon işleminden sonra artmış osseintegrasyon göstermelerinin ardındaki mekanizma, yüzeyin süperhidrofilik hale gelmesi ve implant yüzeyinde zamanla oluşan hidro-karbon tabakasının uzaklaştırılması ile açıklanmaktadır (Lee vd., 2019).

Üretimlerinden sonra 4 haftadan kısa bir süre içerisinde dental titanyum implantlar hidro-karbon tabakası tarafından kirletilmeye başlarlar (Roy vd., 2017). 4 haftalık titanyum implantlar yeni üretilen titanyum implantlara göre daha uzun osseintegrasyon süresine ihtiyaç duyarlar. Bunun nedeni hidro-karbon tabakası tarafından kirletilen yüzeyin hidrofilik özelliğini kaybetmeye başlaması ve buna bağlı olarak hücre-titanyum yüzey arasında biyolojik aktivitenin azalmasıdır. Buna ek olarak, 4 haftalık titanyum yüzeyler yeni titanyum yüzeyler ile karşılaştırıldığında osteoblast hücrelerinin yüzeye tutunması, bağlanması ve çoğalması ortalama %20-50 seviyelerinde daha az tespit edilmiştir (Att vd., 2012).

Titanyum dental implantlar, yüzey preparasyonunu takiben yaklaşık 7 ila 10 gün sonrasında biyolojik aktivitelerini kaybetmeye başlarlar ve osteokonduktivitelerinde azalma meydana gelir. Bu süreç titanyumun biyolojik yaşlanması olarak ifade edilmektedir ve zamana bağlı olarak titanyum yüzeyine hidro-karbon birikmesi sonucu, hidrofilik özelliğinin yitirilmesi ile açıklanır. Foto-fonksiyonelizasyon işlemi yüzeyde biriken hidro-karbon tabakasını uzaklaştırarak yüzeyin süperhidrofilik hale gelmesini sağlamanın yanı sıra yüzey enerjisini arttırarak titanyum implant yüzeyinde azalmış olan biyolojik aktiviteyi yeniden etkinleştirir (Lee vd., 2012).

Titanyum implantların yüzeyinde meydana gelen temas açılarının hem hücre tutunmasını hem de yayılmasını etkilediği bildirilmiştir. Küçük temas açıları ve yüksek ıslanabilirlik ile hücre bağlanma oranı yüksek olurken, temas açıları büyük ve

ıslanabilirlik düşük olduğunda bu oran düşük olmuştur. Böylece biyomateryallerin ıslanabilirliğinin hücre düzeyinde biyolojik etkinin önemli bir parametresi olarak kabul edildiği sonucuna varılmıştır (Yanagisawa vd., 1989).

Hideki vd. yaptıkları çalışmada, titanyum diskler ultraviyole ışık uygulamasının yüzeyde meydana gelen temas açısını sıfır dereceye düşürerek titanyum yüzeyi süperhidrofilik hale getirdiğini ortaya koymuştur (Hideki vd., 2009). Benzer şekilde Caroline vd. yaptıkları çalışmada, titanyum diskler ultraviyole ışık uyguladıktan sonra, titanyum disk yüzeylerinin temas açısında belirgin bir azalma olduğunu ve bu temas açısındaki azalmaya bağlı olarak yüzey hidrofilikliğinde önemli bir artış olduğu sonucunu ortaya koymuşlardır (Caroline vd., 2020).

Henningsen vd. üretim ve paketlemelerinden sonra 4 hafta boyunca karanlık ortamda saklanan titanyum diskler 250-360 nm ultraviyole ışık uyguladıktan sonra titanyum disklerin taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntülerini karşılaştırmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre, ultraviyole ışık uygulanmış ve ultraviyole ışık uygulanmamış titanyum disk yüzeylerinde yüzey pürüzlülük oranlarında herhangi bir fark tespit edememişlerdir. Buna rağmen ultraviyole ışık uygulanmış titanyum disk yüzeylerinde hidro-karbon tabakasının uzaklaştırıldığını ve temas açılarındaki belirgin azalmanın hidrofiliklik artışını gösterdiğini ortaya koymuşlardır (Henningsen vd., 2018).

Elektron mikroskobu (EM) elde edilen örneklerden görüntü oluşturulabilmesi amacıyla elektronların kullanıldığı bir mikroskop türüdür. Geniş alan derinliğine sahip olan elektron mikroskobu yüksek rezolüsyona sahip görüntüler oluşturabilmektedir. İlk olarak Knoll ve Ruska tarafından Avrupa’da geliştirilmiştir (Benjamin vd., 1978). Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) ve Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) olmak üzere iki tipi vardır. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) özellikle tıp, diş hekimliği, anatomi, mikrobiyoloji ve fizyoloji alanlarında elde edilen örnekleri 100.000 kez büyütürken örneklerin incelenmesine olanak sağlamaktadır (Bozzola vd., 1998).

Çalışmamızda foto-fonksiyonelize edilmiş titanyum implantlar ile foto-fonksiyonelize edilmemiş titanyum implantların taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri karşılaştırıldığında iki grup arasında makro ve mikro yüzey pürüzlülüğü açısından herhangi bir fark bulunamamıştır; ancak titanyum dental implantların biyolojik yaşlanmasına bağlı olarak zaman içerisinde yüzeyde biriken hidro-karbon tabakasının foto-fonksiyonelize edilmiş titanyum implant yüzeylerinde bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar mevcut literatür ile uyumludur. Foto-fonksiyonelize edilmiş titanyum implantlar üzerinde ıslanabilirlik testi yapamamak da yaptığımız diğer testler yüzey ıslanabilirliğinin yani yüzey hidrofiliğinin arttığını ortaya koymaktadır.

Hücre kültürü çalışmalarında hangi hücrelerin kullanması gerektiğine dair net bir doğru karar bulunmamaktadır. Henningsen vd. yaptıkları çalışmada titanyum diskleri fare osteoblast benzeri hücre olan MC3T3-E1 kültürüne almışlardır (Henningsen vd., 2018). Gao vd. titanyum diskleri bir insan osteosarkomundan türetilmiş insan osteoblast benzeri MG-63 hücreleri, %10 fetal sıgır serumu (FBS) ve %1 antibiyotik karışımı (penisilin) içeren Dulbecco'nun değiştirilmiş Eagle ortamında kültüre etmişlerdir (Gao vd., 2013).

Ahmad vd. yaptıkları çalışmada Saos-2 insan osteoblast benzeri hücre kültürü kullanmışlardır. Bunun nedenini, hücrenin kültür ortamında mineralize olabilmesi ile birlikte osteoblastik belirteçler bakımından iyi karakterize edilebilmesi olarak bildirmişlerdir (Ahmad vd., 1999). Han vd. bir insan osteosarkomundan türetilen SaOS-2 insan osteoblast benzeri hücreler kullanarak titanyum diskleri kültüre etmişlerdir (Han vd., 2008).

Çalışmamızda ATCC (Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu)'den temin edilen SAOS-2 insan osteoblast hücreleri kullanılmıştır. Bunun nedeni, kemik belirteçlerini yüksek seviyelerde göstermesi, hızlı proliferasyona uğraması ve in-vitro olarak kemik oluşturabilme özelliğine sahip olmasıdır.

Titanyum yüzeyler üzerine ultraviyole ışık uygulanmasından sonra osteoblast hücrelerinin süperhidrofilik yüzeyler üzerine göç, bağlanma ve çoğalmasının arttığını ileri süren birçok çalışma mevcuttur. Han vd. yaptıkları çalışmada titanyum diskler üzerine ultraviyole ışık uyguladıktan sonra titanyum diskleri Saos-2 insan benzeri osteoblast hücre kültürüne almış ve ultraviyole ışık uygulanmış titanyum diskler üzerinde 1., 2. ve 3. günlerde, ultraviyole ışık uygulanmamış titanyum diskler ile oranla daha fazla hücre tutunması olduğu sonucunu ortaya koymuştur (Han vd., 2008). Ultraviyole ışık uygulanmış ve ultraviyole ışık uygulanmamış titanyum disk yüzeyleri karşılaştırıldığında 24 saatlik inkübasyonun ardından ultraviyole ışık uygulanmış yüzeylerde ultraviyole ışık uygulanmamış yüzeylere oranla yüzeye daha yüksek miktarda hücre yapıştığı ve 5 gün sonra önemli ölçüde daha yüksek proliferatif aktivite gözlemlendiği bildirilmiştir (Gao vd., 2013).

Hideki vd. 3 saatlik inkübasyondan sonra ultraviyole ışık uygulanmamış titanyum yüzeylere oranla ultraviyole ışık uygulanmış titanyum yüzeylerde 3 kat daha fazla hücre yapıştığını yaptıkları çalışma ile ortaya koymuştur (Hideki vd., 2009). Tüm bu ve benzeri çalışmalar, titanyum yüzeylerin ultraviyole ışığa maruz kalmasının, osteoblastların göçünü, bağlanmasını ve çoğalmasını arttırdığını ileri sürmektedir.

Bunun aksine Altmann vd. birincil insan alveolar osteoblast morfolojisinin ve ilk bağlanmasının ultraviyole ışık uygulaması yoluyla biyoaktivasyondan etkilenmediğini ortaya koymuştur (Altmann vd., 2013). Hayashi vd. yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar rapor etmiştir (Hayashi vd., 2012). Bu çalışmalar, titanyum yüzeylerin ultraviyole ışığa maruz kalmasının, osteoblastların titanyum yüzeye ilk bağlanmasını etkilemediğini ancak ilk bağlanma sonrasında osseointegrasyon aşamasında olumlu katkılar verdiğini ileri sürmektedir.

Dental titanyum implantlar üzerine ultraviyole ışık uygulamasının osseointegrasyona herhangi bir fayda sağlamadığını belirten tek çalışma Mehl vd. tarafından yapılmıştır. Kırk sekiz titanyum implant ile yaptıkları çalışmada implant stabilite katsayısını değerlendirmiş ve ultraviyole ışık uygulamasının osseointegrasyona ek bir fayda sağlamadığını rapor etmişlerdir (Mehl vd., 2018).

Biyolojik olarak en etkili ultraviyole dalga boyu yaklaşık 150-280 nm'dir. Foto-fonksiyonelizasyon işlemi temelinde ultraviyole ışık uygulamasına dayalı bir işlem olduğu için bugüne kadar yapılan çalışmalarda kullanılan foto-fonksiyonelizasyon cihazları üretici firmaların belirlemiş olduğu prosedürlere uygun şekilde kullanılmıştır. Yine de titanyum yüzeylere uygulanan foto-fonksiyonelizasyon işleminin canlı dokular üzerinde zararlı etkiye sahip olup olmadığı önemli bir tartışma konusudur.

Henningsen vd. tarafından yapılan çalışmada 48 saatlik inkübasyon süresinden sonra ultraviyole ışık uygulanmış titanyum yüzeylerde, ultraviyole ışık uygulanmayan titanyum yüzeylere oranla hücresel düzeyde daha fazla canlılık tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada ultraviyole ışık uygulanmış titanyum yüzeyler ve ultraviyole ışık uygulanmamış titanyum yüzeyler arasında sitotoksik etki bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Henningsen vd., 2018).

Caroline vd. titanyum yüzeylere uygulanan foto-fonksiyonelizasyon işleminin sitotoksik etkiye sahip olmadığını doğrulamak için insan fibroblast hücrelerini titanyum yüzeyler üzerinde tek katman halinde kültüre etmiş ve floresan boyama yöntemiyle değerlendirmişlerdir. Yaptıkları çalışma 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra bile insan fibroblast hücreleri üzerinde herhangi bir sitotoksik etki oluşmadığını göstermiştir (Caroline vd., 2020).

Yaptığımız çalışmada foto-fonksiyonelize edilmiş titanyum implant yüzeyleri foto-fonksiyonelize edilmemiş titanyum implant yüzeyleri ile karşılaştırıldığında, ultraviyole ışık uygulamanın hücrelerin canlılığı üzerine olumsuz bir etki yaratmadığı hatta aksine biyolojik yaşlanmaya uğrayan titanyum yüzeylerden hidro-karbon tabakasının uzaklaştırılması ve yüzeyin aktif enerjisinin artırılarak titanyum yüzeylerdeki biyolojik yaşlanmanın olumsuz etkilerinin azaltıldığı sonucuna varılmıştır.

Çok hücreli canlılarda yaşamın devam ettirilebilmesi için hücrelerin sayısal dengesi büyük bir önem taşımaktadır. Yeni hücreler oluşmaya devam ederken, mevcut hücrelerin bir kısmı da hücre ölümü ile ortadan kaldırılmakta ve hücrelerin sayısal

dengeyi korunmaktadır. Apoptoz, hücrelerin kendi kendilerini yok ettikleri, genler tarafından kontrol edilen, programlı ve hücresel dengenin korunmasını sağlayan önemli bir olaydır. Ayrıca hücreler, çeşitli nedenlerle zarar gördüğünde ve immün reaksiyon geliştiğinde koruyucu bir mekanizma olarak görev görmektedir. İlk kez J.F.K. Kerr tarafından 1972 yılında tanımlanmıştır (Kerr vd., 1972).

Apoptotik indeks, apoptozun hücrelerde görünür hale getirilmesinden sonra apoptotik hücre sayısının yaşayabilir hücrelere oranı ile belirlenmektedir. Bu sayede apoptozun oranı ya da şiddeti belirlenebilmektedir. Tunel yöntemi apoptotik indeksi belirlemek amacıyla geliştirilen ve mevcut DNA kırıklarının in situ olarak belirlenmesini sağlayan bir yöntemdir. “TdT-dUTP nick-end-labelling” ifadesinin kısaltılması olarak literatürdeki yerini almıştır (Gavrieli vd., 1992).

Genotoksisite, DNA yapısında meydana gelen gen mutasyonları, DNA kırıkları ve kromozom anomalileri gibi hasarları kapsayan, DNA üzerinde meydana gelen değişiklikleri inceleyen, çeşitli nedenlerde ortaya çıkan genetik hasarı belirleyen ve bu hasarı değerlendiren bir bilim dalıdır. DNA üzerinde hasara yol açan ajanlar, etkilerini ya doğrudan ya da proteinler aracılığıyla dolaylı yolla gösterirler (Choy vd., 2001).

Ultraviyole ışığın neden olduğu biyolojik etkiler uygulanan ışığın süresine, dozuna ve dalga boyuna göre değişiklik göstermektedir (Lopez vd., 2012). UV-C oldukça antimikrobiyaldir. Akut yara enfeksiyonlarına doğrudan uygulandığında patojenleri öldürdüğü bildirilmiştir. UV-C sterilizasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. UV-B yara iyileşmesini desteklemek amacıyla kullanılabilir. UV-A hücrelerin sinyal iletiminde etkilidir ancak akut yaralar üzerinde kullanılmamaktadır. Tüm bu etkilerine rağmen ultraviyole ışık uygulaması hücrelerin DNA'larına zarar verebilir ve bu göz önünde bulundurulması gereken önemli bir konudur. Kullanımlarında yapılabilecek, yanlış doz ya da yanlış dalga boyu ve yanlış uygulama süresi gibi hatalar hücre DNA'larına zarar vererek dokular üzerinde kansorejen etki oluşturabilirler (Gupta vd., 2013).

Henningsen vd. foto-fonksiyonelizasyon işleminin toksik etkileri incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, ultraviyole ışık uygulanmış ve ultraviyole ışık uygulanmamış titanyum diskler üzerinde 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra laktat dehidrogenaz (LDH) analizi yapmışlar ve her iki grupta da toksik bir etkiyle karşılaşmamışlardır (Henningsen vd., 2018).

Rutkunas vd. abutment üretiminde kullanılabilecek seramik bazlı malzemelerin özelliklerini geliştirmek amacıyla, seramik materyallere foto-fonksiyonelizasyon işlemi uygulanmış ve işlemin fibroblastlar üzerinde sitotoksik bir etkiye sahip olup olmadığı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre foto-fonksiyonelize edilen seramik yüzeyler ile foto-fonksiyonelize edilmeyen seramik yüzeyler arasında fibroblast sitotoksitesi üzerine anlamlı bir fark bulunamamıştır, aksine foto-fonksiyonelize edilmiş seramik yüzeylerde fibroblastik hücre çoğalmasının arttığını tespit etmişlerdir (Rutkunas vd., 2022).

Marco vd. foto-fonksiyonelizasyon işleminin TiO_2 , ZrO_2 ve PEEK yüzeylerde etkisini değerlendirmek amacıyla, üç farklı materyale foto-fonksiyonelizasyon işlemi uygulamış ve yaptıkları çalışmada test edilen materyallerin hiçbirinde foto-fonksiyonelizasyon işleminin kültürlenmiş insan fibroblastlarına karşı bir toksisite göstermediğini ortaya koymuştur (Marco vd., 2020).

Farklı dozlarda ultraviyole ışığa maruz kalan titanyum yüzeylerde meydana gelen biyolojik aktiviteyi değerlendirmek için yapılan çalışmada UV-C ışığa maruz kalan titanyum yüzeylerde hücre canlılığını belirlemek amacıyla sülförhomadin B testi uygulanmış ve titanyum yüzeylere ultraviyole ışık uygulamasının hücreler üzerinde sitotoksik bir etki yaratmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Pacheco vd., 2021).

Çalışmamız foto-fonksiyonelizasyon işleminin osteoblast hücreleri üzerine sitotoksik etkilerini incelendiğinde, proliferasyon deneylerinin sonuçlarıyla uyumlu olarak foto-fonksiyonelizasyon işleminin osteoblast hücrelerinin canlılık oranlarına olumsuz bir etkisi olmadığını ve yaşlanan titanyum implant yüzeylerin hücre canlılığına olumsuz etkilerini iyileştirdiğini ortaya koymuştur.

Dental implantların başarısı, implant çevresindeki osteogeneze, yani osteoblastların implant yüzeyine bağlanmasına bağlıdır. Hücrelerin dental implantların yüzeyindeki davranışı, vinkulin ve aktin filamanları gibi integrin aracılı sinyal iletim moleküllerine bağlıdır (Edwin vd., 1995).

Vinkulin ilk olarak 1979 yılında izole edilerek literatürdeki yerini almıştır. Hücre dışı matrikse hücre yapışması, hücre büyümesi, hücre göçü ve hücre farklılaşması dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik süreci düzenler. Hücre yüzeyindeki integrinlerden, hücre iskeleti aktin filamanlarına hücrel sinyallerin iletilmesinden sorumludur (Weekes vd., 1996).

Alkalen fosfataz (ALP), hücre membranına bağlı bir glikoproteindir. Kemik oluşumu sırasında osteoblast hücre yüzeyinde fosfat konsantrasyonu sağlamak için osteoblastlar tarafından salgılanır (Sharma vd., 2014).

Kollajen tip I (COL-1), osteoblastların proliferasyonu sırasında üretilen bir matriks proteindir. Kemik matriksinde en çok bulunan proteindir. Hücrel farklılaşma için iyi bir parametredir ancak osteoblastik hücrelere özgü değildir. Bu nedenle osteopontin (OPN), osteokalsin (OCN) ve alkalen fosfatazın (ALP) aktivitelerinin ölçülmesi önemlidir. Alkalen fosfataz, osteoblastlara özgü bir glikoprotein olmasa da, osteoblast farklılaşması için önemli bir belirteçtir. Aynı zamanda mineralizasyon sürecinde, sinyal iletiminde ve hücre içi düzenleme süreçlerinde önemli rol oynar (Stefkova vd., 2015).

Ogawa vd. titanyum dental implantların yüzeyine foto-fonksiyonelizasyon işlemi uygulayarak titanyum yüzeylerin hidrofobikten süperhidrofilik hale geldiğini ve titanyum yüzeylerden hidro-karbon tabakasının uzaklaştırıldığını ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra foto-fonksiyonelizasyon işleminin titanyum yüzeylerde protein emiliminde, osteoblastik farklılaşmada ve mineralizasyonda önemli bir artışa neden olduğunu rapor etmişlerdir (Ogawa vd., 2014).

Dohan vd. titanyum yüzey modifikasyonlarının, moleküler seviyeyi değiştirerek yüzeyin hidrofiliğinde önemli bir artışa yol açtığını, dolayısıyla titanyum yüzeylerde protein etkileşimlerini artırarak osseointegrasyon süreci üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Dohan vd., 2010).

Yassir vd. foto-fonksiyonelize edilmiş ve foto-fonksiyonelize edilmemiş titanyum yüzeyleri karşılaştırdıklarında, ultraviyole ışığa maruz kalan titanyum yüzeylerde 3 kat daha fazla alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi tespit etmişlerdir. Bu sayede foto-fonksiyonelizasyon işleminin hücrelerin davranış hızında ve aktivasyonunda önemli ölçüde artışa neden olduğunu ortaya koymuşlardır (Yassir vd., 2018). Ishijima vd. yaptıkları çalışmada ultraviyole ışığa maruz kalan titanyum yüzeylerde, ultraviyole ışığa maruz kalmayan titanyum disk yüzeylerine oranla alkalen fosfataz aktivitesinde belirgin bir artış tespit etmişler ve benzer sonuçlar ortaya koymuşlardır (Ishijima vd., 2016).

Iwasaki vd. foto-fonksiyonelizasyon işleminin osteoblast hücreleri üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, ultraviyole ışık uygulamasının alkalen fosfataz (ALP) aktivitesini arttırdığını ve bunun yanında kalsiyum mineralizasyonunu artırarak osteoblastik hücre fonksiyonlarında belirgin bir şekilde artış olduğunu kanıtlamışlardır (Iwasaki vd., 2020).

Caroline vd. titanyum yüzeylere uygulanan foto-fonksiyonelizasyon işleminin albümin aktivasyonunu ve absorpsiyonunu büyük oranda arttırdığını rapor etmiştir (Caroline vd., 2020).

Aita vd. ultraviyole ışık uygulanan titanyum disklerde ultraviyole ışık uygulanmayan titanyum disklere oranla daha fazla miktarda osteopontin aktivitesi olduğunu ifade etmiştir (Aita vd., 2009). Zhang vd. tarafından gerçekleştirilen PCR analizinde ultraviyole ışık uygulanmış titanyum yüzeylerde Runx2 ve BMP kodlayan genlerin aktivasyonunda artış olduğunu rapor etmiştir (Zhang vd., 2017).

Titanyum diskler üzerine uygulanan ultraviyole ışık uygulamasının titanyum yüzeylerde hücre yapışmasını ve hücre yayılımı arttırdığı Yamada vd. tarafından rapor edilmiştir. Titanyum yüzeylerde hücre yapışmasının ve hücre yayılımının artmasının yanı sıra osseointegrasyon belirteci olarak vinkulin aktivitesi incelenmiş ve ultraviyole ışık uygulanan titanyum yüzeylerde belirgin seviyede vinkulin aktivasyonunda artış tespit edilmiştir (Yamada vd., 2010).

Çalışmamızda foto-fonksiyonelizasyonun hücrelerin osseointegrasyonu üzerine etkilerini belirlemek amacıyla, osseointegrasyon belirteçleri olarak vinkulin ve alkalen fosfataz aktiviteleri incelenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre titanyum dental implant yüzeylerinde meydana gelen biyolojik yaşlanmanın hücre adezyon kapasitesini düşürdüğü ve foto-fonksiyonelizasyon işleminin hücrelerin adezyon özelliklerini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca alkalen fosfataz aktivitesinin foto-fonksiyonelize edilen titanyum implant yüzeylerinde anlamlı derecede yükseldiği ortaya konmuştur.

Ultraviyole ışık (UV), doğal ya da sentetik kaynaklardan yayılan, bakteri öldürücü etkisi olan, yüksek frekanslı ve kısa dalga boylu bir ışıktır. Dalga boyuna göre UV-A (315–400 nm), UV- B (280–315 nm) ve UV-C (100–280 nm) olarak sınıflandırılmaktadır (WHO, 2022). Ultraviyole ışığın antimikrobiyal etkisini ortaya koymak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Farklı dalga boylarına sahip ultraviyole ışık uygulamasının bakteriler üzerine etkisi ile ilgili olarak Cohill vd. 265 ve 310 nm arasındaki dalga boylarına sahip olan UV-C ve UV-B ışığın güçlü bakterisidal etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Cohill vd., 2008). Gentile vd. daha kısa dalga boylu sahip olan ultraviyole ışık uygulamasının bakterilerin hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini ve apoptozu indükleyerek, kısa dalga boylu ultraviyole ışık uygulamasının antimikrobiyal etki gösterdiğini raporlamıştır (Gentile vd., 2003).

Liou vd. yaptıkları çalışmada ultraviyole ışık uygulamasının titanyum yüzeydeki antimikrobiyal etkisinin titanyum oksit yüzeyin fotokatalitik tepkisi olarak

adlandırıldığını göstermiştir . Ultraviyole ışık kaynağı altındaki foto-kataliz sisteminde uyarılan elektronlar, su ve oksijen ile reaksiyona girer. Bu sayede organik bileşenleri parçalayabilen reaktif oksijen türleri üretilir. Bu sayede ultraviyole ışık uygulaması antimikrobiyal etki ortaya koymaktadır (Liou vd., 2012).

Bu çalışmaların aksine yapılan başka bir in-vitro çalışmada, titanyum yüzeylere ultraviyole ışık uygulamasından sonra *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'in titanyum yüzeyler üzerinde daha zayıf yapışma ve tutulum gösterdiği ancak ultraviyole ışık uygulamasının öldürücü bir etki ortaya koymadığı belirtilmiştir (Gallardo vd., 2009).

Zang vd. yaptıkları çalışmada bakteri kolonizasyonuna karşı titanyum direncini arttırmak amacıyla titanyum yüzeylere ultraviyole ışık uygulamıştır. Yapılan incelemelerde, titanyum materyallerinden hiçbirinde çok sayıda ölü bakteri ya da anormal morfolojiye sahip bakteri tespit edilememiştir. Bu sonuç, ultraviyole ışık uygulamasının titanyum yüzeylerde bakterisidal aktivite göstermediğini ancak bakteri tutunmasını önlemek için titanyum yüzey özelliklerini değiştirdiğini göstermiştir (Zhang vd., 2017).

Tek başına ultraviyole ışık uygulamasından ziyade çeşitli bileşen ve ajanlarla birlikte kombine olarak uygulanabileceği fikri yeni çalışmalara yön vermiştir. Ultraviyole ışık uygulamasının hidrojen peroksit ile birlikte uygulandığında, antimikrobiyal ajanların etkinliğini aktif olarak arttırdığı bulunmuştur (Nakamura vd., 2017). Gümüş iyonlarının alternatif ATP üretimi yoluyla antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bilindiğinden Tenkumo vd. yaptıkları çalışma ile ultraviyole ışık uygulaması ve gümüş iyonları ile sağlanan kombinasyonun, bakterisidal etki gösteren hidroksil radikallerinin sayısını arttırdığını raporlamıştır (Tenkumo vd., 2020). Bu çalışmalar bize, ultraviyole ışık uygulamasıyla çeşitli yöntemler birleştirildiğinde sinerjistik bir etki sağlanarak antimikrobiyal etkinin arttırılabileceğini göstermektedir.

Ultraviyole ışık uygulaması sadece dental implant yüzeylerinde sınırlı kalmayabilir. Dental implant parçalarından biri olan abutment sistemlerin peri-implant

enfeksiyonlara neden olan patojenik bakterilere konak görevi gördüğü iyi bilinmektedir (Gherlone vd., 2016). Bu nedenle abutment sistemleri üzerine uygulanabilecek olan ultraviyole ışık uygulaması daha az bakteriyel kontaminasyon oluşmasını sağlayabilir ve dolayısıyla dental implantın sağ kalım oranını artırabilir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar göz önüne alındığında foto-fonksiyonelizasyon işleminin bakteriler üzerine etkisi hala tartışma konusudur. Çeşitli çalışmalarda foto-fonksiyonelizasyon işleminin bakteriler üzerine öldürücü etkisi raporlanırken, diğer çalışmalarda bakteriler üzerine öldürücü bir etkiye sahip olmadığı ve erken dönemde titanyum yüzey özelliklerini değiştirerek bakteri kolonizasyonunu engellediği rapor edilmiştir (Ogawa vd., 2010). Çalışmamızda foto-fonksiyonelizasyon işleminin antimikrobiyal etkisine yönelik herhangi bir test uygulanmamıştır.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır;

- Tek tip yüzey tasarımına sahip ve tek markaya ait toplam 16 adet titanyum dental implant kullanılmıştır. Literatürde daha önce titanyum disk ve membranlar kullanılarak yapılan çalışmaların aksine dental titanyum implantlar kullanılarak yapılan ilk in-vitro çalışmadır. Bu çalışma, daha fazla örneklem büyüklüğüne ve farklı yiv, tasarım özelliklerine sahip dental titanyum implantlar üzerinde yapılacak olan daha ileri çalışmalar için pilot çalışma olarak faydalı olabilir.
- Osseointegrasyonu indükleyen birden fazla moleküler yolak bulunmaktadır. Dolayısıyla osseointegrasyon kapasitesinin çok çeşitli moleküler belirteçlerle değerlendirilmesi mümkündür. Çalışmamızda osseointegrasyon kapasitesi literatürde belirtilen farklı belirteçler arasından çalışma bütçesi de dikkate alınarak seçilmiştir. Bir limitasyon olarak son çıktılar çeşitlendirilebileceği gibi, son çıktılarının farklı moleküler yollardaki belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi de ileride yapılacak çalışmalar için faydalı olabilir.

- Foto-fonksiyonelizasyon işleminin bakteriler üzerindeki etkisini diğer bir deyişle antimikrobiyal etkisini incelemek için dental implantlar üzerine herhangi bir test uygulanmamıştır.
- Foto-fonksiyonelizasyon işleminin pozitif etkileri çalışmamızda kanıtlanmış olup, bu anlamda in-vitro ve in-vivo çalışmaların artmasına ihtiyaç vardır.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Titanyum dental implantların foto-fonksiyonelizasyon işleminden sonra artmış osseointegrasyon göstermelerinin ardındaki mekanizma, yüzeyin süperhidrofilik hale gelmesi ve implant yüzeyinde zamanla oluşan hidro-karbon tabakasının uzaklaştırılması ile açıklanmaktadır. Çalışma verilerimiz ışığında foto-fonksiyonelizasyon işlemi;

1. Hücrelerin canlılığı üzerine olumsuz bir etki yaratmaz hatta aksine biyolojik yaşlanmaya uğrayan titanyum yüzeylerden hidro-karbon tabakasının uzaklaştırılmasını sağlayarak; yüzeyin aktif enerjisinin arttırılmasında ve titanyum yüzeylerdeki biyolojik yaşlanmanın olumsuz etkilerinin azaltılmasında rol oynar. Titanyum implantların yüzeyinde biyolojik yaşlanmaya bağlı olarak biriken ve implant hidrofilitesini olumsuz yönde etkileyen hidro-karbon tabakasını elimine eder.
2. Osteoblast hücrelerinin proliferasyonu üzerinde ve canlılık oranlarında sitotoksik bir etkisi yoktur. Ayrıca zamanla oluşan implant yaşlanmasına bağlı değişikliklerin hücre proliferasyonuna ve hücre canlılığına olan olumsuz etkilerini iyileştirir.
3. Osseointegrasyonun hücresel düzeyde gerçekleşmesi için gereken temel şartlara olumsuz etkisi yoktur ve apoptozu tetiklemez.
4. Paketleme sonrası bekleme sürecinde gerçekleşen implant yüzeyinin yaşlanmasına ve hidrofilitenin azalmasına bağlı olumsuz etkilenen hücre adezyon kapasitesini arttırarak, protein absorpsiyonunu ve hücre yapışmasını destekler.
5. Kemik oluşumu sırasında osteoblastlar tarafından salgılanan ve hücre yüzeyinde fosfat konsantrasyonu sağlayan, sinyal iletimi ve hücre içi

düzenleme süreçlerinde önemli rol oynayan alkalen fosfataz aktivitesini olumlu yönde etkiler.

Bu çalışma, dental titanyum implantlar kullanılarak yapılan ilk in-vitro çalışmadır. Farklı tasarım özelliklerine sahip dental titanyum implantlar üzerinde ve osseointegrasyonu indükleyen farklı moleküler belirteçlerle yapılacak ileri çalışmalar için yol gösterici olabilir. Foto-fonksiyonelizasyon işleminin antimikrobiyal etkisine yönelik belirteçleri de kapsayan in-vitro ve in-vivo çalışmaların artmasına ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

- Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B. & Brånemark, P.I. (1981). A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International Journal Oral Surg*,10(6),387-416. [https://doi.org/10.1016/s0300-9785\(81\)80077-4](https://doi.org/10.1016/s0300-9785(81)80077-4).
- Ahmad, M., McCarthy, M.B. & Gronowicz, G. (1999). An in vitro model for mineralization of human osteoblast-like cells on implant materials. *Biomaterials*,20(3),211-20. [https://doi: 10.1016/s0142-9612\(98\)00152-5](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(98)00152-5).
- Aita, H., Hori, N., Takeuchi, M., Suzuki, T., Yamada, M., Anpo, M. & Ogawa, T. (2009). The effect of ultraviolet functionalization of titanium on integration with bone. *Biomaterials*,30(6),1015–1025. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.11.004>.
- Albrektsson, T., Brånemark, P.I. & Hansson, H.A. (1981). Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand*,52(2),155-70. [https://doi: 10.3109/17453678108991776](https://doi.org/10.3109/17453678108991776).
- Albrektsson, T. and Johansson, C. (2001). Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*, Suppl 2,S96-101. [https://doi: 10.1007/s005860100282](https://doi.org/10.1007/s005860100282).
- Altmann, B., Kohal, R.J., Steinberg, T., Tomakidi, P., Bachle-Haas, M., Wennerberg, A. & Att, W. (2013). Distinct cell functions of osteoblasts on UV-functionalized titanium- and zirconia-based implant materials are modulated by surface topography. *Tissue Eng Part C Methods*,19(11),850-63. [https://doi: 10.1089/ten.TEC.2012.0695](https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2012.0695).
- American Academy of Implant Dentistry (2010,September). *AAID News*, Issue 3. <https://www.aaid.com/updates/aaid-news-2010-issue-3>.
- Att, W. and Ogawa, T. (2012). Biological aging of implant surfaces and their restoration with ultraviolet light treatment: A novel understanding of osseointegration. *Int J Oral Maxillofac Implants*,27(4),753-61.
- Benjamin, F.T. and Raymond, T.J. (1978). Diagnostic Electron Microscopy. *John Wiley and Sons*, Vol I, Inc, New York.
- Bosch-Rue, E., Diez-Tercero, L. & Giordano-Kelhoff B. (2020). Biological roles and delivery strategies for ions to promote osteogenic induction. *Front Cell Dev Biol*,8,614545. [https://doi: 10.3389/fcell.2020.614545](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.614545).
- Bozzola, J.J. and Russell, L.D. (1998). Electron Microscopy Principles and Techniques. *Biologist*,2 th Edition, Jones and Bartlett Publishing, Inc, London.
- Brånemark, P.I., Zarb, G.A. & Albrektsson, T. (1985). Tissue-Integrated Prostheses:Osseointegration in Clinical Dentistry. *Plastic and Reconstructive Surgery*,77(3),p 496-497.
- Brånemark, P.I. and Gröndahl, K. (2005). How Human Applications Began. Why osseointegration would work and how it did in the first patients treated. Basic facts and philosophical thoughts. *The Osseointegration Book*, Chicago, pp19-114.
- Broughton, G. and Attinger, C.H. (2006). The Basic Science of Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*,117(7Suppl),12S-34S.[https://doi:10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2](https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2).

- Buser, D., Sennerby, L. & De Bruyn, H. (2017). Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol 2000*,73(1),7-21. [https://doi: 10.1111/prd.12185](https://doi:10.1111/prd.12185).
- Caroline, D., Nagay, B.E., Cordeiro, J.M., da Cruz, N.C., Rangel, E.C., Ricomini-Filho, A.P., de Avila, E.D. & Barão, V.A.R. UV-photofunctionalization of a biomimetic coating for dental implants application (2020).UV-photofunctionalization of a biomimetic coating for dental implants application. *Mater Sci Eng C Mater Biol*,110,110657. [https://doi: 10.1016/j.msec.2020.110657](https://doi:10.1016/j.msec.2020.110657).
- Carranza, Philadelphia, Newman, Klokkevold, Elangovan & Kapila. (2024). *Newman and Carranza's Clinical Periodontology and Implantology*,14th Edition, Part I.
- Cassinelli, C., Morra, M., Bruzzone, G., Carpi, A., Di Santi, G., Giardino, R. & Fini, M. (2003). Surface chemistry effects of topographic modification of titanium dental implant surfaces: In vitro experiments. *Int J Oral Maxillofac Implants*,18(1),46-52.
- Celeste, A. (2014). A Brief Historical Perspective on Dental Implants, Their Surface Coatings and Treatments. *Open Dent Journal*,8,50-5. [https://doi: 10.2174/1874210601408010050](https://doi:10.2174/1874210601408010050).
- Choy, W.N. (2001). Genetic toxicology and cancer risk assessment. *Marcel Dekker*,New York,29-187.
- Coohill, T.P. and Sagripanti J.L. (2008). Overview of the inactivation by 254 nm ultraviolet radiation of bacteria with particular relevance to biodefense. *Photochem Photobiol*,84(5),1084-90. [https://doi: 10.1111/j.1751-1097.2008.00387.x](https://doi:10.1111/j.1751-1097.2008.00387.x).
- D., Li, S. J. Ferguson & T. Beutler. (2002). Biomechanical comparison of the sandblasted and acid-etched and the machined and acid-etched titanium surface for dental implants. *J Biomed Mater Res*,60(2),325-32. [https://doi: 10.1002/jbm.10063](https://doi:10.1002/jbm.10063).
- David, M., Dohan, E., Marco, D., Byung-soo, K., Philippe, L., Ziv, M. & Robert A. (2014). Identification card and codification of the chemical and morphological characteristics of 62 dental implant surfaces. *Poseido*,2(1),57-79.
- De Avila, E.D., Lima, B.P., Sekiya, T., Toril, Y., Ogawa, T. & Shi, W. (2015). Effect of UV-photofunctionalization on oral bacterial attachment and biofilm formation to titanium implant material. *Biomaterials*,67,84-92.
- Caroline, Dini, Nagay, B.E., Cordeiro, J.M., da Cruz, N.C., Rangel, E.C., Ricomini-Filho, A.P., de Avila, E.D. & Barão, V.A.R. (2020). UV-photofunctionalization of a biomimetic coating for dental implants application. *Mater Sci Eng C Mater Biol*,110,110657. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110657>.
- Dohan, E., David, M., Coelho, Paulo, G., Kang, Byung-Soo, Sul, Young-Taeg & Albrektsson, T. (2010). Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography. *Trends in Biotechnology*,28(4),198-206. [https://doi: 10.1016/j.tibtech.2009.12.003](https://doi:10.1016/j.tibtech.2009.12.003).
- Edwin, A.C. and Joan, S.B. (1995). Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science*,268(5208),233-9. [https://doi: 10.1126/science](https://doi:10.1126/science).
- Elias, J.J., Brunski, J.B. & Scarton, H.A.(1996). A dynamic modal testing technique for noninvasive assessment of bone dental implant interfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants*,11(6), 728-34.
- Fischer, K. and Stenberg, T. (2012). Prospective 10-year cohort study based on a randomized controlled trial (RCT) on implant-supported full-arch maxillary prostheses. Part II: prosthetic outcomes and maintenance. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*,15(4),498-508. [https://doi: 10.1111/j.1708-8208.2011.00383.x](https://doi:10.1111/j.1708-8208.2011.00383.x).

- Fu, Q., Bellare, A., Cui, Y., Cheng, B., Xu, S. & Kong, L. (2017). The Effect of Hierarchical Micro/Nanotextured Titanium Implants on Osseointegration Immediately After Tooth Extraction in Beagle Dogs. *Clinic Implant Dentistry*,19(3),486–495. <https://doi.org/10.1111/cid.12464>
- Gallardo-Moreno, A., Pacha-Olivenza, M.A. & Saldaña, L. (2009). In vitro biocompatibility and bacterial adhesion of physico-chemically modified Ti6Al4V surface by means of UV irradiation. *Acta Biomater*,5(1),181-92. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.07.028>.
- Gao, Y., Liu, Y., Zhou, L., Guo, Z., Rong, M. & Liu, X. (2013). The Effects of Different Wavelength UV Photofunctionalization on Micro-Arc Oxidized Titanium. *PLoS One*,8(7),e68086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068086>.
- Gavrieli, Y., Sherman, Y. & Ben-Sasson, S.A. (1992). Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol*,119(3),493-501. <https://doi.org/10.1083/jcb.119.3.493>.
- Gentile, M., Latonen, L. & Laiho, M. (2003). Cell cycle arrest and apoptosis provoked by UV radiation-induced DNA damage are transcriptionally highly divergent responses. *Nucleic Acids Res*,31(16),4779-90. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg675>.
- Gherlone, E.F., Capparé, P., Pasciuta, R., Grusovin, M.G., Mancini, N. & Burioni, R. (2016). Evaluation of resistance against bacterial microleakage of a new conical implant-abutment connection versus conventional connections: An in vitro study. *New Microbiol*,39(1),49-56.
- Goldmann, W.H. and Ingber, D.E. (2002). Intact vinculin protein is required for control of cell shape, cell mechanics, and rac-dependent lamellipodia formation. *Biochem Biophys Res Commun*,290(2),749-55. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.6243>.
- Gupta, A., Avci, P., Dai, T., Huang, Y.Y. & Hamblin, MR. (2013). Ultraviolet Radiation in Wound Care: Sterilization and Stimulation. *Adv Wound Care (New Rochelle)*,2(8),422-437. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0366>.
- Han, C., Chen, D., Sun, J., Zhang, Y. & Xu, K. (2008). UV-enhanced bioactivity and cell response of micro-arc oxidized titania coatings. *Acta Biomater*,4(5),1518-29. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.03.005>.
- Hannig, M., Kriener, L., Hoth-Hannig, W., Becker-Willinger, C. & Schmidt, H.J. (2007). Influence of nanocomposite surface coating on biofilm formation in situ. *J Nanosci Nanotechnol*,7(12),4642-8.
- Hayashi, Jimbo, R., Lindh, L., Sotres, J., Sawase, T., Mustafa, K., Andersson, M. & Wennerberg, A. (2012). In vitro characterization and osteoblast responses to nanostructured photocatalytic TiO₂ coated surfaces. *Acta Biomater*,8(6),2411-6. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.03.010>.
- Henningsen, A., Smeets, R. & Hartjen, P.(2018). Changes in surface characteristics of titanium and zirconia after surface treatment with ultraviolet light or non-thermal plasma. *Eur J Oral Sci*,126(2),126-134. <https://doi.org/10.1111/eos.12400>.
- Hideki, A., Wael, A., Takeshi, U., Masahiro, Y., Norio, H., Fuminori, I., Naoki, T. & Takahiro, O. (2009). Ultraviolet light-mediated photofunctionalization of titanium to promote human mesenchymal stem cell migration, attachment, proliferation and differentiation. *Acta Biomaterialia*,5(8),3247-57. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.04.022>.
- Hori, N., Ueno, T., Suzuki, T., Yamada, M., Att, W. & Okada, S. (2010). Ultraviolet light-treatment for the restoration of age-related degradation of titanium bioactivity. *Int J Oral Maxillofac Implants*,25(1),49-62.

- Ishijima, M., Ghassemi, A., Soltanzadeh, P., Tanaka, M., Nakhaei, K., Park, W., Hirota, M., Tsukimura, N. & Ogawa, T. (2016). Effect of UV Photofunctionalization on Osseointegration in Aged Rats. *Implant Dent*, 25(6), 744-750. [https://doi: 10.1097/ID.0000000000000459](https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000459).
- Iwasa, F., Baba, K. & Ogawa, T. (2016). Enhanced intracellular signaling pathway in osteoblasts on ultraviolet light-treated hydrophilic titanium. *Biomed Res*, 37(1), 1-11. [https://doi: 10.2220/biomedres.37.1](https://doi.org/10.2220/biomedres.37.1).
- Iwasaki, C., Hirota, M., Tanaka, M., Kitajima, H., Tabuchi, M. & Ishijima, M. (2020). Tuning of titanium microfiber scaffold with uv-photofunctionalization for enhanced osteoblast affinity and function. *Int J Mol Sci*, 21(3), 738. [https://doi: 10.3390/ijms21030738](https://doi.org/10.3390/ijms21030738).
- Javed, F., Ahmed, H.B., Crespi, R. & Romanos, G.E. (2013). Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: Factors of influence and evaluation. *Interventional Medicine and Applied Science*, 5(4), 162-167. <https://doi.org/10.1556/imas.5.2013.4.3>.
- Jemat, A., Ghazali, M.J., Razali, M. & Otsuka, Y. (2015). Surface modifications and their effects on titanium dental implants. *Biomed Res Int*, 2015, 791725. [https://doi: 10.1155/2015/791725](https://doi.org/10.1155/2015/791725).
- Kerr, J.F., Wylie, A.H. & Currie, A.R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 26(4), 239-57. [https://doi: 10.1038/bjc.1972.33](https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33).
- Knabe, F., Fitzner, R., Radlanski, R.J. & Gross, U. (2002). In vitro investigation of titanium and hydroxyapatite dental implant surfaces using a rat bone marrow stromal cell culture system. *Biomaterials*, 23(15), 3235-3245. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00078-9](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00078-9).
- Lacey, D.L., Timms, E., Tan, H.L., Kelley, M.J., Dunstan, C.R., Burgess, T., Elliott, R., Colombero, A., Elliott, G., Scully, S., Hsu, H., Sullivan, J., Hawkins, N., Davy, E., Capparelli, C., Eli, A., Qian, Y.X., Kaufman, S., Sarosi, I., Shalhoub, V., Senaldi, G. & Guo, F. (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 17, 93(2), 165-76. [https://doi: 10.1016/s0092-8674\(00\)81569-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81569-x).
- Le Guéhennec, L., Soueidan, A., Layrolle, P. & Amourig, Y. (2007). Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater*, 23(7), 844-54. [https://doi: 10.1016/j.dental.2006.06.025](https://doi.org/10.1016/j.dental.2006.06.025).
- Lee, J.H., Jo, Y.H., Choi, J.Y., Seol, Y.J., Lee, Y.M., Ku, Y., Rhyu, I.C. & Yeo, I.L. (2019). The Effect of Ultraviolet Photofunctionalization on a Titanium Dental Implant with Machined Surface: An In Vitro and In Vivo Study. *Materials*, 12(13), 2078. [https://doi: 10.3390/ma12132078](https://doi.org/10.3390/ma12132078).
- Lee, J.H. and Ogawa, T. (2012). The biological aging of titanium implants. *Implant Dent*, 21(5), 415-21. [https://doi: 10.1097/ID.0b013e31826a51f4](https://doi.org/10.1097/ID.0b013e31826a51f4).
- Lee, J.H. and Thiele, C. (2010). Factors associated with free flap complications after head and neck reconstruction and the molecular basis of fibrotic tissue rearrangement in preirradiated soft tissue. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(9), 2169-78. [https://doi: 10.1016/j.joms.2009.08.026](https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.08.026).
- Liou, J.W. and Chang, H.H. (2012). Bactericidal effects and mechanism of visible light-responsive titanium dioxide photocatalysts on pathogenic bacteria. *Arch Immunol Ther Exp*, 60(4), 267-75. [https://doi: 10.1007/s00005-012-0178-x](https://doi.org/10.1007/s00005-012-0178-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), 49-121. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2004.11.001>.

- Lopez-Camarillo, C., Ocampo, E.A., Casamichana, M.L., Perez-Plasencia, C., Alvarez-Sanchez, E. & Marchat, L.A. (2012). Protein kinases and transcription factors activation in response to UV-radiation of skin: implications for carcinogenesis. *Int J Mol Sci*,13(1),142-72. [https://doi: 10.3390/ijms13010142](https://doi.org/10.3390/ijms13010142).
- Lynch, S.E., Genco, R.J. & Marx, R.E. (1999). Tissue Engineering Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics. *Quintessence Publishing Co Inc, Chicago*,131-146.
- M. Ballo, O. Omar & W. Xia (2011). Palmquist, in *Implant Dentistry-A Rapidly Evolving Practice. InTech*. [https://doi: 10.5772/17512](https://doi.org/10.5772/17512).
- Marco, R., Jerzy, K., Bronisław, P. & Anna, M.W. (2020). Photofunctionalization effect and biological ageing of PEEK, TiO₂ and ZrO₂ abutments material. *Mat Sci and Eng, C* Volume 121, 111823. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111823>.
- Mavrogenis, A.F., Dimitriou, R., Parvizi, J. & Babis, G.C. (2009). Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact*,9(2),61-71.
- Mehl, C., Kern, M., Neumann, F., Bähr, T., Wiltfang, J. & Gassling, V. (2018). Effect of ultraviolet photofunctionalization of dental titanium implants on osseointegration. *J Zhejiang Univ Sci B*,19(7),525-534. [https://doi: 10.1631/jzus.B1600505](https://doi.org/10.1631/jzus.B1600505).
- Moraschini, V., Poubel, L.A., Ferreira, V.F. & Edos, B.S. (2015). Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years:A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*,44(3),377-88. [https://doi: 10.1016/j.ijom.2014.10.023](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.10.023).
- Morris, H.F., Ochi, S., Spray, J.R. & Olson, J.W. (2000). Periodontal-type measurements associated with hydroxyapatite-coated and non-HA-coated implants: uncovering to 36 months. *Ann Periodontol*,5(1),56-67. [https://doi: 10.1902/annals.2000.5.1.56](https://doi.org/10.1902/annals.2000.5.1.56).
- Muddugangadhar, B., Amarnath G., Tripathi, S. & Dikshit, S. (2011). Biomaterials for Dental Implants: An Overview. *International Journal of Oral Implantology and Clinical Research*,2(1),13-24.
- Nagayasu-Tanaka, T., Nozaki, T., Miki, K., Sawada, K., Kitamura, M. & Murakami, S. (2017). FGF-2 promotes initial osseointegration and enhances stability of implants with low primary stability. *Clin Oral Implants Res*,28(3),291-297. [https://doi: 10.1111/clr.12797](https://doi.org/10.1111/clr.12797).
- Nakamura, K., Shirato, M., Kanno, T., Lingström, P., Örtengren, U. & Niwano, Y. (2017). Photo-irradiated caffeic acid exhibits antimicrobial activity against *Streptococcus mutans* biofilms via hydroxyl radical formation. *Sci Rep*,7,6353. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07007-z>.
- Naves, M.M., Menezes, H.H., Magalhães, D., Ferreira, J.A., Ribeiro, S.F., de Mello, J.D. & Costa, H.L. (2015). Effect of Macrogeometry on the Surface Topography of Dental Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*,30(4),789-99. [https://doi: 10.11607/jomi.3934](https://doi.org/10.11607/jomi.3934).
- Ogawa, T. (2010). Photofunctionalization of TiO₂ for Optimal Bone-titanium Integration: A Novel Phenomenon of Super Osseointegration. *Nanostructure Science and Technology*, Springer, New York. https://doi.org/10.1007/978-0-387-48444-0_29
- Ogawa, T. (2014). Ultraviolet photofunctionalization of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*,29(1),e95-102. [https://doi: 10.11607/jomi.te47](https://doi.org/10.11607/jomi.te47). PMID: 24451893.
- Ogino, Y., Ayukawa, Y., Kukita, T. & Koyano, K. (2006). The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor- β 1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*,101(6),724-9. [https://doi: 10.1016/j.tripleo.2005.08.016](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.08.016).

- Osman, R. and Swain, M. (2015). A Critical Review of Dental Implant Materials with an Emphasis on Titanium versus Zirconia, *Materials*,8(3),932-958. [https://doi: 10.3390/ma8030932](https://doi.org/10.3390/ma8030932).
- Pacheco, V.N., Nolde, J. & de Quevedo, A.S. (2021). Improvement in the chemical structure and biological activity of surface titanium after exposure to UVC light. *Odontology*,109, 271–278. <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00540-w>.
- Pandey, C., Rokaya, D. & Bhattarai, B.P. (2022) Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants: A Review. *Biomed Res Int*, 2022,6170452. <https://doi: 10.1155/2022/6170452>.
- Parithimarkalaigan, S. and Padmanabhan, T.V. (2013). Osseointegration: An Update. *J Indian Prosthodont Soc*,13(1),2-6. <https://doi: 10.1007/s13191-013-0252-z>.
- Passeri, G., Antonio, C., Francesca, R., Carlo, G., Erida, E. & Guido, M. (2010). Adhesion pattern and growth of primary human osteoblastic cells on five commercially available titanium surfaces. *Clin Oral Implants Res*,21(7),756-65. <https://doi: 10.1111/j.1600-0501.2009.01906.x>.
- Pendegrass, C., El-Husseiny, M. & Blunn, G.W. (2012). The development of fibronectin-functionalised hydroxyapatite coatings to improve dermal fibroblast attachment in vitro. *J Bone Joint Surg Br*,94(4),564-9. <https://doi: 10.1302/0301-620X.94B4.27698>.
- Peterson, Ellis, E., Hupp James, R. & Tucker Myron, R. (2003). Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, *Mosby Inc*, Fourth Edition,310-3.
- Pilliar, R.M. (2003). Implant surface design for development and maintenance of osseointegration. *Bio-implant Interface Improving Material and Tissue Reaction*, pp,43–58. <https://doi:10.1201/9780203491430.ch3>.
- Rapuano, B.E., Lee, J.J. & MacDonald, D.E. (2012). Titanium alloy surface oxide modulates the conformation of adsorbed fibronectin to enhance its binding to integrins in osteoblasts. *Eur J Oral Sci*,120(3),185-94. <https://doi: 10.1111/j.1600-0722.2012.954.x>.
- Rasouli, R., Barhoum, A. & Uludag, H. (2018). A review of nanostructured surfaces and materials for dental implants: surface coating, patterning and functionalization for improved performance. *Biomater Sci*,29,6(6),1312-1338. <https://doi.org/10.1039/c8bm00021b>.
- Rautray, T., Narayanan, R. & Kim, K.H. (2011). *Prog. Material Science*,56,1137–1177. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2011.03.002>.
- Romanos, E., Javed, F., Delgado-Ruiz, R.A. & Calvo-Guirado, J.L. (2015). Periimplant diseases: a review of treatment interventions. *Dent Clin North Am*,59(1),157-178. <https://doi: 10.1016/j.cden.2014.08.002>.
- Roy, M., Pompella, A., Kubacki, J., Piosik, A., Psiuk, B., Klimontko, J., Szade, J., Roy, R.A. & Hedzelek, W. (2017). Photofunctionalization of dental zirconia oxide: Surface modification to improve bio-integration preserving crystal stability. *Colloids Surf B Biointerfaces*,156,194–202. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.05.031>.
- Rutkunas, V., Borusevicius, R., Balciunas, E., Jasinskyte, U., Alksne, M., Simoliunas, E., Zlatev, S., Ivanova, V., Bukelskiene, V. & Mijiritsky, E. (2022). The Effect of UV Treatment on Surface Contact Angle, Fibroblast Cytotoxicity, and Proliferation with Two Types of Zirconia-Based Ceramics. *Int J Environ Res Public Health*,19(17),11113. <https://doi: 10.3390/ijerph191711113>.
- Schenk, R. and Buser, D. (1998). Osseointegration: A reality. *Periodontology 2000*,17,22-35.
- Sharma, U., Pal, D. & Prasad, R. (2014). Alkaline phosphatase: an overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*,29,269–278. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0408-y>.

- Shie, J.L., Lee, C.H., Chiou, C.S., Chang, C.T. & Chang, C.C. (2008). Photodegradation kinetics of formaldehyde using light sources of UVA, UVC and UVLED in the presence of composed silver titanium oxide photocatalyst. *J Hazard Mater*,155, 164-172.
- Silva, R.F., Silva, G.R., Cerri, E.S., Simões, M.J. & Cerri, P.S. (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*,421746. [https://doi: 10.1155/2015/421746](https://doi.org/10.1155/2015/421746).
- Siqueira, J.F., Fouad, A.F. & Rocas, I.N. (2012) Pyrosequencing as a tool for better understanding of human microbiomes. *J Oral Microbiol* 4. [https://doi: 10.3402/jom.v4i0.10743](https://doi.org/10.3402/jom.v4i0.10743).
- 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 Res Int*,6285620. [https://doi: 10.1155/2016/6285620](https://doi.org/10.1155/2016/6285620).
- Štefková, K., Procházková, J. & Pacherník, J. (2015). Alkaline phosphatase in stem cells. *Stem cells international*,628368. <https://doi.org/10.1155/2015/628368>.
- Stellingsma, C., Vissink, A., Meijer, H.J., Kuiper, C. & Raghoobar, G.M. (2004). Implantology and the severely resorbed edentulous mandible. *Crit Rev Oral Biol Med*,15(4),240-8.
- Suzuki, S, Kobayashi, H. & Ogawa, T. (2013). Implant Stability Change and Osseointegration Speed of Immediately Loaded Photofunctionalized Implants. *Implant Dent*,22(5),481-90. [https://doi: 10.1097/ID.0b013e31829deb62](https://doi.org/10.1097/ID.0b013e31829deb62).
- Svanborg, L.M., Andersson, M. & Wennerberg, A. (2010). Surface characterization of commercial oral implants on the nanometer level. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*,92(2),462-9. [https://doi: 10.1002/jbm.b.31538](https://doi.org/10.1002/jbm.b.31538).
- Sykaras, N., Iacopino, A.M., Marker, V.A., Triplett, R.G. & Woody, R.D. (2000). Implant Materials, designs and surface topographies: their effect on Osseointegration. A literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants*,15,675-90.
- Takashi, S., Ryo J., Koumei B., Yasuaki S., Tohru I. & Mitsuru A. (2008). Photo-induced hydrophilicity enhances initial cell behavior and early bone apposition. *Clinical Oral Implants Research*,19(5), 491-496. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01509.x>.
- Tenkumo, T., Ishiyama, K., Prymak, O., Nakamura, K., Shirato, M., Ogawa, T., Miyashita, M., Takahashi, M., Epple, M. & Kanno, T. (2020). Bactericidal activity and recovery effect of hydroxyl radicals generated by ultraviolet irradiation and silver ion application on an infected titanium surface. *Sci Rep*,10,8553. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65411-4>.
- Terheyden, H., Lang, N.P. & Bierbaum, S. (2012). Osseointegration—communication of cells. *Clin Oral Implants Res*,23(10),1127–35. [https://doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02327.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02327.x).
- Thomsen, P. and Ericson, L.E. (1991). Inflammatory Cell Response to Bone Implant Surface. *The Bone-Biomaterial Interface*, Vol 1, Toronto, Buffalo, pp 153–164.
- Tsai, J.A., Lagumdija, A., Stark, A. & Kindmark, H. (2007). Albumin-bound lipids induce free cytoplasmic calcium oscillations in human osteoblastlike cells. *Cell Biochem Funct*,25(3),245-9. [https://doi: 10.1002/cbf.1316](https://doi.org/10.1002/cbf.1316).
- Ueno, T., Yamada, M. & Suzuki, T. (2010). Enhancement of bone-titanium integration profile with UV-photofunctionalized titanium in a gap healing model. *Biomaterials*,31(7),1546-57. [https://doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.018](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.11.018).

- Wang, R., Hashimoto, K. & Fujishima, A. (1997). Light-induced amphiphilic surfaces. *Nature* 388, 431–432. <https://doi.org/10.1038/41233>.
- Weekes, J., Barry, S.T. & Critchley, D.R. (1996). Acid phospholipids inhibit the intramolecular association between the N- and C-terminal regions of vinculin, exposing actin-binding and protein kinase C phosphorylation sites. *Biochem J*, 314(Pt3), 827-32. [https://doi: 10.1042/bj3140827](https://doi.org/10.1042/bj3140827).
- Wennerberg, A. (1995). A histomorphometric and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. *Clin Oral Implants Res*, 6(1), p. 24-30.
- Wisbey, A., Gregson, P.J. & Tuke, M. (1987). Application of PVD TiN coating to Co-Cr-Mo based surgical implants. *Biomaterials*, 8, 447–480. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(87\)90085-8](https://doi.org/10.1016/0142-9612(87)90085-8).
- World Health Organization Ultrav Radiation (2022). https://www.who.int/health-topics/ultraviolet-radiation#tab=tab_1.
- Yamada, M., Miyauchi, T., Yamamoto, A., Iwasa, F., Takeuchi, M. & Anpo, M. (2010). Enhancement of adhesion strength and cellular stiffness of osteoblasts on mirror-polished titanium surface by UV-photofunctionalization. *Acta Biomater*, 6(12), 4578-88. [https://doi: 10.1016/j.actbio.2010.07.010](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.07.010).
- Yanagisawa, I., Sakuma, H. & Shimura, M. (1989). Effects of “wettability” of biomaterials on culture cells. *The Journal of oral implantology*, 15(3), p168-177.
- Yassir, E., Renfa, L. & Zhiqiang, F. (2018). The impact of photofunctionalized gold nanoparticles on osseointegration. *Heliyon*, 4(7), e00662. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018. e00662>
- Yeo, I-S. (2017). Surface modification of dental biomaterials for controlling bone response. *Bone response to dental implant materials*, Duxford, Woodhead p43–64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100287-2.00003-3>.
- Zhang, H., Komasa, S., Mashimo, C., Sekino, T. & Okazaki, J. (2017). Effect of ultraviolet treatment on bacterial attachment and osteogenic activity to alkali-treated titanium with nanonetwork structures *Int J Nanomed*, 12, 4633–4646. <https://doi.org/10.2147/IJN.S136273>.

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı : Merter
Soyadı : Güçlü
Doğum Yeri ve Tarihi :
Uyruğu :

II-Eğitimi:

2018-2024 Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı-Ankara

2010-2015 Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi-Ankara

III-Yabancı Dil: İngilizce

IV-Ünvanları: Diş Hekimi

V-Mesleki Deneyimi:

2018-2024 Doktora Öğrencisi (Tam Zamanlı), Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı-Ankara

VI-Bilimsel Etkinlikleri:

Yayınlar

Güçlü Merter, Bağış Nilsun. Rehberli İmplant Cerrahisi. Dent & Med J - R. 2022;4(1):21-33.

Bağış Yıldırım Hakan, **Güçlü Merter**, Bağış Nilsun. Estetik restoratif tedavilerde periodontolojinin yeri. Multidisipliner Diş Hekimliğinde Periodontolojinin Yeri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. P.26-9.

Kongre Bildirisi

Hamit FARŞİANİ, **Merter GÜÇLÜ**, Nilsun BAĞIŞ, Yetersiz Yumuşak Doku Arttırımı İçin ROLL FLEP TEKNİĞİ, Türk Diş Hekimleri Birliği 30.Uluslararası Bilimsel Kongre Merkezi-İzmir, 2023.

Merter GÜÇLÜ, Hamit Farsiani, Nilsun Bağış, Periferik Ossiye Fibroma: 6 Ay Takipli Vaka Sunumu, Türk Diş Hekimleri Birliği 30. Uluslararası Bilimsel Kongre Merkezi-İzmir, 2023.

Akif Demirel, Selin Yazıcı, **Merter Güçlü**, Nilsun Bağış, Çocuklarda Sözlü ve Görsel Eğitimlerin Ağız Sağlığının İyileştirilmesine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi, Türk Diş Hekimleri Birliği 30.Uluslararası Bilimsel Kongre Merkezi-İzmir, 2023.