

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİSTEMİK OLARAK VERİLEN ZOLEDRONİK ASİDİN (ZOMETA®),
TİTANYUM DENTAL İMPLANTLARIN OSTEOİNTEGRASYON
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Mustafa AYAN

DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Doğan DOLANMAZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 062020006
proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2008

ÖNSÖZ

Hayatımın her anında yanımda olan, canımdan çok sevdiğim, maddi ve manevi desteklerini hiç çekinmeden seferber eden aileme

Maddi ve manevi yardımlarıyla iyi ve kötü günde yanımda olan çok değerli eşim Av.Türkan Turşucu Ayan'a

Doktora tezimin hazırlanmasında beni yönlendiren ve katkılarını esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç Dr. Doğan DOLANMAZ'a

Örneklerin dansitometrik analizinde bana yardımcı olan çok sevgili ve değerli Dr Aslı AYAN' a

Çalışmamda numunelerin hazırlanmasında bana yardımcı olan Doç Dr Mehmet KÜRKÇÜ'ye

İstatiksel değerlendirmeler sırasında yardımcı olan Doç Dr. Ali Murat SÜNBÜL'e

Tez çalışmam boyunca sabırla bana yardımcı olan tüm değerli bölüm hocalarıma, mesai arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize

En içten duygularıyla teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kemik-İmplant İlişkisi.....	2
1.1.1. Osseointegrasyon.....	2
1.1.2. Fibroosseöz retansiyon.....	3
1.1.2.1. Fibroosseöz retansiyonu etkileyen faktörler.....	5
1.1.3. Biointegrasyon.....	5
1.2. Kemik İmplant İlişkisini Etkileyen Faktörler:.....	8
1.2.1. Olguya ait sistemik faktörler.....	8
1.2.1.1. Hastanın Yaşı.....	8
1.2.1.2. Cinsiyet.....	9
1.2.1.3. Diabet.....	9
1.2.1.4. Radyoterapi ve Kemoterapi.....	10
1.2.1.5. Kortikosteroid Kullanımı.....	11
1.2.1.6. Genetik Faktörler.....	11
1.2.1.7. Cluster Fenomeni.....	12
1.2.1.8. Alışkanlıklar.....	12
1.2.2. Olguya ait lokal faktörler.....	13
1.2.2.1. Sert doku.....	13
1.2.2.2. Yumuşak doku.....	14
1.2.2.3. Enfeksiyon.....	15
1.2.2.4. Okluzal faktörler.....	15
1.3. İmplant tasarımı.....	16
1.3.1. Subperiosteal implantlar.....	16
1.3.2. İntramukozal implantlar.....	17
1.3.3. Endoosseoz implantlar.....	17
1.3.3.1. Silindir şeklindeki endoosseoz implantlar.....	17
1.3.3.2. Blade-Vent implantlar.....	18
1.3.4 Transosseoz implantlar(transmandibular implant).....	19
1.3.5. Makrotasarım.....	19

1.3.6. Mikrotasarım.....	24
1.4. Kemik Dansitesi.....	28
1.5. Alveolar Kemik divizyonları.....	31
1.5.1. Divizyon A:.....	31
1.5.2. Divizyon B:.....	32
1.5.3. Divizyon C:.....	34
1.5.4. Divizyon D:.....	35
1.6. Sterilizasyon.....	36
1.7 Kemikiçi Dental İmplantların Dokularla Olan İlişkisi.....	42
1.7.1. Kemik implant arayüzü	42
1.7.2. Yumuşak doku arayüzü	47
1.7.3. Işık mikroskopunda değerlendirilmesi.....	48
1.8 Endosseoz Dental İmplantların Kemik İçine Yerleştirilmeleri.....	50
1.8.1 Hastanın hazırlanması	50
1.8.2 Premedikasyon ve uygun anestezinin uygulanması.....	50
1.8.3 İnsizyon uygulanarak flebin kaldırılması.....	51
1.8.4 İmplant yuvasının hazırlanması.....	51
1.8.5 İmplantın yerleştirilmesi.....	52
1.8.6 İyileşme başlığının yerleştirilmesi.....	52
1.8.7 Mukoperiosteal flebin sture edilerek kapatılması.....	52
1.9.Kemik implant ara yüzeyinde iyileşme hızını etkileyen diğer uygulamalar.....	55
1.10. Bifosfanatlar ve Kemik Üzerine Etkisi.....	57
1.10.1 Birinci kuşak bifosfonatlar.....	62
1. 10.1.1 Etidronat.....	62
1. 10.2 İkinci kuşak bifosfonatlar.....	62
1. 10.2.1. Pamidronat.....	62
1. 10.2.2. Klodronat.....	63
1. 10.2.3. Tiludronat.....	63
1. 10.3. Üçüncü kuşak bifosfonatlar.....	63
1. 10.3.1. Ibandronate.....	63
1. 10.3.2. Alendronate.....	64
1. 10.3.3. İncadronat.....	64
1. 10.3.4. Zolendronat.....	64
1. 10.3.4.1. Zoledronik asitin yan etkileri.....	65

2. GEREÇ VE YÖNTEM	67
2.1. Deney hayvanları	67
2.2. Cerrahi yöntem	68
2.3. Kemik yoğunluğunu değerlendirilmesi	70
2.4. Nondekalsifiye Histomorfometrik Değerlendirme :	71
2.5. İstatistiksel yöntem.....	77
3. BULGULAR.....	78
3.1. Kemik dansitometrik bulguları.....	78
3.2. Histomorfometrik bulgular.....	84
3.2.1 Yeni oluşan kemik miktarı	85
3.2.2 Kemik kontaktı değerler.....	86
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	87
5. ÖZET.....	104
6. SUMMARY.....	105
7. KAYNAKLAR.....	106
8. ÖZGEÇMİŞ.....	134

KISALTMALAR

ZA – Zometa –Zoledronat : Zoledronik asit

BMD : Kemik mineral yoğunluğu

BMC : Kemik mineral içeriği

Glowdischarge: Akkor boşalma

Otoklav: Basınçlı buhar sterilizasyonu

RAP: Bölgesel hızlandırılma fenomeni

Remodelasyon: Yeniden şekillenme

RT: Radyoterapi

KT: Kemoterapi

SEM: Scanning electron microscopical (elektron mikroskopunda tarama)

EDS: Energy Dispersive Spectrometer

TiN: Titanyum nitür

TiO₂: Titanyum oksit

rhBMP-2: (rekombinant human morphogenetic protein)

RHFGF-2: (rekombinant insan fibroblast büyüme faktörü iki)

PRP: Trombositten zengin plazma

P-C-P: Fosfat karbon fosfat bağı

CSA: Kromöülfirik asit

SLA: Sand blasting asit etching

TPS: Titanyum plazma sprej

HA: Hidroksiapatit

CaP: Kalsiyum fosfat

XPS : X-ray fotoelektron spektroskopi

IL-6 : Interleukin-6

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

KMİ: Kemik Mineral İçeriği

OVX: Overektomi

ALD: Alendronat

1.GİRİŞ

Günümüz diş hekimliğinin amacı, hastalara doğal dış görünüş yanında fonksiyon, rahatlık ve doğru fonasyonun kazandırılması olarak tanımlanabilir. Eksik diş sayısı arttıkça hastaların bu istekleri geleneksel diş hekimliği yöntemleri ile karşılanamamakta veya yetersiz kalmaktadır. Bunun sonucunda genel olarak "çene kemiklerinde eksik dişlerin yerini alan ve protezlere destek veren suni yapılar" olarak tanımlanabilen dental implatların kullanımı gündeme gelmektedir (Misch 1999).

Oral implantolojideki bilimsel gelişmelere, Branemark'ın 1955 yılında tavşan tibialarında, revaskülarizasyonun vital mikroskopik incelenmesini amaçladığı çalışması sırasında, kemik ile titanyum arasındaki ilişkiyi fark etmesi üzerine, saf titanyum implantlar ile yaptığı çalışmalar temel oluşturmuştur. Branemark ve ark. (1969) bu fenomeni "osteointegrasyon" olarak adlandırıp *"yaşayan kemik dokusu ile titanyum implant arasında, ışık mikroskobu düzeyinde büyüme ile gözlenen direkt temas"* olarak tanımlamış ve daha sonra bu süreci *"canlı kemik dokusu ile yükleme altındaki implant yüzeyi arasında direkt yapısal ve işlevsel bağlantı"* olarak açıklamışlardır. Branemark'ın önerdiği uygulama protokolü günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Bu protokole göre, dental implantlar çene kemiklerine yerleştirilmesini takiben yükleme yapılmaksızın, alt çenede 3-4 ay, üst çenede ise 4-6 ay osteointegrasyon süresini öngörmektedir. Bu süre içerisinde dental implant ve kemik doku arasında osteointegrasyonun gerçekleşmemesi başarısızlığa neden olur. Bu durum; zaman ve parasal kaybın yanı sıra ikincil girişimlerde yeni sorunlara da yol açmaktadır. Dental implantların başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisi, kemik kalite ve kantitesidir. Kemik kalitesini ise kortikal/spongioz kemik oranı belirlemektedir. Yeterli kalınlıkta kortikal ve spongioz kemik içeren tip, ideal olarak kabul edilmektedir. Uygun kemik yapısına sahip bireylerde, implant başarısı çok yüksek oranlarda olmakla birlikte arzu edilen kemik yapısı ile karşılaşmak çoğu zaman mümkün değildir (Melanie ve ark 2004).

1.1. KEMİK-İMLANT İLİŞKİSİ

Kemik içi dental implantların giderek artan uygulamaları ile implant ve çevre kemik doku hakkındaki bilgiler artmıştır. Kemik ile implant arasındaki ilişki “osteointegrasyon” olarak tanımlanmaktadır. Literatürde üç değişik türde kemik–implant integrasyon modelinden bahsedilmektedir. Bunlar “1. Osteointegrasyon, 2. Fibroosseoz retansiyon, 3. Biyointegrasyon” başlıkları altında incelense de, aslında birbiri ile iç içe devam eden kavramlardır (Misch 1999).

Doğal diş ile dental implant arasındaki yapısal farklılıklardan en önemlisi, doğal diş kökü ve destek alveolar kemik arasında yerleşen periodontal ligament dokusunun, implant ile çevre kemik doku arasında olmamasıdır. Dental implantı çeneye sabitleyen bu ligamentlerden oluşan yapı olmaksızın, implantın kemik dokuda sabitlenmesine “fonksiyonel ankiloz” ismi de verilmektedir (James ve ark 1999).

1.1.1. Osteointegrasyon

Dr Per İngvar Branemark’ın açıklamasına göre osteointegrasyon normal ve remodelize olmuş kemikle implant arasında, kemik dışında herhangi bir doku veya konnektif doku olmaksızın gelişen direkt kemik-implant temas şeklidir. Osteointegrasyon yerine kullanılan “rijid fiksasyon” terimi ise dental implantın kemik doku içerisinde mobilite göstermemesidir (Albrektsson ve ark 1986, Misch 1999).

Rijid fiksasyon, dişle benzer şekilde implantın 500 g altında yük ile horizontal ve vertikal hareketini gösterir. Non-mobil diş, horizontal olarak 56–73 µm hareket ederken, ön dişlerin hareketi ise yaklaşık 0,1 mm’dir (Rudd ve ark 1964). Sağlıklı bir implantın hareketi 75 µm’den azdır ve klinik mobilitesi sıfırdır (Sekine ve ark 1986). Rijit fiksasyonun klinik kalitesiyle ilgili olarak Misch (1999) bir skala tanımlamıştır (Tablo 1). İmplant mobilitesinin yokluğu her zaman implant-kemik ilişkisinin tam olduğu anlamına gelmemektedir. Klinik olarak rijid fiksasyonun varlığı, implantın kemik ile direkt temasını düşündürebilir; fakat kemik implant temas yüzdesinin bir göstergesi olarak tanımlanamaz (Misch 1999).

Skala	Tanım
0	Her hangi bir yönde 500g yüke rağmen hareket yok
1	Hafif horizontal hareket saptanması
2	Orta derecede görünebilir horizontal hareket, ≤ 0.5 mm
3	Ciddi horizontal hareket, $>0,5$ mm
4	Görünebilir orta – yüksek derecede horizontal ve herhangi bir vertikal hareket

Tablo 1. Klinik implant mobilite skalası (Misch 1999)

Johansson ve Allbrektsson (1987) tavşanlarda vida şeklindeki implantı yerleştirerek yaptıkları bir çalışmada, implantasyonun 1. ayını takiben implant etrafında fibröz doku varlığı rapor etmişlerdir. 3 ayda ortalama olarak %50, 6. ayda %65, 1.yılın sonunda ise %85 kemik-implant teması oluştuğunu bildirmişlerdir. İmplantın kemik içine cerrahi olarak yerleştirilmesinden sonra kemik-implant arayüzeyi arasındaki bağlantı değişik oranlarda temasla sonuçlanmaktadır. Bu ara yüzeyde, kemik içerisinde implant yuvası hazırlanırken ortaya çıkan kan pıhtısının kemik talaşları ile normal kemik dokusu içerdiği tespit edilmiştir. Kemiğin direkt olarak titanyum yüzeye yapışması ise, osteointegrasyonun tamamlanmasıyla gerçekleşir (Sennerby 2001). Başka araştırmacıların başarılı implant olgularında tespit ettikleri osteointegrasyon oranları ise %25-75 arasındadır (McKibbin 1978, Schnitman ve ark 1979, Manz 1992, Chai ve ark 1993, Misch 1999).

1.1.2 Fibroosseöz Retansiyon:

İmplant fiksasyonun fibroosseöz retansiyon teorisine göre; implant ve kemik arasındaki yüzeyde bulunan kollajen liflerinin osteojenik etkisi olan bir periimplant membran oluşturduğunu savunulmaktaydı (Weiss 1986, Weiss 1987). Bu hipoteze göre, kansellöz kemiğin trabeküllerinden köken alan kollajen lifleri implantı sarar ve karşı taraftaki trabeküle girer. İmplantta bir fonksiyon uygulandığında, gerim liflere aktarılır; implant yüzeyine çok yakın uygulanan bir kuvvet ise liflere bir bası kuvveti (kompresyon) uygular; bu lifler de cevap olarak trabeküle giren liflere bir

gerim kuvveti (tension) aktarır. Konnektif doku bileşenlerine uygulanan iç (kompresyon) ve dış kuvvetler (tension) bioelektrik bir akım oluşturur ve bu akım (piezoelektrik etki) konnektif doku bileşenlerini differansiye ederek (ostogenez) kemik yapının oluşumunu tetikler. Bir yere kadar iyileşme sürecinde implanta uygulanan kuvvetler ankiloz veya fibroosseöz ligaman oluşumunu sağlayabilir. Bu hipoteze göre iyileşme sürecinde hiç kuvvet uygulanmaması; ankiloza sebep olurken, rölatif kuvvet uygulaması ise subperiostal implant veya plak etrafında, bir ligaman veya tendonun oluşumunu sağlayabilir (Brunski ve ark 1953, Misch 1999).

İmplant – kemik yüzeyindeki bu liflerin, dişle kemik arasındaki periodontal ligamente benzer şekilde fonksiyon gösterdiği ile ilgili kanıt bulunamamıştır. Histolojik çalışmalar implantın uzun aksına paralel yerleşimli liflerin, gerçek fonksiyonel bir düzende olmadığını sadece implantı enkapsüle ettiğini göstermektedir. Enkapsülasyon ise fonksiyonel bir sistem sayılamaz. Meffert (1992), endosteal implant etrafındaki horizontal veya oblik lif gruplarının olmadığını bildirmektedir. Bu nedenle osteojenik periimplant ligament ve piezoelektrik etkisi halen bir hipotezdir. Bu yapının; maniplasyonlar sırasında bile hareket için izin vermesini sağlayacak kalınlığa ulaşmaması, implant sisteminin başarı ya da başarısızlığına doğrudan etki göstermez (Misch 1999).

Kemik ve implant arasında fibröz doku varlığı literatürde tartışmalıdır. Harms ve Mausle fare ve köpeklerin uzun kemiklerine Ti6Al4V silindirik implant yerleştirdikten 1 sene sonra implant etrafında yumuşak doku (Harms ve ark 1980), Kohler köpeklerde 50–250 µm kalınlıkta fibröz doku (Köhler 1981) tanımlarken, Cook ve ark (1987)'ları poroz yapıda kobalt –krom-molibden alaşımlı implant etrafında 1-2 hücre tabakası kalınlığında fibröz doku saptamışlardır. Linder ve Lundskog (1975) ise tavşan tibiasına yerleştirilen yarı-yüklü (semi-loaded) silindirik titanyum implantlar etrafında fibröz dokuya rastlamamıştır (Misch 1999).

Fibroosseöz retansiyon hipotezi, periodontal ligament yapılarının ilişkisine benzetilmiştir. 1970'li yıllarda, çoğu implantoloji yazarlarının yaptıkları çalışmalarla, fibroosseöz retansiyonun gerekli olan bir bağlantı olduğu sonucuna varılmıştır; fakat periodontal ligamentlerin doğal dişlerde kök yüzeyine dik seyrederken, implant yüzeyine paralel seyretmesi sebebi ile kemik-implant ilişkisine zarar verdikleri düşünülmektedir. İmplant etrafında enkapsülasyon

oluşturduğu ve implant kaybına sebep olduğu için, bu bağlantı şekli, günümüzde geçerli bir bağlantı şekli değildir (Hobo ve ark 1989, Spiekermann ve ark 1995, Misch 1999, Lindhe ve ark. 2000).

1.1.2.1. Fibroosseöz retansiyonu etkileyen faktörler

Meffert' e göre, kemik implant yüzeyinde ışık mikroskobu seviyesinde konnektif dokunun oluşumunu etkileyen faktörler aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

1. İmplant sisteminin 3–6 aydan önce yüklenmesi
2. Birleşim epitelinin kemik-implant yüzeyine konnektif doku elemanları tarafından izlenen apikal göçü
3. İmplant yerleştirilirken aşırı basınç uygulanması
4. Alan hazırlığı sırasında kemiğin 47 °C'den fazla ısıtılması
5. Alana tam olarak yerleştirilemeyen implant uygulaması

Carlsson ve ark (1984), tavşan tibiasına 0 mm, 0.35 mm ve 0.85 mm implant-kemik yüzey aralığı bırakarak yaptıkları bir hayvan çalışmasında, 6 aylık iyileşme süreci sonunda histolojik ve histometrik yöntemlerle, kemik-implant ilişkisini incelemişlerdir. Sıfır mm aralık direkt olarak kemik-implant teması sağlarken, 0.35 mm'lik aralığın 0.22'ye düşerek az da olsa bazı alanlarda kemik-implant ilişkisi sağladığı, 0.85'lik aralığın ise 0.54 mm'e düşmekle birlikte, belirgin kemik-implant ilişkisini sağlamadığını bildirmişlerdir (Meffert ve ark 1992, Misch 1999).

1.1.3. Biointegrasyon

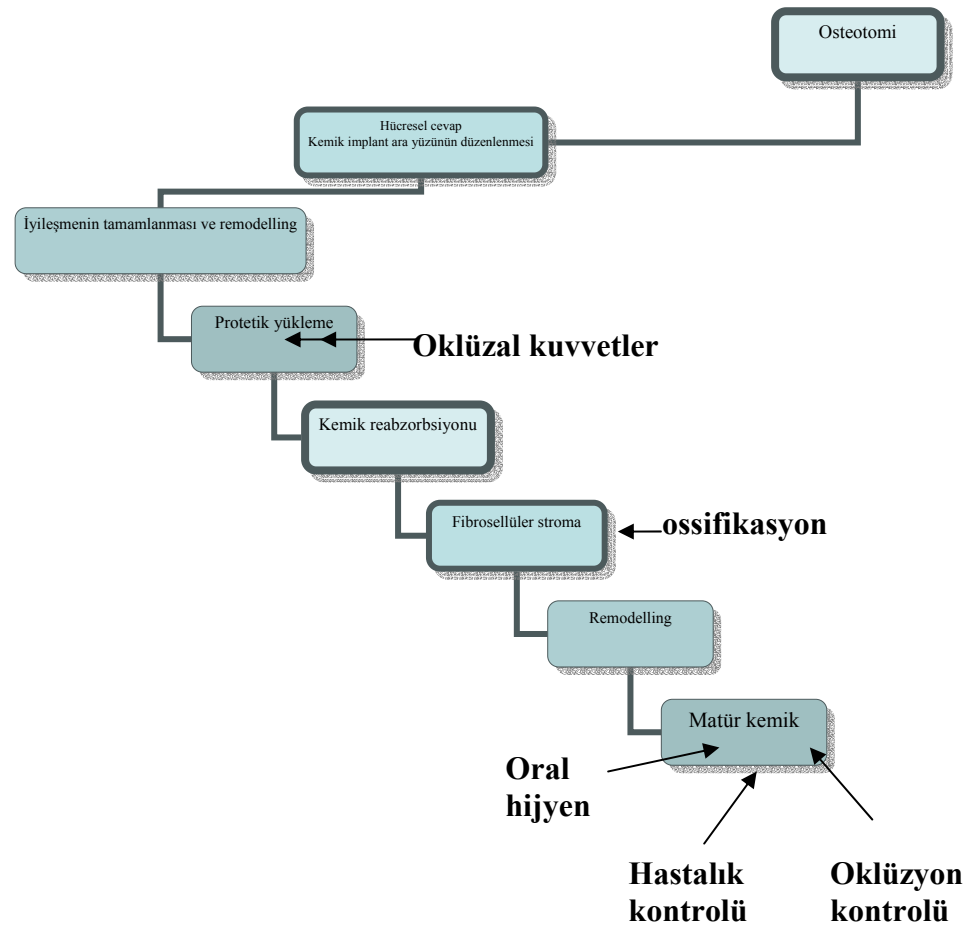
Kemik–implant ara yüzündeki ilişki hakkında artan çalışmalar, “osteointegrasyon” terimi yerine “biointegrasyon” tanımını getirmiştir. Putter ve ark (1985). implant tutunmasının; mekanik ve biyoaktif olarak iki şekilde gerçekleştiği görüşünü bildirmişlerdir. Mekanik retansiyon; temel olarak titanyum ve alaşımlarına dayanmaktadır. Retansiyon; implant gövdesinde bulunan boşluklar, yuvarlak çıkıntılar, çukurcuklar, vida yivleri vs gibi metalin dioksit tabakası ile kemik arasında kimyasal bağlantı olmaksızın kurulan, direkt temas olarak ifade edilmektedir. Saf titanyum metalinin üzerinde atmosferle direkt temas sonucu

oluşan bu dioksit tabakası, korozyona karşı titanyum metalinin direncini artırır. Ayrıca bu dioksit tabakasının kalınlığı değiştirilebilmektedir. Titanyum dioksit tabakasının implantların osteointegrasyonunda kilit bir role sahip olduğu düşünülmektedir (Branemark ve ark 1985, Misch 1999).

Bioaktif retansiyon ise; hidroksiapatit ile doğal dişin ankilozuna benzer şekilde kemiğe doğrudan bağlanmasıdır. Kemik matriks, kemik kollajeni ve hidroksi apatit (HA) arasındaki fizikokimyasal ilişki benzeri olarak ifade edilebilir (Denissen ve ark 1986). Pek çok araştırmacı HA kaplı implantların, kaplamasız implantlara göre daha hızlı ve erken dönemlerde kemik şekillenmesi ve olgunlaşmasını sağladığını bildirmiştir (Block ve ark 1987). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre kemik büyümesi yalnızca HA gibi bir madde üzerinde koronal doğrultuda değildir, aynı zamanda osteoid arasına giren yeni gingival lif gelişimi gibi olma ihtimalide vardır (Misch 1999).

İnsanlarda kemik dokusunun yaklaşık %75i inorganik kalsifiye matriksten oluşur ve implant desteğindeki rolü iyi bilinmelidir. Çenedeki kemik doku yalnızca diş desteği olarak kullanılmayıp, aynı zamanda çiğneme kuvvetleri sırasında tampon görevini de üstlenir (Misch 1999).

Bununla beraber kemik iyileşmesi implantın özelliğine göre değişebilse de, genellikle aşağıdaki tabloda olduğu gibi özetlenebilir:



Tablo 2: Kemik İmplant Arayüzü Kemik İyileşmesi (Misch 1999).

1.2. Kemik implant ilişkisini (Osteointegrasyon) etkileyen faktörler:

Osteointegrasyonun başarısını, kullanılan implantın özellikleri kadar, uygulanan olguya ait faktörler de etkiler. Olguya ait faktörler “endojen faktörler” başlığı altında incelenir. Endojen faktörler; hastaya ait değiştirilemez veya kısmen değiştirilebilir faktörleri içine alır. Değiştirilemeyen faktörler; yaş, cinsiyet ve genetik faktörler iken, kısmen değiştirilebilir faktörler ise; sistemik hastalık öyküsü örneğin Tip 1 veya Tip 2 Diabetes Mellitus, Hipo veya Hipertiroidi, Cushing Hastalığı, Crohn Hastalığı vs.’dir. Ayrıca olgunun önceki hastalıklarına ait tedavileri, geçirilmiş maksillofasial cerrahiler, radyoterapi, kemoterapi hikayeleri implant başarısını etkilemektedir.

Geçtiğimiz 25 yılda implantoloji biliminin gelişimi ile implant başarısı için birçok kriter ortaya konmuştur. İmplant başarı kriterleri; her implant sistemi, her hasta grubu için aynı olmayabilir.

- İmplantın immobilitesi
- Radyolojik olarak değerlendirildiğinde, implant çevresinin radyolusent olmaması
- İmplant yerleştirilmesi ve yüklemeyi takiben 1. yılda marjinal kemik seviyesi
- Enfeksiyon, ağrı, nöropati ve parastezi olmaması
- Stabil alternatif tedavi yöntemlerine eşit veya daha uzun süreli performans
- Hastanın fonksiyon ve estetik yönünden tatmin olması (Steigenga ve ark. 2003)

1.2.1. Olguya ait sistemik faktörler:

1.2.1.1. Hastanın Yaşı

Dental implant uygulanacak hastaların büyük bir çoğunluğunun yaş itibarıyla ileri yaşta olma ihtimali yüksektir. İleri yaşlarda, kemik dokudaki mineral içerik, kollagen miktarı, morfogenetik proteinlerin yapısı ve bunlara bağlı olarak kırık iyileşmesinde etkilenmesiyle, rejenere olan kemik miktarında ve oranında azalma gözlenir. Bu nedenle, implantlarda başarısızlık oranı daha yüksek olarak izlenebilmektedir (Kondell ve ark. 1988 Meijer ve ark. 2001 Ochi ve ark. 1994). Tek başına yüksek yaş için bilimsel olarak kanıtlanmış bir kontrendikasyon

bulunmamasına rağmen, teorik olarak düşünüldüğünde iyileşme süresinin uzaması, daha fazla sistemik hastalık problemleri ile karşılaşılması ve oral hijyenin artan yaşla birlikte azalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Spektrumun diğer tarafında; henüz büyüme çağındaki gençlere yapılan implantasyonlarda, rotasyonel fasiyal büyüme göz önünde bulundurulmalıdır (Bryant 1998, Cronin ve ark 1994, Cronin ve ark 1998). Hayatın erken dönemlerinde yapılan implantlarda, implant desteğinde kayıp ve çenenin normal büyümesi ile etkileşme olabileceği de bildirilmiştir (Westwood 1996).

1.2.1.2. Cinsiyet

Cinsiyetin tek başına dental implantların başarısızlığına etkisi gösterilmemiştir; ancak aynı yaştaki yaşlı kadın ve erkekler arasındaki implant başarı farkını, olgunun menapoz yaşı ve östrojen durumu belirleyebilir. Özellikle menopozun sebep olabileceği kemik metabolizmasının bozulması çeneyi de etkileyecek şekilde kemik doku kalitesinde azalmaya sebep olabilir. Kemik metabolizması bozulduğundan osteointegrasyonun başarılması zor olabilir (Roberts 1992, Dao ve ark. 1993, Friberg ve ark. 2001). Sistemik olarak kemik yoğunluğu kaybı ile çene kemiği yoğunluğunun kaybı arasında bir ilişki olsa da, sistemik osteoporoz ve implant başarısızlığı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Becker ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları bir çalışmaya göre, radius ve ulnadaki kemik kaybının implant başarısızlığına etkisi bulunamamıştır. Bu yazarlara göre, implant alanındaki kemik kalitesi implant başarısı için daha önemlidir. Minsk ve Polson (1998) postmenopozal dönemde hormon replasmanı gören 50 yaşından daha yaşlı 116 kadında 450 endosseöz implant uygulamasında osteoporozun etkisini bulamamıştır.

1.2.1.3. Diabet

Diabet hastalarında, yara iyileşmesinde gecikme, alveolar kemik kaybında, periodontal hastalıklarda ve inflamatuvar doku hasarında artma olduğu gösterilmiştir (Lacopino 1995, Devlin ve ark. 1996). Diabet hastalarında implant yerleştirildiğinde, unutulmamalıdır ki kemik ve mineral metabolizması değişmiştir. Bu yüzden integrasyon sürecinin değişmesi olasıdır. Bununla birlikte, kontrol altında tutulan diabet hastalarında birbirinden farklı çalışmalar, dental implantların başarısını göstermiştir (Balshi ve ark 1999, Morris ve ark 2000, Fiorellini ve ark

2000, Shernoff ve ark 1994). Fiorellini ve ark; 40 diabetli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada başarı oranının düşük olduğunu (ortalama %85) bildirmişlerdir; fakat araştırmacılar bu tedavinin hala makul bir tedavi seçeneği olduğu görüşündedirler. Başarısızlıkların çoğu, yüklemeyi takip eden ilk yılda ortaya çıkmaktadır (Fiorellini ve ark 2000). Morris ve ark (2000), 650 adet hasta üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, tip 2 diabetli hastalar, diabet olmayan hastalarla kıyaslandığında yalnızca zor vakalarda daha fazla başarısızlık olduğunu bildirmişlerdir. Kapur ve ark (1998); yapmış oldukları bir çalışmada, kontrol altında tutulan diabet hastalarında implantların diabet olmayan hastalarla aynı oranda başarılı olabileceğini bildirmişlerdir. Olson ve ark (2000) diabet hastalarında 5 yıllık period üzerinde yapmış olduğu çalışmalarında, Kapur ve ark (1998)'nin bildirmiş olduğu sonuçları desteklemiştir. Bununla beraber; uzun dönem çalışmalarda, diabet hastalarında büyük oranda başarısızlık bulan araştırmacılar, bu başarısızlıkların büyük olasılıkla mikrovasküler rahatsızlıklardan kaynaklandığını düşünmektedirler. Bu yüzden; bu tür hastalarda ana hatlarıyla teşhis ve tedavi planı geliştirilmesi görüşünü de bildirmişlerdir (Melanie ve ark 2004).

1.2.1.4. Radyoterapi ve Kemoterapi

Radyoterapi ve kemoterapi faktörleri dikkate alındığında, oral kaviteyi ilgilendiren tümörler nedeniyle opere olan olgular, protezlerle düzeltilmesi en zor olan hasta grubu olmasına rağmen, dental implant tedavisinden en çok yararlanabilecek vakalardır. Bununla birlikte radyoterapi ve kemoterapinin lokal ve sistemik etkilerine bağlı olarak implant uygulanacak bölgedeki kemik kalitesi, kaygı sebebi olabilir. August ve ark (1998)'nin 18 orofarengeal radyoterapi (RT) uygulanmış vaka üzerinde yaptıkları bir çalışmada, kanser olmayan olgularla karşılaştırıldığında, komplikasyonların kabul edilebilir olduğunu, bununla beraber hiçbir vakada implantın çıkartılmasını gerektirecek bir komplikasyon oluşmadığını, ek olarak radyoterapi gören hastalarda daha hızlı rehabilitasyon ve fonksiyonel estetik düzelme sağlanması nedeniyle de implant uygulamasının yapılabileceğini bildirmişlerdir.

Colella ve ark (2007)'ları tarafından yakın tarihte yapılan bir sistematik derlemede, implant başarısızlığının; RT'nin implanttan önce veya sonra yapılmasına, implantın yerleştirildiği yere, RT dozuna, RT uygulaması ile implant

arasındaki zaman ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. RT öncesi ve sonrası yerleştirilen implantlarda, sırasıyla başarısızlık oranı %3.2 ve %5.4 olup birbirine benzer oran olarak rapor etmişlerdir. Bununla beraber, kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi (KT), kemik dokunun malnutrisyonuna, kserostomiye, mukozal inflamasyona ve ek komplikasyonlara neden olmaktadır (Curtis 1996). Mandibular implant öncesi KT kürleri alan olgularında belirgin fark saptamadığını bildirmiştir (Kovacs 2000-2001). Steiner ve ark (1990)'ları implantın yerleştirilmesinden 1 ay sonra başlanılan kemoterapi vakasında başarılı olduklarını bildirmişlerdir.

1.2.1.5. Kortikosteroid kullanımı

Uzun dönem kortikosteroid kullanan vakalarda, kemik kitlesinde sistemik olarak kayıp ve yara iyileşmesinde gecikmeyle birlikte bakteriyel enfeksiyonlara karşı hasta cevabında zayıflık görülebilir. Bununla beraber, günümüzde çene kemiğinde osteointegrasyon aşamalarına kortikosteroidlerin etkisi üzerine çok az çalışma vardır (Cranin 1991). Fujimoto ve ark (1998)'lerinin yaptığı bir tavşan çalışmasında, uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımının iskelet kemiklerinde yaptığı etki kadar mandibulada implant integrasyonunda bozulmaya neden olmadığını bildirmiştir. Günümüzde steroid kullanımının implantasyon için bir kontrendikasyon olmadığı bildirilmiştir (Steiner ve ark 1990).

1.2.1.6. Genetik Faktörler

Yeni çalışmalar; immün sistem ve genetik faktörlerdeki varyasyonların, dental problemlere ve kısmen de inflamasyona neden olabileceğini rapor etmektedirler. Kronstrom ve ark (2000, 2002)'lerinin yaptıkları çalışmalarında, bacteroides forsythus ve staphilococcus aureusa mevcut humoral immünitinin, implant öncesinde antibiyotik verilse bile, erken implant kaybına neden olabileceğini bildirmişlerdir. Nosaka ve ark (2002)'ları kemik rezorbsiyonundan sorumlu kalsitonin reseptör genini araştırmış ve mandibuladaki implantlar etrafındaki erken bukkal marjinal kemik kaybı ile gen polimorfizmi arasında bir bağlantı olduğunu

bildirmiştir. Bu bilgiler ışığında implant kaybı olabilecek, yüksek risk grupları tam olarak açıklanamamaktadır.

1.2.1.7. Cluster Fenomeni

Yukarıda tanımlanan hastalıklardan hiçbirini bulunmasa da bazen risk faktörlerinin bir kombinasyonu bulunabilir ki buna “küme (cluster) fenomeni” denir (Ekfeldt ve ark 2001). Bu fenomene göre, tek başına önemli olmayan risk faktörleri örneğin diabet, osteoporoz, devam eden tedaviler, parafonksiyonel çene hareketleri, mental depresyon ve çok sigara içme alışkanlığı hep birlikte bir kontrendikasyon oluşturabilir.

1.2.1.8. Alışkanlıklar

Sigara içmenin yara iyileşmesine ve diş çekimine etkisi literatürde birçok çalışmayla ortaya konulmuştur (Meechan 1988, Sweet 1979, Larsen 1992). Sigara içenlerde alveolar kemik yüksekliğinde azalma, içmeyenlere oranla daha fazla olarak bildirilmiştir (Haas 1996, Weyant 1994). Bruyn ve ark (1994)’ları 117 hasta üzerinde, sigara kullanımının implant başarı oranına etkisini araştırmışlardır. Maksillaya yerleştirdikleri cıvalı yüzeye sahip 244 implantın incelendiği çalışmada, yükleme öncesi dönemde sigara içen grupta başarısızlık oranı, sigara içmeyenlere oranla daha fazla olarak gözlenmiştir; ayrıca maksillada, sigara kullanımının implant kayıplarını arttırdığı gösterilmiştir.

Parafonksiyon yani brüksizm alışkanlıkları, implant tedavi planında olası metal yorgunluğu, fraktür ve çevre kemik kaybına ait kaygıları da beraberinde getirmektedir (Rangert ve ark 1995). Dental implanta uygulanan aşırı okluzal yükler, geç dönem implant kayıplarının sebebi olarak düşünülmektedir (Balshi 1996). Yapılan bir çalışmada, ciddi brüksizm olgularında oklüzal aşınmaya rağmen azalmış kemik implant osteointegrasyonu veya artmış implant çevresi kemik kaybına rastlanmadığı bildirilmiştir (Engel ve ark 2001). Özellikle parafonksiyonel alışkanlıklar (diş sıkma, gıcırdatma), aşırı yükleme ve zarar verici lateral stresle sonuçlanabilen kuvvetler de destek kemiğe iletilebilir. Parafonksiyon sırasında oluşan kuvvet maximum ısırma sırasında elde edilen kuvvetten oldukça fazladır (Perel 1994). Bragger ve ark (2001)’ları parafonksiyonel alışkanlıklardan

bruksizm hakkında yaptıkları bir çalışmada, bruksizmin implantlar üzerindeki zararlı etkilerini bildirmişlerdir. Bundan dolayı okluzal tahmin ve ısırma gücü göz önünde tutulmalıdır (English 1993). Daha fazla gece oluşan parafonksiyonel alışkanlıklara, gece plağı önerilebilir (Misch 1994).

Cullen (1988), implant etrafındaki yumuşak doku ve diğer dental uygulamaların, sıcak yiyecek ve içeceklerden etkilendiğinden bahsetmiş ve buna “Oral Burn Sendromu” adını vermiştir. Bu teoriye göre, metal yapıdaki implant maruz kaldığı ısıyı çevreleyen dokuya transfer eder. Bu artmış çevre doku ısısının, implant komplikasyonlarının çoğundan sorumlu olduğunu bildirmiştir. Bu etki implantın yerleştirilmesi sırasında kemikteki aşırı ısınmaya benzerdir (Iyers ve ark. 1997, Melanie 2004).

1.2.2.Olguya ait lokal faktörler:

1.2.2.1. Sert Doku

Dental implantların yerleştirildiği bölgedeki kemiğin, miktar ve kalite bakımından uygun olması zorunludur. Özellikle, implantın yerleştirileceği bölgedeki daha geniş kemik miktarı osteointegrasyon başarısını artırır. İmplant çevresindeki kemik dansitesinin yüksek olması, restorasyonun osteointegrasyon öncesinde ve sonrasında, fonksiyon esnasında gelen kuvvetlere karşı direncini arttırdığı bildirilmiştir (Melanie ve ark. 2004).

Birinci olarak, kemiğin sağlıklı olması, ikinci olarak yeterli kemik kalitesi ve miktarı implantın stabilitesine katkı sağladığı gibi, arkasından osteointegrasyonunu sağlanmasına olanak verir. Geniş miktardaki kemik, daha büyük implant yerleştirilmesini dolayısıyla daha geniş yüzeyde yük dağıtımına olanak sağlar. Bu faktörler; bilindiği gibi implantın başarısını ve ömrünü artırır. Bu konu ile ilgili olarak Pham ve ark (1994)’ları, 103 hasta üzerinde 4 ayrı zaman diliminde ard arda çekilen dental radyografları bilgisayar destekli olarak incelemişler ve sonuç olarak maksillaya uygulanan implantların, mandibulaya yerleştirilenlerden daha fazla krestal kemik kaybına uğradığını ve daha uzun zamanda iyileştiğini bildirilmişlerdir. Sennerby ve ark (2001)’ları kemik kalitesi nedeni ile düşük primer

stabilite gösteren implantların, yoğun kemiğe yerleştirilenlere oranla daha uzun bir iyileşme periodu gerektirdiğini bildirmiştir.

İmplantın ömrü ve başarı oranının önceden tahmin edilebilmesi için birçok yazar tarafından maxilla ve mandibulanın anatomik limitleri tanımlanarak (Branemark ve ark. 1984, Desjardins 1988, Hobo ve ark. 1989, Buser ve ark. 1996, Jensen 2001), yardımcı sınıflandırmalar geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmalar, kemik kalitesinin yanı sıra çene şekli dikkate alınarak; rezorpsiyon derecesi sınıf A-E olarak yapılmış olup (Branemark ve ark. 1984) kortikal kemik miktarına göre sınıf 1-4 (Quirynen 1991) ve kemik dansitesi olarak da sınıf A-C (Schoo 1985) olarak belirtilmiştir.

1.2.2.2. Yumuşak Doku

Dental implantların çevresinde yumuşak doku olarak bilinen epitel, dişetinin yapısı ve fonksiyonu titanyum yapının kaplanması için kritik öneme sahiptir (Quirynen ve ark 1992, Langer ve ark 1993, Rangert ve ark. 1995, Bain 1996, Balshi 1996, Kan ve ark 1999, Engel ve ark 2001, McCoy 2002). Dental implant uygulanacak olan bölgede estetik olarak doğal diş görünümü sağlanabilmesi için yeterli yumuşak doku ve keratinize doku varlığı gerekli olup, titanyum dental implantlar üzerinde plak retansiyonuna sebep olabilecek dişeti cebi derinliği estetik kazanımı arttırmak için gereğinden fazla olabilir. Bu nedenle implant ömrünün tehlikeye atılıp atılmadığı tartışmalı bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Azzi ve ark (2002)'ları implant ve restorasyonun birleşme hattının gizlenmesinde, anterior bölgede yeterli miktarda yapışık dişeti olmasının zorunlu olduğunu bildirmiştir. Wenstrom ve ark (1994)'ları tarafından yapılan karşılaştırmalı çalışmada, implantların yerleştirildiği bölgelerdeki keratinize, keratinize olmayan ve hareketli yumuşak dokular gözlemlendiğinde, implantlar çevresinde yapışık mastikatör mukoza yokluğunun, yumuşak dokuların sağlığını tehdit etmediğini bildirmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, Schoo ve Van Der Veldon (1985), dişlerin etrafındaki serbest alveolar mukozanın varlığını, yapışık diş etinden daha fazla dişeti çekilmesine ve inflamasyonuna sebep olmadığını 5 yıllık uzun süreli çalışmalarında göstermişlerdir. İmplant çevresindeki yumuşak doku ile ilgili benzer gözlemler Krekeler ve ark (1985)'ları tarafından da yayınlanmıştır. İmplantların etrafındaki yapışık diş eti varlığı veya yokluğunun uzun dönem yumuşak doku sağlığı, kemik

kaybı ve implant ömrü ile ilişkisi klinik gözlemlere göre net değildir. Bununla beraber alveolar mukoza implant üstü yapıyı direkt olarak çevrelerse, çiğneme sırasında oluşabilecek kronik travmaya bağlı olarak marjinal irritasyonun sebep olabileceği, çenedeki şiddetli rezorpsiyon sonucunda implant kaybı oluşabileceğini bildirilmiştir. Han ve ark (1995)'ları, yapışık olmayan dişeti replasmanının gösterildiği bir cerrahi tekniği tanımladığı vaka raporunda, non keratinize mukoza ile keratinize mukozanın implantlar çevresinde daha sağlıklı ve inflamasyona daha dirençli olmasını sağladığını bildirmiştir.

1.2.2.3. Enfeksiyon

Bakteriyel enfeksiyonda çoğunlukla gram negatif anaerobik rodler ve spiroketler etkilendirler. Dental implant kaybıyla sonuçlanan, apikale doğru hızla ilerleyen peri implantitise sebep olabilirler. İmplant başarısızlığıyla ilgili olarak spesifik bir bakteri bulunamamıştır. Periodontal hastalıklar ile ilgili olan bakterilerin, başarısız implantlar çevresinde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Heydenrijk ve ark 2002). Bununla birlikte implant çevresinde periodontopatik bakterilerin bulunmasının, periimplantitis endikasyonu için yeterli olmadığı ve konakçının reaksiyon şiddetini genetik ve çevresel faktörlerin belirlediği rapor edilmiştir (Leonhardt ve ark 1999).

1.2.2.4 Oklüzal Faktörler

Doğal dişlerde bulunan periodontal ligamentler ve reseptörler, destek kemikte travma oluşturabilecek aşırı oklüzal kuvvetlere karşı korunmaya yardımcı olurlar (Standlee ve ark. 1977, Ramfjord ve ark. 1981). Bu nöromusküler refleksler, osseointegre implantlarda bulunmamaktadır. Klinik olarak implant destekli restorasyonlarda, iyi olmayan bir okluzyon hem destek kemikte hem de protez üzerinde zarar verici bir etkiye neden olabilir (Branemark 1983). Lindquist ve ark (1988)'ları osseointegre dental implantlarda, oklüzal kuvvetlerin etkilerini inceledikleri bir çalışmada, aşırı oklüzal kuvvetlerin implant kemik kaybının başlıca sebebi olduğunu göstermişlerdir. Lundgren ve ark (1984)'ları protezlerdeki oklüzal kuvvetleri tanımlamışlar. Prematür kontak ve basamaklı tüberkül yapılarının

oluşturduğu horizontal kuvvetleri minimize edilmesini önermişlerdir. Hayvan modellerinde yapılan osseointegre implantlara yüksek miktarda yükleme yapılmış ve olumsuz bir etkiye rastlanmamıştır (Ogiso ve ark 1994, Asikainen ve ark 1997, Miyata ve ark. 1998). Bununla birlikte İsidor F ve ark (1996)'ları bir hayvan çalışmasında implantın aksına paralel olmayan aşırı kuvvetler uygulamış ve implant çevresindeki kemik kaybını göstermişlerdir. Kret bölgesindeki hem kemik kaybı hem de gevşemiş vidalar, aşırı yüklemenin ilk habercisi olarak kabul edilmeli ve derhal müdahale edilmelidir. Krestal kemik ve implant ara yüzeyindeki aşırı stres azaltmak veya yok etmek için tüm ark boyunca dengenin sağlanması gereklidir. İmplant destekli bölgedeki alanda okluzal kontaktların azaltılması ve mümkünse kantileverlerin kaldırması veya kısaltılması yararlı olabilir. Bu tarz yaklaşımla yapılan kemik içi implant protezlerinden “okluzyon korumalı implant” olarak söz edilmektedir (Misch ve ark 1994).

1.3. İmplant Tasarımı

İmplantların makro tasarımı ve mikro tasarımı implantın uzun dönem başarısını etkileyen en önemli faktörlerdendir. Yerleştirildikleri yer ve dokulara göre implantlar çeşitli sınıflara ayrılırlar.

1.3.1. Subperiosteal İmplantlar

Bu tür implantlar, aşırı derecede rezorbe kretlerde kretin yükseklik ve genişliğinin endosteal implantı yerleştirmeye müsait olmadığı durumlarda endikedir. Dahl (1943) tarafından tanımlanmış, Goldberg ve Gershkoff (1949) tarafından da yayınlanarak, dünya genelinde kullanım alanı bulmuş ve uzun süre kullanılmış bir implant türüdür. Beş yıllık başarı yüzdesi % 93'tür. Uzun dönem sonuçlar, 15 yıldan sonra % 50–60 olarak tanımlanmış ve endosseoz implantlarla karşılaştırıldığında, yetersiz bulunmuştur. Kullanımı çeşitli komplikasyonlarından ötürü kısıtlanmıştır. Cerrahi yöntemle açığa çıkarılan kemiğin ölçüsü alınarak veya bilgisayarlı tomografi yardımıyla, 3 boyutlu model üzerinde hazırlanarak hastaya yerleştirilen, kafes şeklinde olan implant türleridir (Schou ve ark. 2000).

1.3.2. İntramukozal İmplantlar

Mantar şeklinde titanyumdan imal edilmiş olan bu yapılar, maksiller protezlerin retansiyonunu arttırmak için ve protezin boyutlarını küçültebilmek için yapılmış implantlardır. Günümüzde kullanımı oldukça azdır (Dahl 1991).

1.3.3. Endosseoz (kemikiçi) Dental İmplantlar

Bu implant türleri, dişsiz bir alanda alveol kreti üzerinde oluşturulan bir yuvaya yerleştirilen implant türleridir. Günümüzde uzun dönem başarılarından ve doğal dişe yakın yapısı nedeniyle oldukça geniş kullanım alanı bulmuş bir implant türüdür. İki çeşit endosseoz implant çeşidinden söz edilebilir.

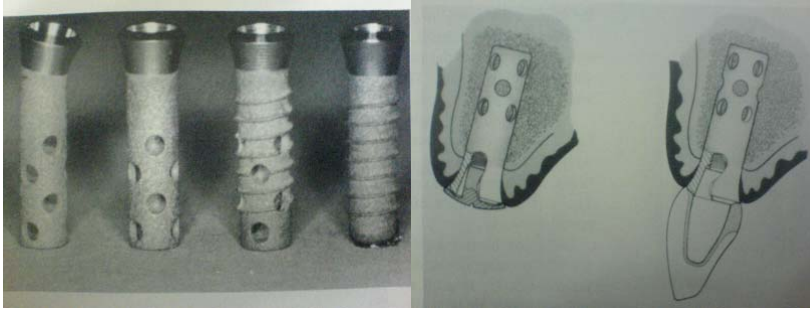
1.3.3.1. Silindir Şeklindeki Endosseoz İmplantlar.

Bunlar için; içi boş silindir, konik, basamaklı konik, vidalı silindir şeklinde modeller tarif edilmiştir. Kök-vida şeklindeki implantların, üzerinde oluşturulmuş yivler sayesinde yüzey alanının doğal dişlere yakın bir seviyeye getirilebilmesi ve kemik implant ilişkisinin anahtar kilit ilişkisindeki gibi kilitlenmesi, bu tür implantlarda primer stabilitenin daha yüksek olmasını sağlamaktadır. Bu da, dental implantların daha erken yüklenebilmesi, yükün kemiğe daha kontrollü iletilmesi ve implantın daha uzun dönem başarısı anlamına gelmektedir. Başarı oranı en yüksek olan, bu nedenle de çok fazla üretici firmanın olduğu implant türleridir (Türker 1997).

Silindir şeklindeki implantlarda ise, primer stabilite kemik içerisinde oluşturulmuş implant kavitesi ile implant çapı arasındaki boyut farkına ve implant yüzeyinin retansiyonuna bağlıdır. Silindir şeklindeki implantlarda, perforasyonlar oluşturularak kemik iyileşmesi sırasında kemik gelişiminin implant içine doğru olması ve implant –kemik bütünleşmesinin daha başarılı bir şekilde gerçekleşmesi amaçlanmaktadır.

Gövdesi içi boş silindir (hollow basket) şeklinde olan implantlar ise, 1974'ten beri kullanılmaktadır. İmplantın üstünde implant –kemik bütünleşmesinin

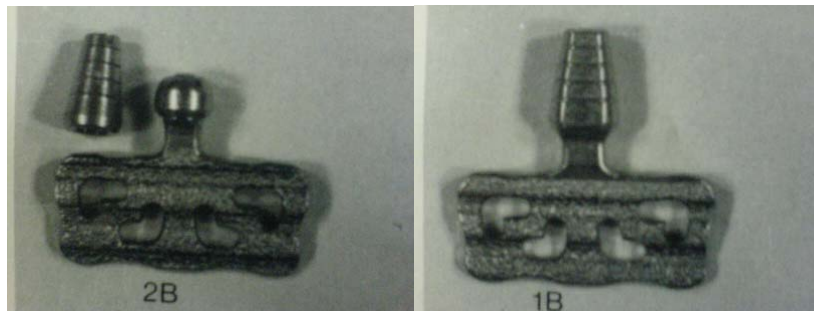
daha başarılı bir şekilde gerçekleşmesi amacıyla perforasyonlar vardır. Hollow implantların tasarımında bulunan boşluklar, erken dönemde lokal enfeksiyonun ortaya çıkmasında önemli bir risk oluşturmaktadır. Bunun yanında hollow implantlarda bazı fraktürler gözlenmiş ve bunun önüne geçmek için solid vidalar kullanılması önerilmiştir. Ayrıca hollow implant, sinüs veya nasal kavite perforasyonunda, enfeksiyon riskini beraberinde getirebilir. Bu nedenle implant tasarımı dental implant uygulamalarının başarısını etkilemektedir. Özellikle hollow dental implant modeli yukarıda belirtilen dezavantajlarından dolayı tercih edilmemektedir. Blanes ve ark (2007)'ları yaptıkları 10 yıllık prospektif bir çalışmada, klinik ve radyografik başarı yönünden hollow implantları incelemişler ve yüksek oranda krestal kemik kaybına sebep olduklarını bildirmişlerdir.



Şekil 1: Hollow dental implant (Fonseca, Davis 1995)

1.3.3.2. Blade-Vent İmplantlar

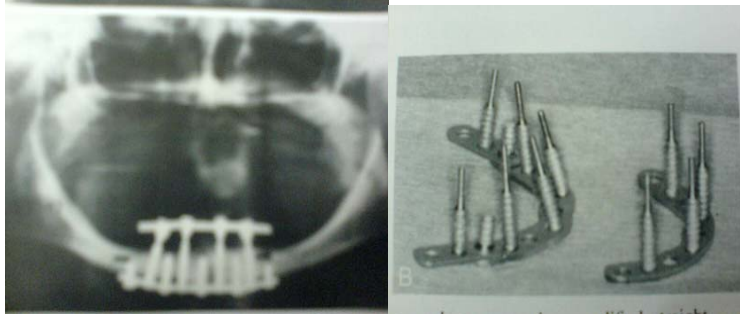
Bu implantlar ise dar kretlerde kullanılabilen bir implant türüdür fakat boyun kırığı gibi komplikasyonlarından dolayı kullanımı tercih edilmemektedir (Türker 1997).



Şekil 2: Blade-vent dental implant (Fonseca, Davis 1995)

1.3.4 Transosseoz İmplantlar (Transmandibular implant)

1973 yılında geliştirilerek tanımlanan bir implant sistemidir. Anterior dişsiz mandibulada kullanım alanı bulmuş bir implant sistemidir. Subperiosteal implant sisteminin gerektirdiği implant endikasyonları, bu implant türü için de geçerlidir. Çeşitli nedenlerden dolayı ileri derecede defekte uğramış mandibulada kullanım endikasyonu vardır. Bununla birlikte kaninler bölgesinde en az 9 mm lik bir alveolar kemik kalınlığı olması yanında genel anestezi şartlarında ve 2 saatlik bir operasyon gibi zor bir işlemle yerleştirilmektedir. Ekstraoral ve intraoral yaklaşım beraber uygulanır. Yumuşak dokular iyileştikten 6-8 hafta sonra protez uygulamasına geçilebilir (Türker 1997).



Şekil 3: Transmandibular dental implant (Fonseca , Davis 1995)

1.3.5. Makro Tasarım

Makro tasarım implantın şekli, genişliği ve uzunluğu ile ilgili konuları tanımlar. Dental implantların başarılı olabilmesi için gerekli olan primer stabilitenin devamı ve stres dağıtımı için gerekli olan yüzey alanı, implantın şekli ile belirlenir. Günümüzde en yaygın kullanım alanı bulmuş olan vida tipindeki implantlar, başlangıç kontaktını maximize etmek, stabiliteyi sağlamak, implant yüzey alanını büyütmek ve iyi bir şekilde interfasyal stresin dağıtımı için kullanılırlar (Brunski ve ark 1988, Ivanoff ve ark 1999). Vida derinliği, vida inceliği, vida yüzey açısı, vidanın eğimi ve vidanın helix açısı, vidanın geometrik özellikleridir. Bunlar, implantın biyomekanik olarak yük dağıtımına etkisini ve fonksiyonel vida yüzeyini açıklar. Vidaların etkisi; hem sayılarının hem de derinliğinin fazla olması ile daha fazla yüzey alanına sahip olabilmesi anlamına gelmektedir (Misch 1999).

Dental implantların kalitesi, dizaynı ve osteointegrasyonun gücü yönünden bakıldığında, kemik-implant ara yüzünde ve dental implantların uzun dönem başarısında, implant biomekaniği çok önemli bir yer tutar. Osseointegre implantların arayüzünde güç dağılımı, doğal dişlerden farklıdır, çünkü implantlarda güç dağıtımı sırasında mikro hareket mevcut değildir. Bundan dolayı, gücün büyük bir kısmı alveolar krette yoğunlaşır. Kemik arayüzeyinde vertikal kuvvetler ile lateral kuvvetlerde, kret bölgesindeki güç dağılımının önemi artar (Rieger ve ark 1990, Misch ve ark 1994). Normal dentisyona sahip bireylerde, ortalama en yüksek ısırma kuvveti kanin bölgesinde 469 ± 85 N, premolar bölgesinde 583 ± 99 N ve ikinci molar bölgesinde 723 ± 138 N'dur. Genel olarak, maximum ısırma gücü medial ve posterior yönlerde sırasıyla lateral ve anterior yönlerle karşılaştırıldığında daha fazladır (Van Eijden 1991).

Dental implantın aşırı yüklenmesine sebep olabilecek birçok faktör vardır. Bunlar uygun olmayan implant dizaynı ve büyüklüğü, protetik restorasyonu destekleyen yetersiz sayıda implant kullanılması, uygun olmayan üst yapı kullanımı, protetik limitlerin aşımı, uygun yerleştirilmemiş implantlar, yanlış kullanılan restorasyonlar, destek kemik kaybı, aşırı parafonksiyonel kuvvetler ve onarılmamış protetik parçalardır (Swanberg ve ark 1995).

Kemiğin maksimum kuvvetler altında oldukça dayanıksız olduğu ve farklı tipteki yüklemelere kemiğin farklı cevap verdiği bilinmekte ve kabul görmektedir (Reilly DT ve ark 1975). Sonlu eleman analiz çalışmaları, kemikte oluşan stresin büyüklüğünün ve dağılımının, implant şekliyle değiştiğini göstermiştir (Rieger ve ark 1989, Rieger 1990). Kemik, kompresyon yüklerinde oldukça dayanıklıdır. Bununla beraber, tensil güçlere karşı %30 daha zayıf, makaslama kuvvetlere ise %65 daha dayanıksızdır (Cowin 1989). Bu nedenle fraktüre karşı direnci oldukça azdır. Makaslama kuvvetlerine karşı güçlendirmek için yüzey özelliği olarak, kemik-implant aralığında vida tasarımı implantla birleştirilmiştir. Düz silindirik implant gövdeleri özellikle implant kemik ara yüzünde makas kuvvetlere maruz kalırlar. Vida tasarımı, yüzeyde makaslama kuvvetlerine karşı daha fazla direnç kazandırır. Bu sebeple çoğu implant tasarımı vida şeklindedir. İmplant başarısını geliştirmek için kemik-implant arayüzünde makaslama kuvvetlerinin oluşumu standart V şeklinde, square şeklinde, buttres (şekil 4) şeklinde vida yiv dizaynları ile azaltılabilir (Bumgardner ve ark. 2000).

Primer stabilitede, implantın uzunluğu da önemlidir. Özellikle abutmentler yerine vidalandığı zaman, artan uzunluk, tork ve makaslama kuvvetlerini artırır. İmplantın uzunluğu bu tür kuvvetlere karşı rezistans sağlar. Bununla birlikte, uzunluktaki artış implantın bulunduğu kretin üst tarafındaki transosteal bölgede oluşan stresi biraz azaltıp, osteointegrasyon başarısını değiştirebileceği bildirilmiştir (Misch 1999).

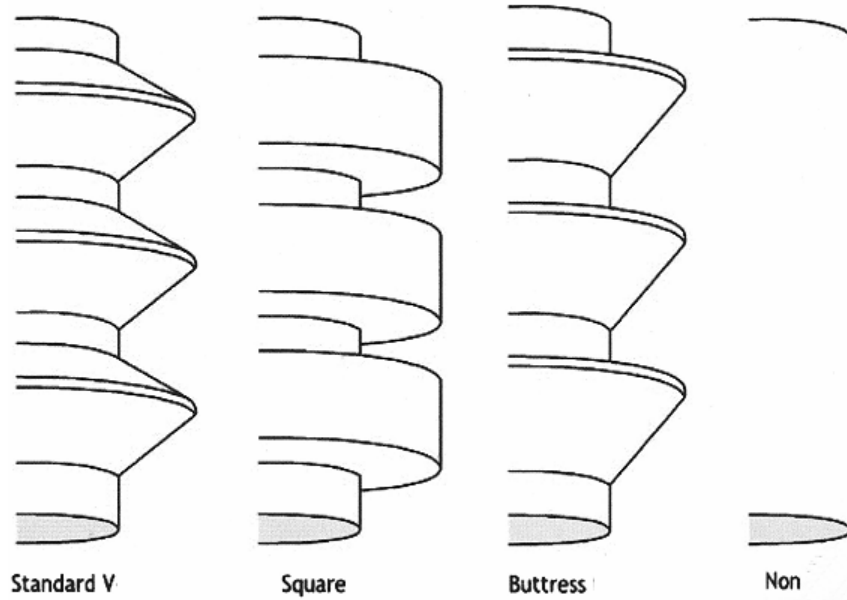
Kısa implantların kullanımı genellikle tavsiye edilmemektedir, çünkü kemiği korumak için büyük bir implant alanı üzerinde okluzal güçlerin dağıtılabilmesi gerektiğine inanılır (Lum 1991). Klinik çalışmalarda kısa implantların düşük başarı oranları gözlemlenmiştir (Quirynen 1991, Bahat 1993, Lekholm 1994, Buser ve ark 1997, Lekholm ve ark. 1999, Ferrigno ve ark. 2002). Lum ve Osieger (1992) tarafından mühendislik bilimi kullanılarak yapılan bir çalışmada, horizontal okluzal kuvvetlerin, kret bölgesindeki kemikteki dağılımın miktarı, yükün desteklenmesi için gerekli implant uzunluğu ilişkisi implantlar bikortikal olarak yerleştiğinde ve uniform kemik kütlesine gömüldüğü zaman analiz edilmiştir. Analizler sonucunda, 12 mm den uzun implantların artan uzunlukla orantılı olarak, güç transferindeki azalmanın istatistiksel olarak önemli olmadığı rapor edilmiştir.

Bununla birlikte, bir başka çalışmada Ten Bruggenkate ve ark (1998)'ları kısa 6mm lik ITI implantları değerlendirmiş ve 6 yıllık başarı oranlarını %94 olarak bulmuştur. Bu çalışma özellikle düşük yoğunluğa sahip kemiğin sık görüldüğü maxillada uygulanan kısa implantlar ile uzun implantların kombine kullanılması gerektiğini göstermiştir.

Winkler ve ark (2000)'ları dental implantların çapı ve uzunluğunun, implant başarı oranına etkilerini incelemek için yaptıkları çalışmalarında 7, 8, 10, 13 ve 16 mm'lik uzunluğa ve 3 - 3,9 ile 4 - 4,9 mm'lik aralıktaki çapa sahip implantlarda 3 yıllık başarı oranını değerlendirmişlerdir. 3 - 3,9 mm çap aralığında bulunan dental implantlar için başarı oranı %90,7 ve 4-4,9mm aralıkta çapa sahip dental implantlar için %94,6'dır. Uzunluk bakımından ise 7mm lik implantlar için %66,7 16mm için %96,4 olarak rapor etmişlerdir. Kapsamlı olarak incelendiğinde; kısa implantların ömrünün, uzun implantlara göre 3- 3,9 ile 4- 4,9 aralığındaki çapa sahip dental implantlardan istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, 2

farklı implant boyunda, yerleştime ve üstünün açılması işlemi arasında kret bölgesindeki kemik kaybının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir.

İmplantın geometrisi ile ilgili yapılan bir başka çalışmada, primer implant stabilitesinin implant geometrisiyle çok yakın ilişkide olduğu ve genellikle vida şeklindeki implantların tercih edilmesi gerektiğini, sebep olarak da vida şeklindeki implantların yüksek primer stabilite sağladığını ayrıca yivlerin yüzey alanını ve temas miktarını artırarak, molar dişlerin kök yüzey alanına yakın yüzey alanına sahip olduklarını bildirilmiştir (May ve Romanes 2002).



Şekil 4 Yiv tasarımlar (Steigenga ve ark 2003)

Yiv tasarımları genellikle “standart V”, “square”, “buttress” (şekil 4) şeklindedir. Vidanın yüzey açısı, protezden kemiğe gelen farklı yönlerdeki kuvvetlerin yönlerini değiştirebilir. Dental implanta gelen axial yükler, “standart V” ve “buttress” yiv formuna sahip ürünlerde benzer yüzey açısına sahiptirler (Misch ve ark 1999). Standart V ve buttress tip yivin dışında, square tip yive sahip implantların, gövdeleri boyunca daha fazla axial kemiğe gömülme yükü transfer ettiği ve protezin aksial yükü tarafından sağlanan sıyrılma gücü komponentini azalttığı ileri sürülmektedir (Barbier ve ark 1997). Buradan yola çıkılarak sıyrılma yüklerin olması muhtemel ise aksiyal olmayan yüklerden kaçınılması önerilir. Bu nedenle özellikle zayıf ve düşük mineral yoğunluğuna sahip bölgelerde, dental

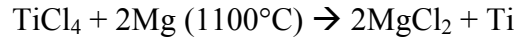
implantla doku arasında uzun dönem başarı sağlayabilmek için sıyrılma kuvvetlerinin gelişimini azaltacak dizayn önemsenmelidir (Bumgardner ve ark 2000).

Branemark 1965 yılındaki dental implant uygulamalarında, standart V şeklinde yivlere sahip vida formunda implant kullanmıştır (Branemark ve ark 1977). Yıllar sonra daha iyi yük dağıtımı ve daha verimli yerleştirme yapılmasını kolaylaştırmak için bu tasarım modifiye edilmiştir. Yakın zamalarda ileri sürülen “çift yiv” veya “üç yiv” içeren tasarıma sahip implantların başlangıç stabilitesini arttırmayı sağladığı, osteotomi bölgesine daha hızlı ilerlediği bildirilmektedir. Bununla birlikte yerleştirme sırasında daha fazla torka ihtiyacı olan bu tasarıma sahip implantların, kemik yoğunluğu düşük olan D4 kemikte, başlangıç stabilizasyonunu arttırabileceği düşünülmektedir (Sykaras ve ark 2000). İmplant gövdesi çift ya da üçlü vida tasarımına sahip olsa da, vidaların sayısı, derinliği ve fonksiyonel yüzey alanı aynıdır. Bunlar implant gövdesini oluşturmayı yöneten koşullardır. Her dönüşü 0.6 mmlik bir vida yapmak yerine 2 veya 3 noktalı pafta ile 2 veya 3 yivli vida aynı zamanda yapılabilir. Bu 2 veya 3 biribirinden bağımsız yivler 180 °C başlar ve ek olarak birbirlerinden 0,6mm uzaklığa sahiptirler. Alışılmış implant vidalarından farklı olarak implant gövdesinde dik açılı bir spiral oluştururlar ve tek bir vida olarak hareket ederler. Bir başka deyişle her dönüş için tek yive sahip vida 0.6 mm çift yive sahip vida yüklenecek yüzey alanı tamamen aynı olsada 1.2 mm ilerler. Bu durum bir implantın yarı zamanda yerleştirilmesine izin verir. İmplant apexini yiv açıcı şeklinin sonucu olarak yerleştirirken yapılan son dönüşte daha yüksek apikal tork ve kemik kompresyonu oluşur. Bu yapı, implantın rijitite ve stabilitesini arttırır. Standart V şeklindeki yive sahip vida, paralel ve minör çaplara sahip square tip yive sahip vidayla kıyaslandığında sıyrılma direnci 10 kat daha fazla olmakla beraber square tip yive sahip vidanın zorlayıcı ve bası oluşturan yük dağılımı için uygun optimum bir yüzey alanı mevcuttur (Misch 1999). Buttres tip yive sahip vidaların paralel minör ve majör boyutları vardır, ve çekme yükleri için ey uygun olan şekil buttres yiv tipidir (Misch ve ark 2001). Ters yönlü buttress yive sahip vida tasarımında, implant sistemi daha az sayıda mevcuttur ve vida derinlikleri daha azdır. Bunların kemiğe yük transferinde farklılıklar olduğu düşünülse de konuyla ilgili kontrollü çalışma yoktur (Steigenga ve ark 2003).

1.3.6. Mikro Tasarım

Dental implantların geometrisi ve yüzey özelliği, uzun ve kısa dönem başarı için çok önemli olduğu, yapılan çalışmalarla desteklenmiş ve kabul görmüştür. Bu parametreler, bir gereklilik olan erken dönemde klinik başarı için atravmatik cerrahi prosedürle de bağlantılıdır (Le Guéhennec ve ark 2007).

Günümüzde oral implantolojide kullanılan biomateryaller alanında birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar ışığında titanyum metalinin biyouyumluluğunun ve işlenebilirlik özelliğininin yüksek olması, oral implantolojide kullanımına olanak sağlamıştır. Titanyum doğada titanium oksit olarak bulunur ve reaktif bir elementtir. Titanyum metali ilk olarak 1791 yılında William Gregor tarafından keşfedilmiştir. Titanyum metali neredeyse bütün silikat taşlarında (TiO_2), ilmenit ($FeTiO_3$) mineralinde ve boksitte bulunabilmektedir. Saf titanyum elde edilebilmesi için $TiCl_4$ bileşiğinin magnezyum ile indirgenmesi gerekir.



Saf titanyumun elde edilebilmesi için bir başka yol da, titan halojenürlerinin inert gaz atmosferinde elektroliz edilmesidir. Titanium oksitin titanium tetrakloride dönüştürülmesiyle de elde edilebilir (Büyüksağış 2008). Titanyum metali işlenebilirliğinin yanında, çeşitli metallerle alaşımlar haline sokularak fiziksel özellikleri değiştirilebilir (Davarpanah 2004). Ticari saf titanyum grade 1–29 arasında alaşım olarak piyasaya sunulmakta, alaşımdaki oksijen, demir, nitrojen, aliminyum, vanadyum metallerinin miktarına göre derecelendirilmektedir.

Titanyum, dental implant olarak kullanıldığında, yüzey işleme yöntemlerine tabi tutulmaktadır. 1980’li yılların başından beri birçok grup, implant yüzey özelliklerini kumlama ve asitleme (SLA) gibi yöntemlerle değiştirmeye çalışmışlardır. Gelişen teknoloji sayesinde titanyum plazma sprej (TPS) veya hidroksi apatit (HA) gibi yeni materyaller kullanarak başka yüzey işleme yöntemleri de kullanıma girmiştir (Lüthy 1987, Cheang ve ark. 1996). Bu işlemler sayesinde, osteointegrasyon kalitesinin geliştirilmesi ve implant yüzeyinin artırılması amaçlanmaktadır. Yüzey işleme yöntemleri sırasıyla;

A-Yüzeye madde ekleme

- a. Titanium plazma sprey
- b. Hidroksi apatit kaplama
- c. Kalsiyum fosfat kaplama

B- Yüzeyden madde kaldırma

- a. Düz yüzey
- b. SLA (sand blasting large grit asit etchied)
- c. Laser ile pürüzlendirme

İmplantların başarı kriterlerinin belirlenmesi için, birçok histolojik ve histomorfometrik çalışma yapılmıştır. Titanyum implantlar işlendikten hemen sonra yüzeyde oksit tabakası oluşur. Bu yüzeydeki oksit kalınlığını arttırmanın, kemiğin vereceği cevabı olumlu yönde arttıracak kanıtlanmıştır (Davarpanah 2004). Bununla beraber kemiğin vereceği cevap, sadece oksit tabakasının kalınlığına bağlı olmayabilir. Diğer yüzey parametrelerinde yer alan değişikliklerin de buna etken olduğu bildirilmiştir (Sul 2002).

Oral implantoloji alanında yapılan araştırmaların büyük bir çoğunluğu, titanyum dental implantların yüzey özelliklerini birbirleriyle kıyaslayarak kemik dokuya en uygun yüzey özelliğini bulmayı hedefler. Bu konuda yapılmış, birçok çalışma mevcuttur. Araştırılan başlıca yüzey; titanyum plazma sprey yüzeydir. Titanyum plazma sprey (TPS), yüzeye madde ekleme yöntemidir. İmplant ana gövdesi, bilgisayar destekli torna makinelerinde oluşturulduktan sonra yüksek ısıda titanyum tozlarının argon gazı eşliğinde implant gövdesinin yüzeyine püskürtülmesi şeklindedir. Yüzeyde kubbe şeklinde eklentiler oluşturulur. Lyndon ve ark (1999)'ları yapmış oldukları çalışmada TPS, kumlanmış TiO₂ ve ham titanyum implantları hücresel aktivite, kemik implant arayüzeyinde matriks oluşumu ve mineralizasyon açısından değerlendirmişlerdir. TPS yüzeye sahip implantlarda, diğerlerine göre daha az osteokalsin oluşumunu ve daha az mineralizasyon tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise, Gotfredzen ve ark (2000)'ları TPS implantları 10-5, 63-90, 90-125 mikron boyutların partiküllerle kumlanmış ve tornalanmış yüzeye sahip titanyum implantlarla karşılaştırmışlardır. 12 haftalık değerlendirmede en yüksek sökme tork değerinin, TPS ve daha sonra da en büyük partikülle kumlanmış implantta olduğunu, en düşük değerin ise tornalanmış titanyum implantta olduğunu bildirmişlerdir

SLA (sand blasting acid etching) yönteminde ise oluşturulmuş implant gövdesi büyükten küçüğe doğru sıralanan büyüklüklerde partiküllerle kumlandıktan sonra asitle dağlanır. Günümüzde bu partiküller Al_2O_3 (aliminyum oksit), TiO (titanyum oksit) CaO (kalsiyum oksit) vb. den oluşmaktadır. Genel olarak partikül kumlama işlemi ilk önce iri taneli partikül kumlaması daha sonra daha küçük partikül kumlamasından oluşmaktadır. Asitle muamele edilmesi, yüzeydeki pürüzlülüğü daha düzgün hale getirmeyi amaçlar. Değişik oranlarda seyreltilmiş HF (hidroflorik asit), HCL (hidroklorik asit), H_2SO_4 (sülfirik asit) gibi asitlerle yüzeyler dağlanır. Günümüzde yapılan bir çok çalışmada, bu yüzey tipinin kemik hücresi transformasyonunu ve protein üretimini arttırdığı ayrıca kemik implant temas oranını arttırdığından fonksiyonel testlerde yüksek tork değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir (Cochran ve ark 1996, Cochran ve ark 2002). Bu yöntemler, yüzeyden madde kaldırarak yapılan pürüzlendirme yöntemlerindendir. Pürüzlü yüzeye sahip implantların, makaslama kuvvetlerine karşı direncinin düzgün yüzeye sahip olan implantlara oranla 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Li ve ark 1999).

HA kaplı implant yüzeylerinde ise HA kaplamanın biomekanik özellikleri metallere daha düşük olmasına rağmen, dokularla uyumu daha yüksek olduğu için önerilmiştir (de Groot 1981). Titanyum dental implantların yüzeylerinin HA ile kaplandığında, kemik implant arayüzeyinin daha çabuk kemikleşeceğinin bildirilmesiyle (Cook ve ark 1987) HA'nın osteokondüktif etkisinden yararlanarak, kemik kalitesi düşük olan tip 3 ve 4 kemiklerde implant stabilitesini arttırılabileceği düşünülmüştür (Lozada ve ark 1993). Weinlander ve ark. (1992)'ları ise, HA kaplı ve TPS implantları kullandıkları çalışmalarında, kemik kontak miktarını değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, HA kaplı implantlarda % 71 + 11, TPS implantlarda ise % 54 + 10 kemik kontağı göstermişlerdir. Daha sonra bu implantlar kullanılmaya başlanmıştır; fakat HA kaplamaların yararlı etkilerinin olması yanında bir de dezavantajları vardır. Bunlar;

- Yerleştirme esnasında implant yüzeyinde sıyrılma, kırılma ve çatlama
- Kemik üstünde kalan kısımda artan plak retansiyonu
- Bakteriye odak haline gelme
- İmplant başarısızlığı ve artan maliyettir (Misch 1999).

Bir başka yüzey kaplama yöntemi olarak; titanium implantların yüzeyine ince bir tabaka kalsiyum fosfat kaplama yapılmıştır. İmplantasyon sonrası bu tabaka peri implant bölgesinde çözülerek, biyolojik apatitlerin implant yüzeyine çökmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (de Groot ve ark. 1998, Daculsi ve ark. 2003). Bu tabaka, endojen proteinleri içerir ve osteojenik hücre ataçmanı ve büyümesi için matriks görevi yapar (Davies 2003). Kemik iyileşme süreci, bu biyolojik apatit tabakası yüzünden hızlanır. Kaplanmış titanium implantların biyolojik fiksasyonu daha hızlı gerçekleşir. Kalsiyum fosfat kaplı titanium implantlar diğer kaplanmamış implantlara göre daha yüksek klinik başarı ve osteointegrasyon oranlarına sahiptir (Morris 2000, Geurs 2002, Barrere 2003).

Lazer ile pürüzlendirme tekniği ise, yine yüzeyden madde kaldırma metodudur. Bu sebeple lazer uygulamalardan önce ve sonra implantların dış çaplarındaki değişimler ölçülmüş ve sadece ufak farkların bulunduğu gözlemlenmiştir (Cho ve ark 2003). Shigematsu ve ark (2000)'ları, lazer irradiasyonu kullanılan yüzey pürüzlendirme işleminde titanyumda yer alan mekanik özelliklerin bozulmayacağını rapor etmiştir. Bunun sebebini ise, lazer buharının yüksek ısılarda titanyumun sadece yüzeyini ısıtması olarak belirtilmiştir.

Gaggl ve ark (2000) yapmış oldukları bir çalışmada, birbirinden farklı dört implant yüzeyi üzerinde yoğunlaşarak lazer yüzey yöntemini analiz etmiştir. Makine pürüzlülüğüne sahip yüzey, TPS yüzey, alüminyum oksitle pürüzlendirilmiş yüzey ve lazerle işlenmiş yüzeylerden her biri SEM (Scanning electron microscopical) ile değerlendirilmiştir. Lazer ile işlenmiş yüzeyin ilk olarak düzenli 30-50 µm daha sonra 10 µm olan eriyen inci yapısında olduğunu belirtmiştir. Titanyum yüzeylerin iyi osteointegrasyon için yüksek saflık ve yeterli pürüzlülük gösterdiğini rapor etmiştir. Kirlilik derecesi ise EDS (Energy Dispersive Spectrometer) analizi sayesinde tespit edilmiştir. Lazer uygulamasının diğer uygulamalara nazaran, implantın yüzeyinde daha yüksek saflığa sahip olduğunu ortaya koymuştur. Alüminyum oksit ile pürüzlendirilen implantlarda ise yüzeyin alüminyum tanecikleri ile kirlendiğini belirtmiştir. Titanyum plazma sprey kaplamalı yüzey ise osteointegrasyonu engelleyecek derecede kirliliğe sahip olarak nitelendirilmiştir.

Wennerberg ve ark (1996)'ları yapmış oldukları bir çalışmada yüksek yüzey pürüzlülüğünün uygun osteointegrasyon için tek başına yeterli bir ölçü olmadığını belirtmiş ve pürüzlendirilmiş yüzeyin homojenitesinde kemik-implant arayüzünü belirgin şekilde etkilediğini rapor etmişlerdir.

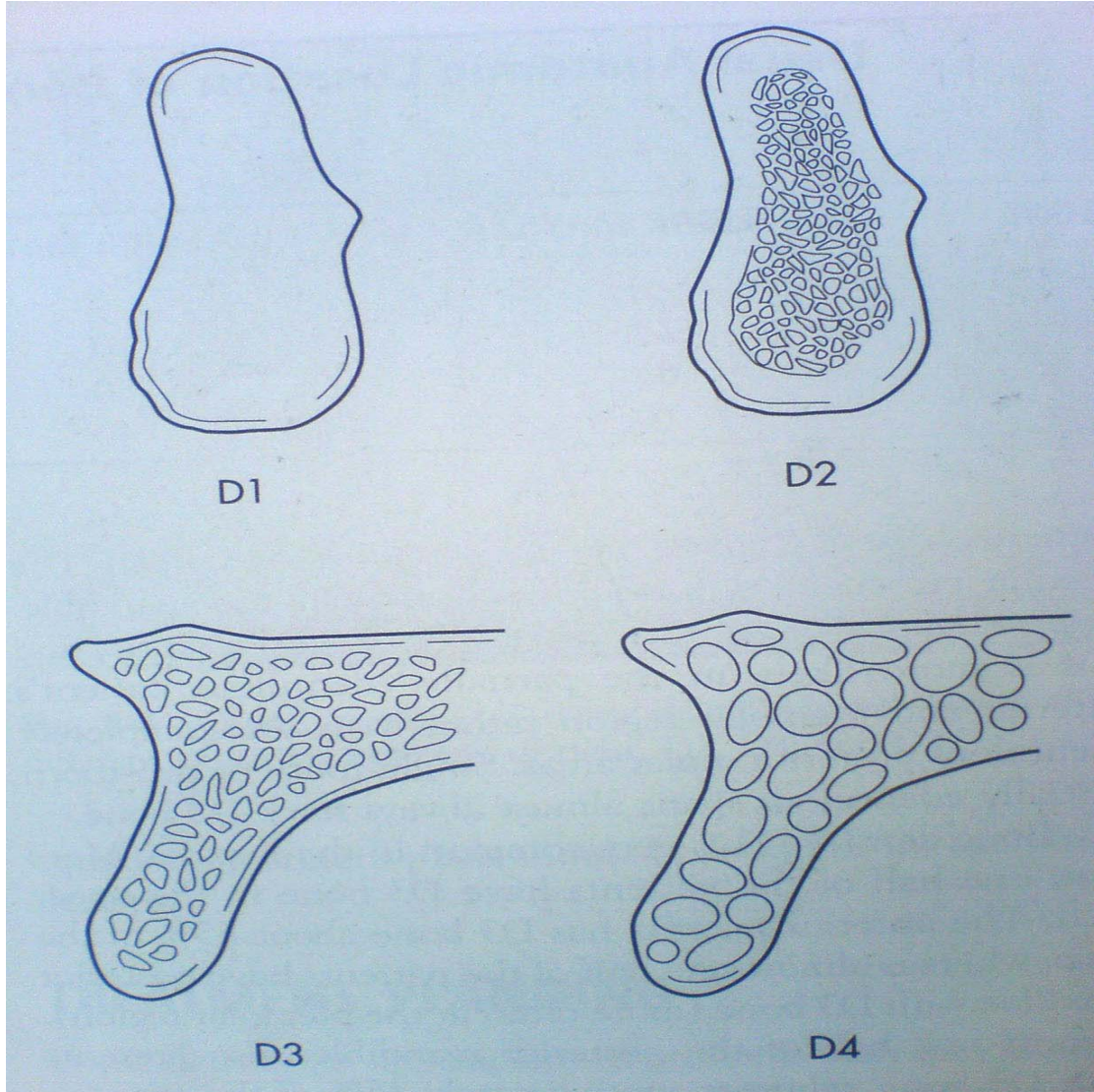
1.4. Kemik Dansitesi

Oral implantolojinin başarısında, dental implantların makro ve mikro tasarımının yanında geçmişten günümüze süre gelen çalışmalar, kemik yoğunluğunun önemini vurgulamaktadır. Linkow (1970) yılında kemik yoğunluğunu 3 kategoride toplamıştır. Bunları Class I, II, III olarak adlandırmıştır. Class III olarak adlandırdığı kemiğin zayıf yapısından dolayı, kemik implant arasında gevşek bir bağlantıya sebep olabileceğini bu yüzden bu yapıdaki kemik dokunun başarısızlık riskini arttıracaklarını bildirmiştir. Class II olarak adlandırdığı kemik tipinin daha kaliteli bir yapıya sahip olduğunu ve başarısızlık riskini daha az olduğunu, Class I olarak adlandırdığı kemik tipine yapılan implant uygulamalarında ise başarısızlık oranının çok daha az olduğunu bildirilmiştir.

Lekholm ve Zarb (1985), çene kemiklerinin anterior bölgesini kemik kalitesi bakımından 4 kategoride değerlendirmişlerdir. Bu sınıflandırma aşağıdaki gibidir:

1. Homojen kompakt kemiği içermektedir.
2. Yoğun trabeküler kemik merkezini çevreleyen ince tabaka kompakt kemik
3. Yeterli dayanıklılıkta trabeküler kemik etrafında ince tabaka kortikal kemik
4. Düşük kemik dansitesine sahip trabeküler kemik etrafında ince tabaka kortikal kemik

Mish (1988)' ıse makroskobik olarak kortikal ve trabeküler karakterine göre çene kemiklerini, farklı bölgelerde kemik yoğunluğuna göre 5 gruba ayırmıştır (Tablo 3).



şekil 5 Mish'in kemik yoğunluğu sınıflandırması

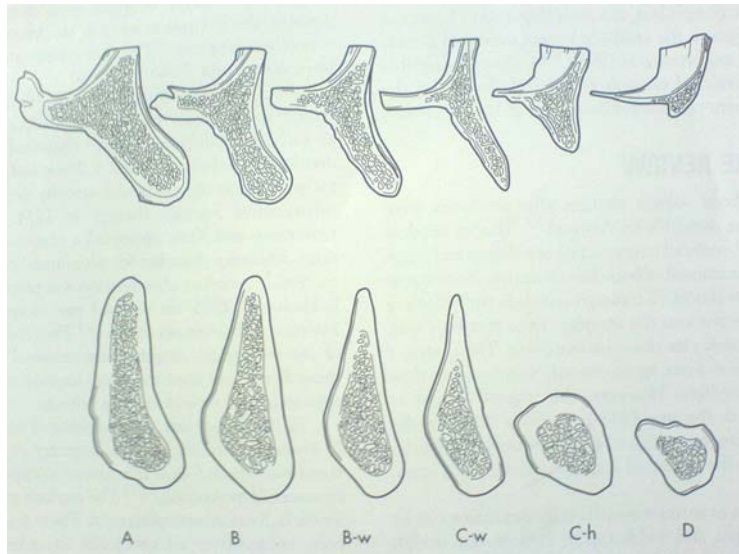
D1	Yoğun kortikal kemik
D2	Kalın pöröz kortikal kemikle çevrili kaba trabeküler kemik
D3	İnce pöröz kortikal kemikle çevrili zayıf trabeküler kemik
D4	Zayıf trabeküler kemik
D5	Olgunlaşmamış, mineralize olmamış kemik

Tablo 3: Misch'in kemik yoğunluğu sınıflandırması

Misch'in makroskobik olarak tanımladığı D1 sınıfındaki kemik yoğunluğu, esas itibarıyla yoğun kortikal kemikten oluşmaktadır. Bu kemik, hemen hemen bütün yoğun kortikal tabakayı içermektedir. Bununla beraber maksillada neredeyse hiç D1 kemik bulunmaz. D2 kemik, yoğun kemikten kret tepesindeki kalın pöröz kortikal kemiğe doğru kaba trabeküler kemikten oluşmaktadır. Dış kısmı yoğun-pöröz kortikal kemik ile çevrili, iç kısmı ise kaba trabeküler bir yapıya sahiptir. Bu kemik tipi daha çok anterior mandibulada daha sonra ise posterior mandibulada görülmektedir. Bazen anterior maksillada da görülebilmektedir. D3 kemik, çok ince kortikal kemik ve kaba olmayan hassas trabeküler kemikten oluşmaktadır. Zayıf trabeküler kemiği çevreleyen, çok ince bir kortikal tabakadan oluşmaktadır. Daha çok anterior maksillada ve her iki arkın posterior bölgelerinde görülmektedir. D4 kemik, çok düşük bir yoğunluğa sahiptir. Çok az miktarda veya hiç kortikal kemik içermez. Yoğun kortikal kemiğe (D1) tam ters bir yapı göstermektedir. En çok karşılaşılabilecek bölge, uzun dönem dişsiz kalan hastalarda posterior maksilladır. Çok nadir olarak mandibulada da görülebilir. Dişsiz kret genellikle geniştir ancak kret yüksekliği düşmüştür. Bu kemik tipine, geniş D3 krette osteoplasti yapıldıktan sonra da rastlanmaktadır, çünkü bu işlem sırasında krestal kortikal kemik kaldırılmış olur. Hassas trabeküler kemik, kemiğin nerdeyse bütün hacmini kapsamaktadır. Mineralize olmamış yumuşak kemik ise daha çok D5 kemik olarak tanımlanabilir. Bu tanımlama genellikle olgunlaşmamış kemik için önerilmektedir.

Bununla birlikte son zamanlarda geçerli olan bir uygulamada, farklı kemik tipleri için, farklı cerrahi yaklaşım ve farklı implant tasarımı kullanılmasıdır. Farklı kemik yoğunluğuna sahip bölgeler için implant şekli, cerrahi protokol, iyileşme süresi, tedavi planlaması ve kademeli yükleme süresi birbirinden farklılıklar gösterir. Misch ve arkadaşlarının 104 hasta üzerinde uyguladıkları 364 implantta, ikinci aşamalı cerrahideki başarı oranları D1 kemikte % 100, D2’ de % 98,4, D3’te %99, D4’te % 100 olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, farklı kemik yoğunluğuna sahip bölgelerde implant tasarımında ve cerrahi yaklaşımda yapılan değişim, implantın ağızda kalma başarısını % 99’a kadar çıkarmaktadır (Misch 1999).

1.5. Alveolar Kemik divizyonları



Şekil 6: Alt ve üst çene kemiğinin şekillerine göre divizyonları (Mish 1999)

Dansite dışında alt ve üst çenenin rezorpsiyon düzeyine göre de bir sınıflandırma yapılmıştır .

1.5.1. Divizyon A:

Diş çekiminden hemen sonraki kemik formudur. 2 yıl içinde interseptal kemik yüksekliği ve orijinal kemik kret genişliği % 30 azalmasına rağmen, Divizyon A kemik hacmi birkaç yıl daha korunabilmektedir (Lam 1960). Kemik genişliği 5 mm’den fazla, yüksekliği kemiğin yoğunluğuna bağlı olarak 10-13 mm’den fazla ve mesiodistal uzunluğu ise 7 mm’den fazla olan kemik formu olarak

tanımlanabilir. Bu kemik miktarına sahip bir bölgede, 4–5 mm çapında bir implant yerleştirilmesi mümkündür. 7 mm'den daha fazla bir genişliğe sahip olan bölgelerde ise daha geniş çapta implantlar da yerleştirilebilir. Divizyon A sınıflamasına uyan kemik hacminde, implant gövdesi ve oklüzal plan arasındaki açı 30° yi geçmemesi gerekir. Kron implant oranı ise 1'den daha az olmalıdır. Eğer kron implant oranı 1'den fazla olursa bunu tolere edebilmek için implantın tasarımı, boyutu, uzunluğu ve miktarının tekrar belirlenmesi gerekir.

Bu kemik hacmine sahip bölgelerde, kök formundaki, plak ya da transosteal şeklindeki implantlar tercih edilebilir. Plak ve transosteal implantlar, kret genişliği yeterli olsa bile en az 15–20 mm kemik uzunluğu (mesio-distal olarak) gerektirmektedir. Bununla beraber, bu miktardaki mesiodistal mesafeye sahip bir kemiğe 4 tane kök formunda implant yerleştirilebilir. Kök formundaki implantların kullanımının avantajı ise; daha fazla yüzey alanı sağlamasıdır. Dolayısıyla kök formundaki implantlar, daha iyi stres dağılımını sağlamakla kalmaz aynı zamanda daha iyi retansiyon, daha fazla estetiği de beraberinde getirir. Ayrıca istenilen sonuca ulaşmak için çok fazla hüner gerektirmez (Misch 1999).

1.5.2. Divizyon B:

Diş çekimi sonrası, ilk olarak, yüzeysel kortikal bölgede mevcut olan kemiğin genişliğinde rezorpsiyon oluşur. Özellikle maksillada alveoler kemiğin lingual tarafındaki kortikal kemik daha kalındır. Diş çekiminden sonraki ilk yıl içerisinde kemik genişliğinde % 25, 1–3 yıl arasında ise % 40 azalma izlenmektedir (Lam 1960, Pietrokovski 1967, Pietrokovski 1976). Sonuçta 4.0 mm çapında kök formundaki bir çok implant tipi için, bu dar kret genellikle yetersizdir. Klinik şartlarda bu durum; “hafif-orta boyutta atrofi” olarak tanımlanır (Atwood 1971). Divizyon B, bize güvenilir bir kemik yüksekliği sunmaktadır. Kemik yüksekliği Divizyon A gibi en az 10 mm'dir; fakat genişlik 2.5-5 mm arasındadır. Kron-implant oranı Divizyon A' daki gibi 1'den azdır.

Divizyon B kemik hacmine 3 tip tedavi seçeneği uygulanabilir:

1. 4 mm ve daha büyük çaplarda implant yerleştirilebilmesi için osteoplasti ile Divizyon B' yi modifiye etmek,
2. Divizyon B'ye uygun küçük çapta kök formunda implant yerleştirmek,
3. Augmentasyon ile Divizyon B'yi A'ya modifiye etmek.

Mümkün olduğu takdirde, en yaygın cerrahi yaklaşım, dar Divizyon B kreti, osteoplasti ile diğer bir kemik divizyonuna çevirmektir. Kret genişliğini artırmak için, yüksekliği düşürülmek zorunda kalınabilir. Mevcut kemik yüksekliği 10 mm'nin altına düşürülmediği takdirde ve kron-implant oranı 1 ya da daha az olarak korunduğu sürece, kret genişliği osteoplasti ile Divizyon A'ya çevrilip 5 mm'den daha fazla genişlik elde edilebilir.

Divizyon B dar kretlerde, ikinci bir tedavi seçeneği; küçük çapta kök formunda implantların yerleştirilmesidir. Divizyon B için bu tür implantlar 3.25–3,5 mm çapındadır. Bununla birlikte 3.25mm çapındaki bir implantın bütün yüzey alanı Divizyon A' da kullanılan 4mm'lik kök formundaki implanta göre %15–25 daha azdır. Bunun için kret bölgesinde implanta daha fazla stres gelmektedir. Özellikle lateral kuvvetlerde, küçük çaplı implantlarda fraktür riski de vardır. Ayrıca Divizyon A için bir implant yeterli olabilecek bir proteze, Divizyon B'de birden fazla küçük çaplı implant yerleştirilmesi daha uygun olmaktadır. Anteriorda tek diş implantları hariç, dişsiz bölgelerdeki kemik uzunluğu (mesio-distal mesafe) Divizyon A'dan daha fazla olmalıdır ve kret genişliğindeki azalmadan dolayı iki implant için implant kemik ara yüzeyinde gerekli olan yüzey alanı en az 12 mm olmalıdır.

Divizyon B kök formundaki küçük çaplı implantlar, geniş çaplı implantlarla kıyaslandığında bazı dezavantajlar göstermektedir (Lumb 1991, Mish ve ark. 1991, Mish 1995). Bunlar;

1. Kret bölgesinde implant çevresine neredeyse iki kat daha fazla stres gelmektedir.
2. İmplant üzerindeki lateral yükler Divizyon A kök formundaki implantlara göre 3 kat fazla stres oluşturur.
3. Metal gövdenin küçük çapta olmasından dolayı metalin fraktür riski artmaktadır.

4. Ortaya çıkan kron profili daha az estetikdir.
5. Kret bölgesinde implant tasarımı genellikle yetersizdir.
6. Yük açısı 20°'den daha az olmalıdır.
7. Proteze uygun destek olabilmesi için en az iki implant kullanılması gerekir.
8. Fazla implant kullanılması masrafı artırmaktadır.

Bu kemik kategorisinde 3. tedavi seçeneği ise yönlendirilmiş doku rejenerasyonu membranı kullanılarak veya kullanılmadan otojen ve/veya demineralize kurutulmuş-dondurulmuş kemik ve/veya sentetik kemik ile greftleme yaparak Divizyon B kreti Divizyon A'ya değiştirmektir. Kemik içi implant yerleştirilmeden önce 4–6 ay greftin maturasyonu için beklenilmelidir (Misch 1999).

1.5.3. Divizyon C:

Divizyon C'de, daha önce bahsedilen kemik boyutlarında birden daha fazla eksikliğin olduğu bir durum söz konusudur. Kemik genişliği 2.5 mm'den, yüksekliği 10mm'den daha az, kron-implant oranı 1 veya daha fazla, implant gövdesi ve oklüzal plan arasındaki açı 30° den daha fazladır.

Mevcut kemikte ilk rezorpsiyon, kemiğin genişliğinde daha sonra yüksekliğinde meydana gelmektedir. Herhangi bir endosteal implant tasarımına uygun olmayacak şekilde devam eden bu rezorpsiyon durumuna “Divizyon C eksi genişlik” (width) anlamına gelen “ Div. C-w ” denir. Rezorpsiyon devam eder ve kemik yüksekliğinde de azalma olursa buna da Divizyon C-h denir. Div. C-h'ye en çok maksilla ve mandibulanın posterior bölgelerinde rastlanmaktadır. Anterior mandibulada C-h durumu söz konusu olduğunda ağız tabanı ile rezidüel kretin aynı seviyede konumlandığı görülür. Anterior maksilla ve mandibulada Divizyon A'dan B'ye ve C-w'den C-h'ye geçiş süresi daha kısa olmaktadır; yani kemik kaybı hızlı gelişir. Divizyon B'den C-h' ye geçiş ise uzun bir süre alır.

Divizyon C'nin bir alt kategorisi de C-a'dır. Burada mevcut kemiğin yüksekliği ve genişliği yeterlidir ancak açı 30°'den daha fazladır. Bu da implant yerleştirilmesinde çok zorluk meydana getirmektedir. Bu duruma daha çok, anterior mandibulada ve maksillanın fasiyal andırkatlı bölgelerinde rastlanmaktadır.

Divizyon C için 6 tedavi seçeneği vardır.

- 1- Osteoplasti
- 2- Kök formunda implantlar
- 3- Subperiosteal implantlar
- 4- Ogmentasyon
- 5- Ramus frame implantlar
- 6- Transosteal implantlar

Bu tedavi seçenekleri A ve B' ye göre daha fazla yetenek gerektirmektedir. C-w kret; osteoplasti veya ogmentasyon ile tedavi edilebilir. Osteoplasti C-w' de en yaygın uygulanan tedavi metodudur. C-w'nin augmentasyonu ise sabit protez düşünüldüğünde veya aşırı kuvvet faktörlerine karşı implantların daha fazla yüzey alanı gerektirdiği durumlarda yapılabilir. C-w'nin ogmentasyonu B'ye göre daha fazla kemik hacmine ihtiyaç duyulduğu için daha zordur. Bundan dolayı blok greftleme tercih edilmelidir (Mish CM ve ark 1992, Misch CM ve Misch CE 1995, Misch CM 1996). C-w augmentasyonunda, insizyon bölgesinde açılma gibi yumuşak doku komplikasyonlarına daha sık rastlanılmaktadır.

Divizyon C-h, bazı yollarla restore edilebilir. Endosteal implantlar, subperiosteal implantlar veya kret ogmentasyonu ile birlikte endosteal implantların kombine kullanılması en yaygın kullanılan tedavi metotlarıdır. Endosteal implantların kullanımında kron-implant oranının 1'den fazla olduğu unutulmamalıdır. Yüzey alanını artırmak için birden fazla endosteal implant kullanılabilir. Endosteal implantlara alternatif olarak; kısmi ya da tümüyle dişsiz C-h arklarda, subperiosteal implantlar da kullanılabilir (Judy & Misch CE 1983).

1.5.4. Divizyon D

Uzun dönem kemik rezorpsiyonu alveolar kemiğin tamamen kaybolmasıyla sonuçlanabilir. Buna bazal kemiğin kaybı da eşlik edebilir. Ciddi atrofiler Divizyon D kretin klinik şartlarını tanımlar. Bazal kemik kaybı, tamamiyle düz bir maksillanın ve hatta nasal spinanın ortaya çıkmasıyla sonuçlanabilir. Mandibulada; superior genial tüberkül, kretin çok yukarısında konumlanır. Mental kasların

superior kısmı, rezorbe kretin yanına yapışır. Normal formlarını kaybederler. Buksinatör kas, mandibula korpusunun üzerinde mylohyoid kas ile aponöroz (kaslar arasında bağlantı sağlayan beyaz, düz, elastik doku örgüsü) formu oluşturur. Bu hastalarda kret rezorbsiyonu o kadar fazladır ki, özellikle çiğneme esnasında alt dudaklarında parestezi görülür. Kron-implant oranı 5'ten fazladır.

Tamamıyla dişsiz Divizyon D hastalarının implantla tedavileri oldukça zordur. Herhangi bir implant tedavisinden önce divizyon değiştirilmesi için otojenöz kemik greftlemesi gereklidir. Bu yöntemde en az 5 aylık bir iyileşme periyodu izlendikten sonra elde edilen Divizyona göre endosteal veya subperiosteal implant tedavisi uygulanabilir.

Anterior maksillada sağlıklı dişleri veya implantları bulunan, posterior maksillası Divizyon D olan bir hastaya otojen kemik, demineralize kurutulmuş-dondurulmuş kemik ve trikalsiyum kombinasyonu ile sinüs greftlemesi yapılabilir. Onlay greftleme ve sinüs greftlemesi yapılmaksızın yeterli yükseklikte endosteal implant yerleştirilmesi için mesafe yetersizdir. 8–10 ay sonra Divizyon D posterior maksilla, Divizyon A veya Divizyon C-h' ye dönüşür ve kök formunda implantlar uygulanabilir. Divizyon D mandibulada, sabit olmayan protez yapılması tercih edilir. Divizyon D hacmindeki kemik, hem greftleme açısından hem de cerrahi sırasında oluşabilecek fraktürler ve erken implant kaybı açısından risklidir. (Misch CE 1999)

1.6. Sterilizasyon

Yüzey işleme yöntemlerinin yanında, yüzeyin kontaminasyonun giderilmesi ve sterilizasyon ve hastaya yerleştirilene kadar, bunun idamesinin sağlanması için de yöntemler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bir yüzeyin, temiz olarak nitelendirilmesi için, o materyalin yüzeyi boyunca temel kimyasal kompozisyonunda bulunması ve yüzeyin kirletici ajanlarla kontamine olmaması gerekmektedir. Bu nedenle de bilinen hiçbir materyal, temiz olarak kabul görmemektedir (Watzek 1996). Titanyum oldukça reaktif bir materyaldir. Bulunduğu ortamdaki atmosferle hemen reaksiyona girdiği için yüzeyi bir oksit tabakası (TiO₂) ile kaplanır. Titanyum yüzeyi havayla temasa geçtiği anda, 9-10

saniye içinde yüzeyinde bir oksit tabakası oluşturmaktadır (Kasemo ve ark. 1986, Kasemo ve ark. 1988). Bu oksit tabakası normal şartlar altında 2 ila 10 nm kalınlığa kadar ulaşmaktadır (Fonseca 1999). Ticari saf titanyum, implant haline geldiğinde; diğer yüzey oksitlerin yanında az bir yüzdeye sahip TİN (titanyum nitrit) içerdiği rapor edilmiştir. TİN; implantların üretim aşamalarından, tornalama esnasında, kesici takımların ömrünü ve performansını arttırabilmek için kullanılan bir metal kaplamasıdır. Büyük bir ihtimalle kesici takımdan yüzeye tornalama esnasında geçtiği düşünülmektedir (Ask ve ark 1988, Lausmaa ve ark 1990, Brunette ve ark 2001). Suyla temasında -OH iyonu içerdiği (Boehm 1971) ve bunların yanında yüzey spektroskopisinde TiO_2 dışında -TiO ve $-Ti_2O_3$ olduğu bildirilmiştir (Lausmaa ve ark 1990, Fonseca 1999). İmplant üretimi sırasında da implant yüzeyi kontamine olabilmektedir. Dental implantların büyük bir çoğunluğu, talaşlı üretim olarak adlandırılan titanyum çubukların CNC torna tezgahlarında işlenmesi ile üretilir. Üretim sırasında tezgahlarda kullanılan soğutucu ve kayganlaştırıcı sıvıların yanında, kesici ve delici takımların üzerindeki metal iyonların ve kalıntıların (Si, Ca, S, Cl, Fe, vb.) implant yüzeyine eklenebildiği bildirilmiştir (Brunette ve ark 2001).

TiO_2 'nin; titanyumun korozyona karşı olan direncini arttırdığı ayrıca yüksek seviyedeki pasifliği, kalınlığının kontrol edilebilebilmesi, zarar gördüğünde hızlı bir şekilde kendini hemen yenileyebilmesi, kimyasal etkilere karşı dayanıklı olması, elastisite modülü kemik dokuya yakın olarak üretilebilmesi titanyumu kemik içi uygulamalar için tercih edilen bir metal haline getirmiştir (Sykaras ve ark 2000). Titanyum, dokuda inert bir maddedir. Oksit tabakası dokuyla temas ettiğinde çözülmemektedir. Bununla beraber, organik moleküllerle reaksiyona girecek iyonların salınımı mevcut değildir (Schroeder ve ark 1996). TiO_2 tabakası, kirlenmeye karşı oldukça hassas bir yapıdadır. Organik moleküllere ve inorganik metal iyonlara karşı oldukça reaktif olması, kirlenme olasılığını arttırmaktadır (Brunette ve ark 2001). Bu nedenle, titanyumun yüzey analizinde teorik olarak %33 oranında titanyum bulunduğu, geri kalanının ise oksijen olduğu kabul edilmesine rağmen, atmosferde var olan hidrokarbonların yüksek enerjili yüzeylere adsorpsiyonu normal koşullar altında engellenemez. Bu nedenle, genellikle metaller üzerinde yüksek miktarda karbon saptanmaktadır. Hidrokarbon tabakasının kalınlığı, tahminen 0,3 ila 1,0 nm arasında değişiklik gösterir (Fonseca 1999). Titanyum implantlar yüksek enerjili yüzeye sahip oldukları için bu adsorpsiyon,

titanyumun teorik olarak kabul edilen maksimum limiti %33 olan, yüzey titanyum konsantrasyonu oranını düşürmektedir. Normal koşullar altında, %18'lik yüzey titanyum konsantrasyonuna sahip yüzeyler, temiz titanyum yüzeyler olarak kabul edilmektedir (Morra ve ark 2003).

Araştırmalar; titanyum alaşımının (Ti-6AL-4V), vücuda yerleştirilmeden önce üzerinde bulunan oksit tabakasının sadece dışarıdaki ortamdan değil, kemik içine yerleştirildikten sonra da değiştiğini göstermiştir. Oksit tabakasına Ca, P, S gibi organik ve inorganik yapıların katıldığını ve bunun sonucu olarak da titanyumun vücut içinde düşünüldüğü kadar inert olmadığını kanıtlamaktadır. İmplant çevresindeki bölgesel iltihabi hücrelerden salınan süper oksitler (H_2O_2), titanyum yüzeyinde yeşil - sarı transparan titanyum peroksit jeli oluşturur. Canlı dokular üzerinde yapılan deneyler; bu jelin titanyum oksit tabakasının kalınlığını 10 kat artırdığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, oluşan bu jelin makrofaj sayısını ve enflamatuvar reaksiyonları azalttığı ve materyale daha biyouyumlu bir yapı kazandırdığı ileri sürülmektedir. Bunun yanında peroksit jelin biyomateryalin yüzeyinde bakterisid bir koruma sağladığı da düşünülmektedir. Deneylerde; titanyum alaşım yüzeylerin, kan gibi fizyolojik sıvılar ile temasa geçtiğinde, plazma sıvılarını ve su minerallerini absorbe ettiği ve titanyum-fosfat ve kalsiyum ihtiva eden karmaşık hidroksil grupları oluştuğu gösterilmiştir (Puleo ve ark 1999, Wolfinger ve ark 2003, Yıldırım 2006 Dergin 2006 Yeniyol 2006).

Yüzey kontaminasyonunu engellemek ve sterilizasyonunu sağlamada birçok yöntem mevcuttur. Çeşitli asitler ve deterjan gibi kimyasal ajanların kullanımı, ultrasonik banyo kullanımı gibi kontaminasyon giderici yöntemlere ek olarak sterilizasyon metodları uygulanabilmektedir. Bunlar:

- 1- Kuru sıcak hava sterilizasyonu
- 2- Basınçlı buhar sterilizasyonu (Otoklav)
- 3- Etilen oksit sterilizasyonu
- 4- UV sterilizasyonu
- 5- Gama radyasyon sterilizasyonu
- 6- Akkor boşalma (Glow discharge) sterilizasyonudur.

Bu sterilizasyon metodlarına ek olarak çeşitli dekontaminasyon işlemleri uygulanabilmektedir. Fakat ne kadar çok çeşitli yüzey varsa da, titanyum yüzeylerin bu işlemlerden sonra paketlenmesi ve hastaya yerleştirilmesi sırasında temiz tutmak ve hava temasını engellemek çok zordur. Sonuç olarak, kullanılan titanyum implantların yüzeyindeki kontaminasyon tabakalarının yapısı hakkındaki çalışmalar hava ile temasa geçtikleri anda oksitlenerek TiO_2 ile karbon kirliliğine maruz kaldığını göstermektedir (Fonseca 1999).

Branemark ve ark.'ları, frez ve diğer parçaları deterjan ile fırçalayıp, saf su ile yıkayıp, hava ile kuruttuktan sonra butanol banyosunda 10 dakika ultrasonik temizliğe tabi tutmuşlardır. İlave olarak üç kez %99'luk etanol ile yıkamışlar ve son yıkamaya 10 dakikalık ultrasonik temizlik de eşlik etmiştir. En son olarak aletler titanyum pensler ile tutularak implant seti içine yerleştirilmiştir (Hobo ve ark 1989).

Farklı konsantrasyonlardaki üç ayrı asid solüsyonunun, saf titanyum yüzeylerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sodyum peroksidisülfat ($Na_2S_2O_8$) solüsyonu, H_2SO_4 solüsyonu ve HCl solüsyonu kullanılmıştır. Yüzeylerde temizlik işlemi sonrası, X-ray fotoelektron spektroskopisi (XPS) ile yapılan kimyasal incelemede, $Na_2S_2O_8$ ve H_2SO_4 solüsyonlarıyla temizlenen yüzeylerde, asit solüsyon konsantrasyonuna bağlı artan sülfür elementine rastlanılmıştır. Aseton veya ultra saf suyla da durulanmışlardır. HCl solüsyonu ve aseton kombinasyonunu isleminin en iyi dekontaminasyonu sağladığını bildirmişler (Takeuchi ve ark 2003).

Başka bir çalışmada, 24 adet AlO_2 ile kumlanmış vida şeklindeki grade 3 ticari saf titanyum implantları, tavşan tibiasına yerleştirilmiştir. İmplantlar; ASTM F 86–68 dekontaminasyon prosedürüne tabi tutulmuşlardır. Bu prosedür; 15 dk distile su, 15 dk %10 H_3PO_4 , 15 dk distile su, 15 dk % 70 HNO_3 ve 15 dk ultrasonik banyoda distile su ile yapılmaktadır. Daha sonra kuru sıcak hava sterilizasyonu kullanılmıştır (Piattelli ve ark 2003).

Bir başka çalışmada, 4 farklı işleme tabi tutulan ticari saf titanyum diskler üzerinde oluşan oksit tabakasının yapısı ve kalınlığını incelenmiştir. Bu çalışmada;

1) Br nemark yöntemi ile temizleme, 2) Br nemark yöntemi ve basıncılı buharla sterilizasyon (otoklav ile sterilizasyon) 3) Br nemark yöntemi ve 5 dakika akkor boşalma işlemleri uygulaması, 4) Br nemark yöntemi ve akkor boşalma işlemleri uygulamasına ek olarak 30 gün bekleme süresi eklemişlerdir. Elektron spektroskopisi yapılan incelemede, yüksek miktarda TiO₂ olduğunu ve oksit tabakası kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (Machnee ve ark 1993).

Başka bir çalışmada; nitrik asit ile dekontaminasyon prosedürü uygulanan, yüzeyi cilalanmış ticari saf titanyum diskleri; otoklav, etilen oksit gazı ve saf etanol gibi değişik sterilizasyon işlemlerinden geçirilmiştir. Sterilizasyon işlemlerinden geçirilmemiş disklerin yüzeyleri, kimyasal olarak incelenmiş ve bu yüzeyler üzerine insan kaynaklı fibroblastlar ekilerek, hücre ataçmanı ve hücre yayılması (15, 30 ve 60 dakika) değerlendirilmiştir. Otoklav işlemi uygulanan yüzeylerde, Fe ve Cl elementlerine ek olarak bütün yüzeylerde atmosferden geldiği düşünülen C elementi saptanmıştır. Steril edilen yüzeyler, steril edilmeyen yüzeylerle kıyaslandığında daha kalın oksit tabakasına sahip olduğu rapor edilmiştir (Keller ve ark 1990).

Başka bir çalışmada; ışık mikroskopu ve elektron mikroskopu ile ekstraoral titanyum implantların; otoklav, ultraviyole ve akkor boşalma sterilizasyondan nasıl etkilendikleri incelenmiştir. Beş hafta, 3 ay, 6 ay takip edilmiştir. Ultraviyole ve akkor boşalma yöntemlerinin, daha temiz yüzeyler oluşturduğu rapor edilmiştir (Budd ve ark 1991).

Başka bir çalışmada, yüksek yüzey enerjisine sahip olduğu düşünülen akkor boşalma yöntemiyle sterilizasyon uygulanmış implantlar ve geleneksel olarak basıncılı buharla sterilizasyon ile sterilize edilmiş titanyum implantlar tavşan tibia ve femuruna yerleştirilmiş; 6 hafta sonra removal tork ve histolojik incelemeye tabi tutulmuştur. Operasyon  ncesi farklı işlemlerden geçen implantlarda kalite ve miktar bakımından farklılık bulunamadığı ve akkor boşalma ile geleneksel metodun benzer iyileşme cevabı gösterdiği bildirilmiştir (Carlsson ve ark 1989).

Yapılan bir başka hayvan çalışmasında, titanyum implantlar akkor boşalma, ultraviyole ve basıncılı buhar sterilizasyonu (otoklav) işlemleriyle sterilize edilmiştir.

Hem akkor boşalma hemde ultraviyole işlemleri uygulanan implantlarda, hızlı büyüme ve matürasyon gözlenmiştir. Geleneksel basınçlı buhar sterilizasyonu uygulanan implantlarda, arayüzde yetersiz yeni kemik oluşumu ve kalın kolojen yapı ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir (Hartman ve ark 1989).

Başka bir çalışmada; kimyasal yapıları, yüzey işlemleri, geometrisi, yüzey pürüzlülüğü (0.214 - 0.139) benzer olan iki farklı markaya ait titanyum implantlara; kuru sıcak hava ve akkor boşalma sterilizasyonu ile kombine uygulanan gamma ışını ile sterilizasyon işlemleri uygulanmıştır. İmplant yerleştirilmiş koyunlar, 180 gün sonunda sakrifiye edilerek, sterilizasyonun kemik implant osteointegrasyon üzerindeki etkisi nondekalsifiye histomorfometri ile değerlendirilmiştir. Sterilizasyon işlemlerindeki farklılığın osteointegrasyon üzerinde etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (Huré ve ark 1996).

Dental implantlarda akkor boşalma uygulaması daha çok titanyum yüzeylerin dekontaminasyonunda ve sterilizasyonunda kullanılmaktadır. Fakat implant yüzeyine, plazma odasında bulunan kirletici maddelerin (Ör; Si ve Fe) bulaşma ihtimali mevcuttur (Brunette ve ark 2001). Kullanılan yüksek yoğunluktaki gazlar (Ar, Kr, Xe) ve gazların geçtiği borunun iyonları, yeni oluşturulan yüksek enerjili yüzeyin kirlenmesine sebep olabilmektedir. Bu yöntemler ile temizlenen materyale, artık yeni oluşan bir yüzey gözü ile bakılmalıdır (Watzek 1996). Başka bir problem de yeni oluşan yüksek enerjili yüzeyin muhafaza edilebilmesidir (Watzek 1996). Yapılan araştırmalarda, akkor boşalma uygulaması ile temizleme sonunda, en temiz yüzeylerin elde edildiği, fakat artmış yüzey enerjisi nedeniyle yüzeylerin havayla temas ettiği an, yeniden hava ile oluşan reaksiyonunun kaçınılmaz olduğu bildirilmiştir (Brunette ve ark 2001). Plazma işlemi uygulanan yüzeylerin, otoklavla steril edilen veya çözücü ile temizlenen yüzeylerden daha yüksek yüzey enerjisine sahip olduğu ve yüzeylerin ıslanma katsayılarının arttığı bildirilmiştir (Keller ve ark 1990, Brunette ve ark 2001, Yeniyol 2006). Bununla beraber, ıslanılabilirliği artmış bir implant yüzeyinin (hidrofilik yüzey), konak doku hücrelerinin proteinleri tarafından daha suya benzer kabul edileceğini, dolayısı ile bu proteinlerin normal hallerini koruyabileceklerini ileri sürmüşlerdir (Kasemo ve ark 1988). Akkor boşalma teknikleri ile yüzeyde bulunan mikroorganizmalar etkisiz hale getirilmelerinin yanısıra, ortamdaki tamamen uzaklaştırılmaları sayesinde anatomik olarak zımparalanmış bir yüzey elde edildiği bildirilmiştir (Carter ve ark 1981,

Natiella ve ark 1982, Baier 1982, Baier ve ark 1988). Elektrostatik etkileşimlerin, biyolojik olaylardaki etkisi gözönünde tutularak, yüklenmiş yüzeylerin doku birleşiminde bağlayıcı (kondüktiv) etkisi olabilecekleri ileri sürülmüştür (Hamamoto ve ark 1995, Krukowski ve ark 1990). Bu görüşe karşı olarak, yüzey enerjisinin arttırımının belirli doku veya hücre tiplerinin bağlanmasında seçici bir etkisi olmadığı, ayrıca kemik-implant arayüzündeki dayanıklılığı geliştirmediği gösterilmiştir (Wennenberg ve ark 1991). Kemik içerisinde elektrostatik olarak yüklenen implant yüzeylerine dair olumlu (Hamamoto ve ark 1995) ve olumsuz (Krukowski ve ark 1990) sonuçlar bildirilmiş ve fakat bu çalışmalarda her iki şekilde de implant etrafında kemik oluşumu olduğu belirtilmiştir. Fiziksel-kimyasal yöntemler ile implant yüzeylerinde yüzey enerjisinin arttırılmasına yönelik girişimler, osteointegrasyon ve kemik cevabını direkt olarak etkileyen faktörler olarak değerlendirilmemesi gerektiği bildirilmiştir (Tosun 2008).

1.7. KEMİKİÇİ DENTAL İMPLANTLARIN DOKULARLA OLAN İLİŞKİSİ

1.7.1. KEMİK İMPLANT ARAYÜZÜ

Günümüzde hızla gelişen teknoloji sayesinde, dişhekimliği ve tıpta başarılı olarak yerleştirilen, biouyumlu materyallerin, yaşayan doku tarafından reddedilmesine oldukça az rastlanılır. Kemik iyileşmesi, insan vücudunda meydana gelen en karmaşık işlemlerdendir. Kemik iyileşmesi primer kemik iyileşmesi ve sekonder kemik iyileşmesi olarak iki farklı şekilde gerçekleşir.

- Kafatası kemiklerinde olduğu gibi mezenşimal hücrelerin farklılaşması ve minerilizasyonu sonucu gerçekleşen iyileşme prosedürü primer kemik iyileşmesi olarak adlandırılmaktadır.
- Mandibula kondili ve diğer uzun kemiklerde gerçekleşen iyileşme prosedürü ise sekonder iyileşme olarak tanımlanmaktadır. İmplant kemik arayüzünde oluşan iyileşme prosedürü ise birkaç farklı olay dışında kemik iyileşme safhaları ile paralel seyreder (Branemark ve ark 1985).

Dental implantın kortikal kemiğin içine yerleştirilmesinden sonra, kemik tarafında ilk olarak hızlı kemik iyileşmesi başlar. Bu iyileşme, fraktür iyileşmesi ile benzerdir. Periosteal ve endosteal yüzeyde kallus köprüleri oluşmaya başlar.

Optimum şartlar altında (minimal travma ve vasküler uyumda) implantasyon bölgesinin birkaç mm içinden kallus oluşur. Tavşanlarda, woven kemik kafesi, implant yüzeyine iki haftada, yeterli sertlik ve yapıya 6 haftada ulaşır ve yüklemeye karşı direnci sağlar. İnsanlarda böyle hızlı bir iyileşme periodu kaydı yoktur. Remodeling döngüsünün sürekliliği ile ilgili olarak (6 hafta ,4 ay) tavşanlarda primer kallus (woven kemik) oluşum zamanı aynı olabilir. Fakat remodelinge bağlı maturasyon fazı, insanlarda tavşanlarla kıyaslandığında 3 kez daha fazla zaman alır. “18 haftanın üzerinde” (Mish 1999).

Periost sıyrıldığında, kallus yakınındaki travmatize olmayan osteojenik dokudan orjin almaktadır (Melcher 1971). İyileşme periodu kendini limitlediğinden, osteojenik tabakadaki aşırı kayıp, periosteal köprülerle tamamıyla önlenebilir (Roberts 1984). İmplanta yakın osteojenik olmayan, dıştaki fibröz tabaka ile yara kapatıldığı zaman, gerilen periost tekrar yakınlaşır. Kemiğin periosteal marjindeki defekt ile ilgili olarak osteojenik reaksiyon, fibrokonnektif doku invazyonu için uygun olabilir. Aşırı periost sıyrılması, iyileşme başlangıcını önemli derecede baskılar. Cerrahi bölgedeki kan pıhtısından, büyüme faktörleri ve stimüle sitokinler salınmasına rağmen, aslında periosteal tabakada osteoprogenitör hücreler bulunmamaktadır. Bu hücreler, yeni gelişen damar dokularıyla buraya gelmektedir. Bu nedenle cerrah yumuşak dokuları uzaklaştırırken, minimum travma ve flep elevasyonu ilkesine uymalıdır (Misch 1999).

Kemik defektlerinin hızlı reduksiyonunu sağlamak için; kallus köprülerinin oluşması, birbirine yakın ve hareketsiz segmentlerin varlığını gerektirir. Yükleme yapılmayan iyileşme fazı “İki fazlı implantasyon branemark prosedürü” iyileşme sırasında aşırı fonksiyonel hareketlerden korunmak için yaygın bir biçimde kullanılır.

Bununla birlikte diğer önemli faktörler,

- 1- Kemik içindeki implantın mekanik retansiyonu (primer stabilite)
- 2- İmplant yüzeyine periosteal marjin yakınlığı
- 3- İmplant edilmiş kemiğin fonksiyonel gerilimidir.

Fonksiyonel kemikteki iyileşen implant asla yüklenmemelidir (Mish 1999).

İmplanta yakın bölgede yeni oluşan kallus reaksiyonu, başlangıçta bölgesel sitokinler ve büyüme faktörleri ile uyarılarak devam ettirilir. Bununla birlikte periosteal kallusun büyüklüğü mekanik olarak sınırlıdır. Cerrahi defekt, kemiği zayıflatır ve sonuç olarak cerrahi bölgeden uzak bölgelerde aşırı zorlamalar artabilir. Kemiğin çevresinde yeni kemik alan oluşumunda “woven” veya “lameller” kemik sıklıkla görülür. Kallusun yeniden şekillenmesi, iyileşme periodunun erken dönemlerinde başlar. Minimal kütle ile yeterli kuvvet ilkesine göre, kallus büyüklüğü azalır; internal maturasyon ve yeterli güç elde edilerek tekrar yönlendirilir (Roberts 1984, Mish 1999).

Orijinal kemikle implant arasında gelişmekte olan sahada “remodelasyon” (yeniden şekillenme) gereklidir. Optimal cerrahi tekniğe rağmen postoperatif kemik yarasında 1 mm kadar kemik ölür. Bunun sebebi; muhtemelen bölgedeki inflamasyon ve kortikal kemik içinde zayıf kollateral dolaşımdır. Ölü kemik doku, ilk iyileşme fazı esnasında önemli yapıların desteğini sağlamaktadır. Bununla birlikte, uzun dönem koruma için, doku adaptasyonunu sağlamakta ve arayüzde canlı kemiğin yeniden şekillenmesi yoluyla yok olmaktadır (Mish 1999).

Canlı olmayan aralık; endosteal yüzeyden çıkan, kesişen ve dolduran yapılar yoluyla remodele olur. Kemiğin uzun aksında alışılmış dikey kesişen ve dolduran yapılar dışında, tipik kortikal kemik remodelingi ile aynıdır. Logitudial keside, kesişen ve dolduran yapılar arasına, aralıktaki endosteal yüzeyden 90 dönerek veya aralıktaki bir diğer osteondan dikey olarak ayrılmaktadırlar (Roberts 1983). Aynı anda aralığa komşu, canlı olmayan korteks, tipik kesişerek dolduran yapılarla birbirine penetre olarak remodele edilir (Mish 1999).

Titanyum implantlar yerleştirildikten sonra etrafındaki kemik büyümesi genellikle komşu kemikten başlayan apozisyonel kemik gelişim şeklinde olup “implantopetal” kemik büyümesi olarak adlandırılmaktadır. Eğer implant yüzeyinden komşu kemiğe doğru bir kemik gelişimi söz konusu ise, bu kemik büyümesi “implantofugal” kemik büyümesi olarak adlandırılmaktadır. Piatelli ve ark. tornalanmış ve 150-µm büyüklüğüne sahip Al₂O₃ partikülleriyle kumlanan implantları tavşanlara yerleştirmişler, ışık mikroskobunda histolojik olarak incelemişlerdir. Tornalanmış yüzeylerde “implantopetal” büyüme, pürüzlü

yüzeylerde “implantofugal” büyüme şeklinde farklı büyüme özellikleri saptanmıştır (Piatelli ve ark. 1998).

Ara yüzdeki ve destek kemikteki “maturasyon” (olgunlaşma) 12 aylık bir süreye ihtiyaç duyar. İlk 4 aylık süreç, yüklenmemiş iyileşme periyodudur. Maturasyon esnasında, kallus volumü azalır ve arayüzdeki yeniden şekillenme devam eder. Kemik matürasyon fazı 8 aylık ek bir süreye ihtiyaç duyar. Önceden, kemik maturasyonunun hemen gerçekleşen iki fazdan oluştuğuna inanılırdı. Bunlar;

1. bölgesel hızlandırılma fenomeni (RAP)
2. yeni oluşmuş kemikte sekonder minerilizasyondur.

Kortikal kemikteki aşırı remodelizasyon RAP, cerrahi olarak oluşturulmuş yarada iyileşme reaksiyonu olarak iyi bilinmektedir ve implant çevresindeki oluşan kemik bunun kesin kanıtıdır (Frost 1983). Genellikle remodelasyon bölgesinin yara kenarı uzaklığının artması ile azaldığı bildirilmiştir (Martin 1989). Ek olarak güçlü ve sert olmayan lamellar kemiğin mineral içerikle doğrudan ilişkide olduğuna dair güçlü bir görüş vardır (Currey 1984). Bundan dolayı bir implantın destek kemiğinin 12 aya kadar tam olarak sertleşmediği ileri sürülür.

	Tavşan	İnsan (3*)
Yüzey oluşumu 1. kallus oluşumu	2 hafta	6 hafta
2.lamellar yoğunlaşma	6 hafta	18 hafta
“Remodelasyon”y eniden şekillenme, matürasyon 1. arayüz remodelingi	6 hafta	18 hafta
2. matürasyon oluşumu	18 hafta	54 hafta

Tablo 5. Kortikal kemikteki kemik içi implantların ara yüzdeki gelişimi (Mish 1999)

Bu, sekonder minerilizasyon sürecinden sonra kemikleşme tamamlanır (Roberts 1983). Bununla beraber, implanta komşu kemikte 1mm’den fazla alanda ve giderek artan şekilde “remodelasyon” (yeniden şekillenme) gerçekleşir (Garetto 1995). Kemik arasındaki hızlı remodelasyondan dolayı, sekonder minerilizasyon süreci muhtemelen tamamlanmaz ve implantı destekleyen çevre kemiğin yoğunluğu, diğer kemiklerden daha az oluşur (Mish 1999).

Kemik fiksasyonunu uzun dönem sürdürülmesi, arayüzde ve kemikte devamlı yeniden şekillenme (remodelasyon) gerektirir. Kemik diğer sağlam materyallere nazaran bu yönüyle daha başarılıdır. Tekrarlanan yüklemeler mikro

çatlaklarla sonuçlanır. Yüklenmeye izin verilirse, bu küçük defektler yapısal başarısızlığa yol açılabilir (Currey 1984, Martin 1989), çünkü osteoklastlar resorbsiyonda en fazla mineralize dokulara afinite gösterirler. Yaşlı ve muhtemelen çok zayıf kemikler de kesilen yüzeylerde yeniden şekillenmeye (remodelasyon) eğilimlidirler. Bu fizyolojik mekanizma, yapısal bütünlüğün belirsiz olarak sürdürülmesine yardım eder. İnsan kortikal kemikleri, uzun kemiklerinin ortası ve kaburga her yıl %10 ,%2 civarında remodele olur (Parfitt 1983). Mandibular kemikte bu olayla ilgili veri yoktur. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalar taban alındığında köpeklerde insanlardaki remodeling oranına benzer bir oran vardır (Tricker 1997). Yetişkin kişilerin kemiklerindeki yeniden şekillenmeyi kontrol eden metabolik ve mekanik olaylar, tam olarak anlaşılamamıştır. İmplantın 1 mm yakınında kemik fiksasyonunun uzun dönem sürdürülebilmesi, her yıl yaklaşık %500 oranında remodelasyon işlemini gerektirir (Garetto ve ark 1995). Devamlı remodelasyon oluşumunun kesin sebebi anlaşılamamış olmasına rağmen, fizyolojik kontrolünün kemiğe komşu arayüzde mekanik stres dağıtımını yoğunlaştırılması ile yakın ilişkide olduğu düşünülmektedir (Chen ve ark 1995). İnsanlarda dahil olmak üzere hayvan örnekleri incelemeleri, osteointegrasyon devamlılığı için yükselen yeniden şekillenme cevabının gerekliliğini işaret etmişlerdir (Melcher 1971, Mish 1999) (Tablo 5).

1.7.2. YUMUŞAK DOKU İMPLANT ARAYÜZÜ

Makroskobik ve mikroskobik değerlendirmeler ışığı altında doğal dişlerle karşılaştırıldığında, periodontal ligament veya gingival sulkus dental implantlarda bulunmamaktadır. Yumuşak doku epitelyumunun, implantın boyun kısmında, dental plak yokluğunda az miktarda inflamasyonla birlikte, sıkı bir adaptasyona sahip olduğu gözlemlenmiştir (Schroeder 1981). Bağlantı epitelini diğer epitellerden ayırt etmek oldukça zordur; fakat implantın boyun kısmına yakın bölgedeki kemiğin koronalinde saptanmıştır (Leow 2008).

Alveol kemiği ve epitel arasında, yoğun bir bağ doku tabakası gözlemlenir. Bu tabaka genellikle implant yüzeyine paralel olarak seyreden, bağ boku fibrillerini içerir ve implant yüzeyine yaklaşırken daha az vaskularizasyon gösterir (Listgarten 1992).

Ultrastruktürel seviyede incelendiğinde implanta komşu gözüken epitel hücrelerinde morfolojik değişiklik saptanmamıştır. Sıklıkla titanyum yüzeye çok yakın bulunmasına rağmen, amorf granüler bir madde ile dolu olan küçük bir rezidüel boşluk daima bulunmuştur (Martin 1989). Koronal alanda titanyum yüzeyle hücre membranları arasında direkt bir ilişki gözlemlenmemiştir. Bu tür çalışmaları yapabilmek için örneklerin hazırlanması zor olduğundan implant ve bağlantı epiteli arasındaki ilişkinin doğası tam olarak değerlendirilememiştir (Albrektsson ve ark 1983, Currey 1984, Leow 2008)

1.7.3. Işık Mikroskobu Değerlendirmesi

Osseoentegrasyonu tanımlamanın zorluğu, başarı ve başarısızlık arasındaki çizgide yatmaktadır. Erken dönemdeki çalışmalarda, bu fenomeni değerlendirmek ve sayısallaştırmak için, ışık mikroskobu kullanımı yeterli incelikte kesitlerin elde edilmesi için uygun metotların eksikliğinden dolayı aşırı derecede zordur. Işık mikroskobu ile yapılan analizler sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir (Linder ve ark 1983, Leow 2008).

Yumuşak doku flebinin kaldırılmasından sonra kemik preparasyonu sırasında osteonlar tahrip olurlar ve ilk başta bu boşluk kanla dolar. Uzak bölgelerdeki yaralanmış osteonların etrafında yaralı damarlara bağlı olan osteositler ölür (Pritchard 1964, Hans ve ark 1995). Aynı zamanda nekrotik bölgenin genişliği, cerrahi işlem sırasında dirilleme esnasında meydana gelen ısının miktarı gibi travmanın şiddetine bağlıdır. Kemik iyileşmesinin ilk fazı esnasında, yaranın büyüklüğüne bağlı olarak bölge içinde hiperemi gelişir. İki hafta içinde polymorfonükleer granulositler ve makrofajlar yaralanmış bölgeye saldırırlar. Mezenşimal hücreler endosteum, periosteum ve havers kanallarından bölgenin içine prolifer olurlar. Bu esnada, yarada revaskülarizasyon başlar. Periosteumdan endosteumdan ve havers kanallarından türeyen osteojenik hücreler, yeni kemik formasyonu odağı gibi davranırlar. İlk önce ölü bölgelerin osteoklastlar tarafından rezorpsiyonunu tetikleyip, daha sonra yeni kemik dokusunu çökeltirek iyileşen kavitede, havers kanalları aşamalı olarak genişler. Kemik gelişimi, kan ve serumun dokuları tıkamasından dolayı spongioz olarak şekillenir. Yara bölgesindeki artan kan dolaşımı ile “creping replacement” olarak adlandırılan kemik iyileşmesinin

sonraki fazı başlar. Haversian kanalları osteoklastlar, kan damarları ve mesenşimal elementlerden oluşan, kesilen konik yapılarla genişler (Pritchard 1964). Kesilen konik yapılar kan damarlarının uzun aksı boyunca ve dairesel olarak oluşan hücre tüpleri gibi düzenlenen, içeriye doğru büyüyen osteoblastlar tarafından sürdürülür. Korteks içindeki bütün kavite woven kemikle dolar ve osteon modeli yapısal olarak stres yörünge çizgisine dik olarak tamir olan lameller kemikten oluşur. Bu noktada, kemik gücünü yeniden kazanır. Kemik kavitesine yerleştirilen bir implant normal kemik iyileşmesini bozar. İmplant yüzünden kılcal damarlar büyüyemez ve sonunda stres yörünge çizgisi de orjinal şekilde oluşamaz. Yerleştirme sonrası kemik iyileşmesi, implantın materyaline bağlı olarak gelişir. Eğer materyal biyoinert değilse korozyon ve degradasyonla çevre dokulara salınır. Salınan materyalin toksisitesine bağlı olarak kan pıhtısı fibroz kapsülle yer değiştirebilir. Fibroz kapsulun çevresindeki kortikal kemik düz bir yüzey oluşturur (Allgöwer ve ark 1963). Kapsülle, pıhtının yer değiştirmesi dışında bir başka sorun da pıhtının enfekte olabilmesidir ve damar dışı eritrositler, histiositler, lenfositler ve polimorfonükleer lökositler buraya gelir. Apse oluşumuyla birlikte, kalın bir fibröz doku kapsulu oluşur. Bu olay sonrası nekrotik kemik ortaya çıkabilir (Scot 1986). Bu reaksiyonun şiddeti materyal toksisitesine bağlıdır (Hans ve ark 1995).

İmplant inert materyalden yapılırsa, doku cevabı; implantın yüzey yapısı ve enerjisinden etkilenir. Yüksek yüzey enerjisi, molekülerin yüzeye yapışmasını sağlar. Metaller, yüksek yüzey enerjisine sahiptir. Yerleştirilen implant glikoprotein ve proteoglikan katmanlarıyla kaplanır. İmplantın doku yapısı ve pürüzlülüğü, bu tabakaların kalınlığını belirler. Bu tabaka hücre adezyonunu artırır (Hans ve ark 1995).

Sonraki kemik iyileşmesi fazını, havers sistemi dışındaki ince duvarlı damarların eşliğiyle hücresel fibröz doku büyümesi etkiler. Osteoblastlar, travma sonrası oluşan kaviteleri doldururlar ve yeni kemik lameli üretirler. Beraberinde osteonlar oluşur. Hans ve ark. (1995)'ları yaptıkları hayvan çalışmalarında, 6 hafta sonunda implant ve kemik teması gözlemlenmiştir. Üç ila 7 hafta sonra havers kanallarının vital bölgelerinden sarmaşık şeklinde oluşumlar gelişmeye başlar ve kesilen yapıların kılcal damarlarının etrafında dairesel olarak osteoblastlar proliferer olur. Osteoidlerin sekresyonlarıyla, implant etrafına çökelen kemik mineralize olur (Fonseca 1995).

İn vivo koşullarda, bir implantta stabilite elde edilebilmesi için, implanta her kesitte minimum miktarda kemiğin sıkıca adapte olması gerektiği öne sürülmüştür. Bu durumda kemik temasının boyutu, stabilite ve osteointegrasyon arasındaki ilişkinin ne olduğu sorusu akla gelmektedir ve % 100 kemik temasının gerekli olup olmadığı bilinmemektedir. Peşpeşe yapılan çalışmalar bunun oluşma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir. Histolojik seviyede osseointegrasyonun % 60'tan fazla kemik temasına ve her bir yivin % 70'ten fazlasının kemikle dolmasına karşılık geldiği belirlenmiştir. Işık mikroskobu incelemeleri sonucunda geleneksel yöntemlerle kesit alınmış bir implant, osteointegre bir implantta kemik kontak oranına ışık tutmuştur. Buna rağmen bu 3 boyutlu bir nesnenin 2 boyutlu bir resmidir. Kemik dolgusunun % 58-% 81 iken, kemik – implant kontağının % 68,8 – 80,8 aralığında olduğu bulunmuştur (Sennerby 1991). Bu bulgu, kısmi entegrasyonun (kemik-implant teması) klinik başarı için yeterli olduğu şeklinde yorumlanamaz. Bununla birlikte, implant yüzeyinde %100 kemik implant teması elde etmek mümkün değildir (A.A.O.I.D 1986. Leow 2008).

1.8. Endosseoz Dental İmplantların Kemik İçine Yerleştirilmeleri

Kemikiçi dental implantların kemik içine yerleştirilmeleri için kullanılan yöntem, Branemark yöntemi olarak adlandırılır (Adell 1985, Van Steenberghe 1991). Günümüzde kullanılan implant sistemlerinin büyük bir çoğunluğu bu yöntemi kullanmaktadır. Sırası ile uygulama yöntemi aşağıdaki gibidir.

1.8.1. Hastanın Hazırlanması

Operasyon yapılacak oda steril koşullara uygun olmalı ve hastanın steril şartlar altında hazırlanması en doğru seçenektir.

1.8.2. Premedikasyon Ve Uygun Anestezinin Uygulanması

Hastanın durumuna uygun premedikasyon uygulanabilir. Özellikle antiseptik ağız içi gargara ve ek olarak bunun dışında hastanın durumuna göre antibiyotikler, antienflamatuarlar ve anksiyolitikler kullanılabilir. Yapılacak cerrahinin boyutlarına ve süresine göre uygun anestezi seçilir.

1.8.3. İnsizyon Uygulanarak Flebin Kaldırılması

Kemik içi dental implantların yerleştirilmesi için flebin genişliği ve şekli önemlidir. İmplant yerleştirilecek kemiğin uygun görüş açısı ile görülebilmesi için, flebin boyutu ayarlanmalı ve insizyonun buna uygun olarak yapılması sağlanmalıdır. Kemik yüzeyi açığa çıkarıldıktan sonra varsa yumuşak doku artıkları temizlenmelidir.

1.8.4. İmplant Yuvasının Hazırlanması

İmplant yuvasının hazırlanmasında diğer bir unsur kemik kalite ve kantitesidir. Spongioz kemik miktarının arttığı bölgelerde, primer stabilite azalacağı için, dar çaplı frezlerin kullanımı ile birlikte sadece kortikal kemik kaldırılması ve yiv açılmaması ile doğrudan implant yerleştirilmesi önerilmektedir. Spongioz kemik miktarı azaldığı kortikal kemik miktarının arttığı yüksek kalitedeki kemik bölgelerinde frez çapının arttırılması, “self-taping” (kendinden yiv açan) implantlarda bile “bone-taping” yiv açma işleminin yapılması önerilmektedir. İmplant başarısı arttırılması için yeterli kalınlıkta kortikal ve spongioz kemik içeren kemik, ideal olarak kabul görmektedir. Bununla beraber düşük yoğunluğa sahip kemik bölgelerinde, istatistiksel olarak çenelerin diğer bölgelerine benzer başarının sağlandığı gösterilmiştir (Bahat 1993).

İmplant yerleştirilecek bölge seçildikten sonra, kortikal kemiğin marjinal kısmı steril serum fizyolojik solüsyon irrigasyonu altında yüksek devirli (2000 d/dk) rond frezle delinir. Daha sonra kullanılan implant sisteminin frez sırası kullanılarak, kullanılacak olan implanta uygun kemik kavitesi hazırlanır. Kavitenin marjinal giriş kısmı implant ve iyileşme başlığının tam olarak kemik içine adaptasyonu için kontur düzeltme frezi ile düzeltilebilir, fakat bu implantın primer stabilitesini tehlikeye atabilir. Yoğunluğu düşük kemikte, kullanılması önerilmez. Ayrıca posterior bölgede ve yumuşak doku kalınlığı fazla olan bölgelerde kullanılmayarak implantın boyun kısmının kortikal kemiğin üst kısmında durması gerektiği durumlarda kullanılması önerilmez. Günümüzde kullanılan vida tipli

implant sistemlerinde kendinden yiv açıcı şekil oluşturulmuştur. Buna rağmen özellikle yoğunluğu yüksek kemik bölgelerinde, yerleştirme sonrası kemik içi gerimin azaltılması ve implantın kemik içindeki temas yüzdesinin artırılması için “bone taping” yiv açıcıların kullanılması önerilmektedir (Misch 1999).

1.8.5. İmplantın Yerleştirilmesi

İmplant kaviteye uygun bir şekilde sokulur, ilk önce elle döndürülerek büyük bir kısmı girdikten sonra yerleştirme aleti ile yerleşmesi sağlanır. Ancak, açılan implant yuvasının en derin noktasına kadar vidalanmamalıdır. Aşırı yüksek torkta sıkmak, kemik içi gerimin artmasına ve kemik dokuda mikro çatlaklara sebep olabilir. Bu sebeple, osteoklastik aktivite başlayarak implantın kaybına kadar gidebilir. İmplant açılan yuvaya final pozisyonunda yerleştirilip uyumlandırıldıktan sonra, kemik iç yüzeyinde stres oluşturmamak için yarım tur ters tarafa doğru döndürülür. Bu işlem daha çok kalın kortikal kemik ihtiva eden D1 veya D2 kemikte uygulanır. Yoğun kemikte self-tapping implant yerleştirilmesi, yüksek derecede sert doku travmasına neden olduğu için tavsiye edilmemektedir (Misch 1999). Ayrıca implantın kaviteye yerleştirilmesinin son aşamalarına doğru, kavite derinliğinin az olarak hazırlanması, yivli implantlarda yiv açılma işleminin yeterli miktarda yapılmaması gibi sebeplere bağlı olarak, implant kendi eksenini etrafında apikale ilerlemeden dönerek kavite genişleyebilir ve açılan yivler tahrip olabilir. Bunun sonucunda primer stabilitenin bozularak implantın başarısızlığı ile karşılaşılacağı bildirilmiştir (Worthington ve ark 1987).

1.8.6. İyileşme Başlığının Yerleştirilmesi

Bölgenin kan artıklarından temizlenmesinden sonra, iyileşme başlığı yerleştirilir. Kan artıklarının bölgede bulunması implant başlığının üzerinin kemikle kaplanmasına neden olarak, 2. etap cerrahi sırasında hekime zorluklar çıkarabilir.

1.8.7. Mukoperiosteal Flebin Sutüre Edilerek Kapatılması

Operasyon bölgesi serum fizyolojikle yıkanarak temizlenmeli; kemik ve yumuşak doku artıkları uzaklaştırılmalıdır. Daha sonra flep sutüre edilerek kapatılır.

Günümüzde çok sayıda implant sistemi mevcuttur. Branemark sistemine ait cerrahi yöntemin kullanıldığı, kök formundaki vida ve silindir şeklindeki implant sistemlerinin kullanımı artmıştır. İmplant sistemleri kendilerine özgü farklı tasarıma ve farklı uygulama yöntemlerine sahip olmalarına rağmen, düşük devirli, steril soğutma ve atravmatik cerrahi prosedürler hepsinde ön plandadır (Simion 1991). Birçok araştırma sonucunda, canlı kemik dokusunun 1 dakika süre ile 43°C ısıdan yukarısına maruz kalması kemik hücrelerinin denatüre olması için kritik nokta olduğu kabul edilmiştir (El Charkawi 1990, Eriksson 1986, FDI 1971). Frez ile kemik preparasyonu sırasında soğutucu irrigasyonun eksik kaldığı saniyeler içinde 100°C üzerine çıktığı ve kemik osteotomisinden birkaç milimetre mesafede 47°C üzerinde sıcaklıklar ölçüldüğü bildirilmiştir (Matthews ve Hirsch 1972, Yacker 1996). Frez ile çalışılırken devir sayısının artmasının, el ile yapılan baskının artmasına göre daha fazla ısı artışına neden olduğunu, bu yüzden kemiğin yoğunluğundan dolayı kavite açılması sırasında direnç ile karşılaşıldığında, frez ile baskı yapılır ise ısı miktarındaki ani yükselmenin nekrotik alanın artmasına yol açtığı da rapor edilmiştir (Brisman 1996). İmplant yapılarında ve kemik içerisinde ısı artışı çeşitli metodlarla ölçülmüştür (Matthews ve Hirsch 1972, Bragger ve ark. 1995). Hayvan kortikal kemiklerinde farklı implant sistemleri kullanılarak çalışmalar yapılmıştır (Jo ve ark. 1993, Benington ve ark 1996). Tavşan tibiasında 1 dk süre ile 50°C de 4 haftada osteointegrasyon kaybı, 47°C de periimplant kemik doku miktarında önemli derecede azalma ve 44°C de kemikleşmede önemli bir azalma olmadığını göstermişlerdir. Bu araştırmalar ışığında, Albrektsson implant bölgesinde aktif primer iyileşmenin, osteointegrasyon fenomeninde en önemli faktör olduğunu vurgulamıştır. İmplant bölgesi preparasyonu sırasında termal ve mekanik hasarın kemik preperasyonu sırasında oluştuğunu ve bu hasarların minimal seviyede tutulabilmesi için kemik kavitesi hazırlanırken maksimum hızın dakikada 2000 devir olması gerektiği bildirilmiştir (Albrektsson ve ark. 1981, Eriksson ve Albrektsson 1983, Albrektsson 1985). Buna karşın Babbush ve ark. (1987)'ları dıştan soğutmalı frez sistemlerinde, maksimum 500 devir/dakika, içten soğutmalı sistemlerde ise 1500-1600 devir/dakika hız ile osteotomi yapılmasına ek olarak implantı kemikte açılan kaviteye yerleştirirken 0-20 devir/dakika hız ile çalışılması gerektiğini bildirmiştir. Frez ile çalışma sırasında irrigasyon çeşitli nedenlere bağlı olarak yetersiz kalırsa kemikte ısıya bağlı nekrotik alan artışı olabileceğini söylemişlerdir.

Benington ve ark (2002)'ları kemik preperasyonu sırasında oluşan ısı miktarını hesapladıkları bir çalışmada, internal ve eksternal irrigasyon arasında istatistiksel olarak bir fark oluşmadığını ve internal irrigasyon sistemlerinin pahalı olması nedeniyle gereksiz olduğunu savunmuşlardır. Sandallı (1995) ise, anatomik bölgelere göre farklı kemik kalitesi ile karşılaşıldığını ve bundan dolayı implant yuvası hazırlanırken standart hızlarda çalışmanın yeterli olmadığını belirterek, kemiği kesebilen en düşük hızda çalışmanın uygun olacağını belirtmiştir.

Optimal kesimi sağlayabilmek için, yoğun kemikte kemik parçacıkları sıklıkla kaldırılmalıdır; ayrıca, frez yivlerinde kalan kemik parçacıkları da cerrahi spanç ile silinmelidir. Aksi takdirde bu artıklar soğutmayı engelleyecek ve frezin etkinliğini azaltacaktır. Bu kemik parçacıklarının rengi, kemikte meydana gelen ıstıyı değerlendirmek için önemlidir. Kahverengimsi bir renk aşırı ıstıyı göstermektedir. Özellikle dıştan soğutmalı sistem kullanıldığında osteotominin derinliği arttıkça irrigasyonun bu bölgelere teması da azalacaktır (Misch 1999).

İmplantın yerleştirilmesi sırasında, herhangi bir enfeksiyon veya yabancı cisim reaksiyonuna yol açmamak için, implant yüzeyi kesinlikle kontamine edilmemeli. Herhangi bir sebep ile implant gövdesi bir el aleti ile tutulmak zorunda ise, bu aletin titanyum veya titanyum kaplama olması gerektiği bildirilmiştir. İmplantasyonu takiben, osteointegrasyonu elde etmek için implantın oral mukoza altında çiğneme kuvvetleri ve travmadan uzak tutulması gerektiği öne sürülmüştür (Van Steenberghe ve ark 1991, Sandallı 1995). İyileşme dönemi olarak adlandırılan bu süre; alt çene için 3, üst çene için 6 ay olarak kabul edilir. Bu tekniğe göre uygulanan implantlara, “tam gömük” (submerged) veya cerrahi uygulamasına göre “çift cerrahi aşamalı” (two-stage) implantlar adı verilmiştir. Buna karşın bir grup araştırmacı ağız ortamına açık transmukozal (non-submerged) ve tek cerrahi aşamalı (one-stage) implantlar ile de osteointegrasyonun sağlanacağını ispatlayarak, bu tip implantlarda peri-implanter bağ dokusu ataşmanın başlangıç döneminden itibaren oluşarak oral flora ile olan ilişkinin daha sağlıklı olacağı görüşünü savunmuşlardır (Carlsson 1984). Collaert ve ark (1998)'ları Branemark sistemi implantları ile yapılan tek aşamalı ve çift aşamalı uygulamalarda gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık bulamamıştır. Sandallı (1995), çift cerrahi aşamalı Pitt-Easy Bio-Oss implantlarını tek safhalı olarak uygulamış ve aynı şekilde osseointegre olduklarını göstermiştir. Ağız ortamına yarı açık veya yarı gömük (semi-

submergible) olarak adlandırılan blade implantların da atravmatik cerrahi ile yerleştirildiklerinde osseointegre oldukları gösterilmiştir (Lum 1991, Tosun 2008).

1.9. Kemik İmplant Ara Yüzeyinde İyileşme Hızını Etkileyen Diğer Uygulamalar

Dental implantların makro ve mikro tasarımlarına yönelik çalışmalar; kemik implant arayüzeyinin daha hızlı bir şekilde istenilen düzeyde iyileşme sürecini tamamlamasına yönelik uygulamaları gündeme getirmektedir. Yapılan çalışmalar, dental implantların osteointegrasyon olarak bilinen kemik dokuyla olan ilişkisinin yüzey özelliklerine çok güçlü bir şekilde bağımlı olduğunu ortaya koymaktadır (Lavos-Valereto ve ark. 2001). Metal implantların kemik dokuya yerleştirilmesinden hemen sonra gerçek bir integrasyon, osteoindüktif bir etkiyi gerekli kılar. Böyle bir osseindüktif etkinin, çoğunlukla büyüme faktörlerin alt gruplarından olan kemik morfogenetik proteinlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu etkiyi ilk kemik iyileşmesi sırasında makrofajların sağladığı düşünülmektedir. Bu ardarda gerçekleşen etkiler, implant yapılarının ideal integrasyonuna yol açmaktadır (Champagne ve ark 2002). İmplant uygulamalarının sonuçları, implant yüzeylerine karşı oluşan ilk doku cevabının bu şekilde olduğunu göstermektedir. İmplant başarısındaki diğer faktörler, bu basamakta ikincil olarak kalırlar. Bu düşünceyle bakıldığında açıkça görülmektedir ki, optimal implant yüzeyi; hızlı osseoz iyileşmeyi ve integrasyonu destekleyici etkilere sahip olmalıdır. Kemik implant arayüzeylerinin daha çabuk iyileşmesi ve olgunlaşması amacıyla günümüzde bir çok çalışma yapılmaktadır (Eliingsen ve ark 2000).

Takechi ve ark (2008)'ları yapmış olduğu bir hayvan çalışmasında, son zamanlarda kemik formasyonunu yükselttiği rapor edilmiş olan ve insanlarda kortisol (adrenal korteks tarafından üretilen, vücudun strese gösterdiği tepkiyle ilişkili bir kortikosteroid hormondur) ve büyüme hormonundan salınan melatonin ve osteoblast proliferasyonunu kolaylaştırdığı bildirilen “rekombinant insan fibroblast büyüme faktörü iki” (RHFGF-2)’nin titanium implantlar çevresindeki etkilerini araştırmışlardır. 24 adet 10 haftalık dişi ratların her iki tibiasına titanyum implantlar yerleştirilmiştir. Deney grubuna implantasyondan 4 hafta sonra intra peritoneal olarak 100 mg/kg melatonin uygulamış ve implantasyondan 5 gün sonra implant çevresine lokal olarak 10 µgr RHFGF-2 enjekte etmişlerdir. Kontrol

grubuna ise sadece salin solüsyonu vermişlerdir. Kontrol grubunda, implant çevresinde az miktarda yeni oluşan kemik görülebildiğini, implant yüzeyi ile direk kontakta olduğu fakat sıklıkla kemik implant aralığında mineralize olmayan konnektif doku varlığı gözlemlemişlerdir. Deney grubunda ise titanyum implant çevresinde, yeni oluşan kemik ve kontrol grubu ile olan karşılaştırmalarında medullar kanal bölgesinde bol miktarda kortikal kemikle direk bağlantılı trabeküler kemik gözlemlemişlerdir. Melatonin ve RHFGF-2 nin osteointegrasyon seviyesini yükselttiğini rapor etmişlerdir (Takechi ve ark 2008).

Giannunzio ve ark. (2008)'ları yapmış olduğu bir hayvan çalışmasında, doku tamirini yükselttiği hem klinik hem de deneysel çalışmalarla desteklenen, dışardan uygulanan elektriksel stimuluslarının kemik implant üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Yaklaşık 100 gr ağırlığında 40 adet wistar ratı kullandıkları çalışmada, titanyum implantları medullar kompartman boyunca tibialara yerleştirmişlerdir. Deney grubunda ilave olarak elektriksel alan plakalarını deri üzerinde yerleştirmişlerdir. On beş gün sonunda sakrifiye ettikleri ratları histolojik ve histomorfometrik olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak deney grubunda peri implant lameller kemik artışı rapor etmişlerdir.

Fontana ve ark. (2004)'ları yapmış olduğu bir çalışmada growth faktör menşeyli kemik formasyonunu ve yumuşak doku iyileşmesini uyaran ve hızlandıran trombosit zengin plazmayı (PRP) kullanmışlardır. On beş adet erkek wistar ratı kullandıkları çalışmada, titanyum implantları ratların sağ tibiasına PRP li olarak, sol tarafa ise klasik yöntemle yerleştirmişlerdir. PRP li deney grubunda peri implant kemik hacminde yüksek miktarda artış olduğunu rapor etmişlerdir.

Becker ve ark. (2006)'larının yaptığı bir çalışmada, rekombinant insan kemik morfogenetik protein iki (rhBMP-2) ile kaplanmış ve kaplanmamış implantları köpeklerin tibia ve mandibulasına yerleştirmişlerdir. 4 haftalık iyileşme periodundan sonra; kemik implant kontaktı yüzdesi ve indüklenmiş kemik yüzdesini, her implanta komşu 1 mm'den az ve fazla mesafede değerlendirmişlerdir. Kumlanmış ve asitlenmiş yüzeye sahip olan implant (C), kromosülfürik asitle dağlanmış olan yüzeye sahip olan implant (CSA) ile kuvalent bağla bağlanmamış rhBMP-2 (596 ng/cm²), implant (CSA-BMP-A) ve rhBMP-2 ile kaplanmış ayrıca kuvalent bağlı (819 ng/cm²) (CSA-BMP-B) dört farklı yüzeyi

incelemişlerdir. Kemik implant kontağı değerleri 1 mm'den kısa mesafede ölçülenler sırasıyla; BMP-B >BMP-A>CSA>C bulunmuş; kemik yoğunluğu bakımından gene aynı sırayı koruduklarını saptanmıştır. 1 mm'den fazla mesafe ölçümlerinde, fark bulunamamıştır. Bu yüzden çalışma limitlenmiştir. CSA uygulanmış implantlarda RHBMP-2 kuvalent bağlı ve bağısız olanlarda konsantrasyona bağlı direkt kemik apozisyonunun arttığını rapor etmişlerdir.

1.10. Bifosfonatlar ve Kemik Üzerindeki Etkileri

Son zamanlarda, malign hiperkalsemi tedavisinde bifosfonatlar kullanılarak osteoklast inhibisyonu sağlanmaktadır. Bununla beraber, kemik rezorpsiyonu önlenmekte ve hiperkalsemi tedavi edilmektedir (Doğru ve ark 1995). Bifosfonatların mineralizasyon ve kristal büyümesi üzerine etkileri, kısmen P-C-P (fosfat karbon fosfat) bağ yapılarına ve hidroksiapatite bağlanmasına bağlıdır. Yan zincirdeki modifikasyonları bifosfonatların kemik rezorbsiyonundaki aktiviteleri için önemli görünmektedir. Doku kültürlerinde, bifosfonatlar normal ve stimüle olmuş kemik rezorbsiyonunu inhibe eder ve parathormon, retinoidler, kalsitriol, prostaglandinler ve sitokinler gibi çeşitli faktörlerin yol açtığı osteolizi önler. İmmobilizasyon, heparin, kortikosteroidler ve gonadal yetmezlik nedeniyle gelişen çeşitli deneysel osteoporoz modellerinde, kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiği de gözlenmiştir (Haspolat ve ark. 2002).

Kemik rezorpsiyonunda farklı bifosfonatların aktivitesi belirgin olarak değişir. Aynı zamanda farklı test sistemlerinde, rölatif etkilerinde farklılıklar vardır. Klinik kullanım perspektifinden bakıldığında, kemik rezorpsiyonuna etkilerinden, istenmeyen mineralizasyon etkilerini ayıran yeni bifosfonat bileşikleri aranmaktadır. Bu bakımdan; aminoderiveleri kemik mineralizasyonundaki artmış etkiler veya hidroksiapatit afinitelerindeki belirgin değişiklikler olmaksızın yeterli etkinlik göstermektedirler.

Kemik yapısındaki pirofosfatların sentetik analogları olan bifosfonatlar, kemikte hidroksiapatite bağlanıp pirofosfatazların etkisine direnç oluşturarak kemik yıkımını azaltırlar. Pirofosfonatlar, bir oksijene bağlanmış iki fosfonat içeren ve in vitro olarak güçlü kemik rezorpsiyon inhibitörü oldukları gözlenen doğal

bileşiklerdir. In vivo uygulamada ise, bu bileşik fosfatazlar tarafından hızla hidrolize edilir ve kemik rezorpsiyonunu azaltmada etkili olamaz. Oysa bileşikteki oksijenin yerine karbon geçirildiğinde, molekül hidrolize dirençli hale gelmekte ve kemik rezorpsiyonu inhibitörü olarak etkinliğini sürdürmektedir. Bifosfonatlar, pirofosfat gibi, kalsiyum fosfat kristallerine yüksek afiniteyle bağlanırlar. Böylece kristalin büyümesini, kümelenmesini ve çözünmesini inhibe ederler. Bifosfonatlar, bu yolla kemik yıkımını azaltma özelliği yanında kemik yıkımından sorumlu osteoklastların ana hücreden differansiye olma ve olgunlaşmasını da baskılamakta; dolayısıyla sayı ve aktivitede azalmaya neden olmaktadır (Watts 1998). Osteoklast sayısındaki bu azalma sonucu kemikte erozyon kavitelerinin derinliği azalır. Bunun sonucunda periyodik kemik rezorpsiyonu ve yeniden yapılanma aktivitelerinin arasında kalan, inaktif dönemler uzar; sonuçta kemik yıkımı azalır. Kemik hücre kültürlerinde, bifosfonatların çok düşük konsantrasyonlarda koloni sentezini, mineralizasyonu uyardığı ve buna bağlı olarak da osteokalsin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Yine bifosfonatların, osteoblastlar tarafından üretilen ve osteoklast hücrelerini stimüle eden IL-6 (interlökin 6) gibi maddelerin üretimini bloke ettiği bildirilmiştir (Giuliani ve ark 1998, Şenocak 2002).

Bu araştırmalardan elde edilen bulgular, bifosfonatların osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe edici etkisinin kısmen bu sitokinlerin üretimindeki yeni düzenlemeler aracılığı ile olabileceğini ortaya koymaktadır.

Rizzoli ve ark. (1992)'ları PTHrP (Parathyroid hormone-related protein) 'nin stimüle ettiği kemik rezorpsiyonunun bifosfonatla total olarak inhibe olduğunu, Plotkin ve ark. (1999)'ları bifosfonatlar ve kalsitoninin osteosit ve osteoblast apoptozisini baskıladığını ve Hughes ve ark. (1995)'da bifosfonatların in vitro ve in vivo olarak osteoklastlarda apoptozisi hızlandırdığını saptamışlardır. Fleisch (1997) ise bifosfonatların in vivo ortamda eksperimental olarak indüklenen yumuşak doku kalsifikasyonu-ossifikasyonunu, üriner taş ve diş taşı oluşumunu inhibe ettiğini göstermiştir.

Bununla beraber, biyokimyasal maddelerde olduğu gibi yan etkileri de bulunmaktadır. Fosfonata bağlı çene nekrozu (Possy-Jaw) ilk olarak 19. yüzyılda kibrit yapımında çalışan işçilerde görülmüştür. Günümüz uygulamalarından farklı olarak, bu işçilerin fosfonatı inhalasyon yolu ile aldığı bildirilmiştir (A Cheng ve

ark. 2005, Hellstein ve ark. 2005, Ruggerio ve ark. 2006). Bu konudaki ilk vakaları Laurinser 1845 yılında bildirmiştir. Nekroza neden olan beyaz fosfor, en fazla kibrit sanayiinde kullanılmasına rağmen, havayı fişek, pirinç ve savaş malzemeleri üreticilerinde de nekrozlarla karşılaşmıştır. Modern havalandırma, depolama ve hijyen teknikleri sayesinde günümüzde bu nekrozlarla karşılaşmamaktadır (Hellstein ve ark. 2005, Haspolat ve ark. 2002)

Ayrıca yakın dönemde bifosfonat kullanımı ile çenelerde osteonekroz görülmesi arasında yeniden bir ilişki rapor edilmiştir. Bu en başta ender görülen bir durum olarak düşünülmüş ancak kısa zaman sonra bu tür vakaların rapor edilmesinde bir artış görülmüştür. Günümüzde bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekroz çok tartışmalı ve araştırılması gereken bir konu haline gelmiştir (Melo 2005, Migliorati ve ark 2005, Schwartz 2005, Ruggerio ve ark. 2006, Ruggiero 2007, Şenel ve ark. 2007).

Bifosfonat tedavisi gören ve maksilla veya mandibulada ağırlı ekspozlar olan hastalar ilk olarak Marx tarafından 2003 yılında rapor edilmiştir (Marx 2003). Bu ilk raporun ardından özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahlar olmak üzere birçok araştırmacı literatüre yeni vakalar eklemiştir. Ruggerio ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları çalışmada Multiple Myeloma, Prostat kanseri, Osteoporoz ve Plasmasitomalı, mandibula ve maksillalarında osteonekroz gelişmiş 63 hastayı incelemişler ve 9 hastada dental girişim olmaksızın spontan osteonekroz geliştiğini rapor etmişlerdir (Ruggiero ve ark 2007). Bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroz insidansı konusunda henüz kesinleşmiş oranlar tespit edilememiştir (Şenel ve ark 2007). Badros ve ark. yayınladıkları çalışmalarında, multiple myelomalı 340 hastada bu oranı %3 olarak rapor etmişlerdir (Badros ve ark. 2006). Bamias ve arkadaşları 111 multiple myelomalı hastada osteonekroz görülme insidansını % 9,9 olarak belirtmiştir. Bu insidansı, göğüs kanseri olan hastalarda %2,9, prostat kanseri olan hastalarda %4 olarak tespit etmişlerdir (Bamias ve ark 2006). Marx ve arkadaşları (2005) ise bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroz gelişen 119 hastayı incelemişlerdir. Bu hastaların %26'sının pamidronate, %40,3'ünün zoledronate kullandığını rapor etmişlerdir. Hastaların % 2,5'inin de alendronat kullandığını bildirmişlerdir (Marx ve ark 2005). Literatür incelendiğinde, günümüzde yeni bir antite olarak kabul edilen bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozları hakkında araştırılması gereken pek çok noktanın mevcut olduğu görülmekte olduğu

bildirilmiştir (Schwartz 2005, Lugassy ve ark. 2004, Migliorati 2003, Zarychanski ve ark. 2006, Carter 2003, Şenel ve ark 2007).

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun, sadece maksilla ve mandibulada görülmesi; üzerinde en çok durulan konulardan birisidir. Buna sebep olarak, maksilla ve mandibulanın iskelet sistemi içerisinde dış ortamla diş eti cebi aracılığı ile teması olan tek kemik olması gösterilmektedir. Ayrıca diş çekimi sonrasında kemik sekonder iyileşmeye bırakılmakta ve dış ortam ile direk temas halinde olmaktadır. Ancak bunun bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz patogenezinde nasıl bir rol oynadığı tam olarak ortaya konulamamıştır. Aynı şekilde, çene kemiklerinin bifosfonatları uzun kemiklerle aynı şekilde metabolize edip etmedikleri de bilinmemektedir (Cheng ve ark. 2005, Şenel ve ark. 2007, Schwartz 2005, Schuster ve ark. 2004).

Malignensilerin tedavisinde bifosfonat uygulaması, 1996 yılından beri standart olarak uygulanmaktadır. Ancak 2002–2003 yılına kadar herhangi bir bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz vakası rapor edilmemiştir. Bu süreçte herhangi bir vakanın rapor edilmemesinin sebebi henüz açıklığa kavuşmamıştır. Yine malignensi tedavisinde kullanılan yeni kuşak kemoteropatik ajanların bu tip nekrozların gelişiminde etkili olup olmadığı da belirsizdir. Postmenopozal dönemde osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlarla da osteonekroz gelişen vakaların bildirilmesi, yeni kuşak kemoteropatiklerle konunun direk bağlantısı olup olmadığının araştırılması gereğini doğurmaktadır (Schwartz 2005, Şenel ve ark. 2007).

Postmenopozal dönemde osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlara bağlı osteonekroz gelişiminin, malignensi olgularına göre daha az sıklıkla görülmesi, postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan D vitamini ve kalsiyum destek tedavisinin osteonekroz oluşmasında önleyici bir rolü olabileceğini düşündürse de bu konuda da yeterli bilgi mevcut değildir. Hem malignensi tedavisinde hem de postmenopozal dönemde osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlarla, osteonekroz gelişmesi için hastaların ne kadar süre ile bifosfonat kullanılması gerektiği de konunun aydınlatılmayan yönlerindendir (Şenel ve ark 2007). Çenelerde bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz, kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların çenelerindeki osteonekrozdan daha farklı davranır.

Kemoterapi alan hastalarda gelişen osteonekroz, oral müköz membranlardaki açılmalar ve maksilla veya mandibulanın açığa çıkması ile karakterizedir. Bu problem, kemoterapinin kesilmesi ve nekrotik kemiğin uzaklaştırılması ile çözülebilir ve hızlı bir şekilde iyileşme gözlenir. Bifosfonat kullanan hastalardaki osteonekroz ise daha farklı davranmaktadır. Vakaların %50'si cerrahi işlem sonrası ortaya çıkmaktadır. Bu güne kadar önerilen ve denenilen hiçbir tedaviye tam olarak cevap alınamamaktadır. Cerrahi olarak nekrotik kemiğin uzaklaştırılması daha fazla kemik nekrozuna neden olmakta ve klinik olarak problemi daha da kötü hale getirmektedir. Antibiyotikler nekrotik dokuya geçemedikleri için, antibiyotik kullanımı sadece komşu dokularda sellülit gelişimini önlemektedir (Cheng ve ark. 2005, Schwartz 2005, Hellstein ve ark. 2005). Osteonekroz mekanizmasında, anjiyogenezisin inhibisyonunun etiyolojik faktör olabileceği düşünülmektedir. Ancak kemik ölümünün vaskülarizasyon bozulduktan sonra mı yoksa kemik nekrozundan sonra mı vaskülarizasyonun bozulduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır (Lin ve ark. 1999, Schuster ve ark. 2004, Pogrel 2004, Schwartz 2005, Ruggerio ve ark. 2006, Şenel ve ark 2007).

Bifosfonatlar başlıca 3 gruba ayrılır. Nisbi olarak çok farklı etki seviyelerine sahiptirler (Tablo 6).

1. Birinci kuşak: Etidronat

2. İkinci kuşak: Pamidronat, Klodronat, Tiludronat

3.Üçüncü kuşak: Zolendronat, Ibandronat, Risedronat, Olpandronat,

Alendronat, Neridronat, Incadronat

Ajan	Rölatif Etki
Etidronat	1
Klodronat	10
Pamidronat	100
Alendronat	500
Ibandronat	1000

Tablo 6: Deneysel hayvanlarda çeşitli bifosfonatların kemik resorpsiyonu inhibisyonunda rölatif etkileri (Akarırmak 1999)

1.10.1. Birinci Kuşak Bifosfonatlar

1.10.1.1. Etidronat (1-hydroxyethylidene diphosphoric acid)

Pirofosfatların sentetik analogu olan difosfonatların, medikal kullanıma giren iki bileşiminden birisidir. Kalsiyum fosfat kristallerine bağlanarak osteoblastik aktiviteyi inhibe eder. Osteoklastların sayı ve aktiviteleri üzerine etki ederek fonksiyonlanlarını bozarlar (Teziç ve ark 1996).

1.10.2. İkinci kuşak Bifosfonatlar

1.10.2.1. Pamidronat

PTHrP (Parathyroid hormone-related protein) yapımını süprese eder. Pamidronatın avantajı; malignensi hiperkalsemisinde kısa süreli tedavilerin uzun süreli remisyonlara neden olmasıdır. Önerilen doz değişmekle birlikte uygulanan doz gerekli durumlarda tekrarlanabilir (Kutluk 1997, Lanzkowsky 2000).

1.10.2.2. Klodronat;

İkinci jenerasyon bir bifosfonat olup etki gücü etidronatla aminobifosfonatlar arasındadır. Klodronik asit, diklorometilen bifosfonattan oluşur (Plosker 1994). Klodronat, hücrelerdeki hidrolize edilemeyen ATP analogları içine girer. Daha güçlü antirezorptif aminoalkil bifosfonatlar metabolize olmaz. In vitro olarak klodronat, aktif makrofajlardan proinflamatuvar sitokin ve nitrik oksit sekresyonunu inhibe eder. Kemik rezorpsiyonunu etkili şekilde inhibe eder. Pamidronatın tersine i.v. uygulama yanında oral verilebilir. Hiperkalsemi tedavisinde klodronat pamidronattan sonra önerilir (Vinholes 1997). Kemik rezorpsiyon suprese edici etkisi tedavi süresince devam eder. Oral uygulamayla, osteolitik kemik hastalıklarının komplikasyonlarını azaltmaktadır (Kanis 1997).

1.10.2.3. Tiludronat (chloro–4-phenyl-thiomethylene-bisfosfanat);

İkinci jenerasyon bifosfonat olup, osteoblastlarda IL-6 sentezini inhibe eder (Tokuda et al 1998). Tiludronat kemik mineralizasyon ve göçünü bozmadan kemik rezorpsiyonunu inhibe eder (Bonjour 1995).

1.10.3. Üçüncü Kuşak Bifosfonatlar

1.10.3.1. Ibandronate (İbandronik asit)

Üçüncü jenerasyon, oldukça güçlü bir bifosfonat olup, diğer bifosfonatlara göre daha düşük dozlarda kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir ve aktif dozlarda kemik mineralizasyonunu bozmaz. Hayvan çalışmalarında, ibandronate; etidronate, klodronat, pamidronat ve alendronatdan daha güçlü olduğu ve 10 mikrogram/kg/gün gibi yüksek dozlarda kemik formasyonunu inhibe ettiği

gösterilmiştir (Lalla 1998). Malignensi hiperkalsemisinde, kemik metastazlarının önlenmesinde yararı bulunmuştur (Dooley 1999). Malignensi hiperkalsemisinde 2 saatlik tek infüzyon olarak 2–4 mg ibandronate oldukça etkili bulunmuştur (Fleisch 1997). Pecherstorfer ve ark. (1996)’ları malignensi hiperkalsemisinde pamidronat ve klodronatla alınan sonuçlara benzer sonuç elde etmek için, 2mg/doz Ibandronate’ın yeterli olduğunu vurgulamıştır.

1.10.3.2. Alendronate, (4-amino-1-hydroxybutylidene1,1-bisfosfonat)

Diğer bifosfonatlar gibi alendronat kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanır. Tercihen kemik rezorpsiyonu olan yüzeylere, özellikle aktif osteoklastik rezorbsiyona giden alanlara bağlanıyor gibi görünmektedir. Ayrıca kemik yüzeyinin asidifikasyonu, bağlanmış alendronatın serbest kalmasına yol açar. Osteoklastların kendileri kemiği rezorbe etmek için oldukça yüksek asidik bir mikroçevre oluşturduklarından, osteoklastların altında bulunan herhangi bir alendronat molekülünün serbest kaldığı ve hücrelerin içine alındığı düşünülebilir. Bu osteoklast morfolojisinde tırtırlı kenar kaybı ile birlikte değişikliklere yol açar ki bu da onların kemiği daha fazla rezorbe etme yeteneğini engeller. Alendronat, osteoklastik aktivite artmasına bağlı kemik rezorpsiyonunun, selektif inhibitörüdür (Arden-Cordone 1997).

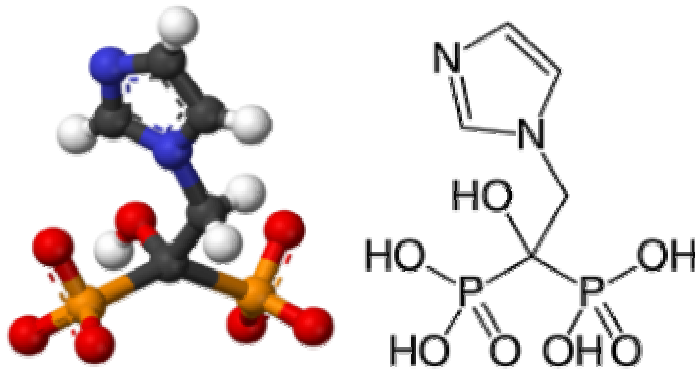
1.10.3.3. İncadronat

Aminobifosfonatlardan olup, adjuvan artritte sadece kemik destrüksiyonunu inhibe etmez; aynı zamanda osteoklast sayısını azaltır ve kemik inflamasyonunu süprese eder. Bu amaçla, romatoid artritli hastalarda kemik inflamasyon ve kemik destrüksiyonunun profilaktik tedavisinde kullanılmaktadır (Haspolat ve ark. 2002).

1.10.3.4. Zolendronat (Zoledronik asit)

Üçüncü jenerasyon, imidazol halkası, heterosiklik nitrojen içeren bir bifosfonattır. İmidazol halkası, iki adet nitrojen grubu barındırır. Bu yapısı ile diğer bifosfanatlardan ayrılır ve muhtemelen diğerlerinden farklı etkiye sahip olması bu

yapıya borçludur. Beyaz bir kristal toz şeklinde olup 290,1 gr molekül ağırlığındadır. Suda ve sodyum hidroksit solüsyonlarında çözünme özelliğine sahiptir. Zoledronat infüzyon solüsyonu için üretilen flakon, 4.264 mg zoledronik aside eşdeğer inaktif bileşiğinde 4 mg zoledronat (anhidro), hacim yapıcı ajan, sodyum sitrat ve tamponlayıcı ajan içermektedir. Genel olarak bifosfonatlar için öngörülen osteoklast inhibisyonu ve dolayısı ile kemik rezorpsiyonu etkisi zoledronik asit için de geçerlidir. Hayvan çalışmalarında pamidronattan 850 kat daha güçlüdür (Pecherstorfer M 1996). Renal tolerabilite ise pamidronattan üç kat daha iyidir. Mineralizasyon üzerinde etkisinin olmaması, östrojen eksikliğinin yaptığı değişiklikleri engellemesi de önemlidir (Green 2000). Kemik iliği stromal hücreleri, kemik rezorpsiyonunu başlatan major metalloproteinazı (MMP-I) yapar, IL-I beta ise bunun üst regülasyonunu sağlar. Zoledronat bu işlemleri inhibe etmektedir (Derenne 2000). Zoledronat'ın bir miktar direkt anti-kanser aktivitesi ve malign kemik hastalıklarında kullanıma potansiyeli vardır. Kemik metastazlarında Faz I ve Faz II çalışmalar tamamlanmıştır (Body 1999). Faz III çalışmalarda; osteolitik, osteoblastik lezyonlu kemik metastazlarının tedavisinde emniyetli ve etkin bulunmuştur (Coleman 1999,). Zoledronatta, pamidronata göre daha hızlı etki, kalsiyumu daha çabuk normalleştirme, daha uzun süreli relapsız dönem görülmektedir (Body 1999, Haspolat ve ark. 2002).



Şekil 7: Zoledronik Asit kimyasal yapı (Wikipedia 2008)

1.10.3.4.1. Zoledronik asitin yan etkileri

- 1- Enjeksiyon yapılan bölgede şişlik ve kızarıklık
- 2- Kızarmış, şişmiş göz bulgusu
- 3- Kabızlık
- 4- Mide şişkinliği

- 5- İshal
- 6- İştah kaybı
- 7- Kilo kaybı
- 8-Mide yanması
- 9- Yutkunma zorluğu
- 10-Ağız yarası
- 11- Vücut ağrıları
- 12- Aşırı yorgunluk
- 13- Ajitasyon
- 14- Uykuya dalma zorluğu veya devamlı uyku hali
- 15- Saç kaybı (medline plus drug information 2008)

Dental implantoloji, diş hekimliğinin üzerinde en çok araştırma yapılan konularından biri olmakla beraber, kemik kalitesinin yeterli olmadığı durumlarda implant başarısını arttırmayı ve bilinen iyileşme süresini kısaltmayı hedefleyen çalışmalar, konuyla ilgili araştırmalar içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu amaçla dental implantların makro ve mikro yapısını geliştirmeyi hedefleyen yeni teknolojiler ile titanyum metalinin biyouyumluluğunun artırılmasının (Dan-Jae ve ark 2006) yanı sıra kemik iyileşmesini hızlandıracak biyokimyasalların kullanımı ile implant kemik ara yüzünün iyileşme hızı ve kalitesi arttırılmaya çalışılmaktadır (Davies 1998, Cochran 1999, Jansen ve ark 2000, Ong ve Chan 2000, Ong ve ark 2002, Caulier ve ark 1997, Jin-Woo ve ark 2007).

Günümüzde malign hiperkalsemi ve osteoporoz tedavisinde yaygın bir biçimde kullanılan, pirofosfatların sentetik analogları olan bifosfonatlar, kemikte hidroksiapatite bağlanıp, pirofosfatazların etkisine direnç oluşturarak kemik yıkımını azaltırlar. Ayrıca osteoklastların ana hücreden diferansiyasyonunu azaltarak osteoklastik aktiviteyi baskılamaktadırlar (Watts ve ark 1998). Kemik resorpsiyonunu azaltarak, kemik devinimini değiştirdiği bilinen ve kemik kalitesini arttırdığı iddia edilen bifosfonatların, dental implantolojiye uygulanabilirliği günümüzün ilgi alanlarından birisidir. İmplantın yerleştirildiği bölgedeki yeni oluşan kemik alanının kalitesinin arttırılabilmesi ve buna bağlı olarak daha hızlı osteointegrasyon sağlanması, implant başarısı için oldukça önemlidir (Ellingsen ve ark 2000).

Bu çalışmada, bilinen en güçlü bifosfanat bileşiği olan zoledronik asidin, tavşan tibiasına uygulanan titanyum implantların osteointegrasyonuna etkisinin dansitometrik ve histomorfometrik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney hayvanları

Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinin etik kurulundan onay alınmıştır.

Bu deneysel çalışmada 8 aylık, tamamı erkek ve ağırlıkları 3.4 ile 3.9 kg arasında değişen (ortalama ağırlık; $3.7 \text{ kg} \pm 0.23$) 12 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Çalışmada kullanılan hayvanlar veteriner hekim tarafından kontrol edildi ve genel sağlık durumlarının normal olduğuna dair onay alındı. Tavşanlar kontrol ve deney olmak üzere rastgele iki eşit gruba ayrıldı.

Çalışmada ticari saf titanyumdan özel olarak üretilmiş implantlar ve bunları uygulamak için yine özel olarak üretilmiş uygulama seti kullanıldı. Implantlar 3 mm çapında, 5 mm uzunluğunda ve vida formundaydı. Implantlara özel bir pürüzlendirme işlemi yapılmaksızın tornalanmış yüzeye sahip olarak kullanıldı. Implantlar Piattelli A ve ark. (2003)larının tanımladığı dekontaminasyon prosedürü (ASTM F 86-68) kullanılarak temizlendi. Buna göre, 15 dakika boyunca distile su, 15 dakika boyunca % 10'luk fosforik asit (H_3PO_4), tekrar 15 dakika distile su, 15 dakika % 70'lik nitrik asitte (HNO_3) ve daha sonra 15 dakika distile suda olmak üzere ultrasonik banyoda tutuldu. Bu işlemin ardından implantlar kurutularak paketlenildi ve otoklav ile sterilize edildi.

Uygulama seti çapı 1,5mm olan bir adet rond frez, çapı 2 mm olan başlangıç frezi, çapı 2.5 olan final frez, yiv açıcı ve torklu tornavidan oluşmaktaydı (Resim 8).

2.2. Cerrahi yöntem:

Deney hayvanlarında, kas içine yapılan 35 mg/kg ketamin® (Ketalar, Eczacıbaşı) ve 8 mg/kg Rompun® (Ksilazin hidroklorür, Bayer) enjeksiyonu ile genel anestezi sağlandı. Cerrahi işlem öncesi sağ kulakları tıraş edilen ve cilt dezenfektanıyla temizlenen hayvanlara kulak ven yolu açıldı (resim 7a). Tavşanların sağ ve sol tibia anterior üçgen bölgesi tıraş edilerek tibial metafiz cerrahi prosedürlere uygun olarak hazırlandı (resim 7b). Yeterli uzunlukta cilt insizyonu yapıldı cilt altı dokular künt ve keskin diseksiyonla geçilerek kemik açığa çıkarıldı (resim 7c). Salin solüsyonu irrigasyonu altında özel frezlerle tibial metafize implant yuvaları açıldı (resim 7d). Yiv açma işleminin ardından her bir tibiaya 2 adet olacak şekilde bir hayvana toplam 4 adet implant, torklu tornavida (resim 7e) ile 5 Nm tork uygulanarak yerleştirildi. (resim 7f). Cerrahi sahalar 4/0 vikril sütür materyaliyle periost ve cilt olmak üzere primer olarak kapatıldı (resim 7g).

Cerrahi işlem sırasında deney grubuna kulak veni yoluyla 0,1 mg/kg zoledronik asit (Zometa®, Novartis) 15 ml serum fizyolojik ile dilüe edildikten sonra 15 dakika içerisinde perfüze edildi (resim 7b) verildi. Kontrol grubuna ise aynı miktarda ve aynı şekilde salin solüsyonu verildi. Hayvanlara postoperatif antibiyotik olarak 5 gün boyunca günde 2 defa olmak üzere kas içi penisilin G enjeksiyonu yapıldı ve analjezik olarak Contromal® (Abdi İbrahim) damla verildi.

Her iki gruptaki hayvanların yarısı 14. günde ve diğer yarısı ise 28. günde değerlendirilmek üzere yüksek dozda i.v. sodyum pentotal verilerek sakrifiye edildi. Tavşanlardan çıkarılan implantları içeren alt ekstremité örnekleri % 10'luk tamponlu formaldehit solüsyonuna koyuldu.



a

b



c

d

e



f

g

Resim 7

Resim 7: Tavşan modeli üzerinde yapılan cerrahi işlem basamakları

a) Kulak bölgesinden İV damar yolu açılan deney hayvanı, b) Perfüzyatör, c) Cerrahi disipline uygun olarak hazırlanan tibial metafiz bölgesi, d) Cilt ve cilt altı

dokular geçilerek kemiğe ulaşılması, e) Tibial anterior üçgende hazırlanan implat yuvaları, f) Tibial metafize yerleştirilmiş implantlar, g) Cerrahi yaranın 4/0 vikril suture materyaliyle periost ve cilt olmak üzere primer olarak kapatılması



Resim 8: Çalışmada kullanılan implantlar ve frezler



Resim 9: Torklu tornavida (RTD60CN tohnichi® tork Rotary Slip and Adjustable Torque Driver)

2.3. Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi:

Dansitometrik değerlendirme Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na ait DEXA (HOLOGIC® QDR 4500C Acclaim Series Elite

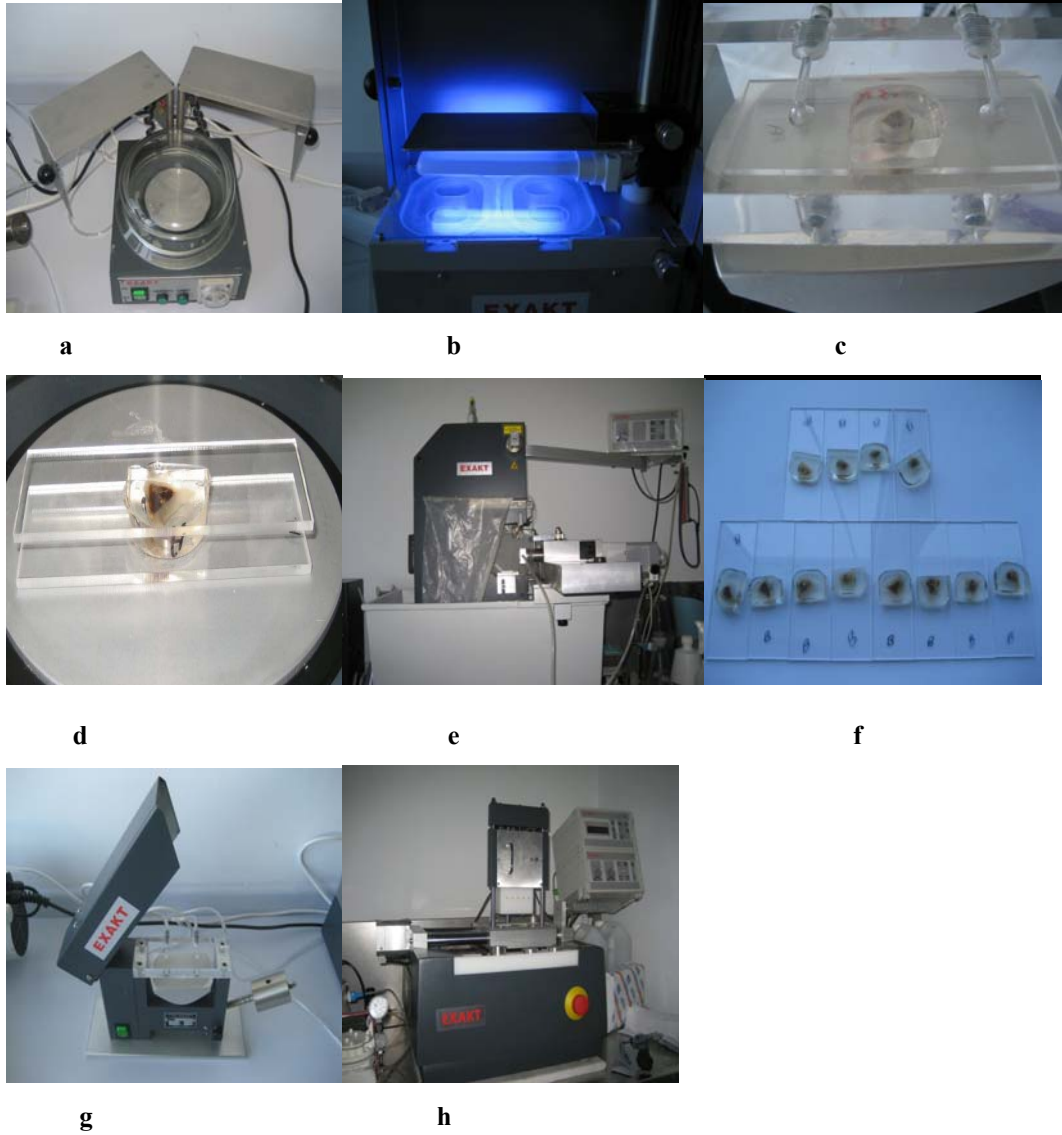
S/N:49458) cihazında, Version 12,3 paket yazılımını kullanılarak yapıldı. İncelemelerde küçük hayvan programı ve ultra yüksek çözünürlük modu kullanıldı. Değerlendirmede iki implant arasında kalan alan kullanıldı ve kemik mineral içeriği (KMİ) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) verileri kaydedildi (Resim 10).



Resim 10: Dansitometrik ölçüm yapılan alan.

2.4. Nondekalsifiye Histomorfometrik Değerlendirme :

Histomorfometrik inceleme Çukurova Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. İmplantların yerleştirildiği sağ ve sol tibialara ait doku örnekleri dehidratasyon için vakum altında %70-%99 aralığında değişen alkol serilerinde tutuldu. Dehidrate olan örnekler, dekalsifikasyon işlemi yapılmadan metilmetakrilate reçinesinde vakum altında (resim 11a) (Technovit 7200 VLC; heraus Kulzer GmbH and Co. KG, Werheim, Germany) bekletildikten sonra Exact polimerizasyon ünitesinde (resim 11b) blok halinde sertleştirildi.

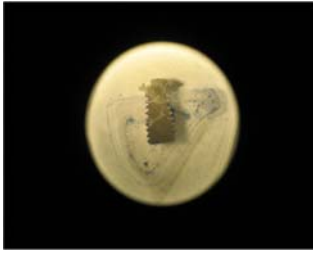


Resim 11

Resim 11: Nondekalsifiye histomorfometride kullanılan cihazlar ve örneklerin kesilmesi a)Exact vacumlu örnek hazırlama ünitesi, b) Exact blok hazırlama polimerizasyon ünitesi, c-d) Bloklanan örneklerin iki yüzeyde lam ile yapıştırılmış görüntüsü,e) Exact kesme ünitesi, f) Blok halinde hazırlanan örneklerin ortadan kesilmiş görüntüsü, g) Exact baskılı yapıştırma ünitesi, h) Exact mikroparalel zımpara ünitesi

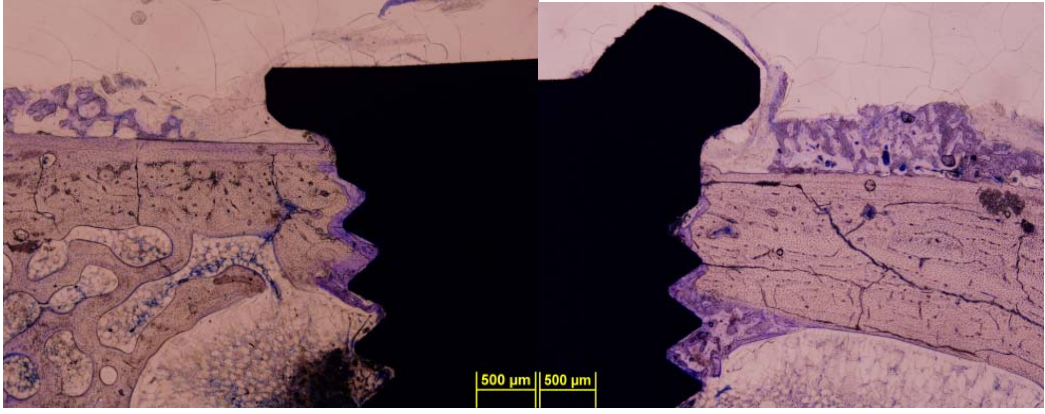
Blok olarak hazırlanan örneklerin (resim 11c-11d) her iki tarafına birer adet pleksiglas lam özel bir yapıştırıcı (7210 VLC heraus Kulzer GmbH and Co. KG, Werheim, Germany) yardımıyla, Exact baskılı yapıştırma ünitesinde (exact adhesive press) (resim 11c-11g) 30 dakika boyunca baskı altında yapıştırıldı. Lamlanmış örnekler su soğutmalı Exact kesme cihazına (resim 11c) (Exakt cutting

unit, Exakt 300 CL, Exakt Apparaturbau, Norderstad, Germany) transfer edildi. Örnekler (resim 11f) implantların merkezinden geçecek şekilde boylamasına kesildi. Kesilmiş yüzeyler mikro paralel zımpara sistemi (resim 11h) (Exact 400 CS, Exact grinding unit) ile 320-4000 gren arasında değişen büyük grenden küçük gren numarasına sahip ıslak zımpara ile düzeltilti. Düzeltilmiş yüzeyler pleksiglas lamlara tekrar baskı altında yapıştırıldı. Bu işlemten sonra herbir parçanın düzeltilmiş yüzeyinden yaklaşık 200 µm lateralinden tekrar kesme işlemi yapılarak paralel kesitler alındı. ve bu yeni elde edilen yüzeyler yukarıda anlatıldığı şekilde zımparalanarak düzeltilti. Zımparalama işlemini takiben 50 µm'lik kalınlığında (resim 12) histomorfometrik analiz yapılacak örnekler elde edilmiş oldu.

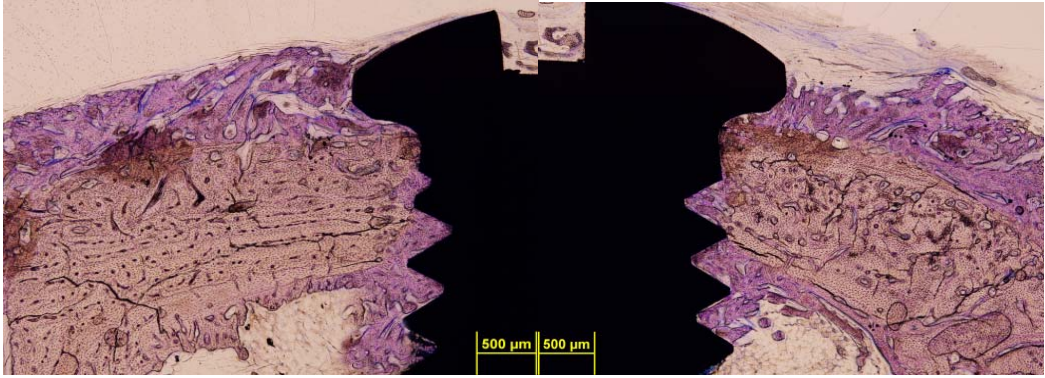


Resim 12 (50 µm kalınlığındaki histolojik kesit)

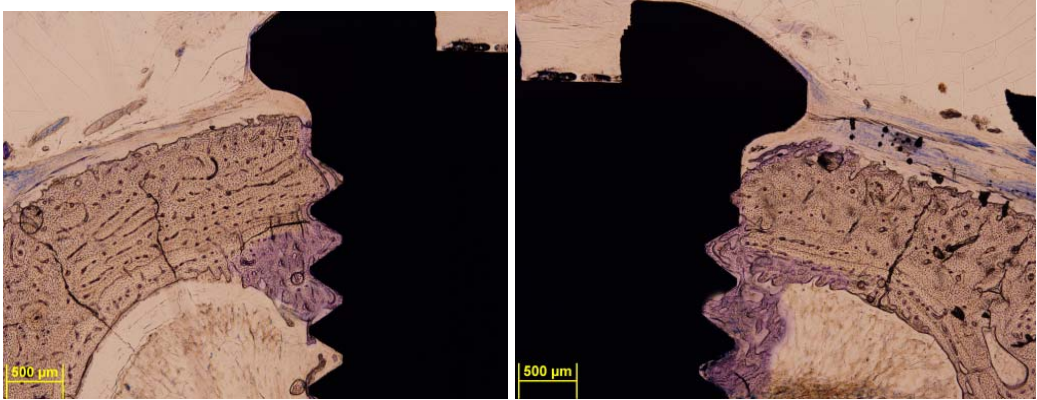
Örnekler (resim 12) % 10 H₂O₂ ile 5 dakika süre ile işleme tabi tutulduktan sonra su ile yıkandı ve silinerek kurutuldu. Toluidine mavisi ile 20 dakika süre boyandı daha sonra yıkanarak kurutuldu ve lameller 7200 VLC akrilik reçine ile örneklerin üzerlerine örtüldü ve lameller ve örnekler arasında hava kabarcığı kalmaması için Exact baskılı yapıştırma cihazında yapıştırıldı. (resim 11g) Boyama işleminin ardından ışık mikroskobu yardımıyla resimleri çekilerek digital kamerayla (Olympus BX50, Olympus Optical Co. Ltd. Tokyo, Japan) bilgisayara aktarıldı (Resim 13,14,15,16,17). IMAGEJ 1.4 (image processing and analysis in java freeware) bilgisayar programında (Resim 19) histomorfometrik analiz yapıldı.



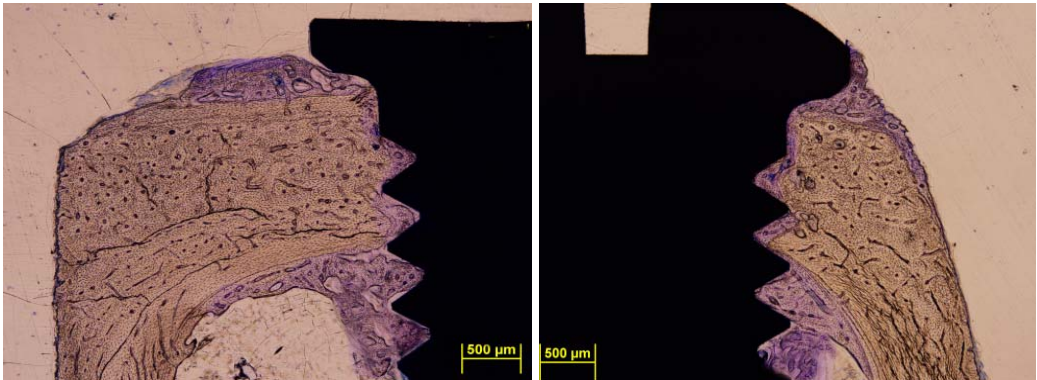
Resim 13: Kontrol grubu iki haftalık dijital görüntüleri



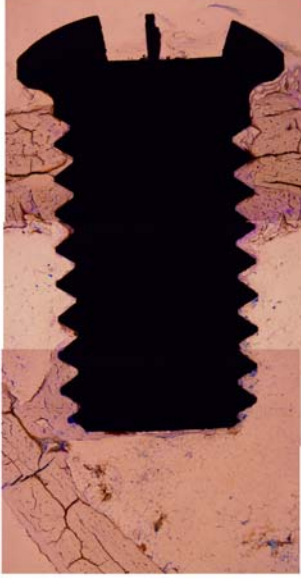
Resim 14: Kontrol grubu dört haftalık dijital görüntüsü



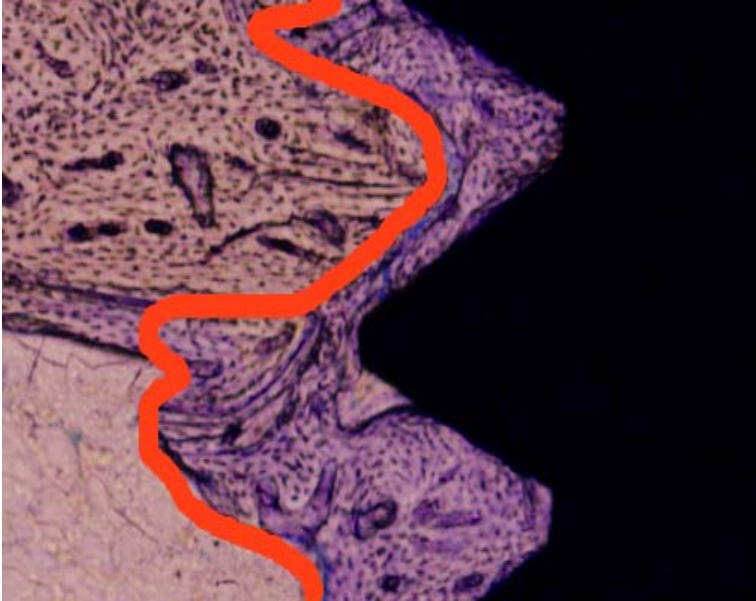
Resim 15: Deney grubu iki haftalık dijital görüntüsü



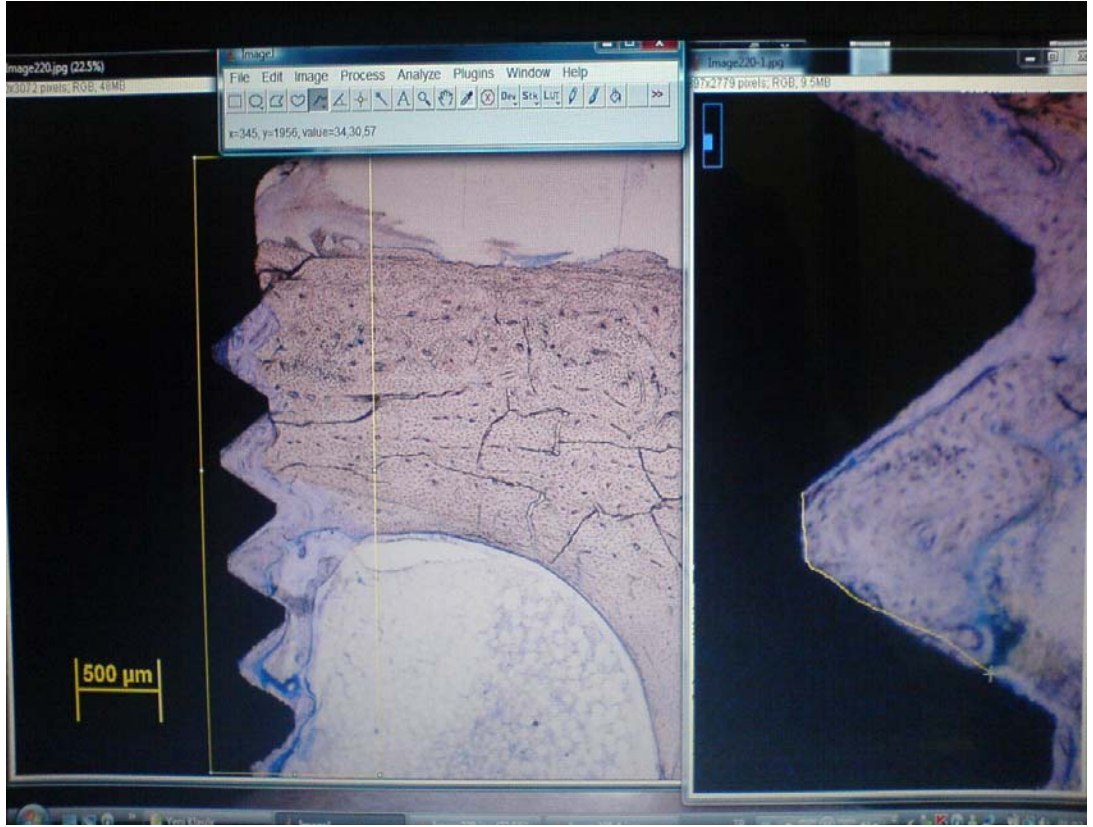
Resim 16: Deney grubu dört haftalık dijital görüntüsü



Resim 17: Histolojik kesitlerin dijital görüntülerinin birleştirilmiş hali



Resim 18: Yeni kemik bölgesinin toluidin mavisiyle boyanması



Resim 19: Image J yazılımında histolojik kesitlerin incelenmesi

Bütün örneklerde sadece implantların lateral yüzleri değerlendirildi. İmplantların apikal bölgeleri uygulama sırasında optimum kavite derinliğinin sağlanamayacağı düşüncesiyle değerlendirme dışında bırakıldı. Nondekalsifiye yöntemle elde edilen 96 adet preparat 40 x büyültme kullanılarak ışık mikroskopunda yüksek çözünürlüğe sahip dijital görüntü haline getirildi örnekler ImageJ (freeware, public domain software) bilgisayar yazılımı kullanılarak μm bazında kalibrasyon ayarı yapılarak implantın yiv tepelerinden 0.5 mm (500 μ) uzaklık dahilinde ölçüm yapıldı. Herbir implantta yeni oluşan kemik ve eski kemik miktarı belirlendi aşağıdaki formül kullanılarak yeni kemik oluşum yüzdesi hesaplandı

Yeni oluşan kemik alanı yüzdesi hesaplanması için kullanılan formülasyon (Colmanetti ve ark 2004).

$$\frac{\sum \text{Toplam yeni oluşan kemik alanı} \times 100 \text{ (}\mu\text{m}^2\text{)}}{\sum \text{Toplam yeni oluşan kemik alanı} + \text{eski kemik alanı miktarı (}\mu\text{m}^2\text{)}}$$

Ayrıca kemik kontaktı değerleri (Fröjd ve ark 2008) ölçülmesinde kullanılan formülasyon: hesaplanan implant kemik kontaktı miktarının total implant boyutuna bölünüp 100 katı alınarak hesaplandı

$$\frac{\sum \text{Toplam kemik implant teması} \times 100 \text{ (}\mu\text{m)}}{\sum \text{Toplam implant boyutu (}\mu\text{m)}}$$

2.5. İstatistiksel Yöntem:

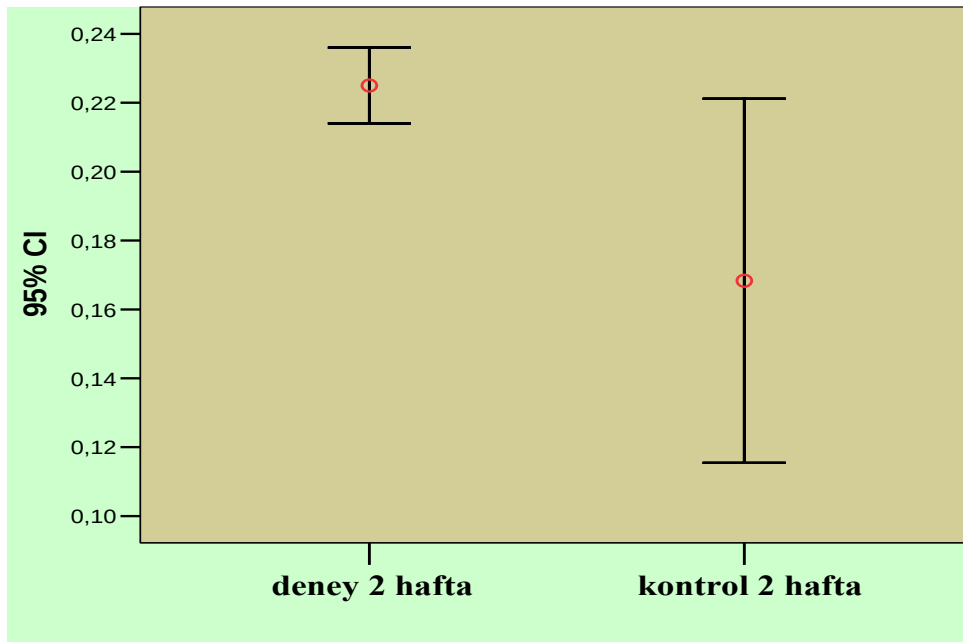
Dexa ile elde edilen KMI ve KMY ölçüm değerleri ve non dekalsifiye ölçüm değerleri SPSS (ver.13) istatistik programında değerlendirildi Mann-Whitney U testi yapılarak %95 güven aralığında değerlendirildi.

3. BULGULAR

Kontrol ve deney grubunda bulunan tavşanlar komplikasyonsuz olarak iyileşti.

3.1. Kemik dansitometrisi bulguları

İki implant aralığındaki kontrol ve deney grubu bulguları karşılaştırıldığında zoledronic asit uygulanan iki haftalık deney grubunun KMI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. $P=0,012$ $P<0.05$ (% 95 güven aralığı)



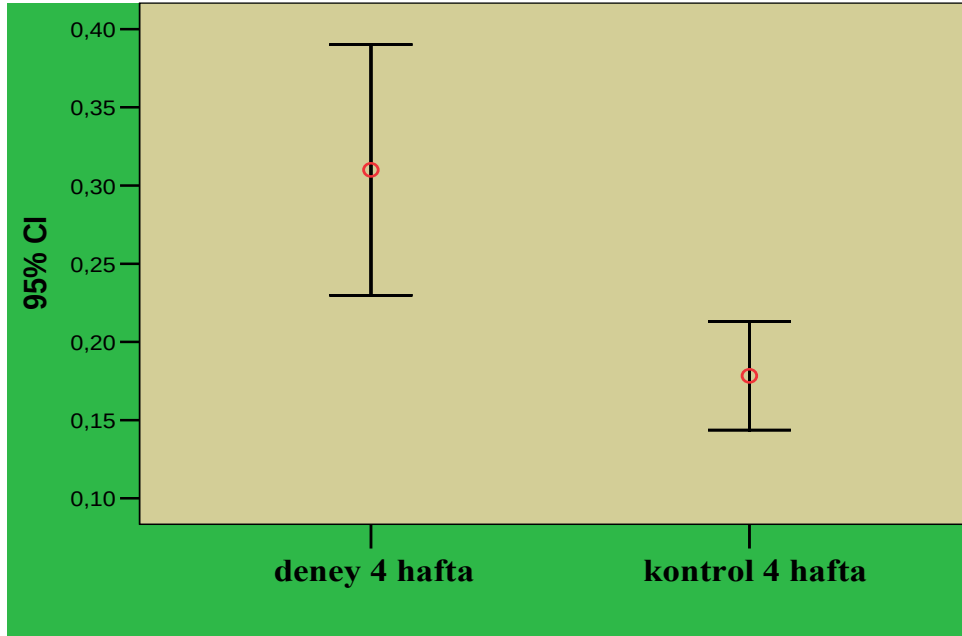
Grafik 1: İki haftalık KMI değerleri grafiği

	N	EK	EB	AO	SS	Yüzde
Kont 2h KMI	6	0,09	0,22	0,1683	0,05037	
Zom 2h KMI	6	0,21	0,24	0,2250	0,01049	%33^

N: Örnek sayısı, EK: En küçük değer, EB: En büyük değer AO: Aritmetik ortalama, SS : Standart sapma, Yüzde : Artış yüzdesi

Tablo 8: İki haftalık KMI değerleri

Kontrol ve deney grubu bulguları karşılaştırıldığında zoledronic asit uygulanan dört haftalık deney grubunun KMİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlemlendi $P=0,004$ $P<0.05$ (% 95 güven aralığı)



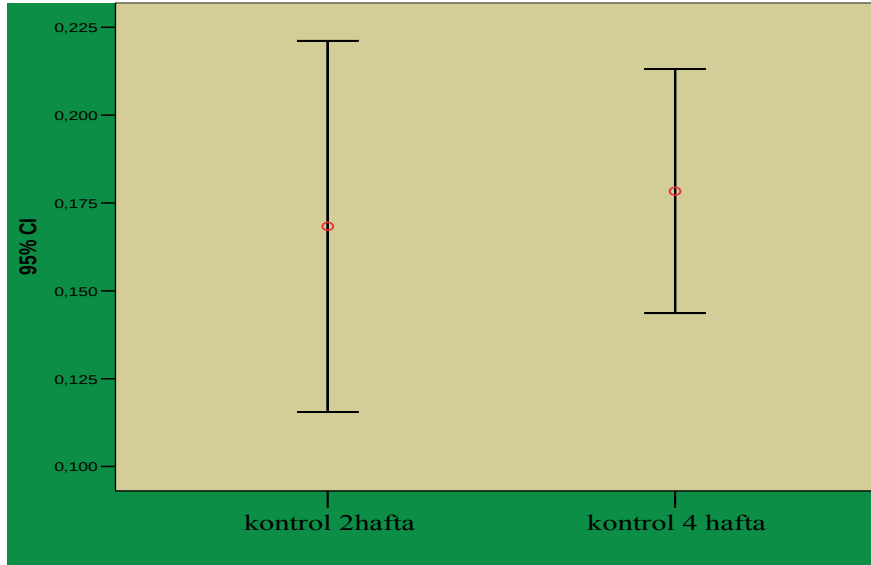
Grafik 2: Dört haftalık KMİ değerleri grafiği

	N	EK	EB	AO	SS	Yüzde
KONT 4h KMİ	6	0,12	0,21	0,1783	0 ,03312	
ZOM 4h KMİ	6	0,22	0,40	0,3100	0,07642	%73^

N: Örnek sayısı, EK: En küçük değer, EB: En büyük değer AO: Aritmetik ortalama, SS : Standart sapma, Yüzde : Artış yüzdesi

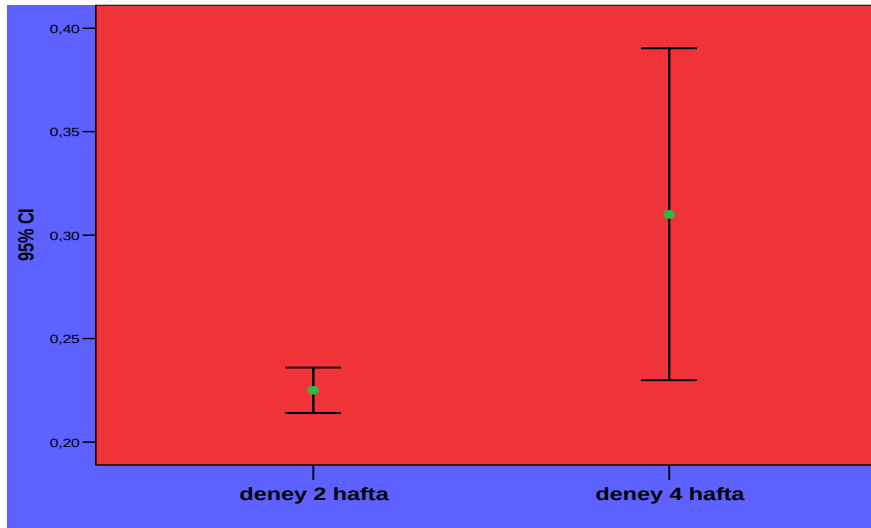
Tablo 9: Dört haftalık KMİ değerleri

Kontrol grubu kendi arasında zamana bağılı olarak karşılaştırıldığında KMI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı olmayan $p=0,936$ % 5 artış tespit edildi.



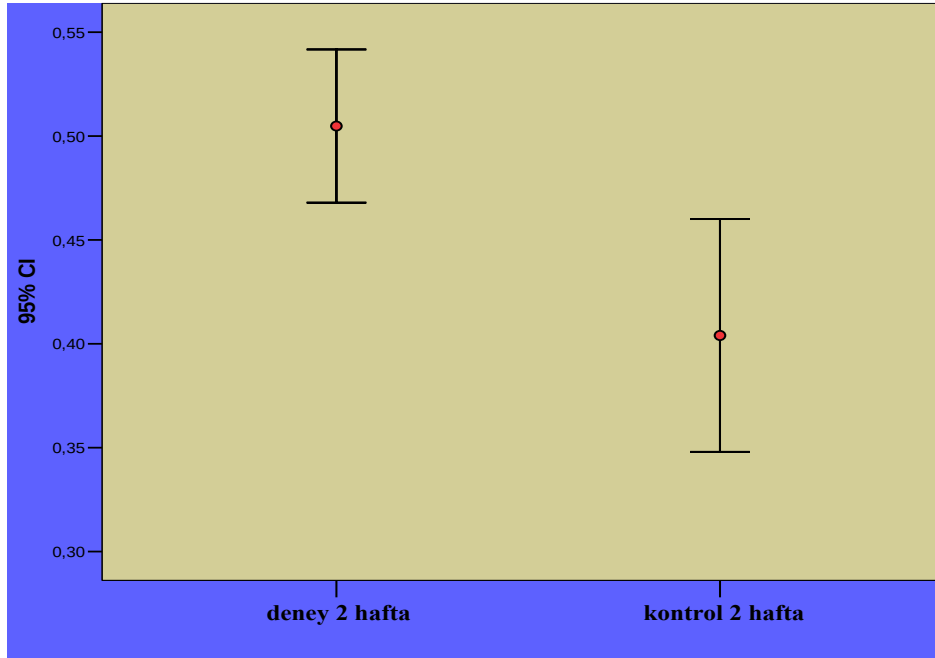
Grafik 3: Zaman bağılı kontrol grubu KMI değerleri grafiği

Deney grubu kendi arasında zamana bağılı olarak karşılaştırıldığında KMI değerleri bakımında istatistiksel olarak anlamlı $p=0,029$ % 37 artış tespit edildi. $P<0.05$



Grafik 4: Zamana bağılı deney grubu KMI değerleri grafiği

Kontrol ve deney grubu bulguları karşılaştırıldığında zoledronic asit uygulanan iki haftalık deney grubunun KMY değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlemlendi. $P=0,004$ $P<0.05$



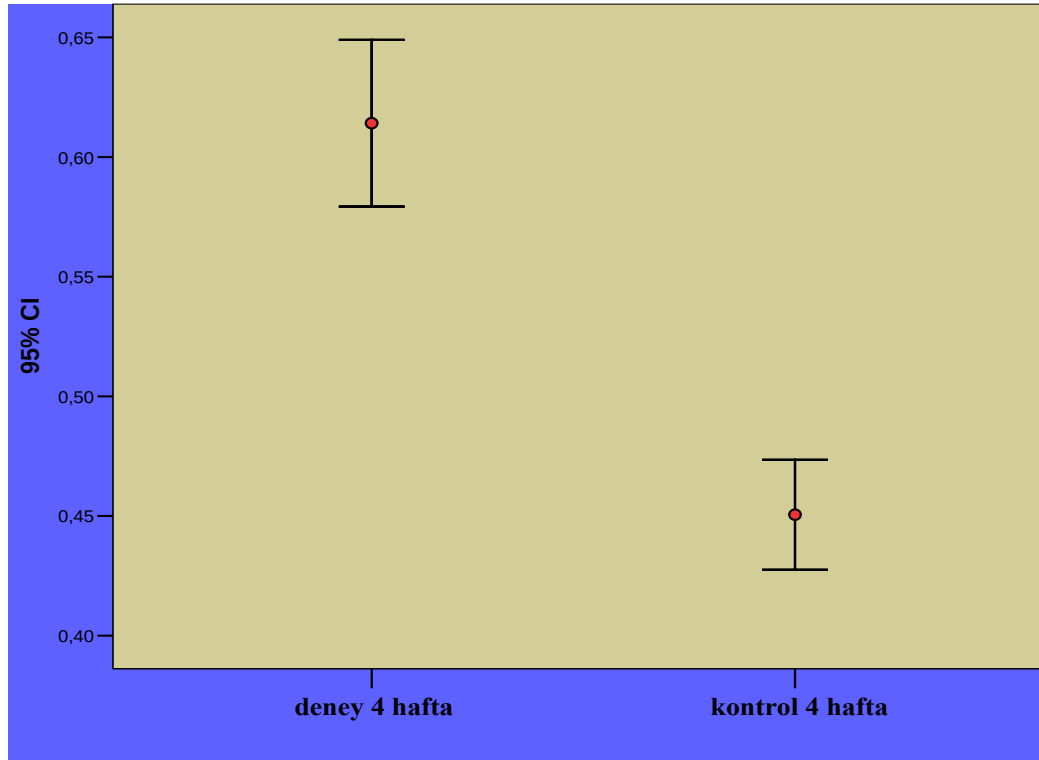
Grafik 5: İki haftalık KMY değerleri grafiği

	N	EK	EB	AO	SS	yüzde
Kont 2h KMY	6	0,33	0,46	0,4040	0,05338	
Zom 2h KMY	6	0,46	0,54	0,5048	0,03513	% 24^

N: Örnek sayısı, EK: En küçük değer, EB: En büyük değer AO: Aritmetik ortalama, SS : Standart sapma, Yüzde : Artış yüzdesi

Tablo 10: İki haftalık KMY değerleri

Kontrol ve deney grubu bulguları karşılaştırıldığında zoledronic asit uygulanan dört haftalık deney grubunun KMY değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlemlendi. $P=0,004$ $P<0.05$



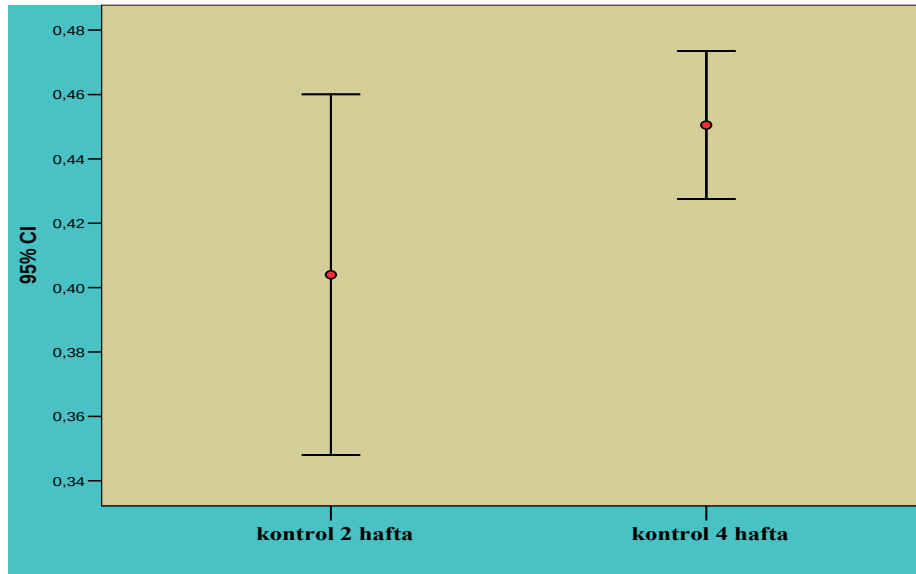
Grafik 6: Dört hafta KMY değerleri grafiği

	N	EK	EB	AO	SS	Yüzde
Kont 4h KMY	6	0,42	0,48	0,4505	0,02189	
Zom 4h KMY	6	0,59	0,66	0,6142	0,03319	%36^

N: Örnek sayısı, EK: En küçük değer, EB: En büyük değer AO: Aritmetik ortalama, SS : Standart sapma, Yüzde : Artış yüzdesi

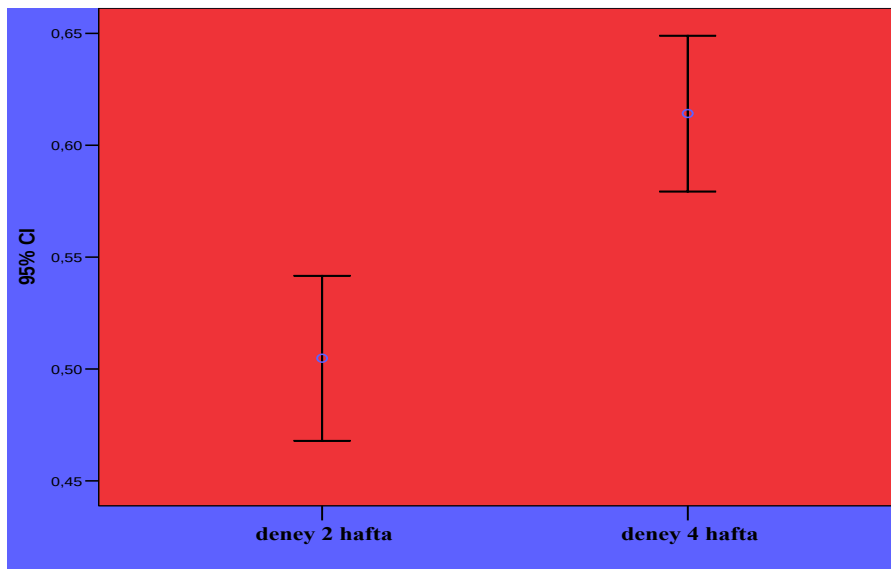
Tablo 11: Dört haftalık KMY değerleri

Kontrol grubu kendi arasında zamana bağılı olarak karşılaştırıldığında KMY değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı olmayan $p=0,092$ % 11 artış tespit edildi.



Grafik 7: Zamana bağılı kontrol grubu grafiği

Deney grubu kendi arasında zaman bağılı olarak karşılaştırıldığında KMY değerleri bakımından istatistiksel olarak yüksek anlamlı $p=0,004$ % 21 artış tespit edildi. $P<0.05$

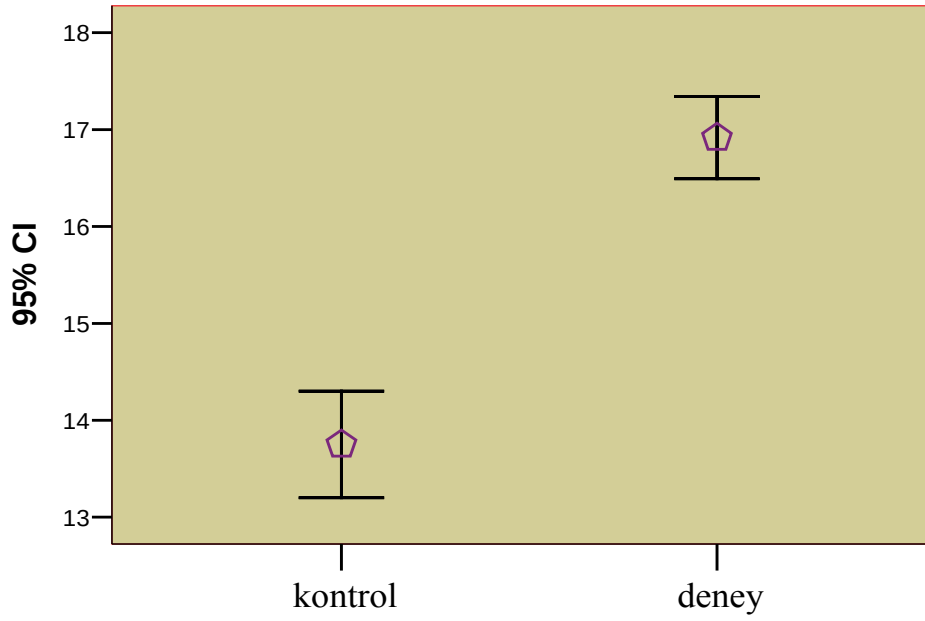


Grafik 8: Zamana bağılı deney grubu grafiği

3.2. Histomorfometrik bulgular

3.2.1. Yeni oluşan kemik miktarı

Kontrol ve deney grubu bulguları karşılaştırıldığında zoledronic asit uygulanan iki haftalık deney grubunun yeni kemik oluşum değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlemlendi. $p < 0.05$



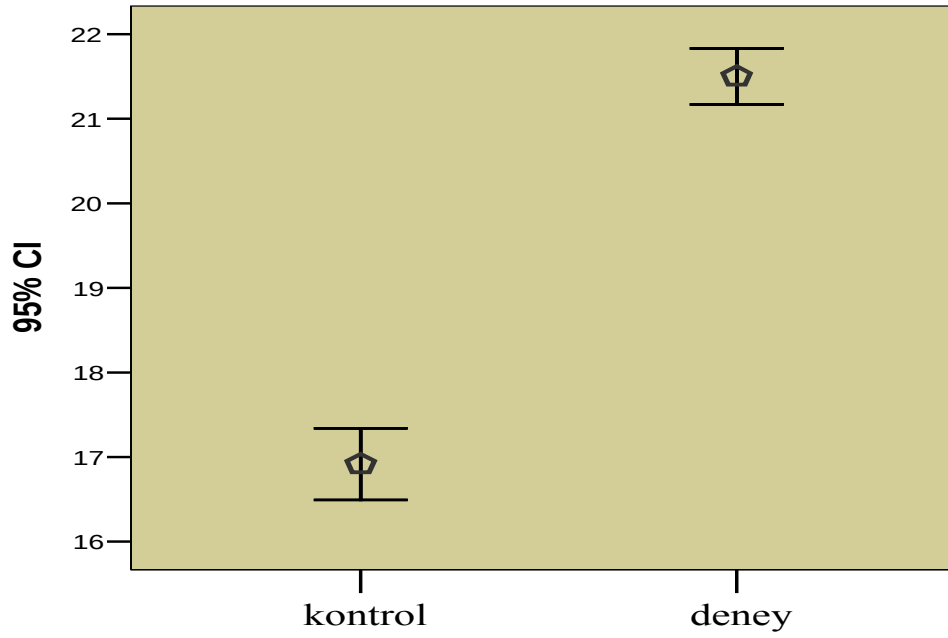
Grafik 9: İki haftalık alan yüzdesi grafiği

	N	AO	SS	EK	EB	YÜZDE
Kontrol	12	13.7500	0,86603	13.00	15.00	
Deney	12	16,9167	0,66856	16.00	18.00	%23^

N : Örnek sayısı, EK: En küçük değer, EB: En büyük değer AO: Aritmetik ortalama, SS : Standart sapma, Yüzde : Artış yüzdesi

Tablo 12: iki haftalık alan yüzdesi

Kontrol ve deney grubu bulguları karşılaştırıldığında zoledronic asit uygulanan dört haftalık deney grubunun yeni kemik oluşum değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu belirlendi . Ayrıca $p<0.05$



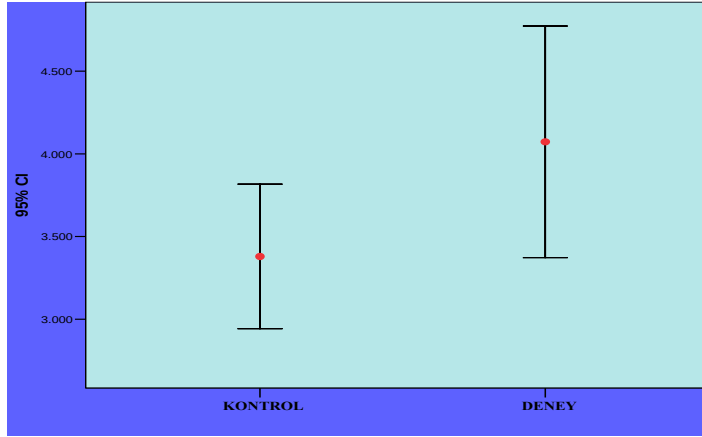
Grafik 10:Dört hafta alan yüzdesi grafiği

	N	AO	SS	EK	EB	YÜZDE
Kontrol	12	16,9167	0,66856	16.00	18.00	
Deney	12	21,5000	0,52223	21,00	22.00	%27^

N: Örnek sayısı, EK: En küçük değer, EB: En büyük değer AO: Aritmetik ortalama, SS : Standart sapma, Yüzde : Artış yüzdesi

Tablo 13: Dört hafta alan yüzdesi

3.2.2. Kemik-implant kontaktı değerleri

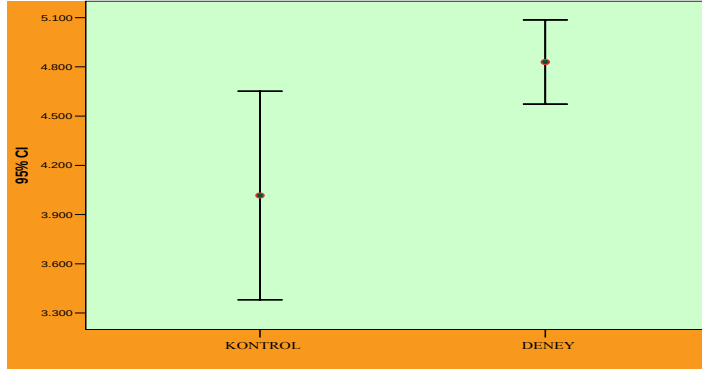


Grafik 11:İki Haftalık Kemik-İmplant Kontaktı Değerleri grafiği
p=0.118

	N	AO	SS	EK	EB	Yüzde
Kontrol	12	19,6142	3,42374	12,56	25,80	
Deney	12	23,0075	6,22717	15,11	33,30	%17 ↑

N: Örnek sayısı, EK: En küçük değer, EB: En büyük değer AO: Aritmetik ortalama, SS : Standart sapma, Yüzde : Artış yüzdesi

Tablo 14: İki Haftalık Kemik-İmplant Kontaktı Değerleri



Grafik 12:Dört Haftalık Kemik-İmplant Kontaktı Değerleri grafiği
p=0.037

	N	AO	SS	EK	EB	Yüzde
Kontrol	12	23,1967	4,95786	17,63	30,18	
Deney	12	27,3808	2,22536	24,67	30,86	%18 ↑

N: Örnek sayısı, EK: En küçük değer, EB: En büyük değer AO: Aritmetik ortalama, SS : Standart sapma, Yüzde : Artış yüzdesi

Tablo 15: Dört Haftalık Kemik-İmplant Kontaktı Değerleri

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Dental implantlar; hastaların kaybettikleri dişlerin rehabilitasyonu için kullanılan, günümüzde biouyumluluğu evrensel olarak kabul görmüş titanium ve türevlerinden imal edilen aygıtlardır (Misch 1999). Dişsiz hastaların rehabilitasyonunda kullanılan birçok geleneksel yöntem; artık yerini her geçen gün popülaritesi artan dental implantlarla yapılan tedavi girişimlerine bırakmıştır (Weigl 2003).

Günümüzde, dental implantoloji ile ilgili oldukça yüksek klinik başarı oranları sunan çok sayıda çalışma vardır. Buna rağmen, halen implantoloji ile ilgili araştırmalar içerisinde, en ilgi çekici konulardan biri osteointegrasyon kalitesini arttırmaktır. Bunun en önemli sebepleri ise, uygulama ile yükleme arasında geçen sürenin uzunluğu ve kemik kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda klinik başarı ile ilgili hala soru işaretlerinin varlığıdır. Literatür incelendiğinde bu amaçla yapılan çalışmaların büyük bir kısmını, implantın şekli ve yiv karakteri gibi makro ve yüzey karakteri gibi mikro özellikleri kapsayan araştırmalar oluşturmaktadır (Lavos-Valereto ve ark. 2001, Bumgardner ve ark 2000, Steigenga ve ark 2003). Makro özelliklerin geliştirilmesindeki temel amaç; uygulama kolaylığı sağlanması ve implantın başlangıç stabilitesinin artırılmasıdır. Mikro özelliklerle ilgili çalışmalarda ise; implant kemik temas yüzeyinin artırılması ve kemik orijinli iyileşme hücrelerinin implant yüzeyine daha hızlı ilerleyebilmesi hedeflenmektedir (Misch 1999).

Yetersiz kemik kalitesine rağmen öngörülebilir iyi bir osseointegrasyon ve daha hızlı iyileşme amacıyla yapılan diğer araştırmalar, genellikle sistemik ya da topikal olarak uygulanan biyolojik ürün ve biyokimyasalları içermektedir. Bu amaçla implantın yüzeyinin hidroksiapatit (HA) ve kalsiyum fosfat (Kummer ve ark 1992, Cook ve ark 1992, Friedman ve ark 1995, Yang ve ark 2003, Maxian ve ark 1994), bioaktif cam ve seramikler (schrooten ve ark 2000), proteinler (Nanci ve ark 1998, Puleo 1995, Puleo 1997) bioaktif polimerler “chitosan” (Martin ve ark 2008) gibi materyallerle kaplanmasının yanısıra implantla birlikte uygulanan trombositten zengin plazma (PRP), melatoninle birlikte fibroblast büyüme faktörü 2(rhFGF-2), rekombinant insan kemik morfogenetik protein 2 (rhBMP-2) ve

bifosfonatlar gibi materyaller kullanılmıştır (Fontana ve ark. 2004, Becker ve ark 2006, Takechi ve ark 2008).

Son dönemlerde maligniteye bağlı hiperkalsemi ve osteoporözün tedavisinde yaygın olarak kullanılan bifosfonatların, dental implantoloji ve ortopedide potansiyel faydalarını değerlendiren çalışmalar literatürde yerini almıştır (Little ve Smith 2003, Chacon ve ark 2006). Yapılan ortopedik çalışmalarda kırık iyileşmesi, uzun kemik distraksiyonlarında kallus kalitesinin ve direncinin arttırılması ve ortopedik implantlarda osteointegrasyon kalitesi üzerine bifosfonatların olumlu etkileri gösterilmiştir (Little ve ark 2003, Bobyn ve ark 2005, Peter ve ark 2005, Wise ve ark 2005, von Knoch ve ark 2005, Tanzer ve ark 2005, Peter ve ark 2006, Jensen ve ark 2007, Lyles ve ark 2007, Giro ve ark 2007, Giro ve ark 2008). Dental implantolojiyle ilgili etkilerini gösteren 8 çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların hepsinde de alendronat kullanılmıştır. Bu çalışmalardan 5 tanesi ratlar üzerinde yapılmış olup, özellikle araştırılan, postmenapozal osteoporözün yol açtığı osteointegrasyon başarısızlığının önüne geçilip geçilemeyeceğidir. Bu çalışmalar göstermiştir ki 50 µg/kg sistemik olarak verilen alendronat peri-implant bölgede radyografik olarak kemik densitesi ve sökme tork değerini belirgin olarak arttırmaktadır (Narai ve ark 2003, Duarte ve ark 2005, Viera ve ark 2008, Giro ve ark 2007, Giro ve ark 2008). Bununla birlikte sistemik olarak alendronat verilen bir başka tavşan çalışmasında ise, altı haftalık implantların sökme tork değerlerinde alendronatın anlamlı bir artış sağlamadığı bulunmuştur (Chacon ve ark 2006). Diğer iki çalışma ise köpekler üzerinde yapılmıştır. Alendronatın implant üzerine kaplanması veya lokal uygulanması yöntemlerini içermektedir. Osteointegrasyon oranlarını pozitif yönde etkilediğini bildirilmiştir (Meraw ve ark. 1999a-1999b).

Günümüzde klinik olarak kullanılan, en potent bifosfonat bileşiği olan zoledronik asidin (Body 1999) intraoperatif tek doz olarak uygulanmasının farklı karakterdeki kemik iyileşme modellerinde olumlu etkileri gösterilmiş olmakla beraber, dental implantların osteointegrasyon kalitesine olan etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışma yoktur. Bununla birlikte ortopedik implantların osseointegrasyonuna olumlu etki sağladığını gösteren 7 çalışma vardır. Çalışmalar da, sunulan çalışmadan farklı olarak; zoledronik asidin kimyasal kaplama materyallerine emdirilerek lokal olarak salınımı sağlanmıştır (Bobyn ve ark

2005, Peter ve ark 2005, Peter ve ark 2006, Wise ve ark 2005, von Knoch ve ark 2005, Tanzer ve ark 2005, Lyles ve ark 2007).

Dental implant araştırmalarında, birçok hayvan modeli kullanılmıştır. Pearce ve ark. (2007) yaptığı bir literatür taramasında, dental implantlarla ilgili deneysel çalışmalarda kullanılan hayvan modellerinin koyun, köpek, domuz, rat ve tavşanlar olduğunu bildirmişlerdir. Tavşanlar kas-iskelet sistemi ile ilgili araştırmaların yaklaşık olarak %35'inde kullanılmıştır (Neyt ve ark 1998). Kullanımının kolaylığı ve büyüklüğünün uygun olması nedeniyle tercih sebebidir. Tavşanlar; 6 hafta kadar kısa zamanda seksüel olgunluğa ve sonrasında kısa zamanda iskeletsel olgunluğa erişirler (Gilsan ve ark 1988). İnsanlarda kemik deviniminin, tavşanlara oranla 3 kat fazla zamanda gerçekleştiği bildirilmiştir (Mish 1999). Tavşanlarda implant yerleştirilmesinde kullanılan alan, tibia anterior üçgendir. Bu bölgeye en az travmayla girişim sağlanabilir ve bölgenin içindeki kemik iliği boşluğu sayesinde iyileşme dinamikleri daha kolay izlenebilir. Bununla beraber, implant çalışmalarında hayvan modeli olarak tavşan kullanıldığında, yerleştirilecek implant sayısı kısıtlanmaktadır. Her tavşan için uluslararası standart, her iki tibia metafiz bölgesine, üçer adet olmak üzere maximum 6 implanttır. Bu sayı diğer kullanılan hayvanlar olan koyun, köpek, keçi ve domuzdaki maximum implant sayının yarısıdır. Kullanılacak implant boyutunun ve sayısının sınırlı olmasına rağmen, tavşan dünya genelinde en popüler deney hayvanıdır.

İnsan ve tavşan kemik kompozisyonu yoğunluğu bakımından farklılıklar literatürde minimal olarak bildirilmiş olup, KMY ve uzun kemik fraktür sertliğinin benzer olduğu rapor edilmiştir (Wang ve ark 1998, Pearce ve ark 2007). Kemik remodelingi bakımından maymun ve bazı kemirgen gibi diğer örneklerle karşılaştırıldığında, tavşanlarda iskeletsel değişiklikler ve kemik devinimi, özellikle haversian sisteminin yeniden şekillenmesi açısından daha hızlıdır (Gilsan ve ark 1988, Newman ve ark 1995, Castaneda ve ark 2006). Kemik implant arayüz gelişimi tavşanlarda, insanlardan 3 kat daha hızlıdır. Tavşanlarda trabeküler kemik kafesi implant yüzeyinde iki haftada oluşur ve yeterli olgunluğa 6 haftada ulaşır. Ayrıca bu sürede yüklemeye karşı direnç sağladığı bildirilmiştir (Mish. 1999).

Sunulan çalışmada, yukarıda bahsi geçen avantajlar göz önüne önüne alınarak, deney modeli olarak tavşan seçilmiştir. Standartlara uygun olarak her iki

tibianın metafizine ikişer adet implant yerleştirilmiştir. İyileşme hızındaki farklılık dikkate alınarak osteointegrasyonun erken ve geç dönem değerlendirilmesine imkan verecek şekilde ikinci ve dördüncü haftada tavşanlar kurban edilmişlerdir.

Günümüzde; biyouyumluluğu evrensel olarak kabul edilmiş olan titanyumun, dental implant materyali olarak kullanımı tartışılmaz bir bilgidir. Kumlama, laser ve benzeri yüzey pürüzlülüğü artırma uygulamalarının, yapılan çalışmalarda osteointegrasyon düzeylerinde olumlu etki sağladığı ve yiv tasarımlarının geliştirilmesiyle implantların yerleştirildiği bölgedeki artan stabilizasyonunun (primer stabilite) dental implantların başarısı için oldukça önemli olduğu ve pozitif etki sağlayacağı vurgulanmaktadır (Wennerberg A ve ark. 1997, Bumgardner ve ark 2000, Lavos-Valereto ve ark. 2001). Mevcut vida formundaki implant sistemleri içerisinde en çok tercih edilen yiv karakteri; standart V tasarımıdır. Bu yiv tasarımına sahip implantlarda, implantın yerleştirilmesi öncesinde yiv açılması ile standart ve ideale yakın bir implant-kemik teması sağlanabilir (Mish 1999, Steigenga ve ark 2003). Yüzey alanının artırılması ile osteointegrasyon hızı ve kalitesi artırılabilmesine rağmen hangi teknoloji kullanılırsa kullanılsın, elde edilen yüzeylerde kesin bir standardizasyondan söz etmek mümkün değildir. Bununla birlikte, bilgisayar destekli torna tezgahında üretilmiş ve ilave pürüzlendirme işlemine tabi tutulmamış dental implantlarda oluşmuş olan yüzeylerin, standart olduğu söylenebilir. Bu nedenle, sunulan çalışmada zoledronik asidin osteointegrasyon düzeyine olan etkisinin daha doğru değerlendirilebilmesine imkan sağlamak için, açılan kaviterlerde implant yerleştirilmesi öncesinde yiv açılmış ve standart V yiv tasarımlı implantlar, torklu tornavida kullanılarak standart tork değerinde yerleştirilmiştir. Sadece tornalama işlemi sırasında oluşan yüzeye sahip implantlar kullanılmıştır.

Zoledronik asidin, hayvan çalışmalarında pamidronattan 850 kat daha güçlü olduğu (Green 2001) $2,5 \times 10^{-1}$ den yüksek konsantrasyonlarda osteoblast proliferasyonunu inhibe ettiği (Coxon ve ark 2000) Ayrıca zoledronik asitin, osteoblastların kemik formasyon aktivitelerini ve differansiasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Reinholz ve ark 2000). Schindeler ve ark (2005) in vitro olarak yaptıkları çalışmalarında kemik yüzeyindeki osteoblastların zoledronik asitten direkt olarak etkilenmediğini bildirmişlerdir. Klinik uygulamada önerilen dozajı; her 3 veya 4 haftada bir 4 mg ilacın 100 ml % 0,9'luk izotonik sodyum klorid veya

% 5'lik dekstroz ile dilüe edilerek intravenöz olarak yaklaşık 15 dakika infizyonu şeklindedir. Zoledronik asidin tekrar doz uygulaması gerekli görüldüğünde, genellikle 28. günde yapılır. Bunun nedeni ilacın plazma konsantrasyonunun 28 gün boyunca aşamalı olarak azalmasıdır (Chen ve ark 2002). İlaç kemiğe tutunduktan sonra, aşamalı olarak salınır ve böbrekler yoluyla atılır. Zoledronik asidin etkinliği; farklı karakterdeki kemik iyileşme modellerinde deneysel ve klinik çalışmalarda incelenmiştir (Pampu ve ark 2006). Zoledronik asit ve etkileri üzerine yapılmış çalışmaların sonuçları, kemik içi dental implantların yerleştirildikten sonraki dönemde implant kemik ara yüzeyinin iyileşme sürecini kısaltabileceğini desteklemektedir.

Ditraksiyon osteogeneziste; rejenerat kalitesini arttırdığı, tavşanların enkontral ve membranöz kemiklerinde gösterilmiş ve diğer bifosfonatlarla kıyaslandığında çok daha düşük dozda çok daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte pamidronatla karşılaştırıldığında, nefrokalsinozis gibi uygulamaya bağlı komplikasyonların ortaya çıkmadığı gösterilmiştir. Bahsi geçen bu çalışmalarda genel uygulama şekli, intraoperatif tek doz 0,1 mg/kg'dır ve oldukça etkin sonuçlar rapor edilmiştir (Little ve ark 2003, Pampu ve ark 2006). Bu çalışmada da intraoperatif tek doz 0.1 mg/kg zoledronik asit uygulamasının, implantlar için bilinen osseointegrasyon süresi için yeterli olacağı düşünülmüş ve ilaca bağlı yan etkilerin en düşük düzeyde tutulması için ilave doza gerek görülmemiştir.

Kemik dansitesinin in vivo ölçümü için; Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA), Single Foton Absorbsiyometri (SPA), Dual Foton Absorbsiyometri (DPA), Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri (SXA), Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT), Digital Image Processing (DIP) ve Radyogrametri gibi bir çok yöntem mevcuttur (Hildebolt 1997). İnvaziv olmayan kemik kütlesi ölçümlerindeki en son yenilik olan Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) tekniği, 1987 yılında geliştirilmiştir. Bu teknik, kemik dansitesi ölçümlerinin “altın standardı” olarak kabul edilmektedir (Horner ve Devlin 1998). Tüm vücudun farklı bölgelerindeki kemik dansitesini hassasiyetle ölçmektedir. DEXA, geniş spektrumlu enerji seviyelerinde foton oluşturabilmek için yüksek stabilitede bir X-ışını tüpü kullanmaktadır. Elde edilen ışın, kemik ile yumuşak dokuyu birbirinden ayırt etmek için çift fotonludur. Teknik, Dual Foton Absorbsiyometri (DPA)' ye benzer, ancak

enerji kaynağı olarak radyoizotop yerine X-ışını tüpünü kullanır. Bu yönü ile SXA'ya benzer ancak ışın dual fotondur. X ışınının küçük çapı ve daha yüksek yoğunluğu, radyoizotoplu sistemlere göre daha yüksek derecede doğruluk, kısa çekim süresi ve yüksek çözünürlük sağlar. DEXA'da çift enerjili ışın demeti kullanıldığı için yumuşak dokunun karmaşık gölge problemi yoktur (Horner ve Devlin 1998). Ölçülen değerler, gr veya gr/cm² olarak verilmektedir. X-ray uygulanmasıyla alınan radyasyon miktarı daha azdır (< 2m Rad) ve daha düşük maliyettedir (Hildebolt ve ark 1997, Lapillonne ve ark 1997, Tezal ve ark 2000, Choel ve ark 2003). Röntgen tüpünden, enerji düzeyleri geniş bir spektrum oluşturan, birbirinden çok farklı enerji düzeylerinde fotonlar salınır. Ayrıca röntgen tüpü, enerji kaynağındaki çok küçük değişikliklerden etkilenir ve buna bağlı olarak fotonların enerji spektrumu değişir (Hildebolt ve ark 1993). Bu dezavantajı ortadan kaldırmak için K-edge filtrasyonu kullanılmaktadır. Fotonu iki farklı enerji seviyesine ayıran bu teknik sayesinde; ışınlar, selektif olarak filtre edilir. Sonuçta sadece iki enerji bandına ait ışınlar (40 ve 140 keV) geçerek, absorpsiyometri için gereken ışın stabilitesi ve DEXA'nın karakteristik dual enerji spektrumu sağlanmış olur (Denissen ve ark 1996, Yalçın 1996, Oyar ve Gülsoy 2003, Çakur 2005, Paksoy 2005).

Bununla birlikte, "Stepwedge" yardımı ile yapılan radyografik ölçümlerde, farklı zamanlarda alınan radyografilerin densitometrik değerlendirilmesinde, standardizasyonun sağlanması gerekir. Özellikle banyo işlemlerinin standardize edilmesi zordur. Bu durum, radyografilerde kemik yoğunluğu değerlerinin saptanmasında farklılıklar oluşturabilir. Bu amaçla ekspozisyon ve banyo işlemleri standardize edilmelidir. Radyografik densite; nesnenin densite kalınlığı, ekspozür süresi, kVp, mA, film ve screen hızı, birinci ve ikinci banyoda bekleme süresi, ışın kaynağı ve film mesafesi gibi faktörlerden etkilenir (Trouerbach 1982, Langland ve ark 1984, Trouerbach ve ark 1984, Preece 1986, Goaz 1987, Curry ve ark 1990, Goaz 1994, Horner 1998, Kutsal 1998, Duce 2002, Paksoy 2005). Bu çalışmada da, densitometrik analiz avantajları göz önüne alınarak DEXA yöntemi kullanılmıştır.

Kemiğin histolojik olarak incelendiği çalışmalar, dekalsifikasyon yapılarak ya da yapılmaksızın gerçekleştirilebilir. Dekalsifiye yöntemde elde edilen preparattan, parafin bloklama yapıp, mikrotomla kesitler alınır; fakat bu teknik kullanıldığında kalsifiye dokular için dezavantajlar ortaya çıkmaktadır. Mineralize

olan dokularla, demineralize olan dokuları ayırmak mümkün değildir. Özellikle osteoid miktarı ölçülemez ve matür-immatür kemik birbirinden ayırt edilemez. “Shrinkage fenomeni” olarak bilinen küçülme, mineralize kemik-kemik iliği arayüzünde yeni oluşan hücrelerin histomorfometrik olarak incelenmesini, olanaksız hale getirmektedir. Dekalsifikasyon işlemi, kemik matrixindeki kalsiyumu yok ettiğinden, kemik hareketlerini incelemek imkansız hale gelmektedir (Cano-Sánchez ve ark 2005). İlk olarak Donath ve Breuner (1982) tarafından geliştirilen nondekalsifiye histomorfometri yöntemi ile bu dezavantajlar ortadan kaldırılabılır ve kesin sonuçlar elde edilebilir. Bununla birlikte özellikle implant çalışmalarında örneklerin kemik dokuyla birlikte metal de içermesi dekalsifiye metotta kesit alınabilmesi için kriyotom gereklidir. Bu; yetersiz değerlendirmenin yanı sıra maliyeti de arttıran bir unsurdur. Bu nedenle bu çalışmada, Donath ve Breuner (1982) tarafından tanımlanmış olan nondekalsifiye histomorfometri yöntemi kullanılmıştır.

Preparat toluidin mavisinin özelliği dokulardaki proteoglukan içeriklerine göre farklı tonda boyanmaya sebep olmasıdır. Özellikle matür ve immatür kemiğin farklı organik içeriklerinden dolayı farklı şekilde boyanmasına sebep olur (Grizon ve ark 2002). Bu yüzden örneklerimizde, yeni oluşan kemik miktarını incelemek için toluidin mavisini kullanılmıştır. Genel olarak bakıldığında aynı örnekler içinde farklı boyanan bölgeler gözlenmiştir. İmplant yüzeyine yakın bölgeler daha fazla boyanmıştır. Uzak bölgeler ise daha az boyanmıştır. Bunun sebebi ise matür ve immatür kemiğin toluidin mavisine farklı tonlarda boyanmasıdır. Histomorfometrik değerlendirmede yeni kemik formasyonunun ve kemik-implant temas miktarının hesaplanmasında, literatürde daha önce yayınlanan ve kabul gören yöntemler kullanılmıştır (Colmanetti ve ark. 2004, Fröjd ve ark 2008). Ayrıca tüm örneklerde osteositlerin kemik bölgesindeki lakünalarda bulunması, cerrahi travmadan etkilenmediğini göstererek yiv açma işlemi uygulandığını ve implant yerleştirilmesi esnasında cerrahi travmanın minimal derecede tutulduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, daha önce ticari saf titanyum ile ilgili yapılan in-vivo çalışmalarla aynı yöndedir (Albrektsson ve ark 1981, Lemons 2004).

Little ve ark. (2003) zoledronik asidin tavşan modeli üzerinde kemik direncini ve osteopeniye olan etkisini analiz etmek amacıyla, 30 tavşan üzerinde tibial bölgede distraksiyon uygulamışlardır. 0.1 mg/kg zoledronik asit uyguladıkları

grupta, 6 haftalık periotta iyileşme bölgesinde minerilizasyonu ve tibial direnci arttırdığını bildirmişlerdir. Pampu ve ark (2006) tavşan mandibulasında zoledronik asidin distraksiyon osteogenezindeki etkilerini araştırmış olduğu kemik iyileşmesi üzerine yapılan bir hayvan çalışmasında, operasyon sırasında 0.1mg/kg zoledronik asit uyguladıkları tavşanlara, yerleştirdikleri distraksiyon aygıtlarının kemik fiksasyonunu sağlayan pinler etrafında ve yeni kemik oluşumu bölgesinde, DEXA yöntemini kullanarak kemik mineral içeriği ve kemik mineral yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir. Aynı ilaç uygulama protokolünün kullanıldığı sunulan çalışmada da, iki implant arasında kalan alanlarda benzer bulgular elde edilmiştir. KMİ ve KMY verilerinde, kontrol grubuyla kıyaslandığında osteointegrasyonun erken döneminde kontrol grubuna göre %33, geç döneminde ise %24 düzeylerinde artışlar tespit edilmiştir. Bununla birlikte, grup içi karşılaştırmada dansitometrik verilerde, zoledronik asit verilen grupta erken ve geç dönem arasında anlamlı düzeyde artış tespit edilmişken, kontrol grubundaki artışın anlamlı olmadığı görülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada farklı bir bifosfonat bileşiği olan alendronatın, rat modelinde kullanılmış dental implant uygulanan bölgede sunulan çalışmaya benzer şekilde dansitometrik verilerde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Giro ve ark. 2008).

Giro ve ark (2007)' nın yapmış olduğu bir çalışmada overektomi yapılarak oseopörötik hale getirilmiş ratlarda östrojen ve sistemik alendronat kullanımının osseointegre titanyum dental implantların sökme tork değerlerine etkisi incelenmiştir. 58 adet dişi wistar ratının tibia metafizine titanyum implant yerleştirilmiştir. Altmış gün sonra hayvanlar kontrol grubu, overektomi yapılmaksızın cerrahi olarak açılıp kapanan (Sham Surgery), overektomi yapılan, overektomi sonrasında hormon tedavisi verilen ve overektomi sonrası subkutan alendronat verilen olmak üzere, rastgele beş gruba bölünmüştür. Kontrol grubu, başlangıç olarak 60 günlük osteointegrasyon süresinin ardından sakrifiye edilmiş, diğer gruplar ise 90 gün sonra sakrifiye edilmiştir. DEXA ile dansitometrik ölçümleri yapıldıktan sonra implantların sökme tork değerleri ölçülmüştür. Overektomi yapılan hayvanlarda kemik mineral dansitesi ve sökme tork değerleri diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Overektomi yapılan ve östrojen verilen grupta dansitometrik ve sökme tork değerlerinin overektomi yapılan gruba göre anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür. Bununla beraber, tüm gruplar arasında en yüksek dansitometrik verilerin ve sökme tork

değerlerinin sistemik olarak alendronat verilen grupta olduğunu bildirmişlerdir. Giro ve ark (2008) bir yıl sonra yayınladıkları bir başka çalışmalarında aynı hayvan modelinde ve dansimetrik analiz dışında aynı metodolojiyi uygulamışlardır. Dansimetrik analiz, radyografik dansitometri ile yapılmıştır. Bu değerlendirme yöntemiyle de aynı bulgulara ulaşmışlardır.

Chacon ve ark (2006)'nın yapmış olduğu bir çalışmada, 20 adet yeni zelandalı tavşanın proximal tibia ve femuruna toplam 79 adet dental implant yerleştirilmiştir. Rastgele seçilen 10 adet tavşana operasyondan bir hafta önce başlanmak üzere 6 hafta boyunca haftalık olarak oral alendronat verilmiş ve hayvanlar kurban edilmiştir. Yerleştirilen implantların sökme tork değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Giro ve ark (2007)'nin çalışmasına göre metodolojik olarak belirgin farklılıklar içeren bu çalışmanın ortaya koyduğu bu durumun muhtemel sebebi, ilacın oral olarak ve daha kısa süre verilmesi ve uygulama şekline göre biyoyararlanımının daha az olması olarak açıklanabilir.

da Paz ve ark (2001)'nin 3 aylık ratlar üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada hayvanlar "Sham Surgery", overektomi yapılmış, overektomi yapılmış ve 6 hafta boyunca subkutan 30 µg /kg 17β estradiol uygulanmış, overektomi yapılmış ve 6 hafta boyunca subkutan 0.1mg /kg dozda alendronat uygulanmış olmak üzere rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Overektomi yapılan grupta kemik mineral dansitesi, trabeküler kemiğin yüksek olduğu bölge olan femurda önemli miktarda düşmüştür. Hem alendronat, hem de 17β-estradiol kullanan overektomize ratlarda kemik mineral dansitesi artmıştır. 17β-estradiol kullanan gruba göre alendronat kullanan grubun daha yüksek kemik mineral dansitesine sahip olduğu izlenmiştir. Histomorfometrik değerlendirmeye göre de distal femur bölgesinde kontrol grubunda trabeküler volümün azaldığı tespit edilmiştir. Diğer iki grupta artmış olmakla birlikte en yüksek değerlere yine alendronat kullanan grupta rastlanmıştır. Alendronatın 17β-estradiolden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Duarte ve ark (2005)'i overektomili ratlar üzerinde yaptığı çalışmasında alendronat ve estradiol uygulamalarının etkilerini zamana bağlı olarak inceleyerek alendronatın östrojen eksikliğinde negatif etkileri kaldırdığını ve estradiolden daha kalıcı pozitif etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.

Viera ve ark (2008)'nın ratlar üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada 32 adet ratı alendronat ve overektomili grup (ALD-OVX), sadece overektomili olan grup (OVX), sadece alendronat verilen grup (ALD), ve diğer grubuda herhangi bir müdahale yapılmayan grup olan kontrol grubu olmak üzere 4 ayrı gruba ayırarak, sol maxiller dişsiz bölgeye mikro vida implant yerleştirmişlerdir. ALD ve ALD-OVX gruplarına haftada 3 kez subkutan alendronat enjeksiyon uygulamış ve alendronat uygulamasından 4 hafta sonra 32 rata implantlar uygulayarak, 0-7-14-28. günlerde radyografi ile ve kaydetmişlerdir. 28. günde sakrifiye ederek. Peri-implant dokuları histolojik incelemeye tabi tutmuşlardır. Radyografik olarak kemik implant ara yüzeyinde kronolojik hesaplama ile kontakt oranlarını belirlemiş, daha sonra radyografik kemik dansitesini mesial, apikal, distal olmak üzere 3 noktada ölçmüşlerdir. ALD- OVX grubu ile OVX grubu karşılaştırarak, 2 haftalık OVX grubunda % 50 implant kaybı oluştuğunu, radyografik inceleme sonucunda OVX grubundaki implantların osteointegre olmadığını, histolojik incelemede ise OVX grubuna oranla ALD-OVX ve ALD gruplarına ait implantlar çevresinde daha fazla kemik oluştuğunu, ayrıca OVX grubunda 2 hafta süreli deneklerde implant kemik kontağında çok şiddetli gerileme, 4 hafta süreli deneklerde anlamlı %13 gerileme gösterdiğini, ALD-OVX grubunda ise OVX grubundan % 50 daha fazla kemik dansitesi oluştuğunu bildirmişlerdir. ALD ve ALD-OVX gruplarının diğer gruplardan daha yüksek radyografik kemik dansitesi oluşturduğunu analiz etmişlerdir. Sonuç olarak alendronatın implant osteointegrasyonunu arttırdığını ve radyografik kemik dansitesi yanında kontakt oranlarını arttırdığını bildirmişlerdir.

Narai ve ark (2003)'nın overektomili ve sham cerrahi uyguladıkları osteoporotik olan ve olmayan 12 aylık ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında overektomi uygulanan grubu alendronat kullanan ve kullanmayan (kontrol) olmak üzere ikiye ayırmışlardır. Sham cerrahi uyguladıkları grublarda karşılaştırmışlardır. Alendronat uygulanan ve overektomili osteoporotik ratlarla, sham cerrahi uygulanan sağlıklı ratlarda istatistiksel olarak farklılık olmadığını implant yerleştirilen osteoporotik ratlarda osteoporöz tedavisi kullanılmasını önermişlerdir.

Meraw ve ark (1999a,1999b) köpekler üzerinde yaptıkları iki çalışma yayınlamışlardır. İlk olarak alendronatın lokal olarak uygulanmasında peri-implant dokularda erken kemik rejenerasyonuna olan etkisini inceleyerek, lokal olarak

uygulanan alendronatın HA kaplı ve tornalanarak parlatılmış titanyum implantlarda önemli miktarda periferik peri-implant kemik artışı sağladığını bildiren araştırmacılar en yüksek etkinin yüzey özelliklerine bağlı olduğunu rapor etmişlerdir. İkinci çalışmalarında ise lokal olarak uygulanan alendronatın erken kemik formasyonunu arttırdığını ve ek olarak tornalanan ve parlatılan yüzeye sahip implantlarda kemik implant kontakını arttırdığını bildirmişlerdir.

Soinnavaara ve ark (2002)'ı, total diz artroplastisi uyguladıkları 19 hasta üzerinde yaptıkları bir yıllık randomize çalışmalarında, 8 hastaya günlük 500 mg kalsiyum ve 10 mg alendronat uygulamışlar, kalan 11 hastaya ise sadece 500 mg kalsiyum vermişlerdir. DEXA yöntemi ile dansitometrik analiz yapmışlar ve sonuç olarak postoperatif protez bölgesinde oral olarak uygulanan alendronatın kemik kaybını önemli derecede azalttığını bildirmişlerdir. Benzer olarak Venesmaa ve ark (2001) 13 hasta üzerinde total kalça artroplastisi sonrası uzun dönem uygulanan 10mg alendronatla birlikte verilen kalsiyumun, protez bölgesinde yapılan DEXA ölçümlerinde dansite artışına sebep olduğunu ve protez çevresi kemik kaybını önemli derecede azalttığını göstermiştir. Nehme ve ark (2003) da aynı protokolle uygulanan alendronatın, total kalça artroplastisi sonrası iki yıllık takipte benzer bulgular ortaya çıkardığını bildirmişlerdir.

Bobyn ve ark (2005)'ları pöröz yapıda tantalyum kullandıkları implantı köpek ulnasına yerleştirmişler ve postoperatif tek doz zoledronik asit uygulamışlardır. Zoledronik asitin yeni kemik oluşumuna olan etkisini, postoperatif salin solusyonu verdikleri kontrol grubuyla karşılaştırarak incelemişlerdir. Deney grubunda 6 haftanın sonunda kontrol grubuna göre %69 oranında daha fazla yeni kemik formasyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Bu etkinin kemik üretimindeki artışla mı yoksa remodelize olan kemiğin baskılanmasıyla mı ortaya çıktığının net olarak belli olmadığını bildirmişlerdir.

Peter ve ark. (2005) total kalça replasmanında peri implant osteolizini azaltma hipoteziyle HA kaplı implantları farklı konsantrasyonlarda zoledronik asit emdirerek rat kondillerine yerleştirmişlerdir. Konsantrasyonlara bağlı olarak, pozitif yönde peri implant kemik dansitesi ve histomorfometrik bulgular ile karşılaşmışlardır. Aynı zamanda mekanik fiksasyonda önemli miktarda artış bulduklarını bildirmişlerdir. Peter ve ark. (2006) bir başka çalışmalarında (0; 0.2;

2.1; 8.5 ve 16 $\mu\text{gr}/\text{implant}$) lokal zoledronat salınımı yapan HA kaplı diz eklem implantlarını, implantasyondan 6 hafta önce overektomi yapılarak osteoporöz sağlanmış ratlarda uygulamış ve histomorfometrik ve biomekanik stabilite testlerine tabi tutmuşlardır. Zoledronate kaplı implantların kemik hacminde ve biomekanik stabilitede artışa önemli derecede katkı sağladığını, özellikle (0.2-8.5 mikrog/implant) aralığında zoledronik asit içeren implantların, mekanik stabilitesinin dikkate değer bir şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Wise ve ark (2005)'ları, total eklem artroplastisindeki periprotetik kemik kaybına zoledronik asit etkisini araştırmışlardır. Köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada düşük doz (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ve yüksek doz (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) uyguladıkları 2 ayrı deney grubu ve salin solüsyonu verdikleri kontrol grubu oluşturmuşlardır. Histolojik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda doza bağlı olarak artan yeni oluşan supperiosteal kemik artışı tespit etmişlerdir. Zoledronik asitin kemik kalitesini ve kantitesini olumlu yönde etkilediğini bildirmişlerdir.

Tanzer ve ark. (2005) köpekler üzerinde yapmış olduğu bir hayvan çalışmasında poröz yapıdaki tantalyum implantları köpek ulnalarına yerleştirmiş ve lokal zoledronat salınımı özelliği kazandırılmış implantların uygulandığı deney grubunu oluşturmuştur. 12 haftalık bekleme süresinden sonra nondekalsifiye yöntemle yapılan incelemede benzer sayıda kemik adacıkları oluştuğunu fakat zoledronate salınımı olan deney grubundaki kemik adacıklarının % 71 farkla daha büyük oluştuğunu bildirmişlerdir.

Lyles ve ark. (2007)'nın kalça kırığı sonrası ölüm ve klinik fraktürlerde zoledronik asitin etkilerini inceledikleri bir çalışmada, 1065 hastaya yıllık tek doz zoledronik asit (5mg), 1062 hastaya plasebo ve tüm hastalara vitamin D ve kalsiyum ilave olarak vermişlerdir. Ortalama 1.9 yıl boyunca takip ettikleri hastalardan zoledronik asit kullanan deney grubunda yeni fraktür oluşma oranının plasebo kullanan kontrol grubuna göre % 35 oranında azaldığını rapor etmişlerdir. Bununla beraber diğer fraktür tiplerinde de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma sağladığını bildirmişlerdir. Deney grubunda ölüm riskinde %28 oranında azalma kaydedilmiştir. Yan etki olarak yüksek ateş, kemik ve kas ağrısı rapor etmişlerdir. Hiçbir vakada çenede nekroz olgusuna rastlamamışlardır. Her iki grupta da renal ve kardiovasküler yan etkilerin benzer oranlarda olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak az miktarda travmayla dahi oluşabilen kalça kırıklarının tamirinde, 90 gün içerisinde tek doz zoledronik asidin uygulamasının yaşam kalitesini arttıracığını ve yeni kırık oluşma riskini azaltacağını iddia etmişlerdir.

Günümüzde bifosfanatların sistemik olarak kullanımı sonucunda çenelerde kendiliğinden oluşan osteonekroz gelişimi rapor edilmiştir. 2005 yılında yapılan bir çalışmada ise ÇKKE görülme ihtimali, pamidronat için %26, zolendronat için %40.3, alendronat için %3 dolaylarındadır. Olayı tetikleyen etmen olarak diş çekimi %37.8, diş eti hastalığı %28.6, periyodontal ameliyat %11.2, diş implantı %3.4, diş kanal tedavisi %0.8 ve kendiliğinden olma olasılığı %25.2 olarak belirtilmiştir. (Marx ve ark 2005, Brooks 2007, Urade 2007, Otomo-Corgel 2007). Bununla beraber çenelerde avasküler nekroz gelişimi ile uzun dönem sistemik bifosfonat kullanımı arasındaki ilişki hakkında bilimsel kanıtlar, hala yeterli değildir. Ayrıca deneysel çalışmalar osteonekroz bulgularını bulmada başarısızdırlar. Bu olayın doğrudan bifosfonatlara yüklenmemesi gerektiği, ayrıca bu tür tedavi gören hastaların uzun süren kimyasal tedavi protokollerine ek olarak immün sistemi düzenleyici ve antiangiogenik ilaçlar kullandıkları dikkate alındığında, bu klinik problemin nedeninin açık olmadığı bildirilmiştir (Shwartz 2005, Pampu ve ark 2006). Bahsedilen yan etkiler yüksek dozda kullanımdan kaynaklanabilir. Ayrıca Bell ve ark (2008)'lerinin bifosfonat tedavisi gören 41 hastayı (101 dental implant) kapsayan uzun süreli çalışmalarında, bifosfonat tedavisi gören ve görmeyen hastalarda dental implant başarı oranlarını karşılaştırmışlardır. Cerrahi öncesi 6 ay ile 11 yıl boyunca bifosfonat tedavisi görmüş hastalarda uygulanan dental implantları ve kemik greftlerini takip etmişlerdir. Hastalarda implant kaybı, implant dişeti cep derinliği değişikliği, sondlamada kanama, kret rezorpsiyonu ve çenede osseonekroz gelişimine bakmışlardır. 5 dental implantta başarısızlık görülmüş olup, % 95 başarı oranı ölçülmüştür. Aynı hekimin uyguladığı, bifosfonat tedavisi görmeyen hastalarda implant başarı oranı %96,5 olarak bildirilmiştir. Hastaların hiçbirinde osseonekroz gelişimi görülmemiştir. Bifosfonat kullanımının dental implant uygulamaları ve greft prosedürleri açısından bir risk teşkil etmediğini bildirmişlerdir.

Farklı karakterde olmalarına rağmen kemik yarası iyileşmeleri, temelde aynı prensiplerle gerçekleşir. Kemik dokuda meydana gelen hasarın başlangıcından tamamlanmasına kadar kemik yapım ve yıkım süreci iç içe ve farklı dengelerde

cereyan eder. Yaranın başlangıcı ile birlikte yara yüzeylerinin düzeltilmesi amacıyla osteoklastlar kemik yıkımına başlarken, tamir dokusunun oluşabilmesi için gerekli matriks, ki bu konnektif dokudur, hasarlı bölgede belli düzen içerisinde yerleşir. Teşekkül eden bu kaide üzerine osteoblastlar yerleşirler ve daha sonra kalsiyum çökmesiyle osteositlere dönüşerek trabeküler kemiğe dönüşürler (Fonseca 1995). Yeni oluşan bu başlangıç kemik doku zaman içerisinde organize kemiğe dönüşür. Remodelasyon fazı boyunca da osteoklastik aktivite ve osteoblastik aktivite, belli bir sistem içerisinde devam eder. Dental implant ve alıcı kemik arasında gerçekleşen iyileşme de, temelde yukarıda bahsi geçen şekilde gerçekleşmektedir. İmplant yuvasının hazırlanması ile ortaya çıkan durum ne kadar dikkatli davranılırsa davranılsın, cerrahi olarak gerçekleştirilmiş bir travmadır. Kemik kavitesinin iç yüzeylerinde kaçınılmaz olarak bir yıkım süreci yaşanacaktır (Pritchard 1964, Steflik 1989, Steflik 1990, Block ve ark 1995, Roberts 1998, Mish 1999). Bu dönem içerisinde zoledronik asidin topikal veya sistemik olarak uygulanması osteoklastik aktivitenin baskılanması ve dolayısıyla tamir sürecinin osteoblastik aktivite lehine artmasına yol açmaktadır (Rodan 1996). Bu durum kaçınılmaz olarak yeni oluşan kemiğin hızını ve miktarını arttırmaktadır.

Bifosfonatların, metalik implantların osteointegrasyonu üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma olmasına rağmen, gerek ortopedik gerekse dental implantların başarısına olumlu etki gösterecekleri açıktır. Bu bahsi geçen çalışmaların büyük bir kısmında bu olumlu etki osteointegrasyonun farklı dönemlerinde objektif olarak belgelenmiştir. Sunulan çalışma, daha önce yapılanlardan farklı olarak osteointegrasyonun erken ve aşağı yukarı yükleme için yeterli olarak kabul edildiği dönemlerinde, iyileşme kalitesini dansitometrik ve histomorfometrik olarak analiz etmektedir. Her iki dönemde de zoledronik asit verilen grupta iyileşme hızı ve kalitesi daha yüksek bulunmuştur. Histomorfometrik olarak gözlenen artmış kemik-implant teması alanı ve yeni oluşan kemik miktarı bu durumu belgelemektedir. Bununla birlikte bu artan değerler, anlamlı derecede yüksek olarak hesaplanan dansitometrik verileri de açıklamaktadır.

Sistemik olarak verilen zoledronik asidin sadece kemik iyileşme alanlarında değil tüm vücut kemiklerinde ve dolayısıyla cerrahi girişimin çevresindeki kemik dokuda da osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik yoğunluk ve içeriğinde artışa yol açtığı bilinmektedir. Bu durum fraktür ya da distraksiyon osteogenezis

uygulamalarında pin gevşemesi, sekonder fraktür oluşmasının engellenmesi lehine bir avantaj olarak değerlendirilmektedir (Fast ve ark. 1978, Plasmans ve ark 1980, Felix ve ark 1984, Boonekamp ve ark 1986, Hughes ve ark 1989, Evans ve Braidman 1994, Schmidt ve ark 1996, Fisher ve ark 1999, Van Beek ve ark 1999, İm ve ark 2004). Bu da primer stabilizasyonun idamesini sağlayabilir. Ayrıca zoledronik asidin hem matür hem de iyileşen kemikte hücresel yanıtı artırdığı gösterilmiştir (Green JR, ve ark. 1994, Pataki A ve ark. 1998). Rodan ve ark (2004), kırık iyileşmesi üzerine yapmış olduğu bir çalışmada osteoklast fonksiyonlarını bozan bifosfonatların, kırık iyileşmesi esnasında oluşan kallusun daha dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Dental implantlar kemik doku içerisine yerleştirildiklerinde oluşan kallus formasyonunun içerisindeki hücresel cevap hızlanması, daha çabuk mineralizasyonu daha çabuk implant yüklenmesini sağlayabilir. Kemik büyümesi hızlandıkça kemik yüklenme güçlerine karşı daha çok korunmuş olur. Kemik iyileşmesinin etkilendiği ve ilk implant sabilesinin yüzeysel olduğu durumlarda özellikle bu konu oldukça önemlidir.

İmplant uygulamalarında özellikle flep kaldırılarak yapılan cerrahi girişimlerin ardından kaçınılmaz olarak revaskülerizasyon gerçekleşene kadar ortaya çıkan kemik yıkımını da azaltabilecek bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte posterior maxilla gibi spongioz kemik yoğunluğunun zayıf olduğu alanlarda artan trabekülasyonla kısmen onarılmış olan bu yapının, yüklemeyi takiben sağlanacak olan fonksiyonel stimülasyon ile idamesi sağlanabilir. Ayrıca, özellikle dar bir implant yuvasına daha geniş bir implant yerleştirildikten sonra kemik üzerinde oluşan sürekli baskıdan ötürü osteoklastik aktivitenin indüklenmesiyle ortaya çıkan peri-implanter rezorbsiyonun (Albrektsson 1985) da önüne geçilebilir. Bu amaçla kullanılabileceği, ortopedik uygulamalarda rapor edilmiştir (Soininvaara ve ark 2002- Venesmaa ve ark 2001 Wilkinson ve ark 2001).

Kemik osteotomisi sırasında ortaya çıkan kemik talaşı partikülleri osteoklastik aktiviteyi indükleyerek bölgede kemik rezorpsiyonuna sebep olurlar. Bununla beraber kemik dokunun kemik-implant aralığını daha çabuk doldurması talaş partiküllerinin sebep olduğu osteolizi engelleyebilir (Bobyne ve ark. 1995). Von Knoch ve ark (2005) eklem replasmanlarında partikül ile artan osteolizisin engellenebilmesi için tek doz zoledronik asit uyguladıkları fare modelinde çok

başarılı sonuçlar aldıklarını ifade etmişlerdir. Bu da debrisin osteolitik etkisini yumuşatmak üzere bifosfonat tedavisinin kullanılmasına sebep olmuştur (Shanbhag AS ve ark 1997, Shanbhag AS ve ark 1999).

Sonuç olarak daha önce yayınlanmış olan az sayıda çalışmada topikal etkisi gösterilmiş olan zoledronik asidin, 0,1 mg/kg tek doz intraoperatif i.v. uygulamasının dental implant osteointegrasyonuna olumlu etki edeceği bu çalışmanın verilerine göre söylenebilir. Bu uygulama implant çevresindeki kemik dokunun dansitometrik verilerini ve kemik-implant teması değerlerini erken ve geç dönemde anlamlı düzeyde arttırmıştır.

Gerek daha önce rapor edilmiş olan gerekse sunulan çalışmanın sonuçları her ne kadar olumlu etkilerin varlığını gösterse de klinik uygulamaya geçmeden önce osseointegrasyon kalitesine etki edecek optimum dozun ve uygulama şeklinin tespit edilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca özellikle konuyla ilgili en önemli tartışma konularından biri olan avasküler çene nekrozlarının gelişim potansiyelini ortaya koyacak uzun dönem çalışmaların yapılması gereklidir.

5.ÖZET

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİSTEMİK OLARAK VERİLEN ZOLEDRONİK ASİDİN (ZOMETA®), TİTANYUM DENTAL İMPLANTLARIN OSTEOİNTEGRASYON DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Mustafa AYAN

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ / KONYA-2008

Bu çalışmanın amacı günümüzde yaygın kullanıma sahip olan titanyum kemik içi implantların kemik içine yerleştirildikten sonra kemik implant ara yüzeyinde oluşan yeni kemiğin kalitesine sistemik olarak uygulanan zoledronik asitin etkisini dansitometrik ve histomorfometrik olarak değerlendirmektir.

Çalışmamızda 12 adet beyaz genç erişkin yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Randomize olarak seçilen tavşanlar iki gruba ayrıldı. Deney grubuna operasyon sırasında 0,1 mg/kg ZA 15 ml serum fizyolojik ile seyreltilerek İV olarak, Kontrol grubuna ise aynı miktarda serum fizyolojik aynı şekilde uygulandı. Her bir tavşana sağ ve sol olmak üzere 2 şer adet özel yapım titanyum implant yerleştirildi.

Deney ve kontrol grubundan rasgele seçilen 3'er tavşan 14 günde diğerleri ise 28 günde sacri fiye edildiler. Daha sonra örnekler hazırlanarak densitometrik ve histomorfometrik inceleme yapıldı.

Elde edilen veriler ışığında deney grubunda kemik mineral içeriği ve kemik mineral yoğunluğunda 14. gün ve 28. günlerde %33 / %73 KMİ- %24 / %36 KMY istatistiksel olarak anlamlı artış belirlendi.(P <0.05) Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan %5 artış mevcuttu

Non dekalsifiye histomorfometrik incelemede ise yeni kemik oluşumunda 14 gün ve 28. günlerde sırasıyla %23 ve % 27 oranında süreye bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. (p< 0.05) Kemik-implant kontakta 14 gün ve 28. günlerde sırasıyla %17 ve %18 oranında artış göstermekte olup iki haftalık grupta p=0.223 dört haftalık grupta p=0.037 ölçülmüştür.

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre sistemik olarak uygulanan tek doz ZA yeni oluşan kemiğin iyileşme hızını arttırmakta ve kemik kalitesini olumlu bir şekilde etkilemektedir. Gerek daha önce rapor edilmiş olan gerekse sunulan çalışmanın sonuçları her ne kadar olumlu etkilerin varlığını gösterecek klinik uygulamaya geçmeden önce osseointegrasyon kalitesine etki edecek optimum dozun ve uygulama şeklinin tespit edilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Zoledronik asit, Titanyum, Dental İmplant, DEXA, Tavşan.

6. SUMMARY

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

THE EFFECT OF SYSTEMICALLY ADMINISTERED OF ZOLEDRONIC ACID ON THE OSSEOINTEGRATION LEVEL OF TITANIUM DENTAL IMPLANTS

Mustafa AYAN

AĞIZ, DIŞ ve ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ / KONYA-2008

The aim of this study is to evaluate the histomorphometric and densitometric effect of zoledronic acid administered systemically, to the new developing bone in the bone – implant interface after insertion of titanium bone implants which are in routine use , nowadays.

Twelve white young adult New Zealand rabbits were used in the study. Rabbits were divided to two groups. 0.1 mg/kg Zoledronic acid diluted in 15 ml serum physiologic was administered IV intra-operatively. Whereas only serum physiologic have been infused intra-operatively to the controls. Two titanium implants were placed to left and right tibia of each rabbit.

Randomly selected 3 rabbits of test and control groups were sacrificed at 14th and the others were sacrificed in 28th day. After preparation of samples histomorphometric and densitometric investigations were made.

Data revealed a statistically significant increase in bone mineral content and bone mineral density, $P<0.05$.

Non-decalcified histomorphometric examination revealed a time dependent statistically significant increase in newly developing bone 23% and 27%, sequentially, $P<0.05$.

Bone implant contact was also revealed a time dependent increase as 17% and 18%, sequentially compared to the controls and measured as $p=0.223$ in 2 weeks and $p=0.037$.

Up to our data a single dose of ZA administered systemically increases the rate of new bone development and affects the quality of bone positively. Long term investigations have to be made before clinical applications.

Anahtar Sözcükler: Zoledronic acid, Titanium, Dental İmplant, DEXA, rabbit.

7. KAYNAKLAR

- Adell R, Lekholm U, Branemark PI.** surgical procedures, in Branemark P-I, Zarb G, Albrektsson T (eds); Tissue-Integrated Prostheses. Osseointegration in Clinical Dentistry. Chicago: Quintessence Pub.Co.Inc. 1985:211-232.
- Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, Engvall S, Engquist B, Eriksson RA, Feldman G, Freiberg N, Glantz P-O, Kjellman P, Kristersson L, Kvint S, Kondell P-A, Palmquist J, Werndahl L, Arden-Cordone M, Siris ES.** et al Antiresorptive effect of single infusion of microgram quantities zolendronate in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int.* 1997;60 (5):415- 8,
- Albrektsson, T., Eriksson, A., Friberg, B., Lekholm, U., Lindahl, L., Nevins, M., Oikarinen, V., Roos, J., Sennerby, L. & Astrand, P.** Histological Investigations on 33 retrieved Nobelpharma implants. *Clinical Materials* 1993;12: 1-9.
- Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. :** The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants.* Summer. 1986;1 (1):11-25. Review.
- Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J.** Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a longlasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981;52:155-70.
- Albrektsson T.** Bone tissue response. In Branemark PI, Zarb G, Albrektsson T (eds): Tissue Integrated Prostheses, Quintessence; 1985;31:187–198.
- Albrektsson, T., Hansson, H., Kasemo, B.** The interface of inorganic implants in vivo; titanium implants in bone. *Annals of biomedical engineering* 1983;11: 1-27.
- Allgöwer M, Müller ME, Schenk R Willenegger H.** biomechasche prinzipien bei der metallverwendung am knochen. *Arch klin chir.* 1963;305:1 .
- American academy of implant dentistry.** Glossary of terms, oral implant. 1986;12:284,
- August M, Bast B, Jackson M, Perrott D.** Use of the fixed mandibular implant in oral cancer patients: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg;* 1998;56:297-301
- Asikainen P, Klemetti E, Vuillemin T, Sutter F, Rainio V, Kotilainen R.** Titaniumimplants and lateral forces. An experimental study with sheep. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:465-8.
- Ask M, Lausmaa J, Kasemo B.** Preparation and surface spectro- scopic characterization of oxide films on Ti6Al4V. *Appl Surface Sci* 1988;35:283-301
- Ask M., Rolander, U. Lausmaa, J. Kasemo B.** Microstructure and morphology of surface oxide films on Ti–6Al–4V *J Mater Res* 1990;5:1662-1667
- Attard N, Zarb GA.** Implant prosthodontic management of posterior partial edentulism: long-term follow-up of a prospective study. *J Can Dent Assoc.* 2002;68:118-24.
- Atwood DA.** Reduction of residual ridges: a major oral disease entity. *J Prosthet Dent.* Sep 1971;26 (3):266–79.
- Azzi R, Etienne D, Takei H, Fenech P.** Surgical thickening of the existing gingiva and reconstruction of interdental papillae around implant-supported restorations. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:71–7.
- Babbush CA, Kirsch A, Mentag PJ, Hill B.** Intramobile cylinder (IMZ) two-stage osseointegrated implant system with the intramobile element (IME): Part I. Its rationale and procedure for use. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1987;2:203–216.
- Bahat O.** Treatment planning and placement of implants in the posterior maxillae: report of 732 consecutive Nobelpharma implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993;8: 151–161.

- Badros A, Weikel d, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T.** *Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical features and Risk Factors.* J Clin Oncol 2006;24:945-952,
- Baier R Natiella J Meyer A et al.** Preferred sterilization techniques for biomaterials with diverse surface properties. In proceedings of the 2nd world congress on biomaterials in Washington DC 1984 p 173
- Baier RE.** Conditioning surfaces to suit the biomedical environment: Recent progress. J Biomech Eng. 1982;104:257-271.
- Baier RE, Meyer AE.** *Implant surface preparation.* Int J Oral Maxillofac Implants. 1988;3:9-20.
- Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, et al.** Treatment of Multiple Myeloma. Blood. 2004;103: 20-32,
- Balshi TJ.** An analysis and management of fractured implants: a clinical report. Int J Oral Maxillofac Implants.1996;11:660-6
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulo L, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA.** Osteonecrosis of the Jaw in cancer after treatment with Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. J Clin Oncol 2006;23:8580-8587,
- Bain CA.** Smoking and implant failure—benefits of a smoking cessation protocol. Int J Oral Maxillofac Implants 1996;11:756-9.
- Balshi TJ.** An analysis and management of fractured implants: a clinical report. Int J Oral Maxillofac Implants 1996;11:660-6.
- Balshi TJ, Wolfinger GJ.** Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study. Implant Dent 1999;8:355-9.
- Barbier L, Schepers E.** Adaptive bone remodeling around oral implants under axial and nonaxial loading conditions in the dog mandible. Int J Oral Maxillofac Implants. 1997;12: 215–223.
- Becker W, Hujoel PP, Becker BE, Willingham H.** Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. J Periodontol;2000;71:625-31.
- Becker J . Axel Kirsch . Frank Schwarz .Maria Chatzinikolaidou . Daniel othamel. Vojislav Lekovic . Herbert Peter.** Jernissen Bone apposition to titanium implants biocoated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). A pilot study in dogs Clin Oral Invest 2006;10: 217–224
- Benington IC, Biagioni PA, Briggs J, Sheridan S,Lamey PJ.** Thermal changes observed at implant sites during internal and external irrigation Clin. Oral Impl. Res, 2002;13: 293–297
- Benington, I.C., Biagioni, P.A., Crossey, P.J., Hussey, D.L.,Sheridan, S. & Lamey, P.-J.** Temperature changes in bovinemandibular bone during implant site preparation:an assessment using infra-red thermography.Journal of Dentistry. 1996;24: 263–267.
- Bell BM, Bell RE.** Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. Brigham Young University, Provo, UT, USA J Oral Maxillofac Surg. 2008 May;66 (5):1022-4.
- Blanes RJ, Bernard JP, Blanes ZM, Belser UC.** A 10-year prospective study of ITI dental implants placed in the posterior region. I: Clinical and radiographic results Clin Oral Implants Res. 2007 Dec;18 (6):699-706.
- Block MS, Kent JN, Kay JF.** Evaluation of hydroxylapatite-coated titanium dental implants in dogs. J Oral Maxillofac Surg. 1987 Jul;45 (7):601-7.

- Block MS, Kent JN, eds. Zoldos J.** Healing of endosseous implants, Endosseous implants for maxillofacial reconstruction. 1995
- Bobyn JD, Jacobs JJ, Tanzer M, Urban RM, Aribindi R, Sumner DR, Turner TM, Brooks CE.** The susceptibility of smooth implant surfaces to periimplant fibrosis and migration of polyethylene wear debris. Clin Orthop Relat Res. Feb 1995; (311):21-39
- Bodine R, Melrose R, Grenoble D.** Long-term implant denture histology and comparison with previous reports.- J Prosthet Dent, 1976;35:665-673,
- Bonjour JP, Ammann P, Barbier A, Caverzasio J, Rizzoli R.** () Tiludronate: bone pharmacology and safety. Bone 1995;Nov;17 (5 Suppl):473S-477S
- Boonekamp PM, Van Der Wee-Pals LJA, Van Wijk-Van Lennep MLL, Thesing CW, Bijvoet OLM.** Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. Bone Miner 1986;1:27-39.
- Body JJ, Lortholary A. et al** A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. J Bone Miner Res. 1999;14 (9):1557-61
- Bragger, U., Wermuth, W. & Torok, E.** Heat generated during preparation of titanium implants of the ITIA Dental Implant System: an in vitro study. Clinical Oral Implants Research 1995;6: 254-259.
- Bragger U, Aeschlimann S, Burgin W, Hammerle CH, Lang NP.** Biological and technical complications and failures with fixed partial dentures (FPD) on implants and teeth after four to five years of function. Clin Oral implants Res.2001;12:26-34.
- Bragger U, Aeschlimann S, Burgin W, et al.** Biological and technical complications and failures with fixed partial dentures (FPD) on implants and teeth after four to five years of function. Clin Oral Implants Res.2001; 12: 26-34.
- Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T.** Tissue integrated prosthesis. Osseointegration in clinical dentistry. Chicago: Quintessence; pp. 1985 ; 47:53,117-28,201-8,231-2,253.
- Branemark PI, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lindstrom J, Rockler B.** An experimental and clinical study of osseointegrated implants penetrating the nasal cavity and maxillary sinus. J Oral Maxillofac Surg 1984;42:497-505.
- Branemark P-I, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, Öhman A.** Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg. 1977; 111 (Suppl 16):1-132.
- Branemark PI.** Osseointegration and its experimental background. J Prosthet Dent 1983;50:399-410.
- Branemark P.I., Zarb G.A., Albrektsson T.** Tissue-integrated prostheses. Osseointegration in clinical dentistry. Quintessence Publ. Co. Inc., Chicago, 1985
- Branemark PI, Hansson BO, Adell R, et al.** Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg Suppl. 1977; 16: 1-132
- Brisman D L.** The Effect of Speed, Pressure, and Time on Bone Temperature During the Drilling of Implant Sites. Int J Oral Maxillofac Implants 1996 ; 11: 35 ♦ 37
- Brunski JB, Moccia AF Jr, Pollack SR, Korostoff E, Trachtenberg DI.** The influence of functional use of endosseous dental implants on the tissue-implant interface. I. Histological aspects. J Dent Res. 1979 Oct;58 (10):1953-69.
- Brunski JB.** Biomechanical considerations in dental implant design. Int J Oral Implantol. 1988;5: 31-34

- Bryant SR.** The effects of age, jaw site, and bone condition on oral implant outcomes. *Int J Prosthodont* 1998;11:470-90.
- Binon PP, Weir DJ, Marshall SJ.** Surface analysis of an original Brånemark implant and three related clones. *Int J Oral Maxillofac Implants*. Summer. 1992;7 (2):168-75.
- Bobynd JD, Hacking SA, Krygier JJ, Harvey EJ, Little DG, Tanzer M.** Zoledronic acid causes enhancement of bone growth into porous implants. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Mar;87 (3):416-20.
- Boehm, H.P.** Acidic and basic properties of metals oxides and hydroxides. *Discussions of the Faraday Society* 1971;52, pp. 264–275.
- Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG.** Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Jun;103(6):780-6.
- Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P ().** Titanium in medicine. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; Germany 2001;171–230
- Bumgardner JD, Boring JG, Cooper RC Jr, et al.** Preliminary evaluation of a new dental implant design in canine models. *Implant Dentistry*. 2000;9: 252–260.
- Burgos PM, Rasmusson L, Meirelles L, Sennerby L.** Early Bone Tissue Responses to Turned and Oxidized Implants in the Rabbit Tibia *Clin Implant Dent Relat Res.* 2008 Jan 24
- Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK.** Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:420-32.
- Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, et al.** Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res.* 1997; 8: 161–172.
- Buser, D, Nydegger, T, Hirt, HP, Cochran, DL, Nolte, LP.** Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 1998;13: 611-619
- Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H.** Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants, a histomorphometric study in miniature pigs. *J. Biomech. Mater. Res.* 1991;25:889-902.
- Burnsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemorte TB, Wood R.** Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol* 1992;63:825-30.
- Candan S. PAKSOY Prof. Dr.** DEXA (Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri) ve stepwedge yöntemi internet sayfası <http://acikarsiv.ankara.edu.tr/fulltext/784.pdf> erişim tarihi: (6-5-2008)
- Caulier H., Van Der Waerden JP, Wolke J G, Kalk, W, Naert I. and Jansen JA,** *J. Biomed. Mater. Res.* 1997; 35:19
- Carlsson GE.** Masticatory efficiency: The effect of age, the loss of teeth, and prosthetic rehabilitation. *Int Dent J* 1984;34:93-97.
- Carlsson LV, Alberktsson T, Berman C.** Bone response to plasma-cleaned titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1989 Fall;4(3):199-204.
- Carter GD, Gross AN.** Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw. *Aust Dent J* 2003;48:268,

- Carter J, Flynn H, Meenaghan M, Natiella J, Akers C, Baier RE.** Organic film surface contamination of Vitallium implants. *J Biomed Mater Res.* 1981;15:843-851.
- Castaneda S, Largo R, Calvo E, Rodriguez-Salvanes F, Marcos ME, Diaz-Curiel M, Herrero-Beaumont G** Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. *Skeletal Radiol* 2006;35: 34-41.
- Celletti R, Pameijer CH, Bracchetti G, Donath K, Persichetti G, Visani I.** Histologic evaluation of osseointegrated implants restored in nonaxial functional occlusion with preangled abutments. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995;15:562-73.
- Chacon GE, Stine EA, Larsen PE, Beck FM, McGlumphy EA.** Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Jul;64(7):1005-9.
- Chambers TJ.** Diphosphonates inhibit bone resorption by macrophages in vitro. *J Pathol* 1980;132:255-62.
- Chai JY, Yamada J, Pang IC.** In vitro consistency of the periosteal instrument, *J Prostodont* 1993;2 (1): 9-12,
- Champagne CM, Takebe J, Offenbacher S, Cooper LF.** Macrophage cell lines produce osteoinductive signals that include bone morphogenetic protein-2. *Bone* 2002; 30: 26-31.
- Cheang P, Khor KA.** Addressing processing problems associated with plasma spraying of hydroxyapatite coatings. *Biomaterials.* 1996 Mar;17 (5):537-44.
- Cheng, A, A Mavrokokki, G Carter, B Stein, NL Fazzalari, DF Wilson, AN Goss.** The Dental implications of Bisphosphonates and Bone Disease *Australian Dental Journal Medications Suppl* 2005;50:4)
- Chen J, Chen K, Garetto LP, Roberts WE.** Mechanical response to functional and therapeutic loading of a retromolar endosseous implant used for orthodontic anchorage to mesially translate mandibular molars. *Implant Dent.* 1995 inter;4 (4):246-58.
- Chen T, Berenson J, Vescio R, Swift R, Gilchick A, Goodin S, LoRusso P, Ma P, Ravera C, Deckert F, Schran H, Seaman J, Skerjanec A.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. *Clin Pharmacol.* 2002 Nov;42(11):1228-36.
- Choël, L., Dubeouf, F., Bourgeois, D., Briguët, A. Lissac, M.** Trabecular alveolar bone in the human mandible: A dual energy x-ray absorptiometry study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 2003;95: 364-370.
- Cho SA, Jung SK.** *A removal torque of the laser-treated titanium implants in rabbit tibia* *Biomaterials.* Nov 2003;24 (26):4859-63.
- Cook SD, Kay JF, Thomas KA, Jarcho M.** Interface mechanics and histology of titanium and hydroxylapatite-coated titanium for dental implant applications. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1987;2:15-22
- Cochran DL,** A comparison of endosseous dental implant surfaces. *J. Periodontol.* 1999;70: 1523
- Cochran, D.L., Nummikoski, P.V., Higginbottom, F.L., Hermann, J.S., Makins, S.R., Buser, D.** Evaluation of an endosseous titanium implant with a sandblasted and acid-etched surface in the canine mandible: radiographic results. *Clin. Oral Impl. Res.*, 1996;7: 240- 252
- Cochran, D.L., Buser, D., Ten Bruggenka, C., Wiengart, D., Taylor, T., Bernard, J.P., Simpson, J.P., Peters, F.** The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and etched (SLA) surface: early results from clinical trials on ITI SLA implants. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2002;13: 144-153

- Colella G, Cannavale R, Pentenero M, Gandolfo S.** Oral implants in radiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007 Jul-Aug;22 (4):616-22.
- Coleman RE, Seaman JJ:** The role of zoledronic acid in cancer. *Semin Oncol.* 2001;28 (2 Suppl 3):11-6,
- Coleman RE** Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27: 165,
- Collaert B, De Bruyn H.** Comparison of Branemark fixture integration and short-term survival using one-stage or two-stage surgery in completely and partially edentulous mandibles. *Clin Oral Implant Res* 1998;9:131-135
- Colmanetti A, Pereira KF, Chopard RP** New bone formation in the female rabbit tibia. *Braz. oral res.* São Paulo July/ Sept. 2004; 18:3
- Cook SD.** Interface mechanics and histology of titanium and hydroxylapatite-coated titanium for dental implant applications. *Int J Oral Maxillofac Implants.* Winter 1987;2 (1):15–22.
- Cook SD, Thomas KA, Kay JF,** *Clin. Ortho. Relat. Res.* 265 (1992) 280.
- Corso M., Sirota C., Fiorenelli J., Rasool F., Moncler S.S., Weber H P.** Clinical and radiographic evaluation of early loaded free-standing dental implants with various coatings in beagle dogs. *J. Prosthetic Dentistry,* 1999;82: 428-435
- Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof R, et al.** Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: Inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1467–1476.
- Cowin SC.** *Bone Mechanics.* Boca Raton: CRC Press; 1989.
- Cronin RJ Jr, Oesterle LJ, Ranly DM.** Mandibular implants and the growing patient. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9:55-62.
- Cronin RJ Jr, Oesterle LJ.** Implant use in growing patients. Treatment planning concerns. *Dent Clin North Am* 1998;42:1-34.
- Cullen R.** The oral-burn syndrome and its effects on dental implants. *J Oral Implantol* 1998;24:219-21.
- Currey JD** *The mechanical adaptations of bones* Princeton University Press Princeton,;1984)
- Curtis JW** Implant placement and restoration following bone marrow transplantation for chronic leukemia: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:81-6.
- Curry III TS, Murry RC, Dowdey JE.** *Christnese's physics of diagnostic radiology.* 4th ed. Philadelphia: Lea&Febiger, 1990: 118 – 137.
- Çakur B.** Mandibular kemiğin kantitatif değerlendirilmesinde panoramik radyogramın dansitometre değerleri ile dual enerji x-ray absorpsiyometri değerlerinin karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Oral Diagnoz Ve Radyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi ERZURUM - 2005
- Cehreli ve ark.** The periapical radiograph of the hollow-screw implant with extensive marginal bone loss *Head & Face Medicine.* 2006; 2:36
- Çizmecici Senel F, Saracoglu Tekin U, Durmus A, Bagis B.** Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;65 (3):562-5

- Daculsi G., Laboux O., Malard O. and Weiss P.,** (Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics, J Mater Sci Mater Med 2003;14 pp. 195–200.
- Dahl G.** Om möjligheten för implantation i käken av metallskelett som bas eller retention för fasta eller avtagbara proteser. Odontologisk Tidskrift 1943;51: 440–449.
- Dahl G.** History of intramucosal inserts. J Oral Implantol. 1991;17 (4):440.
- da Paz LH, de Falco V, Teng NC, dos Reis LM, Pereira RM, Jorgetti V.** Effect of 17beta-estradiol or alendronate on the bone densitometry, bone histomorphometry and bone metabolism of ovariectomized rats. Braz J Med Biol Res. 2001 Aug;34(8):1015-22.
- Dao TT, Anderson JD, Zarb GA.** Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? Int J Oral Maxillofac Implants 1993;8:137-44.
- Davarpanah M** Clinical Manual of Implant Dentistry :Quintessence Publishing (IL) 2004; 1-85097-049-1
- Davies JE,** Mechanisms of endosseous integration. Int. J. Prosthodont. 1998;11 :391
- De Bruyn H, Collaert B.** The effect of smoking on early implant failure. Clin Oral Implants Res 1994;5:260-4.
- De Groot K.** Degradable ceramics. in: Williams, DF eds. Biocompatibility of clinical implant materials. Vol 1. Boca Raton, FL: CRC Press, pp 1981;199-222.
- De Groot K., J.G. Wolke and J.A. Jansen,** Calcium phosphate coatings for medical implants, Proc Inst Mech Eng 212 (1998), pp. 137–147.
- De Putter C, Delange GI, Degroot K.** Perimucosal Oral Implants Of Dense Hydroxylapatite: Fixation In Alveolar Bone , International Congress On Tissue Integration In Oral And Maxillofacial Reconstruction , Current Practise Series 29, Amsterdam 1986, Excerpta Medica May 1985 pp 389-394
- Denissen, H., Verhey, H., De Bleeck, J., Corten, F., Klein, C., Van Lingen, A.** Dual X-ray absorptiometry for alveolar bone: precision of peri-implant mineral measurements ex vivo. J Periodont Res., (1996) 31: 265-270. 12
- Denissen HW Verdhuis Aah Vander Hoof A** *Hydroxylapatite Titanium Implants International Congress Oral And Maxillofacial Reconstruction*, Current Practise Series 29, Amsterdam 1986, Excerpta Medica May 1985 pp 372-389
- Devlin H, Garland H, Sloan P.** Healing of tooth extraction sockets in experimental diabetes mellitus. J Oral Maxillofac Surg 1996;54: 1087-91.
- Derenne S, Amiot M et al.** Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment. J Bone Miner Res. 1999;14 (12):2048-56,
- Dergin C.** ITI dental implant sisteminde hemen yüklemenin marjinal kemik kaybına ve implantın stabilitesine olan etkisinin değerlendirilmesi doktora tezi protetik diş tedavisi anabilim dalı marmara üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü İSTANBUL - 2006
- Desjardins RP.** Tissue-integrated prostheses for edentulous patients with normal and abnormal jaw relationships. J Prosthet Dent 1988;59:180-7
- Doğru D, Camur S, Öztürk R** :Pediatrik onkolojik acilleri. Katkıl. 1995;4:639,642
- Dooley M, Balfour JA** : Ibandronate. Drugs. 1999;57 (1):101-8
- Donath K, Breuner G.** A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Sage-Schliff (sawing and grinding) technique. J Oral Pathol 1982;11:318-26.

- Doundoulakis JH.** Surface analysis of titanium after sterilization: role in implant-tissue interface and bioadhesion. *J Prosthet Dent.* 1987 Oct;58 (4):471-8.
- Duarte PM, de Vasconcelos Gurgel BC, Sallum AW, Filho GR, Sallum EA, Nociti FH Jr.** Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants inserted in estrogen-deficient rats. *J Periodontol.* 2005 Jan;76(1):107-14.
- Duce MN.** Osteoporozun radyolojik tanısı. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 1: 94 – 99.
- Ducheyne P** titanium and calcium phosphote ceramic dental implant surface, coatings and interfaces. In symp III dental implant research in Boston. The amerikan academy of implant dentist *J Oral Implantol.* 1987-1988;14 (3):325-40.
- English CE.** Mechanical tooth concepts in implant dentistry. *Implant Dentistry.* 1993; 2: 3–9.
- Ekfeldt A, Christiansson U, Eriksson T, Lindén U,** A retrospective analysis of factors associated with multiple implant failures in maxillae.1: *Clin Oral Implants Res.* 2001 Oct;12 (5):462-7.
- El Charkawi HG, El Wakad MT, Naser ME.** Modification of osseointegrated implants for distal-extension prostheses. *J Prosthet Dent* 1990;64:469-472.
- Ellingsen JE, Thomsen P & Lyngstadaas SP.** Advances in dental implant materials and tissue regeneration *Periodontology* 2000, Vol. 41, 2006, 136–156
- Engel E, Gomez-Roman G, Axmann-Krcmar D.** Effect of occlusal wear on bone loss and Periost value of dental implants. *Int J Prosthodont* 2001;14:444-50.
- Eriksson RA, Adell R.** Temperatures during drilling for the placement of implants using the osseointegration technique. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44:4
- Eriksson, A.R. & Albrektsson, T.** Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital microscopic study in the rabbit. *Journal of ProstheticDentistry* 1983;50: 101–107.
- Eriksson RA, Albrektsson T.** The effect of heat on bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg* 1985
- Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P.** Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* 1998;106:527-51.
- Evans CE, Braidman IP.** Effects of two novel bisphosphonates on bone cells in vitro. *Bone Miner* 1994;26(2):95–107.
- F. Barrere, C.M. van der Valk, G. Meijer, R.A.** Dalmeijer, K. de Groot and P. Layrolle, Osteointegration of biomimetic apatite coating applied onto dense and porous metal implants in femurs of goats, *J Biomed Mater Res* 67 (2003), pp. 655–665.
- Fast DK, Felix R, Dowse C, Neuman WF, Fleisch H.** The effects of diphosphonates on the growth and glycolysis of connectivetissue cells in culture. *Biochem J* 1978;172(1):97–107.
- Federation Dentaire Internationale.** Two-digit system of designating teeth. *Int Dent J.* 1971;21:104-106
- Felix R, Guenther HL, Fleisch H.** The subcellular distribution of [14C]dichloromethylene bisphosphonate and [14C]1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate in cultured calvaria cells. *Calcif Tissue Int* 1984;36:108–13.
- Ferrigno N, Laureti M, Fanali S, et al** A long-term follow-up study of non-submerged ITI implants in the treatment of totally edentulous jaws. Part I: ten-year life table analysis of a prospective multicenter study with 1286 implants. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13: 260–273.

- Fleisch H.** Bisphosphonates: a new class of drugs in diseases of bone and calcium metabolism. Recent Results Cancer Res 1989;116:1}28.
- Fiorellini JP, Chen PK, Nevins M, Nevins ML.** A retrospective study of dental implants in diabetic patients. Int J Periodontics Restorative Dent 2000;20:366-73.
- Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, et al.** Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. Proc Nat Acad Sci USA 1999;96(1):133–8.
- Fleisch H** Development of bisphosphonates. Breast Cancer Res 2002;4 (1):30-4,
- Fleisch H.** Bisphosphonates in bone disease Third ed.,Parthenon publ. London:1997
- Fontana S, Olmedo DG, Linares JA, Guglielmotti MB, Crosa ME.** Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study. Implant Dent. 2004 Mar;13 (1):73-8.
- Fonseca RJ, Davis WH,** Reconstructive preprosthetic oral and maxillofacial surgery Saunders secon edition- 1995
- Friberg B, Ekestubbe A, Mellstrom D, Sennerby L.** Branemark implants and osteoporosis: a clinical exploratory study. Clin Implant Dent Relat Res 2001;3:50-6.
- Friedman RJ, Bauer TW Garg K, Jiang M An YH, Draughn RA,** J. Appl. Biomater. 6 (1995) 231.
- Fröjd V., Franke-Stenport V., Meireilles L., Wennerberg A.:** Increased bone contact to a calcium-incorporated oxidized commercially pure titanium implant: an in-vivo study in rabbits. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2008; xxx: xxx–xxx. # 2008
- Frost HM.** Regional Acceleratory Phenomenon (RAP). Henry ford hosp med j 1983;31: 3-9 A review
- Gaggl A, Schultes G, Muller WD, Karcher H.** Scanning electron microscopical analysis of laser-treated titanium implants surfaces -a comparative study. Biomaterials 2000;21:1067-73.
- Garetto LP, Chen J, Parr JA, Roberts WE.** Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. Implant Dent. 1995 Winter;4 (4):235-43.
- Ghali E., Peter E., Larsen ., Peter D. W.:** Peterson’s Princibals of Oral And Maxillofacial Surgery. BC Decker Inc Hamilton, Second Edition, London, 2004.
- Gilsanz V, Roe TF, Gibbens DT, Schulz EE, Carlson ME, Gonzalez O, Boechat MI** Effect of sex steroids on peak bone density of growing rabbits. Am J Physiol 1988;255: E416-E421.
- Giuliani N, Pedrazzoni M. et al** Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. Scand J Rheumatol. 1998;27:38-41,
- Giannunzio GA, Speerli RC, Guglielmotti MB.** Electrical Field Effect on Peri-Implant Osteogenesis: A Histologic and Histomorphometric Study. Implant Dent. 2008;17 (1):118-126.
- Goaz WP, White SC.** Oral radiology principles and interpretation. Washington –Toronto: The CV. Mosby Company. 1987: 314 – 316.
- Goaz P, White SC.** Oral radiology. 3th ed. St. Louis: Mosby Company, 1994: 242 – 253.

- Goodacre CJ, Kan JY, Rungcharassaeng K.** Clinical complications of osseointegrated implants. *J Prosthet Dent* 1999;81:537-52.
- Goldberg, N.I. & Gershkoff, A.** The implant lower denture. *Dental Digest* 1949;55: 490–495.
- Green JR.** Chemical and biological prerequisites for novel bisphosphonate molecules: Results of comparative preclinical studies. *Semin Oncol.* 2001;28(Suppl 6):4–10.
- Green JR, Müller K, Jaeggi KA.** Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res.* 1994 May;9 (5):745-51.
- Green JR :** Anti-tumor potential of bishosphonates. *Med Klin.* 2000;15;95:23-28
- Grizon F, Aguado E, Huré G. Baslé MF, Chappard D** Enhanced bone integration of implants with increased surface roughness: a long term study in the sheep *Journal of Dentistry*, Volume 30, Issues 5-6, July-August 2002, Pages 195-203
- Giro G, Gonçalves D, Sakakura CE, Pereira RM, Marcantonio Júnior E, Orrico SR** Influence of estrogen deficiency and its treatment with alendronate and estrogen on bone density around osseointegrated implants: radiographic study in female rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Feb;105(2):162-7.
- Giro G, Sakakura CE, Gonçalves D, Pereira RM, Marcantonio E Jr, Orrico SR.** Effect of 17beta-estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats. *J Periodontol.* 2007 Jul;78(7):1316-21.
- Grobe gl III , Baier RE, Gardella J, et al** relation of metal interface properties to bioadhesive succes in 3 rd international conference on enviroment degradation of engineering materials, Pennsylvania state universty 1987
- Haanaes HR.** Implants and infections with special reference to oral bacteria. *J Clin Periodontol* 1990;17:516-524.
- Hans bosker. Micheal PP. Fonseca RJ, Davis WH, Reconstructive** preprosthetic oral and maxillofacial surgery - 1995 – Saunders secon edition Chapter 19
- Haspolat K, Söker M,** Malignensi hiperkalsemisi ve bifosfonatlar. *Dicle Tıp Dergisi (J of Dicle Medical School)* C2002;29 5:1-2 2002
- Hamamoto N, Hamamoto Y, Nakajima T, Ozawa H. (1995)** Histological, histocytochemical and ultrastrucrtal study on the effects of of surface charge on bone formation in the rabbit mandible. *Arch Oral Biol.* 1995;40:97-106.
- Harms J, Mäusle E.** [Biocompatibility of implants in orthopedics] *Hefte Unfallheilkd.* 1980; (144):1–119.
- Hartman LC, Meenaghan MA, Schaaf NG, Hawker PB.** Effects of pretreatment sterilization and cleaning methods on materials properties and osseointductivity of a threaded implant. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989;4 (1): 11-18.
- Haas R, Haimbock W, Mailath G, Watzek G.** The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study. *J Prosthet Dent* 1996;76: 592-6.
- Han TJ, Klokkevold PR, Takei HH.** Strip gingival autograft used to correct mucogingival problems around implants. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995;15:404-11.
- Hildebolt C.F., Rupich R.C., Vannier M.W., Zerboho D.J., Shrout M.K., Cohen S., Pinkas A..** Interrelationships between bone mineral content measures. Dual energy radiography (DER) and bitewing radiographs (BW). *J Clin Periodontol.*, 1993;20: 739-745.

- Heydenrijk K, Meijer HJ, van der Reijden WA, Raghoobar GM, Vissink A, Stegenga B** Microbiota around root-form endosseous implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:829-38.
- Heydecke G, Boudrias P, Awad MA, De Albuquerque RF, Lund JP, Feine JS.** Within-subject comparisons of maxillary fixed and removable implant prostheses: Patient satisfaction and choice of prosthesis. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:125-30
- Hellstein JW, Marek CL.** Bisphosphonate osteochemonecrosis (Bis-phossy jaw): Is this Phossy jaw of the 21st century?. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682-689,
- Herschfus L,** Histopathologic. Studies of Five-Year. Implants in Dogs, *J. Implant Dent.*, 4:12-21, 1957.
- Hobo S., Ichida E., Garcia L.T.** Osseointegration and occlusal rehabilitation Quintessence Publ. Co., Ltd., Tokyo, 1989.
- Hildebolt, C.F.** Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofac Radiol.*, 1997;26: 3-15
- Hobo S, Icida E, Garcia LT.** Osseointegration and occlusal rehabilitation. Chicago: Quintessence; 1989. pp. 78,79,325.
- Horner K, Devlin H.** The relationship between mandibular bone mineral density and panoramic radiographic measurements. *J Dent* 1998; 26: 337 – 343.
- Horner K, Devlin H.** The relationships between two indices of mandibular bone quality and bone mineral density measured by dual energy X – ray absorptiometry. *Dentomaxillofac Radiology* 1998; 27: 17 – 21.
- Horner K, Devlin H.** The relationship between mandibular bone mineral density and panoramic radiographic measurements. *J Dent* 1998; 26: 337 – 343
- Hughes DE, Wright KR. et al** :Biphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995;10(10): 1478-87,
- Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG, Gowen M.** Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long- term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest* 1989;83(6):1930–5.
- Huré G, Donath K, Lesourd M, Chappard D, Baslé MF.** Does titanium surface treatment influence the bone-implant interface? SEM and histomorphometry in a 6-month sheep study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* Jul-Aug 1996;11 (4):506-11.
- Iacopino AM** Diabetic periodontitis: possible lipid-induced defect in tissue repair through alteration of macrophage phenotype and function. *Oral Dis* 1995;1:214-29.
- Ivanoff CJ, Grondahl K, Sennerby L, et al** Influence of variations in implant diameters: a 3- to 5-year retrospective clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999; 14: 173–180.
- Iyer S, Weiss C, Mehta A.** Effects of drill speed on heat production and the rate and quality of bone formation in dental implant osteotomies. Part I: relationship between drill speed and heat production. *Int J Prosthodont* 1997;10:411-4.
- Iyer S, Weiss C, Mehta A.** Effects of drill speed on heat production and the rate and quality of bone formation in dental implant osteotomies. Part II: Relationship between drill speed and healing. *Int J Prosthodont* 1997;10:536-40.
- Isidor F.** Loss of osseointegration caused by occlusal load of oral implants. A clinical and radiographic study in monkeys. *Clin Oral Im.* 1996:143-52.

- Jahn E, Censi C.** Connective tissue suspension in blade implantations. Preliminary report Schweiz Monatsschr Zahnheilkd. 1975 Nov;85 (11):1143–5
- Jansen JA, Vercaigne S, Hulshoff AG, Corten FG, et al,** in “Bone engineering”, J. E. Davies (Ed.), em squared Inc, Toronto, 2000; p. 345
- James RA, Mc Kinney RV, Meffert RM,** Contemporary Implant Dentistry 1999, Ch 18 p 241–242
- Jensen O.** Site classification for the osseointegrated implant. J Prosthet Dent 1989;61:228-34.
- Jensen TB, Bechtold JE, Chen X, Søballe K** Systemic alendronate treatment improves fixation of press-fit implants: a canine study using nonloaded implants.J Orthop Res. 2007 Jun;25(6):772-8.
- J.E. Davies,** Understanding peri-implant endosseous healing, J Dent Educ **67** (2003), pp. 932–949.
- Jo, H., Olin, P. & Schachtele, C.** Temperature changes in bone during dental implant site preparation. Journal of Dental Research. 1993; 72: 389.
- Johansson CB, Albrektsson T.** Integration of screw implants in the rabbit: A 1-year follow-up of removal torque of titanium implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 1987;2:69-75.
- Judy, KW; Misch, CE** Evolution of the Mandibular Subperiosteal Implant, NYJD 53 (1): 9- 11, 1983
- Kanis JA, McCloskey EV :Clodronat~.Cancer.** 15;80 (8 Suppl):1691-5,1997.
- Kasemo B, Lausmaa J.** Metal selection and surface characteristics. In P-I Branemark, GA Zarb, T Albrektsson (eds) Tissue-Integrated Prostheses. Chicago; Quintessence Pub. Co. Inc 1985
- Kasemo B Lausmaa J** surface science aspects on inorganic biomaterials CRC Crit Rev Biocomp 2:335-380,1986
- Kasemo B, Lausmaa J.** Biomaterial and implant surfaces: on the role of cleanliness, contamination, and preparation procedures. J Biomed Mater Res. Aug;22 (A2 Suppl): 1988;145-158.
- Kasemo B, Lausmaa J.** Biomaterial and implant surfaces: a surface science approach. Int J Oral Maxillofac Implants. 1988 Winter;3 (4):247-59.
- Kapur KK, Garrett NR, Hamada MO, Roumanas ED, Freymiller E, Han T, et al.** A randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetic patients. Part I: methodology and clinical outcomes. J Prosthet Dent 1998;79:555-69.
- Kan JY, Rungcharassaeng K, Lozada JL, Goodacre CJ.** Effects of smoking on implant success in grafted maxillary sinuses. J Prosthet Dent 1999;82: 307-11.
- Keller JC, Draughn RA, Wightman JP, Dougherty WJ, Meletiou SD.** Characterization of sterilized CP titanium implant surfaces. Int J Oral Maxillofac Implants 1990;5 (4): 360-367.
- Köhler S,** [Investigations of the interfaces between implant and bone by means of an electron probe x-ray microanalysis apparatus (author's transl)] Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl. 1981;69 (1):4–11.
- Kirsch, A., Neuendorff, G., Ackermann, K.L., Nagel, R.** Camlog-bağlantısı: tek diş restorasyonların tedavi konseptinde güvenilir bir implant protezi tasarımı. Quintessence Türkçe, 2001;2: 55-72

- Kondell PA, Nordenram A, Landt H.** Titanium implants in the treatment of edentulousness: influence of patient's age on prognosis. *Gerodontology* 1988;4:280-4.
- Kovacs AF.** Clinical analysis of implant losses in oral tumor and defect patients. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:494-504.
- Kovacs AF** Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:144-7
- Kronstrom M, Svenson B, Hellman M, Persson GR** Early implant failures in patients treated with Branemark System titanium dental implants: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:201-7.
- Kronstrom M, Svensson B, Erickson E, Houston L, Braham P, Persson GR** Humoral immunity host factors in subjects with failing or successful titanium dental implants. *J Clin Periodontol* 2000;27:875-82.
- Krukowski M, Shively RA, Osdoby P, Eppley BL.** Stimulation of craniofacial and intramedullary bone formation by negatively charged beads. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990;48:468-475
- Krekeler G, SchilliW, Diemer J.** Should the exit of the artificial abutment tooth be positioned in the region of the attached gingiva? *Int J Oral Surg* 1985;14:504-8.
- Kummer FJ, Jaffe WL, Appl J, Biomater.** 3 (1992) 211.
- Kutluk MT,Hazar V,AkyOz C et al** Childhood cancer and hypercalcemia:report of acase treated with pamidronate .*J Pediatr.* 1997;130:828-831,
- Kutsal YG.** Osteoporozda görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. In Kutsal YG ed. Osteoporoz. İstanbul: Güneş Kitapevi, 1998: 81 – 103
- Laney WR.** Selecting edentulous patients for tissue-integrated prostheses. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1986;1:129-38.
- Langer B, Langer L, Herrmann I, Jorneus L.** The wide fixture: a solution for special bone situations and a rescue for the compromised implant.Part I. *Int J Maxillofac Implants* 1993;8:400-8.
- Langland OE, Sippy FH, Langlais RP.** Textbook Of dental radiology. Second ed. Illinois: Charles C Thomas Publisher, 1984: 130 – 134, 354 – 355.
- Lam RV.** Contour changes of the alveolar processes following extraction. *J Prosthet Dent* 1960;10:25–32
- Lausmaa J, Ask M, Rolander U, Kasemo B ,** Preparation and analysis of Ti and alloyed Ti surfaces used in the evaluation of biological response *Mater Res Soc Symp Proc* 1989;
- Lausmaa J, Kasemo B, Mattson H,:** Surface spectroscopic characterization of titanium implant materials, *appl surface sci* 1990; 44:133-146
- Lalla S, Hothorn LA.et al** :Lifelong administration of high doses of Ibandronate increases bone mass and maintains bone quality of lumbar vertebrae in rats. *steoporos Int.*1998;97-103,).
- Lausmaa J, Kasemo B, Mattson H.** Surface spectroscopic characterization of titanium implant materials. *Appl Surface Sci* 1990;44:133-146
- Lanzkowsky P** : Pediatric Hematology and Oncology. Academic pres. San Diego.2000. pp:672
- Lavos-Valereto IC, Wolyneec S, Deboni MC, Konig B Jr.** In vitro and in vivo biocompatibility testing of Ti-6Al-7Nb alloy with and without plasma-sprayed hydroxyapatite coating. *J Biomed Mater Res* 2001: 58: 727–733.

- Lapillonne A., Brailon P.M., Claris O., HO, P.S., Delmas P.D., Salle B.L.** Use of dual energy X-ray absorptiometry for the measurements of small quantities of mineral. *Biol Neonate*, 1997 ;71: 198-201
- Larsen PE.** Alveolar osteitis after surgical removal of impacted mandibular third molars. Identification of the patient at risk. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:393-7.
- Lausmaa J, Mattsson L, Rolander U, Kasemo B** Chemical composition and morphology of titanium surface oxides *Biomed mater* 1986;55:351-359
- Leize E.M., Hemmerle J., Leize M.:** Characterization at the bone crystal level, of the titanium-coating/bone interfacial zone. *Clin Oral Impl Res.* , 11: 279–288, 2000.
- Lemons JE** Biomaterials, biomechanics, tissue healing, and immediate-function dental implants. *J Oral Implantol.* 2004;30 (5):318-24.
- Leonhardt A, Renvert S, Dahlen G.** Microbial findings at failing implants. *Clin oral Implants Res* 1999;10:339–45.
- Lekholm U, Zarb GA** Patient selection and preparation, in Brånemark P-I, Zarb G, Albrektsson T: *Tissue-Integrated Prosthesis: Osseointegration in Clinical Dentistry.* Chicago; Quintessence Publ Co Inc, 1985, pp 199-209.
- Lekholm U, van Steenberghe D, Herrmann I, et al.** Osseointegrated implants in the treatment of partially edentulous patients. A prospective 5-year multi-center study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1994; 9: 627–635
- Lekholm U, Gunne J, Henry P, et al.** Survival of the Branemark implant in partially edentulous jaws: a 10-year prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999; 14: 639–645
- Lum LB.** A biomechanical rationale for the use of short implants. *J Oral Implantol* 1991;17:126-131.
- Linder L, Lundskog J.** Incorporation of stainless steel, titanium and Vitallium in bone. *Injury.* 1975 May;6 (4):277–85.
- Lindquist LW, Rockler B, Carlsson GE.** Bone resorption around fixtures in edentulous patients treated with mandibular fixed tissue-integrated prostheses. *J Prosthet Dent* 1988;59:59-63.
- Linkow, LI ; Chercheve, R.** *Theories and Techniques of Oral Implantology: Volume One.* CV Mosby Company St Louis, 1970.
- Lundgren D, Laurell L.** Occlusal forces in prosthetically restored dentitions: a methodological study. *J Oral Rehabil* 1984;11:29-37.
- Lum LB.** A biomechanical rationale for the use of short implants. *J Oral Implantol.* 1991; 17: 126–131.
- Lum LB, Osier JF.** Load transfer from endosteal implants to supporting bone: an analysis using statics. Part 1: horizontal loading. *J Oral Implantol.* 1992; 18: 343–348.
- Lüthy H, Strub JR, Schärer P.** Analysis of plasma flame-sprayed coatings on endosseous oral titanium implants exfoliated in man: preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1987 Winter;2 (4):197-202.
- Li D.H., Liu B.L., Zou J.C., Xu K.W.** Improvement of osseointegration of titanium dental implants by a modified sandblasting surface treatment: an in vivo interfacial biomechanics study. *Implant Dentistry* 1999;8: 289–294,

- Listgarten, M., Buser, D., Steinemann, S., Donath, K., Lang, N. & Weber, H.** Light and Transmission Electron Microscopy of the Intact Interfaces Between Non-submerged Titanium-coated Epoxy Resin Implants and Bone or Gingiva. *Journal of Dental Research* 1992 ;71, 364-371.
- Linder, L., Albrektsson, T., Branemark, P., Hansson, H., Ivarsson, B., Jonsson, U. & Lundstrom, I.** Electron Microscopic Analysis of the Bone-Titanium Interface. *Acta Orthopædica Scandinavica* 1983; 54, 45-52.
- Little DG, Smith NC, Williams PR, Briody JN, Bilston LE, Smith EJ, Gardiner EM, Cowell CT** Zoledronic acid prevents osteopenia and increases bone strength in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res.* 2003 Jul;18(7):1300-7.
- Little DG, Cornell MS, Briody J, Cowell CT, Arbuckle S, Cooke-Yarborough CM.** Intravenous pamidronate reduces osteoporosis and improves formation of the regenerate during distraction osteogenesis. A study in immature rabbits. *J Bone Joint Surg Br.* 2001 Sep;83 (7):1069-74.
- Lin JH, Russell G, Gertz B:** Pharmacokinetics of alendronate: an overview. *Int J Clin Pract Suppl* 1999 ;101:18-26,
- Lindhe J., Karring T., Lang P.N. :** Clinical periodontology and implant dentistry. Ed: 2000. Sweden
- Little DG, Smith NC, Williams PR, Briody JN, Bilston LE, Smith EJ, Gardiner EM, Cowell CT.** Zoledronic acid prevents osteopenia and increases bone strength in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res.* 2003 Jul;18 (7):1300-7.
- Leonard EP, Reese WV, Mandel EJ.** Comparison of the effects ethane-1-hydroxyl, 1-diphosphonate and dichloromethane diphosphonate upon periodontal bone resorption in rice rats. *Arch Oral Biol* 1979;24:707}8.
- Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y.** Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater.* 2007 Jul;23 (7):844-54. Epub 2006 Aug 14.
- Lozada JL, James RA, Boskovic M.** HA coated implants: warranted or not? *Compend Contin Educ Dent.* 1993;14 (suppl 15):539-543.
- Long, M., Rack, H.J.,** Titanium Alloy in Total Joint Replacement a Materials Science Perspective, *Biomaterials*, 1998;19, 1621-1639
- Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O:** Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004;117:440-1,
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al:** HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* Nov 1 2007;357(18):1799-809.
- M.M.P.D.I**
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?log\\$=drug_bottom_one&rid=medmaster.chapter.a605023](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?log$=drug_bottom_one&rid=medmaster.chapter.a605023) erişim tarihi 2008-03-12
- Manz MC, Morris HF, Ochi S** An evaluation of the Periotest system. Part II: Reliability and repeatability of instruments. *Dental Implant Clinical Research Group (Planning Committee).* *Implant Dent Fall.* 1992;1 (3):221-6
- May, D., Romanes, G.E.** Konik kuronlar ile taşınan immediat implant destekli mandibular overdenture: yeni bir tedavi konsepti. *Quintessence Türkçe*, 2002;2: 61-68
- Marx RE:** Pamidronate (Aredia) and zolodronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61:1115-, 2003

- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V:** Bisphosphonate-induced exposed bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567-1575
- Maxian SH, Zawadsky JP, Dunn MG, J.** *Biomed. Mater. Res.* 28 (1994) 1311
- Matthews, L.S. & Hirsch, C.** Temperatures measured in human cortical bone when drilling. *Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume* 1972;54: 297–308.
- Machnee CH, Wagner WC, Jaarda MJ, Lang BR.** Identification of oxide layers of commercially pure titanium in response to cleaning procedures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993;8 (5):529-33.
- Maeusli PA, Bloch PR ,Geret V, Steinemann SG** surface characterization of titanium and titanium alloys. In christel p, meunier a, lee AJC: biological and biomechanical performance of biomaterials, amsterdam , elsevier 1986, pp 57-62
- McKibbin B.** The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg* 1978;60:150.
- Meffert RM, Langer B, Fritz ME.** Dental implants: a review. *J Periodontol.* Nov 1992;63 (11):859–70.
- Meijer HJ, Batenburg RH, Raghoobar GM.** Influence of patient age on the success rate of dental implants supporting an overdenture in an edentulous mandible: a 3-year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:522-6.
- Melanie R. Wood, DMD, Stanley G. Vermilyea, DMD, MS.A** Review of selected dental literature on evidence-based treatment planning for dental implants: Report of the Committee on Research in Fixed Prosthodontics of the Academy of Fixed Prosthodontics. *J Prosthet Dent* 2004;92:447-62.
- Meraw SJ, Reeve CM.** Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *J Periodontol.* 1999 Oct;70(10):1228-33.
- Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC.** Use of alendronate in peri-implant defect regeneration *Periodontol.* 1999 Feb;70(2):151-8.
- Mericske-Stern R.** Overdentures with roots or implants for elderly patients:a comparison. *J Prosthet Dent* 1994;72:543-50.
- Mericske-Stern RD, Taylor TD, Belser U.** Management of the edentulous patient *Clin Oral Implants Res* 2000;11:108-25.
- Melcher AH, Accursi GE** Osteogenic capacity of periosteal and osteoperiosteal flaps elevated from the parietal bone of the rat - *Arch Oral Biol*, 16: 573-580,1971
- Melo MD, Obeid G** Osteonecrosis of the maxilla in a patient with history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc* 71:111-3, 2005
- Meechan JG, Macgregor ID, Rogers SN** The effect of smoking on immediate post-extraction socket filling with blood and on the incidence of painful socket. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988;26:402-9.
- Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA.** Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc* 2005;136 (12):1658-1668,
- Misch CE, Bidez MW. (1994)** Implant-protected occlusion: a biomechanical rationale. *Compendium.* 1994; 15: 1330

- Mish CE** bone to implant interface contemporary implant dentistry second edition division of available bone , bone density, bone physiology and metabolism, biomaterials for dental implants clinical biomechanics for dental implant, vs. 1999
- Minsk L, Polson AM. (1998)** Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ Dent.* 1998 Sep;19 (9):859-62, 864; quiz 866.
- Misch CE.** Contemporary Implant Dentistry, 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1999.
- Misch CM.** Hydroxylapatite-coated implants. Design considerations and clinical parameters. *NY State Dent J.* 1993;5:36-41
- Mish CE** Maxillary Anterior Single Tooth Implant Health Esthetic Compromise, *Int J Dent Symp* 3 (1):4-9, 1995.
- Mish CE Bidez MW :** Implant Protected Occlusion, a biomechanical rationale, *compendium* 1994;15 (11):1330-1342
- Mish CM Mish CE Resnik RR et al** Reconstruction of maxillary alveolar defects with mandibular symphysis grafts for dental implants: a preliminary procedural report, *Int J Oral Maxillofac Imp* 3 1992: (7): 360-366,
- Misch CM, Misch CE** The repair of localized severe ridge defects for implant placement using mandibular bone grafts. *Implant Dentistry* 1995;4:261-267.
- Misch CM :** Ridge augmentation using mandibular ramus bone grafts for the placement of dental implants: presentation of a technique. *Pract Perio Aesth Dent* 8 (2): 127-135, 1996
- Mish CE Dietrich F ()** The Unilateral Mandibular Subperiosteal Implant : Indication And Technique *Int J Oral Implant* 1992;8 (2,3): 21-29
- Misch CE, Qu Z, Bidez MW.** Mechanical properties of trabecular bone in the human mandible: implications for dental implant treatment planning and surgical placement. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999; 57: 700–706;
- Miller SC, Jee WSS.** The effect of dichloromethylenediphosphonate, a pyrophosphate analog, on bone and bone cell structure in the growing rat. *Anat Rec* 1979;193:439-62.
- Misch CE.** Endosteal implants for posterior single tooth replacement: alternatives, indications, contraindications, and limitations. *J Oral Implantol* 1999;25:80-94
- Misch CE, Bidez MW, Sharawy M. A** bioengineered implant for a predetermined bone cellular response to loading forces. A literature review and case report. *J Periodontol.* 2001;in
- Miyata T, Kobayashi Y, Araki H, Motomura Y, Shin K.** The influence of controlled occlusal overload on peri-implant tissue: a histologic study in monkeys. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13:677-83.
- Migliorati CA,** Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis *J Clin Oncol* 2003;21: 4253,
- Morra M, Cassinelli C, Bruzzone G, Carpi A, Di Santi G, Giardino R et al** Surface chemistry effects of topographic modification of titanium dental implant surfaces: 1. Surface analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18 (1): 40-45.
- Morris HF, Ochi S, Winkler S.** Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months. *Ann Periodontol* 2000;5:157-65.
- Morris H.F., Ochi S., Spray J.R. and Olson J.W.,** Periodontal-type measurements associated with hydroxyapatite-coated and non-HA-coated implants: uncovering to 36 months, *Ann Periodontol* 5 (2000), pp. 56–67

- McCoy G** Recognizing and managing parafunction in the reconstruction and maintenance of the oral implant patient. *Implant Dent* 2002; 11:19-27.
- Müller R, Zambelli PY, Bouler JM, Pioletti DP.** Local delivery of bisphosphonate from coated orthopedic implants increases implants mechanical stability in osteoporotic rats. *J Biomed Mater Res A*. 2006 Jan;76 (1):133-43.
- N.C. Geurs, R.L. Jeffcoat, E.A. McGlumphy, M.S. Reddy and M.K. Jeffcoat,** Influence of implant geometry and surface characteristics on progressive osseointegration, *Int J Oral Maxillofac Implants* **17** (2002), pp. 811–815
- Natalie Leow.** The Implant-Bone Interface Definition of Osseointegration University of Sydney internet sayfası members.aos.org.au/files/Implant-bone%20interface%20FINAL.pdf erişim tarihi 26-2-2008
- Natiella J, Meenaghan M, Flynn H, Carter J, Baier RE, Akers C.** Unilateral subperiosteal implants in primates. *J Prosthet Dent*. 1982;48:68-77.
- Nanci A, Wuest JD, Peru L, Brunet P, Sharma V., Zalzal S., McKee MD,** *J. Biomed. Mater. Res.* 40 (1998) 324.
- Narai S, Nagahata S.** Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. : *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003 Mar-Apr;18(2):218-23.
- Neyt JG, Buckwalter JA, Carroll NC** Use of animal models in musculoskeletal research. *Iowa Orthop J* 1998;18: 118-123.
- Newman E, Turner AS, Wark JD** The potential of sheep for the study of osteopenia: current status and comparison with other animal models. *Bone* 1995;16: 277S-284S.
- Norton MR,** Gamble C. Bone classification: an objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:79-84.
- Nosaka Y, Tachi Y, Shimpuku H, Kawamura T, Ohura K.** Association of calcitonin receptor gene polymorphism with early marginal bone loss around endosseous implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:38-43.
- Ochi S, Morris HF, Winkler S.** Patient demographics and implant survival at uncovering: Dental Implant Clinical Research Group Interim Report No. 6. *Implant Dent* 1994;3:247-51.
- Ogiso M, Tabata T, Kuo PT, Borgese D.** A histologic comparison of the functional loading capacity of an occluded dense apatite implant and the natural dentition. *J Prosthet Dent* 1994;71:581-8.
- Olson JW, Shernoff AF, Tarlow JL, Colwell JA, Scheetz JP, Bingham SF.** Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:811-8.
- Ong JL, and Chan DC;** *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2000;28:667
- Ong JL, Bessho K. and Carnes DL,** *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants* 2002 ;17:581
- Oyar, O., Gülsoy, U.** Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara: Tisamat Basım , Sanayi, Bölüm 7. (2003)
- Otomo-Corgel J.** Implants and oral bisphosphonates: risky business? *J Periodontol*. 2007 Mar;78(3):584-94.
- Pampu AA, Dolanmaz D, Tüz HH, Karabacakoglu A.** Experimental evaluation of the effects of zoledronic acid on regenerate bone formation and osteoporosis in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Aug;64 (8):1232-6.

- Parfitt AM** The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data - Bone Histomorphometry: Techniques and interpretation, pp 1983;143-223,
- Pataki A, Müller K, Green JR, Ma YF, Li QN, Jee WS.** Effects of short-term treatment with the bisphosphonates zoledronate and pamidronate on rat bone: a comparative histomorphometric study on the cancellous bone formed before, during, and after treatment. *Anat Rec.* 1997 Dec;249 (4):458-68. Erratum in: *Anat Rec* 1998 Feb;250 (2):250.
- Pecherstorfer M, Herrmann Z, Body JJ, Manegold C, Degardin M, Clemens MR,** Randomized phase 11 trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 1996; (1):268- 76,
- Perel ML** . Parafunctional habits, nightguards, and root form implants. *Implant Dentistry.* 1994; 3: 261–263.
- Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG** Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater.* 2007 Mar 2;13:1-10.
- Peter B, Gauthier O, Laïb S, Bujoli B, Guicheux J, Janvier P, van Lenthe GH,** Local delivery of bisphosphonate from coated orthopedic implants increases implants mechanical stability in osteoporotic rats. *J Biomed Mater Res A.* 2006 Jan;76(1):133-43.
- Peter B, Pioletti DP, Laïb S, Bujoli B, Pilet P, Janvier P, Guicheux J, Zambelli PY, Bouler JM, Gauthier O.** Calcium phosphate drug delivery system: influence of local zoledronate release on bone implant osteointegration. *Bone.* 2005 Jan;36(1):52-60. *Epub* 2004 Nov 23.
- Pham, A.N., Fiorellini, J.P., Paquette, D., Williams, R.C., Weber, H.P.** .Longitudinal radiographic study of crestal bone levels adjacent to non-submerged dental implants. *J.Oral Implantol.*, 1994;20: 26-34
- Plasmans CM, Jap PH, Kuijpers W, Slooff TJ.** Influence of a diphosphonate on the cellular aspect of young bone tissue. *Calcif Tissue Int* 1980;32(3):247–66.
- Plotkin LI, Weinstein RS.et al** :Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest.* 1999;104 (10):1363-74,
- Plosker GL,Goa KL** Clodronate. 47 (6):945-82,1994.
- Preece JW.** The accuracy of an X – ray film quality – assurance step-wedge test. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 449 – 458.
- Pritchard JJ:** Histology Of Fracture Repair. In modern trends in orthopedics, science of fractures. London butterworths, 1964
- Piattelli A, Degidi M, Paolantonio M, Mangano C, Scarano A.** Residual aluminum oxide on the surface of titanium implants has no effect on osseointegration. *Biomaterials.* 2003;Oct;24 (22):4081-9.
- Piatelli A, Manzon L, Scarano A, Paolantonio M, Piatelli M.** Histologic and histomorphometric analysis of the bone response to machined and sandblasted titanium implants: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998;13:805-810.
- Pietrokovski, J., Sorin, S. & Hirschfeld, Z. ()** The residual ridge in partially edentulous patients. *Journal of Prosthetic Dentistry,* 1976;36, 150-157
- Pietrokovski J, Massler M.** Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *J Prosthet Dent.* 1967 Jan;17 (1):21-7
- Pogrel MA:** Bisphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:391-2,
- Puleo D.A., Nanci A.** Understanding and controlling the bone implant interface, *Biomaterials,* 1999;20:2311-2321,.

- Puleo DA**, J. Biomed. Mater. Res. 37 (1997) 222.
- Puleo DA**, J. Biomed. Mater. Res. 29 (1995) 951.
- Quirynen M, Naert I, van Steenberghe D, et al.** The cumulative failure rate of the Branemark system in the overdenture, the fixed partial, and the fixed full prosthesis design: A prospective study on 1273 fixtures. *Journal of Head and Neck Pathology*. 1991; 10: 43–53.
- Quirynen M, Naert I, van Steenberghe D.** Fixture design and overload influence marginal bone loss and fixture success in the Branemark system. *Clin Oral Implants Res* 1992;3:104-11.
- Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D.** Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res*.2002;13:1-19.
- Rådegran G, Lausmaa J, Mattsson L, Rolander U, Kasemo B.** Preparation of ultra-thin oxide windows on titanium for TEM analysis. *J Electron Microsc Tech*. 1991 Sep;19 (1):99-106.
- Rangert B, Krogh PH, Langer B, Van Roekel N.** Bending overload and implant fracture: a retrospective clinical analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10:326-34.
- Ramfjord SP, Ash MM Jr.** Significance of occlusion in the etiology and treatment of early, moderate, and advanced periodontitis. *J Periodontol*1981;52:511-7.
- Reilly DT, Burstein AH.** The elastic and ultimate properties of compact bone tissue. *J Biomech* 1975; 8: 393–405.
- Reddy MS, Weatherford TW, Smith CA, West BD, Jefcoat MK, Jacks TM** Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol* 1995;66:211}7.
- Reynolds JJ, Minkin C, Morgan DB, Spycher D, Fleisch H.** () The effect of two diphosphonates on the resorption of mouse calvaria in vitro. *Calcif Tissue Res*1972;10:302}13.
- Reitsma PH, Teitelbaum SL, Bijvoet OLM, Kahn AJ.** Differential action of the bisphosphonates (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD) and disodium dichloromethylidene bisphosphonate (Cl2MDP) on rat macrophage-mediated boneresorption in vitro. *J Clin Invest*. 1982;70:927}33.
- Reinholz GG, Getz B, Pederson L, Sanders ES, Subramaniam M, Ingle JN, Spelsberg TC.** Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res*. 2000 Nov 1;60(21):6001-7.
- Roberts WE, Simmons KE, Garetto LP, DeCastro RA.** Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dent*. 1992;1:11-21.
- Roberts WE, Smith RK, Zilberman Y.** Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *Am J Orthod*. 1984 Aug;86 (2):95-111.
- Roberts WE.** Bone tissue interface, by *American Journal of Dental Education* 1988; Vol 52, Issue 12, 804-809
- Rodan GA, Fleisch HA.** Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996;97(12):2692–6.
- Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R** Bone safety of long-term bisphosphonate treatment, *Curr Med Res Opin*, 2004;20, 1281-1300
- Rieger MR, Mayberry M, Brose MO.** Finite element analysis of six endosseous implants. *J Prosthet Dent*. 1990; 63: 671–676.

- Ruggerio LS., Fantasia J., Carlson E.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod* 2006; 102: 433-440
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL (2007)** Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62:527-34, 2004
- Rudd KD, O'leary TJ, Stumpf AJ JR (1964).**- Horizontal tooth mobility in carefully screened subjects. *Periodontics* 2:65-68, 1964
- Russell RCG, Miihlbauer RC, Bisaz S, Williams DA, Fleisch H. (1970)** The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. *Calcif Tissue Res*;6:183-96.
- Rieger MR, Mayberry M, Brose MO. (1990)** Finite element analysis of six endosseous implants. *J Prosthet Dent.* 63: 671-676.
- Rieger MR, Adams WK, Kinzel GL, et al. (1989)** Finite element analysis of bone-adapted and bone-bonded endosseous implants. *J Prosthet Dent.*; 62: 436-440.
- Rizzoli R, Ferrari SL et al (1992):** Actions of PTH and PTHrP. *J Endocrinol Invest*. 15 (9 Suppl 6):51-6,
- RB Martin, DB Burr (1989)** Structure, function, and adaptation of compact bone Raven Press New York
- Saf titanyum elde etme yöntemleri** internet sayfası erişim tarihi (29-5-2008)
URL: ayselbuyuksagis.com/dersnotlari/genelkimya/geciş%20elementleri2.ppt
- Sandallı P.** Success and failure in oral implantology. *ICOI XV World Congress, San Francisco, California, 24-27 Aug, 1995*
- Sandallı P.** Blade, bikortikal ve silindir implantlara ait klinik gözlemler. *Türk Oral İmplantoloji Derneği 1. Bilimsel Kongresi, 31 Ekim-3 Kasım, İstanbul. Bilimsel program kitapçığı, sf 36. 1991*
- Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al.** Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991;88(6):2095-105.
- Sekine H, et al.** Mobility characteristics and tactile sensitivity of osseointegrated fixture-supporting systems. In: van Steenberghe D (ed). *Tissue integration in oral and maxillofacial reconstructions.* Amsterdam: Excerpta Medica 1986;326-332
- Sennerby, L., Ericson, L., Thomsen, P., Lekholm, U. & Astrand, P.** Structure of the bone-titanium interface in retrieved clinical oral implants. *Clinical Oral Implant Research* 1991;2, 103-111.
- Sennerby L.** Implant integration and stability. In: *Esthetic Implant Dentistry*, Ed.: P. Palacci, Illinois: Quintessence Publishing Co. Inc., Chapter 1 2001
- Shernoff AF, Colwell JA, Bingham SF.** Implants for type II diabetic patients: interim report. *VA Implants in Diabetes Study Group. Implant Dent* 1994;3:183-5.
- Schmidt A, Rutledge SJ, Endo N, Opas EE, Tanaka H, Wesolowski G, et al.** Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: inhibition by alendronate. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996;93(7):3068-73.

- Schenk R, Egli P, Felix R, Fleisch H, Rosini S.** Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. *Calcif Tissue Int.* 1986;38:342-9.
- Schwartz HC.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Oct;63 (10):1555-6.
- Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA, Triplett RG, Woody RD.** Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15 (5): 675-690.
- Steigenga JT, al-Shammari KF, Nociti FH, Misch CE, Wang HL.** Dental implant design and its relationship to long-term implant success. *Implant Dent* 2003;12 (4):306-17. Review.
- Stenport VF, Olsson B, Morberg P, Törnell J, Johansson CB.** Systemically administered human growth hormone improves initial implant stability: an experimental study in the rabbit. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001;3 (3):135-41.
- Sweet JB, Butler DP.** The relationship of smoking to localized osteitis. *J Oral Surg* 1979;37:732-5.
- Shanbhag AS, Hasselman CT, Rubash HE.** Inhibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. *Clin Orthop* 1997;344:33-43.
- Schroeder, A., Sutter, F., Buser, D., Krekeler G.** *Oral Implantology*, Second, revised edition, Thieme Medical Publishers Inc., New York. 1996
- Schenk R, Merz WA, Muhlbauer R, Russell RGG, Fleisch H.** Effect of ethane1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) and dichloromethylene diphosphonate (Cl 2 MDP) on the calcification and resorption of cartilage and bone in the tibial epiphysis and metaphysis of rats. *Calcif Tissue Res* 1973;11:196-214.
- Schmalz G.** Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials-advantages and limitations. *J Dent* 1994; 22 (Suppl 2): S6-S11.
- Schou S, Pallesen L, Hjørtting-Hansen E, Pedersen CS, Fibek B.** A 41-year history of a mandibular subperiosteal implant. *C Munksgaard. Clin Oral Impl Res* 2000;11:171-178.
- Schwartz HC.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1555-1558,
- Schuster MW, Dymek JM:** Oral cavity avascular bone necrosis: a newly recognized complication of intravenous (IV) bisphosphonate therapy in cancer patients 2004; (abstract 4905). *Blood* 104 (11),
- Schindeler A, Little DG.** Osteoclasts but not osteoblasts are affected by a calcified surface treated with zoledronic acid in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Dec 16;338(2):710-6. Epub 2005 Oct 11.
- Schnitman PA, Schulman LB:** Dental implants: Benefits and risk, in NIH consensus development conference. U.S. Dept. of Health and Human Services, 1979;1-351.
- Spiekermann H., Jansen K.V., Richter J. E.** A 10-year follow-up study of IMZ and TPS implants in the edentulous mandible using bar-retained overdentures. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants,* 1995;10: 231-243,
- Smith DC,** surface characterization of implant materials : biological implications in Davies JE (ed): *the bone- biomaterials interface*, Toronto Toronto university press, 1991;PP 3-17
- Smith DC, Pilliar RM, Metson JB, McIntyre NS.** Dental implant materials. II. Preparative procedures and surface spectroscopic studies. *J Biomed Mater Res. Sep,* 1991;25 (9):1069-84.

- Scott JF:** A Comparative Study Of Implanted Metals In The Sheep. Academic thesis, university of adelaide, australia, 1986
- Steiner M,** Windchy A, Gould AR, Kushner GM, Weber R. Effects of chemotherapy in patients with dental implants. *J Oral Implantol* 1995;21: 142-7.
- Steflik DE, McKinney RV Jr, Koth DL.** Ultrastructural comparisons of ceramic and titanium dental implants in vivo: a scanning electron microscopic study. *J Biomed Mater Res.* 1989 Aug;23(8):895-909.
- Steflik DE, McKinney RV, Sisk AL, Koth DL, Singh BB, Parr GR.** Ultrastructural investigations of the bone and fibrous connective tissue interface with endosteal dental implants. *Scanning Microsc.* 1990 Dec;4(4):1039-47; discussion on 1047-8. Review
- Strock AE.** Experimental work on a method for there placement of missing teeth by direct implantation of a metal support into the alveolus. *American Journal Orthodontics and Oral Surg.* 1939;25 (5):467-47
- Standlee JP, Caputo AA, Ralph JP.** Stress trajectories within the mandible under occlusal loads. *J Dent Res* 1977;56:1297-302.
- Swanberg DF, Henry MD.** Avoiding implant overload. *Implant Soc.* 1995;6: 12–14.
- Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA, et al.** Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15: 675–690
- Sul YT.** On the bone response to oxidized titanium implants. Ph.D. thesis, Department of Biomaterials/Handicap Research, University of Gothenburg, Sweden; 2002
- Sullivan DY., Sherwood RL., Collins TA.** The reverse-torque test; a clinical report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant,* 1996;11:179–85,.
- Schroeder, A., Van der Zupen, E., Stich, H. & Sutter, F. ()** The Reactions of Bone, Connective Tissue and Epithelium to Endosteal Implants with Titanium Sprayed Surfaces. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1981;9, 15-25.
- Schrooten J, Helsen JA,** *Biomaterials* 21 (2000) 1461.
- Shigematsu I, Nakamura M, Saitou N, Shimojima K.** Surface hardening treatment of pure titanium by carbon dioxide laser. *J Mater Sci Lett* 2000;19:967-70.
- Shanbhag AS, Hasselman CT, Rubash HE .** The John Charnley Award. inhibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. *Clin Orthop Relat Res.* Nov1997; (344):33-43.
- Shanbhag AS, May D, Cha C, Kovach C, Hasselman CT, Rubash H.** Enhancing net bone formation in canine total hip components with bisphosphonates. *Orthopaedic Research Society,* abstract presented, abstract 1999
- Soininvaara TA, Jurvelin JS, Miettinen HJ, Suomalainen OT, Alhava EM, Kröger PJ.** Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after total knee arthroplasty: a one-year, randomized, controlled trial of 19 patients. *Calcific Tissue Int.* 2002 Dec;71 (6):472-7. EpubOct 10.
- Schoo WH, van der Velden U.** Marginal soft tissue recessions with and without attached gingiva. A five year longitudinal study. *J Periodontal Res* 1985;20:209-11.
- Simion M, Baldoni M, Zaffe D.** Guided tissue regeneration in osseointegrated implant II: extraction sockets. *Italian J Osseointegration.* 1991;1:40-54.

- Şenel FÇ • Baltacıoğlu E • Basmacı FÇ • Bağış B • Özkaynak Ö • Tosun E** Bisphosphonat-Related Jaw Necrosis and Dental Management ADO Journal of Clinical Sciences Ankara Dişhekimleri Odasının bilimsel yayın organıdır. Haziran 2007: 1 : 4
- Şenocak 0, Oncel S.** Osteoporozda medikal tedavi. Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon. 2002;2 (1):58,
- Taddei, E.B.** Characterization of Ti-35Nb-Zr-5Ta Alloyed Produced by Powder Metallurgy, Materials Science Forum, Trans. Tech. Pub., Switzerland, 2005;498-499, 34-39.
- Tanzer M, Karabasz D, Krygier JJ, Cohen R, Bobyn JD.** The Otto Aufranc Award: bone augmentation around and within porous implants by local bisphosphonate elution. Department of Surgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada. Clin Orthop Relat Res. 2005 Dec;441:30-9.
- Takechi M, Tatehara S, Satomura K, Fujisawa K, Nagayama M.** Effect of FGF-2 and melatonin on implant bone healing: a histomorphometric study.J Mater Sci Mater Med. 2008 Mar 24 [Epub ahead of print]
- Ten Bruggenkate CM, Asikainen P, Foitzik C, et al.** Short (6-mm) nonsubmerged dental implants: results of a Multicenter clinical trial of 1 to 7 years. Int J Oral Maxillofac Implants. 1998; 13: 791–798.
- Tosun T.** dental implant nedir ? Osteointegrasyon nedir? Dental implantlar için konvansiyonel Cerrahi prosedür diş implantlarında cerrahi prosedür.internet sayfası http://www.implantoloji.info/makaleler/p2_articleid/12. İstanbul (erişim tarihi 26-2-2008)
- Tezal, M., Wactawski-Wende, J., Grossi, S.G., Ho, A.W., Dunford, R., Genco, R.J.** (). The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. J Periodontol., 2000;71: 1492- 1498.
- Teziç T, Şenbil N ve ark.** İatrojenik yumuşak doku kalsifikasyonunda etidronat kullanımı .XL.Milli Pediatri Kongresi . 1996;14-17 Ekim.Gaziantep.s:41
- Tokuda H, Kozawa 0, Harada A, Uematsu T.** Tiludronate inhibits interleukin-6 synthesis in osteoblasts: inhibition of phospholipase 0 activation in MC3T3-E1 Cells.J Cell Biochem Jun 11998;69 (3):252-9
- Tricker ND Garetto LP -** Cortical bone turnover and mineral apposition in dentate dog mandible, J Dent Res, 1997: 76:201
- Trouerbach WT, Steen WHA, Zwamborn W, Schouten HJA.** A study of the radiographic aluminum equivalent of the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984; 58: 610 – 616.
- Trouerbach WT.** Radiographic aluminum equivalent value of the mandible. Thesis, Netherlands, 1982.
- Türker M, Yücetaş Ş** Ağız Diş Çene Hastalıkları Ve Cerrahisi Ankara /Türkiye 1997
- Urade M.** Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws Clin Calcium. 2007 Feb;17(2):241-8.
- Ülkü A. (1999)** osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar Ve deneysel tedaviler. Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu 26 şubat İstanbul, s. 91-99
- Van Beek E, Lowik C, van der PG, Papapoulos S.** The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: a clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. J Bone Miner Res 1999;14(5):722–9.
- Van Eijden TM. (1991)** Three-dimensional analyses of human bite-force magnitude and moment. Arch Oral Biol.; 36: 535–539.

- Van Eijden TM. (1991)** Three-dimensional analyses of human bite-force magnitude and moment. Arch Oral Biol.; 36: 535–539.
- Van Steenberghe D. (1988)** Periodontal aspects of osseointegrated oral implants modum Branemark. Dent Clin North Am;32:355-70.
- Venesmaa PK, Kröger HP, Miettinen HJ, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhav EM. (2001)** Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. J Bone Miner Res. Nov;16 (11):2126-31.
- Van Steenberghe D, Branemark P-I, Quirynen M, De Mars G, Naert I. (1991)** The rehabilitation of oral defects by osseointegrated implants. J Clin Periodontol:18:488-493
- Vinholes J,Guo CY.et al (1997)** :Evaluation of new bone resorption markers in randomized comparison of pamidronate or clodronate for hypercalcaemia of malignancy. J Clin Oncol.15 (1):131-8,.
- Viera-Negrón YE, Ruan WH, Winger JN, Hou X, Sharawy MM, Borke JL** Effect of ovariectomy and alendronate on implant osseointegration in rat maxillary bone. J Oral Implantol. 2008;34(2):76-82.
- von Knoch M, Wedemeyer C, Pingsmann A, von Knoch F, Hilken G, Sprecher C, Henschke F, Barden B, Löer F.** The decrease of particle-induced osteolysis after a single dose of bisphosphonate. Biomaterials. 2005 May;26(14):1803-8.
- Wang X, Mabrey JD, Agrawal CM (1998)** An interspecies comparison of bone fracture properties. Biomed Mater Eng 8: 1-9.
- Watts NB :** (Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998; 27 (2):419-39,
- Watzek G. (**Endosseous Implants: Scientific and Clinical Aspects. Chicago: Quintessence Pub. Co. Inc.; 1996
- Weigl, P.** Implant prosthodontics: What next? Quintessence Int. 2003, 34: 653-69
- Weinlander, M., kenney, E.B., Lekovic, V., Beumer, J., Moy, P.K., Lewis, S. ()**. Histomorphometry of bone apposition around three types of endosseous dental implants. Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 1992;7: 491-496
- Weiss CM. ()** Tissue integration of dental endosseous implants: description and comparative analysis of the fibro-osseous integration and osseous integration systems. J Oral Implantol.1986;12 (2):169-214
- Weiss CM. ()** A comparative analysis of fibro-osteal and osteal integration and other variables that affect long term bone maintenance around dental implants. Oral Implantol. 1987; 13 (3):467–87.
- Weyant RJ.** Characteristics associated with the loss and peri-implant tissue health of endosseous dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 1994;9:95-102.
- Wennerberg A, Albrektsson T, Johansson C, Andersson B.** Experimental study of turned and grit-blasted screw-shaped implants with special emphasis on effects of blasting material and surface topography. BiomaterialsJan.1996;17 (1):15-22.
- Wennerberg A, Ektessabi A, Albrektsson T, Johansson C, Andersson B.** A 1-year follow-up of implants of differing surface roughness placed in rabbit bone.Int J Oral Maxillofac Implants. Jul-Aug.1997; 12 (4):486-94.
- Wennenberg A, Bolind P, Albrektsson T.** Glow-discharge pretreated implants combined with temporary bone tissue ischemia. Swed Dent J. 1991;15:95-101.

- Watts NB.** Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27 (2):419-39,
- Westwood RM, Duncan JM.** Implants in adolescents: a literature review and case reports. *Int J Oral Maxillofac Implants.*1996;11:750-5.
- Wennstrom JL, Bengazi F, Lekholm U** The influence of the masticatory mucosa on the peri-implant soft tissue condition. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:1-8.
- Wilson, T.G., Schenk, R., Buser, D., Cochran, d.** Implants placed in immediate extraction sites: a report of histologic and histometric analyses of human biopsies. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 1998;13: 333-341
- Wilkinson JM, Stockley I, Peel NF, Hamer AJ, Elson RA, Barrington NA, Eastell R.** () Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty:a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res.* Mar. 2001;16 (3):556-64
- Wikipedia free Encyclopedia** <http://en.wikipedia.org/wiki/Zoledronate> internet adresi erişim tarihi 16-6-2008
- Wise LM, Waldman SD, Kasra M, Cheung R, Binnington A, Kandel RA, White LM, Grynblas MD.** Effect of zoledronate on bone quality in the treatment of aseptic loosening of hip arthroplasty in the dog. Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada. *Calcif Tissue Int.* 2005 Dec;77 (6):367-75. Epub 2005 Dec 5.
- Winkler S, Morris HF, Ochi S.** Implant survival to 36 months as related to length and diameter. *Ann Periodontol.* 2000; 5: 22–31.
- Wolfinger GJ., Balshi TJ., Rangert B.** Immediate functional loading of Branemark system implants in edentulous mandibles: clinical report of the results of development and simplified protocols. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant*, 2003;18: 250–7,
- Worthington P, Bolender C L, Taylor T D.** The Swedish System of Osseointegrated Implants: Problems and Complications Encountered During a 4-Year Trial Period. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1987;2: 77 – 84
- Yalçın B** Toz Metalurjisi Yöntemiyle İmal Edilen Titanyum Alaşımı İmplantların Temel Özelliklerinin Araştırılması Doktora Tezi Makina Mühendisliği Anabilimdalı Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri enstitüsü. ISPARTA. 2007
- Yalçın Soral, E.** Menopoz Sonrası Normal ve Osteoporotik Tam Dışsız Hastalarda Alt Çene Kret Rezorpsiyonunun Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 1996
- Yacker MJ, Klein M,** The effect of irrigation on osteotomy depth and bur diameter. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant*, 1996;11: 634–638.
- Yang Y, Agrawal CM, Kim KH, Martin H., Schulz K, Bumgardner JD, Ong JL J.** *Oral Implantol.* 29 (2003) 270.
- Yenirol S.** saf titanyum implant yüzeylerinin değişik yöntemlerle modifikasyonu ve karakterizasyonu- in vitro çalışma doktora tezi İstanbul üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü İstanbul 2006
- YILDIRIM G.** Kemik İçi Kök Şekli Dental İmplantların Hemen Ve Geç Dönem Yüklenmesinin Tedavinin Prognozu Üzerine Etkisinin Rezonans Frekans Analizi Cihazı Kullanılarak Değerlendirilmesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ANKARA. 2006

- Yoshinari M, Oda Y, Inoue T, Matsuzaka K, Shimono M.** Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. *Biomaterials*. Jul;232002 ; (14):2879-85.
- Zarb GA, Schmitt A.** The edentulous predicament I: A prospective study of the effectiveness of implant-supported fixed prostheses. *J Am Dent Assoc* 1996; 127:59-65
- Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J.** Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006;81 (1):73-5,

8.ÖZGEÇMİŞ

Mustafa Ayan, 25.04.1976 tarihinde Erzurum’da doğdu. İlköğrenimini Konya İnkılap İlkokulu’nda, ortaöğrenimini Karma Ortaokulu’nda okuduktan sonra 1994 yılında Gazi Lisesi’nden mezun oldu. Yüksek öğrenimini ise, 1999 yılında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde tamamladı. Askerlik görevini İstanbul Hava Harp okulu’nda yaptıktan sonra, 2001 yılında Selçuk Üniversitesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı’ndaki doktora programına başladı.