

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ



LOKAL OLARAK UYGULANAN ALENDRONATIN
İMLANT STABİLİTESİNE ETKİSİNİN REZONANS
FREKANS ANALİZİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

GÜZİDE BÜŞRA ŞENEL

BOLU, NİSAN-2024

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI



LOKAL OLARAK UYGULANAN ALENDRONATIN
İMLANT STABİLİTESİNE ETKİSİNİN REZONANS
FREKANS ANALİZİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

GÜZİDE BÜŞRA ŞENEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SERKAN POLAT

BOLU, NİSAN- 2024

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın kaynaklar haricinde özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi, Prof. Dr. Serkan POLAT danışmanlığında tarafımca oluşturulduğunu beyan ederim.

Teze ilişkin 29.03.2024 tarihinde Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %9 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.05.2023 tarihli 2023/146 sayılı kararla alınmıştır.

GÜZİDE BÜŞRA ŞENEL

ÖZET

**LOKAL OLARAK UYGULANAN ALENDRONATIN İMPLANT
STABİLİTESİNE ETKİSİNİN REZONANS FREKANS ANALİZİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ
UZMANLIK TEZİ
GÜZİDE BÜŞRA ŞENEL
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. SERKAN POLAT)
BOLU, NİSAN- 2024
XI +116**

Giriş: Diş kayıplarının ardından implant tedavisi uygulaması artarak devam etmektedir. İmplant etrafındaki kemik rezorpsiyonları sorun teşkil etmektedir. Bu çalışmada amaç alendronat sodyum trihidratın lokal uygulanmasının kemik rezorpsiyonuna ve implant stabilitesine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya mandibulada total dişsizlik olan 12 kişi dahil edilmiştir. Mandibulaya iki implantla desteklenen overdenture protez planlanmıştır. Çalışma her grupta 12 implant olacak şekilde randomize ve bölünmüş ağız olarak tasarlanmıştır. Hastanın kontrol tarafı serum fizyolojikle yıkanıp implant yerleştirilip flep kapatıldıktan sonra diğer implant soketi 1 ml hacimde 2,5 mg/ml Alendronat Sodyum Trihidrat içeren solüsyon ile yıkanmış, implant yerleştirilmiş ve flep kapatılmıştır. İmplant stabilitesi rezonans frekans analiziyle intraoperatif olarak, 10. günde, 4, 6, 8 ve 12. haftalarda ölçülmüştür. Postoperatif ağrı VAS skalası ile 1., 3. ve 7. günlerde değerlendirilmiştir, Postoperatif dönemde ödem ve ülserasyon açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Gruplara göre farklı zamanlarda ölçülen ISQ değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,050$). Test grubunda; farklı zamanlarda ölçülen ISQ ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p=0,024$).

Sonuç: Gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmasa da alendronat sodyum trihidratın lokal uygulanmasının osseointegrasyon sürecinde olumlu etki gösterebileceği kanısına varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Dental İmplant, Rezonans Frekans Analizi, Alendronat Sodyum Trihidrat

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF LOCALLY APPLIED ALENDRONATE ON IMPLANT STABILITY BY RESONANCE FREQUENCY ANALYSIS

PHD THESIS

GÜZİDE BÜŞRA ŞENEL

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

(SUPERVISOR: ASSIST. PROF. DR. SERKAN POLAT)

BOLU APRIL 2024

XI+116

Introduction: Implant treatment continues to increase after tooth loss. Bone resorption around the implant poses a problem. This study aims to investigate the effects of local application of alendronate sodium trihydrate on bone resorption and implant stability.

Materials and Methods: 12 people with total edentulism in the mandible were included in the study. An overdenture prosthesis supported by two implants is planned for the mandible. The study was designed as a randomized and split-mouth with 12 implants in each group. After the control side of the patient was washed with saline, the implant was placed, and the flap was closed. The other implant socket was washed with a solution containing 2,5 mg/ml Alendronate Sodium Trihydrate in 1 ml volume, the implant was placed, and the flap was closed. Implant stability was measured intraoperatively by resonance frequency analysis at day 10, weeks 4, 6, 8, and 12. Postoperative pain was evaluated with the VAS scale on days 1, 3, and 7. It was evaluated for edema and ulceration in the postoperative period.

Results: ISQ values measured at different times according to groups did not show a statistically significant difference ($p>0.050$). In the test group, ISQ median values measured at different times showed a statistically significant difference ($p = 0.024$).

Conclusion: Although there was no statistical difference between the groups, it was concluded that local application of alendronate sodium trihydrate may have a positive effect on the osseointegration process.

KEYWORDS: Dental Implant, Resonance Frequency Analysis, Alendronate Sodium Trihydrate

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ	viii
FOTOĞRAF LİSTESİ	ix
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	x
TEŞEKKÜR	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kemik Dokusu	3
2.1.1 Kemiğin Makroskobik Yapısı.....	3
2.1.1.1 Kortikal Kemik	3
2.1.1.2 Trabeküler Kemik	6
2.1.2 Kemiğin Mikroskobik Yapısı	7
2.1.2.1 Primer Kemik.....	7
2.1.2.2 Sekonder Kemik.....	7
2.1.3 Kemiğin Moleküler Yapısı	7
2.1.3.1 Kemik Matriksinin Organik Bileşenleri.....	7
2.1.3.2 Kemik Matriksinin İnorganik Bileşenleri	9
2.1.4 Kemik Hücreleri	9
2.1.4.1 Osteoblastlar	9
2.1.4.2 Osteositler	11
2.1.4.3 Kemik Yüzey Hücreleri	12
2.1.4.4 Osteoklastlar	12
2.1.5 Osteogenezis (Kemik Gelişimi).....	13
2.1.5.1 İntramembranöz Kemikleşme	13
2.1.5.2 Endokondral Kemikleşme.....	14
2.1.6 Kemik Büyümesi ve Şekillenmesi.....	15
2.2 Dental İmplantlar	15
2.2.1 Dental İmplantların Tanımı	15
2.2.2 Dental İmplantların Tarihçesi.....	16
2.2.3 Osseointegrasyon Tanımı	18
2.2.4 Osseointegrasyon Aşamaları	19
2.2.4.1 Hemostaz Fazı.....	19
2.2.4.2 İnflamatuar Faz	20
2.2.4.3 Proliferatif Faz	20
2.2.4.4 Remodelasyon Fazı.....	21
2.2.5 Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Lokal Faktörler	22
2.2.6 Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Sistemik Faktörler.....	22
2.2.6.1 Yaş	22
2.2.6.2 Diabetes Mellitus	23

2.2.6.3	Osteoporoz	23
2.2.6.4	Kanama Bozuklukları	23
2.2.6.5	Radyasyon.....	23
2.2.6.6	Sigara	24
2.2.7	Primer Stabilizasyon.....	24
2.2.8	Sekonder Stabilizasyon	25
2.3	Osseointegrasyonu Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler	26
2.3.1	İnvaziv Yöntemler	26
2.3.1.1	Histolojik/Histomorfolojik Analiz	27
2.3.1.2	Gerilim Testi	27
2.3.1.3	İtme/Çekme Testi	27
2.3.1.4	Çıkarma Torku Testi	28
2.3.2	İnvaziv Olmayan Yöntemler	28
2.3.2.1	Cerrahin Algısı.....	28
2.3.2.2	Radyografik Görüntüleme Teknikleri	28
2.3.2.3	Yerleştirme Torku	29
2.3.2.4	Ters Tork Testi.....	29
2.3.2.5	Perküsyon Testi.....	30
2.3.2.6	Periotest.....	31
2.3.2.7	Rezonans Frekans Analizi (RFA)	32
2.4	Bifosfonatlar	35
2.4.1	Tarihçesi	35
2.4.2	Bifosfonatların Kimyasal Yapısı	36
2.4.3	Bifosfonatların Etki Mekanizmaları	38
2.4.4	Bifosfonatların Farmakokinetiği	40
2.4.5	Bifosfonatların Kullanım Alanları.....	41
2.4.6	Bifosfonatların Yan Etkileri	41
2.4.6.1	Bifosfonata Bağlı Çene Osteonekrozu (BRONJ).....	42
2.4.7	Alendronat Sodyum (4-amino-1-hydroxybutylidene 1,1-diphosphonate)	42
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1	Hasta Seçimi	44
3.2	Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	45
3.3	Alendronat Sodyum Trihidrat Solüsyonunun Hazırlanması.....	46
3.4	Cerrahi İşlemler	47
3.5	Postoperatif Bakım	49
3.6	Klinik Değerlendirme	50
3.7	İstatistiksel Analiz	51
4.	BULGULAR	52
5.	TARTIŞMA	60
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	70
7.	KAYNAKLAR.....	72

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Uzun bir kemiğin yapısı	4
Şekil 2.2. Kortikal Kemiğin Yapısı	6
Şekil 2.3. Greenfield'ın kafes tipi implant çizimi ve osseointegre olmuş implantın röntgeni	17
Şekil 2.4. İmplant sonrası zamana bağlı stabilite değişimini gösteren grafiksel eğri	25
Şekil 2.5. Dental implant osseointegrasyonu için stabilite analizleri (a) Gerilim testi, (b) İtme testi, (c) Çekme testi, (d) Yerleştirme/Çıkarma tork testi, (e) Periotest ve (f) Rezonans frekans analizi (RFA).	26
Şekil 2.6. Pirofosfat ve bifosfonatın kimyasal yapısı	37
Şekil 2.7. Bifosfonatların rölatif potensleri	37
Şekil 2.8. Bifosfonatların etki mekanizmasına göre sınıflandırması.	38
Şekil 4.1. ISQ ortanca değerlerindeki farklılıkları gösteren grafik.....	53
Şekil 4.2. ISQ ortalama ve standart sapmayı gösteren grafik	53

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. Gruplara göre ISQ değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.2. Her bir grupta yerleştirme torku (IT) değerleri ile farklı zamanlarda ölçülen ISQ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	54
Tablo 4.3. Her bir grupta yaş ve cinsiyet ile ISQ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	55
Tablo 4.4. Grup içi ve gruplar arası ağrı değerlerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.5. Her bir grupta yaş ve cinsiyet ile ağrı değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	56
Tablo 4.6. Gruplara göre farklı zamanlarda ölçülen ödem varlığının karşılaştırılması....	57
Tablo 4.7. Her bir grupta yaş ve cinsiyet ile ödem varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi	58
Tablo 4.8. Gruplara göre farklı zamanlarda ölçülen ülserasyon varlığının karşılaştırılması	58
Tablo 4.9. Her bir grupta yaş ve cinsiyet ile ülserasyon varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi	59

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 2.1. Maggiolo tarafından üretilen altın implant.....	17
Fotoğraf 2.2. Ters Tork Testi.....	30
Fotoğraf 2.3. Periotest cihazı.	32
Fotoğraf 2.4. Osstell™ dönüştürücüsünün kullanımı.....	33
Fotoğraf 2.5. Smartpeg™ 'nin klinik kullanımı	34
Fotoğraf 3.1. Çalışmada kullanılan 3.7 -10 mm boyutunda implant	45
Fotoğraf 3.2. Çalışmada kullanılan Sodyum Alendronat Trihidrat.....	46
Fotoğraf 3.3. Laminer hava akımı ve hassas tartı	46
Fotoğraf 3.4. Steril selüloz asetat filtreden geçirilerek eppendorflara yerleştirilen alendronat sodyum trihidrat solüsyonları.....	47
Fotoğraf 3.5. Kontrol bölgesine yapılan implant	48
Fotoğraf 3.6. Alendronat solüsyonunun uygulanması	48
Fotoğraf 3.7. Tek aşamalı cerrahi ile yapılmış iki implant	49
Fotoğraf 3.8. İmplant tedavisi sonrası panoromik radyografisi	49
Fotoğraf 3.9. RFA için kullanılan MEGA ISQ cihazı ve kullanılan SmartPeg	50
Fotoğraf 3.10. RFA ile değerlendirme.....	50

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

µm:	Mikrometre
nm:	Nanometre
RANKL:	Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı
CSF-1:	Koloni stimüle edici faktör
M-CSF:	Makrofaj koloni stimüle faktör
MS:	Milattan sonra
Ark:	Arkadaşları
TGF- β:	Transforme edici büyüme faktörü-beta
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
PDGF:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TNF- α:	Tümör nekroz faktörü- alfa
IL-8:	İnterlökin-8
EGF:	Epidermal büyüme faktörü
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
BRONJ:	Bifosfonata bağlı çene osteonekrozu
Ncm:	Newton santimetre
Mm:	Milimetre
kHz:	Kilohertz
ISQ:	İmplant stabilite katsayısı
Hz:	Hertz
PPi:	İnorganik pirofosfat
VAS:	Görsel analog skala
TMP:	Parlatılmış titanyum
TZF:	Trombositten zengin fibrin

TEŞEKKÜR

Tez dönemim boyunca desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Serkan POLAT'a

Araştırmamıza sağladıkları proje desteği için Bilimplant markasına ve Proimtech A.Ş. Yönetim Kurulu Üyesi Prof. Dr. Alper ALKAN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bana destek olan değerli kıdemlim Uzm.Dt. Büşra MEŞECİ'ye,

Tez sürecimde ve asistanlığımda desteğini hep hissettiğim Arş.Gör. Zehra GÜLEROL'a ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Mesafelere rağmen bir telefon kadar yakın olup maddi ve manevi desteğini eksik etmeyen Cem ALTIN'a

Hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve bugünlerimin mimarı olan anneme, babama ve ablalarıma

Teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Modern diş hekimliğinin amacı, hastaya normal fonksiyon, konuşma, sağlık ve estetiği geri kazandırmaktır. Bu hedef doğrultusunda, dental implantlar diş kaybı olan hastalar için başarıyla uygulanan ideal bir tedavidir.

Brånemark, kemik ve implantın başarılı entegrasyonunun sonucunu tanımlamak için “osseointegrasyon” kavramını ortaya atmıştır (1). Osseointegrasyon, “fibröz doku olmaksızın direkt kemik ve implant teması olarak” tanımlanmıştır (2). Osseointegrasyon süreci primer ve sekonder stabilite olmak üzere iki safhayı kapsamaktadır (3). Primer stabilite implantın yerleştirildiği sırada elde edilen mekanik fiksasyon olarak tanımlanmaktadır. İmplant yerleştirildikten sonra implant etrafında kemik formasyonu ve remodelasyonu meydana gelir. Bu süreç sonrasında elde edilen biyolojik stabilite ise, sekonder stabilitedir (4, 5).

Brånemark’ın implant tedavisi için önerdiği geleneksel protokol iki aşamalıdır. Birinci aşamada implantın yerleştirilmesi yer alır. İkinci aşama ise protezin yerleştirildiği protetik fazdır. İki aşama arasında mandibulaya yapılan implantlar için üç ay, maksillaya yapılan implantlar için altı ay beklemeyi önermiştir (6). Konvansiyonel yöntemle implant yapılan hastalarda bekleme süresi uzun ve fonksiyonel açıdan zor olabilmektedir.

Osseointegrasyon sürecini hızlandırıp protetik safhaya geçiş sürecini kısaltmak adına birçok çaba gösterilmiştir. Son yıllarda kısa sürede başarılı bir osseointegrasyon elde etmek için implant dizaynı, geometrisi, yüzey özellikleri değiştirilip, ilaç bazlı modifikasyonlar eklenmiştir (7). Bifosfonatlar antirezorptif özelliklerinden ötürü kullanılan ilaç gruplarındandır.

Bifosfonatlar kimyasal olarak kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlı inorganik pirofosfat bileşiklerinin stabil analoglarıdır. Bifosfonatlar ilk olarak 1800’lerde sentezlenmiştir (8). Bifosfonatlar osteoklastik aktivitenin iyi bilinen inhibitörleridir ve çeşitli metabolik kemik hastalıklarının klinik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (9). Bu ilaçlar doğrudan osteoklastlar üzerinde etkili olur ve kemik hacmini, yoğunluğunu ve gücünü korur (10). Bifosfonatların kemikte

implant osseointegrasyonunun iyileştirebildiği bilinmektedir (11). Hem klinik hem deneysel çalışmalarla bifosfonatların lokal olarak uygulanmasının, peri-implant dokunun rezorpsiyonunu azaltarak implantlarda daha güçlü primer stabilizasyon sağladığı gösterilmiştir (12, 13).

Alendronat, osteoporozda, Paget hastalığında kullanımıyla öne çıkan farnesil difosfat sentazı baskılayan kemik rezorpsiyonunu inhibe eden nitrojen içeren bifosfonat grubu ajandır (14). Alendronatın hidroksiapatite afinitesi yüksektir ve etidronattan 1000 kat daha güçlü olduğu bilinmektedir (15).

Alendronatın osseointegrasyona etkilerini inceleyebilmek adına yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda alendronat ve diğer bifosfonatların sistemik veya lokal olarak uygulandıklarında kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir (16-18). Alendronatın lokal olarak uygulanmasında çeşitli dozlarda implant yüzeyinin kaplanması, tabletin çözdürülerek elde edilen solüsyonun yıkamada kullanılması, jel formunun sokete uygulanması gibi yöntemler tercih edilmiştir. Bu çalışmada alendronatın etkisini daha iyi gözlemlemek için %97 saflıkta olan alendronat sodyum trihidrat tercih edilmiş 2,5 mg/ml derişimde solusyon kullanılmıştır.

Osseointegrasyon implantın uzun dönem başarısı hakkında bilgi sağlar. İmplantın fonksiyonel yükleme zamanına karar vermek için objektif sonuçlara ihtiyaç duyulur. Osseointegrasyonu değerlendirmek bu aşama için gereklidir. Hastayla iletişim kurularak tedavi protokolünü belirlemek için kullanılabilir. Fonksiyonel olarak yüklenen implanta gelen yükler de değerlendirilerek tedavi süreci takip edilir ve başarısızlık durumlarını öngörerek zaman ve maliyet tasarrufu sağlar. Osseointegrasyonu değerlendirmek için histolojik analiz, itme/çekme testi, yerleştirme torku, ters tork testi, Periotest, radyografik görüntüleme, rezonans frekans analizi gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir (3).

Rezonans frekans analizi (RFA), Meredith ve arkadaşları tarafından geliştirilen (19), titreşimle implant stabilitesini ve kemik yoğunluğunu objektif olarak ölçen, invaziv olmayan, en çok kullanılan, pratik bir yöntemdir (20).

Bu çalışmada alendronat sodyum trihidratın insanlarda implant soketini yıkama solüsyonu olarak kullanılmasının osseointegrasyon ve dolayısıyla yükleme zamanına etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik Dokusu

Kemik dokusu; organizmanın ana iskelet yapısını oluşturan, yapısal destek ve koruma sağlayan proteine bağlı mineral kristallerinden oluşan özel bir bağ dokusudur. Ca, PO₄ gibi mineraller için depo görevi görürken asit-baz dengesinin korunmasında görevlidir. Kemik iliği boşluklarında hematopoez için ortam sağlar. Bu özellikler ve büyüme faktörleri deposu sayesinde dinamik bir dokudur (21, 22).

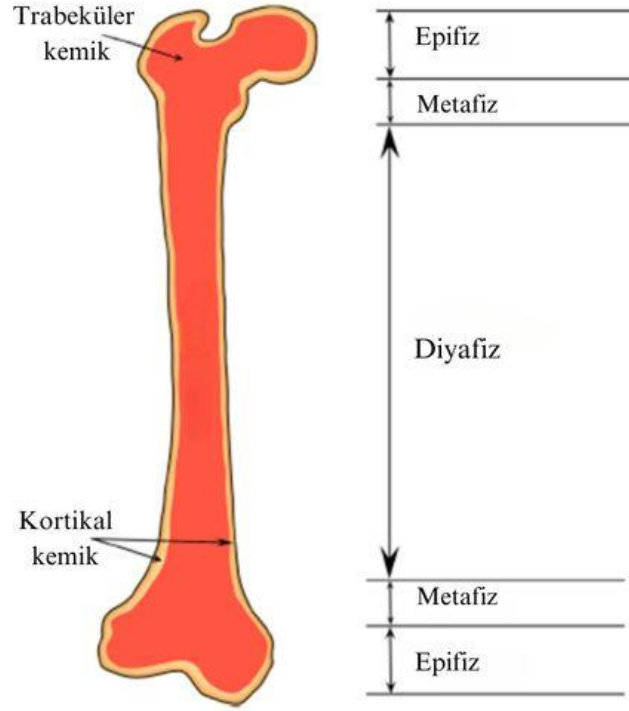
2.1.1 Kemiğin Makroskopik Yapısı

İnsan kemik dokusu gözeneklilik derecesi göz önüne alındığında makroskopik olarak kortikal (kompakt) ve trabeküler (kansellöz) olarak sınıflandırılmaktadır (23). Dış katman veya korteks, kemiği kaplar; pürüzsüz ve yoğundur. İç kısımda, bal peteği benzeri ağdan oluşan trabeküler kemik, metabolik faaliyetlerden sorumludur (24).

2.1.1.1 Kortikal Kemik

Yetişkin bir bireyde iskelet kütlesi genel olarak %80'i kortikal kemikten ve %20'si trabeküler kemikten oluşur (25). Kemikte mekanik dayanıklılığı sağlayan kısım kortikal kemiktir (26). İskelet sisteminin farklı bölgelerinde kemiklerde kortikal/trabeküler kemik oranı değişmektedir (22). Kortikal kemik ışık mikroskobu altında incelendiğinde kemik doku katmanları olarak tanımlanan lamellerden oluşur (26). Kortikal kemik lamelleri dört lamel sistemi içerir. Bunlar; dış ve iç çevresel lameller, osteonlar (Haversian sistem) ve interstisyel lamellerdir (27).

Tipik bir uzun kemik diyafiz olarak bilinen merkezi silindirik kısmı ve epifiz adı verilen daha geniş iki uçtan oluşur (Şekil 2.1). Diyafiz, her bir epifize metafiz olarak adlandırılan ara konik bölgelerle bağlanır. Diyafiz ağırlıklı olarak kortikal kemikten oluşurken, epifiz ve metafiz daha çok trabeküler kemikten ve ince bir dış kortikal tabakasından oluşur. Büyüme döneminde, epifiz ve metafiz arasında lokalize olan bir hiyalin kıkırdak tabakasına epifiz plağı denir, yetişkinlikte yerini süngerimsi kemik alır (28).



Şekil 2.1. Uzun bir kemiğin yapısı (28).

Kortikal kemiğin dış periosteal yüzeyi ve iç endosteal yüzeyi vardır. Periosteal yüzey aktivitesi apozisyonel büyüme ve kırık onarımı için önemlidir. Endosteal yüzeyin toplam alanı yaklaşık 0,5 metrekaredir (m^2) ve ilişkili olduğu düşünülen kemik iliğinden salınan daha fazla sitokin maruziyeti sonucu olarak periosteal yüzeye göre daha yüksek remodelasyon aktivitesine sahiptir (29). Kemik rezorpsiyonu tipik olarak endosteal yüzeydeki kemik oluşumundan fazladır, dolayısıyla kemik iliği alanı normalde yaşla birlikte artar.

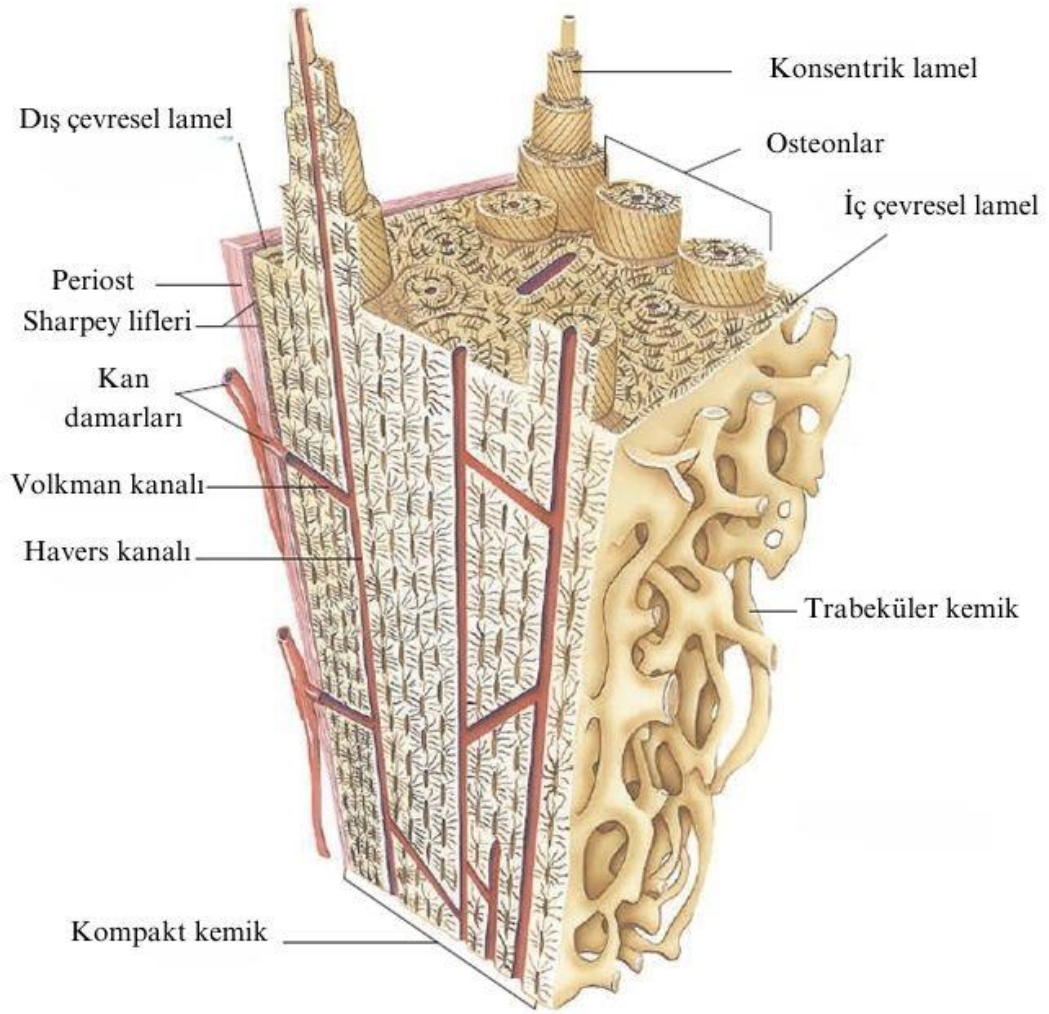
Periosteum fibroblastlar, kolajen ve elastin lifleri ile sınırlar ve mikro damarları içeren dış fibröz tabakadan ve osteoprogenitör hücrelerden oluşan iç kambiyum tabakası olmak üzere oluşan iki katmandan oluşan, eklem yüzeyleri, tendonların veya ligamentlerin kemiğe bağlandığı bölgeler hariç kemiğin dış kortikal yüzeyini örten bir bağ doku kılıfıdır (22, 30-32). Periosteum, Sharpey lifleri adı verilen ve kalın kolajen liflerle kemiğin dış kortikal yüzeyine sıkı bir şekilde bağlanır (22).

Periosteum önemli sayıda endotelial perisit içerir. Perisitler, kapiller endotelial hücrelerle doğrudan temas halinde olan ve osteoblastlar dahil çeşitli hücre tiplerine dönüşebilen öncü hücrelerdir. Bu nedenle hücreler potansiyel olarak osteoprogenitör hücre görevi görebilir (30, 32). Perisitler kontraktıl hücreler

olduğundan kılcal damarlardaki kan akışının düzenlenmesine yardımcı olabildiği de düşünülmektedir (27).

Endosteum, kortikal ve trabeküler kemiğin ve kemikte bulunan kan damarı kanallarının (Volkman kanalları) iç yüzeyini kaplayan membranöz bir yapıdır. Endosteum kemik iliği boşluğu, trabeküler kemik ve kan damarı kanalları ile temas halindedir ve kan damarlarını, osteoprogenitör hücreleri osteoblastları ve osteoklastları içerir. Retiküler lifler olarak da bilinen tip III kolajenden oluşur (22, 32). Endosteum ve periosteumun kemik dokusunun beslenmesi, kemik gelişimi, kemik doku tamiri ve yenilenmesi, kalsiyum regülasyonu gibi görevleri bulunmaktadır (32).

Kortikal kemik osteon adı verilen fonksiyonel alt birimlerden oluşur. Osteonlar primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır (26). Primer osteonlar, primitif vasküler boşlukların büyüyen kemik tarafından doldurulmasıyla oluşur ve primer kemikle temas halindedir (26, 33). Haversian sistemi olarak da bilinen sekonder osteonlar, primer osteonlardan gelişir (26). Sekonder osteonlar primer osteonlara göre daha maturdür, primer osteonlar sekonder osteonlara dönüşürken “cement lines” adı verilen komşu osteonlardan ayıran belirgin çizgileri oluşturur (26, 34). Devam eden kemik remodelasyonu osteonların da sürekli yenilenmesine yol açtığından kortikal kemikte farklı kalsifikasyon derecelerinde osteonlar bulunur. Havers kanalları, kan damarlarını ve sinirleri içeren osteonların merkezinde yer alır, uzun kemiklerde uzun aksa paralellik gösterir ve Volkman kanalları aracılığıyla birbirine bağlanır (27, 35). Havers sistemleri, yaklaşık 400 mm uzunluğunda ve tabanı 200 mm genişliğinde silindir şeklindedir ve kortikal kemikte dallanan bir yapı oluşturur (Şekil 2.2) (22). Kortikal kemik merkezinde Havers sistemlerinin duvarları konsantrik lamellerden oluşur ve bu düzen lameller arasındaki çatlakların ilerlemesini yavaşlattığından kemik esneklik ve dayanıklılığını artırır (22, 29). Merkezdeki lameller arasında iletişimi ve beslenmeyi sağlayan kanalikuli olarak adlandırılan kanallar bulunmaktadır (34) .



Şekil 2.2. Kortikal Kemiğin Yapısı (27).

2.1.1.2 Trabeküler Kemik

Trabeküler kemik metabolik olarak kortikal kemikten daha aktiftir, kortikal kemiğe göre daha az mineralizedir, ancak bu durum türlere göre değişkenlik gösterir (22). Uzun kemiklerin epifizlerinde, vertebra gövdelerinde bulunur ve primer yük taşıyıcı olarak görev yapar (36). Kemik matriksi, çeşitli şekillerde düzenlenmiş yaklaşık 200 mikrometre (μm) kalınlığındaki plakalardan (trabekül) oluşur; bazen ortogonal diziler halinde dizilmiş halde görünseler de genellikle rastgele sıralanır. Trabeküler kemik toplam doku hacminin yaklaşık %25-30'unu oluşturur (27, 37). Medüller boşluklar, aktif kan hücresi üretiminde görev aldıklarında kırmızı renktedir ancak yaşlanmaya bağlı olarak bu boşluklar yağ depolanması için kullanıldığından sarı renk alır (23).

2.1.2 Kemiğin Mikroskopik Yapısı

Makroskopik yapısına göre kortikal ve trabeküler kemik olarak ikiye ayrılan kemik; woven (primer) veya lamellar (sekonder) kemikten oluşur (38).

2.1.2.1 Primer Kemik

İmmatür kemik olarak da bilinen primer kemik hızla oluştuğundan sekonder kemikte görülen farklı katmanlardan yoksundur ve tip I kolajen liflerinin rastgele dizilmesi nedeniyle oldukça düzensizdir. Bu tip kemik, embriyonik dönemde ve kemik iyileşmesinde öncü kemik olarak görev yapar. Haversian sistemden yoksun, yetişkinlerde kafatası suturları ve belirli tendon bağlanma bölgeleri haricinde geçici olarak bulunan bir formdur. Sekonder kemiğe göre mineral oranı düşüktür; osteosit oranı yüksektir. Bu özellikler nedeniyle primer kemik sekonder kemiğe oranla daha hızlı oluşur ancak daha az dayanıklıdır (23, 37, 39, 40).

2.1.2.2 Sekonder Kemik

Lamellar veya matur kemik olarak da bilinen sekonder kemik doğumdan sonra primer kemiğin dönüşmesiyle yetişkin iskeletinde kortikal veya trabeküler kemiğin büyük kısmını oluşturur. Her biri 3-7 µm kalınlığında paralel dizilmiş lamellerden oluşur. Lamellerdeki organizasyon, tip I kolajen lifleri, komşu lamellerde liflerin yöneliminin ortogonal olarak kaydırılmasıyla sağlanır. Bu düzenli kolajen organizasyonu, polarize ışık mikroskopunda çift kırılmaya neden olur; değişen parlak ve koyu katmanların nedeni de budur. Kolajen liflerinin bu düzeni ve mineralizasyonu lameller kemiğin baskı ve torsiyon dayanımını artırır (33, 39, 41-43) .

2.1.3 Kemiğin Moleküler Yapısı

Kemik, yaklaşık %60'ı esas olarak hidroksiapatit olmak üzere inorganik bileşenlerden, ayrıca %10'u su ve %30'u başta proteinler olmak üzere organik bileşenlerden oluşan kompozit bir dokudur (44). Kolajen, organik matriksin ana yapısal bileşenidir; ağırlıklı olarak tip I kolajenden oluşur (~%90) ve daha az miktarda kolajen tip III, V, X ve XII içerir (38).

2.1.3.1 Kemik Matriksinin Organik Bileşenleri

Organik matriks %90'dan fazla tip I kolajen ve kemik yapısı ve kemik metabolizmasında önemli olan kolajen olmayan proteinlerden (örneğin, osteokalsin, osteonektin, osteopontin vb.) oluşur (35).

Kemiğin organik yapısı öncelikle osteoblastlar tarafından sentezlenen, salgılanan ve daha sonra hücre dışında birleştirilen kolajenden oluşur (45). Kolajenlerin ana görevi mekanik destek olmak ve kemik hücreleri için bir iskelet sağlamaktır (46). Kolajen molekülleri yaklaşık 300 nanometre (nm) uzunluğunda ve 1,2 nm çapındadır (47).

Kolajen molekülü, üçlü sarmal oluşturacak şekilde bir araya gelen iki $\alpha 1$ zinciri ve tek bir $\alpha 2$ zincirinden oluşur. Her zincir yaklaşık 1000 amino asitten oluşur (37, 43). Kolajen moleküllerinin sarmal merkez kısmı Gly-X-Y üçlüsünün tekrar eden birimlerini içerir. Glisin kalıntılarının periyodik tekrarı, üçlü sarmal yapının oluşumu için esastır. Kolajende hemen hemen tüm amino asitler bulunurken, X ve Y grupları sıklıkla sarmal yapının rijitliğini artıran prolin ve hidroksiprolin kalıntıları tarafından oluşturulur (37).

Tip I kolajen, kemik matriksinde bulunan baskın formdur, Tip III ve tip V kolajen eser miktarda bulunur; tip III kolajen kemik dokusunun esnekliğini artırırken, tip V kolajen, kolajen liflerinin boyutlarını ve organizasyonunu düzenlemeye yardımcı olur (22, 48, 49).

Kolajen olmayan proteinler kemikteki toplam protein içeriğinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Henüz görevleri tam olarak anlaşılamasa da mineralizasyon, kemik remodelasyonu, hücre sinyali ve hücre aktivitesinin düzenlenmesi gibi çeşitli biyolojik reaksiyonlarda önemli roller oynarlar (22).

Kolajen olmayan proteinler genel olarak proteoglikanlar, glikozile edilmiş proteinler, potansiyel hücre ataçman proteinleri ve γ -karboksil proteinler dahil olmak üzere çeşitli kategorilere ayrılır (22).

Kolajen olmayan proteinlere örnek olarak osteokalsin, osteonektin, osteopontin, kemik sialoprotein verilebilir. Osteokalsin kemik oluşumunu ve osteoklast aktivitesini düzenler, insülin metabolizmasının hormonal regülasyonunda önemli rol oynar. Osteonektin büyüme faktörlerine bağlanır ve matriks mineralizasyonunda görevlidir. Osteopontin hücrelere bağlanarak mineralizasyonu ve remodelasyonu inhibe eder. Kemik sialoproteini Ca^{2+} 'yı bağlar ve mineralizasyon başlamasında görevlidir (22, 28, 50, 51).

2.1.3.2 Kemik Matriksinin İnorganik Bileşenleri

Kemiğin inorganik kısmı büyük çoğunluğu kalsiyum ve fosfat iyonları tarafından oluşturulan minerallerden oluşur. Bu mineraller, kolajen fibriller arasında küçük çubuk ve plakalar halindeki 20-50 nm uzunluğunda, 15 nm genişliğinde ve 2-5 nm kalınlığında doğadaki kadar saf olmayan hidroksiapatit kristallerini ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) oluşturur. Hidroksiapatit kristallerinin yapısında ya da yüzeyinde bikarbonat, sodyum, potasyum, sitrat, magnezyum, karbonat, florit, çinko, baryum ve stronsiyum gibi bileşenler de bulunmaktadır. Yaş, diyet ve çevresel faktörlere bağlı olarak eser elementler değişebilmektedir. Bu iyonlar kemik adaptasyonu için mineral yapının kristalizasyonunu azaltabilir, çözünürlüğü ve gözenek yapısını değiştirebilir. Hidroksiapatit kristallerinin üzerinde su ve iyonlardan oluşan, hidrasyon katmanı adı verilen bir tabaka görülür. Bu tabaka mineral ve vücut sıvıları arasındaki iyon değişimini kolaylaştırır (28, 38, 44, 45, 52-54).

Hidroksiapatit, kolajen bileşimini güçlendirir ve dokuya mekanik direnç sağlar. Kemik yapısının korunmasında, osteoindüksiyon (yeni kemik oluşumundan sorumlu mekanizmayı) ve osteokondüksiyon (kemik oluşturan hücrelerin kemik yapısı boyunca göç etme ve onu yeni kemikle değiştirme yeteneğini ifade eder) süreçlerinde görev almasından ötürü kemik rejenerasyonu süreçlerinde rol oynar (55-57).

2.1.4 Kemik Hücreleri

Kemik; osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler ve (bone lining cells) yüzey hücrelerden oluşur (38, 58). Kemik hücrelerinin farklılaşması kökenlerine dayanmaktadır. Osteoblastlar, osteositler ve yüzey hücreleri, osteoprogenitör hücreler olarak bilinen mezenkimal kök hücrelerden kaynaklanırken, osteoklastlar hemopoietik kök hücrelerden kaynaklanır. Osteoblastlar, osteoklastlar ve yüzey hücreleri kemik yüzeyinde bulunurken osteositler kemiğin iç kısmında yer alır (38, 59). Osteoblastlar ve osteositler birbiriyle yakın ilişkilidir; tek bir hücrenin farklı olgunlaşma aşamalarındaki hücrelerdir (60).

2.1.4.1 Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik yüzeyi boyunca yer alan ve toplam kemik hücrelerinin %4-6'sını oluşturan küboidal hücrelerdir ve yaşam boyunca kemik oluşturmada ve remodelasyon sürecinde anahtar rol oynamalarıyla bilinirler (61).

Osteoblastlar, kemik iliği, nöral krest ve periosteal hücreler dahil olmak üzere çeşitli mezenkimal hücrelerden üretilir. Mezenkimal hücreler yıldız şeklindedir, az miktarda sitoplazma ve organel içerir ve tek bir çekirdeği vardır (38, 62). Mezenkimal hücrelerin osteoblastlara dönüşmesi, bazı sinyal yolları (örneğin, BMP, WNT, FGF), transkripsiyon faktörleri (örneğin, RUNX2, SP7/Osterix) ve epigenetik mekanizmalar (örneğin, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar) aracılığıyla sağlanır (63). Osteoblast öncülleri çoğalıp farklılaşarak preosteoblastlara devamında olgun osteoblastlara dönüşürler (64). Olgun osteoblastlar, kolajenleri (çoğunlukla tip I kolajen) ve kolajen olmayan proteinleri üretmek için fazla miktarda endoplazmik retikulum, golgi cisimciği içerirler. Osteoblastların sitoplazmasının yoğun bazofilik olmasının nedeni de budur. Osteoblastlar üretim faaliyetlerini tamamladıklarında bazıları mineralize matrikse gömülü lakunalarda hapsolmuş olan osteositlere dönüşür, bazıları yassılaşarak matriks yüzeyini örten kemik yüzey hücrelerine dönüşür, büyük kısmı ise apoptoza uğrar (22, 39, 63).

Osteoblastların görevi kemik oluşturmaktır. Bu süreç iki aşamada gerçekleşir. İlk olarak, osteoid adı verilen organik bir matriks sentezlenir, ardından hücre dışı sıvıdaki iyonlardan (esas olarak kalsiyum ve fosfat) mineral tuzları çökler (65).

Osteoid, mineral fazı şekillendiren bir iskelet görevi görür. Yumuşak yapıda olan osteoidi, kalsifiye matrikse dönüştüren hidroksiapatit kristallerinin birikmesine mineralizasyon denir. Mineralizasyonun süreci ve miktarı yine osteoblastlar tarafından üretilen alkalın fosfataz, osteokalsin, osteonektin, çeşitli büyüme faktörlerince kontrol edilir. Matriks sentezi, mineralizasyondan yaklaşık 15 gün önce, osteoblast osteoid bileşiminde başlar. Preosteoblastlar ise matriks sentezinden 9 gün öncesinde sentezlenmiş olurlar. Yetişkinlerde mineralizasyon süresi yaklaşık 10 gün olmakla beraber embriyolojik dönemde ve immatür kemik sentezinde bu süre daha kısadır. Osteoblastlar, osteoidlerin ana yapısal elemanlarını sentezler ve salgırlar, bunların bir matriks halinde düzenlenmelerini sağlarlar ve üzerlerine mineral birikimini kolaylaştırarak sürecin her safhasında yer almakla görevlidirler (63, 65, 66).

2.1.4.2 Osteositler

Yetişkin iskeletinde osteositler tüm kemik hücrelerinin %90-95'inden fazlasını oluşturur, yaşam süreleri 25 yıla kadar ulaşabilir (67, 68). Osteoblastlar kemik matriksini oluşturup içine gömüldüklerinde osteositlere dönüşürler (23). Bu dönüşüm sürecinde osteoid-osteosit, preosteosit, genç osteosit ve olgun osteosit olmak üzere dört aşamadan bahsedilmektedir (68).

RUNX2 ve Osterix olarak adlandırılan transkripsiyon faktörleri osteoblastların osteositlere dönüşümünde rol oynar. Bu dönüşüm tamamlandığında alkalın fosfataz sentezi durur (27). Bu süreç osteoblastların yaklaşık %10 ile %20'sinde meydana gelir (68).

Olgunlaşmamış osteositler yeni sentezlenmiş osteoidle çevrenir, bu evrede osteoblastlara çok benzerler. Sitoplazmalarında fazlaca endoplazmik retikulum, büyük golgi cisimciği ve mitokondri içerirken, daha az miktarda mikrotübül, mikofilament ve lizozom bulunması bu benzerliğin bir göstergesidir. İmmatür osteositler olgunlaştıkça ve sentezlenen matriks doku miktarı arttıkça daha derinde, daha küçük boyutlarda seyrederek (58, 59). Gömülü osteositlerin morfolojisi kemik tipine bağlı olarak farklılık gösterir. Kortikal kemikten elde edilen osteositler uzunken, trabeküler kemikten elde edilen osteositler daha yuvaraktır (69).

Osteositler, mineralize kemik matriksi ile çevrenmiş lakunaların içinde yer alır ve kanalikuli olarak adlandırılan dendritik uzantıları vardır (70-72). Bu uzantılar oksijen ve besinlerin taşınmasını hem de hücreler arası haberleşmeyi kolaylaştırmak için osteositleri gap junctionlar yoluyla komşu hücrelere bağlar (73, 74). Bu sayede osteositler metabolik ve biyokimyasal yolla birbirleriyle iletişindedir (73). Osteosit yüzey alanının tüm Haversian ve Volkman sistemlerinden 400 kat, trabeküler kemik yüzeyinden ise 100 kat daha büyük olduğu düşünülmektedir (75, 76).

Osteositler, gerilimden kaynaklanan stres sinyallerini biyolojik aktiviteye dönüştürür. Kemik kalsiyumunun gap junctionlar boyunca hızlı akışı, kemik yüzey hücreleriyle osteositler arasında bilgi aktarımına neden olduğuna inanılmaktadır (77). Mekanik uyarıların biyokimyasal sinyallere çevrilmesine piezoelektrik etki adı verilir ve osteositlerin mekanosensitif işlevleri sayesinde ve kemiğin mekanik kuvvetlere karşı adaptasyonuna yardımcı olur (72, 78).

2.1.4.3 Kemik Yüzey Hücreleri

Kemik yüzey hücreleri, osteoblastlardan oluşur. Kemik yapımının ve yıkımının olmadığı kemik yüzeylerini kaplayan, yassı formdaki hücrelerdir. Hafif oval veya düz bir çekirdek ile az sayıda endoplazmik retikulum, golgi cisimciği içeren sitoplazmik organelleri bulunur. Kemiğin durumuna bağlı olarak az oranda sentaz ve sekretuar aktivitesi gösterebilirler. Osteositlerle gap junctionlar aracılığıyla iletişim halindedir. Osteositlerde olduğu gibi mineral iletiminde ve mekanik uyarılara karşı kemik remodelasyonunda görevli olduğu düşünülmektedir (79, 80).

2.1.4.4 Osteoklastlar

Osteoklastlar, elliden fazla çekirdek içerebilen, çapları 20 ila 100 µm arasında değişen kemik rezorpsiyonundan sorumlu çok çekirdekli dev hücrelerdir. Hemopoyetik kökenli monosit/makrofaj ailesinden gelişirler; çok çekirdekli durumu ve büyük boyutu monositlerin füzyonundan kaynaklanmaktadır. Osteoklastların sitoplazması, endoplazmik retikulum, golgi cisimciği, mitokondri, salgı kesecikleri ve mikrotübül dizileri gibi iyi gelişmiş organeller içerir ve asidofilik boyanır. Osteoklastlar rezorpsiyonun başladığı bölgelerde çukurcuklar oluştururlar ve Howship lakünası adı verilen bu boşluklarda bulunurlar. Osteoklastların kemik yüzeyinde çok sayıda mikrovillus benzeri çıkıntı oluşturan, membran yüzey alanını artırmak amacıyla oldukça katlanmış bir yapı olan, “ruffled border” adı verilen özel bir yapı bulunmaktadır. Bu yapı organellerden yoksun ancak birçok aktif filament içeren kemik rezorpsiyonunun görüldüğü alandır. Bu katlantılı yapıda hidrojen iyonlarının geçişinde kullanılan proton pompaları, su ve klor kanalları mevcuttur (23, 28, 39, 44, 81-84).

Osteoklast gelişimi için iki sitokin gereklidir. Bunlardan birincisi reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörüdür (85, 86). İkincisi de koloni stimüle edici faktör (CSF-1) olarak adlandırılan makrofaj koloni stimüle faktör (M-CSF) 'dir (87). M-CSF ve RANKL esas olarak osteoblastlar ve osteositler dahil olmak üzere osteoblast kökenli hücreler tarafından üretilir ve dolayısıyla osteoklastların farklılaşması için kemikte yerleşik hücrelerin varlığını gerektirir. Kemik remodelasyonunda RANKL'ın ana kaynağının osteositler olduğu bilinmektedir (86, 88, 89). RANKL, osteoklast oluşumu ve aktivasyonunda anahtar sitokindir, farelerde ve insanlarda RANKL yokluğunda osteoklast sentezinin

tamamen durduğu görölmüştür (85, 90). M-CSF, osteoklast öncüllerinin proliferasyonuna, farklılaşmasına destek olmasının yanında kemik rezorpsiyonu için gerekli olan hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesine de katkıda bulunur (87).

Osteoklastlar kemiğin yeniden şekillenmesinde önemlidir. Kemiğin rezorpsiyonu için öncü osteoklastların kemik yüzeyine bağlanması gerekir. Bu bağlanmada osteoklastlar tarafından sentezlenen integrinler olarak adlandırılan hücre zarı reseptörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu tutunma, kapalı bir bölge oluşmasına ve proton pompası açısından zengin “ruffled border”ın gelişmesine yol açar. Bu bölgeden lokal pH’ı düşürmek için hidrojen iyonları salgılanır ve lizozomal enzimler aracılığıyla organik matriks parçalanır (28).

Osteoklastlar, kalsitonin için reseptörlere sahiptir ve paratiroid hormonlarına, 1,25-dehidroksivitamin D3’e ve kalsitonine yanıt verir. Bifosfonatlar, kalsitonin ve östrojen, kemik rezorpsiyonunu engellemek için kullanılır ve osteoklastların oluşumunu ve aktivitesini inhibe ettikleri düşünülmektedir (91, 92).

2.1.5 Osteogenezis (Kemik Gelişimi)

Kemik gelişimi, mezenkimal hücrelerin yoğunlaşmalarıyla başlar (28). Bu süreç embriyonik hayatın altıncı ile yedinci haftalarında başlar, yaklaşık yirmi beş yaşına kadar devam eder (93). Kemik oluşumunun teknik olarak tek bir mekanizması vardır; osteoblastlar tarafından osteoid matriksin yapılması ve üzerine apatit kristallerinin çökmesi şeklindedir (45). Bununla birlikte kemik gelişimi intramembranöz ve endokondral ossifikasyon olmak üzere iki farklı süreçle oluşur. İntramembranöz ossifikasyon, organik matriks membranından kemik oluşumdur, oysa endokondral ossifikasyon, kıkırdak bir model üzerinden meydana gelir (45). Mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşması ve çoğalması hem intramembranöz hem de endokondral kemik oluşumu sırasında meydana gelir (38, 62).

2.1.5.1 İntramembranöz Kemikleşme

Desmal kemikleşme olarak da bilinen intramembranöz kemikleşme, yoğunlaşmış mezenkimal hücrelerin doğrudan kemiğe dönüşümünü içerir. Kafatası kubbesini ve mandibula ile klavikulanın büyük kısmını oluşturan yassı kemikler intramembranöz ossifikasyonla oluşur (34, 94).

İntramembranöz kemikleşme için mezenkimal hücreler osteoblastlara farklılaşır. Osteoblastlar kılcal damarlar çevresinde kümeler halinde bulunarak ossifikasyon merkezlerini oluşturur. Osteoblastlar, kalsiyum bağlayabilen, mineralize olmamış matriks olan osteoidi salgılamaya başlar. Osteoblastlar salgıladıkları osteoid içinde hapsedilir ve onları osteositlere dönüştürür. Osteoblastlar tarafından salgılanan osteoid, kalsifiye olur ve lakuna ve kanaliküllerde osteositlerle birlikte küçük immatür kemik alanlarını oluşturur. Matriks sekresyonu ve kalsifikasyonu sürdükçe bu immatür kemik sahaları genişler ve komşu ossifikasyon merkezlerinin kan damarlarının etrafında birleşmesiyle kansellöz/trabeküler kemik oluşur. Haversian sistemler trabeküler kemiğin boşluklarını doldurarak kompakt kemiği oluşturur. Membranın kemikleşmeye uğramayan bölgeleri, yeni kemiğin endosteumunu ve periosteumunu oluşturur. (39, 93, 95).

2.1.5.2 Endokondral Kemikleşme

Uzun ve kısa kemiklerin oluşumundan sorumlu olan, embriyolojik dönemle sınırlı olmayan endokondral ossifikasyon, bir şablon olarak kullanılan hiyalin kıkırdak içinde gerçekleşir. Kemikleşme, mezenkimal hücrelerin kondrositlere farklılaşmasıyla başlar. Hızlıca çoğalan kondrositler hücre dışı matriksi salgırlar ve kemiğin oluşacağı yeri belirleyen bir iskelet oluştururlar (93). Oluşan kıkırdak yapının etrafını saran perikondrium adı verilen bir zarı içerir. Kıkırdak kemiğe dönüşmez; bunun yerine, perikondriumda farklılaşan osteoblastlar tarafından intramembranöz kemikleşmeyle bir kemik yakası oluşturulur ve bu kısım oksijen ve besinlerin kıkırdak içine difüzyonunu engelleyerek lokal kondrositlerde hipertrofiye neden olur, kalsifikasyonu başlatır. Hücre dışı matriksin kalsifikasyonu hipertrofik kondrositlerin apoptozuna yol açar ve kemikte kan damarı invazyonuna neden olan boşlukları oluşturur. Kan damarları osteojenik hücreleri de taşır ve perikondriumun periosta dönüşümünü uyarır. Oluşan yeni osteoblastlar kemiğin diyafiz bölgesinde olgunlaşmamış kemiği üretir (27, 39, 93, 96, 97).

Endokondral ossifikasyon, uzun kemiklerde birincil (diyafiz) ve ikincil (epifiz) ossifikasyon bölgeleri olarak bilinen iki özel bölgede gerçekleşir. Kemik oluşumu birincil bölgede başlar, ikincil bölge bağımsızdır ve daha sonraki aşamada kemikleşir. Bu süreçte epifiz ve diyafiz arasında epifiz plağı adı verilen bir yapı oluşur. Epifiz plağı, kıkırdak matriksin sentezlenmesiyle kemiğin uzunluğundaki

artıştan sorumludur. Epifiz-metafiz birleşiminde kemik yapımı ve yıkımı dengede olduğundan epifiz plağının kalınlığı değişmez. Epifiz plağı erişkin dönemde kemik gelişiminin tamamlanmasıyla yerine kemiğe bırakır (39, 97).

2.1.6 Kemik Büyümesi ve şekillenmesi

Kemik büyümesi, kemik rezorpsiyonunu aşan miktarda kemik formasyonuyla sağlanır. Büyüyen bir kemikte osteoblast ve osteoklast aktivitelerinin dengesi kemiğin kütlesini artırırken genel şeklini osteogenezis ve modelasyon (şekillenme) süreci oluşturur (39).

Uzun kemiklerde büyüme, endokondral ossifikasyona bağlı değildir. Periosteumdaki osteoprogenitör hücre kaynaklı osteoblastların diyafizde kemik yakasının oluşumuyla başlayan apozisyonel büyüme aktivitesi yoluyla sağlanır. Endosteumdaki osteoklastların da aktivitesi nedeniyle kemik iliği boşluğu genişler (39, 98).

Kemik modelasyonu, osteoblastlar aracılığıyla kemik formasyonu veya osteoklastlar aracılığıyla rezorpsiyon olarak tanımlanır. Kemik modelasyonunun öncelikli amacı işlevi kemik kütlesini arttırmak ve kemik şeklini korumak veya değiştirmektir (96). Kemik remodelasyonundan farklı olarak osteoblastlar ve osteoklastlar birbiriyle bağlantılı çalışmak zorunda değildir (99).

Kemiğin remodelasyonu (yeniden şekillenmesi), fizyolojik, genetik ve mekanik faktörlere bağlı olan dinamik bir süreçtir. Bu süreç fetal dönemde başlar çocuklarda daha hızlı olmak suretiyle yetişkinlikte de devam eder. Kemiğin remodelasyonu mekanik kuvvetlere karşı sert ama esneyebilir bir doku olarak idamesini sağlar (29, 39).

2.2 Dental İmplantlar

2.2.1 Dental İmplantların Tanımı

Dental implantlar, diş kaybının tedavisinde ve konjenital defektler, neoplazi ve travma sonucunda kaybedilen orofasiyal yapıların rekonstrüksiyonuna yardımcı olmak için veya ortodontik ankraj sağlamak amacıyla maksillaya, mandibulaya, kafatasına yerleştirilebilen alloplastik materyallerdir (100, 101).

2.2.2 Dental İmplantların Tarihçesi

Diş implantlarının tarihi, yontulmuş taşların, deniz kabuklarının eksik dişlerin yerini doldurmak için çene kemiğine yerleştirildiği eski Mısır'a kadar uzanmaktadır (102).

İlk başarılı implant tedavisi milattan sonra (MS) 7. ve 8. yüzyıllar arasında yaşayan bir bireyde üç keser diş yerine yapılmış üç deniz kabuğunun bulunduğu mandibula parçası olarak görülmektedir (103). Yapılan arkeolojik incelemede bu implantasyonun kişi öldükten sonra yapıldığı görüldü.

10. ve 11. yüzyıllarda özellikle de antik çağın en büyük cerrahlarından biri olan Abucalsis, “Kitab al Tasrif” isimli kitabında dental cerrahiye yer vermiş, kayıp dişlerin, memelilerin kemiklerinden elde ettiği parçalarla yapılan diğer dişlerle yer değiştirebileceğini önermiştir. Dişetlerine yerleştirilen altınla diş yapılarını yerinde tutabilmeyi önermiştir (104).

Rönesans döneminde periodontal olarak hasar görmüş dişlerin stabilizasyonu sağlanmaya çalışılmıştır. Ateşli silah yaralanmalarında oldukça tecrübeli olan askeri cerrah Ambroise Paré, avulse olan dişlerin gümüş, altın veya keten iplerle kalan dişlere bağlanarak stabil hale gelmesinin mümkün olabileceğini söylemiştir. Aynı dönemlerde Dupont, pulpit ağrısı için dişin çekilip sokete konmasını önererek replantasyon tedavisini geliştirmiştir (104).

18. yüzyılın ortalarında, modern diş hekimliğinin kurucusu olarak kabul edilen Pierre Fauchard kitabında bir transplantasyon ve beş replantasyon vakasını bildirmiştir. Lecluse elevatörünün de mucidi olan Louis Fleury Lecluse üç yüz adet replantasyon gerçekleştirdiğini söylemiştir (104).

John Hunter, dişlerin çekilip kaynatılarak vitalitelerini yok edip herhangi bir zarar olmadan maksillaya replante edilebileceğini düşünüyordu. Açık apeksli bir insan dişinin horoz ibiğine implantasyonunu içeren ünlü deneyini gerçekleştirmiş, alıcı sahadaki vasküler dokuların pulpaya invazyonunu göstermiştir (105).

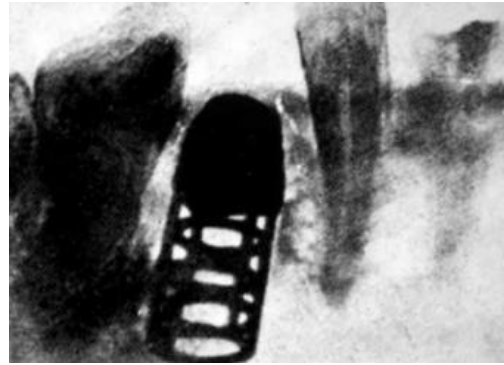
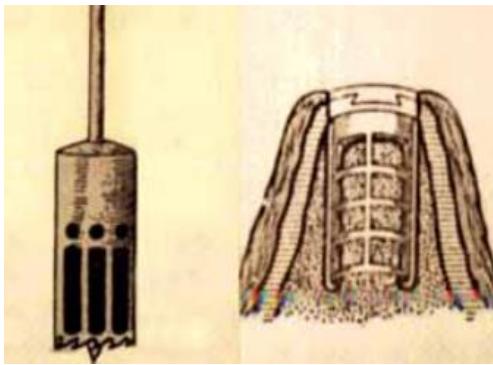
1806 yılında Giuseppangelo Fonzi, implantolojinin gelişimi için büyük önem taşıyan mineral diş üretti. En büyük başarısı, platin kancalar kullanılarak, doğrudan sokete yerleştirilebilen, estetik ve fonksiyonel olan ve kimyasal olarak değiştirilemeyen bir malzemedan tek yapay diş üretme fikriydi (106).

1809’da J. Maggiolo tarafından çekim soketine altın bir tüpün implante edilmesi endosse z implanta yönelik ilk vaka raporu olarak kabul edilmiştir (şekil 2.3). Bölgenin iyileşmesinin ardından bir kron yapıldı. İşlem sonrasında kullanılan alaşımda sitotoksik malzemelerin bulunması, gerekli radyografik muayenenin yapılamaması gibi nedenlerden ötürü diş etinde yaygın bir inflamasyon oluştu (104, 107).



Fotoğraf 2.1. Maggiolo tarafından üretilen altın implant (104).

Greenfield, doğal diş implantasyonlarının sınırlamalarını fark etti ve 1913 yılında içi boş kafes tipi silindirleri kemikteki kesiye tam oturacak şekilde yerleştirdi (şekil 2.4) (108).



şekil 2.3. Greenfield’ın kafes tipi implant çizimi ve osseointegre olmuş implantın röntgeni (104).

1939’da Dr. Alvin ve Moses Strock krom-kobalt-molibden alaşımından elde edilen vitalyum ile ortopedistlerin kalça kemiğine yerleştirdikleri implantlardan yola çıkararak köpeklerde ve insanlarda yaptıkları deneyler sonucu vitalyumun eksik diş yerinde iyi bir ankraj sağladığı ve biyouyumlu bir materyal olduğu görüldü. Greenfield'den farklı olarak Strock kardeşler klinik stabiliteden "vida prensibinin" sorumlu olduğuna inanıyorlardı. Sonuç olarak Stock kardeşler ilk başarılı endosteal implantı yerleştiren klinisyenler olarak kabul edildi (109).

1940’lı yıllarda İsveçli Gustav Dahl, alveol sırt tepesi üzerinde uzanan ve üstüne bir protez sabitleyeceği dört metal dayanaktan ve vidalardan oluşan subperiostal implantı geliştirdi (110).

1950'lerin ortalarında ortopedi uzmanı Brnemark, hayvan araştırmalarında kan akışını incelemek için titanyum kullanmıştır. Bu süreçte titanyumun kemiğe gömüldüğünü fark edip ve bunu “osseointegrasyon” olarak adlandırmıştır. Brnemark'ın implant diş hekimliğine en büyük katkısı hayvan ve insan çalışmalarıyla titanyumun uzun dönem başarısını göstermesidir (111). 1965 yılında, dişleri eksik olan otuz dört yaşındaki bir insana, yaklaşık kırk sene kadar idamesi olan, ilk Titanyum dental implantlarını yerleştirdi (112). Brnemark implant sistemleri 1971’de takdim edildi (113). 1977 yılında endossez implantların yapımına dair kılavuzlar yayınladı ve 1981’de çalışma grubu implantların on beş yıllık takiplerini paylaştı.

2.2.3 Osseointegrasyon Tanımı

Modern dental implantoloji yaklaşık yarım yüzyıl önce başlamıştır ve günümüzde artan gelişmelerle ilerlemektedir.

Osseointegrasyon kavramı “fibröz doku olmaksızın direkt kemik ve implant teması olarak” tanımlanmıştır (2). Brnemark ve arkadaşları, 1969 yılında osseointegrasyonu “yaşayan kemik dokusu ile titanyum implant arasında, ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile görülen direkt temas” olarak tanımlamışlardır (114).

Albrektsson osseointegrasyonu; canlı kemik dokusu ve yük taşıyan implant yüzeyi arasındaki direkt fonksiyonel ve yapısal bağlantı olarak tanımlamıştır (115). Albrektsson ve arkadaşları tarafından osseointegrasyon

üzerine yaptıkları birçok çalışma ve klinik deneyimleri sonrasında osseointegrasyonu klinik olarak asemptomatik olan alloplastik materyalin rijit fiksasyonu ve bunun fonksiyonel yük altında korunması olarak ifade etmişlerdir (116). Bu tanıma göre, klinik osseointegrasyon histolojik osseointegrasyonu ifade eder ve implant yüzeyi ile kemik arasında devamlı bir temas gerekli görülür (117).

Brånemark'ın implant tedavisi için önerdiği geleneksel protokol iki aşamalıdır. Birinci aşama olan cerrahi fazda kemik ve implant yuvası hazırlanıp, implantın yerleştirilmesi yer alır. İkinci aşama ise protezin şekillendirildiği ve yerleştirildiği protetik fazdır. İki aşama arasında mandibuladaki implantlar için üç ay, maksilladaki implantlar için altı ay bekleme önermiştir (6).

İmplant doku ara yüzü son derece dinamik bir bölgedir. Bu etkileşim biyomateryal ve biyouyumluluk konularını ve mekanik ortamın değişimini içerir. Osseointegrasyon süreci, başlangıçta alveolar kemik ile implant gövdesi arasında mekanik kilitlenmeyi ve daha sonra sürekli kemik apozisyonu ve implant yivlerine doğru remodelasyon aracılığıyla biyolojik stabiliteyi içerir (118).

2.2.4 Osseointegrasyon Aşamaları

İmplant yuvası hazırlanırken kemikte büyüme faktörleri, kolajen olmayan proteinler salınır ve direkt kemik iyileşmesi başlar. Süreç aktifleştikten sonra osseointegrasyon dört aşamadan oluşan biyolojik süreçle gerçekleşir (119):

1. Hemostaz (eksudatif) fazı
2. İnflamatuar faz
3. Proliferatif faz
4. Remodelasyon fazı

2.2.4.1 Hemostaz Fazı

Osseointegrasyonun ilk aşaması implant soketinin hazırlanması ve implantın yerleştirilmesini takiben birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilen hemostaz fazıdır. İstemli oluşturulan bu travma, kemik matriksinde bulunan büyüme faktörlerinin ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin aktivasyonuna neden olur (120). Hasar gören arteriyeller, artan sitoplazmik kalsiyum seviyeleri aracılığıyla damar duvarındaki düz kasların kasılması yoluyla hızla daralır. Bu

daralma, azalan kan akışına neden olarak hipoksi ve asidozla sonuçlanır. Bu durum nitrik oksit sentezine yol açarak vazodilatasyonuna neden olur. Bu süreçte mast hücrelerinden salınan histamin vasküler geçirgenliği artırarak inflamatuvar hücre göçünü kolaylaştırır (121). Kanama, fibrinojenin trombin aracılığıyla fibrine dönüşmesiyle polimerizasyona neden olur (122). Bu süreç devamında fibrinojen, kolajen ve trombospondin gibi moleküller aracılığıyla pıhtı oluşur (123). Oluşan pıhtı iyileşme için ekstrasellüler matriks olarak hizmet eder.

2.2.4.2 İnflamatuvar Faz

Trombositlerin, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörlerini salgılamasıyla inflamatuvar faz yaklaşık on dakika sonra başlar, operasyon sonrası ilk günlerde devam eder. Bu aşamanın amacı enfeksiyon oluşumunu önlemektir. Trombositlerden salgılanan bradikininle ve mast hücre degranülasyonu ile açığa çıkan histamin aracılığıyla hemostaz aşamasındaki vazokonstriksiyon vazodilatasyona dönüşmüş olur (119). Bu aşamada kompleman sistemi ve hücresel bağışıklık sistemi (yani polimorfonükleer hücreler ve makrofajlar) aktive olur ve tümör nekroz faktörü- alfa (TNF- α) ve interlökin-8 (IL-8) gibi inflamatuvar sitokinler salgılar (124, 125).

Nötrofiller, fagositoz yetenekleriyle, laktoferrin, elastaz, proteaz, katepsin gibi enzimleri sentezleyebilmeleriyle, hücre dışında tuzak mekanizmalarıyla bakterisidal özelliklere sahiptir (121). Nötrofiller kısa ömürlüdür, görevlerini tamamladıktan sonra ya apoptoza uğrarlar ya da makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Makrofajlar, daha fazla fagositoz yeteneğine sahip olan, operasyondan 48-72 saat sonra yaradaki en yüksek konsantrasyona ulaşan hücrelerdir (121). Bu faz, bakteri ve debrislerin uzaklaştırılması için gerektiği kadar devam eder, ancak bu durum kronik inflamasyona ve yaygın doku hasarına neden olabilir. Makrofajlar, anjiyogenezi uyarmada ve granülasyon dokusunun oluşumunu arttırmada önemli olan TGF- β , epidermal büyüme faktörü (EGF), PDGF salgılayarak inflamatuvar fazı sonlandırabilirler (121, 123).

2.2.4.3 Proliferatif Faz

Ekstrasellüler matriksin sentezi ve anjiyogenez ile karakterize birkaç gün ile birkaç hafta arasında sürebilen aşamadır (123).

Anjiyogenez, trombositlerden salınan TGF- β , FGF ve PDGF aracılığıyla başlatılır. Bu faktörler fibroblast çoğalmasını ve göçünü uyarır. Üçüncü günde doku fibroblastlardan zengin hale gelir; tip III kolajenden zengin, pembe görünümlü bu vasküler yapı, granülasyon dokusu olarak adlandırılır (121). FGF ile uyarılan çevre dokulardan gelen fibroblastlar, pıhtıya göç eder ve matriks metalloproteinazları salgılar. Metalloproteinazlar pıhtıdaki fibrini bozar ve integrin bağlanma bölgelerini açığa çıkarır. Fibroblastlar integrinler yoluyla daha derine ilerleyip tutunur ve pıhtıyı dönüştürmek için kolajenleri ve proteoglikanları sentezler (126). Eş zamanlı olarak hipoksi aracılığıyla anjiyogenez uyarılır.

Hipoksi, makrofajlardan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımına neden olur. Perisitler, VEGF'ye ve diğer sitokinlere yanıt olarak damar duvarından ayrılır ve anjiyogenezi destekler (127). Böylece hipoksik dokuların oksijenlenmesi sağlanır. Perisitler, hipoksik dokulara kemotaktik olarak göç eden endotelial progenitör hücreler meydana getirerek ekstrasellüler matriksin remodelasyonuna neden olur (128).

Osteogenez süreci, anjiyogenez sonrası oluşur. Kemik oluşumu kan damarlarının yakınında başlar. Osteoprogenitör hücreler integrinler aracılığıyla implant yüzeyine bağlanır (123). İntegrinler, osteoprogenitör hücrelerden kaynaklanan fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerine tutunur. Tutunmadan sonra sekretuar özelliği de olan hücelere osteoblast denir. Osteoblast direkt metale bağlanmak yerine implant üzerindeki protein tabakasına bağlanır (129). Osteoblastlar kemik yapımında görevlidir, osteoidi sentezler ve kemik implant arayüzünde immatür kemik yapımı olur.

2.2.4.4 Remodelasyon Fazı

Osseointegrasyon sürecinin son aşaması, var olan eski kemiğin ve sentezlenen immatür kemiğin yerini yük taşımaya uygun organize olmuş matür kemik oluşana kadar birkaç yıl sürebilir. Titanyum yüzeydeki yivlere paralel olarak seyreden immatür kemiğin aksine matür kemik, makro yivlere tutunur (123).

Kemik implantı teması, remodelasyon aşamasında azalabilir ve genellikle bir süre sonra yaklaşık % 65'te dengelenir (130).

2.2.5 Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Lokal Faktörler

İmplant cerrahisinin başarılı sonucu esas olarak aşağıdakileri faktörlerin birbiriyle olan ilişkisine ve sürdürülebilirliğine bağlıdır (131):

1. İmplantın biyouyumluluğu
2. İmplant yüzeyi ve tasarımının makroskopik ve mikroskopik yapısı (132).
3. Kemik kalitesi, miktarı, yoğunluğu
4. Cerrahi teknik (133, 134)
5. Primer stabilizasyonun sağlanması
6. Kesintisiz iyileşme aşaması (135)
7. Yükleme koşulları
8. Fonksiyon sırasında uygun stres dağılımı (136).

2.2.6 Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Sistemik Faktörler

Eksik dişler için implant tedavisi talebi arttıkça osseointegrasyonu bozabilen tıbbi durumlar dikkate alınmaya başlanmıştır. Sistemik hastalıklar oral dokularda değişikliğe neden olabilir ve iyileşmeyi bozabilir. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da implanta ve etrafındaki dokuya etki edebilir (137, 138).

1. Yaş
2. Diabetes Mellitus
3. Osteoporoz
4. Kanama bozuklukları
5. Radyasyon
6. Sigara

2.2.6.1 Yaş

Yaşla birlikte kemik onarım yeteneğinde, kemik trabekülasyonunda azalma görülür. Bu nedenle kemik kırıklarının iyileşmesinde gecikme görülür (139, 140).

Ancak yapılan çalışmalarda erken implant kaybında yaşın etkili bir faktör olmadığı görülmüştür (141).

2.2.6.2 Diabetes Mellitus

Diyabetik hastalarda nötrofil, makrofaj kemotaksisinde ve fagositoz işlevlerinde bozulmalar olması nedeniyle yara iyileşmesi ve enfeksiyona yanıt gecikir (142, 143). Oral kavitedeki kserestomi, diabetes mellitus ile ilişkilendirilir bu durum da implant başarı oranını düşürebilir (137). Diyabetik hastalarda implant kayıplarında risk artışı bildirilmiştir (144).

2.2.6.3 Osteoporoz

Osteoporoz kemik yoğunluğunda ve kütlelerinde azalma olarak tanımlanır. Kadınlarda daha fazla görülür. Osseointegrasyonu tehdit eden en yaygın sistemik durumdur. Osteoporozda kemik kalınlığında ve mineral içeriğinde azalma, trabeküler yapıda bozukluk görülmüştür (145). Bu hastalarda osseointegrasyon için en önemli komplikasyon, hastalığın tedavisinde kullanılabilen bifosfonatlara bağlı çene kemiği nekrozudur (BRONJ).

2.2.6.4 Kanama Bozuklukları

Kanama implant cerrahisi sırasında en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir (146). Kanama bozukluğu olan durumlarda pıhtının doğru formasyonda oluşmaması ve pıhtı oluşumunun osseointegrasyonun ilk aşaması olması nedeniyle implant tedavisinde dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

Anemisi bulunan hastalarda osteogenez sürecinin etkilenmesi nedeniyle kemik iyileşmesinde gecikme görülmesi osseointegrasyon sürecini olumsuz etkilemektedir (147). Trombosit bozuklukları dahil olmak üzere herhangi bir pıhtılaşma anomalisi, cerrahi operasyonu ve başarılı bir osseointegrasyonun sağlanmasını zorlaştırır (148).

2.2.6.5 Radyasyon

Radyoterapi kemik, periosteum ve bağ dokusu ile damarların endotelinde hasara neden olarak hücresel aktiviteyi, kan akışını ve parsiyel oksijen basıncını azaltabilir (149, 150). Bu hastalarda kemik rejenerasyonu azalma, rezorpsiyonda artış vardır (151). Bu nedenlerle doku perfüzyonu da bozulan radyoterapi görmüş

hastada implantın osseointegrasyonunda, sağ kalımında azalmaya yol açabileceği görülmüştür (152).

Radyoterapi gören hastalarda implant tedavisi kesin olarak kontrendike değildir. Radyoterapi sonrası implant tedavisinin dokuz ay sonra yapılmasının uygun olduğu, 50 Gy üzeri dozlarda hiperbarik oksijen tedavisinin kemik rejenerasyonunu artırması nedeniyle osseointegrasyonu artırdığı ve osteoradyonekroz olasılığını azalttığı bilinmektedir (153, 154).

2.2.6.6 Sigara

Sigaranın etken maddesi olan nikotin, kemiklerdeki kan dolaşımını baskılayarak kemikteki hücrelerin normal fonksiyonlarını engeller. Nikotin proinflatuar sitokinleri sentezleyerek kemik yıkımını ve dişler etrafında plak akümülyasyonunu artırır (155-157).

Sigaranın osseointegrasyon üzerinde yıkıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Sigara içen hastalarda osseointegrasyonda başarısızlığa ve periimplantitis riskinde, marjinal kemik kaybında artışa yol açtığı yapılan çalışmalarda sigara kullanmayan implant hastalarına oranla daha fazla görülmüştür (142, 158). Sigara kullanan hastalarda implant başarısızlığı riski, kullanmayanlardan iki kat daha fazla bulunmuştur (159).

2.2.7 Primer Stabilizasyon

Osseointegrasyon sürecindeki implantın stabilitesi, primer ve sekonder stabilite olarak iki safhaya ayrılır (3). Primer stabilizasyon implantın yerleştirildiği anda elde edilen, kortikal kemik ve implant arasındaki mekanik kilitlenmeden kaynaklanan implantın hareketli olmaması durumudur (160, 161).

Primer stabilitenin sağlanması ve sürdürülmesi başarılı bir osseointegrasyon elde edebilmek için gereklidir; eğer primer stabilizasyon sağlanamazsa implant ve kemik arasında fibröz bir doku oluşabilir (162). Bu durum implant kaybıyla sonuçlanır (163, 164).

Primer stabiliteyi; implant materyali, implantın mikroskobik ve makroskobik yapısı, kemik kalitesi ve miktarı, kortikal kalınlık (165) ve cerrahi teknik (166) gibi birçok faktör etkiler.

Kemik kalitesi veya kemik yoğunluğunun az olduğu durumlarda, primer stabilizasyon elde edilemeyebilir. Kemik miktarının veya kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda, yerleştirmeden önce bu bölgelerde kemik augmentasyonu işlemleri düşünülebilir (167).

İmplant çapı ve uzunluğu primer stabilitenin sağlanmasında rol oynar. Daha büyük çapta ve uzunlukta bir implant kemik temas yüzeyini artırabilir. Lateral kuvvetlere karşı daha iyi direnç sağlayarak primer stabiliteyi artırabilir (168).

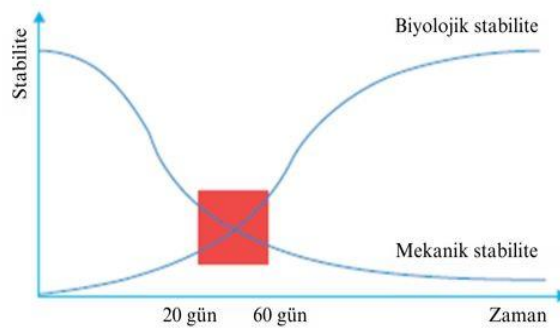
Uygun yerleştirme torku primer stabiliteyi etkiler. Yerleştirme torku arttıkça, implantın mikro hareketinin azalması aracılığıyla primer stabiliteyi olumlu etkilerken (169), 50 Newton santimetre (Ncm)'den yüksek yerleştirme torkuyla yerleştirilen implantlarda, daha fazla kemik rezorpsiyonu görülebilmektedir (170).

2.2.8 Sekonder Stabilizasyon

Başarılı bir osseointegrasyon elde edilmesinde sekonder stabilizasyon da önemlidir (171, 172).

Osseointegrasyonun iyileşme safhalarında kemik, implant yivlerinin arasına doğru büyür. Böylece kemik implant temasının artmasıyla sekonder stabilite elde edilir (173). Sekonder stabilite, kemiğin iyileşme ve remodelasyonunu sonucu oluşan biyolojik stabildedir (4, 5). Remodelasyon ve iyileşme süreci primer stabilizasyonun azalıp sekonder stabilizasyonun arttığı kritik bir dönemdir. Bu süreçte mikro hareketlerin oluşmasıyla osseointegrasyonun kaybedilme riski vardır (174).

Sekonder stabiliteyi, primer stabiliteyi etkileyen faktörler ve implant sonrası kemik remodelasyonu etkiler (175, 176).



Şekil 2.4. İmplant sonrası zamana bağlı stabilite değişimini gösteren grafiksel eğri (177).

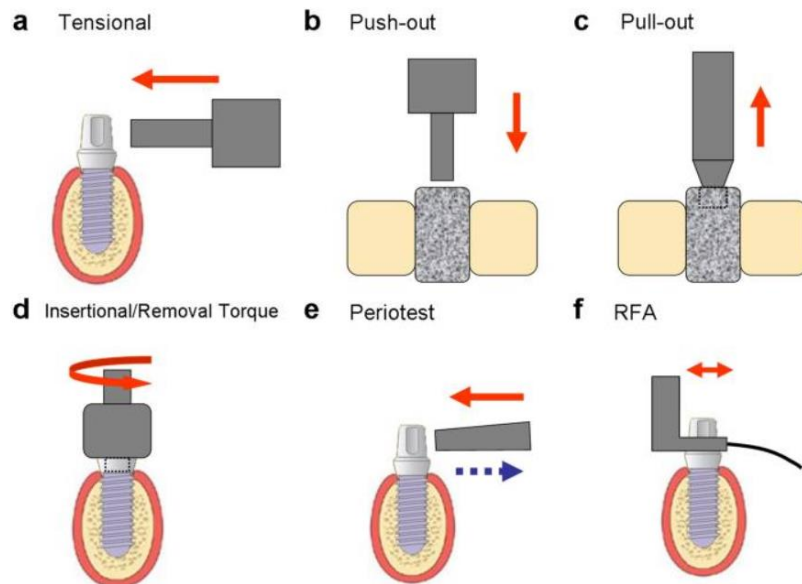
2.3 Osseointegrasyonu Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler

Dental implantlarının primer ve sekonder stabilitesinin ölçümü, implant prosedürlerinin başarısını değerlendirmek için önemlidir. Primer stabilite ölçümü başarılı osseointegrasyon olasılığını değerlendirmede, sekonder stabilite ölçümü ise implantın uzun dönem stabilitesi hakkında bilgi sahibi olmada yararlıdır (178). Sekonder stabilite, fonksiyonel yükleme zamanını belirler (179). Yüksek primer stabilizasyonun gerekli olduğu hemen yükleme durumunda yapılan ölçümler protetik safhaya geçiş hakkında önemli bilgiler sunar (180). Erken başarısızlık durumları fark edilip tedavi maliyetini azaltmada önemlidir. Hastayla iletişimi kolaylaştırır (3).

Osseointegrasyonu değerlendirmek için kullanılan yöntemler invaziv olan ve invaziv olmayan yöntemler olarak iki ana başlığa ayrılabilir.

2.3.1 İnvaziv Yöntemler

1. Histolojik/histomorfolojik analiz
2. Gerilim testi
3. İtme/çekme testi
4. Çıkarma torku analizi (3).



Şekil 2.5. Dental implant osseointegrasyonu için stabilite analizleri (a) Gerilim testi, (b) İtme testi, (c) Çekme testi, (d) Yerleştirme/Çıkarma tork testi, (e) Periotest ve (f) Rezonans frekans analizi (RFA) (181).

2.3.1.1 Histolojik/Histomorfolojik Analiz

Osseointegrasyonun değerlendirilmesinde histolojik yöntem, altın standart olarak kabul edilir (182). İmplant ve implant çevresi kemiğin örneğinden kemik-implant arayüzünün direkt görülmesiyle ve peri-implant kemik miktarının hesaplanmasıyla elde edilerek kapsamlı bir değerlendirme yapılmasını sağlar (183). Bu yöntem osseointegrasyon hakkında kesin bilgi veren tek yöntemdir (184). Bu nedenle karşılaştırmalı çalışmalarda kullanıma olanak sağlar (185).

Histomorfometri yıkıcı bir işlem olduğundan numune diğer analizler için tekrar kullanılamaz. Bu yöntemde, yalnızca birkaç kesitin elde edilebilmesi dezavantajdır. Bu nedenle kesiti alınan bölge tüm yüzeyler hakkında genel bilgi sağlayamayabilir (186). Histolojik olarak örnekleri hazırlamanın zaman alıcı olması (187), insanlarda yapılan çalışmalarda alınan örnek boyutunun yetersiz olabilmesi nedeniyle sonuçlarının etkilenebilirliğinin tekniğin kısıtlayıcı özellikleri olması (187), klinik pratiğinde kullanıma girmesine engel olmuştur. Bu sebeple daha çok klinik dışı çalışmalarda ve deneylerde kullanılır (3).

2.3.1.2 Gerilim Testi

Gerilim testleri ile yapılan ilk deneyler implantın destekleyici kemikten ayrılmasıyla ölçülmüştür. Daha sonra Bränemark tarafından implanta lateral kuvvet uygulanarak değiştirilmiştir. Ancak test sonuçlarını mekanik bir sonuca dönüştürmek zor olduğundan uygulanabilir değildir. (188).

2.3.1.3 İtme/Çekme Testi

İtme/çekme testi, kemik implant arayüzündeki iyileşmeyi değerlendirmek için kullanılır. Silindirik bir implant kemiğe intramedüller veya transkortikal olarak yerleştirilir ve daha sonra arayüze paralel bir kuvvetle çıkarılır. İmplant-kemik arayüzüne uygulanan aksiyonel kuvvetle arayüzey makaslama direnci ölçülür. Bu test maksimum yük kapasitesinin değerlendirilmesini sağlar. Bu değerlendirme iyileşme döneminde yapılır. İtme/çekme testi, yivsiz implantlar için uygunken implant tasarımlarının çoğunun yivli olması nedeniyle klinik olarak uygulamada dezavantaj oluşturur (181, 189).

2.3.1.4 Çıkarma Torku Testi

Çıkarma torku analizi, implantın iyileşme sürecinden sonraki kemik içerisinde çıkarılması için gereken minimum torku ölçer. İmplantın saat yönünün tersinde 10 ile 20 Ncm arasında tork uygulanır, çıkarma torkunun 20 Ncm'den büyük olması durumunda stabil olduğu kabul edilir (190).

Bu yöntemin dezavantajı, dayanak bağlantısı sırasında osseointegrasyon sürecindeki implant yüzeyinin uygulanan tork gerilimi altında kırılabilmesidir (190, 191).

2.3.2 İnvaziv Olmayan Yöntemler

1. Cerrahin algısı
2. Radyografik görüntüleme teknikleri
3. Yerleştirme torku testi
4. Ters tork testi
5. Perküsyon testi
6. Periotest
7. Rezonans frekans analizi (RFA) (3).

2.3.2.1 Cerrahin Algısı

İmplantın yerleştirildiği sırada oluşan mekanik kilitlenmeden ve yerleştirme torkundan yola çıkarak cerrah primer stabiliteyi değerlendirir. Sadece implantın yerleştirildiği sırada kullanılabilen subjektif bir yöntem olması bu yöntemin dezavantajıdır (192). Degidi ve arkadaşları (ark.) tarafından yapılan çalışmada cerrahin algısı ve objektif ölçümler arasında potansiyel tutarsızlıklar olduğu görülmüştür (180).

2.3.2.2 Radyografik Görüntüleme Teknikleri

Radyografik değerlendirme iyileşmenin her aşamasında yapılabilen noninvaziv bir yöntemdir. Osseointegrasyon sürecinde implant etrafındaki lezyonları, kemik miktarı ve yoğunluğundaki değişimleri, marjinal kemik kaybını takip edebilmek mümkün olmasına rağmen bu değişiklikler kemikte %30 ile %40

oranında demineralizasyona neden olmadan konvansiyonel radyografide tespit edebilmek zordur (193, 194).

Osseointegre olmuş bir implantta yüklemenin ilk yılında krestal kemik kaybının 1,5 mm, bunu takip eden yılda ise 0,1 mm kemik kaybının normal olduğu belirtilmiştir (136, 195-197). Klinik uygulamada 0,1 mm kemik kaybının tespiti zordur. Krestal kemik değişikliklerinin tespiti için paralel teknikle çekilmiş standardize edilmiş radyografileri gerektirdiğinden pratik değildir (182). Buna rağmen, ulaşılabilirliği ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle radyografiler sıklıkla kullanılmaktadır.

2.3.2.3 Yerleştirme Torku

Yerleştirme torku, implantın yerleştirilmesi sırasında uygulanan kuvvet miktarını ifade eder. Yöntem, primer stabiliteyi değerlendirmede kullanılabilirken, osseointegrasyonu da etkileyen faktörlerden biridir. Yerleştirme torku cerrahi teknikten, kemik miktarı ve yoğunluğundan, implantın makro ve mikro özelliklerinden etkilenir.

İmplant yerleştirme torku başlangıçta minimum düzeydedir. İmplant kemikte ilerledikçe yapılan ölçümlerle grafik oluşturulur. Maksimum düzeye, implantın başı kortikal tabakayla tamamen entegre olduğunda ulaşılır. Yerleştirme tork analizi sadece implant yerleştirme sırasında olmak üzere bir defa ölçüm yapılabilmesi, sekonder stabilizasyonu değerlendirememesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır (198). Yerleştirme tork değeriyle ilgili fikir birliği sağlanamasa da yüksek yerleştirme torkunun marjinal kemik remodelasyonunu bozabileceği, kemik kaybına yol açabilecek mikro çatlaklar oluşturabileceği (199), implant başarısızlığına yol açabileceği düşünülmektedir (200). Ottoni ve ark., hemen yükleme yapılacak tek diş eksikliğinde yapılan implantlarda 32 Ncm'den büyük olmasını önermişler ve 20 Ncm'nin yüksek implant başarısızlıklarıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (201).

2.3.2.4 Ters Tork Testi

1984 yılında Roberts ve diğerleri tarafından önerilen ters tork testi, 1987 yılında Johansson ve Albrektsson tarafından geliştirilmiştir (202). Ters tork testi, kemik-implant temasının bozulduğu "kritik" tork eşiğini ölçer ve bu değer dolaylı olarak belirli bir implanttaki kemik implant teması hakkında bilgi sağlar (182).

Düşük yoğunluklu kemikte, Titanyum dental implantlara uygulanan, 20 Ncm'lik ters torkun kemik-implant arayüzünü kırabilmek için gereken torkun %50'sinden daha azını temsil etmesi nedeniyle yöntemin güvenilir olduğu düşünülmüştür. Eğer bu tork değerinin altında ise implantta fibröz bir enkapsülasyon olduğu düşünülüp, protetik safhaya geçiş önerilmez (203). Sabrina G. Simeone ve ark., kırk implanta 30 Ncm ters tork uyguladılar (Şekil 2.5). Klinik ve radyografik olarak aksi bir durum olmaması, beklenen osseointegrasyonun mevcut olması tekniğin başarılı olduğunu gösterdi. Bu çalışmada amaç zayıf osseointegrasyonu olan implantları mümkün olduğunca erken tespit edebilmektir (204).

Uygulanması kolay, ucuz, invaziv olmayan ve hareketli ve stabil implantı ayırt edebilen, aynı zamanda osseointegrasyon prognozunun tahmin edilmesiyle ilgili olabilecek radyografik belirtilerin değerlendirilmesine dayanan objektif bir yöntemdir (204). Bu yöntemin, osseointegrasyon sürecinde olan bir implanta gereksiz yük uygulandığında implant etrafındaki kemikte geri dönüşümsüz plastik deformasyona ve implant başarısızlığına neden olma riski mevcuttur (205). Osseointegrasyonun derecesini ölçememesi, lateral stabiliteyi değerlendirememesi diğer dezavantajlarıdır (3, 182).



Fotoğraf 2.2. Ters Tork Testi (204).

2.3.2.5 Perküsyon Testi

Perküsyon testi, osseointegrasyon düzeyini belirlemenin en kolay yöntemlerinden biri olarak görülür. Metal bir aletle implanta dikey ve yatay olarak

vurulur ve gelen ses değerlendirilir. Net bir çınlama sesi, iyi bir osseointegrasyonu belirtirken, zayıf veya donuk bir ses, osseointegrasyonun olmadığını düşündürür (192). Bu yöntemde doğruluk elde edebilmek cerrahın deneyimine bağlı olduğundan yöntem standardize edilemez. Bu durumda subjektif olan bu testin güvenilirliği şüphelidir ve osseointegrasyonla ilgili yeterli veri sağlanamaz. Bu nedenle başka yöntemlerle birlikte kullanılması önerilir (206).

2.3.2.6 Periotest

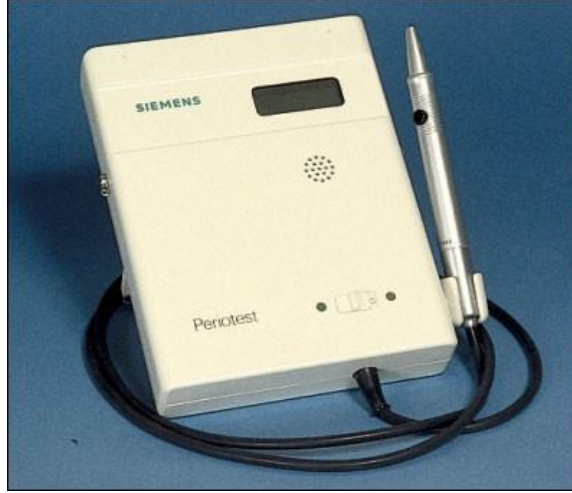
Periotest isimli cihaz ilk kez Schulte tarafından tanıtılmıştır. Dr. Schulte, diş hareketliliğini ölçmek için diş ile perküsyon çubuğu arasındaki temas süresini hesaplayarak diş çevreleyen periodontal ligamentin sönümleme özelliklerini değerlendirmek ve böylece diş mobilitesini belirlemek için tasarlamıştır (207). Bu cihaz implant stabilitesini ölçmek için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Bu cihazda, hem elektromanyetik olarak çalıştırılan hem de elektronik olarak kontrol edilen 8 gram ağırlığında metalik bir uç bulunur (Şekil 2.6) (208). Metalik uç dişe veya implanta dört saniye boyunca saniyede dört kere olmak suretiyle toplamda on altı defa vurma hareketi yapmaktadır. Metal uç, implanta temas ettiğinde yavaşlar ve sonra uç geri gelir. Daha yavaş bir geri dönüş sönümlemenin azaldığını gösterir ve temas süresinin uzatır. Stabilitate ne kadar düşük olursa temas süresi de o kadar uzun olur ve bu durum, Periotest değerinin daha yüksek olmasına neden olur (182). Periotest cihazındaki değerler, -8 (düşük mobilite) ile +50 (yüksek mobilite) arasındadır (209). Cihaz üreticisi tarafından sağlanan değerlere göre -8 ile 0 arası yüksek, 1 ile 9 arası orta ve 10 ile 50 arası düşük stabiliteyi gösterir (210).

Ölçümler bukkal yüzeyin ortasından yapılmalı ve implant eksenlerine dik olmalıdır (211). Temas açısı yirmi dereceden büyükse değerler geçersiz kabul edilir. Ayrıca uç ile implant yüzeyi arasındaki mesafe 0,6-2,0 mm (milimetre) olmalıdır (212). Bu koşullar ön bölge implantlarda sağlanabilirken, arka bölgede yanak dokusu nedeniyle pek mümkün olmamaktadır (211).

Periotest, ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında kemik yoğunluğunun belirlenmesine yardımcı olur (213). İmplant üst yapılarına direkt uygulanabilmesi (214), kolay ve tekrarlanabilir bir yöntem olması avantajlarıdır.

Bu yöntemin implant hareketliliğini ölçmek için dar bir değer aralığının olması, duyarlılığının düşük olması (19, 182), yön, tutuş açısı, mesafe ve implantların konumu gibi çeşitli faktörlerden etkilenmesi (215) dezavantajlarıdır. Yöntemin başarısız bulunduğu durum ise, başlangıç stabilitesi zayıf olan sınır vakalarda, implanta uygulanan vurma kuvvetinin stabiliteyi bozabilmesidir (216).



Fotoğraf 2.3. Periotest cihazı (208).

2.3.2.7 Rezonans Frekans Analizi (RFA)

Rezonans frekans analizi, Meredith tarafından geliştirilen (217), titreşim kullanarak çeşitli zaman noktalarında implant stabilitesini ve kemik yoğunluğunu objektif olarak ölçen, invaziv olmayan, en çok kullanılan tanı yöntemidir (19, 20).

RFA tekniği esas olarak kemik-implant sisteminin bir dönüştürücüyü uyurarak son derece küçük bir bükme kuvvetinin uygulandığı bir testtir. İmplanta, klinikteki yükleme koşullarını taklit edecek sabit, küçük ölçekli lateral kuvvet uygulayarak implantın yer değiştirmesi ölçülür (218) .

RFA implanta veya dayanağa bir vidayla sıkıştırılan L şeklinde küçük bir dönüştürücü (transducer) kullanır. Dönüştürücü, 5-15 kilohertz (kHz) arasında değişen sinüzoidal sinyallerle titreşen ve bu sinyaller için reseptör görevi gören iki seramik parçadan oluşur. Rezonans oluşana kadar kademeli olarak artan frekansla implantı titreştiren ve belirli bir genlikte sabit tutan dönüştürücü, implant gövdesi ile doğrudan bağlanır. Yüksek bir frekansta rezonansın gözlemlenmesi, implant ile kemik arayüzünde güçlü bir temasın göstergesidir (3, 182).

RFA yöntemi, tedavinin herhangi bir aşamasında implantın kemikteki ankraj derinliğini (219), marjinal kemik seviyesini (220) ve kemik-implant arayüzünün rijitliğini (221, 222) değerlendirmeye izin verir, prognostik amaçlı da kullanılır.

İmplant stabilitesini değerlendirmek için iki farklı yönteme dayanan ticari cihazlar geliştirilmiştir. Osstell™ elektronik yöntemle, Osstell™ Mentor ise manyetik rezonans frekans ile çalışır.

Ticari olarak üretilen ilk ürün Osstell™, (Integration Diagnostics AB, Göteborg, İsveç) dönüştürücü ile rezonans frekans analizörü arasında doğrudan bir bağlantı bulundurur (Şekil 2.7). Cihaz 3000 ile 8500 Hertz (Hz) arasında değişen rezonans frekansını 0-100 arasında değişen implant stabilite katsayısı (ISQ) olarak dönüştürmüştür (223).



Fotoğraf 2.4. Osstell™ dönüştürücüsünün kullanımı (224).

Osstell™ Mentor ise SmartPeg adı verilen küçük alüminyum çubuk olan tek kullanımlık bir dönüştürücünün, implanta vidalandığı, manyetik enerjiyi kullanan kablosuz bir ölçüm yöntemidir (Şekil 2.8) (224). SmartPeg'in üst kısmında, elde taşınan bir elektronik cihazdan gelen manyetik darbelerle uyarılan küçük bir mıknatıs vardır. Cihaz, ortaya çıkan rezonans frekansını ölçer ve ISQ ölçeğine dönüştürür. Ölçüm esnasında SmartPeg ile 1-3 mm mesafe bulunmalı ve yumuşak dokudan 3 mm yukarıda olacak şekilde iki ölçüm yapılması önerilir. Klasik olarak ISQ'nun 40 ile 80 arasında değiştiği, ne kadar yüksek olursa implantın o kadar stabil olduğu bulunmuştur (216, 218, 224). RFA ölçümlerinde ISQ değerleri maksillada daha düşük bulunmuştur. Ayrıca tam dişsiz vakalarda parsiyel ve tek diş eksikliklerini gidermek için yapılan implantlara göre daha düşük stabilite

görülmüştür (225-227). Çalışmalarda implant yerleştirilmesini takiben ISQ'da azalma olduğu ve en düşük değerlerine üç ile dört hafta sonra ulaştığı bildirilmiştir (228-230). Buna karşılık, diğer araştırmalarda stabilitede bir azalma olmadığı ancak implant yerleştirildikten altı-on iki hafta sonra ISQ'da bir artış olduğu gösterilmiştir (231-233).

Yapılan çalışmalardan ve üretici firmadan elde edilen verilere göre $ISQ < 60$ düşük stabilite, $60 < ISQ < 65$ orta stabilite, $ISQ > 70$ yüksek stabilite olarak değerlendirilmiştir.



Fotoğraf 2.5. Smartpeg™'nin klinik kullanımı (224).

2004 yılında Osstell Mentor™'nin piyasaya sunulmasının ardından Osstell ISQ ve Osstell Beacon cihazları da yaygın şekilde kullanılmaktadır (20, 234). Bu süreçten sonra RFA yöntemini kullanan başka ticari cihazlar da üretilmiştir. Bunlardan yaygın olarak kullanılanlardan biri 2015 yılında üretilen Penguin™ (Penguin Integration Diagnostics, Göthenburg, İsveç) cihazıdır. Bu cihaz ISQ ölçümü için titanyumdan yapılmış tekrar kullanılabilen bir dönüştürücü olan Multipeg'i kullanır. Osstell Mentor™ ile benzer şekilde temas olmadan ölçüm yapılır (235, 236).

Bugüne kadar implant stabilitesini yüksek güvenilirlikle doğru bir şekilde ölçmek için kesin bir yöntem oluşturulmamıştır. Bununla birlikte, implant stabilitesinin klinik ölçümü, oldukça öngörülebilir olarak rezonans frekans analizi ile değerlendirilebilir olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.

2.4 Bifosfonatlar

2.4.1 Tarihçesi

Bifosfonatlar, serum ve idrarda bulunan, doğal olarak oluşan bir inorganik pirofosfat (PPi) bileşiğinin, hidrolize edilemeyen, sentetik, stabil analoglarıdır. Bifosfonatlar ilk olarak 1800'lerde sentezlenmiştir (8), ancak 1960'lardan bu yana tıpta giderek artan bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. İlk sentezlenen bifosfonat olan etidronat ise yüz yılı aşkın süre önce sentezlenmiştir (237).

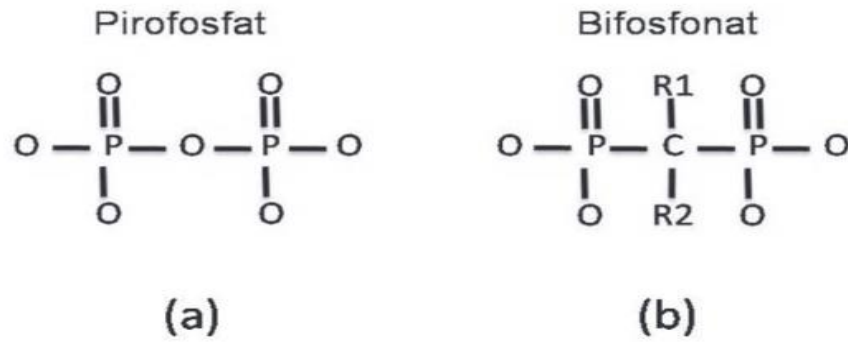
1960'ların başlarında William Neuman ve Herbert Fleisch, vücut sıvılarının kalsiyum fosfat açısından aşırı doygun olduğunu, kolajenin kalsiyum fosfatın kristaller halinde çökmesinde uyarıcı rolünün olabileceğini gözlemlediler ve vücut sıvılarında kalsifikasyon inhibitörlerinin varlığı olmasaydı tüm dokuların kalsifikasyona uğraması gerektiğini düşünüyorlardı ve plazma ve idrar gibi vücut sıvılarının kalsifikasyon inhibitörleri içerdiğini gösterdiler (238). Polifosfatların, kalsiyum tuzlarının kristalleşmesini engelleyerek “su yumuşatıcı” olarak davranabildiği 1930'lardan beri bilindiğinden, bu bileşiklerin fizyolojik koşullarda altında kalsifikasyonun doğal düzenleyicileri olabileceğini ileri sürdüler. Fleisch ve meslektaşları, vücutta birçok biyosentetik reaksiyonun bilinen bir yan ürünü olan inorganik PPi'nin, kalsiyum fosfat çökmesini güçlü bir şekilde engelleyen doğal bir polifosfat olduğunu ve bu maddeyi serumda ve idrarda tespit ettiklerini gösterdiler (239, 240). Bu nedenle, PPi'nin normalde yumuşak dokuların kalsifikasyonunu önleyen ve kemik mineralizasyonunu düzenleyen organizmanın kendi "su yumuşatıcısı" olabileceği öne sürülmüştür.

Vücut sıvılarındaki PPi konsantrasyonlarının hidrolitik enzimler tarafından düzenlenmesi beklenmektedir. Bu patolojik bozuklukların bazılarının PPi metabolizmasındaki bozukluklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (241). Alkalen fosfataz eksikliğinin iskeletteki mineralizasyon kusurlarıyla ilişkili olduğu nadir bir kalıtsal bozukluk olan hipofosfatazi, bu patolojik bozukluklar arasındadır. Russel ve ark., idrarda ve plazma PPi seviyelerinin yükseldiğini gösterdiler. Bu durum, alkalen fosfatazın pirofosfat hidrolizinden sorumlu ana hücre dışı enzim olabileceğini düşündürmektedir (242, 243). Alkalen fosfatazın fizyolojik kalsifikasyon sürecini korumak için dolaşımdaki PPi miktarlarını kritik seviyelerin altında tuttuğu görüldü (242).

Deney hayvanlarında ektopik kalsifikasyonu engellemek için PPI ve polifosfatlar enjekte edilerek başarılı olmuştur (244). Ancak aynı etki oral uygulamada görülememiştir. Pirofosfatlar bir oksijene bağlanmış iki fosforik asitten oluşmuş olup polifosfatların en basit şekli olarak bilinmekteydi. PPI'nin mineralizasyonu inhibe etme özelliklerine de sahip olabilecek ancak daha stabil PPI analoglarının araştırılması sırasında birçok farklı kimyasal bileşik incelendi. Fosfor-karbon-fosfor (P-C-P) bağlarıyla karakterize edilen bifosfonatlar (o dönemdeki adıyla difosfonatlar) bu bileşiklerdendi (245). Bifosfonatların PPI'lere benzer şekilde kemik minerallerine yüksek afiniteye sahip olduğu (246) ve hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu ve büyümesini inhibe ettikleri görüldü (247). Ancak sıçanlarda yapılan çalışmada bifosfonatlarda PPI'den farklı olarak, oral olarak verildiğinde kalsifikasyonu da engelleyebildiği fark edildi (248). Oral yoldan verilmesiyle etkilerinin gözlemlenmesi, bifosfonatların insanlarda da kullanılmasında anahtar rol oynamıştır. Ancak klinikte kullanılmalarında en önemli adım, PPI'ler gibi bifosfonatların da kemik rezorpsiyonunu inhibe etmesinin keşfidir (249).

2.4.2 Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Bifosfonatlar, fosfor-oksijen-fosfor (P-O-P) yapısındaki pirofosfatlardaki oksijenin yerine karbon atomunun girmesiyle oluşan fosfor-karbon-fosfor (P-C-P) yapısındaki bileşiklerdir. Bu değişiklik pirofosfatların aksine hidrolize daha dirençli olmasını sağlar. P-C-P kısmı hidroksiapatite güçlü afinitesinden sorumludur. Bifosfonatların pirofosfat yapısından farklı olarak iki yan zinciri bulunmaktadır. Merkezdeki karbona bağlanan moleküllere göre bifosfonatın farmakolojik özellikleri değişir (250). R1 zinciri kemiğe bağlanmayı etkiler. R1 zincirinde hidroksil (OH) grubunun bulunması hidroksiapatit kristallerine ve Ca^{+2} 'ye bağlanmayı artırırken (250, 251), R2 zinciri antirezorptif etkiden sorumludur (252, 253). Etidronatta R1 yan zincirinde hidroksil iyonu bulunurken klodronatta klor bulunur.



Şekil 2.6. Pirofosfat ve bifosfonatın kimyasal yapısı (15) .

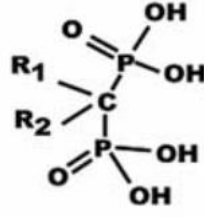
Klodronat ve etidronatın 1970'lerde ve 1980'lerde başarılı klinik kullanımının ardından, daha güçlü antirezorptif etkiler için R1 zincirini sabit tutup R2 zincirinde değişiklikler yapıldı (254). Bir nitrojen veya amino grubunun varlığının, bifosfonatın antirezorptif gücünü, etidronat gibi nitrojen içermeyen bifosfonatlara göre 10 ila 10.000 oranında artırdığı gözlemlendi (254, 255).

Bu bilgiler ışığında bifosfonatlar nitrojen içeriklerine göre, nitrojen içeren, nitrojen içermeyen bifosfonatlar olmak üzere sınıflandırılmıştır. Nitrojen içermeyen erken dönem bifosfonatları (etidronat, klodronat, tiludronat) birinci kuşak olarak değerlendirilir (256). Nitrojen içeren bifosfonatlar (N-BP) ise ikinci kuşak (alendronat, pamidronat, ibandronat) ve üçüncü kuşak (risedronat ve zoledronat) olarak sınıflandırılmaktadır (257) (Şekil 2.12).

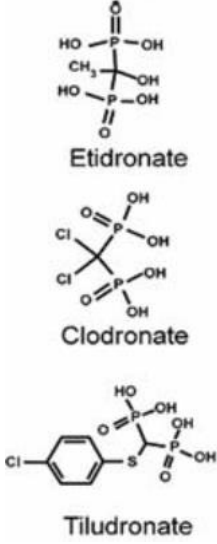
Bileşenler	Jenerik	Bifosfonatların göreceli antirezorptif etkileri	Formülasyon
Nitrojen içermeyen Bifosfonatlar	Etidronat Klodronat Tiludronat	1 1-10 10	Oral ve IV Oral Oral
Nitrojen içeren Bifosfonatlar	Pamidronat Alendronat Risedronat İbandronat Zoledronat	100 100-1000 1000-10000 1000-10000 > 10000	IV Oral Oral Oral IV

Şekil 2.7. Bifosfonatların rölatif potensleri (258).

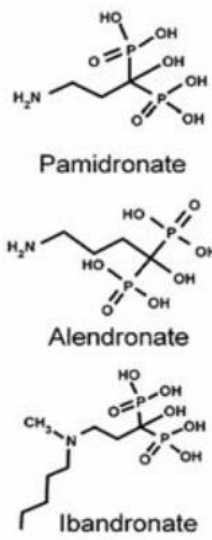
Bifosfonatların Yapısı



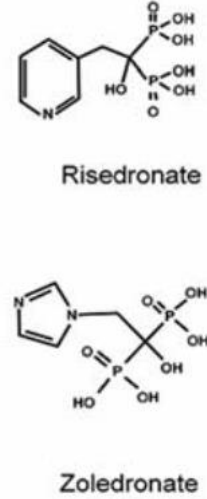
Nitrojen İçermeyen
Bifosfonatlar



Alkil-amino Bifosfonatlar



Heterosiklik N-BP



Şekil 2.8. Bifosfonatların etki mekanizmasına göre sınıflandırması (259).

2.4.3 Bifosfonatların Etki Mekanizmaları

Bifosfonatların kemik minerallerine afinitesinin yüksek oluşu osteoklastlarla iletişimini artırır. Kemik rezorpsiyonu sırasında bifosfonatlar, diğer rezorpsiyon ürünleriyle birlikte endositoz yoluyla hücre içine alınır. Birçok çalışmada, bifosfonatların osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu,

- 1) osteoklast formasyonunun ve maturasyonunun engellenmesi,
- 2) osteoklast toplanmasının inhibisyonu,
- 3) osteoklast adezyonunun inhibisyonu,
- 4) osteoklastların ömrünün kısalması,

5) osteoklast aktivitesinin inhibisyonu yollarıyla etkileyebildiği ve bazılarının osteoklast apoptozunu indükleyebileceğini gösterilmiştir (260-264).

Bifosfonatların düşük konsantrasyonlarda osteoblastlardan osteoklastlar için inhibitör faktör üretilmesini teşvik ettiğine dair gözlemler mevcuttur (265-268).

Bifosfonatlar olgun osteoklastları etkilemenin yanı sıra osteoklast oluşumunu önleyerek kemik rezorpsiyonunu da engelleyebilir (254). Bifosfonatların osteoklastlar üzerine etkilerinin dışında osteositler üzerine de etkili olduğu düşünülmektedir. Deneysel çalışmalar bifosfonatların osteoklastlardaki potansiyel proapoptotik etkilerinin aksine glukokortikoidler tarafından indüklenen osteoblast ve osteosit apoptozunu engelleyebildiğini göstermiştir (269).

Nitrojen içeren ve içermeyen bifosfonatlar aktiviteleri ve rezorpsiyon etki mekanizmaları açısından farklılık göstermektedir. Nitrojen içermeyen birinci kuşak bifosfonatlar nispeten düşük antirezorptif güce sahiptir. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar aminoasit-tRNA sentetaz reaksiyonlarının tersine çevrilmesiyle, hidrolize edilemeyen ATP (adenozin trifosfat) analoglarına katılır. Bu metabolitlerin osteoklastlarda birikimi muhtemelen mitokondriyal ATP translokazı inhibe ederek mitokondriyal geçirgenliği etkileyerek (270) osteoklast fonksiyonunu bozabilir ve osteoklast apoptozuna neden olabilir.

Nitrojen içeren bifosfonatlar, ATP analogları tarafından metabolize edilmek yerine, kolesterol ve diğer sterollerin sentezlendiği mevalonat yolundaki farnesil pirofosfat sentazı inhibe ederler (271). Bifosfonatlar bu yoldaki birçok enzimi değişen düzeylerde inhibe edebilir (272, 273) ancak N-BP'lerin asıl hedefi farnesil pirofosfat sentazdır. Bu yolun ara ürünleri, plazma membranına protein taşınmasını ve hücre içi sinyalleşmeyi düzenleyen hücre içi proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonu için gereklidir. Proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonun yapılamaması, apoptoza uğramasına neden olur. Üçüncü kuşak bifosfonatlar farnesil sentazın daha güçlü inhibe ederler ve bu durum ikinci kuşak bifosfonatlardan daha güçlü olma nedenlerinden biridir (274).

Bifosfonatların farnesil pirofosfat sentaz üzerinde farklı biyokimyasal etkilerinin yanı sıra minerallere bağlanma potansiyallerinde de farklılıklar mevcuttur;

hidroksiapatit kristallerine afinitesine göre,

klodronat < etidronat < risedronat < ibandronat < alendronat < pamidronat < zoledronat

farnesil pirofosfat sentaz inhibisyonuna göre,

etidronat = klodronat (son derece zayıf inhibitörler) <<<< pamidronat < alendronat
< ibandronat < risedronat < zoledronat

şeklinde sıralanır (10).

2.4.4 Bifosfonatların Farmakokinetiği

Bifosfonatların farmakokinetiği, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu engelleme potansiyeli ve hidroksiapatite olan afinitesi değişiklik gösterdiğinden karmaşıktır. Kalsiyumla şelasyon yapmasından ötürü bağırsakta kısmen çözünmeyen bir formda olduğu düşünülmektedir. Oral veya parenteral uygulama sonrası bifosfonatlar, epitel hücre lümeninden parasellüler geçiş yoluyla ince bağırsaklarda emilebilir (275). Bifosfonatlar oldukça polar bileşiklerdir ve bu nedenle oral alımdan sonra düşük emilime sahiptirler ve biyoyararlanımları genel olarak %2'nin altındadır (276, 277). Bunun yerine, intravenöz uygulama ile daha kısa bir dolaşım yarı ömrü ile daha yüksek plazma konsantrasyonları elde edilir. Bununla birlikte, emilim hızlı bir şekilde gerçekleşir ve maksimum serum konsantrasyonlarına 30-60 dakika içinde ulaşılır. Oral bifosfonatların emilim oranı yiyecek varlığında önemli ölçüde azalır. Bu nedenle, oral bifosfonat alan hastalar için öğün zamanlaması önemlidir. Hastalara, gece boyunca aç kaldıktan sonra sabah ilk olarak dozlarını almaları ve sonrasında en az yarım saat boyunca su dışında herhangi bir şey tüketmemeleri tavsiye edilir (278, 279).

Bifosfonatlar genellikle dolaşımda kısa bir süre kalırlar ve plazmadan hızla kaybolurlar. Bifosfonatların kalsifiye olmayan dokuya dağılımı geçicidir. Emilen dozun neredeyse tamamı kemiğe alınır. Kemikte bulunmayı tercih ettikleri bölge ise yüksek turnover oranına sahip olan trabeküler kemiktir (15). Bifosfonatlar genellikle yumuşak dokularda birikmez. Ancak bunlardan bazıları, özellikle de

pamidronat bazen mide (280), karaciğer ve dalak (281) gibi organlarda birikebilir. Bu birikimin yüksek dozda bifosfonatın intravenöz enjeksiyonunun hızlı yapıldığı durumlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bifosfonatlar kemik rezorpsiyonu ve remodelasyonu sürecinde salınacak şekilde kemikte gömülü kalırlar. Yarı ömürleri uzundur. Yapısal bağları ısıya ve enzimatik reaksiyonlara dirençli olduğundan vücuttan genellikle metabolize edilmeden atılırlar (15, 276).

2.4.5 Bifosfonatların Kullanım Alanları

Bifosfonatların deneysel olarak rezorpsiyonu inhibe ettiği gösterildikten sonra daha önce geçerli tedavilerin bulunmadığı hastalıklarda rezorpsiyon inhibitörleri olarak kullanılması en etkili klinik uygulamaları olmuştur. İlk sentezlenen bifosfonat olan etidronat, ilk olarak fibrodisplazi ossicans progresivada (FOP) ve sonrasında total kalça protezi yapılan hastalarda heteropik kemikleşmeyi engellemek için kullanılmıştır (282, 283). Buradan yola çıkarak diş taşı oluşumunu engellemek için de diş macunlarında lokal olarak kullanılmıştır. Bifosfonatların erken klinik kullanımlarından biri, kemik metastazlarının ve lezyonlarının tespitinde bifosfonatların hidroksiapatite olan güçlü afinitesi nedeniyle özellikle kemik turnoverının arttığı bölgelerde gamma-emitting technetium izotopu ile kemik taraması yapılmasıdır (284, 285).

Bifosfonatlar günümüzde osteoporoz, maligniteye bağlı hiperkalsemi, metastatik kemik lezyonları, Paget hastalığı, osteogenezis imperfekta, multiple myeloma gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (255, 259, 286, 287).

2.4.6 Bifosfonatların Yan Etkileri

Bifosfonatlar sistemik olarak kullanıldığında gastrointestinal sistemde mukozal irritasyona bağlı olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, hazımsızlık, diyare, özofajit gibi yan etkileri görülebilir (288, 289). Bifosfonatların intravenöz uygulamalarının hızlı yapılması Ca^{+2} ile birleşerek çözilemeyen agregatlar oluşturmalarının renal toksisiteye neden olduğu düşünülmektedir (290).

Bifosfonatların diş hekimliğiyle yakından ilişkili önemli bir yan etkisi bifosfonata bağlı çene osteonekrozuna (BRONJ) neden olma potansiyelleridir (291)

2.4.6.1 Bifosfonata Bağlı Çene Osteonekrozu (BRONJ)

Bifosfonata bağlı çene osteonekrozu (BRONJ), kraniyofasiyal bölgeye radyoterapi almamış ve bifosfonat tedavisi alan veya almış olan hastalarda, bir sağlık uzmanı tarafından onaylandıktan sonra sekiz haftadan uzun sürede iyileşmeyen maksillofasiyal bölgedeki açık kemik alanı varlığıdır (292).

2002 yılında FDA, intravenöz zoledronik asit ile tedavi edilen birkaç kanser hastasında çene osteonekrozu raporları almıştır (291). Bir yıl sonra pamidronat veya zoledronat ile tedavi edilen otuz altı BRONJ hastası bildirilmiştir (293). Ruggiero ve arkadaşları (294) tarafından yayınlanan ikinci bir raporda yedisi osteoporoz için oral bifosfonatlarla tedavi edilen altmış üç BRONJ hastası bildirmiştir.

BRONJ patofizyolojisi henüz tam anlaşılamamakla beraber osteoklast aracılı kemik remodelasyonunun bozulmasının ve anjiyogenezin baskılanmasının çene kemiğinde nekroza neden olabileceği düşünülmektedir (295).

Nitrojen içeren bifosfonatların intravenöz uygulamalarında BRONJ'un daha sık görüldüğü bildirilmiştir. BRONJ insidansının intravenöz preparatlar için %0,8 ile %12 arasında değişmekle beraber oral preparatlarda görülme sıklığı %0,01 ile 0,06 arasında değişmektedir. İnvasiv oral tedavilerden sonra bu oran %0,07'den %0,34'e çıkmaktadır (296-300).

BRONJ mandibulada maksillaya göre 2:1 oranında daha fazla görülmektedir. Vakaların yaklaşık %60-70'i dental cerrahi işlemleri sonrası görülmekle beraber spontan olarak da oluşabilir (296-300). BRONJ'a özgü risk faktörleri arasında periodontal hastalık, kötü ağız hijyeni, kemik cerrahisini içeren diş tedavileri, uyumsuz protezlerden kaynaklanan travma yer alır. Kanser hastalarındaki ek risk faktörleri arasında altta yatan malignite, kemoterapi, kortikosteroidler ve enfeksiyon varlığı bulunmaktadır (288, 301).

2.4.7 Alendronat Sodyum (4-amino-1-hydroxybutylidene 1,1-diphosphate)

Alendronat, osteoporozda, Paget hastalığında, kemik metastazlarında kullanılan ikinci kuşak güçlü bir bifosfonattır (302). Yüksek mineral afinitesine ve farnezil pirofosfat enzimi üzerinde orta etkilere sahiptir (259). Kemik rezorpsiyonunu baskılamada pamidronattan 6-10 kat ve etidronattan yaklaşık 1000

kat daha etkilidir ve pamidronat ve etidronata göre daha düşük dozlarda kullanılır. Farmakolojik dozlarda mineralizasyonu inhibe etmediği görülmüştür (303). Kemik turnoverını yavaşlatır, yarılanma ömrünün ortalama 10,5 yıl olduğu tahmin edilmektedir (304).

Alendronat sodyum formülü $C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$ şeklinde olup, formül ağırlığı 325,12' dir. Kristalin, beyaz ve higroskopik olmayan bir toz şeklindedir. Alendronat sodyum suda yüksek çözünürlüğü olmasına rağmen etanolde az miktarda çözünür, kloroformda ise çözünmez (305).

Alendronatın kemik remodelasyonunu mikro yaralanma, osteoklastogenez ve osteogenez olmak üzere üç fazını etkilediği, böylece osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırarak yeni kemik formasyonunu uyardığı öne sürülmüştür (306, 307). Bu etkilerden ötürü kemik miktarını artırması hedeflenerek implant tedavisinde kullanılması düşünülmüştür.

Alendronatın kemik-implant osseointegrasyonu ve ameliyat sonrası implant stabilitesi üzerindeki etkinliğini kanıtlamak için birçok çalışma yapılmıştır (308, 309). Hazzaa ve arkadaşlarına göre, sistemik alendronat uygulaması, osteoporozlu hayvanlara yerleştirilen titanyum implantların etrafındaki osseointegrasyonu önemli ölçüde iyileştirmektedir (310). Alendronat, hayvanlarda olduğu kadar insanlarda da diş çekimi sonrası alveolar sırt rezorpsiyonunu orijinal kaybın %50'sine kadar azaltmak için uygulanan, yaygın olarak kullanılan bir bifosfonattır (311, 312). Uzun yarılanma ömrü nedeniyle, rezorpsiyon sırasında önemli miktarlarda salınarak alveolar kemiğin uzun süreli korunmasını da sağlar (313). Yapılan bir sistematik derlemede, sistemik olarak bifosfonat kullanımının, osteoporotik koşulları olan hayvanlarda implant osseointegrasyonunu artırdığı sonucuna varılmıştır (314).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na dişsizlik şikayetiyle başvuran mandibular tam dişsiz bölge için iki adet implantla desteklenen overdenture protez planlanan, 50-72 yaşları arasında 4 erkek 8 kadın hasta olmak üzere 12 hasta dahil edildi. Hastalara çalışmanın içeriği, operasyon süresi, oluşabilecek komplikasyonlar anlatılarak bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma için gerekli etik kurul izni, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'ndan 09.05.2023 tarihli 2023/146 sayılı kararla alınmıştır.

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

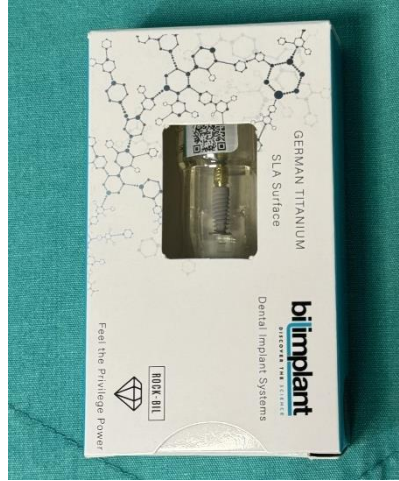
1. Dişsiz mandibula arkının bulunduğu, iki implant tedavisi ile protetik rehabilitasyonu planlanan,
2. Kontrolsüz sistemik hastalığı bulunmayan
3. Hamilelik, laktasyon, menstrüasyon döneminde olmayan
4. Oral hijyeni iyi olan, sigara kullanmayan
5. 18 yaşından büyük hastalar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. Kontrolsüz sistemik hastalıkları olan
2. Bölgede aktif enfeksiyonun bulunduğu
3. İmplant yerleştirilmesi hedeflenen bölgede kemik augmentasyonu ihtiyacı bulunan
4. Baş boyun bölgesinden radyoterapi geçmişi olan
5. Kemoterapi öyküsü olan
6. Geçmişte kullanılmış veya mevcut olarak bifosfonat kullanan hastalar
7. Kontrol seanslarına gelemeyecek hastalar

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre hastaların intraoral muayeneleri yapıldı. Panoramik radyografilerle bölgedeki kemik anatomisi ve nörovasküler yapılar değerlendirildi.

Çalışmada SLA yüzey, 3,7 x 10 mm boyutlarında 24 adet kemik seviyesi implant (Bilimplant, Proimtech, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır.



Fotoğraf 3.1. Çalışmada kullanılan 3.7 -10 mm boyutunda implant

3.2 Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Dahil edilme kriterlerine uyan, onamı alınmış 12 hastaya takip numarası verildi. Randomize sayı üreticisi (www.randomizer.org) kullanılarak hastalar önce her grupta 6 hasta olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Çalışma prospektif, randomize, bölünmüş ağız olarak planlandı.

Grup A (sağ taraf kontrol, sol taraf alendronat sodyum trihidrat) (n=6); 2, 4, 5, 7, 10, 11 ve

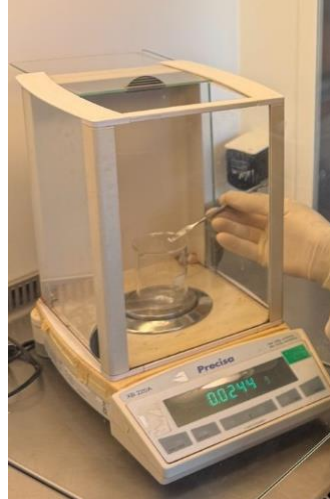
Grup B (sağ taraf alendronat sodyum trihidrat, sol taraf kontrol) (n=6); 1, 3, 6, 8, 9, 12 takip numaralı olacak şekilde bölünmüş ağız randomize çalışma grupları oluşturuldu.

3.3 Alendronat Sodyum Trihidrat Solüsyonunun Hazırlanması

Çalışmada, Alendronat Sodyum Trihidrat (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) kullanıldı. -20 °C ta saklandı. Hasta sayısı ile orantılı olarak 1 ml serum fizyolojikte (%0,9'luk NaCl) 2,5 mg Alendronat Sodyum Trihidrat çözündürüldü. Alendronat Sodyum Trihidrat sterilizasyonu için laminar hava akımı altında hazırlanan çözelti 0.22 µm 25 mm çaplı selüloz asetat steril filtre (ISOLAB Laborgeräte GmbH, Germany) yardımıyla eppendorf tüplere yerleştirildi. Tüpler kilitlendikten sonra -20 °C ta saklandı. Hasta randevularından hemen önce kullanılmak üzere oda sıcaklığına alındı.



Fotoğraf 3.2. Çalışmada kullanılan Sodyum Alendronat Trihidrat



Fotoğraf 3.3. Laminer hava akımı ve hassas tartı



Fotoğraf 3.4. Steril selüloz asetat filtreden geçirilerek eppendorflara yerleştirilen alendronat sodyum trihidrat solüsyonları

3.4 Cerrahi İşlemler

Operasyonlar Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi; Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı lokal ameliyathanesinde gerçekleştirildi.

Ameliyat öncesinde antisepsi sağlanması için %10 povidon-iyodin ile ekstraoral olarak hastalara uygulandı. 0,006 mg/ml epinefrin HCl içeren 40 mg/ml artikain HCl solüsyonu (Ultracain D-S Forte ampul, Sanofi Aventis) kullanılarak mandibula anterior bölgede n. mentalis, n. incisivus, n. lingualis anestezisi sağlanmıştır. 15 numaralı bistüri ile mandibula sağ ve sol 1.premolar dişler arası krestal insizyon ve mandibula orta hatta rahatlatıcı vertikal insizyon yapılmıştır. Öncesinde belirlenmiş olan kontrol bölgesindeki flep kaldırılıp mandibula lateral kesici veya kanin diş bölgesinde işaretleme freziyle belirlenen noktalardan firma önerisine uygun şekilde 800-900 devir/dakika tercih edilerek pilot frezle implant soketi açılmıştır. Sırasıyla 3,2 mm ve 3,7 mm implant frezlerinin ardından son olarak 3,7 mm kortikal frezle 3,7x10 mm kemik seviyesi implant için 12 mm vertikal boyutta soket hazırlığı tamamlanmıştır. Serum fizyolojik (%0,9'luk NaCl) ile son yıkama sonrası implant 2 mm subkrestal seviyede yerleştirilmiştir. Kontrol bölgesi 5-0 prolene suturla primer kapatıldıktan sonra test bölgesi flebi kaldırılmış, implant soketi hazırlama prosedürleri kontrol tarafıyla aynı şekilde tamamlandıktan sonra serum fizyolojik yıkanıp aspire edilmiştir. Alendronat sodyum trihidrat solüsyonu (2,5 mg/ml) ile soket bir dakika boyunca yıkanmıştır. Aynı şekilde implant 2 mm subkrestal seviyede yerleştirilmiştir. Yerleştirme torku not edilip,

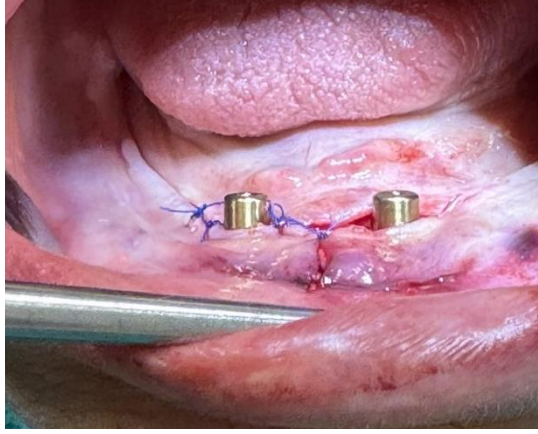
implanta iyileşme başlığı takılmıştır. Flep kontrol bölgesiyle benzer şekilde primer kapatılmıştır. Test ve kontrol bölgelerini bilmeyen kör bir araştırmacı tarafından iyileşme başlıkları çıkarılarak MEGA ISQ cihazı ve SmartPeg™ yardımıyla ISQ değerleri mezial, distal ve bukkal yönde olmak üzere üç noktadan intraoperatif olarak not edilmiştir.



Fotoğraf 3.5. Kontrol bölgesine yapılan implant



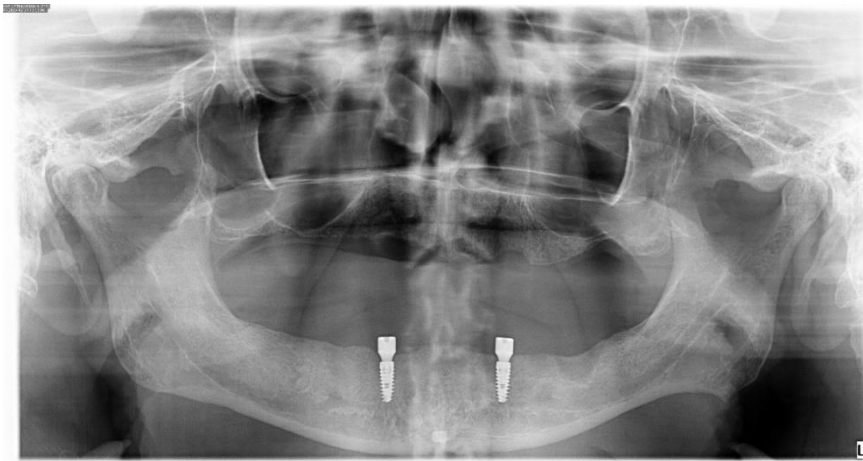
Fotoğraf 3.6. Alendronat solüsyonunun uygulanması



Fotoğraf 3.7. Tek aşamalı cerrahi ile yapılmış iki implant

3.5 Postoperatif Bakım

Hemostazı sağlamak adına yarım saat boyunca tampon yerleştirilmiştir. İlk 24 saat 20 dakika bir olacak şekilde soğuk kompres önerilmiştir. Enfeksiyonu önlemek için 875 mg Amoksisilin + 125 mg Klavulanik asit (Augmentin® BID 1 gr tablet; Glaxo Smith Kline, İstanbul, Türkiye) (2x1) ve bir hafta boyunca Klorheksidin glukonat %0.12 + Benzidamin HCl %0.15 içeren gargara (Andorex® 200 ml gargara; Pharmactive, 70 İstanbul, Türkiye) (3x1) ve analjezik olarak Deksketoprofen trometamol (Arveles; 25 mg, Ufsa Drug, Türkiye) (3x1) reçete edildi. 10.günde süturların alınması için kontrol randevusu verilmiştir. Hastalardan mandibula sağ ve sol implant bölgelerinde ağrıyı VAS (görsel analog skala) skalasına göre değerlendirmeleri istenmiştir. 10. günde hastalar ödem ve ülserasyon açısından değerlendirilmiştir.



Fotoğraf 3.8. İmplant tedavisi sonrası panoramik radyografisi

3.6 Klinik Değerlendirme

Rezonans frekans analizi intraoperatif, 10. günde, 4, 6, 8 ve 12. haftalarda değerlendirilmiştir. 10. günde hastalarda ödem subkütan dokuda pit oluşturma durumlarına göre değerlendirilmiştir (315):

+1 (iz) hafif çökme, hızlıca normale döner

+2 (hafif) az bir çökme, doku birkaç saniyede normale döner

+3 (orta) 6 mm'lik çökme, doku 10-20 saniyede normale döner

+4 (ciddi) 8 mm'lik çökme, doku 30 saniye veya daha fazla sürede normale döner.



Fotoğraf 3.9. RFA için kullanılan MEGA ISQ cihazı ve kullanılan SmartPeg



Fotoğraf 3.10. RFA ile değerlendirme

Ağrı düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla yatay bir doğru üzerinde 0'dan (0=ağrı yok) 10'a (10=en dayanılmaz ağrı) kadar numaralandırılmış VAS skalası

tercih edilmiş ve cerrahi operasyon sonrası 1., 3. ve 7. günlerde hastalardan sağ ve sol bölgeyi ayrı olarak değerlendirmeleri istenmiştir.

3.7 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk Testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenler arasında ilişkinin incelenmesinde Fisher's Exact Testi kullanıldı. Gruplara göre normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Her bir grupta farklı zamanlarda ölçülen ve normal dağılıma uymayan değişkenlerin incelenmesinde Friedman Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn Testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan nicel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Korelasyon Katsayısı, normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho Korelasyon katsayısı kullanıldı. Cinsiyet ile nicel değişkenler arasındaki ve yaş ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki Point Biserial Korelasyon Katsayısı ile, cinsiyet ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Tetrachoric Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde, nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 8 (%66,7) kadın, 4 (%33,3) erkek olmak üzere 12 hastaya toplam 24 adet 3.7x10 mm boyutunda implant yapılmıştır. İmplantların 12 tanesi test grubuna, 12 tanesi kontrol grubuna aittir. Katılımcıların yaşları 50-72 arasında, yaş ortalaması ise 61,67'dir.

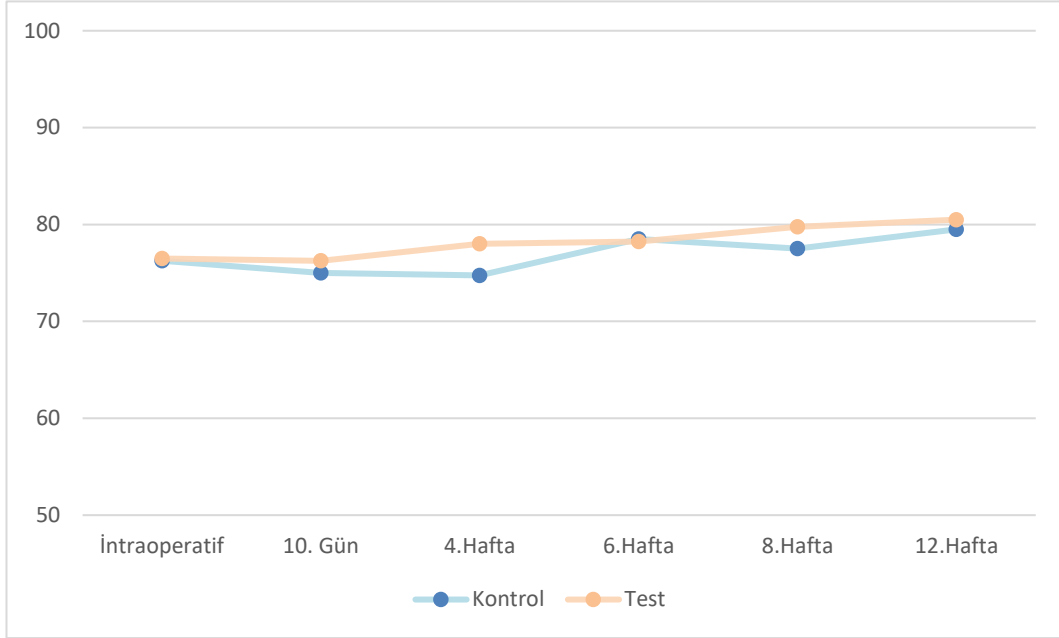
Tablo 4.1. Gruplara göre ISQ değerlerinin karşılaştırılması

	Grup				Test İstatistiği	p*
	Kontrol		Test			
	Ortalama ± ss	Ortanca (min - mak)	Ortalama ± ss	Ortanca (min - mak)		
ISQ İntraoperatif	72,42 ± 8,43	76,25 (56 - 81,5)	74,63 ± 5,6	76,5 (61 - 80) ^b	66	0,729
ISQ 10.Gün	71,88 ± 11,84	75 (37 - 84,5)	73,08 ± 9,54	76,25 (49,5 - 82,5) ^{ab}	63,5	0,623
ISQ 4. Hafta	75,42 ± 3,77	74,75 (70 - 82)	75,25 ± 8,44	78 (52,5 - 83,5) ^{ab}	56	0,355
ISQ 6. Hafta	76,42 ± 5,38	78,5 (67 - 83)	77,13 ± 5,35	78,25 (67 - 83,5) ^{ab}	67	0,772
ISQ 8. Hafta	76,29 ± 4,35	77,5 (67 - 82,5)	78,46 ± 5,03	79,75 (67 - 84,5) ^{ab}	47	0,148
ISQ 12. Hafta	77,25 ± 4,95	79,5 (68 - 82,5)	79,63 ± 4,54	80,5 (68 - 84) ^a	47	0,146
Test İstatistiği	7,512		12,94			
p**	0,185		0,024			

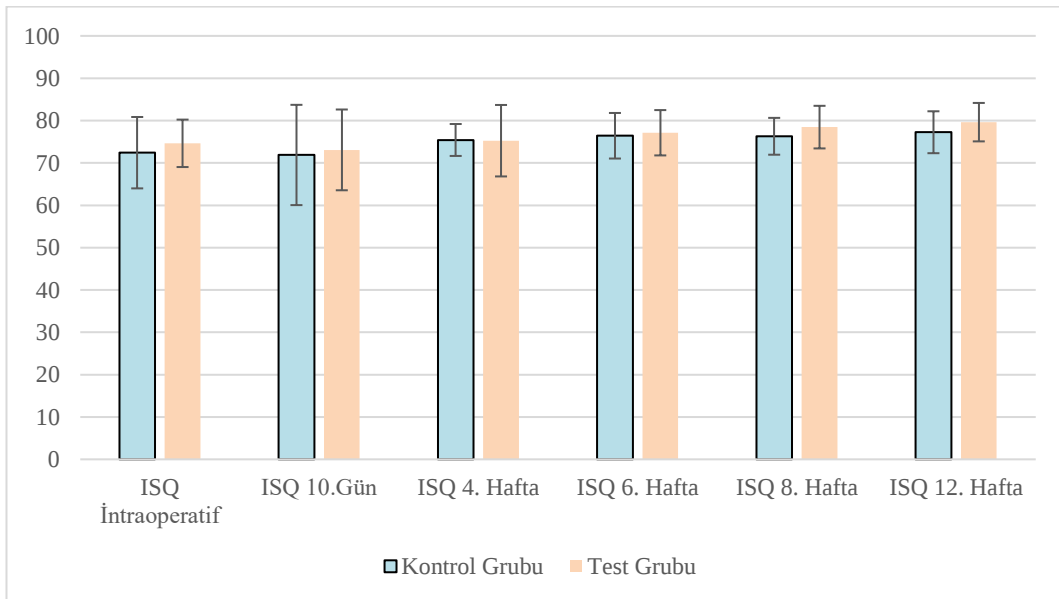
*Mann Whitney U Testi; **Friedman Testi; a-b: Aynı harfe sahip zamanlar arasında bir fark yoktur

En düşük ortalama ISQ değeri test ve kontrol grubunda 10. günde ölçülmüştür. En yüksek ISQ ortalama değeri kontrol grubunda 10. günde ölçülmesine rağmen test grubunda 8. haftada ölçülmüştür. Gruplara göre farklı zamanlarda ölçülen ISQ değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,050$). Kontrol grubunda, farklı zamanlarda ölçülen ISQ değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0,185$). Test grubunda; farklı zamanlarda ölçülen ISQ ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p=0,024$). ISQ intraoperatif ortanca değeri 76,5, ISQ 10.günde ortanca değer 76,25, ISQ 4.haftada ortanca değer 78 ISQ 6.haftada

ortanca değeri 78,25, ISQ 8.haftada ortanca değeri 79,75 ve ISQ 12.haftada ortanca değeri 80,5 olarak bulunmuştur. Burada farklılık intraoperatif ve 12. hafta ISQ değerleri arasında görülmüştür (Tablo 4.1) (Şekil 4.1, 4.2).



Şekil 4.1. ISQ ortanca değerlerindeki farklılıkları gösteren grafik



Şekil 4.2. ISQ ortalama ve standart sapmayı gösteren grafik

Tablo 4.2. Her bir grupta yerleştirme torku (IT) değerleri ile farklı zamanlarda ölçülen ISQ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Kontrol		Test	
	IT İntraoperatif		IT İntraoperatif	
	r	p	r	p
ISQ İntraoperatif	-0,042	0,897	-0,298	0,346
ISQ 10.Gün	0,315	0,319	0,038	0,906
ISQ 4. Hafta	0,063	0,846	-0,203	0,528
ISQ 6. Hafta	-0,293	0,356	-0,329	0,296
ISQ 8. Hafta	-0,337	0,283	-0,212	0,509
ISQ 12. Hafta	-0,421	0,173	-0,254	0,426

r: Spearman's rho Korelasyon Katsayısı

Her iki grupta da ölçülen en düşük yerleştirme torku değeri 25 N/cm'dir. Kontrol grubunda yerleştirme tork değerleri ile farklı zamanlarda ölçülen ISQ değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$). Test grubunda yerleştirme tork değerleri ile farklı zamanlarda ölçülen ISQ değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Her bir grupta yaş ve cinsiyet ile ISQ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Kontrol				Test			
	Yaş		Cinsiyet		Yaş		Cinsiyet	
	r	p	R	p	r	p	r	p
ISQ İntraoperatif	0,122*	0,705	0,500***	0,098	0,251**	0,431	-0,049***	0,879
ISQ 10.Gün	0,165**	0,607	0,429***	0,164	0,049**	0,879	-0,074***	0,819
ISQ 4. Hafta	-0,300*	0,343	0,286***	0,368	0,462**	0,130	0,306***	0,333
ISQ 6. Hafta	-0,051*	0,875	0,166***	0,607	0,291*	0,359	-0,190***	0,554
ISQ 8. Hafta	0,036*	0,913	-0,177***	0,582	0,236*	0,459	-0,031***	0,925
ISQ 12. Hafta	-0,060**	0,853	-0,019***	0,954	-0,018**	0,957	0,102***	0,753

*Pearson Korelasyon Katsayısı; **Spearman's Korelasyon Katsayısı; ***Point Biserial Korelasyon Katsayısı

Kontrol grubunda katılımcıların yaş ve cinsiyetleri ile farklı zamanlarda ölçülen ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$). Test grubunda katılımcıların yaş ve cinsiyetleri ile farklı zamanlarda ölçülen ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Grup içi ve gruplar arası ağrı değerlerinin karşılaştırılması

	Grup				Test İstatistiği	p*
	Kontrol		Test			
	Ortalama ± ss	Ortanca (min - mak)	Ortalama ± ss	Ortanca (min - mak)		
Ağrı 1.Gün	4,17 ± 3,07	4 (0 - 10)	3,92 ± 3,58	3 (0 - 10)	67	0,770
Ağrı 3.Gün	4,67 ± 3,55	4 (0 - 10)	3,75 ± 2,26	4 (0 - 7)	64	0,641
Ağrı 7.Gün	2,33 ± 2,23	1,5 (0 - 6)	1,5 ± 1,73	1 (0 - 5)	56	0,343
Test İstatistiği	4,051		5,895			
p**	0,132		0,052			

*Mann Whitney U Testi; **Friedman Testi; a-b: Aynı harfe sahip zamanlar arasında bir fark yoktur

Gruplara göre farklı zamanlarda ölçülen ağrı değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,050$). Kontrol grubunda üç zamanda ölçülen ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0,132$). Test grubunda üç zamanda ölçülen ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermese de kontrol grubu ortalama ağrı değerlerinin test grubu ortalama ağrı değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,052$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Her bir grupta yaş ve cinsiyet ile ağrı değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Kontrol				Test			
	Yaş		Cinsiyet		Yaş		Cinsiyet	
	r	p	R	p	r	p	r	p
Ağrı 1.Gün	-0,637*	0,026	-0,341***	0,278	-0,644*	0,024	-0,292***	0,357
Ağrı 3.Gün	-0,567*	0,055	-0,243***	0,447	-0,509*	0,091	-0,163***	0,612
Ağrı 7.Gün	0,002*	0,996	0,055***	0,865	0,108**	0,739	-0,213***	0,506

*Pearson Korelasyon Katsayısı; **Spearman's Korelasyon Katsayısı; ***Point Biserial Korelasyon Katsayısı

Kontrol grubunda katılımcıların yaşları ile 1.gündeki ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak negatif yönde orta şiddette bir ilişki vardır ($r=-0,637$; $p=0,026$). Test grubunda katılımcıların yaşları ile 1.gündeki ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak negatif yönde orta şiddette bir ilişki vardır ($r=-0,644$; $p=0,024$). Kontrol ve test grubunda katılımcıların yaş ve cinsiyetleri ile ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Gruplara göre farklı zamanlarda ölçülen ödem varlığının karşılaştırılması

	Grup		Test İstatistiği	p*
	Kontrol	Test		
Ödem 10.Gün				
Yok	9 (75)	10 (83,3)	---	1,000
Var	3 (25)	2 (16,7)		
Ödem 4.Hafta				
Yok	12 (100)	12 (100)	---	---
Ödem 6.Hafta				
Yok	12 (100)	12 (100)	---	---
Ödem 8.Hafta				
Yok	12 (100)	12 (100)	---	---
Ödem 12.Hafta				
Yok	12 (100)	12 (100)	---	---

*Fisher's Exact Testi

Gruplara göre 10.günde ödem varlığının dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=1,000$). Kontrol grubunda ödem görülme oranı %25 iken test grubunda da %16,7'dir. Diğer zamanlarda ödem varlığı görülmemiştir.

Tablo 4.7. Her bir grupta yaş ve cinsiyet ile ödem varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Kontrol				Test			
	Yaş		Cinsiyet		Yaş		Cinsiyet	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Ödem 10.Gün	-0,260*	0,415	-0,573**	>0,050	-0,433*	0,160	0,261**	<0,050
Ödem 4.Hafta	---	---	---	---	---	---	---	---
Ödem 6.Hafta	---	---	---	---	---	---	---	---
Ödem 8.Hafta	---	---	---	---	---	---	---	---
Ödem 12.Hafta	---	---	---	---	---	---	---	---

* Point Biserial Korelasyon Katsayısı; **Tetrachoric Korelasyon Katsayısı

10.günde, 1 kadın hastada bilateral (kontrol ve test grubu), kontrol grubundaki 2 kadın hastada ve test grubundaki 1 erkek hastada ödem görülmüştür. Kontrol grubunda katılımcıların yaş ve cinsiyeti ile 10. gündeki ödem varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$). Test grubunda katılımcıların yaşları ile 10. gündeki ödem varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,160$). Test grubunda katılımcıların cinsiyetleri ile 10. gündeki ödem varlığı arasında istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf bir ilişki vardır ($r=0,261$; $p<0,050$).

Tablo 4.8. Gruplara göre farklı zamanlarda ölçülen ülserasyon varlığının karşılaştırılması

	Grup		Test İstatistiği	p*
	Kontrol	Test		
Ülserasyon 10.Gün				
Yok	9 (75)	9 (75)	---	1,000
Var	3 (25)	3 (25)		
Ülserasyon 4.Hafta				
Yok	12 (100)	12 (100)	---	---
Ülserasyon 6.Hafta				
Yok	12 (100)	12 (100)	---	---
Ülserasyon 8.Hafta				
Yok	12 (100)	12 (100)	---	---
Ülserasyon 12.Hafta				
Yok	12 (100)	12 (100)	---	---

*Fisher's Exact Testi

Gruplara göre 10. günde ülserasyon varlığının dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=1,000$). Kontrol ve test gruplarında ülserasyon görülme oranı %25'tir. Diğer zamanlarda ülserasyon varlığı görülmemiştir.

Tablo 4.9. Her bir grupta yaş ve cinsiyet ile ülserasyon varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Kontrol				Test			
	Yaş		Cinsiyet		Yaş		Cinsiyet	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Ülserasyon 10.Gün	-0,571*	0,052	-0,573**	>0,050	-0,571*	0,052	-0,573**	>0,050
Ülserasyon 4.Hafta	---	---	---	---	---	---	---	---
Ülserasyon 6.Hafta	---	---	---	---	---	---	---	---
Ülserasyon 8.Hafta	---	---	---	---	---	---	---	---
Ülserasyon 12.Hafta	---	---	---	---	---	---	---	---

* Point Biserial Korelasyon Katsayısı; **Tetrachoric Korelasyon Katsayısı

Kontrol grubunda katılımcıların yaş ve cinsiyeti ile 10.gündeki ülserasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$). Test grubunda katılımcıların yaş ve cinsiyeti ile 10.gündeki ülserasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$).

5. TARTIŞMA

Dental çürük ve periodontal hastalık nedenleriyle kaybedilen diş miktarı yaşla beraber artmaktadır. Dişsizlik, hastanın stomatognatik sisteminde büyük değişikliklere neden olur. Estetik sorunlar, çiğneme ve yeme güçlükleri nedeniyle genel sağlık (316), sosyal yaşam üzerinde olumsuz etkiler ve ağız sağlığına bağlı olarak yaşam kalitesinde azalma diş kayıplarıyla ilişkilendirilmiştir (317).

Dişsiz kretlerden elde edilen destek ve tutuculuk esas alınarak yapılan geleneksel tam protezler, uzun yıllar tam dişsiz hastalarda uygulanmıştır (318, 319). Ancak yetersiz tutuculuk ve stabilizasyonun olduğu durumlarda hastalar, beslenme ve konuşmada zorluk çekmektedir (320, 321). İmplant destekli protezlerde protezin stabilitesinin ve retansiyonunun, çiğneme fonksiyonunun daha iyi sağlandığı görülmüştür (322) ve geleneksel total protezlere kıyasla daha iyi yaşam kalitesi sunmaktadır (323). İmplantların varlığının, kemik rezorpsiyonunu azalttığı da bildirilmektedir (321).

Kemik rezorpsiyonu diş kayıplarıyla devam eden bir süreçtir (324) ve mandibula maksilladan dört kat daha fazla etkilenir (325). Mandibulada kemik rezorpsiyonu devam ettikçe alveoler kısım atrofiye uğrar, mylohyoid sırt ve genial tüberküller daha görünür hale gelir (324). Mandibular kanal mental foramen ile birlikte nispeten yukarı doğru hareket ederek alveoler kretin yakınından geçer (326). İmplant sayısının anatomik yapılar tarafından sınırlandırıldığı bu durumlarda 2002 yılında yayımlanan McGill konsensusuna göre mandibulada iki adet implant destekli hareketli protezler ilk seçenek olarak düşünülmektedir (327).

İmplantlar çene kemiğine yerleştirildikten sonra bir dizi olay gelişir. Brånemark tarafından ortaya konan “osseointegrasyon” kavramı implantın kemikle başarılı entegrasyon sürecini tanımlar (1). İmplant etrafında ve yivlerinin arasında kemik formasyonu geliştikçe yapısal destek elde edilmiş olur ve bu süreç sonunda protetik safhaya geçilir (328). Osseointegrasyon için bekleme süreleri dental implant cerrahisinin majör zorluklarından biridir (329). Bu nedenle araştırmacılar bu süreyi kısaltmak istemişlerdir. Çalışmamız tasarlanırken hastaların bu süreçte yaşadığı sorunlardan yola çıkarak iyileşme süreçlerini hızlandırmanın konforu önemli düzeyde artırabileceği tam dişsiz hastalar seçilmiştir.

İmplant stabilitesi implantın uzun dönem klinik başarısı için gereklidir ve lokal ve sistemik faktörlerden etkilenir. Primer stabilite kemik kalitesi ve miktarı, cerrahi teknik ve implant geometrisinden (çap, uzunluk ve yüzey özellikleri) etkilenirken sekonder stabilite primer stabiliteye bağlıdır (330). İmplantın uzun dönem başarısı hakkında bilgi edinmek için osseointegrasyon süreci değerlendirilmek istenmiştir. Histolojik/histomorfolojik analiz, itme/çekme testi, yerleştirme torku, ters tork testi, radyografik görüntüleme, perküsyon testi, Periotest, rezonans frekans analizi gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır (3). Meredith ve ark. (216, 217) tarafından geliştirilen rezonans frekans analizi kemik implant arayüzünü değerlendirmek için tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği (331, 332), erken ve gecikmiş yüklemenin etkisini değerlendirebilmesi, cerrahi sonrası dönemde stabiliteyi ve başarısızlığı erken dönemde tespit edebilmesi nedeniyle son yıllarda birçok bilimsel çalışmanın konusu olmuştur (3).

Lachmann ve ark. (331), Periotest yöntemini ve RFA'yı in vitro olarak değerlendirdikleri çalışmada her iki yöntem arasında küçük düzeyde farklılıklar olmakla beraber RFA'nın kemik kaybını daha önce belirleyebileceği sonucuna ulaşmışlardır.

Al-Nawas ve arkadaşları (333), altı farklı makro ve mikrodizayna sahip toplamda 196 implant yaptıkları hayvan modeli çalışmasında iki aylık iyileşme sürecinden sonra implantları yükleyip RFA ve histomorfolojik analizle değerlendirmişlerdir. ISQ değerlerinin farklı olmasına rağmen histomorfolojik analizde kemik implant temasının benzer olduğu görülmüş, kemik implant teması ve ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bu durumu implantlarda farklı dönüştürücü kullanımından kaynaklı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Nedir ve ark. (334), implantların stabil ve mobil olarak ayrımında RFA'nın tanısal etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada hemen yükleme ve geç yükleme protokolleriyle yapılan yüz altı implantı RFA ile 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12. haftalarda değerlendirmişler mobil implantların tanısında RFA'yı güvenilir bulmamışlar ve RFA'nın simante restorasyonlarda kullanımının sınırlı olmasının uzun süreli takiplerde sorun oluşturabileceğini belirtmişlerdir. Ancak RFA'nın

klirik olarak tekrarlanabilirliğini tatmin edici bulmakla beraber cerrahlara yükleme protokolü belirlemede yardımcı olacağı sonucuna varmışlardır.

 to ve ark. (335), mini domuzda yaptıkları çalışmada 24 adet HA kaplı implant kullanmışlar ve histolojik olarak kemik implant temasının RFA değerleriyle korelasyon olmamasına rağmen implant boyun bölgesindeki implant-kemik adezyonunun RFA'yı etkilediğini ve RFA'nın implant tedavisi ve takibindeki üstünlüğünü göstermişlerdir.

Scarano ve arkadaşları (336), 2006 yılında insanda yaptıkları retrospektif çalışmada posterior mandibulaya yapılan 7 implantta altı aylık iyileşme dönemi sonrasında histomorfometrik ve histolojik inceleme sonrası kemik implant teması ve ISQ arasında belirgin bir korelasyon bulmuşlardır.

Nkenke ve arkadaşları (337), 48 implant yaptıkları insan kadavra çalışmasında yerleştirme torku ile histomorfometrik parametreler arasında bir korelasyon bulmamışlardır. Periotest'i RFA kadar güvenilir bulmalarına rağmen Periotest cihazının klinikte ölçüm açısından, vertikal ve horizontal mesafedeki değişikliklerden etkilenmesinden ötürü değerlerde artış veya azalış görülebildiğinden (338), RFA'nın Periotest'ten daha üstün olduğunu bulmuşlardır ve histomorfometrik verilere bakıldığında implant stabilitesinin değerlendirilmesinde RFA'nın Periotest'ten daha fazla korelasyon gösterdiğini RFA yönteminin daha güvenilir olduğunu bulmuşlardır. Gedrange ve ark. (339) da kadavrada palatal bölgeye yapılan ortodontik implantlarda histomorfometri sonuçları ve RFA arasında korelasyon bulmuşlardır.

Friberg ve ark. (340), altmış bir implant yaptıkları çalışmada implant yerleştirme sırasında implantın apikal, orta, krestal üçte birlik kısımlarında yerleştirme torklarını not etmişler ve en sonda ortalama yerleştirme torkunu elde etmişlerdir. İmplantları RFA ile de değerlendirdikleri bu çalışmada yerleştirme torku ile RFA arasında korelasyon bulmuşlardır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon sadece RFA ile krestal üçte birlik düzeyindeki yerleştirme torku değerleri arasında g r lm şt r. Bu bulgu ile marjinal kemik yoğunluğunun implant stabilitesine etkisinin önemini vurgulamışlardır. Yumuşak kemikte yapılan implantların RFA değerlerinin daha yoğun kemikteki RFA değerlerini yakalayabildiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada radyografik takiplerde iyileşme

periyodunda marjinal kemik seviyesinde minör değişiklik (0.13 mm) meydana gelmiştir. Ancak fonksiyonel aşamada bir yıl sonra 1 mm’lik marjinal kemik rezorpsiyonu olmasına rağmen RFA değerlerinde yirmi ay sonrasında (protetik safhanın birinci yılında) önemli oranda artış görölmüştür.

da Cunha ve ark. (193), iki farklı implant sistemi kullanarak on iki hastaya yirmi dört implant yaptıkları çalışmada literatürle benzer şekilde yerleştirme torku ile ISQ arasında ilişki görmemişlerdir ancak implant tasarımının ve primer stabilite ve yerleştirme torku üzerinde etkili olduğunu bulmuşlardır.

Dagher ve arkadaşları (341), otuz iki implant yaptıkları deneysel çalışmada dört farklı implant yüzeyinin kemik implant teması, yerleştirme torku ve RFA değerlerini karşılaştırmışlardır. İmplantlarda benzer yerleştirme torkları ölçölmüş olsa da farklı kemik implant teması ve RFA değerleri elde etmişlerdir. İmplant yüzey özelliklerinden bağımsız olarak yerleştirme torku ile kemik implant teması arasında ve RFA ile kemik implant teması arasında korelasyon görmemişlerdir.

Açıl ve ark. (342), yaptıkları “self cutting” implantların RFA, kemik implant teması, yerleştirme torku arasındaki ilişkiyi incelemek adına domuzda yaptıkları 15 implant içeren deneysel çalışmada RFA ve kemik implant teması arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak pozitif bir ilişki olduğunu, yerleştirme torku ile kemik implant teması ve yerleştirme torku ile RFA arasında herhangi bir ilişki gözlenmediğini belirtmişlerdir.

Kwon ve ark. (343), 2024 yılında kırk tavşanda ve sentetik modelde yaptıkları ayrılabilen ve ayrılamayan implant tasarımına sahip 232 implantı değerlendirdikleri çalışmada çıkarma tork değerlerinin kemik implant teması ve kemik dansitesiyle benzer olduğunu, altıncı haftada kemik implant temasının üçüncü haftadan yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

López ve ark. (344), tarafından ISQ değerlerine etki eden faktörleri belirlemek için 12 kadın 12 erkek olmak üzere toplamda 24 hastaya 64 implant yaptıkları çalışmada intraoperatif, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 10. haftalarda ISQ değerleri not etmişlerdir. Maksillada ISQ değerleri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark görölmemiştir. Anteriordaki ISQ değerlerinin posteriorndan daha yüksek olduğu görölmüştür. ISQ değerleriyle çap, uzunluk ve yerleştirme torku

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. İstatistiksel analiz, en düşük ortalama stabilite ölçümlerinin Tip II ve III kemikler için 4.haftada olduğunu, sonrasında stabilitenin 10. haftaya kadar arttığını göstermiştir. ISQ değerlerinin erkeklerde kadınlara göre daha düşük olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

Literatürdeki çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda RFA yöntemini tercih ettik ve kontrol seanslarında ölçüm yapabilmek için tek aşamalı cerrahi planladık. Yaptığımız çalışma sonucunda da literatüre uygun olarak yerleştirme torku ve ISQ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda ISQ ortanca değerleri kontrol grubunda intraoperatif değerler ile 4. hafta arasında düşmekte iken test grubunda intraoperatif ve 10. gün arasında minimal bir düşüş görülmüş devamında artış gözlenmiştir.

İmplantların uzun vadede başarısı büyük ölçüde hızlı bir iyileşme süreciyle ile kemik içinde iyi integrasyona bağlıdır. İmplantların geometrisi ve yüzey özellikleri kısa ve uzun vadede başarı için önemlidir. Albrektsson ve ark. (131), başarılı bir osseointegrasyon sağlanmasında implant materyali, implant dizaynı, implant yüzey özellikleri, kemik yapısı, cerrahi teknik ve implant yükleme koşulları olmak üzere altı faktörden bahsetmiştir. Bu nedenle çalışmamız tasarlanırken benzer kemik yapısına (345) sahip mandibula anterior bölgesi seçilmiş ve tek bir implant kullanılmıştır.

Son yıllarda daha hızlı ve iyi bir osseointegrasyon sürecine odaklanılmış, klinik performansı arttırmak amacıyla implant yüzeylerinde değişiklikler yapılmış, bazı ilaç modifikasyonları eklenmiştir. Bifosfonat gibi antirezorptif ilaçların uygulaması kemik desteğinin yeterli olmadığı vakalarda çok anlamlı olabilmektedir (346).

Bifosfonatlar 19.yüzyıl ortalarında ilk olarak endüstride özellikle tekstil, gübre ve petrol endüstrilerinde korozyon inhibitörleri ve kompleks yapıcı maddeler olarak kullanılmıştır (347). Bifosfonatlarla ilgili ilk rapor 1968 yılında Fleisch ve arkadaşları (245) tarafından yayınlanmıştır (15). Bifosfonatlar, serum ve idrarda kalsiyum fosfat çökmesini engelleyen inorganik pirofosfatların enzimatik hidrolize dirençli, stabil, sentetik analoglarıdır (245). Pirofosfatlar P-O-P yapısındayken bifosfonatlar P-C-P yapısındadır ve sahip olduğu karbon atomu aktif remodelasyon bölgelerinde kemik mineral yüzeyine bağlanmalarına yardımcı olur

ve hidrolize daha dirençli bir yapı olmalarını sağlar (348). Bifosfonatlar, pirofosfatlara benzer şekilde hidroksiapatite bağlandıklarından kemik minerallerine karşı yüksek afiniteye sahiptir. İskelet sisteminde retansiyonu için hidroksiapatite ihtiyaç duyduklarından hızlı turnovera sahip bölgeler ile aktif remodelasyon bölgelerinde tutunur (256), kemik rezorpsiyonunu ve kalsifikasyonunu inhibe eder (15). Bifosfonatlar modern tıpta osteoporoz, maligniteye bağlı hiperkalsemi, metastatik kemik lezyonları, Paget hastalığı, osteogenezis imperfekta, multiple myeloma gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçlardır (255, 259, 286, 287).

Bifosfonatlar antirezorptif etkilerinden ötürü implant osseointegrasyonunu artırmak için hekimlerin çalışma alanına girmiştir. Çalışmalarda bifosfonatların kemik oluşumu ve remodelasyonu üzerinde olumlu etkiye sahip olabileceği ve sonuç olarak insanlarda titanyum implantların integrasyonunu iyileştirebileceği öne sürülmüştür (13, 349).

Son yıllarda bifosfonat kullanımına bağlı olarak oluşan diş hekimleriyle yakından ilişkili bir komplikasyon olan bifosfonata bağlı çene osteonekrozu BRONJ vakaları bildirilmektedir. Çene kemiklerinde turnover hızı yüksek olduğundan BRONJ en çok çene kemiklerinde görülür (350). Bildirilen BRONJ vakalarının %95'i metastatik kemik hastalıklarının tedavisi için intravenöz olarak verilen zoledronik asit veya pamidronat ile ilişkili bulunmuştur (351, 352).

Klinik konsantrasyonlarda lokal olarak kullanılan bifosfonatların BRONJ'ü indükleyebileceğine dair kanıt bulunmamakla birlikte (353, 354) direkt kemik üzerine uygulanan yüksek doz bifosfonatların kemikte canlılığı devam ettirdiği (355) ve osseointegrasyonu artırdığı bildirilmiştir (356). Bu nedenle çalışmamızda HA'ya afinitesi yüksek olması hem in vitro hem de in vivo olarak kemik rezorpsiyonunu inhibe etmede en güçlü bifosfonatlardan biri olduğu gösterilmiş olması (357-360) nedeniyle alendronat sodyum trihidratın kullanılması tercih edilmiştir. Yan etkisini en aza indirmek için de lokal olarak uygulanmıştır.

Bir aminobifosfonat olan alendronatın lokal olarak ilk uygulaması 1997 yılında Yaffe ve ark. (361) tarafından rat mandibulasında molar bölgede mukoperiosteal flep kaldırarak alveolar kemik rezorpsiyonunda inhibisyon etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. 1 mm çapındaki peletlere 0.025 ml alendronat

emdirilmiştir. Test tarafında flep bölgesinden bukkal ve lingual yüzeylerden peletlerle alendronat uygulanırken kontrol tarafında serum fizyolojik uygulanmıştır. Peletlerin iki saat boyunca kalmaları sağlanmıştır. Yapılan radyografik ve histolojik incelemeler sonunda alendronatın alveol kemiğe topikal olarak uygulanmasının iç yüzeyde alveoler kemik rezorpsiyonunu sistemik uygulamayla aynı veya daha büyük ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir.

Langhoff ve arkadaşları (362), on beş koyunda yaptıkları deneysel çalışmada implant uyguladıktan 2, 4, 8 hafta sonra osseointegrasyonu makroskobik, radyolojik ve histomorfometrik yöntemlerle değerlendirmişlerdir. Çalışmada zirkonya implant, plazma anodize yüzey, referans olarak kullanılan kumlanmış ve asitlenmiş bir titanyum yüzey, kalsiyum fosfatla kaplanan, alendronatla kaplanan, kolajen tip I ve kondroidin sülfat ile kaplanan 6 farklı tipte toplam 110 implant kullanılmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda tüm gruplarda iyi bir osseointegrasyon elde edilmiştir. Kemik implant temasları değerlendirildiğinde belirgin bir fark gözlenmemiştir.

Meraw ve ark. (363), çalışmalarında köpeklere diş çekimi sonrasında immediyat implant uygulaması yaptıkları çalışmada parlatılmış titanyum (TMP), TMP ve alendronat, HA ile kaplanmış, HA ile kaplanmış ve alendronat olmak üzere dört farklı gruba toplamda 48 implant yerleştirmişlerdir. Histolojik olarak örnekler incelendiğinde alan başına en yüksek kemik ortalaması alendronat ve TMP içeren grupta görülürken alan başına düşen en düşük kemik ortalaması HA grubunda olmuştur. Lokal olarak alendronat uygulaması hem HA hem TMP implantlarda kemik miktarının önemli ölçüde artmasıyla sonuçlanmıştır. Ancak periimplant kemik miktarının artmasında en önemli faktör olarak implantın yüzey özellikleri olduğu görülmüştür. Sonuç olarak alendronatın lokal uygulaması implant etrafında kemik miktarı artışında faydalı olarak bulunmuştur.

Aspenberg ve ark. (364), ratlarda yaptıkları çalışmada test grubuna hazırladıkları alendronat çözeltisinde 10 dakika bekletilip sonrasında 3 kez 3 dakika serum fizyolojikle durulanan allogrefti yerleştirmişlerdir. Kontrol grubunda aynı işlemler sadece serum fizyolojikle yapılmıştır. Çözelti, 10 mg alendronat tabletin 10 ml suda 1 saat boyunca suda karıştırıldıktan sonra 0,2 µm gözenekli filtreden geçirilerek elde edilmiştir. Histomorfometriyle değerlendirme sonrası kontrol grubu

greftlerinin neredeyse tamamı rezorbe olmuşken alendronat grubunda intact görülmüştür. Çalışmada lokal bifosfonat uygulamasının grefti postoperatif erken dönemde rezorpsiyondan koruyabildiği gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda bu çalışmadan yola çıkarak ve firma önerisiyle alendronat sodyum trihidratın sterilizasyonunda 0,2 µm gözenekli steril selüloz asetat filtre kullandık.

Alghamdi ve ark. (365) tarafından otuz sağlıklı otuz osteoporotik olmak üzere altmış ratta yapılan deneysel çalışmada kaplanmamış, kalsiyum fosfat nanopartikülle (nCaP) kaplanmış, kalsiyum fosfat nanopartikül ve bifosfonatla (alendronat sodyum trihidrat) kaplanmış olmak üzere dört farklı grup implant kullanılmıştır. Histomorfometrik ve mikroCT incelemelerinde hem osteoporotik hem de sağlıklı koşullarda nCaP veya BP kaplama gruplarıyla karşılaştırıldığında implantasyondan 4 hafta sonra implant yüzeyleri üzerinde nCaP/BP grubunda kemik-implant temasında ve kemik hacminde önemli bir artış gözlemlendi. Bu çalışmada, bifosfonatların ve nCaP'nin sinerjistik etkisinin hem osteoporotik hem de sağlıklı koşullar için kaplamasız implantlara kıyasla implant arayüzünde ve peri-implant alan içinde kemik oluşumu miktarını başarılı bir şekilde arttırdığı kanıtlanmıştır.

Guimarães ve ark. (366), lokal alendronat uygulamasının osseointegrasyona etkisini değerlendirmek için on tavşanda sağ tibia kontrol, sol tibia test grubu olacak şekilde toplamda 50 implant yerleştirmişlerdir. Test grubuna implant yerleştirilmeden hemen önce lokal olarak 1 ml (10 mg/g) sodyum alendronat jel, kontrol grubuna ise serum fizyolojik uygulanmıştır. 10 implant çıkarma tork testi ile değerlendirildiğinde kontrol grubu değerlerinin test grubunun ortalama iki katı kadar olduğu görülmüştür. Histolojik ve histomorfometrik analizlerde de bifosfonatın lokal uygulamasının, implant etrafındaki kemiğin remodelasyonu üzerinde belirgin şekilde olumsuz bir etkisi olduğu görülmüştür. Olumsuz sonuçların ilacın uygulanış yolunun kemik iliğine yakın temasta olması nedeniyle toksisiteyi artırmış olabileceğiyle açıklanmıştır.

Geçör ve ark. (367), 16 tavşanda ikişer adet standart boyutta implant yerleştirdikleri tibiada mono kortikal defekt oluşturmuşlardır. 4 farklı gruptan oluşan çalışmada birinci gruptaki defekte deproteinize kemik grefti (ksenogreft), ikinci gruptaki defekte trombositten zengin fibrin (TZF) yerleştirilmiş, üçüncü

gruptaki defekte 1 ml hacimde 2,5 mg/ml oranında alendronat sodyum trihidrat solüsyonu 1 dakika boyunca lokal olarak uygulanmıştır. Dördüncü grup ise kontrol grubu olarak planlanmıştır. Tüm gruplarda implantlar üzerleri rezorbe olabilen membran ile kapatılmıştır. Yapılan histomorfometrik ve mikroBT analizlerde lokal alendronat grubunda yeni kemik oluşumunun 12. hafta sonunda diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Alendronat grubunda 6. ve 12. haftalarda yeni kemik oluşumu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Pradeep ve ark. (17) tarafından 69 adet mandibula sınıf II furkasyon defektine randomize şekilde %1'lik alendronat jeli veya plasebo ile uygulanmıştır. Sondlama derinliğinde, vertikal ve horizontal klinik ataşman seviyelerinde başlangıçta iki grup arasında farklılık görülmemiştir, ancak alendronat grubu 3, 6 ve 12 ay sonra plasebo grubuna kıyasla sondlama derinliğinde önemli ölçüde daha fazla azalma ve vertikal ve horizontal klinik ataşman seviyelerinde artış göstermiştir. Radyografik olarak kemik defekti derinliği, alendronat grubunda sırasıyla 6 ay ve 12 ayda plasebo grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Ipshita ve arkadaşları (16) da yaptıkları çalışmada 90 tane mandibula sınıf II furkasyon defektine sahip hastayı randomize olarak üç gruba ayırmışlardır. Birinci gruba diş taşı temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi sonrası lokal plasebo jeli, ikinci gruba diş taşı temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi sonrası lokal olarak %1 oranında alendronat jeli, üçüncü gruba ise diş taşı temizliği kök yüzey düzleştirilmesi sonrası lokal aloe vera jel uygulanmıştır. Sonuç olarak sınıf II furkasyon defektlerinin tedavisinde alendronat grubunun aloe veraya kıyasla tüm klinik parametrelerde anlamlı iyileşme ve defekt derinliğinde daha fazla azalma gösterdiği görülmüştür.

De Sarkar ve arkadaşları yaşları 30 ile 65 arasında değişen mandibula bilateral premolar çekim endikasyonu olan 20 hastayı iki gruba ayırmışlardır. Birinci grupta sağ taraf çekim soketleri serum fizyolojikle yıkanmış ve suture edilmiş sol taraf ise serum fizyolojik emdirilmiş tip I kolajen sünger yerleştirilip suture edilmiştir. İkinci grupta sağ taraf, birinci gruptaki gibi serum fizyolojikle yıkanmış ve suture edilmiş, sol tarafta ise 20 mg/ml alendronat içine batırılmış tip I kolajen yerleştirilmiş ve suture edilmiştir. Hastalar hemen çekim sonrası, postoperatif 1.ay ve postoperatif 4. ayda radyografik açıdan değerlendirilmiş en

fazla kemik kaybı sadece kolajen sünger kullanılan grupta görülmüştür. Kemik rezorpsiyon oranı 4.ayda alendronat emdirilmiş kolajen grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada alendronat grubunda ağrı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunurken ülserasyonda anlamlı bir fark görülmemiştir (368).

Al-Assaf ve ark., 27 hastada maksilla ve mandibula posterior çekim boşluklarına 71 implant yaptıkları çalışmada hastaları dört gruba bölmüşlerdir. Birinci grupta lokal olarak alendronat jel (100 µg/0.05 mL), ikinci grupta lokal rhBMP-2 (rekombinant insan kemik morfogenetik proteini-2) (100 µg/0.05 mL) jel, üçüncü grupta lokal olarak iki jelin kombinasyonu (50 µg/0.025mL alendronat jel ve 50 µg/0.025mL rhBMP-2) implant yerleştirilmesinden önce uygulanmış ve son grup kontrol grubu olarak oluşturulmuştur. İmplantlar intraoperatif olarak, 8. haftada, 12. haftada ve 14. haftada RFA ile değerlendirilmiş ve tüm gruplarda benzer ISQ değerleri görülmüştür. ISQ değerlerinde 8. haftada düşüş, 12. hafta ve sonrasında artış görülmüştür. Test grupları ve kontrol grubu arasında da marjinal kemik seviyesi açısından anlamlı bir ilişki yoktur (369).

Hotieba ve ark., maksilla anterior ve premolar bölgede 24 implant yaptıkları klinik çalışmada iki grup oluşturmuşlardır. Test grubuna implant yerleştirilmeden hemen önce %1'lik sodyum alendronat jel uygulanmış, kontrol grubunda ise jel uygulanmadan implant yerleştirilmiştir. İntraoperatif ve 3 ay sonra RFA ile değerlendirilmiş ancak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Radyografik incelemede ise kemik dansitesinin alendronat grubunda belirgin şekilde arttığı görülmüştür. Çalışmada ödem ve ağrı (0,1,2,3) değerlendirilmiş ve tüm hastalarda orta derecede ağrı görülmüştür (370).

Çalışmada kullanılan alendronat sodyum trihidratın 2,5 mg/ml derişimde kullanılması ile bir implant soketi için oluşan yaklaşık maliyet 16 €'dur. Hızlı iyileşmenin beklendiği durumlarda alendronat sodyum trihidratın kullanılabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Lokal olarak uygulanan alendronat sodyum trihidratın implant osseointegrasyonuna etkisini değerlendirmek için mandibula total dişsiz 12 hastaya anterior bölgede randomize şekilde belirlenmiş test ve kontrol olmak üzere iki adet implant yapılmış ve intraoperatif, 10. günde, 4, 6, 8 ve 12. haftalarda rezonans frekans analizi ile takibi yapılan bu çalışmada,

1. Hastaların takibinde herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.
2. Test ve kontrol grubu arasında farklı zamanlarda ölçülen ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
3. Test grubunda intraoperatif ISQ değerleriyle 12. hafta ISQ değeri arasında istatistiksel olarak ($p=0,024$) anlamlı bir fark görülmüştür.
4. Kontrol ve test gruplarında ISQ değerleriyle yerleştirme torku arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
5. Test ve kontrol grubu ISQ değerleri ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
6. Gruplara göre farklı zamanlarda ölçülen ağrı değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Test grubunda ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermese de kontrol grubu ortalama ağrı değerlerinin test grubu ortalama ağrı değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,052$).
7. Kontrol ve test grubunda katılımcıların yaş ve cinsiyetleri ile ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
8. Kontrol grubunda katılımcıların yaşları ile 1. gündeki ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak negatif yönde orta şiddette bir ilişki vardır ($r=-0,637$; $p=0,026$). Test grubunda katılımcıların yaşları ile 1. gündeki ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak negatif yönde orta şiddette bir ilişki vardır ($r=-0,644$; $p=0,024$).
9. Gruplara göre 10.günde ödem varlığının dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda ödem görülme oranı %25 iken test grubunda %16,7'dir.

10. Gruplara göre 10. günde ülserasyon varlığının dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Kontrol ve test grubunda ülserasyon görülme oranı %25'tir.

Sonuç olarak çalışmamızda alendronat sodyum trihidratın implant stabilitesine etkisi kontrol grubuna göre anlamlı olmasa da daha stabil bir iyileşme periyodu görülmüştür. Ortanca değerlere göre yapılan istatistiksel değerlendirmede test grubunda başlangıç ISQ değeri ile 12. Haftada ölçülen ISQ değerleri arasındaki fark anlamlıdır. Lokal alendronat uygulamasının olumlu sonuçları elde edildiği çalışmalarda alendronatın kemikle uzun süreli temasının bulunduğunu görülmüştür. Bu nedenle alendronatın kemik kavitesinde daha uzun süreli temasının sağlanabilmesi için taşıyıcı sistemler kullanılmasının, cerrahi teknikte overpreperasyon yapılmasının daha başarılı sonuçlara yol açabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın limitasyonları arasında örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması ve uzun takip sürecinin olmayışı yer alır. Bu nedenle alendronat sodyum trihidratın osseointegrasyon sürecine etkilerini daha iyi görebilmek için daha büyük örneklem grubu ve daha uzun takip süresiyle ve farklı dozlarda yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Brånemark R, Brånemark PI, Rydevik B, Myers RR. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: a review. J Rehabil Res Dev. 2001;38(2):175-81.
2. Carlsson L, Rostlund T, Albrektsson B, Albrektsson T, Brånemark PI. Osseointegration of titanium implants. Acta Orthop Scand. 1986;57(4):285-9.
3. Swami V, Vijayaraghavan V, Swami V. Current trends to measure implant stability. J Indian Prosthodont Soc. 2016;16(2):124-30.
4. Brånemark P-I. Osseointegration and its experimental background. The Journal of Prosthetic Dentistry. 1983;50(3):399-410.
5. Isaacson BM, Vance RE, Chou TG, Bloebaum RD, Bachus KN, Webster JB. Effectiveness of resonance frequency in predicting orthopedic implant strength and stability in an in vitro osseointegration model. J Rehabil Res Dev. 2009;46(9):1109-20.
6. Becktor JP, Isaksson S, Billström C. A Prospective Multicenter Study Using Two Different Surgical Approaches in the Mandible with Turned Brånemark Implants: Conventional Loading Using Fixed Prostheses. Clinical Implant Dentistry and Related Research. 2007;9(4):179-85.
7. Alghamdi HS. Methods to Improve Osseointegration of Dental Implants in Low Quality (Type-IV) Bone: An Overview. J Funct Biomater. 2018;9(1).
8. Menshutkin N. Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure. Justus Liebigs Annalen der Chemie. 1865;133(3):317-20.
9. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. Science. 2000;289(5484):1508-14.
10. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporosis International. 2008;19(6):733-59.
11. Kyllönen L, D'Este M, Alini M, Eglin D. Local drug delivery for enhancing fracture healing in osteoporotic bone. Acta Biomaterialia. 2015;11:412-34.

12. Wermelin K, Tengvall P, Aspenberg P. Surface-bound bisphosphonates enhance screw fixation in rats--increasing effect up to 8 weeks after insertion. *Acta Orthop.* 2007;78(3):385-92.
13. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone.* 2012;50(5):1148-51.
14. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res.* 2007;86(11):1022-33.
15. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine Reviews.* 1998;19(1):80-100.
16. Ipshita S, Kurian IG, Dileep P, Kumar S, Singh P, Pradeep AR. One percent alendronate and aloe vera gel local host modulating agents in chronic periodontitis patients with class II furcation defects: A randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2018;9(3):e12334.
17. Pradeep AR, Kumari M, Rao NS, Naik SB. 1% alendronate gel as local drug delivery in the treatment of Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2013;84(3):307-15.
18. Yaffe A, Kollerman R, Bahar H, Binderman I. The influence of alendronate on bone formation and resorption in a rat ectopic bone development model. *J Periodontol.* 2003;74(1):44-50.
19. Aparicio C, Lang NP, Rangert B. Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17 Suppl 2:2-7.
20. Valderrama P, Oates TW, Jones AA, Simpson J, Schoolfield JD, Cochran DL. Evaluation of two different resonance frequency devices to detect implant stability: a clinical trial. *J Periodontol.* 2007;78(2):262-72.
21. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Reports of the Surgeon General. Rockville (MD)2004.
22. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3 Suppl 3(Suppl 3):S131-9.
23. Garg AK. Bone Biology, Harvesting, Grafting for Dental Implants: Rationale and Clinical Applications: Quintessence Publishing Company; 2004.

24. Barrere F, van Blitterswijk CA, de Groot K. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *Int J Nanomedicine*. 2006;1(3):317-32.
25. Eriksen EF, Axelrod DW, Melsen F. Bone histomorphometry. 1994.
26. Chang B, Liu X. Osteon: Structure, Turnover, and Regeneration. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022;28(2):261-78.
27. Gartner LP, Hiatt JL. Color Atlas and Text of Histology: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
28. Cowin S, Telega J. Bone Mechanics Handbook, 2nd Edition. *Applied Mechanics Reviews*. 2003;56(4):B61-B3.
29. Šromová V, Sobola D, Kaspar P. A Brief Review of Bone Cell Function and Importance. *Cells*. 2023;12(21):2576.
30. Allen MR, Hock JM, Burr DB. Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. *Bone*. 2004;35(5):1003-12.
31. Dwek JR. The periosteum: what is it, where is it, and what mimics it in its absence? *Skeletal Radiology*. 2010;39(4):319-23.
32. Nahian A, Chauhan PR. Histology, Periosteum And Endosteum. StatPearls. Treasure Island (FL)2023.
33. An YH, Draughn RA. Mechanical testing of bone and the bone-implant interface: CRC press; 1999.
34. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *Instr Course Lect*. 1996;45:387-99.
35. Wang X, Nyman J, Dong X, Leng H. Fundamental Biomechanics in Bone Tissue Engineering: Morgan & Claypool Publishers; 2010.
36. Oftadeh R, Perez-Viloria M, Villa-Camacho JC, Vaziri A, Nazarian A. Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: a review. *J Biomech Eng*. 2015;137(1):0108021-01080215.

37. Burr DB. Bone morphology and organization. Basic and applied bone biology: Elsevier; 2019. p. 3-26.
38. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. Instr Course Lect. 1996;45:371-86.
39. Mescher A. Junqueira's Basic Histology, 16th edition, 20212021.
40. Shapiro F, Wu J. Woven bone overview: structural classification based on its integral role in developmental, repair and pathological bone formation throughout vertebrate groups. European Cells and Materials. 2019;38:137-67.
41. Riggs CM, Vaughan LC, Evans GP, Lanyon LE, Boyde A. Mechanical implications of collagen fibre orientation in cortical bone of the equine radius. Anat Embryol (Berl). 1993;187(3):239-48.
42. Standring S, Borley NR. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008.
43. Weiner S, Traub W. Bone structure: from angstroms to microns. Faseb j. 1992;6(3):879-85.
44. Feng X. Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease. Curr Chem Biol. 2009;3(2):189-96.
45. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. Phys Ther. 2006;86(1):77-91.
46. Saito M, Marumo K. Effects of Collagen Crosslinking on Bone Material Properties in Health and Disease. Calcified Tissue International. 2015;97(3):242-61.
47. Weiner S, Traub W, Wagner HD. Lamellar Bone: Structure–Function Relations. Journal of Structural Biology. 1999;126(3):241-55.
48. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology: Elsevier Science; 2002.
49. Sandberg MM. Matrix in cartilage and bone development: current views on the function and regulation of major organic components. Ann Med. 1991;23(3):207-17.

50. Guntur AR, Rosen CJ. Bone as an endocrine organ. *Endocr Pract.* 2012;18(5):758-62.
51. Zhou R, Guo Q, Xiao Y, Guo Q, Huang Y, Li C, Luo X. Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism. *Bone Research.* 2021;9(1):25.
52. Boskey AL, Robey PG. The Composition of Bone. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* p. 49-58.
53. Morgan EF BG, Einhorn TA. Osteoporosis. Marcus R FD, Nelson DA, Rosen CJ., editor. San Diego: Academic Press; 2008. 3-26
54. Ou-Yang H, Paschalis EP, Mayo WE, Boskey AL, Mendelsohn R. Infrared microscopic imaging of bone: spatial distribution of CO₃(²⁻). *J Bone Miner Res.* 2001;16(5):893-900.
55. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal.* 2001;10(2):S96-S101.
56. Boskey AL. Osteoporosis and Osteopetrosis. *Handbook of Biomineralization* 2007. p. 59-79.
57. Lü X, Wang J, Li B, Zhang Z, Zhao L. Gene expression profile study on osteoinductive effect of natural hydroxyapatite. *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 2014;102(8):2833-41.
58. Marks SC, Jr., Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *Am J Anat.* 1988;183(1):1-44.
59. Marks S, Hermey D. The structure and development of bone. In: *Principles of Bone Biology.* JP Bilezikian, LG Raisz, and GA Rodan, editors. Academic Press, San Diego; 1996.
60. Aubin J, Liu, F. The osteoblast lineage. In: Bilezikian JP, Raisz, L.G., and Rodan, G.A., editor. *Principle of bone biology.* San Diego: Academic Press; 1996. p. 51-67.
61. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:3-12.
62. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science.* 2000;289(5484):1501-4.

63. Bradley EW, Westendorf JJ, Van Wijnen AJ, Dudakovic A. Osteoblasts: function, development, and regulation. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2018;31-7.
64. Fuchs RK, Warden SJ, Turner CH. 2 - Bone anatomy, physiology and adaptation to mechanical loading. In: Planell JA, Best SM, Lacroix D, Merolli A, editors. Bone Repair Biomaterials: Woodhead Publishing; 2009. p. 25-68.
65. Majeska RJ. In Bone Mechanics Handbook. 2th ed. CRC Press. 2001. p. 2-1-2-24.
66. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. J Cell Biochem. 1994;55(3):287-99.
67. Bonewald LF. The amazing osteocyte. J Bone Miner Res. 2011;26(2):229-38.
68. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. Dev Dyn. 2006;235(1):176-90.
69. Currey JD. The many adaptations of bone. Journal of Biomechanics. 2003;36(10):1487-95.
70. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. Endocr Rev. 2013;34(5):658-90.
71. Palumbo C, Palazzini S, Zaffe D, Marotti G. Osteocyte Differentiation in the Tibia of Newborn Rabbit: An Ultrastructural Study of the Formation of Cytoplasmic Processes. Acta anatomica. 1990;137:350-8.
72. Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. Osteoporos Int. 2010;21(9):1457-69.
73. Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Transduction of cell survival signals by connexin-43 hemichannels. J Biol Chem. 2002;277(10):8648-57.
74. Yellowley CE, Li Z, Zhou Z, Jacobs CR, Donahue HJ. Functional gap junctions between osteocytic and osteoblastic cells. J Bone Miner Res. 2000;15(2):209-17.
75. Johnson LC. The kinetics of skeletal remodeling: National Foundation-March of Dimes; 1966.

76. Mullender MG, van der Meer DD, Huiskes R, Lips P. Osteocyte density changes in aging and osteoporosis. *Bone*. 1996;18(2):109-13.
77. Jørgensen NR, Teilmann SC, Henriksen Z, Civitelli R, Sørensen OH, Steinberg TH. Activation of L-type calcium channels is required for gap junction-mediated intercellular calcium signaling in osteoblastic cells. *J Biol Chem*. 2003;278(6):4082-6.
78. Knothe Tate ML. "Whither flows the fluid in bone?" An osteocyte's perspective. *Journal of Biomechanics*. 2003;36(10):1409-24.
79. Miller SC, de Saint-Georges L, Bowman BM, Jee WS. Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microsc*. 1989;3(3):953-60; discussion 60-1.
80. Parfitt AM. Bone and plasma calcium homeostasis. *Bone*. 1987;8 Suppl 1:S1-8.
81. Pacifici R. Aging and cytokine production. *Calcif Tissue Int*. 1999;65(5):345-51.
82. Roodman GD. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev*. 1996;17(4):308-32.
83. Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev*. 1992;13(1):66-80.
84. Takahashi N, Udagawa N, Takami M, Suda T. Chapter 7 - Cells of Bone: Osteoclast Generation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Principles of Bone Biology* (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2002. p. 109-26.
85. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:795-823.
86. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev*. 1999;20(3):345-57.
87. Ross FP, Teitelbaum SL. alphavbeta3 and macrophage colony-stimulating factor: partners in osteoclast biology. *Immunol Rev*. 2005;208:88-105.
88. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature Medicine*. 2011;17(10):1231-4.

89. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med.* 2011;17(10):1235-41.
 90. Nakashima T, Hayashi M, Takayanagi H. New insights into osteoclastogenic signaling mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(11):582-90.
 91. Fleisch H. *Bisphosphonates in Bone Disease: From the Laboratory to the Patient*: Parthenon Publishing Group; 1997.
 92. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):3128-35.
 93. Breeland G, Sinkler MA, Menezes RG. *Embryology, Bone Ossification*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
94. Sperber GH, Sperber S, Guttman G. *Craniofacial Development (Book for Windows & Macintosh)*2001.
 95. Jee W. *Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology*. 2001. p. 1-.68.
 96. Allen M, Burr D. *Bone Growth, Modeling, and Remodeling*. 2019. p. 85-100.
 97. Ortega N, Behonick DJ, Werb Z. Matrix remodeling during endochondral ossification. *Trends Cell Biol.* 2004;14(2):86-93.
 98. Carter DR, Van der Meulen MCH, Beaupré GS. Mechanical factors in bone growth and development. *Bone.* 1996;18(1, Supplement 1):S5-S10.
 99. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(6):225-35.
 100. Qassadi W, AlShehri T, Alshehri A, Alonazi K, Aldhayan I. Review on Dental Implantology. *Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2018;71(1).
 101. Pye AD, Lockhart DE, Dawson MP, Murray CA, Smith AJ. A review of dental implants and infection. *J Hosp Infect.* 2009;72(2):104-10.

102. Ring ME. A thousand years of dental implants: a definitive history--part 1. *Compend Contin Educ Dent*. 1995;16(10):1060, 2, 4 passim.
103. Bobbio A. The first endosseous alloplastic implant in the history of man. *Bull Hist Dent*. 1972;20(1):1-6.
104. Pasqualini U, Pasqualini ME. *Treatise of Implant Dentistry: The Italian Tribute to Modern Implantology*. Carimate (IT)2009.
105. Wakeley C. John Hunter and experimental surgery: Hunterian oration delivered at the Royal College of Surgeons of England on 14th February 1955. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1955;16(2):69.
106. [In honor of Giuseppangelo Fonzi, inventor and maker of the 1st porcelain teeth in 1806]. *Dent Cadmos*. 1968;36(8):1185-6.
107. *Le Manuel de l'art du dentiste: contenant la description des mécaniques nouvelles, etc. inventées par M. Maggiolo*: Claude Leseure; 1809.
108. Greenfield EJ. Implantation of artificial crown and bridge abutments. 1913. *Int J Oral Implantol*. 1991;7(2):63-8.
109. Strock AE. Experimental work on a method for the replacement of missing teeth by direct implantation of a metal support into the alveolus: Preliminary report. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*. 1939;25(5):467-72.
110. Goldberg NI, Gershkoff A. The implant lower denture. *Dent Dig*. 1949;55(11):490-4.
111. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969;3(2):81-100.
112. Jain S, Soni S, Lodhi S, Khan R, Jain A, Khare B, et al. Contemporary Trends in Dental Implants. *Asian Journal of Dental and Health Sciences*. 2022;2(4):48-54.
113. Hobo S, Ichida E, Garcia LT. *Osseointegration and Occlusal Rehabilitation*: Quintessence Publishing Company; 1989.
114. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969;3(2):81-100.

115. Albrektsson T. Direct bone anchorage of dental implants. *J Prosthet Dent.* 1983;50(2):255-61.
116. Albrektsson T, Zarb GA. Determinants of correct clinical reporting. *Int J Prosthodont.* 1998;11(5):517-21.
117. Brånemark PI, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lundkvist S, Rockler B. Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials.* 1983;4(1):25-8.
118. Parithimarkalaignan S, Padmanabhan TV. Osseointegration: an update. *J Indian Prosthodont Soc.* 2013;13(1):2-6.
119. Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, Stadlinger B. Osseointegration – communication of cells. *Clinical Oral Implants Research.* 2012;23(10):1127-35.
120. Taipale J, Keski-Oja J. Growth factors in the extracellular matrix. *Faseb j.* 1997;11(1):51-9.
121. Singh S, Young A, McNaught C-E. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford).* 2017;35(9):473-7.
122. Lansdown AB, Sampson B, Rowe A. Experimental observations in the rat on the influence of cadmium on skin wound repair. *Int J Exp Pathol.* 2001;82(1):35-41.
123. Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, Stadlinger B. Osseointegration--communication of cells. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(10):1127-35.
124. Ferencík M, Rovensky J, Matha V, Herold M. *Kompendium der Immunologie: Grundlagen und Klinik*: Springer-Verlag; 2006.
125. Friedl P, Bröcker EB. The biology of cell locomotion within three-dimensional extracellular matrix. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS.* 2000;57(1):41-64.
126. Friedl P, Bröcker EB. The biology of cell locomotion within three-dimensional extracellular matrix. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57(1):41-64.
127. Lansdown ABG, Sampson B, Rowe A. Experimental observations in the rat on the influence of cadmium on skin wound repair. *International Journal of Experimental Pathology.* 2001;82(1):35-41.

128. Hitchon C, Wong K, Ma G, Reed J, Lyttle D, El-Gabalawy H. Hypoxia-induced production of stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) and vascular endothelial growth factor by synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2587-97.
129. Wierzbicka-Patynowski I, Schwarzbauer JE. The ins and outs of fibronectin matrix assembly. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 16):3269-76.
130. Degidi M, Scarano A, Petrone G, Piattelli A. Histologic analysis of clinically retrieved immediately loaded titanium implants: a report of 11 cases. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2003;5(2):89-93.
131. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981;52(2):155-70.
132. Baier R, Natiella J, Meyer A, Carter J. Importance of implant surface preparation for biomaterials with different intrinsic properties. van Steenberghe D, Albrektsson T, Brånemark PI, Holt R, Henry P, Lidén C, *Excerpta Medica*, Amsterdam. 1986:13-40.
133. Eriksson AR. Heat-induced bone tissue injury: an in vivo investigation of heat tolerance of bone tissue and temperature rise in the drilling of cortical bone 1984.
134. Eriksson RA, Albrektsson T. The effect of heat on bone regeneration: an experimental study in the rabbit using the bone growth chamber. *J Oral Maxillofac Surg.* 1984;42(11):705-11.
135. Cameron HU, Pilliar RM, MacNab I. The effect of movement on the bonding of porous metal to bone. *J Biomed Mater Res.* 1973;7(4):301-11.
136. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981;10(6):387-416.
137. Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clinical Oral Implants Research.* 2006;17(S2):97-103.
138. Kiani S, Razavi S, Movahedian B, Khalesi S. The Effect of Common Local and Systemic Conditions on Dental Implant Osseointegration: A Review of Literature. *Avicenna Journal of Dental Research.* 2015;7.
139. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: Part II: Relative contraindications. *Implant Dent.* 2007;16(1):13-23.

140. Neukam FW, Flemmig TF, Working G. Local and systemic conditions potentially compromising osseointegration. Consensus report of Working Group 3. Clin Oral Implants Res. 2006;17 Suppl 2:160-2.
141. van Steenberghe D, Jacobs R, Desnyder M, Maffei G, Quirynen M. The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage. Clin Oral Implants Res. 2002;13(6):617-22.
142. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants, (II). Etiopathogenesis. European Journal of Oral Sciences. 1998;106(3):721-64.
143. Scully C, Hobkirk J, Dios PD. Dental endosseous implants in the medically compromised patient. J Oral Rehabil. 2007;34(8):590-9.
144. Michaeli E, Weinberg I, Nahlieli O. Dental implants in the diabetic patient: systemic and rehabilitative considerations. Quintessence Int. 2009;40(8):639-45.
145. Gadeleta SJ, Boskey AL, Paschalis E, Carlson C, Menschik F, Baldini T, et al. A physical, chemical, and mechanical study of lumbar vertebrae from normal, ovariectomized, and nandrolone decanoate-treated cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). Bone. 2000;27(4):541-50.
146. Goodacre CJ, Bernal G, Rungcharassaeng K, Kan JY. Clinical complications with implants and implant prostheses. J Prosthet Dent. 2003;90(2):121-32.
147. Giglio MJ, Gorustovich A, Guglielmotti MB. Bone healing under experimental anemia in rats. Acta Odontol Latinoam. 2000;13(2):63-72.
148. Van Steenberghe D, Quirynen M, Molly L, Jacobs R. Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. Periodontology 2000. 2003;33(1):163-71.
149. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1987;64(4):379-90.
150. Yorit KC, Posch M, Seemann M, Hainich S, Dörtbudak O, Turhani D, et al. Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients. Clin Oral Implants Res. 2006;17(3):337-44.
151. Brogniez V, Nyssen-Behets C, Grégoire V, Reyhler H, Lengelé B. Implant osseointegration in the irradiated mandible. A comparative study in dogs with a microradiographic and histologic assessment. Clin Oral Implants Res. 2002;13(3):234-42.

152. Pompa G, Saccucci M, Di Carlo G, Brauner E, Valentini V, Di Carlo S, et al. Survival of dental implants in patients with oral cancer treated by surgery and radiotherapy: a retrospective study. *BMC Oral Health*. 2015;15(1):5.
153. Diz P, Scully C, Sanz M. Dental implants in the medically compromised patient. *J Dent*. 2013;41(3):195-206.
154. Granström G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontol 2000*. 2003;33:145-62.
155. AlQahtani MA, Alayad AS, Alshihri A, Correa FOB, Akram Z. Clinical peri-implant parameters and inflammatory cytokine profile among smokers of cigarette, e-cigarette, and waterpipe. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;20(6):1016-21.
156. Barão VA, Ricomini-Filho AP, Faverani LP, Del Bel Cury AA, Sukotjo C, Monteiro DR, et al. The role of nicotine, cotinine and caffeine on the electrochemical behavior and bacterial colonization to cp-Ti. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;56:114-24.
157. Akram Z, Vohra F, Bukhari IA, Sheikh SA, Javed F. Clinical and radiographic peri-implant parameters and proinflammatory cytokine levels among cigarette smokers, smokeless tobacco users, and nontobacco users. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;20(1):76-81.
158. Turri A, Rossetti PH, Canullo L, Grusovin MG, Dahlin C. Prevalence of Peri-implantitis in Medically Compromised Patients and Smokers: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31(1):111-8.
159. Johnson GK, Hill M. Cigarette Smoking and the Periodontal Patient. *Journal of Periodontology*. 2004;75(2):196-209.
160. Marquezan M, Osório A, Sant'Anna E, Souza MM, Maia L. Does bone mineral density influence the primary stability of dental implants? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(7):767-74.
161. Simunek A, Strnad J, Kopecka D, Brazda T, Pilathadka S, Chauhan R, et al. Changes in stability after healing of immediately loaded dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010;25(6):1085-92.
162. Lioubavina-Hack N, Lang NP, Karring T. Significance of primary stability for osseointegration of dental implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2006;17(3):244-50.

163. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI, Lindhe J, Eriksson B, Sbordone L. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures (I). A 3-year longitudinal prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986;15(1):39-52.
164. Sanz M, Alandez J, Lazaro P, Calvo JL, Quirynen M, van Steenberghe D. Histopathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Brånemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clin Oral Implants Res.* 1991;2(3):128-34.
165. Atieh MA, Alsabeeha NH, Payne AG. Can resonance frequency analysis predict failure risk of immediately loaded implants? *Int J Prosthodont.* 2012;25(4):326-39.
166. Turkyilmaz I, Aksoy U, McGlumphy EA. Two alternative surgical techniques for enhancing primary implant stability in the posterior maxilla: a clinical study including bone density, insertion torque, and resonance frequency analysis data. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2008;10(4):231-7.
167. Mishra S, Chowdhary R. PEEK materials as an alternative to titanium in dental implants: A systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019;21(1):208-22.
168. Abdel-Rahman F, Yousef E, Tawfik M, Maria O. Efficacy of Osseodensification versus Expander Technique for Alveolar Ridge Expansion: A 3-Years Randomised Controlled Trial. *Journal of International Dental and Medical Research.* 2022;15:630-40.
169. Greenstein G, Cavallaro J. Implant Insertion Torque: Its Role in Achieving Primary Stability of Restorable Dental Implants. *Compend Contin Educ Dent.* 2017;38(2):88-95; quiz 6.
170. Marconcini S, Giammarinaro E, Toti P, Alfonsi F, Covani U, Barone A. Longitudinal analysis on the effect of insertion torque on delayed single implants: A 3-year randomized clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018;20(3):322-32.
171. Hutton JE, Heath MR, Chai JY, Harnett J, Jemt T, Johns RB, et al. Factors related to success and failure rates at 3-year follow-up in a multicenter study of overdentures supported by Brånemark implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995;10(1):33-42.
172. Johns RB, Jemt T, Heath MR, Hutton JE, McKenna S, McNamara DC, et al. A multicenter study of overdentures supported by Brånemark implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1992;7(4):513-22.
173. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(3):251-62.

174. Oates TW, Valderrama P, Bischof M, Nedir R, Jones A, Simpson J, et al. Enhanced implant stability with a chemically modified SLA surface: a randomized pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(5):755-60.
175. Sakka S, Baroudi K, Nassani MZ. Factors associated with early and late failure of dental implants. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2012;3(4):258-61.
176. Sennerby L, Ericson LE, Thomsen P, Lekholm U, Astrand P. Structure of the bone-titanium interface in retrieved clinical oral implants. *Clin Oral Implants Res*. 1991;2(3):103-11.
177. Bavetta G, Bavetta G, Randazzo V, Cavataio A, Paderni C, Grassia V, et al. A Retrospective Study on Insertion Torque and Implant Stability Quotient (ISQ) as Stability Parameters for Immediate Loading of Implants in Fresh Extraction Sockets. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9720419.
178. Javed F, Romanos GE. The role of primary stability for successful immediate loading of dental implants. A literature review. *J Dent*. 2010;38(8):612-20.
179. Aparicio C, Perales P, Rangert B. Tilted implants as an alternative to maxillary sinus grafting: a clinical, radiologic, and periotest study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2001;3(1):39-49.
180. Degidi M, Dapri G, Piattelli A. Determination of primary stability: a comparison of the surgeon's perception and objective measurements. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010;25(3):558-61.
181. Chang P-C, Lang NP, Giannobile WV. Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;21(1):1-12.
182. Atsumi M, Park SH, Wang HL. Methods used to assess implant stability: current status. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(5):743-54.
183. Nkenke E, Hahn M, Weinzierl K, Radespiel-Tröger M, Neukam FW, Engelke K. Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(5):601-9.
184. Park YS, Yi K-Y, Lee I-S, Jung YC. Correlation Between Microtomography and Histomorphometry for Assessment of Implant Osseointegration. *Clinical Oral Implants Research*. 2004.

185. Nkenke E, Kloss F, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Radespiel-Tröger M, Loos K, Neukam FW. Histomorphometric and Fluorescence Microscopic Analysis of Bone Remodelling After Installation of Implants Using an Osteotome Technique. *Clinical Oral Implants Research*. 2002.
186. Sennerby L, Wennerberg A, Pasop F. A new microtomographic technique for non-invasive evaluation of the bone structure around implants. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(1):91-4.
187. Kim DD, Kang D-Y, Cho I-W, Song Y-G, Shin H-S, Park JC. Histological Analysis of Explanted Implant-Bone Interface: A Case Report. *Journal of Dental Rehabilitation and Applied Science*. 2019.
188. Meenakshi S, Raghunath N, Raju SN, Srividya S, Indira P. Implant stability a key determinant in implant integration. *Trends Prosthodont Dent Implantol*. 2013;4:28-48.
189. Brunski JB, Puleo DA, Nanci A. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;15(1):15-46.
190. Sullivan DY, Sherwood RL, Collins TA, Krogh PH. The reverse-torque test: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996;11(2):179-85.
191. Ivanoff CJ, Sennerby L, Lekholm U. Reintegration of mobilized titanium implants. An experimental study in rabbit tibia. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1997;26(4):310-5.
192. Mall N, Dhanasekar B, Aparna IN. Validation of implant stability: a measure of implant permanence. *Indian J Dent Res*. 2011;22(3):462-7.
193. da Cunha HA, Francischone CE, Filho HN, de Oliveira RC. A comparison between cutting torque and resonance frequency in the assessment of primary stability and final torque capacity of standard and TiUnite single-tooth implants under immediate loading. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19(4):578-85.
194. Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS. The relationship between attachment level loss and alveolar bone loss. *J Clin Periodontol*. 1984;11(5):348-59.
195. 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*. 1986;1(1):11-25.
196. Smith DE, Zarb GA. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent*. 1989;62(5):567-72.

197. van Steenberghe D, Lekholm U, Bolender C, Folmer T, Henry P, Herrmann I, et al. Applicability of osseointegrated oral implants in the rehabilitation of partial edentulism: a prospective multicenter study on 558 fixtures. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1990;5(3):272-81.
198. Levin BP. The Correlation Between Immediate Implant Insertion Torque and Implant Stability Quotient. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2016;36(6):833-40.
199. Eom TG, Kim HW, Jeon GR, Yun MJ, Huh JB, Jeong CM. Effects of Different Implant Osteotomy Preparation Sizes on Implant Stability and Bone Response in the Minipig Mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31(5):997-1006.
200. Marconcini S, Giammarinaro E, Toti P, Alfonsi F, Covani U, Barone A. Longitudinal analysis on the effect of insertion torque on delayed single implants: A 3-year randomized clinical study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2018;20(3):322-32.
201. Ottoni JMP, Oliveira ZFL, Mansini R, Cabral AM. Correlation between placement torque and survival of single-tooth implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 2005;20(5):769-76.
202. Johansson C, 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(2):69-75.
203. Jividen G, Jr., Misch CE. Reverse torque testing and early loading failures: help or hindrance? *J Oral Implantol*. 2000;26(2):82-90.
204. Simeone SG, Rios M, Simonpietri J. "Reverse torque of 30 Ncm applied to dental implants as test for osseointegration"-a human observational study. *Int J Implant Dent*. 2016;2(1):26.
205. Brånemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T. *Tissue-integrated prostheses : osseointegration in clinical dentistry*. Chicago: Quintessence Chicago; 1985.
206. Ballo A, Arzanpour S, Norouzi S, Bryant S, Chehroudi B. Evaluation of a Novel Percussion-Based Dental Implant Stability Measurement Device 2014.
207. Schulte W, Lukas D. Periotest to monitor osseointegration and to check the occlusion in oral implantology. *J Oral Implantol*. 1993;19(1):23-32.
208. Davies SJ, Gray RJM, Linden GJ, James JA. Occlusal considerations in periodontics. *British Dental Journal*. 2001;191(11):597-604.

209. Oh JS, Kim SG. Clinical study of the relationship between implant stability measurements using Periotest and Osstell mentor and bone quality assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(3):e35-40.
210. Andreotti AM, Goiato MC, Nobrega AS, Freitas Da Silva EV, Filho HG, Pellizzer EP, Micheline Dos Santos D. Relationship Between Implant Stability Measurements Obtained by Two Different Devices: A Systematic Review. *Journal of Periodontology.* 2017;88(3):281-8.
211. Mistry G, Shetty O, Shetty S, Singh RD. Measuring implant stability: A review of different methods. *Journal of Dental Implants.* 2014;4(2):165-9.
212. Park J-C, Lee J-W, Kim S-M, Lee J-H. Implant stability-Measuring devices and randomized clinical trial for ISQ value change pattern measured from two different directions by magnetic RFA. *Rapidly Evolving Practice.* 2011;5:111-30.
213. Kittur N, Oak R, Dekate D, Jadhav S, Dhattrak P. Dental implant stability and its measurements to improve osseointegration at the bone-implant interface: A review. *Materials Today: Proceedings.* 2020;43.
214. Bilhan H, Cilingir A, Bural C, Bilmenoglu C, Sakar O, Geckili O. The Evaluation of the Reliability of Periotest for Implant Stability Measurements: An In Vitro Study. *Journal of Oral Implantology.* 2015;41(4):e90-e5.
215. Tricio J, van Steenberghe D, Rosenberg D, Duchateau L. Implant stability related to insertion torque force and bone density: An in vitro study. *J Prosthet Dent.* 1995;74(6):608-12.
216. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont.* 1998;11(5):491-501.
217. Meredith N, Alleyne D, Cawley P. Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res.* 1996;7(3):261-7.
218. Nelissen R, Wigren S, Flynn M, Meijer G, Mylanus E, Hol M. Application and Interpretation of Resonance Frequency Analysis in Auditory Osseointegrated Implants: A Review of Literature and Establishment of Practical Recommendations. *Otology & Neurotology.* 2015;36:1518-24.
219. Meredith N, Shagaldi F, Alleyne D, Sennerby L, Cawley P. The application of resonance frequency measurements to study the stability of titanium implants during healing in the rabbit tibia. *Clinical Oral Implants Research.* 1997;8(3):234-43.

220. Friberg B, Jisander S, Widmark G, Lundgren A, Ivanoff C-J, Sennerby L, Thorén C. One-Year Prospective Three-Center Study Comparing the Outcome of a "Soft Bone Implant" (Prototype Mk IV) and the Standard Brånemark Implant. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2003;5(2):71-7.
221. Ersanli S, Karabuda C, Beck F, Leblebicioglu B. Resonance Frequency Analysis of One- Stage Dental Implant Stability During the Osseointegration Period. *Journal of Periodontology*. 2005;76(7):1066-71.
222. Pattijn V, Jaecques SVN, De Smet E, Muraru L, Van Lierde C, Van der Perre G, et al. Resonance frequency analysis of implants in the guinea pig model: Influence of boundary conditions and orientation of the transducer. *Medical Engineering & Physics*. 2007;29(2):182-90.
223. Park J, Lee J-W, Kim SM, Lee J-H, editors. *Implant Stability - Measuring Devices and Randomized Clinical Trial for ISQ Value Change Pattern Measured from Two Different Directions by Magnetic RFA2011*.
224. Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontol 2000*. 2008;47:51-66.
225. Ostman PO, Hellman M, Wendelhag I, Sennerby L. Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery. *Int J Prosthodont*. 2006;19(1):77-83; discussion 4.
226. Barewal RM, Oates TW, Meredith N, Cochran DL. Resonance frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid-etched surface. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;18(5):641-51.
227. Andersson P, Pagliani L, Verrocchi D, Volpe S, Sahlin H, Sennerby L. Factors Influencing Resonance Frequency Analysis (RFA) Measurements and 5-Year Survival of Neoss Dental Implants. *International Journal of Dentistry*. 2019;2019:1-9.
228. McCullough JJ, Klokkevold PR. The effect of implant macro-thread design on implant stability in the early post-operative period: a randomized, controlled pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(10):1218-26.
229. Makary C, Rebaudi A, Sammartino G, Naaman N. Implant primary stability determined by resonance frequency analysis: correlation with insertion torque, histologic bone volume, and torsional stability at 6 weeks. *Implant Dent*. 2012;21(6):474-80.

230. Han J, Lulic M, Lang NP. Factors influencing resonance frequency analysis assessed by Osstell™mentor during implant tissue integration: II. Implant surface modifications and implant diameter. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;21(6):605-11.
231. Sim CPC, Lang NP. Factors influencing resonance frequency analysis assessed by Osstell™mentor during implant tissue integration: I. Instrument positioning, bone structure, implant length. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;21(6):598-604.
232. Eshkol-Yogev I, Tandlich M, Shapira L. Effect of implant neck design on primary and secondary implant stability in the posterior maxilla: A prospective randomized controlled study. *Clin Oral Implants Res*. 2019;30(12):1220-8.
233. Chen MH, Lyons KM, Tawse-Smith A, Ma S. Clinical Significance of the Use of Resonance Frequency Analysis in Assessing Implant Stability: A Systematic Review. *Int J Prosthodont*. 2019;32(1):51-8.
234. Debruyne S, Grogard N, Verleye G, Van Massenhove K, Mavreas D, Vannet BV. ISQ calculation evaluation of in vitro laser scanning vibrometry-captured resonance frequency. *Int J Implant Dent*. 2017;3(1):44.
235. Yao CJ, Ma L, Mattheos N. Can resonance frequency analysis detect narrow marginal bone defects around dental implants? An ex vivo animal pilot study. *Aust Dent J*. 2017;62(4):433-9.
236. Becker W, Hujoel P, Becker BE. Resonance frequency analysis: Comparing two clinical instruments. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;20(3):308-12.
237. Baeyer HV, Hofmann KA. Acetodiphosphorige Säure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1897;30(2):1973-8.
238. Fleish H, Neuman WF. Mechanisms of calcification: role of collagen, polyphosphates, and phosphatase. *Am J Physiol*. 1961;200:1296-300.
239. Fleisch H, Russell RG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature*. 1966;212(5065):901-3.
240. Fleisch H, Bisaz S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Am J Physiol*. 1962;203:671-5.
241. Russell RG, Hodgkinson A. The urinary excretion of inorganic pyrophosphate by normal subjects and patients with renal calculus. *Clin Sci*. 1966;31(1):51-62.

242. Russell RG, Bisaz S, Donath A, Morgan DB, Fleisch H. Inorganic pyrophosphate in plasma in normal persons and in patients with hypophosphatasia, osteogenesis imperfecta, and other disorders of bone. *J Clin Invest.* 1971;50(5):961-9.
243. Russell RG. EXCRETION OF INORGANIC PYROPHOSPHATE IN HYPOPHOSPHATASIA. *Lancet.* 1965;2(7410):461-4.
244. Terkeltaub RA. Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;281(1):C1-c11.
245. Fleisch H, Russell RG, Bisaz S, Casey PA, Mühlbauer RC. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution. *Calcif Tissue Res.* 1968;Suppl:10-a.
246. Jung A, Bisaz S, Fleisch H. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals. *Calcif Tissue Res.* 1973;11(4):269-80.
247. Francis MD, Russell RG, Fleisch H. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science.* 1969;165(3899):1264-6.
248. Fleisch HA, Russell RG, Bisaz S, Mühlbauer RC, Williams DA. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest.* 1970;1(1):12-8.
249. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science.* 1969;165(3899):1262-4.
250. Van Beek E, Löwik C, Que I, Papapoulos S. Dissociation of binding and antiresorptive properties of hydroxybisphosphonates by substitution of the hydroxyl with an amino group. *J Bone Miner Res.* 1996;11(10):1492-7.
251. Benedict J, editor The physical chemistry of the diphosphonates—its relationship to their medical activity. Symposium CEMO (Centre d'Etude des Maladies Ostéoarticulaires de Genève) IV Diphosphonates and bone Editions Médecine at Hygiène, Geneva; 1982.
252. Schenk R, Eggli P, 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(6):342-9.

253. Rogers MJ, Xiong X, Brown RJ, Watts DJ, Russell RG, Bayless AV, Ebetino FH. Structure-activity relationships of new heterocycle-containing bisphosphonates as inhibitors of bone resorption and as inhibitors of growth of *Dictyostelium discoideum* amoebae. *Mol Pharmacol*. 1995;47(2):398-402.
254. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068:367-401.
255. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296(2):235-42.
256. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032-45.
257. von Moos R, Costa L, Gonzalez-Suarez E, Terpos E, Niepel D, Body JJ. Management of bone health in solid tumours: From bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer Treat Rev*. 2019;76:57-67.
258. Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(2):419-39.
259. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1117:209-57.
260. Selander KS, Mönkkönen J, Karhukorpi EK, Härkönen P, Hannuniemi R, Väänänen HK. Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages. *Mol Pharmacol*. 1996;50(5):1127-38.
261. Ito M, Chokki M, Ogino Y, Satomi Y, Azuma Y, Ohta T, Kiyoki M. Comparison of cytotoxic effects of bisphosphonates in vitro and in vivo. *Calcif Tissue Int*. 1998;63(2):143-7.
262. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res*. 1995;10(10):1478-87.
263. Flanagan AM, Chambers TJ. Dichloromethylenebisphosphonate (Cl2MBP) inhibits bone resorption through injury to osteoclasts that resorb Cl2MBP-coated bone. *Bone and Mineral*. 1989;6(1):33-43.

264. Breuil V, Cosman F, Stein L, Horbert W, Nieves J, Shen V, et al. Human osteoclast formation and activity in vitro: effects of alendronate. *J Bone Miner Res.* 1998;13(11):1721-9.
265. Yu X, Schøller J, Foged NT. Interaction between effects of parathyroid hormone and bisphosphonate on regulation of osteoclast activity by the osteoblast-like cell line UMR-106. *Bone.* 1996;19(4):339-45.
266. Vitté C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology.* 1996;137(6):2324-33.
267. Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest.* 1993;91(5):2004-11.
268. Nishikawa M, Akatsu T, Katayama Y, Yasutomo Y, Kado S, Kugal N, et al. Bisphosphonates act on osteoblastic cells and inhibit osteoclast formation in mouse marrow cultures. *Bone.* 1996;18(1):9-14.
269. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest.* 1999;104(10):1363-74.
270. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Nääpänkangas JP, Ylitalo KV, Mönkkönen J, Rogers MJ, et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol.* 2002;61(5):1255-62.
271. Gong L, Altman RB, Klein TE. Bisphosphonates pathway. *Pharmacogenetics and genomics.* 2011;21(1):50.
272. Amin D, Cornell SA, Perrone MH, Bilder GE. 1-Hydroxy-3-(methylpentylamino)-propylidene-1,1-bisphosphonic acid as a potent inhibitor of squalene synthase. *Arzneimittelforschung.* 1996;46(8):759-62.
273. Amin D, Cornell SA, Gustafson SK, Needle SJ, Ullrich JW, Bilder GE, Perrone MH. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res.* 1992;33(11):1657-63.
274. Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis - Optimizing efficacy in clinical practice. *Clin Interventions Aging.* 2008;3(2):279-97.

275. Boulenc X, Marti E, Joyeux H, Roques C, Berger Y, Fabre G. Importance of the paracellular pathway for the transport of a new bisphosphonate using the human CACO-2 monolayers model. *Biochem Pharmacol*. 1993;46(9):1591-600.
276. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 1996;18(2):75-85.
277. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58(3):288-98.
278. Ravn P, Neugebauer G, Christiansen C. Association between pharmacokinetics of oral ibandronate and clinical response in bone mass and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2002;30(1):320-4.
279. Mitchell DY, Heise MA, Pallone KA, Clay ME, Nesbitt JD, Russell DA, Melson CW. The effect of dosing regimen on the pharmacokinetics of risedronate. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(4):536-42.
280. Larsson A, Rohlin M. In vivo distribution of ¹⁴C-labeled ethylene-1-hydroxy-1,1-diphosphonate in normal and treated young rats. An autoradiographic and ultrastructural study. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980;52(3):391-9.
281. Mönkkönen J, Koponen HM, Ylitalo P. Comparison of the distribution of three bisphosphonates in mice. *Pharmacol Toxicol*. 1990;66(4):294-8.
282. Smith R, Russell RG, Woods CG. Myositis ossificans progressiva. Clinical features of eight patients and their response to treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1976;58(1):48-57.
283. Slooff TJ, Feith R, Bijvoet OL, Nollen AJ. The use of a diphosphonate in para-articular ossifications after total hip replacement. A clinical study. *Acta Orthop Belg*. 1974;40(5-6):820-8.
284. Francis MD, Fogelman I. ^{99m}Tc Diphosphonate Uptake Mechanism on Bone. In: Fogelman I, editor. *Bone Scanning in Clinical Practice*. London: Springer London; 1987. p. 7-17.
285. Fogelman I, Bessent RG, Turner JG, Citrin DL, Boyle IT, Greig WR. The use of whole-body retention of Tc-^{99m} diphosphonate in the diagnosis of metabolic bone disease. *J Nucl Med*. 1978;19(3):270-5.
286. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999;25(1):97-106.

287. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, Goss AN. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J*. 2005;50(4 Suppl 2):S4-13.
288. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)*. 2009;8(2):96-110.
289. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1016-21.
290. Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JP, Jung A, Chatelanat F. Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet*. 1983;1(8322):471.
291. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1166-72.
292. Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol*. 2010;59(4):181-203, 4-13.
293. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-7.
294. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(5):527-34.
295. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1294-301.
296. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med*. 2009;122(2 Suppl):S33-45.
297. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 Suppl):2-12.
298. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):415-23.

299. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(8):1117-24.
300. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):369-76.
301. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hurn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2006;2(1):7-14.
302. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011;49(1):42-9.
303. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J Periodontol*. 1999;70(2):151-8.
304. Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(5):315-28.
305. O'Neil MJ. The Merck index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th ed. Whitehouse Station, N.J.: Merck Whitehouse Station, N.J.; 2006.
306. Mulcahy LE, Curtin CM, McCoy RJ, O'Brien FJ, Taylor D, Lee TC, Duffy GP. The effect of bisphosphonate treatment on the biochemical and cellular events during bone remodelling in response to microinjury stimulation. *Eur Cell Mater*. 2015;30:271-81.
307. Komatsu K, Shimada A, Shibata T, Wada S, Ideno H, Nakashima K, et al. Alendronate promotes bone formation by inhibiting protein prenylation in osteoblasts in rat tooth replantation model. *Journal of Endocrinology*. 2013;219(2):145-58.
308. Jensen TB, Bechtold JE, Chen X, Soballe K. Systemic alendronate treatment improves fixation of press-fit implants: a canine study using nonloaded implants. *J Orthop Res*. 2007;25(6):772-8.
309. Viera-Negron 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.
310. Hazzaa HH, Amin G, Abo Hager EA, El Shiekh MA. Influence of alendronate administration regimen on the final outcome of implant osseointegration in an osteoporotic model. *J Int Acad Periodontol*. 2014;16(1):19-30.

311. Altundal H, Guvener O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(3):286-93.
312. Sowmya NK, Tarun Kumar AB, Mehta DS. Clinical evaluation of regenerative potential of type I collagen membrane along with xenogenic bone graft in the treatment of periodontal intrabony defects assessed with surgical re-entry and radiographic linear and densitometric analysis. *J Indian Soc Periodontol.* 2010;14(1):23-9.
313. Martin TJ, Grill V. Bisphosphonates-mechanisms of action. *Australian Prescriber.* 2000;23(6).
314. Vohra F, Al-Rifaiy MQ, Almas K, Javed F. Efficacy of systemic bisphosphonate delivery on osseointegration of implants under osteoporotic conditions: lessons from animal studies. *Arch Oral Biol.* 2014;59(9):912-20.
315. Seidel H, Ball J, Dains J, Benedict G. Heart and blood vessels. *Mosby's Guide to Physical Examination*, 3rd ed St Louis, MO: Mosby. 1995;419.
316. Sheiham A, Steele J. Does the condition of the mouth and teeth affect the ability to eat certain foods, nutrient and dietary intake and nutritional status amongst older people? *Public Health Nutr.* 2001;4(3):797-803.
317. Gerritsen AE, Allen PF, Witter DJ, Bronkhorst EM, Creugers NH. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2010;8(1):126.
318. Awad MA, Lund JP, Dufresne E, Feine JS. Comparing the efficacy of mandibular implant-retained overdentures and conventional dentures among middle-aged edentulous patients: satisfaction and functional assessment. *Int J Prosthodont.* 2003;16(2):117-22.
319. Thomason JM, Lund JP, Chegade A, Feine JS. Patient satisfaction with mandibular implant overdentures and conventional dentures 6 months after delivery. *Int J Prosthodont.* 2003;16(5):467-73.
320. Awad MA, Locker D, Korner-Bitensky N, Feine JS. Measuring the effect of intra-oral implant rehabilitation on health-related quality of life in a randomized controlled clinical trial. *J Dent Res.* 2000;79(9):1659-63.
321. Doundoulakis JH, Eckert SE, Lindquist CC, Jeffcoat MK. The implant-supported overdenture as an alternative to the complete mandibular denture. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(11):1455-8.

322. Thomason JM, Kelly SAM, Bendkowski A, Ellis JS. Two implant retained overdentures—A review of the literature supporting the McGill and York consensus statements. *Journal of Dentistry*. 2012;40(1):22-34.
323. Sivaramakrishnan G, Sridharan K. Comparison of implant supported mandibular overdentures and conventional dentures on quality of life: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Australian Dental Journal*. 2016;61(4):482-8.
324. Allen PF, McMillan AS. A review of the functional and psychosocial outcomes of edentulousness treated with complete replacement dentures. *J Can Dent Assoc*. 2003;69(10):662.
325. Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1972;27(2):120-32.
326. Lipski M, Tomaszewska I, Lipska W, Lis G, Tomaszewski KA. The mandible and its foramen: anatomy, anthropology, embryology and resulting clinical implications. *Folia Morphologica*. 2013;72(4):285-92.
327. Feine JS, Carlsson GE, Awad MA, Chehade A, Duncan WJ, Gizani S, et al. The McGill consensus statement on overdentures. Mandibular two-implant overdentures as first choice standard of care for edentulous patients. *Gerodontology*. 2002;19(1):3-4.
328. Oshida Y, Tuna EB, Aktören O, Gençay K. Dental implant systems. *Int J Mol Sci*. 2010;11(4):1580-678.
329. Buser D, Martin W, Belser UC. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19 Suppl:43-61.
330. Cochran DL, Schenk RK, Lussi A, Higginbottom FL, Buser D. Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible. *J Biomed Mater Res*. 1998;40(1):1-11.
331. Lachmann S, Laval JY, Jäger B, Axmann D, Gomez-Roman G, Groten M, Weber H. Resonance frequency analysis and damping capacity assessment. Part 2: peri-implant bone loss follow-up. An in vitro study with the Periotest and Osstell instruments. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17(1):80-4.
332. Lachmann S, Jäger B, Axmann D, Gomez-Roman G, Groten M, Weber H. Resonance frequency analysis and damping capacity assessment. Part I: an in vitro study on measurement reliability and a method of comparison in the determination of primary dental implant stability. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17(1):75-9.

333. Al-Nawas B, Groetz KA, Goetz H, Duschner H, Wagner W. Comparative histomorphometry and resonance frequency analysis of implants with moderately rough surfaces in a loaded animal model. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(1):1-8.
334. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(5):520-8.
335. Ito Y, Sato D, Yoneda S, Ito D, Kondo H, Kasugai S. Relevance of resonance frequency analysis to evaluate dental implant stability: simulation and histomorphometrical animal experiments. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(1):9-14.
336. Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Petrone G, Piattelli A. Correlation Between Implant Stability Quotient and Bone-Implant Contact: A Retrospective Histological and Histomorphometrical Study of Seven Titanium Implants Retrieved from Humans. *Clinical Implant Dentistry and Related Research.* 2006;8(4):218-22.
337. Nkenke E, Hahn M, Weinzierl K, Radespiel-Tröger M, Neukam FW, Engelke K. Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants. *Clinical Oral Implants Research.* 2003;14(5):601-9.
338. Derhami K, Wolfaardt JF, Faulkner G, Grace M. Assessment of the periotest device in baseline mobility measurements of craniofacial implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995;10(2):221-9.
339. Gedrange T, Hietschold V, Mai R, Wolf P, Nicklisch M, Harzer W. An evaluation of resonance frequency analysis for the determination of the primary stability of orthodontic palatal implants. A study in human cadavers. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(4):425-31.
340. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants: A 20-month clinical study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1999;28(4):297-303.
341. Dagher M, Mokbel N, Jabbour G, Naaman N. Resonance frequency analysis, insertion torque, and bone to implant contact of 4 implant surfaces: comparison and correlation study in sheep. *Implant Dent.* 2014;23(6):672-8.
342. Açil Y, Sievers J, Gülses A, Ayna M, Wiltfang J, Terheyden H. Correlation between resonance frequency, insertion torque and bone-implant contact in self-cutting threaded implants. *Odontology.* 2017;105(3):347-53.
343. Kwon I-J, Jeong J-H, Lee S-H, Pang K, Kim SM, Kim M-Y, et al. Analysis to evaluate novel separable dental implant stability: An experimental study in rabbits. *Journal of Dental Sciences.* 2024.

344. López AB, Martínez JB, Pelayo JL, García CC, Diago MP. Resonance frequency analysis of dental implant stability during the healing period. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(4):E244-7.
345. Lekholm U. Patient selection and preparation. *Tissue integrated prothesis*. 1985:199-209.
346. Anil S, Anand P, Alghamdi H, Jansen JA. *Dental Implant Surface Enhancement and Osseointegration*. 2011.
347. Blomen L. History of the bisphosphonates: discovery and history of the non-medical uses of bisphosphonates. *Bisphosphonates on bones*. 1995;111:124.
348. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6222s-30s.
349. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxilla: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(7):673-7.
350. Goodchild JH, Donaldson M. What do you really need to know about bisphosphonates? *Gen Dent*. 2018;66(2):23-6.
351. 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(11):1567-75.
352. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):753-61.
353. Aspenberg P. Osteonecrosis of the jaw: what do bisphosphonates do? *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(6):743-5.
354. Dodson TB, Raje NS, Caruso PA, Rosenberg AE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-2008. A 65-year-old woman with a nonhealing ulcer of the jaw. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1283-91.
355. Astrand J, Aspenberg P. Topical, single dose bisphosphonate treatment reduced bone resorption in a rat model for prosthetic loosening. *J Orthop Res*. 2004;22(2):244-9.

356. Hilding M, Aspenberg P. Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients. *Acta Orthop*. 2007;78(6):795-9.
357. Lafage MH, Balena R, Battle MA, Shea M, Seedor JG, Klein H, et al. Comparison of alendronate and sodium fluoride effects on cancellous and cortical bone in minipigs. A one-year study. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2127-33.
358. Nancollas GH, Mangood A, Gaafar EM, Wu W, Ebetino F, Phipps R, Russell RG. Mineral binding affinities of bisphosphonates. *Bone*. 2002;30:42S-S.
359. Sass DA, Bowman AR, Yuan Z, Ma Y, Jee WS, Epstein S. Alendronate prevents cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *Bone*. 1997;21(1):65-70.
360. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):961-7.
361. Yaffe A, Iztzkovich M, Earon Y, Alt I, Lilov R, Binderman I. Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats. *J Periodontol*. 1997;68(9):884-9.
362. Langhoff JD, Voelter K, Scharnweber D, Schnabelrauch M, Schlottig F, Hefti T, et al. Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;37(12):1125-32.
363. Meraw SJ, Reeve CM. Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *J Periodontol*. 1999;70(10):1228-33.
364. Aspenberg P, Astrand J. Bone allografts pretreated with a bisphosphonate are not resorbed. *Acta Orthop Scand*. 2002;73(1):20-3.
365. Alghamdi HS, Bosco R, Both SK, Lafisco M, Leeuwenburgh SCG, Jansen JA, van den Beucken JJJP. Synergistic effects of bisphosphonate and calcium phosphate nanoparticles on peri-implant bone responses in osteoporotic rats. *Biomaterials*. 2014;35(21):5482-90.
366. Guimarães MB, Bueno RS, Blaya MBG, Shinkai RSA, Marques LMH. Influence of the local application of sodium alendronate gel on osseointegration of titanium implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;44(11):1423-9.

367. Geçör O. Peri İmplant Defektlerde Rezorbe Olabilen Membran ile Birlikte Kullanılan Farklı Materyallerin Yeni Kemik Oluşumundaki Etkinliğinin Araştırılması [Doktora Tezi]. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2015.
368. De Sarkar A, Singhvi N, Shetty JN, Ramakrishna T, Shetye O, Islam M, Keerthy H. The Local Effect of Alendronate with Intra-alveolar Collagen Sponges on Post Extraction Alveolar ridge Resorption: A Clinical Trial. J Maxillofac Oral Surg. 2015;14(2):344-56.
369. Al-Assaf DA, Bede SY. The Effects of Local Alendronate With or Without Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2 on Dental Implant Stability and Marginal Bone Level: A Randomized Controlled Study. J Craniofac Surg. 2022;33(4):1003-7.
370. Hotieba A, Sharara A, Osman S. The Effect of Sodium Alendronate Gel on Osseointegration of Submerged Dental Implants. Alexandria Dental Journal. 2020;45(1):1-6.