

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI

**ERKEN YÜKLENMİŞ DENTAL İMPLANTLARDA OPG VE
RANKL'IN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İLKYAZ ŞENEL
ORCID ID: 0000-0002-1951-0954
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. ENDER AKAN

İZMİR-2023

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI

ERKEN YÜKLENMİŞ DENTAL İMPLANTLARDA OPG VE
RANKL'İN DEĞERLENDİRİLMESİ

İLKYAZ ŞENEL
ORCID ID: 0000-0002-1951-0954
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. ENDER AKAN

İZMİR-2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Protetik Diş Tedavisi Doktora Programında Prof.Dr. Ender Akan tarafından yürütülmüş olan “Erken Yüklenmiş Dental İmplantlarda OPG ve RANKL’ın Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05/ 09 / 2023

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ender AKAN , İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi / Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0002-4596-2612

Üye : Prof. Dr. Abdullah Seçkin ERTUĞRUL, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi / Periodontoloji Anabilim Dalı

ORCID ID: 0009-0001-7573-2172

Üye :Prof. Dr. Süleyman AGÜLOĞLU, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi / Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0002-2598-227X

Üye : Doç. Dr. Ediz KALE , Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi / Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0001-8761-0298

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Akın Coşkun, Dokuz Eylül Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi / Protetik Diş Tedavisi

ORCID ID: 0000-0001-6718-9504

ONAY: Bu Doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Hatice YILDIRIM SARI

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir şekilde kullanıma açma iznini İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır. Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

05/09/2023

İmza

İlkyaz ŞENEL

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, ‘‘Erken Yüklenmiş Dental İmplantlarda OPG ve RANKL’ın Değerlendirilmesi ‘‘ başlıklı çalışmamın, Tez Danışmanım Prof. Dr. Ender AKAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Kâtip elebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

..../..../....

İmza

Adı Soyadı

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, büyük bir sabır ve özveriyle bana sonsuz destek olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ender Akan başta olmak üzere,

Klinik çalışma sürecinde bana yardım eden ve değerli fikirlerini bizimle paylaşan sayın Prof. Dr. Abdullah Seçkin Ertuğrul'a,

Doktora eğitimim sürecinde değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. Süleyman Agüloğlu'na ve Dr. Öğr. Üyesi Özlem Çölgeçen'e

Doktora hayatım boyunca her zaman yanımda olan sevgili arkadaşım Arş. Gör. Dt. İlbilge Şatıroğlu 'na,

Hayatım boyunca büyük bir özveri ve sevgiyle beni koşulsuz destekleyen canım annem Nihal Şenel'e ve canım babam Adem Şenel'e

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

ÖZET

ERKEN YÜKLENMİŞ DENTAL İMPLANTLARDA OKSİDATİF STRESLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İlkyaz ŞENEL

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı Doktora Programı, İzmir, Türkiye, 2023

Günümüzde dental implantlar diş eksikliklerinin tedavisinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Tedavi protokolünde yeterli primer stabilite ve osseointegrasyonun sağlanabilmesi için 3-6 ay bekleme süresi önerilmektedir. Bekleme süresinin uzun olması ve hastanın estetik ve fonksiyonel beklentilerinin karşılanamaması sebebi ile implantların immediate yüklenmesi ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, implantların immediate veya erken dönemde yüklenmesinin pozitif sonuçlar verdiğini göstermektedir. Ancak yükleme sonrası kemik markerlarının değişimi ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Yaptığımız klinik çalışmada anterior maksillada tek diş eksikliği bulunan hastalarda, immediate veya konvansiyonel yükleme yapılan implantların çevresindeki kemik yapım ve yıkım faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yirmi hastaya toplam 20 adet dental implant uygulanmıştır. Immediate yükleme için ön koşullar belirlenerek, bu koşullara uyan 10 hastaya immediate yükleme uygulanırken diğer 10 hastaya iyileşme başlığı takılarak konvansiyonel yükleme grubuna alınmıştır. İmplant çevresi oluktan sıvı alımı için hastalar 3,7,15,30 ve 60. günlerde kontrole çağırılmıştır. Alınan örnekler incelenecekleri güne kadar eppendorf tüpler içerisinde muhafaza edilerek çalışma sonunda bütün örnekler analiz edilmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre immediate yükleme yapılan gruptaki günler arasında değişimde OPG değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,001) On beşinci Günden 60. güne kadar OPG seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. (p =0,009) Immediate yükleme yapılan grupta günler arasındaki değişimde RANKL değerleri de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,01) On beşinci Günden 60. güne kadar RANKL seviyesinde istatistiksel olarak

anlamli bir artiş gözlenmiştir. ($p=0,01$) RANKL/OPG oranında bütün ölçüm günlerinde aynı oranda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. ($p<0,05$) Ölçüm yapılan bütün kontrol seanslarında RANKL değeri OPG'den yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmanın sınırları dahilinde, benzer çalışmalar referans alınarak anterior maksillada tek diş eksikliği bulunan hastalarda, uygun koşullar sağlandığında immedat yükleme yapılabilir ancak bu konu ile ilgili daha fazla uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İmmedat yükleme, Osseointegrasyon, OPG, RANKL

ABSTRACT

EVALUATION OF OPG AND RANKL IN IMMEDIATE LOADED DENTAL IMPLANTS

İlkyaz ŞENEL

**İzmir Katip Çelebi University, Institute of Health Sciences, Department of
Prosthodontics, PhD Program, İzmir, Türkiye, 2023**

Today, dental implants are successfully applied in the treatment of missing teeth. In treatment protocol, a waiting period of 3-6 months is recommended to ensure adequate primary stability and osseointegration. Due to the long waiting period and the inability to meet the aesthetic and functional expectations of the patient, studies on immediate loading of the implants have gained momentum. Recent studies show that immediate or early loading of implants gives positive results. However, there are very few studies on the change of bone markers after loading.

In our clinical study, it is aimed to evaluate the bone formation and destruction factors around implants with immediate and conventional loading in patients with a single missing tooth in the anterior maxilla.

A total of 20 dental implants were applied to 20 patients. The preconditions for immediate loading were determined and immediate loading was applied to the 10 patients who met these conditions, while the other 10 patients were included in the conventional loading group by installing a healing cap. Patients were called for control on 3,7,15,30 and 60th days for fluid intake from the groove around the implant. All samples were analysed at the end of the study, by keeping the samples in Eppendorf tubes until the day they were examined.

According to the results of the study, the OPG values were found to be statistically significant in the change between days in the immediate loading group. ($p=0.001$) A statistically significant increase in OPG level was observed from day 15 to day 60. ($p=0.009$) RANKL values were also found statistically significant in the change between days in the immediate loading group. ($p=0.01$) A statistically significant increase in RANKL level was observed from Day 15 to Day 60. ($p=0.01$)

There is a statistically significant difference in the RANKL/OPG ratio at the same rate on all measurement days. ($p < 0.05$) RANKL value was found to be higher than OPG in all control sessions that measurement was carried out. Within the limits of this study, with reference to similar studies, immediate loading can be performed in patients with a single missing tooth in the anterior maxilla when appropriate conditions are met, but more long-term follow-up studies are needed on this subject.

Keywords: Immediate loading, Osseointegration, OPG, RANKL

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	v
ETİK BEYAN	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
İÇİNDEKİLER	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
ŞEKİLLER	xvi
TABLolar	xviii
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Dental İmplantların Tanımı ve Tarihçesi	1
1.2. Kemik Dokusu.....	3
1.2.1. Kemik Yıkımı ve Kalitesi ile İlgili Sınıflandırmalar	5
1.3. Osseointegrasyon	9
1.3.1. Osseointegrasyonun Safhaları	11
1.3.1.1. Osteofilik Faz.....	11
1.3.1.2. Osteokondüktif Faz.....	11
1.3.1.3. Osteoadaptif Faz	12
1.3.2. Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Faktörler	12
1.4. Dental İmplantlarda Başarı ve Başarı Kriterleri	19
1.5. Dişeti Oluğu Sıvısı.....	25
1.5.1. Peri-implant Oluk Sıvısı	27
1.5.2. Dişeti Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri.....	28
1.5.2.1. Dişeti Oluğu Yıkama Yöntemi	28
1.5.2.2. Kapiller Tüp Yöntemi (Mikropipetler).....	29
1.5.2.3. Kâğıt Strip Yöntemi.....	29
1.6. Oksidatif Stres	30
1.6.1. Kemik Metabolizması	31
1.6.1.1. RANK.....	33
1.6.1.2. RANKL	33
1.6.1.3. OPG.....	35
1.7. İmplant Yükleme Protokolleri	36

1.7.1. İmmEDIATE (Hemen) Yükleme Protokolü	38
1.7.2. Erken Yükleme Protokolü.....	40
1.7.3. Geç (Konvansiyonel) Yükleme Protokolü	41
1.8. İmmEDIATE Yükleme Protokolünü Etkileyen Faktörler	42
1.8.1. İmplantın Dizaynı ve Yüzey Özellikleri	42
1.8.2. İmplant Boyutları.....	43
1.8.3. İmplant-Dayanak Bağlantısı.....	43
1.8.4. Soket Morfolojisi	44
1.8.5. Kemik Kalitesi.....	44
1.8.6. Oklüzyon.....	45
1.9. İmplantın Primer Stabilitesi.....	46
2. GEREÇ VE YÖNTEM	47
2.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi.....	47
2.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	47
2.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	47
2.2. Klinik Uygulama Öncesi Hazırlıklar	48
2.3. Klinik Uygulama	49
2.4. Hasta Kontrol Fotoğrafları	52
2.5. İstatistiksel Analiz.....	58
3. BULGULAR.....	59
3.1. OPG Yükleme Gruplarının Günlere Göre Karşılaştırılması.....	59
3.2. RANKL Yükleme Gruplarının Günlere Göre Karşılaştırılması	61
3.4. Ölçüm Zamanlarına Göre Deney ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması	63
4. TARTIŞMA	65
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
6. KAYNAKÇA.....	79
EKLER.....	100
ÖZGEÇMİŞ.....	108

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	: santigrat derece
µm	: mikrometre
ADA	: american dental association
ALP	: Alkalen Fosfotaz
Cm	: santimetre
DOS	: Dişeti oluşu sıvısı
FHF-2	: fibroblast büyüme faktörü-2
GPx	: glutatyon peroksidaz
HA	: Hidroksiapatit
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IL-1β	: İnterlökin-1-beta
IL-7A	: İnterlökin- 7A
IL-8	: İnterlökin-8
IMZ	: Intramobile cylinder
ITI	: International Team for Implantology
KAT	: katalaz
M-CSF	: makrofaj koloni stimüle edici faktör
Mm	: milimetre
MMP	: Matriks metalloproteinaz
N/cm	: basınç birimi
NF-κB	: Nuclear Factor kappa B
NIH	: National Institutes of Health
NOS	: nitrik oksit sentaz
OCIF	: osteoklastogenezis inhibitör faktör

ODF	: osteoklast farklılaşma faktörü
OPG	: osteoprotegerin
OPGL	: osteoprotegerin ligand
OSİ	: oksidatif stres indeksi
PİOS	: Peri-implant oluk sıvısı
PTH	: paratiroid hormon
RANK	: reseptör aktivator nükleer kappa B
RANKL	: Nükleer kappa B-ligand
ROT	: Reaktif oksijen ürünleri
SLA	: Kumlanmış ve asitlenmiş yüzeyler
Sn	: saniye
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: total antioksidan seviyesi
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- Alfa
TOS	: total oksidan seviyesi
TPS	: Titanyum plazma sprey kaplama yüzey
TRANCE	: TNF etkileşimli aktivasyonla uyarılan sitokin

ŞEKİLLER

Şekil 1. Bilinen İlk İmplant Örneği M.Ö. 600 Tarihinde Honduras'ta Bulunan Alt Çeneye Deniz Kabuğundan Yapılarak İmplant Edilen Keser Dişler. (8).....	2
Şekil 2. Lekholm ve Zarb'ın Kemik Miktarını Esas Aldığı Sınıflama.....	6
Şekil 3. Lekholm ve Zarb'ın Kemik Kalitesini Baz Alarak Yaptığı Sınıflama (83).....	7
Şekil 4. Misch'in 1988 Yılında Yaptığı Kemik Sınıflandırması (85).....	7
Şekil 5. Cawood ve Howell'in 1988 Yılında Yaptığı Kemik Rezorpsiyonu Sınıflamasının Anterior Madibulada Gösterilmesi (90).....	8
Şekil 6. İmplant- Kemik Hitolojik Görüntüsü (22).....	10
Şekil 7. Kemik Metabolizmasındaki Etkileşimler (177).....	32
Şekil 8. Farklı Hücreler Tarafından Eksprese Edilen RANK, Öncü Osteoklast Hücreleri Üzerindeki RANK'a Bağlanarak Osteoklastogenezisin Gerçekleşmesine Neden Olur (A). RANKL'a Oranla OPG Miktarındaki Artış RANKL-RANK Bağlantısını Engeller ve Ortamdaki Osteoklastların Apoptozisine Öncülük Eder (B) (176).....	35
Şekil 9. Periopaper. (ORAFLOW, Smithtown, NY 11787).....	48
Şekil 10. İyileşme Başlığı ile Bekleyen Kontrol Grubu Hastaları.	49
Şekil 11. İmmEDIATE Yükleme Yapılan Hastalardan Ölçü Alınması İşlemi.....	49
Şekil 12. Geçici Restorasyon Hazırlanırken Hastanın İyileşme Başlığı ile Beklemesi	50
Şekil 13. Alınan Ölçüye Göre Vida Tutuculu Restorasyonun Hazırlanışı.	50
Şekil 14. Kontrol Seansında Periopaper ile Örnek Toplanması İşlemi.....	51
Şekil 15. Ameliyattan Sonraki 7. Gün Kontrol Röntgeni.....	52
Şekil 16. Hastanın Ameliyat Öncesi Fotoğrafı.	52
Şekil 17. Hastanın Ameliyat Sonrası 3. Gün Yükleme Öncesi Fotoğrafı.	53
Şekil 18. Yüklemenin Yapıldığı, Ameliyattan Sonraki 3. Gün.	53
Şekil 19. Yükleme Sonrası 7. Gün.	53
Şekil 20. Yükleme Sonrası 15. Gün.	54

Şekil 21. Yükleme Sonrası 30. Gün.....	54
Şekil 22. İmplant Tedavisi Öncesi Başlangıç Fotoğrafi.....	55
Şekil 23. İmmediat Yüklemenin Yapıldığı Gün.....	55
Şekil 24. İmmediat Yükleme Sonrası 7. Gün.....	55
Resim 25. İmmediat Yükleme Sonrası 15. Gün.....	56
Şekil 26. İmmediat Yükleme Sonrası 30. Gün.....	56
Şekil 27. İmmediat Yükleme Sonrası 60. Gün.....	56
Şekil 28. Daimi Restorasyon İçin Ölçü Alınması, Ameliyattan Sonraki 95. Gün.....	57
Şekil 29. Daimi Restorasyonun Tamamlanması.....	57
Şekil 30.OPG Erken Yükleme ve Geç Yükleme Gruplarının Karşılaştırılması.....	60
Şekil 31. OPG Erken Yükleme ve Geç Yükleme Gruplarının Günler Arasındaki İlişkisi.....	60
Şekil 32. RANKL Erken Yükleme ve Geç Yükleme Gruplarının Karşılaştırılması....	62
Şekil 33. RANKL Erken Yükleme ve Geç Yükleme Gruplarının Günler Arasındaki İlişkisi.....	63

TABLULAR

Tablo 1. Harvard Konsensus Kriterleri.	20
Tablo 2. OPG bulguları ile İlgili Gün (X) ve Grupların Ortak Etkisinin İncelenmesi.	59
Tablo 3. RANKL Bulguları ile İlgili Gün (R) ve Grupların Ortak Etkisinin İncelenmesi.	61
Tablo 4. Ölçüm Zamanları Farkına Göre Deney ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması	63

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Dental İmplantların Tanımı ve Tarihçesi

İmplant kelimesi; Latince 'in=içerisine' ve 'planto= yerleştirme' anlamındaki sözcüklerin birleşmesi ile ortaya çıkmıştır. İnsan bedenindeki eksik bölümü tamamlamak amacıyla doku içerisine yerleştirilen yapay parçalara verilen isimdir. İmplantın canlı doku içerisine yerleştirme işlemine implantasyon denmektedir. (2)

Genel olarak implantlar, kaybolan fonksiyonunu yeniden yerine konabilmesi için canlı dokular içerisine yerleştirilen organik ya da inorganik maddelerdir. (7) Dental implantlar mevcut olmayan diş veya dişlerin fonksiyon ve estetiğini sağlamak amacıyla çene kemiği içerisine veya oral mukozaya yerleştirilen ve çiğneme fonksiyonunu gerçekleştirmek için protezlere destek oluşturan yapılardır. (3)

İnsan, yüzyıllar boyunca meydana getirdiği icatlarda, bilimsel çalışmalarda, doğayı örnek almış onu taklit ederek doğala en yakın sonuçları elde etmeye çalışmıştır. İnsanların doğayı örnek almasındaki en büyük sebeplerden biri doğal koşulların kendilerine en üst düzey yarar sağlamasıdır. Diş hekimliği gelişiminde de aynı yaklaşım izlenmiştir. İnsanların doğayı taklit etmesinden yola çıkılarak ağız içerisindeki eksik dişlerin tamamlanması amacı ile implantoloji ortaya çıkmıştır. (1)

Kaybedilen dişlerin yerine konması işlemi insanlık tarihinde M.Ö. 600'lü yıllara kadar dayanmaktadır. Antik çağlarda tahta, taş, hayvan dişleri ve deniz kabuklarına insan dişine uygun form verilip kaybedilen dişin yerine konularak dental implantlarla ilgili ilk çalışmaların yapıldığı kanıtlanmaktadır. Bulunan kafatasında eksik olan anterior keser dişlerin yerine deniz kabukları yerleştirildiği gözlemlenmiş ve bu kalıntıların M.Ö. 600 yıllarına ait olduğu düşünülmüştür. (4,5) (Şekil 1). Ülkemizde dental implantlara ait en eski veriler, İzmir yakınlarında yapılan kazı çalışmalarında bulunan ve M.Ö. 500'lü yıllara ait olduğu düşünülen çene kemiğinde kanin formu verilmiş bir taş parçasıdır. (10)



Şekil 1. Bilinen İlk İmplant Örneği M.Ö. 600 Tarihinde Honduras'ta Bulunan Alt Çeneye Deniz Kabuğundan Yapılarak İmplant Edilen Keser Dişler. (8)

Diş transplantasyonu, replantasyonu ve cerrahi işlemlerin 1680'lerin sonunda başladığı rapor edilmiştir. Fransız diş hekimi Maggiolo J. altın alaşımından yaptığı tüp ve üstüne yaptığı porselen kuronu 'Le Manuel de l'Art du Dentiste (1809) adlı kitabında tanıtmıştır. (13) Chapin A.Harris ve ark. kemik içi implantları yapay soketlerde denemişler ve kurşun ile kaplanmış kök formunda platin yapıdaki postları implante ederek yan dişlere geçici olarak splintlemişlerdir. Harris A., oluşması beklenen yeni kemik dokuya tutuculuğun artması için implantın ucunu pürüzlendirmiştir. (14)

1950 yıllarının başlarında Scholl, kök formunda ve pürüzlendirilmiş porselen bir implant yapmıştır. Pürüzlendirme işlemi ile retansiyonun artırılması hedeflenmiştir. Yapay porselen implant bir sene sonra kontrol edilerek iyi bir stabilite gösterdiği görülmüştür. Geçen sürede implant üzeri kuron yandaki dişlere splintlenmiş ve bir yıl sonunda implant üstü kuronun yandaki dişlere splinte edilmesi gerektiğinin önemi üzerinde durulmuştur. (15)

1950 yılında Lew, Bausch ve Berman tarafından subperiostal implantlar tasarlanmıştır. 1951 yılında İmplant Protez Akademisi kurumuş ve günümüzdeki adı Amerikan İmplant Diş Hekimliği Akademisi olmuştur. (16) 1967 yılında Linkow, maksilla ve mandibulaya yerleştirilen iki tip blade implantı tanıtmıştır. Blade implantlar günümüzde kemik içi implantlar olarak kabul edilmektedir. (15)

Modern diş hekimliğinde bilimsel çalışmaların başlangıcı 1960 yıllarında Branemark ve Schroeder'in saf titanyum implantlar ile yaptıkları çalışmalar olarak kabul edilmektedir. (6) Branemark ve arkadaşlarının çalışmaları, dental

implantolojide uzun süreli, bilimsel ve klinik araştırmalar için çok önemli olmuştur. (12) 1965 yılında Branemark, saf titanyum implantı hastasına uygulamıştır. Mandibulaya dört impant yerleştirilip altı ay beklenmiştir. Bu implantların altı ay sonundaki kontrolde kemiğe entegre olduğu gözlemlenmiştir. (16)

1970'lerde Branemark ankiloz ifadesi yerine, ışık mikroskobu ile yaptığı çalışma sonucu, titanyum implant ve kemik doku arasındaki uyumu gözlemleyerek osseointegrasyon terimini açıklamıştır. (9). 1980'lerde osseointegrasyon kavramı diş hekimliğinde kısmi ve total dişsizliğin tedavisinde en önemli etkenlerden biri olmuştur. (12)

1970'lerin sonunda Dr. Krisch, IMZ (Intramobile cylinder) implant sistemini tanıtımış ve 1980'li yıllarda IMZ implant sistemi birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. 1982 yılında Toronto'da yapılan konferansta İmplant Başarı Kriterleri ilk defa kıvaluzda toparlanmıştır. 1985 yılında Straumann şirketi ITI (International Team for Implantology) implant sistemini tanıtımıştır. (16)

2002 yılında ADA (American Dental Association) bir araştırma yaparak dental implantların kullanım sıklığının arttığını ve dünya üzerinde büyük ölçüde kabul edildiğini göstermiştir. 2006 yılında Blaschkeet, zirkonyadan yapılan implantları titanyum implnatlara alternatif olarak göstermiştir. Günümüzde yapılan implantların üretiminde sonlu elemanlar analizi, bilgisayar destekli tasarımlar ve bilgisayar destekli üretim teknolojisinden yararlanılmaktadır. (15)

1.2. Kemik Dokusu

Kemik, inorganik maddelerin mineralizasyonu sonucu oluşan rijid bir bağ dokusudur ve insan iskeletine destek sağlamaktadır. (78) Ağırlık olarak % 67 oranında hidroksiapatit kristallerinin meydana getirdiği inorganik maddelerden ve %33 oranında organik matriksten oluşmaktadır. Organik matriksin % 86'sı tip 1 kollajen içermekte ve bu kollajenler kemiğe elastik özelliğini vermektedirler.

Kemik yapısı vücudun metabolik durumundan direk olarak etkilenmektedir. Değişen kalsiyum seviyelerinde ve sistemik hastalık varlığında kemiğin yapısal bütünlüğü değişebilmektedir. (79) İlerleyen yaşla birlikte sistemik hastalıklar varlığında kemiğin normal döngüsünde değişiklikler meydana gelir ve bu

değişiklikler yanlış kemik iyileşmesine sebep olarak osseointegrasyonda başarısızlığa ve daha sonra da implant kaybına sebep olabilir. (80)

Kemiğin hücre dışı matriksine osteoid adı verilmekte ve bu matriks yapı osteoblastlar tarafından yapılmaktadır. Bu osteoid yapı periost ve endosteumun en iç tabakasını oluşturmaktadır. Osteoblastlar, mezenkim dokulardan gelişerek kemik rezorpsiyonu ve kalsifikasyonunda görev almaktadırlar. Osteoblastlar sadece kemik yapımından sorumlu hücrelerdir bunun haricinde bölünme ve fonksiyon özellikleri yoktur. Ayrıca osteoblastlar hücre dışındaki matriksin mineralizasyonunu sağlamakla görevlidir. Kemik oluşumu devam ederken osteoblastlar hücre dışı matrikse gömülür ve osteosit adını alırlar. Osteositlerin miktarındaki artış ile kemik oluşum hızı birbirine paralellik göstermektedir. (74) Bu hücreler kemiğin canlılığını devam ettirirler ve 45 derece üzeri sıcaklığa bir dakikadan daha uzun bir süre maruz kalırlarsa ölürlür. (21)

Osteoklastlar kaynağını kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerden alan ve hücre dışı matriksi dekalsifiye ederek kemiğin organik bölümünü rezorbe eden hücre grubudurlar. Kemik rezorpsiyonu ile osteoklast hücrelerindeki artış birbirine paralellik göstermektedir. (21) Kemiğin yeniden şekillenmesi(remodelling) sürecinde kemik osteoblastlar tarafından yapılırken osteoklastlar tarafından yıkılmaktadır ve bu süreç hayat boyu devam eder. (75)

Kemik dokusu, farklı dokuya sahip ve farklı mekanik özellikler gösteren iki tabadakan oluşmaktadır.

- **Kompakt kemik dokusu:** Kortikal kemik olarak da adlandırılır ve mekanik destek sağlar. Kortikal kemikte sıkı bir fibriler yapı izlenir ve uzun kemiklerin gövdelerinde, epifiz alanlarında ve yassı kemiklerin dış yüzeylerinde gözlenir. (76) Kompakt kemik dokusu içerisinde birbirlerine paralel uzanan Havers kanalları bulunmaktadır. Kemiğin dış yüzeyinde ise oblik yönde uzanan ve Havers kanallarını birbirine bağlayan Volkmann kanalları bulunmaktadır. Kompakt kemik dokusu içerisinde bu kanallar haricinde asıl kompakt kemik dokusunu oluşturan ve birbirlerine paralel yönde seyreden lameller bulunur. Lameller kemik; yük taşıyabilen, oluşumu çok yavaş olan ve lamellar kemik

tabakalarından oluşan bir kemik türüdür. (77) Kortikal kemik trabeküler kemiğe oranla 10-20 kat daha serttir ve elastisite modülü yüksektir. (78)

- **Spongiyoz kemik dokusu:** Trabeküler kemik olarak da adlandırılır. Kemik trabeküllerinde oluşmuş sünger yapıdaki kemik dokusudur ve merkezde yer almaktadır. Spongiyoz kemik dokusu içerisinde Havers ve Volkmann kanallar çok nadir olarak görülmektedir. Yüzde 70 oranında yumuşak bağ dokudan oluşmakta ve düzensiz kemik iliği şeklinde görülmektedir. Bu düzensiz kemik trabekülleri arasında kemik iliği bulunmakta ve kemik dokusunun beslenmesi bu kemik iliğindeki damarlar ile gerçekleşmektedir. (78)

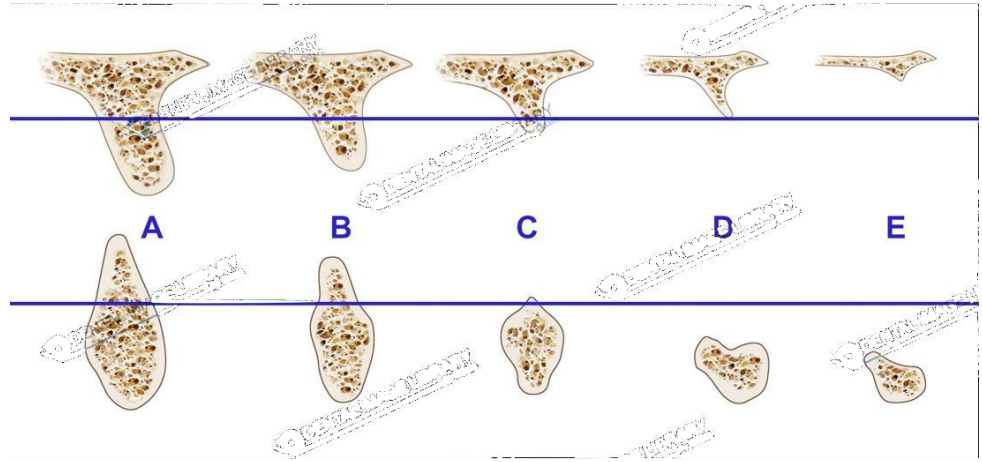
Dental iskeletin temel yapısı bazal kemik tarafından oluşturulmakta ve ilgili kas bağlantılarının birçoğunu içermektedir. Diş tomurcuklarını çevreleyen Hertwig epitel kılıfının oluşumu ile alveolar kemik oluşumu başlar. Alveolar kemik maksilla ve mandibuladan farklılaşarak oluşur ve yapısında spongiyoz, kortikal ve bazal kemik bulunmaktadır. (78) Diş ve alveolar kemik arasındaki ilişki hayat boyu devam ederken süt veya daimi dişler eksik olduğunda alveolar kemik oluşmaz. Alveolar kemik, organik ve inorganik yapıdan oluşur ve alveolar kemiğin yeniden şekillenmesi hayat boyu devam eder. Ancak diş kaybedildiği zaman kemikteki uyarılma azalır ve rezorpsiyon başlar. Diş kaybından sonraki birinci yılda kemik genişliği %25 oranında azalırken yükseklikte yaklaşık 4mm azalma gözlenir. (81)

1.2.1. Kemik Yıkımı ve Kalitesi ile İlgili Sınıflandırmalar

Mevcut kemik miktarı implant planlamaları ve osseointegrasyon için önemli bir kriterdir. Kemik miktarı genişlik, uzunluk ve yükseklik olarak belirlenirken iç yapısı kalite veya yoğunluk olarak tanımlanmaktadır. (81)

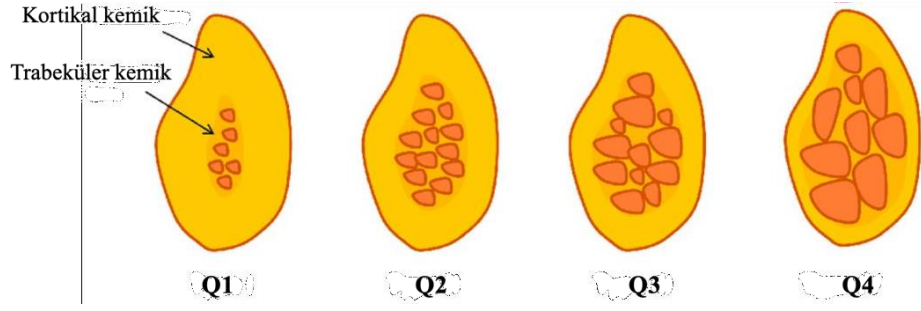
Günümüzde kemiğin kalitesini ve şeklini belirleyen birçok sınıflama olmasına rağmen bu sınıflamalar içerisinde en sık Lekholm ve Zarb'ın 1985 yılında yaptığı sınıflama ile 1988 yılında Misch'in yaptığı sınıflama kullanılmaktadır.

- Lekholm ve Zarb'ın kemik miktarını baz alarak yaptığı sınıflama (82)
- A. Alveolar kemikte rezorpsiyon bulunmamaktadır.
- B. Orta seviyede kemik rezorpsiyonu bulunmaktadır
- C. İleri derece kemik rezorpsiyonu olup, sadece bazal kemik bulunmaktadır.
- D. Bazal kemikte rezorpsiyon başlangıcı bulunmaktadır
- E. Bazal kemikte ileri derecede kemik rezorpsiyonu bulunmaktadır.



Şekil 2. Lekholm ve Zarb'ın Kemik Miktarını Esas Aldığı Sınıflama.

- Lekholm ve Zarb'ın kemik kalitesini baz alarak yaptığı sınıflama (82)
- Q1. Homojen kortikal kemik bulunmaktadır
- Q2. Yoğun trabeküler kemiği kalın kortikal kemik çevreler.
- Q3. Yoğun trabeküler kemiği ince kortikal kemik çevreler
- Q4. Düşük yoğunluktaki trabeküler kemiği ince kortikal kemik çevreler



Şekil 3. Lekholm ve Zarb'ın Kemik Kalitesini Baz Alarak Yaptığı Sınıflama (83).

- Misch'in 1988 yılında yaptığı kemik sınıflaması (84)

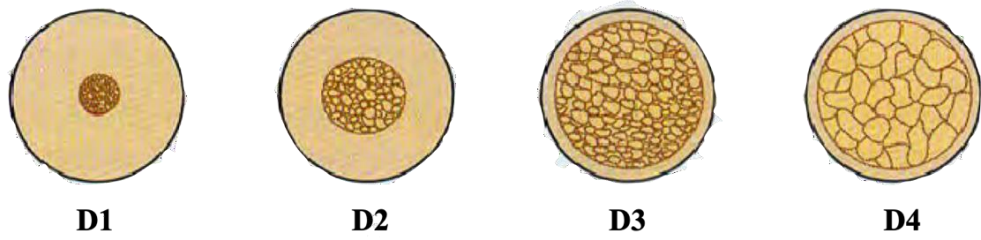
D1 Kemik. Yoğun kompakt kemikten oluşur. Mineralizasyonu yüksektir. Daha sık atrofik anterior mandibulada gözlenmektedir.

D2 Kemik. Yoğun trabeküler kemik kalın ve yoğun kortikal kemik ile çevrilidir. Anterior maksilla ile anterior ve posterior mandibulada gözlenmektedir.

D3 Kemik. İnce trabeküler kemik ince kortikal kemik ile çevrilidir. Posterior mandibula ile anterior ve posterior maksillada gözlenmektedir.

D4 Kemik. Düşük yoğunluklu ince trabeküler kemik ve ince poröz kortikal kemikten oluşmaktadır. Genellikle posterior maksillada gözlenmektedir.

D5 Kemik. Gelişmemiş, mineralizasyonunu tamamlamamış olan kemiktir. Kortikal kemik tabakası yoktur ve yumuşak yapıdadır.



Şekil 4. Misch'in 1988 Yılında Yaptığı Kemik Sınıflandırması (85).

- Kent ve arkadaşlarının 1983 yılında çene kemiği rezorpsiyonu ile ilgili yaptığı sınıflandırma (88)

Sınıf I. Alveol kreti yeterli yüksekliğe sahip olmasına rağmen yeterli genişlikte değildir.

Sınıf II. Alveol kreti yeterli genişlik ve yüksekliğe sahip değildir.

Sınıf III. Alveol krette bazal kemik sınırına kadar rezorpsiyon olmuştur

Sınıf IV. Bazal kemik çok incelmıştır ve düz bir alt çene veya üst çene gözlemlenir.

İmplantların ağız içerisindeki varlığını sağlıklı bir şekilde uzun yıllar devam ettirebilmesi için kemik kalitesi ve kantitesi oldukça önemlidir. Uzun ve kısa dönem implant başarıları değerlendirildiğinde yapılan çalışmalar düşük yoğunluklu kemiklerde implant kayıplarının daha fazla olduğunu göstermektedir. (86) Yapılan çalışmalar düşük yoğunluklu kemiklerde stres konsantrasyonunu yüksek yoğunluklu kemiklere oranla daha fazla olduğunu göstermektedir. (87)

- Cawood ve Howell'in alveolar kemikteki rezorpsiyona bağlı 1988 yılında yaptığı sınıflama (89)

Sınıf I. Dişli kret

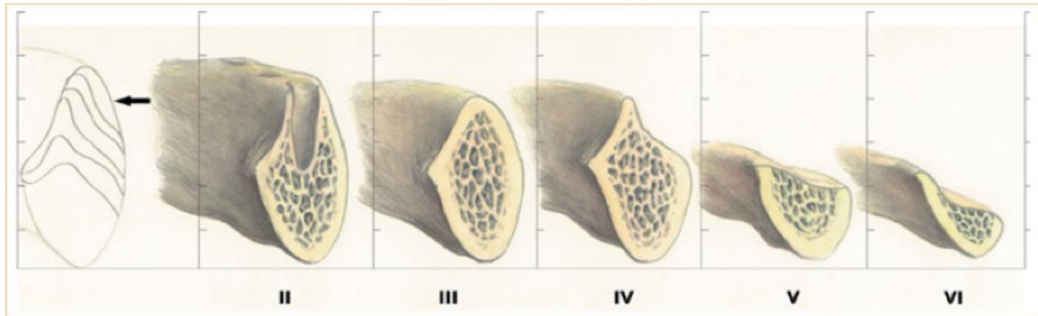
Sınıf II. Diş çekimi yapıldıktan hemen sonraki kret

Sınıf III. Yeterli yükseklik ve genişliğe sahip yuvarlak kret

Sınıf IV. Yeterli yüksekliğe sahip ancak genişliği yetersiz olan bıçak sırtı kret

Sınıf V. Yüksekliği ve genişliği yetersiz düz kret

Sınıf VI. Bazal kemik kaybı içeren negatif kret



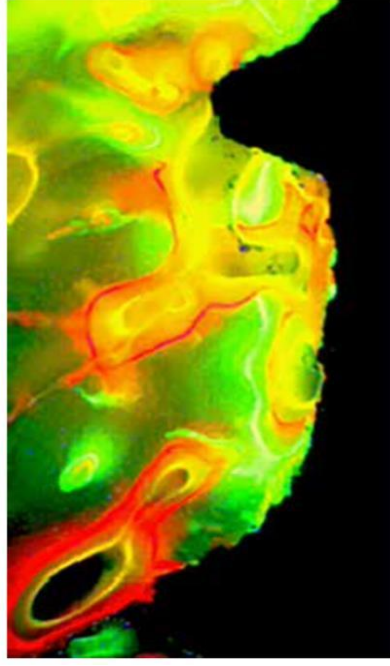
Şekil 5. Cawood ve Howell'in 1988 Yılında Yaptığı Kemik Rezorpsiyonu Sınıflamasının Anterior Madibulada Gösterilmesi (90).

Diş çekiminden sonra kemik kaybı miktarı ve şekli her iki çenede de farklı yönlerde ve miktarlarda seyretmektedir. Mandibuladanın posterior kısmında kemik kaybı daha çok vertikal yönde olurken anteriorunda horizontal ve vertikal yönde kemik kaybı olmaktadır. Maksillanın tamamında ise vertikal yönde kemik kaybı daha yavaş ilerlerken, horizontal yönde kemik kaybı daha hızlı gerçekleşmektedir. Alveolar kemik rezorpsiyonu en hızlı çekimden sonraki ilk altı ay içerisinde gerçekleşmektedir. Daha sonraki yıllarda % 0.5 -1'lik bir oranla rezorpsiyon devam etmektedir. Ashman yaptığı çalışma sonucunda çekimden sonraki ilk üç sene içerisinde kemikte % 40-60 oranında uzunluk ve genişlik kaybı olduğunu göstermiştir. (91) Çiğneme kuvvetleri etkisi ile mandibula maksillaya göre daha çok yüke maruz kalmaktadır. Bu nedenle Mandibulada gerçekleşen rezorpsiyon hızı maksillaya göre 4 kat daha fazladır. (92)

1.3. Osseointegrasyon

Osseointegrasyon, Yunanca 'osteon=kemik' ve Latince 'integrate=integrasyon' kelimelerinin birleşiminden oluşmuştur. İlk kez tavşan tibiaları üzerinde yapılan çalışmada revaskülarizasyon incelenirken rastlantısal olarak ortaya çıkmıştır. (23) Kemik ve titanyum yüzey arasındaki sıkı ilişki fark edilerek bu olaya osseointegrasyon adı verilmiştir, daha sonraki çalışmalarda köpek çenelerine titanyum implantlar yerleştirilerek beklenmiş ve kontrol seanslarında titanyumun kemikle osseointegre olduğu gösterilmiştir. (19) Osseointegrasyonun uluslararası kabul edilmesi ise 1982 yılında Torontoda yapılan bir kongrede gerçekleşmiştir. (24)

Osseointegrasyon; implant yüzeyinin kemikle olan ilişkisini tarif etmek için kullanılır. Osseointegrasyon ilk olarak 1969 yılında Branemark ve arkadaşları tarafından yaşayan kemik dokusu ile fonksiyonel olarak yüklenen titanyum implant yüzeyi arasında ışık mikroskobu düzeyinde aralarında yumuşak doku olmaksızın direk temas olarak tanımlanmıştır. (17) Branemark ve arkadaşları daha sonra osseointegrasyon kavramını 'canlı kemik dokusu ve yükleme altındaki implant yüzeyi arasındaki direkt yapısal ve işlevsel bağlantı' olarak tanımlamışlardır. (18,19) Resim 6'da implant-kemik bağlantısının histolojik görüntüsü ve implant çevresindeki kemik oluşumu gösterilmiştir.



Şekil 6. İmplant- Kemik Hitolojik Görüntüsü (22).

Osseointegrasyon biyolojik bir olay olup implant stabilitesi ve retansiyonu için şarttır. (20) Osseointegrasyon, proteze gelen yükü karşılayacak ideal kemik-implant bağlantısı sağlamaktadır. Osseointegrasyonun başarılı olabilmesi için bazı kurallar vardır. Bunlardan en önemlisi canlı kemiğin korunmasıdır. Bunun için implant cerrahisi sırasında nekroz veya enflamatuvar doku oluşturulmaması gerekir. Ayrıca kemik-implant arasındaki mesafe 10 mm'den az olmalı ve implantın yerleştirildiği bölgede fibröz doku bulunmamalıdır. (21)

Osseointegrasyon zamana bağlı bir kavramdır. Albrektsson ve Johansson'ın çalışmaları sonucunda; implant yerleştirildikten birkaç hafta sonra osseointegrasyon gerçekleştiğine dair yeterli veriler bulunamamışken, cerrahi işlemten birkaç ay sonra yüksek orada implant-kemik bağlantısı gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar, osseointegrasyonun zamanla artan biyolojik bir süreç olduğunu göstermiştir. (25)

İmplantın çevresindeki iyileşme süreci ve normal kemik kırıklarının iyileşme süreçleri birbirine çok benzerdir ancak aralarındaki temel fark osseointegrasyonda kemik-kemik bağlantısı değil, yabancı bir madde olan implant- kemik bağlantısı vardır. Bu nedenle osseointegrasyonun sağlanmasında implant materyali önemli rol oynar. (26,27,28)

1.3.1. Osseointegrasyonun Safhaları

Osseointegrasyon süreci kırık iyileşme sürecine benzerdir ve biyolojik olarak osteofilik, osteokondüktif ve osteoadaptif olarak üç aşamadan oluşmaktadır. Birbirleriyle bağlantılı olan bu aşamalar doku iyileşmesi, doku tamiri ve dokunun yeniden şekillenmesi şeklinde de adlandırılabilir. (29)

1.3.1.1. Osteofilik Faz

İmplantın kemikle ilk teması ile implant çevresinde kanama gerçekleşir. İmplant yüzeyine trombositler temas ederek hücre içi granüller serbest kalır ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. İmplant yerleşiminin yarattığı travma ve mekanik ısıyla beraber bir stimülasyon başlamaktadır. Bu stimülasyon süreci sonunda BMP ve prostogladin gibi birçok sitokin salgılanmaktadır. Bu sitokinler tamir ve yeniden şekillenme için uyarı vermektedirler. İyileşme sürecinde osteofilik fazda baskın olan hücre grubu nötrofillerdir ve bu hücre grubunun asıl görevi zarar gören dokuları yapılarında bulunan elastaz, kollajenaz gibi yıkıcı enzimler aracılığı ile fagosite etmektir. Fibröz doku ve fagositleri içeren dokunun oluştuğu bu faz cerrahi işlemlerden sonraki bir ile üç gün arasında en yoğunudur. (29,30)

1.3.1.2. Osteokondüktif Faz

Bu fazda sürece hâkim olan hücre grupları makrofajlardır. (29) Bu fazda yara bölgesinde revaskülarizasyon görülür ve oluşan düzensiz doku osteoblast ve fibroblastlara dönüşen mezenkimal hücrelerden oluşan bir yapı halini alır. Bölgedeki mezenkimal hücreler büyüme faktörleri etkisi ile osteoblastlara, kondroblastlara dönüşür ve osteoid madde oluşumu başlar. Bu yapı implant yüzeyindeki osteoblastları da içermekle birlikte zamanla ‘woven bone’ yani örgü kemik isimli yapıya dönüşmektedir. Osteoblastlar tarafından üretilen osteojenik lifler yeni kemik oluşumu stimüle eder ve implant kemik ara yüzeyinde fibröz bir doku oluşumu başlatır ve yeni kemik matriksi oluşmaya başlar. Cerrahi işlemin hemen sonrasında başlayan bu süreç 4-6 hafta devam etmektedir. (12, 30)

1.3.1.3. Osteoadaptif Faz

Bu fazda osteogenez süreci devam etmekte olup farklılaşan osteoblastlar matris mineralizasyonuna katkı sağlamaktadırlar. Zamanla rezorbe olan örgü kemik yerini daha iyi mineralize olmuş lamellar kemiğe bırakır. Lamellar kemik örgü kemiğe göre daha az sayıda hücre içermektedir.

Olgunlaşan kemik dokusu ile implant arasında çok güçlü bir bağ oluşur ve implant yerleşiminden sonraki 4. ayda dengeli bir remodeling elde edilir. İmplant bundan sonra gelen yüklere karşı direnç sağlar. Dördüncü ayda büyük oranda mineralize olan kemik dokusu 52. hafta sonunda tamamen mineralize olur.

İmplant kemik arayüzeyinde yeterli kemiğin oluşabilmesi için gerekli süre her bölgede aynı değildir. Bu süre bölgedeki kemik kalitesine ve miktarına bağlı olarak değişebilmektedir. (12,30)

Osseointegre olan implantın çevresinde oluşan kemik dokusu çiğneme kuvvetlerinin yönü, büyüklüğü ve kuvvetine bağlı olarak biyolojik bir yanıt oluşturur. İmplantta etki eden kuvvetlerde değişiklik olmadığı takdirde 18 ay sonra remodeling süreci bir dengeye ulaşır. (31,32)

1.3.2. Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Faktörler

İmplantın retansiyonunu ve stabilitesini artırmak ve ağız içerisinde sağlıklı bir şekilde fonksiyon göstermesi için osseointegrasyonun elde edilmesi şarttır. Albrektsson ve ark. osseointegrasyonun sağlanabilmesi için gerekli faktörleri belirlemiştir. (19)

A. Lokal Faktörler

- Kemik yoğunluğu ve kalitesi
- İmplant materyalinin biyouyumluluğu
- İmplantın dizaynı
- İmplantın yüzey özellikleri
- Cerrahi teknik
- Yükleme koşulları

B. Sistemik Faktörler

- Sistemik hastalıklar ve lokal risk faktörleri

Kemik Yoğunluğu ve Kalitesi:

Osseointegrasyonun başarısında implant yerleştirilecek kemiğin miktarı ve kalitesi önemli rol oynamaktadır. Kortikal kemiğin dayanıklılığı ve yük taşıma kapasitesi spongiyoz kemiğe göre daha fazladır. Bu nedenle implant yapılacak alanda primer stabilitenin sağlanabilmesi için kortikal kemiğin fazla olması tercih edilir. Kullanılacak implantın şekli, uygulanan cerrahi teknik, protezlerin yükleme şekli gibi faktörler için kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi çok önemlidir. (33)

Kemik yoğunluğunun belirlenmesinde farklı araştırmacılar tarafından birçok sınıflandırma yapılmıştır. Lekholm ve Zarb'ın implant cerrahisi sırasında oluşan dirence göre kortikal ve spongiyoz kemik kalitesini dikkate alarak yaptıkları çalışma günümüzde en çok tercih edilen sınıflandırmalardan biridir.

- Tip I Kemik: Yüksek oranda mineralize olmuş yoğun kortikal kemikten oluşmaktadır ve atrofik, dişsiz alt çenede anterior bölgede görülmektedir.
- Tip II Kemik: Kalın kompakt ve süngerimsi kemikten oluşan kemik tipidir. Üst çene palatinal bölge, alt çene anterior ve posterior bölgelerde görülmektedir.
- Tip III Kemik: Yoğun trabeküler kemik ve onu çevreleyen ince kompakt kemikten oluşmaktadır. Üst çene anterior ve posterior bölgelerde görülmektedir.
- Tip IV Kemik: Düşük yoğunluktaki trabeküler kemiğin etrafında ince kompakt kemik katmanı ile çevrelenen kemikten oluşmaktadır. Üst çene posterior bölgede görülmektedir. (34)

İmplant Materyalinin Biyouyumluluğu:

Biyouyumluluk, bir materyalin vücut ile uyumu olarak tanımlanabilir. (35) Gerekli osseointegrasyonun sağlanabilmesi için kullanılan implantın çevre dokular ile uyum içinde olması, yeni kemik oluşumuna ve remodelasyona olanak sağlaması gerekmektedir. Materyalin biyouyumluluğu, osseointegrasyon sırasında kemik ile

implant ara yüzeyinde fibröz doku oluşmadan direk olarak implant-kemik bağlantısının sağlanmasında çok önemlidir. (38)

Klinik olarak uygulanan implantların başarısında biyouyumluluk, korozyona direnç, kolay üretilebilirlik ve fiziksel özellikler çok önemlidir. (39) Günümüze kadar dental implant materyali olarak tantalyum, niobiyum, seramik ve titanyum alaşımları gibi farklı bir çok malzemenin kullanımı ve uygulanabilirliği üzerine çalışmalar yapılmıştır. (40,41,42) Ancak kullanılan bazı materyallerin yeterli başarılı sonucu vermemesi ve istenen osseointegrasyonu sağlayamamaları sebebi ile günümüzde tercih edilmemektedirler. Örnek olarak, Alüminyum oksit yapıdaki implantlarda uzun dönemde metal yorgunluğuna bağlı kırılmalar ortaya çıkmış ve piyasadan kaldırılmışlardır. (39)

Yapılan güncel çalışmalar ile titanyumun doku uyumu, yüksek elastisite modülü, antibakteriyel özelliği, kolay şekillendirilebilmesi ve korozyona karşı dirençli olması sebebi ile dental implant olarak kullanılabilir en ideal materyal olduğu belirtilmiştir. (36,37) Branemark kullandığı ilk implantları saf titanyumdan üretmiştir. Günümüzde dental implantlar titanyum alaşımlarının farklı tiplerinden üretilmektedirler. (38)

İmplantın dizaynı:

İmplant tasarımları yapılırken temel amaç implant ve kemik temasındaki yüzey alanını arttırarak temas alanında oluşan stresleri azalmaktadır. Kullanılan implantın dizaynı primer stabilitede, implant-kemik arasındaki yüzey alanında ve osseointegrasyonda etkilidir. (43)

Siegele ve ark. yaptıkları çalışmalarda implant dizaynının çevre kemik dokusu üzerindeki stres dağılımını araştırmış ve konik, basamaklı tip implantların, silindirik ve yivli implantlara oranla daha fazla stres oluşturduklarını açıklamışlardır. (45)

İdeal implant dizaynı üzerine yapılan çalışmalar sonucunda vida tipi, silindirik veya yivli implantların diğer implantlara göre daha çok kemik teması sağlayabildikleri ve bu nedenle daha iyi bir osseointegrasyon sağlayabildikleri görülmüştür. (44)

İmplantın Yüzey Özellikleri:

İmplantın yüzey özellikleri osseointegrasyona oldukça fazla etki etmektedir. Misch yaptığı çalışmalarda implant-kemik ara yüzü oluşurken dört ana faz meydana geldiğini belirtmiştir. Bunlar, cerrahi entegrasyon, iyileşme süreci, erken yükleme dönemi ve geç yükleme dönemidir. (46) İmplantın yüzey özellikleri ve dizaynı dört ana fazı tamamen etkileyen en önemli parametrelerdendir. Özellikle geç yükleme yapılan implantlar yerleştirildikten sonra iyileşme döneminde en etkili parametre implantın yüzey özelliğidir. Pürüzlü yüzeyler implant-kemik temas alanını artırmaktadır. (47)

Osseointegrasyonun sağlanmasında implant yüzeyinin içeriği, pürüzlülük derecesi ve hidrofilik özellikleri önemli rol oynamaktadır. (39) İmplant yüzeyinde biyomoleküllerin bağlanarak mineralizasyon oluşturması ile biyolojik olaylar meydana gelir ve implant çevresindeki osseointegrasyona etki etmeye başlarlar. Bu nedenle implant materyali ile kemik arasında meydana gelen biyolojik ve kimyasal olaylarda implant yüzeyinin özellikleri önemli rol oynamaktadır. (48) İmplant ve kemik arasındaki temas yüzeyini artırmak ve osseointegrasyonu daha hızlı gerçekleştirmek için implant yüzeyleri farklı yöntemler ile pürüzlendirilmektedir.

Hidroksiapatit Kaplı Yüzeyler (HA), farklı implant sistemlerinde yüzey pürüzlendirmek için 1980 yılından itibaren kullanılmaktadırlar. İmplant ve kemik arasındaki yüzey alanını artırarak kemik iyileşmesini hızlandırmaktadırlar. Hidroksiapatit molekülünün osteokondüktif etkisinden yararlanılarak implant yüzeyi; daldırma, kaplama, elektroferik depozisyon gibi yöntemlerle hidroksiapatit ile kaplanarak kemik kalitesi düşük alanlarda implantın stabilitesini artırmak amacıyla uygulamaya konulmuştur. (49) Ancak yapılan çalışmalarla titanyum yüzeyine yapılan bu hidroksiapatit kaplamaların zamanla yüzeyden ayrıldığı ve implant yüzeyinde kırıklara neden olduğu belirtilmiştir. (50)

Titanyum plazma sprey kaplama (TPS), günümüzde en çok kullanılan implant yüzey pürüzlendirme işlemlerindedir. TPS yüzey, titanyum partiküllerinin plazma alevi ile yüksek ısıda ve yüksek hızda termal püskürtmeyle kaplanması ile elde edilmektedir. TPS yapılan implantlarda yüzey alanı yaklaşık olarak 6-10 kat

artırılmaktadır. (51) Yapılan çalışmalarla pürüzlü yüzeylerin ıslanabilirliğinin cilalı yüzeye oranla daha fazla olduğu ve pürüzlü yüzeylerde implant- kemik bağlantısının daha kuvvetli olduğu belirtilmiştir. (52)

Kumlanmış ve asitlenmiş yüzseyleyler (SLA), in vivo olarak test edilerek ilk olarak 1990 yılında geliştirilmiştir. SLA yüzeyli implantlar, titanyum yüzeyin büyük partiküllü kumlama işlemi ile pürüzlendirilip, ardından asit uygulanması ile elde edilmektedir. Bu yapılan işlemler sonucunda implantın yüzey alanı yaklaşık olarak %50-%60 oranında artmaktadır. (53) SLA yüzeyli implantlarda titanyum plazma sprey yüzeyli implantlardaki gibi bir yüzey kaplama işlemi yoktur. Yapılan çalışmalarla SLA yüzeyin kemik hücre farklılaşmasını ve protein üretimini uyardığı gösterilmiştir. (54)

Martin ve ark. yaptıkları çalışmalarla yüzey pürüzlülüğünün osteoblast hücrelerinin protein sentezini etkilediğini göstermişlerdir. Osteoblastların farklılaşmasında etkili olan alkalin fosfataz (ALP) enziminin aktivitesi yüzey pürüzlülüğüne bağlı olup, SLA yüzeyli implantlarda ALP enziminin aktivitesinin daha fazla olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. (55)

Buser ve ark., yaptıkları çalışmalarla SLA yüzeyli implantlarda, TPS yüzeye sahip implantlara göre daha kısa sürede osseointegrasyonun elde edildiğini göstermişlerdir. (56) Wilkie ve ark. SLA yüzeyli implantlarda TPS yüzeyli implantlara göre daha kısa sürede daha fazla miktarda kemik-implant teması sağlandığını yaptıkları histolojik çalışmalarla kanıtlamışlardır. (57)

Yapılan çalışmalarla SLA yüzeyine sahip implantlarda osseointegrasyonun daha kısa sürede ve daha hızlı gerçekleştiği gösterilmiş ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. (58)

Cerrahi Teknik:

İmplant cerrahisi öncesinde implantın yerleştirileceği bölge, gerekli klinik ve radyografik değerlendirmeler ve protetik planlamalar yapılarak belirlenmelidir. (59) Yeterli osseointegrasyonun sağlanmasında cerrahi teknik çok önemlidir ve osseointegrasyonun devamı için uygulanan teknik belirli prensiplere uygun olarak gerçekleştirilmelidir. (60) Cerrahi işlemler sırasında aşırı ısı ve stres oluşturmamaya

dikkat edilmeli ve travmatik cerrahiden kaçınılmalıdır. İşlemler sırasında oluşan aşırı ısı ve stres rezorpsiyona neden olmaktadır.

İmplant yuvası hazırlanırken kemikte ısıyı artırmamak için keskin frezler kullanılmalı, uygun hızda çalışılmalı, yeterli irrigasyon sağlanmalı ve frez kalınlıkları aşamalı olarak artırılmalıdır. (61)

Ericsson ve ark. yaptıkları çalışmalarla sürtünme ısısının, kemik hücreleri için sınır olan 47°C 'yi geçmemesi gerektiğini belirtmişlerdir. (62) Yüksek ısılarda kemik hücrelerindeki ALP denatüre olarak implant çevresinde nekrotik doku oluşturmakta ve osseointegrasyonda başarısızlığa neden olmaktadır. (63)

Yükleme Koşulları:

İmplant yerleştirilmesi planlanan hastalarda iyileşme süreci göz önüne alınarak diş çekimi sonrası iyileşme için 3 ay beklenilmesi öngörülmektedir. İmplant yerleştirilen hastalarda ise osseointegrasyon için alt çenede 3 ay, üst çenede ise 6 ay bekleme süresi öngörülmektedir. (43) Bu süreçte yumuşak doku altında kalan implantlara yük gelmesi engellenerek primer stabilitenin ve osseointegrasyonun sorunsuz bir şekilde gerçekleşmesi amaçlanmaktadır. Günümüzdeki teknolojik gelişmeler, implant yüzey özelliklerinin ve dizaynlarının geliştirilmesi ile konvansiyonel yükleme protokolüne ek olarak hemen veya erken yükleme protokolleri de uygulanmaktadır. (60, 64)

İmplant üzerine uygulanan kuvvetlerin çok fazla olması durumunda kemikte rezorpsiyon meydana gelebilmektedir. Cerrahi işlemler sonrası protetik aşamalarda aşırı yüklemeler sonucunda kemik-implant ara yüzeyinde osseointegrasyonun bozulabileceği ileri sürülmüştür. (65) İmplantların ağız içerisindeki varlığını uzun süre sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmesi için implant üzerine gelen fonksiyonel kuvvetlerin destek kemiğe uygun doğrultuda ve dengeli bir şekilde iletilmesi gerekmektedir. (66)

İmplantın yükleme zamanı 3 farklı şekilde olabilir.

- İmmediat (hemen) yükleme, implant cerrahisinden sonraki 72 saat içerisinde restorasyonun tamamlanmasıdır.

- Erken yükleme, implant yerleştirildikten 1 hafta sonra ile 2 ay aralığındaki zaman içerisinde restorasyonun tamamlanmasıdır.
- Geç(konvansiyonel) yükleme, implant yerleştirildikten sonraki 2 ay ve daha ileri zamanda restorasyonun tamamlanmasıdır.

Sistemik Hastalıklar ve Lokal Risk Faktörleri:

İmplant uygulanması düşünölen hastaların tedavi planlamasında ve ileri dönem implant başarısında hastaların genel sağlık durumu önemli rol oynamaktadır. Cerrahi işlem öncesi hastanın genel sağlık durumuna ilişkin anamnez alınması çok önemlidir. (67)

Romatoid artrit gibi bazı önemli sistemik hastalıklar veya osteogenezis imperfekta gibi kemik metabolizması ile ilgili hastalıklar implant yerleşimi için yüksek risk oluşturan hastalıklardır. HIV (Human Immunodeficiency Virus) taşıyan veya bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanan bireylerde yara iyileşmesi zayıf olduğu için implant tedavisi kontrendikedir. Alkol ve ilaç bağımlılığı olan bireylerde implant tedavisi yüksek risk oluşturmaktadır. Radyoterapi alan hastalarda yara iyileşmesi geciktiği için tedavi için beklenilmesi gerekmektedir. (72)

Oral bölgede yapılan cerrahi işlemlerden sonra sigara kullananlarda yara iyileşmesinde bozukluk olduğu görölmüştür. Cerrahi işlem öncesinde sigara kullanan hastalar sigaranın yarattığı etkiler konusunda uyarılmalı ve bilgilendirilmelidir. Özellikle yara iyileşmesinde meydana gelen komplikasyonlar, kemik kaybı ve implant kaybı riskinde artış gözleendiği hastalara söylenmelidir. Sigara implant tedavisinde yüksek risk faktörüdür. Sigara kullanan hastalar implant cerrahisi sonrası kontrollere çağırılarak dokulardaki değişiklikler erken dönemde fark edilerek implant kayıpları önlenmiş olur. (68)

Osseointegrasyon, normal kan pıhtısı oluşumuna dayanır. Oluşan fibrin yapı, implant yüzeyine kemik hücrelerinin göçüne yardımcı olur. Trombosit bozuklukları, pıhtılaşma bozuklukları kan damarı duvarı anomalileri ve hemofili cerrahi açıdan ve başarılı bir osseointegrasyon için yüksek bir risk faktörüdür. (69)

Diyabetik hastalarda, dental implant uygulamaları tartışmalıdır. Diyet kontrolö olan ve diş kaybı periodontitise bağlı olmayanlarda implant kaybı en azdır.

Ancak insüline bağlı diyabeti olan, periodontal hastalığa bağlı diş, kaybı görülen hastalar implant kaybı için yüksek riskli gruptur. Diyabeti kontrol altında olan hastalarda implant tedavisi başarılı bir şekilde uygulanabilir. (70)

Hipertansiyon, 50 yaş üstü insanlarda koroner kalp hastalıkları için büyük risk faktörü olan ve genellikle belirti vermeden seyreden bir hastalıktır. Hipertansiyonun tedavisi medikaldir ve kullanılan ilaçların yan etkilerinden dolayı osseointegrasyonu olumsuz etkileyebilir. Bakteriyel endokarditte ve kapak hastalıklarında antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır. Ağız hijyeni kötü olan hastalarda, implant tedavisi oluşabilecek bakteriyemi nedeniyle kontrendikedir. (71)

1.4. Dental İmplantlarda Başarı ve Başarı Kriterleri

Günümüzde diş eksikliklerinin tedavisinde implant kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Uygulanan implant tedavileri teknolojinin ilerlemesi ile günden güne değişim göstermektedir. Gelişen teknoloji ile artan hasta beklentilerini karşılamak amacı ile implantların yüzey özellikleri geliştirilmekte ve yeni implant tasarımları ortaya çıkmaktadır. Yeni tasarımlarla birlikte kemik rezorpsiyonun minimuma indirilmesi, estetik ve fonksiyonel başarının artırılması amaçlanmaktadır. (93)

Osseointegrasyon kavramının ortaya çıkmasından sonra uzun yıllar boyunca klinik başarı sadece osseointegrasyon ile ilişkilendirilmiştir. Ancak günümüzde osseointegre bir implantın klinik olarak başarılı kabul edilebilmesi için estetik ve fizyolojik fonksiyonları da yerine getiriyor olması gerekmektedir. (100) Estetik ve fizyolojik fonksiyonlar olmadan implantın sadece kemik içerisindeki varlığını sürdürmesi implant başarısı için artık yeterli bulunmamaktadır. (95)

Farklı implant tipleri ve farklı markalarla yapılan klinik çalışmaları birbirleriyle karşılaştırmak ve uygulanan tedavilerin başarısının değerlendirilmesi için yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin güvenilirliği ve başarı tanımlanabilmesi için objektif kriterlere göre değerlendirilmeleri gerekmektedir. (96) 1978 yılından günümüze kadar farklı araştırmacılar tarafından birçok farklı kriter tanımlanmıştır Önerilen kriterli kronolojik sıraya göre şu şekilde sıralamak mümkündür. (97,98)

- 1978 Harvard Konsensus Kriterleri
- 1986 Albrektsson ve ark. önerdiği kriterler
- 1988 NIH (National Institutes of Health) tarafından belirlenen kriterler
- 1989 Smith ve Zarb tarafından belirlenen kriterler
- 1990 Buser tarafından belirlenen kriterler
- 1992 Naert ve ark. tarafından belirlenen kriterler
- 1993 Albrektsson ve Zarb'ın modifiye kriterleri
- 1997 Roos ve ark. tarafından belirlenen kriterler
- 2000 Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından belirlenen kriterler
- 2003 Karoussis ve ark tarafından belirlenen kriterler
- 2007 Oral İmplantolojistlerin Uluslararası Kongresi, Uzlaşma Konferansında belirlenen kriterler

1978 yılında Harvard Üniversitesi'ndeki araştırmacılar implant başarısını tanımlamak için, implant tedavisinin risklerini ve avantajlarını değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar bu konsensusta başarı kriterlerini objektif ve sübjektif olarak değerlendirmişlerdir. (99)

Tablo 1. Harvard Konsensus Kriterleri.

Subjektif Kriterler	Objektif Kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • Yeterli fonksiyon • Rahatsızlık hissi olmamalı • Estetiğin daha iyi bir duruma gelmesi • Psikolojik olarak hastanın daha iyi bir duruma gelmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Kemik rezorpsiyonu, implantın vertikal boyutunun 2/3'ünden fazla olmamalı • Hastaya uygun vertikal boyut ve oklüzal denge ayarlanmalı • Gingival enflamasyon tedavi edilebilir sınırlar içerisinde olmalı • İmplant mobilitesinin her yönde 1mm'den az olmalı • Enfeksiyon semptomları olmamalı • Anatomik yapılara ve komşu dişlere zarar verilmemeli

1986 yılında Albrektssın ve arkadaşları periodontal ölçütleri kapsamayan, implant mobilitesi ve implant çevresindeki kemik miktarını esas alan yeni kriterler öne sürmüşlerdir. Bu kriterler şu şekildedir:

- Klinik olarak test edildiğinde implantta mobilite olmamalıdır.
- Radyografide peri-implant bölgede radyolusensi gözlenmemelidir.
- İmplant yerleştirildikten sonraki ilk yılda vertikal yöndeki kemik kaybı 0.2 mm'den az olmalıdır.
- İmplant yerleştirildikten sonra mandibular kanalda geçici ya da kalıcı ağrı, enfeksiyon, parestezi veya nöropati bulunmamalıdır.
- Bu kriterlere ek olarak bir implantın güvenilir olması için başarı oranı 5 sene içinde minimum %85, 10 sene sonunda ise minimum %80 olmalıdır.

Smith ve Zarb 1989 yılında belirledikleri kriterlerde, Albrektson ve arkadaşlarının kriterlerine ek olarak hasta memnuniyetinin de başarı değerlendirilmesinde önemli bir etken olduğunu savunmuşlardır. Buna ek olarak iatrojenik olarak meydana gelen komplikasyonların başarı yüzdesi değerlendirilirken ayrı ele alınması gerektiğini savunmuşlardır. (100)

Buser ve arkadaşları diğerlerinden farklı olarak 1990 yılında açıkladıkları kriterlerde implantların in situ pozisyonda yerlerinde olması zorunluluğunu değerlendirmişlerdir. Sadece mobilitenin olmamasının başarı için yeterli olmadığını, yıllık kemik kaybı miktarının da değerlendirilmesi gerektiğini savunmuşlardır. (101)

Naert ve arkadaşları diğerlerinden farklı olarak 1992 yılında açıkladıkları kriterlerde mobilite testini önererek mobilite değerinin daha objektif değerlendirilebilmesini ve implant fraktürlerini değerlendirmelerine dahil etmişlerdir. (102)

Albrektsson ve Zarb 1986 yılında açıkladıkları kriterlere ek olarak 1993 yılında yeni bir liste hazırlamışlardır. Hazırladıkları listede, hastanın ölümü ya da kontrol seansına gelmemesi gibi durumlar varlığında kontrolü yapılamayan implantların değerlendirilememiş implant kategorisinde değerlendirilmesini açıklamışlardır. Ağız içerisindeki fonksiyonunu devam ettiremeyerek çıkarılan implantların ise başarısız implant kategorisinde değerlendirilmesi gerektiğini söylemişlerdir. (12)

1997 yılında Ross ve arkadaşları, başarı kriterlerini 3 farklı sınıfta kategorize etmişlerdir. Yaptıkları çalışmalarda implantta klinik mobilite ve ağrının olduğu durumlarda osseointegrasyon kaybı görüldüğünü açıklamışlardır. Yaptıkları sınıflama şu şekildedir:(103)

1.Derece:

- Klinik olarak mobilite olmamalıdır.
- İmplant yüklendikten sonraki ilk yılda kemik kaybı 1 mm'den az olmalıdır.
- Rezorpsiyon miktarı yüklemeden sonraki her senede 0.2 mm'den az olmalıdır.
- İmplant çevresinde radyolusens alan gözlenmemelidir.
- Yumuşak dokuda enfeksiyon, ağrı ve sinir perforasyonu gibi komplikasyonlar gözlenmemelidir.

2.Derece:

- İmplant yüklendikten sonraki ilk yılda kemik kaybı 1 mm'den az olmalıdır.
- Rezorpsiyon miktarı yüklemeden sonraki her senede 0.2 mm'den az olmalıdır.
- İmplant çevresinde radyolusens alan gözlenmemelidir.
- Yumuşak dokuda enfeksiyon, ağrı ve sinir perforasyonu gibi komplikasyonlar gözlenmemelidir.

3.Derece:

- İmplant yüklendikten sonraki ilk yılda kemik kaybı 1 mm'den az olmalıdır.
- Rezorpsiyon miktarı yüklemeden sonraki her senede 0.2 mm'den az olmalıdır.
- Yumuşak dokuda enfeksiyon, ağrı ve sinir perforasyonu gibi komplikasyonlar gözlenmemelidir.

2000 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi, açıkladıkları raporda Albrektsson, Zarb ve Smith'in kriterlerini esas aldıklarını belirtmişlerdir. Bunlara ek olarak açıklanan kriterlere hasta memnuniyetinin eklendiği görülmüştür. (104)

2003 yılında Karoussis ve arkadaşları implant başarı kriterlerine periodontal ölçütleri eklemişlerdir. Başarı ve klinik başarı kavramlarının birbirlerinden farklı olduğunu açıklamışlardır. Açıkladıkları kriterler şu şekildedir:(105)

- İmplantta klinik olarak mobilite bulunmamalıdır.
- İmplant sondalama derinliği 5 mm'den az olmalıdır
- İmplant sondalama derinliği 5mm ve üzerindeyse kanama olmamalıdır.
- Geçmeyen ağrı, parestezi ve enfeksiyon bulunmamalıdır.
- Radyografide implant çevresinde radyolusens alan bulunmamalıdır.
- İmplant yerleştirildikten sonraki birinci yıl kontrolünde vertikal kemik kaybı 0.2 mm'den az olmalıdır.

2007 yılında Oral İmplantolojistlerin Uluslararası Konsensus konferansında başarı kriterleri açıklanmıştır. Bu kongrede Misch'in başarı kriterleri modifiye edilerek yeniden düzenleme yapılmıştır. Başarılı implant kriterleri 4 sınıfa ayrılarak her bir grup için ayrı tedavi protokolü açıklanmıştır. Bu kriterler şu şekildedir: (106)

1. Optimum Sağlık (Başarı):

- Klinik olarak fonksiyon sırasında ağrı veya hassasiyet yoktur.
- Klinik olarak mobilite gözlenmemektedir.
- Cerrahiden sonraki ilk senede 2mm'den daha az kemik kaybı vardır.
- Sondalama derinliği 5mm'den azdır.
- Klinik tedavi olarak düzenli takip önerilmektedir.

2. Yeterli Sağlık (Survival):

- Klinik olarak fonksiyon sırasında ağrı veya hassasiyet yoktur.
- Klinik olarak mobilite gözlenmemektedir.
- Yıllık kemik kaybı miktarı 2-4 mm arasındadır.
- Sondalama derinliği 5-7 mm arasındadır.

- Klinik tedavi olarak; streslerin azaltılması, düzenli kontrol seansları ve yıllık radyografik takip önerilmektedir.

3. Düzelebilecek Sağlık Durumu (Survival):

- Klinik olarak fonksiyon sırasında ağrı yoktur.
- Klinik olarak mobilite gözlenmemektedir.
- Radyografik incelemede kemik kaybı 4 mm 'den fazladır.
- Sondalama derinliği 7 mm'den fazladır.
- Eksuda hikayesi bulunmaktadır
- Klinik tedavi olarak; streslerin azaltılması, ilaç tedavisi (antibiyotik, klorheksidin gargara), gerekli ise cerrahi müdahale önerilmektedir.

4. Klinik Kayıp (Başarısız):

- Klinik olarak fonksiyon sırasında ağrı mevcuttur.
- Klinik olarak mobilite gözlenmektedir.
- Radyografik incelemede implant uzunluğunun yarısında fazla kemik kaybı mevcuttur.
- Klinik tedavi olarak; kemik grefti veya kontrol edilemeyen implantın çıkarılması önerilmektedir.

Günümüzde başarı kriterlerine ait birçok yayın olmasına rağmen, implant tedavisinde başarısızlık için aynı şey söz konusu değildir. Bazı araştırmacılar implant başarısızlığını da implant başarısı gibi kategorize edebilmek için çalışmalar yapmış ve bazı rehber kriterler ortaya koymuşlardır. El Askary ve arkadaşları implant başarısızlığını; mekanik veya biyolojik olaylardan dolayı implantın işlevini kaybettiği zaman şeklinde açıklamışlardır. İmplant başarısızlık kriterlerini şu şekilde açıklamışlardır: (107)

- Dayanak vidasında gevşeme olması
- Dayanak vidasında kırık olması
- Dişetlerinde büyüme ve kanamanın olması
- Dişeti ceplerinde iltihabi eksuda gözlenmesi
- Hastada ağrı varlığı
- Protetik parça kırığı

- Radyografik incelemelerde gözlenen açısal kemik kaybı varlığı
- İlk cerrahi işlemde sonra iyileşme döneminde gözlenen enfeksiyon ve yumuşak doku kaybı varlığı

Başarısızlığı belirleyen bu faktörlerin birçoğu protetik yapının parçalarında meydana gelen sorunlar ve mekanik problemler ile ilgilidir. Bu problemler, başarısızlık için ana etkeni tanımlamamakla birlikte sadece işaretler ve semptomlardır. İmplant başarısını değerlendirebilmek için daha etkili ve kesin tanı koyulabilecek diagnostik testlere ihtiyaç vardır.

Esposito ve arkadaşları implant başarısızlığı üzerine çalışmalar yaparak bunu 3 grupta kategorize etmişlerdir: (108)

1. *Biyolojik Başarısızlık:*

- Erken veya primer osseointegrasyonda başarısızlık gözlenmesi
- Geç veya sekonder osseointegrasyonda başarısızlık gözlenmesi

2. *Mekanik Başarısızlık:*

- İmplantın gövde kısmında, dayanaklarda, köprü altyapısında, implantın kapama vidalarında kırık gözlenmesi

3. *İatrojenik Başarısızlık:*

- Sinir hasarı, anatomik yapılara zarar verilmesi
- İmplantların yanlış konumlandırılması
- Hasta uyumundaki eksiklikler sonucu ortaya çıkabilen estetik, fonetik ve psikolojik problemler

1.5. Dişeti Oluğu Sıvısı

Dişeti oluğu sıvısı (DOS) ile ilgili yapılan çalışmalar elli yıldan uzun bir süredir devam etmektedir. Sulkusun anatomisini ve periodontitisin oluşumu sırasında geçiş sürecini gösteren çalışmalar 1950'li yıllarda başlamıştır. 1959 yılında Brill, enflamasyon, travma veya mekanik uyarı gibi nedenlerde damar geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak diş eti oluğu sıvısında artış olduğunu gösteren çalışmalar yapmıştır. (109) 1974 yılında Alfano, gingival sulkustaki bakteriyel ürünlerin veya plak varlığının bile transudatif sıvı üretimine neden olabileceğini gösteren çalışmalar

yapmıştır. (110) 1970’li yıllarda DOS çalışmalarının sayısında çok ciddi bir artış olmuştur. Schroeder’in ve Listgaqrten’in mikroskobik çalışmaları, dentogingival yapı ve fizyolojisinin araştırılmasında çok önemli olmuştur. Enzimlerin ve proteinlerin varlığı ve bunların fonksiyonları birçok araştırmannın konusu olmuştur. (111)

Griffiths ve ark. 1992 yılında, enflamasyon derecesi ile DOS arasındaki ilişkiyi ölçmek için birçok çalışma yapmışlardır. (112) Lindhe ve arkadaşları DOS seviyesindeki artışın diş eti iltihabının ilk bulgusu olduğunu belirtmişlerdir. (113) Apse ve ark, peri-implant olukta DOS benzeri bir sıvının varlığını belirtmişler ve peri-implant oluk sıvısı (PİOS) olarak tanımlamışlardır.

DOS, kan plazmasından köken alan, diş yüzeyinde ve epitelinde farklı kompozisyonlarda bulunan, dişetli oluğundaki ekolojiyi belirleyen biyolojik bir sıvıdır. (114,115) DOS, esas olarak gingival pleksus damarlarından köken almaktadır. DOS oluşumu ile ilgili iki mekanizma varlığı düşünülmektedir. Bunlardan birincisi osmotik gradiyent farkıdır, osmotik değişimlerden kaynaklanan DOS sentezi olarak tanımlanabilir. İkincisi ise günümüzde kabul gören klasik inflamasyon sonucu oluşan DOS sentezidir. (116) Bazal membranda biriken bakteriler, osmotik değişimlere sebep olur ve bu değişime bağlı olarak dişeti dokusundan dişeti oluğuna doğru bir sıvı geçişi olur ve burada pre-inflamatuar sıvı birikmeye başlar. Bu sıvının birikimine bağlı olarak dişeti epitelinde bir kalınlaşma meydana gelir ve sekonder inflamasyon başlar. (117,118)

DOS kompleks materyalden oluşan serum kaynaklı bir sıvıdır. İçeriğini; serum, bağ dokusu, antikorlar, sitokinler, enzimler, immunoglobülinler, proteoglikanlar, endotoksinler ve bakteriler oluşturmaktadır. DOS içeriği sağlıklı diş eti dokusundan hastalık sürecine geçerken değiştiği gibi hastalığın aşamaları sırasında da değişim göstermektedir. (116,117) Sağlıklı dişetinde DOS serum içerikli bir eksudayken, periodontitis durumunda inflamatuvar yapıda bir eksudaya dönüşür. (110) Periodonsiyumun savunma mekanizmalardan en önemlisi birleşim epitelidir ve non keratinize bir yapıdan oluşmaktadır. DOS, birleşim epitelinin yapısının korunmasında ve antimikrobiyal savunmada önemli rol oynamaktadır. (119)

Periodontal hastalıklar varlığında, hastalığın riski ve varlığının tanımlanmasında inflamatuvar mediyatör seviyesi çok önemli bir faktördür. Geçmişten günümüze kadar yapılan çalışmalarda DOS’ta 430’dan fazla protein tespit

edilmiş ve bunlardan bazılarının hem hastalık hem de sağlık durumunda DOS içeriğinde bulunduğu görülmüştür. (120)

DOS'un yapısı uzun zamandır bilinmesine rağmen akış hızının önemi hakkında çok az araştırma yapılmıştır. DOS akış hızı, vasküler permeabilitedeki değişimlerin bir göstergesi olarak kabul edilmekle birlikte, sıvının dişeti cebinde veya oluğundaki hareket süreci olarak tanımlanabilmektedir. (115) Sağlıklı diş etinde DOS akışı minimum seviyededir. Bağ dokusundaki enflamasyona bağlı olarak damar geçirgenliği artar, bu geçirgenliğin artması ile plazma sıvısı da artarak enflamasyonlu dokularda DOS akışında artış gözlenir. DOS akış hızı ve miktarı, cep derinliği ve enflamasyonun şiddeti ile doğru orantılıdır. (115,121) Enflamasyonlu dokularda DOS akış oranı artarken içeriği de enflamatuvar yapıya benzemeye başlar. Artan DOS akışı, bakterilerin dokuya penetrasyonunu engelleyerek konak savunmasına katkıda bulunur. (121)

Oral kontraseptif kullanımı, ovulasyon ve menstrüasyon dönemleri, gebelik, diş fırçalama ve sert gıdaların tüketilmesi gibi mekanik travlamalar gibi sebeplerle de DOS miktarında artış olabilir. (114,122)

Kullanılan bazı sistemik ilaçların DOS' a geçişi bulunmaktadır. Doksisisiklin, tetrasiklin ve minosiklin DOS'a geçişi bilinen başlıca antibiyotiklerdendir. (123) Yapılan çalışmalarla spiramisin ve metranidazol'un bakteri inhibisyonuna engel olmak için yeterli konsantrasyon düzeyinin üzerine çıkarak bu seviyede uzun süre kalabildiği ayrıca spiramisinin seruma oranla daha yüksek bir konsantrasyon düzeyine ulaştığı gösterilmiştir. (124)

1.5.1. Peri-implant Oluk Sıvısı

Peri implant oluk sıvısı (PIOS), osmotik olaylar sonucu ortaya çıkan, kaynağını diş eti vasküler pleksus damarlarından alan, DOS analogu olarak kabul edilen inflamatuvar eksudadır. (125) İçerik olarak PIOS ve DOS benzerdir. Peri-implant çevresindeki dokularda enflamasyon varlığında; medyatörler, doku yıkımı sonucu oluşan ürünler, konak kaynaklı enzimler ve doku bileşenleri PIOS'a geçerek bu sıvının miktarını artırmaktadır. PIOS'daki enzimler ve belirteçler sağlık ve hastalık durumlarının ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. PIOS içeriğinde toplam 13 sitokin bulunmakla beraber IL-1 β (İnterlökin-1- β) ve TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör- Alfa) üzerinde en fazla çalışma yapılan sitokinlerdendir. Peri implant

bölgedeki yıkım ve enflamasyon varlığında bu sitokinlerin ciddi miktarda arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. (126)

Matriks metalloproteinazlar (MMP) dokulardaki proteinlerin yıkımından sorumlu olan endopeptidazlardır. Periodontitis ve peri-implantitis varlığında MMP miktarı artarak bağ dokusunun yıkımını geri dönüşümsüz olarak devam ettirir. (127) MMP düzeyi ile doku yıkımı arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmacılar, enflamasyon ile MMP miktarının da birbiriyle bağlantılı olduğunu göstermiştir. (128)

Günümüzde DOS ve PİOS'u içerik ve miktar olarak karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bu araştırmalar sağlıklı diş eti ve implant çevresindeki metabolik olayların farklılıklarını sitokinler aracılığı ile tespit etmeyi hedeflemektedir. Nowzari ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı dişeti dokusu ve implant çevresindeki sitokinler içerinden IL-8'in en aktif sitokin olduğu gösterilmiştir. (129) Recker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise TNF- α ve IL-7A seviyesinin PİOS'da DOS'a oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (130)

Dental implantların ağız içerisindeki varlığını sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmek için periodontal hastalıkların erken tanısı çok önemlidir. Peri-implant bölgenin hastalık ve sağlık durumlarını incelemek için mikrobiyoloji, biyokimya ve klinik alanda birçok çalışma yapılmaya devam edilmektedir. PİOS ve DOS'un toplanma ve değerlendirilme yöntemleri benzerdir. (131)

Günümüzde teknolojinin gelişmesi ile implant çevresindeki hastalık ve sağlık durumlarının derecesi ile bilgi edinilebilmekte ancak erken hastalık başlangıcı kesin olarak belirlenmemektedir. PİOS, peri-implant bölgedeki enflamasyonun teşhisinde en önemli faktörlerden biridir ve bununla ilgili çalışmalar günümüzde de devam etmektedir. (132)

1.5.2. Dişeti Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri

Dişeti oluğu sıvısının toplanmasında birçok yöntem bulunmaktadır. Bunlar PİOS için de kullanılabilir.

1.5.2.1. Dişeti Oluğu Yıkama Yöntemi

Dişeti oluğu yıkama yöntemi iki şekilde uygulanabilmektedir. İlk yöntemde sulkus, Hanks'ın dengeli tuz çözeltisi gibi izotonik bir solüsyon ile perfüze edilir. Bu

yöntem ile hem hücreleri hem de plazma proteinlerini içeren bir sıvı toplanır. Bu yöntemde iki enjeksiyon iğnesi kullanılarak sıvının sulkusa damlatılması ve daha sonra geri emilmesi işlemi yapılır ancak geri emilme işlemi yapılırken sulkus sıvısı tamamen geri çekilemeyebilir. Bu nedenle bu yöntemde sıvı miktarında kayıp yaşanabilir. (133)

Diğer yöntem ise ilkinde göre daha kompleks bir uygulamadır. Bu yöntemde dişeti dokularını diğer bölgelerden izole eden akrilik stent yapılmaktadır. Dokular, miktarı önceden bilinen solüsyonlar ile 15 dk yıkanmaktadır. Stent yardımı ile verilen sıvılar daha sonra stent içerisindeki tüpler yardımı ile geri çekilmektedir. Bu yöntem ise hem uygulanmasının zor olması hem de özel stent yapımı sebebi ile çok tercih edilmemektedir. (134)

Bu iki yöntemde de seyreltme faktörü tam olarak belirlenemediği için DOS hacminin net olarak ölçülmesi mümkün değildir. Ayrıca mandibulada kontaminasyon riski bulunduğu için sadece maksillada uygulanabilmektedir. (135)

1.5.2.2. Kapiller Tüp Yöntemi (Mikropipetler)

Standart çap ve uzunluktaki kapiller tüpler izolasyonu sağlanan sulkus içerisine yerleştirilir ve elde edilen sıvı santrifüj edilerek analiz yapılır. (136) Bu yöntem ile sağlıklı diş etinde yeterli miktarda DOS elde etmek zordur. Yeterli miktarda sıvı elde edebilmek için tüpün sulkus içerisinde bazı bölgelerde 30 dakika üzerinde durması gerekebilmekte ve bu da bulunduğu bölgeyi travmatize edebilmektedir. (137)

1.5.2.3. Kâğıt Strip Yöntemi

Diğer yöntemlere göre daha hızlı, kolay ve atravmatiktir. Bu sebeplerde günümüzde en çok tercih edilen DOS toplama yöntemidir. Oluk içi yöntem ve oluk dışı yöntem olmak üzere iki şekilde uygulanabilmektedir. (137) Oluk içi yöntemde Brill tekniği ile kâğıt stripler sulkus içerisinde direnç hissedilene kadar sulkus içerisine yerleştirilir. Ancak bu teknikte epitelde irritasyon oluşması durumunda sıvı akışı etkilenebilmektedir. (138) Meydana gelebilecek irritasyonu en aza indirmek amacıyla Løe ve Holm-Pedersen kâğıt stripleri sulkusun girişine yerleştirmişlerdir. Sulkus dışı yöntemde, kâğıt stripler bukkal yüzeyde sulkus girişine yakın şekilde konumlandırılmaktadır. Bu yöntemde kontaminasyon riski fazla ve elde edilen örnek

miktarı daha azdır. (114) Sulkus içi yöntem ile kısa sürede fazla miktarda örnek toplanabildiği için günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. (136)

Kâğıt strip yönteminde elde edilen DOS miktarının belirlenebilmesi için farklı yöntemler bulunmaktadır. Bunlar; kâğıt striplerdeki ıslak alanların mikroskop altında incelenmesi, kâğıt striplerin tartılması ve periotron cihazı kullanılarak sulkus sıvısının hacminin belirlenmesi yöntemleridir. (136) Periotron cihazı hızlı ve hassas ölçüm yapabildiği için en sık kullanılan yöntemdir.

DOS ölçümlerinin doğruluğu ve kabul edilebilirliği yöntemlerin doğru uygulanabilmesine ve kontaminasyonun önlenmesine bağlıdır. Ağız içerisindeki diğer sıvılar ile kontamine olan kâğıt stripler kesinlikle kullanılmamalıdır. (135)

Farklı yöntemler ile toplanabilen PİOS'da farklı markerların seviyeleri incelenebilmektedir. Oksidatif stres belirteçleri olan TAS (total antioksidan seviyesi), TOS (total oksidan seviyesi) ve OSİ (oksidatif stres indeksi) kimyasal olarak belirlenerek bazı periodontal hastalıkların değerlendirilmesi mümkün olmaktadır.

1.6. Oksidatif Stres

Hücre metabolizmasında meydana gelen enzimatik olaylarda görevli enzimlerden ara ürünler olarak serbest radikaller ortama geçebilmektedir. Enzimlerin aktif bölgelerinden sızan serbest radikaller bazen moleküler oksijen ile reaksiyona girerek, serbest oksijen radikallerini meydana getirebilmektedirler. (139) Hücre içerisinde reaktif oksijen radikallerinin oluşturabileceği hasarı engellemek için antioksidan olarak adlandırılan mekanizmalar bulunmaktadır. Antioksidanlar tarafından ortadan kaldırıldandan daha fazla serbest radikal varlığı oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır. (140) Oksidatif stres, hücre içi ve hücre dışı yapısal unsurlara zarar verme potansiyeline sahiptir. Giderek artan oksidatif stresin meydana getirdiği zararlı etkiler oksidatif hasar olarak adlandırılmaktadır. Reaktif oksijen türleri (ROT) veya antioksidan savunma seviyesindeki düşüş oksidatif hasara sebep olmaktadır. Diyabet, ateroskleroz gibi bazı hastalıkların ve periodontitisin ana etkeni olarak oksidatif stres görülmektedir. (141)

Reaktif oksijen ürünleri, serbest radikalleri ve radikal oluşturabilme özelliğine sahip reaktif ürünleri de içine alan bir tanımdır. (141) Reaktif oksijen

ürünleri, hücre sistemine zarar vermesine rağmen yıkıcı etkilere karşı hücre yanıtının oluşturulmasına da yardımcı olmaktadır.

Serbest radikallerin vücutta oluşturduğu zararlı etkileri ortadan kaldırmak için antioksidan ya da antioksidan savunma sistemi denilen mekanizmalar bulunmaktadır. Antioksidanlar hücresel yapıların oksidasyonunu önlemeye çalışırlar. (149) Reaktif oksijen ürünlerinin ve nitrojen türlerinin olduğu oksidasyon, antioksidanlar tarafından dengelenmektedir. Antioksidanlar, serbest radikalleri ortadan kaldırarak ya da serbest radikallerin oluşturduğu hücresel hasarları onararak hücreleri korumaktadırlar. (143)

Süperoksit dismutaz (SOD), nitrik oksit sentaz (NOS), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GPx), melatonin, koenzim Q, vitamin C ve E, askorbik asit, ürik asit en önemli antioksidanlardandır. Antioksidanların emilimi kolay olmalı ve vücut içerisinde fizyolojik olarak yeterli miktarda bulunmalıdır. Diğer antioksidanlarla etkileşime girerek onları etkisiz hale getirmemelidir. Bütün vücut sıvılarında ve dokularda bulunabilmelidir. (144)

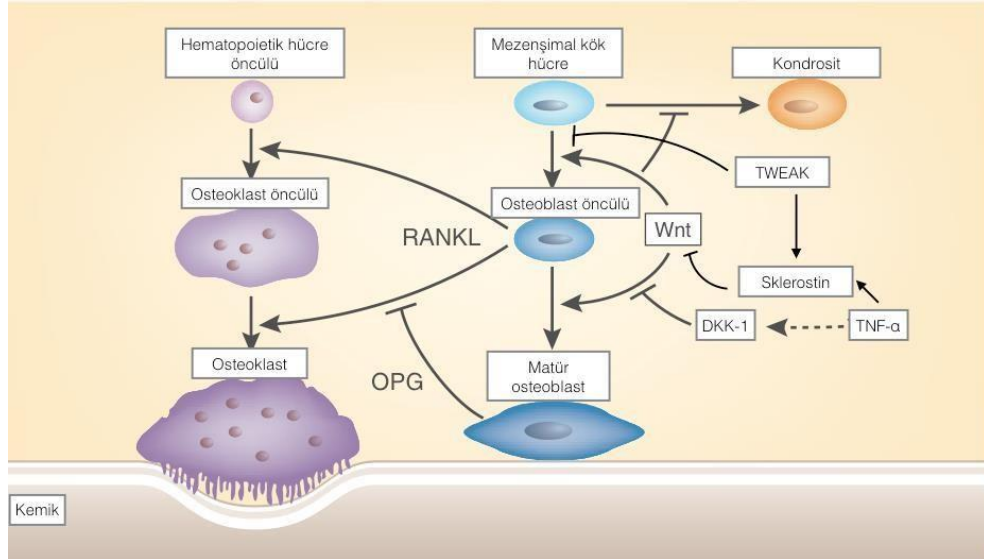
Antioksidan savunma sistemi kompleks bir yapıdadır ve vücuttaki antioksidanların ayrı ayrı ölçümü hem zaman hem de maliyet kaybına sebep olacağı için total antioksidan seviye (TAS) geliştirilmiştir. TAS, antioksidanlar tarafından elimine edilen serbest radikallerin kapasitesini gösterir. Antioksidanların hücresel ilişkileri sayesinde reaktif oksijen ürünlerine karşı daha etkili bir koruma sağlanmaktadır. Total oksidan seviyenin total antioksidan seviyeye oranı oksidatif stres indeksini (OSİ) göstermektedir. Serbest radikallerin oluşum hızı ve antioksidanların bu serbest radikalleri ortadan kaldırma hızı arasında bir denge vardır ve bu oksidatif denge olarak adlandırılmaktadır. Oksidatif denge bozulup serbest radikallerin oluşum hızının arttığı durumlarda oksidatif stres meydana gelmektedir. (145)

1.6.1. Kemik Metabolizması

Kemik yapısı, iskelet bütünlüğü, iç organların korunması, iyonlar için depo görevi görmesi ve immün sistemin devamlılığı için çok önemlidir. (146) Mineralize matriks ile karakterize özelleşmiş bağ dokusu yapısındadır. Osteoblastlar ve

osteoklastlar aracılığı ile kalsiyum-fosfor dengesi ve asit-baz dengesinin devamlılığı sağlanmaktadır. (147) Kemik dokusundaki yapım ve yıkım fizyolojik sınırlar içerisinde hayat boyunca denge halindedir. (148) Bu denge, hücreler arasındaki bağlantılar ile sağlanmaktadır. Bu sebeple hücreler arasındaki mediyatör yapılar ve sinyal yolları çok önemlidir. Kemik yıkımı ve protein mediyatörler arasındaki iletişimin anlaşılması, birçok periodontal hastalığın tanı ve tedavisinin belirlenmesinde etkilidir. (149)

Osteoblastlar, mezenkimal kökenli, kemik yapımından sorumlu olan temel hücrelerdir. Organik matriksi sentezleyerek mineralizasyonun devamında görevlidirler. Osteoblastlar kemik iliği hücrelerinin farklılaşması ile oluşan ve tek başına çoğalma yeteneği olmayan hücrelerdir. Kemik iliği hücreleri büyüme faktörleri etkisi ile osteoblastlara farklılaşmaktadır. (150)



Şekil 7. Kemik Metabolizmasındaki Etkileşimler (177).

Osteoklastlar, myeloid hematopoetik hücrelerden köken alan, kemik yıkımında sorumlu olan temel hücrelerdir. Osteoklastların oluşumu, osteoblastlar tarafından stimüle edilmektedir. Osteoklastogenez, kemik dokusundaki osteoblastlar ve öncü osteoklastların hücreler arası iletişimi ile olmaktadır. (146) Reseptör aktivatör nükleer kappa B-ligand (RANKL) ve makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) osteoblastlar tarafından üretilen ve osteoklastogenezde görevli iki temel sitokindir. (151)

Birçok sitokin ve hormon osteoklastogenez aşamasında görevli olmakla birlikte eae etki osteoprotegerin (OPG), reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) ve RANKL ile gerçekleşmektedir. (152)

1.6.1.1. RANK

RANK, TNF reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Olgun osteoklastlardan, osteoklast önce hücrelerinden, fibroblastlardan, monosit-makrofaj sistemi hücrelerinden ve dendritik hücrelerden farklılaşan tip I homotrimerik transmembran proteindir. RANKL'ın osteoklast öncü hücrelerine bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. (153) Chen ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada RANK proteinin meme bezleri ve prostat kanseri gibi metastaz potansiyeli yüksek kanser hücreleri tarafından eksprese edildiği gösterilmiştir. (154) RANK aktivasyonu ve OPG inhibisyonu ile RANK sinyallerinin normalin üzerine çıkması birçok mutasyonun ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. RANK'ın ekson 1' deki mutasyonları uyarması ile NF- κ B (Nuclear Factor kappa B) sinyalleri artar ve osteoklast yapımında artış ile sonuçlanır. Ailesel Paget hastalığı olan kişilerde bu osteoklast aktivasyonundaki artış, osteolize sebep olmaktadır. (155) Günümüzde yapılan çalışmalar ile RANK'ın metastaz yapabilen hücrelerin çoğalması üzerindeki rolü araştırılmakta ve birçok hastalığın tanı ve tedavisinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. (156)

1.6.1.2. RANKL

Kemik dokusundaki yapım ve yıkım osteoblastlar ve osteoklastların etkisiyle yaşam boyu devam ederken bu denge temelde iki sinyal yolu ile düzenlenmektedir. Bu sinyal yolları RANKL/RANK ve Wn/ β -katetin'dir. (157)

Kemik, kemik iliği, dalak, akciğer ve lenf sistemi dokuları tarafından üretilen RANKL, osteoprotegerin ligand (OPGL), osteoklast farklılaşma faktörü (ODF) VE TNF etkileşimli aktivasyonla uyarılan sitokin (TRANCE) ve TNF süper ailesi (TNFSF11) olarak da adlandırılmaktadır. (158) RANKL, 317 amino asit içeren transmembran proteindir ve tip II homotrimerik yapıdadır. RANKL üretimi kalsiferol

(D vitamini), büyüme hormonları (paratiroid hormon), büyüme hormonlarıyla ilişkili peptidler (TGF β 1), sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-11) ve glukokortikoidler tarafından düzenlenmektedir.

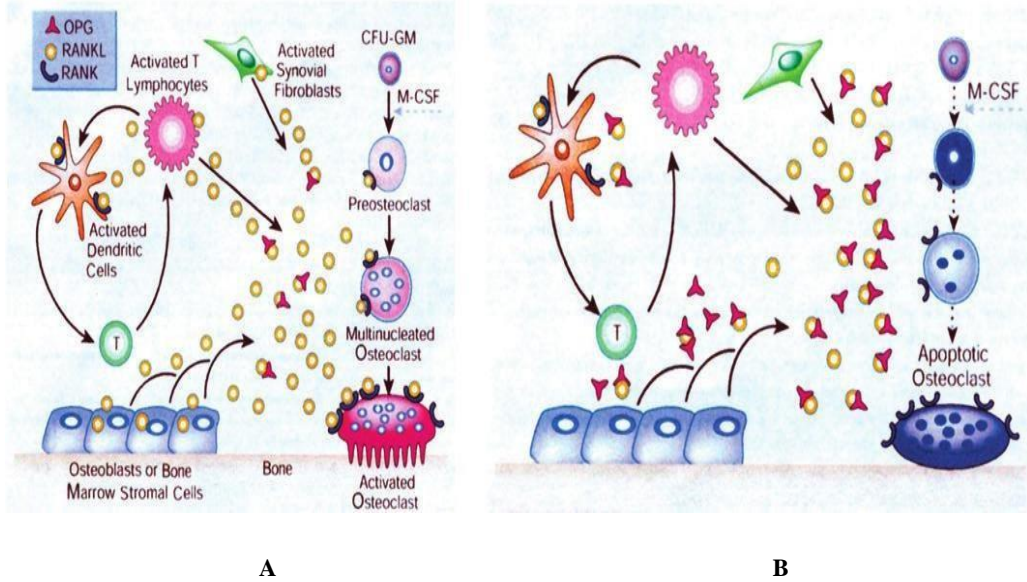
RANKL, osteoklast yapımı ve apoptozis inhibisyonuyla rezorpsiyonu artırarak kemik kaybına sebep olmaktadır ve membranöz ve çözünür halde iken osteoklastogenezisi farklı şekillerde düzenleyebilmektedir. (159) Osteoblastik ve stromal hücreler, fibroblastlar ve T hücreleri membrana bağlı bulunan RANKL'ı eksprese etmektedir. TNF- α dönüştürücü enzimler aracılığı ile membranöz yapıdaki RANKL, çözünür yapıya dönüştürülür. (160) RANKL, olgun ve öncül osteoklastların, T hücrelerinin ve dendritik hücrelerin yüzündeki RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır ve RANK uyarılması ile hücre içi sinyal iletişimi başlar. Bu hücre içi sinyal iletimi ile uyarılan öncül osteoklastlar olgun osteoklastlara farklılaşmaya başlar. RANKL ve RANK birleştiği anda osteoblastlar tarafından salgılanan makrofaj-koloni uyarıcı faktör (M-CSF) de bu farklılaşmaya yardımcı olmaktadır. (161,162,163)

RANKL ve RANK, osteoklast üretimi ve gelişimi için temel proteinler olup, kemik yapım ve yıkım metabolizmasının temel düzenleyicileridirler. (164) Walsh ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile RANK ve RANKL'ın osteoklast gelişimi ve farklılaşmasında önemli rol oynadığını göstermiştir.

RANKL'ın, kemik rezorpsiyonu etkisi haricinde immün sistem üzerinde de birçok etkisi bulunmaktadır. (157) Enflamatuar hastalık durumunda osteoblastlar ve T hücrelerinden RANKL uyarımının artması, enflamatuar doku yanıtında RANKL'ın kemik rezorpsiyonundaki etkisini göstermektedir. (165) Dokularda RANKL üretimi OPG'ye oranla arttığı durumlarda RANKL, RANK'a bağlanarak osteoklast oluşumunu artırır ve var olan dengeyi bozarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırır. OPG üretimi RANKL'dan fazla ise OPG, RANKL'a bağlanarak RANKL-RANK bağlantısını engeller ve osteoklast oluşumu azalır. (166) Sağlıklı kemik dokusunda osteoblastlar temel RANKL kaynağı iken lokal rezorpsiyonun meydana geldiği periodontitis, romatoid artrit gibi benzer enflamatuar hastalıklar varlığında RANKL kaynağı aktive olmuş makrofajlar, T ve B lenfositleridir. (167) Periodontitisli kişilerde incelenen dokularda, aktive olan B ve T lenfositlerinin RANKL kaynağı olduğu gösterilmiştir. (168)

Fata ve arkadaşları farelerde hamilelik döneminde meme bezlerindeki epitel hücrelerinden de RANKL ekspresyonu olduğunu gösteren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma ile RANKL'ın, süt üretiminde ve meme bezlerindeki epitel hücrelerin laktasyonel hiperplazisinde rol oynadığı gösterilmiştir. (169)

Kemik metastazı döngüsünde RANKL seviyelerinin arttığı durumlarda kemik yıkım hızının artmasına bağlı olarak tümör hücrelerinin yaşam süresini uzatan ve bölünme hızını artıran büyüme faktörlerini daha çok ve hızlı salgılanmaktadır. Bununla birlikte, kemiğe metastaz yapabilen bazı kanser hücreleri varlığında RANKL'ın kimyasal çekici olarak rol aldığı ve metastaz anında vaskülarizasyonu arttırdığı düşünülmektedir. (170)



Şekil 8. Farklı Hücreler Tarafından Eksprese Edilen RANK, Öncü Osteoklast Hücreleri Üzerindeki RANK'a Bağlanarak Osteoklastogenezisin Gerçekleşmesine Neden Olur (A). RANKL'a Oranla OPG Miktarındaki Artış RANKL-RANK Bağlantısını Engeller ve Ortamdaki Osteoklastların Apoptozisine Öncülük Eder (B) (176).

1.6.1.3. OPG

OPG, tümör nekrozis faktör reseptör (TNF) ailesinin bir üyesi olmakla birlikte osteoklastogenezis inhibitör faktör (OCIF) ve kemik koruyucu olarak da bilinmektedir ve 401 aminoasisten oluşan bir polipeptittir. TNF ailesinin membranları trimer yapıda iken OPG homodimer yapıda bir glikoproteindir, diğerlerinden farklı olarak transmembran yapı ve sitoplazmik bölümler yoktur. (164)

OPG, RANKL'ı bağlayan çözünebilir bir tuzak reseptörüdür. OPG, osteoblastlar, kalp, böbrek, beyin, dalak, akciğer, karaciğer tarafından sentezlenebilmekte ve bu sentezleme işlemi sitokinler, hormonlar ve ilaçlar tarafından düzenlenebilmektedir. (171) Glukokortikoidler, siklosporin A, paratiroid hormon (PTH), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) OPG' sentezini inhibe etmektedirler. (172) OPG üretimi bazı büyüme faktörleri, sitokinler, hormonlar ve aynı zamanda kemik oluşumunu da düzenleyen Wnt/ β - katenin ile düzenlenmektedir. (173)

OPG, osteoklastların meydana getirdiği kemik rezorpsiyonunu engelleyerek antirezorptif bir etki göstermektedir. OPG, RANKL'a bağlanarak RANKL-RANK bağlantısını engeller. OPG-RANKL bağlantısı sonucunda osteoklast üretimi ve farklılaşması inhibe olarak kemik rezorpsiyonu engellenmiş olur. OPG üretimi RANKL üretimini sağlayan birçok faktör tarafından düzenlenmekte ve genel olarak RANKL arttığı zaman OPG azalmakta ve osteoklastogenezis hızlanmaktadır. Yapılan birçok çalışma RANKL/OPG oranının kemik kütlesi belirlenmesindeki esas faktör olduğunu göstermektedir. (174)

Kearns ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal fareler ile OPG sentezi yapamayan genetiği değiştirilmiş fareler kullanılmıştır. OPG seviyesinin normalin üstünde olduğu farelerde osteopetrozis gözlenirken OPG sentezi yapamayan farelerde ileri derecede osteoporoz gözlenmiştir. (175)

1.7. İmplant Yükleme Protokolleri

Çene kemiği içerisine yerleştirilen implantlara statik veya dinamik olarak uygulanan kuvvetlere yükleme denilmektedir. Yükleme sırasında uygulanan kuvvetlerin az ya da fazla olması durumunda kemikte rezorpsiyon meydana gelebilmektedir. Cerrahi işlem sonrasında aşırı kuvvet uygulanması sonucunda implanttaki mikro hareketliliğin, implant-kemik ara yüzeyinde fibröz doku oluşumuna sebep olabileceği öne sürülmüştür. (178)

Geçmişten günümüze kadar yapılan çalışmalar, yükleme ile meydana gelen kuvvetlerin implant çevresinde kemik kaybına neden olduğunu göstermiştir. İn vitro çalışmalar ve lateral veya oblik yüklemeler ile yapılan in vivo çalışmalar sonucunda

implant boyun bölgesindeki kemikte stres yoğunluğunun olduğunu gözlenmiştir. (179) Çene kemiğinin yükleme sonrası oluşan kuvvetlere verdiği cevap araştırılırken yükleme ile ilgili parametreler belirtilmiştir:

- Dinamik veya statik olarak ayırabildiğimiz yükleme tipi
- Yükleme sonucu oluşan kuvvetlerin yönü
- Yükleme sonucu oluşan kuvvetlerin miktarı
- Yükleme süresi
- İmplant materyali, şekli ve yüzey özellikleri
- Kemik miktarı ve yoğunluğu
- Mukozanın durumu (180)

Günümüzde yapılan güncel çalışmalar, 50 µm'den daha az olan mikro hareketin osseointegrasyonu etkilemediğini göstermektedir. (181) Brunski ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar ise 100 µm ve üzeri oluşan mikro hareketliliğin osseointegrasyonu bozarak fibröz integrasyona sebep olduğunu göstermektedir. (182)

Yükleme protokolü ve yerleştirilme protokolü kavramları sıklıkla karıştırılmakla birlikte birbirinden çok farklı iki kavramdır. Yerleştirme protokolü (implantasyon), diş çekiminden sonra implantın yerleştirildiği zamana kadar olan süreyi belirtir ve 3 şekilde incelenir:

- İmmediate İmplantasyon: Diş çekiminin hemen sonrası veya 24 saat içerisinde çekim soketi boşluğuna implantın yerleştirilmesidir.
- Erken İmplantasyon: Diş çekimi sonrası 6-8. hafta içerisinde implant yerleştirilmesidir.
- Geç/Konvansiyonel İmplantasyon: Diş çekiminden sonra en az 3 ay beklendikten sonra implantın yerleştirilmesi işlemidir. (183)

Yükleme protokolü ise implant üzerine yerleştirilen protezin zamanlamasını belirten bir kavramdır ve 3 şekilde incelenmektedir:

- Hemen Yükleme (İmmediat Yükleme): İmplant yerleştirilmesinden sonraki ilk bir hafta içerisinde protezin yüklenmesi işlemidir.
- Erken Yükleme: İmplant yerleştirildikten sonraki 1. hafta ve 2 ay arasındaki zamanda yapılan yükleme işlemidir.

- Geç/Konvansiyonel Yükleme: İmplant yerleştirildikten sonraki 2. ay ve sonrasında yapılan yükleme işlemidir. (183)

Günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkan klasik bilgiler protetik yüklemenin implant yerleştirilmesinden sonraki 3-6 ay içerisinde tamamlanmasını savunur. Geleneksel / klasik yükleme protokolü olarak adlandırılan bu işlemde 3-6 ay arası bekleme süresi başarının sağlanması için olmazsa olmaz bir şart olarak öne sürülmekteydi. Ancak son yıllarda immedat yükleme ile ilgili çalışmalar giderek artmakta ve başarı oranları ve uzun dönem takip süreleri ile ilgili sonuçlar sıklıkla yayınlanmaktadır. (184)

1.7.1. İmmediate (Hemen) Yükleme Protokolü

Branemark tarafından açıklanan iki aşamalı cerrahi protokolünün tedavi süresinin uzun olması hasta için en büyük dezavantajdır. Yaklaşık 6 ay bekleme süresi olan bu protokolda 5. ayın sonunda osseointegrasyonda başarı sağlanması beklenmektedir. Uzun olan bekleme süresinin kısalması için yapılan çalışmalar günümüzde devam etmektedir. Ancak tedavi sürecini etkilemeyecek klinik çalışmaların planlanmasının, etik değerler nedeni ile zor olduğu ortaya konmuştur. (185)

İmmedat yüklemenin yapıldığı zaman aralıkları ile ilgili birçok görüş bulunmaktadır. İsviçre’de yapılan 2003 yılındaki 3. ITI konsensusunda açıklanan kriterlere göre immedat yükleme; cerrahi işlemden sonraki 48. saate kadar oklüzyonun sağlanabildiği yükleme olarak tanımlanmıştır. (53) Bu konuda yeterli çalışmanın olmaması, farklı görüşlerin ve farklı uygulamaların olması nedeni ile immedat yükleme protokolü yeniden gözden geçirilerek daha net bir şekilde tanımlanma ihtiyacı doğmuştur. (186) 2008 yılında 4. ITI konsensusundaki araştırmacılar 2003 yılında alınan kararları modifiye ederek immedat yüklemeyi; cerrahi işlemden sonra 1 hafta içerisinde implantların fonksiyonel olarak yüklemesi şeklinde tanımlamışlardır. (53,187) Esposito ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışma ile immedat yükleme; implant yerleştirildikten sonra 1 hafta içerisinde fonksiyonel yüklemenin tamamlanması olarak tanımlanmıştır. (188)

Ledermann 1979 yılında, TPS yüzeyli ve vida şeklindeki implantları mandibuler overdenture’ları stabilize etmek amacıyla kullanarak immedat yükleme gerçekleştirmiştir. Yapılan çalışmada mandibula anterior bölgeye yerleştirilen 4 adet

implant üzerine yapılan barlı overdenture protez cerrahi işlemi takiben aynı gün yüklenmiş ve bu çalışma sonucunda immediat yükleme ile yüksek başarı elde edilmiştir. (189) Ledermann'ın 1984 yılında yaptığı benzer çalışmada ise yapılan 476 implant 81 ay takip edilmiştir. Çalışma sonucunda %91,2'lik bir başarıya ulaşılmıştır. (190)

İki aşamalı cerrahi teknik ile kıyaslandığında immediat yüklemenin birçok avantajı bulunmaktadır:

- Kaybedilen estetik ve fonksiyonun kısa sürede sağlanması
- Geçici protez kullanımına ve yapımına gerek kalmaması
- İkinci bir cerrahi işleme ihtiyaç duyulmaması
- Estetik parametreler için önemli olan papillerin korunması
- Tedavi süresinin kısılması (191)

Geçmişte yapılan birçok in vivo ve in vitro çalışmalar sonucunda belirli immediat yükleme kuralları oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu kurallar şu şekilde açıklanmıştır:

- İmmediat yükleme planlanan hastalarda manbiulada en az 8, maksillada ise en az 5 implant oklüzyon göz önünde bulundurularak planlanmalıdır.
- İmmediat yükleme yapılması düşünülen implant boyu 10 mm'den fazla olmalıdır.
- İmplant yerleştirildikten sonra torku 40 N/cm'den az olmamalıdır ve primer stabilitesi iyi olan implantlara immediat yükleme yapılmalıdır.
- Yeterli tork alınamayan ve kısa boyda yerleştirilen implantlara immediat yükleme yapılmamalıdır.
- Vida tutuculu restorasyonlar tercih edilmelidir.
- İmmediat yüklenen implantlara kanat uzantılı restorasyonlar yapılmamalıdır.
- Geçici yapılan protezler iyileşme dönemi boyunca takılıp çıkarılmamalıdır. (195)
- Osstell cihazı ile ölçüm yapılan implantlarda değer 54 ve üzeri olmalıdır. (196)

Bu koşullar göz önüne alınarak yapılan bir klinik çalışmada 8-24 aylık bir gözlem süresi uygulanarak %97 başarı oranı olduğu bulunmuştur. (195) Bu başarı

oranına rağmen yapılan başka bir çalışmada ise peri-implant doku yanıtı ile ilgili yeterli bilgi olmadığı açıklanmıştır. (197) Yoğunluğu düşük kemik dokusu, çekim soketinin deforme olması, yanlış oklüzal yükleme, hastanın sigara kullanımı ve bruksizm immediat yükleme için risk faktörleri olarak belirtilmiştir. (195)

İmmediat yükleme, erken yükleme ve geç yükleme ile karşılaştırıldığında birçok avantajı bulunmasına rağmen diğer uygulamalara göre bu yükleme tipinde implant kaybı riski daha yüksektir. (192) 2010 yılında yapılan konfensusta implant destekli sabit protezlerde maksilla ve mandibulada immediat yüklemenin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebileceği ancak implant destekli hareketli protezlerde mandibulada başarı oranının daha yüksek olduğu açıklanmıştır. (193)

İmmediat implantasyon ve hemen yükleme protokolü beraber gerçekleştirildiği zaman yumuşak ve sert dokular korunarak doğru çıkış profili sağlanmakta ve yumuşak doku şekillendirmesi daha kolay uygulanmaktadır. Bu iki protokolün birlikte gerçekleştirildiği durumlarda hastanın dişsiz geçirdiği süre kısaltılarak hasta konforu artırılmakta ve diş etinin çekim öncesi seviyede korunması sağlanarak daha estetik bir restorasyon için avantaj sağlanmaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda immediat yüklemede başarı için en önemli faktörlerden birinin oklüzyon olduğu açıklanmıştır. Yapılan restorasyon fark etmeksizin yüklemenin fonksiyonel olmaması en önemli etkidir. Parelli ve ark. iyileşme döneminde immediat yükleme yapıldığı durumlarda restorasyonun 2-3 ay boyunca oklüzyon dışında olması gerektiğini açıklamışlardır. (194) İmmediat yüklemenin başarısında oklüzyonun yanında uygulanan restorasyon tipi, implantın yüzey özellikleri, uzunluğu, alınan tork miktarı, dişeti çıkış profili de etkilidir. Günümüzde immediat yükleme protokolünde uygulanabilecek birçok geçici restorasyon tipi bulunmaktadır.

1.7.2. Erken Yükleme Protokolü

Erken yükleme protokolü, cerrahi işlem sonrası 2. gün ile 3. ay arasında yapılan yükleme zamanını kapsamaktadır. İmmediat yükleme ve geç dönem yükleme arasında kalan bu dönemde yapılan çalışmalar implant stabilitesinin en düşük olduğu zaman aralığı olduğunu göstermektedir. (198) İmplant cerrahisi sonrası yapılan yüklemeler erken yükleme olarak adlandırılırsa da farklı isimler almaktadırlar.

Erken Progresif Yükleme: Bu yüklemde implant yerleştirildikten sonra hazırlanan overdenture tipi protezlerin ilk 1-2 hafta hastaya yüklenmemesi önerilmektedir. Yükleme gerçekleştirilecekse implant üzerine hiçbir kuvvet gelmeyecek şekilde oklüzyonun düzenlenmesi ve protezin içinin tamamen boşaltılması ve dokuya baskı yapmaması önerilmektedir. Erken progresif yükleme yapılan hastalarda daimî protezlerin yapımı için 3 ay beklenmesi gerekmektedir. İmplant dayanakları ve tutucu parçaların yerleştirilmesi için de 3 ay beklenmesi önerilmektedir. (198)

Erken Fonksiyonel Yükleme: Bu yükleme ilk 2 haftalık dönemde erken progresif yüklemeye benzerlik göstermektedir ancak aralarındaki fark implant dayanaklarının ve tutucu parçaların 3. haftada yerleştirilmesidir. (198)

2005 yılında Nkenhe ve ark. yaptıkları çalışmada 9 domuzun posterior maksillasına implant yerleştirmişlerdir. Bu implantlar 3 dönemde (immediat, erken ve geç) de incelenerek 6 ay boyunca takip edilmişlerdir. Tüm protokollerin değerlendirildiği bu çalışmada immediat yükleme, erken yükleme ve geç yükleme grupları arasında başarı olarak bir fark olmadığı açıklanmıştır. (98)

1.7.3. Geç (Konvansiyonel) Yükleme Protokolü

1977 yılında Branemark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar sonucunda ortaya çıkan çift basamaklı cerrahi tekniği, bilinen ve denenilen en güvenilir sekonder stabilite artırma yolu olarak tanımlanmaktadır. Bu teknikle protetik yükleme öncesi implant ve kemik iyileşmesine ve osseointegrasyona yeterince vakit tanınmaktadır.

Uzun seneler boyunca uygulanan konvansiyonel yükleme protokolünün önemli maddelerinden birisi de protetik yüklemenin implant yerleştirildikten sonraki 3-6. ayda yapılmasıdır. (185)

Kemik içi dental implantların yumuşak doku- implant yüzeyindeki etkileşimi ile ilgili yapılan araştırmalar sonucunda maksilla için bekleme süresi 4-6 ay, mandibula için bekleme süresi 3-4 ay olarak açıklanmıştır. (199)

Friberg ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmalar ile kemik dansitesi ve primer stabilite arasında bir ilişki olduğunu açıklamıştır. Aynı araştırmacılar aynı yüzey şekli ve özelliğine sahip implantlar ile yaptıkları çalışmada; yerleştirilen implantların primer stabilitesine ve kemik yoğunluğuna, kalitesine bakılmadan

cerrahi işlemden sonraki 20. haftada implantların birbirlerine yakın osseointegrasyon değerlerine ulaştıklarını bildirmişlerdir. (200)

1994 yılında Pham ve arkadaşları çalışmalarında tek tip implant kullanarak mandibula ve maksilladaki kemik kaybı değerlerini ölçmüşlerdir. Yapılan çalışma ile başlangıçta maksilladaki kemik rezorpsiyon miktarının ve iyileşme süresinin mandibulaya oranla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. (212)

2001 yılında Sennerby yaptığı çalışma ile düşük kemik yoğunluğu ve düşük kemik kalitesi sebebiyle primer stabilitesi az olan implantlarda daha uzun iyileşme süresi gerektiğini açıklamıştır. (201)

Yükleme öncesinden implant dayanakları yerleştirilerek belirli bir tork değeri ile implanta sıkıştırma kuvveti uygulanır. Bu sıkıştırma kuvveti uygulanan sisteme göre farklılıklar gösterse de ortalama olarak 30 N/cm olarak uygulanmaktadır. Yüklemeye sonrasında uygulanan tork kuvvetinden farklı olarak dental implantlar; geçici protezler, kaslar ve dil tarafından da farklı kuvvetlere maruz kalmaktadırlar. Klasik yüklemeye yapılacak dental implantlar üzerine uygulanan geçici protezlerin oklüzal kontaklarının giderilmesi, istenmeyen kuvvetlerin implanta iletilmesinin engellenmesinde önemlidir. Bununla birlikte iyileşme döneminde meydana gelen bakteriyel kontaminasyon ve stres de kemik rezorpsiyonunu hızlandırmaktadır. (203)

1.8. İmmEDIATE YÜKLEME PROTOKOLÜNÜ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1.8.1. İMPLANTIN DIZAYNI VE YÜZEY ÖZELLİKLERİ

İmplant dizaynı immedat yüklemeye protokolü için önemli faktörlerden biridir. Çünkü immedat yüklemeye protokolünde osseointegrasyon için yeterli zaman yoktur. (204) Yüzeyi yivli olan implantlarda, implantın yerleştirildiği andan itibaren yüzeyde kemik teması bulunmaktadır. Bu yüzey yapısına sahip implantlarda uygulanan immedat yüklemeye protokolünde osseointegrasyon için fonksiyonel alan daha geniştir. Bununla birlikte yiv dizaynları implant çevresindeki kemikte remodelasyonu da etkileyebilmektedir. (47) Yapılan çalışmalar sonucunda kemiğin baskı şeklinde kuvvetlere daha dayanıklı olduğu, makaslama kuvvetlerine karşı ise daha dayanaksız olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle implant dizaynı ve yiv şekilleri immedat yüklemeye sırasından oluşabilecek erken dönem başarısızlıklarını azaltabilmektedir. (205)

Araştırmacılar, implant geometrisi ve implant şekli üzerine birçok çalışma yapmışlardır. Bu alışmalar sonucunda vida şeklindeki implantların yivlerinden dolayı osseointegrasyonunun daha yüksek olduğunu ve primer stabilitelerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. May ve Romanos yaptıkları çalışma ile yüzeyi yivli ve pürüzlü implant kullanılan hastalarda yivsiz implant kullanılanlara göre primer stabilitenin daha yüksek olduğunu açıklamışlardır. (206)

İmplant geometrisi ve yüzey özelliklerinin immedat yükleme üzerine etkisini gösteren çok sınırlı sayıda çalışma vardır. Geçmişte yapılan, 4 farklı dizayn ve yüzey özelliğine sahip implant kullanılan bir çalışmada farklı gruplar klinik olarak karşılaştırmış ancak arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (181)

1.8.2. İmplant Boyutları

İmplant boyundaki her 3 mm'lik artışın fonksiyonel yüzey alanını artırdığı ancak bu boy artışının krestal kemik seviyesindeki temas etkisi olmadığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. (207) İmplant uzunluğu immedat yükleme başarısını etkilemektedir. Yapılan birçok çalışma ile immedat yükleme yapılacak implantların boyunun en az 10 mm olması gerektiğini belirtilmiştir. (206,208) Schnitman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 10 mm'den daha kısa implantlar kullanılarak immedat yükleme protokolü gerçekleştirilmiş ve %50 başarısızlık ile sonuçlanmıştır. (208)

Kemik yoğunluğunun az olduğu bölgelerde uzun ve daha geniş çaplı implant kullanımının primer stabiliteliyi ve başarı oranını artırdığı ne sürülmektedir. Daha büyük çaplı implant kullanımı ile daha geniş bir kemik-implant teması oluştuğu belirtilmektedir. (209)

Yapılan araştırmalar ile geniş çaplı implantların kemikle olan ilişkisi sonucu başarı oranlarının arttığı ne sürülse de bunun aksini de iddia eden birçok çalışma bulunmaktadır. (181,210,211) İmmedat yükleme ve implant boyutları arasındaki ilişkiyi inceleyen çok kısıtlı sayıda araştırma bulunmakla birlikte immedat yükleme için standart uzunluk ve çapla ilgili çalışmalar günümüzde hala devam etmektedir.

1.8.3. İmplant-Dayanak Bağlantısı

Protetik olarak uygun pozisyonda yerleştirilen ve uygun boyda olan bir implant istenilen osseointegrasyon seviyesine ulaştıysa abutment-implant bağlantısı

önemli bir duruma gelir. Bağlantı noktaları fonksiyonel ve parafonksiyonel hareketler altında mekanik bir görev görür ve implant başarısı için önemli faktörlerden birisidir çünkü dayanak ve implant bağlantısı oklüzal kuvvetlerin geldiği alan ve implant-kemik ara yüzü arasında kalan önemli bir noktadır. İmmediat yükleme yapılan hastalarda oklüzal kuvvetler bu dayanaklar aracılığı ile kemiğe iletilmektedir. Dayanaklarda meydana gelebilecek kırılma, vida gevşemesi ve protetik yapının kırılması immediat yükleme prosedürünü bozarak başarısızlığa sebep olabilmektedir. (212)

1.8.4. Soket Morfolojisi

Soket morfolojisi daha çok implant cerrahisi aşamasında önem kazanmaktadır. Diş çekiminden sonra soket duvarlarından daha geniş çapta bir implant yerleştirildiği durumlarda bilinen standart cerrahi prosedürlerin uygulanmasının yeterli olduğu belirtilmiştir. Soket duvarlarından daha dar çapta bir implant yerleştirilecek ise aradaki genişlik ve derinlik farkı immediat yükleme prosedürü için olumsuz bir durum yaratabilmektedir. Oluşan bu boşluk 2mm'den daha az ise ek bir işlem uygulamaya gerek olmadığı ancak 2mm'den büyük bir boşluk oluştuysa bu bölgenin greft materyalleri ile doldurulması gerektiği belirtilmiştir. Çekim sonrası soket duvarlarından bir veya daha fazla bölümü eksikse kemikte büyük defektler oluşmakta ve bu tip durumlarda yönlendirilmiş kemik rejenerasyonuna ihtiyaç duyulabileceği açıklanmıştır. Çekim sonrası ileri derecede kemik rezorpsiyonu bulunan hastalarda immediat yükleme prosedürünün yapılmaması gerektiği ve kret rekonstrüksiyonu yapılmadan implant stabilizasyonu sağlanamayacağı çalışmalarla açıklanmıştır. (213, 214)

1.8.5. Kemik Kalitesi

İmplant tedavisi planlanan hastalarda kemik miktarı ve kalitesi immediat yükleme prosedürü için en önemli faktörlerden birisidir. (228) İmplant başarısında kemik yoğunluğunun önemini kanıtlamak için yapılan klinik çalışmalarda düşük kemik yoğunluğu bulunan hastalarda implant başarı oranı daha düşük bulunmakla birlikte kemik kalitesinin ve implant stabilizasyon değerinin posterior bölgede anterior bölgeye göre daha düşük olduğu açıklanmıştır. (216, 217,218)

İmmediat yükleme prosedüründe yapılan birçok çalışmada kemik kalitesi ve yoğunluğundan dolayı mandibular anterior bölge tercih edilmiştir. (215) Farklı

olarak yapılan birkaç çalışmada anatomik konumdan bağımsız olarak benzer implant başarı oranları bulunmuştur. (195) Horiuchi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada maksilla ve mandibulada benzer başarı oranları bulunurken, Buchs ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmada 93 hastaya implant uygulayarak maksilla ve mandibulada tek diş eksikliğinde immediat yükleme uygulamasında iki çene arasında başarı oranları olarak bir fark olmadığını açıklamışlardır. (195,219)

1.8.6. Oklüzyon

Hangi yükleme tipi olursa olsun implant stabilizasyonunda ve protetik başarıda oklüzyon en önemli faktörlerden biridir. Anterior tek diş eksikliğinde yapılan uygulamalarda sentrik ilişkide, lateral ve protruziv hareketlerde karşıt arka hiçbir şekilde temas olmaması önerilmektedir. Premolar bölgeye uygulanan implantlarda ise yapılan protetik restorasyon modifiye edilerek premolar dişe kanin diş formu verilmesi önerilmektedir. (220)

Posterior bölgeye uygulanan implantlarda immediat yükleme yapılırken yüklemenin premolar dişlerden başlatılarak molar bölgeye konulan implantların daimî protezde aktif bir rol almaya kadar kuvvetten uzak tutulması gerektiği belirtilmiştir. Sentrik ilişkideki maksimum interküspidasyonun ise daimî protezde oklüzyon hazırlanırken yapılması gerektiği açıklanmıştır. İmmediat yüklemde oklüzyonda karşıt temas eden dişlerde erken temaslardan lateral hareketlerdeki çatışmalardan kaçınılması gerektiği bildirilmiştir. Özellikle köprü şeklinde yapılan protetik restorasyonlarda kanat uzantılarından kaçınılması gerektiği, kanat uygulanacak ise oklüzal temasların tamamen yok edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Doğru oklüzyon uygulaması ile immediat yüklemdeki başarısızlıkların önüne geçilebileceği ortaya konmuştur. (220,221)

İmplant üstü protetik restorasyonlarda oklüzyon kontrolünde 4 önemli faktör bulunmaktadır:

- Tüberkül Konumları: Üst palatinal ve alt bukkal tüberküller dışında diğer tüberküllerin aktif olarak oklüzyonda etkili olmamaları gerektiği belirtilmektedir.
- Fossa Derinliği: Etkili ve aktif bir çiğnemenin gerçekleştirilebilmesi için sentrik ilişkide karşıt dişler temasta iken aktif tüberküllere denk gelen

fossaların yeterli deinlikte ve uygun anatomik formda olması gerektiği belirtilmektedir.

- Anterior Rehberlik: Lateral ve protruziv hareketlerde erken temaslardan kaçınmak ve doğru bir oklüzyon için anterior dişlerde seçilen alanların ideal fonksiyon ve estetiği sağlayacak şekilde düzenlenmesi gerektiği belirtilmektedir.
- Kaçış Yolu Oluşturulması: Lateral ve protruziv hareketler sırasında aktif tüberküllerin çatışmasını engellemek amacıyla oluşturulan fossadan başlayarak diş yüzeyine uzanan bu kaçış oluklarının oluşturulmasının unutulmaması gerektiği belirtilmektedir. (220)

1.9. İmplantın Primer Stabilitesi

Primer stabilite, implantın kemik içerisine yerleştirildiği andaki stabilizasyonu veya implantın primer kemik teması olarak açıklanmaktadır. Tüm bu etkenler arasında primer stabilizasyon immedat yükleme için en önemli faktör olarak kabul edilmektedir. (222) Yeterli primer stabilite ve doğru oklüzyon protokolü ile immedat yükleme başarı ile tamamlanabilmektedir. (99)

İmplant stabilitesinin; implantların hangi zaman aralıklarından yüklenebileceklerini göstermesi ve osseointegrasyonun derecesinin belirlenebilmesine yardımcı olması bakımından çok önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir.

İmplant stabilitesini belirlemek için birçok klinik yöntem uygulanmaktadır. (223) Günümüzde en çok kullanılan yöntemler şu şekildedir:

- Klasik Yöntemler: Perküsyon
 1. Radyografi
 2. Tork Testi
 3. Mobilite
- Modern Yöntemler: Periotest Cihazı Kullanımı
 1. Ostell Cihazı Kullanımı

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı ve Periodontoloji Anabilim Dalı ile multidisipliner bir çalışma ile gerçekleştirilmiştir. Protetik Diş tedavisi Anabilim Dalına anterior maksilla bölgesinde diş eksikliği sebebi ile başvuran hastalar arasından uygun olanlar çalışma kapsamına alınmıştır. Bu çalışmada immedat yükleme ve konvansiyonel yükleme protokolünde implant çevresindeki kemik yapım ve yıkım değerleri incelenerek karşılaştırılmıştır. Çalışma öncesinde 04.03.2021 tarihli 0125 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. (Ek-1)

2.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi

Bu çalışmaya, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalına başvuran herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan 20 hasta dahil edilmiştir. Anterior maksilla bölgesinde diş eksikliği bulunan ve implant tedavileri tamamlanan 20 hastanın detaylı klinik ve radyografik kontrolleri yapılarak anamnezleri tamamlanmıştır. Oral hijyeni yeterli bulunan ve takip randevularına gelebilecek hastalara çalışma süreci ve detayları anlatılarak aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. (Ek.2)

2.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Anterior maksillada diş eksikliğine sahip olma

- İmplantın tork değerinin > 30 N/cm olması
- Karşıt çenede doğal dişlerin bulunması
- Oral hijyenin iyi olması
- 18 yaşından büyük olmak
- Radyoterapi ve kemoterapi görmemiş olmak
- İlaç bağımlılığı ve alkol gibi alışkanlıkların olmaması

2.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Hamile veya emziren kadın hastalar
- Oral kontraseptif ilaç kullanan hastalar
- İmplant alanında kemik grefti uygulanan hastalar
- Sigara kullanımı

- Bruksizm
- Kontrol altına alınamayan periodontal rahatsızlık
- Ameliyattan 6 ay öncesi dahil yerleştirmeyi kontrendike kılan veya implant osseointegrasyonunu etkileyebilecek ilaç kullanımı

2.2. Klinik Uygulama Öncesi Hazırlıklar

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalında implant tedavisi tamamlandıktan sonra Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na başvuru hastalar değerlendirilerek ve gerekli klinik, radyografik bulgular tamamlanarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubunda bulunan tüm hastalara aynı marka implant uygulanmıştır. Çalışma kapsamında bulunan 20 hastadan 1 erkek hasta trafik kazası geçirmesi sebebi ile implantını kaybetmiş ve çalışma dışı bırakılmıştır, 1 kadın hasta ise kontrol seansına düzenli gelmemesi sebebi ile çalışma dışı bırakılarak bu hastalar yerine 2 yeni hasta dahil edilmiştir. İmplant tork değeri 30 N/ cm ve üzeri olan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya başlanmıştır. İmplant tedavisi tamamlanan hastalar kontrol ve çalışma grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların gerekli kontrolleri tamamlandıktan sonra ameliyat günü ölçü alınarak işleme başlanmıştır. Kontrol grubunda bulunan hastalara ise iyileşme başlığı (Osstem Regular) takılarak kontrol seanslarına çağırılmıştır. Hastalar 3 ,7 ,15 , 30 ve 60. günlerde kontrole çağırılarak periopaper (ORAFLOW, Smithtown, NY 11787) ile sıvı toplanmıştır. Toplanan sıvılar eppendorf tüpler (Liva Slab Eppendorf Tüpü 1.5 ml) içersine konarak -80°C'de saklanmıştır.



Şekil 9. Periopaper. (ORAFLOW, Smithtown, NY 11787)



Şekil 10. İyileşme Başlığı ile Bekleyen Kontrol Grubu Hastaları.

2.3. Klinik Uygulama

Çalışma grubunda bulunan hastalardan ameliyattan sonra implant üzerindeki iyileşme başlığı çıkarılarak ölçü parçaları (Osstem, Regular hex/ non-hex transfer abutment) yerleştirildi. Kapalı kaşık ve tek aşamalı ölçü tekniği ile C tipi silikon ölçü maddesi (Zhermack, Zetaplus 900 ml) kullanılarak implantların ölçüsü alındı.



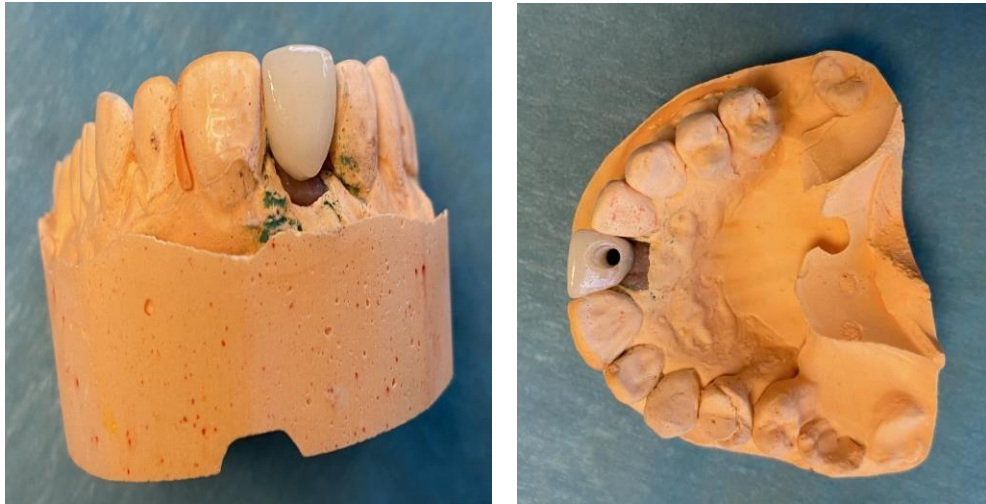
Şekil 11. İmmEDIATE Yükleme Yapılan Hastalardan Ölçü Alınması İşlemi.

Ölçü maddesi sertleştikten sonrası ağızdan çıkartıldı ve dezenfekte edildi. Geçici kron yerleştirilene kadar iyileşme başlığı tekrar takıldı.



Şekil 12. Geçici Restorasyon Hazırlanırken Hastanın İyileşme Başlığı ile Beklemesi

Ölçü parçası ve analog vidalandıktan sonra ölçüye yerleştirildi. Karşıt ark ölçüsü ve kapanış kaydı alındıktan sonra modeller artikülatöre alındı. Aynı gün içerisinde Osstem-NP cast abutment üzerine kompozit (GC, G- aenial A'chord Estetik Kompozit 2.1 ml) yüklenerek vidalı geçici restorasyon oluşturuldu. Yapılan kompozit geçici restorasyonun oklüzyonu artikülatörde kontrol edildikten sonra hastaya uygulandı. Sentrik oklüzyonda ve lateral hareketlerdeki temaslar tamamen kaldırıldı. Oklüzyon ve lateral hareketler kontrol edildikten sonra geçici kron implant üzerine 25 Ncm tork kuvveti uygulanarak vidalandı.



Şekil 13. Alınan Ölçüye Göre Vida Tutuculu Restorasyonun Hazırlanışı.

Vida boşluğuna teflon bant (Gram Teflon Bant Sızdırmazlık Bandı 19mm x 30 mt) yerleştirilerek geçici kron üzeri kompozit ile kapatıldı. Hastaya anterior dişler ile ısırma ve koparma hareketlerinin yapılmaması ve mümkün olduğunda bu dişi kullanmaması gerektiği anlatıldı ve 3 gün sonra kontrol seansına çağırıldı.

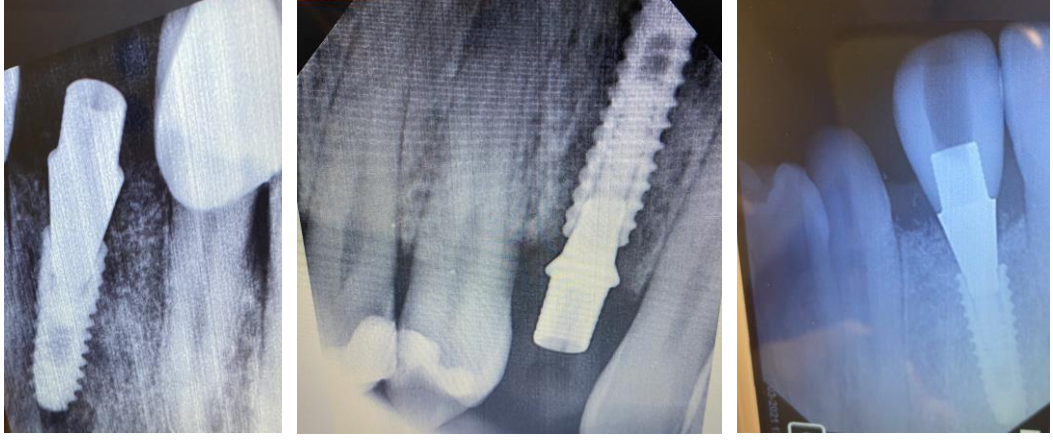
Kontrol seansında geçici kron ve dişeti uyumu değerlendirildi. Oklüzyon kontrol yapılarak oral hijyen eğitimi verildi. Ağız içerisine pamuk rulolar yerleştirilerek kontaminasyon engellendi. Geçici kronun mesial ve distaline periopaper yerleştirilerek 30 sn sıvı toplanması için beklendi. Bu işlem her kontrol seansında tekrarlandı.



şekil 14. Kontrol Seansında Periopaper ile rnek Toplanması İşlemi.

Toplanan sıvılar eppendorf tüpler içerisine yerleştirildikten sonra parafilm (Isolab Parafilm, 058.03.001) ile kapatılarak analiz yapılacak güne kadar İzmir Katip elebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi hücre kültür laboratuvarında -80°C'de (Frenox MD2-SUL Medikal Buzdolabı) saklanmıştır.

7.günde yapılan rutin kontrole ek olarak hastaların dişişleri alınarak periapikal kontrol röntgeni alınmıştır.



Şekil 15. Ameliyattan Sonraki 7. Gün Kontrol Röntgeni.

2.4. Hasta Kontrol Fotoğrafları



Şekil 16. Hastanın Ameliyat Öncesi Fotoğrafı.



Şekil 17. Hastanın Ameliyat Sonrası 3. Gün Yükleme Öncesi Fotoğrafı.



Şekil 18. Yüklemenin Yapıldığı, Ameliyattan Sonraki 3. Gün.



Şekil 19. Yükleme Sonrası 7. Gün.



Şekil 20. Yükleme Sonrası 15. Gün.



Şekil 21. Yükleme Sonrası 30. Gün.

24 yaşında kadın hasta, konjenital diş eksikliği sebebi ile implant tedavisi tamamlandıktan sonra kliniğimize başvurmuştur. Periodontoloji bölümü ile yapılan konsültasyon sonucunda 12 numaraya yerleştirilen implantın immediat yükleme prosedürü için uygun olduğuna karar verilip yükleme işlemi başarı ile gerçekleştirilmiştir. 22 numaraya yerleştirilen implantın tork değeri yeterli olmadığı için iyileşme başlığı takılarak kontrol grubuna alınmıştır.



Şekil 22. İmplant Tedavisi Öncesi Başlangıç Fotoğrafi.



Şekil 23. İmmediat Yüklemenin Yapıldığı Gün.



Şekil 24. İmmediat Yükleme Sonrası 7. Gün.



Resim 25. İmmediat Yükleme Sonrası 15. Gün.



Şekil 26. İmmediat Yükleme Sonrası 30. Gün.



Şekil 27. İmmediat Yükleme Sonrası 60. Gün.



Şekil 28. Daimi Restorasyon İçin Ölçü Alınması, Ameliyattan Sonraki 95. Gün.



Şekil 29. Daimi Restorasyonun Tamamlanması.

46 yaşında herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan erkek hasta, 11 numaralı diş eksikliği sebebi ile implant tedavisi tamamlandıktan sonra kliniğimize başvurmuştur. Periodontoloji bölümü ile yapılan konsültasyon sonucunda immedat yükleme işleminin yapılmasına karar verilmiştir. Oral hijyen eksikliği bulunan hastaya düzenli kontrol seansları yapılarak immedat yükleme süreci başarı ile tamamlanarak daimi restorasyon yapılmıştır.

2.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışmada kategorik ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, IQR) verilmiştir. Tekrarlı testler için küresellik varsayımı Mauchly testi ile kontrol edilmiş ve küresellik varsayımı sağlandığı durumda Sphericity Assumed testi uygulanmış sağlanmadığı durum için epsilon değerine bakılarak 0,75'ten büyük olduğu durumlar için Huynh-Feldt testi, küçük olduğu durumlar için ise Greenhouse Geisser testi sonuçları değerlendirilmiştir. Analizde ölçüm günleri ile OPG ve RANKL yüklenme grupları arasında genel bir değerlendirme yapmak için Tekrarlı ölçümlerde 2 yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni- Dunn testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ düzeyi istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

OPG-RANKL'ın karşılaştırılması için kullanılan veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programlarında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği "Levene" testi ile kontrol edilmiştir. Normallik varsayımına ise "Shapiro-Wilk" testi ile bakılmıştır. İki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarını sağladığı durumda "Student's t Test"; sağlamadığında ise "Mann Whitney-U testi" kullanılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. OPG Yükleme Gruplarının Günlere Göre Karşılaştırılması

Tablo 2.OPG bulguları ile İlgili Gün (X) ve Grupların Ortak Etkisinin İncelenmesi.

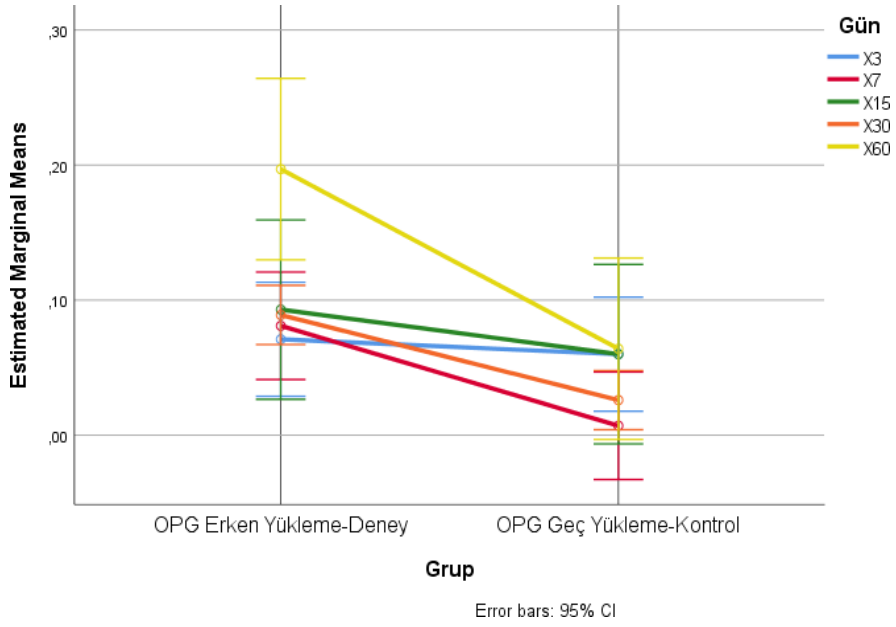
	Günler										Test İstatistikleri [†]	
	X3		X7		X15		X30		X60		F	p
	$\bar{x}\pm ss$	M (IQR)	$\bar{x}\pm ss$	M (IQR)	$\bar{x}\pm ss$	M (IQR)	$\bar{x}\pm ss$	M (IQR)	$\bar{x}\pm ss$	M (IQR)		
Gruplar												
OPG Erken Yükleme-Deney	0,07±0,07 ^A	0,04(0,03)	0,08±0,08 ^A	0,05(0,05)	0,09±0,09 ^A	0,06(0,05)	0,09±0,04 ^A	0,09(0,07)	0,2±0,13 ^B	0,15(0,27)	3,871	0,024
OPG Geç Yükleme-Kontrol	0,06±0,06	0,03(0,07)	0,01±0,01	0,01(0,01)	0,06±0,11	0,02(0,06)	0,03±0,03	0,03(0,03)	0,06±0,06	0,04(0,09)	1,920	0,159
Test İstatistikleri[‡]	0,150		7,641		0,545		18,290		8,650			
p	0,703		0,013		0,470		0,001		0,009			
Gün etkisi: F=43,850 p=0,007 Grup Etkisi: F=16,841 p=0,001												
Gün x Grup Etkisi: F=1,870 p=0,125												

\bar{x} : ortalama, *ss*: Standart sapma. * İki yönlü varyans analizi, †: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, A ve B üst simgeleri her bir ölçümde istatistiksel olarak önemli fark çıkan grupları göstermektedir. Aynı üst simgelerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir. ‡: Her bir grupta grup içi ölçümler arası karşılaştırmalar.

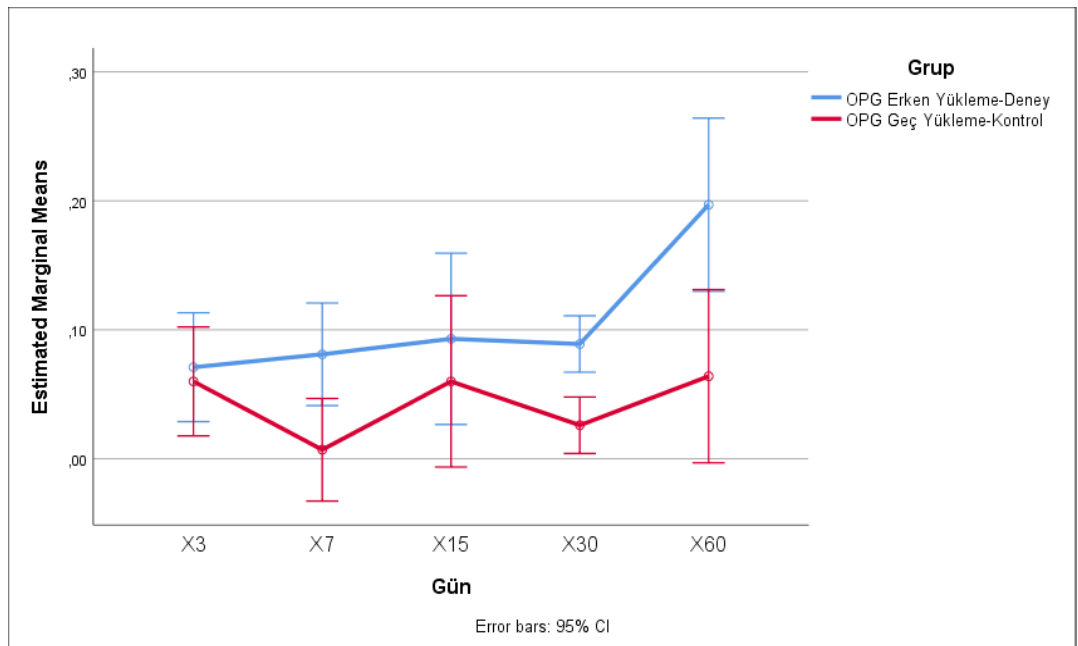
OPG yükleme grupları günlere göre etkisi istatistik olarak anlamlıdır ($F=16,841$ $p=0,001$). Ölçüm günlerinde OPG yükleme gruplarına göre etkisi istatistik olarak anlamlıdır ($F=43,850$ $p=0,007$).

OPG Erken Yükleme-Deney grubunda günlere göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($F=3,871$ $p=0,024$). OPG Erken Yükleme-Deney grubunda X60 ölçümü ile diğer tüm ölçümler arasında farklılık vardır. X60 ölçümünün ortalaması diğer tüm ölçümlere göre daha yüksektir.

X7 ölçüm gününde OPG yükleme grupları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($F=0,150$ $p=0,703$) ve OPG Erken Yükleme-Deney grubunun ortalaması daha yüksektir. X30 ölçüm gününde OPG yükleme grupları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($F=18,290$ $p=0,001$) OPG Erken Yükleme-Deney grubunun ortalaması daha yüksektir. X60 ölçüm gününde OPG yükleme grupları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($F=8,650$ $p=0,009$) OPG Erken Yükleme-Deney grubunun ortalaması daha yüksektir.



Şekil 30. OPG Erken Yükleme ve Geç Yükleme Gruplarının Karşılaştırılması



Şekil 31. OPG Erken Yükleme ve Geç Yükleme Gruplarının Günler Arasındaki İlişkisi.

3.2. RANKL Yükleme Gruplarının Günlere Göre Karşılaştırılması

Tablo 3. RANKL Bulguları ile İlgili Gün (R) ve Grupların Ortak Etkisinin İncelenmesi.

	Günler										Test İstatistikleri [†]	
	R3		R7		R15		R30		R60		F	P
	$\bar{x} \pm ss$	M (IQR)	$\bar{x} \pm ss$	M (IQR)	$\bar{x} \pm ss$	M (IQR)	$\bar{x} \pm ss$	M (IQR)	$\bar{x} \pm ss$	M (IQR)		
Gruplar												
RANKL Erken Yükleme-Deney	3,45±0,95 ^{AC}	3,45(1,06)	3,34±1,37 ^C	3,1(1,01)	4,2±1,12 ^{AB}	3,98(1,75)	4,17±1,46 ^{ABC}	3,72(1,4)	5,2±1,5 ^B	5,2(2,27)	3,268	0,041
RANKL Geç Yükleme-Kontrol	2±1,05 ^A	2,31(1,89)	0,63±0,49 ^B	0,67(0,78)	3,31±1,07 ^C	3,43(1,72)	2,19±1,16 ^A	1,81(1,99)	2,2±1,6 ^{5AC}	2,11(2,1)	11,761	0,001
Test İstatistikleri[‡]	10,371		34,971		3,341		11,320		18,145			
p	0,005		0,001		0,084		0,003		0,001			
Gün etkisi: F=10,833 p=0,001 Grup Etkisi: F=50,707 p=0,001 Gün x Grup Etkisi: F=2,767 p=0,034												

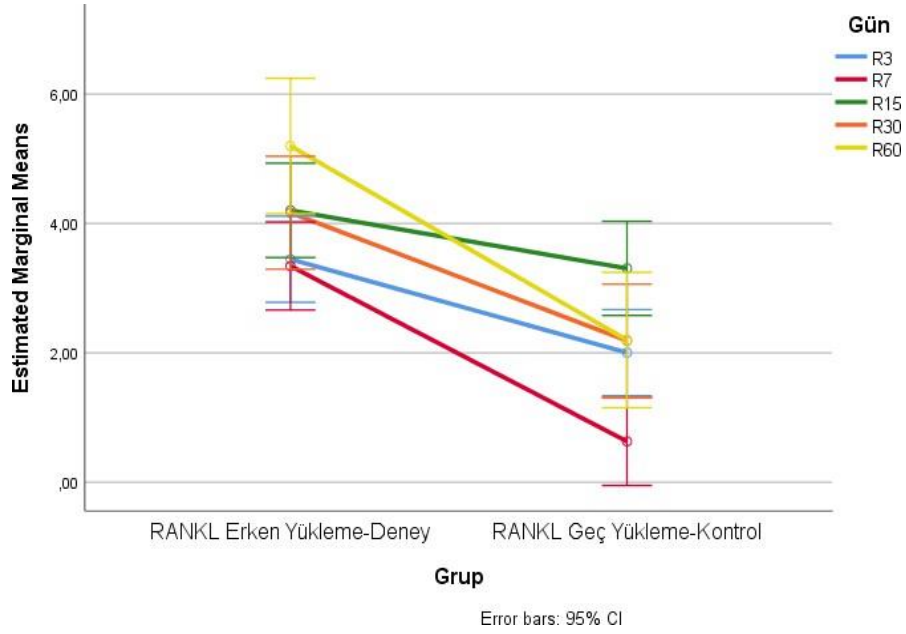
\bar{x} : ortalama, ss : Standart sapma. * İki yönlü varyans analizi, †: Her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar, A ve B üst simgeleri her bir ölçümde istatistiksel olarak önemli fark çıkan grupları göstermektedir. Aynı üst simgelerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir. ‡: Her bir grupta grup içi ölçümler arası karşılaştırmalar.

Tablo 3’de RANKL bulguları ile ilgili gün (R) ve grup ortak etkisi incelenmiştir. RANKL yükleme grupları günlere göre etkisi istatistik olarak anlamlıdır ($F=50,707$ $p=0,001$). Ölçüm günlerinde RANKL yükleme gruplarına göre etkisi istatistik olarak anlamlıdır ($F=10,833$ $p=0,001$). Ölçüm günleri ve RANKL yükleme grupları arasındaki etkisi istatistik olarak anlamlıdır ($F=2,767$ $p=0,034$).

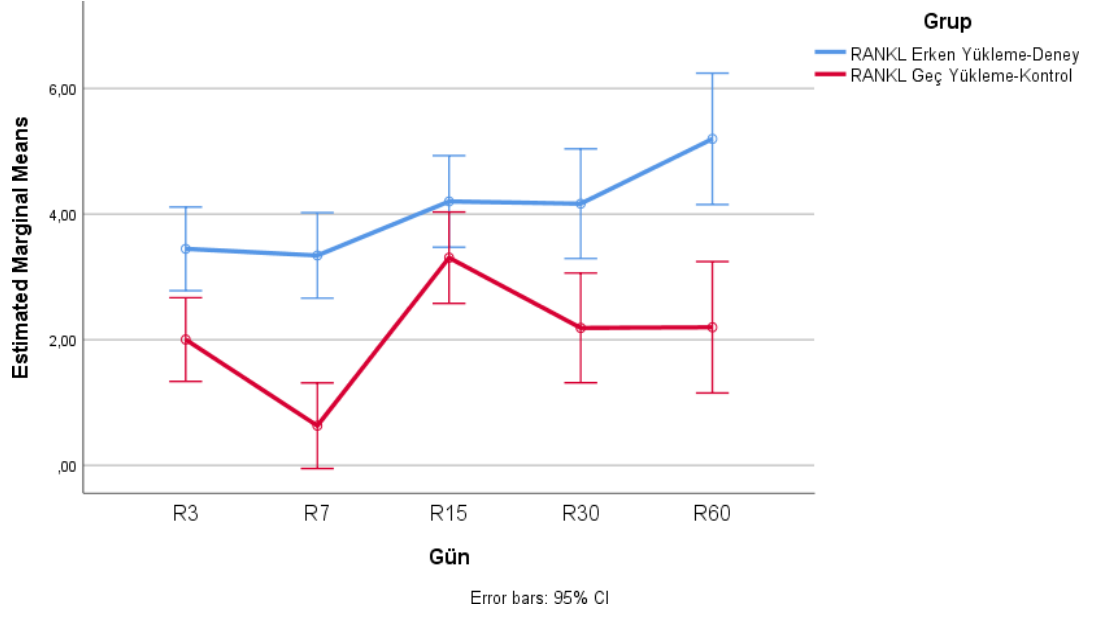
RANKL Erken Yükleme-Deney grubunda günlere göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($F=3,268$ $p=0,041$). RANKL Erken Yükleme-Deney grubunda R3 ölçümü ile R60 ölçümü arasında farklılık vardır. R60 ölçümünün ortalaması R3 ölçümüne göre daha yüksektir. R7 ölçümü ile R15 ve R60 ölçümü arasında farklılık vardır. R7 ölçümünün ortalaması diğer iki ölçüme göre daha düşüktür.

RANKL Geç Yükleme-Kontrol grubunda günlere göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($F=11,761$ $p=0,001$). RANKL Geç Yükleme-Kontrol grubunda R3 ölçümü ile R15 ölçümü arasında farklılık vardır. R3 ölçümünün ortalaması R15 ölçümüne göre daha düşüktür. R7 ölçümü ile diğer tüm ölçümler arasında farklılık vardır ve ortalaması diğer ölçümlerden düşüktür.

R3 ölçüm gününde RANKL yüklem grupları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($F=10,371$ $p=0,005$) OPG Erken Yükleme-Deney grubunun ortalaması daha yüksektir. R7 ölçüm gününde RANKL yüklem grupları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($F=34,971$ $p=0,001$) RANKL Erken Yükleme-Deney grubunun ortalaması daha yüksektir. R30 ölçüm gününde RANKL yüklem grupları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($F=11,320$ $p=0,003$) RANKL Erken Yükleme-Deney grubunun ortalaması daha yüksektir. R60 ölçüm gününde RANKL yüklem grupları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($F=18,145$ $p=0,001$) RANKL Erken Yükleme-Deney grubunun ortalaması daha yüksektir.



Şekil 32. RANKL Erken Yükleme ve Geç Yükleme Gruplarının Karşılaştırılması



Şekil 33. RANKL Erken Yükleme ve Geç Yükleme Gruplarının Günler Arasındaki İlişkisi.

3.4. Ölçüm Zamanlarına Göre Deney ve Kontrol Gruplarının

Karşılaştırılması

Tablo 4. Ölçüm Zamanları Farkına Göre Deney ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.

	Deney	Kontrol	Test İstatistiği	p
R3-X3	3,38±0,9	1,94±1,04	3,298	0,004 [‡]
R7-X7	3,26±1,29	0,62±0,49	-3,784	0,001 [†]
R15-X15	4,11±1,08	3,25±1,06	1,805	0,088 [‡]
R30-X30	4,08±1,42	2,16±1,15	-2,873	0,003 [†]
R60-X60	5±1,44	2,13±1,64	4,160	0,001 [‡]

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. ‡: Bağımsız örneklerde t testi, †Mann-Whitney U testi

R3-X3 ölçüm zamanları farkına göre deney ve kontrol arasında istatistik olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Deney grubundaki bireylerin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksektir.

R7-X7 ölçüm zamanları farkına göre deney ve kontrol arasında istatistik olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Deney grubundaki bireylerin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksektir.

R30-X30 ölçüm zamanları farkına göre deney ve kontrol arasında istatistik olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Deney grubundaki bireylerin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksektir.

R60-X60 ölçüm zamanları farkına göre deney ve kontrol arasında istatistik olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Deney grubundaki bireylerin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksektir.

4. TARTIŞMA

Günümüzde, diş eksikliklerinin giderilmesi, estetik ve fonasyonun geri kazandırılması, çiğneme işlevinin devamı için osseointegre implant kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. İmplantoloji tarihinin başlangıcından günümüze kadar hastaların estetik ve fonksiyonel beklentilerini karşılamak amacıyla implantların protetik olarak yüklenmesi için gereken süreyi kısaltmaya yönelik çalışmalar hızla devam etmektedir. İmplantların kısa süre içerisinde yüklenmesi hasta için fizyolojik ve psikolojik bir avantaj olmakla birlikte tedavi süresini kısaltarak maliyeti de azaltmaktadır. (224)

Meijer ve arkadaşları genç ve yaşlı bireylere uygulanan implantların çevresinde marjinal kemikte meydana gelen kaybı karşılaştırarak implantlarda başarı oranını ve klinik periodontal parametreleri değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda ileri yaşlarda da implant tedavinin başarı ile uygulanabileceğini öne sürerken genç ve yaşlı bireylerde implant çevresinde marjinal kemik miktarı kaybında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını açıklamışlardır. (225)

Erken yükleme veya immedat yükleme hem estetik hem de fonksiyonel açıdan avantaj sağladığı için geleneksel geç yükleme protokolüne alternatif olarak günümüzde yaygın olarak uygulanmaktadır. (247) Geçmişten günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda immedat yükleme yapılacak olan hastalarda bazı klinik protokoller uygulanması gerektiği belirtilmiştir. İmplant başarı oranının artırılması için hasta seçiminin en önemli faktörlerden biri olduğu vurgulanmıştır. (198, 247) Bu bilgiler doğrultusunda çalışma için bazı kriterler belirlenmiş ve kriterlere uyan hastalar deney grubuna dahil edilirken bu kriterleri sağlayamayan hastalar kontrol grubuna alınmıştır.

Levin ve arkadaşları immedat yükleme üzerine yaptıkları çalışmada bir yıllık takip sonucunda %86 başarı oranına ulaştıklarını bildirirken Chaushu ve arkadaşları immedat yükleme üzerine yaptıkları çalışmada 13 ay sonunda %82,4 başarı oranına ulaştıklarını bildirmişlerdir. (191,286) Araştıran literatürlerin sonuçları neticesinde mevcut çalışmada başarı oranı yüksektir. Çalışmamızda bir hastada trafik kazası nedeni ile başarısızlık yaşanmış ve çalışma dışı bırakılmıştır. Gelen travma

sonucu implant kaybı ile sonuçlanan bu durum haricinde immediat yükleme yapılan tüm hastaların tedavisi 3 aylık takip süreci sonunda başarı ile tamamlanmıştır.

Fransson ve arkadaşları kemik rezorpsiyonu bulunan implantların klinik bulgularını araştırdıkları çalışmada kemik rezorpsiyonu- yaş ve cinsiyet arasında anlamlı istatistiksel bir bağlantı olmadığını açıklamışlardır. (226) Bryant ve Zarb'ın belli bir grup genç ve yaşlı hastaya implant uygulayarak yaptıkları çalışmada genç grubun implant başarı oranının % 86.5 , yaşlı grubun implant başarı oranının %92 olduğunu açıklayarak aralarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Köndell ve arkadaşları buna benzer bir çalışma yaparak hastaları 6 yıl süreyle kontrollere çağırılmışlardır. Bu yapılan kontroller sonucunda yaşlı ve genç grup arasında implant başarı oranı olarak anlamlı bir fark bulunmadığını açıklamışlardır. (227) Literatürlerdeki bu çalışmalara bağlı olarak bizim yaptığımız çalışmaya katılım şartları belirlenirken cinsiyet ve yaş için herhangi bir kısıtlama yapılmamıştır.

Diyabet, osteoporoz gibi birçok sistemik hastalık ağız içerisindeki bileşenleri değiştirerek periodontal hastalık riskini artırmakta ve iyileşme döneminde istenmeyen değişikliklere sebep olabilmektedir. (228) Diyabet hem normal dişlerin ağız içerisindeki durumu hem de implantların başarısı için çok önemli bir etkidir. (229) Yapılan hayvan çalışmalarında, kontrol altında bulunmayan diyabetin implant çevresindeki kemik oluşumunu engellendiği belirtilmiştir. (230) Morris ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada 3 yıllık takip sonucu Tip 2 diyabeti bulunan kişilerde implant başarı oranının düşük olduğu belirtilmiştir. (231) Bu çalışmaya benzer olarak yapılan diğer bir çalışmada ise sağlıklı bireylerde uygulanan implantların başarı oranı %99 iken, Tip 2 diyabetli hastalarda aynı uygulama sonucu başarı oranı %88 olarak açıklanmıştır. (232) Yapılan başka çalışmalar ile osteoporozun implant osseointegrasyonunu olumsuz etkilediği ve implant başarısını azalttığı öne sürülmüştür. (233,234) Diyabet ve osteoporoz gibi bazı sistemik hastalıkların, implant osseointegrasyonunu etkileyebileceği ve DOS içeriğindeki parametreleri değiştirebileceği düşünüldüğü için sistemik rahatsızlığı bulunan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sigara kullanımının yara iyileşmesi, implant başarısı ve periodontal duruma etkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan araştırmalarda sigaranın, kullanan kişilerde plak oluşumunda artışa, gingivitis ve periodontitis görülme sıklığında artışa, diş kayıpları ve kemik rezorpsiyonunda artışa sebep olduğu belirtilmiştir.

(235,236,237) Sigara kullanımı yara iyileşmesini geciktirerek, gingival dokularda fibroblastik hücrelerde sitotoksiteye neden olmaktadır. (238) Yapılan çalışmalar sonucunda sigara tüketen kişilerde implant başarısızlık oranı 2,5 kat yüksek bulunmuştur. (239,240) Literatürlerdeki bu bilgiler doğrultusunda sigaranın yaratabileceği olumsuz durumlarla karşılaşmamak için ve çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünüldüğü için sigara kullanan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Hamilelik ve emzirme sürecinde kadınlarda hormonal düzensizlikler oluşmakta ve bu oluşan düzensizlikler ağız içerisindeki florayı değiştirmektedir. (241) Yapılan çalışmalarda hamilelik döneminde damar geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak DOS akışının arttığı ve immün sistemin hamilelik süresince baskılandığı belirtilmiştir. (242) Literatürlerdeki bilgiler ışığında hamile veya emziren kadınlardaki hormonal değişikliklerin çalışmamızın sonucunu etkileyebileceği düşünüldüğü için çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Günümüzde yapılan çalışmalar, immedat yükleme veya erken yükleme yapılacak olan ve tek diş eksikliğine sahip hastalarda implant yerleştirilecek olan bölgeden cerrahi işlem öncesinde diş çekilmemiş olması gerektiğini ve çekim hikayesinde enfeksiyon varlığı olmaması gerektiğini bildirmişlerdir. (191) Literatürdeki bu bilgiler varlığında diş çekimi üzerinden 6 ay geçtikten sonra implant tedavisi yapılan ve çekim öncesi periodontal veya periapikal enfeksiyon hikayesi bulunmayan hastalar gerekli konsültasyonlar yapıldıktan sonra çalışma grubuna dahil edilmişlerdir. Ayrıca cerrahi işlem sırasında greft membran uygulamasına ihtiyaç duyulan hastalar DOS içeriğini değiştirdiği ve standardizasyonu bozduğu için çalışma dışı bırakılmıştır.

Levine ve arkadaşları estetik bölgede implant uygulamalarında başarı elde edebilmek için bazı kriterler belirlemiştir. Bunlardan bazıları; CBCT değerlendirmesi, diş çekime bağlı olarak oluşabilecek kemik defektleri, estetik bölgenin risk durumunun değerlendirilmesi, implantın uygun pozisyonda yerleştirilmesi, soket-implant çapının doğru ayarlanması, greft kullanımının gerekliliği, geçici restorasyon ile doğru bir çıkış profilinin oluşturulması ve buna bağlı olarak daimi restorasyon yapımı sırasında bu profilin doğru bir şekilde korunarak modellere aktarılması ve siman artığı riskini ortadan kaldırmak için vida tutuculu restorasyon yapımıdır. (287) Yapılan çalışmada bu faktörler göz önüne alınarak hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Estetik bölgede immedat yükleme yapılan hastalarda estetik olarak elde edilen sonuçlar ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ancak yapılan bu çalışmaların birçoğu lokal anatomiye göz önünde bulundurmadan yapılmıştır. (288,289) Yapılan bu çalışmalarda bukkal kemik rezorpsiyonu ihtimali ve bukkal kemiğin ince olması risk faktörleri olarak belirtilmiştir. Mevcut çalışmada implant cerrahisini gerçekleştiren hekim ile hastalar hakkında konsültasyon yapılmıştır. Olası başarısızlıkların önüne geçebilmek adına yeterli kemik desteği bulunan hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir.

Yapılan çalışmalar papil korunmasının önemini vurgulayarak implant cerrahisi sonrası papillerin desteklenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. (290,291) Yapılan diğer çalışmalar ise implant cerrahisi sonrası papil desteğinin geçici kron yapılarak sağlanabileceğini bildirmişlerdir. (292,293) Geçici kron yapımının yumuşak doku ile birlikte sert dokuyu da koruduğu bildirilmiştir. (294) İmmedat yükleme yapılacak hastalarda sabit protez yapılacak ise vida tutuculu restorasyonların tercih edilmesi gerektiği ve simante restorasyonlarda siman artığının tedaviyi başarısız yönde etkileyebileceği bildirilmiştir. (295,296) Yapılan çalışmalar sonucunda vida tutuculu restorasyonların takılıp çıkarılabilmesinin bir avantaj olduğu ve bir sorunla karşılaşıldığı durumda daha kolay müdahale edilebileceği bildirilmiştir. (297) Yapılan literatür taraması sonucunda immedat yükleme uygulanan hastalara vida tutuculu geçici restorasyon hazırlanarak papil desteği sağlanmıştır. Siman artığının implant başarısını etkilediği ve buna bağlı olarak PİOS içeriğini değiştirebileceği düşünüldüğü için vida tutuculu restorasyonlar tercih edilmiştir.

İmmedat yükleme yapılan hastalarda estetik sonuç elde edebilmek için implant çıkış profili dişin anatomik konturlarına uygun olarak yapılmalıdır. Ancak günümüzde her hastada değişebilen yumuşak ve sert dokudaki anatomik farklılıklar sebebi ile her hastaya ve her immedat yükleme yapılması planlanan alana uyabilecek uygun çıkış profiline sahip hazır implant parçaları mevcut değildir. (298,299,300) Çalışmamızda geçici restorasyonların standardizasyonu için bütün geçici kronlar diş laboratuvarında hekim tarafından yapılmıştır. Literatürde implant üstü geçici restorasyon yapımı için birçok materyal kullanımı belirtilmiştir. (288, 301, 302, 303) Yapılan çalışmalarda kullanılan materyallere bağlı olarak yapılan geçici

restorasyonları üretim süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. (303) Çalışmamızda literatür araştırmaları sonucu hem kullanılabilirliğinin kolay oluşu hem de ekonomik olması sebebi ile kompozit tercih edilmiştir.

İmplant şekli ve yüzey özellikleri implant başarısını ve osseointegrasyonu etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda kullanılan SLA yüzey yapısındaki implantlar, alüminyum oksit ile kumlandıktan sonra hidrofilik asit ile yüzey işlemi uygulanarak elde edilmektedir. Yapılan çalışmalar SLA yüzey yapısındaki implantların yerleştirildikten sonra kemik rejenerasyonunu ve protein üretimini artırdığını göstermiştir. (243) SLA yüzeyli implantların yüzey pürüzlülük özelliği ve mikro çukurları yüzey alanı artışına neden olarak osseointegrasyon için bir avantaj haline gelmiştir. Cerrahi sonrası yapılan fonksiyonel testler SLA yüzeyli implantlarda tork değerlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. (53) Çalışmamızın standardizasyonu için ve sonuçları etkileme ihtimalinden dolayı aynı marka implant ve aynı yüzey özelliğine sahip implant yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

İmplant yüzey özellikleri ve konfigürasyonu üzerine ilerleyen teknoloji ile hastanın estetik ve fonksiyonel beklentileri dahilinde implantların immedat yüklenmesi üzerine yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. (245,246) Attard ve Zarb yükleme protokollerinin mandibula üzerinde yapılan çalışmalar ile desteklendiğini ancak tek diş eksikliği bulunan hastalar ve maksilla posterior bölgede diş eksikliği bulunan hastalar ile ilgili yeterli sayıda çalışma olmadığını belirtmişlerdir. (198) Mevcut çalışmada maksilla anterior bölgede tek diş eksikliği bulunan hastalar çalışma grubuna dahil edilmişlerdir.

İmmedat veya erken yükleme yapılan implantlarda başarı için primer stabilite en önemli kriterlerden biridir. (248,249) Kemik yoğunluğu ve kalitesi, implant tasarımı, implant boyutları, implant yüzey özelliği ve cerrahi işlem sırasında uygulanan teknik primer stabiliteyi etkileyen faktörlerdir. Cerrahi işlem öncesinde kemik kalitesinin belirlenmesi primer stabilite için hekime bilgi verebilmektedir. Günümüzde, kemik yoğunluğunun belirlenmesi için bilgisayarlı tomografi kullanımı tercih edilmektedir. Bilgisayarlı tomografiden elde edilen Hounsfield değeri ile primer stabilite arasındaki güçlü bir ilişki olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. (250, 251) Ancak bilgisayarlı tomografinin yüksek radyasyon dozu ve yüksek maliyet gibi dezavantajlardan dolayı rutin kullanım için çok fazla tercih

edilmemektedir. Konik huzmeli bilgisayarlı tomografi (CBCT) baş ve boyun bölgesi görüntülenmesinde günümüzde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. (252) Yapılan çalışmalar sonucunda CBCT 'den elde edilen veriler ve primer stabilite arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve cerrahi öncesi kemik yoğunluğu analiz edilerek implantın immediat yüklenip yüklenemeyeceğini hakkında bilgi verilebileceği belirtilmiştir. (253) Mevcut çalışmada implant yapılması planlanan bölge CBCT ile incelenerek kemik yoğunluğu analizi implant cerrahisini yapacak olan hekim tarafından kaydedilmiştir.

İmplant uzunluğu primer stabiliteyi etkilen faktörlerden bir diğeridir. (211) Bazı araştırmacılar zamana bağlı olarak primer stabilite değişiminde anlamlı farkların implant uzunluğundan bağımsız olduğunu açıklamışlardır. (259,260) Başka bir çalışma ise toplam implant uzunluğunun değil kemik tarafından yeterince desteklenmeyen implant uzunluğunun primer stabiliteyi etkilediğini belirtmiştir. (211) Günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda immediat yükleme veya erken yükleme yapılacak olan implantların boyunun en az 10 mm olması gerektiğini belirtmişlerdir. (261, 262) Mevcut çalışmada standardizasyonu sağlamak ve oluşabilecek implant başarısızlığının önüne geçerek çalışma devamlılığını sağlamak için implant boyu 10 mm ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Primer stabilite, implant cerrahisi sonrası sırasında uygulanan tork kuvveti ile belirlenebilmektedir. (254) Yapılan çalışmalar immediat yükleme veya hemen yükleme yapılan olan tek üye implantların tork değerinin 30'un üzerinde olması önermektedir. (255) Ancak tork kuvveti ile primer stabilitenin öngörülebildiği bu yöntem sadece implantın yerleştirildiği seans uygulanabilmektedir, iyileşme dönemi takibi için uygulanamaz. Buna bağlı olarak yapılan çalışmalarda yükleme yapılan implantlarda iyileşme döneminde uygulanan ters tork kuvvetinin implant başarısını olumsuz etkilediği belirtilmiştir. (256) Mevcut çalışmada hastalara uygulanan bütün implantları tek bir hekim yapmış olup, implant tork değerleri dijital torkmetre ile ölçülüp cerrah tarafından kaydedilmiştir. Primer stabilite sağlanabilmesi için ve implant başarısızlığının önüne geçerek çalışmanın devamlılığını sağlayabilmek için implant tork değeri 30 ve üzeri olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir.

Çalışmalar immediat yükleme için iki farklı yöntem olduğunu açıklamışlardır bunlar, fonksiyonel yükleme ve non-fonksiyonel yükleme. Fonksiyonel yükleme sırasında karşıt ark ile oklüzal kontak sağlanırken non-fonksiyonel yükleme sırasında

karşıt arka kontak oluşturulmadan oklüzal düzenleme yapılmaktadır. Non-fonksiyonel yükleme sırasında karşıt arka sentrik ve eksentrik ilişkide temaslar kesildiği için erken temaslara bağılı oluşabilecek risklerin en aza indirilmesi amaçlanmaktadır. (263,264) Degidi ve arkadaşları 388 implant üzerine yaptıkları çalışmada protezleri fonksiyonel olarak yükleyip çapraz ark stabilizasyonu sağlamışlardır. Yapılan bu çalışmada 5 yıllık takip sonucunda başarısızlık oranını %1,5 olarak açıklamışlardır. (264) Buna benzer bir çalışma Glauser ve arkadaşları tarafından yapılmış ve tüm implant üstü restorasyonlarda sentrik ilişkide kontak oluşturulmuş olup başarı oranları %82,7 olarak bulunmuştur. (265) İmplant üstü protezlere gelen oblik ve horizontal kuvvetler, vertikal kuvvetlerden daha yıkıcıdır. İmmediat yüklenen implantlarda geçici protezlerin sentrik ilişkideki temaslarının sınırlandırılması, lateral hareketlerdeki temasların ise tamamen ortadan kaldırılması gerektiği açıklanmıştır. (266) Bruksizm varlığında ise immediat yükleme yapılan implanta gelebilecek kuvvetlerin kontrol dışı olduğu ve implant başarısızlığına neden olabileceği düşünüldüğü için, bruksist hastalar için immediat yükleme kontrendikasyon olarak tanımlanmıştır. (267) Mevcut çalışmada immediat yükleme yapılan implantlara oklüzalden vidalı kompozit geçici restorasyonlar hazırlanmıştır. Sentrik ilişkide palatinalde tek nokta teması sağlanırken lateral hareketlerde meydana gelen erken temaslar tamamen ortadan kaldırılarak serbestlik sağlanmıştır. Her kontrol seansında oklüzyon kontrolü yapılarak osseointegrasyon sürecinde yıkıcı kuvvetlerin etkisinden implantı korumak amaçlanmıştır.

Peri-implant oluşu sıvısı (PİOS), DOS'a benzer özelliklerde olup implant ve çevresinde meydana gelen hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan kriterler arasındadır. (125, 268) Peri-implant çevresindeki dokularda enflamasyon varlığında; medyatörler, doku yıkımı sonucu oluşan ürünler, konak kaynaklı enzimler ve doku bileşenleri PİOS'a geçerek bu sıvının miktarını artırmaktadır. PİOS'daki enzimler ve belirteçler sağlık ve hastalık durumlarının ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. (126) Mevcut çalışmada kemik markerlarının incelenbilmesi implant çevresinden PİOS örnekleri alınmıştır. Literatürde DOS toplanabilmesi için farklı üç yöntem bulunmaktadır. Kapiller tüp yöntemi ve sulkus yıkama yöntemi uygulama zorluğu ve kontaminasyon riskinin yüksek olması nedeni ile günümüzde çok fazla tercih edilmemektedir. Kâğıt strip yöntemi, uygulanabilirliğinin daha hızlı olması, atravmatik olması ve uygulanabilme kolaylığı gibi sebeplerle günümüzde daha çok tercih

edilmektedir. Mevcut çalışmada kemik markerlarının incelenebilmesine imkân verecek şekilde PİOS toplayabilmesi, tükürük izolasyonunu kolay olması ve literatürde daha çok kullanılması sebebi ile tercih edilmiştir.

DOS üzerine yapılan çalışmalarda kâğıt strip yöntemi ile oluk içerisinde bekleme süresi 30 saniye ve üzeri olduğunda DOS içeriğinin serum içeriğine benzer olduğu bildirilmiştir. (269) Oluk içerisinden çıkarılan kâğıt striplerin buharlaşma ihtimali olduğu için en kısa sürede eppendorf tüpler içerisine konulması gerektiği bildirilmiştir. (270) Mevcut çalışmada kâğıt stripler oluk içerisinde 30 sn bekletildikten sonra eppendorf tüpler içerisine alınmıştır. Toplanan sörnekler eppendorf tüpler içerisine yerleştirildikten sonra parafilm ile kapatılarak analiz yapılacak güne kadar hücre kültür laboratuvarında -80°C’de saklanmıştır.

İmplant cerrahisi sonrası osseointegrasyon sürecinin patolojik ya da sağlıklı bir süreç olup olmadığını gösteren belirteçler biyomarkerlar olarak bilinmektedir. (304) Günümüzde implant planlaması ve tedavi için genellikle radyografiler ve klinik parametreler kullanılmaktadır. (305) Yapılan çalışmalar hastalık ve sağlık durumunu ayıran biyomarkerlar ile daha kesin bir tanı ve tedavi planlamasını amaçlamaktadır. İmplant çevresi sulkusta marker analizi günümüzde çalışmakta olan bir çalışma alanıdır. Bu konu hakkında yapılan çalışmalar daha çok periodontal hastalıkların tanı ve tedavisi üzerine yapılmaktadır. (268,306) Li ve arkadaşları PİOS üzerine yapılan bütün çalışmalarını inceleyerek bir değerlendirme yapmışlardır. Yapılan bu analize göre RANKL ve OPG için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini ve kemik yapım-yıkım mekanizmasında kilit rol oynayan medyatörlerin OPG ve RANKL olabileceğini bildirmişlerdir. (307)

Kemik dokudaki yapım ve yıkım dengesi OPG-RANKL ile ilişkilidir. RANKL, osteoklast yapımı ve apoptozis inhibisyonuyla rezorpsiyonu artırarak kemik kaybına sebep olmaktadır ve membranöz ve çözünür halde iken osteoklastogenezisi farklı şekillerde düzenleyebilmektedir. (159) OPG üretimi RANKL üretimini sağlayan birçok faktör tarafından düzenlenmekte ve genel olarak RANKL arttığı zaman OPG azalmakta ve osteoklastogenezis hızlanmaktadır. Yapılan çalışmalar RANKL/OPG oranının kemik kütesinin belirlenmesindeki ana faktör olduğunu göstermektedir. (174) Erken dönemdeki kemik kaybı patolojik ve fizyolojik olarak ikiye ayrılabilir. Biyolojik aralıkta oluşan kemik rezorpsiyonu fizyolojik kayıp olarak adlandırılırken, diğer faktörlerden etkilenecek

meydana gelen kemik rezorpsiyonuna patolojik kemik kaybı denilebilmektedir. (174) Duarte ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sağlıklı implantlardaki OPG/RANKL oranının mukositi bulunan, hafif veya orta derecede periimplantitisi bulunan hastalara göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. (244) Patolojik kemik kaybı varlığında RANKL/OPG oranında artış olduğu için, yaptığımız çalışmada patolojik kemik kaybı olup olmadığını anlayabilmek için OPG ve RANKL'in oranlarına bakılmıştır. OPG ve RANKL arasında bütün kontrol günlerinde alınan örneklerle göre pozitif bir korelasyon saptanmıştır. OPG ve RANKL arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Patolojik kemik kaybı varlığında OPG/RANKL oranı negatif yönde bozulması beklenirken istatistiksel olarak böyle bir fark bulunmamasıyla birlikte OPG/RANKL oranı kontrol seansları süresince anlamlı değişiklikler göstermemiştir. Bu oranının değişmemesi kaybın fizyolojik olduğunun bir göstergesi olduğunu destekler niteliktedir. ($p < 0,05$)

Geçmişten günümüze kadar yapılan çalışmalarda immedat yükleme yapılan implantların klinik başarısı değerlendirilse de insanlarda immedat yükleme sonrası moleküler seviyede değişiklikler hakkında çok fazla sayıda araştırma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, yükleme varlığında osseointegrasyonun implant çevresinde daha fazla mineralize doku birikimi ile daha kısa sürede gerçekleşebileceğini göstermiştir. (272) Araştırmacılar fonksiyonel stimülasyonun, osteogenez ve osteoklastogenez modülatörleri olarak işlev gören moleküllerin salınması yolu ile osseointegrasyon sürecini değiştirebileceğini düşünmektedir. (271) Bununla birlikte kemik markerlarının konsantrasyonunun ve salınım kinetiklerinin osseointegrasyon sırasında değerlendirilmesi, özellikle de immedat yükleme sırasında değerlendirilmesi ile ilgili kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Mevcut çalışmada immedat yükleme yapılan ve yapılmayan implantlarda implant çevresindeki oluk sıvısında OPG ve RANKL değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, fonksiyonel bir yükün varlığında kemik markerlarının salınımının aktive edildiğini göstermektedir. Yükleme yapılan implantlarda osseointegrasyonu inceleyen klinik çalışmalar, kemik rejenerasyonunun yükleme yapılan implantlarda daha hızlı ve daha fazla kemik-implant temasıyla gerçekleştiğini göstermektedir. (257,273) Prati ve arkadaşlarının yaptığı ve kemik markerlarının incelendiği bir çalışmada erken yükleme yapılan grupta salınım zirvesi gösteren ilk belirtecin TGF α olduğu açıklanmıştır. (295) Yapılan çalışmada TGF α 'nın rolünün anlaşılması için

osseointegrasyonun ilk aşamalarında fibroblast benzeri hücrelerle dolu fibrinden zengin vaskülarize bir matriksin oluştuğunu bilmek önemlidir. (275) Oluşan bu vaskülarize yapıdaki matriks yeni oluşan kemik için bir şablon görevi görmektedir. (276) TGF α oluşan ilk matriksin kemiğe dönüşümünde rol olan medyatörleri kontrol etmektedir. TGF α , kondrositlerdeki transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2) üretimini doğrudan etkileyerek matris metaloproteinazların salınımına aracılık eder. (298) Bu döngü, yükleme sırasında ossifikasyonun ilk aşamasını uyardığını ve sonuç olarak bir sonraki adımları daha hızlı gerçekleştirdiğini düşündürmektedir. (274) Yapılan bu klinik çalışmalar sonucunda temel elementlerin hücre dışı kemik matriksine bağlanması ile ilgili olan osteopontin (OPN) ve osteokalsin (OCN) seviyelerinin, OPG ve RANKL salınımı üzerinde etkileri olduğunu göstermişlerdir. (278) Mevcut çalışmada immedat yükleme yapılan grupta osseointegrasyonun safhasının tüm aşamalarında OPG ve RANKL seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlar fonksiyonel bir yükleme varlığında kemik marker salınımının aktive olduğunu göstermektedir.

Osseointegrasyon aşamasında OPG, RANKL' a bağlanarak RANKL'ın preosteoklastlarda bulunan membran reseptörüne (RANKL) bağlanmasını engellemektedir. Bu bağlanmanın kemik oluşumunu ve emilimi etkileyen bir modülatör olduğu düşünülmektedir. (279) Mevcut çalışmada elde edilen sonuçlar fonksiyonel yükleme varlığında osteoblastik aktivitenin artarak OPG salınımını desteklediğini göstermektedir.

Serum, kalsiyum ve fosfor seviyelerini kontrol eden parathormon (PTH) osteoblastik hücrelerin zarında bulunan reseptörüyle kemik oluimum miktarına ve hızına etki etmektedir. Ancak asıl görevi RANKL'ı artırarak osteoklast popülasyonundaki artışa bağlı olarak kemik rezorpsiyonunda aktif rol oynamasıdır. Parathormon preosteoklastların osteoklastlara dönüşmesine yardımcı olmaktadır. (301) Yapılan son çalışmalar OPG-PTH etkileşiminin kemik remodelasyonunu osteojenik bir ortama doğru kaydırabileceğini göstermektedir. Hayvan çalışmaları, OPG- PTH kombinasyonunun PTH kaynaklı osteoklast aktivitesini inhibe etmede etkili olduğunu ve PTH ile ilişkili hiperkalsemiyi önlerken PTH'ın kemik kütlesi üzerindeki etkilerini artırabileceğini göstermektedir. (281,282,283) Mevcut çalışmada yükleme yapılan implantlarda OPG ve RANKL seviyelerinin artması ve yükleme yapılan gruptaki implantların çevresinde kemik remodelasyonu sırasında bu

markerların değişiminin yeni görüşlere yol açabileceği düşünölmektedir. Aynı zamanda bu çalışmada sadece OPG ve RANKL değerleri incelenerek diğer markerların osseointegrasyon aşamasındaki rolünün değerlendirilememesi bu çalışmanın sınırları dahilindedir. Çalışmamızda her iki grupta kontrol seanslarında OPG ve RANKL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p<0,05$) RANKL düzeyinin ölçüm yapılan bütün günlerde OPG seviyesinden yüksek olduğu görölmüştür. Ancak bu farkın kemiğin remodelasyon sürecinde osteoklastik aktivitenin artmış olmasından kaynaklandığı düşünölmektedir. İmmediat yükleme yapılan hastalarda OPG ve RANKL kontrol grubuna göre sürekli artış göstererek 60. Günde maksimum seviyeye ulaşmıştır. 15. Günde kontrol grubu ve yükleme yapılan grup arasında OPG ve RANKL arasındaki fark azalmıştır. ($p=0,088$)

Osseointegrasyon sırasında kuvvet uygulanması, osteogenez sürecinde yer alan hücrelerin metabolizmasını ve hareketini değiştirmektedir. İmplant arayüzünde, osteoblastlar ve osteositler, kemiğin apozisyonuna ve yeniden şekillenme fazının başlamasına yol açabilen kuvvet faktörleri olarak hareket eder. (284). Yapılan çalışmalar, kemiğe yüklenmenin, kemik adaptasyonu, kan dolaşımının uyarılması ve kemik remodelasyonu için osteoklastların, osteositlerin aktivasyonunu düzenlediğini göstermiştir. (285) Buna bağlı olarak yapılan çalışmalar immediat yükleme yapılan implantlarda fonksiyonel yüklerin yüksek hücre aktivitesine neden olduğunu ve birkaç gün içinde implantların çevresinde yeni kemik oluşumu görölebildiğini açıklamışlardır. (275) Mevcut çalışmada OPG değerinin, immediat yükleme grubunda kontrol grubuna göre yüksek olması literatürü destekler niteliktedir. Tüm kontrol günlerinde OPG değerlerinde immediat yükleme yapılan grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Kemik markerlarının kullanımına ilişkin bir diğer önemli tartışma, bunların klinik ve araştırmalardaki kullanışlılığıdır. Bugüne kadar, osseointegrasyon sırasında farklı koşulların (yükleme, implant tipi, sistemik hastalıklar, vb.) kalitesini veya etkisini tam olarak belirleyebilecek hiçbir klinik, radyolojik veya biyokimyasal belirteç olmadığı unutulmamalıdır. Bu bağlamda, bu çalışmanın bir sınırlılığı olarak kabul edilebilir. Bu nedenle, gelecekteki çalışmalar, bu çalışmanın bulgularını dental implantların etrafındaki kemik onarımının klinik veya radyografik değerlendirmeleriyle ilişkilendirmeye çalışmalıdır. Kesin bir marker bulunmaması, muhtemelen, bu analizle ilgili etik yönlere rağmen, insanlarda kemiğin oluşumunu

süreci bozmadan değerlendirmenin zorluğundan kaynaklanmaktadır. İncelenen literatürler sonucunda, erken yükleme yapılan implantlarda bulunan kemik aktivitesi profilindeki bu değişiklikler daha önce tartışılan histolojik çalışmalarla uyumludur. (275,285)

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, maksilla anterior bölgeye yerleştirilen 20 implantın immediate ve geleneksel yükleme sonrası başarı oranları değerlendirilmiştir ve bu çalışma implant yapılmasından itibaren 60 günlük bir süreyi kapsamaktadır. Bu sebeple yıllık kontroller yapılarak uygulanan implantların sağkalım oranları ve kalitesi ayrıca değerlendirilmelidir.

Çalışmamızın limiteri;

- 60 günlük bir süreyi kapsamaması
- Sadece maksiller anterior bölgeye implant uygulaması
- Kemik dokusunda meydana gelen değişikliklerin sadece mesial ve distalde değerlendirilmesi
- Kısa sürede az miktarda PİOS örneği alınması
- Hasta sayısının kısıtlı olması

Bu çalışmanın sınırlamaları dahilinde şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- İmmediat yükleme protokolü doğru endikasyon ve hasta uyumu ile başarılı bir şekilde uygulanabilir.
- İmmediat yükleme protokolü ile geçici bir restorasyon kullanılması yumuşak doku korunması için fayda sağlayacaktır.
- Kaybolan estetik, fonksiyon ve fonasyonun kısa bir sürede giderilmesi hastanın beklentilerini karşılayabilmektedir.
- Çalışma süresinde RANKL/OPG oranında deney ve kontrol grubunda anlamlı farklar gözlenmemiştir.
- RANKL oranı OPG oranına göre fazla olmasına rağmen literatürdeki bilgiler dikkate alındığında erken dönemde meydana gelen kemik yıkımının fizyolojik olduğu düşünülmektedir.
- İmmediat yükleme ve geleneksel yükleme yapılan grupta tüm daimi restorasyonlar başarı ile tamamlanmıştır.

Bu çalışmada, hasta sayısı ve toplanan örnek sayısı az olmakla birlikte elde edilen sonuçlar literatürdeki bilgiler ile uyusmaktadır ancak konu ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcut olup, daha uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç

duyulmaktadır. Doğru endikasyon ve uygun koşullar elde edildiği durumlarda immedat yükleme protokolü başarı ile uygulanabilmektedir.

6. KAYNAKÇA

1. Gündüz KG, Meşe A, Dündar B. Tür, form ve materyal açısından günümüz dental implantlarının tarihçesi Türkiye klinikleri. *J Med Ethics*. 2006;14(1):41-6.
2. Misch CE. *Contemporary implant dentistry*. 2. bs. Chicago: Mosby; 1999.
3. Caranza FA, Takei H, Newman MG. Caranza's clinical periodontology. 9. bs. İçinde: Norton MR, editör. *The history of dental implant*. US: Dentistry; 2006. s. 931-943.
4. Ring ME. A thousand years of dental implants: A definitive history--part 2. *Compend Contin Educ Dent*. 1995;16:1132-4-6.
5. Crubezy E, Murail P, Girard L, Bernadou JP. False teeth of the Roman world. *Nature*. 1998;391(6662):29.
6. Yoshinari M, Oda Y, Ueki H, Yokose S. Immobilization of biophosphonates on surfaces modified titanium. *Biomaterials*. 2001;22(7):709-15.
7. Block MS, Kent JN. *Endosseous implants for maxillofacial reconstruction*. 1. bs. Philadelphia: WB Saunders; 1995.
8. Misch CE. *Rationale for dental implants*. İçinde: Misch CE, editör. *Contemporary implant dentistry*, 3. bs. Mosby: Elsevier; 2008.
9. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. *Int J Oral Surg*. 1981;10:387-416.
10. Atilla G. A rare find in Anatolian-A tooth implant (mid-sixth century B.C.). *J of Implanology*. 1993;19:54-7.
11. Sullivan RM. Implant dentistry and the concept of osseointegration:A historical perspective. *Journal of the California Dental Association*. 2001;29(11):737-45.
12. Albrektsson T, Zarb GA. Current interpretations of the osseointegrated response: Clinical significance. *International Journal of Prosthodontics*. 1993;6(2).
13. Ring M. Pause for a moment in dental history: A thousand years of dental implants: A definitive history-Part 1. *Compendium*. 1995;1060-1069.
14. Pasqualini U, Pasqualini M. The history of implantology %1. İçinde: *Treatise Of Implant Dentistry: The Italian Tribute To Modern Implantology*, Carimate: Ariesdue; 2009.
15. Rajput R, Chouhan Z. A brief chronological review of dental implant history. *International Dental Journal of Students Research*. 2016;105-7.
16. Abraham C. A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *The Open Dentistry Journal*, 2014;50-5.
17. Jalbout Z, Tabourian G. *Glossary of implant dentistry*. New York: Upper Montclair; 2004.

18. Branemark PI, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lindstrom J, Rockler B. An experimental and clinical study of osseointegrated implants penetrating the nasal cavity and maxillary sinus. *J Oral Maxillofac Surg.* 1984;42:497-505.
19. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981;52:155-70.
20. Buser D, Mericske-Stern R, Dula K, Lang NP. Clinical experience with one-stage, non-submerged dental implants. *Advances in Dental Research,* 1999;13:153-61.
21. Craig JM, Powers JM. *Restorative dental materials.* St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2002.
22. Wennstrom J, Zurdo J, Karlsson S, Ekestubbe A. Bone level change at implant-supported fixed partial dentures with and without cantilever extension after 5 years in function. *Journal of Clinical Periodontology.* 2004;1077-83.
23. Brånemark PI, Ekholm R, Lundskog J. Tissue response to chymopapain in different concentrations: Animal investigations on microvascular effects, *Clin Orthop Relat Res.* 1969;67:52-67.
24. Zarb GA. A status report on dental implants. *J Can Dent Assoc.* 1983;49:841-3.
25. Johansson C, Albrektsson T. Integration of screw implants in the rabbit: A 1-yr follow-up of removal torque of titanium implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 1987;2(2).
26. Schroeder A, Stich H, Straumann F, Sutter F. The accumulation of osteocementum around a dental implant under physical loading. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd.* 1978;88:1051-58.
27. Schenk RK, Buser D. Osseointegration: A reality. *Periodontol.* 1998;2000(17):22-35.
28. Garg AK. The future role of growth factors in bone grafting. *Dent Implantol Update.* 1999;10(1):5-7.
29. Block MS, Achong RM. *Osseointegration. İçinde: Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery.* 2. bs. Canada: BC Decker Inc; 2004.
30. Carlsson L, Rostlund T, Albrektsson B, Albrektsson T, Branemark PI. Osseointegration of titanium implants. *Acta Orthop Scand.* 1986;57:285-9.
31. Brunski JB. Biomaterials and biomechanics in dental implant design. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1988;3:85-97.
32. Cooper LF. Biologic determinants of bone formation for osseointegration: Clues for future clinical improvements. *J Prosthet Dent.* 1998;80:439-49.
33. Misch CE. Density of bone: Effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive bone loading. *Int J oral Implantol.* 1990;6(2):23.

34. Leize EM, Hemmerlé J, Leize M. Characterization, at the bone crystal level, of the titanium-coating/bone interfacial zone. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11:279-288.
35. Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials.* 2008;29:2941-53.
36. Lautenschlager EP, Monaghan P. Titanium and titanium alloys as dental materials. *Int Dent J.* 1993;43:245-53.
37. Parr GR, Gardner LK, Toth RW. Titanium: The mystery metal of implant dentistry. *Dental materials aspects. J Prosthet Dent.* 1985;54:410-4.
38. Hammerle CHF, Jung RE, Sanz M, Chen S, Martin WC, Jackowski J, Ivanoff CJ, Cordaro L, Ganeles J, Weingart D, Wiltfang J, Gahlert M. Submerged and transmucosal healing yield the same clinical outcomes with two-piece implants in the anterior maxilla and mandibular: Interim 1-year results of a randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23:211-9.
39. Guéhenec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater.* 2007;23:844-54.
40. Gottlander M, Albrektsson T. Histomorphometric analyses of hydroxyapatite-coated and uncoated titanium implants. The importance of the implant design. *Clin Oral Implants Res.* 1992;3:71-6.
41. Jeffcoat MK, McGlumphy EA, Reddy MS, Geurs NC, Proskin HM. A comparison of hydroxyapatite (HA)-coated threaded, HA-coated cylindrical, and titanium threaded endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003;18:406-10.
42. Johansson G, Palmqvist S. Complications, supplementary treatment, and maintenance in edentulous arches with implant-supported fixed prostheses. *Int J Prosthodont.* 1990;3:89-92.
43. Schenk RK, Buser D. Osseointegration: A reality. *Periodontol* 2000. 1998;17:22-35.
44. Linkow LI. Endosseous oral implantology: A 7-year progress report. *Dent Clin North Am.* 1970;14(1):185.
45. Siegele D, Soltesz U. Numerical investigations of the influence of implant shape on stress distribution in the jaw bone. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1989;4:333-340.
46. Misch CE. Contemporary implant dentistry. 3.bs. Chapter 27; *Dental Implant Surfaces: A Review.* 2018.
47. Steigenga J, Al-Shammari K, Misch C, Nociti FH Jr, Wang HL. Effects of implant thread geometry on percentage of osseointegration and resistance to reverse torque in the tibia of rabbits. *J Periodontol.* 2004;75(9):1233-41.
48. Palmquist A, Omar OM, Esposito M, Lausmaa J, Thomsen P. Titanium oral implants: Surface characteristics, interface biology and clinical outcome. *J R Soc Interface.* 2010;6:515-27.

49. Geçkili O, Mumcu E, Bural C, Bilhan H, Bilgin T. Dental implant yüzeylerinde osseointegrasyonun geliştirilmesi için yapılan modifikasyonlar. Hacettepe Diş Hekimliği Fak Der. 2010;34:60-9.
50. David HT, Aminzadeh KK. Intraoral placement of the fixed mandibular implant. J Oral Maxillofac Surg. 1995;57:873-4.
51. Scacchi M. The development of the ITI dental implant system. Part: 1A review of the literature. Clin Oral Impl Res. 2000;11:8-21.
52. Carlsson LV, Rostlund T, Albrektsson B. Removal torques for polished and rough titanium implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 1988;3:21-4.
53. Cochran DL, Buser D, Ten Bruggenkate CM. The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: Early results from clinical trials on ITI SLA implants. Clin. Oral Impl. Res. 2002;3:144-53.
54. Perrin D, Moncler SS, Echikou C. Bone response to alteration of surface topography and surface composition of sandblasted and acid etched (SLA) implants. Clin Oral Impl Res. 2002;13:465-9.
55. Martin JY, Schwarz Z, Hemmert TW. Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblasts-like cells. Journal of Biomedical Material Research. 1995;29:389-401.
56. Buser D, Belser CU, Lang NP. The original one-stage dental implant system and its clinical application. Periodontology 2000. 1998;16:106-18.
57. Wilke HJ, Claes L, Steinemann S. The influence of various titanium surfaces on the interface shear strength between implants and bone. Adv Biomater. 1990;9:309-11.
58. Rocuzzo M, Wilson GT. A prospective study evaluating a protocol for 6 weeks' loading of SLA implants in the posterior maxilla. One-year results. Clin Oral Impl Res. 2002;13:502-7.
59. Sarment DP, Sukovic P, Clinthorne N. Accuracy of implant placement with a stereolithographic surgical guide. Int J Oral Maxillofac Implants. 2003;18(4).
60. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg. 1977;16:1-13.
61. Ericsson RA, Adell R. Temperatures during drilling for the placement of implants using the osseointegration technique. J Oral Maxillofac Surg. 1986;44:4-7.
62. Ericsson I, Nilner K, Klinge B, Glantz PO. Radiographical and histological characteristics of submerged and non-submerged titanium implants. Clin Oral Impl Res. 1996;7:20-6.
63. Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. Tissue-integrated prostheses. Osseointegration in clinical dentistry. Chicago: Quintessence Publ. Co. Inc; 1985.

64. Bahat O. Treatment planning and placement of implants in the posterior maxillae: Report of 732 consecutive Nobelpharma implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993;8:151-61.
65. Szmukler-Moncler S, Salama H, Reingewirtz Y, Dubruille J. Timing of loading and effect of micromotion on bone–dental implant interface: Review of experimental literature. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1998;43:192-203.
66. Kocabalkan B. Düşük enerji yoğunluklu lazer ve ozon terapilerinin lateral yaklaşımla gerçekleştirilen sinüs tabanı yükseltme işlemi ile aynı seansta uygulanan implantlarda osseointegrasyona etkilerinin değerlendirilmesi [uzmanlık tezi]. Akdeniz Üniversitesi; 2018.
67. Blanchaert RH. Implants in medically challenged patient. *Dental Clinics of North America*. 1998;42:35-45.
68. Bain CA, May PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993;(8):609-15.
69. Steenberghe DV, Qurynen M, Moly L, Jacobs R. Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. *Periodontology 2000*. 2003;33:163-71.
70. Cristoph HF. Hammerle & Roland Glauser. Clinical evaluation of dental implant treatment. *Periodontol 2000*. 2004;34:230-9.
71. Misch CE. Medical evaluation of the implant patient. İçinde: Misch CE, editör. *Contemporary implant dentistry*. ST.Louis :Mosby, 1999. ss. 33-66.
72. Esser E, Wagner W. Dental implants following radical oral cancer surgery an adjuvant radiotherapy. *Int Journal of Oral and Maxillofac Impl*. 1997;12:552-7.
73. Babbush CA. *Dental implants: The art and science*. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 2001.
74. Roberts WE, Smith RK. vd. Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *Am J Orthod*. 1984;86(2):95-111.
75. Florencio-Silva R, Sasso G, Sasso-Cerri E, Simoes M. *Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells*. BioMedical Research International. 2015.
76. Bostrom MPG, Yang X, Koutras I. *Biologics in bone healing*. *Curr Opin Orthop*. 2000;11:403-12.
77. Roberts WE, Garetto LP. Bone physiology and metabolism. İçinde: Misch CE, editör. *Contemporary implant dentistry*. 2. bs. St Louis: Mosby; 1999. ss. 225-38.
78. Palacci P, Ericsson I. *Esthetic implant dentistry: Soft and hard tissue management*. Chicago: Quintessence; 2001.
79. Peleg M, Garg KA. vd. Maxillary sinus and ridge augmentations using a surface-derived autogenous bone graft. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(12):1535-44.
80. August M, Chung K. vd. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001;59(11):1285-9.
81. Misch CE. *Dental implant prosthetics*. Missouri: Elsevier Mosby; 2005.

82. Lekholm U, Zarb G, Albrektsson T. Tissue-integrated prostheses: Osseointegration in clinical dentistry. Chicago: Quintessence Pub Co; 1985.
83. Alghamdi H. Methods to improve osseointegration of dental implants in low quality (type IV) bone: An overview. *Journal of Functional Biomaterials*. 2018.
84. Misch C. Contemporary implant dentistry. St. Louis: Elsevier; 2008.
85. Choi YJ, Jun S, Song YD, Chang MW. CT scanning and dental implant, %1 içinde. Singapore: CT Scanning- Techniques and Applications; 2011.
86. Misch C. Density of bone: Effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive boen loading. *The International Journal of Oral Implantology: Implantologist*. 1990.
87. Tada S, Stegaroiu R, Kitamura E, Miyakawa O, Kusakari H. Influence of implant design and bone quality on stress/strain distribution in bone around implants: A 3-dimensional finite element analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 2003;357–68.
88. Kent JN, Quinn JH, Zide MF, Guerra LR, Boyne PJ. Alveolar ridge augmentation using nonresorbable hydroxylapatite with or without autogenous cancellous bone. *J Oral Maxilofac Surg*. 1983;41:629-42.
89. Cawood J, Howell R. A classification of the edentulous jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1988;232-6.
90. Cawood J, Stoelinga P, Blackburn T. The evolution of preimplant surgery from preprosthetic surgery. *International Journal of Maxillofacial Surgery*. 2007;377-85.
91. Pagni G, Pellegrini G, Giannobile W, Rasperini G. Postextraction alveolar ridge preservation: Biological basis and treatments. *International Journal of Dentistry*. 2012.
92. DSouza D. Residual ridge resorption – revisited. *Oral Health Care-Prosthodontics, Periodontology, Biology, Research and Systemic Conditions*. 2012;15-24.
93. Calvo Guirado JL, Saez Yuguero MR, Pardo Zamora G, Munoz Barrio E. Immediate provisionalization on a new implant design for esthetic restoration and preserving crestal bone. *Implant Dent*. 2007;16:155-64.
94. Jivraj S, Chee W. Treatment planning of implants in the aesthetic zone. *Br Dent J*. 2006 Jul;201(2):77–89.
95. Aljateeli M, Wang H. Implant microdesigns and their impact on osseointegration. *Implant Dent*. 2013;22:127–32.
96. Weng D, Dent M, Jacobson Z, Tarnow DDS, Sanavi F, Barkvoll P. vd. A prospective multicenter clinical trial of 3I machined-surface implants: Results after 6 years of follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;417–23.
97. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson A. 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.

98. Nkenke E, Lehner B, Fenner M, Roman FS, Thams U, vd. Immediate versus delayed loading of dental implants in the maxillae of minipigs: Follow-up of implant stability and implant failures. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2005;20(1):39-47.
99. Schnitman PA, Shulman LB. Recommendations of the consensus development conference on dental implants. *J Am Dent Assoc*. 1979;98(3):373-7.
100. Smith DE, Zarb GA. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent*. 1989 Nov;62(5):567-72.
101. Buser D, Weber HP, Lang NP. Tissue integration of non-submerged implants. 1- year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow- screw implants. *Clin Oral Implants Res*. 1990;1(1):33-40
102. Naert I, Quirynen M, van Steenberghe D, Darius P. A six-year prosthodontic study of 509 consecutively inserted implants for the treatment of partial edentulism. *J Prosthet Dent*. 1992;67(2):236-45.
103. Roos J, Sennerby L, Lekholm U, Jemt T, Grondahl K, Albrektsson T. A qualitative and quantitative method for evaluating implant success: A 5-year retrospective analysis of the Branemark implant. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997;12(4):504-14.
104. Iacono VJ. Dental implants in periodontal therapy. *J Periodontol*. 2000;71(12):1934-42.
105. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJA, Bragger U, Hammerle CHF, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: A 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(3):329-39.
106. Misch CE, Perel ML, Wang H-L, Sammartino G, Galindo-Moreno P, Trisi P. vd. Implant success, survival, and failure: The International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant Dent*. 2008;17(1):5- 15.
107. El Askary AS, Meffert RM, Griffin T. Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dent*. 1999;8(2):173-85.
108. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants, (I). Success criteria and epidemiology. *European Journal of Oral Sciences*. 1998;106(1):527-51.
109. Brill N, Krasse B. Effect of mechanical stimulation on flow of tissue fluid through gingival pocket epithelium. *Acta Odontol Scand*. 1959;17:115-30.
110. Alfano MC. The origin of gingival fluid. *J Theor Biol*. 1974;47:127-36.
111. Listgarten MA. Electron microscopic study of the gingivodental junction of man. *Am J Anat*. 1966;119:147-77.
112. Griffiths GS, Sterne JA, Wilton JM, Eaton KA, Johnson NW. Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *J Clin Periodontol*. 1992;19:464-70.

113. Lindhe J, Hamp SE, Loe H. Experimental periodontitis in the beagle dog. *Int Dent J.* 1973;23:432-7.
114. Cimasoni G. The crevicular fluid. *Monogr Oral Sci.* 1974;3:1–12.
115. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000.* 2003;31:43-54.
116. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000.* 2016;70(1):53-64.
117. Khurshid Z, Mali M, Naseem M, Najeeb S, Zafar MS. Human gingival crevicular fluids (GCF) proteomics: An overview. *Dentistry Journal.* 2017;5(1):12.
118. Brill N, Björn H. Passage of tissue fluid into human gingival pockets. *Acta Odontologica Scandinavica.* 1959;17(1):11-21.
119. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000.* 2003;31(1):55-76.
120. Baliban RC, Sakellari D, Li Z, DiMaggio PA, Garcia BA, Floudas CA. Novel protein identification methods for biomarker discovery via a proteomic analysis of periodontally healthy and diseased gingival crevicular fluid samples. *Journal of Clinical Periodontology.* 2012;39(3):203-12.
121. Pollanen MT, Salonen JI, Uitto VJ. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000.* 2003;31:12-31.
122. Borden SM, Golub M, Kleinberg I. The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *J Periodontal Res.* 1977;12:160-5.
123. Sakellari D, Goodson J, Socransky S, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *Journal of Clinical Periodontology.* 2000;27(1):53-60.
124. Rotzetter PA, Le Liboux A, Pichard E, Cimasoni G. Kinetics of spiramycin/metronidazole (Rodogyl®) in human gingival crevicular fluid, saliva and blood. *Journal of Clinical Periodontology.* 1994;21(9):595-600.
125. Kaklamanos EG, Tsalikis L. A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses. *Journal of the International Academy of Periodontology.* 2002;4(2):49-59.
126. Dursun E, Tozum TF. Peri-implant crevicular fluid analysis, enzymes and biomarkers: A systematic review. *Journal of Oral & Maxillofacial Research.* 2016;7(3):e9.
127. Klinge B, Gustafsson A, Berglundh T. A systematic review of the effect of anti-infective therapy in the treatment of peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology.* 2002;29(3):213-25.
128. Başeğmez C, Yalçın S, Yalçın F, Ersanlı S, Mijiritsky E. Evaluation of peri implant crevicular fluid prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-8 levels from health to periimplant disease status: A prospective study. *Implant Dentistry.* 2012;21(4):306-10.

129. Nowzari H, Phamduong S, Botero JE, Villacres MC, Rich SK. The profile of inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid around healthy osseointegrated implants. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2012;14(4):546-52.
130. Recker EN, Avila-Ortiz G, Fischer CL, Pagan-Rivera K, Brogden KA, Dawson DV, vd. A cross-sectional assessment of biomarker levels around implants versus natural teeth in periodontal maintenance patients. *Journal of Periodontology*. 2015;86(2):264-72.
131. Janska E, Mohr B, Wahl G. Correlation between peri-implant sulcular fluid rate and expression of collagenase2 (MMP8). *Clin Oral Investig*. 2016;20(2):261-6.
132. Güncü GN, Akman AC, Günday S, Yamalık N, Berker E. Effect of inflammation on cytokine levels and bone remodelling markers in peri-implant sulcus fluid: A preliminary report. *Cytokine*. 2012;59(2):313-6.
133. Skapski H, Lehner T. A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *J Periodontal Res*. 1976;11(1):19-24.
134. Oppenheim FG. Preliminary observations on the presence and origin of serum albumin in human saliva. *Helv Odontol Acta*. 1970;14(1):10-7.
135. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):32-42.
136. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. 12. bs. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier; 2014.
137. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003;31:32-42.
138. Brill N, Krasse B. The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontol Scand* 1958;16:233-45.
139. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*. 2008;4(2):89-96.
140. Erdei S, Hegedüs A, Hauptmann G, Szalai J, Horváth G. Heavy metal induced physiological changes in the antioxidative response system. *Proceedings of the 7. Hungarian Congreas on Plant Physiology*. 2002;46:89-90.
141. Chapple ILC, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*. 2007;43:160-232.
142. Pinchuk I, Lichtenberg D. The mechanism of action of antioxidants against lipoprotein peroxidation, evaluation based on kinetic experiments. *Progress in Lipid Research*. 2002;41(4):279-314.
143. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*. 1991;91(3):14-22.
144. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Interventions in Aging*. 2007;2(2):219-36.

145. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J.* 2010;55(1):70-8.
146. Walsh CM, Choi Y. Biology of the Rankl–Rank–Opg system in immunity, bone, and beyond. *Front Immunol.* 2014;5:511.
147. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: Involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15:457-75.
148. Sigl V, Penninger JM. Rankl/Rank – from bone physiology to breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(2):205-14.
149. Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: A physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des.* 2001;7:613-35.
150. Lindhe J, Karring T, Araujo M, Lang NP. Anatomy of periodontal tissues. *Clinical periodontology and implant dentistry.* West Sussex: John Wiley&Sons; 2015.
151. Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, Uehara S, Kobayashi Y. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by Rankl and Wnt signals. *Frontiers in Bioscience.* 2011;16:21-30.
152. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.*
153. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ. Tumor necrosis factor receptor family member Rank mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96(7):3540-5.
154. Chen G, Sircar K, Aprikian A, Potti A, Goltzman D, Rabbani SA. Expression of Rankl/Rank/Opg in primary and metastatic human prostate cancer as markers of disease stage and functional regulation. *Cancer.* 2006;107:289-98.
155. Hughes AE, Ralston SH, Marken J, Bell C, MacPherson H, Wallace RG, van Hul W, Whyte MP, Nakatsuka K, Hovy L, Anderson DM. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of Rank, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet.* 2000;24:45-8.
156. Kim NS, Kim HJ, Koo BK, Kwon MC, Kim YW, Cho Y, Yokota Y, Penninger JM, Kong YY. Receptor activator of NF-kappaB ligand regulates the proliferation of mammary epithelial cells via Id2. *Mol Cell Biol.* 2006;26:1002-13.
157. Boyce BF, Xing L. Biology of Rank, Rankl, and osteoprotegerin. *Arthritis Research & Therapy.* 2007;9:1. Erişim adresi: <http://arthritis-research.com/content/9/S1/S1>
158. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS, Frankel WN, Lee SY, Choi Y. Trance is a novel ligand

- of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem.* 1997;272:25190-4.
159. Silva I, Branco JC. Rank/Rankl/Opg: Literature review. *Acta Reumatol Port.* 2011;36(3):209-18.
 160. Lum L, Wong BR, Josien R, Becherer JD, Erdjument-Bromage H, Schlöndorff J, Tempst P, Choi Y, Blobel CP. Evidence for a role of a tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) - converting enzyme-like protease in shedding of Trance, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem.* 1999;274:13613-8.
 161. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy F, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998;93:165-76.
 162. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med.* 2001;79:243-53.
 163. Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. Rank ligand. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:1077-81.
 164. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. Rank-L and Rank: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:795-823.
 165. Takayanagi H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodont Res.* 2005;40(4):287-93.
 166. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;15:337-42.
 167. Crotti TN, Smith MD, Findlay DM, Zreiqat H, Ahern MJ, Weedon H, Hatzinikolous G, Capone M, Holding C, Haynes DR. Factors regulating osteoclast formation in human tissues adjacent to peri-implant bone loss: expression of receptor activator NFkappaB, Rank ligand and osteoprotegerin. *Biomaterials.* 2004;25(4):565-73.
 168. Han X, Kawai T, Eastcott JW, Taubman MA. Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption. *J Immunol.* 2006;176(1):625-31.
 169. Fata JE, Kong YY, Li J, Sasaki T, Irie-Sasaki J, Moorehead RA, Elliott R, Scully S, Voura EB, Lacey DL, Boyle WJ, Khokha R, Penninger JM. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell.* 2000;103:41-50.
 170. Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, Kozieradzki I, Komarova SV, Sarosi I, Morony S, Rubin E, Sarao R, Hojilla CV, Komnenovic V, Kong YY, Schreiber M, Dixon SJ, Sims SM, Khokha R, Wada T, Penninger JM. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by Rankl. *Nature.* 2006;440:692-6.
 171. Khosla S. Minireview: The Opg/Rankl/Rank system. *Endocrinology.* 2001;142:5050-5.

172. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer*. 2001;92:460-70.
173. Boyce BF, Xing L, Chen D. Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta- catenin signaling. *Cell Metab*. 2005;2:344-5.
174. Hofbauer CL, Schoppet M. Clinical implications of the Osteoprotegerin/Rankl/Rank system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292:490-5.
175. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29:155-92.
176. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J. Periodontol*. 2008;79:1569-76.
177. Goldring SR, Goldring MB. Eating bone or adding it: The Wnt pathway decides. *Nature Medicine*. 2007;13(2):133-4.
178. Gomez-Roman G., Lukas D. Influence of the implant abutment on the Periotest value: An in vivo study. *Quintessence Int*. 2001;32:797-9.
179. 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.
180. Gotfredsen K. Bone reactions at implants with different surface topography and static load. 2. International Congress of Osseointegration - İstanbul. 2003.
181. Gatti C, Haefliger W, Chiapasco M. Implant-retained mandibular overdentures with immediate loading: A prospective study of ITI implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2000;15:383-7.
182. Brunski JB, Moccia AF, Pollack SR, Korostoff F, Trachtenberg DI. The influence of functional use of endosseous dental implants on the tissue implant interface, II: Clinical aspects. *J. Dent. Rest*. 1979b;58:1970-80.
183. Grütter L, Belser UC. Implant loading protocols for the partially edentulous esthetic zone. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2009;24:169-79.
184. Cornelli R, Scarano A, Covani U, Petrone G, Piatelli A. Immediate one-stage postextraction implant: A human clinical and histological case report. *Int. J. Oral and Maxillofac. Implants*. 2000;15:432-7.
185. Corso M, Sirota C, Fiorenelli J, Rasool F, Moncler SS, Weber HP. Clinical and radiographic evaluation of early loaded free-standing dental implants with various coatings in beagle dogs. *J. Prosthetic Dentistry*. 1999;82:428-35
186. Jimenez-Lopez, V. Immediate loading in implant dentistry. Barcelona: Quintessence; 2005.
187. Esposito M, Grusovin MG, Achille H, Coulthard P, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: Different times for loading dental implants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD003878.

188. Esposito M, Grusovin MG, Maghaireh H, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: Different times for loading dental implants. *Cochrane Database Systematic Review*. 2013;3(3):CD003878.
189. Ledermann P. Bar-prosthetic management of the edentulous mandible by means of plasma-coated implantation with titanium screws. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 1979;34:907-11.
190. Ledermann, P. A surface-treated titanium screw implant after 7 years of use. *Quintessenz*. 1984;35:2031-41.
191. Chaushu G, Chaushu S, Tzohar A, Dayan D. Immediate loading of single-tooth implants: Immediate versus non-immediate implantation. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2001;16:267-72.
192. Bağrıvatan G, Çelik M, Çi'li'ngi'r A, Bayrakdar G. İmmedi' yat i'mplant yükleme protokolü: Güncel yaklaşımlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg.* 2015;9. Available from: <https://doi.org/10.17567/dfd.67237>
193. Behl N. ITI treatment guide. Volume 4: Loading protocols in implant dentistry. Edentulous patients. *Br Dent J.* 2011;210:390.
194. Parelli' J, Abramowic'z S. Immediate placement and immediate loading. *Dent Clin North Am.* 2015;59:345–55.
195. Horiuchi K, Uchida H, Yamamoto K, Sugimura M. Immediate loading of Branemark system implants following placement in edentulous patients: A clinical report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2000;15:824-30.
196. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability. A resonance-frequency analysis study with delayed and immediately loaded ITI SLA implants. *Clin. Oral Implants Res.* 2004b;15:520-8.
197. Rungcharassaeng K, Lozada JL, Kan JYK, Kim JS, Campagni WV, Munoz CA. Peri-implant tissue response of immediately loaded, threaded, HA-coated implants: 1-year results. *J. Prosthet. Dent.* 2002;87:173-81.
198. Attard NJ, Zarb GA. Immediate and early loading protocols: A literature review of clinical studies. *J. Prosthetic Dentistry.* 2005;94:242-58.
199. Brunski JB, Moccia AF, Pollack SR, Korostoff F, Trachtenberg DI. The influence of functional use of endosseous dental implants on the tissue implant interface, I: Histological aspects. *J. Dent. Res.* 1979a;58:1953-69.
200. Friberg B, Sennerby L, Linden B, Grondhal K, Leckholm U. Stability measurements of one-stage Branemark implants during healing in mandibles. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1999b;28:266-72.
201. Sennerby L. Implant integration and stability. İçinde: P. Palacci editör. *Esthetic implant dentistry*. Illinois: Quintessence Publishing Co. Inc.; 2001.
202. Pham AN, Fiorellini JP, Paquette D, Williams RC, Weber HP. Longitudinal radiographic study of crestal bone levels adjacent to non-submerged dental implants. *J.Oral Implantol.* 1994;20:26-34
203. Misch CE, Dietsh-Misch F, Hoar J, Beck G, Hazen R, Msich CM. A bone quality-based implant system: First year of prosthetic loading. *J. Oral Implantol.* 1999;15:185- 97.

204. Misch CM, Misch CE. The repair of localized severe ridge defects for implant placement using mandibular bone grafts. *Implant Dent.* 1995;4(4):261-7.
205. Reilly DT, Burstein AH. The elastic and ultimate properties of compact bone tissue. *J Biomech.* 1975;8(6):393-405.
206. May KB, Edge MJ. vd. The precision of fit at the implant prosthodontic interface. *J Prosthet Dent.* 1997;77(5):497-502.
207. Misch CE, Dietsch F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent.* 1993;2(3):158-67.
208. Schnitman PA, Wohrle PS. vd. Immediate fixed interim prostheses supported by two-stage threaded implants: Methodology and results. *J Oral Implantol.* 1990;16(2):96-105.
209. Grunder U, Polizzi G, Goene R, Hatano N, Henry P, Jackson WJ, Kawamura K, Kohler S, Renouard F, Rosenberg R, Triplett G, Werbit M, Lithner B. A 3-year prospective multicenter follow-up report on the immediate and delayed-immediate placement of implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 1999;14:210-6.
210. Meredith, N., Book, K., Friberg, B., Jemt, T., Sennerby, L. Resonance frequency measurements of implant stability. *Clin. Oral Imp. Res.* 1997a;8:226-33.
211. 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. *Clin. Oral Imp. Res.* 1997b;8:234-43.
212. Kirsch A, Neuendorff G, Ackermann KL, Nagel R. Camlog-bağlantısı: Tek diş restorasyonların tedavi konseptinde güvenilir bir implant protezi tasarımı. *Quintessence Türkçe.* 2001;2:55-72.
213. Novaes JR, Novaes, AB. Soft tissue management for primary closure in guided bone regeneration: Surgical technique and case report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 1997;12:84-7.
214. Cavicchia F, Bravi, F. Case reports offer a challenge to treatment strategies for immediate implants. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 1999;19:66-81.
215. Piattelli A, Ruggeri A, Franchi M, Romasco N, Trisi P. An histologic and histomorphometric study of bone reactions to unloaded and loaded nonsubmerged single implants in monkeys: A pilot study. *Journal of Oral Implantology.* 1993;19:314-20.
216. Jaffin RA, Berman CL. The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: A 5- year analysis. *J. Periodontol.* 1991;62:2-4.
217. Friberg B, Jemt T, Lekholm U. Early failures in 4641 consecutively placed Branemark dental implants: A study from stage I surgery to the connection of completed prostheses. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants,* 1991;6:142-6.
218. Lazzara R, Siddiqui AA, Binon P, Feldman SA, Weiner R, Phillips R, Gonshor A. Retrospective multicenter analysis of 3I endosseous dental implants placed over a 5 year period. *Clin. Oral Impl. Res.* 1996;7:73-83.

219. Buchs AU, Levine L, vd. Preliminary report of immediately loaded Altiva Natural Tooth Replacement dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001;3(2):97-106.
220. Lopez VJ. Occlusion in immediate loading. İçinde: VJ Lopez, editör. *Immediate loading in implant dentistry: Surgical, prosthetic, occlusal and laboratory aspects.* Barcelona: Quintessence, SL.; 2005.
221. Valentini P. Maxillary sinus grafting with inorganic bovine bone: Long term clinical results. 2. International Congress of Osseointegration, İstanbul. 2003.
222. Gapski R, Wang HL, vd. Critical review of immediate implant loading. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(5):515-27.
223. Huang HM, Pan LC, Lee SY, Chiu CL, Fan KH, Ho KN. Assessing the implant/bone interface by using natural frequency analysis: An in vivo study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2000;90:285-91
224. Malo P, Rangert B, Dvarsater L. Immediate function of Branemark implants in the esthetic zone: A retrospective clinical study with 6 months to 4 years follow up. *Clin Implant Dent Rel Res.* 2000;2:138-46.
225. Meijer HJ, Batenburg RH, Raghoobar GM. Influence of patient age on the success rate of dental implants supporting an overdenture in an edentulous mandible: A 3-year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001;16:522-6.
226. Fransson C, Lekholm U, Jemt T, Berglundh T. Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clinical Oral Implants Research.* 2005;16:440-6.
227. Köndell PÅ, Nordenram Å, Landt H. Titanium implants in the treatment of patients age on prognosis. *Gerodontology.* 1988;4:280-4.
228. Fenesy KE. Periodontal disease: An overview for physicians. *Mt Sinai J Med.* 1998;65:362-9.
229. Nevins MI, Karimbux NY, Weber HP, Giannobile WV, Fiorellini JP. Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998;13:620-9.
230. Van Steenberghe D. Outcomes and their measurement in clinical trials of endosseous oral implants. *Ann Periodontol.* 1997;2:291-8.
231. Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: Placement to 36 months. *Ann Periodontol.* 2000;5:157-65.
232. Olson JW, Shernoff AF, Tarlow JL, Colwell JA, Scheetz JP, Bingham SF. Dental endosseous implant assessments in atype 2 diabetic population: A prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000;15:811-8.
233. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron.* 2005;36:630-44.
234. Fujimoto T, Niimi A, Sawai T, Ueda M. Effects of steroid-induced osteoporosis on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998;13:183-9.

235. Scabbia A, Cho KS, Sigurdsson TJ, Kim CK, Trombelli L. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. *J Periodontol.* 2001;72:43-9.
236. Levin L, Levine J. Cigarette smoking and radiographic alveolar bone height and density. *N Y State Dent J.* 2010;76:31-5.
237. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidro E, Preshaw PM, Walter C, Wennström JL, Bergström J. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J.* 2010;60:7-30.
238. Poggi P, Rota MT, Boratto R. The volatile fraction of cigarette smoke induces alterations in the human gingival fibroblast cytoskeleton. *J Periodontal Res.* 2002;37:230-5.
239. Baelum V, Ellegaard B. Implant survival in periodontally compromised patients. *J Periodontol.* 2004;75:1404-12.
240. Bain C, Moy P. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993;8:609-15.
241. Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martinez A. Gingival changes during pregnancy: II. influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol.* 2010;37:230-40.
242. Liew V, Mack G, Tseng P, Cvejic M, Hayden M, Buchanan N. Single-dose concentrations of tinidazole in gingival crevicular fluid, serum, and gingival tissue in adults with periodontitis. *J Dent Res.* 1991;70:910-2.
243. Cochran DL, Nummikoski PV, Higginbottom FL, Hermann JS, Makins SR, Buser D. Evaluation of an endosseous titanium implant with a sandblasted and acid-etched surface in the canine mandible: Radiographic results. *Clin. Oral Impl. Res.* 1996;7:240-52
244. Duarte PM, de Mendonça AC, Máximo MB, Santos VR, Bastos MF, Nociti FH. Effect of anti- infective mechanical therapy on clinical parameters and cytokine levels in human peri-implant diseases. *J Periodontol.* 2009b;80:234-3.
245. Fischer K, Backstrom M, Sennerby L. Immediate and early loading of oxidized tapered implants in the partially edentulous maxilla: A1-year prospective clinical, radiographic, and resonance frequency analysis study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2009;11:69-80
246. Östman PO, Hellman M, Sennerby L. Direct implant loading in the edentulous maxilla using a bone density-adapted surgical protocol and primary implant stability criteria for inclusion. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005;7:60-9.
247. Ganeles J, Rosenberg MM, Holt RL, Reichmann LH. Immediate loading of implants with fixed restorations in the completely edentulous mandible: Report of 27 patients from a private practice. *Int J Oral Maxillofac Impl.* 2001;16:428-36.
248. Romeo E, Lops D, Margutti E, Ghisolfi M, Chiapasco M, Vogel G. Long-term survival and success of oral implants in the treatment of full and partial arches: A 7- year prospective study with the ITI dental implant system. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19:247-59.

249. Melo AC, de Freitas MC, Bernardes SR, de Mattias Sartori IA, Bassi AP, Thome G. A prospective follow-up study of 44 mandibular immediately loaded implants using resonance frequency analysis: Preliminary year results. *Implant Dent.* 2009;18:530-8.
250. Türkyılmaz I, Tümer C, Özbek EN, Tozum TF. Relations between the bone density values from computerized tomography, and implant stability parameters: A clinical study of 230 regular platform implants. *Journal of Clinical Periodontology.* 2007;34:716-22.
251. Çehreli MC, Kokat AM, Cömert A, Akkocaoğlu M, Tekdemir I, Akça K. Implant stability and bone density: Assessment of correlation in fresh cadavers using conventional and osteotome implant sockets. *Clinical Oral Implants Research* 2009;20:1163-9.
252. Hatcher DC, Dial C, Mayorga, C. Cone beam CT for pre-surgical assessment of implant sites. *Journal of the California Dental Association.* 2003;31:825–33.
253. Tatlı U, Salimow F, Kürkçü M, Akoğlan M, Kurtoğlu C. Does cone beam computed tomography derived bone density give predictable data about stability changes of immediately loaded implants?: A 1-year resonance frequency follow-up study. *The Journal of Craniofacial Surgery.* 2014;25:293-9.
254. Aparicio C, Lang NP, Rangert B. Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant / bone interface. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:2-7.
255. Mario R, Marco A, Luca C. Implant loading protocols for partially edentulous maxillary posterior sites. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24:147-57.
256. Ivanoff CJ, Sennerby L, Lekholm U. Reintegration of mobilized titanium implants. An experimental study in rabbit tibia. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997;26:310-5.
257. Vandamme K, Naert I, Geris L, Vander Sloten J, Puers R, Duyck J. The effect of micro-motion on the tissue response around immediately loaded roughened titanium implants in the rabbit erratum in. *Eur J Oral Sci.* 2007;115:167.
258. Esaki D, Matsushita Y, Ayukawa Y, Sakai N, Sawae Y, Koyano K. Relationship between magnitude of immediate loading and peri-implant osteogenesis in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23:1290-96.
259. Östman PO, Hellman M, Wendelhag I, Sennerby L. Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery. *Int J Prosthodont.* 2006;19:77-83.
260. Bischof M, Nedir R, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Implant stability measurement of delayed and immediately loaded implants during healing. A clinical RFA study with SLA ITI implants. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15:529-39.
261. Tarnow DP, Emtiaz S, Classi A. Immediate loading of threaded implants at stage 1 surgery in edentulous arches: Ten consecutive case reports with 1- to 5- year data. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12:319-24.

262. Chiapasco M, Gatti C, Rossi E, Haefliger W, Markwalder TH. Implantretained mandibular overdentures with immediate loading. A retrospective multicenter study on 226 consecutive cases. *Clin Oral Implants Res.* 1997;8:48-57.
263. Degidi M, Piattelli A. Immediate functional and non-functional loading of dental implants: A 2- to 60-month follow-up study of 646 titanium implants. *J Periodontol.* 2003;74:225-41.
264. Degidi M, Piattelli A, Felice P, Carinci F. Immediate functional loading of edentulous maxilla: A 5-year retrospective study of 388 titanium implants. *J Periodontol.* 2005;76:1016-24.
265. Glauser R, Lundgren AK, Gottlow J, Sennerby L, Portmann M, Ruhstaller P, Hammerle CH. Immediate occlusal loading of Branemark TiUnite implants placed predominantly in soft bone: 1-year results of a prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2003;5:47-56.
266. Morton D, Jaffin R, Weber HP. Immediate restoration and loading of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19:103-8.
267. 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;40:1-11.
268. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine.* 2011;53(1):8-12.
269. Curtis MA, Griffiths GS, Price SJ, Coulthurst SK, Johnson NW. The total protein concentration of gingival crevicular fluid: Variation with sampling time and gingival inflammation. *J Clin Periodontol.* 1988;15(10):628-32.
270. Uitto VJ. Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontology* 2000. 2003;31:9-11.
271. Brånemark PI, Engstrand P, Ohnell LO, Gröndahl K, Nilsson P, Hagberg K, vd. Brånemark Novum: A new treat- ment concept for rehabilitation of the eden- tulous mandible. Preliminary results from a prospective clinical follow- up study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 1999;1:2-16.
272. Ogawa T, Possemiers T, Zhang X, Naert I, Chaudhari A, Sasaki K, vd. Influence of whole-body vibration time on peri-implant bone healing: A histomorphometrical animal study. *J Clin Periodontol.* 2011;38:180-5.
273. Esaki D, Matsushita Y, Ayukawa Y, Sakai N, Sawae Y, Koyano K. Relationship bet- ween magnitude of immediate loading and peri-implant osteogenesis in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23:1290-6.
274. Prati AJ, Casati MZ, Riberio FV, Cirano FR, Pastore GP, Pimentel SP, Casarin RCV. Release of bone markers in immediately loaded and nonloaded dental implants: A randomized clinical trial.
275. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:251-62.

276. Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: How cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40:46-62.
277. Usmani SE, Pest MA, Kim G, Ohora SN, Qin L, Beier F. Transforming growth factor alpha controls the transition from hypertrophic cartilage to bone during endochondral bone growth. *Bone.* 2012;51:131-41.
278. Nilsson SK, Dooner MS, Weier HU, Frenkel B, Lian JB, Stein GS, vd. Cells capable of bone production engraft from whole bone marrow transplants in nonablated mice. *J Exp Med.* 1999;15:729-34.
279. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL- OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012;39:239-48.
280. Pierroz DD, Bonnet N, Baldock PA, Ominsky MS, Stolina M, Kostenuik PJ, vd. Are osteoclasts needed for the bone anabolic response to parathyroid hormone? A study of intermittent parathyroid hormone with denosumab or alendronate in knock-in mice expressing humanized RANKL. *J Biol Chem.* 2010;285:28164-73.
281. Kostenuik PJ, Capparelli C, Morony S, Adamu S, Shimamoto G, Shen V, vd. OPG and PTH-(1-34) have additive effects on bone density and mechanical strength in osteopenic ovariectomized rats. *Endocrinology.* 2001;142:4295-304.
282. Redlich K, Görtz B, Hayer S, Zwerina J, Doerr N, Kostenuik P, vd. Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Am J Pathol.* 2004;164:543-55.
283. Padagas J, Colloton M, Shalhoub V, Kostenuik P, Morony S, Munyakazi L, vd. The receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor osteoprotegerin is a bone-protective agent in a rat model of chronic renal insufficiency and hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int.* 2006;78:35-44.
284. Sato R, Matsuzaka K, Kokubu E, Inoue T. Immediate loading after implant placement following tooth extraction up-regulates cellular activity in the dog mandible. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22:1372-78.
285. Noble BS, Peet N, Stevens HY, Brabbs A, Mosley JR, Reilly GC, vd. Mechanical loading: Biphasic osteocyte survival and targeting of osteoclasts for bone destruction in rat cortical bone. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003;284:934-43.
286. Levin BP, Wilk BL. Immediate provisionalization of immediate implants in the esthetic zone: A prospective case series evaluating implant survival, esthetics, and bone maintenance. *Compend Contin Educ Dent.* 2013;34(5):352-61.
287. Levine RA, Ganeles J, Kan J, Fava PL. 10 keys for successful esthetic-zone single implants: Importance of biotype conversion for lasting success. *Compend Contin Educ Dent.* 2018;39(8):522-9. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30188147>

288. De Rouck T, Collys K, Wyn I, Cosyn J. Instant provisionalization of immediate single-tooth implants is essential to optimize esthetic treatment outcome. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(6):566–70.
289. Lindeboom JAH, Tjiook Y, Kroon FHM. Immediate placement of implants in periapical infected sites: A prospective randomized study in 50 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(6):705–10.
290. Kan JY, Rungcharassaeng K. Site development for anterior single implant esthetics: The dentulous site. *Compend Contin Educ Dent.* 2001 Mar;22(3):221–31.
291. Kan JYK, Rungcharassaeng K, Umezu K, Kois JC. Dimensions of peri-implant mucosa: An evaluation of maxillary anterior single implants in humans. *J Periodontol.* 2003;74(4):557–62.
292. Kan JY, Rungcharassaeng K, Lozada JL. Immediate placement and provisionalization of maxillary anterior single implants: A 1-year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implant.* 2003;18:31–9.
293. Groisman M, Frossard WM, Ferreira HMB, de Menezes Filho LM, Touati B. Single-tooth implants in the maxillary incisor region with immediate provisionalization: 2-year prospective study. *Pract Proced Aesthet Dent.* 2003;15(2):115–22-124.
294. De Rouck T, Collys K, Cosyn J. Single-tooth replacement in the anterior maxilla by means of immediate implantation and provisionalization: A review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23(5):897–904.
295. Chappuis V, Martin W. ITI Treatment guide implant therapy in the esthetic zone: Current treatment modalities and materials for single-tooth replacements. Berlin: Quintessence Publishing; 2017.
296. Hartlev J, Kohberg P, Ahlmann S, Andersen NT, Schou S, Isidor F. Patient satisfaction and esthetic outcome after immediate placement and provisionalization of single-tooth implants involving a definitive individual abutment. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(11):1245–50.
297. Misch CM. Immediate loading of definitive implants in the edentulous mandible using a fixed provisional prosthesis: The denture conversion technique. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(9-2):106–15.
298. Romanos GE. Surgical and prosthetic concepts for predictable immediate loading of oral implants. *J Calif Dent Assoc.* 2004;32(12):991–1001.
299. Mijiritsky E. Plastic temporary abutments with provisional restorations in immediate loading procedures: A clinical report. *Implant Dent.* 2006;15(3):236–40.
300. Moy PK, Parminter PE. Chairside preparation of provisional restorations. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(9-2):80–8.
301. Kiliaridis S, Kjellberg H, Wenneberg B, Engstrom C. The relationship between maximal bite force, bite force endurance, and facial morphology during growth. A cross-sectional study. *Acta Odontol Scand.* 1993;51(5):323–31.

302. Haraldson T, Carlsson GE, Ingervall B. Functional state, bite force and postural muscle activity in patients with osseointegrated oral implant bridges. *Acta Odontol Scand.* 1979;37(4):195–206.
303. Lin WS, Ercoli CA. Technique for indirect fabrication of an implant-supported, screw-retained, fixed provisional restoration in the esthetic zone. *J Prosthet Dent.* 2009;102(6):393–6.
304. Zia A, Khan S, Bey A, Nd G. Oral biomarkers in the diagnosis and progression of periodontal diseases. *Biol Med.* 2011;3(2):45–52.
305. Chung S, Rungcharassaeng K, Kan JYK, Roe P, Lozada JL. Immediate single tooth replacement with subepithelial connective tissue graft using platform switching implants: A case series. *J Oral Implantol.* 2010;37(5):559–69.
306. Arıkan F, Buduneli N, Kütükçüler N. Osteoprotegerin levels in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(3):283–8.
307. Li JY, Wang HL. Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant Dent.* 2014;23(5):607–11.

EKLER

EK 1:

EK 2:

ÖZGEÇMİŞ