

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**LATHYRİTİK KÖPEKLERE UYGULANAN
DENTAL İMPLANTLARDA KOLLAJEN DOKU
YIKIMININ OSSEOİNTEGRASYONA ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

DOKTORA TEZİ

MURAT İNANÇ CENGİZ

SAMSUN
Aralık 2007

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**LATHYRİTİK KÖPEKLERE UYGULANAN
DENTAL İMPLANTLARDA KOLLAJEN DOKU
YIKIMININ OSSEOİNTEGRASYONA ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

DOKTORA TEZİ

MURAT İNANÇ CENGİZ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. TUĞRUL KIRTILOĞLU

SAMSUN
Aralık 2007

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde, değerli görüş ve yardımlarını esirgemeyen, hem bilimsel hem de sosyal yönü, yapıcı ve alçakgönüllü, ilerici, yenilikçi kişiliğiyle Sayın hocam Prof. Dr. Gökhan Açıkgöz'e,

Doktora programım süresince ve tezimin her aşamasında bilimsel ve manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen sayın tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Tuğrul Kırtıloğlu'na,

Tezim sırasında yardımlarını esirgemeyen sayın hocam, Sayın Prof. Dr. Aydan Açıkgöz'e,

Bu alandaki çalışması ile bize yol gösteren, literatürlerini benimle paylaşan Sayın Yrd. Doç. Dr. Gonca Keleş'e

Tezimin istatistiksel analizlerini büyük bir titizlikle gerçekleştiren Sayın Prof. Dr. Yüksek Bek'e,

Öğrenciliğim ve Doktora eğitimim süresince daima her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Umur Sakallıoğlu'na, bir abla gibi sevip saydığım Yrd. Doç. Dr. İnci Devrim'e, Yrd. Doç. Dr. Ayla Öztürk, Yrd. Doç. Dr. Eser Sakallıoğlu, Yrd. Doç. Dr. Burcu Çetinkaya, Yrd. Doç. Dr. Feyza Otan Özden, Yrd. Doç. Dr. Müge Lütfüoğlu'na,

Öğrencilik ve doktora yıllarımda her türlü sevinci ve sıkıntıyı birlikte paylaştığım ağabeylerim Dr. İlker Keskiner, Dr. Ümit Sait Yavuz, ve arkadaşlarım Dt. Selen Burçak Şimşek, Dt. Esengül Esen, Dt. Elif Konaş, Dt. Selcen Odyakmaz'a,

Tez aşaması boyunca gösterdikleri hassasiyetten dolayı Dt. Ferda Pamuk, Dt. Selin Yüksel, Dt. Hanifi İpek, Dt. Özge Dayıoğlu, Dt. Figen Öngöz, Dt. Ali Çağhan Ovalı, Selamet Atlı'ya,

Çalışmamın histolojik ve histomorfometrik analizlerini büyük bir titizlikle yapan, uluslararası tanınan, Sayın Prof. Dr. Paolo Trisi'ye ve Dr. Trisi ile tanışmamda katkıları olan hocam Prof. Dr. Gökhan Açıkgöz'e,

Üniversitemiz Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi sayın yöneticileri ve çalışanlarına, ve köpeklerin beslenmesini ve bakımını üstlenen, deney boyunca onlara büyük bir titizlikle bakan, Sayın Mustafa İnce'ye,

Tezimin hazırlanması sırasında büyük emeği geçen sevgili eşim Seda Cengiz'e, aileme ve çalışmamda emeği geçen herkese sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

ÖZET**LATHYRİTİK KÖPEKLERE UYGULANAN DENTAL İMPLANTLARDA
KOLLAJEN DOKU YIKIMININ OSSEOİNTEGRASYONA
ETKİSİ****Murat İnanç CENGİZ, Doktora Tezi****Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Aralık 2007**

Lathyrism, interfibriller çapraz bağlantıda rol alan lizil oksidaz enziminin inhibe edilmesine bağlı olarak gelişen, hasarlı kollajen sentezi ile karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır. Lathyritic ajan olan beta-aminopropionitrile (β -APN), bağ dokusu metabolizmasını incelemeye en fazla kullanılan ajandır. Amacımız; bugüne kadar hiç kullanılmamış, insan modeline oldukça yakın bir deney modeli olan köpekte lathyrism oluşturmak ve bu köpekte yerleştirilen implantlarda osseointegrasyonu kemik implant yüzey indeksi ile değerlendirmek ve bağ dokusunun osseointegrasyona etkisini gözlemlemektir.

β -APN, kronik lathyrism modelini oluşturmak için kullanılmıştır. Çalışma 12 aylık, iki erkek çoban köpeği üzerinde gerçekleştirildi. Bir yıllık deney aşamasında köpeklerde; implant etrafı dokular radyolojik, histomorfometrik, histopatolojik olarak incelendi. Serum alkalin fosfataz, serum asit fosfataz ve kemik alkalin fosfataz düzeyleri ölçüldü.

Deney grubunda kontrol grubuna kıyasla implantlar etrafındaki kemik yapıda önemli bir farklılık gözlenmedi. Deney grubunda kontrol grubuna kıyasla implant ve implant etrafı krestal kemik ve bağ dokuda radyolojik, histolojik ve histomorfometrik incelemelerde önemli değişiklikler gözlemlendi. Serum ve kemik alkalin fosfataz düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli derecede düşük, serum asit fosfataz değerleri ise yüksek bulundu ($p < 0,001$).

İlacın kemik yapıya etkisi gözlenmemiş ancak, implant etrafı bağ dokusunda önemli derecede değişiklik yaptığı tespit edilmiştir. İmplant etrafı bağ dokusunun kollajenden fakir olması implantlarda erken dönem başarısızlığına sebep olabilir.

ABSTRACT
THE EFFECT OF COLLAGEN TISSUE DESTRUCTION ON
OSSEOINTEGRATION IN DENTAL IMPLANTS CARRIED OUT ON
LATHYRITIC DOGS

Murat İnanç CENGİZ, PhD Thesis

19 Mayıs University, Samsun, December 2007

Lathyrism is characterized by defective collagen synthesis due to inhibition of lysyl oxidase, an enzyme essential for interfibrillar cross-linking. The lathyritic agent beta-aminopropionitrile (β -APN) is considered a suitable agent to evaluate the connective tissue metabolism. In our study we created lathyrism on a dog which is quite similar to human model. We aimed to determine the effects of connective tissue on osseointegration by evaluating the bone-implant contact value ratio around the implant. β -APN was used to create chronic lathyrism in the canine model. 1 year old, 2 male dogs were included in this study. Peri-implant tissues obtained from the dogs were examined radiologically, histomorphologically and histopathologically. Serum alkaline phosphatase, serum acid phosphatase, bone alkaline phosphatase levels were measured. The study lasted for 1 year. The type of bone around the implants and the maturation stage was similar between the study group and the control group. Significant changes were observed on histologic, radiologic, histomorphometric investigations in peri-implant bone and the connective tissue between study and control group. Serum and bone alkaline phosphatase levels were lower in study group and serum acid phosphatase levels were higher in the study group when compared with the control group ($p < 0.01$).

β -APN was found to have influence in peri-implant subepithelial connective tissue but no effect was shown on the bone structure. Poor collagen content around peri-implant subepithelial connective tissue may cause early stage failure.

SİMGELER ve KISALTMALAR

BALP	Kemik-spesifik alkalen fosfataz
OC	Osteokalsin
β-APN	Beta-aminopropionitrile
Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂	Kalsiyum fosfat hidroksiapatit
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
BW	Biyolojik genişlik
GM	İmplant mukoza marjini
f BIC	İmplantın alveoler kemiğe ilk temas noktası arası mesafe
KİT	Kemik implant temas yüzdesi
KH	Kemik hacmi
LOX	Lizil oksidaz
ADP	Adenozin difosfat
c-AMP	Siklik adenozin monofosfat

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Osseointegrasyon	4
2.2. Dental İmplant Tipleri ve Kullanım Alanları	5
2.3. Dental İmplantların Başarı Analizi	6
2.3.1. İmplant Başarı Kriterleri	6
2.3.2. İmplant Başarı Yüzdeleri	7
2.4. Dental İmplant Başarısızlıkları	8
2.4.1. Başarısızlık Tipleri	8
2.4.2. Dental İmplantlarda Başarısızlık Nedenleri	11
2.5. İmplant Çevresi Doku Yıkımı Esnasındaki Konak Cevabı	19
2.6. Kollajen	21
2.7. Kemik	22
2.8. Bağ Dokusu Karakteri	23
2.9. Peri-implant Doku Sağlığında Bağ Dokusu	26
2.10. Kollajen Sentez Evreleri	32
2.11. Kemik ve Bağ Doku Kollajen Bozukluklarıyla İlişkili Klinik Hastalıklar	35

2.12. Lathyrism	35
2.13. Deneysel Lathyrismde Histopatolojik-Ultrastrüktüel Değerlendirmeler	36
2.14. Deneysel Lathyrismde Periodontal Ligament	37
2.15. Lathyrism ve Kollajen Çapraz Bağlar	37
2.16. Kemik Devininin Biyokimyasal Markırları	39
3. MATERYAL- METOD	43
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	88
7. KAYNAKLAR	90
EKLER	108
ÖZGEÇMİŞ	112

1. GİRİŞ

Gerek çekim nedeniyle oluşan diş kayıplarının sonucunda gerekse fizyolojik olarak oluşan kemik rezorpsiyonları, alveoler kemik seviyesinin ve hacminin azalmasına neden olmaktadır. Bu durum yapılacak protetik restorasyonun stabilitesi ve retansiyonunu olumsuz yönde etkileyerek çiğneme fonksiyonunun azalmasına ve yüz estetiğinin değişmesine neden olur. Ayrıca hasta psikolojisini de direkt olarak etkileyen faktörlerden biridir.

Oral implantoloji kavramı, bu olumsuzlukları gidermek için ortaya çıkmış ve büyük bir hızla gelişerek diş hekimliğinde yerini almıştır. İmplant uygulaması çeşitli nedenlerle kaybedilmiş dişlerin yerine yapılacak protezlere destek olmak amacıyla, değişik yapı ve şekillerdeki alloplastik maddelerin çeşitli cerrahi işlemler ile ağız mukozası altına veya çene kemiklerinin içine yerleştirilmesi olarak tanımlanabilir. Yerleştirilen bu alloplastik maddelere implant adı verilir. İmplant uygulamalarının ana hedefi ise osseointegre implantlar ve bunlardan destek alan implant-üstü protezler ile her türlü dişsizliğin giderilmesidir.

Osseointegrasyon mekanizmasının tanımlanması, dental implantlarda önemli bir gelişme sağlamıştır. Konjenital anadonti, travmaya bağlı diş kayıpları, kanser, kök çürükleri ve kronik periodontitis gibi birçok sebepten dolayı oluşan diş kayıplarında eksik dişlerin yerini almada dental implantlar kullanılabilir. Dental implantlar dişsizliğe bağlı estetik ve fonksiyonel problemlerin giderilmesinde sıkça kullanılmaktadır (Gassner ve ark., 2000; Gurlek ve ark, 1998; McMillan ve ark, 1998). Günümüzde klinik olarak birçok dental implant sistemleri geliştirilmiştir. Dental implantlar tek başına tedavide kullanılabilmesinin yanında diğer dental tedaviler ile birlikte de ele alınabilmektedirler (Callan ve ark., 2000).

Yakın zamanda bildirilen çalışmalarda implant başarı oranlarının % 90-98.9 gibi oldukça yüksek değerlerde olduğu bildirilmiştir (Machtei EE ve ark, 2007; Kahnberg KE ve ark, 2007; Khayat ve Milliez, 2007). Fakat, bazı implantlar primer başarısızlık veya çevre doku kayıpları sonucunda, hareketlilik ve kemik içerisinde migrasyonlarla sonuçlanan kayıplar vermektedirler (Franz, 1997).

Dental implantlarda başarısızlığın en belirgin patolojik semptomu peri-implant destek dokusunun ilerleyen kaybıyla sonuçlanan periimplantitis adı verilen ve birçok

proteinaz ve osteoklastlarca yönlendirilen kemik rezorpsiyonudur (Ingman ve ark, 1994; Teronen ve ark, 1997; Van Der Zee ve ark, 1997; Klinger ve ark, 1998).

Kemik, özelleşmiş bir bağ dokusudur ve kıkırdak doku ile birlikte iskeleti meydana getirir. Kemik dinamik bir bağ dokusudur ve sürekli remodelasyona uğrayan dinamik bir kapasiteye sahiptir. Kemik değişik tip hücrelerden ve ekstrasellüler organik matriksten oluşur. Bu organik matriks oluşuktan bir müddet sonra kalsifiye hale gelir. Kemikğin ekstrasellüler organik matriksi % 85-95 tip I kollajenden oluşur. Kemik yapımı tiplerinin birincisi kemikğin mezenkimal hücrelerden intramembranöz ossifikasyon denilen yoldan direkt oluşturulmasıdır. İkincisi de proliferen olan mezenkim hücrelerinin farklılaşmasından sonra kıkırdak üzerinin kondrositler tarafından hipertrofiye uğraması ve kemik haline gelmesi şeklindedir. Her iki kemikleşme tipinde ortaya çıkan kemik doku arasında histolojik olarak farklılık gözlenmez. Kollajen, başlangıçta hücre içinde sırasal bir biçimde salgılanır ve hücrelerin uzun aksına paralel olarak fibriller çapraz bağlarla birbirlerine tutunur. Osteoblastlar ekstrasellüler matrikse gömüldüklerinde osteosit adını alırlar ve sınırlı miktarda da olsa kollajen üretmeye devam ederler ve sonrasında tamamen kemik içerisine gömülürler. Ancak kollajenlerin büyük bir kısmı aktif osteoblastlar tarafından üretilir.

Son yıllarda kemik içi implantlar eksik dişlerin fonksiyon ve estetiğini tekrar sağlamada kabul edilir bir metod olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde osseointegrasyonun çeşitli nedenlerle sekteye uğradığı yönünde birçok çalışma yapılmakta ve planlanmaktadır. Bugüne kadar biyolojik olarak implantların osseointegrasyonları kemik- implant temas yüzdeleri ve bu temas yüzdelere bağ dokusunun etkisi, subkrestal liflerin fibrooryantasyonunun implant çevrelerindeki rolü, implantın rijit fiksasyonuna fibroblastik aktivitenin etkisi ve kollajen doku devinimi inhibisyonunun osseointegrasyona etkisinin incelenmesine dair bir çalışma gerçekleştirilememiştir. İnamembranöz kemikleşmede ve kemik yara yeri iyileşmesinde implant cerrahisi uygulanan vakalarda, implant yuvasında kemik içinde kollajen yapının düzenleneceği açıktır. Yara yeri iyileşmesi sırasında kollajen matrikste osteoklastik faaliyet sonucu kollajen yıkımı beklenir. İnamembranöz iyileşmede esas görev alan, bağ dokusunda çeşitli hücreler ve hücreler arası boşluğu dolduran ekstrasellüler matrikstir. Ekstrasellüler matriksin yapısında ise en başta kollajenler mevcuttur.

Diğer bir taraftan lathyrogenler kollajen çapraz bağlantısını inhibe eden ajan olarak tanınırlar. Lathyritic ajan olan Beta- Aminopropionitril (β -APN), özellikle rat çalışmalarında gerek deneysel periodontitis modeli gerekse fibroblastik ve osteoblastik aktivitenin değerlendirilmesi amacıyla son yıllarda kullanılmaktadır. Yapılan literatür incelemesinde kollajenin çapraz bağlantısının engellendiği bir intramembranöz yara yeri iyileşmesi modelinde implantların osseointegrasyon aşaması sırasında ne gibi histolojik ve biokimyasal değişiklikler oluşabileceği gözlenmemiştir. Bu amaçla kemik implant yüzey indeksine bağ dokusunun etkisini gözlemleyebilmek için bugüne kadar hiç kullanılmamış bir deney modeli olan lathyritic köpeklerde osseointegrasyonu kemik implant yüzey indeksiyle değerlendirmek ve bağ dokusunun osseointegrasyona etkisini gözlemek amacıyla çalışmamızı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

1950 yılında osseointegrasyon görüşünün açıklanması dental implantlarda dikkate değer bir gelişme sağlamıştır. Konjenital anadonti, travmaya bağlı diş kayıpları, kanser, kök çürükleri ve kronik periodontitis gibi birçok sebepten dolayı oluşan diş kayıplarında eksik dişlerin yerini almada dental implantlar kullanılabilir. Dental implantlar eksik dişlere bağlı fonksiyon ve estetik problemlerin giderilmesinde sıkça kullanılmaktadır (Gassner ve ark, 2000; Gurlek ve ark, 1998; McMillan ve ark, 1998).

Günümüzde klinik olarak birçok dental implant sistemleri geliştirilmiştir. Dental implantlar tek başına tedavide kullanılabilmesinin yanında diğer dental tedaviler ile birlikte de ele alınabilmektedirler (Callan ve ark, 2000). İyi bir kaliteye sahip dental implant sistemi ve tekniği kullanıldığında implantasyondan 10 yıl sonra benzer başarı oranları gösterilmektedir. İmplantlarda ortalama 10 yıllık başarı oranı maksillada % 88, ve mandibulada % 93 seviyelerine ulaşmıştır (O'Roark, 1997). Fakat bazı implantlar primer başarısızlık veya çevre doku kayıpları neticesinde hareketlilik ve kemik içerisinde migrasyonlarla sonuçlanan kayıplar vermektedirler (Franz, 1997). Günümüzde artan derecelerde ve yüksek sayıda dental implantasyonun gerçekleşmesi dünya çapında yüzlerce hastanın dental implant başarısızlığıyla karşılaştığını kanıtlar (Ma, 2004). Dental implantlarda başarısızlığın en belirgin patolojik semptomu; peri-implant destek dokusunun ilerleyen kayıpla sonuçlanan periimplantitis adı verilen ve birçok proteinaz ve osteoklastlar tarafından yönlendirilen kemik rezorpsiyonudur (Ingman ve ark,1994; Teronen ve ark, 1997; Van Der Zee ve ark, 1997; Klinger ve ark, 1998).

2.1. Osseointegrasyon:

Dental implant uygulama girişimleri çok eski zamanlardan beri yapılmıştır. İki bin yıllık bir insan kafatasında yapılan incelemeler sonucunda diş şeklinde demirden implant yerleştirilmiş olduğu rapor edilmiştir (Cruberzy ve ark, 1998). Geçmişte midye kabukları ve fildişi dental implant malzemesi olarak kullanılmıştır. Ne yazık ki 1952 yılına kadar implantasyon ve implant materyallerinde önemli bir gelişme gözlenmemiştir.

1952 yılında Per-Ingvar Branemark titanyum implantın canlı kemik ile kaynaştığını saptamıştır ve bu fenomene osseointegrasyon adını vermiştir. Kısacası osseointegrasyon titanyum implantın canlı kemiğe yumuşak ve sert dokuda enflamasyon gözlenmeksizin çok yüksek seviyede uyumlu yapısal bir bağlantı sağlamasıdır (Ma, 2004). Osseointegrasyon kavramı bulunduktan sonra implant materyalleri üzerinde buluşlar yapılmaya başlanmış ve hidroksiapatit, seramik, ve endopore yüzeyle kaplı implantlar geliştirilmiştir (Ma, 2004).

2.2. Dental İmplant Tipleri ve Kullanım Alanları:

Konak kemik üzerindeki konumları ve fiksasyon şekillerine göre dental implantlar dört ana gruba ayrılırlar. Bunlar endosseöz, ramus frame, subperiostal ve transosseöz implantlardır. Endosseöz implantlar kendi içerisinde kök (silindirik), blade (bıçak ağzı), screw (vida) şeklinde formlara sahiptir (Dental Implants, NIH Consensus Statement, 1988) (Tablo 1).

En çok kullanılan implant tipi endosseöz implantlardır. Alveolar kemiğin kalite ve miktarı dental implantların başarısında en önemli belirleyicidir.

İmplant Tipleri:

Cerrahi operasyon tipine göre dental implantlar tek aşamalı ve iki aşamalı operasyon sistemi olarak ayrılmaktadırlar (Barber ve ark, 1996; Babbush and Shimura 1993). Tek aşamalı implantlarda implant ve iyileşme parçası aynı operasyonda yerleştirilir. İki aşamalı implantlarda implant ve iyileşme vidası ilk operasyonda yerleştirilir ve mukozal flep ile örtülür. Osseointegrasyon süreci sonrası (genellikle mandibula üç ay, maksilla altı ay) ikinci operasyon gerektirirler. Yükleme zamanlarına göre dental implantlar immediate veya non immediate şeklinde ayrılırlar. Tüm teknikler kliniklerde sıkça kullanılmakta ve implant başarı oranlarını etkilemektedirler (Callan ve ark; 2000).

Tablo1. İmplant tipleri kullanım alanları

İmplant Tipi	Alveolar kemik	Maksilla	Mandibula	Parsiyel Dişsiz	Dişsiz
Endosseöz	Uygun kemik (Yeterli genişlik ve uzunluk)	+	+	+	+
Ramus Frame	Uygun anterior kemik		+		
Subperiostal, Tam, unilaterale, çevresel	Uygun kemik (Yeterli genişlik ve uzunluk)	+	+	+	+
Transosseöz, sabit, tek pin, çoklu pin	Uygun anterior kemik		+	+	+

+ implantasyonun o bölgelerde yapılabileceğini göstermektedir.

2.3. Dental İmplantların Başarı Analizi:

2.3.1. İmplant Başarı Kriterleri:

İmplantların başarısı veya başarısızlığının tayininde bazı kriterlere gerek vardır. Bu kriterler implant sistemlerinin klinik incelenmesi, karşılaştırılmasında ve implant materyallerinin bilimsel değerlendirilmesinde önem teşkil etmektedir. 1978’de U.S National Institutes of Health (Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü) ilk kez implant başarı kriterlerini ortaya koymuştur. Bu kriterler: **1)** implantın vertikal yüksekliğinin 1/3’ünü geçmeyecek kemik kaybı, **2)** iyi bir oklüzal denge ve vertikal boyut, **3)** eğer varsa, tedavi edilebilecek derecede gingival enflamasyon, **4)** her istikamette 1 mm’den daha az mobilite, **5)** implant çevresindeki dokuda patolojik semptom ve enfeksiyon bulunmaması, **6)** komşu dişte hasar olmaması, **7)** mandibular kanal, maksiller sinüs veya nazal kavite tabanında bozukluk, anestezi veya parastezi halinin bulunmaması, **8)** polimorfonükleer infiltrasyonsuz sağlıklı kollajenöz doku, **9)** vakaların %75’inin 5

yıllık fonksiyonel hizmet koşulu (Dental Implants, NIH Consensus Statement, 1978). Ne yazık ki, zamanımızda bu kriterler birçok implant sistemine uymamaktadır.

1986 yılında Albrektsson ve arkadaşları modifiye implant başarı kriterlerini ortaya koymuşlardır. Bunlar; **1)** klinik olarak implantlar immobil olmalı, **2)** peri-implant radyolüsent yapılar olmamalı, **3)** implantın bir yıllık kullanımını takiben yıllık 0,2 mm'den daha az vertikal kemik kaybı, **4)** ağrı, enfeksiyon, nöropati, parastezi veya mandibular kanal hasarı gibi semptomlar ve geri dönüşümsüz durumlara sahip bir olgunun olmaması, **5)** beş yıllık bir inceleme periodu sonunda %85 başarı oranı ve 10 yıllık period sonunda %80'lik minimum başarı kriteri göstermeli (Albrektsson ve ark, 1986). Bu kriterler dental implantların değerlendirilmesinde kolay ve pratik biçimde kullanılırlar.

Daha yakın zamanda, 2000 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi implant başarı kriterlerini geliştirmiştir (Iacono, 2000). Bunlar; **1)** ağrı, enfeksiyon, nöropati, parastezi ve vital yapı hasarı gibi daimi semptomların olmaması, **2)** implantta mobilite olmaması **3)** implant çevresindeki dokularda radyolüseni olmaması, **4)** bir yıllık fonksiyon esnasında fizyolojik remodelasyon sonrası kabul edilebilir ilerleyen kemik kaybı varlığı, (yıllık 0,2 mm'den daha az) **5)** implant destekli restorasyonda hekim/hasta memnuniyeti (Iacono, 2000).

2.3.2. İmplant Başarı Yüzdeleri:

İmplant başarı oranları genellikle yıllara göre beş yıldan daha az (kısa dönem), 5-10 yıl arası (orta dönem), 10 yıldan daha fazla (uzun dönem) şeklinde gruplandırılmıştır (Smith ve Zarb, 1989). Dental implantlarda başarı oranları birçok faktör tarafından etkilenir. Bu faktörler implantın üst çenede veya alt çenede mi lokalize olduğuna, dental arktaki pozisyonuna, implant tipine, implant çapı ve uzunluğuna, protetik planlamaya, dişsiz çeneye mi yoksa tek diş eksikliğine bağlı mı yapıldığı gibi durumlardır (O'Roark, 1991).

Dünya çapında çok büyük sayıda dental implantasyon gerçekleştirilmektedir. Son 30 yıldır Branemark osseointegrasyon implant sistemleri 600.000 adetten daha fazla kullanılmıştır (Clapp ve ark, 1996). Sadece Amerika'da yıllık 300.000 adetten fazla dental implantasyon yapıldığı saptanmıştır (Parker ve Miller 1989, Klinger ve ark,

1998). Yapılan bir çalışmada, ABD’de 2000 yılında 910.000 adet implantasyon yapıldığı rapor edilmiştir (Annual Industry Report, 2000). Bu duruma bağlı olarak başarısız implantlara sahip hastaların sayısı, implant başarısızlık oranı düşük olsa da sayıca fazladır. İmplant başarısızlığının ana semptomu özellikle çiğneme esnasında oluşan ağrı ve giderek artan mobilitedir (Buchs ve ark, 1996). Dental implantlara giderek artan talep nedeniyle başarısızlık durumu günümüzün en önemli dental komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (Duyck ve Naert, 1998; Esposito ve ark, 1998 a,b; el Askary ve ark, 1999). Tablo 2’de implant başarı yüzdelere ait bazı literatür çalışmaları özetlenmiştir.

Tablo 2. Dental implantlarda artan başarı oranları

	GENEL	MANDİBULA	MAKSİLLA	TEK DİŞ EKSİKLİĞİ	DİŞSİZ
≤ 5 Sene	95.4% ¹	98.2% ²	97.3% ²	98.3% ³	93.9% ⁴
5-10 Sene	92.2% ¹	93% ⁵	88% ⁵	97.4% ⁶	88.3% ⁷
> 10 Sene	87% ⁸	91% ⁹	81% ⁹	89% ¹⁰	Yok

¹Brocard ve ark, 2000; ²Buser ve ark, 1997; ³Buser ve ark, 2002; ⁴Higuchi ve ark, 1995; ⁵O’Roark, 1997; ⁶Priest, 1999; ⁷Ma, 2004; ⁸Keller ve ark, 1999; ⁹Walther ve ark, 1996.

Son yıllarda implant başarı oranları ayrı ayrı bildirilen raporlarda % 90-96 oranlarında bulunmuştur (Machtei EE ve ark., 2007). İki yıllık başarı oranları mandibulada % 99, maksillada % 99.8 oranlarında bulunmuş olup, istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Total başarı oranı ise % 99.4 olarak bildirilmiştir (Khayat ve Milliez, 2007). Yine 16 kliniğin, çok merkezli olarak yaptıkları ve üç yıl izledikleri implant olgularında; implant başarı oranlarının % 96.3 olduğu, üçüncü yılın sonunda olguların % 75’inde normal peri-implant mukoza tespit edilirken, % 68’inde görülebilen plak varlığının bile olmadığını tespit etmişlerdir (Kahnerg K ve ark., 2007).

2.4. Dental İmplant Başarısızlıkları:

2.4.1. Başarısızlık Tipleri: Başarısızlık; fonksiyon görememe veya uygun fonksiyon görmeyen durum olarak açıklanmaktadır (Koenisberger, 1998). 1978 yılında

Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) bir dental implantın eksplantasyonu için şu kriterleri öngörmüştür; **1)** kronik ağrı, **2)** gözle görülen hareketlilik, **3)** enfeksiyon, **4)** destek kemiğin belirgin kaybı, **5)** tolere edilemeyen anestezi veya parastezi hali, **6)** oro-antral veya oro-nasal fistül, **7)** kemik kırığı **8)** fizyolojik veya belirgin diğer medikal problemler, **9)** tedavi edilemeyecek durumdaki implant çevresi yıkımı ve hasarı, **10)** komşu dişte geri dönüşümsüz hasar, **11)** kozmetik problemlerdir (Dental Implants, NIH Consensus Statement, 1978).

Genellikle osseointegrasyon döneminde başarısızlık erken ve geç dönem olarak ikiye ayrılabilir.

Erken dönem başarısızlık: Erken dönem başarısızlık yüklemeye başlamadan önce osseointegrasyon aşamasında gerçekleşmektedir. 16.935 adet implantın incelendiği bir çalışmada erken başarısızlık yüzdesi % 3,6 olarak bulunmuştur (Esposito ve ark, 1998a). Bu çalışmada başarısızlığın ana sebebi cerrahi travmaya bağlı düzensiz yara iyileşmesi, erken yükleme ve enfeksiyon olarak bildirilmiştir (Esposito, 1998).

Geç dönem başarısızlık: Geç dönem başarısızlık osseointegrasyon gerçekleşikten sonra yükleme dönemi sonrası görülmektedir (Esposito ve ark, 1998a).

Yükleme zamanı ve mekanizmasına göre ise geç dönem başarısızlık mekanik ve biyolojik geç dönem olarak ayrılabilir.

Mekaniksel geç dönem başarısızlık: Erken dönem implantasyon sonrası ilk dört aylık dönem içerisinde mekanik geç dönem implantta kırık, abutment vidası kırıkları ve overdenturelarda mekanik retansiyon problemlerini içerir (Goodacre ve ark, 1999).

Biyolojik geç dönem başarısızlık (rezorpsiyon): Yıkımın ana nedeni kronik enfeksiyon (implant plağı), aşırı yük ile birlikte doku cevabıyla sonuçlanan konak karakteristiğidir (Esposito ve ark, 1998b; Santavirta ve ark, 1999). Yıkım marjinal enfeksiyon ve biomekaniksel aşırı yük veya her ikisinin kombinasyonu sonucunda meydana gelir (Tonnetti ve Schmid, 1994). Geç dönem yıkımların bazıları ise metal yorgunluğuna bağlı kırıklardan oluşmaktadır (Hoyer ve ark, 2001).

Toplam başarısızlık oranları: Dental implantlarda başarısızlık oranları ve başarısızlık sebeplerine birçok faktör tesir etmektedir. İmplant tipine, lokalizasyonuna, alt çene veya üst çenede mi konumlandığına, tek diş eksikliğinde mi yoksa dişsiz çenelerde mi kullanıldığına göre değişmektedir (Duych ve Naert, 1998; Pihakari ve ark, 2001). İmplant başarısızlık yüzdelerine ait bazı çalışma örnekleri tablo 3’de gösterilmektedir.

Geç dönem başarısızlık oranı implant materyallerinde, planlanmasında ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeyle azalabilir.

Tablo 3. Artan başarısızlık oranlarına örnekler

	Genel	Mandibula	Maksilla	Tek diş İmplantları	Dişsizlik
Erken Dönem Başarısızlık	%3.4 ¹	%3.6 ¹	%5.3 ¹	%1 ²	%6 ¹
Geç Dönem Başarısızlık (<5 sene)	%4.6 ³	%4 ⁴	%7.5 ⁴	%1.3 ⁵	%9.2 ⁶
Geç Dönem Başarısızlık (5- 9 sene)	%6.6 ³	%4.3 ⁷	%11.3 ⁴	%2.4 ⁸	%14 ⁹
Geç Dönem Başarısızlık (≥10 sene)	%7.4 ¹	%7 ⁴	%12 ⁴	%2.6 ¹⁰	yok

¹Snauwaert ve ark, 2000; ³Brocard ve ark, 2000; ⁴O’Roark, 1997; ⁵Testori ve ark, 2001; ⁶Hutton ve ark, 1995; ⁷Tinsley ve ark, 1999; ⁸Malevez ve ark, 1996; ^{2,9}Ma’dan, 2004; ¹⁰Priest, 1999.

Yıkım Konsepti: Peri-implant dokulardaki yıkım biyolojik konak cevabının yan etkilerinin oklüzal yük ve peri-implant cep içerisinde plak veya bakteriyel patojenlerin yerleşmesinin kombinasyonu sonucunda meydana gelmektedir (Swanberg ve Henry, 1995; Leonhardt ve ark, 1999; Ma, 2004). Yıkım ağrıyla birlikte implantta artmış mobilite olarak tarif edilebilir (Dental Implants, NIH Consensus Statement, 1978; Piatelli ve ark, 1998 a,b). Radyografik olarak yıkım peri-implant krestal kemikte kayıp ile karakterizedir (Engquist ve ark, 1998).

2.4.2. Dental İmplantlarda Başarısızlık Nedenleri

Bu çok komplike bir soru olup, gelecekte netlik kazanmasına ihtiyaç vardır. Birçok risk faktörü başarısızlık olayına direkt veya indirekt olarak etki eder (Duyck ve Naert, 1998; Esposito ve ark, 1998a; el Askary ve ark, 1999). Bu risk faktörleri üç grupta incelenebilir. Bunlar; hekime, implanta ve konağa bağlı faktörler olarak ayrılır. Tablo 4’de bazı risk faktörleri ve etkilerine değinilmiştir.

Tablo 4. İmplant başarısızlıklarında bazı risk faktörleri ve bu risk faktörleriyle ilişkili başarısızlık tipleri

Risk Faktörleri	Sonuç	Başarısızlık Tipi
Uygun olmayan vaka seçimi	Elverişsiz kemik, implant çevresi kemik kırıkları	Erken dönem başarısızlık
Uygun olmayan materyal seçimi	İmplant kırığı, metal aşınması	Erken, immedat, geç dönem başarısızlık
Uygun olmayan implant veya abutment boyu	İmplant kırığı	Erken ve immedat dönem başarısızlık
Aşırı yük	Mekanik tesirli aşırı kemik rezorpsiyonu	Erken ve immedat dönem başarısızlık
Aşırı ısı	Kemik yatağında yıkım, kötü iyileşme	Erken dönem başarısızlık
Parafonksiyonel alışkanlıklar	Mekanik tesirli kemik rezorpsiyonu, kemik kırıkları	Erken dönem başarısızlık
Sistemik faktörler	Elverişsiz kemik kalitesi (osteoporoz, osteomalasya vb.)	İmmedat veya geç dönem başarısızlık
İlaç tedavileri	Elverişsiz kemik kalitesi	İmmedat veya geç dönem başarısızlık
Oklüzal yük	Kısmi mekanik tesirli kemik rezorpsiyonu	Geç dönem başarısızlık
Kötü oral hijyen	Patojen bakteri ve plak sonucu kemik rezorpsiyonu	İmmedat veya geç dönem başarısızlık
İmplant yüzeyinin biyouyumsuzluğu	Uygunsuz konak doku cevabı	Geç dönem başarısızlık

Hekime Bağlı Faktörler:

Preoperatif risk faktörleri: İmplant yerleştirilmesi planlanmadan önce klinik ve radyolojik tetkikler rutinde kullanılmaktadır (Verhoeven ve Cune, 2000). Radyografiler implantın uygulanacağı kemik yatağının kalitesi ve miktarını incelemede, kemiğin mandibular kanal ve maksiller sinüs gibi anatomik yapılar ile ilişkisini incelemede kullanılmaktadır (Dula ve ark, 2001). Bu radyolojik teknikler peri-apikal radyografiler, panoramik radyografiler, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemedir (Butterfield ve ark, 1997). İntrooral radyografilerin yaklaşık % 14'lük büyütme (magnifikasyon) gösterdiği rapor edilmiştir (Ma, 2004). Panoramik radyografilerin bu büyütme oranı yaklaşık % 25 civarındadır (Reddy ve ark, 1994). Radyografik büyütme planlama ve dental implantasyon aşamasında hatalara sebep olabilir. Bu nedenle magnifikasyonun dezavantajını ortadan kaldırmak için özel metodlar kullanılmalıdır.

Operasyon esnasındaki faktörler: Yüksek torka sahip ekipmanlarca meydana gelen sürtünmeye bağlı aşırı ısınma implantın uygulanacağı kemik yatağında hasara neden olmakta ve erken dönem implant başarısızlığı olarak tanımlanmaktadır (Piatelli ve ark, 1998b). İmplant başarısızlıklarının yaklaşık % 3,6'sının cerrahi travmadan kaynaklandığı bildirilmiştir (Esposito ve ark, 1998b). İkinci olarak dental implantın uygun olmayan pozisyonu çiğneme esnasında aksiyel olmayan yüklenmeye neden olmaktadır. Bu durum implantta ve peri-implant kemikte kırık riskini artırmaktadır (Ma, 2004). Kısa implant seçimi de başarısızlık oranını artırır.

Post-operatif faktörler: Uygun olmayan dizayn ve uygunsuz kron rehberliği başarısızlığa sebep olabilmektedir. Çok yüksek bir tüberkül tepesi veya çok yüksek bir oklüzal dizilim kabul edilemeyen seviyelerde oklüzal yüklere sebep olmaktadır (Reitz, 1994; Gittelson, 2002). İmplant üstündeki kronun karşı diş ile aşırı geniş kontakt yapması implantın kemiğe aşırı oklüzal kuvvet iletmesine neden olur. Aşırı oklüzal kuvvetler implantta, implant çevresi kemikte kırıklara yol açabilmektedir. Kron genişliği, yüksekliği, rehberliği ve oklüzal dizilimi oklüzal kuvvetlerin kontrol edilmesinde önemlidir (Weinberg, 1998). Normalde oklüzal kuvvetler implant

çevresindeki kemiğe implantın uzun aksı boyunca iletilmektedir. Lateral yükler ve aksiyel olmayan kuvvetlerin azaltılması implantın ömrü için önemlidir (Kaukinen ve ark, 1996; Reitz, 1994). Kısaca uygunsuz alınmış kararların herhangi birisi başarısızlık riskini artırmaktadır.

İmplant Materyali İle İlgili Risk Faktörleri:

Dental implant materyalinin karakteri: İdeal dental implant materyali **1)** biyoyumlu olmalı, (Santavirta ve ark, 1991; Edgerton ve Levine, 1993) **2)** Protetik fonksiyon için dayanıklı olmalı, **3)** İmplant çevresindeki dişeti ve kemiğe adapte olabilmeli, **4)** Oklüzal kuvvetleri implant çevresindeki kemiğe uygun olarak iletebilmeli, **5)** Çeşitli peri-implant mikrobiyel birikimlere dirençli olmalıdır (Le Geros ve Craig, 1993).

Gerçekte dental implant sistemlerinin hiçbiri tüm bu karakterlerle uyumlu değildir. Biyoyumluluk, implantın uygun konak cevabı göstermesidir ki, bu durum en önemli faktörlerden birisidir. Biyoygunluk göstermeyen implant materyalinin kullanımı uygunsuz konak cevabını başlatarak implant başarısızlığına sebep olur (Ma, 2004).

Konak implant aralığında implant biyoyumluluğunu geliştirmede birçok kaplama teknikleri geliştirilmiştir (Aspenberg ve ark, 1996). Bu kaplamalar; titanyum oksit (TiO₂), seramik kaplama, elmas kaplama şeklinde sınıflandırılabilir (Aspenberg ve ark, 1996, Ma, 2004).

Günümüzde uygulanan birçok dental implant materyali insan dokularına biyoyumludur. Bu dental implantlar; genellikle titanyum, titanyum-aliminyum-vanadyum (Ti-6Al-4V), krom-kobalt-molipten karışımı olabilmektedir (Lacefield, 1988). Kullanımları kanıta dayalı ve yüksek başarı oranlarına sahiptir (Ma, 2004).

Dental implant yüzeyi: Dental implant yüzeyi boyun bölgesi ve gövdesi şeklinde ayrılabilir. Bakteriyel adezyonu azaltmak için pürüzsüz yüzeyler implantın boyun bölgesinde kullanılırlar. Bunun tersi olarak implant gövdesinde pürüzsüz yüzeyler osseointegrasyon derecesini azaltacağından bu bölgelerde osseointegrasyonu

arttırmada sert ve pürüzlü yüzeyler kullanılmaktadır (Lumbikanonda ve Sammons, 2001). Pürüzlü yüzeyler ayrıca osteoblast adezyonunu artırmaktadır (Ma, 2004).

Ara Doku: Konak kemik ile implant arasında üç tip bağlantı söz konusu olabilmektedir (Craig ve LeGeros, 1999). Bunlar; **1)** Osseointegrasyon adı verilen direkt implant kemik bağlantısı (Ma, 2004) **2)** Yaklaşık 100 µm kalınlıkta bir ara fibröz tabakayla karakterize fibroosseöz bağlantı (Weiss, 1986; Ko ve ark 1992; Piatelli ve ark 1998a). **3)** Çok seyrek oluşan ve peri-implant kollajen fibrillerde periodontal ligamente benzer organizasyon gösteren veya bazı vakalarda endosseöz dental implant üzerinde sement formasyonu gösteren bir bağlantı (Takata ve ark, 1993; Choi, 2000; Guarnieri ve ark, 2002).

İnce bir fibröz ara dokunun varlığı ile karakterize fibroosseöz bağlantı, bu üç farklı tip bağlantı arasında en sık görülen tiptir. Kemik implant arasındaki bu doku fibröz ara dokuyu oluşturan çok sayıda ekstrasellüler matriks komponentlerince implant bölgesi iyileşmesinin bir sonucu olarak oluşur. Ara doku içerisindeki tip 1 ve tip 3 kollajenler implant kapsülünün stabilitesini artırır. Hücrelerel fibronektinin implant yüzeyinde fibröz dokunun direkt bağlanmasında önemli bir rol oynadığı saptanmıştır (Bagambisa ve ark, 1994).

Özet olarak dental implant materyalleri son yarım yüzyıldır gelişimini hızlandırmıştır. Ancak implant başarısızlığının önüne geçilmesi ve implant kullanım ömrünü uzatmak için daha fazla biyouyumluluk gösteren materyal çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Konağa Bağlı Faktörler:

Dental implantların oral kavitede, peri-implant yumuşak dokularda ve konak kemik dokuda lokalizasyon göstermesi, mikrobiyeller ve konağa bağlı faktörlerin dental implant başarısını etkileyebileceği anlamına gelmektedir. Konağa bağlı faktörler lokal ve sistemik (prognostik) risk faktörleri şeklinde sınıflandırılabilir.

Lokal Risk Faktörleri:

Biyomekanik Oklüzal Yükler; Oklüzyon ne kadar iyi ayarlanmış olsa da; restorasyon sonrası implant çevresinde kemik doku yıkımı gözlenebilmektedir.

Peri-İmplantitis ve Klinik Görüşler: Zayıf oral hijyen ve pürüzlü implant yüzeyinin varlığı bakteriyel plak formasyonunu tetiklemektedir (Tablo 5). Bu nedenle oral hijyen ve profesyonel implant idamesi şiddetli bir şekilde tavsiye edilmektedir (Springstead, 1993). Enfekte bir implanta ait plakta 300'den fazla bakteriyel mikroorganizma saptanmıştır. *Porphyromonas Gingivalis*, *Bacteroides Forsythus*, *Fusobacterium Nucleatum*, *Compylobacter Gracilis*, *Streptococcus İntermedius* ve *Peptostreptococcus Micros* net bir şekilde peri-implantitis ile ilişkilidir (Leonhardt ve ark, 1999; Ma, 2004). Bakteriler bakteriyel kollajenaz üretebilir ve bu kollajenazların gingival kollajenlere bağlandığı gözlenmiştir (Mailman, 1979; Harrington, 1996). Daha önemli olarak bakteriyel komponentler peri-implant konak cevabını stimule ederek kollajenaz ve osteoklast aktive edici sitokinlerin üretimini tetikleyebilir. Osteoklastlar implant çevresindeki kemiği rezorbe eder ve implant çevresinde vertikal kemik kaybına neden olur. Dental plak ve içerdiği bakteriler kronik periodontitis ve peri-implantitisin en ana patojenik faktörüdür (Watts, 1998). Patojenik bakteriler konak hücrelerinin proteinaz üretim ve salınımını indükleyerek periodontal doku yıkımını meydana getirirler (Teronen ve ark, 1997). Patojenik bakteriler çeşitli mekanizmalarla proteinaz düzeylerini artırabilir. Bakteriler kemotaksi ile lökosit akümülyasyonuna sebep olabilir (Miller ve ark, 1975). Fagositoz sonrasında polimorfonükleer lökositler, matriks metalloproteinazlar ve diğer hidrolitik enzimleri salgırlar (Ding ve ark, 1997). Bakteriyel membran komponentleri polimorfonükleer lökositlerin matriks metalloproteinaz üretmesini indükleyebilir (Ding ve ark, 1996).

Dental implantlar etrafındaki peri-implant gingival mukoza, bir bağ doku matriksini saran keratinize oral epitelden ibarettir. Kollajenler, hücreler ve vasküler yapılardan oluşan moleküler içeriği, sağlıklı dişlerdeki gingival mukoza ile neredeyse aynıdır. Ancak peri-implant mukozanın tüm gingival yumuşak doku ve keratin tabaka kalınlığı dişlerin etrafındaki sağlıklı mukozaya göre sırasıyla % 34 ve % 50 daha incedir

(Lindhe ve Berglungh, 1998). Bunun sonucu olarak ağız boşluğundaki ve peri-implant cep içerisindeki tüm patojenler kolayca peri-implant mukozaya penetre olabilmektedir. Bu durum, dental implantlarda başarısızlığın en önemli sebeplerindendir (Liljenberg ve ark, 1996).

Peri-implantitis'de, kronik periodontitis gibi inflamatuvar bir olaydır (Meffert, 1996). Kronik periodontitiste kullanılan bazı indeksler, enflamasyonun derecesini ölçmek amacıyla peri-implantitis varlığında da kullanılmaktadır (Mombelli ve ark, 1987). Modifiye gingival indeks ve sondlamada kanama peri-implantitisin teşhisinde kullanılmaktadır ve bu indeksler implant tedavilerinin takibinde iyi birer klinik markırdırlar (Mombelli ve ark, 1987; Luterbacher ve ark, 2000).

Sigara Kullanımı: Nikotin tütünün major içeriklerinden birisidir. Nikotin gingival fibroblastların kollajen üretimini inhibe etmekte ve kollajen yıkımını artırmaktadır (Tipton ve ark, 1995). Periodontal ligament hücreleri için nikotin sitotoksiktir ve bu hücrelerin büyümesini inhibe etmektedir (Alpar ve ark, 1998; James ve ark, 1999). Nikotin mezenşimal hücrelerin osteoblastlara dönüşmesini engellemekte ve alveolar kemik kalitesini bozmaktadır (Nociti ve ark, 2002; Yuhara ve ark, 1999). Serum nikotin seviyeleriyle periodontal ataşman kaybının derecesi arasında korelasyon saptanmıştır (Gonzales ve ark, 1996). Yapılan araştırmada dental implantlarda kemik rezorpsiyonu ve başarısızlıklarıyla sigara ilişkilendirilmiştir (Schwartz- Arad ve ark, 2002).

Parafonksiyonel alışkanlıklar, bruksizm: Parafonksiyonel alışkanlıklar ve bruksizm çok yaygın oklüzal bozukluklardır. Ağrı, oklüzal kuvvetler dental implantların başarısızlığında risk faktörü oluşturmaktadır. Bu alışkanlıklara sahip hastalarda kontrol grubuna göre metal yorgunluğu ve implant kırıkları daha sık oluşmaktadır. İmplant kırıklarının % 77'sinden fazlasının kronik bruksizm hikayesine sahip hastalardan meydana geldiği rapor edilmiştir (Rangert ve ark., 1995). Parafonksiyonel alışkanlıklar artmış peri-implant kemik kayıplarıyla ilişkilidir (Engel ve ark., 2001). Dental implantasyona karar verilirken parafonksiyonel alışkanlıklara sahip hastalara dikkat edilmelidir (Ma, 2004).

Sistemik Faktörler: Sistemik faktörler kemiğin kalitesi ve miktarını etkileyerek dental implant idamesinde çok önemli prognostik faktör oluşturmaktadırlar. Kontrolsüz diyabet, osteoporoz, osteomalasia, radyoterapi, bazı medikal tedaviler bu sistemik faktörlerin arasında yer almaktadır (Roberts ve ark., 1992).

Diyabetes Mellitus: 1998'da yapılan bir araştırmada Amerika Bileşik Devletlerinde Diyabetes Mellitusun çok yaygın bir hastalık olduğu bildirilmiştir. Diyabetes Mellitus ölüme neden olan en yaygın beşinci hastalıktır (Guyer ve ark., 2000).

Diyabetik lezyonlar kemik, dişeti ve vasküler dokularda görülebilmektedir (Johnson, 1992). Bu hastalığın kollajen sentezini baskıladığı ve matriks metalloproteinaz (MMPs) ekspresyonunu artırdığı düşünülmektedir (Schneir ve ark., 1979; Ma, 2004). MMP-8 ve MMP-9'un dişeti ve kemikteki tip 1 kollajenin yıkımında ortak çalıştığı fare modelinde görülmüştür (Golub ve ark., 1978). Her ne kadar diyabetik lezyonlarla ilgili birçok çalışmada daha çok peridontitis üzerinde durulmuşsa da, Diyabetes Mellitus dental implantasyon için bir risk faktörü oluşturmakta ve hatta kontraendikasyon teşkil etmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda diyabette dental implantların başarılı olduğu rapor edilse de bu çalışmalar kısa dönem çalışmalardır (Olson ve ark., 2000; Dowell ve ark., 2007).

Osteoporoz: Osteoporoz sadece Avrupa, Japonya ve Amerika'da 75 milyon yaşlı insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. Amerika'da yılda 2 milyon kişide osteoporoze bağlı kemik kırıkları görüldüğü saptanmıştır (Ma, 2004).

Osteoporozün ana patolojik özellikleri; düşük kemik kitlesi, kemik çatlaklarına sebep olan mikromimari bozukluklar ve artmış kırık riskidir. Genetik predispozisyon, sistemik ve lokal hormonların düzeylerindeki değişimler ve bunların çevre faktörleriyle etkileşimi osteoporozün patojenik faktörlerini oluşturur (Lazner ve ark, 1999).

Yeni yapılan çalışmalarda osteoporoze bağlı kemik matriks bozulmalarında katepsin K'nın rolü incelenmiştir (Lazner ve ark, 1999).

Hem maksilla hem mandibula osteoporozden etkilenebilir. Bu durumun periodontal hastalıklar ve implant başarısızlıklarında risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir. İmplantın uygulanacağı bölgedeki lokal kemik kalitesi osteoporoz

hastalarındaki genel periferal kemiklerdekine göre daha hassas bir prognostik faktör oluşturmaktadır (Becker ve ark, 2000). Literatürde osteoporoz hastalarında yapılan implant uygulamalarının vaka sayıları oldukça azdır ve uzun dönem takipleri netlik kazanmamıştır (Eder ve Watzek, 1999; von Wowern, 2001). Günümüzde bisfosfanatlar postmenopozal osteoporoz tedavisinde kemik yıkımını sabitlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Bisfosfanat tedavisi sonrası mandibula ve maksillada ağırlı osteonekroza sebep olduğuna dair ilk makale Marx tarafından 2003 yılında rapor edilmiştir (Marx, 2003).

Marx ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada bisfosfanat etkili kemik ekspozunun bisfosfanat dozu, tedavinin süresi ve önceden var olan dental probleme bağlı olduğunu bildirmişler ve bu ilaçları kullanan hastaların düzenli takibinin gerekli olduğunu eklemiştir (Marx ve Sawatari, 2005).

Wang ve arkadaşları yaptıkları bir vaka çalışmasında 10 yıldan fazla süredir bisfosfanat tedavisi gören bir hastada rutin dental implant tedavisi sonrası açıklanamayan klinik semptomlu kemik nekrozu gözlemişlerdir (Wang ve ark., 2007).

Kemoterapi ve Radyoterapi: Kemik yıkımıyla sonuçlanan birçok tıbbi tedavi kliniklerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle glikokortikosteroidler artan kemik rezorpsiyonu ve osteoklast oluşumunu stimule ederek iatrojenik osteoporoze sebep olur (Canalis ve Delany, 2002).

Kemik üzerinde yan etkilere sahip diğer ilaçlar doksorubisin ve metotreksat gibi osteoblastları inhibe eden, kemik formasyonunu azaltan kemoteröpatik ajanlardır (Friedlaender ve ark, 1984). Kanser cerrahisinde implantlar sıkça kullanılmaktadır. Oral kanserli hastalarda tümör rezeksiyonu radyoterapi ile kombine uygulanmaktadır. Bu durum, lokal kemik kalitesini bozabilmekte ve uzun dönem dental implant prognozunu etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada; radyoterapinin implant başarı oranını kısa dönemde etkilemediği rapor edilmiştir (Jisander ve ark, 1997). Diğer başka bir çalışmada ise implant başarı oranının radyoterapi sonrasında daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Visch ve ark, 2002).

Özet olarak dental implantlarda başarısızlık birçok konak risk faktörünün de dahil olduğu komplike bir olaydır. İmplant başarısızlığının net bir şekilde anlaşılabilmesi için farklı klinik ortamlardaki çok sayıda implantın incelenmesine gerek

duyulmaktadır. 1994 yılında Finlandiya’da başlanmış uluslararası bir projede tüm ülke çapında implante edilmiş ve implant etrafındaki yıkım nedeniyle çıkarılmasına gerek olan implantlar tespit edilmiş ve kaydedilmiştir (Pihakari ve ark, 2001).

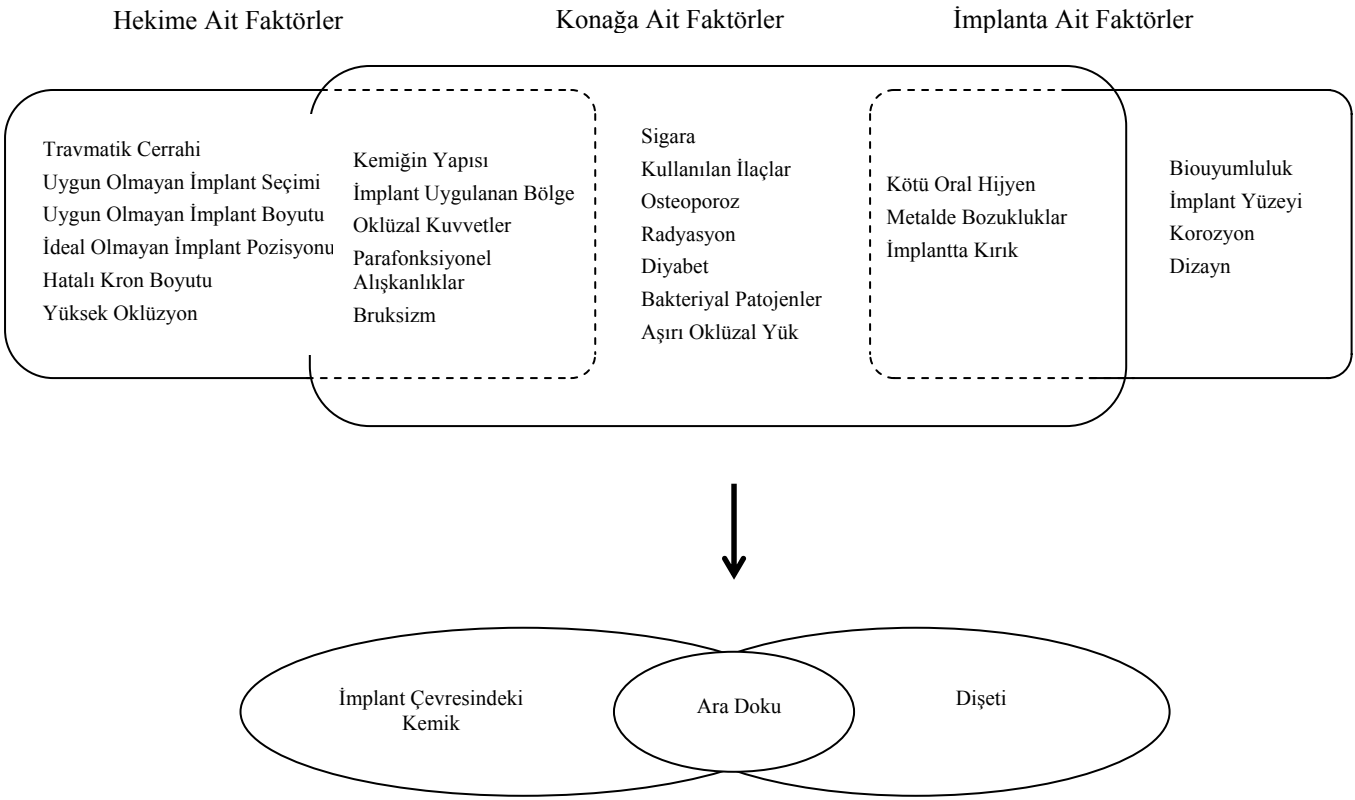
Bazı risk faktörleri birbirlerine etki ederek implant çevresindeki yıkım olayına bağımsız veya ortaklaşa tesir edebilmektedir (Tablo 5). İmplant çevresindeki dokunun yıkımının esas patolojik sebebi uygunsuz konak doku cevabının sonucunda, peri-implant destek dokuda oluşan ilerleyici kayıptır (Tonetti ve Schmid, 1994; Duyck ve Naert, 1998; Ma, 2004).

2.5. İmplant Çevresi Doku Yıkımı Esnasındaki Konak Cevabı:

Konak Cevabı ve Tipleri:

Konak cevabı bir uyarandan herhangi bir organik olayın ortaya çıkması olarak tanımlanabilir ve konağın vermiş olduğu immunolojik yanıt tıbbın temel problemlerindedir (Koenisberger, 1989). Genellikle konak cevabı enflamasyon, yabancı cisim reaksiyonları, immunolojik ve toksikolojik reaksiyonlar ve tümör oluşumu olarak gruplandırılabilir.

Dental implantlar ve konak doku arasında iki tip reaksiyon oluşmaktadır. Konak dokular implant materyalini etkileyip materyali korozyona uğratabilmektedirler (Ma, 2004). Bunun yanı sıra implantasyon ve implant materyalleri yara yeri iyileşmesi, enflamasyon, yabancı doku reaksiyonları ve fibrosis gibi çeşitli tipte doku reaksiyonlarını tetikleyebilir (Von Recum ve ark, 1993; Meffert, 1996; Kontinen ve ark., 2001). Doku cevabı tipini implant materyalinin biyoyumluluk seviyesi belirler. Biyoyumluluk vücuda implante edilmiş bir protezin fibröz kapsül formasyonu, enfeksiyon gibi değişimlere yol açmaksızın doku ile uyumlu olma kapasitesine denilmektedir (Koenisberger, 1989). İmplant materyalleri ne kadar biyoyumlu olursa o derece az konak doku cevabı oluşacaktır.



Tablo 5. Konak doku cevabı ve implant çevre doku patolojik bozukluğuna sebep olan bazı hekim – konak – implantla ilişkili risk faktörleri

Dental implantlar üç farklı doku ile çevrelenmiştir. Bunlar; epitel, fibrokollajenöz bağ doku ve kemiktir. Günümüzde dental implantların başarı yüzdesinin son derece yüksek olduğu bildirilse de implant etrafındaki gingival bağ doku ataşman eksikliğine bağlı nedenlerden dolayı implant başarısızlıklarının hala mevcut olduğu bildirilmiştir (Çomut ve ark., 2001).

Dental implantlarda, implant etrafındaki kollajen fibrillerin dikey olarak konumlanmasının plak birikimine ve arkasından implant iç yapılarında bakteriyel kontaminasyona neden olabileceği, peri-implant mukozada inflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açabileceği bildirilmiştir (Scwarz ve ark., 2007). Doğal bir diş ile implant etrafındaki gingival dokular arasındaki ana farkın gingival yüzeyin hemen altında başlayan kollajen fibril oryantasyonunda olduğu bildirilmiştir. Doğal dişlerde dentogingival kollajen fibriller sement ve kemik içerisine gömülmektedir ve diş yüzeyine dik veya oblik konumdadırlar.

Dental implantlarda kollajen fibrillerin implant yüzeyine daha çok paralel olarak konumlanmış olduğu önceden yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Buser ve ark., 1992).

2.6. KOLLAJEN:

Kollajenler insanlarda en fazla varolan ekstrasellüler proteinlerdir ve insanda 20 farklı tipte kollajen saptanmıştır (Persikov ve Brodsky, 2002). Kollajenler yüzlerce aminoasitten oluşmuştur ve her tekrarlayan Gly-X-Y üçlü aminoasit diziliminde glisin mevcuttur. Bu üçlü aminoasit parçaları tek bir α zinciri oluşturur ki, bu zincir kollajenin en küçük yapısal birimidir. Üç adet α zinciri triple heliks bir kollajen monomeri oluşturur. Bu kollajen monomerleri kollajen demetleri ve ağları oluşturarak doku içerisinde organize olmaktadır (Persikov ve Bradsky, 2002). Kollajenler fibriller yapıları ve kovalent üçlü heliks bağlantıları nedeniyle non-spesifik proteinazlar tarafından proteolizise dayanıklıdır (Welgus ve ark, 1981). Kollajenler insan dokularının yapısal bütünlüğünü idame ettirir ve dokularda gerilime karşı direnç ve mekanik destek sağlar (Mechanic ve ark, 1974). Tablo 6' da implant çevresi ve periodontal dokulardaki tip I ve tip III kollajen oranı gösterilmektedir.

Tablo 6. İmplant ve diş destek dokularındaki hücre dışı içerikler

Kollajen	Tip I	Tip III	Diğer içerikler
Diş eti	% 80-85 ¹	<% 3 ¹	Fibronektin, laminin, tenaskin, 6% elastin
Periodontal Ligament	% 84 ²	% 15 ³	Kollajen V, VI, VII <1% ³ , glikoproteinler, elastin
Ara Doku	Mevcut ⁴	Mevcut ⁴	Fibronektin, laminin, tenaskin-X, tenaskin-C ⁵
Kök sementi	% 90 ⁶	<% 5 ⁶	Kemik Sialoprotein, osteokalsin, osteopontin
Alveolar Kemik	% 95 ⁸	Nadir ⁷	5% non-kollajenöz proteinler (osteokalsin; osteonektin) ⁸

¹Ma, 2004; ²Butler ve ark, 1975; ³Delaisse ve Vaes, 1992; ⁴von Recum ve ark, 1993; ⁵Li, 2000;

⁶Birkedal-Hansen ve ark, 1977; ⁷Ross ve ark, 1995; ⁸Freeman, 1994

2.7. KEMİK:

Kemik kalsifiye ekstrasellüler matriks ve kemik hücrelerinden ibaret bir bağ dokusudur (Gartner ve Hiatt, 1997). Organik kısmı kollajen fibriller (tip I kollajen) ve ground substance (esas madde) (keratan sülfat, kondroitin sülfat, hyaluronik asit)'den ibarettir. İnorganik kısmı kemiğin kuru ağırlığının % 65' ini oluşturmaktadır. Tip I kollajen fibrilleri hidroksiapatiti ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) oluşturan kompleks bir kalsiyum fosfat yapısı içinde gömülürler (Ma, 2004).

Osteoklastlar, içerisinde çok sayıda vezikül ve lizozom barındıran çok çekirdekli dev hücrelerdir (Blair, 1998). Osteoklast yüzeyi kemik yüzeyiyle komşu tırtıklı bir kenar formuna sahiptir. Kemik ile sıkı teması ve tırtıklı kenarı osteoklastın aktivasyon durumunda olduğunu göstermektedir (Teitelbaum, 2000). Bu bölge Howship's laküna adı verilen proton pompa aktivasyonu nedeniyle düşük pH'a sahip bir subosteoklastik birim oluşturmaktadır (Everts ve ark, 1992).

Osteoklast içerisinde karbonik anhidraz aracılığıyla hidrojen iyonları subosteoklastik alandaki hidroksiapatit kristallerinde asit çözümlerine sebep olur (Blair, 1998; Teitelbaum, 2000). Katepsin K veya kollajenazlar veya her ikisi birlikte organik matriksin proteolizisinden sorumludurlar (Drake ve ark, 1996; Holliday ve ark, 1997; Konttinen ve ark, 2001). Bu olay rezorpsiyon noktalarının oluşmasına sebep olmaktadır (Everts ve ark, 1992). Osteoblast ve osteoklastlar kemik gelişimi ve remodelasyonu gibi fizyolojik olaylardan sorumludurlar. Tüm kemikler ya endokondral ya da intramembranöz kemikleşme yoluyla oluşurlar (Gartner ve Hiatt, 1997).

Olgunlaşmamış süngerimsi kemikte kollajen fibriller lameller yapıda değillerdir. Olgunlaşmış kemikte kollajen fibriller yüksek yapısal lameller şekline dönüşürler. Wolff kanunlarına göre mekanik yük kemik remodelasyonu ve kemik kalitesini etkilemektedir (Ma, 2004).

Periosteum ve endosteumdan köken alan osteoblastlar, kemiğin dış yüzeyinde veya kemiğin kemik iliği ile komşu olan iç yüzeyinde lokalizedir. Osteoblastlar çevrelerine tip I kollajen ve non-kollajenöz proteinler salgılar ve depo ederler. Bu osteoblastlar kemik içerisine gömüldüklerinde osteosit adını alırlar (Gartner ve Hiatt, 1997). Osteositler olgunlaşmış kemikte mineralize kemik matriksi içerisindeki

lakünelarda bulunmaktadırlar ve diğer osteositlerle kemik kanaliküllerindeki sitoplazmik uzantıları sayesinde bağlantı sağlarlar.

Kemik matriksinin kalsifiye olmasının mekanizması net olarak bilinmemektedir. İntramembranöz kemikleşmede mineral tuzlar organik matriks içerisinde birikir. İlk bulgu mezenkimin lokal olarak vaskülaritesinin artmasıdır. Lokal mezenkimal hücreler osteoblastlara farklılaşır. Bu hücreler salgı yapan hücrelerin özelliklerini taşır (RNA'ları özellikle irileşmiş ve gelişmiş endoplazmik retikulum ve büyümüş golgi aparatlarıyla). Bunun yanı sıra alkalin fosfataz aktivitesi de artmıştır. Osteoblastlar esas olarak ana madde ve kollajen sentezini yaparak organik matriks oluştururlar. İnorganik tuzlar özellikle kemiğin yenilendiği bölgelerde vasküler sistemden de yararlanarak bölgede yerleşirler ve mineral tuzlarını alan osteoblastlar kemik matriksini bölgede oluşturmaya başlarlar. Tam bu dönemde mineral tuzları osteoblast hücre membranından içeri alkalin fosfataz yolu ile geçerler ve burada mitokondrilerle mineraller depolanır. Osteoblastların hücre membranlarının protoplazmik uzantıları taşıdıkları bu mineral tuzları vasıtasıyla matriks gözeneklerini oluşturur ve bu gözenekler içinde kollajen ve ana madde yer alır. Organik matriks bu mekanizmayla mineralize olur. Yeni kemik oluşmasında mineralizasyona başlayan yapı osteoblast tarafından kullanılarak yeni kemik oluşumuna yarayacak bir yapı gösterir. Buradaki hücrelere osteosit adı verilir.

2.8. BAĞ DOKUSU KARAKTERİ:

Bağ dokusu esas fonksiyonu mekanik olan birçok fonksiyona sahiptir. Bağ doku elemanları hücrelerin, dokuların ve organların birbirleriyle ilişkilerini sağlar. Ayrıca bağ doku, kas dokularının iskelet sistemine bağlanmasına aracı olarak vucuda destek sağlamaktadır. İkinci olarak; bağ doku mekanik kuvvetlerin iletimini sağlamaktadır. Bağ dokuların hepsi fibröz bir protein olan kollajen içerir ve kollajen bağ dokunun en önemli ve karakteristik ögesidir. Bağ dokusunun mineralize olmuş formları kıkırdak, kemik, dentin ve sementte vardır. Oral subepitelyum, periodontal ligament, alveolar kemik, sement, dentin ve pulpa birer bağ dokusudur.

Bağ dokusunun içeriği aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 7). Fibroblastlar cansız ekstrasellüler elemanların sentezinden sorumludur ve kollajen fibrilleri bağ doku içerisine salgıladığında amebosit (amip benzeri) hücreler gibi yüzeyinde iğnemi

çıkıntılar oluşturmaktadır. Kemik dokuda farklı olarak mineralize doku içerisine gömülerek osteosit adını almaktadırlar. Bağ doku hücreleri ilk olarak *ground substance* adlı çeşitli tipte makromolekül içeren jel kıvamlı yapıyı oluşturur. Ground substance bolca su içermektedir ve fibröz proteinlerin depolanmasında uygun bir ortam sağlar. Bu fibröz proteinler makromoleküldür ve fibroblastlar tarafından salgılanmaktadır ve daha sonra hücre dışında toplanıp, kollajen fibrilleri denilen çözünmeyen fibröz yapılar oluşturmaktadırlar. Bu fibröz yapılar ekstrasellüler boşluğu doldurup dokuya mekanik direnç sağlar.

Fibroblastlar bağ dokusu içerisindeki en yaygın ve karakteristik hücrelerse de bağ dokusunda başka hücreler de mevcuttur. Bunlar yağ hücreleri, makrofajlar, plazma hücreleri, mast hücreler ve lökositlerdir. Makrofajlar ve lökositlerin bazıları fagositiktirler ve hücre metabolik ürünlerini, bakterileri, yabancı cisimleri fagosite ederler. Plazma hücreleri B-Lenfositlerce üretilir ve immunglobulin salgırlar. Mast hücreleri heparin ve histamin üretir. Mast hücrelerinin bazı tipleri serotonin (5-hidroksitriptamin) üretir.

Ground Substance: Hem şeker hem aminoasit birimleri içeren yüksek moleküler ağırlıklı kompleks yapılardır. İçerisinde Glikokonjugat denilen proteoglikan ve glikoprotein olarak 2'ye ayrılan yapılar mevcuttur. Ayrıca bazı lipit materyalleri de içermektedir. Ground Substance temel ara madde olarak da bilinmektedir. Fibroblastlar tarafından sentezlenen ground substance hücrelerin beslenme ve metabolitlerinin uzaklaştırılmasında aracılık eder. Ayrıca organizmanın su dengesinde önemli rolü vardır (Cole ve Eastoe, 1998).

Bağ dokusu organizasyonları kendi aralarında 7 alt gruba ayrılır. Bunlar: 1) Gevşek, 2) Yoğun, 3) Adipose, 4) Elastik, 5) Retiküler, 6) Müköz, 7) Hematopoetik

Gevşek (loose) (areolar) bağ dokusu: Bu tip bağ dokusu esnektir, iyi vaskülarizasyon gösterir ve gerilim dirençlerine karşı zayıftır. Gevşek olmasının sebebi düzensiz konumlanmış kollajen fibriller ve seyrek hücre varlığından dolayıdır (Şekil 1).

Yoğun (dens) bağ dokusu: Yoğun bağ dokusu bol kollajen fibril ağı, daha az ara madde ve hücre ile karakterizedir. Yoğun bağ dokusunda kollajen fibriller daha çok paralel bir şekilde konumlanmış olup bu özellikleri sayesinde gerilim dirençlerine karşı dayanıklıdırlar (Şekil 1).

Adipoz (yağ hücreleri): Özellikle gevşek bağ dokularında yüksek oranda adipose hücreleri mevcuttur.

Elastik bağ dokusu: Elastik bağ dokusu, paralel sıralanmış elastik fibrillerden zengindir.

Retiküler bağ dokusu: Dallanmış ince retiküler fibril demetlerden oluşur. Özellikle organların stromasında (ör: kemik iliği, lenf nodları) yapısal olarak narin bir iskelet vazifesi görür.

Müköz bağ dokusu: Özellikle embriyonik döneme ait bağ dokularında mevcuttur.

Hematopoetik bağ dokusu: Esas görevi kan ve lenf hücrelerini oluşturmaktır (Cooper, Connective Tissue: Histology).

Bağ Dokusunun Önemli Fonksiyonları:

- 1) Bağ dokusu organlar için koruyucu bir örtü ve destek görevi sağlar. Kuvveti ileterek mekanik destek sağlar (ör: kemik, tendon, ligament).
- 2) Bağ dokusu enfeksiyona veya bakteriyel invazyona karşı yapısal bir bariyer vazifesi görür. Ayrıca, içerisindeki konak savunma hücreleri, mikroorganizmalara karşı fagositoz ve aktif immun cevap oluşturur.
- 3) Bağ dokusu yağ, mineral, su, elektrolit, proteinler ve metabolitler gibi vücudumuz için gerekli maddeler için depo vazifesi görür.
- 4) Bağ dokusu içerisindeki ara madde bağ doku hücrelerinin göçü ve iyon, proteinler, metabolitlerin değiş tokuşuna müsaade eder.
- 5) Bağ dokusu yara yeri iyileşmesinde aktif rol oynar ve yara yeri bölgesini, içerisinde barındırdığı fibroblastlarca oluşturulan yoğun ara madde ile karakterize skar dokusu ile örter.

Tablo7. Bağ dokusu elemanları

Hücreler	Fibroblastlar ve farklılaşmış formları (ör: kondroblastlar, odontoblastlar, osteositler, osteoblastlar) Yağ hücreleri, makrofajlar, plazma hücreleri, mast hücreleri, lökositler
Fibriller arası matriks veya Ground substance	Proteoglikanlar (glikozaminoglikan) Glikoproteinler Fosfolipitler Su
Fibröz proteinler	Kollajen Retikülin Elastin

2.9. PERİ-İMLANT DOKU SAğLIğINDA BAğ DOKUSU (LAMİNA PROPRIA)

Anatomik olarak dişeti üç ayrı bölüme ayrılır: **1)** Serbest (marjinal) dişeti **2)** İnterdental dişeti **3)** Yapışık dişeti.

Histolojik olarak ise iki ayrı birime ayrılır: **1)** Epitelyum **2)** Bağ dokusu.

Epitel tabakası, altındaki bağ dokusu tabakasına göre hücreden zengindir. Bağ dokusu hücreden fakirdir ve fibröz ve fibröz olmayan proteinler ağı, büyüme faktörleri, mineraller, yağlar ve sudan oluşmaktadır.

Sağlıklı periodonsiyum dişin fonksiyonunu devam ettirebilmesi için gerekli olan desteği sağlar. Dört temel öğeden oluşmaktadır. Bunlar; gingiva, periodontal ligament, alveolar kemik ve sementtir. Bu periodontal öğeler lokalizasyonları, doku mimarileri, biokimyasal ve hücresel içerikleri bakımından birbirlerinden farklı olsalar da tek bir birim olarak fonksiyon görürler. Periodontal öğelerin herhangi birindeki ekstrasellüler matriks içeriklerindeki bozukluk, yapı içerisindeki hücresel aktiviteye etki eder. Kısaca periodontal dokuların herhangi birinde meydana gelen patolojik değişimler periodontal sağlığın idamesini, rejenerasyonunu ve tamir olaylarını belirgin bir şekilde etkileyebilmektedir (Bartold, ve ark., 2000).

Gingival Bağ Dokusu:

Gingival bağ dokusu, kökenini oral mukoza bağ dokusundan alan fibröz bir dokudur. Gingival bağ doku hücrelerinden fibroblastlar mezenkimal orjinlidir ve

gingival bağ dokusunun tamirinde, gelişiminde ve devamlılığında temel rol oynamaktadırlar.

Fibroblastların temel görevi bağ dokusunun ekstrasellüler matriks içeriklerinin sentezlenmesi ve idamesidir. Fibroblastların morfolojik ve ultrasütrüktüel yapıları geniş bir şekilde çalışılmıştır (Cho ve Garant, 1984; Grössner-Schreiber ve ark., 2006). İn vivo olarak çalışıldığında, fibroblastların elips şekilli gövdeleri ve mikrofilament denilen iğnemi uçlarına ve yüksek sentez yeteneğine sahip golgi ve endoplazmik retikulumu olduğu gözlenmiştir. Sitoplazmaları genellikle zengin mitokondri, vakül ve veziküllere sahiptir. Hareketsiz veya inaktif fibroblastların intrasellüler mikrofilamentleri seyrek fakat aktivasyon ve hücre göçü sırasında bu mikrofilamentlerin sayısı artmaktadır.

Fibroblastlar öncelikle ekstrasellüler matriks sentezinden sorumlu olsa da doku hemoostazisinin idamesinde birkaç düzenleyici olayı da içermektedir. Bu olaylara fagositoz yapmaları ve kollajenaz salgılamaları ile katılmaktadırlar. Doku deviniminde fibroblastların kollajen fagositozu ve sekresyonu dokunun fonksiyonunu ve yapısını bozmadan remodelasyona uğramasını sağlamaktadır. Gingival fibroblastlar kollajenler, proteoglikanlar ve diğer matriks içeriklerinin yıkımına neden olan çeşitli matriks metalloproteinazları sentezlerler (Birkedal- Hainsen, 1993).

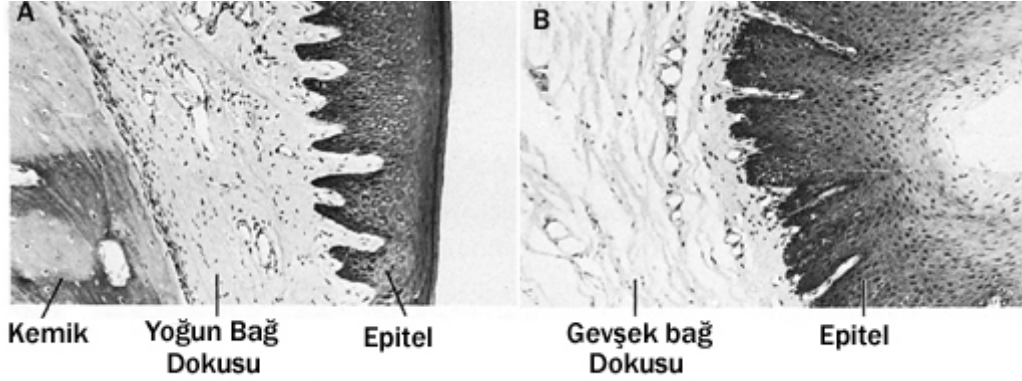
Bu enzimler inhibitörleriyle birlikte doku remodelasyonu ve devinim aşamalarında düzenleyici bir kontrol mekanizması sağlamaktadırlar. Bu mekanizmaların herhangi birinde aksaklık bağ dokuda artma veya kayıplarla sonuçlanan dişeti büyümesi veya yıkımına sebep olmaktadır.

Gingival Bağ Dokusunun Fonksiyonu:

Gingival bağ dokusunun temel görevi alttaki kök yüzeyi ve alveolar kemiği oral ortamdan korumaktır. Bu bariyer görevini üstlenen sağlıklı gingival bağ dokusu yüksek devinim hızına bağlı olarak iyi bir iyileşme ve rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Hatta bu iyileşme kapasitesi o kadar yüksektir ki, gingival bağ dokusuna yapılan cerrahi müdahaleler sonrası iyileşme çok az bir skar dokusu ile gerçekleşmektedir. Gingival bağ dokusu vucuttaki en iyi iyileşme kapasitesine sahip dokular arasında yer almaktadır. Hasara bağlı gingival bağ dokusunda diğer dokulardaki gibi iyileşme döneminde granülasyon doku sentezi, organizasyonu, yara bölgesi kontraksiyonu ve remodelasyon

gibi aşamalardan geçmektedir. Bu döngü inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve yeni sentezlenen matriks arasındaki ilişki tarafından yönetilmektedir.

Günümüzde dental implantların başarı yüzdesinin son derece yüksek olduğu bildirilse de implant etrafındaki gingival bağ dokusu ataşman eksikliğine bağlı sorunlardan dolayı implant başarısızlıklarının hala mevcut olduğu bildirilmiştir (Çomut, ve ark., 2001).



Şekil 1. A) İyi organize olmuş yoğun fibröz bağ dokusu histolojik görünümünü

B) Kötü organizasyon gösteren gevşek bağ dokusu histolojik görünümü (Nanci'den, 2003).

Bağ dokularında 3 tip ana fibröz proteinden bahsedilir: *Kollajen*, *Retikülin*, *Elastin*.

Kollajen, memelilerde en fazla rastlanan proteindir. Retikülin histolojik olarak ayrı bir yapı olarak tanımlansa da, karbonhidrat ve lipitlerle birlikte oluşan kollajen ünitelerinden meydana gelmiştir. Elastin farklı bir proteindir, oluşması çok daha sınırlıdır. Büyük mekanik güce karşı koyulmasının gerektiği bölgelerde fazla miktarda izlenir (Cole ve Eastoe, 1998).

Kollajen Molekülleri:

Günümüzde 24 farklı kollajen molekülü bilinmektedir. İnsan ve diğer omurgalıların vücudunda en az 20 farklı kollajen tipi bulunmaktadır. (Prockop ve Kivirikko, 1995). Kollajen molekülleri keşfedilme tarihlerine göre roma rakamları ile (I, II, III, IV, V, ... vb) adlandırılmaktadır.

Kollajen molekülleri kollajen fibrilleri oluşturur ve her bir canlı türünün değişik dokularında göstereceği işleve bağlı olarak farklı düzenlemeye sahiptir (Tablo 8). Fibriller protein ve α - heliks yapısında bulunan kollajen fibriller tip: I, II, III, V, XI 'dir. Fibriller arasında yer alan kovalent bağlar kollajen yapıyı kuvvetlendirmektedir.

Kollajen fibrillerin temel bileşeni hücre içerisinde sentezlenen tropokollajen molekülleridir. Tropokollajen molekül ağırlığı yaklaşık 300.000 dalton olan bir protein molekülüdür. Tropokollajen aynı boyda yaklaşık 1000 aminoasitten oluşan 3 polipeptit zincirden meydana gelir.

Birbirinin eşi olan ve α -1 olarak adlandırılan iki zincir ile α -2 ile adlandırılan üçüncü bir zincir bir araya gelerek ortak sarmal yapı oluşturmasıyla kollajen fibril meydana gelmektedir.

Kollajen protein yapısında % 35 oranında glisin, % 11 oranında alanin bulunmaktadır. Kollajen diğer proteinlerden farklı olarak % 11 oranında prolin ve % 9 oranında hidroksprolin içermektedir. Kollajen yapısı içerisinde glisin-prolin-hidroksprolin (Gly- X- Y) aminoasitler devamlı olarak tekrar etmektedirler.

Fibriller yaklaşık 300 nm uzunluğunda 1,5 nm çapında üçlü heliks oluşturacak kollajen moleküllerinden ibarettir ki bunları N ve C propeptid denilen kısa terminal globüler alanlar sarar ve bunlarda tekrarlı Gly-X-Y yapı vardır. Propeptidlerin proteolitik bölünmesi her sonlanmasında kısa telopeptidlere sahip triple heliks şekilli kollajen moleküllerine dönüşür (Kuzetnetsova ve Leikin, 1995). Polipeptid zincir endoplazmik retikulum lümeninden tam olarak geçtikten sonra C-propeptid kıvrılır sonra bu molekülün ekstrasellüler matrikse sekresyonu sırasında prokollajenin N ve C proteinazlarınca propeptidler kaldırılır böylelikle kendiliğinden kollajen molekülü fibrile dönüşür (Kuzetnetsova ve Leikin, 1995). Yani C propeptidlerinin major ekstrasellüler fonksiyonu prokollajenin hücre dışına çıkmadan çözünmesini engellemektir. N-propeptidler, fibril formasyonunu etkilemezler ancak fibrilin şeklini ve çapını etkilerler. Son olarak birçok post-translasyonel değişimlerce triple heliks yapı stabil bir hale gelir ki, bu da lizil oksidaz (LOX) aktivasyonu ile sonuçlanır ve kollajen fibriller arasında intermoleküler ve interfibriler bağlantılar meydana gelir (Şekil 2).

Tip I kollajen, kollajenler arasında en yaygın olanıdır ve hyalin kırıkta dışında neredeyse tüm bağ dokuda mevcuttur. Kemikte, deride, tendonlarda, ligamentte, sklerada, korneada ve kan damarlarındaki major proteindir. Tip I kollajen kemiğin tüm kollajen içeriğinin % 95'ini ve kemikteki total proteinin % 80'ini oluşturur. Tip III ve V gibi diğer tip kollajenler kemikte düşük seviyelerdedir (Niyibizi ve Eyre, 1989) ve fibril çapını düzenleme görevi görürler. Diğer bağ dokulardan farklı olarak kemik matriksi kalsifiye olma yeteneğine sahip ender bir dokudur. Kollajen fibriller üzerinde

içinde veya arasında iğnemsî veya düzlem şekilli hidroksiapatit kristalleri bulunur ve kollajen fibriller gibi aynı yönde oryante olma eğilimindedirler.

Kollajenin trombositleri stimüle ettikleri ve yara yeri iyileşmesi sırasında kollajen fibrillerin damar duvarlarına yapıştıklarına dair ilk bulgu Hugues'in 1953' teki çalışması ile ortaya konmuştur (Kronick ve Jiemenez, 1980).

Kollajenler yara yeri iyileşmesinde birçok fonksiyona sahiptirler. Trombositlerin toplanmasında kollajen fibriller gerekmektedir. Kollajen fragmanları birçok inflamatuvar hücre ve fibroblastlar için kemotaktiktirler. Tip V kollajen epitelyal hücre migrasyonunu fibronektinlerce gerçekleştirilen hücre adezyonunu önleyerek etkilemektedir. Yara yeri iyileşme sürecinde zamanla ekstrasellüler matriks içeriğinde değişimler gözlenir.

Normal kollajen metabolizması sırasında birçok basamakta kollajen biyosentezinde kompleks mekanizmalar devreye girmektedir. Yara yeri iyileşmesinde kollajen oluşumunu düzenleyen birçok faktör mevcuttur. Yıkılan trombositlerden salınan PDGF fibroblastların proliferasyonuna ve kemoatraksiyonuna sebep olmaktadır (Harris, M., ve ark., 1998.)

Kemik Kollajenin Maturasyonu ve Gelişimi:

Extrasellüler ortamda fibriller oluşunca inter ve intramoleküler bağlantıların oluşumuyla kollajen stabil hale gelmeye başlar. Bu süreç lizil oksidaz (LOX) aktivasyonu ile meydana gelmektedir (Smith-Mungo ve Kagan, 1998). Bu enzim sadece hücre dışında toplanmış moleküllere etkilidir. Ve tip I, II, III kollajenlerdeki ve benzer farklı bağlantı bölgelerini tanır. Ve triple heliks ve telopeptitlerde yerleşim gösterir. Şimdiye kadar LOX 'un birçok izoformu tespit edilmiştir. (ör: LOX'a benzer protein (l-LOX 1-4) (Smith-Mungo ve Kagan, 1998) fakat bunların fonksiyonları veya doku spesifiteleri netlik kazanmamıştır. Yakın zamanda Atsawosuna ve arkadaşları, isoform dışındaki tüm izoformların osteoblastik hücrelerin MC3T3-E1 bölgesinde yapılmış olduğunu bildirmişlerdir (Atsawosuna ve ark., 2005).

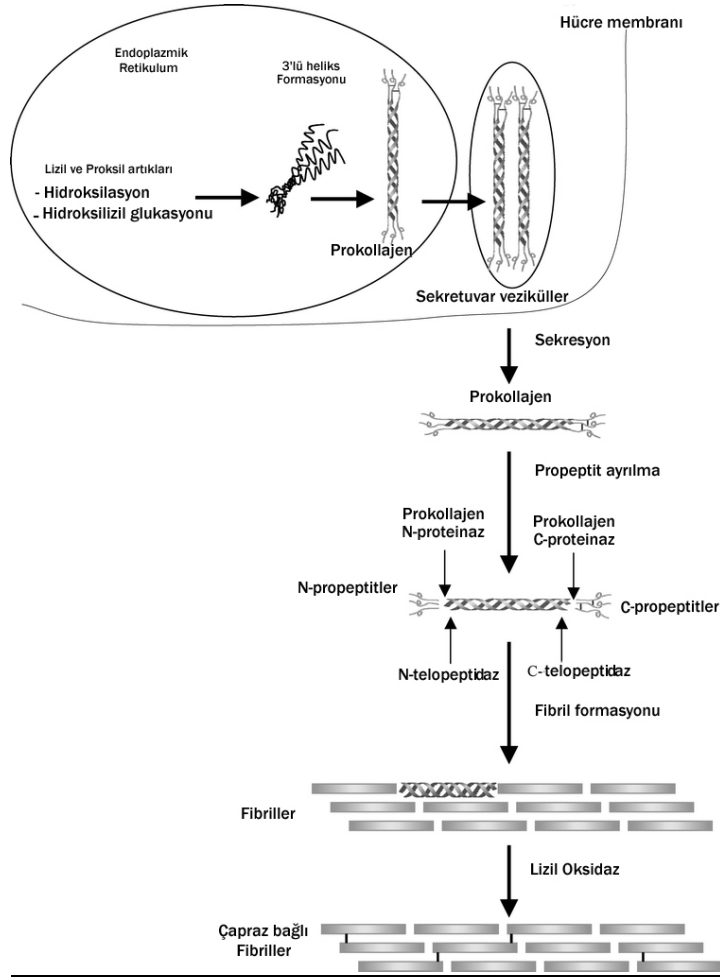
Kollajen çapraz bağlanma olayı LOX aktivasyonu ile telopeptidil lizin ve hidroksilizin artıklarının aldehite dönüşümüyle başlar. Bir bakır metalloenzimi olan lizil oksidaz kofaktör olarak pyridoksal fosfat ve tyrosyl lizin quinoneal'e ihtiyaç duymaktadır. Bu enzim telopeptitlerin lizil veya hidroksilzil bölgelerindeki zincirler

üzerindeki C-amino grubunun oksidatif deaminasyonunu katalize ederek allisine ve hydroxyallysine denilen 2 aldehit formasyonu gerçekleştirir. Bu hidroksilizin-aldehit yolu kemik telopeptitlerinde , kırıkta , ligamentte, tendonda ve birçok major internal bağ dokuda yaygın bir şekilde bulunmaktadır.

Olgunlaşmamış çapraz bağlantının olgun hale dönüşmesi turnover hızından bağımsız süregelen bir olaydır. Ama olgunlaşmış ve henüz olgunlaşmamış çapraz bağlantı miktar oranlarına kemik doku turnover hızı etki etmektedir. Büyüme sırasında sığır derisinde olgunlaşmamış çapraz bağlantıda artma vardır. Daha sonra total kollajenle ilişkili oranları dereceli olarak düşer (Eyre ve ark., 1984). Kemik olgunlaşmış çapraz bağlantıların toplanmış olduğu havuz görünümlü yegane dokudur.

Tablo 8. Omurgalılarda bulunan önemli kollajen molekülleri ve bunların vücuttaki dağılımları

Kollajen Tipi	Zincir kompozisyonu	Yapısal Özelliği (Çap ve fibril yapısı)	Lokalizasyon
I	$[\alpha 1(I)]_2[\alpha(I)]$	300 nm, 67 nm bantlı	Deri, tendon, kemik
II	$[\alpha 1(II)]_3$	300 nm, küçük 67 nm bantlı	Kırıkta, vitreous humor
III	$[\alpha 1(III)]_3$	300 nm, küçük 67 nm fibril	Deri, kas, tendonda tip I ile birlikte
IV	$[\alpha 1(IV)]_2[\alpha 2(IV)]$	390 nm, C-terminal globular domain, fibril yapıda değil	Bazal lamina
V	$[\alpha 1(V)][\alpha 2(V)][\alpha 3(V)]$	390 nm, N terminalinde globular, fibril, küçük	Çoğu bağ dokuda tip I ile birlikte
VI	$[\alpha 1(VI)][\alpha 2(VI)][\alpha 3(VI)]$	150 nm, N+C terminalinde globular domain, 100nm bantlı fibril	Çoğu bağ dokuda tip I ile birlikte
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	450 nm dimer yapıda	Epitelyum
IX	$[\alpha 1(IX)][\alpha 2(IX)][\alpha 3(IX)]$	200 nm, N-terminalinde globular domain, Proteoglikana bağlı	Kırıkta tip II ile birlikte
XI	$[\alpha 1(XI)][\alpha 2(XI)][\alpha 3(XI)]$	300 nm, küçük fibril	Kırıkta
XII	$\alpha 1(XII)$?	Tip I ile III ile etkileşimde



Şekil 2. Kollajen sentezinin şematik görünümü (Prockop D.J., 1985).

2.10. KOLLAJEN SENTEZ EVRELERİ:

Kollajen sentezi bir dizi biyolojik yapının oluşturduğu ilgi çekici bir biyolojik mekanizmadır (Şekil 2). Kollajenin biyosentezindeki mekanizmalar; peptitler genellikle granüllü endoplazmik retikulumda oluşturulur. mRNA'larla gelen sinyaller alınır. Intraselüler taşınma sırasında başlangıç kollajen translasyon ürünleri kapsamlı bir şekilde modifiye olur. Örneğin, prolin ve lizin kökleri hidrolize olur ve hidroksilizin kökleri glikolize olabilir (Tinker ve Rucker, 1985; Cole ve Easton, 1998).

Kollajen yapısında hidroksiprolin total aminoasit köklerin %10-15'ini oluşturmaktadır. Hidroksiprolin, fizyolojik ısıda kollajenin tek heliks yapısı tarafından

stabilize edilmeye ihtiyaç duyar. Hidroksile olmamış kollajen peptit zincirleri, proteinazlar tarafından hızlı bir şekilde hücre içi yıkıma maruz kalırlar (Tinker ve Rucker, 1985; Cole ve Eastoe, 1998).

Kollajenin prokollajenden sonraki en önemli yapısı fibril yapısıdır. Bu fibriller çok sayıda tropokollajen molekülünün bir araya gelmesiyle oluşur. 20- 100 nm kalınlığında ve sonsuz uzunluğa sahip olan bir yapısıdır. Elektronmikroskopik çalışmalar 64 nm'de bir tekrarlayan karakteristik çapraz sıralanmalardan oluştuklarını göstermiştir. Fibriller hafif şekilde esnek yapılar olarak izlenir ve doku boyunca hafif kıvrımlar gösterirler. Makromolekülleri sentezleyen fibroblastları takip eder tarzda oluştuğu da düşünülmektedir. Fibriller genellikle optik mikroskopta izlenebilir tarzda paralel demetler şeklinde meydana gelirler ve bağ dokularına kendi özgün karakterini verirler.

Fibrilogenesis, bölge bölge tropokollajen ünitelerinin bir araya gelmesinden oluşan ekstrasellüler bir işlemdir. Oryantasyon ve makromoleküllerin birbirlerine olan çekimi, makromoleküllere komşu olan yüklü gruplarda bulunan iyonize zincirlerdeki elektrostatik kuvvetlerle meydana gelir. Elektrostatik kuvvetlere ilaveten hidrojen bağlanması ve hidrofobik bağlantı makromolekülleri bir arada tutmada ve bir araya getirmede özel öneme sahiptir (Cole ve Eastoe, 1998).

Çapraz bağlantı işleminin ilk aşaması lizil (ya da hidroksilizil) köklerinin allizil (ya da hidroksiallizil) olarak bilinen aldehite dönüşmesi ve bunu takiben, ikili bağ oluşumu ile birlikte farklı hidroksilize dönüşmesi ve suyun eliminasyonudur. Aldehitlere bağlı olan çapraz bağlantının varlığı, nadir bir hastalık olan ve toksik içeriği fazla *Lathrus Odoratus* tohumlarının (δ - glutamylaminopropionitrile) tüketilmesine bağlı olarak gelişen lathyrism etiyolojisini açıklamaktadır. Bu hastalıkta bağ dokuları yüksek su içeriği ve zayıf kollajen yapı içermektedir. Aminoacetonitrile, MAAN (methyleneaminoacetonitril) gibi çeşitli organik nitrillerin yapay olarak verilmesiyle de bu durum oluşabilir. Organik nitriller tropokollajen molekülünün sentez ve yığılmasını etkilemezler, ancak lizine ait serbest aminogrupların aldehite dönüşmesini ve dolayısıyla stabil çapraz bağların ve kollajen olgunlaşmasının oluşmasını engellerler. Olgunlaşmış olan kollajene etkileri yoktur. Bu işlemde rol alan lizil oksidaz enzimi bakıra kofaktör olarak ihtiyaç duymaktadır, bakır eksikliği durumunda kollajen molekülleri zayıf çapraz bağlar yaparlar (Tinker ve Rucker, 1985; Cole ve Eastoe, 1998).

Kollajen bağ dokusunda gerilme kuvvetlerine karşı direnç oluşturmakta, kollajen fibriller bağ dokularının ekstrasellüler matriksi (ECM) için iskelet görevi görmektedir. Fakat rijit yapıları nedeniyle rezorpsiyon ve sentez ile remodelasyona uğramaktadırlar. Bu da, bağ dokularının boyut, şekil ya da biyofiziksel özelliklerinde değişikliğe neden olmaktadır. Ratlarla yapılmış pek çok çalışmada kollajen deviniminin oldukça hızlı olduğu gösterilmiştir (Sodek, 1976; Rippin, 1976). Periodontal dokularda hızlı kollajen deviniminin dişlerde koruyucu unsur teşkil ettiğini savunan çalışmalar vardır. Periodontal ligamentte kollajen sentez hızının dişetinden iki kat, deriden dört kat hızlı olduğu bildirilmektedir. Periodontal dokularda kollajen deviniminin hızlı olmasının sebebi tam olarak bilinmemesine rağmen kollajen fibriller üzerine gelen, özellikle çiğneme sırasındaki aralıklı oklüzal kuvvetlerin önemli olduğu bildirilmiştir (Sodek, 1976). Periodontal dokuların en önemli özelliklerinden birinin intrasellüler degradasyon tarafından sağlanan hızlı kollajen devinimi olduğu bildirilmiştir (McCulloch ve Bordin, 1991).

Deneysel periodontitis modelinde kollajen sentezinin inhibisyonu, iltihabi hücre infiltrasyonu ve kemik yıkımı izlenmektedir. Bu durum lathyrogen uygulamaları ile de oluşturulabilir.

2.11. Kemik ve Bağ Doku Kollajen Bozukluklarıyla İlişkili Klinik Hastalıklar:

Kollajen moleküllerinin sentezinde ve salgılanmasında veya bu moleküllerin ekstrasellüler ortamdaki birikimini gerçekleştiren mekanizmalarda bir bozukluk anormal fibrillogenesis ile sonuçlanabilmektedir.

Kollajen hastalıkları kollajenin yapısı, sentezi, bağlantısındaki bir anormalliği içeren kliniksel bir durum olarak tarif edilmektedir (Urrto ve Lichtenstein, 1976). Bu hastalıklardan başlıcaları Osteogenesis Imperfecta, Paget hastalığı, Ehler-Danlos sendromu ve Marfan sendromudur. Bu hastalıklarda doğal dişler etrafında alveolar kemikte radyografik yıkımlar ve periodontitis sıkça gözlenmiştir (Cawson ve Odell, 1998). Bu hastalıklardan sadece osteogenesis imperfectada dental implant uygulamalarına ait bir literatüre rastlanmıştır. Binger ve arkadaşları osteogenesis imperfectalı bir hastaya distraksiyon ogmentasyonu sonrası dental implant uyguladığı

bir vaka raporunda bu tip hastalara ileri cerrahi işlemlerin yapılabileceğini bildirmişlerdir. (Binger ve ark., 2006). Ancak osteogenesis imperfectanın farklı tiplerinin olması ve literatürün tek vakadan oluşan bir çalışma olması bu konu hakkında daha fazla incelemenin yapılmasını gerekli kılmaktadır.

2.12. LATHYRİSM

Lathyrism, interfibriller çapraz bağlantıda yer alan lizil oksidaz enziminin inhibe edilmesine bağlı olarak gelişen, hasarlı kollajen sentezi ile karakterize olan bir bağ dokusu hastalığıdır (Baden ve ark., 1983; Cho ve Grant, 1984; Shore ve ark., 1984). Lathyrism, Lathyrus türleri (özellikle lathyrus sativus ve odoratus) ve bunların toksik içeriklerinin vucuda alınmasıyla oluşmakta, insanlar da dahil olmak üzere pek çok hayvan türlerini etkilemektedir. Lathyrism özellikle kıtlık döneminde Banglades, Etyopya, İspanya, Rusya ve Hindistan'da bu bitkinin tüketilmesi sonucu olduğu bildirilmiştir (Pratap Rudra, 2004). Hastalarda hipertonic paraliziler, yürüme güçsüzlükleri, kas krampları, kilo kaybı, geriye dönüşü olmayan spastik paraliziler, solunum yetmezliğiyle ölüm gözlenmiştir (Sigler ve ark., 2007).

Lathyrism terimi iki patolojik durumu anlatmaktadır;

- 1) Nörolathyrism, sinir sisteminin etkilendiği,
- 2) Osteolathyrism ise, daha çok bağ dokusunun etkilendiği şeklidir (Barrow ve ark., 1974; Baden ve ark., 1983).

Nörolathyrism, lathyrus sativusunun tüketilmesiyle oluşur. Alt ekstremitelerde parsiyel veya total olarak paralizilere neden olabilir. Osteolathyrism ise lathyrus odoratus tohumlarının tüketilmesiyle ratlarda ve diğer laboratuvar hayvanlarında gözlenebilir (Barrow ve ark., 1974; Jahan ve Ahmad, 1993).

Lathyritic ajan olan, beta- aminopropionitrile (β - APN) bağ doku metabolizma çalışmalarında büyük bir kabul görmektedir. Deneysel lathyrism modelinin patolojik etkileri; kıkırdak, kemik, fibröz ve elastik bağ dokusu gibi kollajen içeriği fazla olan dokularda daha çok izlenmektedir (Baden ve ark., 1983).

Lathyrotic ajanlarla ilgili yapılan çalışmalar organik matriksin çözülmesiyle sınırlı kalmamış; periodontal ligament gerilme direncinin değerlendirildiği (Chiba ve Ohkawa, 1980; Ohshima ve ark., 1989), periodontal ligamentin histolojik ve ultrastrüktürel incelendiği (Baden ve ark., 1983; Cho ve Garant, 1984; Shore ve ark., 1984), serum Ca, P ve alkalin fosfataza etkilerinin değerlendirildiği (Kemm, 1976), kesici dişlerin sürmesine olan etkilerinin araştırıldığı (Berkovitz ve ark., 1972; Tsurata ve ark., 1974; Michaeli ve ark., 1975), antiromatizmal ilaçların ve kalsitonin uygulanmasının lathyrisme etkilerinin incelendiği (Trnavska ve Trnavska, 1968; Seyama ve ark.; 1972), indüklenmiş ve devam eden osteogenezise lathyrotic demineralize kemik matriksi ve lathyrotic ilaçların etkilerinin incelendiği (Di Cesare ve ark.; 1994), ortodontik diş hareketine olan etkilerinin değerlendirildiği (Yamane ve ark.; 1997) çalışmalar da yapılmıştır.

İn vivo olarak % 0.03- 1.0 oranında dietle alınan β -APN, lizil oksidaz aktivitesini etkili bir şekilde inhibe etmektedir. β -APN intoksikasyonunun belirtileri bakır eksikliğinde görülen belirtilere benzemektedir. Küçük deney hayvanlarında β -APN'nin yarılanma ömrünün yaklaşık 12-16 saat olduğu saptanmıştır. β -APN'nin dietle alınmasından 24- 48 saat sonra lizil oksidaz enzim aktivitesinin normale döndüğü de bildirilmiştir (Tinker ve Rucker, 1985).

Lathyrogenler, kollajenin çapraz bağlantı olayını inhibe eden maddeler olarak bilinirler ve kollajenin yüksek devinim hızının bulunduğu bağ dokularında bu ilaçların hızlı organizasyon bozukluğu oluşturduğu bildirilmiştir (Yamaguchi, 1992).

2.13. DENEYSEL LATHYRİSMDE HİSTOPATOLOJİK ve ULTRASTRÜKTÜEL DEĞERLENDİRMELER

Histolojik çalışmalarda, kontrol grubu deney hayvanlarında fibroblastların bütün periodontal ligament boyunca dağıldığı ve esas kollajen fibrillere paralel olarak dizildikleri (Cho ve Garant, 1984), lathyrismde ise fibroblastların periodontal ligamentin orta bölgesinde topluluk oluşturdukları görülmüştür. Kollajen fibroblast yoğunlaşması 'Lathyrotic Body' olarak tanımlanmaktadır. Bu yapının, periodontal

ligament fibroblastlarının hücreden yoksun amorf matriksi sınırlayacak şekilde, diziler halinde birikmesiyle karakterize oldukları bildirilmiştir (Baden ve ark., 1983; Cho ve Garant, 1984).

Elektron mikroskobu çalışmalarında; β -APN uygulanmış fibroblastların genellikle sağlıklı izlendiği, histolojik olarak en önemli farkın, fibroblastların dağılımı ve düzenlenmesinde olan değişiklik olduğu gösterilmiştir (Cho ve Garant, 1984).

2.14. DENEYSEL LATHYRSİMDE PERİODONTAL LİGAMENT

Periodontal ligament dişi alveolar kemiğe bağlar ve içerisindeki kollajen fibriller aracılığıyla dişi destekleme görevini yapar. Kollajenin çapraz bağlantı olayını inhibe eden lathyrogenlerin periodonsiyumun mekanik direnci ve bağ dokusu gerilme direncini azalttığı gösterilmiştir (Chiba ve Ohkawa, 1980; Ohshima ve ark., 1989; Levene ve Gross, 1961). Ülkemizde ve kliniğimizde yapılan çalışmada lathyritic ratlarda periodontal ligament organizasyon bozukluğu ve vasküler yapılarda artış izlenmiştir (Keleş ve ark., 2005).

2.15. LATHYRİSM ve KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAR

Dokular, tipleri ve yapısal organizasyonları farklılık gösteren çeşitli kollajen tiplerinden oluşmaktadır. Memelilerde en fazla tip I kollajen bulunmaktadır. Tip I ve tip III kollajenin en önemli görevi dokularda mekanik direnci sağlamaktır (Tinker ve Rucker, 1985; Bartold ve Narayanan, 1998). Yoğun bağ dokularını oluşturan kalsifiye dokular içerisindeki kemik dokuda tip I kollajen hakimdir. Tip III, V, XII ve XIV kollajenler oldukça az miktarda bulunmaktadır. Kıkırdak dokuda tip II kollajen, en önemli fibril oluşturan kollajendir. Bu dokularda tip II kollajen mekanik direnci sağlarken, tip IX kollajen kıkırdak dokunun eklem yüzeylerini kaplayarak sürtünmenin az oluşmasını sağlamada görev almaktadır. Tip IV kollajen sadece bazal membran yapısında bulunmaktadır (Tinker ve Rucker, 1985; Bartold ve Narayanan, 1998).

Elektron mikroskobik çalışmalar hem yumuşak hem de sert dokularda kollajenlerin 64 nm'lik aralıklarda sıralandıklarını göstermektedir. Kemik ve dentin kollajenleri, yumuşak doku kollajenlerine oranla daha düzensiz dağılmışlardır (Cole ve

Eastoe, 1998). Sert dokulardaki kollajen molek leri fibril içerisinde birbirlerine 0,6 nm uzaklıkta iken yumuşak dokularda 0,3 nm uzaklıktadırlar. Kemik ve dentindeki kollajen, yumuşak doku kollajenine oranla çok daha stabildir. Sert doku kollajenlerinin daha yüksek oranda stabil olmasının nedeni, yüksek oranda çapraz bağlantılı kollajen içermeleridir (Cole ve Easoe, 1998).

Çapraz bağlantı işleminin ilk aşaması lizin ve hidrok silizin köklerinin allizin veya hidrok siallizin olarak bilinen aldehite d nuşmesi ve bunu takiben ikili bağ oluşumu ile birlikte farklı hidrok silizine d nuşmesi ve suyun eliminasyonudur. Aldehitlere bağlı olan çapraz bağlantının varlığı, nadir bir hastalık olan toksik içeriği fazla Lathyrus Odoratus tohumlarının (β - glutamylaminopropionitrile) t kertilmesine bağlı olarak gelişen lathyrism in etyolojisini açıklayabilmektedir. Bu hastalıkta bağ dokuları yüksek su içeriği ve zayıf kollajen yapı içermektedirler. Aminoasetonitrile gibi çeşitli organik nitrillerin yapay olarak verilmesiyle de bu klinik durum oluşturulabilir. Organik nitriller tropokollajen moleküllerinin sentez ve dağılımını etkilemezler ancak lizine ait serbest aminogrupların aldehite d nuşmesini dolayısıyla stabil çapraz bağların ve kollajen olgunlaşmasını engellerler. Olgunlaşmış olan kollajene etkileri yoktur. Bu işleminde rol alan lizil oksidaz enzimi bakıra kofaktör olarak gereksinim duymaktadır. Bakır eksikliği durumunda kollajen molekülleri zayıf çapraz bağlar yaparlar (Tinker ve Rucker, 1985; Cole ve Eastoe, 1998).

Biyokimyasal olarak lathyrojenlerin etki mekanizmaları tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Bu ajanların kollajen peptit zincirinde lizin ya da hidrok silizinin aldehit grubuna d nuşmesini katalize eden lizin oksidaz enzimini inhibe ettikleri gösterilmiştir (Narayanan ve ark., 1972; Tinker ve Rucker, 1985; Ohshima ve ark., 1989). Lathyrojenler aldehit üretimini ve kollajende çapraz bağlantı oluşumunu inhibe ederler (Siegel ve Joseph; 1976; Ohshima ve ark., 1989). Lathyrojenler ayrıca diş ve destek mekanizmasını da etkilerler. Bu durumda dişlerin oldukça kolay çekilebildiği, aksiyel kuvvetlere karşı daha fazla mobilite gösterdiği, periodontal ligamentin gerilme direncinde azalma olduğu gösterilmiştir (Berkovitz ve ark., 1972; Shore ve ark., 1984).

Lathyritic ajan olan β -APN'in yüksek dozu, sistemik lezyonlar ve akut entoksikasyonla  l me neden olmaktadır. Deneysel kronik lathyrism modeli 1970 yılında tanımlanmış ve düşük doz β -APN uygulamasının periodonsiyum üzerine etkileri incelenmiştir (Baden ve ark., 1983).

Lathyrogenlerin çeşitli deney hayvanlarının bağ dokularının mekanik dirençlerinde azalmaya sebep olduğu, fibrosisi azalttığı gösterilmiştir (Ohshima ve ark., 1989). β -APN uygulaması ile ortaya çıkan moleküler defektin patolojik etkisi daha çok eklemler, kas yapışma bölgeleri ve fonksiyonel dişlerdeki periodontal ligament gibi fazla yüke maruz kalan bağ dokularında izlenmektedir (Cho ve Garant, 1984). Olgun kemik dokusunda olan kollajene etkili olmadığı, sadece ortamda lathyrogen bulunduğunda etkili olduğu saptanmıştır (Golub ve ark., 1968).

2.16. Kemik Devininin Biyokimyasal Markırları:

Biyokimyasal markırlar, remodelasyonu içeren olayları yansıttığından dolayı metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde faydalı olmaktadır. Biyokimyasal markırların belirlenmesi non-invaziv bir işlemdir ve kemik turnoverındaki akut değişimleri gösterebilmektedirler. Biyokimyasal markırların teşhiste faydalı olabilmesi için kemiğin metabolik olaylarının bir tanesine spesifik olmalıdır. Bu markırların plazma yarı ömrü, metabolizması bilinmeli ve bu markırlar serumda ve idrarda stabil olmalı, kolay ölçülebilmeli ve toksik olmamalıdır.

Kemik turnoverının biyokimyasal markırları osteoblast ve osteoklastlardan veya kollajen yıkım ürünlerinden salgılanan ürünlerdir. Kemik yapım markırları kemik-spesifik alkalen fosfataz (BALP) , osteokalsin ve prokollajen peptidleri içermektedir. Bu faktörler immunoassay tekniklerle kolayca incelenebilir. Bu markırlardan osteokalsin (OC) yaygın bir şekilde çalışılmıştır. Ancak OC in vitro degradasyona uğradığından bu ölçüm sonuçları değişim göstermektedir. Bunun yanı sıra BALP daha stabil ve daha az biyolojik varyasyonlar göstermektedir. Kemik rezorpsiyon markırları pryridinium çapraz bağlantısı galaktosil hidroksille ve CTX ve NTX gibi çapraz bağlantı telepeptidler gibi kollajen yıkım ürünleri ve tartrate dirençli asit fosfataz (TRAP)'i içerir (Swaminathan, 2001).

Serum ve Kemik Alkalen Fosfataz :

Alkalen fosfataz (AP,EC 3.1.3,3.1)lar plazma membran enzimleridir. Dört tip izoenzimi vardır. Karaciğer, böbrek ve kemik alkalen fosfatazın 1-2 günlük yarı ömrü

vardır. Kemik formasyonunda bir markır olarak yaygın bir şekilde hepatik, renal ve iskeletsel izoenzimler kullanılmaktadır (Swaminathan, 2001).

Alkalen fosfataz aktivitesi her zaman mineralize olmuş bir dokunun meydana gelmesiyle ilişkilidir. Tüm canlılarda benzer dağılım tipi gösterir ve sert doku sentezleyen hücrelerin membranında mevcuttur. Mineralizasyon bölgelerindeki hücre dışı alkalen fosfataz aktivitesi hidroksiapatit kristallerinin büyüme aşamasında devreye girmektedirler. Burada alkalen fosfatazın pirofosfata (inorganik fosfat) bağlandığı düşünülmektedir. Serum veya doku sıvılarıyla temasta olan hidroksiapatit kristalleri yüzeylerinde pirofosfat iyonları biriktirdiklerinden daha fazla büyümemektedirler. Alkalen fosfataz aktivitesi pirofosfatları yıkıma uğratarak hidroksiapatit kristallerinin büyümesine müsaade eder (Nanci, 2003).

Serum BALP köpeklerde kemik deviniminin saptanmasında kullanılan faydalı bir yöntemdir ve köpeklerde hiperparatiroidizm, böbrek hastalıkları, osteomyelit gibi metabolik hastalıkların tayininde kullanılabilir. BALP aktivitesi diyet uygulamalarının, cerrahi işlemlerin ve farmakolojik terapilerin iskeletsel gelişme ve remodelasyondaki etkilerin teşhisinde hassas bir belirleyicidir.

BALP, alkalen fosfatazın doğal bir izoenzimidir ve post translasyonel glikolizasyon yoluyla oluşmaktadır (Allen ve ark, 2000).

Alkalen fosfataz enzimi miktar olarak kemik dokuda daha fazla bulunmaktadır ve bu dokuda bulunan osteoblastlar alkalen fosfatazın kaynağıdır. Serumda yüksek seviyelerde izlenen alkalen fosfataz osteoblastik aktivitenin ve yeni kemik oluşumunun göstergesidir. Serum alkalen fosfataz aktivitesinin ölçümü karaciğer ve kemik hastalıklarında önem kazanmaktadır.

Serum alkalen fosfataz aktivitesi Kay ve Bodansky metodu kullanılarak değerlendirilir. Bu yöntemde substrat olarak β -gliserofosfat kullanılmaktadır. Fonksiyon zamanında serbest kalan inorganik fosfatın ölçülmesiyle karakterizedir. King-Armstrong metodunda ise, fenol+ fosfataz enzim yoluyla fenilfosfat birleştirilir, serbest kalan fenol spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu metod renksiz bir madde olan p-nitrofenilfosfatın substrat olarak kullanılmasıyla uygulanmaktadır (Burtis ve Ashwood, 1994).

Yaklaşık olarak 30 yıldır dişeti oluğu sıvısı (DOS) alkalen fosfataz değerinin periodontal hastalıklar için kullanılabilir bir belirleyicisi olabileceği üzerinde

durulmuştur. Enzimin cep içinden lokal üretimi nedeniyle DOS'daki seviyesinin plazma ve serumdakinden daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Binder ve ark., 1987; Armitage, 1996).

Asit Fosfataz:

İnsanda asit fosfataz oldukça düşük düzeylerde bulunur. Kemik metabolizmasının bozuk olduğu hastalıklarda seviyeleri artar. Asit fosfataz osteoklastlar tarafından salgılanır ve kemik katabolizmasının arttığı durumlarda tanısal değeri yüksek olan yararlı serolojik ve histolojik belirteçtir (Bull ve ark., 2002; Henriksen ve ark., 2007).

Osteoklastlar mineralize olmuş kemik matriksini bozarak hidroksiapatit kristallerinin çözülmesine ve kollajenden zengin kemik matriksinin bozulmasına neden olur. Serum asit fosfataz düzeyinde artış bu patolojik durumları gösteren önemli bir markırdır.

Lathyrogenlerin deney hayvanlarına etkileri konusunda yapılan sınırlı çalışmalarda histolojik ve ultrasütrüktüel değerlendirmelere yer verilmiştir. Biyokimyasal parametrelerin ortak olarak kullanılmasını içeren çalışmalar oldukça kısıtlıdır (Keleş ve ark., 2005). Lathyritic ratlarda yapılan çalışmalarda serum alkalin fosfataz düzeyleri oldukça çelişkili olup normal, yüksek ve düşük düzeylerde bulunduğu rapor edilmiştir (Keleş ve ark., 2005; Kemm, 1976; Anan ve ark., 1991).

Literatürde lathyrogenlerin kollajen çapraz bağlarına etkisini gösteren çok az çalışma mevcuttur (Nollie ve ark., 1996; Woodley ve ark., 1991; Levene ve ark., 1985; Stanley ve ark., 1975). Çalışmaların büyük bir çoğunluğu ratlarda yapılmıştır. Halbuki çeşitli türlerin (insan, köpek, domuz, inek ve tavuk) kemik içeriği, yoğunluğu, kalitesi incelenmiş ve kemik içeriğinin (kütle ağırlığı, hidroksiprolin içeriği) en çok köpek ve insan arasında benzerlik gösterdiği, insan ve köpeklerin trabeküler kemik deviniminde temel bir benzerliğin bulunduğu ve deneysel olarak köpek modelinin ideal olduğu bildirilmiştir (Neyt ve ark., 1998; Pearce ve ark., 2007).

Bundan dolayı biz de çalışmamızda kollajen deviniminin bir yıllık takibini incelemek için, kemik devinim hızı yüksek olan köpekleri kullanmaya karar verdik.

Çalışmalarda, beta-aminopropionitrile fumarate (β -APN)'ın potent bir lathyritic ajan olduğu, lizil oksidaz enzimini inhibe ederek kollajen çapraz bağlarını bozduğu, doğal kollajende hücre kontraksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu ajanın kullanılmasının implantların osseointegrasyonunda ne gibi değişiklikler oluşturabileceği gözlenmemiştir. Kemik-implant yüzey indeksine bağ dokusunun etkisini gözleyebilmek amacıyla bugüne kadar hiç kullanılmamış bir deney modeli olan lathyritic köpekte osseointegrasyonu kemik implant yüzey indeksiyle değerlendirmek ve bağ dokusunun osseointegrasyona etkisini araştırmanın yararlı olabileceğini düşünerek daha önceden hiç yapılmamış olan bu çalışma planlanmıştır.

3. MATERYAL- METOD

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezinde yürütüldü. Çalışmamızda ortalama ağırlıkları 9 ve 10 kilogramlık 12 aylık, 2 genç erkek çoban köpeği kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce denekler araştırma merkezince kontrol edildi, aşı ve parazit ilaçları uygulandı ve 1 ay karantinada gözlemlendi.

3.1. Deneysel Lathyrism Oluşturma:

Kronik lathyrism modeli oluşturmak için beta- aminopropionitrile (β -APN) tuzu*, distile su ile karıştırıcı cihazında** 15 dakika boyunca karıştırılıp eritilerek homojen hale getirildikten sonra deney grubu köpeğin arka bacak içi bölgesine subkutan olarak uygulandı. Deney köpeğine beta- aminopropionitrile günlük 5mg β - APN/ 0.4ml hacim/ 100 g vücut ağırlığı dozunda deney aşaması boyunca 10 ay süre ile uygulandı (Şekil 3, 4).



Şekil 3. β - APN tuzu



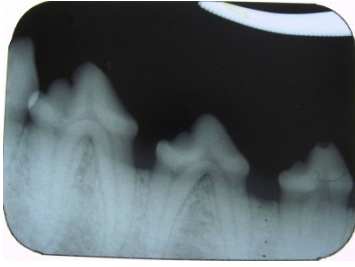
Şekil 4. Hazırlanan ajanın arka bacak içi uygulanması

*SIGMA® -ALDRICH, A3134, JAPAN

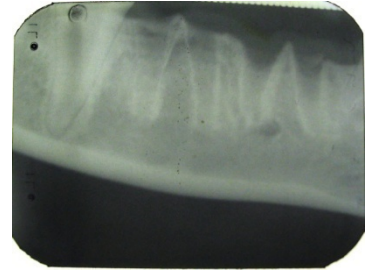
**Certomat® Sil, Heizen/Kühlen, GERMANY

3.2. Radyografik Değerlendirme:

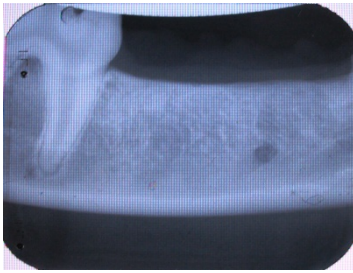
Çalışmamızda tüm periapikal radyografiler dental röntgen cihazı*** ile 16x7 cm ebatlarında uzun kon kullanılarak paralel teknik ile çekildi. Deneye başlamadan önce tüm köpeklerde implantların yerleştirileceği mandibular premolar diş bölgelerinin periapikal röntgenleri dişler çekilmeden önce ve çekildikten sonra alındı. Diş çekiminden 1 ay sonra socketin durumunu kontrol etmek amacıyla radyografiler tekrarlandı. Her implantın yerleştirilmesinin ardından ve osseointegrasyon için beklenen 12 haftalık dönemin ardından da radyografiler alındı. Radyografiler standart olarak hazırlanan günlük otomatik banyo solüsyonlarında banyo edilerek değerlendirildi (Şekil 4, 5, 6, 7).



Şekil 4. Diş çekimi yapılmadan önce sağ mandibular premolar bölgesi radyografik görünümü

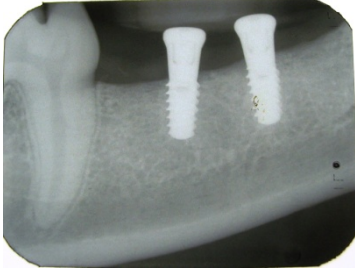


Şekil 5. Diş çekimi sonrasında çekim socketinin durumu



Şekil 6. Çekimden 1 ay sonra çekim socketinin durumu

***Arde, Italy, 55 Kvp, 10 mA



Şekil 7. İmplant yerleştirilmesinin ardından 12 haftalık iyileşme dönemini takiben alınan radyografik görüntü

3.3. Cerrahi İşlemler:

Tüm cerrahi işlemler aseptik şartlar altında aynı bireylerden oluşan cerrahi ekip ile birlikte genel anestezi uygulanarak gerçekleştirildi. Deney ve kontrol grubu köpeklerin ağız bakımları cerrahi işlemler esnasında klorheksidinli ağız gargaraları ile irrigasyon, günlük işlemler sırasında ise diş fırçası ile yapıldı. Diş çekimi öncesinde hem deney hem kontrol grubu köpeğinde diştaşı temizliği ve polisaj yapıldı.

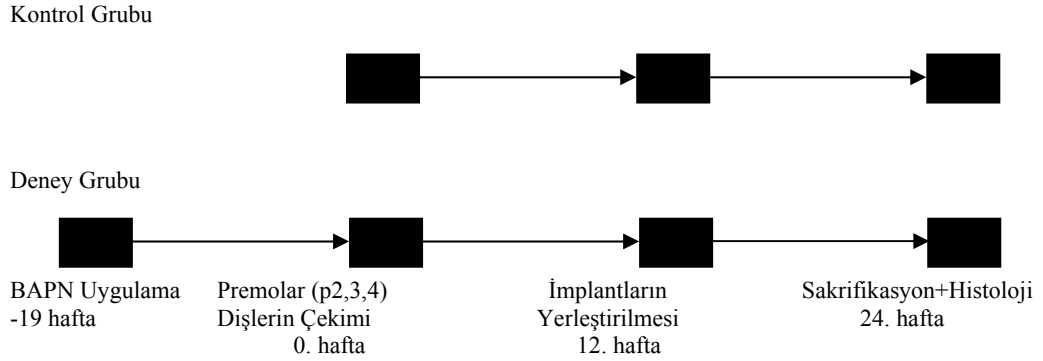
Her cerrahi işlem öncesi her 2 köpeğe intramüsküler ksilazin HCL**** 2.2 mg/kg verilerek sedasyon sağlandı. Ardından ketamin HCL 10 mg/kg intramüsküler verilerek genel anestezi sağlandı. Cerrahi müdahale yapılmadan önce bölgedeki kanamayı azaltmak ve işlemleri kolaylaştırmak için çekim yapılacak dişlerin bukkal ve lingual bölgelerine 3mg/kg Prilokain HCL¥ ile lokal infiltrasyon anestezisi uygulandı. Postoperatif analjezi için Carprofen¥¥ 2,2 mg/kg dozunda intramüsküler uygulandı. Deney aşamasının şematik görüntüsü şekil 8’ de gösterilmiştir.

****Rompun %2, Bayer

¥ Citanest, Octapressin % 3, Astra Zeneca

¥¥ Rimadyl, Pfizer

Şekil 8. Deney aşamaları şematik olarak gösterilmektedir.



Deney grubu köpeğine diş çekimi öncesinde daha önceden bahsettiğimiz şekilde hazırlanan β - APN lathyrictic ajanı 19 hafta boyunca subkutan uygulandı. Bu dönemde kontrol grubu köpeğine herhangi bir işlem uygulanmadı. Deney hayvanında halsizlik, yürüme güçlüğü, iştahsızlık gibi klinik semptomlarla birlikte her ay alınan kemik alkalin fosfataz düzeyinin azalmaya başladığı 19. haftada deney hayvanı lathyrictic kabul edilip cerrahi işlem başlatıldı. Deney aşamasının başlangıcında her iki köpeğin mandibular premolar (P2, P3, P4) dişleri cerrahi olarak atravmatik bir şekilde çıkarıldı (Şekil 9, 10, 11). Üç aylık sorunsuz bir iyileşme periyodundan sonra bukkal ve lingual tam kalınlıklı mukoperiostal flepleri kaldırmak için kret tepesi ortasından bir insizyon yapıldı. Flep kaldırıldıktan sonra 3 numaralı rond frez ve fizyodispensir^{www} ile eksternal olarak yapılan soğuk serum fizyolojik irrigasyonu altında kemik kreti düzeltildi ve aynı frezle bölge işaretlenip implant yerleştirme işlemine geçildi. Tüm implantlar sabit 800 devir/dakika hızda dönen fizyodispensir ile kemiğe aşırı basınç uygulanmaksızın yerleştirildi.

Çalışmamızda deney grubu köpeğine sol alt çene premolar bölgesine 3, sağ alt çene premolar bölgesine 2 adet, kontrol grubu köpeğine ise sol alt çene premolar bölgesine 2 adet implant yerleştirildi. Bu çalışmada kullanılan dental implantların tümü ticari olarak kullanılan Swiss plus^{www}, MTX yüzeyli 8 mm' lik 3,7 mm çapında dental implantlardır. Deney ve kontrol grubu köpeklerinde implantlar arası mesafe yaklaşık 4 mm, implant doğal diş arası mesafe yaklaşık 10 mm olacak şekilde implantlar yerleştirildi.

^{www} Zimmer Dental, Tapered Swiss Plus MTX™ Implant System

^{www} Aseptico AEU-707, USA

İmplantların kemik içinde kalan bölgesinin uzunluğu 8 mm' ydi. İmplantın transmukozal bölümünün uzunluğu ise 2,5 mm' ydi ve parlatılmış yüzeye sahipti. Tek aşamalı cerrahi teknik kullanıldı ve bölge 3.0 ipek suture[¶] kullanılarak primer olarak suture edildi (Şekil 12, 13, 14).

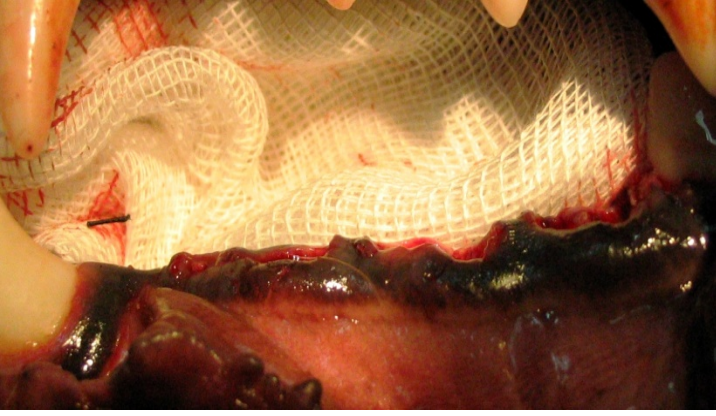
Cerrahi işlem sonunda her iki köpeğe enfeksiyon kontrolü amacıyla 1g/gün antibiyotik profilaksisi^{¶¶} yapıldı. Deneklerin hiçbirinde postoperatif komplikasyon ve enfeksiyon görülmedi. İmplantlara doğrudan bir travma ihtimaline karşı çalışma boyunca her iki köpek yumuşak diyet ile beslendi. Cerrahi müdahaleden 10 gün sonra dikişler alınarak her 2 köpeğe çalışma boyunca haftada 3 kez yumuşak kıl ucuna sahip fırçalar ile mekanik plak kontrolü yapıldı. 10 aylık deney aşaması bitiminde hayvanların sakrifikasyonu aşırı doz pentobarbital uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (65 mg/kg intravenöz).

¶ Atravmatik, nonkapiller, örgülü, siyah, keskin, Doğan Tıbbi Malzeme Sanayi A.Ş.

¶¶ Duocide, Pfizer.



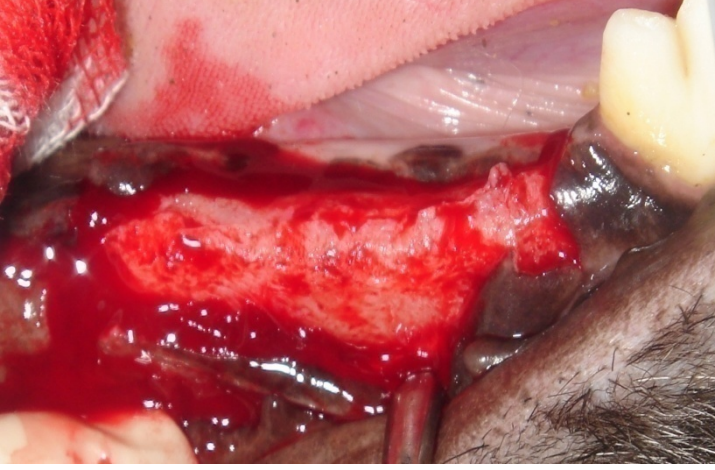
Şekil 9. Çekim öncesi deney grubu köpeği alt sol mandibular premolar dişler



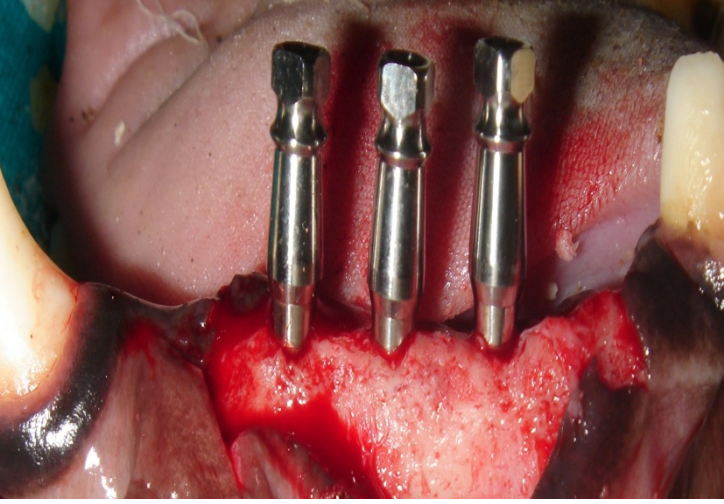
Şekil 10. Çekim sonrası klinik görünüm



Şekil 11. Atravmatik olarak çekilmiş dişler



Şekil 12. Deney grubu sol alt çene flep kaldırılması sonrası alveolar kretin görünümü



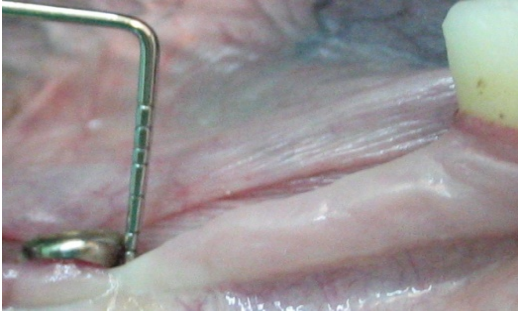
Şekil 13. Deney grubu sol alt çeneye implantların yerleştirilmesi



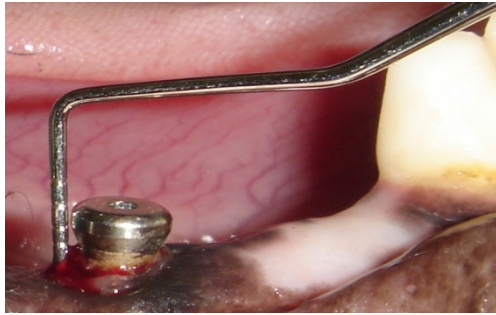
Şekil 14. İyileşme vidaları ve primer sutureleme

3.4. İmplant Etrafı Cep Derinliği Tayini:

Deney ve kontrol grubu köpeklerinde implant bölgeleri cep ölçümü implant cerrahisinden 2 ve 3 ay sonra periodontal sonda^Ψ vasıtasıyla gerçekleştirildi. Sondalama her implantın 6 bölgesinden (mezio-bukkal, bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, lingual, disto-lingual) yapıldı. Tüm cep ölçümleri tarafımdan yapıldı. Cep derinliğinde peri-implant mukoza marjini referans alındı (Şekil 15, 16).



Şekil 15. Kontrol grubu implantasyondan 3 ay sonra cep derinliği



Şekil 16. Deney grubu implantasyondan 3 ay sonra sondalamada kanama, ve klinik ataşman kaybı

^ΨHu-Friedy, Chicago, IL

3.5. Histolojik Kesitlerin Hazırlanması:

Çalışmamızın histolojik ve histomorfometrik analizleri Dr. Paolo Trisi, (DDS,PhD) tarafından Biomaterials Clinical Research Association, Pescea, İtalya' da yapıldı. Köpeklerde alt çeneden alınan implantlar ve doğal dişleri de kapsayan kemik blokları, ağız sıkıca kapalı % 10 formalin solüsyonu içeren plastik kavanozlarda saklanarak adı geçen araştırma merkezine gönderildi.

Değerlendirilecek örnekler ilk 24 saat % 50' lik etanol/rezin ve daha sonra % 100 rezinle 24 saat infiltre edildi. Fotopolimerizasyon işlemi aynı anda implantın her iki tarafını da görüntüleyebilmek için 48 saat boyunca implantların mavi ışığa maruz tutulması ile sağlandı.

Polimerizasyondan sonra blok kesitler rezinin fazlasını ortadan kaldırmak ve implantı açığa çıkartmak için traşlanarak kesilip ve metakrilat esaslı bir yapıştırıcı ile plastik lamlara sabitlendi.

Yüksek devirli bir mikromotorla^D incelenecek kesit 250 mikron kalınlığa indirilerek bloktan ayrıldı. Daha sonra bu kesitler su geçirmeyen zımpara techizatlı LS-2 biley makinesi^{DD} ile 40 mikrona kadar inceltildi. İstenen kesit kalınlığı elde edilince, her bir kesit polisaj kağıdı ve 3 mikronluk polisaj patı ile parlatıldı.

Kemiğin farklı dönemlerini ve remodelasyonun seyrini incelemek için toluidin mavisi, fibröz dokuyu ayırıp daha iyi bir kontrast oluşturması için de bazik fuksin ile kesitler boyandı.

Kemik-implant kontağını gösteren histomorfometrik analizler ve kesitlerin mikroskop görüntülerinin sayısallaştırılması için JVC TK-C 1380 video kamera^{DDD} kullanılmıştır.

Görüntüler tüm implant yüzeyini kapsayan X8 büyütme ile elde edildi. Sonra görüntüler görüntü analiz donanımlı IAS 2000^{DDDD} programı ile analiz edildi.

^D Remet, Bologna, İtalya

^{DD} Remet, Bologna, İtalya

^{DDD}JVC Victor Group, Japonya

^{DDDD} Delta sistemi, İtalya

Her implant için mesio-distal yönde 40 nm kalınlığında kesitler hazırlanıp, en merkezdeki kesit ışık mikroskobu altında incelendi. Tüm kesitlerde histomorfometri

yüzdeleri hesaplanarak tüm implant boyunca kemik-implant bileşimi (% KİT) oranı şeklinde ve kemiğin densite oranını gösteren kemik hacmi (% KH) şeklinde ifade edildi. Kemik matriksiyle direkt temasta olan doğrusal implant yüzeyi ve bunun toplam implant yüzeyi ve bunun toplam implant yüzeyine oranını veren parametre IAS 2000 programı ile hesaplandı.

3.6. Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz Tayini:

Lathyrin ajanların köpeklerde oluşturduğu histolojik ve histokimyasal değişikliklerin serum biyokimyasal parametrelerine etkisini değerlendirmek amacıyla serum kemik alkalen fosfatazına bakıldı.

Jugular venden alınan kan örnekleri pıhtı önleyici içeren kan tüplerinde toplanmıştır. Alınan örneklerin hepsi BALP (Bone-spesifik alkalen fosfataz) aktivitesinin diurnal değişimlerden etkilenebilme ihtimalini ortadan kaldırmak için sabah saatlerinde alındı. Tüplerdeki kan 2000 devirde 10 dakika santrifüj edilip 2ml' lik ependorflara aktarılıp -70° C' de analize kadar saklandı. Deney aşaması boyunca ayda bir kez düzenli periodlarda her 2 köpekten kemik alkalen fosfataz tayini için kan örneği alındı. Alınan örneklerin bir diagnostik cihazında^a serum ostazına bakılarak kemik spesifik alkalen fosfataz tayini yapıldı. BALP ölçümü İstanbul' da Bilim Tıbbi Tahlil Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.7. Serum Alkalen Fosfataz ve Asit Fosfataz Tayini:

Kontrol ve deney grubu deneklerin serum alkalen fosfataz, asit fosfataz değerleri implant yerleştirilmesinden önce ve sonra düzenli olarak incelendi. Deney ve kontrol grubu köpeklerin premolar dişlerinin çekim aşamasını takiben serum alkalen fosfataz ve serum asit fosfataz değerleri 15 günde bir sakrifikasyona kadar 13 örnek olarak alındı. Alınan serum örneklerin 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında bir otoanalizörde^{aa} serum alkalen fosfataz ve asit fosfataz tayinleri yapıldı.

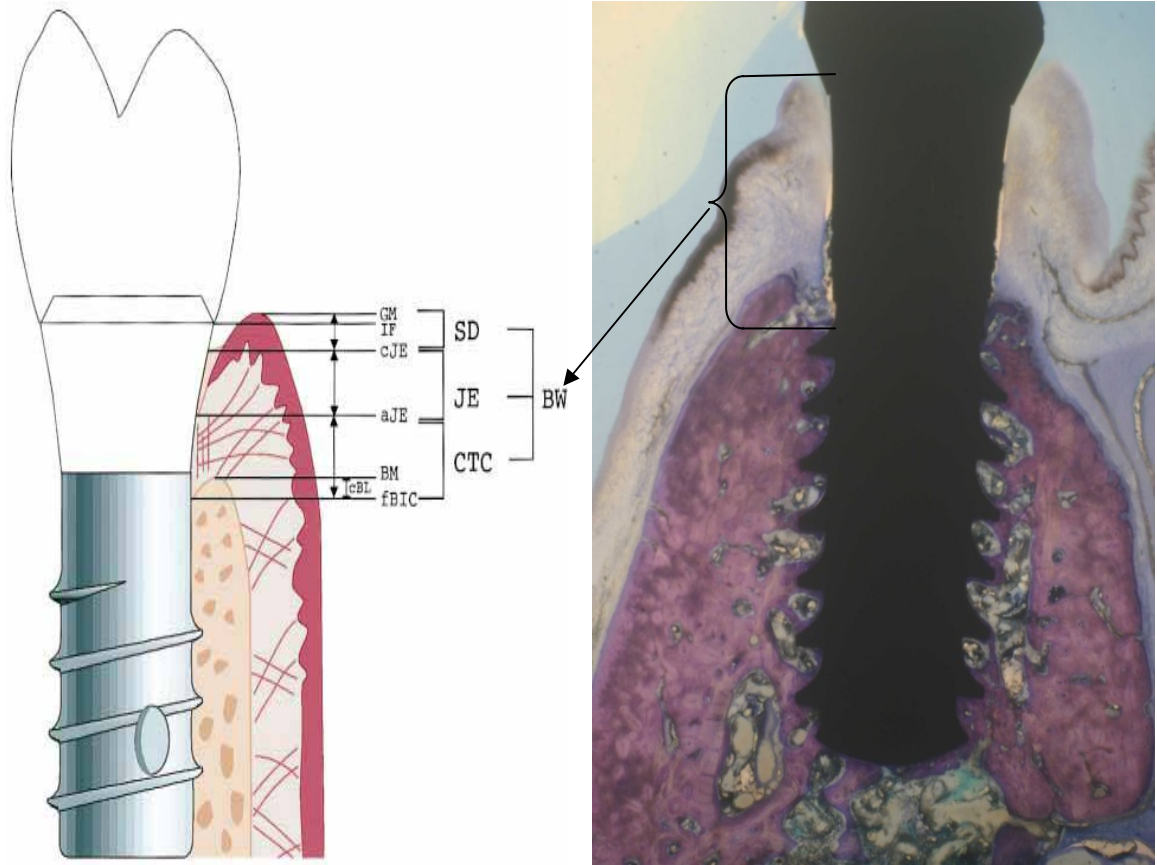
^a Access Immunoassay System, Beckman Coulter Inc.

^{aa} Roche Cobas Integra 800 System

Serum alkaleen fosfataz ve asit fosfataz sırasıyla Cobas Integra Alkaline Phosphatase (ALPL2, ALPL6) IFCC tubes ve Roche Acid Phosphatase Cobas Integra özel kitleri aracılığıyla otoanalizörde değerlendirildi.

3.8. Histolojik Görüntülerden Peri-implant Mukoza Genişlik Tayini

Çalışmamız sonunda elde edilen kesitlere ait standart büyütmeleme sahip görüntüler üzerinde biyolojik genişlik (BW), implant mukoza marjini (GM) ve implantın alveolar kemiğe ilk temas noktası (f BIC) arası mesafesi olarak Adobe Photoshop 6.0 program kullanılarak mesial ve distal bölgelerden ölçülmüştür (Şekil 17).



Şekil 17.

Histometrik Ölçümlerde Kullanılan Terimler (Hermann ve ark., 2000).

GM: Dişeti Marjini

cJE: Bileşim epitelinin en koronal kısmı

aJE: Bileşim epitelinin en apikal kısmı

SD: Sulcus Derinliği

GM-cJE: JE (Birleşim Epiteli)

fBIC: Kemiğin implantla koronal bölgede ilk temas ettiği nokta

aJE- fBIC: CT (Bağ Dokusu)

SD, JE, CT bölgeleri toplamına Biyolojik Genişlik (BW) denmektedir.

3.9. İstatistiksel Analizler:

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri kemik temas yüzdesi (% KİT), kemik hacmi (% KH), serum alkalen fosfataz, kemik alkalen fosfataz ve serum asit fosfataz verileri için, Mann-Whitney U testi, histolojik görüntülerden elde edilen ölçümler ve implant etrafı cep derinliği ölçümleri için de tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS 11.0^a kullanılarak yapılmıştır.

^a SPSS 11.0 for Windows, SPSS, Chicago, IL

4.BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular:

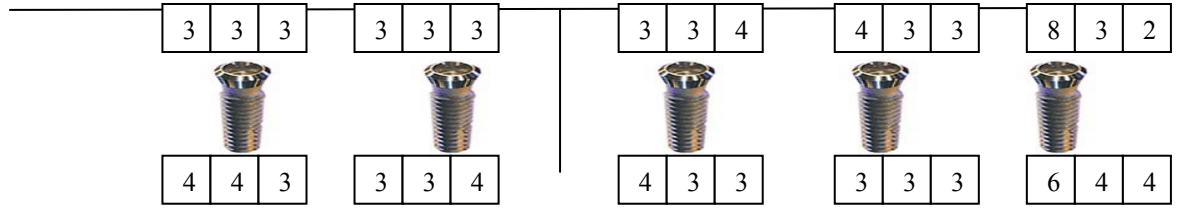
40 haftalık deney aşamasında cerrahi müdahalelerin hepsinde klinik olarak major bir komplikasyonla karşılaşılmamıştır. Deney grubu köpeğinde implant yerleştirilmesini takiben 1 aylık kontrol döneminde implantlar etrafında belirgin ödem gözlenmiştir. Kontrol grubu köpeğinde ise implant etrafında minimal hiperemi gözlenmiştir.

İmplant Etrafı Cep Derinlikleri Ölçümü:

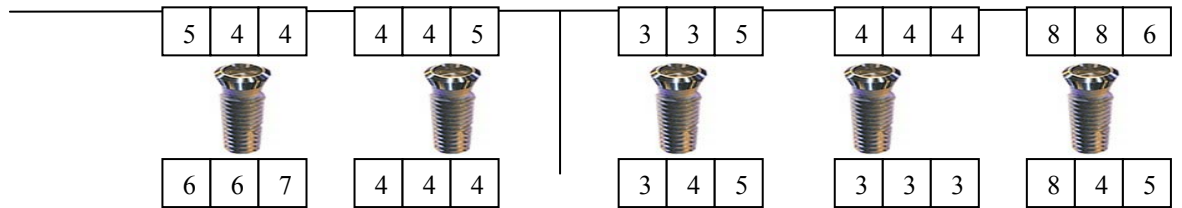
İmplant yerleştirilmesinden sonraki 2. ve 3. aylarda periodontal sonda ile yapılan cep ölçümlerinde kontrol grubuna göre deney grubu köpeğinde cep derinliklerinde artış saptanmıştır. Ortalama cep derinlikleri kontrol grubunda 2.0 ± 0.553 ; deney grubunda 4.083 ± 0.350 ; $p < 0.05$.

Şekil 18' de deney ve kontrol grubu implantlar etrafında sondalamada cep derinliği miktarları gösterilmiştir.

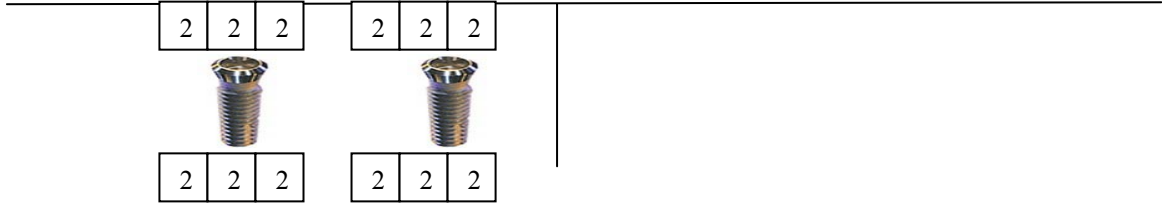
Deney grubu implantları yerleştirildikten 2 ay sonra sondalama derinlikleri



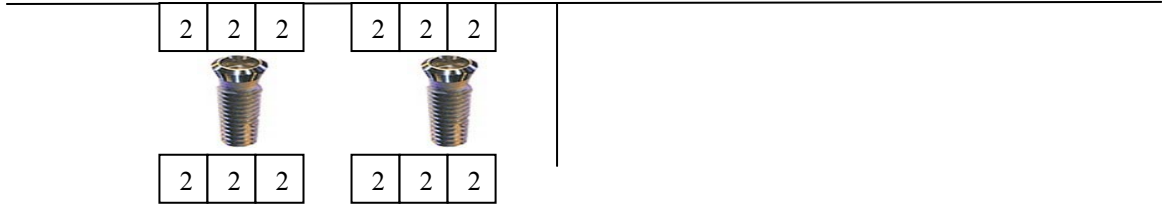
Deney grubu implantları yerleştirildikten 3 ay sonra sondalama derinlikleri



Kontrol grubu implantları yerleştirildikten 2 ay sonra sondalama derinlikleri



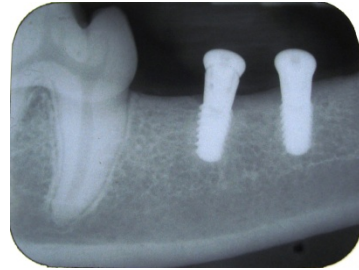
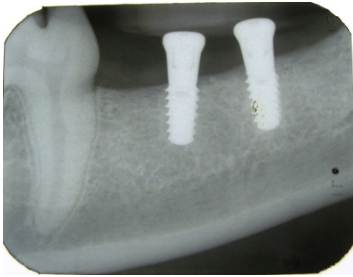
Kontrol grubu implantları yerleştirildikten 3 ay sonra sondalama derinlikleri



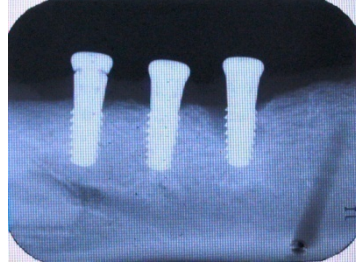
Şekil 18. Deney ve kontrol grubu implantlar etrafındaki cep derinlikleri

4.2 Radyolojik Bulgular:

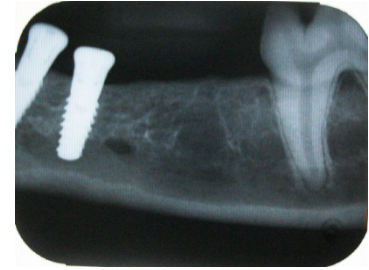
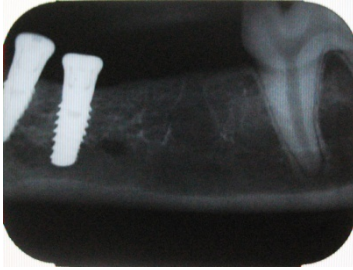
Yapılan radyografik incelemelerde, implantlar çevresinde osseointegrasyonun başarılı olduğunu kanıtlayan normal trabekülasyon gözlemlendi (Şekil 19, 20, 21, 22, 23). Kontrol grubu implantların kemik içinde kalan kısmı tamamen osseointegre olup implant çevresinde düzenli trabekülasyon dikkat çekmekteydi. Kontrol grubu implantların marginal bölgelerinde kemik rezorpsiyonu gözlenmedi (Şekil 22, 23). Deney grubu implantların marginal bölgelerinin çoğunda kemik rezorpsiyonu 3 aylık iyileşme dönemi sonrasında gözlenmekteydi (Şekil 20, 21). Deney grubunda implant yerleştirilmesinden 12 hafta sonra alınan radyografide mandibula sol tarafta 3. implantın mezial bölgesindeki vertikal kemik yıkımı dikkat çekmektedir (Şekil 21).



Şekil 19. Deney grubu sağ premolar bölgeye implantların yerleştirilmesi takibinde alınan radyografik görüntüsü . **Şekil 20.** İmplant yerleştirildikten 3 ay iyileşme dönemi sonrası alınan radyografik görüntüsü.



Şekil 21. Deney grubu sol mandibula premolar bölgede implant yerleştirilmesinden 12 hafta sonra 3. implant etrafında görülen vertikal kemik kaybı dikkat çekmektedir.



Şekil 22. Kontrol grubu sol mandibular bölgeye implantların yerleştirilmesi takibinde alınan radyografik görüntüsü. **Şekil 23.** İmplantların 3 aylık iyileşme dönemi sonrası alınan radyografik görüntüsü.

4.3. Histomorfometrik Bulgular:

İmplant etrafındaki osseointegrasyonun yüzdesi şeklinde tanımlanan kemik implant temas yüzdesi (% KİT) ve kemiğin dansite oranını gösteren kemik hacmi (%KH) saptanmıştır. Tablo 9’da deney grubu 5, kontrol grubu 2 implantın toplam 10 kesit incelemesi sonrası hesaplanan KİT yüzdeleri gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre deney grubu implantların KİT yüzdeleri düşük gözlene de istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0.05$). Özellikle deney grubu köpeğinde sol mandibular bölgedeki 2. implant etrafında şiddetli yıkıma bağlı düşük bir KİT yüzdesi görülmüştür.

Tablo 9. Deney ve kontrol grubu implantlar etrafındaki % KİT ve % KH

Materyal	Bölge	Kemik İmplant Temas Yüzdesi (% KİT)	Kemik Hacmi (% KH)
IMPLANT	DENEY GRUBU sağ alt çene 1.imp	36,78	43,18
IMPLANT	DENEY GRUBU sağ alt çene 2.imp	71,38	61,82
IMPLANT	DENEY GRUBU sol alt çene 1.implant	72,92	60,25
IMPLANT	DENEY GRUBU sol alt çene 2.implant	35,76	39,47
IMPLANT	DENEY GRUBU sol alt çene 3.implant	37,52	47,61
IMPLANT	KONTROL GRUBU sol alt çene 1.implant	77,3	60,66
IMPLANT	KONTROL GRUBU sol alt çene 2. implant	73,75	53,16

4.4. Histopatolojik Bulgular:

Kontrol Grubu İmplantları:

Kret tepesindeki kortikal kemikte implantlar etrafında kaliteli bir kemik apozisyonu mevcut olduğu, apikale doğru implant yüzeyinde daha az miktarda kansellöz kemik olduğu gözlenmektedir. İyileşme döneminde implant yatağı ile implant yüzeyi arasında yeni kemik oluşumları gözlenmektedir. Oluşan bu kemik süngerimsi (woven) kemik ile yeni oluşmuş lameller kemikten oluşmaktadır. Kortikal kemik seviyesinde yeni oluşmuş osteonlar gözlenmektedir. Kansellöz kemik seviyesinde implant yüzeyinde yeni kemik trabekülleri gözlenmektedir. Kemik oluşumu ve rezorpsiyon olaylarını içeren kemik remodelasyon olayı açık bir şekilde

gözlenmektedir. İmplant etrafı krestal kemik iyi düzenlenmiş olup herhangi bir kemik içi cep veya implant etrafı suprakrestal yumuşak dokuda inflamatuvar bir reaksiyon gözlenmemektedir.

Suprakrestal kollajen fibriller yoğun, iyi organize olup implant etrafında paralel ve dikey olarak konumlanmaktadır (Şekil 24, 25).

Deney Grubu İmplantları:

Hem krestal bölge hem de apikal kansellöz bölgede kemiğin implanta yüksek bir apozisyonu mevcuttur. İmplantların etrafında kemik kesintisiz bir şekilde konumlanmıştır. Kemik tipi ve kemik gelişim (maturasyon) dönemi kontrol grubunda ve deney grubu örneklerinde birbirine benzemektedir. Tüm deney grubu implantların krestal kemik bölgelerinde aktif kemik rezorpsiyonu ile karakterize kemik içi cepler mevcuttur. Özellikle sol mandibular bölge 2. implantta büyük bir miktarda kemik yıkımı gözlenmektedir. Bu gruptaki implantlardaki suprakrestal kollajen fibriller düşük yoğunlukta bulunmakta veya hiç gözlenmemektedir ve cep epiteli inflamatuvar hücreler tarafından yoğun infiltrasyona uğramıştır. Subepitelyal bağ doku etrafında yağ hücrelerine benzeyen geniş ve yuvarlak yapılar gözlenmiştir. İmplant etrafı bağ dokuda yoğun enflamatuvar infiltrasyon mevcuttur. Bu durum krestal kemik rezorpsiyonunu açıklayabilmektedir (Şekil 26, 27, 28, 29, 30).

Kontrol ve Deney Grubu Periodonsiyumu:

Kontrol ve deney grubu hayvanların periodontal ligament aralığı ve fibril oryantasyonunda bir fark gözlenmemiştir. Periodontal ligamentte kan damar ağı ve hücre tiplerinde belirgin bir fark yoktur. Tüm örneklerde yapışık dişeti miktarı ve kalitesi iyidir. İncelenen örneklerde herhangi bir enflamatuvar infiltrasyon gözlenmemektedir (Şekil 31, 32).

Histolojik Kesitler



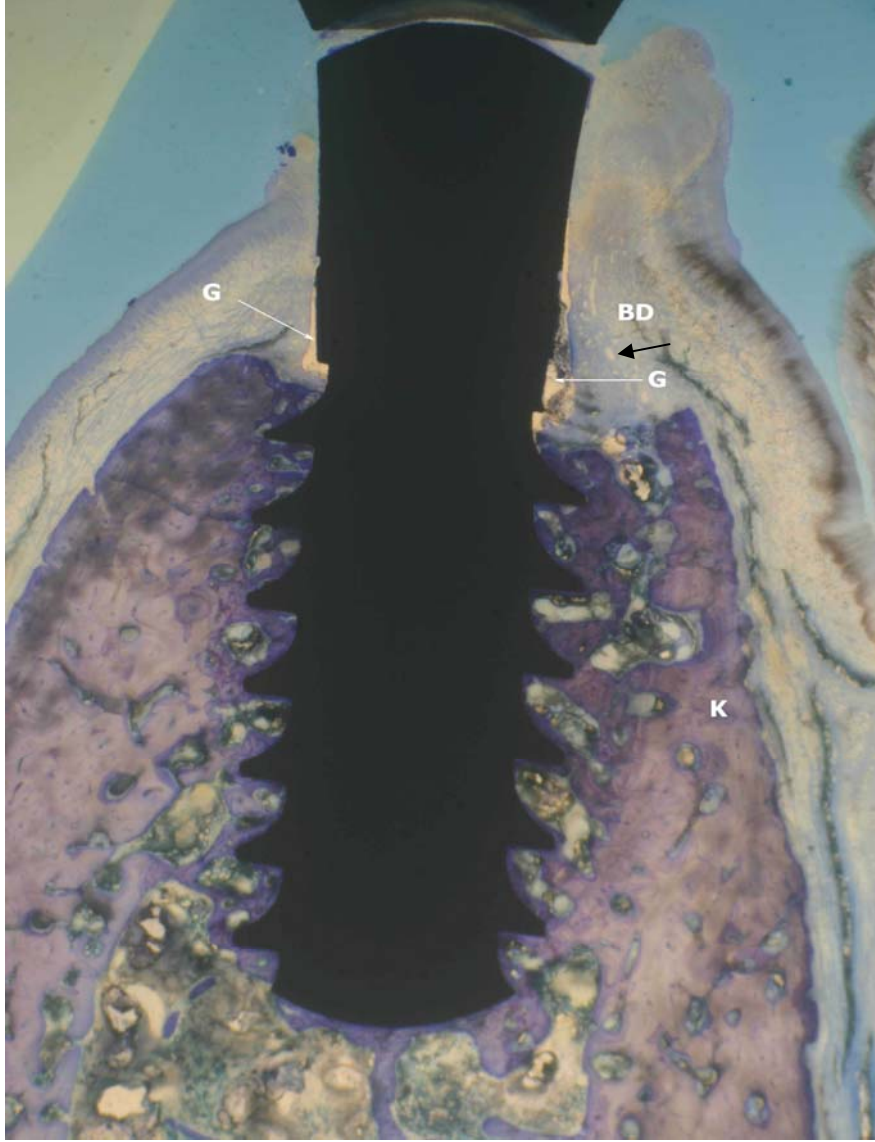
Şekil 24. Kontrol grubu sol mandibular premolar bölge 1. implant mezio-distal kesit genel görünümü (toluidin mavisi-bazik fuksin, mag: x8). BD: Bağ Dokusu, K: Kemik, YK: Yeni Kemik, EK: Eski Kemik.

İmplant çevresinde 2-3 mm'lik yeterli kortikal kemik kalınlığı gözlenmektedir. İmplant çevresindeki eski kemik açık mor, yeni kemik koyu mor renkte izlenmektedir. Peri-implant yumuşak dokusu implant yüzeyi ile iyi adaptasyon gösterip patolojik aralık (gap) oluşmadığı dikkat çekmektedir.



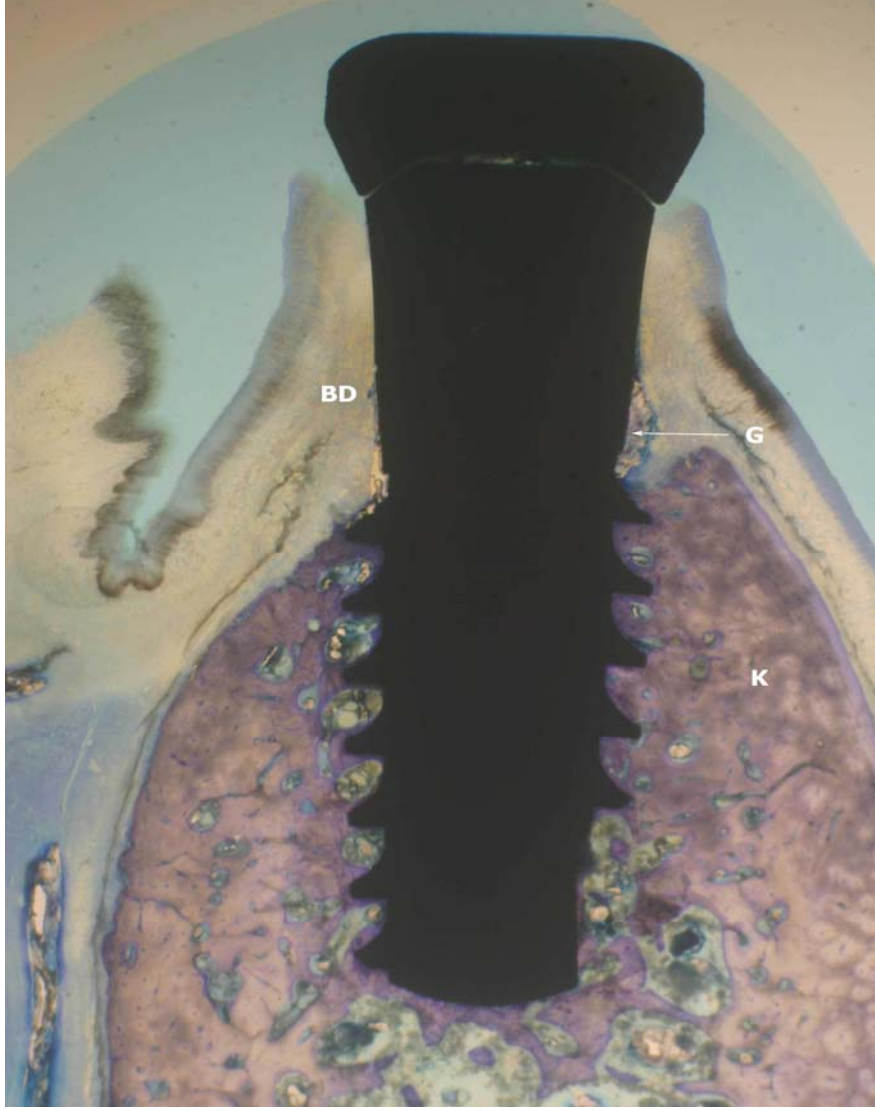
Şekil 25. Kontrol grubu sol mandibular premolar bölge 2. implant mezio-distal kesit genel görünümü (toluidin mavisi-bazik fuksin, mag: x8). BD: Bağ Dokusu, K: Kemik.

İmplant etrafında kemik yıkımı izlenmemektedir ve yumuşak doku ile implant arasında gap bulunmamaktadır.



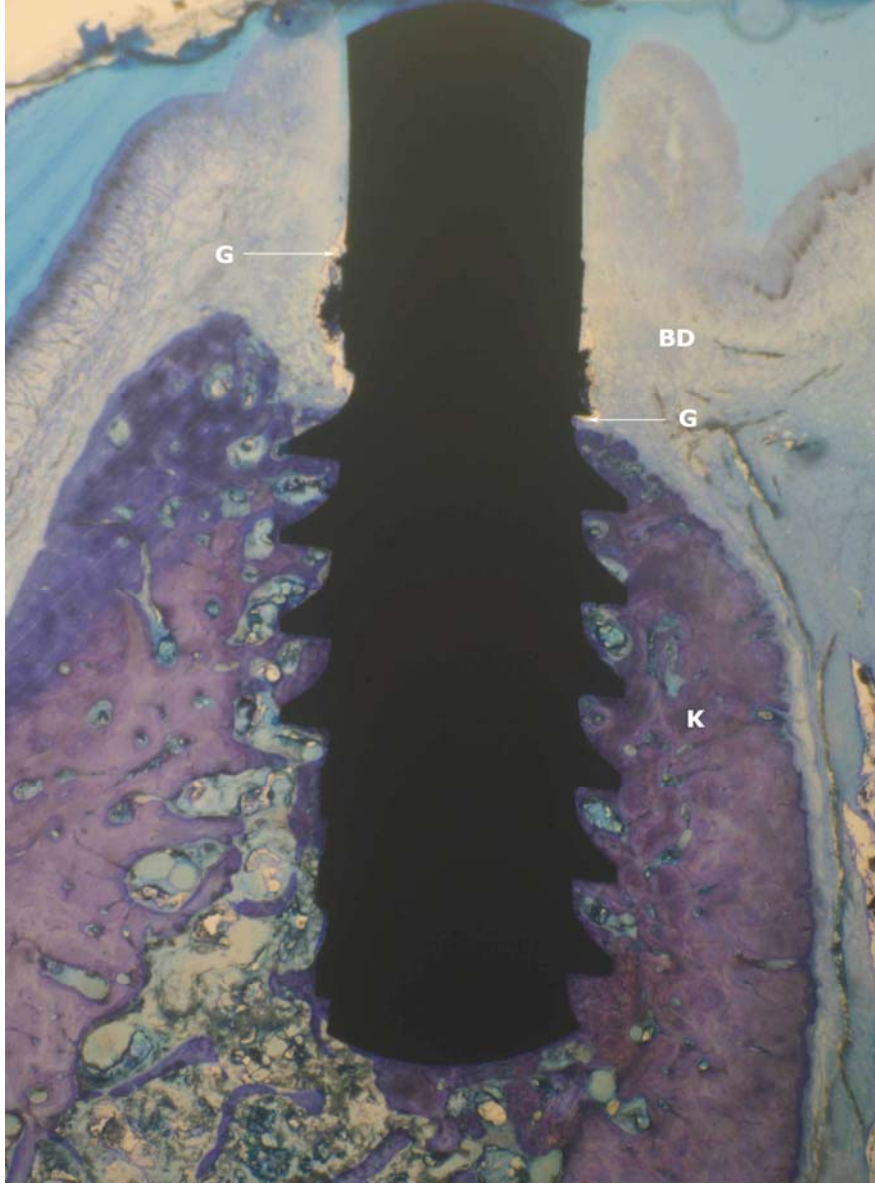
Şekil 26. Deney grubu sağ mandibular premolar bölge, 1. implant bukko-lingual kesit genel görünümü (toluidin mavisi-bazik fuksin, mag: x8). BD: Bağ Dokusu, K: Kemik, G: Gap.

Krestal kemikte aktif kemik rezorpsiyonu gözlenmesine rağmen mevcut kemik-implant osseointegrasyonunda sorun izlenmemektedir. Yumuşak doku implant arasında gap mevcut olup gingival bağ dokuda adiposit varlığı dikkat çekmektedir (siyah ok).



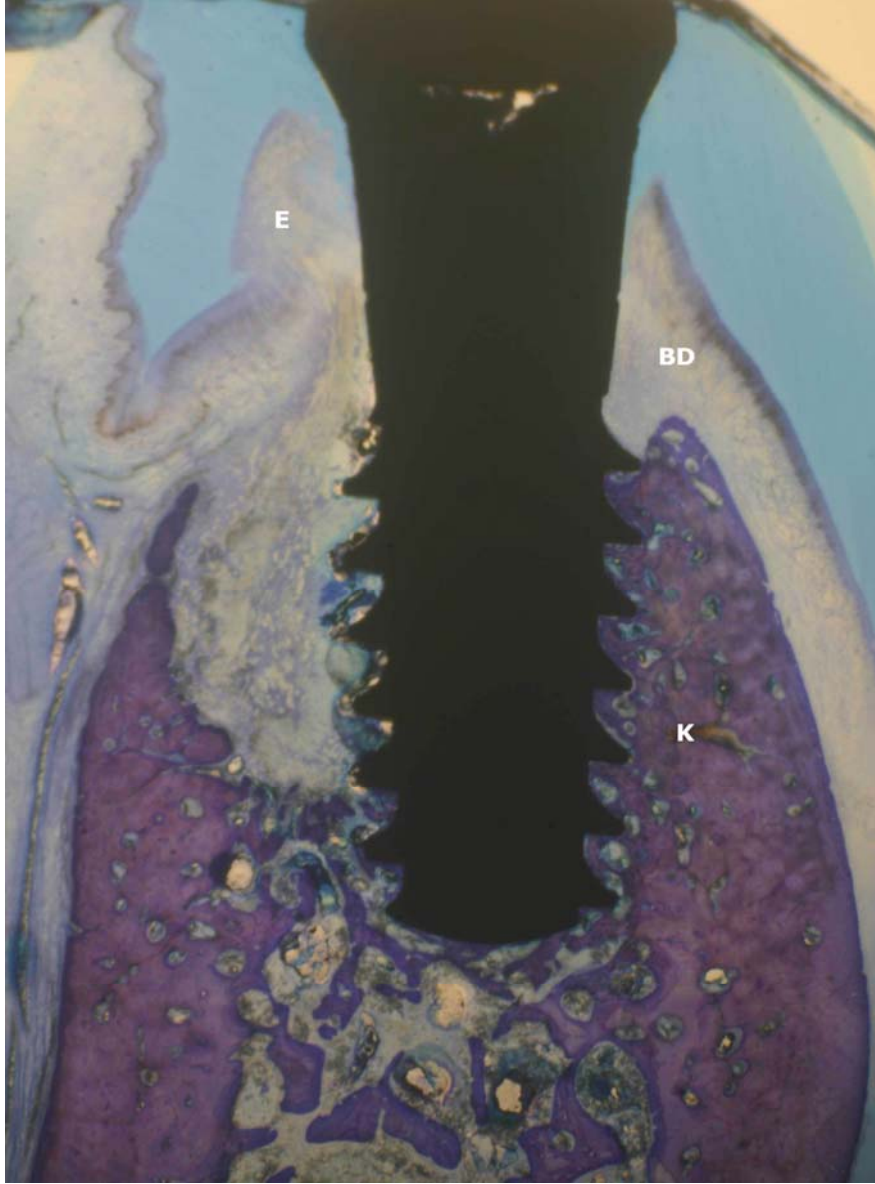
Şekil 27. Deney grubu sağ mandibular premolar bölge, 2.implant bukkal-lingual kesit genel görünümü (toluidin mavisi-bazik fuksin, mag: x8). BD: Bağ Dokusu, K: Kemik, G: Gap.

İmplant etrafı krestal kemik bölgesinde aktif kemik rezorpsiyon alanları dikkat çekmektedir. Bukkal bölgede implant ile yumuşak doku arasında geniş bir gap varlığı izlenmektedir.



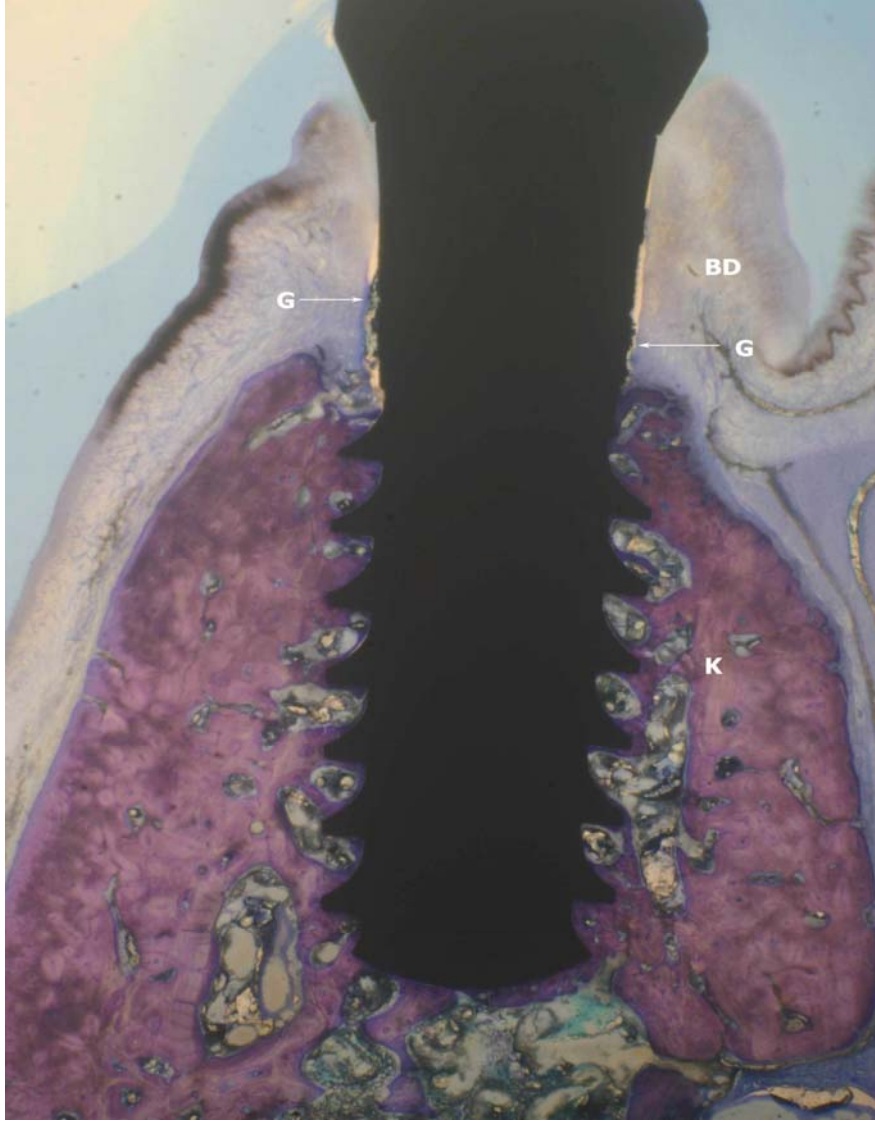
Şekil 28. Deney grubu sol mandibular premolar bölge 1. implant bucco-lingual kesit genel görünümü (toluidin mavisi-bazik fuksin, mag: x8). BD: Bağ Dokusu, K: Kemik, G: Gap.

İmplant yumuşak doku arasında gap varlığı gözlenmektedir. Dişeti bağ dokusunda yetersiz kollajen fibril oryantasyonu dikkat çekmektedir.



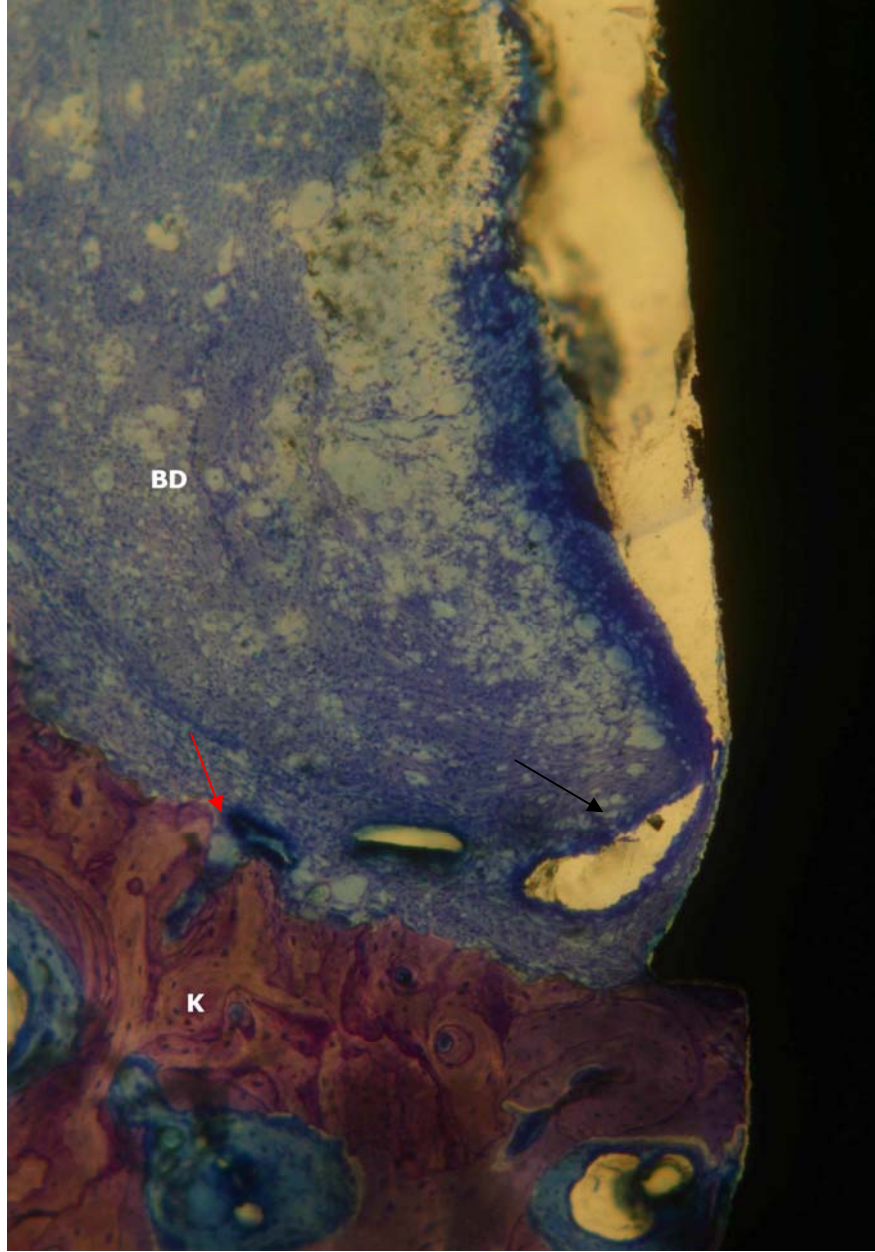
Şekil 29. Deney grubu sol mandibular premolar bölge, 3. implant bucco-lingual kesit genel görünümü (toluidin mavisi-bazik fuksin, mag: x8). BD: Bağ Dokusu, K: Kemik, E: Epitel.

Lingual bölgede aktif kemik rezorpsiyonu gözlenmektedir. Lingual bölgede yoğun infiltrasyon dokusuyla karakterize cep epiteli izlenmektedir. Epitel tabakasında kalınlaşma izlenmektedir.



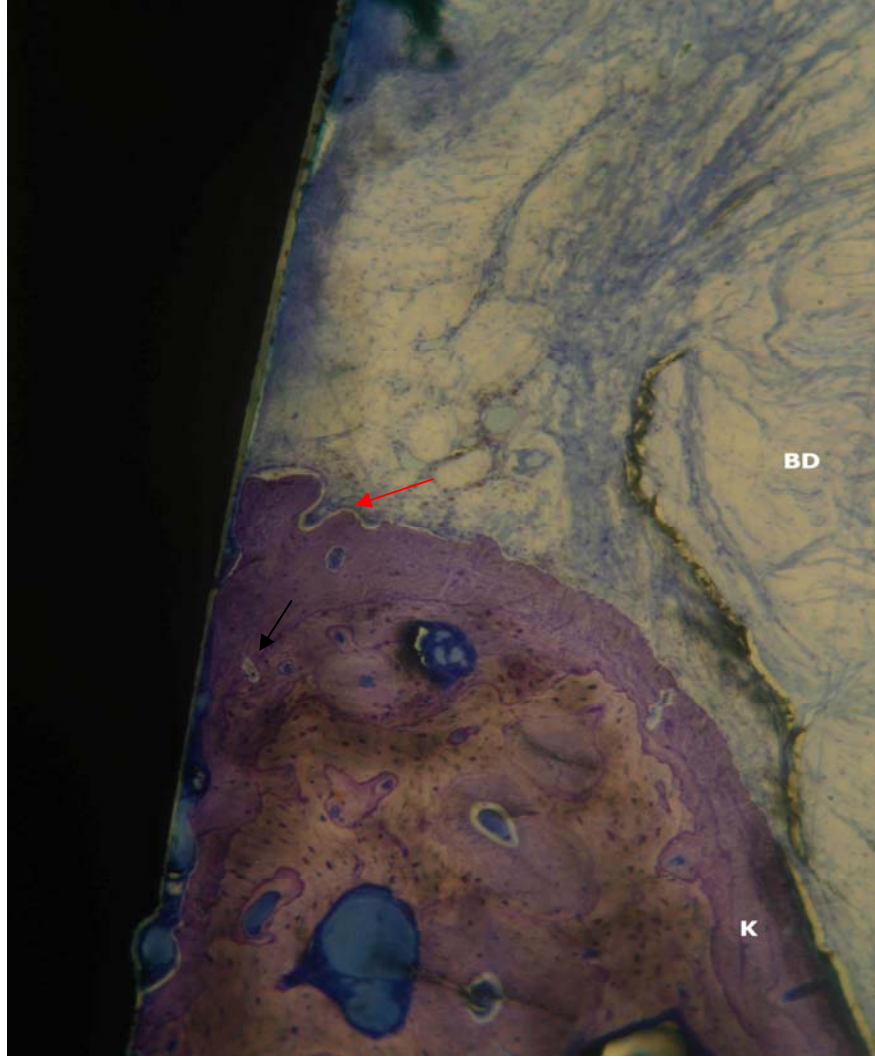
Şekil 30. Deney grubu sol mandibular premolar bölge, 2. İmplant buko-lingual kesit genel görünümü (toluidin mavisi-bazik fuksin, mag: x8). BD: Bağ Dokusu, K: Kemik, G: Gap.

İmplant etrafı subepitelyal bağ dokusunun iyi organize olmadığı izlenmektedir. Gap varlığı dikkati çekmektedir. İmplant etrafı krestal kemikte aktif rezorpsiyon alanları mevcuttur. Mevcut kemik-implant osseointegrasyonunun iyi olduğu dikkat çekmektedir.



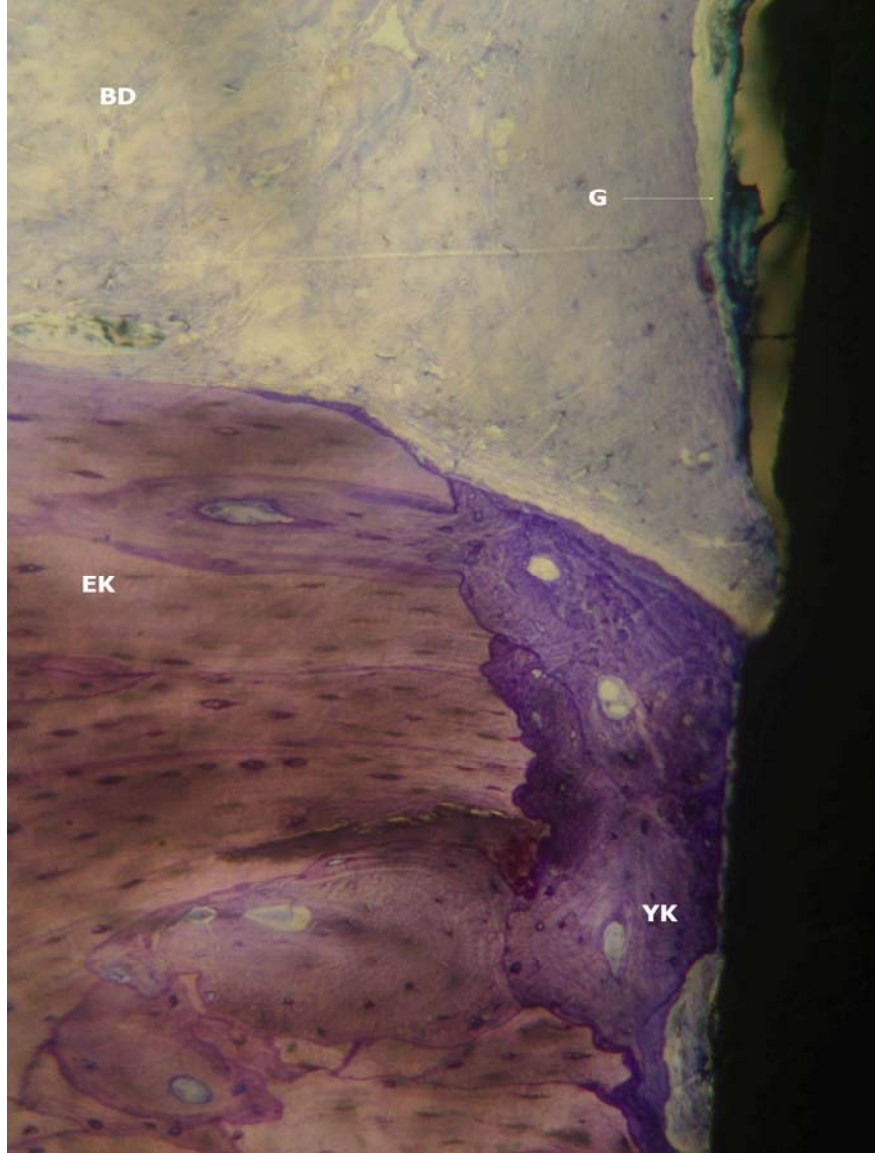
Şekil 27a. Deney grubu sağ mandibular premolar bölge 2. implant distal boyun bölgesi. (toluidin mavisi-bazik fuksin). BD: Bağ Dokusu, K: Kemik.

Yoğun enflamatuar hücre varlığı ile beraber bağ dokuda kollajen fibrillerin gözlenmemesi dikkat çekmektedir. İmplant boyun bölgesinde sulkuler epitelde katlanma (siyah ok) ve implant ile yumuşak doku arasında geniş bir gap varlığı görülmektedir. Alveolar krestal kemikte aktif rezorpsiyon varlığı ve bu oluşumu destekleyen howship lakünaları izlenmektedir (kırmızı ok).



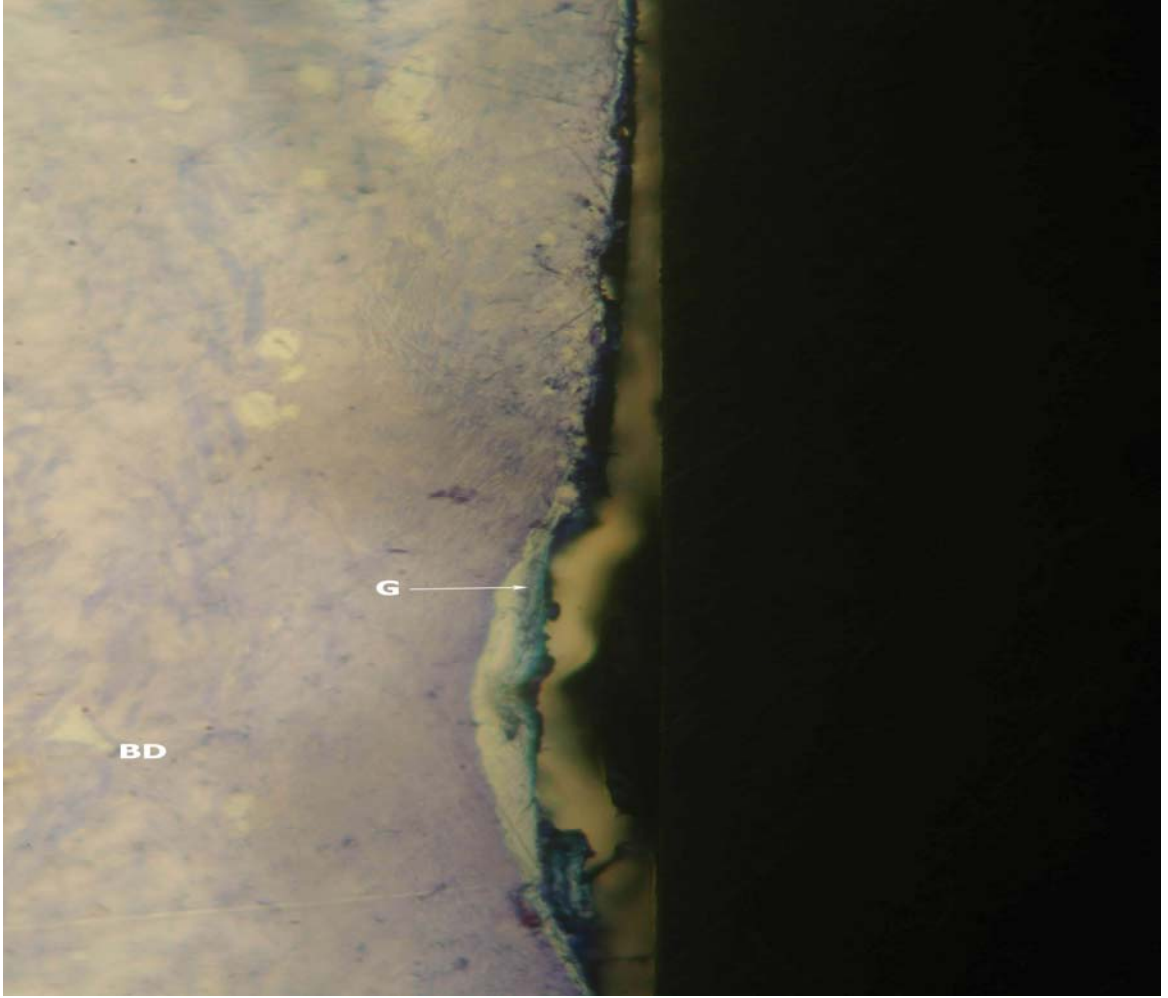
Şekil 25a. Kontrol grubu sol mandibular premolar bölge 2. implant mezial boyun bölgesi. (toluidin mavisi-bazik fuksin). BD: Bağ Dokusu, K: Kemik.

Alveolar kret tepesinden başlayarak subepitelyal bağ dokusuna ilerleyen iyi organize kollajen fibriller dikkat çekmektedir. İmplant kemik ile iyi osseointegrasyon göstermektedir. Yeni oluşan kemik üzerinde pürüzsüz yüzeye sahip osteoidler gözlenmektedir (kırmızı ok). Kortikal kemiğe doğru remodelasyon sonrası yeni kemik oluşum alanları dikkati çekmektedir (siyah ok).



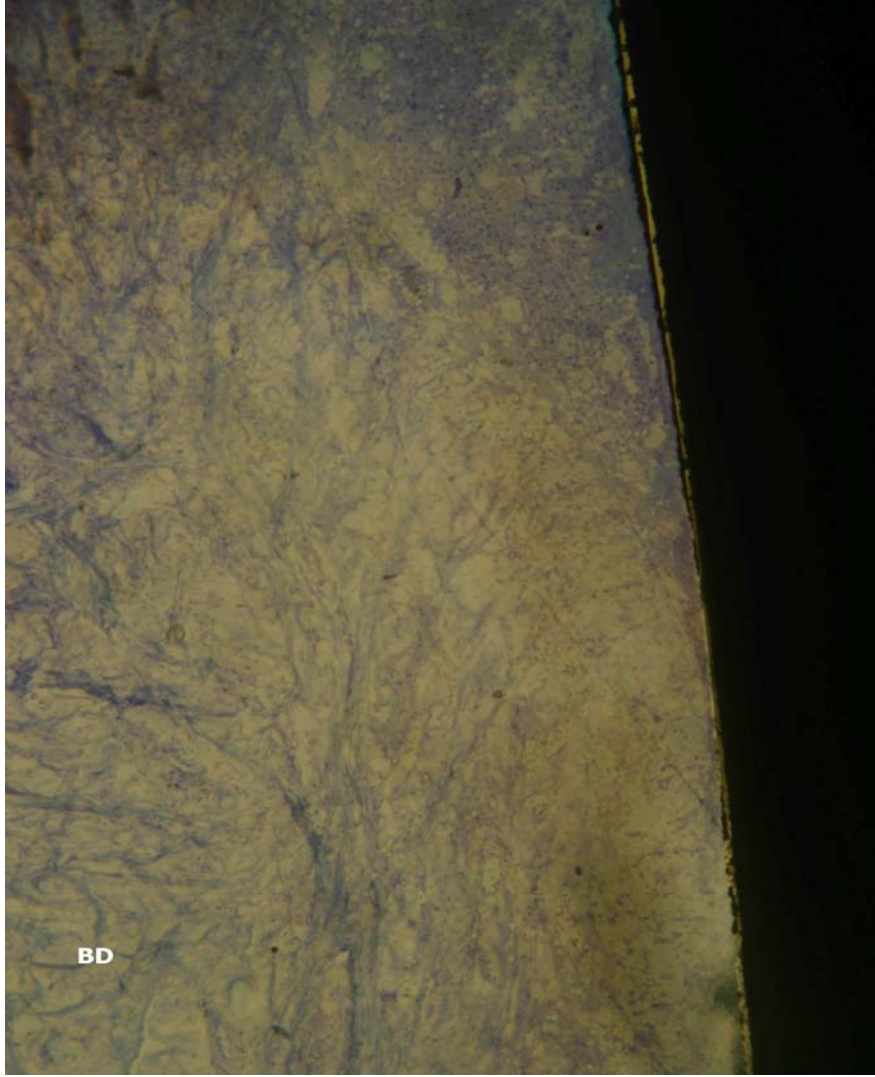
Şekil 28a. Deney grubu sol mandibular premolar bölge, 1. implant distal boyun bölgesi. (toluidin mavisi-bazik fuksin). BD: Bağ Dokusu, K: Kemik, YK: Yeni Kemik, EK: Eski Kemik, G: Gap.

İmplant ile yumuşak doku arasında gap varlığı dikkati çekmektedir. Dişeti bağ dokusunda kollajen fibril oryantasyonu gözlenmemektedir. İmplant kemik ile iyi derecede bir osseointegrasyon göstermektedir. İmplant etrafı yeni oluşmuş kemik içersinde osteonlar izlenmektedir. İmplant çevresi subepitelyal bağ dokusunda herhangi bir inflamatuvar yanıt görülmemektedir.



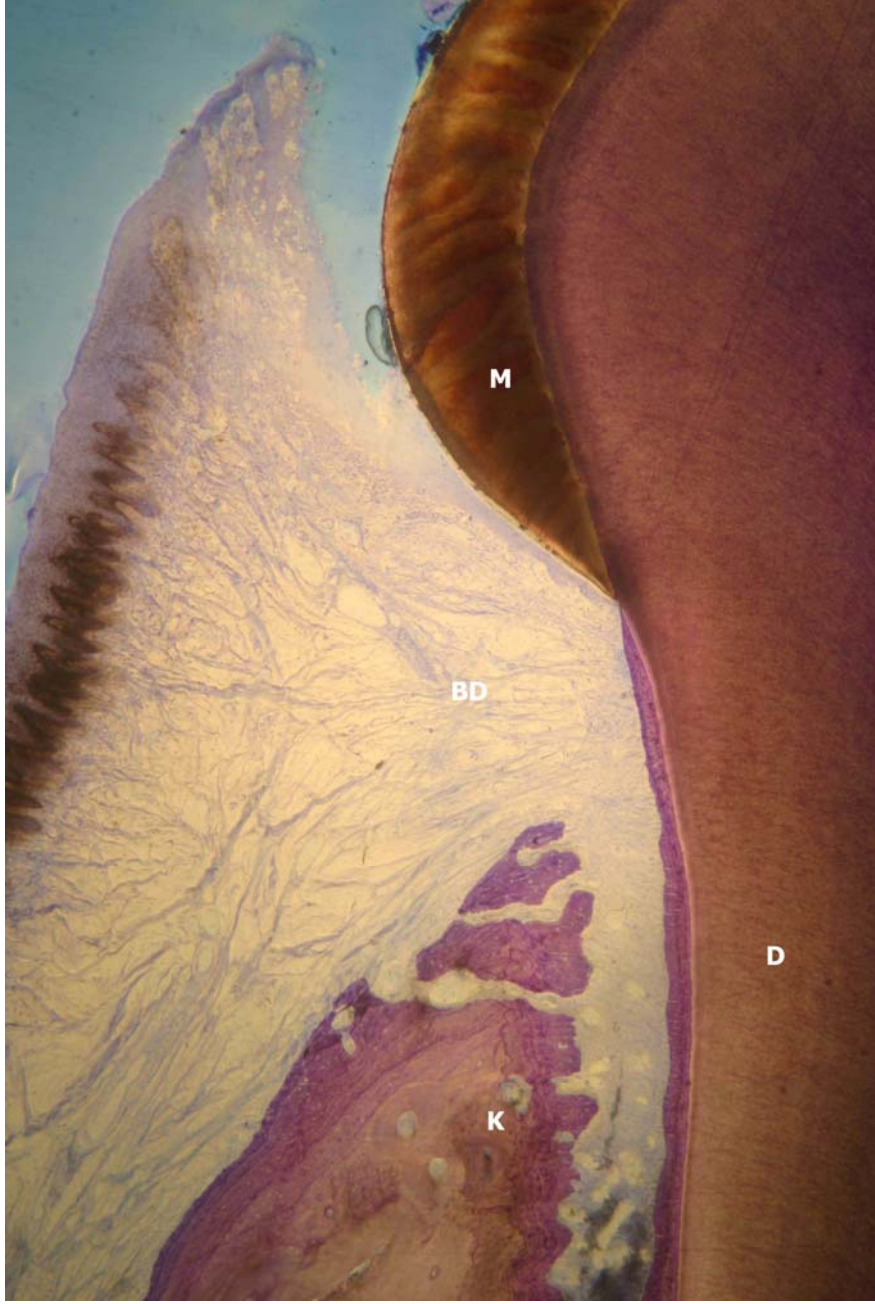
Şekil 29a. Deney grubu sol mandibular premolar bölge, 2. implant distal boyun bölgesi. (toluidin mavisi-bazik fuksin). BD: Bağ Dokusu, G: Gap.

İmplant boyun bölgesi etrafında kollajen fibril demetleri izlenmemektedir. İmplant etrafı yumuşak dokuda gap varlığı dikkati çekmektedir.



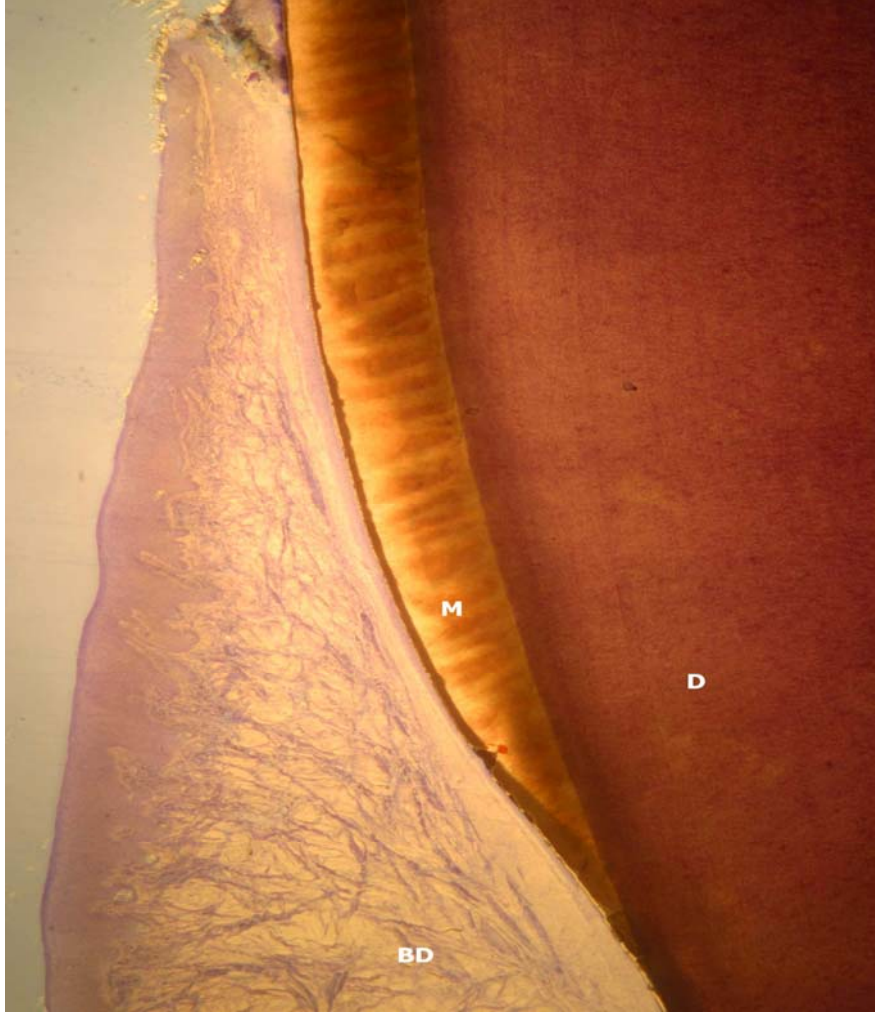
Şekil 24a. Kontrol sol mandibular premolar bölge 1.implant distal boyun bölgesi. (toluidin mavisi-bazik fuksin). BD: Bağ Dokusu.

İmplant çevresinde iyi organizasyon gösteren yoğun kollajen fibriller dikkati çekmektedir. İmplant yumuşak doku arasında gap izlenmemektedir.



Şekil 31.Deney grubu sağ mandibular bölge, 1.premolar diş bukkolingual kesit. M: Mine, D:Dentin, K: Kemik, BD: Bağ Dokusu

Diş etrafında herhangi bir patolojik durum izlenmemektedir. Dişeti bağ dokusunda kollajen fibriller yoğun ve iyi organizasyon göstermektedir. Krestal alveolar kemikte rezorpsiyon gözlenmemektedir.



Şekil 32. Kontrol grubu sağ mandibular 2. premolar diş servikal bölge bucco-lingual kesit. M: Mine, D:Dentin, BD: Bağ Dokusu.

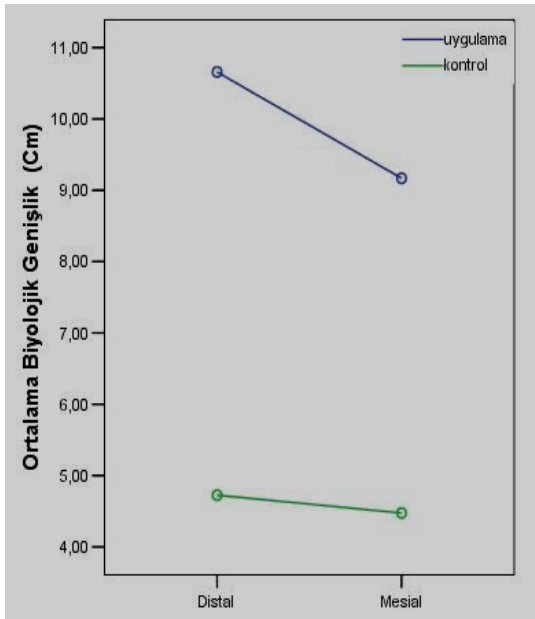
Dişeti bağ dokusunda iyi organize kollajen fibril ağı izlenmektedir.

Histolojik Görüntülerde Peri-implant Mukoza Genişliği:

Önceden materyal metod bölümünde belirtildiği şekilde ölçülen derinlikler tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanılarak gruplar arası değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.01$) (Şekil 33) (Tablo 10).

Tablo10. Histolojik peri-implant mukoza genişliklerinin biyoistatistiksel analizleri

Bölgeler	Kontrol (ortalama±SS) (cm)	Deney (ortalama±SS) (cm)	p- değeri
Mezial	4.48±0.88	9.17±1.5	<0.01
Distal	4.73±1.65	10.65±4.27	<0.01



Şekil 33. Test ve deney grubu peri-implant mukoza biyolojik genişliklerinin karşılaştırılması

İmplant etrafı kemik temas (% KİT) ve kemik hacmi yüzdesi (% KH) değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 11)

Tablo 11. Deney ve kontrol grubu implantların etrafındaki % KİT ve % KH için istatistiksel veriler

	Gruplar	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	Median	p-değeri
KİT	Deney	50,87	19,44	35,76	72,92	37,52	0,053
	Kontrol	75,53	2,51	73,75	77,30	75,53	
KH	Deney	50,4660	0,08457	39,47	61,82	47,61	0,095
	Kontrol	56,9100	5,30330	53,16	60,66	56,91	

4.5. Serum Alkalen Fosfataz Seviyeleri:

Çalışmamızda lathyritic ajan verildikten sonra her ay düzenli bir şekilde alınan serum örneklerinde serum alkalen fosfataz seviyeleri çekimden sonraki ilk ayda kontrol grubuna oldukça yakın iken 2. aydan itibaren kontrol grubuna kıyasla giderek azalma gösterdi. İmplant uygulandığında hem kontrol hem de deney hayvanında en düşük seviye elde edildi. İmplant uygulandığındaki serum alkalen fosfataz düzeyi deney grubunda çok daha düşük seviyelerdeydi.

İmplant uygulamasını takiben serum alkalen fosfataz düzeyleri hem kontrol hem deney grubunda artma ve azalmalar gösterdi. Sonuç olarak istatistiksel değerlendirmede ortalama±standart sapma deney grubu implant öncesi (638.28 ± 103.62 ; 420.14 ± 111.90 ; $p<0.01$ sırasıyla) ve sonrası (447.20 ± 27.58 ; 324.8 ± 30.15 ; $p<0.01$ sırasıyla) serum alkalen fosfataz değerleri kontrol grubuna göre oldukça düşüktü.

4.6. Kemik Alkalen Fosfataz Seviyeleri:

Lathiritik ajan verilmesini takiben kemik alkalen fosfataz düzeyleri kontrol grubuna kıyasla azalmaya başladı. İmplant uygulandığında en düşük seviyeye ulaştı. İmplant uygulanması takiben artma ve azalmalar gösterdi. İstatistiksel değerlendirmede deney grubunda ortalama±standart sapma kemik alkalen fosfataz değeri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir derece düşüktü (11.35 ± 1.37 ; 13.70 ± 1.12 ; $p<0.01$).

4.7. Serum Asit Fosfataz Seviyeleri:

Çalışmamızda serum asit fosfataz düzeyleri kontrol grubunda birbirlerine yakın artma ve azalmalar gösterirken, bu artış ve azalmalar deney grubunda daha belirgindi. İmplant uygulanma sırasında serum asit fosfataz düzeyi kontrol grubunda çok fazla değişmezken deney grubunda en yüksek seviyede gözlemlendi. İstatistiksel olarak ortalama±standart serum asit fosfataz düzeyleri deney grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (16.96 ± 2.82 ; 12.23 ± 0.74 ; $p<0.01$).

Tablo 12. Deney ve Kontrol grubu biyokimyasal markırlar

	ortalama±standart sapma	p- değeri
Kemik Alkalen Fosfataz (ug/L) Kontrol Grubu	13.70±1.12	<0.01
Kemik Alkalen Fosfataz (ug/L) Deney Grubu	11.35±1.37	
Serum Asit Fosfataz (U/L) Kontrol Grubu	12.23±0.74	<0.01
Serum Asit Fosfataz (U/L) Deney Grubu	16.96±2.82	
Serum Alkalen Fosfaz (U/L) Kontrol Grubu	447.2±27.58	<0.01
Serum Alkalen Fosfataz (U/L) Deney Grubu	324.8±30.15	

5. TARTIŞMA:

Günümüzde dental implantların başarı oranları oldukça yüksek olarak bildirilse de implant etrafında bağ dokusundaki ataşman eksikliğine bağlı sorunlar implant başarısızlıklarının temel sorunlarından biridir (Çomut ve ark., 2001).

Osseointegrasyon mekanizmasının tanımlanması dental implantlarda önemli bir gelişme sağlamıştır. Dental implantlarda başarısızlığın en belirgin semptomu periimplant destek dokusunun kaybı ile sonuçlanan periimplantitistir (Ingman ve ark.,1994; Teronen ve ark, 1997; Van Der Zee ve ark, 1997; Klinger ve ark, 1998).

Günümüzde osseointegrasyonu çeşitli nedenlerle sekteye uğradığı yönünde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda biyolojik olarak implantların osseointegrasyonları, kemik-implant temas yüzdeleri ve bu temas yüzdelere bağ dokusunun etkisi, suprakrestal liflerin fibrooryantasyonunun implant çevresindeki rolü, implantın rijit fiksasyonuna fibroblastik aktivitenin etkisi ve kollajen doku deviniminin osseointegrasyona etkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır (Moon ve ark., 1999; Çomut ve ark., 2001; Abrahamsson ve ark., 2002).

Intramembranöz kemikleşmede ve kemik yara yeri iyileşmesinde implant cerrahisi uygulanan olgularda implant yuvasında ve kemik içinde kollajen yapının düzenlenmesi önemlidir. Yara yeri iyileşmesi sırasında kollajen matrikste osteoklastik faaliyet sonucu kollajen yıkımı beklenir. Intramembranöz iyileşmede esas görev alan bağ dokusunda çeşitli hücreler ve hücreler arası boşluğu dolduran ekstrasellüler matriks mevcuttur. Ekstrasellüler matriksin (ECM) yapısında ise en başta kollajenler yer alırlar (Cole ve Eastoe, 1998). ECM yapısında kollajen, elastin, fibronektin, integrinler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar (GAG) bulunmaktadır. Günümüzde organik matriksin patolojik yıkımında aktive olan matriks metalloproteinazlar ile bunların endojenöz inhibitörleri arasındaki dengesizliğin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Gingival proteoglikanlar iltihaplanmadan etkilenirler ancak bu etki kollajenlere oranla çok azdır (Bartold ve Narayanan, 1998).

Kemik iyileşmesinde esas rol alan mezenkim hücreleri fibroblastlara farklılaşarak kollajen oluşturmak üzere yapısal dönüşüme sahip olurlar. Bu yapısal dönüşümün ana karakteri iyi bilinmektedir ki, yüzeyde demet ve küme olarak kollajen yığılımına neden olmak ve kollajen fibrilleri meydana getirmektir. Fibroblastlar kollajen sentezi sırasında hem sitoplazmik uzantılar hem de dezmozomal ataşmanlar oluşturur. Bu sadece fibril oryantasyonu için gerekli değil aynı zamanda osteoit doku ve kemik matriksi içinde gerekli olan ana madde için kullanılır. Osteoit doku aynı zamanda proteoglikanlar içerir ve bu bölgede esas yapı kollajenlerin polimerizasyonu ve kollajen fibrillerin oluşumu için de geçerlidir. Bütün bu mekanizmalar ossifikasyon arttıkça daha fazla mezenkim hücresi osteoblasta farklılaşır (dolayısı ile) kollajen ve ana madde daha fazla oluşur. Mineralizasyon arttıkça kemikteki büyüme hızı da dinamik olarak devam eder (Rensburg ve Jansen, 1995).

Yapılan literatür incelemesinde kollajenin çapraz bağlantısının engellendiği bir intramembranöz yara yeri iyileşmesi modelinde implantların osseointegrasyonunda ne gibi değişiklikler oluşabileceğine dair bir çalışma bulunmamıştır.

Straub ve arkadaşlarının yaptıkları bir vaka çalışmasında bir bağ dokusu hastalığı olan marfan sendromuyla şiddetli periodontitis arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda bağ dokusu anormalliklerinin periodontal dokulardaki enflamatuvar yıkımı artırmada rol oynayabileceği düşünülmüştür (Straub ve ark., 2002). Moura ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bu hastalarda kemik mineral yoğunluğunun düşük olduğu ve belirgin osteopeniye sahip olduğu gözlenmiştir (Moura ve ark., 2006).

Marfan sendromunun klinik belirtileri lathyrisme benzemektedir. Marfan sendromunda kollajen çapraz bağlantısında bozukluk gözlenmektedir (Urtto ve Lichtenstein, 1976). Yapılan literatür incelemelerinde marfan sendromuna ait bir hastada dental implant uygulanmasına dair bir çalışma saptanmamıştır. Marfan sendromu haricinde Paget, Ehler Danlos, Osteogenesis Imperfectada da periodonsium ve diş etrafındaki bağ dokusunda değişiklikler gözlenmektedir.

Bağ doku matriksi ve içerisindeki hücreleri etkileyen herhangi bir olay periodonsiyumu oluşturan dokular üzerinde de belirgin etki gösterebilir. Gilkozaminoglikan metabolizmasını etkileyen mukopolisakkaridoz, mannoz içeren glikoprotein metabolizmasını etkileyen mannosidosis, kollajen sentezini etkileyen Ehler-Danlos sendromu periodontal defektlerle ilişkili olabilmektedir. Bu doku cevaplarının matriks sentezi bozukluğuyla ne kadar ilişkili olduğu tam olarak tayin edilmese de periodontal dokuların bağ doku matriksindeki bir defekt varlığı mikrobiyel temelli enflamasyona karşı direnç bozukluğu ve enflamatuar medyatörlerce yönetilen hasarın tamirinde belirgin hatalara yol açarak dokunun yıkımına neden olabilmektedir (Aldred ve Bartold, 1998).

Deneysel lathyrisim bağ dokusunun osseointegrasyona etkisini anlamada yardımcı olabilir. Bu nedenle çalışmamız bağ doku hastalığı olan bireylerde implant uygulaması sonrası oluşabilecek sorunların saptamasına ve risk grubu bireylerin değerlendirilmesine ışık tutabilir.

Biz de çalışmamızda kemik implant yüzey indeksine bağ dokusunun etkisini inceleyebilmek amacıyla bugüne kadar hiç kullanılmamış bir deney modeli olan lathyritic köpekte osseointegrasyonun kemik implant yüzey indeksiyle değerlendirilmesini ve bağ dokusunun osseointegrasyona etkisinin incelenmesini planladık.

Lathyritic ajan olarak, literatürde en çok kullanılan Beta- Aminopropionitril (β -APN) çeşitli çalışmalarda ki özellikle rat çalışmalarda gerek deneysel periodontitis modeli gerekse fibroblastik ve osteoblastik aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda lathyritic etkinin başlama süresi hakkında kesin bir süreye rastlanılmadı. Literatürde lathyritic etkinin deney hayvanları ve insanlarda 2 hafta ile 3 ay arasında görüldüğünü bildiren klinik ve deneysel çalışmalar vardır (Berkovitz ve ark., 1972; Shore ve ark., 1984; Nollie ve ark., 1996; Keleş ve ark., 2005; Sigler ve ark., 2007).

Sigler ve arkadaşlarının lathyrismle ilgili yaptıkları derlemede *lathyrus sativus* bitkisinden elde edilen un ile yapılan ekmeklerin insanlar tarafından 3 ay boyunca tüketilmesi sonucu lathyrism klinik tablosunun gözlemlendiği bildirilmiştir (Sigler ve ark. 2007). Bu hastalarda hipertonic paraziler, yürüme güçsüzlükleri, kas krampları, kilo kaybı, geriye dönüşü olmayan spastik paraliziler, solunum yetmezliğiyle ölüm gözlenmiştir. Keleş ve arkadaşları Wistar ratlarda yaptıkları çalışmada 40 gün süreyle 5 mg β -APN/ 0.4ml hacim/ 100gr vücut ağırlığı dozunda uygulayarak deneysel lathyrism modeli oluşturmuşlardır (Keleş ve ark., 2005) Nollie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 2 hafta 0.25%'lik β -APN ile beslenmiş ratlarda kontrol grubu ratlarına göre mandibular keser dişler etrafındaki kollajen fibrillerde organizasyon bozukluğu gözlenmiştir (Nollie ve ark., 1996).

Çalışmamızda insan modeline yakın deney hayvanı olan köpeklerde lathyrific ajan verildikten sonra implant uygulanması yapılmıştır. Deney köpeğine beta-aminopropionitrile günlük 5mg β - APN/ 0.4ml hacim/ 100g vücut ağırlığı dozunda deney aşaması boyunca 10 ay süre ile uygulandı. Lathyrific etkinin klinik bulguları olan halsizlik, iştahsızlık, hareketlerde azalma gibi klinik semptomların yanında kemik alkalin fosfat düzeyinin azalması gibi laboratuvar bulguların belirginleştiği 19. haftada diş çekimleri, 3.ayda implant uygulanmaları ve 3 aylık iyileşmeyi takiben sakrifikasyon yapılarak doku örnekleri alındı. Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalarda lathyrism oluşma süresindeki farklılıkların çalışmalarda kullanılan deney hayvanlarının türü, ağırlığı, yaşı ve kullanılan lathyrific ajanın türü ve dozuyla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Diğer taraftan deneysel çalışmalarda lathyrigenler kollajen çapraz bağlantısını inhibe eden ajanlar olarak bilinmektedir. Lathyrigenler kollajen peptid zincirinde lizil ya da hidrosilizin aldehyt grubuna dönüşmesini katalize eden lizil oksidaz enzimini inhibe ettikleri gösterilmiştir (Narayanan ve ark., 1972; Tinker ve Rucker, 1985; Ohshima ve ark., 1989). Lathyrigenlerin ayrıca diş ve destek dokularını etkileyerek dişlerin oldukça kolay çekilebilir hale geldiği, aksiyel kuvvetlere karşı daha fazla mobilite gösterdiği ve periodontal ligamentin gerilme kuvvetinde azalma oluşturduğu gösterilmiştir (Berkovitz ve ark., 1972; Shore ve ark., 1984; Keleş ve ark., 2005).

Çalışmamızda implant yerleştirilmesinden sonraki 2 ve 3 aylık iyileşme dönemlerinde implant etrafındaki mukozada belirgin ödem, kızarıklık ve sondalama işlemine bağlı olarak kolayca kanayabilen kanama odakları gözlemlendi. Periodontal sondayla yapılan cep ölçümlerinde kontrol grubuna göre deney grubu köpeğinde gözle görülebilir bir artış saptandı. Bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızda sondalama birer ay aralıklarla 2 kez tekrarlandı. Deney grubu köpeğinde implant yerleştirildikten sonraki 3. ayda bulunan sondalama derinliği 2. aydaki sondalama derinliğinden istatistiksel olarak daha fazla görüldü ($p<0,05$). Çalışmanın bu bölümü literatürde ilk olup lathyritic ajanların implant etrafındaki kollajen fibrillerin bağlantısını etkileyerek implant etrafı yumuşak dokunun fonksiyonunun bozulmasına ve periodontal sondun daha apikale ilerlemesine sebep olduğunu düşündürmektedir.

Schou ve arkadaşlarının maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada, sağlıklı periimplant mukozasında klinik sondalama derinliklerinin 0,5-2 mm arasında değiştiğini, implant etrafında şiddetli mukozitis olgularında sondalamanın 1-4 mm arasında olduğunu periimplantitis durumunda ise sondalamanın 2-6 mm arasında değiştiğini gözlemişlerdir (Schou ve ark., 2002). Çalışmamızda kontrol grubu implantları etrafındaki sondalama cep derinliği $2\text{mm}\pm 0.553$ iken, deney grubu implantlarında ortalama cep derinlikleri 4.083 ± 0.350 ($p<0.05$) gözlemlendi. Çalışmamız Schou ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile paralellik göstermektedir.

Moon ve ark. (1999) ve Abrahamsson ve ark. (2002) titanyum implantlarla bağ dokusu ara bölgesini ışık ve transmisyon elektron mikroskopisi ile inceledikleri çalışmalarda implant yüzeyine fibroblastların hem paralel hem dikey oryantasyon gösterdiklerini gözleyerek, fibroblastlardan zengin bağ dokusunun implant etrafındaki koruyucu yumuşak doku bariyerinin oluşumu ve fonksiyon görmesinde önemli bir rol oluşturduğunu iddia etmişlerdir. Çalışmamızda uygulanan lathyritic ajan β -APN, fibroblastik aktiviteyi etkileyerek implant etrafındaki bağ dokusunun bozulmasına dolayısıyla cep derinliğinde artışa sebep olmuş olabilir. Çalışmamızın histolojik

incelenmesinde de deney grubu köpeğin implant etrafı bağ dokusu fibrillerinin kontrol köpeğine göre azalmış olarak bulunması bu hipotezimizi kuvvetlendirmektedir.

Bir implantta implant kemik bağlantısının mekanik özellikleri ve osseointegrasyonun derecesinin tayini daha çok histomorfometrik analiz ile değerlendirilmektedir (Johansson ve Albrektsson, 1991). Biz de çalışmamızda histomorfometrik değerlendirme olarak kemik implant birleşim oranı (% KİT) ve kemiğin yoğunluk oranını gösteren kemik hacmi (% KH) değerlerini kullandık.

Novaes ve arkadaşlarının periodontal hastalıklı bölgelerde immediat yerleştirilen implantlarda farklı implant yüzeylerinin osseointegrasyona etkisini inceledikleri köpek çalışmalarında, gruplar arası KİT yüzdelerinin % 52.7, 42.7 ve gruplar arası KH yüzdesinin % 66.6 ve 58.8 bulunmuş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Novaes ve ark., 2004). Başka bir çalışmada ise nikotinin osseointegrasyona etkisini gösteren tavşan çalışmasında kontrol ve deney grubu arasında deney grubuna yüksek doz ve kısa süreli nikotin uygulanmış olmasına karşın iki grup arasında KİT yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Balatsouka ve ark., 2005).

Çalışmamızdaki deney grubu implantlarının KİT yüzdeleri kontrol grubuna göre düşük gözlenmiştir ama bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Literatürde lathyritic köpeklerle yapılan benzeri bir çalışmaya rastlanılmadı. KİT yüzdelerinin istatistiksel olarak kontrol grubuyla farklılık göstermemesi çalışmamızın histopatolojik bulguları ile uyumludur.

Literatürde lathyritic ratlarda yapılan radyolojik çalışmalarda dişler etrafındaki alveolar kemiğin rezorpsiyonunun arttığı ve lamina duranın devamlılığının bozulduğu gösterilmiştir (Keleş ve ark. 2005).

Martin ve arkadaşlarının farklı yüzey uygulamalarına maruz kalan implantlar etrafında deneysel kronik periimplantitis oluşturdıkları, implant etrafının klinik ve

radyografik değerlendirildiği köpek çalışmasında deney aşaması boyunca radyografik kemik kaybının arttığını göstermişlerdir (Martin ve ark., 2005).

Çalışmamızda deney hayvanında implant etrafındaki kemik dokuda radyolojik olarak marjinal kemik yıkımı gözlenirken, kontrol hayvanında implant etrafındaki marjinal kemikte yıkım gözlenmemiştir.

Bazı araştırmacılar civciv embriyo kemiklerinde (Levene ve Gross, 1959), fare derisinde, fare aortasında (Mikkonen, 1960) lathyrismde kollajen formasyonunu etkilemediğini, ve lathyritic granülasyon dokusu içerisinde kollajen miktarının azalmadığını bildirmişlerdir. Bunun aksine bazı çalışmalarda da kollajenin azaldığı hatta hiç görülmediği bildirilmiştir (Selye ve ark.,1957; Kalliomaki ve ark., 1957; Hurley ve ark., 1959). Gross ve Levene'in erişkin olgun quinea domuzlarında β -APN uygulanmasının ne iskeletsel deformasyona ne nörolojik problemlere yol açtığını sadece deride doğal tuz solüsyonunda çözülebilen kollajen miktarında artış varlığını bildirmişlerdir (Gross ve Levene, 1959). Başka bir çalışmada da civciv embriyolarında dahi bazen deride çözülebilen kollajen miktarında artma gözlenirse de iskeletsel deformasyonun gözlenmediği bildirilmiştir (Levene ve Gross, 1959).

Biz de çalışmamızda deney grubundaki implantlardaki suprakrestal kollajen fibrillerini çok düşük yoğunlukta gözlendiğini veya hiç gzlenemediğini bulduk. Çalışmamızda cep epiteli inflamatuvar hücreler tarafından yoğun infiltrasyona uğramıştır. Subepitelyal bağ dokusu etrafında yağ hücrelerine benzeyen geniş ve yuvarlak yapılar gözlenmiştir. İmplant etrafı bağ dokusunda yoğun enflamatuvar infiltrasyonun mevcudiyeti gözlendi (şekil. 29, 27a, 26). Kontrol grubumuzda ise bu bulgular gözlenmedi (şekil 24, 24a, 25, 25a). Çalışmamızda deney grubu köpeğinde iskeletsel bir bozukluk gözlenmedi. Levene ve Gross'un çalışmasındaki gibi lathyrismde kollajenin mekanik özelliklerindeki değişimin kemikteki morfolojik değişimlere göre daha sık görüldüğünü düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki histopatolojik bulgularda implantların etrafındaki kemik tipi ve kemik gelişim dönemi kontrol ve deney grubunda birbirlerine benzerlik göstermekteydi.

Deney grubu tüm implantların krestal kemik bölgelerinde aktif kemik rezorpsiyonu ile karakterize kemik içi cepler mevcuttu. Özellikle sol mandibular bölge 3. İmplantta büyük miktarda kemik yıkımı mevcuttu. Bu gruptaki implantlardaki suprakrestal kollajen fibriller çok düşük yoğunlukta mevcut veya hiç gözlenmemekteydi. Cep epiteli inflamatuvar hücreler tarafından yoğun infiltrasyona uğramıştı. Subepitelyal bağ doku etrafında yağ hücrelerine benzeyen geniş ve yuvarlak yapılar gözlenmiştir. İmplant etrafı bağ dokusunda yoğun enflamatuvar infiltrasyonun mevcudiyeti belirgin bulunmuştur (Şekil. 29, 27a, 26). Kontrol grubunda ise enflamatuvar infiltrasyona rastlanılmamıştır (Şekil 24, 24a, 25, 25a).

Lathyritic ratlarda yapılan çalışmalarda iltihabi hücre infiltrasyonu, alveolar kemiğin rezorpsiyonu ve peridontal ligamentte organizasyon bozukluğu bildirilmiştir (Keleş ve ark. 2005). Ancak bu deney hayvanlarında implant uygulanması ile ilgili çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda da kontrol ve deney grubu hayvanların periodontal ligament aralığı ve fibril oryantasyonunda bir fark gözlenmedi. Periodontal ligamentte kan damar ağı ve hücre tiplerinde belirgin bir farkın olmadığı, tüm örneklerde yapışık dişeti miktarı ve kalitesinin iyi olduğu ve incelenen örneklerde herhangi bir enflamatuvar infiltrasyon olmadığı gözlendi (Şekil 31, 32). Bunun nedeni membranöz kemikleşmede diş ile implant etrafında kemikleşme çok sayıda odaktan köken alabilir. Burada özellikle birbirine bağlantı gösteren trabeküler yapı düzensiz kemik çıkıntıları, kemik yüzeyinden (özellikle spongios kemikten) menşey alan yapılar çok hızlı şekilde kendilerini yeniler oysa, çekim bölgesinde bulunan ve granülasyon dokusuyla dolan kortikal kemikte dış yüzey bir membranla kaplıdır. Dış fibröz dokuya rağmen mezenkimal öncüller ve osteoprogenitör hücreler yetersizdir. Periostun iç yüzeyi sürekli yeni osteoblast yapısına ve süre gelen farklılaşmaya açıkken kemik yüzeyinde gerek dikey büyüme gerekse yeni osteoid doku ve matriks yığılını yavaştır. İç spongios kemik mevcut olduğu müddetçe trabekül yapılar boyut olarak büyümez tam tersine bağ dokusu ve kemik iliği ile endoosteumun parçası haline gelirler. İnamembranöz kemikleşmede içeri taraf yoğun spongios kemik ile dolarken yüzey daha çok periost orjinli kompakt kemikle karakterizedir ve rezorpsiyona daha açıktır (Rensburg ve Jansen., 1995). Bunun da ötesinde osteoblastik faaliyette temel mekanizmalardan biri de fonksiyonel oklüzyondur. Dolayısıyla lathyrisme rağmen

yıkımının az veya hiç görülmemesi kemik yapımında oklüzyonun önemini düşündürmektedir.

Literatürlerde yapılan diğer çalışmalarda lathyritic ajan uygulanan ratların periodontal ligamentinde az kollajen içeren veya içerisinde hiç kollajen olmayan hyalinize olmuş alanlar gözlemiştirler (Sciaky ve Ungar, 1961). Krilos ve arkadaşlarının yaptıkları rat çalışmasında mandibular molar dişlerin periodontal ligamentlerinde lathyrogenlere bağlı herhangi bir lezyona rastlanmadığı bildirilmiştir. Bu durum, oklüzyonun lathyritic ajanın periodontal ligament üzerindeki etkisini değiştirdiğini düşündürmüştür. Fakat bu da Sciaky ve Ungar' in lathyrogenlerin kesici dişlerde molarlara göre neden daha fazla etkilendiğini açıklayamamaktadır (Sciaky ve Ungar, 1961; Krilos ve ark., 1965). İmplant uygulanması olmayan bu çalışmalar da bizim çalışmalarımıza benzerlik göstermektedir.

Histolojik görüntülerden ölçülen peri-implant mukoza genişliği deney grubu implantlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). Bu durum çalışmamızdaki histolojik görüntüler ve cep derinlikleri ile uyumluydu. Abrahamsson ve arkadaşlarının farklı yüzey özelliklerine maruz kalan titanyum implantlardaki mukozal bağlantılarının incelendiği deneysel köpek çalışmasında peri-implant mukoza genişliği ölçümleri arasında fark olmadığı bildirilmiştir (Abrahamsson ve ark., 2002).

Paratroidektomili ratlarda aminoacetonitrile'in serum kalsiyum, fosfat ve alkalin fosfataz üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada % 0,1'lik aminoacetonitrile'in 14 günlük kullanımı sonrası serum Ca seviyesinde kontrol grubuna göre düşüş; serum alkalin fosfataz seviyesinde ise kontrol grubuna göre bir yükselme gözlenmiştir (Kemmer, 1976). Keleş ve arkadaşları lathyritic ratlarda serum alkalin fosfataz seviyelerinin kontrol grubu ratlarına göre daha düşük seviyede olduğunu bildirmişlerdir (Keleş ve ark., 2005).

Bu değişikliğin sebebi kemik devinim hızı yüksek olan bir dokudur. Yapım ve yıkım işleri bir arada yürütülür. Osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin durumuna göre

serum alkalen fosfataz, kemik spesifik alkalen fosfataz ve serum asit fosfataz düzeylerinde değişiklikler olabileceği gibi verilen ajanın miktarı, süresi, deney hayvanının ağırlığı, ajanın etkisi, kemik dokunun verdiği yanıt gibi çeşitli faktörlerin bu farklılığa neden olabileceği inancındayız.

Çalışmamızda serum alkalen fosfataz, kemik spesifik alkalen fosfataz, serum asit fosfataz düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli farklılıklar göstermiştir. Serum ve kemik spesifik alkalen fosfataz değerleri kontrol grubuna göre düşük, serum asit fosfataz değerleri ise kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Kemik yıkım ve yapım mekanizmalarının değerlendirildiği deneysel çalışmalarda yaklaşık 30 yıldır dişeti oluğu sıvısında alkalen fosfataz değerleri kabul görmektedir. İmplant uygulanmış lathyritic köpeklerde diş ve diş etrafı bağ dokusu histopatolojik bulguların yanı sıra serum ve kemik alkalen fosfataz ve serum asit fosfataz düzeylerinin kemik metabolizma çalışmalarında önemli bir yerinin olduğunu düşünmekteyiz.

Yara yeri iyileşmesinde en temel başlangıç mekanizmalarından birisi ve erken iyileşmeyi etkileyen faktör trombosit faaliyet ve oluşan pıhtının alttaki granülasyon dokusuyla ve ana maddeyle yer değiştirmesine dayanır. Prostaglandinler trombositlerin bir araya gelmesini aktive ederler. Kollajen ise doku ve damar cidarlarından açığa çıkarak trombositler için kemotaktik etki gösterirler. Araşidonik asitten siklooksijenaz ile prostogladin H (PGH_2) oluşur. PGH_2 'den prostosiklin sentetaz ile prostosiklin (PGI_2), Tromboksen sentetaz ile tromboksen (Txb) oluşur. Lizil oksidaz enziminin inhibe edilmesi kollajendeki çapraz bağlantıları etkileyerek kollajen yapısını bozar dolayısıyla yaralanma bölgesindeki trombosit agregasyonu etkilenebilir.

Tromboksen (TXA_2) trombositlerin agregasyonuna yardım eder. Trombositler içerisindeki siklik adenzin mono fosfat (cAMP) seviyelerini baskırlar ve kan damarları etrafında konumlanarak vazokonstrüksiyonda rol alırlar. Tromboksen trombositler içerisinde üretilirken prostosiklin kan damar çepherinden salgılanmaktadır. Tromboksen ve prostosiklin bir arada dengeli bir kontrol mekanizması oluşturmaktadır (Cole ve Eastoe, 1998).

Lawrence ve Bensusan tarafından yapılan invitro çalışmada kollajen yapısının trombositler üzerindeki rolü incelenmiştir ve kollajen yapısının trombositlerin kollajeni tanınmasında önemli bir rol üstlendiğini göstermişlerdir.

Trombositler kollajen yapı ile karşılaştıklarında hem in vivo hem in vitro ortamda kollajene yapışmakta ve adenzin difosfat (ADP) ve Ca^{++} gibi spesifik bileşenlerini ortama salgılamaktadırlar. ADP ve Ca^{++} trombositlerin bir araya gelip trombosit agregasyonunu sağlamaları için gereklidir. Trombositlerin kollajeni tanınmasında kollajenin hangi bölümlerinin etkili olduğu konusunda yapılan incelemeler kollajenin polar grupları ve hidroksilizin ile ilişkili karbonhidrat grupların trombositlerin kollajeni tanınmalarında gerekli olduğunu göstermiştir (Lawrence ve Bensusan, 1974). Bütün bu mekanizmalardan yola çıkarak söylenebilir ki kollajen yapıdaki bozukluk ve/veya kollajen deviniminin engellenmesi dolaylı yollardan ve direkt olarak osseointegrasyon üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Olumlu yönden düşünürsek kollajen yapının indüklenmesi osseointegrasyona katkı verecektir inancındayız dolayısıyla bir ilk olarak ve pilot çalışma olarak değerlendirilebilecek bu çalışmamızda hipotetik olarak bugüne kadar hiç değinilmediği üzere bağ dokusunun fonksiyonel ankilozdaki yeri ve önemi gerek pıhtı mekanizmasını etkileyen faktörler, gerek farklı kollajen tiplerinin etkilenmesi gerekse kollajen yapının implant etrafındaki fibriller oryantasyona katkısı ve kemik implant yüzey ilişkisinin bağ dokusu etkisi altında detaylı olarak inceleneceği yeni çalışmalara öncülük edeceği inancındayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Lathyratic köpekte, periodontal sondayla yapılan cep ölçümlerinde; implantlar etrafında gözle görülebilir bir artış gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak kontrol grubuna göre oldukça önemliydi.
- 2- Deney hayvanında, implant etrafındaki kemik dokuda, radyolojik olarak marjinal kemik yıkımı belirgin olarak izlenirken, kontrol hayvanında implant etrafındaki marjinal kemikte yıkım gözlemlenmedi.
- 3- Deney hayvanında implant etrafında KİT yüzdeleri kontrol grubuna göre düşük gözlemlenmiştir. Ama bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.
- 4- Histopatolojik bulgularda; implantların etrafındaki kemik tipi ve kemik gelişim dönemi kontrol ve deney grubunda birbirlerine benzerlik göstermekteydi. Deney grubu tüm implantların krestal kemik bölgelerinde aktif kemik rezorpsiyonu ile karakterize kemik içi cepler mevcuttu. Özellikle sol alt çene 3. İmplantta büyük miktarda kemik yıkımı mevcuttu. Bu gruptaki implantlardaki suprakrestal kollajen fibriller çok düşük yoğunlukta idi.
- 5- Deney grubu implantlarda cep epiteli iltihabi hücreler tarafından yoğun infiltrasyona uğramıştır. İmplant etrafı bağ dokuda yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu gözlemlendi.
- 6- Kontrol ve deney grubu arasında implantların osseointegrasyonunda bir sorun gözlemlenmedi. Ancak deney grubunda suprakrestal bölgede implantlar etrafındaki gap inflamatuvar reaksiyona sebep olmaktadır.
- 7- Periodonsiumda histopatolojik olarak deney ve kontrol grubunda anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi.
- 8- Deney grubunda implant etrafındaki mukoza genişliğinde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde artış gözlemlendi.
- 9- Serum alkalen fosfataz ve kemik alkalen fosfataz düzeyleri deney grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük, serum asit fosfataz düzeyi ise yüksek bulundu.

10-Histolojik incelemelerde osseointegrasyon derecesi ve tipinde bir fark gözlenmediğinden lathyrismin kemik formasyon olayına etkili olmadığını düşünmekteyiz. Ancak test ve kontrol grubu implantları etrafındaki suprakrestal kollajen fibril ağı tipi arasında büyük bir fark görülmektedir. Bu sonuç lathyrogenin, bağ doku fibrillerinin oluşumunu baskılayarak mukozal bağ doku iyileşmesini etkilediğini düşündürmektedir.

Pilot çalışma olarak değerlendirilebilecek bu çalışmamızda hipotetik olarak bugüne kadar hiç değinilmediği üzere bağ dokusunun fonksiyonel ankilozdaki yeri ve önemi gerek pıhtı mekanizmasını etkileyen faktörler, gerek farklı kollajen tiplerinin etkilenmesi ve gerekse kollajen yapının implant etrafındaki fibriller oryantasyona katkısı ve kemik implant yüzey ilişkisinin bağ dokusu etkisi altında detaylı olarak inceleneceği yeni çalışmalara öncülük edeceği inancındayız.

7. KAYNAKLAR

- Abrahamsson, I., Zitzmann, N.U., Berglundh, T., Linder, E., Wennerberg, A. & Lindhe, J. (2002). The mucosal attachment to titanium implants with different surface characteristics: an experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology*, **29**: 448–455.
- Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington, P., Eriksson, A.R. (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **1**:11-25.
- Aldred, M.J., Bartold, P.M. (1998) Genetic disorders of the gingiva and periodontium. *Periodontology 2000*, **18**, 7-20.
- Allen, L.C.V., Allen, M.J., Breur, G.J., Hoffmann W.E., Richardson, D.C. (2000) A comparison of two techniques for the determination of serum bone-specific alkaline phosphatase activity in dogs. *Research in Veterinary Science*, **68**, 231–235
- Alpar, B., Leyhausen, G., Sapotnick, A., Gunay, H., Geurtsen, W. (1998). Nicotine-induced alterations in human primary periodontal ligament and gingiva fibroblast cultures. *Clinical Oral Investigations*, **2**:40-46.
- Anan, H., Akamine, A., Hara, Y., Maeda, K., Hashiguchi, I., Aono, M. (1991). A histochemical study of bone remodelling during experimental apical periodontitis in rats. *Journal of Endodontics*, **17(7)**, 332-337.
- Annual Industry Report (2000). *Implant Dentistry*, **9**:192-194.
- Armitage, G.C. (1996). *Periodontal diseases: Diagnosis*. *Annals of Periodontology*, **1**, 37-215.
- Aspenberg, P., Anttila, A., Konttinen, Y.T., Lappalainen, R., Goodman, S.B., Nordsletten, L., Santavirta, S. (1996). Benign response to particles of diamond and SiC: bone chamber studies of new joint replacement coating materials in rabbits. *Biomaterials*, **17**:807-812.
- Atsawosuna, P., Mochida, Y., Parisuthiman, D., Yamauchi, M. (2005). Expression of lysyl oxidase isoforms in MC3T3-E1 osteoblastic cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **327**: 1042-1046.
- Babbush, C.A., Shimura, M. (1993). Five-year statistical and clinical observations with the IMZ two-stage osteointegrated implant system. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **8**:245-253.
- Baden, E., Bouissou, H., Hackensack, N.J., Toulouse. (1983). The effect of chronic beta-aminopropionitrile intoxication on the rat periodontium of the rat. A

light microscopic and histochemical study with review of the literature. *Oral Surgery*, 55(1), 34-46.

- Bagambisa, F.B., Kappert, H.F., Schilli, W. (1994). Cellular and molecular biological events at the implant interface. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*, **22**:12-17.
- Balatsouka D, Gotfredsen K, Lindh CH, Berglundh T. (2005). The impact of nicotine on osseointegration. An experimental study in the femur and tibia of rabbits. *Clinical Oral Implants Research*, **16**(4):389-95.
- Barber, H.D., Seckinger, R.J., Silverstein, K., Abughazaleh, K. (1996). Comparison of soft tissue healing and osseointegration of IMZ implants placed in one-stage and two-stage techniques: a pilot study. *Implant Dentistry*, **5**:11-14.
- Barrow, M.V., Simpson, C.F., Miller, E.J. (1974). Lathyrism: A review. *The Quarterly Review of Biology*, 49(2), 101-128.
- Bartold, P.M., Narayanan, A.S. (1998). *Biology of the periodontal connective tissues*, Quintessence Publishing Co, Inc Illinois, USA.
- Bartold, P.M., Walsh, L.J., Narayanan, A.S. Molecular and Cell Biology of the Gingiva (2000) *Periodontology 2000*, **24**; 28-55.
- Batge, B., Diebold, J., Stein, H., Bodo, M., Muller, P.K. (1992). Compositional analysis of the collagenous bone matrix. A study on adult normal and osteopenic bone tissue. *European Journal of Clinical Investigations*, **22**:805-812.
- Becker, W., Hujoel, P.P., Becker, B.E., Willingham, H. (2000). Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *Journal of Periodontology*, **71**:625-631.
- Berkovitz, B.K.B., Migdalski, A., Solomon, M. (1972). The effect of the lathyritic agent aminoacetonitrile on the unimpeded eruption rate in normal and root-resected rat lower incisors. *Archives of Oral Biology*, 17, 1755-1763.
- Binder, T.A., Goodson, J.M., Socransky, S.S. (1987). Gingival flood levels of acid and alkaline phosphatase. *Journal of Periodontal Research*, **22**, 14-19. *Biochemical Journal*, 15;160(2):243-6.
- Binger, T., Rucker, M., Spitzer, W.J. (2006). Dentofacial rehabilitation by osteodistraction, augmentation and implantation despite osteogenesis imperfecta. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery* **35**: 559–562.
- Birkedal-Hansen, H. (1993) Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, **64**: 474- 484.

- Birkedal-Hansen, H., Butler, W.T., Taylor, R.E. (1977). Proteins of the periodontium. Characterization of the insoluble collagens of bovine dental cementum. *Calcified Tissue Research*, **23**: 39-44.
- Blair, H.C. (1998). How the osteoclast degrades bone. *BioEssays*, **20**:837-846.
- Brocard, D., Barthet, P., Baysse, E., Duffort, J.F., Eller, P., Justumus, P., Marin, P., Oscaby, F., Simonet, T., Benqué, E., Brunel, G. (2000). A multicenter report on 1,022 consecutively placed ITI implants: a 7-year longitudinal study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **15**: 691-700.
- Buchs, A.U., Hahn, J., Vassos, D.M. (1996). Efficacy of threaded hydroxyapatite-coated implants placed in the posterior mandible in support of fixed prostheses. *Implant Dentistry*, **5**:106-110.
- Bull, H., Murray, P.G., Thomas, D., Fraser, A.M., Nelson, P.N. (2002). Acid Phosphatases. *Clinical Pathology*, **55**, 65-72.
- Burtis, C.A., Ashwood, E.R. (1994). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, **2nd Ed.**, Saunders Company, London.
- Buser, D., Ingimarsson, S., Dula, K., Lussi, A., Hirt, H.P., Belser, U.C. (2002). Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: a 5-year prospective study in partially edentulous patients. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, **22**: 109-117.
- Buser, D., Mericske-Stern, R., Bernard, J.P., Behneke, A., Behneke, N., Hirt, H.P., Belser, U.C., Lang, N.P. (1997). Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clinical Oral Implants Research*, **8**: 161-172.
- Buser, D., Weber, H.P., Donath, K., Fiorellini, J.P., Paquette, D.W., Williams, R.C. (1992) Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs. *Journal of Periodontology*, **63**; 226-235.
- Butler, W.T., Birkedal-Hansen, H., Beegle, W.F., Taylor, R.E., Chung E (1975). Proteins of the periodontium. Identification of collagens with the [alpha1(I)]₂alpha₂ and [alpha1(III)]₃ structures in bovine periodontal ligament. *Journal of Biological Chemistry*, **250**: 8907-8912.
- Butterfield, K.J., Dagenais, M., Clokie, C. (1997). Linear tomography's clinical accuracy and validity for presurgical dental implant analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics*, **84**:203-209.
- Callan, D.P., Hahn, J., Hebel, K., Kwong-Hing, A., Smiler, D., Vassos, D.M., *et al.* (2000). Retrospective multicenter study of an anodized, tapered, diminishing thread implant: success rate at exposure. *Implant Dentistry*, **9**:329-336.

- Canalis, E., Delany, A.M. (2002). Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **966**:73-81.
- Cawson, R.A., Odell, E.W. (1998). *Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. Churchill Livingstone Publishing, 6th Ed. Toronto.
- Chiba, M., Ohkawa, S. (1980). Measurement of the tensile strength of the periodontium in the rat mandibular first molar. *Archives of Oral Biology*, **25**, 569-572.
- Cho, M., Garant, P.R. (1984). The effect of beta-aminopropionitrile on the periodontal ligament. I. Ultrastructure of fibroblast and matrix. *Journal of Periodontal Research*, **19**, 247-260.
- Choi, B.H. (2000). Periodontal ligament formation around titanium implants using cultured periodontal ligament cells: a pilot study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **15**:193-196.
- Clapp, C., Wheeler, J.C., Martof, A.B., Levine, P.A. (1996). Oral squamous cell carcinoma in association with dental osseointegrated implants. An unusual occurrence. *Archives of Otolaryngology- Head and Neck Surgery*, **122**:1402-1403.
- Cole, A.S., Eastoe, J.E. (1998). *Biochemistry and Oral Biology* Second Edition Wright.
- Cooper, D. Connective Tissue: Part II – Histology. www.sacs.ucsf.edu/home/cooper/Anat118/ConnTiss/conntiss2.htm .
- Craig, R.G., LeGeros, R.Z. (1999). Early events associated with periodontal connective tissue attachment formation on titanium and hydroxyapatite surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research*, **47**:585-594.
- Crubezy, E., Murail, P., Girard, L., Bernadou, J.P. (1998). False teeth of the Roman world. *Nature*, **391**:29.
- Çomut, A., Weber, H.P., Shortkroff, S., Cui, F., Spector, M. (2001) Connective tissue orientation around dental implants in a canine model. *Clinical Oral Implants Research*, **12**, 433-440.
- Delaisse, J.M., Vaes, G. (1992). In *Biology and Physiology of the Osteoclast*. eds. Rifkin BR, Gay CV; CRC Press, Boca Raton, FL; 289-314.
- Dental Implants: Benefit and Risk. NIH Consensus Statement (1978). **1**:13-19. http://consensus.nih.gov/cons/003/003_statement.htm.
- Dental implants. NIH Consensus Statement online (1988). **7**: 1-22. http://consensus.nih.gov/cons/069/069_statement.htm.

- Di Cesare, P.E., Nimni, M.E., Yazdi, M., Cheung, D.T. (1994). Effects of Lathyritic Drugs and Lathyritic Demineralized Bone Matrix on Induced and Sustained Osteogenesis. *Journal of Orthopaedic Research*, **12**, 395-402.
- Ding, Y., Haapasalo, M., Kerosuo, E., Lounatmaa, K., Kotiranta, A., Sorsa, T. (1997). Release and activation of human neutrophil matrix metallo- and serine proteinases during phagocytosis of *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola*. *Journal of Clinical Periodontology*, **24**:237-248.
- Ding, Y., Uitto, V.J., Haapasalo, M., Lounatmaa, K., Konttinen, Y.T., Salo, T., Grenier, D., Sorsa, T. (1996). Membrane components of *Treponema denticola* trigger proteinase release from human polymorphonuclear leukocytes. *Journal of Dental Research*, **75**:1986-1993.
- Dowell, S., Oates, T.W., Robinson, M. (2007). Implant success in people with type 2 diabetes mellitus with varying glycemic control: a pilot study. *The Journal of American Dental Association*, Mar;138(3):355-61; quiz 397-8.
- Drake, F.H., Dodds, R.A., James, I.E., Connor, J.R., Debouck, C., Richardson, S, Lee-Rykaczewski, E., Coleman, L., Rieman, D., Barthlow, R., Hastings, G., Gowen, M. (1996). Cathepsin K, but not cathepsins B, L, or S, is abundantly expressed in human osteoclasts. *Journal of Biological Chemistry*, **271**:12511-12516.
- Dula, K., Mini, R., van der Stelt, P.F., Buser, D. (2001). The radiographic assessment of implant patients: decision-making criteria. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **16**:80-89.
- Duyck, J., Naert, I. (1998). Failure of oral implants: aetiology, symptoms and influencing factors. *Clinical Oral Investigations*, **2**:102-114.
- Eder, A., Watzek, G. (1999). Treatment of a patient with severe osteoporosis and chronic polyarthritis with fixed implant-supported prosthesis: a case report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **14**:587-590.
- Edgerton, M., Levine, M.J. (1993). Biocompatibility: its future in prosthodontic research. *Journal of Prosthetic Dentistry*, **69**:406-415.
- el Askary, A.S, Meffert, R.M., Griffin, T. (1999). Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dentistry*, **8**:173-185.
- Engel, E., Gomez-Roman, G., Axmann-Krcmar, D. (2001). Effect of occlusal wear on bone loss and Periotest value of dental implants. *International Journal of Prosthodontics*, **14**:444-450.

- Engquist, B., Bergendal, T., Kallus, T., Linden, U. (1988). A retrospective multicenter evaluation of osseointegrated implants supporting overdentures. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **3**:129-134.
- Esposito, M., Hirsch, J.M., Lekholm, U., Thomsen, P. (1998a). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *European Journal of Oral Sciences*, **106**:527-551.
- Esposito, M., Hirsch, J.M., Lekholm, U., Thomsen, P. (1998b) Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *European Journal of Oral Sciences*, **106**:721-764.
- Etter, T.H., Hahanson, I., Lang, N.P., Trejo, P.M., Caffesse, R.G. (2002). Healing after standardized clinical probing of the peri implant soft tissue seal: a histomorphometric study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*, Dec;13(6),571-80.
- Everts, V., Delaisse, J.M., Korper, W., Niehof, A., Vaes, G., Beertsen, W. (1992). Degradation of collagen in the bone-resorbing compartment underlying the osteoclast involves both cysteine-proteinases and matrix metalloproteinases. *Journal of Cellular Physiology*, **150**:221-231.
- Eyre, D.R., Paz, M.A., Gallop, P.M. (1984) Cross-linking in collagen and elastin. *Annual Review of Biochemistry*, **53**: 717-748.
- Franz, J.T. The results of total hip replacement. (2007). (<http://www.me.utexas.edu/~uer/hips/index.html>).
- Freeman, E. (1994). Periodontium. in *Oral Histology: Development, Structure, and Function*. Richard A. Ten Cate, Publisher: Mosby, 276.
- Friedlaender, G.E., Tross, R.B., Doganis, A.C., Kirkwood, J.M., Baron, R. (1984). Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **66**:602-607.
- Gartner, P.L., Hiatt, J.L. (1997). *Color Textbook of Histology*. W.B. Saunders Co, 114-130.
- Gassner, R., Vasquez Garcia, J., Leja, W., Stainer, M. (2000). Traumatic dental injuries and Alpine skiing. *Endod Dent Traumatol*, **16**:122-127.
- Gittelsohn, G.L. (2002). Vertical dimension of occlusion in implant dentistry: significance and approach. *Implant Dentistry*, **11**:33-40.
- Golub, L., Stern, B., Glimcher, M., Goldhaber, P. (1968). The inhibition of the maturation of newly synthesized bone collagen by β -aminopropionitrile in

tissue culture. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 129, 465-469.

- Golub, L.M., Schneir, M., Ramamurthy, N.S. (1978). Enhanced collagenase activity in diabetic rat gingiva: in vitro and in vivo evidence. *Journal of Dental Research*, **57**:520-525.
- Gonzalez, Y.M., De Nardin, A., Grossi, S.G., Machtei, E.E., Genco, R.J., De Nardin, E. (1996). Serum nicotine levels, smoking, and periodontal attachment loss. *Journal of Dental Research*, **75**:796-802.
- Goodacre, C.J., Kan, J.Y., Rungcharassaeng, K. (1999). Clinical complications of osseointegrated implants. *Journal of Prosthetic Dentistry*, **81**:537-552.
- Gross, U.M. (1988). Biocompatibility--the interaction of biomaterials and host response. *Journal of Dental Education*, **52**:798-803.
- Gross, J., Levene, C.I. (1959). Effect of β -aminopropionitrile on extractibility of collagen from skin of mature guinea pigs. *American Journal of Pathology*, **35**,687.
- Grössner-Schreiber, B., Herzog, M., Hedderich, J., Dück, A., Hannig, M., Griepentrog, M. (2006). Focal adhesion contact formation by fibroblasts cultured on surface-modified dental implants: an in vitro study. *Clinical Oral Implants Research*, **17**(6):736-45.
- Guarnieri, R., Giardino, L., Crespi, R., Romagnoli, R. (2002). Cementum formation around a titanium implant: a case report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **17**:729-32.
- Gurlek, A., Miller, M.J., Jacob, R.F., Lively, J.A., Schusterman MA. (1998). Functional results of dental restoration with osseointegrated implants after mandible reconstruction. *Plastic Reconstructive Surgery*, **101**:650-659.
- Guyer, B., Freedman, M.A., Strobino, D.M., Sondik, E.J. (2000). Annual summary of vital statistics: trends in the health of Americans during the 20th century. *Pediatrics*, **106**:1307-1317.
- Harrington, D.J. (1996). Bacterial collagenases and collagen-degrading enzymes and their potential role in human disease. *Infection and Immunity*, **64**:1885-1891.
- Harris, M., Edgar, M., Meghji, S. (1998). *Clinical Oral Science*. Wright Publication.
- Henriksen, K., Tanko, L.B., Quist, P., Delmas, P.D., Christiansen, C., Karsdal, M.A. (2007). Assessment of osteoclast number and function: application in the development of new and improved treatment modalities for bone diseases. *Osteoporos International*, **18**: 681-685.

- Hermann, J.S., Buser, D., Schenk, R.K., Higginbottom, F.L., Cochran, D.L. (2000). Biological width around titanium implants. A physiologically formed and stable dimension over time. *Clinical Oral Implants Research*, **11**: 1-11.
- Higuchi, K.W., Folmer, T., Kultje, C. (1995). Implant survival rates in partially edentulous patients: a 3-year prospective multicenter study. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, **53**: 264-268.
- Holliday, L.S., Welgus, H.G., Fliszar, C.J., Veith, G.M., Jeffrey, J.J., Gluck, S.L. (1997). Initiation of osteoclast bone resorption by interstitial collagenase. *Journal of Biological Chemistry*, **272**:22053-22058.
- Hoyer, S.A., Stanford, C.M., Buranadham, S., Fridrich, T., Wagner, J., Gratton, D. (2001). Dynamic fatigue properties of the dental implant-abutment interface: joint opening in wide-diameter versus standard-diameter hex-type implants. *Journal of Prosthetic Dentistry*, **85**:599-607.
- Hurley, J.V., Ham, K.N. (1959). The nature of the connective tissue defect produced by the aminonitriles. *British Journal of Experimental Pathology*, **40**(3):216-24.
- Hutton, J.E., Heath, M.R., Chai, J.Y., Harnett, J., Jemt, T., Johns, R.B., McKenna, S., McNamara, D.C., van Steenberghe, D., Taylor, R. (1995). Factors related to success and failure rates at 3-year follow-up in a multicenter study of overdentures supported by Branemark implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **10**: 33-42.
- Iacono, V.J.; Committee on Research, Science and Therapy, the American Academy of Periodontology (2000). Dental implants in periodontal therapy. *Journal of Periodontology*, **71**:1934-1942.
- Ingman, T., Kononen, M., Konttinen, Y.T., Siirila, H.S., Suomalainen, K., Sorsa, T. (1994). Collagenase, gelatinase and elastase activities in sulcular fluid of osseointegrated implants and natural teeth. *Journal of Clinical Periodontology*, **21**:301-307.
- Jahan, K., Ahmad, K. (1993). Studies on neurolathyrism. *Environmental research*, **60**, 259-266.
- James, J.A., Sayers, N.M., Drucker, D.B., Hull, P.S. (1999). Effects of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblasts. *Journal of Periodontology*, **70**:518-525.
- Jisander, S., Grenthe, B., Alberius, P. (1997) Dental implant survival in the irradiated jaw: a preliminary report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **12**:643-648.

- Johnson, R.B. (1992). Morphological characteristics of the depository surface of alveolar bone of diabetic mice. *Journal of Periodontal Research*, **27**:40-47.
- Johansson, C.B., Albrektsson, T. (1991). A removable torque and histomorphometric study of commercially pure niobium and titanium implants in rabbit bone. *Clinical Oral Implants Research*, **2**: 24-29.
- Kahnberg, K.E., Henry, P.J., Hirsch, J.M., Ohnell, L.O., Andreasson, L., Brånemark, P.I., Chiapasco, M., Gynther, G., Finne, K., Higuchi, K.W., Isaksson, S., Malevez, C., Neukam, F.W., Sevetz, E. Jr., Urgell, J.P., Widmark, G., Bolind, P. (2007). Clinical evaluation of the zygoma implant: 3-year follow-up at 16 clinics. *Journal of Maxillofacial Surgery*, Oct;65(10):2033-8.
- Kahnberg, K.E., Henry, P.J., Hirsch, J.M., Ohnell, L.O., Andreasson, L., Brånemark, P.I., Chiapasco, M., Gynther, G., Finne, K., Higuchi, K.W., Isaksson, S., Malevez, C., Neukam F.W., Sevetz, E. Jr., Urgell, J.P., Widmark, G., Bolind, P. (2007) Clinical evaluation of the zygoma implant: 3-year follow-up at 16 clinics. *Journal of Maxillofacial Surgery*, Oct;65(10):2033-8.
- Kalliomaki L, Yli-Pohja M, Kulonen E. (1957). *Experientia*. **13(12)**:495.
- Kaukinen, J.A., Edge, M.J., Lang, B.R. (1996). The influence of occlusal design on simulated masticatory forces transferred to implant-retained prostheses and supporting bone. *Journal of Prosthetic Dentistry*, **76**:50-55.
- Keles, G.C., Acikgoz, G., Ayas, B., Sakallioğlu, E., Firatli, E. (2005). Determination of systemically & locally induced periodontal defects in rats. *Indian Journal of Medical Research*, **121**, 176-184.
- Keller, E.E., Tolman, D.E., Eckert, S.E. (1999). Maxillary antral-nasal inlay autogenous bone graft reconstruction of compromised maxilla: a 12-year retrospective study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **14**: 707-721.
- Kemm, J.R. (1976). The effect of aminoacetonitrile on calcium metabolism and bone in the rat. *Journal of Physiology*, 261, 1-14.
- Khayat, P.G., Milliez, S.N. (2007). Prospective clinical evaluation of 835 multithreaded tapered screw-vent implants: results after two years of functional loading. *Journal of Oral Implantology*, 33(4):225-31.
- Klinger, M.M., Rahemtulla, F., Prince, C.W., Lucas, L.C., Lemons, J.E. (1998). Proteoglycans at the bone implant interface. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, **9**:449-463.
- Ko, C.C., Kohn, D.H., Hollister, S.J. (1992). Micromechanics of implant/tissue interfaces. *Journal of Oral Implantology*, **18**:220-230.

- Koenisberger, R. (1989). Churchill's illustrated medical dictionary. New York: Churchill Livingstone.
- Konttinen, Y.T., Takagi, M., Mandelin, J., Lassus, J., Salo, J., Ainola, M., Li, T.F., Virtanen, I., Liljestrom, M., Sakai, H., Kobayashi, Y., Sorsa, T., Lappalainen, R., Demulder, A., Santavirta, S. (2001). Acid attack and cathepsin K in bone resorption around total hip replacement prosthesis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **16**:1780-1786.
- Krilos, G.A., Beltram, R., Cohen, A. (1965). Significance of mechanical stress on development of periodontal lesions in lathrytic rat. *Journal of Periodontal Research*, **4**:601-607.
- Kronick, P., Jimenez, S.A. (1980). The size of collagen fibrils that stimulate platelet aggregation in human plasma. *Journal of Biochemistry* **186**(1): 5-12.
- Kuzetnetsova, N., Leikin, S. (1995) Does the Triple Helical domain of type:1 collagen encode molecular recognition and fiber assembly while telopeptides serve as catalytic domains? Effect of proteolytic cleavage on fibrillogenesis and on collagen-collagen interactions in fibers. *Journal of Biological Chemistry*, **274**: 36083-36088.
- Lawrence, F.B., Bensusan H.B. (1974). The role of collagen Quaternary Structure in the thrombotic: Collagen Interaction. *The Journal of Clinical Investigation* **54**: 1480- 1487
- Lazner, F., Gowen, M., Pavasovic, D., Kola, I. (1999). Osteopetrosis and osteoporosis: two sides of the same coin. *Hum Mol Genet* **8**:1839-1846.
- LeGeros, R.Z., Craig, R.G. (1993). Strategies to affect bone remodeling: osteointegration. *Journal of Bone and Mineral Research*, Suppl **2**:S583-596.
- Leonhardt, A., Renvert, S., Dahlen, G. (1999) Microbial findings at failing implants. *Clinical Oral Implants Research*, **10**:339-345.
- Levene CI, Carrington MJ. (1985). The inhibition of protein-lysine 6-oxidase by various lathrogens. Evidence for two different mechanisms. *Biochemical Journal*. Nov 15;232(1):293-6.
- Levene, C.I., Gross, J. (1959). Alternations in state of molecular aggregation of collagen induced chick embryos by β -aminopropionitrile (Lathyrus factor). *Journal of Experimental Medicine*, **114**, 295-310.
- Li, T.F., Xu, J.W., Santavirta, S., Nordsletten, L., Michelsson, O., Takagi, M., Virtanen, I., Konttinen, Y.T. (2000). Distribution of fibronectins and their integrin receptors in interface tissue from aseptic loosening of hip prostheses. *Clinical Experimental Rheumatology*, **18**:221-225.

- Liljenberg, B., Gualini, F., Berglundh, T., Tonetti, M., Lindhe, J. (1996). Some characteristics of the ridge mucosa before and after implant installation. A prospective study in humans. *Journal of Clinical Periodontology*, **23**:1008-1013.
- Lindhe, J., Berglundh, T. (1998). The interface between the mucosa and the implant. *Periodontology 2000*, **17**:47-54.
- Löe, H. (1967). The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *Journal of Periodontology*, **38**:Suppl:610-6.
- Lumbikanonda, N., Sammons, R. (2001). Bone cell attachment to dental implants of different surface characteristics. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **16**:627-636.
- Luterbacher, S., Mayfield, L., Bragger, U., Lang, N.P. (2000). Diagnostic characteristics of clinical and microbiological tests for monitoring periodontal and peri-implant mucosal tissue conditions during supportive periodontal therapy (SPT). *Clinical Oral Implants Research*, **11**:521-529.
- Ma, J. (2004). Adverse host tissue responses in loosening of dental implants. Proteolytic enzymes and peri-implant tissue destruction. Helsinki, Phd Thesis.
- Machtei, E.E., Frankenthal, S., Blumenfeld, I., Gutmacher, Z., Horwitz, J. (2007). Dental implants for immediate fixed restoration of partially edentulous patients: a 1-year prospective pilot clinical trial in periodontally susceptible patients. *Journal of Periodontology*, Jul;78(7):1188-94.
- Mailman, M.L. (1979). The efficacy of bacterial collagenase for the digestion of gingival tissue collagen. *Journal of Dental Research*, **58**:1424.
- Malevez, C., Hermans, M., Daelemans, P. (1996). Marginal bone levels at Branemark system implants used for single tooth restoration. The influence of implant design and anatomical region. *Clinical Oral Implants Research*, **7**: 162-169.
- Martins MC, Shibli JA, Abi-Rached RS, Marcantonio E Jr. (2005). Progression of experimental chronic peri-implantitis in dogs: clinical and radiographic evaluation. *Journal of Periodontology*, **76(8)**: 1367-1373.
- Marx RE: (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, **61**:1115,
- Marx, R.E., Sawatari, Y. (2005) Bisphosphonate- Induced Exposed Bone of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention and treatment *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, **63**: 1567-1575.

- McCulloch, C.A., Bordin, S. (1991) Role of fibroblast subpopulations in periodontal physiology and pathology. *Journal of Periodontal Research*, May;26(3 Pt 1):144-154.
- McMillan, A.S., Nunn, J.H., Postlethwaite, K.R. (1998). Implant-supported prosthesis in a child with hereditary mandibular anodontia: the use of ball attachments. *International Journal of Paediatric Dentistry*, **8**:65-69.
- Mechanic, G.L., Kuboki, Y., Shimokawa, H., Nakamoto, K., Sasaki, S., Kawanishi, Y. (1974). Collagen crosslinks: direct quantitative determination of stable structural crosslinks in bone and dentin collagens. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **60**:756-763.
- Meffert, R.M. (1996). Periodontitis vs. peri-implantitis: the same disease? The same treatment? *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, **7**:278-291.
- Michaeli, Y., Pitaru, S., Zajicek, G., Weinreb, M.M. (1975). Role of attrition and occlusal contact in the physiology of the rat incisor: IX. Impeded and unimpeded eruption in lathyritic rats. *Journal of Dental Research*, **54**(4), 891-896.
- Miller, R.L., Folke, L.E., Umana, C.R. (1975). Chemotactic ability of dental plaque upon autologous or heterologous human polymorphonuclear leukocytes. *Journal of Periodontology*, **46**:409-414.
- Mikkonen, L., Tuominen T, Kulonen E. (1960). Collagen fractions in lathyritic rats. *Biochemical Pharmacology*, **3**: 181-183.
- Mombelli, A., van Oosten, M.A., Schurch, E. Jr., Land, N.P. (1987). The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiology and Immunology*, **2**:145-151.
- Moon, I.S., Berglundh, T., Abrahamsson, I., Linder, E. & Lindhe, J. (1999) The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, **26**: 658–663.
- Moura, B., Tubach, F., Sulpice, M., Boileau, C., Jondeau, G., Muti, C., Chevallier, B., Ounnoughene, Y., Le Parc, M. (2006). Bone mineral density in Marfan syndrome. A large case-control study. *Joint Bone Spine*. **73**(6):733-5.
- Nanci, A. (2003). *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function*. **6th Ed.** Mosby, Inc.
- Narayanan, A.S., Siegel, R.C., Martin, G.R. (1972). On the inhibition of lysyl oxidase by β -aminopropionitrile. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **46**(2), 745-751.

- Neyt, J.G., Buckwalter, J.A, Carroll, N.C. (1998). Use of animal models in musculoskeletal research. *Iowa Orthopaedic Journal*, **18**:118-23
- Niyibizi, C., Eyre, D.R. (1989) Bone type V collagen: chain composition and location of a trypsin cleavage site. *Connective Tissue Research*, **20**: 247-250.
- Nociti, F.H., Jr, Cesar, N.J., Carvalho, M.D., Sallum, E.A. (2002). Bone density around titanium implants may be influenced by intermittent cigarette smoke inhalation: a histometric study in rats. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **17**:347-352.
- Nollie, G.J., Sandhu, H.S., Cernovsky, Z.Z., Canham, P.B. (1996). Regional differences in molecular cross-linking of periodontal ligament collagen of rat incisor, by polarizing microscopy. *Connective Tissue Research*, **33(4)**, 283-289.
- Novaes, A.B. Jr., Papalexou, V., Grisi, M.F., Souza, S.S., Taba, M. Jr., Kajiwarra, J.K. (2004). Influence of implant microstructure on the osseointegration of immediate implants placed in periodontally infected sites. A histomorphometric study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*, **15(1)**: 34-43.
- Ohshima, S., Nakamura, G., Chiba, M. (1989). Effects of lathyrogens on the mechanical strength of the periodontal ligament in the rat mandibular first molar. *Journal of Periodontal Research*, **26**, 230-242.
- Olson, J.W., Shernoff, A.F., Tarlow, J.L., Colwell, J.A., Scheetz, J.P., Bingham, S.F. (2000). Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **15**:811-818.
- O'Roark, W.L. (1991). Improving implant survival rates by using a new method of at risk analysis. *The International Journal of Oral Implantology*, **8**:31-57.
- O'Roark, W.L. (1997). Survival rate of dental implants: an individual practitioner's anecdotal review of 25 years of experience. *Journal of Oral Implantology*, **23**:90-103.
- Parker, H.M., Miller, R.D. (1989). Dental implants and third party carrier coverage. *Dental Clinics of North America*, **33**:905-909.
- Pearce, A.I., Richards, R.G., Milz, S., Schneider, E., Pearce, S.G. (2007). Animal Models for Implant Biomaterial Research in Bone. *European Cells and Materials*, **13**, 1-10.
- Persikov, A.V., Brodsky, B. (2002). Unstable molecules form stable tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **99**:1101-1103.

- Piattelli, A., Scarano, A., Balleri, P., Favero, G.A. (1998b). Clinical and histologic evaluation of an active "implant periapical lesion": a case report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **13**:713-716.
- Piattelli, A., Scarano, A., Piattelli, M. (1998a). Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years' experience (1989-1996). *Journal of Periodontology*, **69**:178-184.
- Pihakari, A., Nevalainen, J., Hirvonen, A., Mäkelä, A. (2001). The 2000 Dental Implant Yearbook. Publications of the National Agency for Medicines 1/2001.
- Pratap Rudra MP, Singh MR, Junaid MA, Jyothi P, Rao SL. (2004). Metabolism of dietary ODAP in humans may be responsible for the low incidence of neurolathyrism. *Clinical Biochemistry*. Apr; **37(4)**:318-22
- Priest, G. (1999). Single-tooth implants and their role in preserving remaining teeth: a 10-year survival study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **14**: 181-188.
- Prockop, D.J. (1985). Mutations in Collagen Genes. Consequences for rare common diseases. *Journal of Clinical Investigations*; **75**: 783-787.
- Prockop, D.J., Kivirikko, K.I. (1995). Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annual Review of Biochemistry*;**64**: 403-34.
- Publications of the National Agency for Medicines 1/2001.
- Rangert, B., Krogh, P.H., Langer, B., Van Roekel, N. (1995). Bending overload and implant fracture: a retrospective clinical analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **10**:326-334.
- Reddy, M.S., Mayfield-Donahoo, T., Vanderven, F.J., Jeffcoat, M.K. (1994). A comparison of the diagnostic advantages of panoramic radiography and computed tomography scanning for placement of root form dental implants. *Clinical Oral Implants Research*, **5**:229-238.
- Reitz, J.V. (1994). Lingualized occlusion in implant dentistry. *Quintessence Int* **25**:177-180.
- Rensburg, V., Jansen, B.G. (1995). Oral Biology. Quintessence publishing 391-395.
- Rippin, W. (1976). Collagen turnover in the periodontal ligament under normal and altered functional forces. *Journal of Periodontal Research*, **11**: Issue 2, Page 101-107.
- Roberts, W.E., Simmons, K.E., Garetto, L.P., DeCastro, R.A. (1992). Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dentistry*,**1**:11-21.

- Ross, M.H., Romrell, L.J., Kaye, G.I. (1995). Histology a text and atlas. **3rd ed.** A Williams company. pg150.
- Santavirta, S., Nordstrom, D., Ylinen, P., Konttinen, Y.T., Silvennoinen, T., Rokkanen, P. (1991). Biocompatibility of hydroxyapatite-coated hip prostheses. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, **110**:288-292.
- Schneir, M., Bowersox, J., Ramamurthy, N., Yavelow, J., Murray, J., Edlin-Folz, E., Golub, L. (1979). Response of rat connective tissues to streptozotocin-diabetes. Tissue-specific effects on collagen metabolism. *Biochimica et biophysica acta*, **583**:95-102.
- Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjørting-Hansen E, Fiehn NE, Skovgaard LT. (2002). Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva. A histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Clinical Oral Implants Research*.**13(2)**:113-26.
- Schroeder, H.E., Page, R.C. (1990). The normal periodontium. In: Schlunger S, Yuodelis R, Page RC, Johnson RH, eds. Periodontal Diseases. Philadelphia: Lea & Febiger, 3-52.
- Schwartz-Arad, D., Samet, N., Samet, N., Mamlider A (2002). Smoking and complications of endosseous dental implants. *Journal of Periodontology*,**73**:153-157.
- Sciaky, I., Ungar, H. (1961). Osteo-lathyrism in the incisors of rats. *Annals of Dentistry*, **20**: 42-50.
- Scwarz, F., Herten, M., Sager, M., Wielad, M., Dard, M., Jürgen, B. (2007): Histological and immunohistochemical analysis of initial and early subepithelial connective tissue attachment at chemically modified and conventional SLA titanium implants. A pilot study in dogs. *Clinical Oral Investigations*, **11**: 245-255.
- Selye, H. (1957). Lathrisism. *Revue canadienne de biologie*, **16(1)**: 1-82.
- Seyama, Y., Mori, Y., Niinobe, S. (1972). Effect of calcitonin on experimental osteolathyrism (III). Selective inhibition of collagen resorption by calcitonin. *Endocrinology Japon*, **19(1)**, 35-40.
- Shore, R.C., Berkovitz, B.K.B., Moxham, B.J. (1984). Histological study, including ultrastructural quantification, of the periodontal ligament in the lathyritic rat mandibular dentition. *Archives of Oral Biology*, **29(4)**, 263-273.
- Siegel, R.C., (1976). Collagen cross-linking. Synthesis of collagen cross-links in vitro with highly purified lysyl oxidase. *Journal of Biological Chemistry*, **251(18)**, 5786-92.

- Sigler, E., Shvidel, L., Shtalrid, M., Berrebi, A. (2007). Lathyrism, Leg Cramps, and Thrombocytopenia: Cascade of Events Starting in a Concentration Camp. *The American Journal of Medicine*, **120**, e3
- Smith, D.E., Zarb, G.A. (1989). Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *Journal of Prosthetic Dentistry*, **62**:567-572.
- Smith-Mungo, L., Kagan, H.M. (1998) Lysyl Oxidase: properties, regulation and multiple functions in biology. *Matrix Biology*, **16**: 387-398.
- Snauwaert, K., Duyck, J., van Steenberghe, D., Quirynen, M., Naert, I. (2000). Time dependent failure rate and marginal bone loss of implant supported prostheses: a 15-year follow-up study. *Clinical Oral Investigations*, **4**: 13-20.
- Sodek, J. (1976) A new approach to assessing collagen turnover by using a micro-assay. A highly efficient and rapid turnover of collagen in rat periodontal tissues.
- Springstead, M.C., Thomas, M.C., Cline, N.V. (1993). Educating a patient with dental implants. *Dental Assistant*, **62**:5-8.
- Stanley, N.N., Alper, R., Cunningham, E.L, Cherniack, N.S., Kefalides, N.A. (1975). Effects of a molecular change in collagen on lung structure and mechanical function. *Journal of Clinical Investigation*, **55(6)**:1195-1201.
- Straub, A.M., Grahame, R., Scully, C., Tonetti, M.S. (2002). Severe periodontitis in Marfan's syndrome: A case Report. *Journal of Periodontology*, **73**, 823-826.
- Swaminathan, R. (2001). Biochemical markers of bone turnover. *Clinica Chimica Acta*, **313** (1-2), 95-105.
- Swanberg, D.F., Henry, M.D. (1995). Avoiding implant overload. *Implant Soc* **6**:12-14.
- Takata, T., Katauchi, K., Akagawa, Y., Nikai, H. (1993). New periodontal ligament formation on a synthetic hydroxyapatite surface. *Clinical Oral Implants Research*, **4**:130-136.
- Teitelbaum, S.L. (2000) Bone resorption by osteoclasts. *Science*, **289**:1504-1508.
- Teronen, O., Konttinen, Y.T., Lindqvist, C., Salo, T., Ingman, T., Lauhio, A., Ding, Y., Santavirta, S., Sorsa, T. (1997). Human neutrophil collagenase MMP-8 in peri-implant sulcus fluid and its inhibition by clodronate. *Journal of Dental Research*, **76**:1529-1537.
- Testori, T., Wiseman, L., Woolfe, S., Porter, S.S. (2001). A prospective multicenter clinical study of the Osseotite implant: four-year interim report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **16**: 193-200.

- Tinker, D., Rucker, R.B. (1985). Role of selected nutrients in synthesis, accumulation, and chemical modification of connective tissue proteins. *Physiological Reviews*, 65(3):607-657.
- Tinsley, D., Watson, C.J., Ogden, A.R. (1999). A survey of U.K. centres on implant failures. *Journal of Oral Rehabilitation*, **26**: 14-18.
- Tipton, D.A., Dabbous, M.K. (1995). Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *Journal of Periodontology*, **66**:1056-1064.
- Tonetti, M.S., Schmid, J. (1994). Pathogenesis of implant failures. *Periodontology 2000*, **4**:127-138.
- Trnavska, Z., Trnavska, K. (1968). Effect of antirheumatic drugs on experimental lathyrisms. *Biochemical Pharmacology*, 17, 71-74.
- Tsurata, M., Eto, K., Chiba, M. (1974). Effect of daily or 4-hourly administrations of lathyrogens on the eruption rates of impeded and unimpeded mandibular incisors of rats. *Archives of Oral Biology*, 19, 1221-1226.
- Urto, J., Lichtenstein, J.R. (1976). Defects in the biochemistry of collagen in diseases of connective tissue. *The journal of investigative Dermatology*, **66**; 59-79).
- van der Zee, E., Everts, V., Beertsen, W. (1997). Cytokines modulate routes of collagen breakdown. Review with special emphasis on mechanisms of collagen degradation in the periodontium and the burst hypothesis of periodontal disease progression. *Journal of Clinical Periodontology*, **24**:297-305.
- Verhoeven, J.W., Cune, M.S. (2000). Oblique lateral cephalometric radiographs of the mandible in implantology: usefulness and accuracy of the technique in height measurements of mandibular bone in vivo. *Clinical Oral Implants Research*, **11**:39-43.
- Visch, L.L., van Waas, M.A., Schmitz, P.I., Levendag, P.C. (2002). A clinical evaluation of implants in irradiated oral cancer patients. *Journal of Dental Research*, **81**:856-859.
- von Recum, A.F., Opitz, H., Wu, E. (1993). Collagen types I and III at the implant/tissue interface. *Journal of Biomedical Materials Research*, **27**:757-761.
- von Wowern N. (2001). General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clinical Oral Investigation*, **5**(2):71-82.
- Walther, W., Klemke, J., Worle, M., Heners, M. (1996). Implant-supported single-tooth replacements: risk of implant and prosthesis failure. *Journal of Oral Implantology*, **22**: 236-239.

- Wang, H.L., Weber, D., McCauley, L.K. (2007) Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. *Journal of Periodontology*, **78**: 584-594.
- Watts, T.L. (1998). Periodontitis for medical practitioners. *British Medical Journal*, **316**:993-996.
- Weinberg, L.A. (1998). Reduction of implant loading using a modified centric occlusal anatomy. *International Journal of Prosthodontics*, **11**:55-69.
- Weiss, C.M. (1986). Tissue integration of dental endosseous implants: description and comparative analysis of the fibro-osseous integration and osseous integration systems. *Journal of Oral Implantology*, **12**:169-214.
- Welgus, H.G., Jeffrey, J.J., Eisen, A.Z. (1981). The collagen substrate specificity of human skin fibroblast collagenase. *Journal of Biological Chemistry*, **256**:9511-9515.
- Yamaguchi, S. (1992). Analysis of stress-strain curves at fast and slow velocities of loading in vitro in the transverse section of the rat incisor periodontal ligament following the administration of β -aminopropionitrile. *Archives of Oral Biology*, **37**(6), 439-444.
- Yamane, A., Fukui, T., Chiba, M. (1997). In vitro measurement of orthodontic tooth movement in rats given β -aminopropionitrile or hydrocortisone using a time-lapse videotape recorder. *European Journal of Orthodontics*, **19**, 21-28.
- Yuhara, S., Kasagi, S., Inoue, A., Otsuka, E., Hirose, S., Hagiwara, H. (1999). Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. *European Journal of Pharmacology*, **383**:387-393.

EKLER:

1. Referans mektubu
2. Genel histomorfometri sonuçlarını içeren imzalı belge
3. Histopatolojik değerlendirmeyi içeren imzalı belge



Biomaterials Clinical Research Association

Bio.C.R.A.

Paolo Trisi DDS, PhD
Scientific Director

Pescara, 30/10/2007

Dr. Murat Ýnanç CENGÝZ
Ondokuz Mayýs University
Faculty of dentistry, Department of Periodontology
55139/ Kurupelit/ Samsun / Turkey

The study on Lathyrinic dogs Dr. Cengiz did and I histologically analyzed provided some very interesting results.

The control dogs healed perfectly with a complete osseointegration of the endosseous part and a perfect health of the peri-implant supracrestal gingival tissues. No infrabony pocket or inflammatory infiltration was evident in any of the control dogs. A well organized collagene fiber network was evident around the implant neck with a long junctional epithelium and a sound connective tissue contact.

On the other hand, all the implants in the lathyrinic dog showed a good degree of osseointegration but a heavy inflammatory infiltrate in the peri-implant gengival tissue with a variable degree of crestal bone loss. Moreover the supracrestal connective tissues showed an almost complete absence of collagene fibers network, which could be due to the effect of the lathyrinic agent.

This study may represent a landmark in the understanding of the etiopathogenesis of the peri-implantitis, since the absence of a well organized supracrestal collagene fiber network induced a vast inflammatory infiltrate and a heavy bone resorption in the lathyrinic dogs.

The results of the present study could have an important clinical relevance when considering the difference in the amount and orientation of the collagene fiber network in the presence or absence of keratinized gengiva around the implant. It could explain the supposed difference in the soft tissue health with and without keratinized gengiva around implants.

Dr. Paolo Trisi, DDS, PhD
Scientific Director
Biomaterial Clinical Research Association, BioCRA
Via Silvio Pellico 68
65123 Pescara
Italy

materyal	bölge	kemik implant temas yüzdesi	Kemik hacmi (%BV)
IMPLANT	DENEY GRUBU sağ alt çene 1.imp	36,78	43,18
IMPLANT	DENEY GRUBU sağ alt çene 2.imp	71,38	61,82
IMPLANT	DENEY GRUBU sol alt çene 1.implant	72,92	60,25
IMPLANT	DENEY GRUBU sol alt çene 2.implant	35,76	39,47
IMPLANT	DENEY GRUBU sol alt çene 3.implant	37,52	47,61
IMPLANT	KONTROL GRUBU sol alt çene 1.implant	77,3	60,66
IMPLANT	KONTROL GRUBU sol alt çene 2. implant	73,75	53,16

Control Implants

Implants present a good amount of bone apposition both in the cortical bone of the crest, while in the cancellous apical region a lower amount of bone is present on the surface. The healing process induced the formation of new bone into the gap between the cortical drilled bone, which is still evident, on the implant surface. This new bone is a combination of composite bone, formed by woven bone and new lamellar bone. At the cortical level new primary osteons are visible.

In the cancellous region, new bone trabeculae are formed on the implant surface of composite bone. Bone remodeling processes are visible with the coupling activity of bone formation and resorption.

The crestal bone is well preserved no infrabony pocket or inflammatory reaction are present in the supracrestal peri-implant soft tissue.

The supracrestal collagen fibers are dense and well organized, running parallel and perpendicular to the implant abutment. Few vessels and a light inflammatory infiltrate is visible.

Test Implants

A very high bone to implant apposition rate is present both in the crestal region and in the apical cancellous area. An almost continuous layer of bone surround all the implants. The type of bone and the maturation stage are similar to the control implants. At the crestal level an infrabony pocket is always present with active bone resorption and in one case a huge bone destruction is visible.

In this group, the supracrestal collagen fibers are low density or almost absent and the pocket epithelium is deeply infiltrated by the inflammatory cells. There is a disruption of the continuity of the pocket epithelium. Large and numerous rounded empty bodies, similar to adipocytic cells are present into the subepithelial connective tissues. A heavy inflammatory infiltrate is present in the peri-implant connective tissues, which could explain the crestal bone resorption.

Control and test teeth.

No differences are evident between the control and test periodontal ligament fiber orientation and space. There are no differences in the type of cells or amount of blood vessels in the periodontal space. The attachment apparatus is well preserved in all the cases at the level of the cemento-enamel junction. No inflammatory infiltrates are present in any of the evaluated teeth.

Discussion

The bone formation process is not affected by the lathyrisms, because the osseointegration rate and the bone pattern does not differ between the test and control samples. On the contrary there is a huge difference in the type of supracrestal collagen fiber network surrounding the implants between the test and control, while the connective tissue at 1 mm from the implant is sound. It seems that the drug disturbs the healing of the mucosal connective tissues by inhibiting the formation of connective tissue ordered fibers. It is possible that this disturbance is mediated by the presence of bacteria.

ÖZGEÇMİŞ

7 Mayıs 1979 tarihinde Samsun'da doğdum. İlkokulu Samsun Özel Meralcan İlköğretim Okulunda, ortaokul ve liseyi Samsun Anadolu Lisesinde tamamladım. 1997 yılında girdiğim Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldum. 2002 Eylül ayında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. Şubat 2005'te yeterlilik sınavını geçtim. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım. Yabancı dilim İngilizcedir. Evliyim.