

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ DOKTORA PROGRAMI**

**ERİŞKİN ERKEK HASTALARDA İMPLANT
OSTEOİNTEGRASYONUNUN SERUM TESTOSTERON
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

HAZIRLAYAN

ALPTUĞ KENDİRCİ

DOKTORA TEZİ

ANKARA - 2022

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ DOKTORA PROGRAMI**

**ERİŞKİN ERKEK HASTALARDA İMPLANT
OSTEOİNTEGRASYONUNUN SERUM TESTOSTERON
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

HAZIRLAYAN

ALPTUĞ KENDİRCİ

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. KENAN ARAZ

ANKARA - 2022

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Alptuğ KENDİRCİ tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 4/07/2022

Tez Adı: Erişkin Erkek Hastalarda İplant Osteointegrasyonunun Serum Testosteron Düzeyleri İle İlişkisi

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

Prof. Dr. F. Belgin ATAÇ

Prof. Dr. F. Belgin ATAÇ

Prof. Dr. F. Belgin ATAÇ

ONAY

Prof. Dr. F. Belgin ATAÇ

Enstitü Müdürü

Tarih: 04 / 07/ 2022

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 06/ 06 / 2022

Öğrencinin Adı, Soyadı: Alptuğ KENDİRCİ

Öğrencinin Numarası: 21710525

Anabilim Dalı: Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi

Programı: Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Doktora Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı:

Tez Başlığı: Erişkin Erkek Hastalarda İmplant Osteointegrasyonunun Serum Testosteron Düzeyleri ile İlişkisi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 82 sayfalık kısmına ilişkin, 06/06/2022 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %11'dir. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

ONAY

Tarih: 06 / 06 / 2022

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında doktora eğitimim boyunca beni buraya ait hissettiren yuvam olarak nitelendirmeme destek olan beni ekibin bir parçası olarak kabul eden ve birlikte çalışarak emek sarf ettiğimiz bütün akademik, idari ve hizmet çalışanlarına teşekkür ederim.

19 yaşında Başkent Üniversitesi kapısından girdiğim andan itibaren lisans ve doktora eğitimim süresince beni ben yapan değerleri bana kazandıran, yanımda olup, bu süreci benim için mümkün kılan, engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, başım her sıkıştığında kendimi yanında bulduğum, varlığı ile her zaman güven veren, öğrencisi olmak şerefini ömrüm boyunca göğsümde gururla taşımaktan onur ve gurur duyduğum, doktora danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Enanur KIZILCI'ya

Lisans ve doktora eğitimimde bana daima destek olan Dekanımız Sayın

Prof. Dr. Mustafa GÜNGÖR ve dekan yardımcımız Sayın Prof. Dr. Mustafa GÜNGÖR

Türk Bayrağının en özgürce dalgalandığı Başkent Üniversitesi'ne adımımı attığım ilk andan itibaren yuvam olmasında en büyük desteğe sahip, elini omzumda daima hissettiğim, varlığı ile güven veren abim Sayın

Ankara Diş Hekimleri Odası Öğrenci Komisyonu Başkanlığından başlayan abi kardeş ilişkimiz ile görev yapmaktan onur duyduğum, yol göstericim, destekçim ve en önemlisi bir abim olan Ankara Diş Hekimleri Odası Başkanı Sayın

Doktora ve lisans eğitimimde desteğini hissettiren beraber çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan değerli hocam

Ablam kan bağımlı olmasa da can bağıyla bağlı olduğum, lisans ve doktora eğitimimde karşılaştığım her zorlukta benimle mücadele eden, mutlu olduğum her anımı beraber paylaştığım, bir hocadan daha da öte beraber çalışmaktan ve vakit geçirmekten keyif aldığım

Birlikte çalışmaktan her zaman çok keyif aldığım

Ekip olmanın öneminin birlikte zorlukların üstesinden gelmeyi ve biz olma kavramını ilk doktora günlerimden son anına kadar baş asistanımdan en yeni üyemize, biz olarak beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

2018 yılında kurduğum ve o günden itibaren Ankara’da bana aile olan

ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,

En güzel dostluğu bana yaşatan, üniversitede ve özel hayatta zaman geçirmekten keyif aldığım, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Ferihat

Hayatımın her anında benimle birlikte olup bugün buralara gelmemde en büyük emeğe sahip, bana daima inanıp dağ gibi arkamda olan çok sevdiğim babam Prof. Dr. Ferihat, annem ve annem, tezimin fikir sahibi olan amcam Prof. Dr. Ferihat, bu tezin oluşmasında en büyük emeğe sahip olan , neşe kaynağım kardeşim ,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Erişkin Erkek Hastalarda İmplant Osteointegrasyonunun Serum Testosteron Düzeyleri ile İlişkisi

İmplant osteointegrasyonu ve stabilizasyonunu etkileyen faktörlerin başında kemik kalitesi gelmektedir. Kaliteli bir kemik oluşumunda seks hormonları önemli role sahiptir. Erkek bireylerde 40 yaşından itibaren serum testosteron değerlerinin her yıl %1-1,5 azaldığı bilinmektedir. Çalışmada serum testosteron ve androjen hormonların implant osteointegrasyonu üzerine etkisini araştırılmak amaçlandı. Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Polikliniği'ne Nisan 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında diş eksikliği nedeniyle başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Testosteron düzeyinin 40 yaş üstünde azalmasının beklenmesi sebebiyle 40 yaş üstü hastalar deney (n:37) ve 40 yaş altı hastalar kontrol (n:37) gruplarını oluşturdu. Her iki grubu oluşturan bireylerde serum total, serbest ve biyoaktif testosteron, albümin, estradiol, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri çalışıldı. Ardından hastalara implant cerrahisi uygulandı, operasyon sırasında birincil stabilizasyon ölçümü, 12. hafta kontrolünde iyileşme başlığı seansında ise ikincil stabilizasyon ölçümleri gerçekleştirildi. Gruplara dahil edilen hastaların yaş ortalamaları kontrol grubu için $34,41 \pm 6,60$, çalışma grubu için $63,19 \pm 9,49$ idi. Her iki grup arasında serbest, total ve biyoaktif testosteron düzeyleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). İmplant sonrası ilk seansta yapılan birincil stabilizasyon ölçümlerinde ISQ skalasına göre gruplar arası anlamlı fark mevcut değildi ($p:0,051$). 12. hafta kontrolünde yapılan ikincil stabilizasyon incelemesinde ise deney grubunun osteointegrasyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,001$). Ayrıca yine 12. haftadaki ikincil stabilizasyon incelemesi sonrası ISQ skalasına göre elde edilen osteointegrasyon dereceleri ile serbest, total ve biyoaktif testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, yüksek düzeyde korelasyon olduğu görüldü ($p:0,000$ r:0,676; $p:0,000$ r:0,622; $p:0,000$ r:0,644). Serum estradiol, albumin ve SHBG düzeyleri ile 12. hafta ikincil stabilizasyon ölçümleri arasında ise istatistiksel anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0,05$). Yaşla birlikte azalan testosteron ve androjen seviyeleri implant osteointegrasyonunda azalmaya sebep olmaktadır. Osteointegrasyonun artırılarak implant sağ kalım süresinin uzatılması amacıyla hormon replasman tedavileri uygulanması yardımcı olabilir.

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No: D-KA20/06) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Testosteron, androjen, implant, osteointegrasyon.



ABSTRACT

The Relationship of Implant Osseointegration and Levels of Serum Testosterone in Male Adults Patients

Bone quality is the leading factor affecting implant osseointegration and stabilization, and sex hormones play an important role in the formation of a quality bone. It is known that serum testosterone values decrease by 1-1.5% every year in male individuals starting from the age of 40. In this study, it was aimed to investigate the effect of serum testosterone and androgen hormones on implant osseointegration. Patients who applied to Baskent University Faculty of Dentistry Oral and Maxillofacial Surgery outpatient clinic between April 2020 and June 2021 due to missing teeth, added to study. Due to the decrease in testosterone levels after the age of 40, the patients were divided into two groups as the experiment (n: 37) over the age of 40 and the control (n: 37) under the age of 40. Serum total, free and bioactive testosterone, albumin, estradiol, and sex hormone-binding globulin (SHBG) values of these subjects were analyzed. Implant surgery was performed to the subjects, primary stabilization measurements were performed during the operation, and secondary stabilization measurements were performed during the healing head session at the 12th week control. The mean age of the subjects included in the groups was 63.19 ± 9.489 years for the experiment group and 34.41 ± 6.597 years for the control group and. There was a significant difference in free, total and bioactive testosterone levels between the two groups ($p < 0.001$). There was no significant difference between the groups according to the ISQ scale in the primary stabilization measurements made in the first session after the implantation ($p: 0.051$). In the secondary stabilization measurements performed at the 12th week control, the osteo-integration level of the experimental group was found to be statistically significantly lower ($p < 0.001$). In addition, after the secondary stabilization measurements at the 12th week, it was observed that there was a statistically significant high correlation between the degrees of osseointegration obtained according to the ISQ scale and the free, total and bioactive testosterone levels ($p: 0.000$ $r: 0.676$; $p: 0.000$ $r: 0.622$; $p: 0.000$ $r: 0.644$). No statistically significant correlation was found in the groups between estradiol, albumin and SHBG levels and 12th week secondary stabilization measurements ($p > 0.05$). Decreased testosterone and androgens levels with age cause a decrease in implant osteointegration. Hormone replacement therapies may be helpful in increasing osseointegration and prolonging implant survival.

This study was approved by Başkent University Medical and Health Sciences Research Board and Ethics Committee (Project No: D-KA20/06) and supported by Baskent University Research Fund.

Keywords: Testosterone, androgen, implant, osteointegration.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Maksilla ve Mandibula Anatomisi.....	3
2.2. Dental İmplantlar	9
2.2.1. Tarihçesi.....	9
2.2.2. Tasarım	10
2.2.2.1. Tipleri.....	13
2.2.2.2. Yapım materyalleri	15
2.3. Osteointegrasyon	15
2.3.1. Etkileyen faktörler	17
2.3.1.1. İmplant bağımlı faktörler	17
2.3.1.2. Hasta bağımlı faktörler.....	19
2.3.2. Ölçüm yöntemleri.....	19
2.4. Seks Hormonları ve Kemik Metabolizması	24
2.4.1. Östrojen.....	24
2.4.2. Progesteron	26
2.4.3. Androjenler.....	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi.....	30
3.2. Cerrahi Prosedür.....	31
3.3. Serum Örneklerinin Toplanması ve Analizi	41
3.4. Osteointegrasyonun Değerlendirilmesi	41
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	57
KAYNAKLAR.....	58
EK 1: Etik Kurulu Kararı	69

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. Grup bazında yaş ortalamaları ve lokalizasyon verileri	45
Tablo 4.2. İlk seansta yapılan stabilizasyon ölçümlerinin ISQ skalasına göre karşılaştırılması	45
Tablo 4.3. 12. hafta kontrolünde yapılan stabilizasyon ölçümlerinin ISQ skalasına göre karşılaştırılması	46
Tablo 4.4. Serum marker düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.5. Total, serbest ve bioaktif testosteron seviyelerinin ISQ değerleri üzerindeki etkileri	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Düz/silindirik ve yivli implantlar	10
Şekil 2.2. Paralel duvarlı ve konik duvarlı implantlar	11
Şekil 2.3. Platform Switch İmplant	12
Şekil 2.4. Kemik ve doku seviyeli implantlar	13
Şekil 2.5. Kemik içi (endoosseoz) implantlar.....	13
Şekil 2.6. Subperiosteal İmplant.....	14
Şekil 2.7. Transosteal implant	14
Şekil 2.8. Pürüzlendirilmemiş implant yüzeyinin tarayıcı elektron mikroskop görüntüsü .	18
Şekil 2.9. Periyotest.....	21
Şekil 2.10. Ostell Cihazı	22
Şekil 2.11. Stabilizasyon Değer Skalası	22
Şekil 2.12. Smart peg yerleştirilmesi ve implant stabilitesinin ölçüm şeması	23
Şekil 2.13. İmplant stabilitesinin değişimi	24
Şekil 3.1. İmplant Cerrahi Sahası	33
Şekil 3.2. İnsizyon hattı ve Alveol kemiği	33
Şekil 3.3. Pilot Frez ile konum belirlenmesi	34
Şekil 3.4. 3,0mm Frez ile drillenmesi.....	34
Şekil 3.5. 3,5 mm Frez ile drillenmesi.....	35
Şekil 3.6. 4,1mm Frez ile drillenmesi.....	35
Şekil 3.7. İmplantın Hazırlanması	36
Şekil 3.8. İmplantın Yerleştirilmesi.....	36
Şekil 3.9. Yerleştirme kemik seviyesinin görüntüsü	37
Şekil 3.10. Primer Stabilizasyon Ölçümü için Smart Pegin implanta takılması	37
Şekil 3.11. Smart Pegin Sıkıştırılması	38
Şekil 3.12. Primer Stabilizasyon Ölçümünün Yapılması	38

Şekil 3.13. Smart Peg çıkartılıp kapama vidasının takılması	39
Şekil 3.14. Cerrahi Sahanın Sütüre Edilmesi	39
Şekil 3.15. İyileşme Başlığı Seansında Sekonder Stabilizasyon Ölçümünün Yapılması....	40
Şekil 3.16. İyileşme Başlığı Takılması ve Sütüre Edilmesi	40
Şekil 3.17. İmplant operasyonu öncesi ve sonrası panoramik filmler.....	41
Şekil 3.18. Smart Peg ve Taşıma Kapağı	42
Şekil 3.19. Sekonder Stabilizasyon için Smart Pegin Ağıza Yerleştirilmesi	43
Şekil 3.20. Sekonder Stabilizasyon Ölçümü	43
Şekil 4.1. İlk seans ve 12. Hafta ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı	47
Şekil 4.2. İlk seans ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile total testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı	48
Şekil 4.3. İlk seans ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile serbest testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı	48
Şekil 4.4. İlk seans ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile biyoaktif testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı	49
Şekil 4.5. 12. Hafta ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile total testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı	49
Şekil 4.6. 12. Hafta ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile serbest testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı.....	50
Şekil 4.7. 12. Hafta ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile biyoaktif testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı	50

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

%	yüzde
°	derece
°C	santigrat derece
ASA	anterior süperior alveolar sinir
cm	santimetre
CpTi	saf titanyum
DCD	ayrı kristalli biriktirme
DHEA	dehidroepiandrosteron
DHT	dihidrotestosteron
dk	dakika
g	gram
GPA	büyük palatin arter
GPN	büyük palatin sinir
IGF	insülin benzeri büyüme faktörü
IL	interlökin
IOA	infraorbital arter
ION	infraorbital sinir
ISQ	implant stability Quotient
KMY	kemik mineral yoğunluğu
LPN	küçük palatin sinir
M-CSF	makrofaj-koloni uyarıcı faktör
mg	miligram
ml	mililitre
mm	milimetre
MSA	orta süperior alveolar sinir
NPN	nazopalatin sinir
NPN	nazopalatin sinir
OPG	osteoprotegerin
P	istatistiksel anlamlılık
PGE2	prostoglandin E2
PN	palatin sinir
PSA	posterior süperior alveolar sinir
PSAA	posterior süperior alveolar arter
RFA	rezonans frekans analizi
SAN	süperior alveolar sinir
SHBG	seks hormon bağlayıcı globülin
SPA	sfenopalatin arter
TGF	transforming büyüme faktörü
Ti-6Al-4V	titanyum alüminyum valadyum alaşımı

Ti-Zr	titanyum zirkonyum alaşımı
TiO ₂	titanyum oksit
TNF	tümör nekroz faktörü
V2	maksiller sinir
VA	vidian arter
ZrO	zirkonyum oksit



1. GİRİŞ

Dental implantlar; sabit veya hareketli protezler için retansiyon ve stabiliteyi sağlamak amacıyla kemiğin içine implante edilen alloplastik materyalden yapılmış cisimlerdir. Günümüzde diş implantları, diş eksikliklerinin giderilmesi için uygulanan yaygın bir tedavi haline gelmiştir.

Sert ve yumuşak doku bileşenlerinden oluşan oral ve maksillofasiyal yapılar, beslenme, konuşma ve estetik görünümünün sağlanması gibi temel işlevlerin yerine getirilmesinde önemli yere sahiptir. Dişlerin tümü ya da bir bölümünü kaybetmiş hastalarda dental rehabilitasyonun amacı; fonksiyon, normal kontur ve estetikdir. Bu amaç doğrultusunda geriye kalan diş ve dokularının miktarına bağlı olarak en ideali yakalayabilmektir. Ancak hastaların eksik diş sayısı arttıkça geleneksel diş hekimliği yöntemleriyle bu hedefe ulaşmak güçleşmektedir. Dental arktaki eksikliklerin restorasyonu için bugüne kadar değişik implantoloji teknikleri kullanılmış ve yeterli düzeyde başarı sağlanamamıştır. 1960'larda Brene-mark'ın osteointegrasyon kavramını ortaya koyması ile sürekli bir gelişim göstermiş olup günümüzde tartışmasız olarak kabul edilmiştir. Bu zaman içerisinde başarı oranlarının artmış olması, implant uygulamalarının geniş kitlelere ulaşmasını sağlamıştır. İmplant protezleri çoğu zaman geleneksel restorasyonlardan daha öngörülebilir bir tedavi yöntemi sunmaktadır. Kemik içi oral implantların uygulamalarının ana hedefi ise osteointegre implantlar ve bunlardan destek alan implant üstü protezler ile her türlü dişsizliğin rehabilitasyonudur.

Osteointegrasyon; yaşayan kemik dokusu ile titanyum implantlar arasında, ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile gözlenen doğrudan temasdır. Aynı zamanda da canlı kemik dokusu ile yükleme altındaki implant yüzeyi arasında doğrudan yapısal ve işlevsel bağlantıdır. İmplant başarısı için de bunun kesin gerçekleşmesi gerekir.

Osteointegrasyonu etkileyen faktörlerden en önemlisi hastanın kemik kalitesi ve bunu etkileyen hormon profilidir. Özellikle östrojen ve türevleri, testosteron gibi seks hormonlarının etkisi ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) değişmekte ve ileri yaşlarda KMY'nun azalması ile osteoporoza sebep olmaktadır. Erkeklerde testosteron seviyesi 40 yaşından itibaren yılda %1-1.5 oranında azalmaktadır. Literatürde kırık iyileşmesi ve osteointegrasyona seks hormonlarının etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda çoğunlukla kadın hastalarda östrojenin ve menopoz sonrası hormon replasman tedavilerinin

etkileri incelenmiştir. Testosteron ve diğer androjenlerin kemik iyileşmesi ve osteointegrasyon üzerine etkilerine yönelik bilgi sınırlıdır.

Testosteron ve diğer androjenlerin eksikliğinde osteointegrasyonun azaldığının gösterilmesi durumunda uygun replasman tedavileri ile implantların stabilizasyonu artırılabilir ve komplikasyonlar azaltılarak implant sağ kalım süresi uzatılabilir.

Çalışmamızın hipotezi “İmplant uygulanan erkek hastalarda testosteron ve diğer seks hormonlarının eksikliği implant osteointegrasyonunu azaltır.” şeklinde kurulmuştur. Bu amaç doğrultusunda implant uygulanacak erkek hastalar 40 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrılmış, serum biyobelirteçleri ve osteointegrasyon değerleri açısından karşılaştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Maksilla ve Mandibula Anatomisi

Maksilla

Maksilla orta yüzün en önemli kemiğidir. Merkezi bir konuma sahiptir ve visserok-ranyuma yapısal destek sağlar. Yüz mimarisinde temel bir role sahip olması, burun ve ağız boşluklarını ayırması, üst çeneyi oluşturması ve maksiller sinüsü içermesi nedeniyle fonksiyonel ve estetik öneme sahiptir (1,2).

Sağ ve sol yapılar orta hatta birleşerek maksillayı oluşturur. Her maksiller kemik bir piramit şeklindedir, tabanı burun boşluğuna bitişik, tepesi zigomatik çıkıntıyı gövdesi ise maksiller sinüsü oluşturur (3). Maksilla, çevreleyen yüz yapılarına dört çıkıntı yoluyla bağlanır: alveolar, ön, elmacık ve palatin. Üstte frontal kemikle, lateralde zigomatik kemikle, arkada palatin kemikle ve altta alveolar çıkıntı boyunca üst dişlerle eklemleşir. Önde, piriform açıklığın alt ve yan kenarlarını oluşturur ve frontal çıkıntının ön sınırında medial olarak burun kemikleri ile eklem yapar.

Alveolar Çıkıntı: Alveolar çıkıntı, üst dişler için bir çapa görevi görür. Kavisli kısmı öne bakacak şekilde at nalı biçimindedir. En alt düzlemde, sert damağın altında yer alır ve maksiller tüberkül ile sonlanmak üzere arkaya doğru maksiller sinüslerin altına uzanır. Alveolar arterler, alveolar sinirler ve periodontal bağlar, üst dişleri sırasıyla beslemek, innerve etmek ve sabitlemek için alveolar çıkıntı içindeki kanallardan penetre olur (4).

Palatin Çıkıntı: Sol ve sağ maksilla orta hatta, orta maksiller suture oluşturdukları palatin çıkıntıları boyunca birleşir. Üstte, palatin çıkıntılarının birleşimi, ön burun tabanını ve en ön kısmında piriform açıklığın alt sınırını oluşturur. Altta kesici kanalın bulunduğu sert damağın ön kısmı oluşur (5). Bu kemikli kanal, burun ve ağız boşlukları ile ilişki kurar ve nazopalatin sinire ve sfenopalatin artere bir kanal görevi görür. Superiorda, nazal septumun her iki tarafında yer alan süperior nazal (Stensen's) foramenlerde başlar ve aşağı doğru ilerleyerek ağız boşluğunda kesici papilla altında ve medial kesici dişlerin arkasında yer alan kesici fossada sonlanır (6).

Zigomatik Çıkıntı: Zigomatik çıkıntı, maksillanın en lateral kısmıdır. Maksiller sinüsün süperolateral sınırını oluşturur ve birinci maksiller azı dişin süperiorundadır, altta alveolar çıkıntıya ve süperomedialde frontal çıkıntıya bitişiktir. Alveolar çıkıntıyla birlikte zigomatik çıkıntı orta yüzün yapısının sağlanmasında çok önemli bir rol oynar (5). Zigoma kemiği ile lateral olarak eklenir ve malar eminensin projeksiyonundan ve yüz genişliğinden sorumlu olduğu için önemli bir işlevi vardır (3). Ön yüzeyde, Zigomatik çıkıntının ve medial piriform açıklığın lateralinde, maksillanın ön yüzeyini oluşturan kanin fossa olarak bilinen bir çöküntü oluşur (7). Ayrıca ön yüzeyde, zigomatik çıkıntının altında ve alveolar çıkıntılarının üstünde, zigomatikoalveolar krest olarak bilinen ve maksiller kırıkların sınıflandırılmasında önemli bir yapı olan başka bir depresyon formu vardır (2).

Frontal Çıkıntı: Frontal çıkıntı, her bir maksiller kemiğe göre süperiorda ve medial olarak uzanır. Her bir frontal çıkıntı, üstte frontal kemik ve medialde burun kemikleri ile eklenir. Nazolakrimal oluğun ön duvarını oluşturarak, alin ve burun kemiği ile birleşmesi yoluyla burun köprüsünün yanı sıra alının alt ve orta kısmının şekillenmesine katkıda bulunur (8).

Maksiller Sinüs: Her maksiller gövde oyuktur ve merkezinde hava dolu bir boşluk olan maksiller sinüsü içerir. Maksiller sinüs yetişkinlerde yaklaşık 15 ml hacmi ile paranazal sinüslerin en büyüğüdür. Her iki maksiller kemiğe benzer şekilde piramidal bir şekle sahiptir, tabanı sinüsün lateral nazal duvara bakan medial duvarı ve apeksi yanal olarak zigoma kemerine doğru yer alır. Önde küçük azılardan arkada yaklaşık üçüncü azı dişine kadar uzanır. Anatomik bir varyant olarak, zaman zaman zigomatik çıkıntıyı süperolateral olarak ve maksiller tüberositi inferolateral olarak travmatize eder (5). Sinüsün çatısı, orbita tabanının bir parçasını oluşturur ve infraorbital yüzeyin yaklaşık 1 cm altında, infraorbital foramenlerden çıkan infraorbital nörovasküler demeti taşıyan infraorbital kanalı içerir (9). Taban alveolar çıkıntının üzerindedir ve molar apekslere yakındır, en alçak noktası birinci molar bölgededir. Sinüs tabanı, yaşa göre değişebilir, burun tabanı ile aynı seviyede veya yaklaşık 1 cm aşağıdadır. Medial duvar nazolateral duvarın bir parçasını oluşturur ve maksiller sinüs ostium ve nazolakrimal kanal olmak üzere iki hayati yapı içerir. Maksiller sinüs ostium medial duvarın anterosüperior kısmında yer alır ve nazal kavitede orta meaya açılan etmoid infundibulumu akar. Nazolakrimal kanal orbitanın medial duvarından başlar ve aşağı doğru hareket ederek maksiller sinüs boyunca medialde ilerler, sinüs ostiumunun önünden geçerek sonunda alt meatusa drene olur (8).

Vasküler Yapı

Maksillaya kan temini, maksiller arterin dalları aracılığıyla sağlanır. Maksiller arter, dış karotid arterin bir terminal dalıdır; mandibular ramusun üst kısmının arkasından kaynaklanır, mandibular ramusun iç tarafında öne doğru uzanır ve pterygopalatin arter ile sonlanmak üzere pterygopalatin fossaya girer (10). Üç ana segmenti vardır: sırasıyla proksimalden distale doğru mandibular, pterygoid ve pterygopalatin (10,11).

Pterigopalatin segmenti, maksiller bölgenin ana kan kaynağıdır. Pterigopalatin segmenti, beş damara ayrıldığı yerden pterygopalatin fossa ile yakın ilişki içindedir: posterior süperior alveolar arter (PSAA), infraorbital arter (IOA), büyük palatin arter (GPA), sfenopalatin arter (SPA) ve vidian arter (VA)(11). VA tekrarlayan bir daldır ve pterygopalatin fossa ve nazofaringeal boşluğun mukozasını besleyen Vidian kanalına girmek için arkaya doğru ilerler.

PSAA zigomatik çıkıntıya doğru ilerler ve iç yüzeyinde belirgin bir eğriye sahiptir. Üst azı ve küçük azıları besleyen dallarla maksiller tüberoziteye doğru ilerler. IOA maksiller sinüsün arka duvarı boyunca ilerler ve alt orbital fissüre girer. Ardından infraorbital kanala girerek lakrimal keseyi, üst kesici dişleri, köpek dişlerini ve maksiller sinüsün mukoza zarını besler. GPA, PSAA'nın yakınından ortaya çıkar ve sert damağı beslemek için daha büyük palatin foramenlerinden çıkmak için büyük palatin kanalından aşağı iner. SPA, pterygopalatin segmentinin terminal dalıdır. Nazal septum ve konkaları beslemek için burun konkalarının arkasındaki burun boşluğuna girer (10,12). SPA'nın posterior septal dalı, GPA ile bir anastomoz oluşturmak için kesici kanaldan geçer (6). PSAA, IOA, GPA ve SPA, maksiller sinüs duvarlarını ve mukozasını besler.

İnnervasyon

Maksillanın innervasyonu maksiller sinir (V2) ile sağlanır. V2, beşinci ve en büyük kraniyal sinir olan trigeminal sinirin ikinci dalını oluşturur (13). Kökeni trigeminal ganglionda bulunur ve esas olarak bir duyu siniri olarak hizmet eder. Birkaç dal verdiği pterygopalatin fossaya girmek için foramen rotundumdan çıkar (11). Maksiller yapıların duysal innervasyonu, sfenopalatin ganglion, infraorbital (ION), posterior süperior alveolar (PSA), orta süperior alveolar (MSA), anterior süperior alveolar (ASA), palatin (PN) ve nazopalatin (NPN) sinirleri gibi çeşitli yapılar tarafından sağlanır (10,13–15)

ION, maksiller sinirin doğrudan bir uzantısıdır. Orta ve ön SAN'ın ortaya çıktığı infraorbital kanaldan öne doğru ilerler ve ayrıca süperior ve medial maksiller sinüs duvarlarını innerve etmek için dallar verir (8). Son olarak alt göz kapağı, burun, yanak ve üst dudağa duyusal innervasyon sağlamak için dallar vererek infraorbital foramenlerden çıkar (15).

Üç üstün alveolar sinir vardır: PSA, MSA, ASA. PSA, V2 infraorbital kanala girmeden önce pterygopalatin fossada ortaya çıkar. Maksiller tüberosite üzerine iner ve infratemporal maksiller yüzeyde inferior alveolar kanala nüfuz ederek maksiller sinüsün azı dişlerini ve arka duvarını innerve eder, ayrıca MSA ve ASA'yı birleştiren dallar vererek alveolar pleksus oluşturur (16,17). MSA, infraorbital kanal boyunca seyri sırasında ION'den ayrılır ve maksiller sinüsün posterolateral duvarı boyunca ilerleyerek premolarları innerve eder ve maksiller sinüsün arka duvarının innervasyonuna katkıda bulunur (8,15). ASA, ION'nin ön üçte birlik kısmından kaynaklanır ve lateral nazal duvar, maksiller kesici dişler ve maksiller sinüsün ön duvarını innerve etmek için anterior maksiller duvarda aşağı doğru uzanır (8).

PN, sfenopalatin gangliyonun bir dalıdır ve büyük palatin (GPN) ve küçük palatin sinirlerine (LPN) ayrılır. GPN, palatin sinirin ön dalıdır. Üçüncü büyük azı dişinin karşısındaki büyük palatin foramenlerinden çıkar ve sert damak ve damak diş etini innerve etmek için alt sert damakta ilerler. Ek olarak, GPN, maksiller sinüsün alt duvarına ve ağzına innervasyon sağlar.

Maksiller yapıların innervasyonunda yer alan son dal, nazopalatin siniridir (NPN). NPN, sfenopalatin ganglionun bir dalıdır. Sfenopalatin foramen yoluyla burun boşluğuna girerek seyrine başlar, burun çatısına ve septuma innervasyon sağlayan burun boşluğunun çatısı boyunca ilerler. Arkada, Stensen kanalına girmek için nazal septum boyunca iner ve kesici kanaldan geçerek kesici foramenlerden sert damakta ortaya çıkar. Köpek dişlerine komşu olan damak ve damak dişlerinin innervasyonunu sağlar (15).

Mandibula

Mandibula insan kafatasındaki en büyük kemiktir. Alt dişleri yerinde tutar, çiğneme yardımcı olur ve alt çene hattını oluşturur. Gövde ve ramustan oluşan mandibula, maksillanın altında bulunur. Gövde, alt çene çizgisini oluşturan yatay olarak kavisli kısımdır. Ramular, her iki yanda bulunan iki dikey çıkıntıdır; gövdeye mandibular anguluslarla

katılırlar. Her bir ramusun üst tarafında, koronoid ve kondiler çıkıntılar, hareketliliğe izin veren temporomandibular eklemi oluşturmak için temporal kemikle eklemleşir. Mandibula, çiğneme işlemine katkıda bulunarak, hareket edebilen tek kafatası kemiğidir.

Gelişim sırasında, birinci faringeal ark, sonunda mandibular simfizisde birleşerek mandibulayı meydana getiren iki çıkıntı oluşturur. Doğumda, mandibular simfizis fibrokar-tilaj yapısıdır. Yaşamın ilk yılı içinde, simfizis kaynaşır ve gövdenin ön yüzeyinde orta hatta ince bir hat halinde kalır(18). Mandibula gövde ve iki ramustan oluşur:

Gövde

Gövde mandibulanın ön kısmıdır, iki yüzey ve iki kenarla çevrilidir. Gövde biter ve ramuslar, gonial açı olarak da bilinen mandibula köşelerinde her iki tarafta başlar.

Dış yüzey: Dış yüzey, yetişkinde ince bir sırt olarak algılanan orta hatta mandibular simfizisi içerir. Sırtın alt kısmı, mental protuberans adı verilen bir orta hat depresyonunu böler ve çevreler. Mental protuberansın kenarları yükselerek mental tüberkülü oluşturur. Sırtın lateralinde ve kesici dişlerin altında, kesici fossa olarak bilinen bir çöküntü bulunur. İkinci premoların altında mental sinir ve damarların çıktığı mental foramen bulunur. Oblik çizgi, mental tüberkülden ramusun ön sınırına kadar posteriorda seyrederek.

İç yüzey: İç yüzey, orta hatta çıkıntıyı ve sırtın hemen yanında bulunan mental spinelleri içerir. Mylohyoid çizgi orta hatta başlar ve alveolar sınırın üstünde ve arkasında seyreder.

Alveolar sınır: Üst sınır olan alveolar sınır, alt on altı dişin bulunduğu oyuk kaviteleri içerir.

Alt sınır: Alt sınır, alt çene çizgisini oluşturur ve fasiyal arterin geçtiği küçük bir oluk içerir.

Ramus, her iki tarafta mandibulanın lateral kısmını oluşturur. Koronoid ve kondiloid çıkıntılar, ramusun üst kısmında yer alır. Koronoid çıkıntı önde ve kondiloid çıkıntı arkada- dır; ikisi mandibular çentik ile ayrılır. Ramus iki yüzey ve dört sınırla çevrilidir ve iki çıkıntı içerir.

Yan yüzey: Yan yüzey, vücudun dış yüzeyinde başlayan oblik çizginin bir bölümünü içerir. Bu yüzey aynı zamanda masseter kasının orjinidir.

Medial yüzey: Medial yüzey, alt alveolar sinirin ve alt alveolar arterin girdiği ve ardından mandibular kanalı izlediği mandibular foramenleri içerir. Mandibular foramenin anterosüperior tarafında mandibular lingula adı verilen keskin bir çıkıntı vardır. Mandibular foramenin posteroinferior tarafında, mylohyoid damarların çalıştığı mylohyoid oluk bulunur.

Üst sınır: Koronoid ve kondiloid çıkıntıların ortaya çıktığı yerdir.

Alt sınır: Mandibular gövdenin alt sınırı ile devam eder ve çene çizgisine katkıda bulunur.

Arka sınır: Ramusun alt sınırı ile devam eder ve parotis bezine kadar ulaşır. Bu sınır, gonial açıyı belirlemek için mandibular gövdenin alt sınırı ile birlikte kullanılır.

Ön sınır: Ön sınır, vücudun dış yüzeyinin oblik çizgisiyle süreklidir.

Koronoid Çıkıntı: Ramusun üst kısmında yer alır. Ön sınırı ramus ile süreklidir ve arka sınırı mandibular çentiğin ön sınırını oluşturur. Temporal kas ve masseter lateral yüzeyinde yer alır.

Kondiloid Çıkıntı: Kondiloid çıkıntı da ramusun üst tarafında yer alır ve boyun ve kondil olmak üzere iki kısma ayrılır. Boyun, kondiloid çıkıntının ramustan çıkan daha ince kısmıdır. Kondil en üst kısımdır ve eklem diski ile eklenerek temporomandibular bileşkeye katkıda bulunur.

Vasküler Yapı

Mandibulaya kan temini küçük periosteal ve endosteal damarlar yoluyla sağlanır. Periosteal damarlar esas olarak inferior alveolar arterden çıkar ve mandibula ramusunu besler. Endosteal damarlar, maksiller arter, fasiyal arter, dış karotid arter ve yüzeysel temporal

arterin perimandibular dallarından kaynaklanır; bunlar mandibula gövdesini besler(19). Mandibular dişler, inferior alveolar arterden gelen diş dalları tarafından beslenir.

Mandibula ve mandibular dişlerin lenfatik drenajı esas olarak submandibular lenf düğümleri yoluyladır; bununla birlikte, mandibular simfizis bölgesi submental lenf noduna ve bu da daha sonra submandibular nodlara drene olur.

Innervasyon

Mandibula ile ilişkili ana sinir, trigeminal sinirin mandibular bölümünün bir dalı olan inferior alveolar sinirdir. Bu sinir mandibular foramenlere girer ve mandibular kanalda öne doğru ilerleyerek alt dişlere dallar gönderir ve duyu sağlar. Mental foramenlerde, inferior alveolar sinir, kesici ve mental sinire ayrılır. Mental sinir, mental foramenden çıkar ve alt dudağa duyu sağlamak için üstte seyreder. Kesici sinir, kesici kanalda ilerler ve mandibular premolar, köpek, lateral ve santral kesici dişlerin innervasyonunu sağlar (20).

2.2. Dental İmplantlar

2.2.1. Tarihçesi

Dental implantlar 50 yıldan uzun süre önce Dr. P.I. Göteborg Üniversitesi'nden (İsveç) Prof. Brenemark'ın, tavşan çalışmasında fibulaya yerleştirilen titanyum vidaların kemiğe sıkıca sabitlendiğini ve çıkarılamadığını keşfetmesi sonucu ortaya çıkmıştır. Bu doğrudan kemik-implant bağlantısı osseointegrasyon olarak adlandırılmıştır (21). Titanyumun uzun vadede enfekte doku oluşturmada yapısal olarak canlı kemiğe entegre olduğu gözlenmiştir. 1965 yılında ilk insan uygulaması gerçekleştirilmiş olup saf titanyumdan yapılan, yivli, kök formundaki ilk implantlar kullanıldı. İkinci öncü, Bern Üniversitesi'nden (İsviçre) Prof. Andre Schroeder olup 1970'lerin başında prototip diş implantları üzerinde deneyler yapmıştır. Dekalsifiye olmayan histolojik kesitlerde ilk osseointegrasyonu gösterebilmiştir(21). Her iki öncü de ekipleriyle birlikte birbirinden bağımsız olarak dental implantolojinin güncel bilimsel temelini oluşturmak için birkaç klinik öncesi ve klinik çalışmalar gerçekleştirmiştir. 1970 ve 1980'ler arasında yatırımcı şirketler, alüminyum oksitten yapılmış Tübingen implantları, IMZ titanyum plazma püskürtmeli yüzey ve titanyum alüminyum vanadyum alaşımından yapılmış American Core vent implantları gibi farklı implant tasarımları

sundu. (21). Zamanla implantlar tek parça halinde çoklu parçalı sisteme dönüştü. İlerleyen 15 sene içinde tam dişsiz hastaların tedavilerinden tam ve kısmi diş eksikliği bulunan hastaların tedavilerine doğru yönelim gösterdi. Farklı dişsizlik durumlarının rehabilitasyonu için protetik bileşenler ortaya çıktı ve implant çevresindeki sert ve yumuşak dokuları iyileştirmek için farklı cerrahi teknikler ve rejeneratif materyaller geliştirildi. İmplant yerleştirme, yükleme, oklüzyon ve bakım kavramları gelişti. Daha kısa ve daha dar çapta implantların kullanımına ve daha kısa yükleme süresine izin veren implant yüzey teknolojisinde ilerlemeler kaydedildi (22). Son on yıldaki gelişim, fonksiyonel, estetik ve fonetik sonuçların yanı sıra azaltılmış komplikasyonlar ile uzun vadeli stabilite sağlamak için stratejileri içermektedir. Konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) gibi gelişmiş tanı yardımcıları, daha iyi sonuçlar sağlamak için cerrahi bölgenin uygun şekilde değerlendirilmesini ve cerrahi planlamayı mümkün kıldı. Rezonans frekans analizini kullanarak implant stabilitesini objektif olarak inceleyen cihazlar, sağlanan tedavinin kalitesini iyileştirdi. Doğruluğu artırmak, sorunları en aza indirmek ve estetik talepleri karşılamak için dijital teknoloji dahil edildi. Yapı malzemesi olarak, seramik implantlar ve arttırılmış mukavemetli alaşımlar kullanan implantlar tanıtıldı (22).

2.2.2. Tasarım

Vida tipi implantlar

Vida tipi implantlardaki yivler, osseointegrasyon için yüzey alanını arttırır. Yivler, kemiğin implanta temasını ve stres dağılımını iyileştirerek stabilizasyona yardımcı olur. Üreticilere bağlı olarak yiv şekli, kalınlık, yiv-yüz açısı vb. açısından çeşitli farklılıklar vardır. Bunlar, implantların en yaygın olarak kullanılan ve belgelenmiş şeklidir.



Şekil 2.1. Düz/silindirik ve yivli implantlar

Silindirik ve konik implantlar

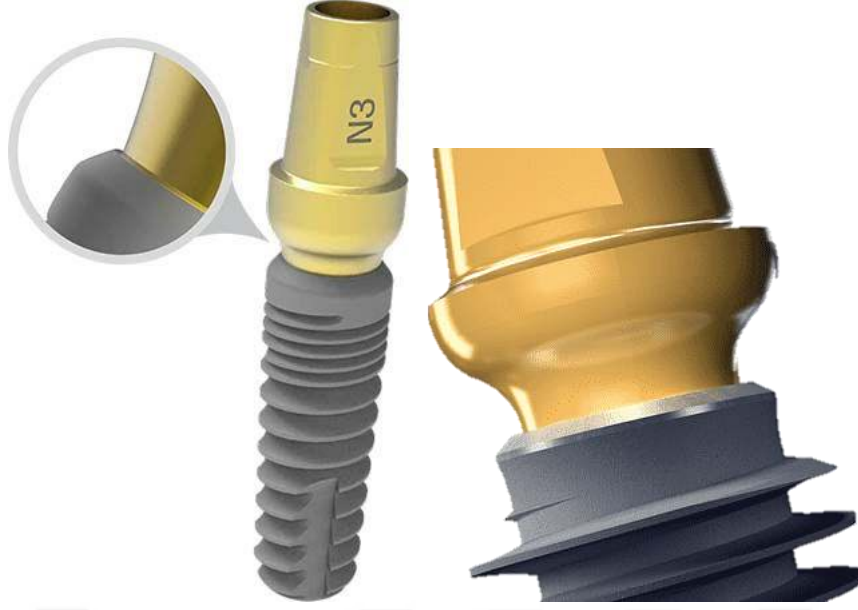
İmplant gövdesinin şekline bağlı olarak, implantlar silindirik (paralel duvarlı) veya konik olarak kabul edilir. Silindirik bir implantın kemik içi kısmının çapı apekse doğru daraldığında, implant konik olarak kabul edilir. Daralma sadece servikal, orta veya apikal kısımlarda olabilir veya servikalden apekse doğru sürekli olarak daralabilir. Daha az yoğun kemikte ilk stabiliteyi geliştirmek için konik implantlar tanıtıldı.



Şekil 2.2. Paralel duvarlı ve konik duvarlı implantlar

Platform switch implantlar

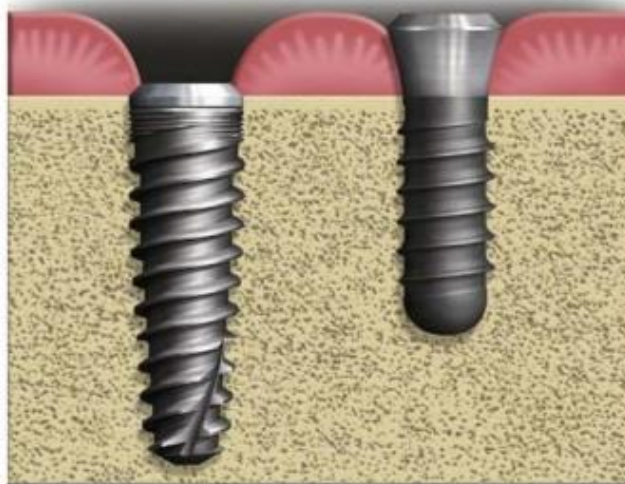
Büyük çaplı bir implant boyun bölgesi ile daha küçük çaplı bir abutment kullanıldığında, implant-dayanak bağlantısı implantın merkezi eksenine doğru içe doğru kayar. Bu, özellikle estetik bölgelerde krestal kemik rezorpsiyonunu sınırlamada önemli bir faktör olarak kabul edilir.



Şekil 2.3. Platform Switch İmplant

Kemik seviyesinde ve doku seviyesinde implantlar

Doku seviyesindeki implantlar, düz boyundan pürüzlü kısma doğru bir geçişe sahiptir ve bu geçiş bölgesi, kemik tepesi ile hemen hemen aynı seviyededir. Kemik seviyesindeki implantlar minimaldir, pürüzsüz bir boyuna sahip ve tamamen mikro pürüzlüdür, neredeyse kemikle aynı seviyede yerleştirilirler. Bu, içe doğru iyileşme içindir ve burada implant-dayanak mikro aralığı kemik tepesine bitişiktir. Kemik seviyesi implantlarda, krestal kemik rezosiyonunu sınırlamak için platform switch olmaları önemli avantaj sağlar.



Şekil 2.4. Kemik ve doku seviyeli implantlar

2.2.2.1. Tipleri

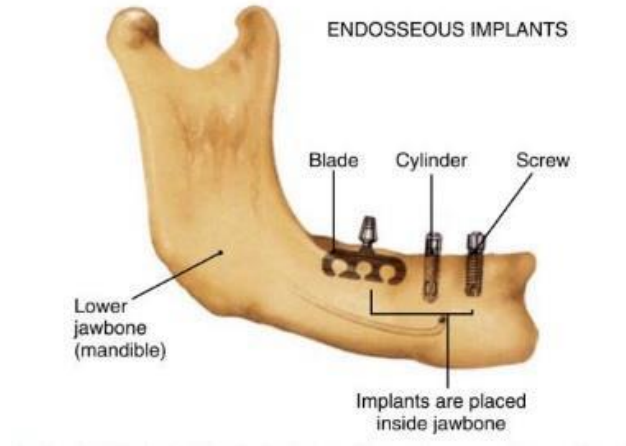
Kemik İçi (Endosseoz) İmplantlar

Kemik içi implantlar, implant gövdesinin bir bütün olarak maksillar veya mandibular alveol kemiğinin içine yerleştirilen implantlardır. Kendi içerisinde blade implantlar ve kök formu implantlar olarak basitçe ikiye ayrılabilir.

Kök formu implantlar yivli ya da düz/silindirik tasarıma sahip olabilir. Günümüzde en sık kullanılan implantlar kök formu yivli tasarıma sahip olan kemik içi implantlardır.

Implant gövdesini oluşturan implant duvarları birbirine paralel, apekse doğru daralan, konik formda ya da ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir.

Kemik içi implantlar, implant gövdesi ve buna bağlı üst yapısıyla tek parçalı ya da implant gövdesi ve gövdeye ayrı olarak bağlanan dayanağıyla iki parçalı olabilir. Günümüzde en sık kullanılan implantlar iki parçalı olan implantlardır. (23)

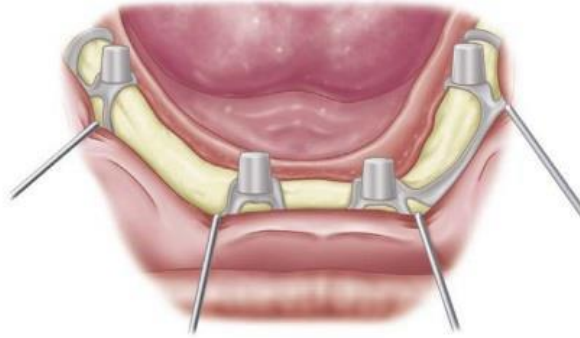


Şekil 2.5. Kemik içi (endoosseoz) implantlar

Subperiosteal İmplantlar

Subperiosteal implantlar desteğini kemiği bir çerçeve gibi sararak alan implantlardır. Maksilla ya da mandibulada alveol kretin üzerine periostun altına yerleştirilip bu metal

çerçeve üzerine restorasyonlar uygulanır. Osseointegrasyon söz konusu olmadığı için oklüzal yükleri taşıma kapasiteleri sınırlıdır (23).



Şekil 2.6. Subperiosteal İmplant

Transosteal İmplantlar

Kemiği tam boy geçen, transmandibular implant olarak adlandırılırlar. Aşırı atrofik mandibulalarda kullanılmak üzere dizayn edilmiştir. Mandibula bazisine yerleştirilen bir metal plak ve bu plaktan çıkan mandibula içinden oral mukozaya yükselen barlardan oluşur (23).



Şekil 2.7. Transosteal implant

Ekstraoral İmplantlar

Maksillada fazla rezorpsiyon görüldüğü ve dental restorasyon için yeterli kemik seviyesinin olmadığı durumlarda kullanılır. Zigomatik ya da pterigoid kemikten destek alınarak

uygulanırlar. Bu yüzden zigomatik implantlar ya da pteriogoid implantlar olarak adlandırılırlar. Geleneksel kemik içi implantlardan daha uzun olup cerrahi görüşün kısıtlı olduğu alanlara uygulandığından teknik hassasiyet gerektirir. (23)

2.2.2.2. Yapım materyalleri

Saf titanyum ve titanyum alaşımları: Ticari olarak saf titanyum (CpTi), yüksek biyouyumluluğu ve korozyona karşı direnci nedeniyle tercih edilen malzemedir. CpTi, I ila IV. sınıflarda mevcuttur; bununla birlikte mekanik özelliklerini geliştirmek için Ti-6Al-4 V gibi titanyum alaşımları da kullanılmıştır. Ti-Au, Ti-In, Ti-Sn, Ti-Pb, Ti-Cu ve Ti-Nb gibi Ti içeren çeşitli alaşımlar test edilmiştir. Bir Ti-Zr alaşımı (Titanyum %83–87 ve Zirkonyum %13–17), daha önce kullanılan alaşımlardan daha üstün mekanik özelliklere ve ayrıca yüksek korozyon direncine sahip olduğu için şu anda çok popülerdir.

Zirkonyum implantlar: Bu implantlar Zirkonyum'un (ZrO) oksit formundan yapılır ve yüksek biyouyumluluk ve osseointegrasyon kabiliyetine sahip “seramik” implantlardır. Yüksek mekanik özelliklere ek olarak, özellikle estetik alanlarda ve titanyuma alerjisi olabilecek hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu implantların dezavantajı, tasarımların çoğunun tek parça olması ve sadece birkaç sistemin iki parçalı implantlara sahip olmasıdır.

2.3. Osteointegrasyon

Titanyum implantlar kemiğe kalıcı olarak dahil olabilir, bu bağlantı kırılmadan ayrılmaz (24). Osseointegrasyon bu temasa verilen terimdir ve optik mikroskop seviyesinde görülen yumuşak doku araya girmeden doğrudan kemikten metale arayüze bağlantı bulunur. Osseointegrasyon, “düzenli canlı kemik ile yük taşıyan bir implantın yüzeyi arasındaki doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantı” olarak tanımlanır (25).

İmplant cerrahisi sonrası hücresel yanıt, implant yüzey özelliklerine, stabiliteye, yerleştirilen kemiğin ısınmasına bağlıdır. İmplantın etrafındaki kemik iyileşmesi implantın tüm yüzeyinin kemikle etkileşimine kadar bir dizi hücresel ve hücre dışı biyolojik olayı içerir. Bu olaylar kırık bir kemik doku iyileşmesine benzerlik gösterir. İmplant yüzeyine temas eden ilk biyolojik bileşen, çevreleyen damar sisteminden gelen kan ve kan hücreleridir. Kan hücreleri aktive edilir ve implant çevresinde sitokinler ve diğer büyüme farklılaşma

faktörlerini serbest bırakır. Trombositler implant yüzeyi ile temasıyla beraber biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere uğrar yapışma, yayılma ve birleşme gösterir. Fosfotirozin indüklerler, hücre içi kalsiyumu arttırırlar ve hücre yapışmasını ve minerallerin bağlanmasını düzenleyen bir fibrin matrisi oluşturmak için fosfolipidlerin hidrolizine neden olurlar. Bu matris, kalsiyum, fosfor, osteopontin ve kemik sialoproteininden zengin osteoid ve lamina limitanslardan (organik tabaka) oluşan kalsifiye bir fibrilsiz tabakadır (26). Bu matris, osteojenik hücrelerin göç etmesi ve osteoid ve trabeküler kemik (osteokondüksiyon) oluşturmak için bir iskele görevi görür, bu da nihayetinde implant yüzeyi etrafında lamel kemik oluşturmak üzere yeniden şekillenir. İmplant yüzeyinin başlangıç aşamasında fibrin tutunmasını tutma yeteneği, göç eden hücrelerin fibrin pıhtısına ulaşp ulaşmadığını belirlemede kritik öneme sahiptir. Pürüzlü yüzeyler osteokondüksiyonu destekler. İmplant yüzeyinin kimyası da osteokondüksiyonu etkiler ve örneğin hidrofilik implant yüzeyleri hidrofobik yüzeylere kıyasla osteokondüksiyonu arttırır. Peri-implant osteogenezi, 1980'de Osborn ve Newesley tarafından tarif edildiği gibi doğal kemikle iki şekilde meydana gelir.

1) **Mesafe osteogenezi**, doğal kemikten implant yüzeyine doğru meydana gelen bir olgudur. Mevcut kemik yüzeyi, matris oluşturan, fibrin ağ yapısında implant yüzeyine yavaşça giren ve osteogenez ilerledikçe bu ağa bağlanan bir osteojenik hücre popülasyonu sağlar. Çevreleyen kemik iliği boşluklarından mononükleer hücrelerden türetilen osteoklastlar, yeni kemik yerleşmeden önce eski kemik yüzeyini yeniden şekillendirir (26).

2) **Kontak osteogenezi**, implantın yüzeyinden iyileşen kemiğe doğru gerçekleşir. Osteojenik hücreleri yavaşça çeken fibrin kaplı implant yüzeyi, içinde oluşan kalsifiye afibriler dokuya sahiptir. Kan damarları ve mezenkimal hücreler aradaki boşlukları doldurur. Zayıf mineralize osteoidin hatları, emilim ve başlama alanlarını ayırır. Dokuma ve trabeküller kemik ilk boşluğu doldurur ve ameliyattan yaklaşık 10-14 gün sonra implanta biyolojik fiksasyon sağlar. Bununla birlikte, kollajen liflerinin rastgele oryantasyonu, lameller kemiğe kıyasla ona azaltılmış mekanik özellikler verir. Bu biyolojik fiksasyon, implant yerleştirmede elde edilen birincil stabiliteden farklıdır ve genellikle pürüzlü implant yüzeylerinde görülür. Dokuma kemik, stres ve mekanik yüklemeye tepki olarak yavaşça yeniden şekillenir ve yüksek derecede mineralizasyona ulaşana kadar lameller kemik ile değiştirilir. İmplant yerleştirmeden yaklaşık 3 ay sonra, kemik hem dokuma hem de katmanlı matrisin bir karışımıdır(27).

Bir implant kemikle doğrudan temas halinde olduğunda ve implant ile kemik arasında nispi bir hareket olmadığında bir implantın osseoentegre olduğu kabul edilir. Başka bir deyişle, osseointegrasyon klinik olarak implantın vital kemikteki uzun süreli stabilite durumu olarak ifade edilir. Albrektsson'a (1985) göre, kemikle ortalama yüzey teması minimum %50 ise, yüklü bir implant osseoentegre olarak kabul edilir (28). Başlangıçta, mekanik stabilite nedeniyle kemik ve implant arasındaki bağlantı değeri (primer stabilitesi) yüksektir; ancak sonraki birkaç hafta içinde kemiğin yeniden şekillenmesi nedeniyle azalır ve daha sonra yeni kemik oluşumu nedeniyle tekrar artar (sekonder stabilite). Stabilite ayrıca biyofiziksel stimülasyona ve iyileşme süresine de bağlıdır. Osseointegrasyon mobilite testlerini klinik olarak değerlendirmek için standart radyograflar ve Rezonans Frekans Analizi (RFA) kullanılır (27).

2.3.1. Etkileyen faktörler

2.3.1.1. İmplant bağımlı faktörler

İmplant Malzemesinin Biyouyumluluğu

Ticari olarak saf titanyum (CpTi), yüksek düzeyde biyouyumlu olduğundan, korozyona karşı iyi bir dirence sahiptir. Makrofajlar veya fibroblastlar üzerinde toksisite olmadığından ve implant çevresindeki dokularda inflamatuvar yanıtı yok olduğundan, bir implant malzemesi olarak yaygın kullanılmaktadır. Oksit tabakasından oluşur ve hasar gördüğünde yeniden oksitlenerek kendini onarma özelliğine sahiptir. Ti-6Al-4V (Alüminyum %6 ve Vanadyum %4) gibi titanyum alaşımları ve diğer Alüminyum ve Vanadyum içermeyen Titanyum alaşımları yaygın olarak kullanılmıştır. Şu anda, CpTi ve Ti-6Al-4V'den daha üstün mekanik özelliklere sahip bir Ti-Zr alaşımı (Titanyum %83-87 ve Zirkonyum %13-17) piyasaya sürülmüştür (29).

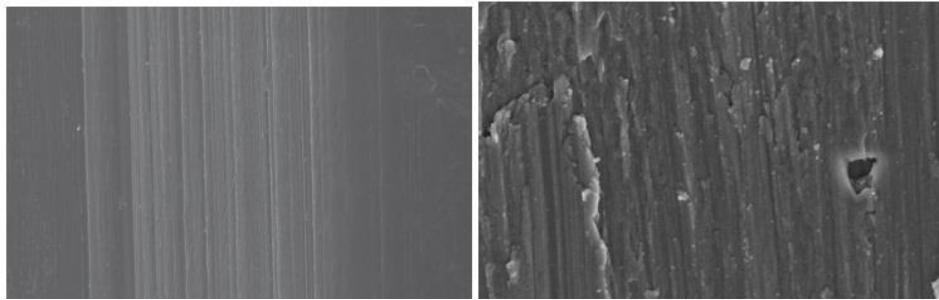
İmplant Tasarımı

İmplantın şekli, stres aktarımı için mevcut yüzey alanını ve implantın ilk stabilitesini belirler. İmplantlar daha önceleri silindirik tasarımla üretilirken, şu anda çoğu implant konik şeklinde (dişli) tasarımlarla üretilmektedir. Dairesel bir kesite sahip konik implantlar, cerrahi olarak yerleştirme kolaylığı sağlar ve daha fazla fonksiyonel yüzey alanı oluşturur. Bu

implantlar, rijit fiksasyon sağlar ve yara iyileşmesi sırasında mikro hareketi sınırlar. Soket derinliği implantın yüzey alanını artırır. İmplant uzunluğunu artırmak, osteointegrasyon için gerekli olan kemik-implant temasını artırır. Daha kısa implantlar günümüzde yalnızca mecburi seçim kriterleri ile tavsiye edilmektedir ve tercihen yalnızca diğer implantlarla splintlendiğinde başarılı sonuçlar elde edilir. Bir implantın genişliği düşünüldüğünde, daha geniş bir implant osteointegrasyon için yüzey alanını artırsa da genişlik cerrahi bölge ile ilgili faktörlere bağlıdır. Genel olarak, daha kısa ve daha küçük çaplı implantlar, daha uzun veya daha geniş emsallerine göre daha düşük hayatta kalma oranlarına sahiptir. Yükleme koşulları altında daha fazla stabilite sağlamak için daha uzun implantlar önerilmiştir (30).

İmplant Yüzey Özellikleri

Ti ve alaşımları havaya maruz kaldıklarında yüzeyde bir oksit tabakası (TiO_2) oluştururlar. Bu tabaka korozyona karşı koruma sağlar ve ayrıca yüzeyde kalsiyum ve fosfat iyon değişimine yardımcı olur. Yüzeyler, mikro pürüzlülüğü ve dolayısıyla osteointegrasyon için yüzey alanını arttırmak için modifiye edilmiştir. Katkı işlemleri, Ti plazma püskürtme, hidroksiapatit kaplama, ayrı kristalli biriktirme (DCD) ve elektrokimyasal anotlamadan (TiO_2 katmanını arttırmak için) oluşur. Bu işlemler, osteointegrasyonun artmasını sağlar, implant yüzeyi ile kemik teması için yüzey alanını artırır. Osteointegrasyonu arttırmak için mikropürüzlendirme işlemi yapılmıştır. Kumlama, asitle aşındırma ve lazer modifikasyonu, pürüzlendirme işlemlerinden bazılarıdır. Kum püskürtme, asitle aşındırma ile mikro dokuya dönüştürülen bir makro doku üretilir. Bu yüzey, plazma püskürtme kaplı implantlara kıyasla daha erken zamanda daha fazla kemik teması sağlar. Titanyum yüzeylerin florür ile kaplanması, yüzeyi pürüzlendirir ve modifiye edilmemiş titanyum yüzeylere kıyasla daha iyi kemik ankrajı gösterir (31). Şu anda araştırmalar, iyileşme sürelerini kısaltan ve daha iyi kemik-implant teması sağlayan biyomimetik implant yüzeyleri yapmaya yöneliktir (32).



Şekil 2.8. Pürüzlendirilmemiş implant yüzeyinin tarayıcı elektron mikroskop görüntüsü

2.3.1.2. Hasta bağımlı faktörler

Sistemik Faktörler

Osteoporoz, sigara ve diyabet implant yerleştirme için mutlak kontrendikasyonlar olmasa da normal iyileşme sürecini ve osseointegrasyona olumsuz etki edebilir. Ağır sigara içimi, oral implantlarda önemli ölçüde düşük başarı oranları ile sonuçlanır (33). Başarılı implant yerleştirme için kemik miktarı gibi lokal bölge anatomisi de sonucu etkileyebilir (34).

Cerrahi Teknik

Doku manipülasyonunun kapsamı, döner aletlerin kullanımıyla oluşan termal harabiyet ve cerrahi prosedür için uygulanan protokoller osseointegrasyonun sonucunu etkiler (35).

Oklüzal Yük

İlk iyileşme aşamasında, implant osseointegrasyonunda mikro hareketin olmaması kritik önem taşır. Elde edilen birincil stabiliteye bağlı olarak, yükleme için farklı protokoller seçilir. Kuvvet miktarı ve yüklemenin zamanlaması osseointegrasyon için kritik öneme sahiptir (36).

2.3.2. Ölçüm yöntemleri

Perküsyon Testi

Stabilizasyon ölçüm yöntemlerinden en basiti ve en kolayıdır. Herhangi bir metal alet ile perküsyon yapılarak çıkan sesin klinik olarak yorumlanmasıdır (37). Kesin ve net bir kristalimsi ses osteointegrasyonun başarılı olduğunu gösterirken, sönük bir ses başarısız osteointegrasyonu ifade eder. Bu subjektif değerlendirme yöntemi hekimin tecrübesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu nedenle standardize bir metot olarak tercihi mümkün değildir.

Yerleştirme Torku

İmplantın soket içerisine yerleştirilirken kemik ile sıkışma kuvvetidir. İmplant boyunca aksı etrafında dönmeye karşı gösterdiği direnç kuvvetidir. İmplant ile kemik arasındaki ilk bağlantının dayanıklılığını ifade eder (38). İmplantın kemiğe yerleştirildiği anda son sıkıştırma kuvvetinin tork değeri yerleştirme torku olarak kabul edilir (39). Yerleştirme torku kuvveti implant stabilizasyon ölçüm değeri olarak tek başına yeterli kabul edilir. Bu değer eksikliği ilk yerleştirme ve stabilizasyon değeri hakkında fikir verirken ikincil stabilizasyon değeri hakkında bilgi veremez. Sadece birincil stabilizasyon değerini belirlemede kullanılır. İmplantın tasarımı, yapısı, cerrahi işlem ve kemik kalitesine göre değer farklılıkları gösterir (40–43). Yüksek yerleştirme torku değeri yüksek birincil stabilizasyon değeri göstermesine rağmen kemik dokuda stres oluşumu ve dolaşım bozulmasına yol açabilmektedir. Bu durum kemik nekrozu ile karşılaşmamıza ve implant boyun bölgesinde kemik rezorpsiyonuna sebebiyet verir (44). İnce ve dens kemik olduğu durumlarda kemikte çatlaklara ve kırılmalara yol açabilir (45,46). Yüksek yerleştirme torkunun kemik iyileşmesi üzerine etkisi yapılan hayvan çalışmaları ile incelendiğinde negatif bir etki bulunamamıştır (47,48). Yüksek yerleştirme torkuna sahip implantlar ile düşük yerleştirme torkuna sahip implantların sağ kalımı ve boyun bölgesi kemik doku rezorpsiyonu açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (49). Yapılan iki insan deneyinden ilkinde yüksek yerleştirme torkuna sahip implantların boyun rezorpsiyonuna yol açacağı ve sağ kalım oranını düşüreceği belirtilmiştir (50). İkinci deneyde ise yüksek yerleştirme torkuna sahip implantlarda boyun rezorpsiyonu ve sağ kalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (51).

İmplant yerleştirilmesinde gerekli torkun elde edilememesi implantta hareketliliğin osteointegrasyona engel teşkil etmeyeceği düşünülmektedir. Ancak bu durum implant sağ kalım oranını düşürmektedir (52,53) Pürüzlendirilmiş yüzeye sahip implantlar ile daha uzun süre bekleme dönemi düşük tork değerinin dezavantajını ortadan kaldırmaktadır (54).

Optimum yerleştirme torku değeri ile ilgili fikir birliği bulunmamakla birlikte immediate yükleme için 32 Ncm'den düşük değerlerde implant sağ kalım oranında ciddi bir düşüş söz konusudur. Sağ kalım oranının söz konusu olabilmesi için en az 20 Ncm değere sahip olması gerekmektedir (55).

Periyotest

Periyotest (Siemens AG, Benshein, Germany) Dr. Schulte tarafından diş mobilitesini ölçmek için icat edilmiştir (56) (Şekil 2.9). Bu cihaz dişe iletilen kuvvetlere karşı periyodon-siyumun absorbe etme etkisini değerlendirir. Perküsyon sonucu, elektronik olarak monito-rize edilen rod çubuğun doğal diş ya da implant yüzeyi ile temas süresi ölçülür. Periyotest değeri -8 ile +50 arasında skaladan oluşmaktadır. – değere yaklaştıkça stabilizasyon değeri artar, mobilite değeri azalır. İdeal stabilizasyon değeri -8 ile -6 arasındadır (57) .

Periyotest ile her yüzeyden ölçüm yapılabilmesi mümkündür. Ölçüm çubuğu yüzeye uygun açıda ve uzaklıkta olmalıdır. Uygun açı ve uzaklıkta olmadığı taktirde hatalı ölçüm değerleri elde edilir. Düşük stabilizasyon değerine sahip implantlarda perküsyon sırasında implantta mobilitiye sebebiyet verme ihtimali periyotest'in en büyük dezavantajıdır (57).



Şekil 2.9. Periyotest

Rezonans frekans analizi (RFA)

Meredith ve ark. 1996 yılında implant ile kemik arasındaki bağlantıyı değerlendirmek için RFA yöntemini geliştirmişlerdir (58). Bu yöntem iletilebilen frekanstaki dalgaların implanta iletilmesine, implantın bu titreşime verdiği cevabın analizine dayanan bir çalışma sistemine sahiptir. İmplant kemik bağlantısı ne kadar kuvvetliyse oluşan RF o kadar yüksektir. Bu sistemde kullanılan ilk ürün Ostell (Ostell TM AB, Göteborg, Sweden) adı altında piyasaya çıkmıştır (Şekil 2.10). Birinci jenerasyon cihazlarda implanta bağlı bir verici ile alıcı bulunmaktaydı. Cihazın ürettiği elektronik sinüs dalgaları sonucu oluşan ilk rezonansın



The image displays two different models of Ostell devices. On the left is a white, pen-like device labeled 'Penguin' with a small digital display showing '82'. On the right is a green, pen-like device labeled 'Ostell' with a small digital display showing '82'. Both devices have a black tip. The background is white with a large, stylized, light gray 'V' shape at the bottom.

LOW STABILITY

ISQ <60

2-stage, conventional loading, re-measure at follow up > 2 months.

Scientific references 1,6

Consider conservative approach due to low implant stability i.e. relatively high implant mobility)

Scientific references 7, 8

MEDIUM STABILITY

ISQ 60-64

Full splint: 1-stage, immediate loading

Partial case: 1-stage, early loading, re-measure at follow up 6-8 weeks

Single case: 2-stage, conventional loading, re-measure at follow up > 2 months

Scientific references 1, 5, 6

ISQ 65-69

Full splint: 1-stage, immediate loading

Partial case: 1-stage, immediate loading

Single case: 1-stage, early loading, re-measure at follow up 6-8 weeks

Scientific references 1, 3, 4

HIGH STABILITY

ISQ ≥70

Full splint: 1-stage, immediate loading

Partial case: 1-stage, immediate loading

Single case: 1-stage, immediate loading

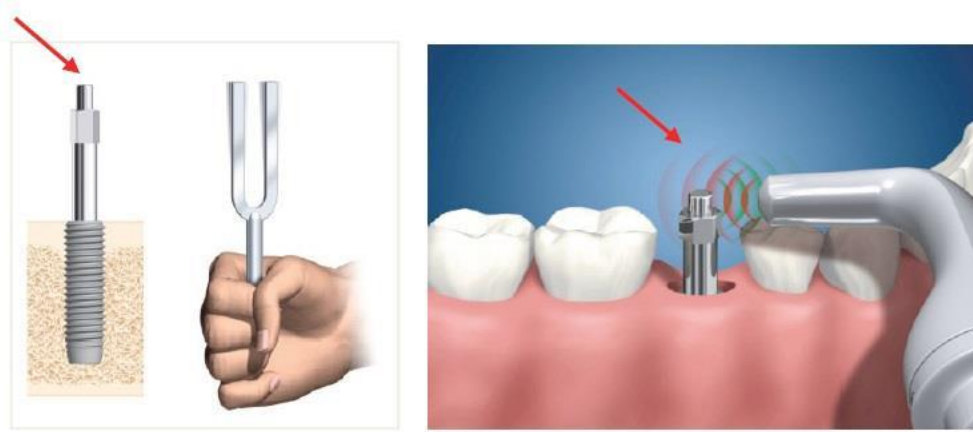
Scientific references 1, 2, 3, 4

The above is a summary of scientific data and not an official recommendation by Otis®

İlk jenerasyon cihazda ölçüm cihazı ve alıcı kablo ile implanta bağlanarak ölçüm yapılmaktaydı. Geliştirilen yeni nesil cihazlarda ise implanta ‘Smart peg’ parçası bağlanarak cihaz ile ölçüm yapılmaktadır. Bu yeni tasarım ile ölçüm yapma ve cihazın kullanımı kolaylaşmıştır.

22

ölçülmüş olur. Cihaz ‘smart peg’e 90 derecelik açı ile 1-3 mm uzaklıkta konumlandırılır. (Şekil 2.12)



Şekil 2.12. Smart peg yerleştirilmesi ve implant stabilitesinin ölçüm şeması

Ostell cihazının en büyük dezavantajı ‘smart peg’lerin implant markası için özel olarak üretilmesidir. ‘Smart peg’lerin zarar görmesi ya da yumuşak doku ile temas etmesi sonucu yanlış ölçüm değerleri elde edilebilir. İmpalant üzerine yerleştirilmesi gereken ‘smart peg’ protetik restorasyon varlığında restorasyonun çıkartılmasını gerektirmektedir. İlk jenerasyon cihazlar ile güncel cihazlar arasında yapılan bir karşılaştırma çalışmasında cihazların ölçümlerinin standart olduğu ve her iki cihazın da stabilizasyon ölçümünde kullanılabileceği bildirilmiştir (61).

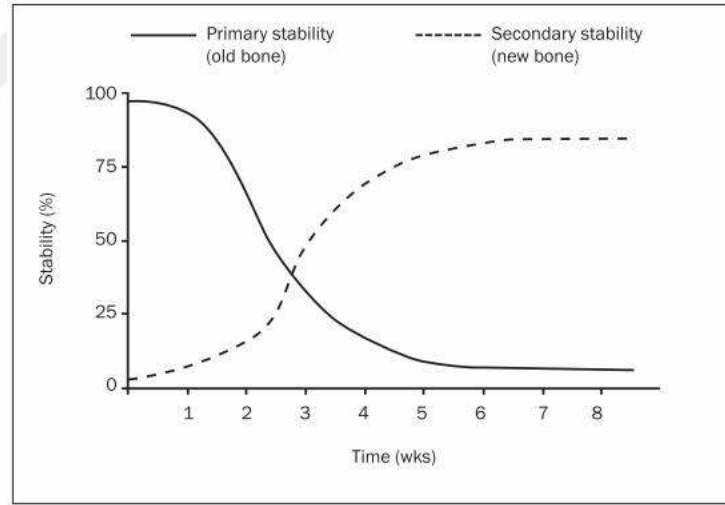
Frekans analizini etkileyen 3 faktör bildirilmiştir. İmplanta ait faktörler implantın boyu, çapı ve geometrisine bağlı olarak değişmektedir. İmpalantın kemik doku ile bağlantısı sonucu oluşan stabilizasyon çevreleyen dokulara bağlı olarak değişir. Kortikal kemik doku oranı ve kemik kalitesi etkilemektedir. Üçüncü faktör ise cerrahi tekniğin RFA değerini etkilemesidir (62).

Birincil ve ikincil stabilitenin RFA değeri ile karşılaştırılması sonucunda RFA değeri düşük birincil stabiliteye sahip implantlarda sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İkincil stabilizasyonda ise RFA değeri ile anlamlı fark elde edilmiştir. Bu durum düşük birincil stabilizasyona sahip implantın iyileşme sürecinde değerlerinin değişebileceğini ikincil stabilite olarak ideal değerlere ulaşabileceğini göstermiştir (52). Yüksek birincil stabiliteye sahip implantlarda başarısızlık durumunun yaşanması da mümkündür

(63). Bu durum birincil stabilite RFA değeri ile implant başarısı arasında ilişkisi olmadığını göstermektedir.

Farklı kalitelere kemik dokulara yerleştirilen implantlar incelendiğinde yumuşak kemik dokuya yerleştirilen implantların birincil stabilite değerlerinin düşük olduğunu ikincil stabilitede ise yakın değerlere ulaştığı görülmüştür (64). İyileşme sırasında ISQ değerinde sürekli düşüş gösteren implantlar başarısızlık göstermişlerdir (65).

Birincil stabilizasyondan ikincil stabilizasyona geçiş süresince ISQ değeri implant ilk yerleştirildiğindeki ilk 2-3 haftalık dönemde ISQ değeri düşüş göstermektedir. Bu zaman diliminden sonra ise ISQ değeri yükselişe geçmektedir (66). Erken dönemde ISQ değerindeki düşüşün nedeni cerrahi travmaya bağlı olarak kemik dokunun biyolojik reaksiyon göstermesidir. İyileşme sürecinde osteoklastik aktivite artışı kemik rezorpsiyonu ile sonuç bulmakta bu nedenle ISQ değeri düşüş göstermektedir. Yeni kemik oluşumunun başlaması ile ISQ değeri tekrar yükseliş göstermektedir (67) (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. İmplant stabilitesinin değişimi

2.4. Seks Hormonları ve Kemik Metabolizması

2.4.1 Östrojen

Östrojen eksikliği, kadınlarda postmenopozal kemik kaybının patogenezinde en etkili faktör olarak kabul edilmektedir (68,69). Son çalışmalar, östrojen eksikliğinin moleküler aracılarının, kemik erimesi üzerindeki etkilerini aydınlatmaya başlamıştır. İnsan

osteoblastları ve osteoklastları üzerindeki hem ER α hem de ER β 'nin tanımlanması, östrojenin sistemik östrojen eksikliğinin dolaylı etkilerinin aksine, kemik üzerinde muhtemelen doğrudan etkileri olduğunu göstermiştir (70,71). Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar içindeki östrojen reseptörlerine bağlı süreçlerin modülasyonunun, osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (72).

OPG/RANKL/RANK sistemi, osteoklastogenezi etkileyen başlıca düzenleyici mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (73–76). Osteoblastlar, osteoklast öncü hücreleri üzerindeki yüzey RANK reseptörlerine bağlanan ve bu öncülerin olgun osteoklastlara farklılaşmasına ve aktivasyonuna yol açan yüzey RANKL'ı eksprese eder. Çözünür bir tuzak reseptör olan osteoprotegerin (OPG), RANK için RANKL ile rekabet ederek osteoklastogenezi inhibe eden preosteoblast/ stromal hücreden salgılanır. Östrojen antirezorptif etkisini OPG'yi yukarı regüle ederek gösterir ve böylece kemik rezorpsiyonunu inhibe edebilir (77–80). Östrojen aynı zamanda osteoblastların yüzeyindeki RANKL ekspresyonunu da azaltarak benzer bir kemik rezorpsiyonu inhibisyonunu sağlar (81). Östrojenler ayrıca osteoklastların tepkisi ve oluşumuna doğrudan etki ederek kemik rezorpsiyonunu azaltırlar (82).

Östrojenin OPG ve RANKL ekspresyonu üzerindeki etkilerine ek olarak östrojen, osteoblastlarda veya kemik iliği mononükleer hücrelerinde sitokinlerin üretimini de düzenler, böylece osteoklastik aktiviteyi parakrin bir şekilde modüle eder. İnterlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekroz faktörü α (TNF- α), makrofaj-koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve prostaglandinler gibi kemik rezorbe edici sitokinler, östrojen eksikliğini takiben kemik kaybına aracılık etmek için potansiyel adaylar olarak düşünülmektedir. Hem IL-1 hem de M-CSF üretimi, östrojen eksikliği olan model sistemlerinde artar ve bu artış özgün antagonistler kullanılarak inhibe edilebilir (83,84). Ek olarak, TNF- α 'nın kemik absorbe edici etkileri gösterilmiştir ve bu durum çözünür tip I TNF reseptörü kullanılarak tersine çevrilebilir (85). Çok sayıda başka çalışma, IL-6'nın östrojen eksikliğini takiben kemik kaybına aracılık etmede anahtar bir rol oynadığını göstermektedir (86–90). Bununla birlikte, in vivo olarak, östrojen eksikliğini takiben kemik rezorpsiyonunu indüklemeye çoklu sitokinlerin iş birliği içinde hareket etmesi muhtemeldir ve tek bir sitokin, östrojen eksikliğinin iskelet üzerindeki etkilerini sadece kısmen açıklayabilir.

Östrojenin kemik erimesi üzerindeki inhibitör etkilerinin aksine, östrojenin kemik oluşumu ve osteoblast proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki etkileri daha az açıktır. Östrojen eksikliği hem artmış kemik rezorpsiyonu hem de bozulmuş kompansatuvar kemik

oluşumu ile ilişkili olduğundan (91), östrojenin kemik oluşumu üzerinde önemli etkileri olması muhtemeldir. Bunu destekler şekilde, östrojenin in vitro osteoblastik hücreler tarafından IGF-I (92) ve transforme edici büyüme faktörü- β (92) üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, östrojenin fibroblastlar (93) ve osteoblastlarda (92) tip I kollajen sentezini stimüle ettiği ve bu hücrelerin biyosentetik kapasitesinin $>90\%$ ını temsil ettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, östrojen tedavisinin deney hayvanlarında kemik oluşumunu hem uyardığı (94) hem de engellediğini (95) bildiren çalışmaların mevcut olması sebebiyle bu sorunun çözümü karmaşık olarak değerlendirilmektedir.

2.4.2. Progesteron

Progesteronun kemik metabolizması üzerindeki etkileri östrojenden çok daha az açıktır. Bununla birlikte, birincil insan osteoblastik hücrelerinde, insan osteosarkom hücrelerinde ve ölümsüzleştirilmiş fetal osteoblast hücrelerinde progesteron reseptörleri tanımlanmıştır (96,97), ancak diğer hücre sistemlerinde olduğu gibi bu hücrelerde progesteron reseptörlerini indüklemek için genellikle östrojen gereklidir (98,99). Ek olarak, progesteronun insan osteoblast hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırdığı gösterilmiştir (100). Progesteron, tip I kollajen, osteokalsin, IGF-II ve transforme büyüme faktörü TGF β 1-3 gibi kemikle ilişkili diğer sitokinler ile kemik belirteçlerinin transkripsiyonel aktivasyonunu uyabilirse de progesteronun kadınlarda postmenopozal kemik kaybı üzerinde tutarlı etkileri gösterilememiştir (101,102). Progesteron belirli hücre süreçlerinde östrojenin bilinen bir antagonisti ancak diğer bir süreçte ise bir agonist olduğundan, progesteronun ana rolünün kemik metabolizması süreçlerinde östrojen etkisini modüle etmek olması muhtemeldir.

2.4.3. Androjenler

İnsan kemik hücrelerinin özgün androjen bağlama bölgelerine sahip olduğu gösterilmiştir, bulunan androjen reseptör konsantrasyonları, bu hücrelerdeki östrojen reseptör konsantrasyonlarına benzer olmuştur (103). Ayrıca, osteoblastlardaki (1000-3000 bölge/hücre) özgün androjen bağlama bölgelerinin sayısı, prostat gibi diğer androjene yanıt veren dokularda bulunan bağlanma bölgelerinin sayısına benzerdir (104). Androjen reseptörüne ek olarak, kemik hücrelerinin, çoğu dokuda testosteronun biyolojik olarak aktif ana metaboliti olan DHT (dihidrotestosteron)'ye dönüştürülmesinden sorumlu olan 5 α -redüktaz aktivitesine sahip olduğu da gösterilmiştir (105). Testosteron mikrozomal enzim olan aromataz tarafından

çeşitli dokularda östrojenlere aromatize edilebilir. Ayrıca kemik hücrelerinin bir aromataz aktivitesine sahip olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur (106).

Östrojen durumunda olduğu gibi, androjenlerin de kemik erimesini engellediğine dair kanıtlar vardır. Bu nedenle ovariyektomi gibi, orşiektomi de artmış kemik rezorpsiyonu ve hızlı kemik kaybı ile ilişkilidir (107). Ayrıca Tenover ve ark. sınırda serum testosteron düzeyleri olan erkeklerde 3 aylık testosteron tedavisinin, bir kemik rezorpsiyon indeksi olan idrar hidroksiprolin atılımında %28'lik bir azalma ile sonuçlandığını göstermiştir (108). Altı aylık intramüsküler testosteron ile tedavi edilen osteoporozlu ögonadal erkeklerle ilgili bir başka çalışmada, testosteron tedavisi kemik rezorpsiyon belirteçlerinde önemli azalmalar ile ilişkilendirilmiştir (109). Son olarak, Riggs ve ark. östrojen veya oksandrolon (sentetik bir androjen) tedavisinden önce ve sonra postmenopozal osteoporozlu 29 kadında kemik biyopsisi yapmışlar ve kalsiyum kinetiği ile değerlendirilen kemik erime hızında benzer değişiklikler ve emilim yüzeylerinde benzer düşüşler göstermişlerdir (110).

Osteoklastlarda androjen reseptörleri de tanımlanmıştır ve östrojen gibi androjenlerin insan osteoklast benzeri hücreleri tarafından in vitro olarak doğrudan kemik emilimini azalttığı gösterilmiştir (111). Osteoklastlar üzerindeki bu doğrudan etkilere ek olarak, androjenlerin osteoblastlar veya kemik iliği stromal hücreleri tarafından bir dizi kemik rezorbe edici faktörün üretimini de düzenlediği gösterilmiştir. Böylece hem DHT hem de testosteronun, paratiroid hormonu veya IL-1 ile stimülasyona maruz kalan kemik doku kültürlerinde prostoglandin E2 (PGE2) üretimini azalttığı gösterilmiştir (112). Benzer şekilde, androjenlerin stromal ve osteoblastik hücreler tarafından IL-6 üretimini ve ayrıca kemik iliği osteoklast öncülleri tarafından osteoklastogenezin uyarılmasını engellediği gösterilmiştir (113,114).

Androjenler genellikle kemik için anabolik olarak kabul edilirken, insanlarda bunun kanıtı nispeten azdır. Buna paralel şekilde, yukarıda belirtilen çalışmalarda, Tenover JS testosteron tedavisinin kemik oluşumu belirteci olan serum osteokalsin üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bulmuştur (108). Buna karşılık, Raisz ve ark. östrojen + metiltesteron 2.5 mg ile tedavi edilen postmenopozal kadınların, tek başına östrojen ile tedavi edilen kadınlarla kıyaslandığında 3 aylık tedaviden sonra %24 daha yüksek serum osteokalsin düzeyine sahip olduğunu bulmuşlardır (115). Ayrıca Baran ve ark. hipogonadal bir erkekte 6 aylık testosteron tedavisinden önce ve sonra kemik biyopsileri yapmış ve göreceli osteoid hacminde, toplam osteoid yüzeyinde, kemik oluşumunun lineer boyutunda ve kemik mineralizasyonunda

artışlar göstermişlerdir (116). Benzer şekilde, Cantatore ve ark. postmenopozal kadınlara sentetik androjenler uygulamışlar ve en azından kısa vadede (3-6 ay) kemik oluşumu yapıcılarında artışların olduğunu tespit etmişlerdir (117). Morley ve ark. yaşlı hipogonadal erkeklerde 3 aylık testosteron tedavisinin serum osteokalsin düzeylerinde önemli bir artışla sonuçlandığını kaydetmişlerdir (118). Bu nedenle, en azından kısa vadede androjenlerin kemik üzerinde anabolik etkisi olabilir, ancak bu konuyu açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Östrojende olduğu gibi, androjen etkilerinin osteoblast proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki in vitro çalışmaları tutarsız sonuçlara sahiptir. Androjenlerin normal ve trans-forme osteoblast benzeri hücreler üzerinde mitojenik etkileri olduğu gösterilmiştir (119). Osteoblast farklılaşması ile ilgili olarak, androjenlerin, osteoblast benzeri hücrelerin birincil kültürlerinde alkalen fosfataz aktivitesini ve alkalen fosfataz pozitif hücrelerin yüzdesini arttırdığı da gösterilmiştir (120). Öte yandan, androjen reseptörü ile stabil olarak transfekte edilmiş bir fetal insan osteoblast hücre hattını kullanan çalışmalar, DHT maruziyetini takiben bu hücrelerde alkalen fosfataz aktivitesinde bir azalma bulmuştur (121). Tip I kollajen sentezi üzerindeki androjen etkileri ise değişkenlik göstermektedir, bazı çalışmalar uyarıcı bir etkisinin olduğunu bazıları etkisinin olmadığını, bazı çalışmalar ise sentezi azalttığını bildirmektedir. Son olarak, birincil osteoblast kültürlerini kullanan çalışmalar, bu hücrelerdeki androjenlerin bazı etkilerine artan TGF- β üretimi veya insülin benzeri büyüme faktöründeki değişiklikler tarafından aracılık edilebileceğini ileri sürmüştür (122,123).

Testosteron ve DHT'ye ek olarak, adrenal androjenlerin kemik metabolizması üzerinde önemli etkileri olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Durbridge ve ark. sıçanlarda, adrena-lektominin tek başına, ooferektomi ile üretilene benzer bir ölçüde metafizyal trabeküler kemik kaybıyla sonuçlandığını bulmuşlardır (124). Araştırmacılar bu verileri, sıçanlarda iskelet kütlesinin korunmasında adrenal androjenlerin önemli bir rolü ile tutarlı olarak yorumlamışlardır. Ayrıca Turner ve ark. sıçanlarda, DHEA tedavisinin, ooferektomiye takiben sün-gerimsi kemik kaybını azalttığını ve bu sayede adrenal androjenlerin östrojen eksikliğinin neden olduğu kemik kaybını önleyebileceğini göstermişlerdir (125).

Esasen bir prohormon olan DHEA, çeşitli dokularda lokal olarak androstenediona ve daha sonra güçlü androjenlere ve/veya östrojenlere dönüştürülebilir ve genellikle adrenal androjenlerin hedef dokular üzerindeki etkilerinin bu androjenlerin etkilerinden

kaynaklandığı varsayılır (126). Ancak, DHEA için özgün bağlanma bölgelerine son tanımlama, DHEA veya benzeri bileşiklerin kemik üzerinde doğrudan etkileri olabileceği olasılığını artırmaktadır (127). Çalışmalar, kemik hücrelerinin DHEA' ya yanıt verme kabiliyetine sahip olduğunu ve DHEA' nın etkilerinin, kemik hücrelerinde DHEA'nın özgün metabolizmasına ve belki de bağımsız etkisine bağlı olarak, testosteronun etkileriyle aynı olabileceğini göstermektedir.

Androjenlerin kemik metabolizmasındaki ana rolü belki de ergenlik döneminde ortaya çıkar. Kadınlarda olduğu gibi, erkeklerde de ergenlik, hızlı uzama ve aksiyal, apendiküler kemik kütlesinde belirgin artışlar ile ilişkilidir (128). Kemik kütlesindeki artış, kemik oluşumu belirteçlerindeki artışlarla ilişkilidir ve puberte dönemi testosteron seviyeleri ile yakından bağlantılıdır, bu da testis androjen üretiminin kemik kütlesindeki pubertal artışa aracılık etmede önemli bir rol oynadığını düşündürür (129,130). Ek olarak, ergenliğin başlangıcından önce meydana gelen adrenal androjenlerdeki artış da muhtemelen kemik kütlesi kazanımını etkiler. Bu nedenle, adrenarş sırasında boyuna büyüme hızı artar ve muhtemelen adrenal androjenlerdeki artışla ilişkili olarak, cinsel gelişimin başlangıcından önce kemik kütlesinin arttığı gösterilmiştir (131).

Androjenler ayrıca ergenlik döneminde belirgin olan iskeletin cinsel dimorfizminden de sorumludur. Erkek iskeleti kadın iskeletine kıyasla daha büyüktür, uzun kemiklerin çapı ve kortikal kalınlığı erkeklerde kadınlardan daha fazladır ve vertebralar erkeklerde daha büyüktür (132). Androjenlerin iskelet büyümesi üzerindeki bu kesin etkilerine rağmen, bu etkilerden hangilerinin kemik üzerinde doğrudan androjen etkilerinden ve hangilerinin dolaylı etkilerden kaynaklandığı henüz çözülmemiştir. Örneğin, östrojen gibi, testosteron da büyüme hormonu salgılanmasını veya IGF-I' nin veya bağlayıcı proteinlerinin lokal üretimini etkileyerek kemik kütlesini dolaylı olarak etkileyebilir (133,134). Bu nedenle, ergenlik döneminde kemik üzerindeki androjen etkilerinin hem doğrudan hem de dolaylı etkilerden kaynaklanması muhtemeldir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Çalışmanın örnek büyüklüğü hesaplanırken benzer araştırmalar incelenmiş, $[\mu_1 - \mu_2]$ ve sd değerlerinin 0,01 ile 0,05 aralığında yer aldığı görülmüştür (135) $[\alpha=0,05, 1-\beta=\%80]$ $=7,85$, $sd=0,03$ ve $(\mu_1 - \mu_2) = 0,02$ alındığında örnek büyüklüğünün $n=37$ olduğu görülmüştür. Araştırmamıza 74 olgu (37 vaka, 37 kontrol) dâhil edilmesi uygun görülmüştür.

Çalışmaya Nisan 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Polikliniği'ne diş eksikliği sebebiyle başvuran yazılı ve sözlü onamı alınmış 18-85 yaş aralığında bulunan 74 erkek hasta dahil edildi. Toplamda 74 erkek hastaya 74 adet implant cerrahisi gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18-85 yaşları arasında olması
- Diş eksikliği bulunması ve implant endikasyonu konmuş olması
- Sigara kullanmıyor olması
- Klinik ve radyolojik muayene sonucunda yeterli kemik kalınlığı ve yüksekliği olması
- Titanyum, titanyum alaşım ve kemik seviyesi implant kullanılması
- Sistemik rahatsızlığı bulunmayan ya da hafif olan (ASA 1-2)

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Sigara kullanıyor olmak
- Kontrolsüz DM, HT gibi sistemik hastalıklara sahip olmak
- Kemik metabolizmasını etkileyen endokrin bir hastalığa sahip olmak
- Yeterli kemik genişliği ve yüksekliğine sahip olmamak
- İmplant cerrahisi bölgesinden daha önce kist tümör cerrahisi görmüş olmak
- Greftleme yapılmış olmak
- Baş boyun bölgesi radyoterapisi almış hastalar
- Tek aşamalı implant cerrahisi yapılan hastalar

- Kemik defekti bulunması
- Akut enfeksiyon varlığı
- Kemik mineral yoğunluğunu etkileyen ilaç kullanan hastalar
- Testosteron düzeyini etkileyecek ilaç kullanan hastalar
- Osteoporoz tanısı koyulmuş hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların oral muayeneleri yapıldı. Eksik dişleri not edildi. Eksik diş bölgelerindeki kemik durumu değerlendirildi. Anamnezleri alındı. Hasta seçim kriterlerini karşılayan ve ideal kemik genişliği ve yüksekliği bulunan hastalara Protetik Diş Tedavisi Bölümü ile multidisipliner çalışılarak implant tedavileri planlandı. Çoklu implant cerrahisi yapılan hastalarda sadece bir implant değerlendirmeye alındı, diğer implantlar çalışma dışı tutuldu. Çalışmada tek tip kemik seviyesi (bone level) implant tercih edildi. Cerrahi işlem iki aşamalı olarak uygulandı. Çalışmaya katılan hastaların yaşları, biyokimyasal bulguları, implant özellikleri, birincil ve ikincil stabilizasyon ölçümleri aynı araştırmacı tarafından kaydedildi. Operasyon sonrası hasta takibi yine aynı araştırmacı tarafında yapıldı. Çalışma için gerekli etik kurul onayı 11.03.2020 tarihli 20/36 sayılı karar ile Başkent Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alındı. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylandı (Proje No: D-KA20/06) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklendi.

3.2. Cerrahi Prosedür

Bütün cerrahi işlemler Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Cerrahi işlem için hasta ünite alındı. Serum biyobelirteçleri için 1 adet biyokimya tüpüne kan örnekleri alındı. Uygun örtme ve boyama işlemi yapıldı. Cerrahi bölgeye bukkal lingual/palatinal infiltratif lokal anestezi (Ultracain fort TM, Sanofi – AventisTM) yapıldı. Alveol kret üzerinde 15 numaralı bistüri ile horizontal insizyon yapıldı (Şekil 3.1, 3.2). Gerekli durumlarda rahatlatıcı insizyon da uygulandı. Uygun flep tasarımı sağlandı. Mukoperiosteal flep kaldırıldı. Kemik durumu implant cerrahisi açısından son kez değerlendirildi. Uygun konumun belirlenmesinin ardından işaretleme frezi ile konum işaretlendi (Şekil 3.3). Drilleme sırasında serum fizyolojik banyosu ile soğutma yapıldı. İmplant işlemi uygulanarak ideal genişlik ve boya ulaşıldı (Şekil 3.4, 3.5, 3.6). İmplant paketinden çıkartılarak hazırlanan yuvaya taşındı ve yerleştirildi. (Şekil 3.7, 3.8, 3.9) İşlemler cerrahi sistem protokolüne bağlı kalınarak gerçekleştirildi.

Stabilizasyon ölçümleri için tek bir cihaz kullanıldı (WH Osstell Beacon™). RFA yapılabilmesi için uygun ‘Smart peg’ implanta takıldı (Şekil 3.10, 3.11). Ostell cihazı ‘smart peg’e uygun açılı ile yaklaştırılarak birincil stabilizasyon ölçümü yapıldı (Şekil 3.12). Diş bölgesi ve stabilizasyon değerleri kayıt altına alındı. ‘Smart peg’ sökülerek implant kapama vidası takıldı (Şekil 3.13). Cerrahi saha 3/0 ipek ile sütüre edildi (Şekil 3.14). Operasyon öncesinde ve operasyon sonrasında hastadan panoramik röntgen alındı (Şekil 3.17).

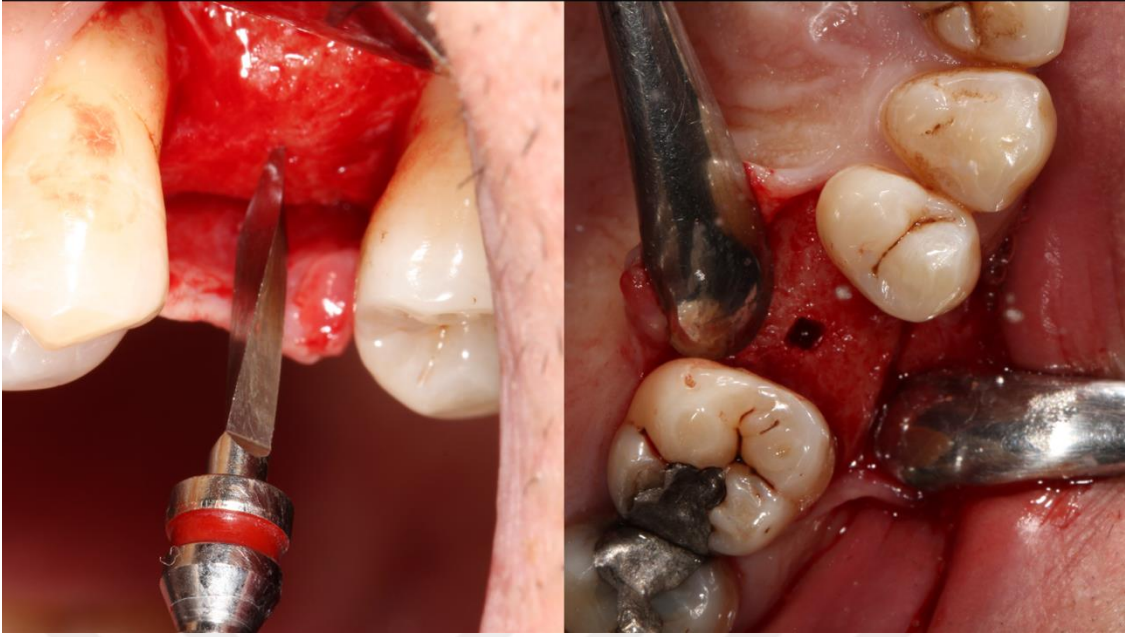
Cerrahi işleminden sonra hastalara ilk gün soğuk kompres uygulaması yapmaları, sıcak, soğuk, baharatlı ve asitli yiyecekler tüketmemeleri önerildi. Postoperatif durumlar (ödem, ağrı, trismus, hematoma vs.) hakkında bilgi verildi. Postoperatif olarak hastalara 1 hafta kullanmaları için antibiyotik (Amoksisilin Klavulanat 1g 2x1), analjezik (Deksketoprofen Trometamol 25 mg 2x1) ve antiseptik gargara (%0.12 Klorheksidin Glukonat 3x1) reçete edildi. Yedi gün sonra dikişler alındı. Hastalar takip edildi. Onikinci hafta hastalar tekrar çağırıldı. Uygun örtme ve boyama işlemi yapıldı. İmplant sahasına lokal anestezi uygulandı. Alveol kret tepesinden horizontal insizyon yapıldı. Kapama vidası çıkartılıp ‘smart peg’ yerleştirildi (Şekil 3.18, 3.19). Ostell cihazı uygun açılı ile konumlandırılarak ikincil stabilizasyon ölçümleri yapıldı (Şekil 3.15, 3.20). Değerler kayıt altına alındı. ‘Smart peg’ sökülüp iyileşme başlığı takıldı (Şekil 3.15, 3.16). Bölge ideal şekilde kapatılıp 3/0 ipek ile sütüre edildi. Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalına yönlendirildi.



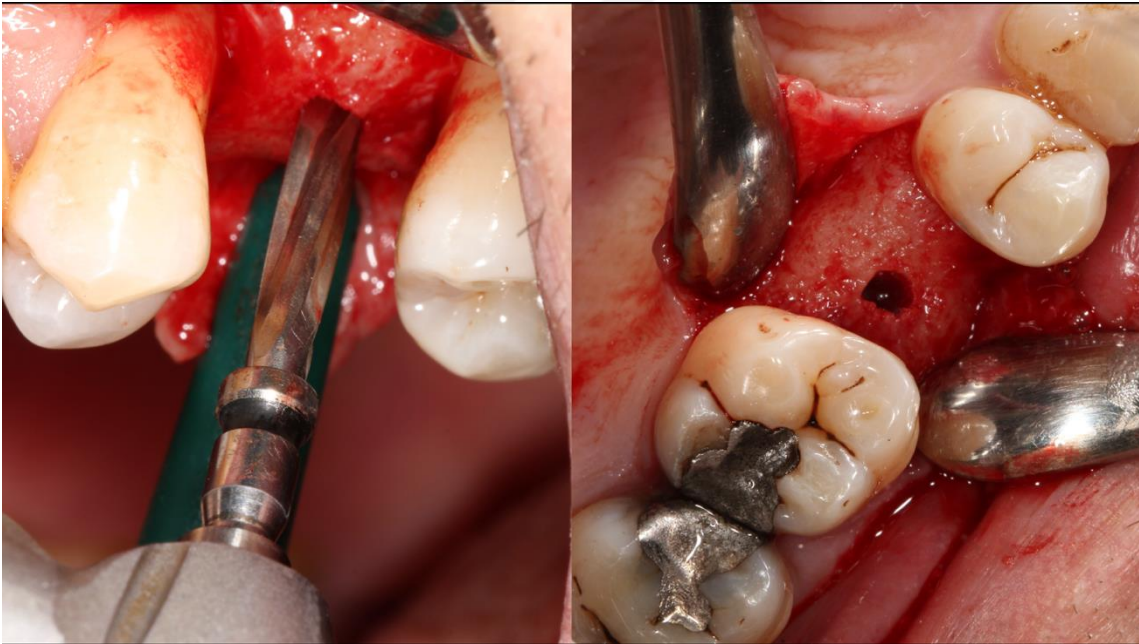
Şekil 3.1. İmplant Cerrahi Sahası



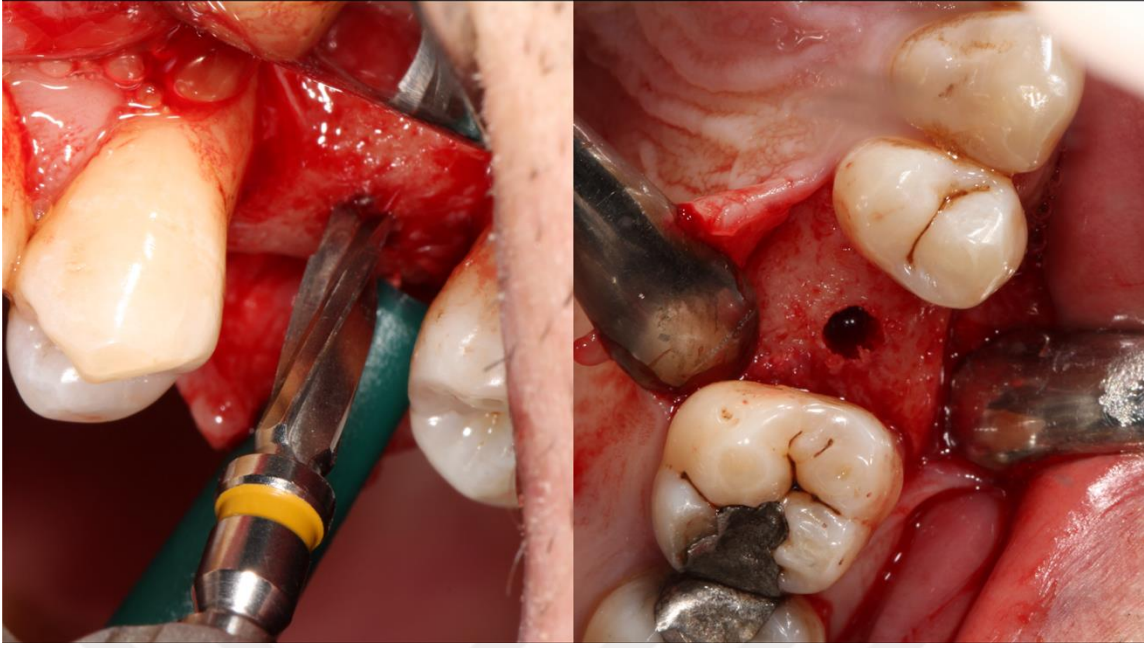
Şekil 3.2. İnsizyon hattı ve Alveol kemiği



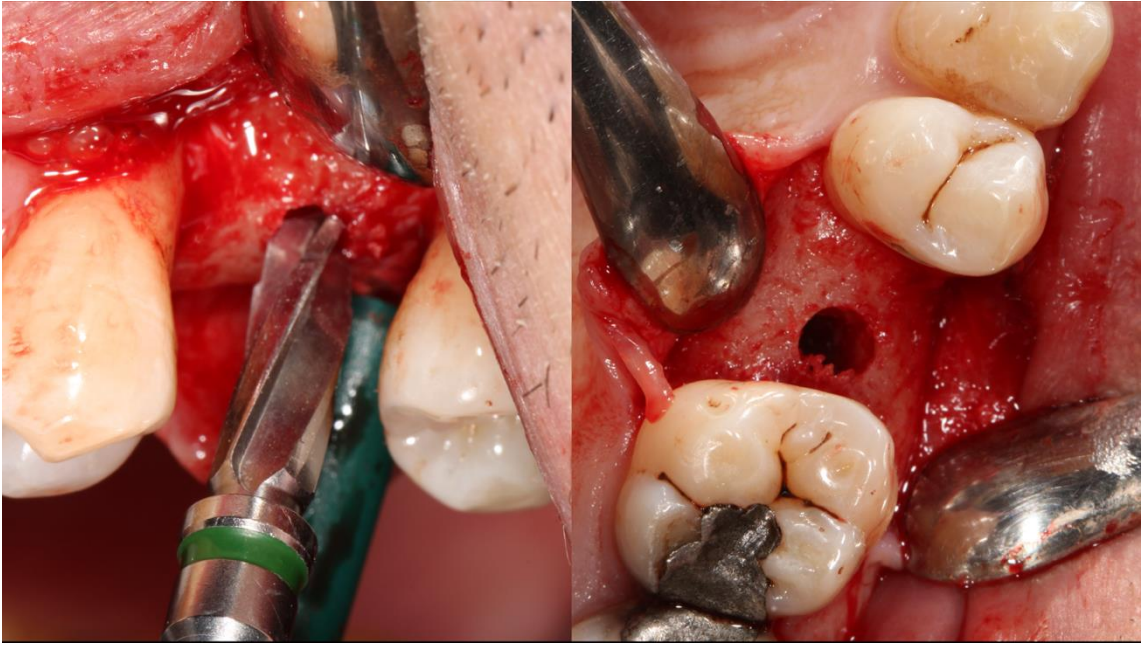
Şekil 3.3. Pilot Frez ile konum belirlenmesi



Şekil 3.4. 3,0mm Frez ile drillenmesi



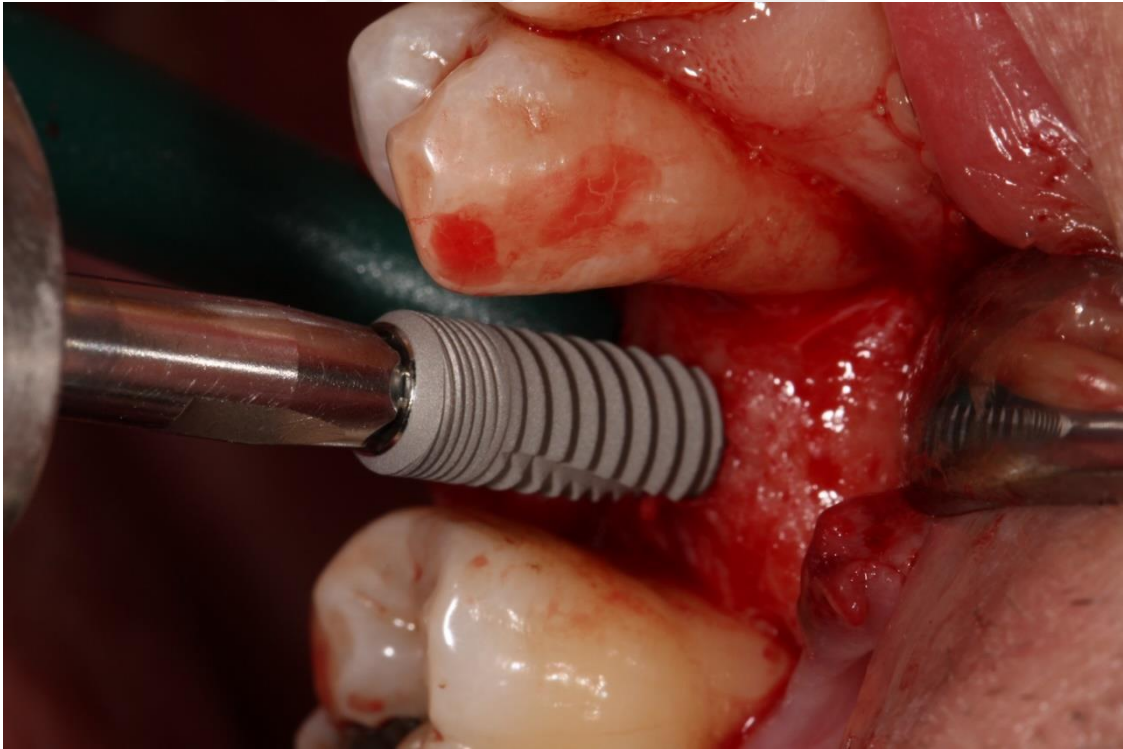
Şekil 3.5. 3,5 mm Frez ile drillenmesi



Şekil 3.6. 4,1mm Frez ile drillenmesi



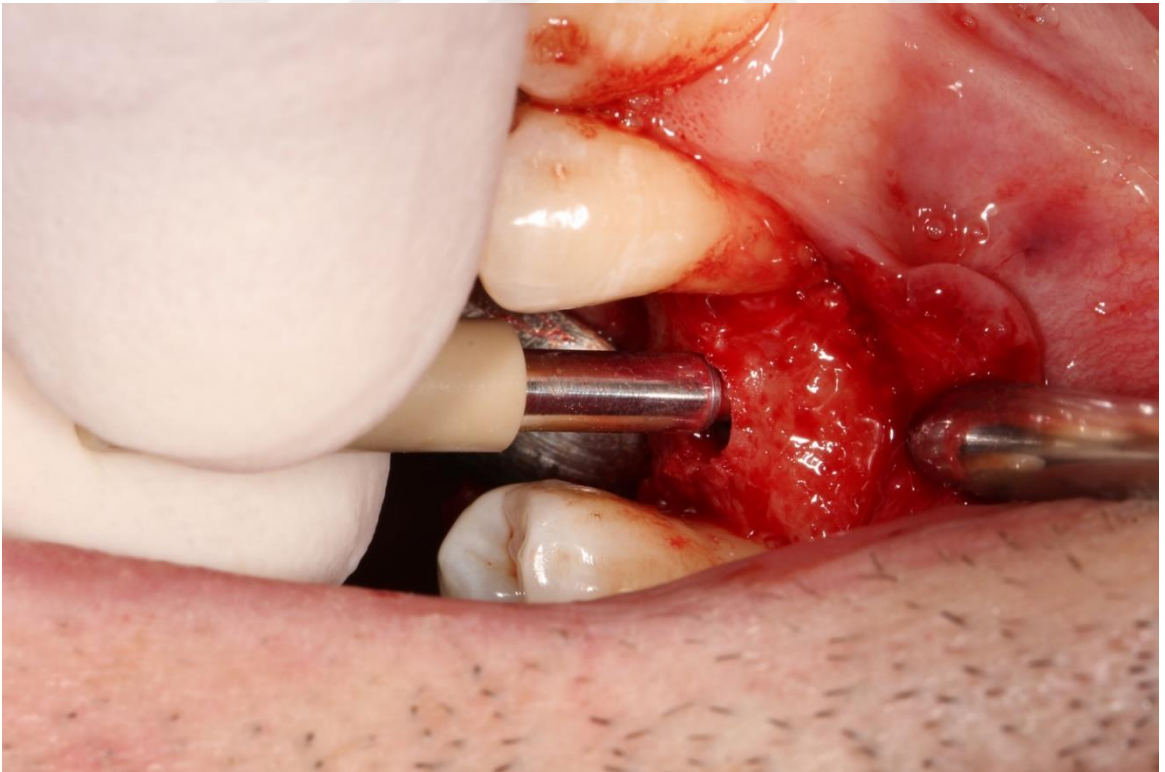
Şekil 3.7. İmplantın Hazırlanması



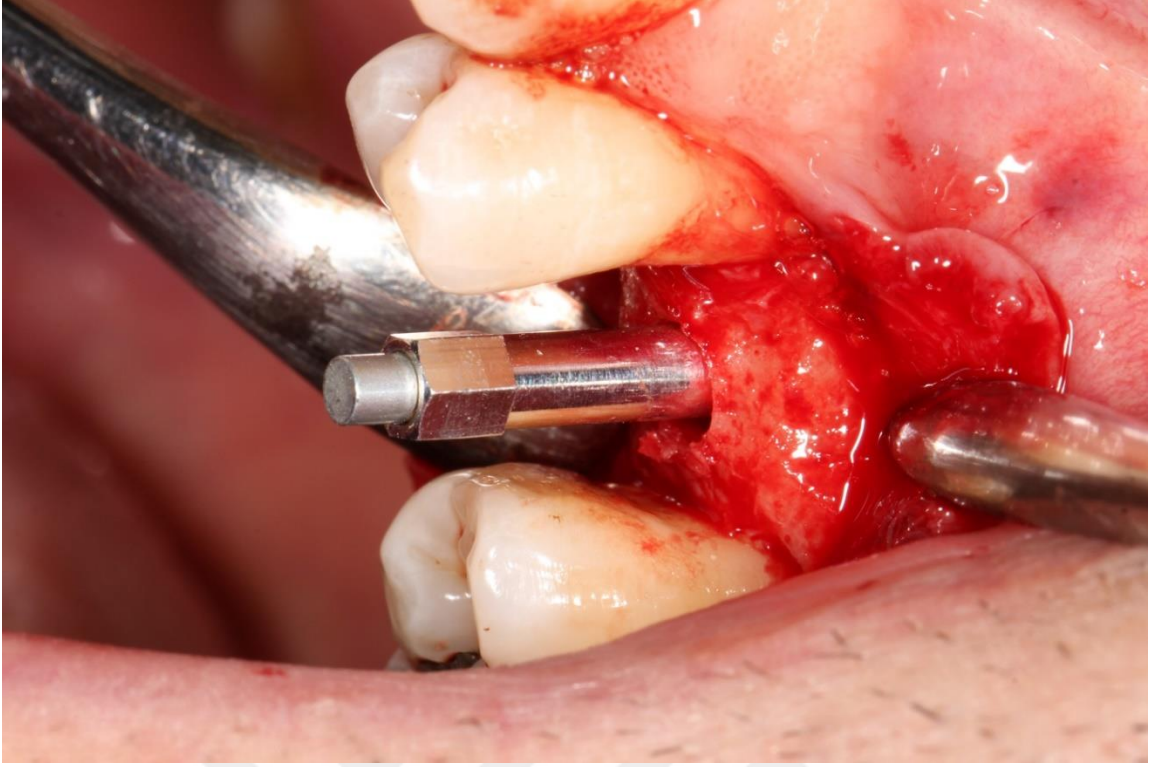
Şekil 3.8. İmplantın Yerleştirilmesi



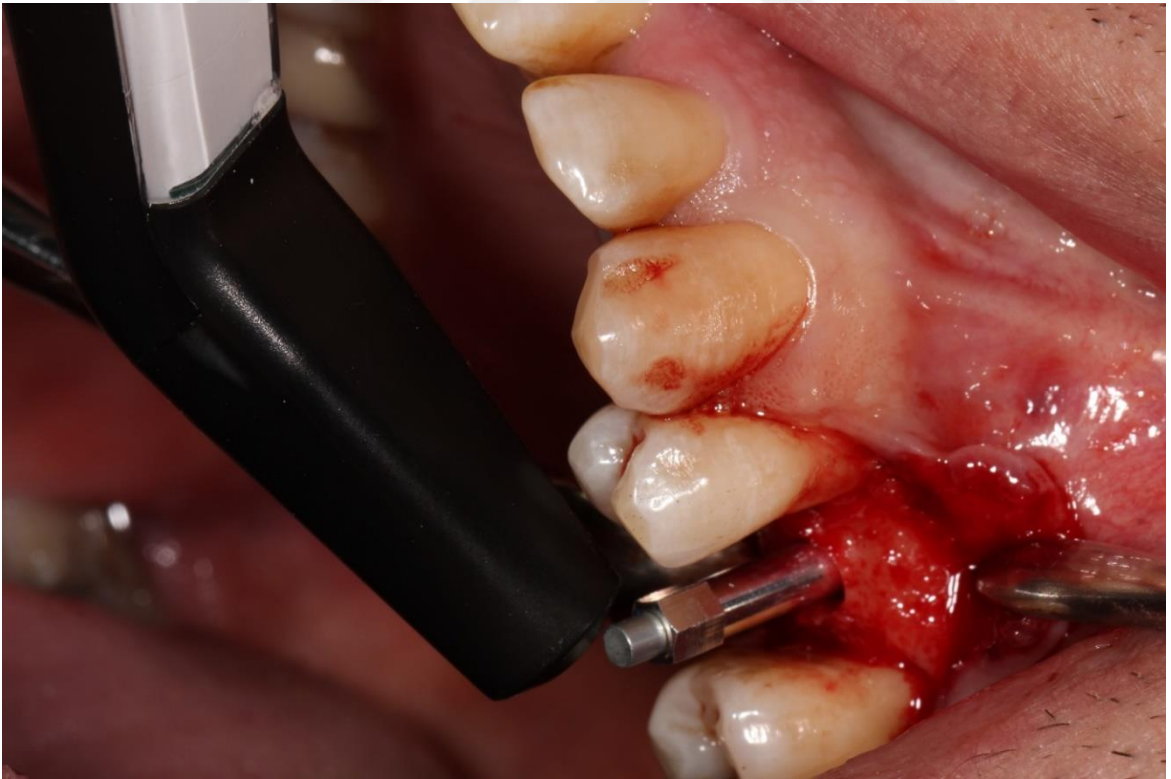
Şekil 3.9. Yerleştirme kemik seviyesinin görüntüsü



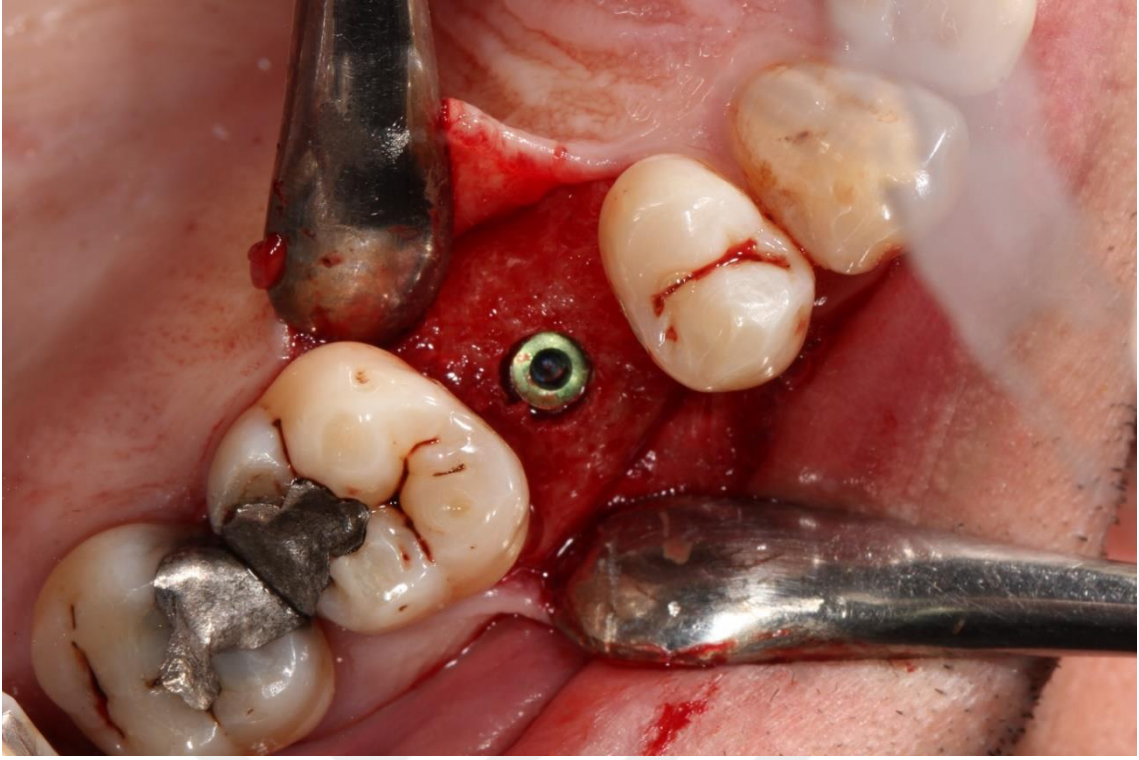
Şekil 3.10. Primer Stabilizasyon Ölçümü için Smart Pegin implanta takılması



Şekil 3.11. Smart Pegin Sıkıştırılması



Şekil 3.12. Primer Stabilizasyon Ölçümünün Yapılması



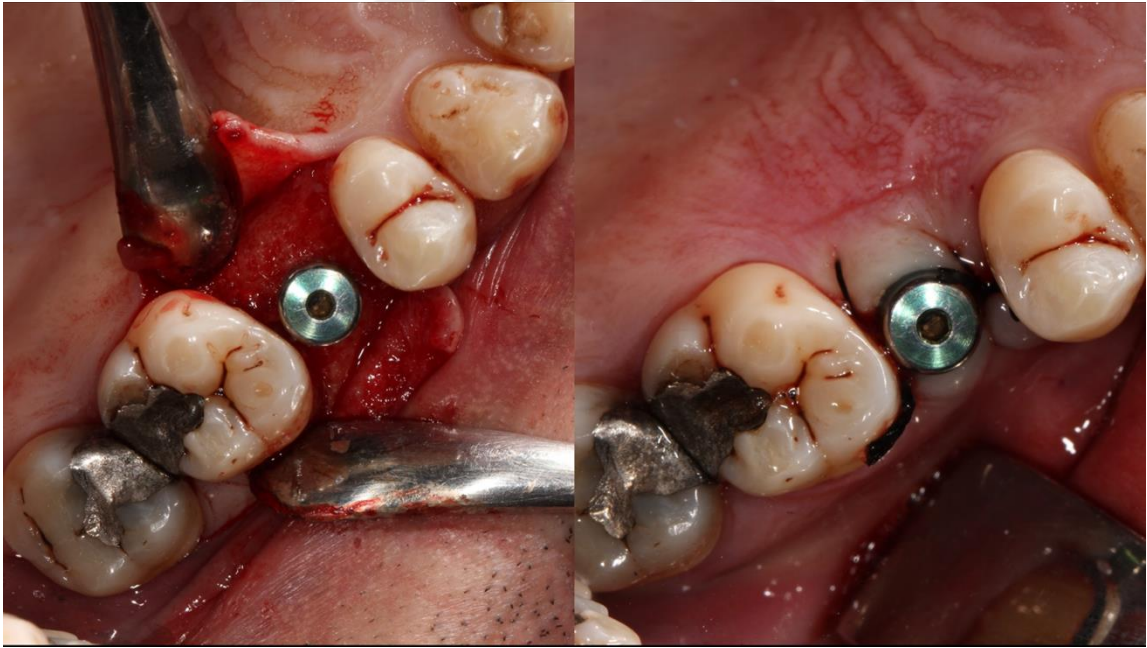
Şekil 3.13. Smart Peg çıkartılıp kapama vidasının takılması



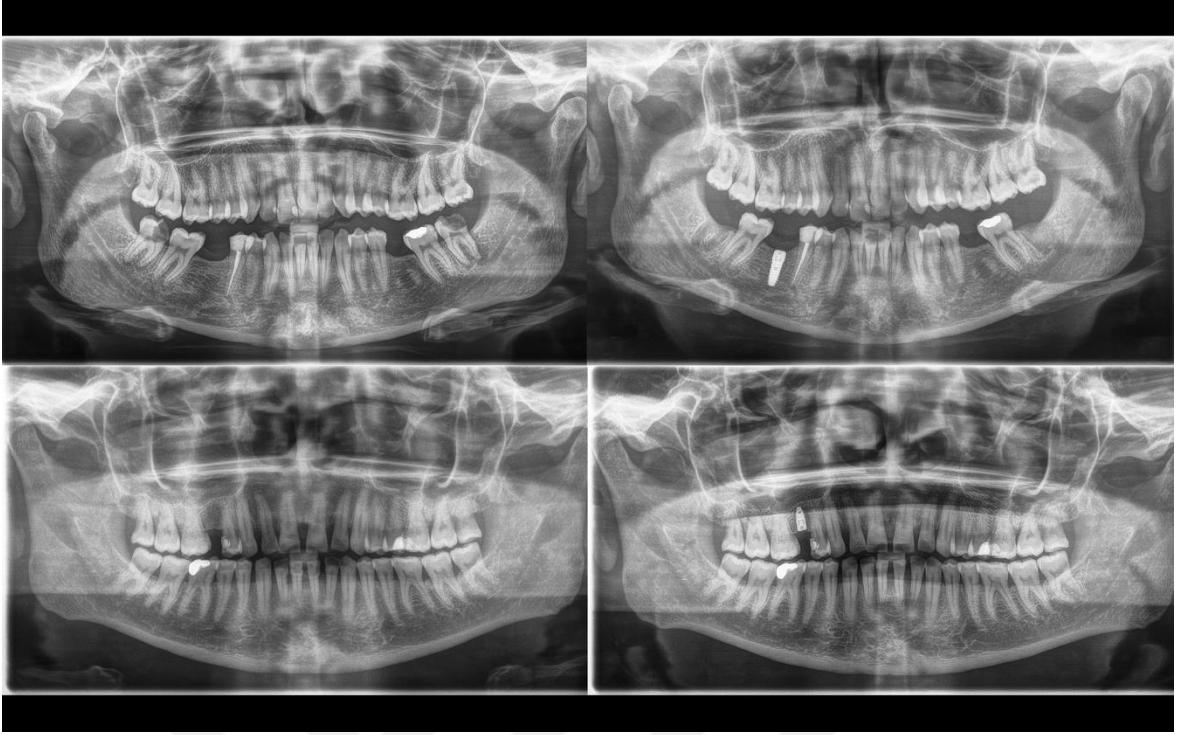
Şekil 3.14. Cerrahi Sahanın Sütüre Edilmesi



Şekil 3.15. İyileşme Başlığı Seansında Sekonder Stabilizasyon Ölçümünün Yapılması



Şekil 3.16. İyileşme Başlığı Takılması ve Sütüre Edilmesi



Şekil 3.17. İmplant operasyonu öncesi ve sonrası panoramik filmler

3.3. Serum Örneklerinin Toplanması ve Analizi

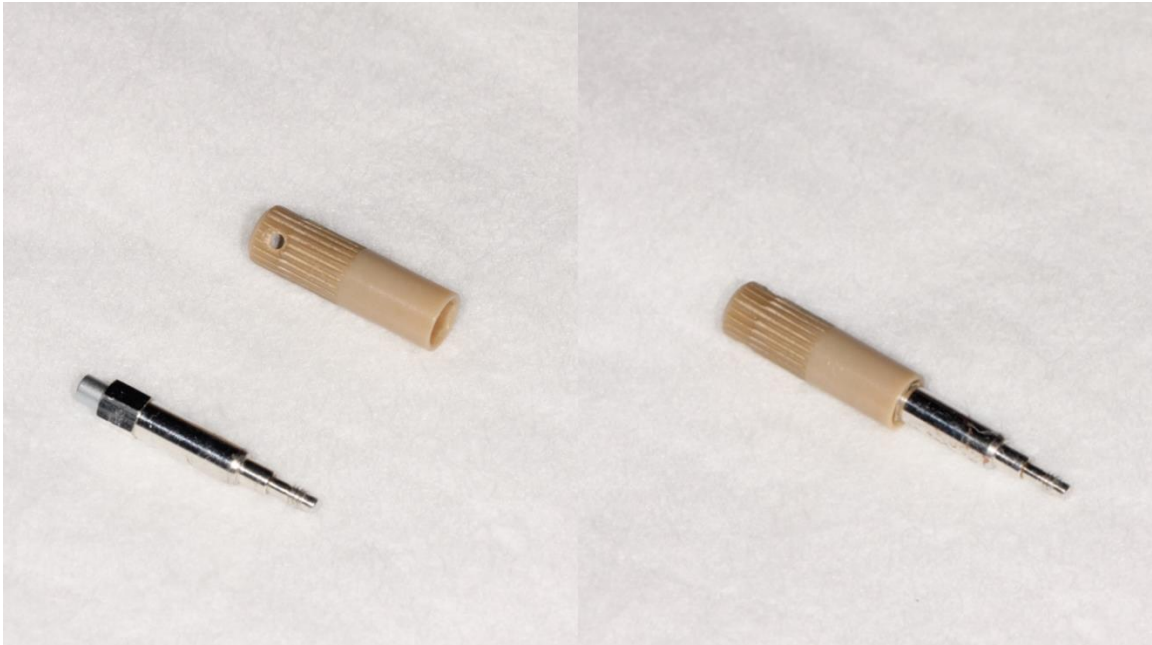
Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden, venöz kan örnekleri alındı. Çalışılması düşünülen total testosteron, serbest testosteron, biyoaktif testosteron, albümin, SHBG ve estradiol biyobelirteçleri için serum örnekleri kullanıldı. Bu biyobelirteçler için, 1 adet 5 ml'lik sarı kapaklı serum seperatörlü jelli tüpe kan alındıktan sonra, pıhtılaşma reaksiyonunun tamamlanması için en az yarım saat beklendikten sonra 1000g X 15 dk +4°C'de santrifüj işlemi yapıldı. Analizler Başkent Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda SHBG ve serbest testosteron düzeyleri RIA yöntemi ile Gama Counter™ cihazında, estradiol ve albümin düzeyleri Alinity C™ cihazında ve total testosteron düzeyi ise Alinity™ cihazında yapıldı.

3.4. Osteointegrasyonun Değerlendirilmesi

Stabilizasyon ölçümü için W&H Ostell Cihazı kullanılmıştır. Cerrahi prosedürü tamamlanıp yerleştirilen implantların ISQ değeri ameliyat sırasında ve ameliyattan 12 hafta sonra olmak üzere iki kere yapılmıştır. Ölçümler yapılırken 'smart peg' uygun plastik yerleştirme anahtarına takılarak implanta yerleştirilip el ile direnç ile karşılanıncaya kadar

sıkıştırılmıştır. Bukkal, palatinal/lingual, mezial ve distalden ölçümler gerçekleştirilmiştir. Her ölçümde implanta dik olacak şekilde değerler elde edilmiştir. Değerler kayıt altına alınmıştır. ‘Smart peg’ sökölüp kapama vidası yerleştirilmiş suture edilip cerrahi saha kapatılmıştır.

Kontrol seansında 12. Haftada uygun cerrahi prosedür sonrası implant kapama vidası çıkartılıp ‘smart peg’ taşıma plastiği ile ağız içine taşınıp implanta yerleştirilip direnç elde edilene kadar sıkıştırılmıştır. Cihaz ideal konumda ‘smart pege’ yaklaştırılıp sekonder stabilizasyon ölçümü gerçekleştirilip değer kayıt altına alınmıştır. ‘Smart peg’ çıkartılıp uygun iyileşme başlığı takılarak hastalar Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalına yönlendirilmiştir.



Şekil 3.18. Smart Peg ve Taşıma Kapağı



Şekil 3.19. Sekonder Stabilizasyon için Smart Pegin Ağıza Yerleştirilmesi



Şekil 3.20. Sekonder Stabilizasyon Ölçümü

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS uygulaması kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik denetimi grup bazında Saphiro-Wilk testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar

arasındaki fark değerlendirmelerinde normal dağılıma uygun verilerde grup karşılaştırmaları Student t testi ile, normal dağılım göstermeyen verilerde Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Regresyon analizlerinde ikili lojistik regresyon testi kullanıldı. Korelasyon incelemelerinde Pearson Korelasyon testi uygulandı. Değişkenlerin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri verilerek tanımlayıcı istatistikler belirtildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 74 erkek hastanın yaş ortalaması $48,80 \pm 16,60$ 'dır. Literatürde geçtiği üzere testosteron seviyeleri 40 yaşından sonra azalmaya başlaması sebebiyle 40 yaş ve 40 yaş altı bireyler kontrol grubu 37 hasta, 40 yaş üstü bireyler ise çalışma grubu 37 hasta olarak belirlenmiştir. Gruplara dahil edilen bireylerin yaş ortalamaları kontrol grubu için $34,41 \pm 6,597$, çalışma grubu içinse $63,19 \pm 9,489$ 'dur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grup bazında yaş ortalamaları ve lokalizasyon verileri

	Ort. $\pm$ SD	Min-Maks	Maksilla	Mandibula
Kontrol Grubu (n:37)	$34,41 \pm 6,597$	21-40	17	20
Çalışma Grubu (n:37)	$63,19 \pm 9,489$	49-86	14	23
Toplam (n:74)	$48,80 \pm 16,608$	21-86	31	43

Tablo 4.2. İlk seansta yapılan stabilizasyon ölçümlerinin ISQ skalasına göre karşılaştırılması

Erken Postop.	Ortalama $\pm$ SD (Min-Maks)	<i>p</i> *
Kontrol Grubu (n:37)	$75,54 \pm 8,16$ (57-95)	<i>0,051</i>
Çalışma Grubu (n:37)	$71,84 \pm 7,88$ (52-86)	

*Student t Test

Dental implantların yerleştirildiği seansta erken postoperatif dönemde yapılan stabilizasyon ölçümlerinde ISQ skalasına göre kontrol ve çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p:0,051$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. 12. hafta kontrolünde yapılan stabilizasyon ölçümlerinin ISQ skalasına göre karşılaştırılması

12. Hafta	Ortalama $\pm$ SD (Min-Maks)	p^*
Kontrol Grubu (n:37)	78,86 $\pm$ 7,39 (59-95)	<0,001
Çalışma Grubu (n:37)	71,95 $\pm$ 5,80 (60-82)	

*Student t Test

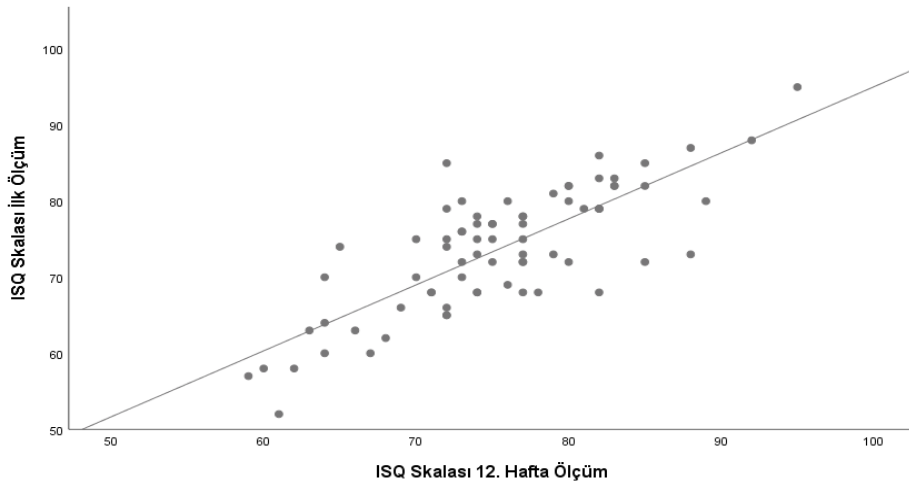
Dental implantların yerleştirilmesinin ardından 12. hafta kontrolünde yapılan stabilizasyon ölçümlerinde ise ISQ skalasına göre çalışma grubuna ait stabilizasyon değerleri, kontrol grubunun değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Serum marker düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Serum Markerları		Ortalama	Std. Sapma	p^*
Total Testosteron	Grup I	483,89	140,99	0,000
	Grup II	348,02	135,56	
Serbest Testosteron	Grup I	7,55	1,45	0,000
	Grup II	5,34	1,79	
Biyoaktif Testosteron	Grup I	221,919	51,62	0,000**
	Grup II	141,460	46,79	
Albümin	Grup I	4,36	0,21	0,472
	Grup II	4,40	0,26	
SHGB	Grup I	37,85	16,49	0,092**
	Grup II	43,03	15,72	
Estradiol	Grup I	21,49	6,34	0,603**
	Grup II	21,46	7,80	

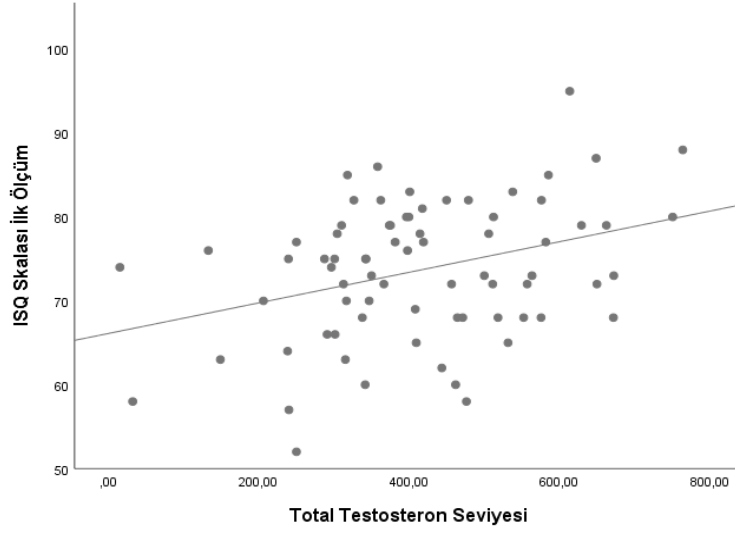
*Student t Test; **Mann-Whitney U Test

Araştırmaya dahil edilen kontrol ve çalışma grubundaki bireylerin kan değerleri incelendiğinde serbest, total ve biyoaktif testosteron seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut iken ($p<0,001$); albümin, estradiol ve SHBG seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Çalışma grubuna ait total, serbest ve biyoaktif testosteron düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 4.4).

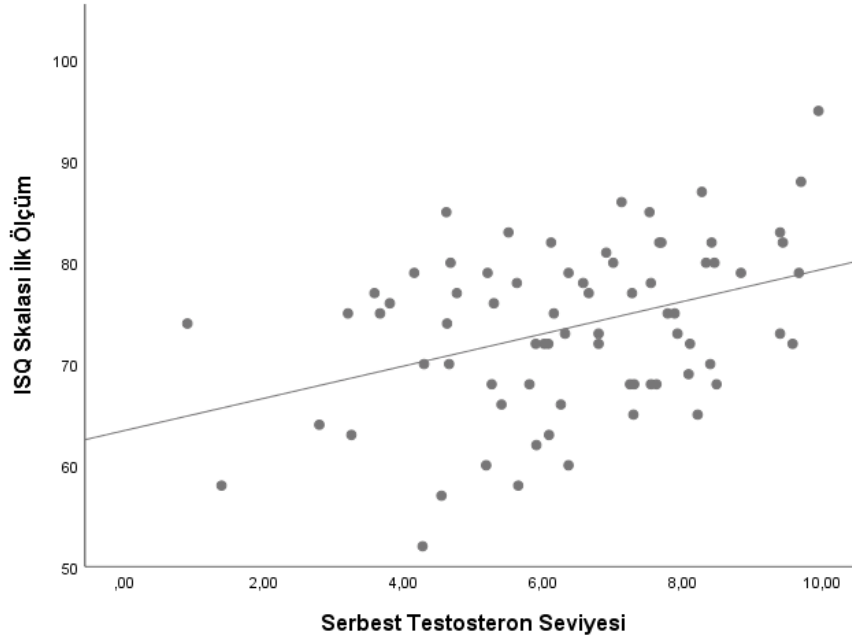


Şekil 4.1. İlk seans ve 12. Hafta ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı

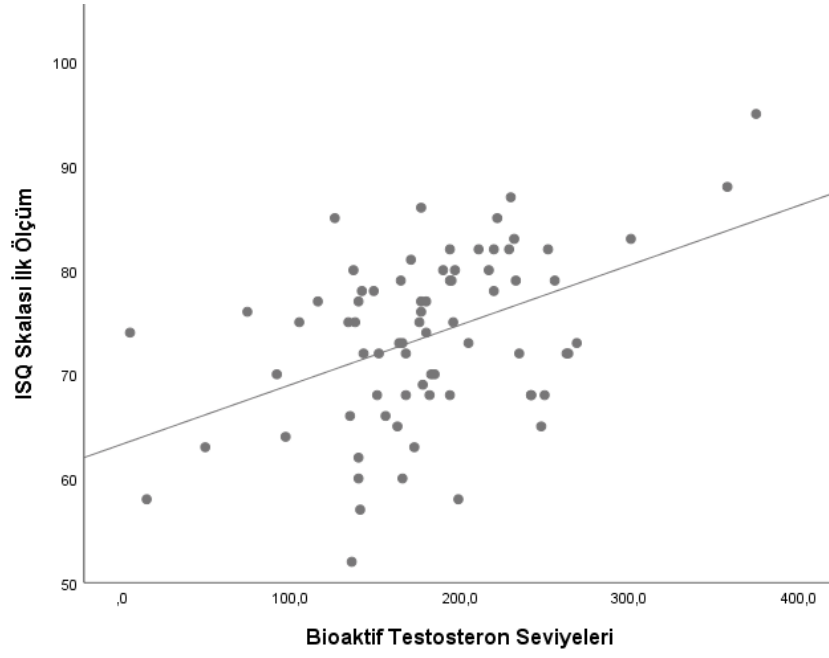
İlk seansta yapılan stabilizasyon ölçümlerine ait ISQ değerleri ile 12. haftada yapılan stabilizasyon ölçümlerine ait ISQ değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı, yüksek düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,001$; $r:0,791$). Bu bulguya göre ilk ölçümde ISQ değerleri iyi seviyelerde olduğunda, 12. hafta ölçümlerinde de iyi seviyelerde görülmesi beklenmektedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.2. İlk seans ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile total testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı

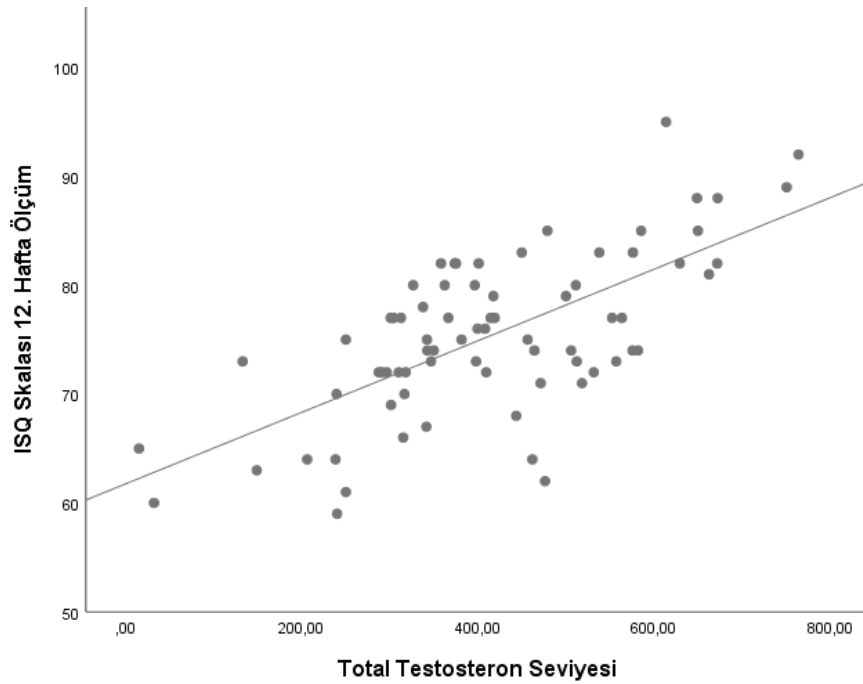


Şekil 4.3. İlk seans ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile serbest testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı

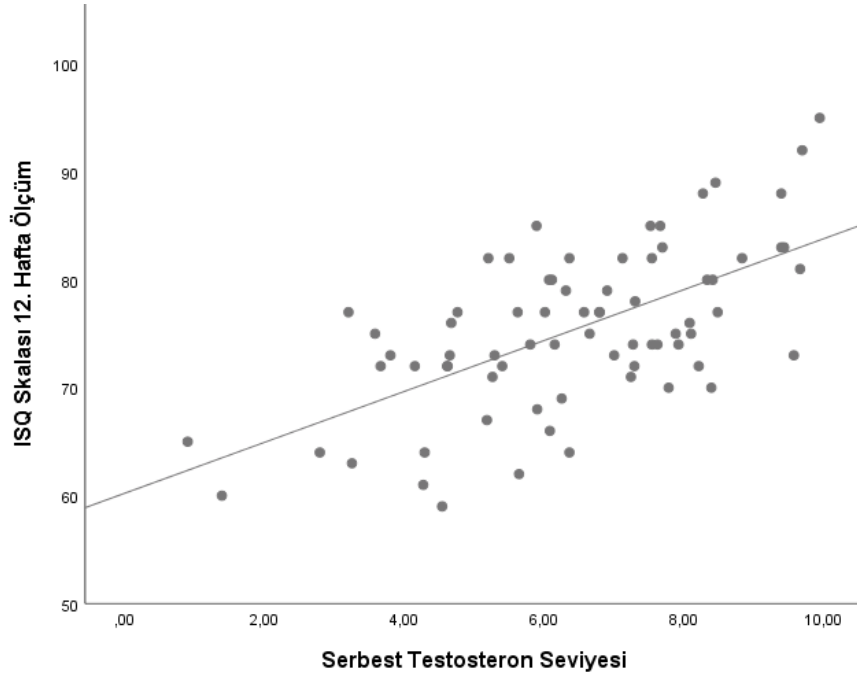


Şekil 4.4. İlk seans ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile biyoaktif testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı

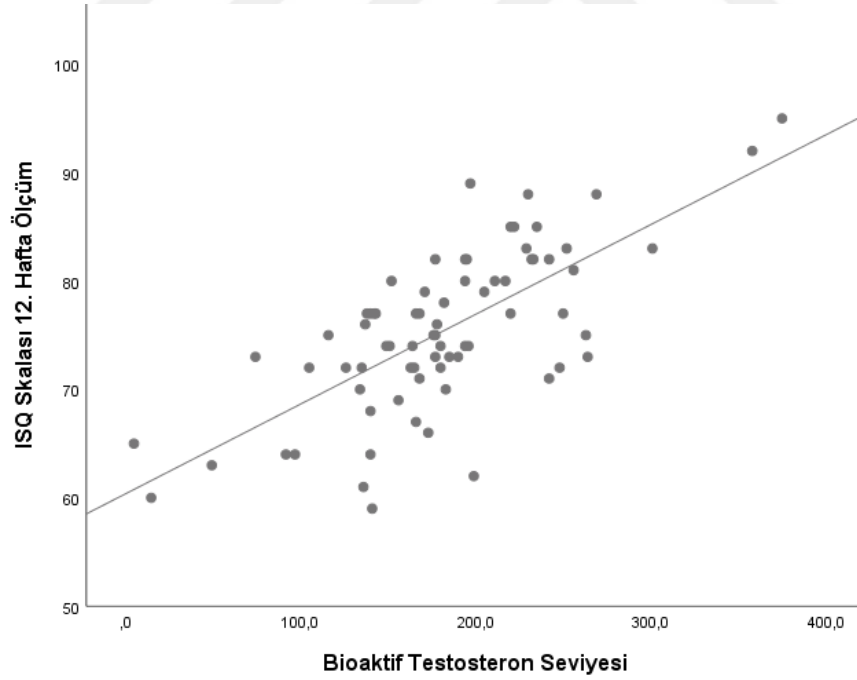
Serbest, total ve biyoaktif testosteron seviyeleri ile ilk seansta yapılan ISQ ölçümleri arasındaki korelasyon incelendiğinde Şekil 4.2, 4.3 ve 4.4’deki diyagramlarda da görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde pozitif yönde korelasyon görülmüştür ($p:0,001$ $r:0,383$; $p:0,003$ $r:0,342$; $p:0,002$ $r:0,362$).



Şekil 4.5. 12. Hafta ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile total testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı



Şekil 4.6. 12. Hafta ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile serbest testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı



Şekil 4.7. 12. Hafta ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri ile biyoaktif testosteron seviyeleri arasındaki korelasyona ait “Scatter Plot” diyagramı

Serbest, total ve biyoaktif testosteron seviyeleri ile 12. hafta ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde Şekil 4.5, 4.6 ve 4.7’deki diyagramlarda

da görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı, yüksek düzeyde pozitif yönde korelasyon görülmüştür ($p:0,000$ $r:0,676$; $p:0,000$ $r:0,622$; $p:0,000$ $r:0,644$). Bu bulgulara göre dental implantın ileri dönem osseointegrasyonunda serbest, total ve biyoaktif testosteron seviyelerinin pozitif yönde etkisi olduğu görülmüştür.

Estradiol, SHBG ve albümin ile ilk seans ve 12. hafta ölçümlerinde elde edilen ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).



Tablo 4.5. Total, serbest ve bioaktif testosteron seviyelerinin ISQ değerleri üzerindeki etkileri

	<i>p</i> *	Odds Ratio	%95 CI	
Total Testosteron	0,033	1,008	1,001	1,016
Serbest Testosteron	0,019	1,987	1,122	3,518
Bioaktif Testosteron	0,041	1,017	1,001	1,034

**Multinomial Logistic Regression Test*

Her bir birimlik total testosteron seviyesindeki artışın dental implant stabilitesi üzerinde 1,008 kat; her bir birimlik serbest testosteron seviyesindeki artışın dental implant stabilitesi üzerinde 1,987 kat; her bir birimlik biyoaktif testosteron seviyesindeki artışın ise dental implant stabilitesi üzerinde 1,017 kat pozitif yönde etkisinin olduğu görölmüştür. (Tablo 4.5)

5. TARTIŞMA

İmplant destekli protezler diş eksikliklerinin giderilmesi, hastanın sabit bir protez kullanılarak yüksek verim elde etmesi ile diş hekimliğinde devrim yaratmıştır. Sabit protezler sert ve yumuşak doku bileşenleri ile beslenme, konuşma ve estetik görünüm sağlanması için en büyük paya sahiptirler. İdeal kontur, fonksiyon ve estetiğin sağlanması için sabit protetik tedavilere ihtiyacımız artmıştır. 1960’larda Brenamark’ın osteointegrasyon kavramını tanımlaması sonrasında dental implantlar gelişim göstermiş olup günümüzde en çok tercih edilen tedavi seçeneği olarak yerini almıştır. Osteointegrasyon; kemik dokusu ile titanyum implantlar arasında ışık mikroskobu düzeyinde görülen direkt temasıdır. İmplantların ağız içinde sağ kalım oranını arttırmak yüksek osteointegrasyon değeri elde etmek ile mümkündür. Osteointegrasyonun ve stabilizasyon değerinin yükseltilmesi için bütün parametreler göz önünde bulunarak ideal tedavi uygulanmalıdır. Kemik kalitesi ve osteoblastik aktivitenin stabilizasyon üzerine etkisi kanıtlanmıştır. Seks hormonlarının osteoblastik ve osteoklastik turnover’da görev aldığı, KMY’da doğrudan pay sahibi olmaları göz önünde bulundurularak kadınlarda menopoz sonrası KMY’nun değiştiği ve implant stabilizasyon değerinin azaldığı ispatlanmıştır(136). Replasman tedavileri ile KMY’nun arttırılabilir olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur. Erkek bireylerde yapılan, testosteronun kırık iyileşmesine etkisi ile ilgili çalışmalarda androjenlerin kırık iyileşmesinde etkili olduğu ifade edilmiştir(137). Testosteronun implant stabilizasyonuna etkisi üzerine yeterli bilgi literatürde mevcut değildir. Bu çalışmada erkek bireylerin testosteron seviyelerindeki değişimin implant stabilizasyonuna etkisi incelenerek literatüre katkı yapılması amaçlanmıştır. Estradiol, Seks Hormon Bağlayıcı Globülin (SHBG) ve Albumin düzeylerinin kemik iyileşmesinde etkisinin olmaması nedeniyle çalışma içi güvenilirlik açısından parametrelerin osteointegrasyonda etkilerinin bulunmaması ve anlamlı sonuç çıkmaması hedeflenmiştir.

Vanderschueren ve ark. TGF- β , IGF ve IL-6’nin seks hormonları tarafından doğrudan etkilendiğini, TGF- β ve IGF kemik oluşumunda rol alırken, IL-6’nın ise osteoklastogenezisi artırdığı bildirmişlerdir. Östrojen ve testosteron eksikliği durumunda osteoklastogenezis ve osteoblastogenezisi durdurucu etkisini kaldırarak kemik ‘remodeling’ini arttırıp, osteoklast ömrünü artırarak kemik yapım-yıkım dengesini yıkım yönünde artırdığını bildirmiştir (138). Gill ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, ‘transforming’ büyüme faktörü β ’nın (TGF- β) kemik hücreleri tarafından üretildiğini, bu üretimin testosteron ve

dihidrotestosteron tarafından artırıldığını ve TGF- β 'nın kemik oluşumu, indüksiyonu ve onarımının önemli bir modülatörü olduğu kanıtına dayanarak farelere orşiektomi uygulamışlar ve sonrasında orşiektomi uygulananlara testosteron replasman tedavisi ile androjen eksikliğini gidermeyi amaçlamışlar. Çalışmanın sonucunda androjen eksikliğinde kemik kaybının patogeneğinde TGF- β 'nın yoğunluğunun azalmasının söz konusu olacağını, orşiektominin TGF- β düzeyini düşürdüğünü ispatlamışlardır (139). Bu iki çalışma bizim çalışmamızla birebir benzerlik göstermese de hipotezleri ve elde edilen sonuçlar açısından benzerlik göstermekte ve androjenlerin kemik yıkımının engellenmesinde ve yeni kemik oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir.

Hofbauer ve ark. yaptıkları fare deneyinde farelerin yumurtalıklarını alarak östrojen salınımını azaltıp kemik doku oluşumunu takip etmişlerdir. Elde ettikleri sonuca göre östrojenin osteoprotegerini (OPG) artırarak kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini ispatlamışlardır (79).

Poli ve ark. tarafından yapılan İnterlökin-6 (IL-6) incelemesinde fareler üzerinde yaptıkları çalışmada fareleri iki gruba ayırmışlardır. Deney grubu farelerinde İnterlökin-6 (IL-6) normalden düşük, kontrol grubu farelerinde ise İnterlökin-6 (IL-6) normal değerlerindedir. IL-6'nın kemik döngüsünün lokal düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını ve en azından farelerde östrojen eksikliğinin neden olduğu kemik kaybı anlamlı sonuçlanmıştır (86).

Nakano ve ark. yaptıkları immünositokimyasal çalışmada osteoblastik aktivitede androjen reseptörü, metabolizması ve androjenlerin etkilerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda testosteronun, DHT'ye dönüşmeden esas olarak osteoblastlar üzerinde etki ettiğini göstermişlerdir (106).

Manolagas ve ark. kadınlarda östrojen hormonunun osteoklast sayısını azaltarak kemik rezorpsiyonunu engellediğini bildirmiştir (140). August ve ark. ise yaptıkları çalışmada kadınları postmenopozal dönemde replasman tedavisi görenler ve görmeyenler olmak üzere gruplamışlar. İmplant cerrahisi uygulanarak stabilizasyon değerlendirmesi yapmışlardır. Bu stabilizasyon kontrolünde stabilizasyon ölçüm yöntemi olarak tork anahtarı kullanmışlardır. Tork anahtarının mekanik ölçümünün güvenilirliği bir kenara bırakılarak çalışma sonucunda östrojen replasman tedavisi almayan menopoz sonrası kadınların maksillalarında menopoz öncesi kadınlara göre implant stabilizasyonu açısından anlamlı bir fark olduğunu bildirmişlerdir ve replasman tedavisi ile implant stabilizasyonundaki kaybın telafi edilebileceğini

ortaya çıkartmışlardır (136). Çalışmamızda da seks hormon düzeylerinin implant osteointegrasyonunda etkili olduğu sonucu mevcut çalışma ile benzerlik göstermektedir.

İmplant stabilizasyonunun yaş ile ilişkisi incelendiğinde Braynt ve Zab yaptıkları çalışmada genç yetişkinlerle, yaşlı kişiler arasında hem erkek hem de kadın gruplarında implantların uzun vadeli başarısını incelemişler. Çalışmada hastalar implant yüklemesinden sonra en az 4 yıl takip edilmiş ve sonucunda her grubun kümülatif başarısında anlamlı bir fark tespit edilmediği bildirilmiştir (141). Bu sonuç bizim çalışmamızda elde edilen 40 yaş üzeri hastalarda, 40 yaş altı hastalara göre implant osteointegrasyonunun azaldığı sonucu bu çalışmanın sonuçları ile örtüşmemektedir.

Vanderschueren ve ark. yaptıkları çalışmada farelere orşiektomi uygulamışlar ve sonucunda kemik turnover'ı ve osteoklastik aktivite artışı ile kortikal ve kansellöz kemik kütlelerinde azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir (142). Somjen ve ark. testosteron replasman tedavisi ile orşiektomi sonucu azalan kortikal ve kansellöz kemik kütlelerinin artırılabilirliğini ispatlamışlardır. Behre ve ark. ise yaptıkları çalışmaya 16 yıldır replasman tedavisi gören 72 hasta dahil etmişlerdir. Çalışma sonucunda testosteron tedavisi, yaştan bağımsız olarak hipogonadal erkeklerde kemik mineral yoğunluğunu artırdığını ve en büyük artışın başlangıçta düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip olan hastalarda tedavinin ilk yılında görüldüğünü bildirmişlerdir. Hipogonadal erkeklerde, kemik mineral yoğunluğu sürekli, uzun süreli testosteron ikamesi ile normalleştirilebilir ve normal aralıkta tutulabilir olduğunu söylemişlerdir (143,144). Bu çalışmaların sonuçları ile birlikte mevcut çalışma sonucu değerlendirildiğinde 40 yaş üzeri hastalarda testosteron düzeylerindeki düşüklük replase edilirse implant osteointegrasyonunun artırılabilirliği sonucuna varılabilir ancak kanıta dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Heybeli ve ark. 36 erkek fare kullanarak yaptıkları çalışmada orşiektomi yapılmış olan farelerde femur kırık tedavisinin iyileşmesinde testosteronun etkisini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda testosteron replasman tedavisinin kırık iyileşmesinde olumlu sonuç verdiğini bildirmişlerdir. Androjen ve östrojenin kemik üzerinde sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığı ile etki ettiğini söylemişlerdir (145).

Tenover ve ark. 57-76 yaş aralığındaki 13 erkek düşük veya sınırda serum testosteron değerine sahip hastalarda yaptıkları çalışmada ise T tedavisinin fizyolojik ve biyokimyasal etkilerini değerlendirmişlerdir. Üç aylık periyotlarla hastalara testosteron replasman

tedavileri uygulayıp incelemeler yapmışlardır. Hastaların yağsız vücut kütlesi, vücut yağı, kemik döngüsünün biyokimyasal parametreleri, hematolojik parametrelerini, lipoprotein profillerini ve prostat parametrelerini değerlendirmişlerdir. Replasman tedavisi gören tüm deneklerde serum T seviyeleri yükseldiğini, yağsız vücut kütlesinin önemli ölçüde arttığını ve idrar hidroksiprolin atılımı önemli ölçüde bastırıldığını bildirmişlerdir. Replasman tedavisi ile hematokritte önemli bir artışın olduğunu, toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde bir düşüş olduğunu da bildirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda kemik rezorpsiyon indeksi olan idrar hidroksiprolin atılımında tedavi sonrasında %28'lik azalmanın görüldüğünü, buna bağlı olarak replasman tedavisinin kemik rezorpsiyonuna karşı etkili bir tedavi seçeneği olduğunu bildirmişlerdir (108).

Baran ve ark. yaptıkları çalışmada replasman tedavisi öncesinde ve 6 aylık takip sonucunda androjen tedavisinin, osteoid hacminde, toplam osteoid yüzeyinde, kemik oluşumunun lineer boyutunda ve kemik mineralizasyonunda artışlarla sonuçlandığını, hormon replasmanına verilen histolojik yanıtın, androjenlerin kemik modelleme ve yeniden şekillenmedeki önemini doğrulamışlardır(116) .

Maus ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada androjenlerin sistemik stimülasyonun artmış kemik defekti iyileşmesinde rolünü değerlendirmişlerdir. 30 farenin femoral diyafiz kemiğinde 1.5mm çapında soketler oluşturmuşlardır. Makroskobik ve histolojik olarak yeni oluşan kemikte gruplar arasında bir fark gözlemlenmemişlerdir. Histomorfometri incelemede ise kemik defeklerinin iyileşmesinde androjenlerin yüksek kemik mineral yoğunluklu yeni kemik oluşumunda doğrudan etki ettiklerini, yaşlı hastalarda kırık iyileşmesinde replasman tedavisinin olumlu etkisi olacağını bildirmişlerdir(146).

Abdelsamie ve ark. yaptıkları hayvan deneyinde farelerde kırık kemik dokunun iyileşmesinde testosteronun etkili olduğunu söylemişlerdir. Testosteronun artması sonucu sırasıyla osteoklastlar tarafından kemik emilimini engellediği ve osteoblastlar tarafından kemik oluşumunu uyardığını bildirmişlerdir (137). Mevcut çalışmada serbest, total ve biyoaktif testosteron değerlerinin implant stabilizasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ve 40 yaş üzeri bu markerların serumda azalması ile osteointegrasyonun azaldığı sonucu literatürdeki kırık iyileşmesinin androjen düzeyleri ile ilişkisinin incelendiği çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

6. SONUÇ

Sabit protetik restorasyonlar için en yaygın tedavi seçeneği olan dental implantların temelini osteointegrasyon oluşturmaktadır. İmplant osteointegrasyonunun ideal değer aralığında olması, implant sağ kalımda kritik öneme sahiptir. Klinik pratikte öncelikli amaç düzgün bir implant yerleşimi ve planlamasının yanında her zaman en uzun sağ kalımın elde edilmesidir. Osteointegrasyonu etkileyen en temel faktör kemik kalitesidir. Kemik oluşumunda seksüel hormonların etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızın amacı doğrultusunda implant osteointegrasyonunda serum testosteron değerlerinin ve androjenlerin etkileri incelenmiş ve şu sonuçlar elde edilmiştir:

- Yaşlı erkek hastalarda implant sağ kalımının genç hastalara göre daha az olduğunun görülmesi bu durumun sebeplerinin araştırılması gerektiğini düşündürmüştür. Bu amaç doğrultusunda planlanmış olan çalışmamızda 40 yaş üzeri hastalarda serum androjen düzeylerinin 40 yaş altı hastalara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir.
- 40 yaş üzeri hastalarda implant osteointegrasyonunun anlamlı düzeyde düşük olduğu, bu düşük osteointegrasyonun da androjen seviyeleri ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği görülmüştür.
- Çalışmada testosteron ve diğer androjen seviyelerinde düşüklük mevcut olan hastalarda osteointegrasyonun daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır.
- Estradiol, Seks Hormon Bağlayıcı Globülin (SHBG) ve Albumin düzeylerinin implant osteointegrasyonu üzerinde etkisi bulunmadığı görülmüştür.
- Testosteron eksikliğinin giderilmesi ile osteointegrasyonun artırılabilceği teorik olarak düşünülmüş ancak klinik olarak kanıta dayalı çalışmaların yapılması gerektiği aşıkardır.

KAYNAKLAR

1. Dalgorf D, Higgins K. Reconstruction of the midface and maxilla. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;16(4):303–11.
2. Kühnel TS, Reichert TE. Trauma of the midface. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015;14.
3. Okay DJ, Genden E, Buchbinder D, Urken M. Prosthodontic guidelines for surgical reconstruction of the maxilla: a classification system of defects. *J Prosthet Dent*. 2001;86(4):352–63.
4. Saffar J, Lasfargues J, Cherruau M. Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontol 2000*. 1997;13(1):76–90.
5. Sadrameli M, Mupparapu M. Oral and maxillofacial anatomy. *Radiol Clin*. 2018;56(1):13–29.
6. Lake S, Iwanaga J, Kikuta S, Oskouian RJ, Loukas M, Tubbs RS. The incisive canal: a comprehensive review. *Cureus*. 2018;10(7).
7. Soriano RM, Das JM. Anatomy, Head and Neck, Maxilla. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.
8. Danesh-Sani SA, Loomer PM, Wallace SS. A comprehensive clinical review of maxillary sinus floor elevation: anatomy, techniques, biomaterials and complications. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54(7):724–30.
9. Haghnegahdar A, Khojastepour L, Naderi A. Evaluation of infraorbital canal in cone beam computed tomography of maxillary sinus. *J Dent*. 2018;19(1):41.
10. Alvernia JE, Hidalgo J, Sindou MP, Washington C, Luzardo G, Perkins E, et al. The maxillary artery and its variants: an anatomical study with neurosurgical applications. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(4):655–64.
11. Tanoue S, Kiyosue H, Mori H, Hori Y, Okahara M, Sagara Y. Maxillary artery: functional and imaging anatomy for safe and effective transcatheter treatment. *Radiographics*. 2013;33(7):e209–24.
12. Păun DL, Vîrlan MJR, Bordea EN, Pellegrini A, Truță RI, Ivașcu RV, et al. VARIABILITY OF THE TOPOGRAPHICAL ANATOMY OF THE MAXILLARY ARTERY–LITERATURE REVIEW. *Rom J Oral Rehabil*. 2021;13(1).
13. Walker HK, Hall WD, Hurst JW. Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 1990;
14. McKay GS. Commentary on paper: “A review of the mandibular and maxillary nerve supplies and their clinical relevance.” *Arch Oral Biol*. 2012;4(57):321–2.

15. Rodella LF, Buffoli B, Labanca M, Rezzani R. A review of the mandibular and maxillary nerve supplies and their clinical relevance. *Arch Oral Biol.* 2012;57(4):323–34.
16. Wilson DB. Embryonic development of the head and neck: part 3, the face. *Head Neck Surg.* 1979;2(2):145–53.
17. Trevizan M, Consolaro A. Premaxilla: an independent bone that can base therapeutics for middle third growth! *Dental Press J Orthod.* 2017;22:21–6.
18. Lipski M, Tomaszewska IM, Lipska W, Lis GJ, Tomaszewski KA. The mandible and its foramen: anatomy, anthropology, embryology and resulting clinical implications. *Folia Morphol (Warsz).* 2013;72(4):285–92.
19. Saka B, Wree A, Henkel KO, Anders L, Gundlach KKH. Blood supply of the mandibular cortex: an experimental study in Göttingen minipigs with special reference to the condyle. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2002;30(1):41–5.
20. Lee M-H, Kim H-J, Kim DK, Yu S-K. Histologic features and fascicular arrangement of the inferior alveolar nerve. *Arch Oral Biol.* 2015;60(12):1736–41.
21. Abraham CM. Suppl 1: A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *Open Dent J.* 2014;8:50.
22. Buser D, Sennerby L, De Bruyn H. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol* 2000. 2017;73(1):7–21.
23. Resnik R. Misch's contemporary implant dentistry e-book. Elsevier Health Sciences; 2020.
24. Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009;9(2):61–71.
25. Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. Osseointegration in clinical dentistry. Berlin: Quintessence. 1985;
26. Stanford CM, Keller JC. The concept of osseointegration and bone matrix expression. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991;2(1):83–101.
27. Trybek G, Aniko-Włodarczyk M, Kwiatek J, Preuss O, Brodkiewicz A, Sinicyn A, et al. The effect of vitamin D3 on the osteointegration of dental implant. *Balt J Heal Phys Act.* 2018;10:25–33.
28. Albrektsson T, Albrektsson B. Osseointegration of bone implants: A review of an alternative mode of fixation. *Acta Orthop Scand.* 1987;58(5):567–77.
29. Osman RB, Swain M V. A critical review of dental implant materials with an emphasis on titanium versus zirconia. *Materials (Basel).* 2015;8(3):932–58.
30. Vootla N, Reddy K. Osseointegration-key factors affecting its success-an overview. *IOSR J Dent Med Sci.* 2017;16(04):62–8.

31. Ellingsen JE, Johansson CB, Wennerberg A, Holmén A. Improved retention and bone-to-implant contact with fluoride-modified titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19(5).
32. Novaes Jr AB, Souza SLS de, Barros RRM de, Pereira KKY, Iezzi G, Piattelli A. Influence of implant surfaces on osseointegration. *Braz Dent J*. 2010;21(6):471–81.
33. Moraschini V. Success of dental implants in smokers and non-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(2):205–15.
34. Chappuis V, Araújo MG, Buser D. Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. *Periodontol 2000*. 2017;73(1):73–83.
35. Eriksson AR, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent*. 1983;50(1):101–7.
36. Parithimarkalaigan S, Padmanabhan T V. Osseointegration: an update. *J Indian Prosthodont Soc*. 2013;13(1):2–6.
37. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont*. 1998;11(5).
38. Santamaría-Arrieta G, Brizuela-Velasco A, Fernández-González FJ, Chávarri-Prado D, Chento-Valiente Y, Solaberrieta E, et al. Biomechanical evaluation of oversized drilling technique on primary implant stability measured by insertion torque and resonance frequency analysis. *J Clin Exp Dent*. 2016;8(3):e307.
39. Fransson C, Lekholm U, Jemt T, Berglundh T. Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(4):440–6.
40. Karl M, Irastorza-Landa A. Does implant design affect primary stability in extraction sites. *Quintessence Int*. 2017;48(3):219–24.
41. Beer A, Gahleitner A, Holm A, Tschabitscher M, Homolka P. Correlation of insertion torques with bone mineral density from dental quantitative CT in the mandible. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(5):616–20.
42. Lozano-Carrascal N, Salomó-Coll O, Gilabert-Cerdà M, Farré-Pagés N, Gargallo-Albiol J, Hernández-Alfaro F. Effect of implant macro-design on primary stability: A prospective clinical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(2):e214.
43. O’Sullivan D, Sennerby L, Meredith N. Measurements comparing the initial stability of five designs of dental implants: a human cadaver study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2000;2(2):85–92.
44. Aldahlawi S, Demeter A, Irinakis T. The effect of implant placement torque on crestal bone remodeling after 1 year of loading. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2018;10:203.
45. Chrcanovic BR, Custódio ALN. Mandibular fractures associated with endosteal implants. *Oral Maxillofac Surg*. 2009;13(4):231–8.

46. Ho DSW, Yeung SCH, Zee KY, Curtis B, Hell P, Tumuluri V. Clinical and radiographic evaluation of NobelActive™ dental implants. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(3):297–304.
47. Consolo U, Travaglini D, Todisco M, Trisi P, Galli S. Histologic and biomechanical evaluation of the effects of implant insertion torque on peri-implant bone healing. *J Craniofac Surg.* 2013;24(3):860–5.
48. Trisi P, Todisco M, Consolo U, Travaglini D. High versus low implant insertion torque: a histologic, histomorphometric, and biomechanical study in the sheep mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011;26(4).
49. Berardini M, Trisi P, Sinjari B, Rutjes AWS, Caputi S. The effects of high insertion torque versus low insertion torque on marginal bone resorption and implant failure rates: a systematic review with meta-analyses. *Implant Dent.* 2016;25(4):532–40.
50. Barone A, Alfonsi F, Derchi G, Tonelli P, Toti P, Marchionni S, et al. The effect of insertion torque on the clinical outcome of single implants: a randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(3):588–600.
51. De Santis D, Cucchi A, Rigoni G, Longhi C, Nocini PF. Relationship Between Primary Stability and Crestal Bone Loss of Implants Placed with High Insertion Torque: A 3-Year Prospective Study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2016;31(5).
52. Rodrigo D, Aracil L, Martin C, Sanz M. Diagnosis of implant stability and its impact on implant survival: a prospective case series study. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(3):255–61.
53. Orenstein IH, Tarnow DP, Morris HF, Ochi S. Factors affecting implant mobility at placement and integration of mobile implants at uncovering. *J Periodontol.* 1998;69(12):1404–12.
54. Al-Sabbagh M, Eldomiaty W, Khabbaz Y. Can osseointegration be achieved without primary stability? *Dent Clin.* 2019;63(3):461–73.
55. Ottoni JMP, Oliveira ZFL, Mansini R, Cabral AM. Correlation between placement torque and survival of single-tooth implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(5).
56. Schulte W. The new Periotest method. *Compend Suppl.* 1988;(12):S410-5.
57. Turkyilmaz I. *Implant dentistry: A rapidly evolving practice.* BoD–Books on Demand; 2011.
58. Barewal RM, Oates TW, Meredith N, Cochran DL. Resonance frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid-etched surface. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003;18(5).
59. Bahleitner A, Monov G. *Assessment of bone quality: Techniques, procedures and limitations.* Implant Qual compromised bone Chicago Quintessence. 2004;55–66.

60. Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontol* 2000. 2008;47(1):51–66.
61. Tözüm TF, Bal BT, Turkyilmaz I, Gülay G, Tulunoglu I. Which device is more accurate to determine the stability/mobility of dental implants? A human cadaver study. *J Oral Rehabil*. 2010;37(3):217–24.
62. Atsumi M, Park S, Wang H-L. Methods used to assess implant stability: current status. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(5).
63. Simunek A, Strnad J, Kopecka D, Brazda T, Pilathadka S, Chauhan R, et al. Changes in stability after healing of immediately loaded dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010;25(6).
64. Sim CPC, Lang NP. Factors influencing resonance frequency analysis assessed by Osstell™ mentor during implant tissue integration: I. Instrument positioning, bone structure, implant length. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(6):598–604.
65. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants: A 20-month clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999;28(4):297–303.
66. Marković A, Čalasan D, Čolić S, Stojčev-Stajčić L, Janjić B, Mišić T. Implant stability in posterior maxilla: bone-condensing versus bone-drilling: a clinical study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2011;112(5):557–63.
67. Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early wound healing around endosseous implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;20(3).
68. Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ, Richelson LS, Judd HL, Offord KP. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *J Clin Invest*. 1986;77(5):1487–91.
69. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*. 2002;23(3):279–302.
70. Oursler MJ, Pederson L, Fitzpatrick L, Riggs BL, Spelsberg T. Human giant cell tumors of the bone (osteoclastomas) are estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91(12):5227–31.
71. Gyda M, Corisdeo S, Zaidi M, Troen BR. Macrophage colony-stimulating factor suppresses osteoblast formation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;285(2):328–34.
72. Riggs BL, Melton III LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1992;327(9):620–7.
73. Bell NH. Advances in the treatment of osteoporosis. *Curr Drug Targets-Immune, Endocr Metab Disord*. 2001;1(1):93–102.

74. Troen BR. Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Exp Gerontol.* 2003;38(6):605–14.
75. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15(1):2–12.
76. Khosla S. Minireview: The opg/rankl/rank system. *Endocrinology.* 2001;142(12):5050–5.
77. Saika M, Inoue D, Kido S, Matsumoto T. 17 β -estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor- α . *Endocrinology.* 2001;142(6):2205–12.
78. Liao EY, Luo XH, Su X. Comparison of the effects of 17 β -E2 and progesterone on the expression of osteoprotegerin in normal human osteoblast-like cells. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(9):785–90.
79. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology.* 1999;140(9):4367–70.
80. Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone.* 2003;32(2):136–41.
81. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest.* 2003;111(8):1221–30.
82. Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Pacifici R. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)-induced JNK activation. *J Biol Chem.* 2001;276(12):8836–40.
83. Kimble RB, Srivastava S, Ross FP, Matayoshi A, Pacifici R. Estrogen deficiency increases the ability of stromal cells to support murine osteoclastogenesis via an interleukin-1 and tumor necrosis factor-mediated stimulation of macrophage colony-stimulating factor production. *J Biol Chem.* 1996;271(46):28890–7.
84. Pacifici R, Brown C, Puscheck E, Friedrich E, Slatopolsky E, Maggio D, et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88(12):5134–8.
85. Kitazawa R, Kimble RB, Vannice JL, Kung VT, Pacifici R. Interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein decrease osteoclast formation and bone resorption in ovariectomized mice. *J Clin Invest.* 1994;94(6):2397–406.
86. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J.* 1994;13(5):1189–96.

87. Almeida M, Han LI, Martin-Millan M, Plotkin LI, Stewart SA, Roberson PK, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem*. 2007;282(37):27285–97.
88. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC, et al. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest*. 1992;89(3):883–91.
89. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* (80-). 1992;257(5066):88–91.
90. Kassem M, Harris SA, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen inhibits interleukin-6 production and gene expression in a human osteoblastic cell line with high levels of estrogen receptors. *J Bone Miner Res*. 1996;11(2):193–9.
91. Ivey JL, Baylink DJ. Postmenopausal osteoporosis: proposed roles of defective coupling and estrogen deficiency. *Metab Bone Dis Relat Res*. 1981;3(1):3–7.
92. Ernst M, Heath JK, Rodan GA. Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-I, and parathyroid hormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones. *Endocrinology*. 1989;125(2):825–33.
93. Brincat M, O'DOWD T, MAGOS AL, MONTGOMERY J, STUDD JWW, MONIZ CF, et al. Decline in skin collagen content and metacarpal index after the menopause and its prevention with sex hormone replacement. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1987;94(2):126–9.
94. Kawaguchi H, Pilbeam CC, Vargas SJ, Morse EE, Lorenzo JA, Raisz LG. Ovariectomy enhances and estrogen replacement inhibits the activity of bone marrow factors that stimulate prostaglandin production in cultured mouse calvariae. *J Clin Invest*. 1995;96(1):539–48.
95. Westerlind KC, Wakley GK, Evans GL, Turner RT. Estrogen does not increase bone formation in growing rats. *Endocrinology*. 1993;133(6):2924–34.
96. MacNamara P, O'Shaughnessy C, Manduca P, Loughrey HC. Progesterone receptors are expressed in human osteoblast-like cell lines and in primary human osteoblast cultures. *Calcif Tissue Int*. 1995;57(6):436–41.
97. Wei LL, Leach MW, Miner RS, Demers LM. Evidence for progesterone receptors in human osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;195(2):525–32.
98. Flötotto T, Niederacher D, Hohmann D, Heimerzheim T, Dall P, Djahansouzi S, et al. Molecular mechanism of estrogen receptor (ER) α -specific, estradiol-dependent expression of the progesterone receptor (PR) B-isoform. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;88(2):131–42.

99. Rickard DJ, Waters KM, Ruesink TJ, Khosla S, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, et al. Estrogen receptor isoform-specific induction of progesterone receptors in human osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2002;17(4):580–92.
100. Tremollieres FA, Strong DD, Baylink DJ, Mohan S. Progesterone and promegestone stimulate human bone cell proliferation and insulin-like growth factor-2 production. *Eur J Endocrinol.* 1992;126(4):329–37.
101. Azizi G, Hansen A, Prestwood KM. Effect of micronized progesterone on bone turnover in postmenopausal women on estrogen replacement therapy. *Endocr Res.* 2003;29(2):133–40.
102. Prior JC, Vigna YM, Wark JD, Eyre DR, Lentle BC, Li DKB, et al. Premenopausal ovariectomy-related bone loss: a randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate. *J Bone Miner Res.* 1997;12(11):1851–63.
103. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, et al. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(3):854–7.
104. Sanchez-Visconti G, Herrero L, Rabadan M, Pereira I, Ruiz-Torres A. Ageing and prostate: age-related changes in androgen receptors of epithelial cells from benign hypertrophic glands compared with cancer. *Mech Ageing Dev.* 1995;82(1):19–29.
105. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev.* 1987;8(1):1–28.
106. Nakano Y, Morimoto I, Ishida O, Fujihira T, Mizokami A, Tanimoto A, et al. The receptor, metabolism and effects of androgen in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone Miner.* 1994;26(3):245–59.
107. ŠTĚPÁN JANJ, LACHMAN M, Zvěřina JAN, PACOVSKÝ V, BAYLINK DJ. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(3):523–7.
108. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(4):1092–8.
109. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res.* 1997;12(3):472–8.
110. Riggs BL, Jowsey J, Goldsmith RS, Kelly PJ, Hoffman DL, Arnaud CD. Short-and long-term effects of estrogen and synthetic anabolic hormone in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest.* 1972;51(7):1659–63.
111. Pederson L, Kremer M, Judd J, Pascoe D, Spelsberg TC, Riggs BL, et al. Androgens regulate bone resorption activity of isolated osteoclasts in vitro. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96(2):505–10.

112. Pilbeam CC, Raisz LG. Effects of androgens on parathyroid hormone and interleukin-1-stimulated prostaglandin production in cultured neonatal mouse calvariae. *J Bone Miner Res.* 1990;5(11):1183–8.
113. Hofbauer LC, Ten RM, Khosla S. The anti-androgen hydroxyflutamide and androgens inhibit interleukin-6 production by an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *J Bone Miner Res.* 1999;14(8):1330–7.
114. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest.* 1995;95(6):2886–95.
115. Raisz LG, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M, et al. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(1):37–43.
116. Baran DT, Bergfeld MA, Teitelbaum SL, Avioli L V. Effect of testosterone therapy on bone formation in an osteoporotic hypogonadal male. *Calcif Tissue Res.* 1978;26(1):103–6.
117. Cantatore FP, Carrozzo M, Magli D, D'Amore M, Pipitone V. Serum osteocalcin levels in normal humans of different sex and age. An epidemiological study. *Panminerva Med.* 1988;30(1):23–5.
118. Morley JE, Perry III HM, Kaiser FE, Kraenzle D, Jensen J, Houston K, et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(2):149–52.
119. Gray C, Colston KW, Mackay AG, Taylor ML, Arnett TR. Interaction of androgen and 1, 25-dihydroxyvitamin D3: Effects on normal rat bone cells. *J Bone Miner Res.* 1992;7(1):41–6.
120. Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology.* 1989;124(3):1576–8.
121. Hofbauer LC, Hicok KC, Khosla S. Effects of gonadal and adrenal androgens in a novel androgen-responsive human osteoblastic cell line. *J Cell Biochem.* 1998;71(1):96–108.
122. KASPERK C, FITZSIMMONS R, STRONG D, MOHAN S, JENNINGS J, WERGEDAL JON, et al. Studies of the mechanism by which androgens enhance mitogenesis and differentiation in bone cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(5):1322–9.
123. Gori F, Hofbauer LC, Conover CA, Khosla S. Effects of androgens on the insulin-like growth factor system in an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *Endocrinology.* 1999;140(12):5579–86.
124. Durbridge TC, Morris HA, Parsons AM, Parkinson IH, Moore RJ, Porter S, et al. Progressive cancellous bone loss in rats after adrenalectomy and oophorectomy. *Calcif Tissue Int.* 1990;47(6):383–7.

125. Turner RT, Lifrak ET, Beckner M, Wakley GK, Hannon KS, Parker LN. Dehydroepiandrosterone reduces cancellous bone osteopenia in ovariectomized rats. *Am J Physiol Metab.* 1990;258(4):E673–7.
126. Labrie F, Belanger A, Simard J, Luu-The VAN, Labrie C. DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracrinology. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;774(1):16–28.
127. Meikle AW, Dorchuck RW, Araneo BA, Stringham JD, Evans TG, Spruance SL, et al. The presence of a dehydroepiandrosterone-specific receptor binding complex in murine T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992;42(3–4):293–304.
128. Lu PW, Briody JN, Ogle GD, Morley K, Humphries IRJ, Allen J, et al. Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res.* 1994;9(9):1451–8.
129. Bonjour J-P, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(3):555–63.
130. Riis BJ, Krabbe S, Christiansen C, Catherwood BD, Deftos LJ. Bone turnover in male puberty: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 1985;37(3):213–7.
131. Slemenda CW, Reister TK, Hui SL, Miller JZ, Christian JC, Johnston Jr CC. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *J Pediatr.* 1994;125(2):201–7.
132. Fehily AM, Coles RJ, Evans WD, Elwood PC. Factors affecting bone density in young adults. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(3):579–86.
133. Mauras N, Haymond MW, Darmaun D, Vieira NE, Abrams SA, Yergey AL. Calcium and protein kinetics in prepubertal boys. Positive effects of testosterone. *J Clin Invest.* 1994;93(3):1014–9.
134. Hobbs CJ, Plymate SR, Rosen CJ, Adler RA. Testosterone administration increases insulin-like growth factor-I levels in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(3):776–9.
135. Odaci E, Sahin B, Sonmez OF, Kaplan S, Bas O, Bilgic S, et al. Rapid estimation of the vertebral body volume: a combination of the Cavalieri principle and computed tomography images. *Eur J Radiol.* 2003;48(3):316–26.
136. August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *J oral Maxillofac Surg.* 2001;59(11):1285–9.
137. Abdelsamie AS, Herath S, Biskupek Y, Börger C, Siebenbürger L, Salah M, et al. Targeted endocrine therapy: design, synthesis, and proof-of-principle of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 inhibitors in bone fracture healing. *J Med Chem.* 2019;62(3):1362–72.

138. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev.* 2004;25(3):389–425.
139. Gill RK, Turner RT, Wronski TJ, Bell NH. Orchiectomy markedly reduces the concentration of the three isoforms of transforming growth factor β in rat bone, and reduction is prevented by testosterone. *Endocrinology.* 1998;139(2):546–50.
140. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids bone Recent Prog Horm Res. 2002;57:385–409.
141. Bryant SR, Zarb GA. Osseointegration of oral implants in older and younger adults. *Int J Oral Maxillofac Implant.* 1998;13(4):492–9.
142. Vanderschueren D, Jans I, Van Herck E, Moermans K, Verhaeghe J, Bouillon R. Time-related increase of biochemical markers of bone turnover in androgen-deficient male rats. *Bone Miner.* 1994;26(2):123–31.
143. Sömjen D, Mor Z, Kaye AM. Age dependence and modulation by gonadectomy of the sex-specific response of rat diaphyseal bone to gonadal steroids. *Endocrinology.* 1994;134(2):809–14.
144. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2386–90.
145. MODELİNDE OFK. TESTOSTERONUN KIRIK İYİLEŞMESİNE ETKİSİNİN ORŞİEKTOMİZE RATLARDA OLUŞTURULAN FEMUR KIRIK MODELİNDE MEKANİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ. *HACETTEPE ORTOP DERG.* 2001;11(2):71.
146. Maus U, Andereya S, Schmidt H, Zombory G, Gravius S, Ohnsorge JAK, et al. Therapieeffekte von Testosteron auf die Heilung von Knochendefekten. *Z Orthop Unfall.* 2008;146(01):59–63.

EK 1: Etik Kurulu Kararı



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

CİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI		
PROJE NO	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ
D-KA20/06	29/36	11/03/2020

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Kenan Araz tarafından yürütülecek olan D-KA20/06 nolu "Erişkin erkek hastalarda implant osteointegrasyonunun serum testosteron düzeyleri ile ilişkisi" başlıklı araştırma projesi Cirişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.