

İnsan Alveolar Kemisinde Osseoentegre Olmuş Dental İmplantların Histolojik ve Histomorfometrik Değerlendirilmesi

Histologic and Histomorphometric Evaluation of Dental Implants Osseointegrated in Human Alveolar Bone: Case Report

Özgür ERDOĞAN,^a
Yakup ÜSTÜN,^b
İbrahim DAMLAR,^a
Ufuk TATLI,^a
Fatih ARIKAN^c

^aAğız, Diş, Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi AD,
Çukurova Üniversitesi
Dişhekimliği Fakültesi,
^bSerbest, Adana
^cPeriodontoloji AD,
Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 21.07.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 01.10.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Özgür ERDOĞAN
Çukurova Üniversitesi
Dişhekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi AD, Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
ozgerdogan@yahoo.com

ÖZET Dental implantların yerleştirildikleri kemikler içerisinde meydana getirdikleri doku yanıtları sıklıkla hayvan modellerinde incelenmektedir ve insan çene-yüz kemiklerinde yapılmış çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Bu çalışmanın amacı, insan maksiller alveolar kemiğine osseoentegre olduktan sonra çıkartılan dental implantların histolojik ve histomorfometrik değerlendirmesini yapmaktır. 44 yaşındaki erkek hastanın maksiller anterior bölgesine yerleştirilen 4 adet implant bir yıl boyunca yüklemeye maruz kaldıktan sonra psikiyatrik nedenlerle çıkartıldı. Çıkartılan implantların ve çevreleyen kemik dokusundan dekalsifiye edilmeksizin elde edilen örneklerin histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeleri yapıldı. Tüm implantların pürüzlü yüzeyleri boyunca yeni oluşan kemik ve trabeküler kemik yapısının homojen şekilde varlığı görüldü. Kemik implant kontakt oranı ortalama %76,1 olarak tespit edildi. Tüm implantların inflamatuvar dokular olmaksızın, başarılı şekildeki osseoentegrasyonu histolojik düzeyde doğrulanmıştır. Histomorfometri sonuçları, hastanın maksiller anterior bölgesinin yoğun kortikal yapıya sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Diş implantları; kemikle bütünleşim; histolojik teknikler; olgu sunumları

ABSTRACT Tissue response to dental implants in their surrounding bones is usually evaluated using animal models. Thus, the number of studies conducted on human maxillofacial bones is limited. The aim of this study was to histologically and histomorphometrically analysis compulsorily extracted dental implants and surrounding bone retrieved from human alveolar bone after successful osseointegration. Four dental implants were removed from a 44-years old male patient because of psychological reasons after one year loading period. Histologic and histomorphometric analyses were performed on un-decalcified sections prepared from dental implants and surrounding bone tissue. Homogenous presence of newly formed bone and trabecular bone were seen on the roughened surface of all implants. The mean bone-implant contact ratio was determined as 76.1%. Successful osseointegration without inflammatory response was seen for all implants in histological level. Histomorphometric results revealed highly cortical structure of the maxillary alveolar bone of the patient.

Key Words: Dental implants; osseointegration; histological techniques; case reports

Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2014;20(1):47-52

Dental implant destekli protetik restorasyonlar, uzun süreli başarılı sonuçları sayesinde rutin diş hekimliği tedavileri halini almışlardır. Bu başarılı sonuçlar, dental implantlar ile ilgili bugüne kadar yapılmış sayısız laboratuvar, hayvan ve insan çalışması sayesinde olmuştur. İmplantların kemik ile olan ilişkisinin mikroskobik seviyede değerlendirilmesi, implant osseoentegrasyonun başarısını araştırma temelini oluşturur.¹ Histolojik değerlendirme araçlarındaki gelişmeler sayesinde günümüzde kemik

dekalsifikasyonu yapılmadan kemik-implant ilişkisinin histolojik değerlendirmesi yapılabilmekte ve özel yazılımlar sayesinde histomorfometrik sonuçlar ile sayısal veriler elde edilebilmektedir. Bu sayede farklı dizayn, yüzey özelliği, implant-dayanak ilişkisi gibi yeni tasarımların kemik ve yumuşak dokular ile olan ilişkisi hayvan modelleri üzerinde değerlendirilebilmekte ve her geçen gün implantların başarısını olumlu yönde geliştiren yeni değişiklikler literatürde yerini almaktadır. Her ne kadar dental implantların çeşitli hayvan kemiklerinde geliştirilen çalışma modellerinde kemik ile ilişkisi sayısız çalışmada değerlendirilmiş olsa da, insan kemiklerinde olan ilişkisini değerlendiren çalışmaların sayısı azdır.

Dental implantlar ile ilgili hayvan çalışma modellerinin her ne kadar insan alveolar kemiklerini iyi bir şekilde taklit ettiği varsayılrsa da, histolojik çalışmalarda, hayvan kemiklerindeki haversian kanal sisteminin insanlardan farklılık gösterdiği ve farklı biyomateryallere karşı farklı yanıt geliştirebildiği bildirilmiştir.² Bu çalışmada, insan maksiller alveolar kemiğinde osseoentegre olduktan ve 12 ay boyunca fonksiyonel yüklemeye maruz kaldıktan sonra çıkartılan 4 adet dental implantın histolojik ve histomorfometrik değerlendirmesi yapılmış ve elde edilen sonuçlar güncel çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

OLGU SUNUMU

Fiziksel olarak sağlıklı 44 yaşındaki erkek hasta, üst çene total ve alt çene kısmi dişsizlik şikâyeti ile Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvurdu. Dişsiz üst çene anterior bölgeye 4 adet 3,8 mm çapında ve 13 mm uzunluğunda Frialit 2 (Friadent GmbH, Mannheim, Almanya) implant yerleştirildi. Osseoentegrasyonun tamamlanmasının ardından top atışmanlı, implant destekli total protez ile protetik tedavi sorunsuz şekilde tamamlandı. Alt çenedeki dişsizlik, doku ve diş destekli hareketli protez ile tedavi edildi. Tedavinin tamamlanmasından bir yıl sonra hastaya şizofreni teşhisi konuldu. Hasta bir süre sonra implantların vücudu ile uyum sağlamadığını, vücudu içerisinde hareket ettiğini düşündüğünden implantların çıkartılması isteği ile başvurdu. Psikiyatri kliniği ile beraber

çalışılmasına rağmen hasta implant destekli protezini kullanmaya devam etmesi konusunda ikna edilemedi. Hastanın kendisinin ve ailesinin bilgilendirilmesi ve bilgilendirilmiş onam formlarını imzalamalarının ardından implantların çıkartılmasına karar verildi. On iki aydır fonksiyonda olan 4 implant, 4,3x4,0 mm çapında trefine frez ile çıkartıldı. İşlem sırasında beklenenin aksine, maksiller anterior bölgesinde olmasına rağmen implantların D1 tipinde kemik ile çevrelediği görüldü. İmplantların çıkartılmasının ardından, mevcut üst çene proteze sadece doku destekli kullanıma yönelik gerekli uyumlamalar yapılarak hastaya teslim edildi.

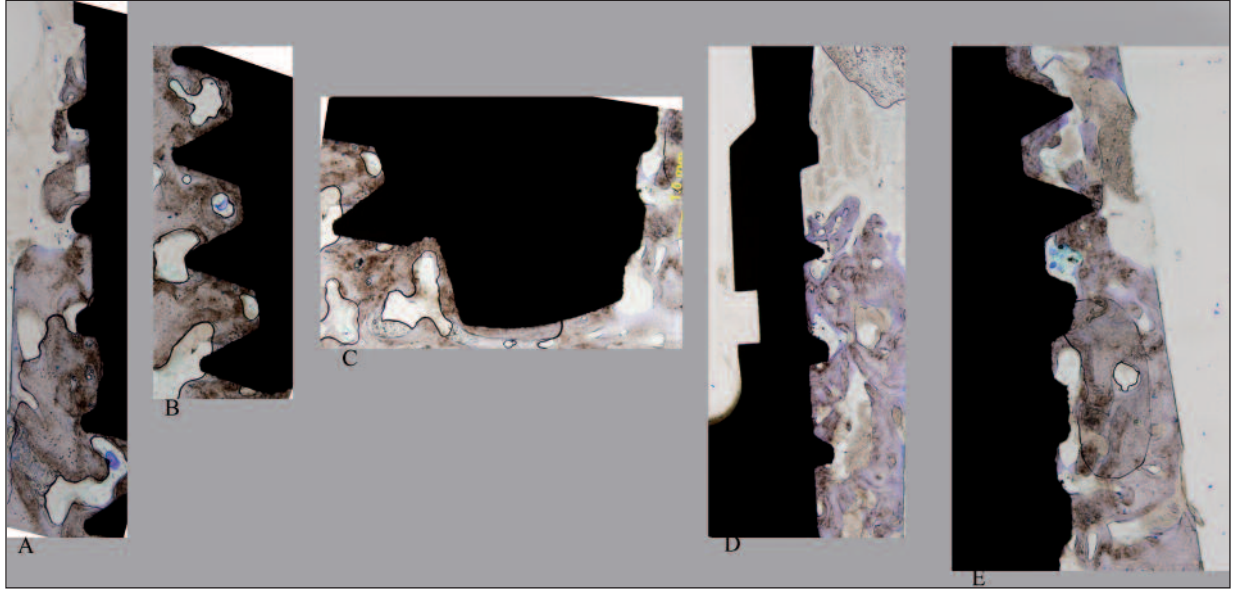
Çıkartılan 4 adet implant ve beraberindeki kemik dokusu, Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında, %10'luk buffered formalin içerisinde fikse edildi, 12 gün boyunca %70'ten %99'a kadar artan konsantrasyonda alkol ile dehidrate edildi, metilmetakrilat (Technovit 7200; Haerus Kulzer GmbH, Wehrheim/Ts, Almanya) içerisine gömüldü ve örnekler polimerize edilerek bloklar elde edildi. Bloklardan elektrikli elmas testere ve inceltme ünitesinde (Exakt; Exakt Vertriebs, Norderstedt, Almanya) sagittal yönde 50 µm kalınlıkta kesitler hazırlandı. Bu kesitlerden dijital fotoğraf makinesi ile kombine ışık mikroskop ünitesi (Olympus BX50 microscope, Olympus Corp, Tokyo, Japonya) ile x10 büyütmede standart, yüksek çözünürlükte fotoğraflar alındı. Bu fotoğraflar bir kişisel bilgisayara aktarıldı. Histomorfometrik analiz için implant-kemik kontakt sahası ve çevresindeki 5 mm kemik saha seçildi. Kemik-implant kontakt alanı hesaplaması Image J programı ile (Image J 1.23J; Wayne Rasband, National Institutes of Health, Bethesda, ABD), diğer histomorfometrik hesaplamaları TAS (TAS V 1.2.9; Steve Paxton, University of Leeds, Leeds, West Yorkshire, İngiltere) analiz programları ile yapıldı. Çalışılan histomorfometri parametrelerin tanımları Tablo 1'de görülmektedir.³

Düşük büyütmede ışın mikroskopu altında yapılan incelemede, tüm implantların yüzeyleri boyunca yeni oluşan kemik ve trabeküler kemik yapısının varlığı görüldü (Resim 1). Pürüzlü implant ile temasta olan kemik yapısının büyük oranda im-

TABLO 1: Kemik histomorfometri parametreleri.

Parametre	Birim	Tanım/Formül
Kemik-implant temas oranı (BIC)	%	İmplant yüzeyi boyunca direkt kemik-implant kontağı bulunan alanların tüm yüzeye olan oranı
Kemik hacmi (BV/TV)	%	Mineralize olmuş ve henüz mineralize olmamış kemik dokusu hacminin analiz edilen tüm doku hacmine olan oranı
Kemik yüzeyi (BS)	mm/mm ²	Mineralize olmuş ve henüz mineralize olmamış kemik dokusu alanının analiz edilen tüm doku alanına olan oranı
Trabeküler yoğunluk (Tb.Th)	mcm	Trabeküler genişlik/1.2a
Trabeküler ayrışma (Tb.Sp)	mcm	Trabeküler yoğunluk x([100/BV/TV] 1)
Trabeküler genişlik (Tb.Wi)	mcm	2.000xkemik alanı mm ² /trabeküler çap mm
Node-terminus oranı (NNT/NTm)	%	Node sayısının (üç ya da daha fazla trabekül ilmiğinin kesiştiği nokta) terminus sayısına (trabekülün başka bir trabekül ile birleştiği nokta) olan oranı

a:Kesitlerin düzgün dağılımı için geliştirilmiş düzeltici bir matematiksel faktör, mcm:Mili santimetre.



RESİM 1: Çıkarılan implantlardan hazırlanan kesitlerin x8 büyütmede görüntüleri . Aynı implantın A) Distal Boyun B) Distal Gövde C) Apeks D) Mezial gövde E) Mezial boyun bölgesini içeren görüntüler.

(Renkli hali için Bkz. <http://dishekimligi.turkiyeklinikleri.com/>)

plant yüzeyine dik ve paralel seyreden lameler kemik yapısında olduğu, çok kısıtlı sahalarda örgü (woven) kemik yapısında olduğu görüldü. İncelenen saha dâhilinde inflamatuvar doku saptanmadı. Histomorfometrik inceleme sonucunda ortalama kemik-implant temas alanı oranı %76,1±2,7 olarak tespit edildi. Diğer tüm histomorfometrik analiz sonuçları, kemik-implant temas alanı sonuçları ile beraber Tablo 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Kemik dokusu son derece dinamik yapıda, üzerine gelen yüklere göre kendisini şekillendiren benzersiz bir dokudur. Osseoentegrasyon, Branemark tarafından, kemik ile implant yüzeyinin arada yumuşak doku varlığı olmaksızın direkt teması olarak tanımlanmıştır.⁴ Dental implantların yüzey özelliklerinde klinik kullanıma girmelerinden sonra

TABLO 2: Çıkarılan implant ve çevreleyen kemiği içeren sahaların histomorfometrik ölçüm sonuçları.

İmplant	BIC (%)	BV (%)	BS (mm/mm ²)	TbTh (mcm)	TbWi (mcm)	TbSp (mcm)	NNd/NTm
1	75,3	73,5	81,0	15,1	18,1	5,4	2,7
2	76,0	77,3	104,8	12,3	14,7	3,5	5,3
3	73,3	84,2	54,6	25,7	30,8	4,7	1,8
4	79,8	71,8	62,6	19,1	22,9	7,5	1,1
Ortalama	76,1±2,7	76,7±5,5	75,8±22,3	18,0±5,8	21,6±6,9	5,3±1,6	2,7±1,8

geçen süre içerisinde büyük ilerlemeler sağlanmış. İmplant yüzey özellikleri veya osseoentegrasyonun başarısını arttırmaya yönelik terapötik uygulamaların etkinliğini ölçmede histolojik ve histomorfometrik incelemeler büyük önem taşır.

Dental implantların yerleştirildikleri kemikte yarattığı doku reaksiyonunu incelemek için çoğunlukla çeşitli hayvan modelleri kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan bu hayvan modelleri arasında maymun, tavşan, koyun, köpek ve domuzların çene yüz veya iskeletin uzun kemikleri yer almaktadır.⁵ Ancak, hayvanların insanlara göre daha farklı büyüme yapısına sahip olmaları ve kemik mikromimarisindeki farklılıklar nedeni ile insan kemiklerini ne kadar taklit edebilecekleri şüphelidir. Bununla birlikte, insan alveolar kemiklerinde yapılan deneysel uygulamaların sonuçlarını histolojik yöntemlerle incelemek için implantın çevresindeki kemikle beraber blok olarak çıkarılması gerekir, ki bu tip çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır.

Literatürde dental implantların insan kemiklerinden çıkarılmış kemiklerin histolojik incelemesini yapan sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar çoğunlukla vaka raporu veya vaka serisi şeklinde olup, hiçbiri kontrollü klinik çalışma değildir. Bu çalışmaların bir özeti Tablo 3'te görülmektedir.⁶⁻²⁵ Çalışmaların büyük kısmının İtalya ve Brezilya'dan belli bir grup araştırmacı tarafından yazıldığı dikkat çekmektedir. Analizlerin yapıldığı dönemde vakaların osseoentegrasyonun farklı dönemlerinde oldukları ve implantların farklı yüklemeye protokollerine maruz kaldıkları görülmektedir. Bu çalışmalarda vakalarda implant yerleştirilmesinden sonra geçen süre 1-240 ay ve kemik-implant temas oranı %38,9-92,4 arasında

değişmektedir. Bu çalışmalarda, bizim hastamızdan farklı olarak implant çevresindeki kemiğin diğer histomorfometrik parametreleri incelenmemiştir.

Değerlendirdiğimiz implantlar standart bekleme süresi sonrasında 12 ay boyunca yüklenmiş ve psikolojik nedenlerle çıkarılmıştır. Histomorfometrik analiz sonucunda ortalama kemik-implant temas alanını %76,1 olarak belirledik. Degidi ve ark., benzer yüklemeye süresine sahip bir hastada (14 ay) kemik-implant temas alan oranını %72,6 olarak rapor etmişlerdir.¹⁴ Bizim hastamızdan farklı olarak, hastaya hemen yüklemeye yapılmasına rağmen kemik-implant temas alanı oranı bizim sonuçlarımıza benzer bulunmuştur.

Hastamızda kemik-implant teması dışında, implantı çevreleyen kemik dokusunun diğer histomorfometri parametreleri de hesaplanmıştır. Hesapladığımız histomorfometri parametreleri olan kemik hacmi, kemik yüzeyi, trabeküler yoğunluk, trabeküler ayrışma, trabeküler genişlik ve nod-terminus parametreleri ilgili kemik dokusunun mikromimarisi konusunda önemli bilgiler vermektedir. İmplantlar çıkarılırken, klinik olarak çalışılan bölge maksiller anterior bölgesinde olmasına rağmen kalın kortikal kemik varlığı ile karşılaşılmıştı. Literatürde mevcut yayınlar, sistemik hastalıklar ve kemik yoğunluğunun osseoentegrasyon başarısı üzerine etkili olduğunu göstermektedir.²⁶ Kortikal kemik yapısındaki bu yoğunluk implantların 12 aylık yüklemeye esnasında üzerlerine gelen aktif kuvvetler sonucunda kazanılmış olabilir. Histomorfometrik hesaplamalar da yüksek kemik oranı, fazla trabeküler yoğunluk ve düşük trabeküler ayrışma ile bu kortikal kemik yoğunluğunu doğrulamaktadır. Birbirine benzer iki insan kadavra çalışmasında, kemik hacmi maksiller kemik için

TABLO 3: İnsan alveolar kemiklerinden çıkartılan ve herhangi bir kemik augmentasyonu yapılmayan sahalara yerleştirilmiş, normal boyutlu implantların kemik-implant temas (KİT) oranını inceleyen çalışmalar.

Yazar, yıl	İmplant sayısı	Tedavi protokolü	İmplant yüzey özelliği	KİT (% , Ortalama)
Romanos et al., 2006 ⁶	29	Hemen yükleme	SLA, HA kaplanmış	66.83 (±8,6)
Bolin P, et al., 2005 ⁷	275	Belirtilmemiş	Saf titanyum	59-84 (Yükleme protokolüne göre değişmekte)
Degidi M, et al. 2009 ⁸	2	Hemen yükleme	SLA	53,1(±3,4)
Degidi M, et al. 2007 ⁹	1	Hemen yükleme-platform değiştirme	SLA	65,3
Degidi M, et al. 2009 ¹⁰	3	Hemen yükleme	Modifiye SLA	51,6
Lezzi, et al. 2006 ¹⁰	3	Hemen yükleme	SLA	68±5
Degidi M, et al. ¹¹	1	Hemen yükleme	SLA	71±3,2
Rocci A, et al. 2003 ¹²	9	Hemen veya erken yükleme	Ti-unite	84,2±10,0 erken yüklenmiş 92,4±0,1 hemen yüklenmiş implantlar
Degidi M, et al. 2005 ¹³	1	Hemen yükleme	SLA	72,6±2,7
Degidi M, et al. 2003 ¹⁴	11	Hemen yükleme	SLA	60-65
Barros, et al. 2009 ¹⁵	14	Hemen yükleme veya yüklememe	SLA	64,28±4,19 yüklenmemiş 75,2±2,4 hemen yüklenmiş implantlar
Degidi M, et al. 2005 ¹⁶	12	Hemen yükleme veya yüklememe	SLA	68±5,5 yüklenmemiş 86±4,5 hemen yüklenmiş implantlar
Testori T, et al. 2002 ¹⁷	3	Hemen yükleme veya yüklememe	SLA	38,9 yüklenmemiş 64,2 hemen yüklenmiş implantlar
Guida L, et al. 2008 ¹⁸	2	Hemen yükleme	SLA	58±4,0 yüklenmemiş 52±3,2 hemen yüklenmiş implantlar
Vantaggiato G, et al. 2008 ¹⁹	3	Hemen yükleme	SLA	56,3±5
Degidi M, et al. 2002 ²⁰	1	Hemen yükleme	Poröz anotlanmış yüzey	60
Lezzi G, et al. 2007 ²¹	2	Dayanak vidalarda kırılma nedeni ile çıkartılmış implantlar	HA kaplanmış	44
Di Stefano, et al., 2006 ²²	1	Hemen yüklenmiş blade implantlar	Parlak yüzeyli	51±6
Lezzi, et al. 2005 ²³	8	Düşük kemik kalitesine sahip kemik sahalarna yerleştirme	SLA	58,8 (30-96)
Degidi M, et al. 2010 ²⁴	16	RFA değerleri ile karşılaştırma deneyi	SLA ve SLA-active	63,8±13,4

KİT: Kemik-implant temas; SLA: "Sand blasted acid etched"; HA: Hidroksi apetit.

%19,7 ile %51,1 arasında rapor edilmiştir.²⁶⁻²⁸ Bu çalışmalardaki kemik hacmi oranının bizim sonuçlardan oldukça az olduğu göze çarpmaktadır. Ancak bizim sonuçlarımızdan farklı olarak bu çalışmalarda kullanılan örnekler kadavradan alınmış örnekler olup, kadavraların ölüm yaşları 65 yaş üzeridir.

Sonuç olarak dental implantlar insan maksiller kemiği anterior bölgesinde, bir yıllık yükleme sonrasında osseoentegrasyonun başarısı histolojik olarak incelenmiş ve doğrulanmıştır. Histomorfometri sonuçları ayrıca 44 yaşındaki erkek hastanın, maksiller anterior bölgesinin yoğun kortikal yapıya sahip olduğunu göstermiştir. Elde edilen histomor-

fometri sonuçlarının, erişkin bir hastanın maksiller anterior bölgesinde bir yıllık yüklenmeleri ardından dental implantları çevreleyen kemik dokunun mikromimarisinin temel parametreleri ve kemik-implant temas oranını sayısal olarak belirlenmesi açısından mevcut literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Veriler, her ne kadar tek bir hastanın belirli bir anatomik bölgesinin doku yanıtını yansıtırsa da, insan üzerinde yapılmış kemik histomorfometri çalışmalarının kısıtlı sayıda olması nedeni ile ileride ilgili anatomik sahada dental implant çalışmalarında bulunacak araştırmacılara fikir verecek olması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(Suppl 4):172-84.
2. Hillier ML, Bell LS. Differentiating human bone from animal bone: a review of histological methods. *J Forensic Sci* 2007;52(2):249-63.
3. Jean E, Patricia A. Bone histomorphometry. In: Yuehuei H. An, Kylie L. eds. *Handbook of Histology Methods for Bone and Cartilage*. 1st ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. p.331-49.
4. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg* 1981;10(6):387-416.
5. Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater* 2007;13:1-10.
6. Romanos GE, Testori T, Degidi M, Piattelli A. Histologic and histomorphometric findings from retrieved, immediately occlusally loaded implants in humans. *J Periodontol* 2005; 76(11):1823-32.
7. Bolind P, Johansson CB, Balshi TJ, Langer B, Albrektsson T. A study of 275 retrieved Brånemark oral implants. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25(5):425-37.
8. Degidi M, Piattelli A, Shibli JA, Perrotti V, Iezzi G. Early bone formation around immediately restored implants with and without occlusal contact: a human histologic and histomorphometric evaluation. Case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24(4):734-9.
9. Degidi M, Iezzi G, Scarano A, Piattelli A. Immediately loaded titanium implant with a tissue-stabilizing/maintaining design ('beyond platform switch') retrieved from man after 4 weeks: a histological and histomorphometric evaluation. A case report. *Clin Oral Implants Res* 2008;19(3):276-82.
10. Degidi M, Piattelli A, Shibli JA, Perrotti V, Iezzi G. Bone formation around one-stage implants with a modified sandblasted and acid-etched surface: human histologic results at 4 weeks. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29(6):607-13.
11. Iezzi G, Pecora G, Scarano A, Perrotti V, Piattelli A. Histologic evaluation of 3 retrieved immediately loaded implants after a 4-month period. *Implant Dent* 2006;15(3):305-12.
12. Degidi M, Scarano A, Iezzi G, Piattelli A. Histologic analysis of an immediately loaded implant retrieved after 2 months. *J Oral Implantol* 2005;31(5):247-54.
13. Rocci A, Martignoni M, Burgos PM, Gottlow J, Sennerby L. Histology of retrieved immediately and early loaded oxidized implants: light microscopic observations after 5 to 9 months of loading in the posterior mandible. *Clin Implant Dent Relat Res* 2003;5(Suppl 1):88-98.
14. Degidi M, Scarano A, Iezzi G, Piattelli A. Histologic and histomorphometric analysis of an immediately loaded implant retrieved from man after 14 months of loading. *J Long Term Eff Med Implants* 2005;15(5):489-98.
15. Degidi M, Scarano A, Petrone G, Piattelli A. Histologic analysis of clinically retrieved immediately loaded titanium implants: a report of 11 cases. *Clin Implant Dent Relat Res* 2003;5(2): 89-93.
16. Barros RR, Degidi M, Novaes AB, Piattelli A, Shibli JA, Iezzi G. Osteocyte density in the peri-implant bone of immediately loaded and submerged dental implants. *J Periodontol* 2009;80(3):499-504.
17. Degidi M, Scarano A, Piattelli M, Perrotti V, Piattelli A. Bone remodeling in immediately loaded and unloaded titanium dental implants: a histologic and histomorphometric study in humans. *J Oral Implantol* 2005;31(1):18-24.
18. Testori T, Szmukler-Moncler S, Francetti L, Del Fabbro M, Trisi P, Weinstein RL. Healing of Osseotite implants under submerged and immediate loading conditions in a single patient: a case report and interface analysis after 2 months. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22(4):345-53.
19. Guida L, Iezzi G, Annunziata M, Salierno A, luorio G, Costigliola G, et al. Immediate placement and loading of dental implants: a human histologic case report. *J Periodontol* 2008;79(3):575-81.
20. Vantaggiato G, Iezzi G, Fiera E, Perrotti V, Piattelli A. Histologic and histomorphometric report of three immediately loaded screw implants retrieved from man after a three-year loading period. *Implant Dent* 2008;17(2): 192-9.
21. Degidi M, Petrone G, Iezzi G, Piattelli A. Histologic evaluation of a human immediately loaded titanium implant with a porous anodized surface. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002; 4(2):110-4.
22. Iezzi G, Scarano A, Petrone G, Piattelli A. Two human hydroxyapatite-coated dental implants retrieved after a 14-year loading period: a histologic and histomorphometric case report. *J Periodontol* 2007;78(5):940-7.
23. Di Stefano D, Iezzi G, Scarano A, Perrotti V, Piattelli A. Immediately loaded blade implant retrieved from a after a 20-year loading period: a histologic and histomorphometric case report. *J Oral Implantol* 2006;32(4):171-6.
24. Iezzi G, Degidi M, Scarano A, Perrotti V, Piattelli A. Bone response to submerged, unloaded implants inserted in poor bone sites: a histological and histomorphometric study of 8 titanium implants retrieved from man. *J Oral Implantol* 2005;31(5):225-33.
25. Degidi M, Perrotti V, Piattelli A, Iezzi G. Mineralized bone-implant contact and implant stability quotient in 16 human implants retrieved after early healing periods: a histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010;25(1):45-8.
26. Meral G, Kan B. [Effects of diabetes mellitus, osteoporosis and radiotherapy to osseointegration stages: review]. *Türkiye Klinikleri J Dent Sci* 2010;16(2):155-63.
27. Nkenke E, Hahn M, Weinzierl K, Radespiel-Tröger M, Neukam FW, Engelke K. Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(5):601-9.
28. Rozé J, Babu S, Saffarzadeh A, Gayet-Delacroix M, Hoornaert A, Layrolle P. Correlating implant stability to bone structure. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(10):1140-5.