

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ANTİHİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMININ DENTAL  
İMLANT OSSEOİNTEGRASYONUNUN BAŞARISINA  
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Özge Oya OĞLAKKAYA

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY

2024 – ANTALYA  
T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ANTİHİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMININ DENTAL  
İMLANT OSSEOİNTEGRASYONUNUN BAŞARISINA  
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Özge Oya OĞLAKKAYA

**DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY**

2024 – ANTALYA

## ONAY SAYFASI

Özge Oya OĞLAKKAYA tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği / oy çokluğu** ile Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir. ..../...../.....

**İmza**

**Üye** : Prof. Dr. Göksel ŐİMŐEK KAYA  
Akdeniz Ünv. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

**Üye** : Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY  
Akdeniz Ünv. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

**Üye** : Doç. Dr. Alper SİNDEL  
Akdeniz Ünv. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

Bu tez ..../...../..... tarih ve ..../..... sayılı Yönetim Kurulu kararıyla belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**Diş Hekimliği Fakültesi**  
**Kurum Yöneticisi**

## **ETİK BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

**Özge Oya OĞLAKKAYA**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY**

**İmza**

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Ali Altay başta olmak üzere, bana emeği geçen Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Göksel şimşek Kaya, Doç. Dr. Alper Sindel, Doç. Dr. Cennet Neslihan Erođlu ve Dr. Öđr. Üyesi Öznur Özalp'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde her daim yanımda olan ve desteğini hissettiren sevgili eşkıdemlim Büşra KARASU'ya,

İhtiyaç duyduğum her an yardımına koşan kıdemlim Mehmet DEMİRAY'a

Hayatım boyunca beni her yönden destekleyen aileme teőekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Amaç:** Hipertansiyon kemik rejenerasyonunu ve alveolar kemik kalitesini etkiler ve azalmış kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir. Antihipertansif ilaçların kemik metabolizması, iyileşmesi ve mineral yoğunluğu üzerindeki etkileri bilinmektedir. Ancak, dental implant osseointegrasyonuna etkileri tam olarak anlaşılammıştır. Bu çalışmanın amacı; antihipertansif ilaç kullanan hastalarda osseointegrasyon başarı düzeyini retrospektif olarak değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2013-2023 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na dental implant tedavisi amacıyla başvuran, yalnızca antihipertansif ilaç kullanan ve sistemik olarak sağlıklı (ilaç kullanmayan) hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 666 (351 kadın, 315 erkek) hastanın yaşları 18-82 arasında değişmektedir (ortalama 48.8) ve bu hastalara toplam 2146 implant uygulanmıştır. Belirlenen hasta gruplarında; protez yüklemesinden önce implant kaybı sonuç değişkeni olarak belirlenmiş, tüm veriler kaydedilmiş ve istatistiksel olarak analiz edilerek risk hesaplaması yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 71 antihipertansif ilaç kullanıcısından sadece bir hastada bir implant başarısız olmuştur ve başarısızlık oranı % 1.4 (1/71)'tür. Toplam 595 ilaç kullanmayan hastadan 11 hastada, birer adet olmak üzere, toplam 11 implant başarısız olmuştur ve hasta düzeyinde başarısızlık oranı % 1.85 (11/595)'tir. İki grup arasındaki fark, hem hasta hem de implant düzeyinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, antihipertansif ilaç kullanmayan hastaların ilaç kullanan hastalara kıyasla implant kaybının 1.318 (0.168-10.366) kat fazla olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Antihipertansif ilaçların; hipertansiyonun ve yaşın kemik ve osseointegrasyon üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırarak, osseointegrasyon kaybı riskini azaltabileceği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** osseointegrasyon, hipertansiyon, antihipertansif ilaç

## ABSTRACT

**Objective:** Hypertension affects bone regeneration and alveolar bone quality and is associated with decreased bone mineral density. Antihypertensive drugs; Its effects on bone metabolism, healing and mineral density are known. However, their effects on dental implant osseointegration are not fully understood. The purpose of this study; to retrospectively evaluate the success level of osseointegration in patients using antihypertensive drugs.

**Method:** This retrospective study included patients who applied to Akdeniz University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery for dental implant treatment between January 2013 and 2023, who used only antihypertensive medications and were systemically healthy (not using medications). The ages of 666 (351 female, 315 male) patients included in the study ranged between 18-82 years (average 48.8) and a total of 2146 implants were applied to these patients. In specified patient groups; before prosthesis loading, implant loss was determined as the outcome variable, all data were recorded and statistically analyzed to calculate the risk.

**Results:** Among 71 antihypertensive drug users included in our study, only 1 patient had 1 failed implant, thus the failure rate was 1.4% (1/71). A total of 11 implants failed, one in each of 11 patients out of a total of 595 drug-free patients and the failure rate at the patient level was 1.85% (11/595). Although the difference between the two groups did not reach statistical significance at both the patient and implant level, it was observed that patients who did not use medication had 1.318 (0.168-10.366) times more implant loss than patients who used medication.

**Conclusion:** Antihypertensive drugs eliminate negative effects of hypertension and age on bone and osseointegration and reduce the risk of loss of osseointegration.

**Key Words:** antihypertensive drug, hypertension, osseointegration

## İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Doku	3
2.2. Osseointegrasyon	7
2.2.1. İmplant Sonrası Oluşan Osteogenez Çeşitleri	11
2.3. İmplant Yerleştirme Protokolleri	12
2.4. Osseointegrasyona Etkisi Olan Sistemik İlaçlar	15
2.4.1. Olumlu etkileyen ilaçlar	15
2.4.2. Olumsuz etkileyen ilaçlar	16
2.5. Hipertansiyon ve Antihipertansif İlaçlar	16
2.6. Antihipertansif İlaçlar ve Osseointegrasyon	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. Hasta Seçimi	25
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	26
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	26
3.2. Çalışma Şeması	27
3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi	27
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	28

4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	54



## SİMGELER ve KISALTMALAR

- THB:** Temel Hücresel Birim
- M-CSF:** Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
- CFU-M:** Makrofaj Koloni Oluşturan Birim
- RANK:** Reseptör aktivator nükleer kappa B
- RANKL:** Reseptör aktivator nükleer kappa ligand
- TRAP-5:** Tartrate dirençli asit fosfataz tip 5
- OPG:** Osteoprotegerin
- RUNX2:** Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2
- TGF:** Dönüştürücü büyüme faktörü
- PPR:** Paratiroit hormon ile ilişkili peptit reseptörü
- BMP:** kemik morfojenik proteini
- FGF:** Fibroblast büyüme faktörü
- GF:** Büyüme faktörü
- IGF:** İnsülin büyüme faktörü
- PDGF:** Platelet-türevi büyüme faktörü
- PMNL:** polimorfonükleer lökosit
- GAG:** Glikozaminoglikan
- SKS:** Sistolik Kan Basıncı
- DKB:** Diyastolik Kan Basıncı
- SSRI:** Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
- NSAİİ:** Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
- PPI:** Proton Pompa İnhibitörleri
- KKB:** Kalsiyum Kanal Blokerleri
- SVR:** Sistemik vasküler direnç
- ACEİ:** Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
- ACE:** Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
- NA:** Noradrenalin
- ARB:** Anjiotensin Reseptör Blokerleri
- AT1:** Anjiotensin II tip 1 alt tip reseptörü

**RAAS:** Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini

**PG:** prostaglandin

**NO:** nitrik oksit

**ITI:** International Team for Implantology

**ASA:** Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği



## ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Kemik remodelasyon döngüsü



## TABLULAR

**Tablo 2.1:** Diş çekimi sonrası implant yerleştirme zamanlamasına yönelik sınıflama ve tanımlayıcı terimler

**Tablo 2.2:** Diş Çekimi Sonrası İmplant Yerleştirilmesi İçin Çeşitli Zaman Noktalarının Avantajları ve Dezavantajları

**Tablo 2.3:** Klinik kan basıncı düzeylerine göre kan basıncı sınıflandırması

**Tablo 2.4:** Başlıca antihipertansif ilaçlar

**Tablo 4.1:** Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri

**Tablo 4.2:** Çalışmaya dahil edilen implantların lokalizasyonlara göre dağılımı

**Tablo 4.3:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşa göre dağılımı

**Tablo 4.4:** İlaç kullanımı ve implant kaybının cinsiyete göre dağılımı

**Tablo 4.5:** Yaşa göre implant kaybı dağılımı

**Tablo 4.6:** İlaç kullanım durumuna göre implant kaybı

**Tablo 4.7:** Antihipertansif ilaç kullanımına bağlı risk oranı kıyaslaması

## 1. GİRİŞ

Ağız sağlığının geliştirilmesindeki tüm bilimsel ilerlemelere rağmen, popülasyonda yaygın olarak devam eden diş kaybı; hastalarda estetik, fonetik ve fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Dişsizliğin rehabilitasyonu için çok farklı tedavi alternatifleri tariflenmiştir. Bu alternatifler arasında en başarılı ve etkili olanlardan biri de, başarı oranı %90'ın üzerinde rapor edilen osseointegre dental implantlardır. Ancak dental implant uygulamalarında da halen, başarısızlıklar ile karşılaşılabilir.

İmplant destekli dental rehabilitasyonda başarısızlık iki dönemde ortaya çıkabilir. Protetik yükleme öncesinde veya sırasında (erken dönem başarısızlık) veya implantın protezler aracılığıyla işlevsel olarak yüklenmesinden sonra (geç dönem başarısızlık) implant kayıpları meydana gelebilir.

Bu dönemlerdeki başarısızlıklar farklı etiyolojik faktörlerle ilişkilidir. Erken dönem başarısızlık, osseointegrasyonun sağlanamamasından kaynaklanabilir. Osseointegrasyon, osteoprogenitör hücrelerin kemik implant arayüzüne göçüne ve implant yüzeyi ile yakın temas halinde kemiğin apozisyonuna dayanan iyi belgelenmiş bir süreçtir. Bu nedenle, osseointegrasyonun başarısı doğrudan kemik oluşumu ve yeniden şekillenmesi ile ilişkilidir. Kemik metabolizması; hastanın yaşı, cinsiyeti, radyoterapi öyküsü, sigara içme alışkanlıkları, sistemik ilaç kullanımı, implantın boyutları ve cerrahi koşulları gibi çeşitli sistemik ve lokal faktörlerden etkilenir. Başarısız osseointegrasyonda kemik dokusu onarımı sağlanamaz, bu da kemik-implant arayüzünde hareketlik ve fibröz doku oluşumu sonucu implant kaybına neden olur. Geç dönem başarısızlık etiyolojisi ise oral mikrobiyal çevre, parafonksiyonel alışkanlıklar veya oklüzal aşırı yüklenme gibi rehabilitasyon değişkenleri ile ilişkilidir.

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite için önde gelen bir risk faktörüdür. Klinik çalışmalar, düşük kan basıncının kardiyovasküler komplikasyon riskini azalttığına dair kanıtlar sunmaktadır. Başta renin-angiotensin sistem (RAS) inhibitörleri ve beta blokerler (BB) olmak üzere farklı birçok antihipertansif ilaç grubu, günümüzde sıklıkla reçete edilen ilaçlardır. Hipertansiyon prevalansı yaşla ilişkilidir ve yaşlı popülasyonda (>60 yaş) %60-70 aralığında olduğu bildirilmektedir<sup>(1)</sup>. Eksik diş sayısının

da büyük oranda ileri yaşla ilişkili olduğu düşünüldüğünde, antihipertansif ilaç kullanan hastaların sıklıkla dental tedavilere ihtiyaç duydukları öngörülebilir.

Hipertansiyon kemik rejenerasyonunu ve alveolar kemik kalitesini etkiler ve azalmış kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir. Genel olarak, antihipertansif  $\beta$ -blokerler  $\beta$ -2 reseptörlerini inhibe ederek osteoklastların katabolik etkisini azaltır; anjiyotensin reseptör blokerleri ve ACE inhibitörleri, renin-anjiyotensin sistemini bloke ederek kemik oluşumu dengesini değiştirir, tiazid diüretikleri distal kıvrımlı tübüldeki kalsiyum emilimini artırır. Tüm bu bilgiler ışığında, son zamanlarda antihipertansif ilaçların osseointegrasyona olumlu etkileri olabileceğini gösteren limitli sayıda çalışma rapor edilmiştir. Bu tez çalışmasının amacı, antihipertansif ilaç kullanan hastalarda osseointegrasyon başarı düzeyini retrospektif olarak değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kemik Doku

Kemik doku, yüksek düzeyde inervasyon ve damarlanma ile karakterize, hidroksiapatit adı verilen kalsiyum fosfatın mineralizasyonu ile sertleşmiş birçok mekanik ve fizyolojik işlevi olan özel bir bağ dokusudur ve kıkırdak, ligamentler, kan ve lenf damarları, sinirler ile bir araya gelerek iskelet sistemini oluşturur<sup>(2)</sup>. İskelet sistemi içerisinde kemik dokunun üç temel fonksiyonu vardır. Bunlar; mekanik, metabolik ve hematopoetik fonksiyonlardır. İskelet sisteminin hareketine yardım ve vücut yapılarının korunabilmesi için gerekli sertliği sağlayarak, kalsiyum, fosfat ve diğer iyonlar, büyüme faktörleri ve sitokinler için rezervuar görevi görerek, hemopoetik dokuları üretip kana salarak bu temel fonksiyonları yerine getirir<sup>(3, 4, 5)</sup>.

Kemik doku durağan bir doku olmayıp kendi kendini onararak, değişen stres faktörlerine adapte olabilir. Bu adaptasyon yeteneği ilk olarak Frost tarafından remodelasyon süreci olarak tanımlanmıştır<sup>(6)</sup>. Bu süreç, mevcut kemiğin osteoklastlar tarafından rezorpsiyonu ve osteoblastlar tarafından yeniden sentezi şeklinde özetlenebilir. Remodelasyon süreci, “Temel Hücresel Birim (Basic Multicellular Unit)” olarak adlandırılan geçici anatomik yapılar içinde gerçekleşir<sup>(7)</sup>.

Temel Hücresel Birim (THB), trabeküler kemik yüzeyinde düzensiz Howship lakunaları, kortikal kemikte ise Haversian kanalları içinde rezorpsiyon tünelleri şeklindedir. THB, remodelasyonda görevli osteoblastlar, osteoklastlar ve bir kılcak kan kaynağından oluşan bir grup hücreyi içerir<sup>(8)</sup>.

Kemik doku hücrelerinin farklılaşması ve remodelasyondaki rolü aşağıdaki gibidir:

- Osteoklastlar, kemik iliğinden köken alan, kanda dolaşan ve gerektiğinde dolaşımdan ayrılan mononükleer öncüllerin füzyonu ile oluşur (9). Bu süreç, Makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) varlığında gerçekleşir. Hematopoietik kök hücreler, makrofajların ve osteoklastların ortak öncüllerini oluşturan makrofaj koloni oluşturan birimlerine (CFU-M) bağlanır. CFU-M, reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) - RANK Ligand (RANKL) sinyali tarafından aktive edilerek tek çekirdekli osteoklastlara ayrılır ve daha sonra çok çekirdekli

osteoklastlar haline gelmek için birleşirler. Yani osteoklastlar, monosit ve makrofajlardan köken alan çok çekirdekli dev hücrelerdir<sup>(10)</sup>.

Osteoklast prokürsör hücrelerin osteoklastlara farklılaşması, kemik remodelasyonunun başlamasını tetikler. Osteoklastların remodelasyon sürecindeki temel görevi kemik rezorpsiyonudur. Bu rezorpsiyon işlevlerini kemik ve kalsifiye kıkırdağın mineral ve organik bileşenlerini yıkan, parçalayan asidik ve litik enzimler salgılayarak yerine getirirler<sup>(10)</sup>. Bu enzimler arasında katepsin K, matriks metalloproteinaz 9 ve tartarat dirençli asit fosfataz tip 5 (TRAP-5) gibi matriks enzimleri yer alır ve bu enzimler, kemik matriksini bozarak işlev görür.

M-CSF ve RANKL, osteoklast oluşumunu desteklemekle kalmaz, aynı zamanda osteoklast apoptozunu da önler ancak osteoklastların yaşam süresi yaklaşık olarak 12 gündür ve THB içerisinde rezorpsiyon işlevini tamamlayan osteoklastlar apoptoza uğrarlar. Osteoblastlar tarafından üretilen osteoprotegerin (OPG), RANKL'ı antagonize ederek osteoklast apoptozunu teşvik eder<sup>(11, 12)</sup>.

Osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik, osteoblastlar tarafından yaklaşık 3 ay süre ile remodele edilir<sup>(13, 14)</sup>.

- Osteoblastlar olgun, metabolik olarak aktif, kemik oluşturan hücrelerdir ve adipositlere, kondrositlere, miyoblastlara veya fibroblastlara da farklılaşma kapasitesine sahip multipotent mezenkimal kök hücrelerden (osteoprogenitör hücreler) köken alırlar. Osteoblastların göç edebilme ya da çoğalabilme gibi özellikleri bulunmadığından, herhangi bir bölgede kemik oluşumu meydana gelebilmesi için bu farklılaşmamış mezenşimal hücreler bölgeye göç edip çoğalarak osteoblastları oluşturur<sup>(3)</sup>.

Osteoblastların farklılaşma süreci genellikle üç aşamada gerçekleşir: osteoprogenitör hücre, preosteoblast ve osteoblast. Bu aşamalar, belirli sinyal yolları ve transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir.

Osteoblastların farklılaşması, ilk olarak osteoprogenitör hücrelerin varlığı ile başlar. Bu hücreler, Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2) sinyali tarafından preosteoblastlara dönüşürler<sup>(15)</sup>. Aynı zamanda, dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) sinyalinin de mezenkimal kök hücrelerin gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir<sup>(16)</sup>. Preosteoblastlar, osteoblastların progenitörleri olarak

kabul edilir ve STRO-1, alkalın fosfataz, paratiroid hormon ile ilişkili peptit reseptörü (PPR) ve tip I kolajen gibi belirli belirteçleri eksprese eden ve kapsamlı replikasyon kapasitesi olan ara hücre grubudur<sup>(17)</sup>. Osteoblast farklılaşması, bir dizi sinyal yolak ve moleküler sinyaller tarafından düzenlenir. Bu sinyal yolları, hücrenel farklılaşmayı senkronize eder ve osteoblastların oluşumunu destekler<sup>(18)</sup>. Örneğin, TGF- $\beta$ , Wnt, kemik morfojenik proteini-2 (BMP-2), RUNX2, Hedgehog, Notch, fibroblast büyüme faktörü (FGF), büyüme faktörü (GF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve platelet-türevi büyüme faktörü (PDGF) gibi sinyal yolları osteoblast farklılaşmasını etkileyen önemli yolaklardır<sup>(10, 16, 17, 19, 20)</sup>.

Osteoblastların ana görevi kemik oluşumudur. Bu hücreler, tip I kolajen, osteopontin, osteokalsin ve alkalın fosfataz gibi hücre dışı matriks proteinlerini salgılayarak kemik matriks proteininin %90'ından fazlasını oluşturur<sup>(21)</sup>. Organik bakımdan zengin bu ekstraselüler matrikse osteoid adı verilir<sup>(22)</sup>.

Osteoid doku, osteoblastların etrafını çevreler ve daha sonra kalsiyum fosfatın hidroksiapatit formunda birikmesiyle mineralize olur<sup>(23)</sup>. Etrafı hidroksiapatit ile çevrilen osteoblastların bir kısmı apoptoza uğrar, bir kısmı kemiğin astar hücrelerini oluşturarak kemik dokunun sürdürülmesine yardımcı olur ve bir kısmı ise kemiğin matriksine gömülerek osteositleri oluşturur<sup>(24)</sup>.

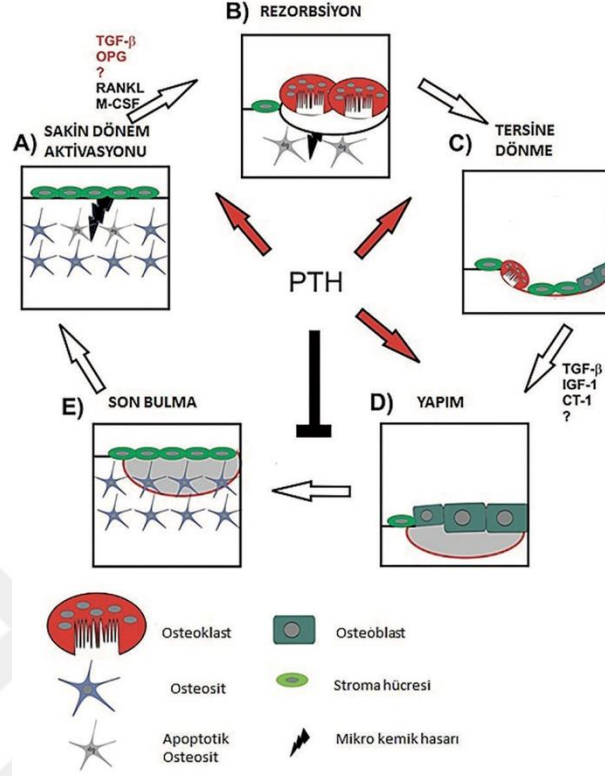
- Osteositler, kemikte en fazla bulunan hücre tipidir ve geniş bir kanaliküler ağ aracılığıyla birbirleriyle ve kemik yüzeyini kaplayan diğer hücrelerle iletişim kurarlar<sup>(25)</sup>. Bu kanaliküler ağlar, hormonal ve mekanik sinyallere duyarlıdır ve fosforun hücre dışı yoğunluğunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar<sup>(20)</sup>.

Osteositler, kemik olgunlaşması veya önceki kemiğin remodelasyon döngüleri sırasında birincil mekanosensör hücreleri olarak kabul edilirler aynı zamanda remodelasyonun başlamasını ve uygun bir şekilde yönetilmesini de sağlarlar<sup>(26, 27)</sup>.

Özellikle, onarıma ihtiyaç duyan kemiklerin tespiti ve kemik iliğinde bulunan osteoklast ve osteoblast progenitör hücrelerine sinyal iletilmesi ve bu hücrelerin farklılaşmasının uyarılması konusunda önemli bir rol oynarlar. Böylece, yeni bir THB tarafından remodelasyonun başlatılmasına katkıda bulunurlar<sup>(28)</sup>.

Tüm bu süreçler, kemik dokusunun sürekli olarak yenilenmesi ve uygun şekilde adaptasyonu için önemlidir ve kemik remodelasyonu, şu şekilde özetlenebilir<sup>(29)</sup>:

1. Sakin Dönem: Sakin bir kemikte oluşan mikro hasar ile osteoklast progenitörlerinin farklılaşır ve aktivasyon aşaması başlar. Remodelasyonun bu ilk aşaması sakin dönemdir.
2. Aktivasyon Aşaması: Osteoklast progenitörleri hasarlı kemik yüzeyine çekilir ve burada aktive olur.
3. Rezorpsiyon Aşaması: Bu aşamada, lokal sitokinler ve hormonların da etkisiyle osteoklastik aktivite artar ve rezorpsiyon başlar. Osteoklastlar lizozomal enzimler (hidrojen fosfataz, kolajenaz ve diğer proteolitik enzimler) salgılayarak organik matriksi, hidrojen iyonu salarak ise mineral matriksi yıkar. Bu aşama yaklaşık 2 hafta sürer.
4. Tersine Dönüş Aşaması: Rezorpsiyon aşamasındaki bu yıkım ile kemik matriksi içerisinde düzensiz yapıda Howship lakunaları ve Haversian kanalları şekillenir. Kemik yıkımı sonucu ortaya çıkan sitokinler osteoblast öncüllerini uyarır ve öncül hücreler yıkım bölgesine çekilerek osteoblastlara farklılaşır. Bölgede osteoblastik aktivite yani yeni kemik yapımı başlar. Tersine dönüş aşaması osteoklastların apoptozu ile biter.
5. Oluşum Aşaması: Olgun osteoblastlar, mineralizasyonu kontrol etmek ve organik matriksi oluşturmak üzere, yeni kemik matriksi (osteoid) üretir ve bu matriks mineralize olduğunda oluşum fazı tamamlanır. Kemik yapımının tamamlanması yaklaşık 4-6 aydır.
6. Son Bulma Aşaması: Osteositler tarafından kontrol edilen ve tüm bu süreçlerin tamamlandığı aşamadır<sup>(30, 31)</sup>.



Şekil 2.1: Kemik remodelasyon döngüsü

Osteoblast aracılı kemik oluşumu ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu arasındaki denge, homeostatik koşullar altında net kemik kütlelerinde veya mekanik kuvvette büyük bir değişiklik olmaksızın sıkı bir şekilde düzenlenir. Böylece kemik dokusunun sürekli olarak yenilenmesini, adapte olmasını ve vücudun değişen ihtiyaçlarına uyum sağlamasını mümkün kılar<sup>(32)</sup>.

## 2.2. Osseointegrasyon

Başarılı bir osseointegrasyon, fonksiyonel ankiloz ile elde edilen başarılı bir dental implant tedavisi için anahtar kriterlerden biridir. Osseointegrasyon ilk olarak Branemark ve arkadaşları tarafından; “yaşayan kemik dokusu ile titanyum implant arasında oluşan, ışık mikroskobu düzeyinde büyütme ile gözlenen direkt temas” şeklinde tanımlanmıştır<sup>(33)</sup>. Albrektsson ve Zarb tarafından “fonksiyonel yükleme sırasında alloplastik materyallerle klinik olarak asemptomatik sabit fiksasyonunun sağlanmış olduğu ve korunduğu bir süreç” olarak tanımlanırken, Schroeder ve arkadaşları implantın çene kemiğine rijit fiksasyonunu tanımlamak için “fonksiyonel ankiloz” terimini

kullanmıştır<sup>(34, 35)</sup>. Ancak osseointegrasyon üzerine yapılan bu tanımlamaların hepsi klinik bir durumu ifade etmekle beraber, kemik ve implant arasında gerçekleşen biyolojik olayları açıklamamaktadır.

İmplantların çevresindeki kemik iyileşmesi, implant yüzeyi tamamen yeni oluşturulmuş bir kemikle kaplanana kadar kemik implant arayüzünde meydana gelen bir dizi hücrel ve hücre dışı biyolojik olayları içerir<sup>(36)</sup>. Kemiğin hücrel aktiviteleri ise kemik-implant arayüzünde aktif kan hücreleri tarafından salınan büyüme ve farklılaşma faktörleri tarafından düzenlenen, kemik oluşturan osteoblastlar ve kemik yıkan osteoklastlar arasındaki bir dizi etkileşim ile ilgilidir<sup>(36, 37)</sup>. Bu etkileşim, konak yanıtı açısından, kemik iyileşmesine benzer osteogenetik süreçleri içerir ve osseointegrasyonun başarılı olması için gerekli ortamala süre ortalama 3-5 aydır.

İmplant cerrahisinden hemen sonra aktive olan bu biyolojik olaylar, implant ve kemik yüzeyi arasında 4 basamaktan oluşan bir iyileşme mekanizmasıdır.

#### 1-Hemostaz

Herhangi bir yaralanmaya karşı vücut tarafından oluşan ilk yanıt sıvı kaybını engelleyip kontrol altına almak ve bununla beraber vücut doku bütünlüğünü korumaya çalışmaktır<sup>(38)</sup>. İmplant cerrahisi sırasında oluşan yaralanma ve kan damarlarının hasarı sonucu oluşan yara bölgesindeki kan birikimi, iyileşme süreci için gerekli ortamı oluşturur ve böylece hemostaz mekanizması başlar<sup>(39)</sup>.

İlk olarak komşu damar geçirgenliği artarak implant yüzeyine yapışacak olan iyonların, fibrinojen, albumin, fibronektin gibi proteinlerin, inflamatuvar hücrelerin ve kan hücrelerinin damar dışına çıkmasına neden olur<sup>(40)</sup>. İyileşmenin erken evresinde trombositler önemli bir rol oynar. Bu hücreler, çevrede bulunan kolajenlere yapışarak hasar görmüş damarları tıkar ve tamir ederler<sup>(39)</sup>. Bu süreçte oluşan kan pıhtısı; daha sonra gerçekleşecek olan kemik iyileşme süreci için geçici bir matriks görevi görür. Trombositlerin salgıladığı ürünler, hücreler arası iletişimi sağlamak için kullanılır ve bu ürünler arasında fibroblastların hücre bölünmesini stimüle eden PDGF, TGF  $\alpha$  -  $\beta$  ve trombosit agregasyonunu teşvik eden tromboksan bulunur. Aynı zamanda bu sitokinler ve büyüme faktörleri enflamatuvar fazı da başlatır<sup>(41)</sup>.

#### 2- Enflamatuvar faz

Enflamatuvar faz, implantın yerleştirilmesinden sonraki birkaç saat içinde başlayan önemli bir iyileşme aşamasıdır. Bu aşamada, konak savunma hücreleri, cerrahi işlemin ardından bölgede bulunan mikroorganizmaları ve doku artıklarını temizlemekle görevlidirler<sup>(42)</sup>.

İlk aşamada, trombositler tarafından salınan bradikinin, bölgedeki kan damarlarında vazodilatasyona yol açarak damar geçirgenliğini artırır ve dolaşımdaki polimorfonükleer lökositler (PMNL) endotel hücrelerinin arasındaki boşluklardan damar dışına çıkarak yara bölgesine ilerler<sup>(40)</sup>. PMNL'lerin temel görevi, bölgedeki yaralanmış doku artıklarını ve yabancı mikroorganizmaları fagositoz yaparak temizlemektir. Ayrıca, bölgedeki bakterilere karşı reaktif oksijen radikalleri ve kolajenaz, elastaz gibi fagositozda rol oynayan enzimleri salgılayarak bakterileri etkisiz hale getirirler<sup>(42)</sup>.

Normal yara iyileşme süreci bu şekilde devam edebilir veya toksik ürünlerin ve bakterilerin uzaklaştırılmaması sebebiyle sorunlu bir yara iyileşmesi gerçekleşerek bu aşamada implant kaybı yaşanabilir<sup>(39)</sup>.

PMNL'ler tarafından salınan monosit kemotaktik faktörler gibi yardımcı faktörler aracılığıyla bölgeye ulaşan makrofajlar da, bakterilerin fagositozuna başlar<sup>(41)</sup>. Bu makrofajlar, doku artıklarını uzaklaştırarak biyokimyasal olarak parçalar. Geç enflamatuvar fazda, ortamda etkin olan hücre tipi makrofajlardır. Bu faz boyunca yeni ekstraselüler matriks oluşumunu sağlayacak olan fibrinojenik ve anjiojenik büyüme faktörleri salgırlar<sup>(43)</sup>. Aynı zamanda, proteinazları sindirmek için endojenik enzimler kullanarak PMNL'ler tarafından başlatılan doku yıkımını durdururlar. Yara bölgesinde proteoglikanlar birikir. Çeşitli moleküller aracılığıyla yeni damar oluşumu başlar ve yara iyileşmesinin proliferatif fazına geçilir<sup>(39)</sup>.

### 3- Proliferatif faz

Enflamasyon fazının ardından başlayan proliferasyon fazı 3-4. günde fibroblastların yara bölgesine göçü ile başlar, yaklaşık 10 gün sürer<sup>(38)</sup>. Yara bölgesinde bu aşamada görünmeye başlayan fibroblastlar, elastin, kolajen, proteoglikanlar gibi hücre dışı matriks bileşenleri ile stabilize edici bir ekstraselüler matriks oluştururlar<sup>(44)</sup>. Glikozaminoglikanlar (GAG) ve proteoglikanlar gibi matriks bileşenlerinin yanı sıra, bu aşamada kolajen sentezi de yoğun bir şekilde gerçekleşir. Yaralanmamış, sağlıklı ve iyileşmiş dokularda tip I kolajen yaygınken bu aşamadaki yaygın kolajen tipi kolajen tip III'tür<sup>(40)</sup>.

Doku içerisindeki düşük oksijen yoğunluğu hem makrofajları hem de endotelial hücreleri etkileyerek hücreler arası transkripsiyon faktörünün salınmasına neden olur<sup>(39)</sup>. Hemen sonra, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi faktörler de, kan damarlarında bulunan mezankimal kök hücreleri ve damar çevresindeki hücreleri etkiler. Bu hücreler, vasküler endotelial büyüme faktörü tarafından etkilenen bölgelerden düşük oksijen seviyelerine sahip bölgelere göç ederler. Bu göç, yeni kan damarlarının oluşturulmasını sağlar ve mevcut kan damarlarıyla entegre olan yeni kan damarlarının gelişimine katkıda bulunur<sup>(42)</sup>. Böylece mikrodolaşımın lokal olarak sağlanması, doku içindeki oksijen seviyelerinin artması ve bağ dokusunun yeniden oluşturulması gibi rejeneratif süreçler için gerekli olan temel besin maddelerinin taşınmasını sağlar<sup>(42)</sup>.

İyileşmenin 7. gününde mevcut osteoklastlar aktive olur ve yaralanmış kemik yüzeyine adepte olarak rezidüel kemiğin bir kısmını rezorbe eder, yeni kemik oluşumu için ortam hazırlar. Ancak bu durum implantın primer stabilitesinin azalmasına sebep olur<sup>(45)</sup>.

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonuna devam ederken, kemik matriksinden de BMP, PDGF, TGF- $\beta$  gibi büyüme faktörleri salgılanır. Bu büyüme faktörleri yeni perivasküler hücreler aracılığı ile kemik oluşumunu tetikler<sup>(46)</sup>. Aynı zamanda mezenkimal kök hücre olan perivasküler hücreler, yeni kan damarları oluşturmanın yanı sıra implant yüzeyine ve kemik trabeküllerine fibronektin gibi proteinler ile bağlanarak rezorbe olan kemik matriksinden salınan BMP etkisiyle yeni osteoblastlara farklılaşırlar<sup>(39, 45, 46)</sup>.

Osteoblastlar, osteoid doku adı verilen bir organik matriks oluşturur. Osteoid doku içerisine kalsiyum ve fosfat bileşikler çökelir ve implant yüzeyinde 'woven bone' diğer bir isimle örgü kemik oluşur. Örgü kemik oluşumu cerrahiden ortalama 7 gün sonra gerçekleşir. Bu aşamada, ışık mikroskobu ile implant yüzeyinde kemik dokusu, elektron mikroskobu ile ise kemik implant arayüzünde ince bir protein tabakası olduğu izlenebilir. Örgü kemik oluşumuyla yara iyileşmesinin proliferatif fazı sona erer<sup>(39)</sup>.

#### 4- Remodelasyon fazı

Bu faz, implantın etrafındaki kemikte gözlenen son aşamadır. Cerrahi sonrası 3. ayda başlar ve ömür boyu devam eder<sup>(47)</sup>. Örgü kemik, başlangıçta implant yüzeyine paralel seyrederek ancak zaman içerisinde implant yüzeyine dik bir şekilde organize olarak yapılır ve trabeküler kemiğe dönüşür. Bu sayede kemik-implant arayüzünün devamlılığı sağlanır<sup>(48)</sup>. İmplantın taşıdığı yüklerle doğru orantılı olarak trabeküllerin

organizasyonu ve şekillenmesi osteoklast ve osteoblastların uyumlu etkileşimine bağlıdır. Bu etkileşimler osteositler tarafından düzenlenir. Osteoblastlar, RANKL ile osteoklastları aktive ederek örgü kemik rezorpsiyonunu sağlarlar ve organize lameller kemiği oluştururlar<sup>(41)</sup>. Oluşan lameller kemik oklüzal yüklerin oluşturduğu kuvvetleri karşılar ve böylece yeni koşullara uyumlu trabeküler kemik organize olur. Hücrelerin birbirleriyle etkileşimi sonucunda gerçekleşen osseointegrasyon süreci böylelikle tamamlanır<sup>(39)</sup>.

### 2.2.1. İmplant Sonrası Oluşan Osteogenez Çeşitleri

Dental implantların yerleştirilmesinin ardından kemik doku oluşumu iki farklı yolla gerçekleşir. Sert doku, bölgede bulunan kemik dokudan başlayarak oluşuyorsa uzaklık osteogenezi, implant yüzeyinden başlayarak oluşuyorsa temas (kontakt) osteogenezi olarak adlandırılır. Ancak bu iki osteogenez tipi birbirinden ayrı düşünülmemelidir. Her ikisi de her implantta izlenir ve sekonder kemik stabilitesini sağlarlar. Misch'in sınıflamasındaki Tip 3 ve Tip 4 kemik, temas osteogenezi için uygun iken diğer tiplerde ağırlıklı olarak uzaklık osteogenezi izlenmektedir<sup>(49, 50)</sup>.

**Uzaklık Osteogenezi:** Uzaklık osteogenezinde kemik oluşumu mevcut kemik yüzeyinden başlar ve implant yeni kemik ile sarılıncaya kadar sürer. Kortikal kemik iyileşmesinde çoğunlukla bu tip osteogenez izlenir. Bu tip kemiklerde, ideal frezleme işlemi gerçekleştirilse dahi implant yuvasının duvarlarında yaklaşık 1 mm nekroz alanı gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu nekroz alanı da implant-kemik arayüzünde bir açıklık yaratarak uzaklık osteogenezi yolunu açmaktadır<sup>(49, 51)</sup>.

**Temas Osteogenezi:** Temas osteogenezinde kemik, implant yüzeyinde oluşmaya başlar. Bu tip osteogenezde ilk önce kemik-implant arayüzünde bir matriks oluşumu zorunludur. Farklılaşmamış mezenkimal hücreler implant yüzeyine yapışıp osteoblastlara farklılaşırlar. Gerekli olan protein sentezi sağlanır ve kemik apozisyonu gözlenir. Temas ve uzaklık osteogenezleri birlikte implant-kemik arayüzünü oluştururlar. Daha çok kontak osteogenezi ile oluşan iyileşmelerde implant başarısında daha olumlu sonuçlar elde edildiği ve implant stabilitesinin daha erken sağlandığı bildirilmiştir<sup>(49, 51)</sup>.

Bu bilgilere dayanarak, kemik-implant arayüzündeki değişimler zamanlama açısından şu şekilde sıralanabilmektedir<sup>(49, 52, 53, 54, 55)</sup>:

- İlk 72 saat: Kan pıhtısı oluşumu ve trombosit aktivitesi

- İlk 4 hafta: Granülasyon dokusu oluşumu; anjiyogenez ve fibroplazi,
- 3 hafta – 2 ay: Primer kemik oluşumu
- 2 ay – 4 ay: Sekonder kemik ile yer değişimi
- 4 aydan sonra: Kemiğin yeniden şekillenmesinin (Remodelasyon) devamı

### **2.2.2. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler**

Dental implantların klinik başarısı, yukarıda da anlatıldığı üzere, canlı kemik ile implant arasında sıkı temas içeren biyolojik bir süreç olan osseointegrasyona bağlıdır ve bilinen ve bilinmeyen birçok faktörden etkilenir<sup>(56, 57)</sup>.

Osseointegrasyonun başarısını etkileyen başlıca faktörler şu şekildedir:

- İmplant materyali, dizaynı ve yüzey özellikleri
- Kemik kalitesi ve kantitesi
- Cerrahi teknik
- Periapikal ve/veya periodontal lezyon varlığı
- İmplant yerleştirme protokolleri
- İmplant yükleme protokolleri
- Sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımı

### **2.3. İmplant Yerleştirme Protokolleri**

Günümüze kadar implant yerleştirme zamanlamasıyla ilgili farklı sınıflamalar yapılmıştır. International Team for Implantology (ITI) tarafından 2004 yılında yapılan sınıflamada, diş çekimini takiben geçen sürelerden çok, iyileşme sonrası meydana gelen sert ve yumuşak doku değişimleri gözönünde bulundurulmuştur<sup>(58)</sup>. Bu sınıflamaya göre Tip 1 yerleştirme; implantın çekim sonrası hemen aynı seansta implantın yerleştirilmesini tanımlamaktadır. Tip 2 yerleştirme; implantın çekim sonrası yumuşak doku iyileşmesinin tamamlandığı ancak anlamlı bir kemik oluşumu meydana gelmeden önceki dönemde yerleştirilmesini ifade etmektedir. Tip 3 yerleştirme; implantın klinik veya radyografik olarak kısmi kemik iyileşmesinin olduğu dönemde yerleştirilmesidir. Tip 4 yerleştirme; implantın tamamen iyileşmiş bölgeye yerleştirilmesidir.

**Tablo 2.1:** Diş çekimi sonrası implant yerleştirme zamanlamasına yönelik sınıflama ve tanımlayıcı terimler<sup>(59)</sup>

<b>Sınıflandırma</b>	<b>Tamamlayıcı terminoloji</b>	<b>Diş çekimi sonrası süre</b>	<b>İmplant yerleştirilirken karşılaşılan klinik durum</b>
<b>Tip 1</b>	İmmediat yerleştirme	0	Yumuşak ve sert doku iyileşmesi olmayan, çekimden hemen sonraki çekim boşluğu
<b>Tip 2</b>	Yumuşak doku iyileşmesi ile birlikte erken yerleştirme	4-8 hafta	Çekim boşluğu yumuşak doku ile iyileşmiştir fakat önemli bir kemik iyileşmesi yoktur
<b>Tip 3</b>	Kısmi kemik doku iyileşmesi ile birlikte erken yerleştirme	12-16 hafta	Çekim boşluğunda önemli bir miktarda kemik iyileşmesi ve yumuşak doku iyileşmesi vardır
<b>Tip 4</b>	Geç yerleştirme	6 ay veya daha fazla	Çekim boşluğu tamamen iyileşmiştir

**Tablo 2.2:** Diş Çekimi Sonrası İmplant Yerleştirilmesi İçin Çeşitli Zaman Noktalarının Avantajları ve Dezavantajları<sup>(60)</sup>

<b>Sınıflandırma</b>	<b>Avantajları</b>	<b>Dezavantajları</b>
<b>Tip 1</b>	Diş çekimi ve implant yerleştirme işlemleri tek bir cerrahi işlemde birleştirilir. Tip 2, 3 ve 4'e kıyasla toplam tedavi süresi daha kısadır.	Çekim socketinin morfolojisi, ideal konumda implant yerleştirmekte zorluk yaratabilir. Yeterli yumuşak doku hacminin olmaması, primer kapamayı zorlaştırır. Kemik iyileşmesi öngörülemez.
<b>Tip 2</b>	Tip 3 ve 4'e kıyasla tedavi süresi daha kısadır. Ek yumuşak doku hacmi gerilimsiz bir primer kapama sağlar. Ek yumuşak doku hacmi, yumuşak doku estetiği sonuçlarını artırabilir. Çekilen diş ile ilişkili patolojinin çözülmesine olanak sağlar.	İki cerrahi prosedür gereklidir. Bölgenin morfolojisi primer stabiliteyi tehlikeye atabilir.
<b>Tip 3</b>	Kısmi kemik iyileşmesi ile daha kolay primer stabilize elde edilir. Ek yumuşak doku hacmi gerilimsiz bir primer kapama sağlar. Ek yumuşak doku hacmi, yumuşak doku estetiği sonuçlarını artırabilir. Çekilen diş ile ilişkili patolojinin çözülmesine olanak sağlar.	İki cerrahi prosedür gereklidir. Tip 1 ve tip 2 yerleştirmeye kıyasla tedavi süresi daha uzundur. Soket duvarlarında farklı oranlarda rezorpsiyon görülebilir. Artan horizontal kemik rezorpsiyonu, implant yerleştirilecek kemiğin hacmini sınırlandırabilir.
<b>Tip 4</b>	Kemik iyileşmesi, primer stabilitenin kolaylıkla elde edilmesini sağlar. Ek yumuşak doku hacmi gerilimsiz bir primer kapama sağlar.	İki cerrahi prosedür gereklidir. Tip 1, tip 2 ve tip 3 yerleştirmeye kıyasla tedavi süresi daha uzundur. Soket duvarlarında farklı oranlarda rezorpsiyon görülebilir.

	Ek yumuşak doku hacmi, yumuşak doku estetiği sonuçlarını artırabilir. Çekilen diş ile ilişkili patolojinin çözülmesine olanak sağlar.	Artan kemik rezorpsiyonu ve buna bağlı olarak implant yerleştirilecek kemik hacminin sınırlanması olasılığının en yüksek olduğu durumdur.
--	---	---

## 2.4. Osseointegrasyona Etkisi Olan Sistemik İlaçlar

Kemik iyileşmesine veya kemik sağlığının bozulmasına neden olabilecek herhangi bir etken, osseointegrasyonda sorunlara ve peri-implant komplikasyonlara veya erken implant kaybına yol açabilir<sup>(61)</sup>. Hastanın sistemik ve medikal durumu da osseointegrasyon sürecini etkileyen bu faktörlerin başındadır<sup>(62, 63, 64)</sup>.

Primer bir tıbbi bozukluğu önlemek veya tedavi etmek için kullanılan ilaçlardan bazıları kemik metabolizmasına doğrudan etkiliyken bir takım ilaçların ise ikincil etkileri bulunur. Bu doğrudan veya dolaylı etkiler kemik metabolizması ve dolayısıyla osseointegrasyon üzerinde olumlu veya olumsuz sonuçlara sebep olabilir<sup>(65)</sup>.

Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, glukokortikoidler ve endokrin bozukluklar (diyabet, hipotiroidizm) ve nörolojik hastalıklarda kullanılan ilaçlar, kemik metabolizmasını doğrudan etkileyen çeşitli antirezorptif ilaçlar ve diğer birçok ilaç osseointegrasyonu ve implant başarısını, sağkalım oranını, peri-implant dokuları olumsuz etkiler ve implant kaybına sebep olabilir<sup>(66, 67)</sup>.

Öte yandan, bazı ilaçlar ise osseointegrasyonu olumlu yönde etkileyebilir. Örneğin, anabolik ajanlar olarak adlandırılan ilaçlar, kemik oluşumunu teşvik ederek implantın kemikle integrasyonunu kolaylaştırabilir. Aynı şekilde, büyüme faktörleri içeren ilaçlar da kemik hücrelerinin çoğalmasını ve yeni kemik dokusu oluşumunu destekleyerek osseointegrasyon sürecine katkıda bulunabilir<sup>(68)</sup>.

### 2.4.1. Olumlu etkileyen ilaçlar

- Teriparatit ( Parathormon analogu )
- Prostaglandin EP4 Reseptör Agonisti
- D Vitamini (1,25(OH)2D veya Kalsitriol)

- Sklerostin Antikoru (Romosozumab)
- Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü (Raloksifen)
- Lipid Metabolizması ilaçları (Statinler)

#### 2.4.2. Olumsuz etkileyen ilaçlar

- Kalsinörin İnhibitörleri (sirolimus, takrolimus)
- Glukokortikoidler
- Alkol
- Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)
- Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)
- Kemoterapötik ajanlar
- Proton Pompa İnhibitörleri (PPI)

#### 2.5. Hipertansiyon ve Antihipertansif İlaçlar

Hipertansiyon en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve küresel bir halk sağlığı sorunudur. Hipertansiyon; kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalığı, erken ölüm ve yeti yitimi gibi durumlarla ilişkili olup, sağlık ve ekonomi alanında önemli bir yük oluşturur. Bununla birlikte, hipertansiyon önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hipertansiyon 18 yaş ve üzeri erişkinlerde hekim tarafından yapılan, tekrarlanan klinik ölçümler ile sistolik kan basıncının (SKB)  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB)  $\geq 90$  mmHg olması durumu olarak tanımlanır.

**Tablo 2.3:** Klinik kan basıncı düzeylerine göre kan basıncı sınıflandırması

Kategori	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Normal	<120	ve <80
Artmış	120–139	ve/veya 80–89
Hipertansiyon	$\geq 140$	ve/veya $\geq 90$
Evre 1	140–159	ve/veya 90–99
Evre 2	$\geq 160$	ve/veya $\geq 100$

Hipertansiyon hastalarının büyük bir çoğunluğu, primer (veya esansiyel) hipertansiyonu olan yani sekonder bir nedenin bulunmadığı hastalardır. Bilinen bir etiyolojik nedene bağlı ise sekonder hipertansiyon olarak kabul edilir ve tüm hipertansiyon olgularının yaklaşık %10'unu oluşturur<sup>(69)</sup>. Hipertansiyon hastalarında tedavi, arteriyel basıncı kontrol altına almayı, end-organ (serebrovasküler, kardiyovasküler ve renal) hasarını, ve erken ölüm riskini azaltmayı amaçlar.

Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu (2019)'nda, toplum sağlığı açısından erişkin bireyin kan basıncı hangi evrede olursa olsun uygun yaşam tarzı değişiklikleri önerildiği, eğer bireyin kan basıncı artmış ise (sistolik 120–139 mmHg, diyastolik 80–89 mmHg) bu önerilerin ısrarla vurgulanması, hasta hipertansif ise yaşam tarzı değişikliği önerilerinin mutlaka uygulanması gerektiği bildirilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği önerileri şu şekildedir<sup>(69)</sup>:

- İdeal vücut ağırlığı sağlanmalıdır.
- Tuz kısıtlaması yapılmalı ve günlük sodyum alımı 2–2.4 g (5–6 g tuz) ile sınırlandırılmalıdır.
- Sağlıklı beslenme rutini oluşturulmalıdır.
- Hastaların sigara kullanmaması, kullanıyor ise mutlaka bırakması tavsiye ve teşvik edilmelidir.
- Alkol tüketimi kısıtlanmalıdır.
- Hastalara yaşına ve fiziksel durumuna uygun şekilde düzenli fiziksel aktivite/egzersiz yapması önerilmelidir.
- Stres yönetimi sağlanmalıdır.

Hipertansiyon hastalarında, ilaç tedavisine başlamak için kan basıncı değerleri ile birlikte risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulur. Hipertansiyonda tedavi yaklaşımları aşağıdaki gibidir<sup>(69)</sup>:

- Artmış kan basıncı (SKB=130–139 mmHg, DKB=80–89 mmHg) :
  - ⇒ Yaşam tarzı değişikliği
  - ⇒ 6 ay sonra kan basıncı hala 130–139/80–89 mmHg olan yüksek riskli hastalarda ilaç tedavisi
- Evre 1 HT (SKB=140–159 mmHg, DKB=90–99 mmHg):

⇒ Diyabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği, koroner arter hastalığı varlığında hemen ilaç tedavisi

⇒ Ek risk faktörü yoksa, yaşam tarzı değişikliği ve 3 ay takip sonucunda hala kan basıncı kontrol altında değil ile ilaç tedavisi

- Evre 2 HT (SKB  $\geq$ 160 mmHg DKB  $\geq$ 100 mmHg):

⇒ Yaşam tarzı değişikliği ile beraber hemen ilaç tedavisi

Hipertansiyon tedavisinde başlıca 5 grup antihipertansif ilaç bulunur:

- Diüretikler
- Beta Adrenerjik Reseptör Antagonistleri (Beta Blokerler)
- Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)
- Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ)
- Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB)

Bu ilaç grupları, hastalara tek başına veya kombine şekilde reçete edilebilmektedir.

- **Diüretikler:**

Tanım gereği diüretikler idrar akış hızını artıran ilaçlardır. İdrar akış hızı ile birlikte  $\text{Na}^+$  ve ona eşlik eden bir anyonun (genellikle  $\text{Cl}^-$ ) atım hızını da artırır. Vücuttaki  $\text{NaCl}$ , hücre dışı sıvı hacminin ana belirleyicisidir ve diüretiklerin çoğu klinik uygulaması, toplam vücut  $\text{NaCl}$  içeriğini ve dolayısıyla hücre dışı sıvı hacmini azaltır<sup>(70)</sup>.

Uzun süreli kullanımları ile vazodilatör etkili oldukları düşünülen diüretikler 4 ana başlıkta incelenir:

1. Tiyazid ailesi: Distal tübülüs kıvrımlarının başlangıç bölgesinde  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  transportunu inhibe ederek ve  $\text{Na}^+$  geri emilimini bozarak işlev görür. Tiyazid ailesi yan etki profili en yüksek diüretiklerdir. Bu sebeple tiyazidler ile tedaviye genellikle küçük dozlarda başlanır. Ancak bu ilaçların kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı da bilinmektedir<sup>(71)</sup>.

2. Loop diüretikleri: Henle kulpunun kalın çıkan kolunda etkilidir. Bu ilaçların artan dozları ilave bir diürez sağlar.

3. Potasyum tutucu diüretikler: Distal tübülüslerin son bölümü ve toplayıcı kanallarda

doğrudan etki ile  $\text{Na}^+$  ile  $\text{K}^+$  alışverişini duraklatır.  $\text{Na}^+$  atılımını ve  $\text{K}^+$  reabsorpsiyonunu artırır.

4. Aldosteron reseptör antagonistleri: Primer etki yerleri distal tübülüslerin son bölümü ve toplayıcı kanallar olup  $\text{Na}^+$  atılımında ve  $\text{K}^+$  reabsorpsiyonunda artış meydana getirirler.

- **Beta Adrenerjik Reseptör Antagonistleri (Beta Blokerler):**

$\beta$ -Blokörler,  $\beta$  adreno reseptörlerini katekolaminler ile yarışmaya dayanan (kompetitif) bir mekanizma ile kapatarak bloke eder. Bu blokaj sonucu arteriyel damar direnci düşer ve antihipertansif etki meydana gelir.  $\beta$ -blokerlerin arteriyel basıncı azaltmaları, birden fazla yol üzerindeki etkilerine bağlıdır. Kalpte; sinoatrial düğümdeki  $\beta$  reseptörlerinin blokajı ile kalp hızında, miyokardiyal reseptörlerin blokajı ile kontraktilitede azalma (sırasıyla azalmış kronotropi ve inotropi) meydana gelir. Böbreklerde, jusktaglomerüler hücrelerdeki  $\beta$  reseptör blokajı ile renin salınımı azalır ve bunun sonucunda anjiyotensin II üretimi de azalır. Ayrıca beta blokerler, sempatik sinir sistemi kontrolünü ve baroreseptör duyarlılığını değiştirerek de kan basıncını düşürebilirler<sup>(72, 73)</sup>.

- **Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB):**

KKB'leri, vasküler düz kaslarda ve miyokardiyal ve nodal dokularda bulunan adrenerjik (alfa 1, beta 1) reseptörlerin ve anjiyotensin II tip 1 reseptörlerin uyarılması ile çalışan, voltaja bağımlı L-Tipi yavaş kalsiyum kanallarına etkilidir. Damar düz kasına ve miyokard hücresine  $\text{Ca}^{+2}$  girişini azaltarak sitosolik  $\text{Ca}^{+2}$  düzeyini düşürür ve böylece eksitasyon kontraksiyon ikili ilişkisini bozarak vazodilatasyona neden olur. Farklı KKB'lerinin bu farklı dokulara gösterdiği değişken afinite, etkilerini belirler. Kalp dokusuna daha yüksek afiniteye sahip olanlar (diltiazem, verapamil), negatif kronotropi ve inotropiye, damar düz kasına daha yüksek afiniteye sahip olanlar ise periferik vazodilatasyon ve azalmış sistemik vasküler dirence (SVR) neden olur. Bu da kalsiyum kanal blokerlerinin başlıca antihipertansif etki mekanizmalarıdır<sup>(74)</sup>.

- **Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ):**

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalize eden anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) hedefler. Anjiyotensin

II, noradrenalinden (NA) 40 kat daha güçlü bir vazokonstriktördür ve ACEİ'lerinin asıl antihipertansif etkisi Anjiotensin II miktarını kan ve doku düzeyinde düşürmesidir<sup>(75)</sup>. Anjiotensin II üretiminin engellenmesi arteriyoler vazodilatasyonuna neden olur ve büyük arterlerin kompliyansını arttırır. Bu da sistolik basınçta ve dolayısıyla toplam periferik dirençte azalmaya neden olur<sup>(76)</sup>.

Anjiyotensin sempatik sinir uçlarından NA salınımını uyarır. ACEİ'ler, sempatik sinir uçlarından NA deşarjını azaltır. Böylece vazodilatasyon sonrası sempatik sinir sisteminde gerçekleşmesi beklenen aktivite de azalmış olur. Kalp kontraktilitesi ve atım sayısında artışı engelleyerek daha iyi bir kan basıncı kontrolü sağlar<sup>(77, 78)</sup>.

ACE, vazodilatatör etkili bradikininin yıkılmasında da etkilidir. ACE inhibisyonu ile bradikinin düzeyinde artış meydana gelir ve bu da ACEİ'lerin antihipertansif etkisini arttırır<sup>(79)</sup>.

Tüm bu etkilerle birlikte ACEİ'ler, baroreseptör fonksiyonu ve kalp debisini değiştirmez. Kan basıncında azalma sağlarken kalp atış hızı değişmez ve postural hipotansiyona sebep olmaz<sup>(75)</sup>.

- **Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB):**

Anjiotensin Reseptör Blokerleri, anjiotensin II'nin etkilerini anjiotensin II tip 1 alt tip reseptörü (AT1) seviyesinde antagonize eder. Tüm ARB'ler AT1 reseptörü için yüksek bir afiniteye sahiptir ve bu reseptörler, özellikle düz kas hücreleri, kalp, böbrek, aort gibi çeşitli dokularda yüksek miktarda bulunur. Klinik uygulamada kullanılan ARB'ler, AT1 reseptörüne kompetitif olarak bağlanır ve anjiotensin II'ye biyolojik yanıtların ARB'ler tarafından inhibisyonu genellikle aşamaz, bu da kan basıncını düşürücü etkilerinin, farmakokinetik parametrelerinin öngördüğünden daha uzun sürebileceğini açıklar. Anjiyotensin II tarafından AT1 reseptör aktivasyonu, hücre büyümesi, proliferasyonu ve kas hücrelerinin kasılmasından sorumludur. Bu olay, sadece arteriyollerin düz kas hücrelerinde değil (ARB'lerin ana etkileri), aynı zamanda büyük arterlerin düz kas hücrelerinde, kalp miyositlerinde ve fibroblastlarının bulunduğu dokularda da meydana gelir<sup>(70)</sup>.

ARB'lerin hemodinamik etkileri ACEİ'ler ile benzerdir ancak ARB'ler, ACEİ'lerin çalışma mekanizmasındaki bazı eksiklikleri gidermek amacıyla geliştirilmiştir. ACEİ'ler,

yukarıda da bahsedildiği gibi, bradikinin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olur ve anjiyoödem riskini artırır. Bu nedenle, anjiyotensin II üretimini değil, anjiyotensin II reseptörlerinin blokajını hedeflemek, antihipertansif etkinliği ve hedef organ korumasını artırmak için etkili bir strateji olarak ortaya çıkmıştır<sup>(70)</sup>.

AT1 reseptörlerinin blokajı, arteriollerin vazodilatasyonu, total periferik direncin azalması ve kan basıncının düşmesini sağlar. Kalp debisi değişmez. Kan basıncı düşmesine rağmen, kalp hızı değişmez ve postüral hipotansiyon olmaz. ARB'lerin baroreseptör fonksiyonunu sıfırladığı da düşünülmektedir. ARB'ler de ACEİ'ler gibi hipertansif hastalarda hedef organları koruma yeteneğine sahiptir<sup>(70)</sup>.

**Tablo 2.4:** Başlıca antihipertansif ilaçlar

<b>Beta Blokerler</b>	<b>Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri</b>	<b>Diüretikler</b>	<b>Kalsiyum Kanal Blokerleri</b>	<b>ACE İnhibitörleri</b>
Propranolol	Losartan	Furosemid	Nifedipin	Kaptopril
Sotalol	Eprosartan	Hidroklorotiazid	Amlodipin	Enalapril
Bisoprolol	Valsartan	Asetozolamid	Nimodipin	Lizinopril
Esmolol	İrbesartan	Metozolamid	Felodipin	Ramipril
Metoprolol	Telmisartan	Spirinolakton	Diltiazem	
Atenolol	Olmesartan	Eplerenon	Verapamil	
Nebivolol	Medoksomil	Triamteren		

## 2.6. Antihipertansif İlaçlar ve Osseointegrasyon

- **Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri :**

ACE inhibitörleri ve ARB'ler yaygın olarak kullanılan antihipertansif ilaçlardır. Kan basıncı kontrolünde çok önemli bir rol oynayan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) hedef alırlar. Bu sistemdeki ana etki molekülü anjiyotensin II'dir. ACEİ'lerin ve ARB'lerin temel çalışma mekanizması bu molekülü farklı basamaklarda inhibe etmektir<sup>(80)</sup>. ACEİ'ler aynı zamanda bradikininin ACE tarafından yıkılmasını önleyerek

kallikrein-kinin sistemine de müdahale eder. Bu sistem temel olarak prostaglandin (PG) ve nitrik oksit (NO) üretiminden sorumludur<sup>(80)</sup>.

Sistemik RAAS'ın yanı sıra, kalp, böbrek, kemik iliği, kan damarları ve yağ dokusu gibi çeşitli organ ve dokularda lokal, dokuya özgü RAAS'lar da tanımlanmıştır. Sistemik etkilerinden bağımsız olarak RAAS'ın inflamasyonda, anjiyogenezde, hücre proliferasyonunda ve apoptotik hücre ölümünde önemli bir rol oynadığı kabul edilmiştir<sup>(81)</sup>.

Kemikte bulunan lokal RAAS ile ilgili oldukça az bilgi bulunmakla birlikte yapılan çalışmalarda, RAAS bileşenlerinin osteoblast ve osteoklastlarda sentezlendiği ve aktif olarak bulunduğu gösterilmiştir<sup>(82)</sup>. Anjiotensin II ile uyarılan kemik hücrelerinde kalsiyum miktarının azaldığı, osteoblastik hücre diferansiyasyonunun ve kemik oluşumunun baskılandığı çalışmalar da mevcuttur<sup>(83)</sup>. ARB'lerin ayrıca kemik erimesinden sorumlu bir enzim olan TRAP aktivitesini inhibe ederek kemik mineral yoğunluğunu önemli ölçüde artırabildiği de gösterilmiştir<sup>(81)</sup>.

Tüm bu etkilerin, kemik/implant arayüzünde olumlu sonuçlara sebep olabileceği ve implant stabilitesini ve integrasyonunu kolaylaştırabileceği düşünülmektedir<sup>(68)</sup>.

- **Beta-blokerler:**

$\beta$ -blokerler, endojen katekolaminlerin  $\beta$ -adrenerjik reseptörler üzerindeki etkisini inhibe ederek antihipertansif etki gösteren ilaçlardır. Bu reseptörler esas olarak kardiyovasküler hücreler ve solunum hücreleri tarafından eksprese edilir<sup>(84)</sup>. Ancak vücudun çeşitli doku ve organlarında da beta reseptörleri bulunur ve yapılan çalışmalar göstermiştir ki beta blokajının antihipertansif etkisinin yanında, kemik metabolizması üzerinde de dolaylı etkileri olabilmektedir.

Beta reseptörlerinin aktivasyonu, osteoblast ve osteoklast gibi kemik hücrelerinde kemik rezopsiyonunu indükler ve kemik oluşumunu azaltır. Böbreklerde renin salınımını ve bunun sonucunda anjiotensin II üretimini artırır. Beta blokajı ile bu etkiler inhibe edilerek kemik yapısı, metabolizması ve iyileşmesi üzerinde olumlu sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir<sup>(85, 86)</sup>.

Bazı  $\beta$ -blokerlerin de, RANKL aracılı osteoklastogenezi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu baskıladığı ve böylece kemik kütlesinde ve kemik mineral yoğunluğunda artışa sebep olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(87)</sup>.

$\beta$ -blokerlerin kemik metabolizması üzerindeki tüm bu olumlu etkilerinin bilinmesi, kemik iyileşmesini ve implant osseointegrasyonunu artırabileceği düşünülmüştür<sup>(88)</sup>.

- **Diüretikler:**

Diüretikler, özellikle en yaygın kullanılan tiazid diüretikleri, idrar üretimini artıran ve sıvı tutulumunu azaltan, hipertansiyon ve ödem gibi durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Birincil etki mekanizmaları, böbrek tübüllerinde sodyum ve klorür iyonlarının yeniden emilimini engelleyerek idrar çıkışının artırmaktır<sup>(68)</sup>. Tiazid diüretikleri, distal tübüldeki tiyazide duyarlı sodyum klorür ortak taşıyıcısını inhibe eder ve natriüretik ve kalsiyum koruyucu etkiler gösterirler<sup>(89)</sup>.

Tiyazidler kemiği farklı mekanizmalar yoluyla etkileyebilirler. Bağırsaktan kalsiyum emilimini değiştirmeden böbreklerden kalsiyum atılımını azaltır, böylece hücre dışı kalsiyum dengesini pozitif yönde değiştirirler. Hücre dışı kalsiyumun artışı sonucunda kemikler tarafından kalsiyum alımı uyarılır<sup>(89, 90)</sup>. Ayrıca tiazid diüretikleri, osteoblastların proliferasyonu ve farklılaşmasına etki ederek kemik minarel yoğunluğunda doğrudan olumlu bir etkiye sahip olabilirler. Osteoblast farklılaşma belirteçleri olan RUNX2 ve osteopontin aracılığıyla osteoblast farklılaşmasını uyarırlar, osteoblast hücrelerinden osteokalsin salgısını artırır<sup>(89, 91)</sup>.

Bununla birlikte, kemik rezorpsiyonunu azalttığını, N-telopeptid ve alkalın fosfataz gibi kemik rezorpsiyon belirteçlerinin özellikle tiazid diüretiklerle tedavinin ilk altı ayında azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>(92, 93, 94)</sup>.

Tüm bu etkilerin, kemik/implant arayüzünde olumlu sonuçlara sebep olabileceği ve implant stabilitesini ve integrasyonunu kolaylaştırabileceği düşünülmektedir.

- **Kalsiyum Kanal Blokerleri:**

KKB'ler, ekstraselüler ortamdan kalsiyumun voltajla duyarlı  $Ca^{+2}$  kanallarından hücre içine akışını engelleyen ve hipertansiyon tedavisinde oldukça etkili, güçlü kardiyovasküler etkilere sahip bir ilaç grubudur<sup>(95)</sup>. İn vivo ve in vitro çalışmalar,

KKB'lerin osteoklast fonksiyonunu baskılayarak kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini ve osteoblastlarda büyüme ve farklılaşmayı uyardığını göstermektedir<sup>(96,97)</sup>. Benzer şekilde, KKB'ler kemik homeostazını da etkiler<sup>(89)</sup>. Kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlar çevresel kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikleri algılayabilir, bu da hem kalsiyum salınımı hem de kalsiyumun hücre içine akışı yoluyla keskin bir sitozolik kalsiyum artışına sebep olur<sup>(89)</sup>. Sitolik kalsiyumdaki bu değişiklik, kemik rezorpsiyonunda inhibisyona yol açar, osteoblastların büyümesini ve farklılaşmasını uyarır<sup>(96)</sup>. KKB kullanan hastalarda, D vitamini seviyelerinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>(98)</sup>. KKB'lerin PTH düzeylerini düşürdüğü ve bu şekilde de kemik mineral yoğunluğu üzerinde etkilileri olabileceği düşünülmektedir<sup>(99)</sup>.

KKB'lerin kemik metabolizması üzerindeki tüm bu olumlu etkilerinin bilinmesi, kemik iyileşmesini ve implant osseointegrasyonunu artırabileceği düşünülmektedir<sup>(100)</sup>.

Yukarıda anlatılan bilgiler dikkate alındığında, antihipertansif ilaç kullanımının dental implant osseointegrasyonunu nasıl etkilediği sorusu ortaya çıkmaktadır. Çünkü osseointegrasyon başarısı doğrudan kemik metabolizmasına bağlıdır. Mevcut literatür, antihipertansiflerin dental implant osseointegrasyonu üzerindeki etkileri konusunda sınırlı bilgi sunmaktadır. Bu nedenle; bu çalışma, antihipertansif ilaç kullanımı ile dental implantların erken dönem osseointegrasyon başarısı arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçlamaktadır.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında gerçekleştirilmiş olup, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır (Etik Kurul Karar Numarası: KAEK- 478).

#### **3.1.Hasta Seçimi**

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2013 ve Ocak 2023 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında dental implant tedavisi uygulanan ve yalnızca antihipertansif ilaç kullanan hastalar dahil edilmiştir. Aynı tarihler arasında dental implant tedavisi uygulanan ve sistemik olarak sağlıklı ve ilaç kullanımı olmayan hastalar ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, aynı uzman tarafından periodontoloji bölümünde muayene edildikten sonra, dişeti tedavisi görmüş; bu tedavi faz I veya faz I ve faz II bir arada olmak üzere gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm implantlarda, tip 3 veya tip 4 yerleştirme protokolü uygulanmıştır. Tüm hastalara; lokal anestezi altında, titanyum plazma sprey veya kumlama ve asitle pürüzlendirilmiş yüzeylere sahip implantlar, klasik 2 aşamalı protokole göre yerleştirilmiştir.

Hastanın antihipertansif ilaç kullanım durumu bu çalışma için belirleyici değişken olarak seçilmiştir. Antihipertansif ilaç kullanıcısı, preoperatif olarak en az 1 yıl herhangi bir tür antihipertansif ilaç kullanan ve protez yükleme tarihine kadar kullanım durumu devam eden hasta olarak tanımlanmıştır.

### 3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Dental implant tedavisi uygulanmış, antihipertansif ilaç kullanan ve yükleme tarihi en az 1 yılı doldurmuş olan hastalar hastalar
- Hastanın yara iyileşmesini etkileyen ve osseointegrasyonu bozan sistemik hastalığının ve/veya medikal tedavisinin bulunmaması.
- Kemik artırım ve/veya azaltımının gerekmemesi.
- İmplant yerleştirme operasyonu öncesi hastanın periodontal tedavisinin tamamlanmış ve/veya idame fazında olması.
- Yerleştirilen dental implantların tip 3 ve tip 4 yerleştirme protokolü ile uygulanması.

### 3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilecek bilinen tıbbi bozukluk (hipertiroidizm, hipotiroidizm, hiperparatiroidizm, D vitamini eksikliği, osteomalazi, osteoporoz, Paget hastalığı, diyabet) rapor edilen hastalar
- Kemoterapi ve/veya radyoterapi öyküsü
- Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği'ne (ASA) göre fiziksel durumu III veya IV olan hastalar
- Gebelik veya laktasyon durumu
- Alkolizm
- Sigara kullanımı
- İmmünsupresif, antitrombotik, antiepileptik ilaçlar, kortikosteroidler, proton pompa inhibitörleri, bisfosfonatlar, astım veya yüksek kolesterol düzeyleri için ilaç kullanan hastalar

### 3.2.Çalışma Şeması

Ocak 2013- Ocak 2023 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde implant cerrahisi uygulanmış hastaların tespiti



Bu hastalar arasından, yalnızca antihipertansif ilaç kullanımı mevcut hastaların belirlenmesi



Sistemik olarak sağlıklı ve ilaç kullanımı olmayan, kontrol grubu hastaların belirlenmesi



Hastaların protetik yükleme öncesi implant kayıplarının tespit edilip kaydedilmesi



Elde edilen verilerin uygun istatistiksel analizler ile karşılaştırılması



Sonuçların değerlendirilmesi ve yorumlanması

### 3.3.Sonuçların Değerlendirilmesi

İmplant mobilitesi ve ilerlemiş peri-implant kemik kaybı nedeniyle protez yüklenmeden önce implantın erken dönemde çıkarılmasına yol açan durum olarak tanımlanan osseointegrasyon başarısızlığı sonuç değişkeni olarak belirlenmiştir. Araştırılan diğer değişkenler arasında cinsiyet (kadın veya erkek), yaş (<30, 30-60 veya >60 yıl) ve implant lokalizasyonu (anterior, premolar veya posterior – maksilla veya mandibula) yer almaktadır.

### 3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Bu tez çalışmasının amacı antihipertansif ilaç kullanımı ve implant başarısı arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu amaçla toplanan verilerin istatistiksel analizleri için IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.5 programı kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik dağılımları ve implantların lokalizasyon dağılımına dair bilgilerin gösterimi için frekans değerleri hesaplandı, olgu sayısı (sıklık) ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Ortaya çıkan sonuçlar çapraz tablolar ile sunuldu ve Pearson Ki-kare Test İstatistiği ile değerlendirildi. Beklenen değeri 5'in altında olan hücre sayısı %25'ten büyük olanlar için Pearson Ki-Kare değeri hesaplanamadı.

Çalışmada antihipertansif ilaç kullanımının implant kaybına olan etkisini araştırmak için tek değişkenli Lojistik Regresyon Analizi uygulandı.

Analiz sonuçları  $p < 0.05$  değerine göre değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterleri uyarınca 351'i (%52.7) kadın, 315'i (%47.3) erkek toplam 666 hastaya uygulanan 2146 implant dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 18-82 arasında olup ortalaması 48.8'dir. Bu kişilerin %65.2'si 30-60 yaş grubundayken, %25.5'i 60 yaş ve üzeri, %9.3'ü ise 30 yaş altı yaş grubundandır (tablo 4.1)

**Tablo 4.1:** Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri

	Sıklık	Yüzde
<b>Cinsiyet</b>		
<b>Kadın</b>	351	52.7
<b>Erkek</b>	315	47.3
<b>Yaş</b>		
<b>0-30</b>	62	9.3
<b>30-60</b>	434	65.2
<b>60 ve üzeri</b>	170	25.5

İmplantların tamamı açık flep cerrahisi ile 2 aşamalı protokole göre yerleştirilmiştir. 1072 (%49.9)'si maksillada, 1074 (%51.1)'ü mandibulada olmak üzere implantların 589 (%27.4)'u anterior, 668 (%31.1)'i premolar ve 889 (%41.5)'u molar bölgeye yerleştirilmiştir. Hasta başına implant sayısı 1 ile 14 arasında değişmekte olup, ortama 3'tür (tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** Çalışmaya dahil edilen implantların lokalizasyonlara göre dağılımı

İmplant yerleşimi	Sıklık	Yüzde
<b>Maksillada</b>	1072	%49.9
<b>Mandibula</b>	1074	%51.1
<b>Anterior</b>	589	%27.4
<b>Premolar</b>	668	%31.1
<b>Molar</b>	889	%41.5

Yaşa göre ilaç kullanımının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.042). İlaç kullananların, %1.4'ünü 30 yaş altı, %67.6'sını 30-60 yaş arası ve %31'ini 60 yaş ve üzeri hastalar oluşturmaktadır. 60 yaş ve üzeri hastaların %12.9'u, 30 – 60 yaş arası hastaların %11.1'i ve 30 yaş ve altındaki hastaların ise sadece %1.6'sı ilaç kullanmaktadır (tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşa göre dağılımı

<b>Yaş Grubu</b>		<b>İlaç Kullanan</b>	<b>İlaç Kullanmayan</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
<b>≤ 30</b>	Hasta sayısı	1	61	62	0.042*
	% Yaş grubu içi	1.60%	98.40%	100.00%	
	% Grup içi	1.40%	10.30%	9.30%	
	% Toplam	0.20%	9.20%	9.30%	
<b>30-60</b>	Hasta sayısı	48	386	434	
	% Yaş grubu içi	11.10%	88.90%	100.00%	
	% Grup içi	67.60%	64.90%	65.20%	
	% Toplam	7.20%	58.00%	65.20%	
<b>≥ 60</b>	Hasta sayısı	22	148	170	
	% Yaş grubu	12.90%	87.10%	100.00%	
	% Grup içi	31.00%	24.90%	25.50%	
	% Toplam	3.30%	22.20%	25.50%	

\*<0.05; Ki-Kare Test İstatistiği.

71 antihipertansif ilaç kullanıcılarından 41 (%57.7)'i kadın ve 30 (%42.3)'u erkek hastadır. İlaç kullanımı ve implant kaybı değişkenlerinin cinsiyet ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı görülmüştür (sırasıyla p=0.368, p=0.175).

**Tablo 4.4:** İlaç kullanımı ve implant kaybının cinsiyete göre dağılımı

		<b>cinsiyet</b>		<b>Toplam</b>		
		<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>		<b>p</b>	
<b>İmplant Kaybı</b>	İmplant kaybı olmayan	Hasta sayısı	347	307	654	0.175
		% implant kaybı	53.10%	46.90	100.00	
				%	%	
		% cinsiyet	98.90%	97.50	98.20%	
				%	%	
		% Toplam	52.10%	46.10	98.20%	
				%	%	
	İmplant kaybı olan	Hasta sayısı	4	8	12	
		% implant kaybı	33.30%	66.70	100.00	
				%	%	
% cinsiyet		1.10%	2.50%	1.80%		
% Toplam		0.60%	1.20%	1.80%		
<b>İlaç Kullanımı</b>	İlaç Kullanan	Hasta sayısı	41	30	71	0.368
		% ilaç kullanımı	57.70%	42.30	100.00	
				%	%	
		% cinsiyet	11.70%	9.50%	10.70%	
		% Toplam	6.20%	4.50%	10.70%	
	İlaç Kullanmayan	Hasta sayısı	310	285	595	
		% ilaç kullanımı	52.10%	47.90	100.00	
				%	%	
		% cinsiyet	88.30%	90.50	89.30%	
		% Toplam	46.50%	42.80	89.30%	
			%	%		

Yaşa göre implant kaybına bakıldığında; implant kaybı olan hastaların, %25'i (2 hasta) 60 yaş ve üzerindeyken, %75'i (9 hasta) 30 – 60 yaş arası hastalardır. 30 yaş ve altındaki hastalarda ise implant kaybı görülmemiştir. 60 yaş ve üzeri grupta implant kaybı olan %1.8 kişi varken, 30-60 yaş grubunda implant kaybı olan %2.1 kişi vardır (tablo 4.5).

**Tablo 4.5:** Yaşa göre implant kaybı dağılımı

Yaş Grubu		İmplant kaybı olmayan	İmplant kaybı olan	Toplam	p
≤ 30	<b>Hasta sayısı</b>	62	0	62	-
	% Yaş grubu	100.00%	0.00%	100.00%	
	% Grup içi	9.50%	0.00%	9.30%	
	% Toplam	9.30%	0.00%	9.30%	
30-60	<b>Hasta sayısı</b>	425	9	434	
	% Yaş grubu	97.90%	2.10%	100.00%	
	% Grup içi	65.00%	75.00%	65.20%	
	% Toplam	63.80%	1.40%	65.20%	
≥ 60	<b>Hasta sayısı</b>	167	3	170	
	% Yaş grubu	98.20%	1.80%	100.00%	
	% Grup içi	25.50%	25.00%	25.50%	
	% Toplam	25.10%	0.50%	25.50%	

\*<0.05; Ki-Kare Test İstatistiği. –Beklenen değeri 5'in altında olan hücre sayısı %25'ten büyük olduğu için Ki-Kare değeri hesaplanamamıştır.

Antihipertansif ilaç kullanan 71 hastaya toplam 200 implant, kullanmayan 595 hastaya ise 1946 implant yerleştirildi. 71 antihipertansif ilaç kullanıcısından sadece 1 hastada 1 başarısız implant vardı, dolayısıyla başarısızlık oranı % 1.4 (1/71)'di. Toplam 60 implantı olan 11 ilaç kullanmayan hastada, her hastada 1 adet olmak üzere 11 başarısız implant vardı; dolayısıyla başarısızlık oranı % 1.80 (11/595)'di; ancak 2 grup arasındaki fark hem hasta hem de implant düzeyinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.792).

**Tablo 4.6:** İlaç kullanım durumuna göre implant kaybı

		İlaç Kullanımı		Toplam	p	
		İlaç Kullanan	İlaç Kullanmayan			
İmplant Kaybı	İmplant kaybı olmayan	Hasta sayısı	70	584	654	0.792
		% implant kaybı	10.70	89.30%	100.00	
		% ilaç kullanımı	98.60	98.20%	98.20%	
		% Toplam	10.50	87.70%	98.20%	
İmplant kaybı olan	Hasta sayısı	1	11	12		
		% implant kaybı	8.30%	91.70%	100.00	
		% ilaç kullanımı	1.40%	1.80%	1.80%	
		% Toplam	0.20%	1.70%	1.80%	
Toplam	Hasta sayısı	71	595	666		

Antihipertansif ilaç kullanımının implant başarısızlığı üzerindeki etkisine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak ilaç kullanmayan hastaların ilaç kullanan hastalara kıyasla implant kaybının 1.318 (0.168-10.366) kat fazla olduğu görülmüştür (p=0.793) (tablo 4.7).

**Tablo 4.7:** Antihipertansif ilaç kullanımına bağlı risk oranı kıyaslaması

	Kayıp	p	Risk Oranı	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
<b>İlaç kullananlar</b>	1/71 (1.4)		1		
<b>İlaç kullanmayanlar</b>	11/595 (1.8)	0.793	1.318	0.168	10.366

## 5. TARTIŞMA

Osseointegrasyon, organize canlı kemik ile titanyum dental implant arasında oluşan doğrudan yapısal ve fonksiyonel bir bağlantıdır ve konak doku yanıtı osseointegrasyon sürecinde oldukça önemlidir. Konak doku yanıtının, akut veya kronik inflamasyon veya implantın çevresinde bağ doku oluşumu ile sonuçlanması durumu osseointegrasyon kaybına (erken dönem başarısızlık) sebep olurken implantın çevresinde canlı ve fonksiyonel kemik oluşumu ile sonuçlanması ise başarılı bir osseointegrasyon sağlar<sup>(101, 102)</sup>. Osseointegrasyon başarısı birçok faktörden etkilenir. İmplantla ilgili (uygun implant tasarımı, implantın kimyasal bileşimi, yüzey topografyası), kemik matriksiyle ilgili (cerrahi travmanın en aza indirilmesi, kemik eksiklikleri), hastaya bağlı (sigara kullanımı, oral hijyen) faktörler osseointegrasyonu etkileyen ana faktörlerdir ve bunların tam olarak anlaşılması başarılı bir implant integrasyonu sağlamak için gereklidir. Bununla birlikte konak yanıtını etkileyen doğrudan ve dolaylı sistemik faktörler, implant kaybı açısından risk gruplarının belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır<sup>(68)</sup>. Çünkü hastaların genel sağlığının ve kullandıkları ilaçların yara iyileşmesini, vücut bağışıklığını, vaskülariteyi, kemik remodelasyonunu ve osseointegrasyonu doğrudan veya dolaylı etkilediği bilinmektedir<sup>(103)</sup>.

Hipertansiyon, atardamarlardaki kan basıncının yükseldiği kronik bir tıbbi durumdur. Küresel Hastalık Yüğü Araştırması'na göre dünyada 640 milyondan fazla insan hipertansiyondan muzdariptir<sup>(104)</sup>. 60 yaş üstü kişilerde hipertansiyon prevalansı %66'ya ulaşır ve bunların büyük çoğunluğu antihipertansif ilaç kullanmaktadır<sup>(105)</sup>. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki hipertansiyon, kalsiyumun kemikten mobilizasyonunun artması, böbreklerden kalsiyum atılımının artması ve paratiroid hormonunun ikincil aktivasyonu ile kemik mineral yoğunluğu üzerinde etkilidir ve yine sıklıkla yaşlı popülasyonda görülen osteoporoz ve kemik iyileşmesinde olası bozukluklar için bir risk faktörüdür<sup>(106, 107, 108)</sup>. Diş eksikliği ve dişsizlik durumlarının da büyük oranda ileri yaşla ilişkili olduğu düşünüldüğünde, hipertansiyon hastalarının yani antihipertansif ilaç kullanan hastaların sıklıkla dental tedavilere ihtiyaç duydukları öngörülebilir.

Osseointegre dental implantlar, dişsizliğin rehabilitasyonu için tariflenen pek çok farklı alternatif arasında, başarı oranı %90'ın üzerinde rapor edilen, güvenilir bir seçimdir ve

rutin bir tedavi yöntemidir. Dental implantın osseointegrasyonu için kemik oluşumu son derece önemlidir çünkü osseointegrasyon, kırık iyileşmesine benzeyen fizyolojik bir süreci takip eder ve kemiğin metabolik aktivitelerinden güçlü bir şekilde etkilenir. Bu sebeple antihipertansif ilaçların kemik metabolizmasındaki rolünü anlamak oldukça önemlidir<sup>(48, 109, 110)</sup>.

Hipertansiyondan muzdarip kişiler için en sık reçete edilen ilaçlar beta blokerler, tiazid diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ve kalsiyum kanal blokerleridir<sup>(111)</sup>. Bu ilaçların ana etkileri şu şekildedir: Beta blokerler, sempatik sinir sistemindeki  $\beta$ -2 reseptörünü bloke ederek kan basıncında düşüşe yol açar; tiazid diüretikleri, tiyazide duyarlı Na-Cl ortak taşıyıcısını bloke ederek ve böbreklerdeki distal kıvrımlı tübüllerden sodyum ve klorür iyonlarının yeniden emilmesini engelleyerek hipertansiyonu kontrol eder; kalsiyum kanal blokerleri, voltaj bağımlı L-Tipi yavaş kalsiyum kanallarına etki ederek ve ACEİ'ler ve ARB'ler, renin-anjiyotensin sistemini bloke ederek kan basıncını düşürürler<sup>(35, 112, 113)</sup>. Bu ana etkilerinin yanı sıra kemik üzerinde, özellikle kemik oluşumunda, metabolizmasında ve iyileşmesinde de etkileri bulunmaktadır<sup>(86, 111)</sup>. Kemik metabolizması üç düzeyde düzenlenir: osteoblast-osteoklast etkileşimi, bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi<sup>(114)</sup>. Antihipertansif ilaçlar kemik metabolizmasını farklı düzeylerde etkileyebilir: beta blokerler,  $\beta$ -2 adrenerjik reseptörlerini bloke ederek osteoklastların kemik üzerindeki katabolik etkilerini engeller; tiyazid diüretikleri distal kıvrımlı tübülde kalsiyum emilimini artırarak kemik oluşumunu güçlendirir ; ACE inhibitörleri ve ARB'ler, renin-anjiyotensin sistemini bloke ederek, KKB'ler ise serum  $Ca^{+2}$  düzeyini artırarak kemik yapım yıkım dengesini kemik yapımı yönüne kaydırabilirler<sup>(115, 116, 117)</sup>. Yapılan çalışmalar, antihipertansif ilaçların bu etkileri ile osteoporozu ve kemik kırıklarının önlemede faydalı olduğunu gösterse de, bu ilaçların dental implant uygulamalarında osseointegrasyona etkilerini araştıran çalışmalar oldukça azdır<sup>(118, 119)</sup>.

Bastos ve arkadaşları, hipertansif ve normotansif ratların kemik iyileşmesini ve trabeküler kemik alanını değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, ratların sağ tibiasında cerrahi olarak kritik boyutta bir defekt oluşturarak ameliyattan 8 gün sonra oluşturulan defekti histometrik olarak incelemiştir. Hipertansif ratlarda, normotansif ratlara kıyasla önemli ölçüde daha küçük yeni kemik alanı gözlemlediklerini bildirirken yine hipertansif

ratların kemik iyileşmesinde bozulma ve trabeküler kemik alanında azalma gösterdiklerini gözlemlemiştir<sup>(108)</sup>. Zhao ve arkadaşları, bir antihipertansif ilaç olan telmisartanı sistemik olarak uyguladıkları erkek ratlarda femur kırığı elde etmiş ve kırık iyileşmesini analiz etmiştir. Radyolojik ve histomorfometrik incelemelerde yeni kemik oluşumunun önemli ölçüde arttığını gözlemlemiş ve telmisartanın kemiğin mekanik gücünü arttırdığını ve kemik iyileşmesini desteklediğini bildirmiştir<sup>(120)</sup>.

Histomorfometrik analiz ve immünohistokimya ile yapılan çalışmalar, kemik onarım süreci ile remodelasyon için önemli olan proteinlerin aktiviteleri arasında bir korelasyon kurmuştur. OPG, RANK ve RANKL kemiğin remodelasyonunu düzenler. OPG, kemik oluşumunu indükler ve RANKL'a bağlanarak osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonunun uyarılmasından sorumlu olan preosteokastlardaki RANKL/RANK reseptörünü bloke eder. Yani OPG kemik oluşumundan, RANKL ise kemik rezorpsiyonundan sorumludur. RANKL sekresyonunun artması ve OPG'nin azalması kemik onarımının bozulmasına neden olacaktır<sup>(121, 122, 123)</sup>. Osteoblastlar kemik iyileşmesi sürecinde kemik metabolizmasındaki dengeyi OPG ve RANKL üreterek korur<sup>(121, 124, 125)</sup>.

Manrique ve arkadaşları, hipertansif ve normotansif ratların çekim soketlerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, kemik iyileşmesi ve remodelasyonunda etkili olan OPG, RANK ve RANKL proteinlerinin histomorfometrik ve immünohistokimyasal incelemeleri sonucunda, hipertansif ratlarda kemik iyileşmesinin ve kemik trabeküler kalınlığının azaldığını göstermiştir. Hipertansiyonun RANK, RANKL ve OPG'nin ifadesini değiştirerek soket iyileşme sürecini geciktirdiğini, bu değişikliklerin implant osseointegrasyon sürecini de etkileyebileceğini bildirmiştir<sup>(121)</sup>.

Bu tez çalışmasında ise hipertansiyon hastalarının ve sağlıklı hastaların implant başarısı arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak antihipertansif ilaçların, hipertansiyonun kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldıran veya azaltan bir faktör olabileceğini düşünülebilir.

Yüksek kan basıncının anjiyotensin II, katekolaminler ve PTH düzeylerinde artışa sebep olduğu bilinmektedir. Anjiyotensin II, RANKL seviyelerinin ve osteoklastik aktivitenin artırılmasından sorumludur ve aynı zamanda osteoblast progenitör hücreleri üzerinde de etkilidir. AT1 reseptörü aracılığıyla osteogenez azaltır ve Runx2 ve osteokalsin ile ilgili transkripsiyon faktörünü etkileyerek kemik rezorpsiyonunu tetikler<sup>(121, 126, 127, 128)</sup>.

Dolayısıyla anjiotensin II reseptör blokerleri sınıfından antihipertansif ilaçların kemik metabolizması üzerindeki potansiyel etkilerini araştıran çalışmalar da mevcuttur.

Mulinari-Santos ve arkadaşlarının normotansif ratlarda, losartan uygulanan normotansif ratlarda, losartan uygulanan hipertansif ratlarda ve losartan uygulanmayan hipertansif ratlarda alveol kemik onarımını değerlendirdikleri çalışmalarında, losartan uygulanan normotansif ratlarda diğer gruplara kıyasla daha minaralize kemik yüzeyleri ve daha yüksek kemik oluşum oranları elde etmişler ve losartanın normal fizyolojik koşullar altında kemik minaralizasyon parametrelerini iyileştirebileceğini bildirmişlerdir<sup>(126)</sup>. Gealh ve arkadaşları da benzer şekilde, losartanın kemik metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmış, normotansif ve hipertansif ratlarda otojen greft ile onarım işlemi sırasında kemik metabolizması üzerinde losartanın etkisini değerlendirmiş ve losartan ile tedavi edilennormotansif ve hipertansif ratlarda diğer ratlara kıyasla daha fazla kemik oluşumu gözlemişlerdir<sup>(129)</sup>.

Hipertansiyonun mikrovasküler dolaşım ve anjiogenez üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir ve bu durum lokal dokulara yeterli oksijenin sağlanamaması, fibroblast aktivitesinin, kolajen sentezinin ve makrofaj aktivitesinin azalması anlamına gelir<sup>(130)</sup>. Hipertansiyonun kemik metabolizması ve mikrosirkülasyona olan bu etkisi ile osseointegrasyonu ve implant ömrünü potansiyel olarak etkileyen bir faktör olmasına rağmen hipertansiyonun dental implant başarısızlık oranı üzerindeki etkisini araştıran çalışmacılar; hipertansif hastalardaki implantların, normotansif hastalardaki implantlara göre daha yüksek bir başarısızlık riskine sahip olmadığını göstermiş ve bu durumun antihipertansif ilaçların kullanımı ile hipertansiyonun kemikle ilgili olumsuz etkilerini ortadan kaldırılmasıyla ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Antihipertansif ilaçların kemik/implant arayüzü üzerinde de olumlu etkileri olabileceğini, implant stabilitesini ve integrasyonunu kolaylaştırabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur<sup>(68, 131)</sup>.

Hamadé ve arkadaşları yaptığı sistematik derleme niteliğinde bir çalışmada, hipertansif hastalardaki implantların, normotansif hastalardaki implantlara kıyasla daha yüksek başarısızlık olasılığı göstermediğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, hastalara hipertansiyon tanısı koymak için daha sıkı kriterlerin ve hastaların farmakolojik yönetimi hakkında daha net bilgilerin gerekliliğini belirtmişlerdir. Ayrıca pek çok çalışmada, bruksizm, sigara kullanımı, baş ve boyun bölgesi radyoterapi veya kemoterapi öyküsü

varlığı, seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya proton pompa inhibitörleri, bifosfonat türevi ilaç kullanan hastaların veya diyabet hastalarının varlığı rapor edilmiştir<sup>(131)</sup>. Bu tez çalışmasında ise, implant başarısızlığı üzerinde önemli etkiye sahip olabilecek bu faktörler çalışmaya dahil edilmemiş ve yalnızca antihipertansif ilaç kullanan hastalarla sağlıklı kişilerde uygulanan implantların erken dönem başarısı değerlendirilmiştir. Böylelikle, hastaya bağlı faktörler mümkün olduğunca standardize edilmeye çalışılmıştır. Bu açıdan bakıldığında; özellikle uzun dönem implant başarısına etki eden kişiye bağlı faktörlerin söz konusu olmadığı bir dönemin incelenmesinin, kıyaslanan değişkenin (antihipertansif kullanımı) olası etkilerinin daha doğru değerlendirilmesine olanak sağladığı kanısındayız.

Xixi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort niteliğinde bir çalışmaya 728 hastada toplam 1.499 dental implant dahil edilmiş ve antihipertansif ilaç kullanan hastalarda implantların yalnızca %0,6'sının ve kullanmayanlarda ise %4,1'inin başarısız olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak, antihipertansif ilaçların kemik oluşumu ve metabolizması üzerinde olumlu etkileri olabileceğini öne sürülmüştür<sup>(132)</sup>. Bu tez çalışmasında da sağlıklı hastaların antihipertansif ilaç kullanan hastalara kıyasla implant kaybının 1.318 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Bu tez çalışmasında, ilaç kullanan hasta grubunu beklediği üzere ileri yaşta hastalar oluşturmaktadır. İleri yaşa bağlı olarak kemik yapısında, mekanik davranışında, metabolizmasında değişiklikler, yara iyileşmesinde gecikme, vaskülaritede azalma gibi fizyolojik değişikliklerin gerçekleştiği bilinmektedir ve bu değişikliklerin implant başarısını etkileyebileceği kolaylıkla öngörülebilir<sup>(133)</sup>. Neves ve arkadaşları, implant başarısızlığıyla ilişkili faktörleri inceledikleri kohort çalışmasında, 40 yaşın üzerindeki hastalarda implant kaybı olasılığının iki kat daha fazla olduğunu ve yaş faktörünün implant başarısızlığında önemli bir değişken olduğunu belirtmiştir<sup>(134)</sup>. Yine benzer bir çalışmada; dental implant başarısızlık oranları ve ilişkili risk faktörleri analiz edilmiş ve artan yaşın implant başarısızlığı ile güçlü bir ilişkisi olduğunu bildirilmiş ve özellikle 60 ile 79 yaş arasındaki hastalarda daha yüksek risk varlığı gözlemlenmiştir<sup>(134, 135)</sup>. Bu bilgiler ışığında; bu tez çalışmasına dahil edilen ve antihipertansif ilaç kullanan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla daha yaşlı hastalardan oluşmalarına rağmen, daha düşük implant kaybı izlenmesi, antihipertansif ilaç kullanımının osseointegrasyon başarısı

üzerindeki olası olumlu etkilerinin varlığına işaret etmektedir. Sonuç olarak; daha yaşlı ve rejeneratif kapasitesi daha düşük olabileceği öngörülen hasta grubunda (antihipertansif ilaç kullanan hastalar), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da, daha başarılı bir osseointegrasyon süreci gözlenmiştir. Bu durumun, ilgili ilaç grubunun kemik metabolizması ve iyileşmesi üzerinde daha önce tarif edilen olumlu etkilerine bağlı meydana gelmiş olabileceği düşünülmüştür.

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar değerlendirilirken, çalışmanın mevcut limitasyonlarının da göz önünde bulundurulması gereklidir. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar en az 1 yıl süre ile antihipertansif ilaç kullanmış olmalarına rağmen, hastaların kullandıkları antihipertansif ilaç grupları ve ilaç kullanım süreleri standardize değildir. Yanı sıra, çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanan implantlar her ne kadar benzer cerrahi protokollerle yerleştirilmiş olsalar da, farklı operatörler tarafından uygulanmış olmaları çalışmanın limitasyonları arasında gösterilebilir. Bir diğer faktör ise kullanılan implant sistemlerinin birbirlerinden farklılık göstermesi ve tek tip bir implant sistemine dair sonuçların değerlendirilmemiş olmasıdır. Ancak tüm bu limitasyonlarına rağmen bu tez çalışmasının; yüksek örneklem düzeyi ve bu düzeyin varlığında elde edilebilecek yeterli standardizasyon düzeyi ile, antihipertansif ilaç kullanımının dental implant osseointegrasyon başarısı üzerine etkilerinin anlaşılmasında değerli ve gelecekteki çalışmalara temel teşkil edecek nitelikte bir çalışma olduğu kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasının hipotezi, antihipertansif ilaç kullanımının, osseointegre dental implantların erken dönem başarısızlık oranını azalttığı ve implant osseointegrasyon başarısı üzerinde olumlu etkileri olduğu yönündedir.

Çalışmanın sonuçları; antihipertansif ilaç kullanan hastalara uygulanan osseointegre implantların erken dönem başarı oranının sağlıklı ve ilaç kullanmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, antihipertansif ilaç kullanımının dental implant osseointegrasyonunu olumlu yönde etkileyebileceği öngörülmektedir.

Bu etkilerin net olarak ortaya koyulabilmesi ve klinik uygulamalarda belirleyici olabilmesi için ise gelecekte yapılacak kontrollü, standardizasyon ve örneklem düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçların da, gelecekteki bu çalışmalara temel teşkil edeceği öngörülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Çakan FÖ. Yaşlılarda hipertansiyon. Turk Kardiyol Dern Ars. 2017;45(5):29-31.
2. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. Osteoporosis international. 2003;14:13-8.
3. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Periodontología clínica e implantología odontológica: Ed. Médica Panamericana; 2009.
4. Mills S. Histology for pathologists: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
5. Garant PR, Garant P. Oral cells and tissues: Quintessence Publishing Company Chicago, IL, USA.; 2003.
6. FROST HM. Dynamics of bone remodeling. Bone biodynamics. 1964:315-34.
7. Parfitt AM. Osteonal and hemi - osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. Journal of cellular biochemistry. 1994;55(3):273-86.
8. Goldstein SA, Bonadio J. Potential role for direct gene transfer in the enhancement of fracture healing. Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007). 1998;355:S154-S62.
9. Parfitt A. Osteoclast precursors as leukocytes: importance of the area code. Bone. 1998;23(6):491-4.
10. Lang NP, Lindhe J. Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set: John Wiley & Sons; 2015.
11. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. Nature Reviews Rheumatology. 2012;8(11):656-64.
12. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. Nature Reviews Genetics. 2003;4(8):638-49.
13. Boyce BF, Xing L, Jilka RL, Bellido T, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC. Apoptosis in bone cells. Principles of bone biology: Elsevier; 2002. p. 151-X.
14. Parfitt A. Bone-forming cells in clinical conditions. The Osteoblast and Osteocyte, Bone. 1990;1:351-429.

15. Kim J-M, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim J-H. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073.
16. Chen G, Deng C, Li Y-P. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *International journal of biological sciences*. 2012;8(2):272.
17. Soltanoff CS, Chen W, Yang S, Li Y-P. Signaling networks that control the lineage commitment and differentiation of bone cells. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*. 2009;19(1).
18. Gronthos S, Zannettino AC, Graves SE, Ohta S, Hay SJ, Simmons PJ. Differential cell surface expression of the STRO - 1 and alkaline phosphatase antigens on discrete developmental stages in primary cultures of human bone cells. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14(1):47-56.
19. Derynck R, Akhurst RJ. Differentiation plasticity regulated by TGF- $\beta$  family proteins in development and disease. *Nature cell biology*. 2007;9(9):1000-4.
20. Salhotra A, Shah HN, Levi B, Longaker MT. Mechanisms of bone development and repair. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2020;21(11):696-711.
21. Long F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2012;13(1):27-38.
22. Boyce BF, Hughes DE, Wright KR, Xing L, Dai A. Recent advances in bone biology provide insight into the pathogenesis of bone diseases. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1999;79(2):83-94.
23. Blair HC, Larrouture QC, Li Y, Lin H, Beer-Stoltz D, Liu L, et al. Osteoblast differentiation and bone matrix formation in vivo and in vitro. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2017;23(3):268-80.
24. Compton JT, Lee FY. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2014;96(19):1659.
25. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *Journal of bone and mineral research*. 2000;15(1):60-7.
26. Xu F, Teitelbaum SL. Osteoclasts: new insights. *Bone research*. 2013;1(1):11-26.

27. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *Journal of bone and mineral research*. 2011;26(2):229-38.
28. Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Medical and pediatric oncology*. 2003;41(3):182-5.
29. Hattner R, Epker B, Frost H. Suggested sequential mode of control of changes in cell behaviour in adult bone remodelling. *Nature*. 1965;206(4983):489-90.
30. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2016;8(6):225-35.
31. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. *Journal of cell science*. 2011;124(7):991-8.
32. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6:121-45.
33. Branemark P-I. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1977;16:1-132.
34. Zarb GA, Albrektsson T. Osseointegration: a requiem for the periodontal ligament. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1991;11(1):88-91.
35. Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *Journal of maxillofacial surgery*. 1981;9:15-25.
36. Davies J. Mechanisms of endosseous integration. *International Journal of Prosthodontics*. 1998;11(5).
37. Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P, Wennerberg A. Foreign body reaction to biomaterials: on mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clinical implant dentistry and related research*. 2016;18(1):192-203.
38. George Broughton I, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(7S):12S-34S.
39. Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, Stadlinger B. Osseointegration—communication of cells. *Clinical oral implants research*. 2012;23(10):1127-35.
40. Friedman A. Wound healing: from basic science to clinical practice and beyond. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2011;10(4):427-33.

41. Janis JE, Harrison B. Wound healing: part I. Basic science. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(2):199e-207e.
42. Miloro M, Ghali G, Larsen PE, Waite PD. *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery*: Springer; 2004.
43. Perkins DJ, Kniss DA. Blockade of nitric oxide formation down - regulates cyclooxygenase - 2 and decreases PGE2 biosynthesis in macrophages. *Journal of leukocyte biology*. 1999;65(6):792-9.
44. HO T. Chemical mediators of the vascular response, Trowbridge HO, Emling RC. *Inflammation-A review of the process-*. 1993:27-42.
45. Davies JE. Understanding peri - implant endosseous healing. *Journal of dental education*. 2003;67(8):932-49.
46. Franchi M, Orsini E, Trirè A, Quaranta M, Martini D, Piccari GG, et al. Osteogenesis and morphology of the peri-implant bone facing dental implants. *The Scientific World Journal*. 2004;4:1083-95.
47. Anil S, Anand P, Alghamdi H, Jansen J. Dental implant surface enhancement and osseointegration. *Implant dentistry-a rapidly evolving practice*. 2011;2011:82-108.
48. Puleo D, Nanci A. Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials*. 1999;20(23-24):2311-21.
49. Choi J-Y, Sim J-H, Yeo I-SL. Characteristics of contact and distance osteogenesis around modified implant surfaces in rabbit tibiae. *Journal of Periodontal & Implant Science*. 2017;47(3):182-91.
50. Matsuo M, Nakamura T, Kishi Y, Takahashi K. Microvascular changes after placement of titanium implants: Scanning electron microscopy observations of machined and titanium plasma - sprayed implants in dogs. *Journal of periodontology*. 1999;70(11):1330-8.
51. Lourenço MN, Sartori EM, Padovan LEM, Thomé G, Faeda RS, Marcantonio Jr E, Claudino M. Bone apposition and surface treatment in dental implants: histomorphometric pilot evaluation in rabbits. *RSBO Revista Sul-Brasileira de Odontologia*. 2013;10(4):326-34.

52. Chug A, Shukla S, Mahesh L, Jadwani S. Osseointegration—Molecular events at the bone–implant interface: A review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2013;25(1):1-4.
53. Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontology* 2000. 2017;73(1):22-40.
54. Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites: an experimental study in dogs. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(9):809-18.
55. Fini M, Giavaresi G, Setti S, Martini L, Torricelli P, Giardino R. Current trends in the enhancement of biomaterial osteointegration: biophysical stimulation. *The International Journal of Artificial Organs*. 2004;27(8):681-90.
56. Norcia A, Cicciù M, Matacena G, Bramanti E. Dental implant positioning by using the root way. A predictable technique for postextractive surgery. *Minerva Stomatologica*. 2016;65(6):393-402.
57. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark P-I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International journal of oral surgery*. 1981;10(6):387-416.
58. Hämmerle C, Chen ST, Wilson Jr TG. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding the placement of implants in extraction sockets. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19(Suppl):26-8.
59. Cranin AN. *Atlas of oral implantology*: Thieme Medical and G. Thieme Verlag; 1993.
60. SITES IIP. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding surgical techniques. *e International journal of oral & maxillofacial*. 2009;24.
61. Ouanounou A, Hassanpour S, Glogauer M. The influence of systemic medications on osseointegration of dental implants. *J Can Dent Assoc*. 2016;82(g7):1488-2159.
62. Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. *Journal of periodontology*. 2005;76:2125-32.
63. von Wowern N, Kollerup G. Symptomatic osteoporosis: a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1992;67(5):656-60.

64. Di Spirito F, Lo Giudice R, Amato M, Di Palo MP, D'Ambrosio F, Amato A, Martina S. Inflammatory, reactive, and hypersensitivity lesions potentially due to metal nanoparticles from dental implants and supported restorations: an umbrella review. *Applied Sciences*. 2022;12(21):11208.
65. Goodman SB, Jiranek W, Petrow E, Yasko AW. The effects of medications on bone. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2007;15(8):450-60.
66. Ramaglia L, Di Spirito F, Sirignano M, La Rocca M, Esposito U, Sbordone L. A 5 - year longitudinal cohort study on crown to implant ratio effect on marginal bone level in single implants. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2019;21(5):916-22.
67. Di Spirito F, La Rocca M, De Bernardo M, Rosa N, Sbordone C, Sbordone L. Possible association of periodontal disease and macular degeneration: A case-control study. *Dentistry Journal*. 2020;9(1):1.
68. Zidrou C, Kapetanou A, Rizou S. The Effect of Drugs on Implant Osseointegration-A Narrative Review. *Injury*. 2023:110888.
69. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. Türk hipertansiyon uzlaşısı raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(6):535-46.
70. Powers A, D'Alessio D. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. 2011.
71. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *Journal of hypertension*. 2015;33(7):1321-41.
72. Jackson R, Bellamy M. Antihypertensive drugs. *BJA education*. 2015;15(6):280-5.
73. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology 2012.
74. AJ O. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 2001;10:871-900.
75. Lyons D, Roy S, O'Byrne S, Swift CG. ACE inhibition: postsynaptic adrenergic sympatholytic action in men. *Circulation*. 1997;96(3):911-5.
76. Santos RA. Angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 2014;63(6):1138-47.

77. Goto K, Fujii K, Onaka U, Abe I, Fujishima M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor prevents age-related endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2000;36(4):581-7.
78. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving H-H. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *Bmj*. 1999;319(7201):24-5.
79. Brunner F, Kukovetz WR. Postischemic antiarrhythmic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors: role of suppression of endogenous endothelin secretion. *Circulation*. 1996;94(7):1752-61.
80. Garcia P, Schwenzer S, Slotta J, Scheuer C, Tami A, Holstein J, et al. Inhibition of angiotensin - converting enzyme stimulates fracture healing and periosteal callus formation-role of a local renin - angiotensin system. *British journal of pharmacology*. 2010;159(8):1672-80.
81. Nakagami H, Osako MK, Morishita R. Potential effect of angiotensin II receptor blockade in adipose tissue and bone. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(17):3049-53.
82. Hatton R, Stimpel M, Chambers T. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. *Journal of endocrinology*. 1997;152(1):5-10.
83. Hagiwara H, Hiruma Y, Inoue A, Yamaguchi A, Hirose S. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. *Journal of endocrinology*. 1998;156(3):543-50.
84. Togari A. Adrenergic regulation of bone metabolism: possible involvement of sympathetic innervation of osteoblastic and osteoclastic cells. *Microscopy research and technique*. 2002;58(2):77-84.
85. Kondo H, Takeuchi S, Togari A.  $\beta$ -Adrenergic signaling stimulates osteoclastogenesis via reactive oxygen species. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2013;304(5):E507-E15.
86. Pierroz DD, Bonnet N, Bianchi EN, Bouxsein ML, Baldock PA, Rizzoli R, Ferrari SL. Deletion of  $\beta$  - adrenergic receptor 1, 2, or both leads to different bone phenotypes

and response to mechanical stimulation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(6):1252-62.

87. Rodrigues W, Madeira M, Da Silva T, Clemente - Napimoga J, Miguel C, Dias - da - Silva V, et al. Low dose of propranolol down - modulates bone resorption by inhibiting inflammation and osteoclast differentiation. *British journal of pharmacology*. 2012;165(7):2140-51.

88. Actis L, Gaviria L, Guda T, Ong JL. Antimicrobial surfaces for craniofacial implants: state of the art. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2013;39(2):43.

89. Ghosh M, Majumdar SR. Antihypertensive medications, bone mineral density, and fractures: a review of old cardiac drugs that provides new insights into osteoporosis. *Endocrine*. 2014;46(3):397-405.

90. Thillemann TM. Use of medications and risk of revision after primary total hip arthroplasty Introduction. *ACTA ORTHOPAEDICA*. 2009;80:4-34.

91. Dvorak MM, De Jossineau C, Carter DH, Pisitkun T, Knepper MA, Gamba G, et al. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by targeting a NaCl cotransporter in bone. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2007;18(9):2509.

92. Rejnmark L, Vestergaard P, Pedersen A, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Dose - effect relations of loop - and thiazide - diuretics on calcium homeostasis: a randomized, double - blinded Latin - square multiple cross - over study in postmenopausal osteopenic women. *European journal of clinical investigation*. 2003;33(1):41-50.

93. Steiniche T, Mosekilde L, Christensen M, Melsen F. Histomorphometric analysis of bone in idiopathic hypercalciuria before and after treatment with thiazide. *Apmis*. 1989;97(1 - 6):302-8.

94. van der Burgh AC, Araghi SO, Zillikens MC, Koromani F, Rivadeneira F, van der Velde N, et al. The impact of thiazide diuretics on bone mineral density and the trabecular bone score: the Rotterdam Study. *Bone*. 2020;138:115475.

95. Himori N, Taira N. Differential effects of the calcium - antagonistic vasodilators, nifedipine and verapamil, on the tracheal musculature and vasculature of the dog. *British Journal of Pharmacology*. 1980;68(4):595-7.
96. Kosaka N, Uchii M. Effect of benidipine hydrochloride, a dihydropyridine-type calcium antagonist, on the function of mouse osteoblastic cells. *Calcified tissue international*. 1998;62:554-6.
97. Ushijima K, Liu Y, Maekawa T, Ishikawa E, Motosugi Y, Ando H, et al. Protective effect of amlodipine against osteoporosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *European journal of pharmacology*. 2010;635(1-3):227-30.
98. Ay SA, Karaman M, Cakar M, Balta S, Arslan E, Bulucu F, et al. Amlodipine increases vitamin D levels more than valsartan in newly diagnosed hypertensive patients: pointing to an additional effect on bone metabolism or a novel marker of inflammation? *Renal Failure*. 2013;35(5):691-6.
99. Hwang JK, Leu R, Butt DA. Hypertension, antihypertensive drugs, and bone mineral density. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2015;13(3):149-59.
100. Wu X, Tamimi F. *Pharmacological risk assessment for dental implants*: Springer; 2018.
101. Montes CC, Pereira FA, Thome G, Alves EDM, Acedo RV, de Souza JR, et al. Failing factors associated with osseointegrated dental implant loss. *Implant dentistry*. 2007;16(4):404-12.
102. Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clinical oral implants research*. 2006;17(S2):97-103.
103. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, Sim D, Grogan T, Hadaya D. The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2019;34.
104. Das P, Samarasekera U. The story of GBD 2010: a “super-human” effort. *The Lancet*. 2012;380(9859):2067-70.
105. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension*. 2007;49(1):69-75.

106. Ye Z, Lu H, Liu P. Association between essential hypertension and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(40):68916.
107. Ilić K, Obradović N, Vujasinović-Stupar N. The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: a narrative review. *Calcified tissue international*. 2013;92:217-27.
108. Bastos MF, Brilhante FV, Bezerra JP, Silva CA, Duarte PM. Trabecular bone area and bone healing in spontaneously hypertensive rats: a histometric study. *Brazilian Oral Research*. 2010;24:170-6.
109. Esposito M, Hirsch J-M, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants.(II). Etiopathogenesis. *European journal of oral sciences*. 1998;106(3):721-64.
110. Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson H-A, Lindström J. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1981;52(2):155-70.
111. Pérez-Castrillon JL, Justo I, Sanz-Cantalapiedra A, Pueyo C, Hernandez G, Dueñas A. Effect of the antihypertensive treatment on the bone mineral density and osteoporotic fracture. *Current Hypertension Reviews*. 2005;1(1):61-6.
112. Duarte JD, Cooper-DeHoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2010;8(6):793-802.
113. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *Journal of hypertension*. 2006;24(3):581-9.
114. Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*. 2005;434(7032):514-20.
115. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002;111(3):305-17.
116. Brater DC. Diuretic therapy. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(6):387-95.

117. Perez-Castrillon JL, Silva J, Justo I, Sanz A, Martín-Luquero M, Igea R, et al. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on the bone mass of hypertensive subjects: relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. *American journal of hypertension*. 2003;16(6):453-9.
118. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of  $\beta$ -blockers and risk of fractures. *Jama*. 2004;292(11):1326-32.
119. Reid IR, Gamble GD, Grey AB, Black DM, Ensrud KE, Browner WS, Bauer DC.  $\beta$  - blocker use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;20(4):613-8.
120. Zhao X, Wang J-x, Feng Y-f, Wu Z-x, Zhang Y, Shi L, et al. Systemic treatment with telmisartan improves femur fracture healing in mice. *PLoS One*. 2014;9(3):e92085.
121. Manrique N, Pereira CCS, Luvizuto ER, Sánchez MDPR, Okamoto T, Okamoto R, et al. Hypertension modifies OPG, RANK, and RANKL expression during the dental socket bone healing process in spontaneously hypertensive rats. *Clinical oral investigations*. 2015;19:1319-27.
122. Cohen Jr MM. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *American journal of medical genetics part A*. 2006;140(23):2646-706.
123. Luvizuto ER, Dias SMD, Queiroz TP, Okamoto T, Garcia Jr IR, Okamoto R, Dornelles RCM. Osteocalcin immunolabeling during the alveolar healing process in ovariectomized rats treated with estrogen or raloxifene. *Bone*. 2010;46(4):1021-9.
124. Hsieh Y, Devlin H, McCord F. The effect of ovariectomy on the healing tooth socket of the rat. *Archives of oral biology*. 1995;40(6):529-31.
125. Shimizu M, Furuya R, Kawawa T, Sasaki T. Bone wound healing after maxillary molar extraction in ovariectomized aged rats: quantitative backscattered electron image analysis. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2000;259(1):76-85.
126. Mulinari-Santos G, Santos JSd, Palin LP, Silva ACEd, Antoniali C, Faverani LP, Okamoto R. Losartan improves alveolar bone dynamics in normotensive rats but not in hypertensive rats. *Journal of Applied Oral Science*. 2019;27:e20180574.
127. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Smoking and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry*. 2015;43(5):487-98.

128. Nakai K, Kawato T, Morita T, Iinuma T, Kamio N, Zhao N, Maeno M. Angiotensin II induces the production of MMP-3 and MMP-13 through the MAPK signaling pathways via the AT1 receptor in osteoblasts. *Biochimie*. 2013;95(4):922-33.
129. Gealh WC, Pereira CCS, Luvizuto ER, Garcia-Junior IR, Antoniali C, Okamoto R. Healing process of autogenous bone graft in spontaneously hypertensive rats treated with losartan: an immunohistochemical and histomorphometric study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(12):2569-81.
130. Whitney JD. The influence of tissue oxygen and perfusion on wound healing. *AACN Advanced Critical Care*. 1990;1(3):578-84.
131. Hamadé L, El-Disoki S, Chrcanovic BR. Hypertension and Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2024;13(2):499.
132. Wu X, Al - Abedalla K, Eimar H, Arekunnath Madathil S, Abi - Nader S, Daniel NG, et al. Antihypertensive medications and the survival rate of osseointegrated dental implants: a cohort study. *Clinical implant dentistry and related research*. 2016;18(6):1171-82.
133. Maradit Kremers H, Lewallen EA, van Wijnen AJ, Lewallen DG. Clinical factors, disease parameters, and molecular therapies affecting osseointegration of orthopedic implants. *Current molecular biology reports*. 2016;2:123-32.
134. Neves J, de Araújo Nobre M, Oliveira P, Martins dos Santos J, Malo P. Risk factors for implant failure and peri - implant pathology in systemic compromised patients. *Journal of Prosthodontics*. 2018;27(5):409-15.
135. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2005;20(4).

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>		<b>Uyruğu</b>	
<b>Soyadı</b>		<b>Tel no</b>	
<b>Doğum tarihi</b>		<b>e-posta</b>	

### Eğitim Bilgileri

<b>Mezun olduğu kurum</b>		<b>Mezuniyet yılı</b>
<b>Lise</b>		
<b>Lisans/Yüksek Lisans</b>		

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (yıl-yıl)</b>

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Sınav türü</b>	<b>Puanı</b>

### Proje Deneyimi

<b>Proje Adı</b>	<b>Destekleyen kurum</b>	<b>Süre (Yıl-Yıl)</b>

**Burslar-Ödüller:**

**Bildiriler – Sözlü Sunum:**

**Bildiriler – Poster Sunumu:**

