



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**HİPERTANSİYON VE DİYABET HASTALIĞI OLAN 50 YAŞ VE ÜZERİ
BİREYLERDE ATROFİK MANDİBULAYA UYGULANAN DENTAL İMPLANT
STABİLİTESİNİN REZONANS FREKANS ANALİZİ İLE İNCELENMESİ**

ARŞ. GÖR. DT. MİZGİN ÇAPLIK

DANIŞMAN

DOÇ. DR. UTKU NEZİH YILMAZ

AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

2025-DİYARBAKIR

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

HİPERTANSİYON VE DİYABET HASTALIĞI OLAN 50 YAŞ VE ÜZERİ
BİREYLERDE ATROFİK MANDİBULAYA UYGULANAN DENTAL İMPLANT
STABİLİTESİNİN REZONANS FREKANS ANALİZİ İLE İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DT. MİZGİN ÇAPLIK

DANIŞMAN

DOÇ. DR. UTKU NEZİH YILMAZ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

2025-DİYARBAKIR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, her konuda anlayışını ve desteğini esirgemeyen, aldığım kararlarda beni hoşgörü ve sabrıyla olumlu yönde etkileyen ve ufkumu açan değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Utku Nezh YILMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerini ve bilgilerini her zaman benimle paylaşan Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma ve beni destekleyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca sevgilerini, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Azize ÇAPLIK ve babam Vahit ÇAPLIK'a arkamda desteklerini her zaman hissettiğim kardeşlerime,

Her zaman sevgisi, desteği ve anlayışı ile yanımda olan sevgili eşim İrfan BULŞU'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım....

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1.KEMİK	6
2.1.1.Kemik Yapısı	6
2.1.2. Kemik Dokusu Hücreleri	6
2.1.2.1 Osteoprogenitör Hücreler	7
2.1.2.2 Osteoblast Hücreler	7
2.1.2.3 Osteosit Hücreler.....	8
2.1.2.4 Osteoklast Hücreler	8
2.1.3. Kemik matriksi.....	8
2.1.4. Kemik Zarları.....	9
2.1.5.1. Primer Kemik.....	10
2.1.5.2. Sekonder Kemik.....	10
2.1.5.2.1. Spongiyöz kemik	10
2.1.5.2.2. Kortikal kemik	10
2.1.6. Kemikleşme (Osteogenez, Ossifikasyon).....	11
2.1.6.1. İntramembranöz Kemikleşme	11
2.1.6.2. Endokondral kemikleşme.....	12
2.1.7. Kemiğin Yeniden Remodelasyonu.....	13
2.1.8 Çene Kemikleri.....	14
2.1.8.1 Maksilla.....	14
2.1.8.2. Mandibula.....	14
2.1.9. Kemiğin Sınıflandırılması	14
2.2. Hipertansiyon.....	16
2.2.1. Hipertansiyonun Sınıflandırılması	17
2.2.1.1. Etiyolojisine Göre Sınıflandırma	17

2.2.1.2. Kan Basıncı Düzeyine Göre Sınıflandırma.....	17
2.2.2. Etyopatogenez	19
2.2.3. Epidemiyoloji.....	19
2.2.4. Hipertansiyon Tanısı	20
2.2.4.1. Kan Basıncı Ölçümleri	20
2.2.4.2. Anamnez	20
2.2.4.3. Fizik Muayene	21
2.2.4.4. Laboratuvar Tetkikleri	21
2.2.5 Hipertansiyon Tedavisi.....	21
2.2.5.1. Non-farmakolojik Tedavi.....	21
2.2.5.2. Farmakolojik Tedavi	22
2.2.6. Antihipertansif İlaçların Sınıflandırılması	22
2.2.6.1. Diüretikler:	23
2.2.6.2. ACE inhibitörleri	23
2.2.6.3. Anjiotensin Reseptör Blokörleri	24
2.2.6.4. Kalsiyum Kanal Blokörleri	24
2.2.6.5. Beta Blokörler	25
2.3. Diabetes Mellitus.....	25
2.3.1. Diabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi	25
2.3.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	26
2.3.3. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması	27
2.3.3.1 Tip 1 Diabetes Mellitus	27
2.3.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	27
2.3.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	28
2.3.3.4 Diğer Nedenlerden Kaynaklanan Spesifik Diyabet Türleri.....	29
2.3.4 Diabetes Mellitus Tedavisi	29
2.3.4.1. Fiziksel Aktivite.....	29
2.3.4.2. Beslenme	29
2.3.4.3. Farmakolojik Tedavi	30
2.3.4.3.1. İnsülin Sekresyonu ve Düzeyini Arttıran Oral Antidiyabetikler	30
2.3.4.3.1.1. Sülfonilüreler	30
2.3.4.3.1.2. Meglitidinler	30
2.3.4.3.2. İnsülin Rezistansını Azaltan ve İnsülin Etkilerini Arttıran Antidiyabetikler	31
2.3.4.3.2.1. Metforminler (Biguanidler)	31

2.3.4.3.2.2. Thiazonlidinedionlar	32
2.3.4.3.3. İnkretinler	32
2.3.4.3.3.1. Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Agonistleri	32
2.3.4.3.3.2. Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörleri	33
2.3.4.3.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri	33
2.3.4.3.5. Amilin Analogları.....	33
2.3.4.3.6. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri.....	34
2.3.4.3.2 İnsülin Tedavisi	34
2.3.5. Diyabetin Komplikasyonları	35
2.3.5.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları	35
2.3.5.1.1. Diyabetik Ketoasidoz	35
2.3.5.1.2. Hipoglisemi	36
2.3.5.1.3. Hiperosmolar Nonketotik Durum (HHS)	36
2.3.5.1.4. Laktik Asidoz	36
2.3.5.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	36
2.3.5.2.1. Diyabetik Retinopati	36
2.3.5.2.2. Diyabetik Nefropati	37
2.3.5.2.3. Diyabetik Nöropati.....	37
2.3.5.2.4. Makrovasküler Komplikasyonlar	38
2.4 Dental İmplantlar	38
2.4.1 Dental İmplantların Tanımı.....	38
2.4.2 Dental İmplantların Tarihçesi	38
2.4.3 Osseointegrasyon Tanımı	39
2.4.4 Osseointegrasyon Aşamaları.....	40
2.4.4.1. Hemostaz Fazı	40
2.4.4.2. İnflamatuar Faz.....	41
2.4.4.3. Proliferatif Faz	41
2.4.4.4. Remodelasyon Fazı	42
2.4.5 Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Lokal Faktörler	42
2.4.6 Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Sistemik Faktörler.....	43
2.4.7 Primer Stabilizasyon.....	44
2.4.8 Sekonder Stabilizasyon.....	45
2.4.9. Osseointegrasyonu Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler	45
2.4.9.1 İnvaziv Yöntemler	46
2.4.9.1.1. Histolojik/Histomorfolojik Analiz	46

2.4.9.1.2. Gerilim Testi.....	47
2.4.9.1.3. İtme/Çekme Testi	47
2.4.9.1.4. Çıkarma Torku Testi	47
2.4.9.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler	47
2.4.9.2.1. Cerrahin Algısı	48
2.4.9.2.2. Radyografik Görüntüleme Teknikleri	48
2.4.9.2.3 Yerleştirme Torku	48
2.4.9.2.4. Ters Tork Testi.....	49
2.4.9.2.5. Perküsyon Testi.....	50
2.4.9.2.6. Periotest	50
2.4.9.2.7. Rezonans Frekans Analizi (RFA)	51
3.1. Hasta Seçimi ve Grupların Oluşturulması.....	55
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri:	55
3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:	56
3.2. Cerrahi Protokol.....	56
3.2.1. İmplant Yuvalarının Hazırlanması	57
3.2.2 İmplantların Yerleştirilmesi	57
3.2.3 Rezonans Frekans Analizi Ölçümleri.....	57
3.2.4. Postoperatif İşlemler	59
3.2.5. İstatistiksel Analiz	60
5.TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
7.KAYNAKÇA	75
8. ÖZGEÇMİŞ.....	102
9. ORJİNALLİK RAPORU	103

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. JNC VIII kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması.....	18
Tablo 2.2. ESH/ESC kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması.....	18
Tablo 2.3. ACC/AHA kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması.....	19
Tablo 2.4. Diyabetes Mellitus tanı kriterleri.....	26
Tablo 2.5. İnsülin sekretagogları.....	30
Tablo 2.6. İnsülin rezistansını azaltan ve etkilerini artıran antidiyabetikler.....	31
Tablo 2.7. İncretinler.....	32
Tablo 2.8. Diğer oral antidiyabetikler.....	33
Tablo 2.9. İnsülinler.....	34
Tablo 4.1. Olguların genel özellikleri.....	61
Tablo 4.2. Olguların başlangıç ve 12. Hafta ISQ ortalamalarının grup içi ve gruplar arasında karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.3. Her bir grupta yaş ve cinsiyet ile ISQ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kemik hücreleri	7
Şekil 2.2. Lekholm ve Zarb’a göre kalan kemik klasifikasyonu.....	15
Şekil 2.3. Misch’e göre kemik sınıflandırılması.....	15
Şekil 2.4. İmplant uygulama sonrası zamanla değişen stabilite	45
Şekil 2.5. Dental implant osseointegrasyonu için stabilite analizleri.....	46
Şekil 4.1. Olguların gruplarda ISQ ortalamalarının grafiği.....	63
Şekil 4.2. Olguların kullandıkları ilaçların çubuk grafiği.....	63



RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Ters Tork Testi	50
Resim 2.2. Periotest Cihazı.....	51
Resim 2.3. Osstell™ Dönüştürücüsünün Kullanımı.....	52
Resim 2.4. Smartpeg™'nin Klinik Kullanımı	53
Resim 3.1. Flep Dizaynı	57
Resim 3.2. Ostell Cihazı ve Smartpeg	58
Resim 3.3. RFA ile Değerlendirme	59
Resim 3.4. İyileşme Başlığı Takılıp, Flebin Sütüre Edilmesi.....	59



SEMBOLLER VE KISALTMALAR

HT	Hipertansiyon
DM	Diyabetes Mellitus
HT&DM	Hipertansiyon ve Diyabet
RFA	Rezonans Frekans Analizi
ISQ	Implant Stability Quotient
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
ECM	Ekstrasellüler Matriks
SKB	Sistolik Kan Basıncı
DSB	Diastolik Kan Basıncı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
JNC	Amerikan Ulusal Birleşik Komitesi
ESH-ESC	Avrupa Hipertansiyon Derneği ile Avrupa Kardiyoloji Derneği
ACC/AHA	American College of Cardiology and American Heart Association
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
VMA	Vanilmandelik Asit
Ang II	Angiotensin II
Ang I	Angiotensin I
NO	Nitrik Oksit
Imd	İmidazolin-2
PRA	Plazma Renin Aktivitesi
PKC	Protein Kinase C

AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
APG	Açlık Plazma Glukozu
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
ICA	Adacık Hücre Antikoru
IAA	İnsülin Otoantikorları
GDM	Gestasyonel diyabet
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
GIP	Glukoza Bağımlı İnsülinotropik Polipeptit
DPP-4	Dipeptidil Peptidaz-4
PPG	Postprandiyal Glukoz
SGLT-2	Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2
NAFLD	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
HHS	Hiperosmolar Nonketotik Durum
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
GFR	Glomerüler Filtrasyon
ARB	Angiotensin Reseptör Blokörleri
TGF-β	Trombositler Transform Edivi Büyüme Faktörü-Beta
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
IL-8	İnterlökin-8
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü

KHz	Kilohertz
Ncm	Newton santimetre
LD	Loop Diüretik
TZ	Tiyazid



ÖZET

HİPERTANSİYON VE DİYABET HASTALIĞI OLAN 50 YAŞ VE ÜZERİ BİREYLERDE ATROFİK MANDİBULAYA UYGULANAN DENTAL İMPLANT STABİLİTESİNİN REZONANS FREKANS ANALİZİ İLE İNCELENMESİ

Tıbbi ve teknolojik gelişmelerin etkisiyle dünya genelinde yaşam süresi önemli ölçüde uzamıştır. Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşam süresinin artması yaşlı nüfus oranında belirgin bir yükselişe neden olmuştur. Bununla birlikte daha uzun bir yaşam insanlarda hipertansiyon, diyabet, kalp hastalıkları ve osteoporoz gibi kronik sistemik hastalıkların görülme sıklığını artırmıştır. Çalışmamızda hipertansiyon ve diyabet gibi sistemik hastalıkların ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların dental implant stabilitesi ve osseointegrasyon üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya Dicle Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisine dental implant uygulaması için başvuran alt çene total dişsiz, 50 yaş ve üzeri hipertansiyon ve diyabet dışında herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan toplam 120 hasta dahil edilmiştir. Hastalar hipertansiyon (HT), diyabet (DM), hipertansiyon&diyabet (HT&DM) ve sağlıklı bireylerden oluşan dört gruba ayrılmıştır. Her grupta 30 adet hasta bulunmaktadır. Her hastaya alt çene anterior bölgeye 2 adet implant uygulanmış olup rezonans frekans analizi (RFA) yöntemiyle elde edilen implant stabilite değerleri (ISQ) yerleştirme sırasında ve 12. haftada ölçülmüştür.

Başlangıç ISQ değerlerinin ortalamaları hipertansiyon grubunda 76.15, diyabet grubunda 75.74, hipertansiyon&diyabet grubunda 75.34 ve kontrol grubunda 77.26 olarak bulunmuştur. 12. hafta ISQ değerleri ortalamaları ise sırasıyla 76.92, 76.42, 76.13 ve 78.16 olarak gözlenmiştir. Sonuçlar tüm gruplarda 12. hafta ISQ değerlerinde başlangıç ISQ değerlerine göre anlamlı artış olduğunu göstermiştir ($p < 0,001$). Bununla birlikte başlangıç ISQ değerleri kontrol grubunda en yüksek bulunmuştur. HT ve DM kombinasyonu olan grupta ise en düşük seviyede kaydedilmiştir. 12. hafta ölçümleri antihipertansif ilaçların ve glisemik kontrolün osseointegrasyon sürecine olumlu katkı sağladığını ortaya koymuştur. Bu çalışma hipertansiyon ve diyabetin ayrıca bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların dental implant stabilitesi üzerindeki etkilerini anlamak için önemli bilgiler sunmuş ve medikal kontrolün implant başarısını artırabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Dental implant, hipertansiyon, diyabet, osseointegrasyon.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF DENTAL IMPLANT STABILITY IN ATROPHIC MANDIBLE IN INDIVIDUALS AGED 50 AND OVER WITH HYPERTENSION AND DIABETES USING RESONANCE FREQUENCY ANALYSIS

Advancements in medical and technological fields have significantly increased life expectancy worldwide. Particularly in developed countries the rise in life expectancy has led to a marked increase in the proportion of elderly populations. However longer lifespans have also contributed to a higher prevalence of chronic systemic diseases such as hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, and osteoporosis. In our study, the effects of systemic diseases such as hypertension and diabetes and the drugs used in the treatment of these diseases on dental implant stability and osseointegration were evaluated. The study included a total of 120 edentulous mandible patients aged 50 years and older, who applied to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at Dicle University for dental implant placement and had no systemic diseases other than hypertension and diabetes. The participants were divided into four groups: hypertension (HT), diabetes (DM), combined hypertension and diabetes (HT&DM), and healthy individuals. Each group consisted of 30 patients. Two implants were placed in the anterior mandible region of each patient and implant stability indices (ISQ) were measured using resonance frequency analysis (RFA) at the time of placement and after 12 weeks.

The mean baseline ISQ values were found to be 76.15 in the hypertension group, 75.74 in the diabetes group, 75.34 in the combined HT&DM group and 77.26 in the control group. At 12 weeks the ISQ values increased to 76.92, 76.42, 76.13, and 78.16, respectively. The results demonstrated a statistically significant increase in ISQ values in all groups at 12 weeks compared to baseline ($p < 0.001$). However the baseline ISQ values were highest in the control group and lowest in the combined HT&DM group. The 12-week measurements revealed that antihypertensive medications and glycemic control contributed positively to the osseointegration process. This study provided important information to understand the effects of hypertension and diabetes, as well as the medications used to treat these diseases, on dental implant stability and showed that medical control can improve implant success.

Keywords: Dental implant, hypertension, diabetes

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Total veya parsiyel dişsizlik durumunda kaybedilen dişlerin kemik içi implantlarla rehabilitasyonu son 20 yılda standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Yapılan deneysel araştırmalar titanyum implantların “osseointegrasyon” ya da “fonksiyonel ankiloz” olarak adlandırılan bir süreç aracılığıyla doğrudan kemik-implant temasıyla başarılı bir şekilde iyileştiğini ortaya koymuştur (1,2).

Dental implant uygulamalarının başarısında osseointegrasyonun sağlanması ve sürdürülebilmesi kritik bir öneme sahiptir. Osseointegrasyonun düzeyini ve kalitesini değerlendirmek araştırmacıların sürekli ilgi alanında olmuştur ve bu amaçla pek çok teknik geliştirilmiştir. İmplantın yerleştirilmesi sırasında elde edilen ilk stabilite ile zamanla gerçekleşen osseointegrasyon hem invaziv olmayan yöntemlerle (perküsyon, radyografi, yerleştirme torku ölçümü, Periotest, Dental Fine Tester, Implatest, rezonans frekans analizi) hem de invaziv yöntemlerle (çıkarma torku, histolojik ve histomorfometrik analizler) değerlendirilebilmektedir. Bu teknikler osseointegrasyon sürecinin izlenmesine ve klinik başarıyı artırmaya yönelik önemli veriler sağlamaktadır (3).

Son yıllarda araştırmacılar kemik ile implant arasındaki osseointegrasyon ve stabiliteyi değerlendirmek için rezonans frekans analizi (RFA) yöntemini kullanmaya başlamışlardır. Yapılan çeşitli çalışmalar bu yöntemin yalnızca primer stabilitenin değerlendirilmesinde anlamlı bir klinik gösterge olmakla kalmayıp aynı zamanda sekonder stabiliteyi değerlendirmede de kritik bir parametre olabileceğini ortaya koymuştur (4).

Osseointegrasyonun sağlanması ve sürdürülebilmesi için endikasyonların ve kontrendikasyonların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavi planlamasında uygun hasta seçimi kritik bir öneme sahiptir. Kontrendikasyonlar lokal ve sistemik olarak iki gruba ayrılmaktadır. Sistemik hastalıklar implant tedavisinin hem planlamasında hem de uygulanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle kemik metabolizması ile yara iyileşmesini etkileyen bazı sistemik hastalıklar implant tedavisinin başarısını doğrudan etkileyebilir. Bunun yanı sıra ilaç tedavisi veya diğer yöntemlerle yönetilen sistemik durumlar da implantların kendisi ve çevresindeki dokular üzerinde etkili olabilmektedir (1,2).

Hipertansiyon (HT) genellikle yüksek kan basıncıyla belirlenen sistemik bir hastalıktır ve günümüzde yaygın bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kontrol altına alınmayan hipertansiyon ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Tedavi edilmeyen hipertansiyon periferik

arter hastalığı, kalp yetmezliği, aort diseksiyonu, hemorajik inme, trombotik inme, koroner kalp hastalığı ve böbrek yetmezliği gibi durumlarla birlikte mortalite oranını artırmaktadır (5). Birçok hipertansif hasta uzun süreli veya bazen yaşam boyu antihipertansif ilaç kullanmak zorundadır ancak bu ilaçların uzun süreli kullanımı çeşitli yan etkilerin yanı sıra kemiklerde osteopeni ve osteoporoz gibi sorunlara da yol açabilir (6).

Diabetes Mellitus pankreasın beta hücrelerinden üretilen insülin hormonunun üretiminde ya da dokularda insülinin kullanımında yaşanan bozulmalar sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında meydana gelen bozulmalarla karakterize edilen sistemik bir hastalıktır (7). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yayınlanan son verilere göre 2017 yılında dünyada 425 milyon kişi diyabet hastası olarak kaydedilmiştir ve bu sayının 2045 yılına kadar 629 milyona ulaşması beklenmektedir. Ayrıca Türkiye'de diyabetin görülme sıklığı %12,8 olarak rapor edilirken diyabetli birey sayısının yaklaşık 6,7 milyon olduğu ifade edilmektedir (8).

Diyabetli bireylerde kronik hiperglisemi inflamatuvar etkiler yaratarak kemik rezorpsiyonunu tetikler. Kemik yıkımının artışı osteoklast hücre sayısının artışından ziyade hipergliseminin neden olduğu osteoblast aktivitelerinin azalması ve kalsiyum-fosfat metabolizmasını düzenleyen paratiroid hormonun yanıtındaki değişimle ilişkilidir. Bunun yanı sıra hiperglisemi kemik matrisi üzerinde olumsuz etkiler yaratarak ekstraselüler matriksin büyümesini ve birikimini engeller. Osteoid üretimi ve kemik oluşumunun azalması kemik iyileşmesi ve üretimini olumsuz yönde etkiler. Osseointegrasyon için kemik iyileşmesi gerektiğinden diyabetin implant tedavisinin başarısını etkilediği düşünülmüş ve bu konuda pek çok hayvan araştırması ve vaka raporu literatürde yer almıştır (9). Giglio ve ark. yaptığı araştırmada tibialara yerleştirilen implantların iyileşme süreçlerini histolojik olarak incelemiştir. Araştırma sonucunda implant yerleştirilmesinin ardından 14 gün geçtikten sonra diyabetik grupta implantlar çevresinde düzensiz bir örgü kemik yapısının gözlemlendiği buna karşın kontrol grubunda daha fazla miktarda lamellar ve kompakt kemik dokusu bulunduğu bildirilmiştir. 30. günde kontrol grubunda yine lamellar kemik miktarının daha yüksek olduğu tespit edilmiş; bu durum diyabetin implant çevresindeki kemik iyileşmesini olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir (9).

Çalışmamızda hastalar kontrol grubu (sistemik olarak sağlıklı), hipertansiyon grubu, diyabet grubu ve hipertansiyon&diyabet grubu olmak üzere 4'e ayrılmıştır. Her grupta 30 olmak üzere 120 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara mandibula anterior bölgeye 2 adet implant uygulanmış olup, implant stabilitesini değerlendirmek için RFA yöntemi kullanılmıştır. Bu

yöntem implantın kemik içindeki stabilitesini ölçen invaziv olmayan bir tekniktir. RFA implantın üzerine yerleştirilen bir transdüser aracılığıyla implantın stabilite değerlerini ölçer ve bu değerler ISQ değeri olarak kaydedilir. Çalışmamızda elde edilen veriler herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan hastalara uygulanan implantlar ile hipertansiyon ve diyabeti olan hastalara uygulanan implantların ilk uygulama ve kısa vadedeki (3 ay) stabiliteleri rezonans frekans analiz yöntemiyle karşılaştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.KEMİK

2.1.1.Kemik Yapısı

Kemikler; kemik iliği, kemik doku ve bu yapıları sarmalayan bir bağ doku olarak bilinen periosteumdan meydana gelen büyük ölçüde damar ve sinirlerle donatılmış bir yapıdır. Kemik dokusu vücuda destek olan ve hareket edilmesini sağlayan iskelet sisteminin önemli bir elemanı olmakla birlikte kan hücrelerinin oluşumundan sorumlu olan kemik iliği için de hem üretim hem de koruma bölgesidir (10).

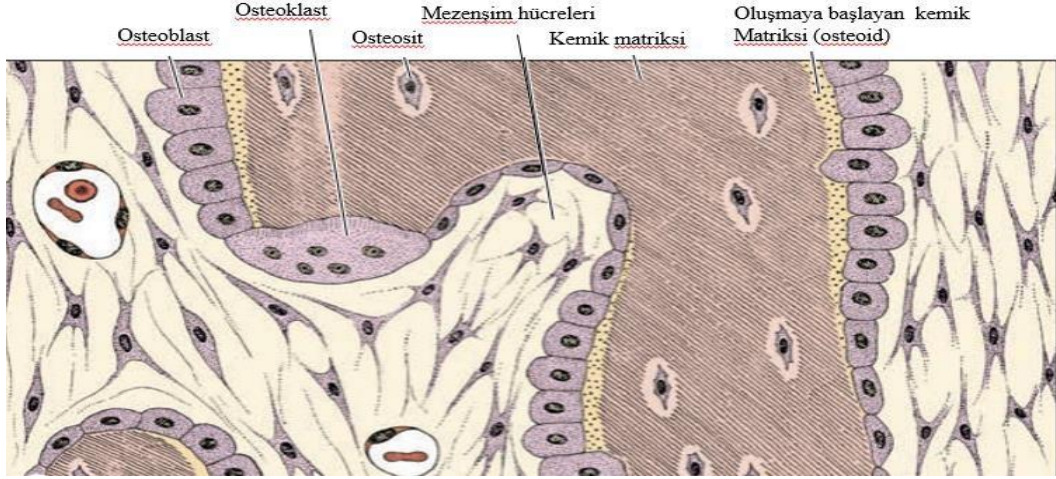
Kemik organizmada kalsifiye olabilen hücre dışı materyal ve hücrelerden oluşmuş sert dokularından biridir. Kemik dokusunun %60'ı inorganik, %30'u organik bileşenlerden ve %10'u sudan oluşmaktadır (11).

Kemik dokusunun organik kısmını hücre dışı matriksi (ECM) ve Tip I kollajen oluştururken, inorganik kısmını büyük oranda kalsiyum fosfat tuzları oluşturmaktadır (12).

Kemik boşluğu kemik iliği, hücreler ve hücre uzantıları içeren tüneller, arterioller ve venüller, lenfatik damarlar ve sinirler içerir. Ayrıca kemik boşluğunda hematopoetik kök hücreler ve mezenşimal kök hücreler gelişmektedir. Hematopoetik kök hücreler kemik iliğinden gelişir, olgun hale gelene kadar beklenir, sonra vasküler sisteme salınır. Mezenşimal kök hücreler ise kemik boşluğunda bulunur; osteoprogenitör, kondrosit, osteoblast, endotelyal hücreler, fibroblast, adiposit ve miyositlere farklılaşabilir (13).

2.1.2. Kemik Dokusu Hücreleri

Kemik dokusu hücreleri toplam kemik hacminin yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur (14). Kemik dokusu hücreleri: osteoprogenitör hücreler, osteoblast, osteosit, osteoklastlardır.



Şekil 2.1. Kemik hücreleri (15)

2.1.2.1 Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler kemik dokusunun oluşumunda önemli bir role sahip olan mezenkimal kök hücrelerdir. Bu hücreler mitoz bölünme ile farklılaşarak osteoblastlara dönüşebilme özelliğine sahip öncü hücrelerdir (16).

Osteoblastlara farklılaşarak kemik dokusu üretirler. Osteoprogenitör hücreler kemik oluşumu ve onarım süreçlerinde kritik bir rol oynar. Yeni kemik dokusunun oluşumunda ve mevcut kemik dokusunun yeniden şekillenmesinde görev alırlar. Periosteum, endosteum ve havers kanallarında bulunurlar (17).

2.1.2.2 Osteoblast Hücreler

Bu hücreler osteoprogenitör hücrelerin farklılaşması yoluyla oluşurlar (18). Osteoprogenitör hücrelerden köken alan osteoblastlar kemik dokuda matriks yapımından sorumludur. Kemik yapısında bulunan tüm hücrelerin %4-6' sını oluştururlar. Osteoblastlar ayrıca osteoid dokuyu oluşturan tip 1 kollajenin ve matriks proteinlerinin üretiminden sorumludur (19).

Kemik yapımı arttıkça osteoblastlar ürettikleri matriks içine gömülüp osteosit adını alırlar. Osteoblastlar ayrıca matriks yapımı ve kalsifikasyonla ilgili olan alkalen fosfataz enzimi içerirler (20).

2.1.2.3 Osteosit Hücreler

Osteositler kemik dokusunun en yaygın hücre tiplerinden biridir ve kemik hücrelerinin yaklaşık %90-95'ini oluşturur. Osteoblastlar kemik matriksini sentezleyip mineralize ettikten sonra bu matriks içinde lakünler adı verilen boşluklarda hapsolurlar. Zamanla osteoblastlar organellerini kaybeder ve osteosit haline gelirler. Yaşam süreleri yaklaşık 25 yıl olarak bilinmektedir (21).

Osteositler kemik matriksi içerisinde sahip oldukları ağ şeklinde uzantılar sayesinde birbirleri ve diğer kemik hücreleri ile etkileşime girer. Bu sayede kemik remodellinginde görev aldıkları düşünülmektedir (22). Kan ve kemik doku arasında Ca^{++} ve P düzeylerinin kontrolünde önemli rol oynarlar (23).

2.1.2.4 Osteoklast Hücreler

Osteoklastlar kemik rezorbsiyonunda sorumlu ana hücrelerdir. Kemik dokusunu yıkıma uğratan bu hücreler kan yoluyla gelen monositlerin füzyonu ile oluşmaktadır. Osteoklastlar, monosit ve makrofajların öncü hücreleri olan “Granülosit Makrofaj Koloni Oluşturma Birimleri” ismiyle bilinen kemik iliği kök hücrelerinden köken alırlar (24).

Kemik matriksinin rezorbsiyonu için asit, kollajenaz ve bazı proteolitik enzimler salgırlar (25). Böylece kemik yüzeyine oturdukları yerlerde çukurlar açarlar, bu çukurlara Howship lakünaları adı verilir.

Paratiroid hormonu osteoklastların sayısını ve faaliyetlerini dolayısıyla kemik rezorbsiyonunu artırır ve böylece kan kalsiyumunu yükseltir. Kemik yapımı sırasında osteoklastlar trabeküllerin yüzeylerinde veya kompakt kısımların iç yüzlerinde yerleşerek buraları eritirler; bu sırada bir taraftan da osteoblastlar yeni kemik dokusu yaparlar. Bu sayede kemik dokusu uzayıp genişleyebilme ve yaşlanıp yıpranan kısımlarını ortadan kaldırıp yerine yenisini yapabilme olanağına kavuşur (25).

2.1.3. Kemik matriksi

Hücreler arası dokular inorganik ve organik yapılardan oluşmaktadırlar (26). Kemik dokusu ortalama %70 oranında inorganik matriksten oluşmaktadır. Bu inorganik yapının büyük bir kısmını hidroksiapatit oluşturmaktadır. Kalsiyum ve fosfat esas olarak hidroksiapatit kristalleri formunda bulunur. Kalsiyum ve fosfata ek olarak sitrat, magnezyum, karbonat, sodyum, flor ve su içerir. Yaşın ilerlemesine bağlı olarak, mineral oranlarında değişiklik

olmaktadır. İleri yaşta kalsiyum ve karbonat oranı artarken, magnezyum, fosfor ve suyun miktarı azalmaktadır (27).

Kemik dokusunun ortalama %30'u organik matriksten oluşmaktadır. Kemiğin organik matriksini; kollajen ve kollajen lifler arasında bulunan esas madde oluşturur. Kemiğin organik matriks kısmı kemiğin biyokimyasal, yapısal ve mekanik özelliklerini ortaya çıkartır (28).

Organik matriksi oluşturan kollajen, fibröz bir doku olması nedeniyle dokuların deformasyona direnç göstermesini ve böylece dokunun şeklini korumasını sağlar. Ayrıca kollajen doku ekstrasellüler matriksin temel proteinidir. Vücuttaki toplam proteinin %30'unu, vücut ağırlığının ise %6'sını kollajen doku oluşturur. Kollajenler bulundukları dokuya göre yapısal ve fonksiyonel benzerlik gösteren değişik formlarda bulunabilirler (29).

2.1.4. Kemik Zarları

Periosteum kemiğin dış yüzeyini örten tabakadır. Fibröz tabaka ve hücresel tabaka olmak üzere iki alt tabakadan oluşur. Fibröz tabaka; fibroblast, kollajen ve elastinden oluşan dış tabakadır. Hücresel tabaka; mezenşimal kök hücreleri, osteoprogenitör, osteoblast ve fibroblast hücrelerden oluşan iç tabakadır. Her iki alt tabaka mikrovasküler damarlar içerirken, hücresel tabakada sempatik sinir de bulunur. Periosteum yüksek damar yoğunluğu nedeniyle çok sayıda endotelial perisit içerir. Bu perisitler kılcal damarların endotel hücreleriyle temas halindedir. Bu etkileşim sayesinde periosteum rejeneratif özellikler gösterir (30).

Endosteum, periosteumdan daha ince yapıdadır ve kemiğin trabeküler yapılarının yüzeylerini örten tabakadır. Hematopoetik kök hücreler, preosteoblastlar, osteoblastlar ve osteoklast hücreleri içerir. Bu nedenle kemik ve kemik iliği arasındaki etkileşimlerde rol oynar (31).

Genel olarak kansellöz kemik ve kemik iliği kortikal kemik tabakası ile örtülüdür. Kortikal kemik ise dışarıdan fibrotik yapıda olan periosteum ile örtülüdür. Periosteum Sharpey lifleri adı verilen bağlantılarla kemiğe bağlanır. Kortikal ve trabeküler kemiğin iç yüzeyi ise endosteum ile örtülüdür (32).

2.1.5. Kemik Dokusu Tipleri:

Kollajen liflerin doku içerisindeki durumuna göre kemik dokusu ikiye ayrılır.

2.1.5.1. Primer Kemik

Embriyonik gelişim sürecinde meydana gelen olgunlaşmamış kemik dokusu, hücre yoğunluğu açısından zengin özellikler taşımaktadır ve primer kemik olarak adlandırılmaktadır. Hücrelerin sentezlediği kollajen fibriller dokuda üç boyutlu ağlar oluşturacak şekilde her yöne yayılmaktadır. Primer kemik zamanla lameller kemik yapısına dönüşme sürecine girmektedir. Ancak primer kemik dokusu erişkin kemik dokusunun sahip olduğu mekanik özellikleri taşımamaktadır (33).

2.1.5.2. Sekonder Kemik

Erişkinlerde en sık görülen kemik dokusu, düzenli dağılan kollajen fibrilleri ve ince lameller yapısıyla karakterize edilen sekonder kemik dokusudur. Bu yapı primer kemiğin yerini alarak daha düzenli bir lameller matriks oluşturur. Sekonder kemik dokusu spongioz (süngerimsi) ve kompakt (kortikal) kemik olmak üzere iki ayrı gruba ayrılmaktadır (34).

2.1.5.2.1. Spongiyöz kemik

Spongiyöz kemik %50-90 oranında gözenekli bir yapıya sahip olup, yassı kemiklerin iç kısımlarında ve uzun ile kısa kemiklerin epifiz ve metafizi arasında yer alır. Etrafı ince bir tabaka sert kemikle sarılıdır. Spongiyöz kemik sıklıkla homojen olmayan düzensiz kemik trabeküllerinden oluşmakta olup bu trabeküllerde yer alan kemik lamelleri birbirine paralel seyir göstermektedir (35).

Makroskobik görüntüsü süngere benzemesinden dolayı süngerimsi kemik olarakta bilinmektedir. Trabeküllerin arasındaki boşlukları kemik iliği doldurmaktadır. Spongiyöz kemik içerisinde Havers ve Volkman kanalları bulunmamaktadır. Bu kemik dokunun beslenmesi kemik iliğindeki damarlardan sağlanmaktadır (35).

2.1.5.2.2. Kortikal kemik

İskelet sisteminde bulunan tüm kemiklerin dış yüzeyleri kompakt kemikten oluşmaktadır. Kısa kemiklerin merkezinde yer alan spongiyöz kemik dıştan kompakt kemikle çevrelenmiştir. Kortikal kemik daima sekonder kemik yapısındadır (16).

Özellikle uzun kemiklerin dış yüzeyinde, aynı zamanda yassı kemiklerin iç ve dış yüzeylerinde bulunur. Kortikal kemik sert, yoğun ve daha düzenli yapıda olup kemiklerin dayanıklılığını artırmaktadır (36).

Kompakt kemik silindirik bir yapıda organize olmuş osteon ya da Havers sistemi olarak bilinen bir kanallar ağı içerir. Her bir Havers kanalı; kan damarları, sinirler ve lenfatik yapıları barındırır. Merkezi Havers kanalının çevresinde halka şeklinde sıralanmış lameller, kemik hücreleri ve matriks bulunur. Bu lamellerin içinde osteositlerin yer aldığı lakuna adı verilen küçük boşluklar mevcuttur (37).

Lakunalar kanaliküller aracılığıyla komşu lakunalarla bağlantı sağlar. Havers kanalları, diğer Havers kanallarına, periosteuma ve kemik iliğine "Volkman kanalları" yoluyla bağlanır. Volkman kanalları ise Havers kanallarına dik açıyla yerleşmiştir (38).

2.1.6. Kemikleşme (Osteogenez, Ossifikasyon)

Kemik dokusu kemik yapımında rol oynayan osteoblastlar ile kemik yıkımını gerçekleştiren osteoklast hücrelerini içerir. Osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerden köken alır ve hücre dışı matriksin sentezini sağlar. Bu matriks kalsifiye olmaya başladığında osteoblastlar matriks içinde kalarak osteositlere dönüşür. Hematopoetik kök hücrelerden köken alan osteoklastlar ise hücre dışı matriksin yıkımında görev alır (39). Kondrositler mezenşimal kök hücrelerden gelişir ve kıkırdak dokunun ekstraselüler matriks üretiminden sorumludur (40).

Vücutta kemik yapımı intramembranöz ve endokondral olmak üzere iki farklı yolla gerçekleşir. Her iki kemikleşme türünde de ilk oluşan kemik kollajen lifleri düzensiz ve mekanik açıdan zayıf olan, primer kemik olarak adlandırılan örgü yapısındadır. Zamanla kollajen liflerinin paralel ve daha düzenli bir yapıya gelmesiyle dayanıklı bir yapı oluşur (41). Daha sonra primer kemik yerini sekonder kemiğe bırakır. Kemik oluşumu sürecinde primer ve sekonder kemik yapımı ile kemik rezorpsiyonu eş zamanlı olarak gerçekleşir (42).

2.1.6.1. İntramembranöz Kemikleşme

İntramembranöz (mezenşimal) kemikleşme temel olarak uzun kemiklerin oluşumunda rol oynar. Bununla birlikte maksilla, mandibula ve klavikulanın kemikleşmesinde de etkili bir

süreçtir. Bu kemikleşme türünde kemik dokusu kıkırdak doku oluşmadan, doğrudan bağ dokusundan gelişir (43).

Bağ dokusunda bulunan mezenkimal hücreler osteoblastlara dönüşerek kemik matriksini sentezler. İlk aşamada kemik spikülleriyle birbirine bağlı ağısı bir primer kemik dokusu oluşur. Zamanla mineralizasyon ilerledikçe osteoblastlar osteositlere dönüşür. Kemik oluşumu sırasında mineralizasyonun gerçekleşmediği iç ve dış tabakalarda kalan mezenkimal doku ise periosteum ve endosteuma dönüşür (44).

Kemik oluşum sürecinde kalsifiye olmamış osteoid doku ve osteoblastlar lakunasız bir şekilde primer spongiyöz kemik dokusunu oluşturur. Mineralizasyon ilerledikçe osteoblastlar lakunalarda hapsolür ve birden fazla ossifikasyon merkezi meydana gelir. Bu merkezler birleşerek spongiyöz kemik dokusunu oluşturur. Ayrıca spongiyöz kemiğin bazı bölgelerindeki mezenkimal doku kırmızı kemik iliğine dönüşür. Trabeküllerin dış kısmında ise kemik kalınlaşarak Havers kanalları içeren kompakt kemik dokusu oluşur (45, 46). İntramembranöz kemikleşmeye örnek olarak dış kısmı kompakt, iç kısmı ise spongiyöz kemikten oluşan kafatasının yassı kemikleri, mandibula ve maksillanın bazı bölgeleri gösterilebilir (47).

2.1.6.2. Endokondral kemikleşme

Endokondral kemikleşme prenatal ve postnatal dönemlerde kıkırdak bir modelin kemik doku ile yer değiştirmesiyle gerçekleşir. Bu süreçte mezenkimal kök hücreler kemik oluşumunun yapılacağı bölgeye yoğunlaşarak önce bir kıkırdak model oluşturur. Sonrasında bu hücreler kondrositlere dönüşür ve kıkırdak matriksini sentezler. Bu aşamaya kondrogeniz denir. Kondrositler çoğalma yeteneklerini kaybedip hipertrofik hale gelir ve kıkırdak matriksi tarafından çevrenir. Kalsifiye kıkırdak matriksinde vasküler uyaranlarla osteoprogenitör hücreler ortaya çıkar (48). Osteoblastlara farklılaşan osteoprogenitör hücreler kemik dokusunun oluşumunu sağlar (40,49). İlk olarak oluşan kıkırdak dokusu kemikleşme sürecine öncülük eder ve ilerleyen dönemde uzun kemiklerin büyümesinde önemli rol oynayan büyüme plaklarında yer alır. İskelet sistemini oluşturan çoğu kemik, özellikle kafatasının alt kısmı ve mandibulanın bazı bölgeleri endokondral kemikleşme yoluyla meydana gelir (49, 50). İntramembranöz kemikleşme ve kemik kalınlığının artması periosteum aracılığıyla sağlanır. Epifiz bölgesindeki büyüme plakları ise endokondral kemikleşme yoluyla uzar (14, 40, 49, 51).

2.1.7. Kemiğin Yeniden Remodelasyonu

Kemik hayat boyu longitudinal ve radyal büyüme, modeling ve remodeling süreçlerine tabi olur. Kemiğin remodeling süreci yaşlanmış veya hasar görmüş kemik dokusunun osteoklastlar tarafından yıkılması ve bu alanda yeni kemik dokusunun oluşmasıyla gerçekleşir (52).

Yetişkinlerde kemik dokusu trabeküler kemik yüzeylerinde yer alan osteoklast ve osteoblast hücrelerinin sürekli etkileşimiyle yenilenir. Bu süreç lokal faktörler ve sistemik hormonlar tarafından düzenlenir. Fetal yaşamla başlayan kemik gelişimi dinamik bir şekilde hayat boyu devam eder. Kemik gelişim hızının en yüksek olduğu dönem ilk iki yıl olarak kabul edilir. Kemik remodelasyonu her zaman kemiğin dinlenme evresinde başlar ve bu evrede kemik yüzeyi koruyucu astar hücreleriyle kaplanır (52). Kemik yüzeyleri aktive olmadan önce osteosit oluşturamayan ve aktif olmayan osteoblast hücreleri ile kaplanır. Bu hücreler kemik astar hücreleri olarak adlandırılmaktadır. Düz bir yapıya sahip olan bu hücrelerin sitoplazmaları ve organelleri belirgin şekilde azalmıştır. Hücreler ile hücre dışı matriks arasında sıvı ve iyon dengesi sağlanır (41). Kemiğin yeniden şekillenmesi şu aşamalardan oluşur: Aktivasyon, rezorpsiyon, reversal ve kemik oluşumu aşaması (22, 39).

Metabolik aktiviteleri düşük olan bu hücreler uyarıldıklarında osteoblast hücrelerine dönüşürler. Kemik yenilenme sürecinin ilk aşaması kemik yüzeyinin aktivasyonu ile başlar. Bu aktivasyon fazında endosteal yüzeyde bulunan astar hücreleri (olgun osteoblastlar) geri çekilir ve ardından kollajenaz enziminin etkisiyle endosteal membranın sindirimi gerçekleşir (53).

Aktivasyonun başlangıcında dolaşımdaki bulunan tek çekirdekli monosit-makrofaj kökenli hücreler osteoklast hücrelerine dönüşmek üzere aktifleştirilir. Bu aktifleşme osteoklast ve osteoblast öncü hücreleri arasındaki moleküler etkileşim ile başlatılır. Etkileşimin sonrasında da osteoklastların diferansiyonu, migrasyonu ve çok çekirdekli osteoklastlara füzyonu gerçekleşmektedir. Aktivasyon fazının ardından rezorpsiyon aşaması gelir. Bu aşamada çok çekirdekli osteoklastlar, H^+ iyonları ve lizozomal enzimler salgılayarak mineralize kemik yüzeyinde bulunan kemik matriksinin kollajen de dahil tüm bileşenleri parçalayarak rezorpsiyon işlemini gerçekleştirir (53, 54).

Kemikte yıkım sürecini, yeniden yapılanma aşaması takip eder. Osteoklastlar aracılığıyla eski veya hasarlı kemik dokusu parçalanır ve bu alanda yeni kemik yapımı için yer açılır.

Ardından osteoblastlar devreye girerek kemik matriksini yeniden inşa eder. Bu sürekli yenilenme süreci kemiğin kendi kendini tamir etme ve strese karşı adaptasyon sağlamasını mümkün kılar (55).

2.1.8 Çene Kemikleri

2.1.8.1 Maksilla

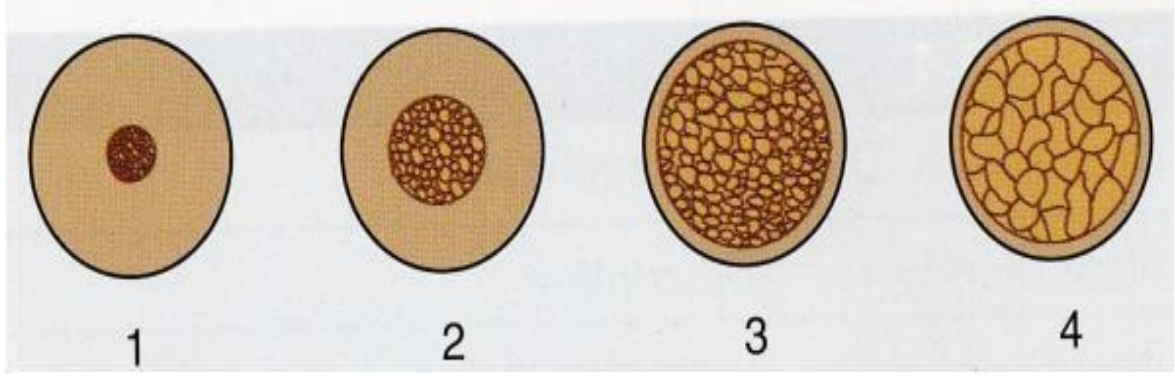
Maksilla üst çene kemiği olup iki adet kemikten meydana gelir. Yüz iskeletinin en büyük ikinci bölgesi olan bu kemik; orbita tabanını, nazal taban ve yan duvarlarını, ayrıca ağız boşluğunun tavanını oluşturur. Tamamen hareketsiz olan maksiller kemik, os sphenoidale, os nasale, os temporale, os frontale ve os palatinum ile suturalar aracılığıyla bağlantı kurmaktadır. Mandibulaya kıyasla daha süngerimsi bir yapıya sahip olan maksilla arka bölgede ise yoğun bir trabekülasyon göstermektedir (56).

2.1.8.2. Mandibula

Kafa kaidesinin alt bölgesini meydana getirir ve temporomandibular eklem üzerinden kraniyumla bağlantı kuran tek hareketli kemiktir (57). Mandibulanın bazal kısmında kortikal kemik kalınlığı diğer bölgelere göre daha yüksektir. Kanin dişlerinin bulunduğu bölgede spongiyöz kemik daha yoğunken, molar ve premolar bölgelerinde daha az trabeküllü ve yumuşak spongiyöz kemik bulunur. Yaş ilerledikçe süngerimsi kemiğin sertliği azalmaktadır. Ayrıca yaş ilerledikçe diş kaybı durumunda alveol kemikte rezorpsiyonlar meydana gelmektedir (57,58).

2.1.9. Kemiğin Sınıflandırılması

Günümüzde kemik sınıflandırması için genel kabul gören iki temel yaklaşım bulunmaktadır: Lekholm ve Zarb'ın 1985'te geliştirdiği sınıflandırma ile Misch'in 2011'de önerdiği sınıflandırma (59-60). Kemik yapısındaki farklı özellikler dikkate alınarak Lekholm ve Zarb'ın sınıflandırmasında toplam dört tip kemik tanımlanmıştır. Bu sınıflama kemiğin yoğun ve gözenekli kısımlarının dağılımını ve biçimini göz önünde bulundurarak kemik yapısını kategorize eder (59).



Şekil 2.2. Lekholm ve Zarb'a göre kemik klasifikasyonu (59).

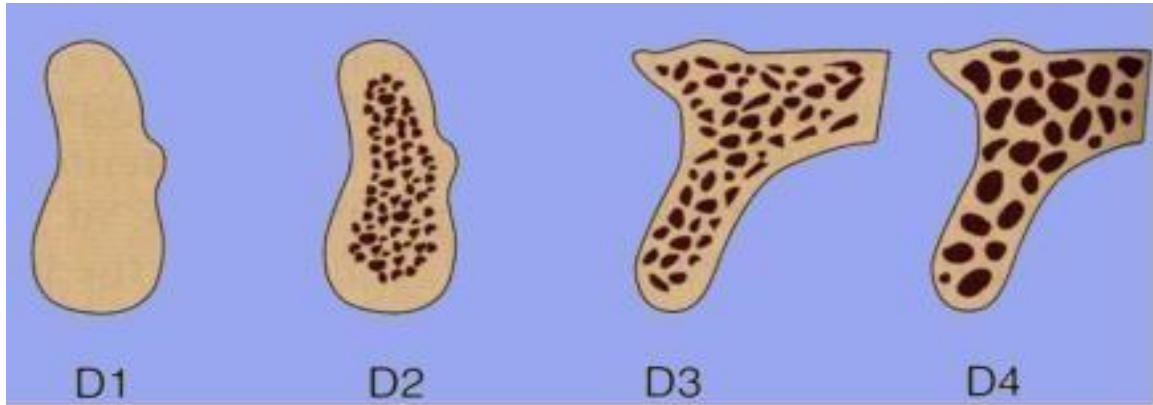
Tip I kemik: Homojen kompakt kemik tabakası

Tip II kemik: Yoğun trabeküler kemiği saran kalın kortikal kemik tabakası

Tip III kemik: Yoğun trabeküler kemiği saran ince kortikal kemik tabakası

Tip IV kemik: Düşük yoğunlukta trabeküler kemiği çevreleyen kortikal kemik olarak kalsifiye edilmiştir.

Misch'in makroskobik kortikal ve trabeküler kemik özelliklerini temel alarak geliştirdiği sınıflandırmaya göre toplamda dört farklı kemik tipi tanımlanmıştır (60).



Şekil 2.3. Misch'e göre kemiğin sınıflandırılması (60).

- D1 kemik: Yoğun kortikal yapıdan oluşur. Sert ve dayanıklı bir yapısı vardır. Çoğunlukla mandibula anterior bölgede görülür. Maksillada genelde D1 kemik görülmez.
- D2 kemik: Kret üzerinde dens ve iç kısımlarda yoğun kansellöz kemik vardır. İmplant cerrahisi için en ideal kemiktir. Mandibulanın arka bölgesinde ve maksillanın ön bölgesinde sıkça karşılaşılır.
- D3 kemik: Yeterli yoğunlukta kansellöz kemik içeren ve daha ince kortikal tabaka ile çevrili kemiktir. İmplant cerrahisi sırasında karşılaşılan dirence göre D2 kemik ile ayrımı yapılır. Maksillanın arka bölgelerinde sıkça görülür. D3 kemik stabilite açısından yeterli olsa da iyileşme süreci daha uzun olabilir.
- D4 kemik: Dış kısmında neredeyse hiç kortikal içermeyen düşük yoğunluktaki poröz kemiktir. Genellikle maksilla posterior bölgede gözlenir.

2.2. Hipertansiyon

Yüksek tansiyon normal değerlerin üzerinde kan basıncı anlamına gelir. Son kılavuzlara göre arteriyel kan basıncının yüksekliği genellikle sistolik kan basıncının 140 mm/Hg veya daha yüksek, diastolik kan basıncının ise 90 mm/Hg veya daha yüksek olması olarak tanımlanmaktadır (61). Sistolik kan basıncı (SKB) değeri genellikle 150 mmHg'ya kadar normal kabul edilmektedir (62).

Hipertansiyon genellikle dolaşım sistemindeki kan basıncı denge mekanizmalarının bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu durumun sorumlusu birden fazla sistem ve faktör olabilir. Kan basıncının düzenlenmesinde böbrekler, kalp, periferik sinir sistemi, santral sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal bez gibi vücuttaki birçok sistem etkilidir. Bu sistemlerin uyumlu çalışması kan basıncının sağlıklı bir düzeyde tutulmasını sağlar. Herhangi bir aksama bu dengeyi bozarak hipertansiyona yol açabilir (63).

Kan basıncı birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlardan bazıları ejeksiyon hızı, arter duvarının elastikiyeti, periferik damar direnci, kalbin atım hacmi, arteriyel sistemin diyastol sonundaki hacmi ve kanın viskozitesidir. Fakat esas belirleyici olan periferik damar direnci ve debidir (64).

Kontrol altında olmayan hipertansiyon kalp krizi, felç, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler hastalıkların riskini artırabilir. Bu nedenle hipertansiyonun tedavisi ve kontrolü çok önemlidir (65).

2.2.1. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

Hipertansiyon etiyolojine ve kan basıncı düzeyine göre 2 farklı şekilde sınıflandırılır.

2.2.1.1. Etiyolojisine Göre Sınıflandırma

Hipertansiyon etiyolojisine göre esansiyel (primer, birincil) ve sekonder (ikincil) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Primer hipertansiyon hipertansif hastaların büyük bir çoğunluğunu (%92-95) kapsar ve tam olarak neden kaynaklandığı hala belirlenememiştir. Bu tip hipertansiyon aynı zamanda esansiyel hipertansiyon olarak da bilinir ve etyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. Çevresel ve genetik faktörlerin bu durum üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Orta yaşlarda daha yaygın olmakla birlikte hem ilaç tedavisi hem de sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleriyle kontrol altına alınabilir (62). Esansiyel hipertansiyonda yaş, genetik faktörler, sigara içme, alkol tüketimi, serum kolesterol düzeyi, glukoz intoleransı ve obezite gibi unsurlar önemli rol oynamaktadır (66).

Sekonder hipertansiyon belirli bir nedene bağlı olarak gelişen hipertansiyon türüdür. Bu durum hipertansif hastalar arasında ortalama olarak %5-8 oranında görülmektedir. Genellikle 20 yaş altındaki bireyler ve 50 yaş üzerindeki yetişkinlerde daha sık rastlanır. Sekonder hipertansiyon çoğunlukla belirli bir etyolojik faktörden kaynaklanmaktadır (67). Sekonder hipertansiyon tedaviye dirençli bir durum olmasının yanı sıra daha önce kontrol altında olan hastalarda aniden başlayabilir (68).

Etiyolojik nedenler incelendiğinde renal parankimal hastalıklar, primer hiperaldosteronizm, renovasküler hipertansiyon, uyku apne sendromu, Cushing sendromu, hipertiroidi, hipotiroidi, feokromasitoma, akut serebrovasküler iskemi ve Guillian-Barre sendromu gibi nörolojik durumlar ile aort koarktasyonu gibi faktörler sıralanabilir (69).

2.2.1.2. Kan Basıncı Düzeyine Göre Sınıflandırma

Güncel kılavuzlara göre kan basıncı normal değerleri arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Bu sınıflamalar tekrarlanan ölçümler sonucunda elde edilen en yüksek sistolik ve diyastolik basınç değerleri temel alınarak yapılmaktadır (66).

Güncel kılavuzlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Amerikan Ulusal Birleşik Komitesi (American Joint National Committee (JNC)) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği ile Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Hypertension- European Society of Cardiology, (ESH-ESC)) tarafından yayımlanmaktadır. 2014 yılında Amerikan Joint National Committee tarafından yayınlanan JNC-VIII kılavuzundaki hipertansiyon sınıflaması Tablo 2.1.'de sunulmuştur (66).

Kategori	Sistolik(mmHg)	ve/veya	Diyastolik(mmHg)
Normal	<120	Ve	<80
Pre-hipertansiyon	120-139	Veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	Veya	90-99
Evre 2 HT	>160	Veya	>100

Tablo 2.1. JNC VIII kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

European Society of Hypertension ve European Society of Cardiology (ESH/ESC) tarafından 2018 yılında yayımlanan kılavuzda bulunan hipertansiyon sınıflaması Tablo 2.2.'de yer almaktadır (70).

Kategori	Sistolik(mmHg)	<u>ve/veya</u>	Diyastolik(mmHg)
Optimal	<120	Ve	<80
Normal	120-129	Veya	80-84
Yüksek normal	130-139	Veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	Veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	Veya	100-109
Evre 3 HT	≥180	Veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	Ve	<90

Tablo 2.2. ESH/ESC kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması.

2017 yılında American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA) tarafından yayınlanan kılavuzdaki hipertansiyon sınıflaması Tablo 2.3.'te verilmiştir (71).

Kategori	Sistolik(mmHg)	ve/veya	Diastolik(mmHg)
Normal	<120	Ve	<80
Yüksek	120-129	Ve	<80
Evre 1 HT	130-139	Veya	80-89
Evre 2 HT	≥140	Veya	≥90

Tablo 2.3. ACC/AHA kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması.

2.2.2. Etiyopatogenez

Kan basıncını etkileyen birçok faktör bulunduğu için hipertansiyonun tek bir nedeni olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu nedenle hipertansiyonun etyopatogenezi çok sayıda faktörü içerir. Hipertansiyonun gelişiminde genetik unsurlar, çevresel etmenler, sempatik sinir sistemi, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS), sodyum atılımındaki bozukluklar ve insülin direncinin yanı sıra intraselüler sodyum ve kalsiyum da önemli roller oynamaktadır (72).

2.2.3. Epidemiyoloji

Hipertansiyon hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en yaygın görülen kardiyovasküler hastalık olarak öne çıkmaktadır. Dünya genelinde bu durumdan yaklaşık bir milyar insan etkilenmektedir. Özellikle 60 yaş üstü bireyler arasında yaşlıların %60'tan fazlasının hipertansiyon hastası olduğu belirtilmektedir (73). Hipertansiyon (HT) prevalansı yaş ilerledikçe artış göstermektedir. Ayrıca fiziksel aktivite düzeyi, obezite, beslenme alışkanlıkları ve diabetes mellitus gibi birçok risk faktörünün hipertansiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. HT tedavi edilmediği takdirde çeşitli komplikasyonlara yol açabilir ve bu durum sonuç olarak ölüme sebep olabilir. Dünya genelinde ise en yaygın ölüm nedenleri arasında yer alan hastalıklardan biridir (74).

Hipertansiyon (HT) sıklığı ülkeler arasında ırk ve coğrafi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. ABD ve pek çok Avrupa ülkesindeki yetişkin nüfusun ortalama %25-30'u

hipertansiyon hastalığına sahiptir (74). 2018 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) kılavuzlarına göre hipertansiyonun genel prevalansı %30 ile %45 arasında değişmektedir (75).

Ülkemizde hipertansiyon hastası sayısının yaklaşık 15-16 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de yapılan iki büyük araştırma hipertansiyon prevalansını farklı oranlarda belirlemiştir. Türk Hipertansiyon Prevalans (Patent 2) çalışmasına göre bu oran %30,3 iken, Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında %33,7 olarak bulunmuştur (76,77).

2.2.4. Hipertansiyon Tanısı

HT tanısında tekrarlanan kan basıncı ölçümü, fizik muayene, anamnez ve laboratuvar tetkiklerinden yararlanılır (67).

2.2.4.1. Kan Basıncı Ölçümleri

Hipertansiyon (HT) tanısının kesin konulabilmesi için hastanın en az iki veya üç muayene periyodunda ve her seferinde en az iki kez kan basıncı ölçümünün yapılması gerekmektedir (74). Kan basıncı ölçüm yöntemleri çeşitli şekillerde gerçekleştirilebilir; bunlar arasında ofis veya klinik ölçümleri, evde kan basıncı ölçümü ve ambulatuvar ölçümler bulunmaktadır. Evde yapılan kan basıncı ölçümleri için sınır değerler sistolik basınç ≥ 130 mmHg ve/veya diyastolik basınç ≥ 80 mmHg olarak belirlenmiştir. Ofiste yapılan kan basıncı ölçümünde ise hipertansiyon tanısı için sınır değerler sistolik basınç ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik basınç ≥ 90 mmHg şeklindedir (67).

2.2.4.2. Anamnez

Hastanın medikal anamnezinin alınması hipertansiyon (HT) tanısı konulmadan önce son derece önemlidir. Anamnez sırasında hastaya güncel kan basıncı ölçümleri hakkında bilgi alınmalı ve daha önce hipertansiyon tanısı olup olmadığı sorulmalıdır. Eğer tanı almışsa bu tanının ne zaman ve nasıl konulduğu öğrenilmelidir. Ayrıca antihipertansif ilaç kullanımı, tedaviye uyum durumu ve takip sıklığı da sorgulanmalıdır. Bunun yanı sıra hastanın aile öyküsünde hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, kardiyovasküler hastalık, inme ve sekonder hipertansiyona sahip bireylerin varlığı da değerlendirilmelidir (78).

2.2.4.3. Fizik Muayene

Hastanın ilk ziyaretinde fizik muayene eksiksiz bir şekilde gerçekleştirilmelidir. İlk olarak hastanın kan basıncı ve nabızı ölçülmelidir. Bunun ardından vücut kütle indeksini (VKİ) belirlemek için hastanın boyu ve kilosu ölçülmelidir (78).

2.2.4.4. Laboratuvar Tetkikleri

Laboratuvar tetkiklerinin temel amacı sekonder hipertansiyon (HT) nedenlerini araştırmak ve varsa organ hasarını değerlendirmektir. Sıklıkla istenilen ilk tetkikler şunlardır: hemogram, serum kreatinin, elektrolitler, açlık kan şekeri, tam idrar tetkiki, ürik asit, glomerüler filtrasyon hızı, lipid profili ve elektrokardiyografidir (79).

2.2.5 Hipertansiyon Tedavisi

Kan basıncı kontrolü iki şekilde sağlanmaktadır. Bunlardan birincisi yaşam tarzı değişikliği (ilaç dışı tedavi) ikincisi ise ilaçla tedavidir. Tedavinin esas amacı kan basıncını düşürerek kardiyovasküler olay, mortalite ve komplikasyonları önleyebilmek önlenemiyorsa azaltmak veya hafifletmektir (80).

2.2.5.1. Non-farmakolojik Tedavi

Hipertansiyon tedavisinde non-farmakolojik yaklaşımların en belirgin örnekleri yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet modifikasyonlarıdır. Hipertansiyonun gelişiminin önlenmesi ve tedavisinde bu tür non-farmakolojik tedavi yöntemleri hayati bir öneme sahiptir. Ancak bu tedavilerin en büyük zorluğu zamanla bunlara uyumun azalmasıdır. Non-farmakolojik tedavi yöntemleri arasında diyetle tuzun azaltılması, alkol tüketiminin kısıtlanması, aşırı kilolu bireylerin ideal vücut ağırlığına ulaşmaları, düzenli aerobik egzersiz yapmaları, sigara içmenin bırakılması ve bol meyve-sebze ile doymuş yağ oranı düşük bir beslenme düzenine geçilmesi yer almaktadır (80).

Yaşam tarzı değişikliğinin (non-farmakolojik tedavi) temel amacı mevcut yüksek kan basıncı değerlerini düşürmektir. Bu değişiklikler hastaların antihipertansif ilaç kullanıyor olması durumunda bu ilaçların dozlarının azaltılmasına da yardımcı olabilir. Ayrıca yaşam tarzı değişiklikleri hipertansiyonla ilişkili diğer risk faktörlerinin kontrol altına alınmasına katkıda bulunarak genel sağlık durumunu iyileştirmeyi hedefler. Non-farmakolojik tedavinin kan basıncında sağladığı düşüşün kardiyovasküler komplikasyonları tamamen ortadan kaldırdığı ve inme riskini azalttığına dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır (81).

2.2.5.2. Farmakolojik Tedavi

Non-farmakolojik tedavi her ne kadar tüm hipertansiyon hastalarına önerilse de bazı durumlarda kan basıncını düzenlemekte yetersiz kalabilir. Bu durumda antihipertansif ilaçlara başlama gereksinimi ortaya çıkabilir. Antihipertansif tedaviye başlanırken kan basıncı $<150/90$ mm/Hg ise tek ilaçla tedavi önerilirken $\geq 150/90$ mm/Hg ise kombinasyon tedavisi düşünülmektedir (76). Beş ana grup ilacın hipertansiyon tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Bunlar; diüretikler, sempatikolitikler ya da adrenerjik sinir sistemi antagonistleri, renin-angiotensin sistemini etkileyen ilaçlar, damar düz kasında etkili ilaçlar ve yeni geliştirilmekte olan ilaçlardır.

2.2.6. Antihipertansif İlaçların Sınıflandırılması

- I. Diüretikler
- II. Adrenerjik sinir sistemi antagonistleri
 - A. Merkezi etkililer
 - B. Periferik etkililer
 - a. Adrenerjik nöron blokerleri
 - b. Ganglion blokerleri
 - C. Adrenerjik reseptör blokerleri
 - a. Alfa reseptör blokerleri
 - b. Beta reseptör blokerleri
 - c. Alfa ve Beta reseptör blokerleri (mikst etkililer)
- III. Renin-angiotensin sistemini etkileyen ilaçlar
 - a. ACE inhibitörleri
 - b. Angiotensin II tip 1 reseptör antagonistleri
- IV. Damar düz kasında etkili ilaçlar
 - a. Kalsiyum kanal blokerleri
 - b. Potasyum kanal açıcılar V.
 - c. Doğrudan damar düz kasını gevşetici ilaçlar

V. Yeni geliştirilmekte olan ilaçlar

- A. Nötral endopeptidaz peptid (NEP) inhibitörleri
- B. Endotelin 1 reseptör antagonistleri
- C. Renin inhibitörleri ve diğerleri

2.2.6.1. Diüretikler:

Diüretikler hipertansiyon tedavisinde sıkça kullanılan ilaçlardan biridir. Özellikle Hidroklorotiyazid ve benzeri tiyazid türleri (klortalidon ve indapamid) hipertansiyonun tedavisinde hala önemli bir rol oynamaktadır. Bu ilaçların etki mekanizması vücuttaki sodyum miktarını azaltarak ve toplam kan hacmini düşürerek çalışır (82). Yaşlı hastalar için uygun ve ekonomik bir seçenek olan diüretikler diğer antihipertansif ilaçlarla kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir. Tiyazid grubu, loop diüretikleri ve potasyum tutucu diüretikler olmak üzere farklı tipleri bulunmaktadır (82).

Tiyazidler kemik sağlığını farklı mekanizmalar yoluyla etkiler. Distal tübüldeki sodyum klorür kotransporterini inhibe ederek böbrek kalsiyum geri emilimini artırır, böylece idrardan sodyum atılımını artırır ve idrar kalsiyum atılımını azaltır. Ayrıca tiyazidler kalsiyumun bağırsaklardan emilimini artırarak kalsiyum homeostazının korunmasına katkıda bulunurlar. Tiyazidler özellikle osteoblast farklılaşması ve kemik mineral oluşumu üzerinde olmak üzere kemik hücreleri üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Tiyazidlerin osteoklastlarda karbonik anhidraz aktivitesini inhibe ederek asit üretimini azalttıkları için kemik kaybını önledikleri öne sürülmüştür (83).

Tiyazidler idrar kalsiyum atılımında bir azalmaya neden olurken, loop diüretikler böbrek kalsiyum atılımını artırır (84)

2.2.6.2. ACE inhibitörleri

Bu ajanlar angiotensin I'in (AI) bir oktapeptid olan angiotensin II'ye (AII) dönüşümünü katalize eden ACE enziminin inhibisyonu yoluyla AII'nin güçlü bir vazokonstriktör olarak oluşumunu engeller (85). ACE inhibitörlerinin kırık riski veya kemik mineral densitesi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu bulunmamıştır. Yapılan bir meta-analiz ayrıca ACE inhibitörlerinin kullanımının kemik kırık riski ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını ARB kullanımının ise daha düşük kemik kırık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (86).

Kaptopril ve lisinopril dışında tüm ACE inhibitörleri aktif metabolitler içerir. Bu inhibitörler bilateral renal arter stenozu ve böbrek yetersizliğinde azotemi ve hiperpotasemiye neden olabilir. Ayrıca aşırı miktarda aldosteron ve sempatik aktivasyon ile nitrik oksit (NO) üretimini artırabilirler. Bu durum serbest oksijen radikallerinin artışına yol açarak endotel hasarına neden olabilir. Tedavi sürecinde bir diğer zorluk ise öksürük ve alerjik reaksiyonlardır (85).

2.2.6.3. Anjiotensin Reseptör Blokörleri

Angiotensin II hipertansif ve diğer olumsuz etkilerini çoğunlukla AT1 reseptörleri aracılığıyla ortaya koyar. Angiotensin II reseptör antagonistleri, AT1 reseptörlerini seçici bir şekilde bloke eden güçlü ve uzun süreli etkili nonpeptid ajanlardır. Losartan, valsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, tasosartan ve telmisartan gibi ilaçlardan oluşan sartan grubu etkilerini yalnızca ekstrensek AII değil aynı zamanda intrensek AII'nin etkilerini de bloke ederek gösterir (85). Anjiyotensin II reseptör blokörleri renin aldosteron anjiyotensin sistemini etkileyerek farmakolojik etkilerini göstermiştir. Sistemik etki göstermesine ek olarak RAAS kemik dokusunda lokal olarak bir rol oynamıştır. Osteoblastlar ve osteoklastların anjiyotensin II ekspresyonu gösterdiği keşfedilmiştir; bu da kemikte lokal RAAS varlığını göstermektedir. RAAS, RANKL/RANK/OPG sistemini etkileyerek kemik metabolizmasını ayarlayabilir. Böylece birkaç hayvan çalışması, anjiyotensin II yolunu bloke ederek, kemik kütlesini ve gücünü artırarak ve kemik iyileşmesini ve yeniden şekillenmesini hızlandırarak osteoporozun önlenmesine katkıda bulunmuştur. (87).

2.2.6.4. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Kalsiyum kanal blokörleri iyon spesifik kalsiyum kanallarını engelleyerek hücre içine kalsiyum girişini azaltır. Bu durum vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesine ve dolayısıyla vazodilatasyona yol açarak kan basıncının düşmesini sağlar. Kalsiyum kanal blokörleri; non-dihidropiridinler (verapamil, diltiazem) ve dihidropiridinler (amlodipin, nifedipin, lerkandipin, benidipin vb.) olmak üzere iki gruba ayrılır (88). Amlodipin, kemik morfogenetik protein-2, vasküler endotelial büyüme faktörü, osteoprotegerin ve RANKL ekspresyonunu artırmıştır. OPG ve RANKL seviyelerindeki artış osteoklast aktivitesini artırarak kemik dönüşümünü hızlandırmıştır (89).

2.2.6.5. Beta Blokörler

Beta adrenerjik reseptör blokörleri klinikte en yaygın olarak kullanılan ilaç gruplarından biridir (90).

Beta reseptör antagonistleri üç kuşakta sınıflandırılır. Birinci kuşak antagonistler (propranolol, sotalol vb.) non-selektif olup hem β -1 hem de β -2 reseptörlerini bloke eder. İkinci kuşak antagonistler (metoprolol, atenolol vb.) ise β -1 selektif olup yan etkileri açısından birinci kuşaklara göre daha güvenli kabul edilir. Üçüncü kuşak antagonistler (nebivolol, karvedilol, labetalol) ise selektif beta reseptör blokajının yanı sıra vazodilatör etkileri de barındırmaktadır (90).

β -blokerlerin ana etki şekli, osteoblast sayısını sempatik aracılı azaltmak ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunun artmasını bloke etmektir böylece kemik mineral yoğunluğu ve kemik kalitesinin artmasına katkı sunar (91).

2.3. Diabetes Mellitus

2.3.1. Diabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diabetes Mellitus (DM) temelinde kronik hiperglisemi yatan bir dizi metabolik bozukluğu tanımlayan genel bir terimdir. Bu durum ya bozulmuş insülin sekresyonundan ya da insülinin etkisindeki bozulmadan kaynaklanabilir. En sık rastlanan durum her iki bozukluğun bir arada bulunmasıdır (92). Diyabetin tarihi ilk çağlara kadar uzandığı bilinmektedir. Hint ve Antik Mısır yazıtlarında aşırı su tüketimi ve sık idrara çıkma belirtileri gösteren hastaların idrar kalıntılarının sinekleri çektiği bu nedenle idrarlarında tatlı bir madde bulunabileceği ifade edilmiştir. 1674 yılında İngiliz doktor Thomas Willis idrarda şeker olduğunu anlamak için dilini idrara dokundurmuş ve bu duruma "mellitus" ismini vermiştir (93).

Diyabet kelimesi Yunanca'da "sifon" veya "idrara akan" anlamına gelirken "mellis" ise Latince'de "tatlı" anlamına gelen "meltem" teriminden türetilmiştir. Bu kelimenin sifon anlamını taşımasının nedeni diyabetin hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan aşırı idrara çıkma durumudur (94). Kronik bir hastalık olarak DM hastaların yaşamını ve sağlık sistemlerini önemli ölçüde etkilemekte ve günümüzde en büyük sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Diyabetli birey sayısının sürekli artışı bu durumu önemini daha da vurgulamaktadır (95).

IDFü 2019'un öngörüsüne göre 2045 yılında Türkiye'deki diyabetli sayısının 10,4 milyona (7,4-13,3) ulaşması beklenmektedir. Bu durumda Türkiye dünya genelinde diyabet görülme sıralamasında 10. sıraya yerleşecektir. Ayrıca 65 yaş ve üstü diyabetli sayısının da 4,8 milyona (3,3-6,4) çıkarak 9. sırada olacağı öngörülmektedir. Şu anda Türkiye bu iki kategoride de ilk on içinde yer almamaktadır (96).

Diabetes Mellitus olan hastaların önemli bir bölümü eğitim eksikliği ve sağlık sistemindeki yetersizlikler nedeniyle hâlâ teşhis edilmemiştir. Dünyada beşinci en yaygın ölüm nedeni olarak ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmaya devam etmektedir (97).

2.3.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet Mellitus tanısı Açlık Plazma Glukozu (APG), 75 gram Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sonucunda 2. saat plazma glukozu veya HbA1c gibi plazma glukoz düzeyi kriterlerine dayanır. Genellikle bu kriterlerin tanı amacıyla kullanımı benzer bir geçerliliğe sahiptir (98). Aşağıda sıralanan kriterlerden sadece bir tanesinin varlığı tanı için yeterlidir (Tablo 2.4.) (99).

Test	Kriterler	Açıklamalar
Açlık Plazma Glukozu (APG)	≥ 126 mg/dl	- Referans yöntem: Venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi. - En az 8 saat açlık gereklidir.
Raslantısal Plazma Glukozu	≥ 200 mg/dl + Diyabet semptomları	- Gıda alımından bağımsızdır. - Herhangi bir saatte ölçülebilir.
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)	2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl	- 75 gram glukoz alımı ile yapılmalıdır.
HbA1c	$\geq \%6,5$	- Son 2-3 ayın ortalama kan şekeri seviyesini gösterir.

Tablo 2.4. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

HbA1c uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüldüğünde tanı testi olarak kullanılabilir. Türkiye'de henüz bu testler standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmez. HbA1c testinin tanı testi olarak kullanılamayacağı durumlar ise

anemi, hemoglobinopati, gebelik ve antioksidan (C ve E vitamini gibi) kullanımı gibi durumlardır (99).

2.3.3. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

Diabetes mellitus başlıca 4 tip olarak sınıflandırılmaktadır.

2.3.3.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diabetes Mellitus genellikle pankreasın beta hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından hasar görmesi sonucu insülin üretiminin azalması ve bu durumun neden olduğu mutlak insülin yetersizliği ile tanımlanan bir hastalıktır. Genelde genç bireylerde, zayıf fizik yapıya sahip ve ketoasidoza yatkın hastalarda görülse de daha ileri yaşlarda da ortaya çıkma ihtimali bulunmaktadır. Bazı durumlarda hastalar diyabetik ketoasidoz nedeniyle tanı alabilmektedir (97). Bu hastalarda beta hücre hasarına bağlı olarak insülin rezervleri zamanla azalır bu durumun ilerlemesiyle hasta insüline bağımlı hale gelir. İnsülin sekresyonu durduğunda hastanın kanındaki c-peptid ve insülin düzeyleri ölçüm yapılamayacak kadar düşer (97).

Bu yıkıcı sürecin kesin nedenleri tam olarak aydınlatılamamış olsa da viral enfeksiyonlar, toksinler ve bazı diyet faktörlerinin, genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyicilerle birleşerek rol oynayabileceği belirtilmektedir. Tip 1 diyabet immün aracılı ve idiyopatik olmak üzere iki kategoriye ayrılır; immün aracılı tip olguların %95'ini oluşturur. Bu gruptaki hastaların %90'ından fazlasında pankreatik otoantikorlar bulunmaktadır. İdiyopatik tip ise olguların %5'ini kapsar ve bu hastalarda pankreas kalsifikasyonu gözlemlenebilir; otoantikorlar ise bulunmaz (99).

Tip 1 diyabetin gelişiminde Coxsackie B virüsü, kabakulak ve sitomegalovirüs gibi enfeksiyonların beta hücrelerinin yıkımına neden olabileceği bu etkilere doğrudan hücre hasarı veya sitokinler aracılığıyla yol açabileceği belirtilmektedir (100). Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklar tip 1 diyabet mellitus ile sıkı bir ilişki içindedir (100).

2.3.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

İnsüline bağımlı olmayan diyabet veya yetişkin başlangıçlı diyabet olarak da bilinen tip 2 diyabet tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını temsil eder. Bu hastalık hücresel sinyal

iletim yollarındaki bozulmalar nedeniyle insülin direnci, beta hücre işlevinin progresif kaybı ve insülin salınımının azalması ile tanımlanır. Normalde insülin pankreas içindeki proinsülinlerin parçalanmasıyla üretilir ve salgılanan insülinin %10 ila %15'i proinsülinidir. Tip 2 diyabet hastalarında ise pankreasın beta hücrelerinde proinsülinin insüline dönüşümünde bir bozulma meydana gelir. Sonuç olarak bu hastalarda proinsülin seviyeleri yüksek bulunur (101).

Tip 2 diyabetin prevalansı dünya genelinde artış göstermekte ve özellikle yetişkinlerde daha yaygın olarak görülmektedir. Ancak obezite, fiziksel hareketsizlik ve kötü beslenmenin yaygınlaşmasıyla birlikte çocuklar, ergenler ve genç erişkinler arasında da sıklığı artmaktadır. T2DM'in semptomları artan susuzluk, sık idrara çıkma, yorgunluk, geç iyileşen yaralar, tekrarlayan enfeksiyonlar ve ellerde ya da ayaklarda karıncalanma veya uyuşma gibi tip 1 diyabet ile benzerlik gösterebilir. Bununla birlikte T2DM'in başlangıcı genellikle yavaş gerçekleşir ve gerçek başlangıç tarihini belirlemek zor olabilir. Popülasyondaki T2DM vakalarının üçte birinden fazlası henüz teşhis edilmemiştir; bu durum hastalığın uzun süre semptom göstermeden varlığını sürdürebilmesinden kaynaklanmaktadır. Uzun süre tespit edilmediğinde kronik hipergliseminin çeşitli komplikasyonları ortaya çıkabilir. Bazı hastalar ayak ülseri, görme değişiklikleri, böbrek yetmezliği veya enfeksiyon gibi hiperglisemiye bağlı komplikasyonlarla hastaneye başvurdıklarında T2DM tanısı almaktadır (102).

2.3.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelik sırasında meydana gelen karbonhidrat intoleransı gestasyonel diyabet (GDM) olarak tanımlanır (91). GDM hamilelik süresince bilinen her türlü glukoz intoleransı seviyesini kapsayarak durumun hamilelik öncesinde veya sonrasında devam edip etmediğine bakılmaksızın değerlendirilmiştir. Süregelen obezite ve diyabet salgını doğurganlık çağındaki kadınlarda daha fazla tip 2 diyabete yol açmıştır (98). Ayrıca gebelik sırasında plasentadan salınan anti-insülin hormonlarının artışı insülin direncinin oluşumuna yol açar. Hamilelik döneminde artan büyüme hormonu (GH), prolaktin, progesteron ve ACTH gibi hormonlar da insülin direncine ve hiperglisemiye etki eder (103).

Gestasyonel Diabetes Mellitusun tedavisinde öncelikli yöntem diyet uygulamasıdır. Diyetisyen eşliğinde kalori ve karbonhidrat hesapları yapılarak uygun bir diyet planı oluşturulmalıdır. Haftada en az beş gün (günde 30 dakika süreyle) orta şiddette aerobik egzersiz önerilmektedir. Eğer diyet ve egzersizle birlikte kan şekeri kontrol altına alınamazsa

insülin tedavisi devreye girebilir. Her ne kadar FDA tarafından onaylanmamış olsa da metformin ve gliburid gibi oral antidiyabetik ilaçlar tedavi sürecinde kullanılabilir. Uzun etkili bazal insülin ile tedaviye başlanabilir; eğer bu yöntemle regülasyon sağlanamazsa yemek öncesi hızlı etkili insülinler eklenebilir. FDA onayı almış kısa etkili insülinler arasında insülin lispro ve insülin aspart, uzun etkili insülinlerden ise insülin detemir bulunmaktadır (104).

2.3.3.4 Diğer Nedenlerden Kaynaklanan Spesifik Diyabet Türleri

Tüm diyabet hastalarının %1-2'sini oluştururlar. Ekzokrin pankreas bozuklukları (travma, pankreatit, kistik fibrozis, hemokromatozis, cerrahi müdahale, tümörler, metastazlar), endokrin sistem rahatsızlıkları (akromegali, Cushing sendromu), ilaç ve kimyasal maddeler (α -interferon, glukokortikoidler, nikotinik asit, organ nakli sonrası gelişen diyabet, HIV), insülin salgılanmasıyla ilgili genetik bozukluklar (genç erişkin başlangıçlı diyabet (MODY)), diğer genetik hastalıklar (Klinefelter sendromu, Down sendromu, Turner sendromu), enfeksiyonlar (kızamıkçık, kızamık), insülin reseptör moleküllerindeki bozukluklar (leprechaunism, Rabson-Mendenhall sendromu) ve post-reseptör sinyal iletim yollarındaki sorunlar (lipoatrofik diyabet) diyabet mellitusun gelişimine neden olabilir (105).

2.3.4 Diabetes Mellitus Tedavisi

2.3.4.1. Fiziksel Aktivite

Düzenli fiziksel aktivite tip 2 diyabetin önlenmesi için önerilmektedir. Orta seviyede yapılan fiziksel aktivite, insülin duyarlılığını artırmakta ve karın bölgesindeki yağ oranını azaltmaktadır (106).

2.3.4.2. Beslenme

Diyabetli hastaların beslenme planları lif açısından zengin gıdalar içermeli ve rafine karbonhidratlardan (sükroz, fruktoz bakımından zengin mısır şurubu ve agav şurubu gibi) kaçınılmalıdır. Karbonhidrat gereksinimi öncelikle sebzeler, meyveler, süt, baklagiller ve tam tahıllı ürünlerle karşılanmalıdır. Diyetle ana hedef kalori alımını azaltmak olmalı ve bireye özel diyet önerileri sunulmalıdır. Düzenli kilo vermek amacıyla kişinin mevcut kilosuna göre enerji ihtiyacı belirlenmeli ve bu ihtiyacın 500-1000 kalori altında bir hedef oluşturulmalıdır (107).

Araştırmalar gıdayla alınan lipid kalitesinin toplam yağ miktarından daha belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir. Akdeniz diyeti (tekli doymuş yağ asitleri bakımından zengin)

ve DASH diyeti (hipertansiyonu önlemeye yönelik) diyabet gelişme riskini azaltırken kırmızı et ve sükröz içeren şuruplar ile gıdalar diyabet riskini artırmaktadır (108).

2.3.4.3. Farmakolojik Tedavi

Ülkemizdeki oral antidiyabetik ilaçlar arasında biguanidler, sülfonilüreler, meglitinidler, alfa glukozidaz inhibitörleri, Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, amilin analogu, GLP-1 agonistleri, SGLT-2 inhibitörleri ve tiazolidindionlar bulunmaktadır. İnsülin dışındaki bu oral antidiyabetiklerin gebelik döneminde kullanılması tavsiye edilmemektedir. Metformin ve sülfonilürelerin gebelikte kullanımına dair bazı araştırmalar mevcut olsa da FDA ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmamıştır (109).

2.3.4.3.1. İnsülin Sekresyonu ve Düzeyini Arttıran Oral Antidiyabetikler

Sülfonilüreler	Glimeprid, Gliburid, Glibenklamid, Glipizid, Gliklazid, Gliquidon, Glibornurid
Glinidler	Repaglinid, Nateglinid

Tablo 2.5. İnsülin sekretagoları (110)

2.3.4.3.1.1. Sülfonilüreler

Tip 2 diyabetin tedavisinde sıkça tercih edilen bu ilaçlar pankreasın β hücrelerinde K-ATP kanallarını glukozdan bağımsız bir şekilde kapatarak insülin salınımını artırır. Bunun yanı sıra periferik dokularda glukoz kullanımını artırırken karaciğerde glukoz salınımını azaltarak etki gösterirler (111).

Sülfonilüreler glukozdan bağımsız bir şekilde insülin salınımını artırdıkları için en önemli yan etkisi hipoglisemi olarak öne çıkar. Bunun yanı sıra kilo artışı, hepatotoksisite, agranülositoz, hipersensitivite ve gastrointestinal sorunlar da yaşanabilir. Tip 1 diabetes mellitus gebelik, travma, stres, karaciğer ve böbrek hastalıkları ile postpankreatektomi gibi durumlarda bu ilaçların kullanımı uygun değildir (112).

2.3.4.3.1.2. Meglitidinler

Meglitinidler ya da glinidler tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilaçlardır ve etkileri sülfonilürelerle benzerlik gösterir. Pankreasın β hücrelerinde K-ATP kanallarını glukozdan bağımsız bir şekilde kapatarak insülin salınımını artırır. Ancak etkileri

sülfonilürele göre daha kısa sürmektedir. Özellikle yaşlılar ve kronik böbrek hastalığı olan bireyler için tercih edilmektedir. En önemli yan etkisi hipoglisemi olup bulantı, baş dönmesi ve gastrointestinal sorunlar da görülebilir (113).

2.3.4.3.2. İnsülin Rezistansını Azaltan ve İnsülin Etkilerini Arttıran Antidiyabetikler

Biguanidler	Metformin, uzun salınlı metformin
Thiazolidinedion (Glitazon)	Rosiglitazon, Piaglitazon

Tablo 2.6. İnsülin rezistansını azaltan ve etkilerini arttıran antidiyabetikler (110)

2.3.4.3.2.1. Metforminler (Biguanidler)

Metformin 1922 yılında Emil Werner ve James Bell tarafından keşfedilmiş ve 1950 yılında insanlar üzerinde kullanılmaya başlanmıştır. Dünyada en yaygın olarak reçete edilen oral antidiyabetik ilaçtır. Fenformin, buformin ve metformin olmak üzere üç türevidir; ancak laktik asidoz riskinin daha az olması nedeniyle en sık metformin tercih edilmektedir (114).

Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde ilk tercih edilen ilaç metformindir. Bu ilaç başlıca etkilerini periferik dokularda insülinin etkinliğini ve kullanımını artırarak, anaerobik glikolizi hızlandırarak, ince bağırsaklardan glukoz emilimini engelleyerek ve glukoneogenezi inhibe ederek gösterir. Biguanidlerin alımı mitokondriyal solunum zincirinin Kompleks I düzeyinde inhibisyonuna, AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK)'nın aktivasyonuna ve gliserol-3-fosfat dehidrogenazın inhibisyonuna yol açarak gliserol kaynaklı hepatik glukoneogenezi azaltır. Metformin kullanımı iştahı azaltır ve vücut ağırlığında azalma sağlar. Özellikle obez hastalarda tercih edilmelidir. Ayrıca polikistik over sendromu (PCOS) tedavisinde de önerilmekte ve bu durumdaki bireylerde canlı doğum oranını artırmaktadır (115).

Ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği, metabolik ve laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz ve kontrastlı işlemler öncesinde metformin kullanımı önerilmez. Anjiyografi ve kontrast uygulamalarından en az 24 saat önce ilacın kesilmesi ve hastanın yeterli şekilde hidrasyonunun sağlanması gerekir. En sık karşılaşılan yan etkileri gastrointestinal irritasyon,

ishal, kabızlık, şişkinlik, bulantı ve kusmadır. Metforminin en ciddi yan etkisi laktik asidozdur; bu komplikasyon oldukça nadir görülmekte ve genellikle ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda meydana gelmektedir (116).

2.3.4.3.2.2. Thiazonlidinedionlar

İlk türevi olan Troglitazon 1997 yılında piyasaya sürülmüştür. Ancak hepatotoksisite nedeniyle kısa sürede kullanımdan kaldırılmıştır. Bunun ardından Rosiglitazon ve Pioglitazon ilaçları tedavi seçenekleri olarak devreye girmiştir (117).

Kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı (ödem riski), gebelik ve maküla ödemi gibi durumlarda bu ilaçların kullanımı uygun değildir. Ayrıca kilo artışına yol açabileceği için obezitesi bulunan hastalar ile osteoporoz riski taşıyan kişilerde kullanmaktan kaçınılmalıdır (118).

2.3.4.3.3. İnkretinler

Glukagona benzer peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri	Eksenatid, Liksisenatid, Liraglutid, Dulaglutid, Tirzepatid, Albiglutid, Semaglutid
---	---

Tablo 2.7. İnkretinler (110)

2.3.4.3.3.1. Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Agonistleri

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) besin alımından sonra ince bağırsaklardan salgılanan hormonlardır. Bu hormonlar mide boşalmasını geciktirir ve insülin salınımını artırır. GLP-1 agonistleri bu hormonları taklit ederek etki gösterir. Başlıca etkileri arasında iştahı baskılamak, tokluk hissi oluşturmak ve mide boşalmasını yavaşlatmak bulunur. Ayrıca kandaki insülin seviyesini artırarak (pankreas β hücreleri aracılığıyla) glukagon salgısını inhibe eder ve bu sayede karaciğerdeki glukoz çıkışını azaltır. Bu etkiler sonucunda vücut ağırlığını ve hiperglisemiye düşürdüğü için obezite ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır. En sık rastlanan yan etkileri gastrointestinal sorunlar, bulantı, kusma, ishal ve kabızlıktır. Daha az sıklıkla pankreatit ve medüller tiroid kanseri riskinde artış gözlemlenebilir (119).

2.3.4.3.3.2. Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörleri

Sitagliptin, saksagliptin, alogliptin ve linagliptin FDA onayı almış DPP-4 inhibitörleridir. Vildagliptin ise henüz FDA tarafından onaylanmamıştır. Bu ilaçların etkileri glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri ile benzerlik gösterir. Gıda alımından hemen sonra DPP-4 enzimleri artan inkretin seviyelerini düşürür. DPP-4 inhibitörleri ise bu etkiyi engelleyerek inkretin düzeylerinin yüksek kalmasına yardımcı olur. DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 ve glukozla bağımlı insülinotropik polipeptitlerin (GIP) yıkımını geciktirir. GLP-1 agonistlerinden farklı olarak bu ilaçların kilo üzerindeki etkisi nötr kabul edilir ve hipoglisemi riski beklenmez. Linagliptin böbrek fonksiyonundan etkilenmediği için kronik böbrek hastalığı olan ve hemodiyaliz gören hastalarda güvenle kullanılabilir (120).

Alfa glukozidaz inhibitörleri	Akarboz, Miglitol
Amilin analogları	Pramlitinid
Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri	Kanagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin

Tablo 2.8. Diğer oral antidiyabetikler (110)

2.3.4.3.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

İntestinal α -glukozidaz inhibitörleri pankreatik α -amilazı engelleyerek karbonhidratların parçalanmasını kompetitif bir şekilde yavaşlatır. Bu durum sindirim sürecini geciktirir ve emilim oranını azaltır. Özellikle sükroz ve fruktoz gibi şekerlerin bağırsaklardan geçişini engelleyerek etkili olurlar. Sonuç olarak bu inhibitörler açlık kan şekeri ile postprandiyal glukoz (PPG) ve insülin seviyelerini düşürme eğilimindedir. Ancak şişkinlik, ishal ve kabızlık gibi sindirim sistemi yan etkileri ortaya çıkabilir. Ayrıca nadir durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinde anormalliklere yol açabilirler (121).

2.3.4.3.5. Amilin Analogları

Tip 1 ve tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılabilen bir ilaçtır. Tip 1 diyabet tedavisinde insülin dışında FDA onayı alan tek tedavi seçeneğidir. Postprandiyal hiperglisemiye engeller ve gün içindeki glikoz dalgalanmalarını kontrol altına alır. Glukagon salınımını azaltarak

glukoneogenezi inhibe eder ve kilo kaybına yardımcı olur. Ancak mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, enjeksiyon yerlerinde kızarıklık ve hipoglisemi gibi yan etkileri olabilir (122).

2.3.4.3.6. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri

Tip 2 diyabet tedavisi için 2014 yılında onaylanmış olan sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri böbreklerdeki proksimal tübüllerde SGLT-2 proteinleri üzerinde etki eden oral antidiyabetik ilaçlardır. SGLT-2 proteinlerinin inhibe edilmesi glukoz reabsorbsiyonunu azaltarak glukozun idrarla atılımını artırır. Bu etki HbA1c seviyelerinde yaklaşık %0,7-1 civarında bir azalma ile sonuçlanır. Ayrıca SGLT-2 bağımlı glikoz ve sodyum geri emiliminin engellenmesi distal tübüllerde sodyum yükünün artmasına yol açar. Bu mekanizma renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonunu tetikleyerek ön yükü ve art yükü azaltır böylece kardiyoprotektif bir etki gösterir. Ayrıca vazodilatasyon sağlayarak ortalama arteriyel kan basıncını düşürür (123). FDA tip 2 diyabet tanısı almış ve diyet ile egzersizle yeterli kan şekeri kontrolü sağlanamayan hastalar için bu ilacın kullanımını onaylamıştır. Ayrıca kardiyovasküler hastalığı bulunan ve advers kardiyovasküler olayların azaltılmasının hedeflendiği hastalar, kronik böbrek hastalığı olan bireyler ve sol kalp yetmezliği bulunan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalar için de kullanımı onaylanmıştır (124).

Ayrıca obezite tedavisinde glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) bulunan tip 2 diyabet hastalarında ise SGLT-2 inhibitörlerinin eklenmesi tedaviye fayda sağlamaktadır (125).

SGLT-2 inhibitörlerinin bazı yan etkileri arasında genitoüriner enfeksiyon ve diyabetik ketoasidoz riskinin artması, poliüri nedeniyle dehidratasyon ve hipotansiyon gibi durumlar ayrıca tedaviye başlarken kreatinin seviyelerinin yükselmesi yer almaktadır (126).

2.3.4.3.2 İnsülin Tedavisi

Kısa etkili insülinler	Aspart, Glulizin, Lispro, Regüler, İnhaler Human insülin
Uzun etkili insülinler	Degludec, Detemir, Glargin, NPH (nötral protamin Hagedorn)

Tablo 2.9. İnsülinler (110)

Keşfedilen ilk peptid hormon insülin olup 1921 yılında John Macleod tarafından köpek pankreasından ilk kez izole edilmiştir. Sonrasında ise Dorothy Hodgkin tarafından kimyasal yöntemlerle sentezlenmiştir. İnsülin tarihin ilk DNA rekombinant teknolojisi kullanılarak üretilen protein olma özelliğine sahiptir (127).

İnsülin pankreasın β Langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri tarafından üretilen bir peptid hormonudur. Bu hormon hücrelerin glikoz alımını ve metabolizmasını artırarak kan şekeri seviyelerini düzenler. Ayrıca glukoneogenezi ve glikojen sentezini hızlandırma görevine de sahiptir (128).

İnsülin tedavisi tip 1 ve tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır. Kısa etkili insülinler arasında aspart, glulizin, lispro, regüler ve human insülinler yer alırken; degludec, detemir, glargin ve lente (NPH) insülinler uzun etkili olanlardır. İnsülin genellikle subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır ancak nadiren intravenöz veya insülin pompası aracılığıyla da verilebilir (129).

En yaygın yan etkisi hipoglisemi (Somogyi fenomeni) olarak ortaya çıkar. Ayrıca kilo artışı, hipopotasemi, enjeksiyon bölgelerinde lipodistrofi, kızarıklık ve ağrı gibi yan etkileri de bulunmaktadır. İnsülin karaciğerde metabolize edilip idrarla atıldığından karaciğer ve böbrek hastalığı olan bireylerde doz ayarlaması yapmak önemlidir (130).

2.3.5. Diyabetin Komplikasyonları

2.3.5.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

2.3.5.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz diabetes mellitusun oldukça ciddi ve hayati risk taşıyan bir komplikasyonudur. Bu durum hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarında meydana gelebilmekle birlikte özellikle tip 1 diyabette daha yaygın olarak görülmektedir. Tanısı konulmamış veya tedavisi gecikmiş olan yeterli insülin almayan ve enfeksiyon, cerrahi müdahale, inme ya da travma gibi fizyolojik stres faktörlerine maruz kalan diyabetik hastalarda daha sık rastlanır (131).

Bu durumlar acil kabul edilir ve hastaların hızla hastaneye sevk edilmesini gerektirir. Zamanında ve uygun şekilde gerçekleştirilen tedavi durumu tamamen geri döndürülebilir hale getirebilir (132).

2.3.5.1.2. Hipoglisemi

Hipoglisemi, açlık veya tokluk kan şekeri seviyesinin 60 mg/dL'nin altına düşmesi durumunda ortaya çıkan önemli bir diabetes mellitus komplikasyonudur. Bu durum genellikle yüksek doz insülin tedavisi, aşırı fiziksel aktivite veya yetersiz beslenme nedeniyle gelişir. Ayrıca insülin fazlalığı ve glukoz regulasyonundaki bozukluklar da hipoglisemiye yol açabilir. Klinik bulgular arasında terleme, huzursuzluk, uyuşma ve soğuk terleme yer alırken, ileri vakalarda bilinç kaybı ve koma görülebilir. Tedavi genellikle şekerli gıda ve içeceklerle yapılır. Ancak şiddetli hipoglisemi durumlarında glukagon enjeksiyonu veya intravenöz dekstroz uygulanması gerekebilir (133).

2.3.5.1.3. Hiperosmolar Nonketotik Durum (HHS)

Hiperosmolar nonketotik durum (HHS) veya hiperglisemik hiperosmolar durum diyabetik ketoasidoz ile birçok benzer semptom gösteren akut bir komplikasyondur. Ancak bu iki durumun nedenleri ve tedavi yöntemleri farklılık arz eder. DKA tip 1 diyabetli bireylerde daha sık görülürken, HHS tip 2 diyabetli hastalarda daha yaygındır ve mortalitesi DKA'ya göre on kat daha fazladır. Enfeksiyon, miyokard enfarktüsü, travma ve serebrovasküler olaylar HHS'nin gelişimini tetikleyebilir. DKA'da olduğu gibi bu durum da acil tıbbi müdahale gerektirir. Tedavi genellikle büyük miktarda sıvı replasmanı ve intravenöz insülin infüzyonu ile gerçekleştirilir (134).

2.3.5.1.4. Laktik Asidoz

Laktik asidoz vücuttaki laktik asit üretimi ile kullanımındaki dengenin bozulması sonucu gelişen bir durumdur. Diyabetli bireylerde metformin kullanımıyla ilişkili olarak diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar nonketotik durum gibi akut olaylar sırasında görülebilir (135).

2.3.5.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

2.3.5.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati yetişkinlerde körlüğün en yaygın sebebidir. Amerika'da önümüzdeki otuz yıl içinde diyabetik retinopati tanısı almış hasta sayısının 15 milyonu aşacağı öngörülmektedir. Kötü glisemik kontrol, düzensiz tansiyon, dislipidemi, diyabetik nefropati, erkek cinsiyet, gebelik ve obezite, diyabetik retinopati için risk faktörleri arasında yer almaktadır (136).

Tip 1 diyabet tanısı konulduktan beş yıl sonra tip 2 diyabette ise tanı anında tarama yapılması gerekmektedir. Ardından oftalmolog tarafından yıllık taramaların sürdürülmesi

önemlidir. Erken tanı ve tedavi görme kaybını önlemek açısından kritik bir öneme sahiptir. Öncelikli tedavi sıkı glisemik kontrol ve kan basıncı yönetimidir (137).

2.3.5.2.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati kronik böbrek hastalığının en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu durum glomerüler bazal membranın kalınlaşması, mezengial genişleme ve glomerüloskleroz ile karakterizedir. Zamanla bu değişiklikler glomerüler hipertansiyona ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) bir düşüşe yol açar. Ayrıca sistemik hipertansiyona ilerlemeyi de hızlandırabilir. Diyabetik nefropati genellikle asemptomatik bir seyir izler ve hasta tanı alana kadar nefrotik sendrom gelişebilir. Tip 2 diyabet hastalarında tanı anında diyabetik nefropati gözlenebilirken; tip 1 diyabet hastalarında genellikle tanıdan 15-20 yıl sonra ortaya çıkar (138).

Tedavinin en önemli unsurları kan basıncı kontrolü ve glisemik regülasyonun sağlanmasıdır. Mikroalbuminüri söz konusu olduğunda ACE inhibitörleri (ACEİ) ve angiotensin reseptör blokörleri (ARB) öncelikli tedavi seçenekleri arasında yer alır. Ayrıca glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ≥ 20 ml/dakika ve idrar albümin/kreatinin oranı ≥ 200 mg/gün olan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirdiği için önerilmektedir (119).

Mineralokortikoid reseptör antagonisti olan finerenon, diyabetik nefropatinin ve kardiyovasküler olayların ilerleme riskini azaltma potansiyeline sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle tedavi sürecinde ACE inhibitörlerine ek olarak veya onların yerine tercih edilebilir (139).

2.3.5.2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetin en yaygın kronik komplikasyonlarından biridir. Diyabetli hastaların %45'inde asemptomatik nöropati de dahil olmak üzere diyabetik nöropati görülebilmektedir. Bu durum mikrovasküler hastalığa bağlı nöronlardaki iskemi ve kronik hiperglisemiye bağlı gelişen metabolik süreçlerin sonucunda ortaya çıkar. Diyabetik nöropatinin simetrik polinöropati, otonom nöropati, radikülopati, kraniyal nöropati ve mononöropati gibi çeşitli türleri bulunmaktadır (140).

En sık görülen türü simetrik polinöropatidir ve genellikle alt ekstremitelerin distal kısmından başlar. El ve ayaklarda, eldiven ve çorap tarzında parestezi, disestezi, hiperestezi ve duyu kaybı gibi belirtiler ortaya çıkar. Kötü glisemik kontrol, obezite, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, sigara kullanımı ve metabolik sendrom, diyabetik nöropati için risk faktörleri

arasında yer alır. Tedavi seçenekleri arasında glisemik kontrol, tansiyon yönetimi, trisiklik antidepressanlar ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri bulunabilir (141).

2.3.5.2.4. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları hiperinsülinemi, insülin direnci, dislipidemi ve yüksek kan şekeri seviyeleri gibi durumların sonucunda ortaya çıkmaktadır. Diyabetli bireylerde makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkma riski dört kat artış göstermektedir. Bu hastaların yaklaşık üçte biri hayatlarının bir döneminde koroner arter hastalığı veya serebrovasküler olaylar yaşamaktadır. Tedavi kan şekeri düzeyinin düzenlenmesi, antihiperlipidemik ilaç kullanımı ve kan basıncının kontrolünü içerir. Sigara içmenin bırakılması, statin ve aspirin tedavisi de önemli bir yer tutar. Mikrovasküler hastalıkların aksine tip 1 diyabette yalnızca kan glukozunun sıkı kontrolünün makrovasküler hastalık riskini azalttığı, ancak tip 2 diyabette bunun yeterli olmadığı gösterilmiştir. Metformin SGLT-2 inhibitörleri, DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri kardiyovasküler hastalık riskini azalttıkları için tedavide öncelikli olarak tercih edilmelidir (142).

2.4 Dental İmplantlar

2.4.1 Dental İmplantların Tanımı

Dental implantlar çene kemiğine cerrahi olarak yerleştirilen ve kaybedilen dişin hem fonksiyonel hem de estetik olarak yerini almak üzere tasarlanmış biyouyumlu yapılardır (143).

2.4.2 Dental İmplantların Tarihçesi

Diş implantlarının kökenleri eksik dişlerin yerine yontulmuş taşlar ve deniz kabuklarının çene kemiğine yerleştirildiği eski Mısır dönemine kadar uzanmaktadır (144). Milattan sonra (MS) 7. ve 8. yüzyıllar arasında yaşamış bir bireyde üç keser diş yerine üç deniz kabuğunun yerleştirildiği mandibula parçası ilk başarılı implant tedavisi örneği olarak belirlenmiştir (145). Yapılan arkeolojik incelemede bu implantasyonun bireyin ölümünden sonra gerçekleştirildiği ortaya konmuştur.

10. ve 11. yüzyıllarda özellikle antik çağın önde gelen cerrahlarından biri olan Abucasis "Kitab al Tasrif" adlı eserinde dental cerrahiye değinmiş ve kayıp dişlerin memelilerin kemiklerinden elde edilen parçalarla yer değiştirebileceğini önermiştir. Ayrıca dişetlerine yerleştirilen altın ile diş yapılarının sabitlenmesini önermiştir (146).

John Hunter dişlerin çekilip kaynatılarak vitalitelerini yok etmeden maksillaya replante edilebileceğine inanıyordu. İnsan dişinin açık apeksli olduğu bir deneyde horoz ibiğine

implantasyonu gerçekleştirerek alıcı sahadaki vasküler dokuların pulpaya invazyonunu göstermiştir (147).

1809'da J. Maggiolo tarafından altın bir tüpün çekim soketine yerleştirilmesi endossez implantlarla ilgili ilk vaka raporu olarak kabul edilmiştir. Bölgenin iyileşmesinden sonra bir kron yapıldı. Ancak işlem sırasında kullanılan alaşımda sitotoksik özellikte malzemeler bulunması ve gerekli radyografik muayene yapılamaması gibi nedenlerle diş etinde yaygın bir inflamasyon gelişti (148).

1939 yılında Dr. Alvin ve Moses Strock ortopedistlerin kalça kemiğine yerleştirdikleri implantlardan esinlenerek krom-kobalt-molibden alaşımı olan vitalyum ile köpeklerde ve insanlarda yapılan deneyler sonucunda vitalyumun eksik dişlerin yerine iyi bir ankraj sağladığını ve biyouyumlu bir materyal olduğunu gösterdiler. Strock Kardeşler Greenfield'den farklı olarak implantın klinik stabilitesinden "vida prensibinin" sorumlu olduğuna inanıyorlardı. Bu nedenle Strock kardeşler ilk başarılı endosteal implantları yerleştiren klinisyenler olarak kabul edildiler (149).

1940'lı yıllarda İşveli Gustav Dahl alveol sırt tepesi üzerine yerleştirilen ve üzerine bir protez sabitlenebilecek dört metal dayanak ve vidadan oluşan subperiostal implantı geliştirdi (150).

1950'lerin ortasında ortopedi uzmanı Brnemark hayvan deneylerinde kan akışını incelemek için titanyumu kullanmıştır. Bu dönemde Brnemark titanyumun kemik tarafından kabul edilip "osseointegrasyon" olarak adlandırılmasını keşfetmiştir. Brnemark'ın implant diş hekimliğine en önemli katkısı titanyumun uzun vadeli başarısını hayvan ve insan çalışmalarıyla kanıtlamasıdır. 1965 yılında diş eksikliği olan otuz dört yaşındaki bir bireye Brnemark yaklaşık kırk yıl sürecek olan ilk titanyum dental implantları yerleştirdi. Brnemark'ın implant sistemleri 1971 yılında tanıtıldı (151). 1977 yılında endossez implantların üretimine yönelik rehberler yayınladı ve 1981'de çalışma grubu implantların on beş yıl süren izlemlerini paylaştı.

2.4.3 Osseointegrasyon Tanımı

Modern dental implantoloji yaklaşık elli yıl önce ortaya çıkmış olup günümüzdeki ilerlemelerle birlikte sürekli olarak gelişmektedir. Osseointegrasyon terimi "implant ile direkt kemik teması sağlanması, arada fibröz doku bulunmaması" şeklinde tanımlanmıştır. Brnemark ve meslektaşları 1969 yılında osseointegrasyonu "titanyum implant ile canlı kemik dokusu arasında ışık mikroskobunda görülen doğrudan temas" olarak tanımlamışlardır (152).

Albrektsson osseointegrasyonu canlı kemik dokusu ile implantın yük taşıyan yüzeyi arasındaki doğrudan fonksiyonel ve yapısal bağlantı olarak tanımlamıştır (153). Albrektsson ve meslektaşları osseointegrasyonu klinik olarak asemptomatik olan alloplastik materyalin rijit fiksasyonu ve bu fiksasyonun fonksiyonel yük altında korunması olarak tanımlamışlardır, bir dizi çalışma ve klinik deneyim üzerine yaptıkları incelemeler sonucunda. Bu tanıma göre klinik osseointegrasyon histolojik osseointegrasyonu temsil eder ve implantın yüzeyi ile kemik arasında sürekli bir temasın önemli olduğu kabul edilir (154).

Brånemark'ın implant tedavisi için önerdiği geleneksel protokol iki aşamalıdır. İlk aşama olan cerrahi aşamada kemik ve implant yuvası hazırlanır ve implantın yerleştirilmesi gerçekleştirilir. İkinci aşama protezin şekillendirilip yerleştirildiği protetik aşamadır. Brånemark mandibuladaki implantlar için üç ay maksilladaki implantlar için altı ay beklemenin uygun olduğunu önermiştir (155).

İmplant doku arayüzü oldukça dinamik bir bölgedir, burada biyomateryallerle biyouyumluluk ve mekanik ortamın değişimini içeren etkileşimler gerçekleşir. Osseointegrasyon süreci ilk olarak alveolar kemik ile implant gövdesi arasında mekanik kilitlenmeyi, sürekli kemik apozisyonunu ve daha sonra implant yivlerine doğru remodelasyonu içerir bu da biyolojik stabiliteyi sağlar (156).

2.4.4 Osseointegrasyon Aşamaları

Kemik implant yuvası hazırlanırken büyüme faktörleri ve kolajen olmayan proteinler salınır bu da doğrudan kemik iyileşmesini başlatır. Osseointegrasyon süreci aktifleştikten sonra dört aşamalı biyolojik süreçle gerçekleşir (157).

- Hemostaz (eksudatif) fazı
- İnflamatuar faz
- Proliferatif faz
- Remodelasyon fazı

2.4.4.1. Hemostaz Fazı

Osseointegrasyonun başlangıç aşaması implant soketinin hazırlanması ve implantın yerleştirilmesini takiben başlayan birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilen hemostaz aşamasıdır. Bu istemli travma kemik matriksinde bulunan büyüme faktörlerini ve ekstrasellüler matriks proteinlerini aktive eder. Hasar gören arteriyeller artan sitoplazmik

kalsiyum seviyeleri aracılığıyla damar duvarındaki düz kasların kasılması yoluyla hızla daralır. Bu daralma kan akışının azalmasına neden olarak hipoksi ve asidoza sebep olur. Bu durum nitrik oksit sentezine yol açarak damarların genişlemesine sebep olur. Bu süreçte mast hücrelerinden salınan histamin vasküler geçirgenliği artırarak inflamatuvar hücrelerin göçünü kolaylaştırır. Kanama fibrinojenin trombin tarafından fibrine dönüşmesiyle polimerizasyona yol açar. Bu süreçte fibrinojen, kolajen ve trombospodin gibi moleküllerin katılımıyla pıhtı oluşur. Oluşan pıhtı iyileşme sürecinde ekstrasellüler matriks olarak görev yapar (158).

2.4.4.2. İnflamatuvar Faz

Trombositlerin transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörlerini salgılaması sonucunda inflamatuvar faz yaklaşık on dakika içinde başlar ve operasyonun ilk günlerinde devam eder. Bu aşamanın temel amacı enfeksiyon oluşumunu önlemektir. Trombositlerin bradikinin salgılaması ve mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu ortaya çıkan histamin hemostaz aşamasındaki vazokonstriksiyonun vazodilatasyona dönüşmesine neden olur (157). Bu evrede hücrel bağışıklık sistemi ve kompleman sistemi (makrofajlar ve polimorfonükleer hücreler) etkinleşir ve interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinler salgılanır (159).

Nötrofiller fagositoz kapasiteleriyle beraber elastaz, laktoferrin, katepsin ve proteaz gibi enzimleri üretebilme yetenekleri ve hücre dışında tuzak mekanizmalarıyla bakterisidal özellikler gösterir (160). Nötrofiller kısa bir süre içinde yaşam sürelerini tamamlayıp görevlerini yerine getirdikten sonra makrofajlar tarafından fagosit edilebilirler veya apoptoza girebilir. Makrofajlar operasyondan 48-72 saat sonra yaranın içinde en yüksek konsantrasyona ulaşan ve daha fazla fagositoz kapasitesine sahip olan hücrelerdir (160). Bu aşama bakteri ve atıkların temizlenmesi için gerekli olan süre boyunca devam eder ancak bu durum kronik inflamasyona ve geniş doku hasarına yol açabilir. Makrofajlar TGF- β , epidermal büyüme faktörü (EGF) ve PDGF gibi salgıladıkları moleküllerle anjiyogenezi teşvik eder ve granülasyon dokusunun oluşumunu artırarak inflamatuvar aşamayı sonlandırabilirler (160).

2.4.4.3. Proliferatif Faz

Ekstrasellüler matriksin oluşumu ve anjiyogenezin başladığı birkaç gün ile birkaç hafta sürebilen bir süreçtir (157). Anjiyogenez trombositler tarafından salınan FGF, TGF- β ve PDGF gibi faktörlerin etkisiyle başlatılır. Bu moleküller fibroblastların çoğalmasını ve göçünü teşvik eder. Üçüncü gün dokuda fibroblast sayısı artar ve tip III kolajen içeren pembe bir görünümü olan bu vasküler yapı oluşur; bu yapı granülasyon dokusu olarak bilinir (160). FGF

tarafından uyarılan çevre dokulardaki fibroblastlar pıhtının içine göç ederek matriks metalloproteinazları salgılanmasını sağlar. Metalloproteinazlar pıhtı içindeki fibrini parçalayarak integrin bağlama bölgelerini ortaya çıkarır. Fibroblastlar integrinler aracılığıyla daha derinlere göç eder ve pıhtıyı dönüştürmek için kolajenler ve proteoglikanlar sentezler. Aynı anda hipoksi nedeniyle anjiyogenez teşvik edilir (160).

Oksijen eksikliği makrofajların vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılamasına yol açar. Perisitler VEGF ve diğer sitokinlere cevaben damar duvarından ayrılır ve anjiyogenezi teşvik eder (158). Bu süreçle hipoksik dokuların oksijenlenmesi sağlanır. Perisitler hipoksik dokulara çekilen endotelial progenitör hücreleri oluşturarak ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenmesine yol açar (161).

Kemik oluşumu anjiyogenezin ardından gerçekleşir. Yeni kemik dokusu genellikle kan damarlarına yakın başlar. Osteoprogenitör hücreler integrinler vasıtasıyla implant yüzeyine tutunurlar (157). Bu integrinler osteoprogenitör hücreler tarafından üretilen fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanır. Tutunduktan sonra salgılayıcı özellik gösteren hücrelere osteoblast denir. Osteoblastlar implant üzerindeki protein tabakasına bağlanarak metale doğrudan tutunmazlar (162). Osteoblastlar kemik oluşturma sürecinde yer alır ve osteoid sentezler; bu süreç implant-kemik arayüzünde immatür kemik oluşumuna yol açar.

2.4.4.4. Remodelasyon Fazı

Osseointegrasyon sürecinin son evresi eski kemiğin yerini alacak şekilde düzenlenmiş yük taşımaya uygun olgun kemik oluşana kadar birkaç yıl sürebilir. Bu süreçte var olan kemiğin dönüşümü ve yeni kemik oluşumu zaman alabilir. Farklı olarak matür kemik titanyum yüzeydeki büyük ölçekli yivlere tutunurken, immatür kemik yüzeydeki daha küçük yivlere paralel olarak yerleşir (157).

2.4.5 Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Lokal Faktörler

İmplant cerrahisinin başarılı sonucu temel olarak aşağıdaki faktörlerin birbirleriyle ilişkisi ve uzun süreli etkisi ile ilişkilidir (163).

- İmplantın biyouyumluluğu
- İmplantın yüzey özellikleri ve tasarımının mikroskobik ve makroskopik yapısı
- Kemik yoğunluğu, miktarı, kalitesi
- Primer stabilizasyonun sağlanması

- Kesintisiz iyileşme süreci
- Cerrahi yöntem
- Yükleme koşulları
- Fonksiyon aşamasında doğru stres dağılımı

2.4.6 Osseointegrasyonun Başarısını Etkileyen Sistemik Faktörler

Eksik dişlerin implant tedavisine olan talep arttıkça osseointegrasyonu etkileyebilecek tıbbi durumlar göz önünde bulundurulmaya başlanmıştır. Sistemik hastalıklar ağız dokularında değişikliklere yol açabilir ve iyileşmeyi engelleyebilir. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, implant ve çevre dokular üzerinde de etkili olabilir (164).

- Yaş
- Diabetes Mellitus
- Osteoporoz
- Kanama bozuklukları
- Radyasyon
- Sigara

Yaş ilerledikçe kemiklerin onarım kapasitesinde ve trabekülasyonunda azalma gözlemlenir. Bu durum kemik kırıklarının iyileşme sürecini geciktirebilir (165). Ancak yapılan araştırmalar erken implant kaybında yaşın belirleyici bir faktör olmadığını ortaya koymuştur (165).

Diyabetik hastalarda yara iyileşmesi ve enfeksiyona karşı yanıt nötrofil, makrofaj kemotaksisinde, fagositoz işlevlerinde bozulmalar nedeniyle gecikebilir. Ağız kuruluğu (ksero stomi) diabetes mellitus ile ilişkilendirilmiş ve bu durum implant başarı oranını azaltabilir. Diyabetik hastalarda implant kaybı riskinin arttığı belirtilmektedir (166).

Osteoporoz kemik yoğunluğu ve kütlesinde azalma olarak tanımlanır. Bu durum genellikle kadınlarda daha sık görülür. En yaygın sistemik durum osseointegrasyonu tehdit eden faktördür. Osteoporozda kemik kalınlığı ve mineral içeriğinde azalma meydana gelir, bunun sonucunda trabeküler yapıda bozulmalar ortaya çıkar. Bu hastalarda osseointegrasyon için en önemli sorun bifosfonat ilaçlarıyla ilişkili çene kemiği nekrozu (BRONJ) olarak bilinen komplikasyondur (167).

Kanama sorunu olan kişilerde implant tedavisinde dikkat edilmesi gereken bir durum pıhtının uygun şekilde oluşmaması ve pıhtı oluşumunun implantın kemikle bütünleşme sürecinin ilk aşaması olmasıdır. Anemisi olan hastalarda kemik iyileşmesinde gecikme görülmesi nedeniyle osteogenez süreci olumsuz etkilenir bu durum da osseointegrasyon sürecini negatif yönde etkileyebilir (168). Herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu trombosit problemleri de dahil olmak üzere cerrahi operasyonun ve başarılı bir osseointegrasyonun sağlanmasını güçleştirir.

Radyoterapi kemiklerde periosteumda ve damarların endotel tabakasında hasara yol açarak hücrel aktiviteyi, kan akışını ve kısmi oksijen basıncını azaltabilir. Radyoterapi alan hastalarda implant tedavisi güvenle uygulanabilir, herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Literatürde belirtilene göre radyoterapi sonrası implant tedavisinin dokuz ay sonra uygulanmasının uygun olduğu bilinmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisinin 50 Gy üzeri dozlarda kemik rejenerasyonunu artırdığı bu nedenle osseointegrasyonu iyileştirdiği ve osteoradyonekroz olasılığını azalttığı gözlemlenmiştir (169).

Literatürde gösterildiği üzere sigara kullanımının osseointegrasyon üzerinde olumsuz etkileri vardır. Sigara içen hastalarda implantların başarısız olma ve periimplantitis riskinin artmasıyla marjinal kemik kaybının arttığı gözlemlenmiştir. Çalışmalar sigara içmeyen implant hastalarına kıyasla bu etkilerin daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur. Sigara içen hastalarda implant başarısızlığı riski sigara içmeyenlere kıyasla iki kat daha yüksektir (170).

2.4.7 Primer Stabilizasyon

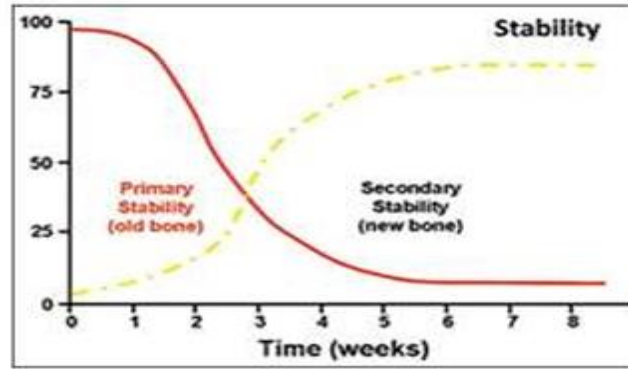
İmplantın osseointegrasyon sürecindeki stabilitesi primer ve sekonder stabilite olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. İmplant yerleştirildiği anda elde edilen primer stabilizasyon kortikal kemik ve implant arasında mekanik bir kilitlenme ile sağlanan implantın hareket etmemesi durumunu ifade eder (171). İyi bir osseointegrasyon elde edebilmek için ilk stabilizasyonun sağlanması ve korunması oldukça önemlidir. Eğer bu ilk stabilizasyon başarılı bir şekilde sağlanamazsa implant ile kemik arasında fibröz doku oluşabilir. Bu durum sonucunda implantın kaybedilmesine yol açabilir (172). Birçok faktör primer stabiliteyi etkiler; bunlar arasında implant malzemesi, implantın mikro ve makro yapıları, kemik kalitesi ve miktarı, kortikal kalınlık ve cerrahi teknik yer almaktadır (172).

Kemik yoğunluğu düşük veya kemik kalitesi zayıf olduğunda primer stabilizasyon sağlanamayabilir. Kemik miktarı veya kalitesi yetersiz olduğunda bu bölgelere implant yerleştirmeden önce kemik artırma işlemleri düşünülebilir (173).

İmplantın çapı ve uzunluğu primer stabiliteyi sağlamada önemli bir rol oynar. Bir implantın daha geniş çaplı ve uzun olması kemik ile temas eden yüzey alanını artırabilir. Primer stabiliteyi artırarak lateral kuvvetlere karşı daha büyük direnç sağlayabilir. İmplantın uygun yerleştirme torku primer stabiliteyi etkileyen önemli bir faktördür. Yerleştirme torku arttıkça implantın mikro hareketi azalır ve böylece primer stabilite olumlu yönde etkilenir. Ancak 50 Newton santimetre (Ncm) üzerindeki yerleştirme torklarıyla yerleştirilen implantlarda daha fazla kemik rezorpsiyonu gözlemlenebilir (174).

2.4.8 Sekonder Stabilizasyon

Sekonder stabilizasyonun da önemli olduğu başarılı bir osseointegrasyon elde edilmesinde etkili rol oynar. Osseointegrasyon sürecinde kemik implantın oluklarına doğru büyüme gösterir. Bu sayede kemik ile implant arasındaki temas arttıkça sekonder stabilite sağlanır (175). Sekonder stabilite kemiğin iyileşme ve yeniden yapılanması süreci sonucunda ortaya çıkan biyolojik bir stabilite durumunu ifade eder. Yeniden yapılanma ve iyileşme süreci primer stabilizasyonun azaldığı ve sekonder stabilizasyonun arttığı kritik bir dönemdir. Bu süreçte mikro hareketlerin meydana gelmesi osseointegrasyonun kaybedilme riskini artırabilir (176). İmplant sonrası kemik remodelasyonu ve primer stabiliteyi etkileyen faktörler sekonder stabiliteyi belirler.



Şekil 2.4. İmplant uygulama sonrası zamanla değişen stabilite

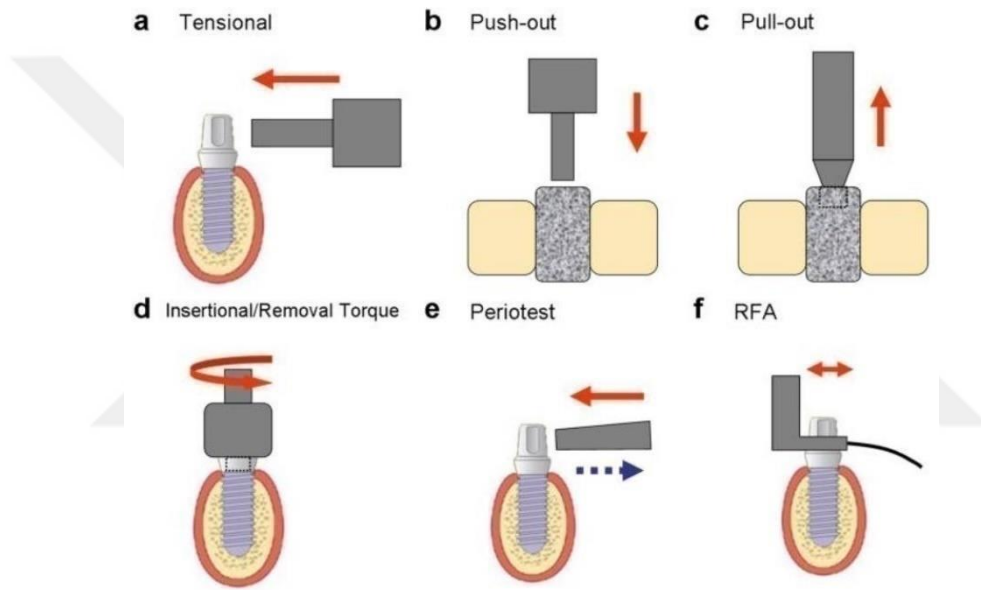
2.4.9. Osseointegrasyonu Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler

Dental implantların başarısını değerlendirmek için önemli olan şey implantların primer ve sekonder stabilitesinin nasıl ölçüldüğüdür. Primer stabilite değerlendirmesi implantın başarılı bir şekilde kemikle bütünleşme olasılığını belirlemekte önemli rol oynar ancak uzun dönem stabilite hakkında bilgi sağlamak için ikincil stabilite ölçümü de önemlidir. Sekonder stabilite

implantın fonksiyonel yükleme sürecini belirler (177). Osseointegrasyonun değerlendirilmesi için kullanılan yöntemler invazif ve minimal invazif olmak üzere iki temel kategoriye ayrılabilir.

2.4.9.1 İnvaziv Yöntemler

- Histolojik/histomorfolojik analiz
- Gerilim testi
- İtme/çekme testi
- Çıkarma torku analizi.



Şekil 2.5. Dental implant osseointegrasyonu için stabilite analizleri (a) Gerilim testi (b) İtme testi (c) Çekme testi (d) Yerleştirme/Çıkarma tork testi (e) Periotest

(f) Rezonans frekans analizi (RFA)

2.4.9.1.1. Histolojik/Histomorfolojik Analiz

Osseointegrasyonun değerlendirilmesinde histolojik yöntem genellikle en güvenilir yöntem olarak kabul edilir. İmplant ve çevresindeki kemik örneği üzerinde yapılan doğrudan gözlemlene ve peri-implant kemik miktarının hesaplanması kapsamlı bir değerlendirme sağlar. Bu metot osseointegrasyon ile ilgili net bilgiler sağlayan tek yöntemdir. Bu sebeple kıyaslama çalışmalarında kullanım imkânı sunar (178). Histomorfometri numunenin diğer analizler için tekrar kullanılmasını imkansız hale getirecek kadar yıkıcı bir işlemdir. Bu

yöntemde sınırlı sayıda kesit elde edilebilmesi bir dezavantaj olarak belirtilmiştir. Bu durum alınan kesitin tüm yüzeyler hakkında genel bir bilgi sağlayamayabileceği anlamına gelir. Zaman alıcı histolojik örnek hazırlama süreci ve insan çalışmalarında yetersiz örnek boyutları ve teknik kısıtlamaların sonuçları etkileyebileceği gerçeğine dayanarak bu yöntemin klinik pratikte yaygınlaşmasını engellemiştir. Bu nedenle genellikle klinik dışı çalışmalar ve deneylerde tercih edilir (179).

2.4.9.1.2. Gerilim Testi

İlk deneyler implantın kemikten ayrılmasıyla ilgili gerilim testleri kullanılarak yapılmıştır. Bränemark daha sonra implantlara lateral kuvvet uygulayarak değişiklik yapmıştır. Ancak test sonuçlarını pratik bir sonuca dönüştürmek oldukça zordur bu yüzden uygulaması mümkün değildir (180).

2.4.9.1.3. İtme/Çekme Testi

Kemik implant arayüzündeki iyileşmeyi değerlendirmek için kullanılan bir yöntem itme/çekme testidir. Bir silindirik implant kemik içine intramedüller veya transkortikal olarak yerleştirilir ve ardından arayüzle aynı doğrultuda bir kuvvetle çıkarılır. Implant-kemik arayüzünde uygulanan kuvvetle arayüzün makaslama direnci değerlendirilir. Bu test maksimum yük taşıma kapasitesinin değerlendirilmesine olanak tanır ve bu değerlendirme iyileşme sürecinde gerçekleştirilir. İtme/çekme testi genellikle yivsiz implantlar için geçerli olsa da klinik uygulamada çoğu implant tasarımının yivli olması dezavantaj yaratabilir (181).

2.4.9.1.4. Çıkarma Torku Testi

Çıkarma torku analizi implantın kemikten çıkarılması için gereken minimum torku değerlendirir bu da implantın iyileşme sürecini takip etmek için önemlidir. İmplant saat yönünün tersine 10 ila 20 Ncm aralığında bir torkla yerleştirilir; çıkarma torku 20 Ncm'den fazla olduğunda implantın stabil olduğu kabul edilir. Bu metodun dezavantajı implant yüzeyinin dayanak bağlantısı sırasında uygulanan tork gerilimi altında kırılabilir olmasıdır (182).

2.4.9.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler

- Cerrahin algısı
- Radyografik görüntüleme teknikleri
- Yerleştirme torku testi
- Ters tork testi

- Perküsyon testi
- Periotest
- Rezonans frekans analizi (RFA)

2.4.9.2.1. Cerrahin Algısı

Cerrah implantın yerleştirildiği anki mekanik kilitlenme ve yerleştirme torku temelinde primer stabiliteyi değerlendirir. Bu metodun dezavantajı sadece implant yerleştirilirken kullanılabilen subjektif bir yöntem olmasıdır. Degidi ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada cerrahların algıları ile objektif ölçümler arasında belirgin farklılıklar olduğu rapor edilmiştir (183).

2.4.9.2.2. Radyografik Görüntüleme Teknikleri

Radyografik inceleme iyileşme sürecinin her evresinde uygulanabilen invaziv olmayan bir tekniktir. İmplantın çevresindeki lezyonlar kemik miktarı ve yoğunluğundaki değişimler ile marjinal kemik kaybı osseointegrasyon sürecinde takip edilebilir; ancak bu tür değişikliklerin konvansiyonel radyografi ile %30 ile %40 oranında kemik demineralizasyonuna yol açmadan tespit edilmesi zordur (184).

Literatürde osseointegre olmuş bir implantın ilk yılında krestal kemik kaybının 1,5 mm olduğu ve bunu takip eden yıllarda ise 0,1 mm'lik bir kemik kaybının beklendiği ifade edilmektedir (185). Klinik pratiğinde 0,1 mm'lik kemik kaybının saptanması güçtür. Krestal kemik değişikliklerini tespit etmek için standartlaştırılmış radyograflerin paralel teknikle çekilmesi gereklidir; bu nedenle pratik değildir. Ancak erişilebilir olmaları ve düşük maliyetli olmaları sebebiyle radyografler sıkça tercih edilmektedir.

2.4.9.2.3 Yerleştirme Torku

Yerleştirme torku implantın yerleştirilmesi esnasında uygulanan kuvvetin ölçüsüdür. Bu yöntem primer stabiliteyi ölçmede kullanılabildiği gibi osseointegrasyon sürecini etkileyen faktörlerden biridir. Yerleştirme torku, cerrahi tekniğe, kemik miktarına, kemik yoğunluğuna, implantın makro ve mikro özelliklerine bağlı olarak değişir.

İmplant yerleştirme işlemi başlangıçta en düşük seviyede tork ile gerçekleştirilir. İmplant kemik içinde ilerledikçe bu işlem sırasında yapılan ölçümlerle bir grafik oluşturulur. İmplant başının kortikal tabakayla tamamen bütünleştiği noktada maksimum düzeye ulaşılır. Yerleştirme tork analizi sadece implant yerleştirilirken bir kez ölçüm yapılabilmesinden dolayı sekonder stabilizasyonu değerlendirememesi sebebiyle kullanımı kısıtlıdır. Literatürde

yerleştirme torkunun etkileri konusunda farklı görüşler bulunmasına rağmen yüksek yerleştirme torkunun kemik yeniden şekillenmesini olumsuz etkileyebileceği ve mikro çatlaklar oluşturarak kemik kaybına neden olabileceği belirtilmektedir (186). Ottoni ve ekibi tek diş eksikliği durumunda yapılan implantlarda hemen yükleme için önerilen tork değerinin 32 Ncm'den fazla olması gerektiğini belirtmiş ve 20 Ncm'nin yüksek implant başarısızlığı riski taşıdığını bildirmişlerdir (187).

2.4.9.2.4. Ters Tork Testi

Ters tork testi implantın kemikle temasının bozulduğu kritik tork eşiğini belirleyerek belirli bir implantın kemik-implant teması hakkında dolaylı bilgi sağlar. Titanyum dental implantlarda düşük yoğunluklu kemiklerde yapılan çalışmalarda 20 Ncm'lik ters torkun kemik-implant arayüzünü kırabilmek için gereken torkun %50'sinden daha azını temsil ettiği ve bu nedenle yöntemin güvenilir olduğu düşünülmüştür. Eğer bu tork değeri altında ise implantın fibröz bir kapsülle çevrildiği ve bu durumun protetik aşamaya geçiş için önerilmediği düşünülmektedir (188). Sabrina G. Simeone ve ekibi kırk implant üzerinde 30 Ncm ters tork uyguladılar. Klinik ve radyografik değerlendirme sonuçları beklenen osseointegrasyonun gerçekleştiğini ve tekniğin başarılı olduğunu gösterdiği sürece herhangi bir olumsuz durum bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı zayıf osseointegrasyon gösteren implantları mümkün olan en erken aşamada tespit edebilmektir (189). Bu yöntem invazif olmayan ucuz ve uygulaması kolaydır. Aynı zamanda hareketli ve stabil implantları ayırt edebilen ve osseointegrasyon prognozunu tahmin edebilecek radyografik belirtileri değerlendirmeye dayalıdır (189). Bu yöntem osseointegrasyon sürecindeki bir implant üzerinde gereksiz yük uygulandığında implant etrafındaki kemikte geri dönüşümsüz plastik deformasyon ve implant başarısızlığı riski oluşturabilir. Diğer dezavantajları ise osseointegrasyonun derecesini ölçememesi ve lateral stabiliteyi değerlendirememesidir (190).



Resim 2.1. Ters Tork Testi (189).

2.4.9.2.5. Perküsyon Testi

Perküsyon testi osseointegrasyon düzeyini belirlemede en basit yöntemlerden biri olarak kabul edilir. İmplanta metal bir aletle dikey ve yatay yönde vuruşlar yapılarak çıkan ses değerlendirilir. Keskin bir çınlama sesi sağlam osseointegrasyonu işaret ederken zayıf veya cansız bir ses osseointegrasyonun olmadığını düşündürebilir (183). Bu teknik cerrahın deneyimine bağlı olarak doğruluk sağladığından standartlaştırılması mümkün değildir. Bu durumda, bu testin subjektif doğası nedeniyle güvenilirliği şüphelidir ve osseointegrasyonla ilgili yeterli veri sağlanamamıştır. Bu sebeple diğer yöntemlerle birlikte kullanılması tavsiye edilir (191).

2.4.9.2.6. Periotest

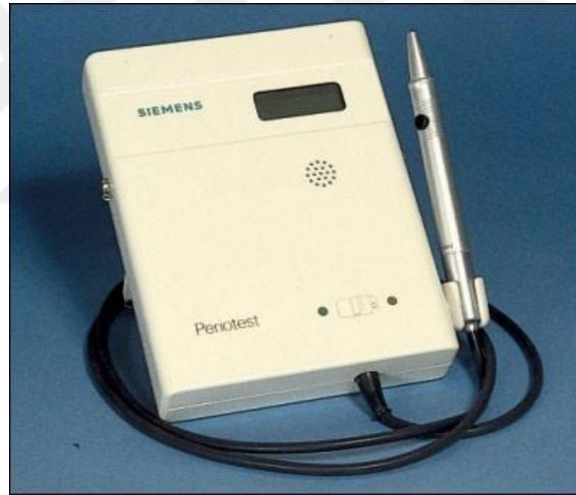
Schulte tarafından geliştirilen Periotest adlı cihaz ilk kez tanıtılmıştır. Dr. Schulte diş hareketliliğini ölçmek için dişlerin çevresindeki periodontal ligamentin sönümleme özelliklerini değerlendirmek amacıyla diş ile perküsyon çubuğu arasındaki temas süresini hesaplayarak bir cihaz tasarlamıştır (192). Bu cihaz implant stabilitesini değerlendirmek amacıyla geniş bir şekilde kabul görmeye başlamıştır.

Bu cihazda hem elektromanyetik olarak çalışan hem de elektronik olarak kontrol edilen 8 gram ağırlığında metalik bir başlık bulunmaktadır (193). Metalik uç dişe veya implanta saniyede dört kez olmak üzere dört saniye boyunca toplamda on altı kez vurma hareketi yapar. Metalik uç implanta temas ettiğinde hızını azaltır ve ardından başlangıç noktasına döner. Biraz daha yavaş geri dönüş sönümlemenin azaldığını ve temas süresinin uzadığını gösterir. Stabilite düşük olduğunda temas süresi uzar ve bu durum Periotest değerinin artmasına yol

açar (190). Periotest cihazındaki ölçümler -8 (düşük hareketlilik) ile +50 (yüksek hareketlilik) arasında değişmektedir. Üretici tarafından belirtilen değerlere göre -8 ile 0 arası yüksek stabiliteyi 1 ile 9 arası orta stabiliteyi ve 10 ile 50 arası düşük stabiliteyi ifade eder (194).

Ölçümler dişin dış yüzeyinin ortasından alınmalı ve implant eksenleriyle dik olmalıdır. Eğer temas açısı yirmi dereceden fazlaysa ölçümler geçerli sayılmaz. Ayrıca uç ile implant yüzeyi arasındaki mesafe 0,6 ile 2,0 mm arasında olmalıdır (195).

Periotest cerrahi sırasında ve sonrasında kemik yoğunluğunun değerlendirilmesine katkıda bulunur. Yöntemin avantajları arasında implant üst yapılarına doğrudan uygulanabilme özelliği, kolay ve tekrarlanabilir olması yer alır. Bu yöntemin implant hareketliliğini değerlendirmek için dar bir ölçüm aralığına sahip olması düşük duyarlılık göstermesi ayrıca yön, tutuş açısı, mesafe ve implantların konumu gibi çeşitli faktörlerden etkilenmesi dezavantajları olarak görülmektedir (190). Ayrıca başlangıçta düşük stabiliteye sahip olan implantlarda güvenilir sonuç vermeyebilir (196).



Resim 2.2. Periotest cihazı (193).

2.4.9.2.7. Rezonans Frekans Analizi (RFA)

Meredith tarafından geliştirilen rezonans frekans analizi implant stabilitesini ve kemik yoğunluğunu titreşim kullanarak çeşitli zaman noktalarında objektif olarak ölçen invaziv olmayan ve en yaygın kullanılan tanı yöntemidir (197). Rezonans frekans analizi (RFA) tekniği kemik-implant sistemindeki bir dönüştürücüyü uyararak son derece küçük bir bükme kuvvetinin uygulandığı bir test olarak özetlenebilir. İmplantın klinik yükleme koşullarını taklit eden sabit ve küçük ölçekli yan kuvvetler uygulayarak implantın yer değiştirmesi ölçülür (198).

RFA bir vidayla implanta veya dayanağa sıkıştırılan L şeklinde küçük bir dönüştürücü (transducer) kullanır. Dönüştürücü 5 ila 15 kilohertz (kHz) arasında değişen sinüzoidal sinyallerle titreşen ve bu sinyalleri alıcı olarak işlev gören iki seramik parçadan meydana gelir. Dönüştürücü implantı kademeli olarak artan frekanslarla titreştiren ve belirli bir genlikte sabit tutan şekilde tasarlanmıştır; bu dönüştürücü implant gövdesine doğrudan bağlanır ve rezonans oluşturur. Yüksek frekansta rezonansın tespit edilmesi implantın kemik ile arayüzünde sağlam bir temas olduğunu gösterir (190). Rezonans frekans analizi (RFA) yöntemi tedavinin herhangi bir aşamasında implantın kemikteki sabitleme derinliğini, marjinal kemik seviyesini ve kemik-implant arayüzünün sertliğini değerlendirmeye olanak tanır. Ayrıca prognostik amaçlarla da kullanılabilir (199).

İmplant stabilitesini değerlendirmek için ticari olarak geliştirilmiş iki farklı yöntemeye dayanan cihazlar bulunmaktadır. OsstellTM elektronik olarak çalışan bir yöntem sunarken OsstellTM Mentor manyetik rezonans frekansı ile çalışır.

İlk ticari ürün olan OsstellTM dönüştürücü ile rezonans frekans analizörü arasında doğrudan bir bağlantı sağlar. Bu ürün Integration Diagnostics AB tarafından Göteborg, İsveç'te üretilmektedir. Bu cihaz 3000 ile 8500 Hertz (Hz) arasında değişen rezonans frekanslarını 0 ile 100 arasında değişen bir implant stabilite katsayısına (ISQ) dönüştürmektedir (195).



Resim 2.3. OsstellTM dönüştürücüsünün kullanımı (200).

OsstellTM Mentor implantın vida ile sabitlendiği ve manyetik enerji kullanarak ölçüm yapan kablosuz bir yöntem olan SmartPeg adlı küçük alüminyum çubukla çalışan tek kullanımlık bir dönüştürücüdür (200). Üst kısmında taşınabilir bir elektronik cihaz tarafından

gönderilen manyetik darbelerle uyarılan küçük bir mıknatıs bulunan SmartPeg'in özellikleri arasında yer almaktadır. Cihaz ortaya çıkan rezonans frekansını değerlendirir ve ISQ ölçeğine çevirir. Ölçüm sırasında SmartPeg ile implant arasında 1-3 mm mesafe olmalı ve yumuşak dokudan en az 3 mm yukarıda olacak şekilde iki ölçüm yapılması tavsiye edilir. Geleneksel olarak ISQ değerinin 40 ile 80 arasında değiştiği ve bu değer ne kadar yüksek olursa implantın o kadar stabil olduğu gözlemlenmiştir. RFA ölçümlerinde maksilla bölgesinde ISQ değerleri daha düşük olarak belirlenmiştir. Ayrıca tam dişsiz vakalarda yapılan implantlar parsiyel ve tek diş eksikliklerini gidermek için yapılanlara göre daha düşük stabiliteye sahip bulunmuştur (201). İncelemelerde implant yerleştirilmesini takiben ISQ değerlerinde bir düşüş gözlemlendiği ve en düşük seviyelere üç ile dört hafta sonra ulaşıldığı belirtilmiştir. Öte yandan diğer çalışmalarda implantın yerleştirilmesinden sonra stabilitede bir azalma olmadığı ancak altı ila on iki hafta sonra ISQ değerlerinde bir artış olduğu gösterilmiştir (202).

Çeşitli çalışmalar ve üretici firmadan elde edilen verilere göre ISQ değerleri şu şekilde değerlendirilmiştir: $ISQ < 60$ düşük stabiliteyi $60 \leq ISQ < 65$ orta stabiliteyi $ISQ > 70$ ise yüksek stabiliteyi ifade etmektedir.



Resim 2.4. SmartpegTM 'nin klinik kullanımı (202).

Osstell MentorTM'nin 2004 yılında piyasaya sürülmesinden sonra Osstell ISQ ve Osstell Beacon cihazları da geniş çapta benimsenmiştir. Bu sürecin ardından RFA yöntemini kullanan başka ticari cihazlar da geliştirilmiştir. Bu cihazlar arasında öne çıkanlardan biri 2015 yılında piyasaya sürülen Penguin™ (Penguin Integration Diagnostics, Göteborg, İsveç) cihazıdır. Bu cihaz ISQ ölçümü için titanyumdan üretilmiş ve tekrar kullanılabilen Multipeg adlı bir

dönüştürücü kullanır. Osstell Mentor™ gibi temas olmadan ölçüm yapabilme özelliğine sahiptir (203).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması 29.11.2023 tarihinde 2023-48 protokol numarasıyla Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay aldı. Bu çalışma için uygun şartlara sahip hastalara yönelik gerçekleştirilecek işlemler ayrıntılı bir şekilde açıklandı. Hastalardan bilgilerin yeterince anlaşıldığını kabul eden aydınlatılmış onam formları imzalanması talep edildi. Ayrıca tüm detayları içeren çalışma takvimi hastalara iletildi.

Çalışmaya alt çene diş eksikliklerini gidermek amacıyla dental implant talebiyle başvuran 50 yaş ve üzeri hipertansiyon, diyabet ve hipertansiyon&diyabet tanısı almış total dişsiz bireyleri içerecek şekilde tasarlandı. Çalışmaya katılan her bir hastaya alt çene anterior bölgeye sağ ve sol taraflara eşit uzunluk ve çapta iki adet implant yerleştirilerek standardizasyon sağlanmaya çalışıldı.

3.1. Hasta Seçimi ve Grupların Oluşturulması

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri:

1. 50 yaş ve üzeri olan hastalar,
2. Hipertansiyon, diyabet ve hipertansiyon&diyabet tanısı olan,
3. Sigara içme alışkanlığı bulunmayan (günde 5 sigaradan az),
4. Mandibulada total diş eksikliği olan,
5. Mandibula 32-33 ve 42-43 numaralı dişler bölgesine 2 adet implant üzeri hareketli protez endikasyonu konulmuş olan,
6. Kendi istekleriyle aydınlatılmış onam formlarını imzalayan ve bilgilendirilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma 4 grup olacak şekilde tasarlandı:

Kontrol Grubu (N=30)- Herhangi bir sistemik rahatsızlığı ve düzenli olarak kullandığı bir ilaç bulunmayan 50 yaş ve üzeri hastalar.

Hipertansiyon Grubu (N=30) – Hipertansiyonu olup medikal tedavi alan 50 yaş ve üzeri hastalar

Diyabet Grubu (N=30) – Tip 2 diyabet hastası olup medikal tedavi alan 50 yaş ve üzeri hastalar.

Hipertansiyon ve Diyabet Grubu (N=30)- Hipertansiyon ve diyabeti olup medikal tedavi alan 50 yaş ve üzeri hastalar

3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 50 yaş altı hastalar
- Hipertansiyon ve diyabet rahatsızlığı olmayan hastalar
- Sigara içme alışkanlığı olanlar (günde 5 sigaradan fazla)
- Osteoporoz tanısı koyulmuş hastalar
- Kemik metabolizmasını etkileyecek sistemik hastalığı olanlar (Hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, Paget hastalığı, osteomalazi, osteogenezis imperfekta)
- Kemik metastazı olan kanser hastaları, lösemi, multiple miyelom tedavisi gören hastalar
- Kemoterapi, radyoterapi alan hastalar
- Mandibula anterior bölgenin aşırı rezorpsiyona uğradığı hastalar
- Hormon replasman tedavisi alan hastalar (bifosfonatlar, kalsitonin, kortikosteroid, siklosporin, heparin, östrojen, progesteron, androjen, tiroid hormonu)

Çalışmaya katılan hastalar için alt çene anterior 42, 43, 32 ve 33 numaralı dişler bölgesine uygun çap ve boyda implant yerleştirilmesi planlandı. Bu süreçte panoramik radyografi ve gerektiğinde dental volümetrik tomografi görüntüleri kullanılarak implant yerleştirilecek bölgeler değerlendirildi. Klinik ve radyografik incelemeler sonucunda anatomik yapıların uygulamaya izin vermediği veya bu durumu kısıtladığı ayrıca implant yerleştirilmesi gereken bölgelerde ileri cerrahi uygulamaların (distraksiyon osteogenezi, biyomateryal uygulaması gibi) gerekli olduğu tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Cerrahi Protokol

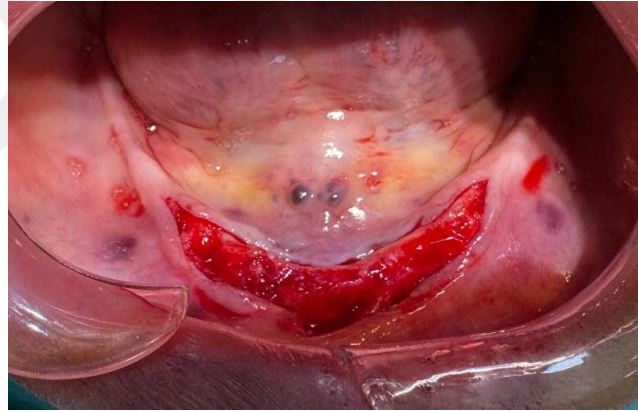
Tüm cerrahi girişimler Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı kliniğinde aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı. İmplant uygulanacak bölgede 40 mg lidokain hidroklorür ve 0,025 mg epinefrin içeren enjektabl anestezi solüsyon ile lokal anestezi sağlandı. Cilt asepsisi için %10'luk povidon iyot uygulandı. Lokal anestezi kontrol edildikten sonra operasyon bölgesindeki keratinize dişetinde kretilin lingualinden geçecek şekilde 15 numaralı bistüri ile horizontal insizyon yapıldı. Orta hatta yakın bölgede serbestleştirici vertikal insizyon yapıldı. Tam kalınlık mukoperiostal flep

periost elevatörüyle kaldırıldı (Resim 3.1.). Kontrol ve çalışma grupları belirlendikten sonra implant kaviteleri hazırlanmaya başlandı.

Dört gruba da silindirik, yivli, yüzeyi pürüzlü, konik bağlantılı, platform switch özellikli bir implant yerleştirildi. Her hastaya uzunluğu 10 mm çapı 3.7 mm olacak şekilde implant uygulandı.

3.2.1. İmplant Yuvalarının Hazırlanması

İmplant sisteminin cerrahi setinde bulunan başlangıç frezi ile implantın yerleştirileceği bölge üzerinde başlangıç kavitesi açıldı. İşaretlemenin yapıldığı noktalardan gerekli frezlerle implant kaviteleri konvansiyonel yöntemle hazırlandı. Her hastada standardizasyonu sağlamak için alt çene ön bölgede sağ ve sol tarafa eşit uzunluk ve çapta (10/3.7) birbirine paralel iki adet implant uygulandı. Bütün bu işlemler sırasında steril serum fizyolojik ile irrigasyon yapılarak kemiğin aşırı ısınması engellendi.



Resim 3.1. Flep Dizaynı

3.2.2 İmplantların Yerleştirilmesi

Taşıma parçasına yerleştirilen dental implantlar hazırlanan kaviteye kemik seviyesinde yerleştirildi. Her iki uygulamada da implant yerleştirildikten sonra üzerindeki taşıma parçası çıkarıldı. Smartpeg™ implantın üzerine yerleştirilerek osstell cihazı ile ISQ değerleri ölçüldü. Uygun iyileşme başlıkları takıldı. Daha sonra kaldırılmış flep orijinal pozisyonuna getirilerek 3/0 ipek sütur ile suture edildi.

3.2.3 Rezonans Frekans Analizi Ölçümleri

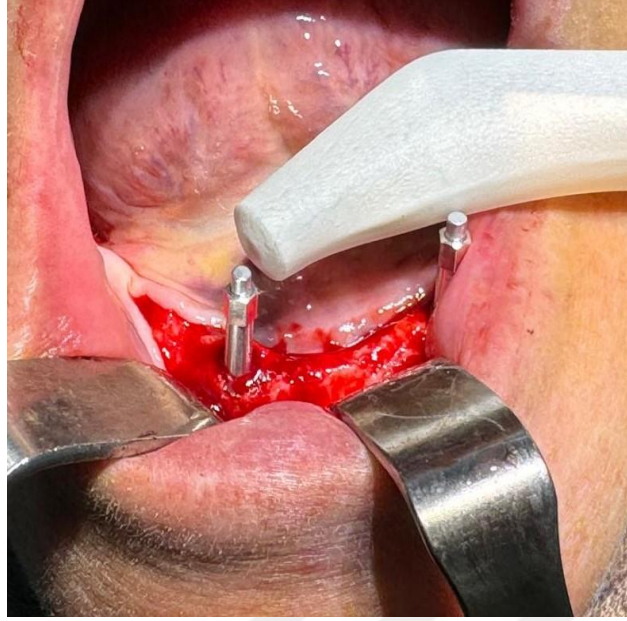
İmplantların stabilitelerinin değerlendirilmesinde Osstell (Integration Diagnostics, Göteborg, İsveç) kullanıldı. İmplantlar yapıldıktan sonra üzerindeki taşıma parçası çıkarıldı

yerine uygun bir Smartpeg adı verilen transdüktör yerleştirildi. Ölçümler Smartpeg üzerinden yapıldı. Bu işlem sonucunda elde edilen sayısal değerler ISQ birimi olarak kaydedildi. RFA değerleri implantasyondan hemen sonra ve operasyon sonrasında 12. haftada olmak üzere toplam 2 kez ölçülerek aritmetik ortalamalar değerlendirildi.

Her implanttan iki farklı yönde rezonans frekans değerleri elde edildi. Osstell probu Smartpeg bukkal ve lingual taraftan alveol krete dik olacak biçimde yerleştirilirken diğerinde ise mezial ve distal taraftan krete paralel olacak şekilde yerleştirildi. Ölçüm sonucunda elde edilen sayısal verilerin aritmetik ortalaması ISQ değeri olarak kaydedildi.



Resim 3.2. Osstell cihazı ve Smartpeg



Resim 3.3. RFA ile değerlendirme

3.2.4. Postoperatif İşlemler

Hastalara operasyondan sonra 7 gün boyunca Amoksisilin+Klavulanik asit 1000 mg tablet günde iki kez birer tablet, 7 gün boyunca Deksketoprofen Trometamol tablet 25 mg günde 2 kez birer tablet ve %0,2'lik klorheksidin gargara günde 3 defa kullanılmak üzere reçete edildi. İşlem sonrası kontrol amaçlı panoramik radyografi alındı. Hastalar operasyon sonrası dikkat edilmesi gerekenler konusunda sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi.



Resim 3.4. İyileşme başlığı takılıp, flebin suture edilmesi

3.2.5. İstatistiksel Analiz

Olguların çalışma gruplarındaki ISQ değeri dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testi ile doğrulandı. Çıkarımsal analiz (inferential analysis) için parametrik testler kullanıldı. ISQ parametresi başlangıç ve 12. hafta tekrarlı ölçümlerinin HT, DM, HT & DM ve sağlıklı bireylerin grupları içinde (intra-group) karşılaştırmalar için Paired t testi (Eşleştirilmiş örneklerde t testi) kullanıldı. Gruplar arası ISQ değerleri arası karşılaştırmalar için Tek Yönlü ANOVA testi (post hoc: LSD) kullanıldı ISQ değeri zaman*grup ilişkisine dair analiz iki yönlü varyans analizi (two way ANOVA) kullanılarak (post hoc: Benferroni) incelendi. Ayrıca parametrenin kovaryans matrisinin tekrarlanan ölçümlerde küresel olup olmadığını Mauchly's Sphericity testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan nicel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Korelasyon katsayısı kullanıldı. Cinsiyet ile nicel değişkenler arasındaki ilişki Point Biserial Korelasyon Katsayısı ile incelendi. Bu çalışmada kullanılan tüm istatistiksel testler %5 anlamlılık seviyesinde gerçekleştirilmiş olup hipotezler iki kuyruklu olarak değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 24.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 120 olgu dahil edilmiştir. Olguların 38'i kadın (%31,67), 82'si (%68,33) erkektir. Olguların yaş ortalamalarının $58,96 \pm 3,62$ olduğu 51 ile 66 yaş aralığında değiştiği tespit edilmiştir. Olguların 30'u (%25) hipertansiyon, 30'u (%25) diyabet, 30'u (%25) hem hipertansiyon hem de diyabetli, 30'u (%25) ise sağlıklı bireylerden oluşmaktadır.

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	38	31,67
Erkek	82	68,33
Yaş ort±SS (min-maks)	58,96±3,62 (51-66)	
Hasta grupları		
Hipertansiyon Hastaları	30	25
Diyabet Hastaları	30	25
Hem Hipertansiyon Hem Diyabet Hastaları	30	25
Sağlıklı Bireyler	30	25

SS: Standart sapma (n=120)

Tablo 4.1. Olguların genel özellikleri

ISQ parametresi başlangıç ve 12. Hafta ölçümleri gruplarda karşılaştırılmış sonuçları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Başlangıç ISQ ortalamalarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı değerlerde olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Post Hoc analizler incelendiğinde, HT ve DM gruplarındaki bireylerin başlangıç ISQ ortalamaları benzer değerlerde olduğu görülürken HT ve DM bir arada görüldüğü bireylerde ISQ ortalamaları sadece HT görülen ve kontrol grubundaki bireylerin ISQ ortalamalarına kıyasla anlamlı düzeyde düşük değerde olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Ayrıca sadece HT ve sadece DM görülen bireylerde ISQ ortalamaları kontrol grubundaki bireylere kıyasla anlamlı düzeyde düşük değerde olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). 12. hafta ISQ ortalamalarının da gruplar arasında başlangıç ölçümlerine benzer anlamlılıklara sahip olduğu görüldü ($p < 0.001$).

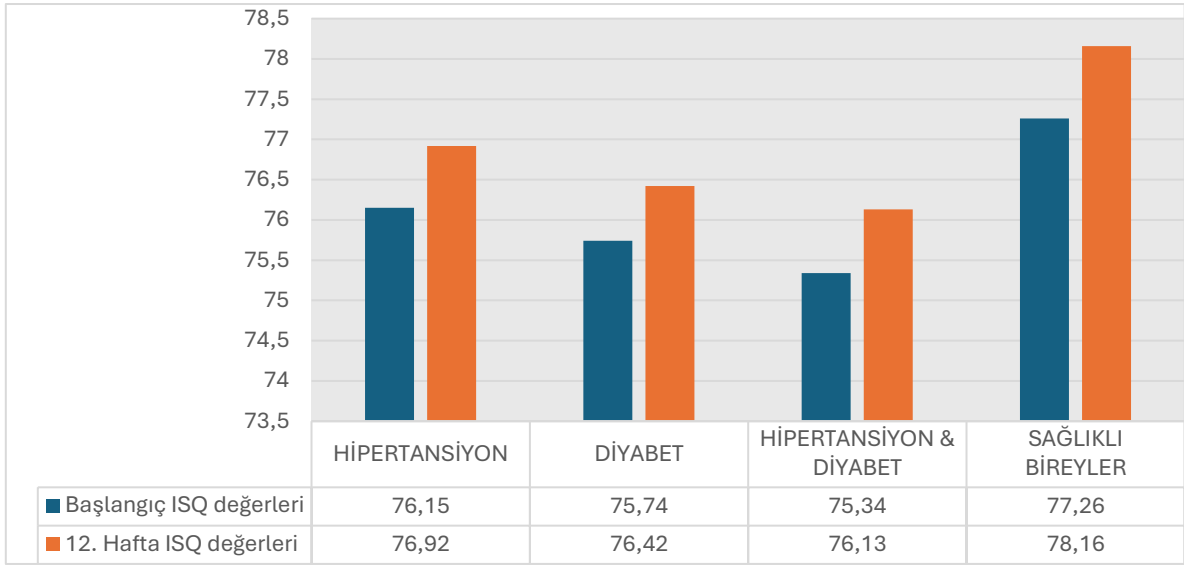
Grup içi kıyaslamalar incelendiğinde; HT tanılı bireylerde 12. Haftadaki ISQ ortalamalarının başlangıç ISQ ortalamalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Diğer gruplarda başlangıç ISQ düzeylerine 12. Hafta ISQ düzeylerinde görülen artışların da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu tespit edildi ($p < 0.001$).

	HT	DM	HT&DT	Kontrol	
ISQ	ort±ss	ort±ss	ort±ss	ort±ss	p ¹
Başlangıç	76,15±1,62B	75,74±1,09AB	75,34±1,43A	77,26±1,51C	<0,001
12. Hafta	76,92±1,43B	76,42±1,13AB	76,13±1,28A	78,16±1,38C	<0,001
p ²	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Aynı kolondaki büyük harflerle belirtilen farklı harfler LSD testi sonucunda istatistiksel anlamlılığı (p<0.05) ifade etmektedir. ¹Tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA), ²Paired t testi (Eşleştirilmiş iki örneklem testi) p<0.05

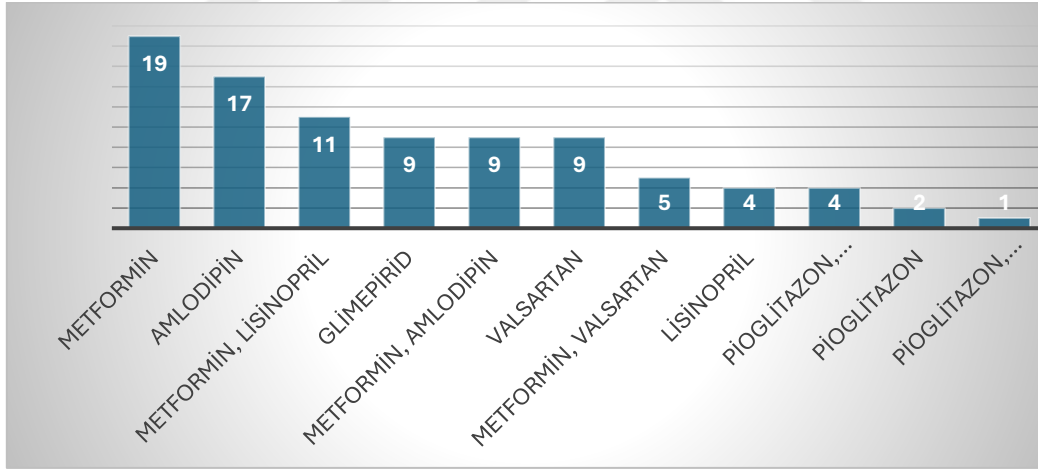
Tablo 4.2. Olguların başlangıç ve 12. Hafta ISQ ortalamalarının Gruplar içi ve gruplar arasında karşılaştırılması

Başlangıçtan 12. Haftaya ISQ ölçümlerinde değişimine zaman ve grup*zaman etkileşimi üzerine yapılan 2 yönlü ANOVA testleriyle incelendi. Buna göre olguların ISQ değişimlerinin zamana göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü (F=232,27; p<0,001). Fakat grup*zaman etkileşiminin (F=0,791; p=0,501) ISQ değişiminin anlamlı düzeyde olmadığı görüldü (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Olguların gruplarda ISQ ortalamalarının grafiği

Olguların ilaç kullanımlarının dağılımı Şekil 4.2.'de görülmektedir. Buna göre olgular en sık Metformin (19) ilacını kullandığı sonrasında gelen en sık kullanımın ise Amlodipin ilacı (17) olarak gözlenmiştir.



Şekil 4.2. Olguların kullandıkları ilaçların çubuk grafiği

Sağlıklı gruptaki katılımcıların yaş ve cinsiyetleri ile başlangıç ve 12. Haftada ölçülen ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,050$). Diğer gruplarda da katılımcıların yaş ve cinsiyetleri ile farklı zamanlarda ölçülen ISQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Tüm katılımcıların yaşları ile 12. Hafta ISQ değerleri arasında negatif yönde zayıf istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlandı ($r=0,199$; $p=0,031$) (Tablo 4.3.).

			Cinsiyet*	Yaş**
HT	Başlangıç	r	-0,132	0,161
		p	0,503	0,412
		n	30	30
	12.Hafta	r	-0,128	0,071
		p	0,515	0,720
		n	30	30
DM	Başlangıç	r	-0,139	-0,181
		p	0,464	0,339
		n	30	30
	12.Hafta	r	0,084	-0,182
		p	0,661	0,335
		n	30	30
Dm&Ht	Başlangıç	r	0,095	0,091
		p	0,616	0,633
		n	30	30
	12.Hafta	r	0,170	0,132
		p	0,368	0,488
		n	30	30
Sağlıklı	Başlangıç	r	0,057	-0,259
		p	0,766	0,168
		n	30	30
	12.Hafta	r	-0,044	-0,289
		p	0,817	0,122
		n	30	30
Toplam	Başlangıç	r	-0,028	-0,162
		p	0,763	0,080
		n	120	120
	12.Hafta	r	0,011	-0,199
		p	0,907	0,031
		n	120	120

*Pearson Korelasyon Katsayısı; **Point Biserial Korelasyon Katsayısı, n birey sayısı

Tablo 4.3. Her bir grupta yaş ve cinsiyet ile ISQ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

5.TARTIŞMA

Diş çürükleri ve periodontal hastalıklar yaşla birlikte artan diş kayıplarının başlıca sebeplerindendir. Dişlerin kaybı hastanın stomatognatik sisteminde önemli değişikliklere yol açar. Bu durum estetik kaygıları artırmanın yanı sıra çiğneme ve yutkunma becerilerini de olumsuz etkileyerek genel sağlık üzerinde olumsuz sonuçlar doğurur (204).

Diş kayıpları ile birlikte kemik rezorpsiyonu gittikçe artar. Bu rezorpsiyondan mandibulanın etkilenme düzeyi maksillaya göre dört kat daha fazladır. Mandibulada kemik rezorpsiyonu devam ettikçe alveoler kısım atrofiye uğrar; bu durum mylohyoid sırt ile genial tüberküllerin daha belirgin hale gelmesine yol açar. Ayrıca mandibular kanal mental foramen ile birlikte yukarıya doğru hareket ederek alveoler krete yaklaşır. Anatomik yapıların sınırlamalarından dolayı implant sayısının kısıtlandığı durumlarda 2002 yılında yayımlanan McGill konsensüsüne göre mandibulada iki adet implant üzerine yapılan hareketli protezler birincil seçenek olarak değerlendirilir (205). Çalışmamızda aynı şekilde atrofik mandibulaya anatomik sınırlamalardan dolayı iki adet implant uygulanmıştır.

Dental implantlar son yıllarda tam dişsizlik veya kısmi diş kaybı durumlarında sabit ve hareketli protez tedavilerine alternatif olarak etkili bir şekilde kullanılmaktadır (152). İmplantların başarısının temelinde yatan kavram osseointegrasyondur. Osseointegrasyon yumuşak doku olmaksızın dental implantlar ile kemik arasında doğrudan bir bağlantının oluşması anlamına gelir. Bu kavram ilk olarak Branemark ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Uzun vadeli stabilitenin implantın kemiğe tutunmasına bağlı olma fikri birçok araştırmacı tarafından desteklenmiştir (206).

İmplantların uygulama esnasındaki primer stabilitesi ve zamanla elde edilen osseointegrasyon çeşitli invaziv ve invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir. İn vitro ve in vivo çalışmalarda yaygın olarak kullanılan invaziv olmayan yöntemler perküsyon, radyografi, yerleştirme torku, Periotest, Dental Fine Tester, Implatest ve rezonans frekans analizi gibi teknikleri içerir. Bu yöntemler implant stabilitesini ve osseointegrasyon süreçlerini değerlendirmede önemli bir rol oynamaktadır. İnvaziv yöntemler arasında çıkarma torku, histolojik ve histomorfometrik incelemeler bulunmaktadır; bu teknikler implantın çevresindeki kemik dokusunun kalitesini ve osseointegrasyon seviyesini daha ayrıntılı bir şekilde analiz etmek için kullanılmaktadır (207).

Meredith ilk kez 1997 yılında implant stabilitesinin değerlendirilmesinde rezonans frekans analizini kullanmıştır. 9 hastaya 56 implant yerleştirip yapım aşamasında ve 8 ay sonra

rezonans frekans analizi yapmıştır. 56 implanttan 50'sinde ortalama 7473 Hz +/- 127 Hz (P <0,05) değerinden ortalama 7915 Hz +/- 112 Hz (P <0,05) değerine yükseldiği tespit edilmiştir. (208). Bu çalışmayı takip eden birçok araştırmacı bu yöntemi kullanarak implant stabilitesini incelemiş ve elde ettikleri bulgular ile rezonans frekans analizinin implant stabilitesinin ölçümünde pratik, güvenilir ve kanıta dayalı bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur (209).

Pattijn ve arkadaşları Osstell™ cihazının implantın kemik ile olan bağlantısının derecesine bağlı olarak çeşitli durumları değerlendirebildiğini belirtmişlerdir. Bu ölçüm yöntemi implant stabilitesindeki zamanla meydana gelen değişiklikleri izlemek için son derece uygun bir araç olarak değerlendirilmektedir (210).

RFA dış implantlarının stabilitesini değerlendirmek için hızlı ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Ağrısızdır ve anlık sonuçlar sunar. İmplantların başarısız olma riskini erken aşamalarda belirleyerek müdahale şansı tanır. Birden fazla kez uygulanabilir bu da seanslar arasında karşılaştırma yapmayı kolaylaştırır. Bu avantajları göz önünde bulundurularak çalışmamızda yerleştirilen implantların osseointegrasyon ve stabilite değerlerinin belirlenmesinde rezonans frekans analiz yöntemi tercih edilmiştir. İmplantların rezonans frekanslarının değerlendirilmesi için Osstell™ cihazı kullanılmıştır.

Ölçüm sonuçları rezonans frekansının aritmetik algoritması yoluyla elde edilen ISQ (implant stabilite indeksi) değeri olarak ifade edilmektedir. ISQ değeri 0 ile 100 arasında değişmektedir ve tipik ölçüm sonuçları genellikle 40 ile 80 arasında yer almaktadır. 40 değeri başarısız bir implantı temsil ederken 80 değeri maksimum stabiliteye sahip bir implanta işaret etmektedir. Ayrıca ISQ değeri 50'den düşük olan implantların durumu kritik olarak görülmekte ve takibinin yapılması gerekmektedir (208).

Balleri ve arkadaşları 2002 yılında kısmen dişsiz çenelerde Osstell cihazı kullanılarak osseointegre 45 adet implantın yüklemiden 1 yıl sonra stabilite ölçümlerini gerçekleştirdikleri çalışmada implantların ISQ değerlerinin 57 ile 82 arasında değiştiğini bulmuşlardır. Yükleme işleminden bir yıl sonra bu implantların ISQ değerinin ortalama 69 olarak ölçüldüğünü saptamışlardır (211).

Rodrigo ve arkadaşları ISQ değeri 60'tan düşük olan implantların stabilitesinin belirsiz olduğunu ve 70'in üzerinde ISQ değerine sahip implantların mükemmel bir stabilite sergilediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca ISQ değeri 60 ile 70 arasında olan implantların ise kabul edilebilir derecede bir stabilite sunduğunu belirtmişlerdir (212).

Çalışmamızda implant yapılma aşamasında ISQ değerleri kontrol grubunda 77,26 hipertansiyon grubunda 76,15 diyabet grubunda 75,74 hipertansiyon&diyabet grubunda 75,34 olarak ölçülmüştür. 12.hafta ölçümlerinde ISQ değerleri kontrol grubunda 78,16 hipertansiyon grubunda 76,95 diyabet grubunda 76,45 hipertansiyon&diyabet grubunda 76,15'e yükselmiş olup literatüre uygun olarak implantlarda herhangi bir osseointegrasyon sorunu tespit edilmemiştir.

Birçok araştırmacı kemik kalitesinin implantın hem primer hem de ileri dönemdeki stabilitesini etkilediğini bildirilmektedir (213). Huang ve ark. yaptıkları "Sonlu Elemanlar Analizi (FEM)" çalışmasında en düşük RFA değerinin Tip 4 kemikte en yüksek RFA değerinin ise Tip 1 kemikte bulunduğunu ve farklı kemik yoğunluklarının RFA değerlerini etkilediğini belirtmektedirler (214).

Degidi ve arkadaşları kemik kalitesinin Implant Stability Quotient (ISQ) değerlerindeki artış üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını belirlemişlerdir (215). Zix ve ekibi gerçekleştirdikleri klinik çalışma sonucunda kemik kalitesi ile ISQ değerleri arasında zayıf bir ilişki saptamışlardır (216). Ayrıca Barewal ve arkadaşları RFA değerlerinde sadece tip 1 ve tip 4 kemik (Lekholm ve Zarb sınıflamasına göre) arasında belirgin bir fark bulunduğunu ortaya koymuşlardır (217).

Çalışmamızda literatürdeki bulgulara paralel olarak RFA değerlerinin kemik kalitesinden etkilenme riskini en aza indirmek amacıyla belirli bir standardizasyon sağlanmaya çalışıldı. Bu sebeple tüm implantların mandibula anterior bölgeye yerleştirilmesi tercih edildi. Bu bölgede kemik yoğunluğu ve miktarının benzer olması implant stabilizasyonundaki bölgesel farklılıkları en aza indirme hedefine yöneliktir. Ayrıca aynı marka implant kullanarak tek tip bir uygulama gerçekleştirildi.

Dental implant uygulamasında osseointegrasyonun sağlanması ve sürdürülebilmesi için doğru hasta seçiminin yapılması gerekir. Endikasyon ve kontrendikasyonlar dikkatlice değerlendirilmelidir. Kontrendikasyonlar lokal ve sistemik olarak ikiye ayrılmaktadır. Bazı sistemik hastalıklar kemik metabolizmasını, yara iyileşmesini ve dolayısıyla implant başarısını etkiler (1,2). Bizim çalışmamızda da amaç hipertansiyon, diyabet ve hipertansiyon&diyabet varlığının ve bu hastalıklarda kullanılan ilaçların dental implant tedavisinin başarısına etkilerini değerlendirmektir.

Hipertansiyon hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en yaygın görülen kardiyovasküler hastalık olarak öne çıkmaktadır. Dünya genelinde bu durumdan yaklaşık bir

milyar insan etkilenmektedir. 60 yaş üstü bireyler arasında yaşlıların %60'tan fazlasının hipertansiyon hastası olduğu belirtilmektedir (73). Yaş ilerledikçe hipertansiyon (HT) prevalansı artış göstermektedir. HT tedavi edilmediği takdirde çeşitli komplikasyonlara yol açabilir ve bu durum sonuç olarak ölüme sebep olabilir. Dünya genelinde hipertansiyon en yaygın ölüm nedenleri arasında yer alan önemli bir sağlık sorunudur (74).

Hipertansiyon, ateroskleroz, vasküler stenoz, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği gibi belirli hastalıklar kan akımının baskılanmasına, oksijen yoğunluğunun azalmasına ve dokuların yetersiz beslenmesine neden olabilir. Bu koşullar osseointegrasyon sürecini olumsuz etkileyerek implantların başarılı entegrasyonunu engelleyebilir (218).

Hipertansiyon literatürde artmış kemik kaybı ile ilişkilendirilmiştir (219). Bu durum anormal kalsiyum metabolizması sonucunda ortaya çıkan artmış üriner kalsiyum atılımına bağlanmaktadır (220). Ancak Ritchie ve arkadaşları 1994 yılında kalsiyum kanal antagonistlerinin osteoklast fonksiyonu üzerindeki doğrudan etkisi üzerine yaptıkları bir çalışmada konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon hastalarının tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokörü olan nifedipinin hücre içine direkt kalsiyum girişini sağlayarak kemik rezorpsiyonunu azaltabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları kalsiyum kanal blokörlerinin kemik metabolizması üzerindeki olumlu etkilerini ve bu ilaçların osteoporoz gibi kemik hastalıklarının yönetiminde potansiyel yararlarını ortaya koymaktadır (221). Aynı şekilde Redlich ve arkadaşları kalsiyum kanal blokörlerinin doza bağlı olarak kemik rezorpsiyonunu %50'ye kadar azalttığını göstermişlerdir (222).

Wu ve ark. 2016 yılında hipertansiyon ve antihipertansif ilaçların dental implant başarısına etkilerini araştırdıkları bir çalışmada 728 hastada toplam 1.499 dental implant uygulanmışlardır. Bu hastaların 142'si antihipertansif ilaç kullanıcısı olup 327 implant uygulanmıştır. Antihipertansif ilaç kullanmayan 586 hastaya ise 1.172 implant uygulanmıştır. Antihipertansif ilaç kullanan hastalarda implantların sadece %0,6'sı başarısız olurken, kullanmayan hastalarda bu oran %4,1 oldu. Antihipertansif ilaç kullananlarda dental implantların sağ kalma oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi (223). Bu durum antihipertansif ilaçların kemik formasyonu ve metabolizması üzerine yararlı etkileriyle açıklanabilir (224). Çalışmamız literatüre uygun şekilde bir kalsiyum kanal blokörü olan amlodipinin sık kullanıldığı ve sadece hipertansiyon hastalarının olduğu grupta 12. Hafta ISQ değerlerinin başlangıç ISQ değerlerine göre anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir.

Hamade ve ark. 2024 yılında hipertansiyon ve dental implantlarla ilgili bir meta analiz çalışması yapmışlardır. Dört veri tabanında elektronik arama ve dergilerde manuel arama yapıldı. Heterojenliği kontrol etmek için I2 istatistiği kullanıldı ve meta-analiz için ters varyans yöntemi kullanıldı. İkili sonuç göreceli etkinin tahmini bir olasılık oranı (OR) olarak ifade edildi. İnceleme 24 yayını içeriyordu. Hipertansif hastalara 4874 implant (257 başarısız) ve normotansif hastalara 16.192 implant (809 başarısız) yerleştirildi. Sonuç olarak hipertansif hastalardaki implantların normotansif hastalara benzer başarı oranları gösterdiği tespit edilmiştir (225).

Diyabet dünya genelinde önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Dünya üzerindeki artışa paralel olarak Türkiye'de de diyabet görülme sıklığı ve hasta sayısı hızlı bir şekilde artmaktadır (226). Diabetes Mellitus insülin hormonunun yokluğu ya da yetersizliği sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize edilen ve belirli komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır. 30 ile 68 yaş arasındaki bireylerde görülme sıklığı %7,6 olarak belirlenmiştir ve bu hastalığın prevalansı cinsiyetler arasında belirgin bir fark göstermemektedir (227).

Diyabet hem metabolik hem de vasküler bileşenleri içeren karmaşık bir sistemik hastalıktır. Etyolojisi farklılık gösterse de diyabetin her iki alt tipinde de benzer klinik durumlara rastlanmaktadır. Diyabetli hastalarda dental implant tedavisi ve ilgili cerrahi prosedürlerin prognozundaki azalma genellikle diyabetin yara iyileşme süreci üzerindeki olumsuz etkileriyle ilişkilendirilmektedir. Kotsovolis ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada diyabetik bireylerde endosseöz dental implantların yerleştirilmesiyle ilgili mevcut çalışmaların kapsamlı ve ayrıntılı bir analizi yapılmıştır. Mevcut araştırmaların sınırları dahilinde deneysel çalışmalarda diyabetik hayvanlarda diyabetik olmayanlara göre implant yerleştirmesinde hem niceliksel hem de niteliksel olarak bozulmuş bir kemik iyileşme süreci görülmüştür. Ancak klinik çalışmaların çoğunluğu kontrol altındaki diyabetin implant yerleştirmesi için bir kontrendikasyon olmadığını gösterme eğilimindedir (228).

Bazı araştırmacılar diyabet ile implant sağkalımı arasında doğrudan bir ilişki olmadığını ve diyabetin implant stabilitesini olumsuz etkilemediğini ileri sürmüşlerdir (229). Öte yandan diyabetli bireylerde glisemik kontrol sağlanmadığında implant başarısızlığı ve peri-implantitis riskinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu durum diyabetin implant tedavisi üzerindeki etkilerini anlamak için glisemik kontrolün önemini vurgulamaktadır (230).

Oates ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları 234 implant ile tedavi edilen 117 dişsiz hastadan oluşan çalışmada, glisemik kontrolü zayıf olan hastalarda implantların ilk 2–6 hafta boyunca düşük stabilite gösterdiğini ancak ilerleyen haftalarda stabilitenin normal seviyelere ulaştığını belirtmişlerdir (231). Ayrıca 2009 yılında Tip 2 Diyabetes Mellitusta glisemik kontrol ve implant stabilizasyonu üzerine yaptıkları bir diğer çalışmalarında sağlıklı 10 birey (12 implant) ve tip 2 diyabetli 20 birey (30 implant) değerlendirilmiştir. Glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyeleri %4,7-12,6 arasında değişmiştir. İmplant stabilitesi yerleştirilmeden sonraki 4 ay boyunca rezonans frekans analizi ile değerlendirilmiştir. Minimum stabilite seviyeleri 42 implantın tümü için yerleştirilmeden sonraki 2-6 hafta içinde gözlenmiştir. $HbA1c \geq \%8,1$ olan kişilerde stabilitede başlangıç seviyesine göre daha fazla bir düşüş olmuş ve stabilite seviyesinin başlangıç seviyesine dönmesi için daha uzun bir zamana ihtiyaç duyulmuştur. Bu çalışma tip 2 diyabetli kişilerde hiperglisemiyle doğrudan ilişkili olan implant entegrasyonunun bozulmasıyla uyumlu olarak, implant stabilitesinde değişiklikler olduğunu göstermektedir. Bu bulgular diyabetin implant uygulamalarında ilk dönem sonuçları üzerinde olumsuz etkileri olduğunu fakat uzun vadeli başarıda diyabetin etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir (232). Bizim çalışmamızda da diyabet hastalarında başlangıç RFA değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Ancak 12.haftada bu değerlerin yükseldiği tespit edildi.

Shernoff ve arkadaşları kontrol altında olan tip 2 diyabetli 89 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri prospektif çalışmada dişsiz mandibulaya uygulanan dental implantların %2,2 oranında başarısızlık gösterdiğini rapor etmişlerdir. İmplantüstü protezlerin yüklenmesinin ardından bir yıl içinde bu başarısızlık oranının %7,32'ye yükseldiği gözlenmiştir. Çalışmanın beş yıllık takibi sonucunda ise implantların %90 oranında başarı gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular kontrol altındaki diabetes mellitusun implant başarısını olumsuz etkilemediğini ortaya koymaktadır (233). Bizim çalışmamızda sadece diyabet görülen grupta ve hipertansiyon & diyabetin olduğu grupta uygulanan implantlarda herhangi bir başarısızlık tespit edilmemiş olup 12. haftadaki ölçümlerde de herhangi bir negatif durumla karşılaşılmamıştır.

Cevad ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları bir meta analiz çalışmasında diyabetes mellitus ve glisemik kontrolün dental implantların osseointegrasyonuna etkisini incelemişlerdir. 1982'den Temmuz 2009'a kadar MEDLINE/PubMed'de yayımlanan makalelerin sistematik literatür taraması iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak gerçekleştirildi. Dahil edilen çalışmalarda kontrolsüz diyabetin implant osseointegrasyonunu olumsuz etkilediği

belirtilmiştir. Ancak optimum glisemik kontrolü sağlanan diyabetli hastalarda osseointegrasyon başarıyla gerçekleşebilir. Hayvan çalışmalarında insülin kontrollü diyabetli sıçanlarda osseointegrasyonun başarılı bir şekilde sağlandığı gösterilmiştir. Buna karşılık kontrolsüz diyabetli sıçanlarda kemik-implant temasının zamanla azaldığı gözlemlenmiştir. Diyabetli bireylerde iyi metabolik kontrol (serum glisemik düzeyi ve hemogloblin A1c normal aralıkta) ile diyabet olmayan bireylerde olduğu gibi başarılı bir dental implant osseointegrasyonu sağlanabilir (234).

Wanger ve ark. 2022’de yaptıkları çalışma da prediyabet ve diyabetin dental implant başarısı üzerindeki etkilerine ilişkin literatürü güncellemeyi amaçlamışlardır. Bu sistematik incelemeye 40 klinik çalışma ve 16 toplu literatür yayını dahil edilmiştir. Kontrolsüz diyabetli hastaların özellikle implantasyon sonrası dönemde peri-implantitisten daha sık muzdarip olduğu sonucuna varılmıştır. Bu hastalar uzun vadede sağlıklı bireylere göre daha yüksek implant kaybı oranları göstermektedir. Kontrollü diyabeti olanlarda başarı oranları sağlıklı bireylerle benzerdir. Antibiyotik ve klorheksidin gibi destekleyici uygulamalar implant başarısını artırdığı için günümüzde standarttır. Prediyabetik rahatsızlıkları olan hastalarda dental implantlarla ilgili sadece birkaç çalışma mevcuttur ve bu da peri-implant hastalıklarının gelişmesi üzerine olası olumsuz bir etkisi olduğunu ancak implantın sağkalımı üzerinde bir etkisi olmadığını göstermektedir (235).

Diyabet hastaları hipertansiyon açısından özellikle yüksek risk altındadır. Pick Up’a göre diyabetli bireylerde hipertansiyon prevalansı diyabeti olmayan bireylere kıyasla 1.5-2 kat daha fazladır. Batı toplumlarında tip 1 diyabetli hastaların %10-30’unda hipertansiyonun eşlik ettiği gözlemlenirken tip 2 diyabet olan bireylerde bu oran %30-50 arasında değişmektedir (236).

Carlos ve ark. 2024 yılında Nevada Üniversitesinde yaptıkları çalışmada hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipideminin dental implantları çevreleyen marjinal kemik kaybı (MBL) üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya 2012-2022 yılları arasında UNLV Diş Hekimliği Fakültesine başvuran hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi tanısı konmuş dental implant uygulanmış hastalar dahil edildi. 57 hastada 165 implant değerlendirildi. Örneklemdeki hastaların %18’i 55-64 yaş aralığındaydı ve %79’u 65 yaş ve üzeriydi. Hastaların %45,6’sı dörtten fazla sistemik hastalığa sahip olduğunu ve hastaların %67’sinin dört veya daha fazla reçeteli ilacı olduğunu bildirdi. Hipertansiyon (%78,95) veya hiperlipidemi (%73,68) teşhisi konulan hastalarda dental implantları çevreleyen marjinal kemik kaybı en yüksek düzeyde bulunurken diyabetli hastalarda

(%40,35) en düşük miktarda bulundu hem hipertansiyon hem de hiperlipidemi (%29,82) teşhisi konulan hastaların implantları çevresinde en yüksek MBL görüldü (237).

Feldbrin ve ark. 2015 yılında tip 2 diabetes mellitusun hipertansif hastalarda osteoprotegerin ve tip 1 kollajenin N-terminal propeptidi (P1NP) gibi kemik yeniden şekillendirme belirteçleri üzerindeki olası etkisini araştırmak üzere bir çalışma yapmıştır. 100 hastanın dahil edildiği çalışmada diyabet ve hipertansiyon varlığına göre hastalar üç gruba ayrıldı. Birinci gruba diyabetik hipertansif hastalar, ikinci gruba diyabeti olmayan hipertansif hastalar ve üçüncü gruba hipertansiyonu ve diyabeti olmayan hastalar dahil edildi. Osteoprotegerin, P1NP, adiponektin, açlık glikozu, HbA1c, CRP gibi metabolik parametreler için kan örnekleme yapıldı. Dolaşımdaki P1NP, grup 1'den grup 3'e doğru artış gösterdi. P1NP diyabetli hipertansif hastalarda (grup 1), grup 2 ve 3'e kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0,0001$). P1NP diyabetli hipertansif hastalarda, hipertansiyonlu diyabetsiz hastalara göre daha düşüktü ($p = 0,079$). Dolaşımdaki osteoprotegerin gruplar arasında anlamlı şekilde farklılık göstermedi ($p = 0,593$) (238). Çalışmamızda literatüre paralel olarak hem hipertansiyon hem de diyabetin görüldüğü grupta başlangıç ISQ değerleri diğer gruplara göre en düşük seviyede bulunmuştur. Bu veri P1NP düzeyinin hem hipertansiyonu hem de diyabeti olanlarda en düşük düzeyde bulunmasıyla ilişkilendirilebilir (238).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma hipertansiyon ve diyabet gibi sistemik hastalıkların ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların dental implant stabilitesi ve osseointegrasyon üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler hastaların sistemik hastalık durumlarının implant stabilitesi üzerindeki etkilerini ve çeşitli faktörlerin bu etkileri nasıl modüle ettiğini ortaya koymuştur.

Çalışmaya dahil edilen toplam 120 bireyin yaş ortalaması $58,96 \pm 3,62$ olarak belirlenmiş olup katılımcıların %31,67'si kadın ve %68,33'ü erkektir. Gruplar arasında hipertansiyon (HT), diyabet (DM), hipertansiyon&diyabet (HT & DM) ve sağlıklı bireyler olarak dört alt grup oluşturulmuştur. Her grup 30 bireyden oluşmaktadır. Tüm gruplarda yaş ve cinsiyet faktörlerinin implant stabilitesi (ISQ) üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır ($p > 0,05$).

1. ISQ Bulguları

İmplant stabilitesi yerleştirme sırasında ve 12. haftada rezonans frekans analizi (RFA) kullanılarak değerlendirilmiştir. Başlangıç ISQ değerleri hipertansiyon grubunda 76.15, diyabet grubunda 75.74, hipertansiyon&diyabet grubunda 75.34 ve kontrol grubunda 77.26 olarak bulunmuştur. 12. hafta değerleri ise sırasıyla 76.92, 76.42, 76.13 ve 78.16 olarak gözlenmiştir. 12. hafta ISQ değerlerindeki artış tüm gruplarda anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bununla birlikte grup-zaman etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($F = 0,791$; $p = 0,501$).

2. Hipertansiyonun Etkisi

Hipertansiyon grubunda antihipertansif ilaçların (amlodipin gibi) kemik metabolizması ve implant stabilitesi üzerindeki olumlu etkileri literatüre uygun olarak doğrulanmıştır. Hipertansif bireylerde başlangıç ISQ değerlerinin kontrol grubuna kıyasla düşük olmasına rağmen 12. hafta ölçümlerinde anlamlı bir artış görülmüştür. Bu durum antihipertansif ilaçların osseointegrasyon üzerindeki destekleyici etkileriyle açıklanmaktadır.

3. Diyabetin Etkisi

Diyabetik bireylerde başlangıç ISQ değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktür. Bununla birlikte 12. hafta ölçümlerinde anlamlı bir artış kaydedilmiş ve osseointegrasyon süreçlerinde

herhangi bir olumsuz durum tespit edilmemiştir. Glisemik kontrolün iyi sağlandığı diyabetik bireylerde osseointegrasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiği sonucuna ulaşılmıştır.

4. Hipertansiyon & Diyabet

Hipertansiyon&diyabet tanısı alan bireylerde başlangıç ve 12. hafta ISQ değerleri diğer gruplara kıyasla düşük bulunmuş ancak 12.hafta ISQ değerlerinde anlamlı bir artış görülmüştür. Bu durum kombine sistemik hastalıkların kemik metabolizması üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır.

5. Sağlıklı Grup

Sağlıklı bireylerde başlangıç ve 12. hafta ISQ değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuş olup osseointegrasyon süreçlerinde herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Bu grup ideal kemik metabolizmasının implant stabilitesi üzerindeki olumlu etkilerini sergilemiştir.

Çalışma sonucunda hipertansiyon ve diyabet gibi sistemik hastalıkların ve bu hastalıklarda kullanılan ilaçların dental implant stabilitesi ve osseointegrasyon üzerindeki etkilerinin çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu hastalıkların kontrol altında tutulmasının implant tedavisindeki başarı oranlarını olumlu yönde etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Dental implant uygulamalarında hasta seçimi ve sistemik hastalıkların dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği bir kez daha vurgulanmıştır.

7.KAYNAKÇA

- 1.Bornstein M., Cionca N., Mombelli A. Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. J. Oral Maxillofac. Implants 24 (suppl): 12-27, 2009.
2. Misch CE. Medical evaluation of the dental implant patient. In Contemporary implant dentistry: 3rd ed., St. Louis MO, Mosby, Inc., 2007, 434-466.
3. Lin S, Pan L, Lee S, Peng Y, Hsiao T. Resonance frequency analysis for osseointegration in four surgical conditions of dental implants. Proceedings of the 23rd annual EMBS International conference; Oct 25-28; Istanbul, Turkiye, 2001.
4. Rodrigo D, Aracil L, Martin C, Sanz, M. Diagnosis of implant stability and its impact on implant survival: a prospective case series study. Clin Oral Implants Res 21: 255-261, 2010.
5. Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss. Dentomaxillofac Radiol. 1997; 26:3-15.
6. Guyton AC Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. In: Yeğen BÇ, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2013, p:201-28.
7. Guyton A.C, Hall J.E. İnsülin, Glukagon ve Diabetes Mellitus, (Çeviren:Sanlı Sadi Kurdak), İçinde:Tıbbi Fizyoloji. 12.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.p. 950.
8. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* 138: 271–281.
9. Giglio MJ, Giannunzio G, Olmedo D, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of bone healing around laminar implants in experimental diabetes. *Implant Dent* 2000;9(2): 143-9.
10. Tunçay, Ö.E., Biyomimetik yöntemle bor katkılı doku iskelelerinin geliştirilmesi ve kemik doku mühendisliğindeki etkinliklerinin araştırılması. 2013.
11. Henry, J.P., & Bordoni, B. (2022). “Histology, Osteoblasts”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557792>, Updated: 2022 May 08.
12. Barrère, F., C.A. van Blitterswijk, and K. de Groot, Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *International journal of nanomedicine*, 2006. 1(3): p. 317.
13. Del Fattore, A., Capannolo, M., & Rucci, N. (2010). “Bone and bone marrow: the same organ”. *Archives of Biochemistry Biophysics*. 503 (1), 28-34.

14. Buck, D.W., & Dumanian, G.A. (2012). "Bone biology and physiology: Part I. The Fundamentals". *Plastic and Reconstructive Surgery*, 129 (6), 1314-1320.
15. Mescher, A.L. (2019). *Junqueira's Basic Histology : Text and Atlas*. New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, Singapore, Sydney, Toronto: McGraw-Hill Education.
16. Eşrefoğlu M. Genel Histoloji. 2. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. 2016.
17. Martin, T.J. and G.A. Rodan, *Coupling of bone resorption and formation during bone remodeling*, in *Osteoporosis*. 2001, Elsevier. p. 361-371.
18. Marks Jr, S.C. and P.R. Odgren, *Structure and development of the skeleton*, in *Principles of bone biology*. 2002, Elsevier. p. 3-15.
19. Florencio-Silva, R., et al., *Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells*. BioMed research international, 2015.
20. Gartner LP, James JL. *Color Textbook of Histology. Cartilage and Bone*.
21. Weinstein RS JR, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest*. 1998;102(2):274-82.
22. Raggatt, L.J., & Partridge, N.C. (2010). "Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling". *Journal of Biological Chemistry*. 285 (33), 25103-25108.
23. Miller, M. D., & Thompson S.R. (2016). *Miller's Review of orthopaedics*. Unaited States of America: Elsevier.
24. Mundy, G.R., *Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1993. 8(S2): p. S505-S510.

25. Kemik dokusu. Erişim: <http://www.akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/webfolders/File/2012/2013EgitimOgretimRehberi/KEM%C4%B0K%20Dokusu.ppt>
xErişim tarihi:19.12.2016
26. Stevenson, S., *Biology of bone grafts*. Orthopedic Clinics, 1999. 30(4): p. 543-552.
27. Fernandez GA, Jerez L. Physiological Bases of Bone Regeneration. Med. Oral Pathology. 2006;10:47-51.
28. Gehron-Robey P. The Biochemistry of Bone. Endocrinol Metab Clin North Am. 1989;18(4):858-902.
29. Kadler KE, Holmes DF, Trotter JA, Chapman JA. Collagen Fibril Formation. Biochem J. 1986;316:1-11.
30. Lin, Z., Fateh, A., Salem, D.M., & Intini, G. (2014). "Periosteum: Biology and Applications in Craniofacial Bone Regeneration". Journal of Dental Research, 93 (2), 109-116.
31. Tamma, R., & Ribatti, D. (2017). "Bone Niches, Hematopoietic Stem Cells, and Vessel Formation". International Journal of Molecular Sciences, 18 (1), 151.
32. Clarke, B. (2008). "Normal bone anatomy and physiology". Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 3 (3), 131-139.
33. Junguera LC, Kelly RO. Basic Histology. Çeviren: Aytakin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji 8. Baskı İstanbul: Barış Kitabevi; 1988, s: 132-151.
34. Soydan N. Genel Histoloji. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 1992, s: 189.

35. Erdost H. Kemik Dokusu. Temel Histoloji. A Özer (editör). Cilt 1. Baskı 2. s. 237-262. Nobel Yayınevi.2011
36. Baig, M.A., & Bacha, D. (2022) “Histology, Bone”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541132>, Updated: 2022 May 8.
37. Datta, H.K., Ng, W.F., Walker, J.A., Tuck, S.P., & Varanasi, S.S. (2008). “The cell biology of bone metabolism”. Journal of Clinical Pathology, 61 (5), 577-87.
38. Cowan, P.T., & Kahai, P. (2021). “Anatomy, Bones”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537199>, Updated: 2021 Jul 26.
39. Kim, J.M., Lin, C., Stavre, Z., Greenblatt, M.B., & Shim, J.H. (2020). “OsteoblastOsteoclast Communication and Bone Homeostasis”. Cells, 9 (9), 2073.
40. Gentili, C., & Cancedda, R. (2009) “Cartilage and bone extracellular matrix”. Current Pharmaceutical Design. 15 (12), 1334-1348.
41. Teti, A. (2011). “Bone development: overview of bone cells and signaling”. Current Osteoporosis Reports, 9 (4), 264-273.
42. Yang, Y.-Q., et al., *The role of vascular endothelial growth factor in ossification*. International journal of oral science, 2012. 4(2): p. 64-68.
43. Gürsoy, N., *Ortodontinin biyolojik temelleri: kafa-yüz-çene büyüme ve gelişimi*. 1981: İstanbul Üniversitesi.
44. Gartner, L. and J. Hiatt, *Color Textbook of Histology*, 2001. Philadelphia, London, New York, St. Louts, Sydney, Toronto. –577p.
45. Sağlam, M., R. Aştı, and A. Özer, *Genel Histoloji (6. Baskı)*. Ankara: Yorum Matbaacılık, 2001.

46. Fonseca, R.J., et al., *Oral and maxillofacial trauma*. 2012: Elsevier Health Sciences.
47. Kierszenbaum, A.L., *Histoloji ve hücre biyolojisi*. Ankara, Palme Yayıncılık, 2006.
48. Hankenson, K.D., Dishowitz, M., Gray, C., & Schenker, M. (2011). "Angiogenesis in bone regeneration". *Injury*, 42 (6), 556-561.
49. Yıldırım, A., Tunik, S., Çetin, Ç., ve Akkuş, M. (2009). "Osteogenezde Fibroblast Büyüme Faktörleri (FBF) ve Kemik Morfogenetik Proteinlerin (KMP) Rolü". *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16 (2), 135-140.
50. Karayürek, F. (2015). Tavşanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinin İyileşmesi Üzerinde Değişik Greft Materyalleri ve Trombositten Zengin Fibrin Etkilerinin İncelenmesi. Doktora tezi. Diyarbakır; Dicle Üniveristesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
51. Topaloğlu, U., Ketani M.A. ve Güney Saruha, B. (2017). "Kemik Doku ve Kemikleşme Çeşitleri". *Dicle Üniv Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 10 (1), 62-71.
52. Ott SM. Histomorphometric analysis of bone remodeling. In Bilezikian, J.P., Raisz, L.G., and Rodan., G.A. *Principles of Bone Biology*, San Diego, Academic Press. 2002; 1: 303-319.
53. Kini U, Nandeesh BN. Phsysiology of bone formation, remodeling and metabolism, In Fogelman, I., Gnanasegaran, G., and Van der Wall, H. *Radionuclide and hybrid bone imaging*, Berlin. New York: Springer. 2012. pp. 29-57
54. Lian JB, Stein GS, Canalis E, Roboy PG, and Boskay AL. Bone formation: osteoblast lineage cells, growth factors, matrix proteins, and the minerilization process. In Favus, M.J. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 1999;1: pp. 14-29.

55. Stevens A, Lowe JS. Human Histology, 2nd ed. London: Mosby, 1997.
56. Tosun T, Keleş A, Erverdi N. Method for the placement of palatal implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 2002; 17: 95-100. Urban & Sharzenberg, 1988.
57. Dubrul El. Sickers Oral Anatomy. St. Louis, CV Mosby, 1982.
58. Lapillonne A, Brailon PM, Claris O, Ho PS, Delmas PD, Salle BL. Use of dual energy X-ray absorptiometry for the measurements of small quantities of mineral. Biol Neonate, 1997; 71: 198-201.
59. Lekholm U, Zarb GA. Tissue integrated protheses: Osteointegration in Clinical Dentistry. Quintessence Pub, Chicago: 1985:199-209.
60. Misch CE. Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji. Tulunoğlu İF, Atlas Kitapçılık Tic.Limited Şirketi. Üçüncü Baskı, Ankara, 2011
61. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. Pharmacol Res. 2018 Mar;129:95–9.
62. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. Journal of clinical hypertension. 2014;16(1):14-26.
63. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, Barrett JK, Wong ICK, Chan EWY, et al. Age-Specific Associations of Usual Blood Pressure Variability With Cardiovascular Disease and Mortality: 10-Year Diabetes Mellitus Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2021 Sep 7;10(17).
64. Guyton AC Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. In: Yeğen BÇ, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2013, p:201-28.

65. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
66. Bell K, Twigg J, Olin BR. Hypertension The Silent Killer: Updated JNC-8 Guideline Recommendation. 2014
67. TEMD. Hipertansiyon Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 2018. <http://temd.org.tr/Kilavuzlar>. 3 Mart 2019
68. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertension Research*. 2014, 37: 253.
69. Battegay EJ, Lip GYH, Bakris GL. Hypertension: Principles and Practice. Çev.Ed.: Kozan, Ö. Hipertansiyon temelleri ve uygulama, (İstanbul, Bilim Yayınları), 1. Baskı, 2009; Bölüm 2: 15-22
70. Bryan Williams (ESC Chairperson) (UK), Giuseppe Mancia (ESH Chairperson) (Italy), Wilko Spiering (The Netherlands), et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2018, 36:1953–2041
71. Paul K. Whelton, Robert M. Carey, Wilbert S. Aronow, Donald E. Casey, et al. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. CITATION: *J Am Coll Cardiol*. Sep 2017, 23976; DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.745
72. Arif M, Sadayappan S, Becker RC, Martin LJ, Urbina EM. Epigenetic modification: a regulatory mechanism in essential hypertension. *Hypertens Res*. 2019;13(10):019-0248.

73. Karadakovan A, Eti Aslan F. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. 2014. 49–72 p.
74. Yabul C. Konya ilinde hipertansiyon prevalansı ve farkındalık. Uzmanlık Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2011,Konya.
75. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2018 Oct;36(10):1953– 2041.
76. Aydoğdu S. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. Turk Kardiyoloji Dernegi ArsiviArchives of the Turkish Society of Cardiology. 2019;
77. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. J Hypertens. 2016 Jun;34(6):1208–17.
78. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Managemeent of Arterial Hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462-1536.
79. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. Jama. 2003;289(19):2560-72.
80. ULUSOY S, OZKAN G. Primer Hipertansiyon ve Tedavisi. In: TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ NEFROLOJİ KİTABI. ANKARA; 2021. p. 601–29.
81. Swales JD. Manual of Hypertension. Blackwell Science Ltd. Londo; 1995; pp 153-60.

82. Alp C, Karahan I, Kalcık M. Adverse reactions associated with the use of antihypertensive drugs: review in the light of current literature. *Turk Clin Lab*. 2018;4:342-347.
83. Caudarella, R., Vescini, F., Rizzoli, E. et al. The Effect of Thiazides on Bone Markers, Bone Mineral Density and Fractures. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 13, 173–184 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12018-015-9190-0>.
84. Fujita T, Chan JCM, Bartter FC. Effects of oral furosemide and salt loading on parathyroid function in normal subjects. *Nephron*. 1984;38:109–14.
85. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 Apr 10;358:1547-59.
86. Wu J, Wang M, Guo M, Du X-Y, Tan X-Z, Teng F-Y, et al. Angiotensin receptor blocker is associated with a lower fracture risk: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* (2022) 2022:7581110. doi: 10.1155/2022/7581110.
87. Huang, X., Zhang, T., Guo, P., Gong, W., Zhu, H., Zhao, M., & Yuan, Z. (2023). Association of antihypertensive drugs with fracture and bone mineral density: A comprehensive drug-target Mendelian randomization study. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1164387. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1164387>.
88. Elliott WJ, Ram CVS. Calcium Channel Blockers. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011 Sep;13(9):687–9.
89. Menger, M. M., Merscher, B., Scheuer, C., Braun, B. J., Herath, S. C., Rollmann, M. F., Stenger, D., Später, T., Pohlemann, T., Menger, M. D., & Histing, T. (2021). Amlodipine accelerates bone healing in a stable closed femoral fracture model in mice. *European cells & materials*, 41, 592–602. <https://doi.org/10.22203/eCM.v041a38>.

90. Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral Vascular Effects of Beta-Blockers. *Eur Heart J*. 1994 Aug 2;15(suppl C):2–7.
91. Graham, S., Hammond-Jones, D., Gamie, Z., Polyzois, I., Tsiridis, E., & Tsiridis, E. (2008). The effect of β -blockers on bone metabolism as potential drugs under investigation for osteoporosis and fracture healing. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 17(9), 1281–1299.
92. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2014;122:384–6.
93. Barnett DM, Krall LP. In: *The History of Diabetes*. 14th ed. Joslin's Diabetes Mellitus, editor. Boston, Massachusetts: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
94. Khan MA, Azad AK, Safdar M, Nawaz A, Akhlaq M, Paul P, Hossain MK, Rahman MH, Baty RS, El-Kott AF, Kamel M, Bungau SG, Abdel-Daim MM. Synthesis and Characterization of Acrylamide/Acrylic Acid Co-Polymers and Glutaraldehyde Crosslinked pH-Sensitive Hydrogels. *Gels*. 2022 Jan 9;8(1):47. doi: 10.3390/gels8010047. PMID: 35049582; PMCID: PMC8774986.
95. Coşansu G. Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015;31(Ek sayı):1–6.
96. IDF. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Ninth edition [Internet]. 2019. 1–176 p. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/> 4. TÜİK. İstatistiklerle Türkiye [Internet]. 2019. 1–163 p. Available from: <https://biruni.tuik.gov.tr/yayin/views/visitorPages/index.zul>
97. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):684–694. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30187-1.
98. ADA. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(1):1–204.

99. TURKDİAB. TÜRKDİAB Diyabet tanı ve tedavi rehberi 2019 [Internet]. 2019. p. 1–192. Available from: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf
100. Huang W, Connor E, Rosa TD, Muir A, Schatz D, Silverstein J, Crockett S, She JX, Maclaren NK. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jul;81(7):2559-63. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675578. PMID: 8675578.
101. Røder ME, Dinesen B, Hartling SG, Houssa P, Vestergaard H, Sodoyez-Goffaux F, Binder C. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Apr;22(4):609-14. doi: 10.2337/diacare.22.4.609. PMID: 10189540.
102. IDF. International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. 2017. 1–150 p. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetesatlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>
103. Managing & Treating Gestational Diabetes | NIDDK [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available from: <https://web.archive.org/web/20190506202142/https://www.niddk.nih.gov/healthinformation/diabetes/overview/what-is-diabetes/gestational/management-treatment>.
104. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Jun;44(2):207-217. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.002. PMID: 28499531.
105. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001 Dec 13;414(6865):782-7. doi: 10.1038/414782a. PMID: 11742409.

106. American Diabetes Association Professional Practice Committee 3. prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S39–S45. doi: 10.2337/dc22-S003.
107. Uusitupa M, Khan TA, Viguiouk E, et al. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(11):2611. doi: 10.3390/nu11112611
108. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016;133(2):187–225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585.
109. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, DeFronzo RA. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Mar;17(3):268-75. doi: 10.1111/dom.12417. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25425451; PMCID: PMC5577982.
110. Klatt S, Fromm MF, König J. Transporter-mediated drug-drug interactions with oral antidiabetic drugs. *Pharmaceutics*. 2011 Oct 12;3(4):680-705. doi: 10.3390/pharmaceutics3040680. PMID: 24309303; PMCID: PMC3857053.
111. Seino S (August 2012). "Cell signalling in insulin secretion: the molecular targets of ATP, cAMP and sulfonylurea". *Diabetologia*. 55 (8): 2096–2108. doi:10.1007/s00125-012-2562-9. PMID 22555472. S2CID 7146975.
112. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A (October 2011). "Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 (10): CD006423. doi:10.1002/14651858.cd006423.pub2. PMC 6486297. PMID 21975753.

113. Blicklé JF (April 2006). "Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials". *Diabetes & Metabolism*. 32 (2): 113–120. doi:10.1016/S1262 3636(07)70257-4. PMID 16735959.
114. Coll AP, Chen M, Taskar P, Rimmington D, Patel S, Tadross JA, et al. (February 2020). "GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance". *Nature*. 578 (7795): 444– 448. doi:10.1038/s41586-019-1911-y. PMC 7234839. PMID 31875646.
115. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH (November 2017). "insülin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 11 (2): CD003053. doi:10.1002/14651858.CD003053.pub6. PMC 6486196. PMID 29183107.
116. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. (September 2007). "Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus". *Annals of Internal Medicine*. 147 (6): 386–99. doi:10.7326/0003-4819-147-6200709180-00178. PMID 17638715.
117. Graham DJ, Drinkard CR, Shatin D, Tsong Y, Burgess MJ. Liver Enzyme Monitoring in Patients Treated With Troglitazone. *JAMA*. 2001;286(7):831–833. doi:10.1001/jama.286.7.831.
118. Eggleton JS, Jialal I. Thiazolidinediones. 2023 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31869120.
119. Nachawi, Noura; Rao, Pratibha PR; Makin, Vinni (2022). "The role of GLP-1 receptor agonists in managing type 2 diabetes". *Cleveland Clinic Journal of Medicine* (Review). 89 (8): 457–464. doi:10.3949/ccjm.89a.21110. PMID 35914933. S2CID 251227696.
120. McIntosh CH, Demuth HU, Pospisilik JA, Pederson R (June 2005). "Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents?". *Regulatory*

Peptides. 128 (2): 159–65. doi:10.1016/j.regpep.2004.06.001. PMID 15780435. S2CID 9151210.

121. Hedrington MS, Davis SN (December 2019). "Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes". *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 20 (18): 2229– 2235. doi:10.1080/14656566.2019.1672660. PMID 31593486. S2CID 203985605.

122. Jones MC (June 2007). "Therapies for diabetes: pramlintide and exenatide" (PDF). *American Family Physician*. 75 (12): 1831–1835. PMID 17619527.

123. Plosker GL. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014 May;74(7):807-24. doi: 10.1007/s40265-014-0225-5. PMID: 24831734.

124. Edo AE, Edo GO, Ezeani IU. Risk factors, ulcer grade and management outcome of diabetic foot ulcers in a Tropical Tertiary Care Hospital. *Niger Med J*. 2013 Jan;54(1):59-63. doi: 10.4103/03001652.108900.

125. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):219-230. doi: 10.1007/s40265-019-1057-0. PMID: 30701480; PMCID: PMC6394798.

126. Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab*. 2014 Dec;40(6 Suppl 1):S28-34. doi: 10.1016/S1262-3636(14)72693-X. PMID: 25554069.

127. Sharma NC. WHO adds new drugs to its essential medicines' list | Mint [Internet]. mint. 2021. Available from: <https://www.livemint.com/news/world/who-adds-new-drugs-to-its-essentialmedicines-list-11633112107174.html>.

128. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jul;13(7):385-399. doi: 10.1038/nrendo.2017.39. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28429780.

129. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, et al. (April 2018). "EADSG Guidelines: insülin Therapy in Diabetes". *Diabetes Therapy*. 9 (2): 449–492. doi:10.1007/s13300018-0384-6. PMC 6104264. PMID 29508275.
130. Unger J, Parkin C. Hypoglycemia in insulin-treated diabetes: a case for increased vigilance. *Postgrad Med*. 2011 Jul;123(4):81-91. doi: 10.3810/pgm.2011.07.2307. PMID: 21680992.
131. Zammitt N, Sandilands E. *Essentials of Kumar and clark's clinical medicine E-book: Essentials of Kumar and clark's clinical medicine E-book*. 7th ed. Elsevier; 2021.
132. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE (2000). "Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State". In Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al. (eds.). *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. PMID 25905280. Retrieved 2023-09-17.
133. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997 Feb;46(2):271-86. PMID: 9000705.
134. Pasquel FJ, Umpierrez GE (November 2014). "Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment". *Diabetes Care*. 37 (11): 3124–3131. doi:10.2337/dc14-0984. PMC 4207202. PMID 25342831.
135. Kraut, Jeffrey A.; Madias, Nicolaos E. (11 December 2014). "Lactic Acidosis". *New England Journal of Medicine*. 371 (24): 2309–2319. doi:10.1056/NEJMr1309483. PMID 25494270.
136. Aliseda Pérez de Madrid D, Berástegui I (2008). "[Diabetic retinopathy]". *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 31 (Suppl 3): 23–34. doi:10.4321/S1137-66272008000600003. PMID 19169292.

137. Aiello LP, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480–1487. doi: 10.1056/NEJM199412013312203.
138. Bilous R, Chaturvedi N, Sjollic AK, et al. etkisi candesartan Mikroalbuminüri ve albumin Diyabette atılım oranı: üç randomize çalışma. *Ann Internal Med* 2009;151(1):11-W4. doi: 10.7326 / 0003-4819-151-1-200907070-00120.
139. Veneti S, Tziomalos K. Rolü finerenone Diabetik Nefropati Yönetimi. *Diyabet Ther* 2021; 12(7):1791-1797. doi: 10.1007/s13300-021-01085-z.
140. C.C. Vinik A, Nevoret ML (2018) Diabetic Neuropathies. Access Date: 14 Aug 2020. Internet Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279175/>
141. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992 May 7;326(19):1250-6. doi: 10.1056/NEJM199205073261904. PMID: 1560801.
142. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371(15):1392-1406. doi:10.1056/NEJMoa1407963.
143. Ergün, G., & Şahin, Z. (2018). İmplant Tedavisinde Diagnostik Görüntüleme Tekniklerine Bağlı Komplikasyonlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 28(3), 429-442. <https://doi.org/10.17567/ataunidfd.473436>
144. Ring ME. A thousand years of dental implants: a definitive history--part 1. *Compend Contin Educ Dent*. 1995;16(10):1060, 2, 4 passim.
145. Bobbio A. The first endosseous alloplastic implant in the history of man. *Bull Hist Dent*. 1972;20(1):1-6.
146. Pasqualini U, Pasqualini ME. *Treatise of Implant Dentistry: The Italian Tribute to Modern Implantology*. Carimate (IT)2009.

147. Wakeley C. John Hunter and experimental surgery: Hunterian oration delivered at the Royal College of Surgeons of England on 14th February 1955. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1955;16(2):69.
148. *Le Manuel de l'art du dentiste: contenant la description des mécaniques nouvelles, etc. inventées par M. Maggiolo*: Claude Leseure; 1809.
149. Strock AE. Experimental work on a method for the replacement of missing teeth by direct implantation of a metal support into the alveolus: Preliminary report. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*. 1939;25(5):467-72.
150. Goldberg NI, Gershkoff A. The implant lower denture. *Dent Dig*. 1949;55(11):490-4.
151. Hobo S, Ichida E, Garcia LT. *Osseointegration and Occlusal Rehabilitation*: Quintessence Publishing Company; 1989.
152. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969;3(2):81-100.
153. Albrektsson T. Direct bone anchorage of dental implants. *J Prosthet Dent*. 1983;50(2):255-61.
154. Brånemark PI, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lundkvist S, Rockler B. Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials*. 1983;4(1):25-8.
155. Becktor JP, Isaksson S, Billström C. A Prospective Multicenter Study Using Two Different Surgical Approaches in the Mandible with Turned Brånemark Implants: Conventional Loading Using Fixed Prostheses. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2007;9(4):179-85.

156. Parithimarkalaignan S, Padmanabhan TV. Osseointegration: an update. *J Indian Prosthodont Soc.* 2013;13(1):2-6.
157. Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, Stadlinger B. Osseointegration – communication of cells. *Clinical Oral Implants Research.* 2012;23(10):1127-35.
158. Lansdown AB, Sampson B, Rowe A. Experimental observations in the rat on the influence of cadmium on skin wound repair. *Int J Exp Pathol.* 2001;82(1):35-41.
159. Ferencík M, Rovensky J, Matha V, Herold M. *Kompendium der Immunologie: Grundlagen und Klinik*: Springer-Verlag; 2006.
160. Singh S, Young A, McNaught C-E. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford).* 2017;35(9):473-7.
161. Hitchon C, Wong K, Ma G, Reed J, Lyttle D, El-Gabalawy H. Hypoxia-induced production of stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) and vascular endothelial growth factor by synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2587-97.
162. Wierzbicka-Patynowski I, Schwarzbauer JE. The ins and outs of fibronectin matrix assembly. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 16):3269-76.
163. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981;52(2):155-70.
164. Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clinical Oral Implants Research.* 2006;17(S2):97-103.
165. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: Part II: Relative contraindications. *Implant Dent.* 2007;16(1):13-23.

166. Michaeli E, Weinberg I, Nahlieli O. Dental implants in the diabetic patient: systemic and rehabilitative considerations. *Quintessence Int.* 2009;40(8):639-45.
167. Gadeleta SJ, Boskey AL, Paschalis E, Carlson C, Menschik F, Baldini T, et al. A physical, chemical, and mechanical study of lumbar vertebrae from normal, ovariectomized, and nandrolone decanoate-treated cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone.* 2000;27(4):541-50.
168. Giglio MJ, Gorustovich A, Guglielmotti MB. Bone healing under experimental anemia in rats. *Acta Odontol Latinoam.* 2000;13(2):63-72.
169. Diz P, Scully C, Sanz M. Dental implants in the medically compromised patient. *J Dent.* 2013;41(3):195-206.
170. Johnson GK, Hill M. Cigarette Smoking and the Periodontal Patient. *Journal of Periodontology.* 2004;75(2):196-209.
171. Marquezan M, Osório A, Sant'Anna E, Souza MM, Maia L. Does bone mineral density influence the primary stability of dental implants? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(7):767-74.
172. Sanz M, Alandez J, Lazaro P, Calvo JL, Quirynen M, van Steenberghe D. Histopathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Brånemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clin Oral Implants Res.* 1991;2(3):128-34.
173. Mishra S, Chowdhary R. PEEK materials as an alternative to titanium in dental implants: A systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019;21(1):208-22.
174. Marconcini S, Giammarinaro E, Toti P, Alfonsi F, Covani U, Barone A. Longitudinal analysis on the effect of insertion torque on delayed single implants: A 3-year randomized clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018;20(3):322-32.

175. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(3):251-62.
176. Oates TW, Valderrama P, Bischof M, Nedir R, Jones A, Simpson J, et al. Enhanced implant stability with a chemically modified SLA surface: a randomized pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22(5):755-60.
177. Aparicio C, Perales P, Rangert B. Tilted implants as an alternative to maxillary sinus grafting: a clinical, radiologic, and periotest study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001;3(1):39-49.
178. Nkenke E, Kloss F, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Radespiel-Tröger M, Loos K, Neukam FW. Histomorphometric and Fluorescence Microscopic Analysis of Bone Remodelling After Installation of Implants Using an Osteotome Technique. *Clinical Oral Implants Research.* 2002.
179. Kim DD, Kang D-Y, Cho I-W, Song Y-G, Shin H-S, Park JC. Histological Analysis of Explanted Implant-Bone Interface: A Case Report. *Journal of Dental Rehabilitation and Applied Science.* 2019.
180. Meenakshi S, Raghunath N, Raju SN, Srividya S, Indira P. Implant stability a key determinant in implant integration. *Trends Prosthodont Dent Implantol.* 2013;4:28-48.
181. Brunski JB, Puleo DA, Nanci A. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000;15(1):15-46.
182. Sullivan DY, Sherwood RL, Collins TA, Krogh PH. The reverse-torque test: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;11(2):179-85.
183. Mall N, Dhanasekar B, Aparna IN. Validation of implant stability: a measure of implant permanence. *Indian J Dent Res.* 2011;22(3):462-7.

184. Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS. The relationship between attachment level loss and alveolar bone loss. *J Clin Periodontol*. 1984;11(5):348-59.
185. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1986;1(1):11-25.
186. Eom TG, Kim HW, Jeon GR, Yun MJ, Huh JB, Jeong CM. Effects of Different Implant Osteotomy Preparation Sizes on Implant Stability and Bone Response in the Minipig Mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31(5):997-1006.
187. Ottoni JMP, Oliveira ZFL, Mansini R, Cabral AM. Correlation between placement torque and survival of single-tooth implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 2005;20(5):769-76.
188. Jividen G, Jr., Misch CE. Reverse torque testing and early loading failures: help or hindrance? *J Oral Implantol*. 2000;26(2):82-90.
189. Simeone SG, Rios M, Simonpietri J. "Reverse torque of 30 Ncm applied to dental implants as test for osseointegration"-a human observational study. *Int J Implant Dent*. 2016;2(1):26.
190. Atsumi M, Park SH, Wang HL. Methods used to assess implant stability: current status. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(5):743-54.
191. Ballo A, Arzanpour S, Norouzi S, Bryant S, Chehroudi B. Evaluation of a Novel Percussion-Based Dental Implant Stability Measurement Device 2014.
192. Schulte W, Lukas D. Periotest to monitor osseointegration and to check the occlusion in oral implantology. *J Oral Implantol*. 1993;19(1):23-32.

193. Davies SJ, Gray RJM, Linden GJ, James JA. Occlusal considerations in periodontics. *British Dental Journal*. 2001;191(11):597-604.
194. Andreotti AM, Goiato MC, Nobrega AS, Freitas Da Silva EV, Filho HG, Pellizzer EP, Micheline Dos Santos D. Relationship Between Implant Stability Measurements Obtained by Two Different Devices: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*. 2017;88(3):281-8.
195. Park J-C, Lee J-W, Kim S-M, Lee J-H. Implant stability-Measuring devices and randomized clinical trial for ISQ value change pattern measured from two different directions by magnetic RFA. *Rapidly Evolving Practice*. 2011;5:111-30.
196. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont*. 1998;11(5):491-501.
197. Meredith N, Alleyne D, Cawley P. Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res*. 1996;7(3):261-7.
198. Nelissen R, Wigren S, Flynn M, Meijer G, Mylanus E, Hol M. Application and Interpretation of Resonance Frequency Analysis in Auditory Osseointegrated Implants: A Review of Literature and Establishment of Practical Recommendations. *Otology & Neurotology*. 2015;36:1518-24.
199. Ersanli S, Karabuda C, Beck F, Leblebicioglu B. Resonance Frequency Analysis of One- Stage Dental Implant Stability During the Osseointegration Period. *Journal of Periodontology*. 2005;76(7):1066-71.
200. Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontol 2000*. 2008;47:51-66.
201. Andersson P, Pagliani L, Verrocchi D, Volpe S, Sahlin H, Sennerby L. Factors Influencing Resonance Frequency Analysis (RFA) Measurements and 5-Year

Survival of Neoss Dental Implants. International Journal of Dentistry. 2019;2019:1-9.

202. Sim CPC, Lang NP. Factors influencing resonance frequency analysis assessed by OsstellTMmentor during implant tissue integration: I. Instrument positioning, bone structure, implant length. Clinical Oral Implants Research. 2010;21(6):598-604.

203. Becker W, Hujoel P, Becker BE. Resonance frequency analysis: Comparing two clinical instruments. Clin Implant Dent Relat Res. 2018;20(3):308-12.

204. Gerritsen AE, Allen PF, Witter DJ, Bronkhorst EM, Creugers NH. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. Health and Quality of Life Outcomes. 2010;8(1):126.

205. Feine JS, Carlsson GE, Awad MA, Chehade A, Duncan WJ, Gizani S, et al. The McGill consensus statement on overdentures. Mandibular two-implant overdentures as first choice standard of care for edentulous patients. Gerodontology. 2002;19(1):3-4.

206. Linder L, Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Ivarsson B, Jonsson U ve ark. Electron microscopic analysis of the bone-titanium interface. Acta Orthop Scand. 1983;54(1):45–52.

207. Nedir R, Bischof M, SzmuklerMoncler S, Bernard JP, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability. Clin Oral Implants Res, 2004; 15(5): 520-28.

208. Meredith N, Book K, Friberg B, Jemt T, Sennerby L. Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. Clin Oral Implants Res, 1997; 8(3): 226-33.

209. Becker W, Sennerby L, Bedrossian E, Becker BE, Lucchini JP. Implant stability measurements for implants placed at the time of extraction: a cohort, prospective clinical trial. *J Periodontol*; 76(3): 391-7, 2005.
210. Pattijn V, van Lierde C, van Der Perre G, Naert I, Van Der Sloten J. The resonance frequencies and mode shapes of dental implants: Rigid body behaviour versus bending behaviour. A numerical approach. *J Biomech*; 39: 939-947, 2006.
211. Balleri P, Cozzolino A, Ghelli L, Momicchioli G, Varriale A. Stability measurements of osseointegrated implants using Ostell in partially edentulous jaws after 1 year of loading: a pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002;4:128-32.
212. Rodrigo D, Aracil L, Martin C, Sanz M: Diagnosis of implant stability and its impact on implant survival: A prospective case series study. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:255.
213. Rasmusson L, Kahnberg KE, Tan A. Effects of implant design and surface on bone regeneration and implant stability: an experimental study in the dog mandible. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2001; 3(1): 2-8.
214. Huang HM, Lee SY, Yeh CY, Lin CT. Resonance frequency assessment of dental implant stability with various bone qualities: a numerical approach. *Clin Oral Implants Res*, 2002; 13(1): 65-74.
215. Degidi M, Daprile G, Piattelli A, Carinci F. Evaluation of factors influencing resonance frequency analysis values, at insertion surgery, of implants placed in sinus-augmented and nongrafted sites. *Clin Implant Dent Relat Res* 2007;9:144-9.
216. Zix J, Kessler-Liechti G, Mericske-Stern R. Stability measurement of 1 stage implants in the maxilla by means of resonance frequency analysis: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;5:747-52

217. Barewal RM, Oates TW, Meredith N, Cochran DL. Resonance frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid etched surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:641-51.
218. Zarb G., Elsubeihi E. Implant prosthodontics in medically challenged patients: the University of Toronto experience. *J. Can. Dent. Assoc.* 68: 103-108, 2002.
219. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white woman:a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group.Lancet.*1999;354(9183):971–5.
220. Strazzullo P, Nunziata V, Cirillo M, Giannattasio R, Ferrara LA, Mattioli PL ve ark. Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension. *Clin Sci.* 1983;65(2):137-41.
221. Ritchie CK., Maercklein PB, Fitzpatrick LA. Direct effect of calcium channel antagonists on osteoclast function: Alterations in bone resorption and intracellular calcium concentrations. *Endocrinol.* 135: 996-1003, 1994.
222. Redlich K., Pietschmann P., Stulc T., Peterlik M. Comparative study on the effect of calcium channel blockers on basal and parathyroid hormone induced bone resorption in vitro. *Pharmacol. Toxicol.* 80: 262-265, 1997.
223. Wu X, Al-Abedalla K, Eimar H, Arekunnath Madathil S, Abi-Nader S, Daniel NG ve ark. Antihypertensive medications and the survival rate of osseointegrated dental implants: a cohort study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(6):1171–82.
224. Pierroz DD, Bonnet N, Bianchi EN, Boussein ML, Baldock PA, Rizzoli R ve ark. Deletion of beta-adrenergic receptor 1, 2, or both leads to different bone phenotypes and response to mechanical stimulation. *J Bone Miner Res.* 2012;27(6):1252–62.

225. Hamadé, L., El-Disoki, S., & Chrcanovic, B. R. (2024). Hypertension and Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 13(2), 499. <https://doi.org/10.3390/jcm13020499>.
226. IDF Diabetes Atlas Key Findings 2014 [Internet]. <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014>.
227. Margonar R, Sakakura CE, Holzhausen M, Pepato MT, Alba RC, Marcantonio E. The influence of diabetes mellitus and insulin therapy on biomechanical retention around dental implants: a study in rabbits. *Implant Dent* 2003;12(4):333-9.
228. Kotsovilis S, Karoussis IK, Fourmoussis I. A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animals and patients. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17(5):587-599. doi:10.1111/j.1600-0501.2005.01245.x.
229. Alsaadi G, Quirynen M, Komarek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *J Clin Periodontol*. 2007;34(7):610–7.
230. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;20(4):569–77
231. Oates TW Jr., Galloway P, Alexander P, Vargas Green A, Huynh-Ba G, Feine JW. The effects of elevated hemoglobin A(1c) in patients with type 2 diabetes mellitus on dental implants: survival and stability at one year. *J Am Dent Assoc*. 2014;145(12):1218–26.
232. Oates TW, Dowell S, Robinson M, McMahan CA. Glycemic control and implant stabilization in type 2 diabetes mellitus. *J Dent Res*. 2009;88(4):367–71.
233. Shernoff AF, Colwell JA, Bingham SF. Implants for type II diabetic patients: interim report. VA Implants in Diabetes Study Group. *Implant Dent*. 1994;3(3):183-185. doi:10.1097/00008505-199409000-00009.

234. Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *J Periodontol*. 2009 Nov;80(11):1719-30. doi: 10.1902/jop.2009.090283. PMID: 19905942.
235. Wagner, J., Spille, J. H., Wiltfang, J., & Naujokat, H. (2022). Systematic review on diabetes mellitus and dental implants: an update. *International journal of implant dentistry*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00399-8>.
236. Pick Up J, Williams G. Hypertension and Diabetes Mellitus. Textbook of diabetes. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 1997:1-19.
237. Carlos, A., Ziada, H., & Abubakr, N. H. (2024). Correlation between marginal bone loss around dental implants and various systemic diseases: a cross-sectional study. *International journal of implant dentistry*, 10(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s40729-024-00566-7>
238. Feldbrin, Z., & Shargorodsky, M. (2015). Bone remodelling markers in hypertensive patients with and without diabetes mellitus: link between bone and glucose metabolism. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 31(7), 752–757. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2668>.

8. ÖZGEÇMİŞ

1994 yılında Mardin'nin Derik ilçesinde doğdum. İlkokul, ortaokul, lise eğitimimi Diyarbakır'da tamamladım. 2012 yılında Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde öğrenimime başladım ve 2017 yılında mezun oldum. 2019 Eylül ayı DUS (Diş Hekimliğinde Uzmanlık Sınavı) ile Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş Çene ve Cerrahisi Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.



9. ORJİNALLİK RAPORU

mizgin çaplık

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	EN	% 6	% 5	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ		İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.researchgate.net	<% 1
	İnternet Kaynağı	
2	acikerisim.dicle.edu.tr	<% 1
	İnternet Kaynağı	
3	www.merckmanuals.com	<% 1
	İnternet Kaynağı	
4	Pulat, Günnur. "Developing Peptide Modified Novel Bioactive Materials for Bone Tissue Engineering Applications", Izmir Katip Celebi University (Turkey), 2024	<% 1
	Yayın	
5	Submitted to Universidad Europea de Madrid	<% 1
	Öğrenci Ödevi	
6	Submitted to Universitas Negeri Semarang	<% 1
	Öğrenci Ödevi	
7	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)	<% 1
	Öğrenci Ödevi	
8	Submitted to Yeditepe University	<% 1
	Öğrenci Ödevi	