

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

**HİPOTİROİDİ TEDAVİLERİNİN DENTAL İMPLANT
OSSEOİNTEGRASYON BAŞARISINA ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Berkay ÖZEN

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA

2025 – ANTALYA

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

**HİPOTİROİDİ TEDAVİLERİNİN DENTAL İMPLANT
OSSEOİNTEGRASYON BAŞARISINA ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Berkay ÖZEN

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA

2025 – ANTALYA

ONAY SAYFASI

Berkay ÖZEN tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği/oy çokluğu** ile..... Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir. .../...../.....

İmza

Üye : Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA
Akdeniz Üniv. Diş. Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

Üye : Prof. Dr. Alper SİNDEL
Akdeniz Üniv. Diş. Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

Üye : Doç. Dr. Öznur ÖZALP
Akdeniz Üniv. Diş. Hek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD

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

Diş Hekimliği Fakóltesi

Kurum Yöneticisi

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim. Bu araştırma bilimsel ve etik değerler hususunda Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Etik kurul karar no: TBAEK-752)



Berkay ÖZEN

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle olduğu kadar insani yönüyle de bana ilham veren, yalnızca bir hoca değil aynı zamanda bir rehber olan değerli danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA'ya; mesleki birikimi ve desteği için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık sürecim boyunca sevgisini, desteğini ve anlayışını her daim hissettiğim, akademik yolculuğumda bilgi ve birikimiyle bana rehberlik eden değerli hocam Doç. Dr. Cennet Neslihan EROĞLU'na,

Cerrahiye olan disiplini ve titizliğiyle bana ilham veren, desteğini her zaman hissettiğim ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli hocam Prof. Dr. Alper SİNDEL'e,

Vizyonu, bilgi birikimi ve yol göstericiliğiyle bana her zaman ilham veren; hekimliğe ve akademiye bakış açımı şekillendiren, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kıymetli hocam Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY'a,

Desteğini her zaman hissettiren, sabırla her konuda yol gösteren, hem ablalık hem de hocalık yapan değerli hocam Doç. Dr. Öznur ÖZALP'e,

Sevgi ve desteğiyle bana her zaman güç veren, uzmanlık sürecimin bana kazandırdığı en güzel değerlerden biri olan ve bu yolu birlikte yürümekten büyük mutluluk duyduğum sevgili meslektaşım Uzm.Dt. Sinem AKSU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, dostlukları ve destekleriyle bu süreci benim için daha anlamlı kılan değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, sevgileri, sabırları ve emekleriyle her zaman yanımda olan, varlıklarıyla bana güç veren canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi ve minnetimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Bu retrospektif kohort çalışmanın amacı, hipotiroidi tanısı bulunan bireylerde dental implant tedavisi sonrası osseointegrasyon başarısını değerlendirmek ve levotiroksin (LT4) replasman tedavisinin bu süreç üzerindeki etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, 2014–2024 yılları arasında mandibular posterior bölgede implant tedavisi uygulanmış hastaların medikal ve dental kayıtları dahil edilmiştir. Katılımcılar; hipotiroidi tanısı olup LT4 replasman tedavisi uygulanan (HT+LT4), hipotiroidi tanısı olup tedavi uygulanmayan (HT–LT4) ve sistemik olarak sağlıklı bireyler (kontrol grubu: KG) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada, hipotiroidi tanılı bireylerde erken dönem implant başarısı değerlendirildi. Elde edilen değerler gruplar arası karşılaştırmalarla istatistiksel olarak analiz edildi. Ayrıca Fraktal analiz (FA) yöntemiyle implant çevresindeki kemik mikro mimarisi değerlendirildi. Her implant çevresinde belirlenen altı ilgi bölgesinde (ROI) FA uygulanmış olup, box-counting yöntemiyle fraktal boyut (FB) değerleri hesaplandı. Elde edilen ortalama FB değerleri gruplar arası karşılaştırmalarla istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 125 hasta (472 implant) dahil edilmiştir. Başarısızlık oranı, HT–LT4 grubunda %23,1 olup, HT+LT4 (%3,6) ve kontrol grubu (%5,4) ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,032$). İmplant düzeyinde analizlerde de benzer şekilde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). İmplant başarısızlık oranı HT–LT4 grubunda %14,6, HT+LT4 ve kontrol gruplarında %1,4 olarak kaydedilmiştir.

FA sonuçlarına göre, HT–LT4 grubundaki örneklem sayısının yetersizliği ($n=2$) nedeniyle bu grup istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Postoperatif immediat dönemde ölçülen FB değerleri protez yüklemesi öncesi ölçümlerle karşılaştırıldığında, her iki grupta da daha yüksekti. ($p < 0.01$). Sağlıklı bireylerdeki FB değeri düşüşü, HT+LT4 grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p = 0.072$).

Sonuçlar: LT4 replasman tedavisi uygulanmayan hipotiroidi bireylerde dental implantların erken dönem başarısızlık oranı, diğeri iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti. Buna karşın, LT4 tedavisi uygulanan hipotiroidi bireylerdeki erken dönem implant başarı oranı sağılıklı bireylerle benzer düzeydeydi.

Fraktal analiz bulguları, erken dönem implant başarısızlığı görülmemesine rağmen, LT4 tedavisi gören hipotiroidi bireylerde kemik trabeklasyonunun yeniden yapılanma sürecinin sağılıklı bireylere kıyasla kısmen daha yavaş ilerlediğini gstermekteydi.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi, Levotiroksin, Dental implant, Osseointegrasyon, Fraktal analiz

ABSTRACT

Objective: The aim of this retrospective cohort study was to evaluate the osseointegration success of dental implants in individuals diagnosed with hypothyroidism and to investigate the effect of levothyroxine (LT4) replacement therapy on this process.

Materials and Methods: Medical and dental records of patients who underwent implant treatment in the mandibular posterior region between 2014 and 2024 were retrospectively reviewed. Participants were divided into three groups: individuals with hypothyroidism receiving LT4 replacement therapy (HT+LT4), individuals with hypothyroidism without LT4 treatment (HT-LT4), and systemically healthy individuals (control group, CG). Early implant success was evaluated, and the obtained data were statistically compared among the groups. In addition, the peri-implant trabecular bone microarchitecture was assessed using the fractal analysis (FA) method. FA was performed in six regions of interest (ROIs) around each implant, and fractal dimension (FD) values were calculated using the box-counting method. The mean FD values were statistically analyzed and compared among the groups.

Results: A total of 125 patients (472 implants) were included in the study. The failure rate in the HT-LT4 group (23.1%) was significantly higher than in the HT+LT4 (3.6%) and control (5.4%) groups ($p=0.032$). Implant-level analysis also revealed a significant difference among the groups ($p<0.001$), with failure rates of 14.6% in the HT-LT4 group and 1.4% in both the HT+LT4 and control groups. Due to insufficient sample size ($n=2$), the HT-LT4 group was excluded from FA analysis. Immediate postoperative FD values were higher than those obtained before prosthetic loading ($p<0.01$). Although the decrease in FD values was greater in healthy individuals than in the HT+LT4 group, the difference was not statistically significant ($p=0.072$).

Conclusions: The early failure rate of dental implants in hypothyroid individuals who did not receive LT4 replacement therapy was significantly higher compared to the other two groups. In contrast, the early implant success rate in hypothyroid individuals receiving LT4 replacement therapy was comparable to that of healthy individuals. Fractal analysis findings suggested that, although early implant failure was not observed, trabecular bone

remodeling in LT4-treated hypothyroid individuals may proceed slightly more slowly than in healthy individuals.

Keywords: Hypothyroidism, Levothyroxine, Dental implant, Osseointegration, Fractal analysis



İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Kemik Doku	14
2.1.1. Osteoklastlar	15
2.1.2. Osteoblastlar	16
2.1.3. Osteositler	17
2.2. Osseointegrasyon Kavramı	19
2.2.1. Osseointegrasyon Tanımı	19
2.2.2. Osseointegrasyonun Histolojik ve Moleküler Temelleri	21
2.3. İmplant Sonrası Oluşan Osteogenez Çeşitleri	24
2.3.1. Uzaklık Osteogenezi	25
2.3.2. Temas Osteogenezi	26
2.4. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler	26
2.4.1. Osseointegrasyona Etkisi Olan Sistemik İlaçlar	27
2.4.2. Osseointegrasyonu Olumlu Etkileyen İlaçlar	28
2.4.3. Osseointegrasyonu Olumsuz Etkileyen İlaçlar	28
2.5. Endokrin Sistem ve Kemik Dokusu ile Etkileşimi	29

2.6.	Tiroid Bezi, Fonksiyonları ve Hipotiroidi ile Osseointegrasyonun İlişkisi	30
2.6.1.	Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları	30
2.6.2.	Tiroid Hormonlarının Kemik Dokusu Üzerindeki Etkileri	31
2.6.3.	Tiroid Bezi İşlev Bozuklukları	31
2.7.	Hipertiroidi	32
2.8.	Hipotiroidi	32
2.8.1.	Hipotiroidi Tanısı	34
2.9.	Tiroid Fonksiyon Testleri	35
2.10.	Hipotiroidi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları	35
2.10.1.	Levotiroksin (T4 Analogu)	36
2.10.2.	Liotironin (T3 Analogu)	37
2.10.3.	Kombine T4 + T3 Tedavileri	38
2.10.4.	Doğal Tiroid Preparatları	38
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	41
3.1.	Hasta Seçimi	41
3.2.	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	41
3.3.	Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	42
3.4.	Tanımlamalar	43
3.4.1.	İmplant, Osseointegrasyon ve Dental implant Başarısının Değerlendirilmesi	43
3.5.	Çalışma Gruplarının Oluşturulması	44
3.6.	Çalışma Metodolojik Akış Şeması	45
3.7.	Radyografik Değerlendirme ve Fraktal Analiz	46
3.8.	İstatistiksel Değerlendirme	49
3.9.	Güç Analizi	50

4. BULGULAR	51
4.1. Hasta Düzeyinde Sonuçların Değerlendirilmesi	53
4.2. İmplant Düzeyinde Sonuçların Değerlendirilmesi	54
4.3. Fraktal Analiz	54
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67



SİMGELER ve KISALTMALAR

- ASA:** Amerikan Anestezistler Derneği
- BMP-2:** Kemik Morfogenetik Proteini-2
- CBCT:** Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi
- CFU-M:** Makrofaj Koloni Oluşturan Birimlere
- EİB:** Erken Dönem İmplant Başarısızlığı
- FA:** Fraktal Analiz
- FB:** Fraktal Boyut
- FGF21:** Fibroblast Büyüme Faktörü-21
- fT3:** Serbest Triiyodotironin
- fT4:** Serbest Tiroksin
- GH:** Büyüme Hormonu
- ICC:** Intraclass Correlation Coefficient
- IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
- ITI:** Uluslararası İmplantoloji Derneği, International Team for Implantology
- LT4:** Levotiroksin
- MAPK:** Mitogenle Aktive Edilmiş Protein Kinaz
- M-CSF:** Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
- MMP-9:** Matriks Metalloproteinaz-9
- N:** Frekans
- NSAİİ:** Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar
- OPG:** Osteoprotegerin
- Osx:** Osterix
- PDGF:** Trombosit Türevli Büyüme Faktörü
- PPI:** Proton Pompa İnhibitörleri
- PTH:** Parathormon
- RANK:** Nükleer Faktör Kappa-B Reseptör Aktivatörü
- RANKL:** Nükleer Faktör Kappa-B Reseptör Aktivatörü Ligandı
- ROI:** Region of interest
- ROS:** Reaktif Oksijen Ürünleri

RUNX2: Runt İlişkili Transkripsiyon Faktörü 2

STRO-1: Stromal Hücre Yüzey Belirteci-1

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β

THB: Temel Hücresel Birim, Basic Multicellular Unit

TRAP-5: Tartrat-Dirençli Asit Fosfataz izoform-5

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid Stimülan Hormon, Tirotropin

VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

Wnt: Wingleless/Int sinyal yolağı

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Kemik remodelasyon döngüsü	19
Şekil 2.2: Misch sınıflamasına göre D1–D4 kemik tiplerinin kortikal ve trabeküler yapıdaki farklılıklarının şematik gösterimi	25
Şekil 3.1: Fraktal analiz için ROI’lerin belirlenmesi	47
Şekil 3.2: Fraktal analiz aşamaları: A)Seçilen ROI B)Gaussian blur sonrası fark görüntüsü C)Binarization D) Skeletonize	47
Şekil 3.3: Fraktal kutu sayma (box-counting) yöntemine ait log–log grafiği	48
Şekil 4.1: Katılımcıların cinsiyet dağılımları	52
Şekil 4.2: Ölçüm değerlerinin grup ve zamana göre değişimi	55

TABLÖLAR

Tablo 2.1: Misch sınıflamasına göre kemik tiplerinin (D1–D4) yapısal özellikleri, mekanik sertlikleri ve osteogenez tipleri	25
Tablo 2.2: Tiroid hormon testleri ve klinik önemi	35
Tablo 2.3: Hipotiroidi Tedavisinde Kullanılan Başlıca İlaçlar	39
Tablo 4.1: Katılımcıların demografik özellikleri ve implant başarı durumuna ilişkin dağılım	52
Tablo 4.2: Hasta bazında implant başarı oranları	53
Tablo 4.3: Gruplara göre implant bazında başarı dağılımı	54
Tablo 4.4: Fraktal analiz sonuçları	54
Tablo 4.5: HT-LT4 hastalarının fraktal değerleri	55

1. GİRİŞ

Ağız sağlığının geliştirilmesine yönelik tüm bilimsel ilerlemelere rağmen, diş kaybı toplumda yaygın olarak görülmeye devam etmekte ve bireylerde estetik, fonetik ve fonksiyonel kayıplara yol açmaktadır. Dişsizlik durumunun rehabilitasyonu için çeşitli tedavi yöntemleri tanımlanmış olup, bu yaklaşımlar arasında başarı oranı %90'ın üzerinde bildirilen osseointegre dental implantlar öne çıkmaktadır.⁽¹⁾ Yüksek osteointegrasyon oranı ve uzun dönem başarıları nedeniyle dental implant uygulamaları, günümüzde diş kayıplarının telafisinde rutin bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bununla birlikte, implant uygulamalarında belirli oranlarda başarısızlıkların da görülebileceği bilinmektedir.^(1,2)

Dental implantlar, mukoza altında kemik içerisine yerleştirilen ve protetik restorasyonlara dayanak olarak kullanılan alloplastik materyallerdir. Günümüzde protezlerin stabilitesini ve fonksiyonunu artırmak, hasta rahatsızlığını azaltmak ve dolayısıyla konfor ile yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla yaygın olarak tercih edilmektedirler.⁽³⁾ Ancak yüksek başarı oranlarına rağmen implant uygulamalarında belirli oranlarda başarısızlıkların görülebildiği bildirilmektedir.⁽⁴⁾ Bu başarısızlıklar protez yüklemesi öncesinde veya sırasında ortaya çıktığında erken dönem, protetik yüklemeyen sonra meydana geldiğinde ise geç dönem başarısızlık olarak tanımlanmaktadır.^(3,4)

Osseointegrasyon kavramı ilk olarak Brånemark ve ark. tarafından, canlı kemik dokusu ile implant yüzeyi arasında fibröz bağ dokusu bulunmaksızın ışık mikroskobu düzeyinde gözlenen direkt bağlantı şeklinde tanımlanmıştır. ⁽¹⁾ Dental implantların başarısında kritik rol oynayan osseointegrasyon süreci pek çok lokal ve sistemik faktörden etkilenmektedir. Osteointegrasyon sürecindeki başarısızlıklar farklı etyolojik faktörlere bağlı gelişebilmektedir.⁽²⁾ Özellikle diabetes mellitus, osteoporoz ve hipotiroidi gibi kemik metabolizmasını etkileyen sistemik durumlar, erken dönem başarısızlığa yol açabilecek şekilde osseointegrasyon üzerinde olumsuz etki gösterebilmektedir. ^(1,2)

Tiroid hormonları, erişkin kemik kütlelerinin korunmasında önemli rol oynamakta olup, osteoblastların oluşumu ve farklılaşmasını desteklemekte ve kemiğin yeniden şekillenmesini artıran İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) üretimini

uyarmaktadır.⁽⁵⁾ Hipotiroidizmin özellikle kemik metabolizması üzerinde; gecikmiş kemik rejenerasyonu, artmış kırık riski ve yavaşlamış kırık iyileşmesi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, uzun süreli levotiroksin (LT4) tedavisinin de osteoporoz riskinde artış ve kırık iyileşmesinde gecikme ile ilişkili olabileceği hayvan deneylerinde gösterilmiştir.⁽⁶⁾ Bu durum, dental implant tedavisi planlanan hastalarda potansiyel bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.⁽⁷⁾

LT4, hipotiroidi tedavisinde standart olarak kullanılan ilaç olup, tiroid hormon düzeylerini fizyolojik sınırlara döndürerek iyileşme süreçlerini olumlu yönde etkilemektedir.⁽⁷⁾ Uygun dozlarda LT4 tedavisi alan hastalarda postoperatif kemik iyileşmesinin hızlandığı ve iyileşme süresinin kısaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, mevcut literatürde hipotiroidi hastalarında dental implant başarısını doğrudan değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.⁽⁸⁾

Bu araştırmanın amacı, hipotiroidi hastaları ile sistemik olarak sağlıklı bireylerde dental implant tedavisi sonrası osseointegrasyon başarısını karşılaştırmaktır. Tiroid hormonlarının doku metabolizması, inflamatuvar yanıt ve rejeneratif süreçler üzerindeki bilinen etkileri göz önünde bulundurulduğunda, hipotiroidi varlığının cerrahi sonrası iyileşmeyi olumsuz etkileyebileceği öngörülmektedir.

Bu doğrultuda, medikal tedavi ile ötiroid duruma gelen hipotiroidi hastalarının kemik iyileşme süreçlerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması; klinik açıdan anlamlı farklılıkların ortaya konmasını ve bu hasta grubunun cerrahi sonrası yönetimine ilişkin literatüre katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı, hipotiroidi tanısı bulunan hastalarda uygulanan dental implantların erken dönem osseointegrasyon başarısını değerlendirmektir. Çalışmanın alternatif hipotezi, hipotiroidi varlığının dental implant çevresindeki kemik iyileşmesi ve osseointegrasyon süreci üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu yönündedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Doku

Kemik doku; organizmaya yapısal stabilite kazandıran, vital organları dış etkenlere karşı koruyan, kasların bağlanmasına olanak sağlayan ve mineral homeostazında görev alan yüksek adaptasyon kapasitesine sahip dinamik bir bağ dokusudur ve kıkırdak, ligamentler, kan ve lenf damarları, sinirler ile bir araya gelerek iskelet sistemini oluşturur.⁽⁹⁾ Histolojik açıdan değerlendirildiğinde kemik; hücresel komponentler (osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar) ile bu hücreler tarafından sentezlenen hücre dışı matriksten (organik ve inorganik bileşenler) oluşmaktadır. Bu kompleks yapı, sürekli devam eden yeniden şekillenme (remodelasyon) süreci sayesinde yapım (formasyon) ve yıkım (rezorpsiyon) döngüleri ile kendini yenileyebilme yeteneğine sahiptir.⁽¹⁰⁾

İskelet sistemi içerisinde yer alan kemik doku mekanik, metabolik ve hematopoetik işlevler olmak üzere üç ana temel fonksiyonu yerine getirir. Mekanik açıdan, iskelet sistemine sertlik ve rijitlik kazandırarak vücut yapılarının korunmasını sağlar ve hareket sistemine destek olur. Metabolik fonksiyonu kapsamında kemik; kalsiyum, fosfat gibi temel minerallerin yanı sıra büyüme faktörleri ve sitokinler için bir rezervuar görevi üstlenir ve mineral homeostazının sürdürülmesinde kritik rol oynar. Hematopoetik olarak ise kemik iliği, hematopoetik hücrelerin üretiminden sorumlu olup, bu hücrelerin dolaşıma geçişini sağlar.⁽¹¹⁻¹³⁾

Kemik doku, statik bir yapıdan ziyade, mekanik yüklere ve çevresel stres faktörlerine karşı sürekli olarak kendini yenileyebilen, dinamik bir yapıya sahiptir. Bu öz-adaptif özellik, ilk olarak Frost tarafından tanımlanmış ve remodelasyon süreci olarak adlandırılmıştır.⁽¹⁴⁾ Bu süreç, mevcut kemik dokusunun osteoklastlar aracılığıyla yıkılması ve ardından osteoblastlar tarafından yeni kemik dokusunun sentezlenmesi aşamalarından oluşur. Kemik remodelasyonu, geçici olarak organize olan ve “Temel Hücresel Birim (Basic Multicellular Unit, THB)” olarak adlandırılan mikroskobik yapılar içinde gerçekleştirilir.⁽¹⁵⁾

THB, kemik remodelasyonunun gerçekleştiği mikroskobik yapısal birimlerdir. Trabeküler kemikte bu birimler genellikle düzensiz yapıdaki Howship lakunaları üzerinde konumlanırken, kortikal kemikte ise Havers kanalları boyunca uzanan rezorpsiyon tünelleri şeklinde organize olurlar.⁽¹⁶⁾

Kemik dokusunun sürekli yenilenmesini sağlayan remodelasyon süreci, belirli hücre tiplerinin koordineli ve sıralı faaliyetlerine dayanır.⁽¹⁷⁾ Bu süreçte temel hücresel bileşenleri; osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler ve kemik iliği stromal hücrelerinden köken alan öncül hücreler oluşturur.⁽¹⁸⁾ Osteoklastlar, hematopoetik kökenli mononükleer hücrelerin birleşmesiyle farklılaşarak oluşur ve kemik yüzeyinde rezorpsiyondan sorumludur.⁽¹⁹⁾ Buna karşılık, mezenkimal kökenli osteoblastlar, rezorbe edilen yüzeylerde yeni kemik matriksini sentezleyerek mineralizasyonu başlatır.⁽²⁰⁾ Osteoblastların bir kısmı apoptoza uğrarken, bir kısmı kemik matriksi içine gömülerek osteosit hücrelerine dönüşür.⁽²¹⁾ Osteositler, kemik içi mekano-duyarlı hücreler olarak, lokal mikro çevredeki mekanik stres değişimlerini algılayıp remodelasyonun düzenlenmesinde kritik rol oynarlar.⁽²²⁾ Bu hücresel farklılaşma ve etkileşim ağı, kemik homeostazının temelini oluşturur ve sistemik hastalıklar bu dengeyi bozarak iskelet sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir.⁽²³⁾

Kemik remodelasyonu, osteoklast, osteoblast ve osteosit gibi hücrelerin sıralı ve düzenli etkileşimi ile yürütölen kompleks bir biyolojik süreçtir. Bu süreçte her hücre grubunun kendine özėü farklılaşma yolları ve görevleri bulunmaktadır. Kemik doku hücrelerinin farklılaşması ve remodelasyondaki rolü aşağıdaki gibidir:

2.1.1. Osteoklastlar

Osteoklastlar, kemik iliğinden köken alan hematopoetik mononükleer öncül hücrelerin füzyonu ile oluşan çok çekirdekli dev hücrelerdir.⁽²⁴⁾ Bu farklılaşma süreci, özellikle Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (M-CSF) ve Nükleer Faktör Kappa-B Reseptör Aktivatörö/ Nükleer Faktör Kappa-B Reseptör Aktivatörö Ligandı (RANK/RANKL) sinyal eksenini aracılığıyla düzenlenir. Hematopoetik kök hücreler, Makrofaj Koloni Oluşturucu Birimlere (CFU-M) farklılaşır; bu hücreler RANKL sinyali aracılığıyla aktivasyona uğrayarak osteoklast öncöllerine dönüşür ve sonrasında füzyonla çok

çekirdekli aktif osteoklastları oluşturur. Osteoklastların kemik rezorpsiyonu işlevi, asidik ortam oluşturarak ve katepsin K, Tartrat-Dirençli Asit Fosfataz izoform 5 (TRAP-5) ve Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9) gibi litik enzimler salgılayarak gerçekleştirilir. M-CSF ve RANKL yalnızca farklılaşmayı değil, aynı zamanda osteoklastların apoptozdan korunmasını da sağlar.⁽²⁵⁾ Ancak osteoklastların yaşam süresi sınırlıdır; yaklaşık 12 gün sonra THB içindeki görevlerini tamamladıktan sonra apoptoza uğrarlar. Bu apoptoz süreci, osteoblastlar tarafından salgılanan osteoprotegerin (OPG) aracılığıyla RANKL'ın antagonize edilmesi yoluyla düzenlenir.⁽²⁶⁾ Rezorpsiyonu takiben, bu bölge yaklaşık 3 ay süresince osteoblastlar tarafından yeniden inşa edilir.⁽²⁷⁾

2.1.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik matriksini sentezleyen, metabolik olarak aktif ve olgun hücrelerdir. Bu hücreler, adiposit, kondrosit, miyoblast ve fibroblast gibi hücrelere de farklılaşabilen multipotent mezenkimal kök hücrelerden türetilir. Osteoblastların kemik oluşumunu sağlayabilmesi için, öncül hücrelerin (osteoprogenitör) ilgili bölgeye göç etmesi ve burada proliferasyon göstermesi gerekir. Osteoblast farklılaşması üç ana evrede gerçekleşir: osteoprogenitör hücre → preosteoblast → olgun osteoblast.⁽²⁸⁾ Bu süreç; Runt İlişkili Transkripsiyon Faktörü 2 (RUNX2), Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β (TGF- β), Kemik Morfogenetik Proteini-2 (BMP-2), Wingless/Int sinyal yolağı (Wnt), Hedgehog sinyal yolağı, Notch sinyal yolağı, IGF ve Trombosit Türevli Büyüme Faktörü (PDGF) gibi çeşitli sinyal yolları ve transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenmektedir.^(25,29-31) Özellikle RUNX2 ve osterix (Osx), osteoblast farklılaşmasında belirleyici transkripsiyon faktörleridir. Preosteoblastlar, Stromal Hücre Yüzey Belirteci-1 (STRO-1), alkalin fosfataz, tip I kollajen gibi yüzey belirteçlerini ifade eden ve osteoblastlara dönüşme potansiyeline sahip hücrelerdir.⁽³²⁾

Olgun osteoblastlar, tip I kollajen, osteokalsin, osteopontin ve alkalin fosfataz gibi proteinleri salgılayarak kemik matriksinin %90'ını oluşturan osteoid dokuyu sentezler.⁽³³⁾ Organik bakımdan zengin bu ekstraselüler matrikse osteoid adı verilir.⁽³⁴⁾ Bu organik yapı, hidroksiapatit kristallerinin birikmesi ile mineralize olur.⁽³⁵⁾ Mineralizasyon sürecini takiben, bazı osteoblastlar apoptoza uğrarken, bir kısmı kemik yüzeyinde inaktif astar

hücreleri olarak kalır. Diğerleri ise mineralize matriks içine gömülerek osteositlere dönüşür.⁽³⁶⁾

2.1.3. Osteositler

Osteositler, kemik dokuda en yaygın bulunan hücre popülasyonudur ve kanalüküler sistem aracılığıyla hem birbirleriyle hem de yüzeydeki hücrelerle bağlantı halindedir.⁽³⁷⁾ Bu hücreler, kemikteki mekanik yük değişimlerini algılayarak remodelasyon sürecini başlatan temel mekanosensör hücreler olarak görev yapar.⁽³⁸⁾ Osteositler, stres veya mikrohasar algıladığında, kemik iliğinde bulunan osteoklast ve osteoblast öncüllerini aktive edici sinyaller üretir. Böylece yeni bir THB oluşumunu tetikleyerek lokalize remodelasyonun başlamasını sağlar. Ayrıca osteositler, fosfat regülasyonu ve hormonal homeostaz açısından da kritik işlevlere sahiptir.⁽³⁹⁾ Bu biyolojik süreçlerin tamamı, kemik dokusunun homeostazını sürdürmesi, yapısal bütünlüğünü koruması ve çevresel faktörlere uyum sağlayabilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Kemik remodelasyonu aşağıdaki şekilde özetlenebilir.⁽⁴⁰⁾

1. Latent Dönem :

Remodelasyon sürecinin ilk basamağı olan bu dönemde, kemik yüzeyinde hücresel düzeyde belirgin bir aktivite bulunmamakla birlikte, mikroskobik düzeyde oluşan mikrohasarlar osteositler tarafından algılanır. Bu hasarlar, kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerin osteoklastik hatlara yönelmesini tetikleyen biyokimyasal sinyallerin salınımına neden olur. Böylece osteoklast progenitörlerinin aktivasyonu için uygun biyolojik zemin hazırlanır.⁽²²⁾

2. Aktivasyon Dönemi :

Bu evrede, mikrohasarın olduğu bölgede kemik yüzeyini örten kemik astar hücreleri ayrılarak osteoklastların bağlanabileceği bir yüzey oluşturur. Osteositlerden ve stromal hücrelerden salınan M-CSF ve RANKL gibi sitokinlerin etkisiyle, dolaşımdaki osteoklast progenitörleri olgunlaşır. Bu sinyaller, kemik iliğindeki hematopoetik kökenli osteoklast öncüllerinin diferansiyasyonunu tetikler. Aynı zamanda, damar yapılarındaki

artış ve lokal mikrosirkülasyonun hızlanması, osteoklast aktivasyonu için gerekli ortamı destekler.⁽⁴¹⁾

3. Rezorpsiyon Dönemi :

Oluşan olgun osteoklastlar, kemik yüzeyine bağlanarak polarize bir yapı kazanır ve kemik yüzeyine göç ederek burada “rezorpsiyon lakünaı” adı verilen boşlukları oluşturmaya başlar. Osteoklastlar, TRAP-5 , katepsin K ve MMP-9 gibi litik enzimler salgılayarak hem mineral bileşenleri (hidroksiapatit) hem de organik matriksi (özellikle tip I kollajen) parçalar. Bu faz, genellikle 2–4 hafta sürer ve kemik dokusunun kontrollü bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlar.⁽¹⁹⁾

4. Geçiş (Tersiyer) Dönemi :

Rezorpsiyonun tamamlanmasının ardından, osteoklastlar apoptoza uğrayarak ortamdan uzaklaşır. Bu dönemde, makrofaj benzeri hücreler yıkılan matriksin artıklarını temizler. Aynı zamanda, bölgeye gelen osteoprogenitör hücreler, yeniden yapılanma süreci için yüzeyi hazırlar. Bu faz, formasyon evresi ile rezorpsiyon evresi arasında kritik bir geçiş noktasıdır.⁽²³⁾

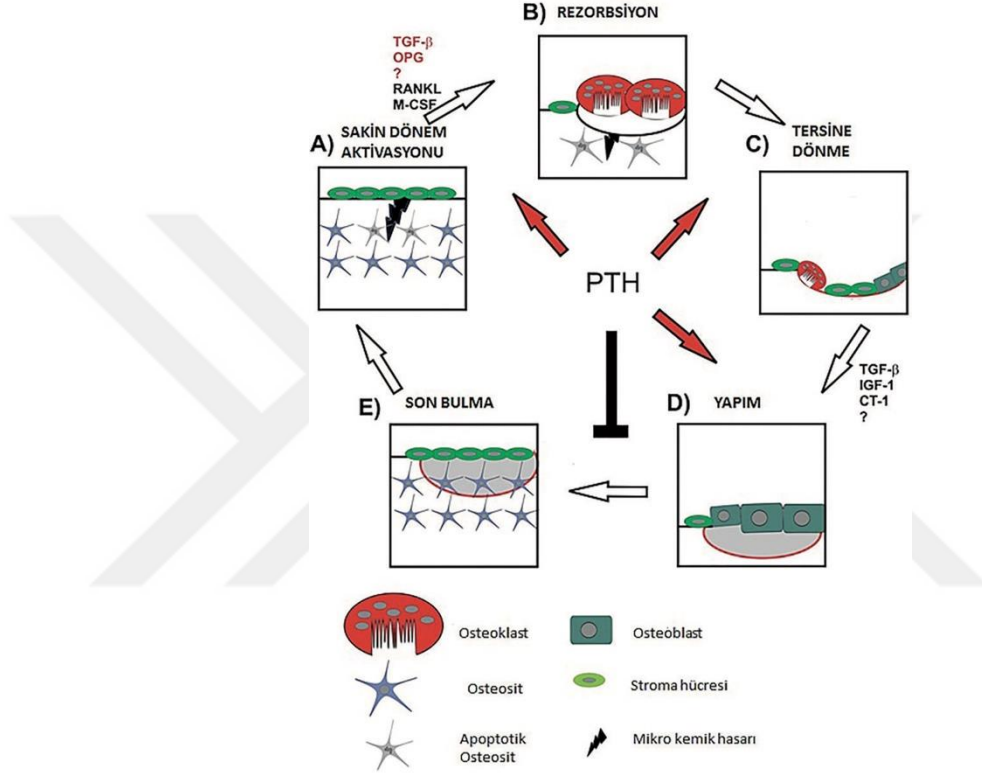
5. Formasyon Dönemi :

Bu fazda, bölgeye göç eden osteoprogenitör hücreler, RUNX2 ve BMP gibi transkripsiyon faktörlerinin etkisiyle olgun osteoblastlara farklılaşır. Osteoblastlar, öncelikle organik kemik matriksi (osteoid) sentezler. Osteoidin temel bileşenleri arasında tip I kollajen, osteopontin, osteokalsin ve alkalen fosfataz gibi proteinler bulunur. Yeni kemik yapımı bu aşamada başlar ve yaklaşık 3 ay sürer.^(20,32)

6. Mineralizasyon Dönemi :

Sentezlenen osteoid matriks, osteoblastlar tarafından salgılanan alkalen fosfataz ve diğer mineralizasyon düzenleyici proteinler aracılığıyla kalsiyum ve fosfat iyonlarının hidroksiapatit kristallerine dönüşmesiyle mineralize olur. Bu süreçte matriks sertleşerek mekanik dayanıklılık kazanır. Mineralizasyon tamamlandığında bazı osteoblastlar

apoptoza uğrar, bazıları kemik yüzeyini örten kemik astar hücrelerine dönüşürken, bazıları matriks içine gömülerek osteosit haline gelir.⁽²¹⁾ Bu süreçte osteoblast, osteoklast ve stromal hücrelerin ardışık aktivasyonu ile gerçekleşen kemik remodelasyonu, şematik olarak Şekil 2.1’de gösterilmektedir.⁽⁴⁰⁾



Şekil 2.1. Kemik remodelasyon döngüsü ⁽⁴⁰⁾

2.2. Osseointegrasyon Kavramı

2.2.1. Osseointegrasyon Tanımı

Osseointegrasyon, dental implant yüzeyi ile canlı kemik dokusu arasında, herhangi bir fibröz doku arayüzü olmaksızın oluşan doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantıyı ifade eden biyolojik bir iyileşme sürecidir.⁽⁴²⁾ Bu kavram, ilk olarak 1960’lı yıllarda İsveçli ortopedist Brånemark ve ark.⁽⁴³⁾ tarafından tanımlanmış ve özellikle titanyum implantların kemik ile uzun dönemli stabil entegrasyonunu açıklamak amacıyla literatüre

kazandırılmıştır. Brånemark ve ark.'nın⁽⁴³⁾ klasik tanımına göre osseointegrasyon; mikroskobik düzeyde implant yüzeyi ile kemik arasında doğrudan temasın sağlandığı ve bu temasın zamanla fonksiyonel stabiliteye evrildiği bir süreçtir. ⁽⁴³⁾

Osseointegrasyonun sağlanması, dental implantların kemik içinde biyomekanik yükleri taşıyabilecek şekilde stabil hale gelmesi için temel bir gerekliliktir.⁽⁴⁴⁾ Bu nedenle implantolojideki biyolojik başarı, büyük ölçüde bu sürecin etkinliğine bağlıdır. İmplant çevresindeki kemik dokusunun, implant materyalini bir “yabancı cisim” olarak algılamaksızın, aksine osteojenik yanıt oluşturarak kemik matriksini implant yüzeyine entegre edecek şekilde organize olması, bu sürecin fizyopatolojik temelini oluşturur.⁽⁴⁵⁾

Histolojik düzeyde incelendiğinde, osseointegrasyon; dental implant yüzeyi ile mineralize kemik dokusu arasında fibröz doku oluşumu olmaksızın doğrudan temasın sağlandığı bir iyileşme modeli olarak tanımlanır.⁽⁴⁶⁾ Bu yapı, implantın çevresindeki kemik dokuyla mekanik değil, doğrudan biyolojik olarak bütünleşmesini ifade eder. Sürecin hücresel temelini, implant yüzeyine göç eden osteoblastların yeni kemik dokusu sentezlemesi ve zamanla bu matriksin mineralize olması oluşturur.⁽⁴⁵⁾

Osseointegrasyon kavramı yalnızca implantın kemik içerisinde mekanik stabilite kazanmasını değil, aynı zamanda bu bağlantının fonksiyonel yüklenme altında uzun süre boyunca korunmasını da kapsamaktadır. Bu bağlamda, günümüzde osseointegrasyon yalnızca histolojik bir bulgu değil, aynı zamanda biyomekanik ve klinik parametrelerle de değerlendirilen “fonksiyonel entegrasyon” kavramı çerçevesinde ele alınmaktadır.⁽⁴⁷⁾

Sonuç olarak; osseointegrasyon, dental implantolojide uzun dönemli başarıyı mümkün kılan temel biyolojik süreçlerden biridir. Bu fizyolojik entegrasyonun sağlıklı şekilde gerçekleşebilmesi için; hücresel, yapısal, yüzeysel ve sistemik faktörlerin karmaşık ve koordineli etkileşimi gereklidir.⁽⁴⁴⁾

2.2.2. Osseointegrasyonun Histolojik ve Moleküler Temelleri

Osseointegrasyon, dental implantları çevreleyen canlı kemik dokusuyla biyolojik uyum içerisinde entegre olmasını sağlayan temel fizyolojik bir süreçtir.⁽⁴³⁾ Histolojik düzeyde osseointegrasyon, implant yüzeyi etrafında yeni kemik dokusunun oluşumu ve bu yapının zamanla olgunlaşarak (mature olarak) implant yüzeyiyle uyumlu hale gelmesiyle karakterizedir.⁽⁴⁶⁾ Bu süreç yalnızca mekanik bir adaptasyon değil, aynı zamanda osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler ve bağışıklık hücrelerinin dahil olduğu çok sayıda hücrel ve moleküler etkileşimin senkronize olarak yürütüldüğü kompleks bir biyolojik yanıtı içermektedir.^(44,45)

Dental implant yerleştirildikten sonra aktive olan bu biyolojik süreç, implant ve kemik yüzeyi arasında 4 safhadan oluşur. Bunlar sırasıyla hemostaz ve enflamatuvar faz, proliferasyon fazı, maturasyon fazı, remodelasyon fazı ve stabilizasyon fazıdır:

1. Hemostaz ve Enflamatuvar Faz:

Hemostaz, cerrahi travmaya karşı gelişen inflamatuvar yanıt ve kan pıhtısı oluşumudur. Bu aşama, hemostaz ve inflamasyon fazı olarak bilinmektedir. Bu fazda, trombositler ve lökositler yara bölgesine göç ederek pıhtı oluşumunu başlatırlar. Bu pıhtı, trombositlerin aktive olmasıyla birlikte fibrin ağı oluşturur. Aynı zamanda sitokinler, büyüme faktörleri ve kemotaktik sinyaller aracılığıyla iyileşmeyi başlatan hücrel yanıtları tetikler.⁽⁴⁵⁾ Özellikle PDGF, TGF- β ve Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) gibi biyomoleküller, lokal mikroçevrede mezenkimal kökenli progenitor hücrelerin implant çevresine göçünü ve osteoblastik farklılaşma yönünde aktivasyonunu destekler. Bu aşamada salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, bir sonraki evrede görev alacak hücrelerin aktivasyonu için zemin hazırlar. Dental implant yerleştirilmesini takiben başlayan hemostaz ve inflamasyon fazı, genellikle ilk birkaç saat içinde başlamakta olup yaklaşık 4–7 gün boyunca devam etmektedir.⁽⁴⁸⁾

2. Proliferasyon Fazı:

Proliferasyon ve farklılaşma fazında, kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler, implant çevresindeki dokulara göç ederek osteoblastlara farklılaşır. Osteoblast öncül hücreleri aktive olarak tip I kollajen, alkalen fosfataz gibi kemik matriksi proteinlerini sentezler ve yeni kemik dokusunun temelini oluşturur. Bu hücresel yanıtın düzenlenmesinde Runx2, Osx, BMP-2/4, Wnt/ β -katenin ve Mitogenle Aktive Edilmiş Protein Kinaz (MAPK) sinyal yolları etkin rol oynar.⁽²⁴⁾ Aynı süreçte, osteoklastların düzenli aktivitesi implant yatağının yeniden şekillenmesi ve kemik-implant dengesinin sağlanması için gereklidir. Bu denge, özellikle RANK/RANKL/OPG dengesi aracılığıyla düzenlenmektedir. RANKL osteoklast prekürsörlerini aktive ederken, OPG bu etkiyi kompetitif olarak inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu sınırlar.⁽⁴⁹⁾ Aynı zamanda fibroblastlar ve endotel hücreleri aktifleşir. Fibroblastlar geçici bir ekstrasellüler matriks üretirken, endotel hücreleri yeni damar oluşumunu (anjyogenez) başlatır. Osteoblastlar tarafından sentezlenen osteoid dokunun mineralizasyonu ile primer kemik yapısı ortaya çıkmaya başlar. Bu aşama, primer osseointegrasyonun başlangıcını temsil eder. Proliferasyon fazı ortalama olarak 1–2 hafta sürmektedir.^(49,50)

3. Maturasyon Fazı:

Maturasyon fazı, implant yerleştirildikten sonra erken dönemde oluşan örgü (woven) kemik dokusunun, zamanla organize lameller kemik yapısına dönüşümünü içeren kritik bir iyileşme aşamasıdır. Yeni oluşan örgü kemik, başlangıçta düzensiz yapılı ve zayıf mekanik özelliklere sahipken, zamanla mineralize olur ve daha düzenli, lameller kemik formuna dönüşür.⁽⁵⁰⁾ Bu geçiş süreci, kemik dokunun çevresel mekanik yüklemelere adaptasyonu ile birlikte, yeniden şekillenmesini ve yapısal dayanıklılığın artmasını sağlar. Maturasyon evresi boyunca, implant yüzeyi ile doğrudan temas eden mineralize kemik hacminin artması, implantın uzun dönemli mekanik stabilitesi açısından belirleyici bir rol oynar. Bu evre genellikle 2–6 hafta boyunca devam etmektedir.⁽⁴⁷⁾

4. Remodelasyon Fazı:

Remodelasyon fazı, osteoklastlar ve osteoblastların koordineli ve sıralı etkileşimi ile karakterizedir. Bu süreçte, erken dönemde oluşan örgü kemik dokusu yıkılarak, yerine daha organize, lameller yapıda ve yüksek mekanik dayanıklılığa sahip kemik yerleşir.⁽⁵¹⁾ Bu lameller kemik, implant çevresinde fonksiyonel yükleri absorbe edebilen stabil bir yapı oluşturarak, uzun dönem biyomekanik entegrasyonun temelini atar.⁽⁴⁷⁾ Bu süreç yaklaşık 6. haftadan itibaren başlayarak birkaç ay (3–6 ay) kadar devam etmektedir. İmplant uygulamasını takip eden ilk 3–6 ay, bu kemik remodelasyon sürecinin en yoğun yaşandığı dönemdir ve bu 3-6 aylık sürecin sonunda implantın yüklemeye biyolojik olarak uygun hale gelip gelmediği değerlendirilir.⁽⁵²⁾

5. Stabilizasyon Fazı:

Son evre, stabilizasyon ve fonksiyonel adaptasyon fazı olarak bilinir. Osseointegrasyonun sağlandığı ve çevre kemik dokunun fonksiyonel olarak olgunlaştığı dönemi temsil eder. Bu fazda, implant çevresindeki kemik fonksiyonel yükler altında remodelasyona devam eder, bu da sürekli bir mikro-remodelasyon süreci ile ilişkilidir.⁽⁵³⁾ Bu dönemde biyomekanik kuvvetlerin dengeli dağılımı, marjinal kemik seviyesinin korunması ve peri-implant yumuşak doku sağlığı, uzun dönem implant başarısını belirleyen kritik parametreler arasında yer alır.⁽⁵⁴⁾ Moleküler düzeyde osseointegrasyonun başarısı, yalnızca kemik hücrelerinin aktivitesine değil, aynı zamanda implant yüzey özellikleri (örneğin pürüzlülük, hidrofiliklik, yüzey enerjisi) ile hücre-matriks etkileşimlerine de bağlıdır.⁽⁵⁵⁾ Bu etkileşimlerin düzenlenmesinde, özellikle integrin ailesine ait $\alpha 5\beta 1$ ve $\alpha v\beta 3$ reseptörleri önemli rol oynamaktadır. Bu integrinler, osteoblastların implant yüzeyine adezyonunu ve farklılaşmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda fibronektin ve vitronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanarak osteojenik sinyal yollarını da aktive eder.^(56,57)

Sonuç olarak; osseointegrasyon inflamasyon, hücre migrasyonu, proliferasyon, farklılaşma ve kemik matriksi sentezi gibi bir dizi biyolojik evrenin histolojik ve moleküler düzeyde senkronize biçimde ilerlemesini gerektiren, çok aşamalı ve karmaşık bir doku iyileşme sürecidir.^(45,46) Bu sürecin herhangi bir aşamasında meydana gelebilecek

bozulmalar, implant çevresi kemik dokunun yeniden yapılanmasını olumsuz yönde etkileyerek, implant stabilitesi ve uzun dönem klinik başarısını tehlikeye atabilir.⁽⁵⁸⁾

Bu bağlamda bireyin sistemik hastalıkları, kullandığı farmakolojik ajanlar ve lokal kemik hacmi ve kalitesi gibi faktörlerin osseointegrasyon sürecine olan etkileri multifaktöriyel düzeyde değerlendirilmelidir. Bu parametrelerin implant çevresi kemik biyolojisi ve osseointegrasyon süreci üzerindeki etkilerini anlamak, risk gruplarının yönetimi ve tedavi planlamasının kişiselleştirilmesi açısından klinik olarak büyük önem taşımaktadır.^(59,60)

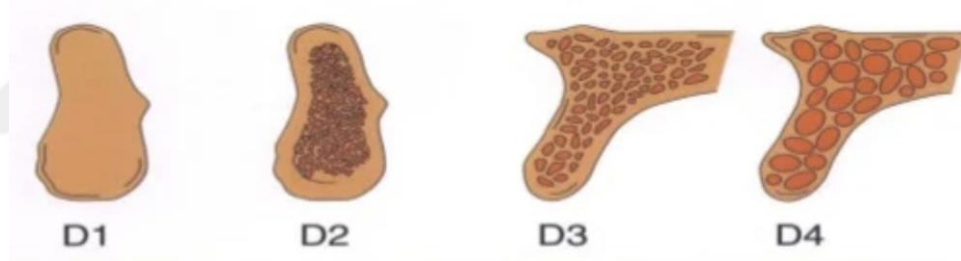
2.3. İmplant Sonrası Oluşan Osteogenez Çeşitleri

Dental implant yerleşimini takiben başlayan kemik rejenerasyonu, temel olarak iki farklı osteogenez mekanizması ile gerçekleşmektedir. Eğer yeni kemik dokusu, mevcut kortikal ya da trabeküler kemikten başlayarak implant yüzeyine doğru ilerliyorsa bu süreç uzaklık osteogenezi olarak tanımlanır. Buna karşılık, yeni kemik formasyonu doğrudan implant yüzeyinden başlıyorsa bu süreç temas osteogenezi olarak adlandırılmaktadır.⁽⁶¹⁾

Bu iki osteogenez biçimi, fonksiyonel olarak birbirinden bağımsız değil, aksine birlikte çalışarak sekonder kemik stabilitesinin kazanılmasına katkı sağlarlar. Klinik ve histolojik olarak, çoğu dental implant uygulamasında her iki süreç de farklı oranlarda gözlemlenebilir. Misch'in kemik sınıflamasına göre; Tip 3 ve Tip 4 kemik yapılar temas osteogenezi için daha elverişli kabul edilirken, daha yoğun yapıli kemik tiplerinde genellikle uzaklık osteogenezi baskın olarak gözlenmektedir.⁽⁶²⁾ Misch sınıflamasına göre kemik tiplerinin yapısal ve biyomekanik özellikleri Tablo 2.1'de özetlenmiş, kortikal ve trabeküler yapıdaki farklılıkları ise Şekil 2.2'de şematik olarak gösterilmiştir.⁽⁶²⁾

Tablo 2.1. Misch sınıflamasına göre kemik tiplerinin (D1–D4) yapısal özellikleri, mekanik sertlikleri ve osteogenez tipleri.⁽⁶²⁾

Tip	Tanım (Trabeküler + Kortikal Yapı)	Mekanik Özellik / Sertlik	Osteogenez Tipi
Tip 1 (D1)	Homojen, çok yoğun kortikal kemik	Çok yüksek densite, düşük vaskülarite	Uzaklık osteogenezi baskın
Tip 2 (D2)	Kalın kortikal tabaka + yoğun trabeküler kemik	Yüksek densite, iyi vaskülarite	Hem temas hem uzaklık osteogenezi
Tip 3 (D3)	İnce kortikal tabaka + yoğun trabeküler kemik	Orta densite, yeterli vaskülarite	Temas osteogenezi baskın
Tip 4 (D4)	İnce kortikal tabaka + gevşek, düşük yoğunluklu trabeküler kemik	Düşük densite, yüksek porozite	Temas osteogenezi (yavaş, daha uzun süreli)



Şekil 2.2 Misch sınıflamasına göre D1–D4 kemik tiplerinin kortikal ve trabeküler yapıdaki farklılıklarının şematik gösterimi.⁽⁶²⁾

2.3.1. Uzaklık Osteogenezi

Yeni kemik oluşumunun mevcut kemik yüzeylerinden başlayarak implant yüzeyine doğru ilerlediği bir rejenerasyon sürecidir. Bu mekanizmada, implantın tüm yüzeyinin yeni kemik dokusuyla çevrelenmesine kadar süreç devam eder. Özellikle kortikal kemik iyileşmesinde, uzaklık osteogenezinin baskın olarak izlendiği bilinmektedir.⁽⁶¹⁾ Yapılan çalışmalarda, ideal cerrahi teknik ve frez protokolü uygulanmış olsa bile, implant yuvası duvarlarında ortalama 1 mm’lik termal nekroz alanı oluştuğu bilinmektedir. Bu nekrotik bölge, implant ile canlı kemik arasında geçici bir boşluk oluşturarak, uzaklık osteogenezi için gerekli biyolojik mikroçevreyi ortaya çıkarır ve bu süreçle birlikte sekonder iyileşme başlatılır.^(61,63)

2.3.2. Temas Osteogenezi

Kemik oluşum sürecinin doğrudan implant yzeyinden başlatıldığı bir osseogenezi modelidir. Bu srezte ilk olarak, kemik-implant arayznde osteojenik hcrelerin tutunabilmesi iwin proteinden zengin bir matriks oluşumu gereklidir. Farklılaşmamış mezenkimal hcreler, implant yzeyine adezyon gsterdikten sonra osteoblast fenotipine dwnuşur ve gerekli proteinleri sentezleyerek kemik matriksi oluşurmaya başlarlar. Bu aşamada kemik apozisyonu gerwekleşir ve implant yzeyine doğrudan yeni kemik dokusu eklenir.^(61,63)

Temas osteogenezi ve uzaklık osteogenezi sıklıkla birlikte ve eř zamanlı olarak gzwlemlenir. Bu iki mekanizma, implant ile kemik arasında stabil ve fonksiyonel bir bağlantının kurulmasında birbirini tamamlayan biyolojik srezlerdi.^(61,62) Daha nnce yapılan bazı walışmalar, temas osteogenezi ağırlıklı olarak gelişen iyileşme modellerinde daha ywksek implant stabilitesi ve erken klinik başarı oranlarının elde edildiğini histolojik olarak gstermiştir.^(61,63)

2.4. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktwrlar

Dental implantların klinik başarısı, yukarıda detaylandırıldığı wzere, canlı kemik dokusu ile implant yzeyi arasında doğrudan ve stabil bir temasın sağlandığı biyolojik bir srez olan osseointegrasyonun etkinliğine doğrudan bağlıdır. Bu srez, bilinen ve bilinmeyen birwok faktwrdan etkilenmektedir.⁽⁶⁴⁾

Osseointegrasyonun başarısını etkileyen başlıca faktwrlar řu şekildedir:

- İmplant materyali, dizaynı ve yzey wzellikleri⁽⁶⁵⁾
- Kemik kalitesi ve kantitesi⁽⁶²⁾
- Cerrahi Teknik⁽⁶²⁾
- Periapikal ve/veya periodontal lezyon varlığı⁽⁶⁶⁾
- İmplant yerleştirme protokolleri⁽⁶⁷⁾
- İmplant ywkleme protokolleri⁽⁶⁸⁾
- Sistemik hastalıklar ve ilaaw kullanımı⁽⁵⁹⁾
- Klinisyenin bilgi ve tecrwbesi⁽⁶⁶⁾

2.4.1. Osseointegrasyona Etkisi Olan Sistemik İlaçlar

Sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, kemik dokusunun biyolojik döngüsünü ve hücresel aktivitesini doğrudan veya dolaylı yollarla etkileyerek osseointegrasyon sürecine müdahale edebilir. Bu ilaçların bir kısmı kemik metabolizmasının belirli aşamalarını hedef alırken, bazıları da hormonal denge, vaskülarizasyon veya hücresel iletişim üzerinde etkili olarak dolaylı biçimde kemik oluşumunu değiştirir.⁽⁶²⁾

Osseointegrasyon, osteoblast ve osteoklast aktivitesi arasındaki dinamik dengeye, yeterli vasküler desteğe ve sağlıklı hücresel iletişime bağlı bir süreçtir. Bu nedenle, sistemik ilaçların bu mekanizmalardan herhangi biri üzerindeki etkisi, implant yüzeyinde kemik-implant temas oranını, yeni kemik oluşumunun hızını ve mineralizasyon düzeyini değiştirebilir. Hücre proliferasyonu, kolajen sentezi, büyüme faktörü salınımı veya inflamatuvar yanıt gibi parametrelerde meydana gelen farmakolojik değişiklikler, osseointegrasyonun süresini uzatabilir veya başarısını azaltabilir.⁽⁶⁶⁾

Bazı ilaçların kemik döngüsünü baskılaması, yeni kemik formasyonunun gecikmesine ve implant çevresinde yeterli stabilitenin geç sağlanmasına yol açabilirken; bazıları tam tersi şekilde kemik rejenerasyonunu destekleyici etki gösterebilir. Bu durum, bireysel farmakolojik yanıt farklılıkları ve ilaç kullanım süresiyle de yakından ilişkilidir. Ayrıca, kullanılan ilacın dozuna, uygulama süresine, hastanın yaşına, metabolik durumuna ve eşlik eden sistemik hastalıklarına bağlı olarak osseointegrasyon üzerindeki etkiler değişkenlik gösterebilir.⁽⁵⁹⁾

Dolayısıyla dental implant tedavisinde sistemik ilaç kullanımı, yalnızca medikal bir detay değil, aynı zamanda biyolojik ve klinik başarıyı doğrudan etkileyen önemli bir faktör olarak değerlendirilmelidir. Tedavi planlamasında hastanın ilaç öyküsünün dikkatle incelenmesi, osseointegrasyonun biyolojik temelleriyle birlikte ele alınması ve gerekirse ilaç etkilerinin minimize edilebileceği bir zamanlama stratejisinin oluşturulması, uzun dönem implant başarısı açısından büyük önem taşır.⁽⁶⁹⁾

2.4.2. Osseointegrasyonu Olumlu Etkileyen İlaçlar

Farmakolojik ajanların bir kısmı, dental implantların kemik ile entegrasyon sürecini destekleyici yönde etkiler gösterebilmektedir. Özellikle anabolik ajanlar, osteoblast aktivitesini artırarak yeni kemik oluşumunu teşvik etmekte ve osseointegrasyonun hızlanmasına katkı sağlamaktadır. Örneğin, teriparatid uygulamasının osteoporoz modellerinde implant çevresindeki kemik oluşumunu artırdığı ve osseointegrasyonu iyileştirdiği bildirilmiştir.⁽⁷⁰⁾ Ayrıca statinlerin osteoblast farklılaşmasını uyarak kemik-implant temasını artırabileceği ve implant tedavisinin başarısını destekleyebileceği rapor edilmiştir.⁽⁷¹⁾ Bununla birlikte, büyüme faktörleri içeren farmakolojik ajanların da osteoblastik hücre proliferasyonunu ve yeni kemik dokusu oluşumunu uyarak osseointegrasyon başarısına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir.⁽⁷²⁾

- Teriparatit (Parathormon analogu), Romosozumab (Sklerostin İnhibitörü) gibi anabolik ajanlar
- Raloksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörleri
- Statinler gibi lipid metabolizması ilaçları
- Prostaglandin EP4 Reseptör Agonisti
- D Vitamini, magnezyum, çinko gibi vitamin ve mineraller
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta blokerler ve tiyazid diüretikleri gibi antihipertansif ilaçlar
- *BMP-2*, *IGF-1*, *PDGF* gibi büyüme faktörleri ve biyoaktif moleküller⁽⁷²⁾

2.4.3. Osseointegrasyonu Olumsuz Etkileyen İlaçlar

Kemik iyileşmesini olumsuz etkileyen veya kemik sağlığında bozulmaya yol açan herhangi bir faktör, osseointegrasyon sürecinde aksamalara neden olarak peri-implant komplikasyonlara ya da erken implant kaybına zemin hazırlayabilir.⁽⁷³⁾ Bu süreç üzerinde etkili olan en önemli unsurlardan biri de hastanın sistemik durumudur.⁽⁷⁴⁾ Glukokortikoidler, diyabet ve hipotiroidizm gibi endokrin sistem hastalıkları, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ajanlar, kemik metabolizmasını doğrudan etkileyen antirezorptif ilaçlar ve diğer çeşitli farmakolojik ajanlar osseointegrasyon sürecini, implantın başarısını ve sağkalım oranını olumsuz yönde

etkileyebilir.⁽⁷⁵⁾ Bu ilaçlar ayrıca peri-implant yumuşak ve sert dokularda komplikasyonlara neden olarak implant kaybına yol açabilir.^(75,76)

- Kortikosteroidler
- Fenitoin, karbamazepin gibi antikonvülsanlar
- Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) gibi antidepresan ilaçlar
- Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)
- Metotreksat, Siklofosfamid gibi kemoterapötik ajanlar
- Alendronat, zoledronik asit gibi bifosfanatlar
- Siklosporin, takrolimus gibi immünsüpresanlar
- Proton Pompa İnhibitörleri (PPI)
- Antitiroid İlaçlar ⁽⁷³⁻⁷⁶⁾

2.5. Endokrin Sistem ve Kemik Dokusu ile Etkileşimi

Endokrin sistem, organizmanın farklı anatomik bölgelerinde yerleşmiş, biyolojik olarak aktif hormonların sentez ve sekresyonundan sorumlu bezlerden oluşan karmaşık bir düzendir.⁽⁷⁷⁾ Bu sistemin temel işlevi, salgılanan hormonların dolaşım yoluyla hedef dokulara ulaşarak hücresel düzeyde özgül reseptörlere bağlanması ve bu etkileşim sonucunda çeşitli biyokimyasal ve genetik yanıtların başlatılmasıdır.⁽⁷⁸⁾ Endokrin sinyal iletimi aracılığıyla organizmada; büyüme ve gelişme, enerji metabolizmasının regülasyonu, stres ve immün yanıtların düzenlenmesi, üreme fonksiyonlarının sürdürülmesi ve sıvı-elektrolit dengesi gibi çok sayıda yaşamsal süreç modüle edilmektedir.⁽⁷⁹⁾

Bu sistemin fonksiyonları yalnızca kısa süreli metabolik yanıtları değil, aynı zamanda uzun vadeli homeostatik düzenlemeleri de kapsamaktadır. Özellikle hipotalamus-hipofiz eksenini, tiroid ve paratiroid bezleri, adrenal bezler, pankreas ve gonadlar gibi majör endokrin organlar aracılığıyla sağlanan hormonal denge, organizmanın iç ortam stabilitesinin korunmasında merkezi bir role sahiptir. Endokrin sistemden kaynaklanan sinyaller, hedef hücrelerde proliferasyon, farklılaşma, apoptoz ve gen ekspresyonunun düzenlenmesine aracılık ederek doku bütünlüğünün ve sistemik metabolik dengenin sürekliliğini güvence altına almaktadır.⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ Söz konusu hormonlar dolaşım sistemi

aracılığıyla hedef dokulara ulaşarak biyokimyasal ya da genetik düzeyde yanıtlar oluşturur.⁽⁸¹⁾ Hormonların etkileri genellikle uzun süreli ve sistemiktir.⁽⁸²⁾ Dolayısıyla kemik dokusu, endokrin sistemin önemli hedef organlarından biridir. Özellikle tiroid ve paratiroid bez kaynaklı hormonlar (T3, T4, parathormon), kalsiyum-fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde ve iskelet homeostazının sağlanmasında kilit rol oynamaktadır.⁽⁸³⁾

Kemik metabolizması, sürekli bir yapım (formasyon) ve yıkım (rezorpsiyon) dengesine dayanan dinamik bir süreçtir.⁽¹⁷⁾ Bu süreç, başta endokrin sistem olmak üzere çeşitli sistemlerin etkisi altında çok yönlü olarak düzenlenmektedir.⁽⁷⁹⁾ Endokrin sistemden salınan tiroid hormonları (T3, T4), parathormon (PTH), kalsitriol (D vitamini aktif formu), büyüme hormonu (GH), insülin, östrojen ve testosteron gibi biyolojik olarak aktif hormonlar; kemik hücrelerinin (osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler) proliferasyonu, farklılaşması, aktivitesi ve apoptozisi üzerinde belirleyici rol oynamaktadır.⁽⁸³⁾ Bu hücrelerel etkiler aracılığıyla iskelet sisteminin büyümesi, mineralizasyonu, remodelasyonu ve yapısal bütünlüğünün korunması sağlanır.⁽²⁹⁾

2.6. Tiroid Bezi, Fonksiyonları ve Hipotiroidi ile Osseointegrasyonun İlişkisi

2.6.1. Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları

Tiroid bezi, boynun ön bölgesinde trakeanın hemen önünde yer alan ve metabolik faaliyetlerin düzenlenmesinde temel rol oynayan kelebek şeklinde bir endokrin organdır.⁽⁸⁴⁾ Ortalama 20 gram ağırlığa sahip olan bu bez, iki lob ve onları birleştiren istmustan oluşur. Tiroid bezinin ana işlevi, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını sentezleyerek dolaşıma salmaktır.⁽⁸⁵⁾ Bu hormonların üretimi hipotalamus-hipofiz-tiroid yolağı tarafından düzenlenir. Hipotalamustan salgılanan Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH), ön hipofizden Tiroid Stimülan Hormon (TSH) sekresyonunu uyarır. TSH, tiroid bezinde iyot tutulmasını ve tiroglobulin sentezini artırarak T3 ve T4 üretimini sağlar.⁽⁸⁶⁾ T4, dolaşımda daha yüksek konsantrasyonda bulunmasına rağmen biyolojik aktivitesi daha düşük olan formdur; periferel dokularda dejodinaz enzimleri aracılığıyla daha aktif olan T3'e dönüşür.^(85,87) Tiroid hormonları enerji metabolizması, protein sentezi, kardiyovasküler sistemin fonksiyonları, sinir sistemi gelişimi ve kas-iskelet sistemi üzerinde geniş kapsamlı etkilere sahiptir.⁽⁸⁴⁾ Özellikle büyüme ve gelişme

döneminde kemik matürasyonunda kritik rol oynarlar. T3 ve T4'ün normal düzeylerde olması, kemik sağlığının korunması ve iskelet sisteminin dayanıklılığı açısından hayati önem taşır.⁽⁸⁷⁾

2.6.2. Tiroid Hormonlarının Kemik Dokusu Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonlarının kemik dokusu üzerindeki etkileri yalnızca sistemik metabolik düzeyde değil, aynı zamanda lokal hücresel mekanizmalar aracılığıyla da ortaya çıkmaktadır. T3 ve T4 hormonları, kemik hücrelerinin yüzeyinde bulunan özgül nükleer reseptörlere bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler ve osteoblast ile osteoklast fonksiyonlarını doğrudan modüle eder.^(83,88) Osteoblastlarda T3 reseptörlerinin uyarılması; tip I kollajen sentezini, osteokalsin ve osteopontin gibi matriks proteinlerinin üretimini ve mineralizasyon sürecine katılan enzimatik aktiviteleri artırırken, aynı zamanda osteoblast kaynaklı RANKL ekspresyonunu uyararak osteoklast prekürsörlerinin olgunlaşmasına aracılık eder.⁽⁸³⁾ Böylece tiroid hormonları hem kemik formasyonunu teşvik eden hem de rezorptif aktiviteyi artırabilen çift yönlü etkiler gösterir. Osteositlerdeki reseptörler ise kemik mikroçevresinin mekanik yüklenmeye verdiği biyolojik yanıtın düzenlenmesine katkıda bulunur ve remodeling sürecinin sürekliliğini sağlar.^(83,88) Bu hormonların dengesindeki bozukluklar iskelet sisteminin tamamında olduğu gibi maksillofasiyal kemikte ve diş destek dokularında da önemli sonuçlara yol açmaktadır.

2.6.3. Tiroid Bezi İşlev Bozuklukları

Tiroid bezinin işlev bozuklukları hipertiroidi ve hipotiroidi olmak üzere başlıca iki temel klinik tablo ile görülmektedir. Bu durumlar, tiroid hormon düzeylerindeki dengesizlik sonucu ortaya çıkar ve vücudun enerji metabolizmasından kardiyovasküler sisteme, sinir sistemi fonksiyonlarından kemik dokusuna kadar pek çok fizyolojik süreci etkiler.^(89,90) Tiroid fonksiyon bozukluklarının şiddeti ve süresi, klinik semptomların yanı sıra kemik metabolizması ve osseointegrasyon süreçleri üzerinde de belirleyici rol oynar.⁽⁸⁴⁾ Aşağıda hipertiroidi ve hipotiroidi ayrı başlıklar altında incelenecektir.

2.7. Hipertiroidi

Hipertiroidi, tiroid hormonlarının aşırı üretimi ve salınımı ile karakterize olup organizmanın metabolik hızında belirgin artışa yol açar. Artmış bazal metabolizma, enerji tüketimini ve oksijen ihtiyacını yükselterek kardiyovasküler sistemde taşikardi, atriyal fibrilasyon ve yüksek kardiyak debi ile seyreden tabloya neden olur.⁽⁹¹⁻⁹³⁾ Hepatik metabolizmanın hızlanması, ilaçların biyotransformasyon süreçlerini değiştirebilirken; gastrointestinal sistemde hiperperistaltizm sonucu ishal ve malabsorpsiyon gelişebilir.^(94,95) Kas-iskelet sisteminde artan protein katabolizması kas güçsüzlüğü ve osteoporoz riskini artırırken, sinir sistemi düzeyinde artmış adrenerjik aktivite anksiyete, tremor ve uykusuzluk ile kendini gösterir.^(91,94,95) Ayrıca termoregülasyon bozukluğu sonucu sıcak intoleransı ve aşırı terleme sıklıkla izlenir.^(91,94)

Tiroid hormonlarının aşırı üretildiği bu durumda, özellikle kemik metabolizması belirgin şekilde etkilenir; osteoklast aktivitesinin baskın hale gelmesi kemik yıkımını artırarak kemik mineral yoğunluğunda azalma, trabeküler yapı kaybı ve osteoporotik değişimlere yol açar.⁽⁹⁶⁾ Bu süreç, genel kemik direncini zayıflatmakta ve dental implant uygulamalarında primer stabilitenin sağlanmasını güçleştirmektedir.⁽⁹⁷⁾ Ayrıca peri-implant bölgede artmış rezorptif aktivite, marjinal kemik kaybı riskini yükseltebilir.⁽⁹⁸⁾ Klinik olarak kilo kaybı, taşikardi, terleme ve sinirlilik gibi bulgularla seyreden hipertiroidinin en sık nedeni ise Graves hastalığıdır.⁽⁹⁹⁾ Hipertiroidi nadir görülen bir durum olup, toplumdaki prevalansı yaklaşık %1-2 düzeyindedir.⁽¹⁰⁰⁾

2.8. Hipotiroidi

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının yetersiz üretimi ile karakterize edilen yaygın bir endokrin disfonksiyondur.⁽¹⁰¹⁾ Bu durumda genellikle metabolik hızda yavaşlama, soğuk intoleransı, yorgunluk, konstipasyon ve kilo artışı gibi semptomlar ortaya çıkar.⁽¹⁰²⁾ En sık görülen nedeni otoimmün kökenli Hashimoto tiroiditidir.⁽¹⁰³⁾ Hipotiroidi genel popülasyonda %4-10 oranında görülmekte olup, prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Kadınlarda, özellikle orta yaş grubunda, erkeklere göre 5-10 kat daha sık rastlanmaktadır. Tiroid hormonları; organizmanın enerji metabolizması, büyüme ve gelişme gibi pek çok fizyolojik süreçte temel düzenleyici rol üstlenmektedir. Bu nedenle

hormon yetersizliği, multisistemik etkilerle karakterize çok boyutlu klinik tablolara neden olmaktadır.^(87,102)

Hipotiroidi etiyolojik açıdan primer (tiroid bezi kaynaklı), sekonder (hipofiz kaynaklı) veya tersiyer (hipotalamus düzeyinde bozulma) olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca, laboratuvar bulgularına göre serum TSH yüksekliği ve serbest T4 normalliği ile karakterize olan subklinik hipotiroidi formu da tanımlanmaktadır.^(104,105) Temel fizyopatolojik mekanizma ise dolaşımdaki serbest T3 ve T4 düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak bazal metabolizma hızında belirgin bir yavaşlamadır.⁽⁸⁵⁾

Tiroid hormonlarının fizyolojik etkilerinin bozulması, sistemik düzeyde çok sayıda organ ve doku fonksiyonunu etkilemektedir.⁽⁸⁶⁾ Hipotiroidinin vücut üzerindeki fizyopatolojik etkileri řu şekilde özetlenebilir:

- Hücresel Düzeyde Etkiler: Tiroid hormonları, özellikle T3, hücre içi nükleer reseptörlere bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler. Hormon eksikliği durumunda protein sentezi, mitokondriyal enerji üretimi ve hücre proliferasyonu gibi temel metabolik süreçlerde belirgin bir yavaşlama meydana gelir. Bu durum, dokuların rejeneratif potansiyelini azaltmakta ve iyileşme süreçlerini olumsuz etkileyebilmektedir.^(85,87)
- Dolaşım ve Doku Oksijenasyonu: Tiroid hormonları kardiyovasküler sistemi doğrudan etkileyerek kalp hızını, kas kontraktilesini ve kardiyak debiyi artırır. Hormon eksikliğinde bu parametrelerde azalma görülür, periferik dolaşım yavaşlar ve dokuların oksijenlenmesi azalır. Bu durum, yara iyileşmesi ve kemik onarımı gibi süreçlerde gecikmeye neden olur.^(106,107)
- İmmünolojik Etkiler: Hipotiroidi vakalarının önemli bir kısmı, otoimmün tiroidit (örneğin Hashimoto tiroiditi) zemininde gelişmektedir. Bu durum, bağışıklık sisteminde dengesizliklere yol açarak postoperatif enfeksiyonlara karşı konak savunmasını zayıflatabilir.⁽¹⁰⁸⁾

- Ekstrasellüler Matriks ve Kollajen Sentezi: Tiroid hormonları fibroblast fonksiyonları üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir. Hormon eksikliği, kollajen sentezinin azalmasına ve bağ dokusu organizasyonunun bozulmasına yol açar. Bu durum, yumuşak doku iyileşmesinin gecikmesine neden olabilmektedir.^(109,110)
- Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkiler: Hipotiroidi, osteoblastik aktivitenin azalmasına ve kemik formasyonunun yavaşlamasına neden kemik remodelasyonunu bozar, mineralizasyon sürecini geciktirir ve yeni kemik oluşumu yetersiz hale getirir. Bu değişiklikler, dental implant uygulamalarında kemik-implant temasını ve osseointegrasyon sürecini olumsuz yönde etkileyebilir.^(83,97) Hipotiroidi durumunda azalan osteoblast aktivitesi, kemik yapım ve remodelasyon sürecinin belirgin biçimde yavaşlamasına yol açar. Bunun sonucunda yeni kemik oluşumu ve mineralizasyon gecikir, uzun dönemde kemik mineral yoğunluğu azalır ve trabeküler yapıda düzensizlikler ortaya çıkar.^(83,111,112) Bu durum, implant yerleştirilmesini takiben primer stabilitenin daha geç sağlanmasına ve osseointegrasyon sürecinin uzamasına neden olabilmektedir.^(112,113) Dental implant tedavilerinde hipotiroidinin farklı alt tiplerinin doğru şekilde tanımlanması, osseointegrasyon ve postoperatif kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerin öngörülmesi açısından klinik önem taşımaktadır.⁽¹¹⁴⁾ Özellikle subklinik hipotiroidili bireylerde kemik rejenerasyonunun yavaş seyretmesi ve implant stabilitesinin geç sağlanması nedeniyle uzun dönemli klinik ve radyolojik takip önerilmektedir.⁽¹¹²⁾

2.8.1. Hipotiroidi Tanısı

Hipotiroidinin sistemik ve çok yönlü fizyopatolojik etkileri göz önünde bulundurulduğunda, klinik belirtilerin biyokimyasal bulgularla birlikte değerlendirilmesi tanısal süreçte kritik bir rol oynamaktadır.⁽¹⁰¹⁾ Hipotiroidi tanısı, klinik ve laboratuvar verilerin bütüncül olarak değerlendirilmesini gerektiren bir süreçtir.⁽¹⁰²⁾ Bu kapsamda tanı yaklaşımı; başlıca tiroid fonksiyon testleri, otoimmün belirteçlerin analizi, klinik semptom ve fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi, gerekli durumlarda görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi ve dinamik testler aracılığıyla hipotalamo-hipofiz-tiroid aksının ayrıntılı analizini kapsayacak şekilde yapılandırılmaktadır.⁽⁷⁷⁾ Uygulanan bu

yöntemler, hipotiroidinin etiyolojik sınıflandırılması ve uygun tedavi planının belirlenmesi açısından klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.⁽¹⁰⁴⁾

2.9. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid hormon düzeylerinin değerlendirilmesi, tiroid fonksiyon bozukluklarının tanı ve izleminde temel bir yaklaşım olup, tirotropin (TSH), serbest tiroksin (fT4) ve serbest triiyodotironin (fT3) düzeyleri, klinik uygulamalarda en sık başvuru alan biyokimyasal parametrelerdir. Bu testler, sistemik metabolik durumun kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır.^(85,87) İlgili testler Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Tiroid hormon testleri ve klinik önemi^(85,87)

Test	Kısaltma	Normal Değer Aralığı	Klinik Önemi
Tirotropin	TSH	0.4 – 4.0 mIU/L	Tiroid fonksiyonlarının en hassas göstergesidir.
Serbest T4	fT4	0.8 – 1.8 ng/dL	Metabolik aktiviteyi belirler.
Serbest T3	fT3	2.3 – 4.2 pg/mL	Hücresele düzeyde etkili olan aktif hormondur.
Anti-TPO Antikoru	Anti-TPO	< 35 IU/mL	Hashimoto tiroiditi tanısında kullanılır.
Anti-Tiroglobulin Antikoru	Anti-Tg	< 115 IU/mL	Otoimmün tiroid hastalıklarında kullanılır.

2.10. Hipotiroidi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

Hipotiroidi tedavisinin temel amacı, endojen tiroid hormon üretimindeki yetersizliği farmakolojik yollarla telafi ederek homeostatik metabolik fonksiyonları yeniden dengelemektir. Tiroid hormonları, başta bazal metabolizma olmak üzere kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik ve iskelet sistemleri üzerinde doğrudan etkili olup, eksiklik

durumunda bu sistemlerde belirgin fonksiyonel düzensizliklere yol açmaktadır.^(86,101) Klinik uygulamada, bu fizyolojik yetersizlik T4 ve/veya T3 içeren preparatlarla replase edilmektedir. Replasman tedavisi planlanırken hastanın yaş, kilo, kardiyak durumu ve eşlik eden hastalıkları gibi bireysel özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Doz ayarlamaları ise genellikle TSH düzeyleri üzerinden yapılmalıdır.⁽¹¹⁵⁾

Hipotiroidi tedavisinde başlıca kullanılan ilaçlar:

- Levotiroksin (T4 analogu)
- Liotironin (T3 analogu)
- Kombine T4 + T3 tedavileri
- Doğal tiroid preparatları (Armour Thyroid)

Hipotiroidi tedavisinde kullanılan bu ajanların etki mekanizmaları, farmakokinetik özellikleri ve klinik etkinlikleri birbirinden farklılık göstermektedir.⁽¹¹⁵⁾

2.10.1. Levotiroksin (T4 Analogu)

Levotiroksin sodyum, fizyolojik olarak tiroid bezinden salgılanan T4 hormonunun sentetik formudur ve vücutta dejodinaz enzimleri aracılığıyla periferik dokularda T3'e dönüşerek etkisini göstermektedir.⁽¹⁰¹⁾ Bu dönüşüm mekanizması sayesinde, monoterapi şeklinde uygulanan LT4 genellikle fizyolojik hormon dengesini sağlamada yeterli olmaktadır.^(86,116)

LT4 oral yolla uygulanır ve gastrointestinal sistemden emilerek proteinlere sıkı şekilde bağlanır. Ortalama biyoyararlanımı %70–80 civarındadır. Emilimin optimal düzeyde sağlanabilmesi için sabah aç karnına ve yemeklerden en az 30 dakika önce alınması önerilmektedir. Gıda, demir, kalsiyum ve antiasit içeren preparatlarla birlikte alındığında emilim azalabileceğinden ilacın alım zamanlaması klinik etkinlik açısından önemlidir.^(86,116)

LT4 tedavisine genellikle düşük dozla başlanmakta, klinik ve biyokimyasal yanıt doğrultusunda doz titrasyonu yapılmaktadır. Erişkin bireylerde ortalama idame dozu 1.6–1.8 µg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Yaşlı hastalarda ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olan bireylerde ise başlangıç dozu daha düşük tutulmalı, artışlar dikkatle yapılmalıdır.

Yetersiz doz uygulaması hipotiroidi semptomlarının devam etmesine yol açarken, aşırı dozlar subklinik hipertiroidi, aritmi ve kemik mineral yoğunluğunda azalma gibi olumsuz etkiler yaratabilir.⁽¹¹⁵⁾

LT4 tedavisi, dental implant cerrahisi planlanan hipotiroidili bireylerde sistemik metabolik stabilizasyonun sağlanması açısından kritik öneme sahiptir.⁽¹¹⁵⁾ Yeterli replasman sağlanmadan yapılan cerrahi işlemler, kemik iyileşmesinde gecikmelere, osseointegrasyonun yetersizliğine ve komplikasyon riskinde artışa neden olabilmektedir.⁽¹¹⁷⁾ Buna karşın, aşırı dozda LT4 kullanımı da kemik rezorpsiyonunu artırabileceğinden, replasman dozunun titizlikle ayarlanması ve TSH düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir.⁽¹¹⁸⁾ LT4, hipotiroidi tedavisinde altın standart olmakla birlikte, tedavi etkinliği, uygulama zamanı ve takip protokolleri dental implant başarısını doğrudan etkileyen faktörler arasında yer almaktadır.⁽⁸⁵⁾

2.10.2. Liotironin (T3 Analogu)

Liotironin sodyum, tiroid bezinden doğal olarak salgılanan aktif tiroid hormonu olan T3'ün sentetik formudur. LT4 gibi bir öncül maddeye dönüşmeden doğrudan etkili olması nedeniyle, hızlı başlangıçlı ancak kısa süreli bir etki profiline sahiptir.⁽⁸⁵⁾ T3, nükleer tiroid hormon reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanarak transkripsiyonu aktive eder ve hücrel metabolizma üzerinde doğrudan etki gösterir.

Liotironin, genellikle akut tiroid hormon replasmanı gereken klinik durumlarda, örneğin miksödem koması gibi hayatı tehdit edici hipotiroidi tablolarında intravenöz veya oral yolla uygulanabilir.⁽¹¹⁵⁾ Ayrıca bazı hastalarda LT4 tedavisine rağmen semptomların devam ettiği durumlarda, T4+T3 kombinasyon tedavilerinde düşük dozlarda destekleyici olarak kullanılabilir. Ancak farmakokinetik dalgalanmalar, kardiyotoksikite riski ve kısa yarı ömrü nedeniyle rutin kullanım önerilmemektedir.⁽¹¹⁶⁾

Liotironin tedavisi, implant planlanan hastalarda uzun vadeli replasman amacıyla değil, özel durumlarda geçici destek tedavisi olarak değerlendirilmelidir. Yüksek metabolik aktiviteye neden olması ve serum hormon düzeylerinde dalgalanmalara yol açabilmesi nedeniyle, osseointegrasyon süreci açısından kontrollü kullanımı önerilmektedir.⁽¹¹⁸⁾

Kombine tedavi düşünülüyorsa, implant cerrahisi planlamasında endokrinoloji uzmanı ile multidisipliner iş birliği önem taşımaktadır.

2.10.3. Kombine T4 + T3 Tedavileri

T4 + T3 kombine tedavisi, hipotiroidi tedavisinde LT4 monoterapisinin yanı sıra düşük dozda T3 ilavesi ile uygulanan alternatif bir yaklaşımdır. Fizyolojik olarak tiroid bezi her iki hormonu da üretmesine rağmen, farmakolojik replasmanda genellikle yalnızca T4 kullanılması tercih edilmektedir. Ancak bazı hastalarda LT4 monoterapisine rağmen semptomların devam etmesi ya da yaşam kalitesinin düşük olması durumunda kombine tedavi seçeneği gündeme gelebilmektedir.⁽¹¹⁵⁾

Kombine tedavi özellikle LT4 tedavisine rağmen yorgunluk, depresyon, kilo artışı gibi semptomları devam eden hastalarda düşünülmektedir. Bu yaklaşımda genellikle fizyolojik oranlara yakın bir T4:T3 oranı (yaklaşık 13:1 ila 16:1) hedeflenmektedir. Escobar-Morreale ve ark.⁽¹⁰¹⁾ tarafından yapılan sistematik derlemede, kombine T3+T4 tedavisinin subjektif iyilik halini artırabileceği bildirilirken, bu yöntemin T4 monoterapisine üstünlüğünü destekleyen net biyokimyasal veya klinik kanıtlar ortaya konulamadığı rapor edilmiştir.⁽¹¹⁹⁾

2.10.4. Doğal Tiroid Preparatları

Doğal tiroid preparatları, genellikle domuz tiroid bezinden elde edilen ve hem T3 hem de T4 içeren ilaçlardır. En yaygın bilinen formülasyonu Armour Thyroid olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde reçeteli olarak satılmaktadır. Bu preparatlar yaklaşık 4:1 oranında T4:T3 içerir; bu oran insan fizyolojisine kıyasla T3 yönünden daha zengindir.⁽¹²⁰⁾

Doğal tiroid preparatları geçmişte hipotiroidi tedavisinde yaygın olarak kullanılmış olmakla birlikte, günümüzde birçok klinik rehber bu preparatların standart tedavi olarak önerilmediğini belirtmektedir. Preparatların sabit olmayan hormon içerikleri, biyoyararlanım farklılıkları ve T3'ün yüksek oranı nedeniyle hormon düzeylerinde dalgalanmalar ve kardiyovasküler riskler oluşabilmektedir.⁽¹¹⁶⁾

Türkiye'de doğal tiroid preparatları ruhsatlı olarak bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bazı hastalar yurtdışından temin ederek kullanmakta ve alternatif tedavi olarak önerilmektedir. Ancak bu tür kullanım, tıbbi gözetim olmadan yapıldığında ciddi hormon dengesizliklerine ve tedavi başarısızlığına yol açabilmektedir. Bu nedenle, doğal tiroid preparatlarının kullanımı bireysel tercihlere göre değil, klinik gereklilik ve tedaviye yanıt kriterlerine göre değerlendirilmelidir.^(115,121) Hipotiroidi tedavisinde kullanılan ilaçlar listesi Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Hipotiroidi Tedavisinde Kullanılan Başlıca İlaçlar

Ticari İsim	Etken Madde	Hormon Tipi	Kullanım Şekli	Açıklama
Euthyrox	Levotiroksin Sodyum	T4 analogu	Oral	Türkiye'de en yaygın reçete edilen T4 preparatıdır.
Tefor	Levotiroksin Sodyum	T4 analogu	Oral	Biyoeşdeğer bir T4 alternatifi; farklı doz seçenekleri mevcut.
Levotiron	Levotiroksin Sodyum	T4 analogu	Oral	Euthyrox'a muadil; fiyat açısından tercih edilebiliyor.
Tiron	Levotiroksin Sodyum	T4 analogu	Oral	Daha az yaygın; bazı eczanelerde bulunabilir.
Tiromel	Liotironin Sodyum	T3 analogu	Oral	T3 hormonu içerir; kısa etkilidir, dikkatli doz ayarı gerekir.

Yukarıda anlatılan bilgiler dikkate alındığında, hipotiroidi tedavisinde ilaç kullanımının dental implant osseointegrasyonunu nasıl etkilediği sorusu ortaya çıkmaktadır. Çünkü osseointegrasyon başarısı doğrudan kemik metabolizmasına bağlıdır. Mevcut literatür, hipotiroidi tedavisinde kullanılan ilaçların dental implant osseointegrasyonu üzerindeki etkileri konusunda sınırlı bilgi sunmaktadır.

Bu yüzden bu çalışmanın amacı; hipotiroidi tanısı bulunan bireylerde levotiroksin (LT4) replasman tedavisinin dental implantların erken dönem başarısı ve peri-implant kemik mikromimarisi üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Bu kapsamda, LT4 tedavisi alan hipotiroidi bireyler, tedavi almayan hipotiroidi bireyler ve sistemik olarak sağlıklı bireylerdeki erken dönem implant başarı oranları karşılaştırılmış; ayrıca osteointegrasyon süreci sonunda peri-implant trabeküler kemik yapısı fraktal analiz yöntemiyle incelenerek, LT4 tedavisinin kemik mikroyapısında yapısal farklılık oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, hipotiroidi tanılı bireylerde tiroid hormon replasman tedavisi (levotiroksin) kullanımı ile dental implantların osseointegrasyon başarısı arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek amacıyla tasarlanmış ve yürütülmüş retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkeler doğrultusunda gerçekleştirilmiş olup, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (31.10.2024 tarih ve TBAEK-752 karar numaralı).

3.1. Hasta Seçimi

Bu retrospektif çalışma, Ocak 2014 ile Ocak 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda dental implant tedavisi uygulanan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların verileri, medikal ve dental kayıtların retrospektif olarak incelenmesi yoluyla elde edilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Dental implant tedavisi uygulanmış; hipotiroidi tanısı bulunan (tiroid hormon replasman tedavisi kullanan veya kullanmayan) ya da herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı bireyler
- Hastanın yara iyileşmesini veya osseointegrasyonu olumsuz etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalık veya medikal tedavisinin bulunmaması
- Mandibula posterior (premolar ve molar) bölgeye yerleştirilen dental implantlar
- İmplant yerleştirme öncesinde periodontal tedavinin tamamlanmış veya idame fazında olması
- Kemik artırımına veya azaltımına gerek duyulmayan vakalar (augmentasyon, greftleme vb.)
- Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) sınıflamasına göre ASA I veya ASA II sınıfında bireyler
- Kendisinden yazılı onam alınmış hastalar

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Kontrolsüz sistemik hastalık öyküsü (örneğin kontrolsüz diyabetes mellitus veya ciddi kardiyovasküler hastalık)
- Baş-boyun bölgesine uygulanmış radyoterapi veya kemoterapi öyküsü
- Antiresorptif (ör. Bifosfonat, denosumab), antianjiyojenik, immünsupresif, antitrombotik, antiepileptik, kortikosteroid, proton pompa inhibitörü veya astım ya da hiperkolesterolemi gibi ilaçların kullanımı
- Kemik ve yumuşak doku metabolizmasını olumsuz etkileyebilecek sistemik hastalığı bulunan bireyler (ör. D vitamini eksikliği, osteomalazi, osteoporoz, Paget hastalığı vb.)
- Aktif periodontal hastalık veya kontrol altında olmayan periodontal durum
- Günlük 10 adetten fazla sigara tüketimi
- ASA sınıfı III veya IV olan bireyler
- Gebelik veya laktasyon durumu
- Alkol bağımlılığı öyküsü
- İmmediat implantasyon yapılan hastalar
- Maksillofasial bölgede kist/tümör gibi patoloji varlığı

Bu dahil edilme ve dışlanma kriterleri, implant sağkalımını ve osseointegrasyon başarısını etkileyebilecek risk faktörlerini minimize etmek amacıyla, literatürde yer alan benzer çalışmalara paralel biçimde belirlenmiştir.⁽¹²²⁻¹²⁵⁾

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, periodontoloji anabilim dalında muayene edilmiş olup, hasta kayıtlarında gerekli görülen olgularda faz I ve/veya faz II periodontal tedavilerin uygulandığı bilgisi yer almaktaydı. İmplant cerrahisi öncesine ait sistemik değerlendirme kayıtları incelenmiş ve hipotiroidi tanısı ile ilaç kullanımı durumu çalışmanın belirleyici değişkeni olarak esas alınmıştır. Hipotiroidi ilaç kullanıcısı, preoperatif döneme ait kayıtlarda en az beş yıl süreyle tiroid hormon replasman tedavisi (örneğin levotiroksin) aldığı ve bu tedaviyi protez yükleme aşamasına kadar sürdürdüğü belgelenen bireyler olarak kabul edilmiştir.

Mandibular posterior bölgede (premolar ve molar) yer alan trabeküler kemik yapısının fraktal analiz açısından daha homojen ve güvenilir sonuçlar verdiğinin bildirilmesi nedeniyle (126,127), çalışmaya yalnızca bu bölgelerde uygulanan implantlar dahil edilmiştir. Tüm implantlar, aynı cerrahi protokol ile lokal anestezi altında yerleştirilmiştir. Kullanılan implantların tamamı vida formunda, bone level tasarımlı, titanyumdan üretilmiş, SLA yüzeyli, en az 10 mm uzunluğunda ve en az 3,5 mm çapındadır. Hiçbir olguda kemik augmentasyonu, greftleme veya sinüs lifting işlemi uygulanmamış; yalnızca mevcut kemik hacmine implant yerleştirilen olgular değerlendirmeye alınmıştır. Tüm implantlar, ITI (International Team for Implantology) sınıflamasına göre tip 3 veya tip 4 yerleştirme protokolüne uygun olarak gecikmeli protokol ile ve iki aşamalı cerrahi yöntem kullanılarak yerleştirilmiştir.⁽¹²⁸⁾ Böylece tüm hastalarda cerrahi koşulların standardizasyonu sağlanmıştır.

3.4. Tanımlamalar

3.4.1. İmplant, Osseointegrasyon ve Dental implant Başarısının Değerlendirilmesi

Dental implantlar, eksik dişlerin fonksiyon ve estetiğini yeniden kazandırmak amacıyla çene kemiğine cerrahi olarak yerleştirilen ve çevre kemik dokusu ile doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantı kurarak stabilite kazanan biyomalzemelerdir.^(129,130)

Osseointegrasyon, implant yüzeyi ile canlı kemik arasında doğrudan temasın sağlanmasıyla karakterize biyolojik bir süreç olup osteoblast adezyonu, yeni kemik matriksinin sentezi ve remodelasyon aşamalarını içermektedir.⁽¹³¹⁾

Çalışmada implant başarısı, erken dönemde osseointegrasyonun sağlanıp sağlanmadığına göre değerlendirilmiştir. Erken dönem başarısızlık, protetik restorasyon öncesinde implantta mobilite gelişmesi, spontan kayıp meydana gelmesi veya ileri peri-implant kemik kaybı nedeniyle implantın çıkarılması durumu olarak tanımlanmıştır.^(132,133)

Buna karşılık, osseointegrasyonun radyografik ve klinik olarak sağlandığı, implantın stabil olduğu ve protetik restorasyonu destekleyebildiği olgular başarılı implant olarak değerlendirilmiştir.^(134,135)

Dolayısıyla bu çalışmada, implantın protez yapılabilirliği, yani erken dönemde osseointegre olup olmadığı, temel başarı kriteri olarak alınmıştır.

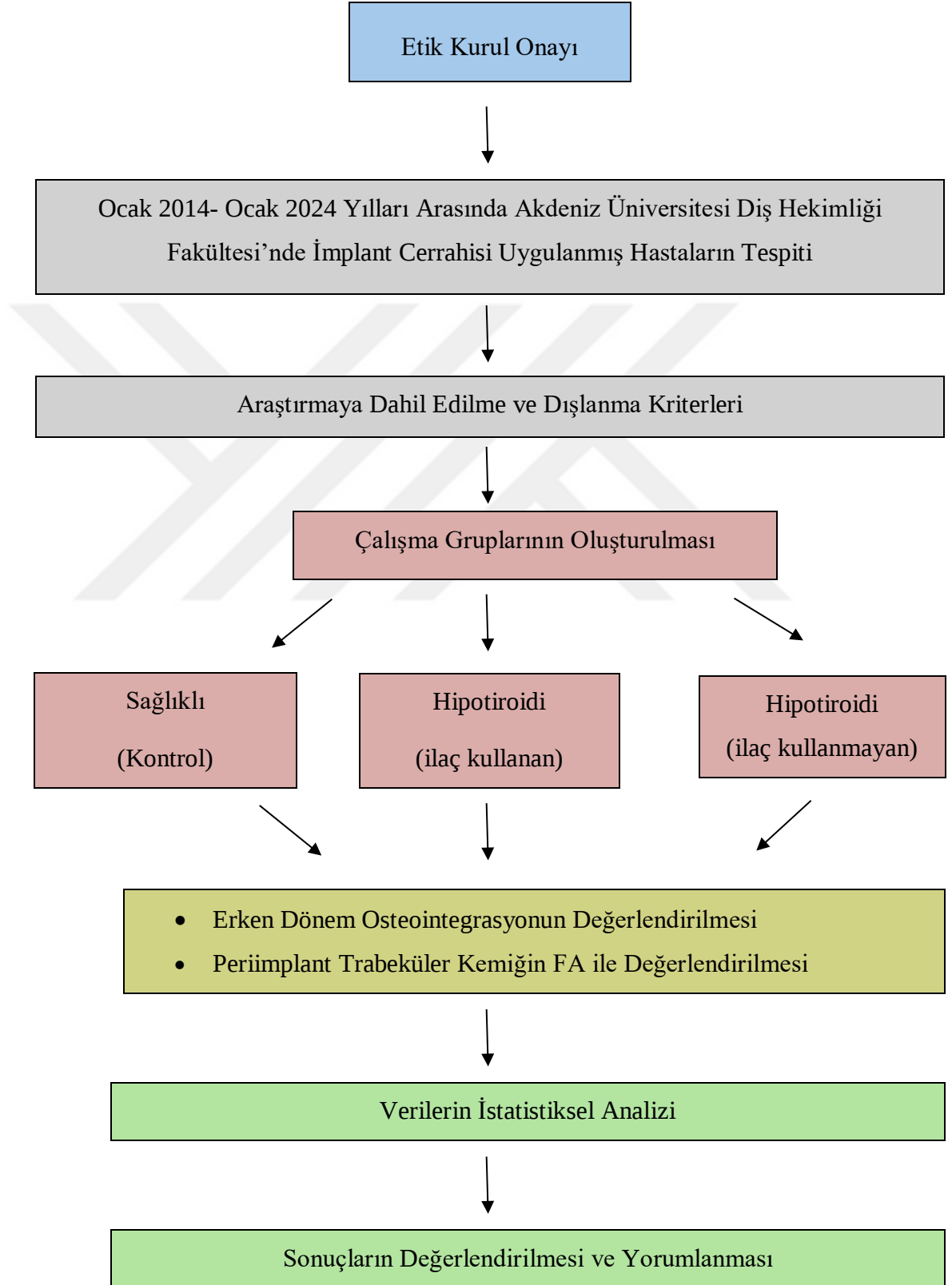
İmplant başarısızlığı erken ve geç olarak tanımlanabilir.⁽²⁵⁾ Erken implant başarısızlığı (EİB) (yüklemeden itibaren ≤ 12 ay) , osseointegrasyon sırasında yeni kemik oluşumunun eksikliğini veya aşırı kemik dönüşümünü yansıtabilir.⁽¹³⁶⁾

Başarısız implantlar, hastanın onayı alındıktan sonra çıkarıldı ve değiştirilen tedavi planına göre yeni implantlar ile veya başka bir protez kullanılarak ilgili bölgeler yeniden restore edildi.

3.5. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya üç farklı hasta grubu dahil edilmiştir: Grup 1, hipotiroidi tanısı almış ve levotiroksin hormon replasman tedavisi (LT4) kullanan hastalardan; Grup 2, hipotiroidi tanısı almış ancak herhangi bir ilaç kullanmayan hastalardan; Grup 3 ise sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı bulunmayan sağlıklı bireylerden oluşmuştur. Sağlıklı bireylerden oluşan Grup 3, çalışmanın kontrol grubunu oluşturmuştur.

3.6. Çalışma Metodolojik Akış Şeması



3.7. Radyografik Değerlendirme ve Fraktal Analiz

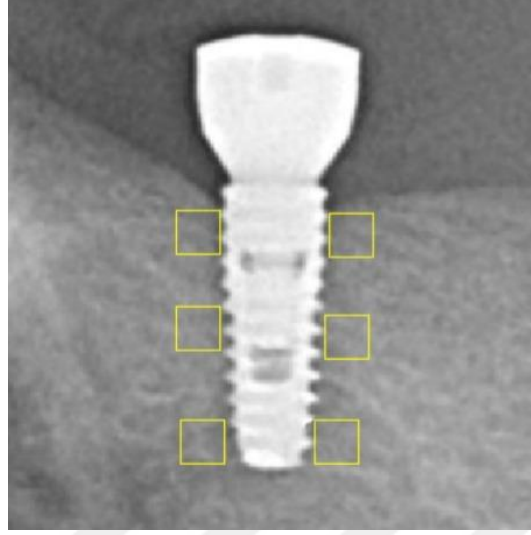
Radyografik değerlendirme, implant çevresindeki kemik iyileşmesini kantitatif olarak analiz etmek amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla panoramik radyografiler üzerinde fraktal analiz (FA) yöntemi kullanılarak, iyileşme döneminde trabeküler kemik yapısındaki değişim değerlendirilmiştir.

Periimplant bölgedeki kemik doku iyileşmesinin değerlendirilmesi amacıyla, ameliyattan hemen sonra ve ikinci cerrahi / protetik hazırlık aşaması öncesinde gerçekleştirilen kontrol seanslarında, fakültemiz Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda Planmeca Promax (Helsinki, Finlandiya) cihazı (66 kV, 10 mA) kullanılarak panoramik radyografi görüntüleri alınmıştır. Elde edilen görüntüler Romexis yazılımında incelenmiş, periimplant bölgedeki kemik dansitesi ve trabekül paternleri ImageJ yazılımı aracılığıyla analiz edilmiştir.

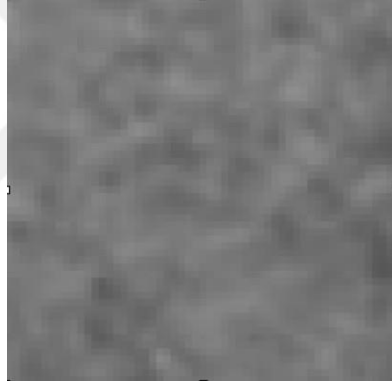
Fraktal analiz için her implantın etrafında altı ilgi bölgesi (Region of Interest, ROI) tanımlanmış; farklı kemik seviyelerini temsil etmek üzere hem mezial hem distalinde, apikal, orta ve koronal üçlülerden olmak üzere toplam altı ROI belirlenmiştir (Şekil 3.1). Her ROI 30×30 piksel boyutuna standardize edilmiştir. ROI'ler implant yapısının herhangi bir bölümünü içermeyen dental implanta mümkün olduğunca yakın konumlandırılmıştır.^(137,138)

Metodolojik standardizasyonu sağlamak için lamina dura, kökler, periodontal ligament ve mandibular kanal gibi anatomik yapılar analizlerden hariç tutulmuştur. Yapının karmaşıklık derecesini belirlemek için kutu sayma yöntemi kullanılmıştır.⁽¹³⁹⁾ Her implantın altı ROI'sinden elde edilen FB değerlerinin ortalaması alınarak istatistiksel analizlerde bu ortalama değerler kullanılmıştır.

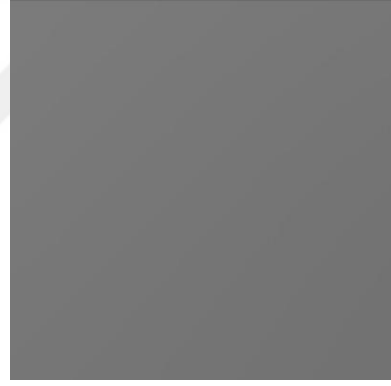
Düşük FB değerleri trabeküler kemik kaybı ve azalmış kemik mineral yoğunluğunun göstergesi olarak, yüksek FB değerleri ise daha yoğun ve sağlıklı kemik yapısı ile ilişkilendirilmiştir.⁽¹⁴⁰⁾ FA aşamaları Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Fraktal analiz için ROI'lerin belirlenmesi



A



B



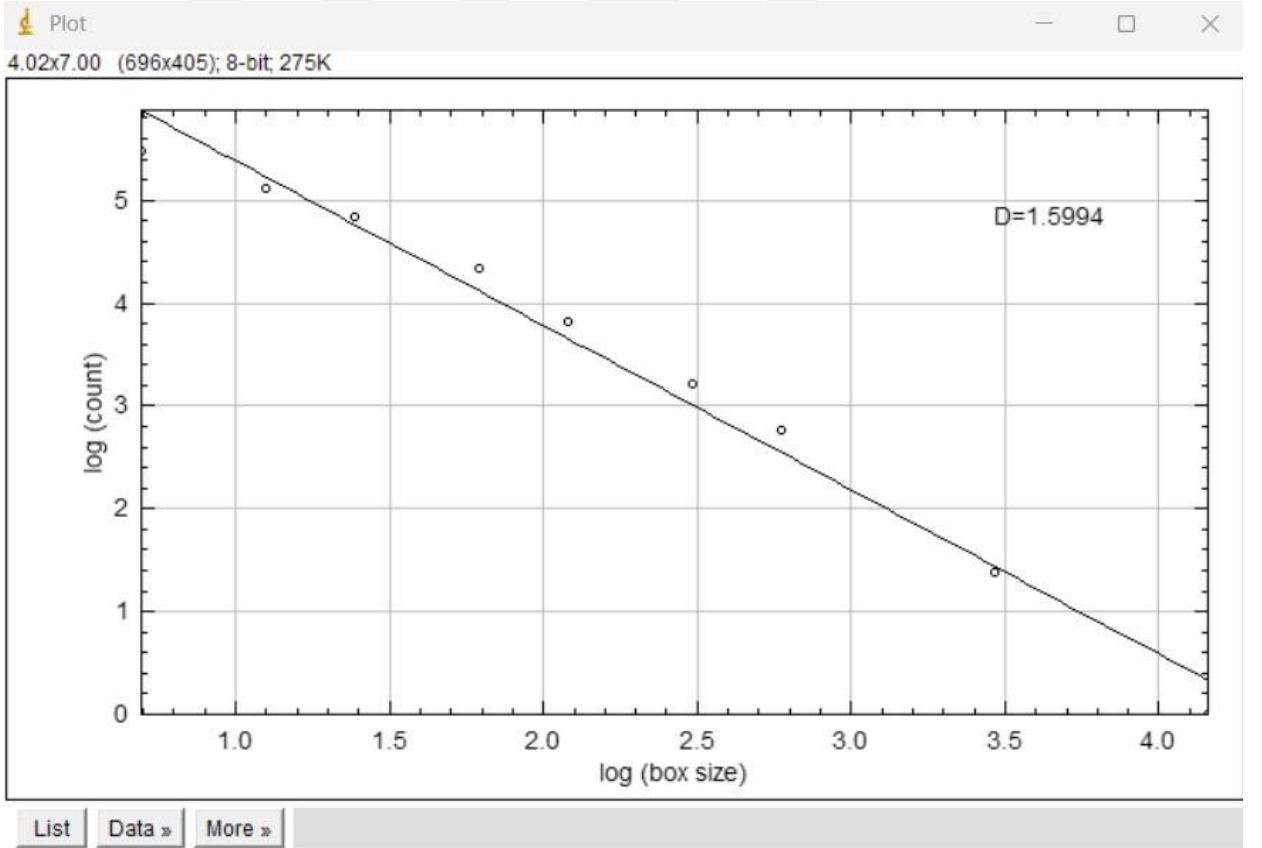
C



D

Şekil 3.2. Fraktal analiz aşamaları: A) Seçilen ROI B) Gaussian blur sonrası fark görüntüsü C)Binarization D) “Skeletonize”.

1. Her ROI kesildikten sonra “duplicate” edildi ve geniş skala varyasyonlarını gidermek amacıyla Gaussian filter ($\sigma=35$) ile bulanıklaştırıldı.
2. Bulanıklaştırılmış görüntü, orijinal ROI’den çıkarıldı ve 128 gri değeri eklenerek görüntü kontrastı standart hale getirildi.
3. Elde edilen görüntüler “binarization” işlemiyle siyah-beyaz formata dönüştürüldü.
4. Gürültü giderme için “erosion” uygulanırken, yapıların dış konturları “dilation” ile belirginleştirildi. “Invert” işlemi sonrası siyah alanlar trabeküler yapıları, beyaz alanlar ise kemik iliği boşluklarını temsil etti.
5. “Skeletonize” işlemi ile görüntüler fraktal analiz için hazır hale getirildi.
6. FB analizi, 2–64 piksel boyutundaki kutuların iskelet görüntü üzerinde hesaplanması ile tamamlandı.
7. ImageJ yazılımındaki “Fractal Box Count” fonksiyonu kullanıldı (Şekil 3.3).⁽¹³⁹⁾



Şekil 3.3. Fraktal kutu sayma (box-counting) yöntemine ait log–log grafiği. Eğim değerine göre hesaplanan fraktal boyut (D) ilgili bölgede trabeküler kemik yapısının karmaşıklığını göstermektedir.

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada, hipotiroidi hastaları (+ ilaç kullanan ve – ilaç kullanmayan) ile sistemik olarak sağlıklı bireylerin demografik özellikleri, dental implant başarı durumları ve peri-implant trabeküler kemik FB değerleri değerlendirilmiştir. Katılımcıların demografik bilgileri ve implant başarı durumlarına ilişkin veriler frekans (N) ve yüzde (%) dağılımları kullanılarak tanımlayıcı istatistiklerle sunulmuştur. Katılımcılar üç grupta incelenmiştir: (i) hipotiroidi + ilaç kullanan (HT+LT4), (ii) hipotiroidi – ilaç kullanmayan (HT–LT4) ve (iii) sistemik olarak sağlıklı kontrol grubu (KG).

İmplant başarı durumlarının gruplar arasındaki karşılaştırmaları hem hasta düzeyinde hem de implant düzeyinde olmak üzere ki-kare testi ile gerçekleştirilmiştir. Bağımlı (eşleştirilmiş) ölçümler için, normallik varsayımı karşılandığından eşleştirilmiş örneklem t-testi uygulanmıştır. Farklı gruplar ve zaman noktaları arasındaki etkileşimleri değerlendirmek amacıyla tekrarlanan ölçümler için varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) yapılmış; analiz öncesinde çoklu normal dağılım ve varyans homojenliği varsayımlarının sağlandığı doğrulanmıştır.

Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, $p < 0,01$ ise yüksek düzeyde anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Fraktal analiz ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek amacıyla, rastgele seçilen 20 implant hasta grubunda ve 20 implant kontrol grubunda, ROI bölgelerinde aynı araştırmacı tarafından iki hafta arayla yeniden ölçüm yapılmıştır. Ölçümler arasındaki tutarlılık Intraclass Correlation Coefficient (ICC) analizi ile değerlendirilmiştir. ICC, bir ölçüm yönteminin tekrarlanabilirliğini veya gözlemciler arası uyumunu değerlendirmek için kullanılan bir istatistiksel ölçüttür. ICC değeri 0 ile 1 arasında değişmekte olup, değer 1'e yaklaşması ölçümler arasındaki tutarlılığın arttığını göstermektedir. Genel kabul gören sınıflandırmaya göre ICC < 0.50 zayıf, 0.50–0.75 orta, 0.75–0.90 iyi ve > 0.90 mükemmel uyum düzeyini ifade etmektedir. ^(141,142)

3.9. Güç Analizi

İmplant düzeyinde post-hoc güç analizinde, orta büyüklükte etki (Cohen'in $h=0,50$) varsayımıyla $\alpha=0,05$ düzeyinde istatistiksel güç $(1-\beta)$ %86,4 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, çalışmanın gruplar arası farkı saptamak için yeterli güce sahip olduğunu göstermektedir.

Hasta bazındaki gruplar arası başarısızlık oranları için yapılan ek güç analizinde ise, $\alpha=0,05$ düzeyinde istatistiksel güç $(1-\beta)$ %74,7 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, örneklem büyüklüğünün hasta düzeyindeki farkı saptamak için orta düzeyde istatistiksel güce sahip olduğunu göstermektedir.

İstatistiksel güç analizleri, G*Power 3.1 yazılımı (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Almanya) kullanılarak yapılmış ve Faul ve ark.⁽¹⁴³⁾ ile Cohen⁽¹⁴⁴⁾ tarafından tanımlanan standart yaklaşımlar temel alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu retrospektif kohort çalışmada katılımcılara ait demografik veriler Tablo 4.1’de sunulmuştur. Grup 1 (HT+LT4),(n = 56; %44,8); Grup 2 (HT-LT4), (n = 13; %10,4); Grup 3 (KG) (n = 56; %44,8) kişiden oluşmuştur. Toplam 125 katılımcı değerlendirilmiş olup, HT+LT4 ve KG gruplarının eşit oranda temsil edildiği, HT-LT4 grubunun ise daha küçük bir oranı oluşturduğu belirlendi.

İmplant sayısına ilişkin veriler, toplam 472 implantın dağılımını ortaya koymaktadır. (KG) %46,4 (n=219) ile en yüksek implant sayısına sahipken, bunu %44,9 (n=212) ile HT+LT4 ve %8,7 (n=41), HT-LT4 takip etmiştir.

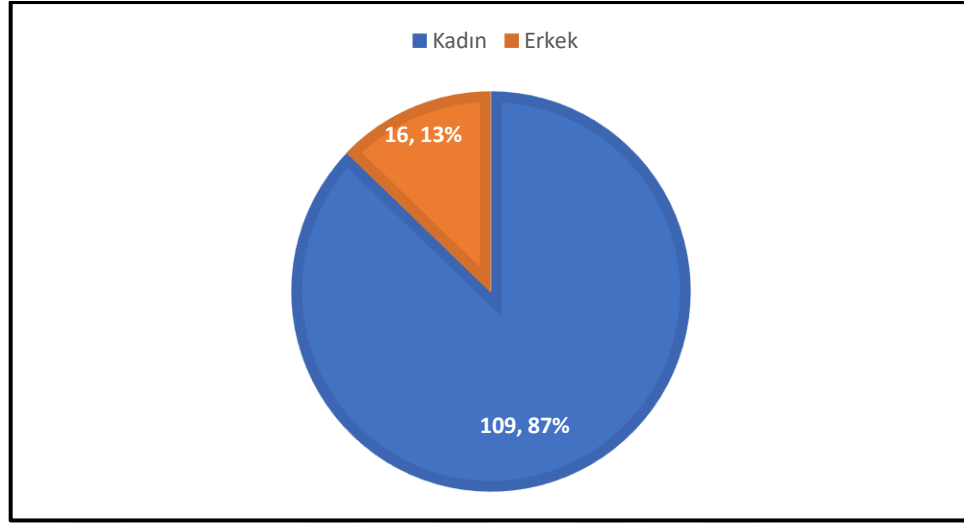
Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşları 27 ile 76 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $54,08 \pm 9,59$ olarak saptanmıştır.

Cinsiyet dağılımına bakıldığında, katılımcıların büyük çoğunluğunun kadın olduğu (%87,2, n=109), erkek katılımcıların ise %12,8’lik (n=16) bir oranı temsil ettiği tespit edildi. Bununla birlikte cinsiyet dağılımın gruplara göre homojen olduğu belirlendi. Katılımcıların cinsiyet dağılımlarına ilişkin grafik gösterim Şekil 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri ve İmplant Başarı Durumuna İlişkin Dağılım

Değişken	Kategori	N	%
Hasta Sayısı	HT+LT4	56	44,8
	HT-LT4	13	10,4
	KG	56	44,8
	Toplam	125	100
Cinsiyet	Kadın	109	87,2
	Erkek	16	12,8
	Toplam	125	100
İmplant sayısı	HT+LT4	212	44,9
	HT-LT4	41	8,7
	KG	219	46,4
	Toplam	472	100
Erken İmplant başarı durumu	Başarısız implant	12	2,5
	Başarılı implant	460	97,5
	Toplam	472	100

N:frekans, %: yüzde



Şekil 4.1. Katılımcıların cinsiyet dağılımları

4.1. Hasta Düzeyinde Sonuçların Değerlendirilmesi

Gruplar arasında hasta düzeyinde implant başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. ($\chi^2=6,885$, $p=0,032$). HT-LT4 grubunda başarısızlık oranı (%23,1) diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde yüksekti. Buna karşın diğer 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Verilere ilişkin bulgular Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Hasta bazında implant başarı oranları

Gruplar	Başarılı	Başarısız	İstatistik
KG (n=56)	53 (94,6%)	3 ^a (5,4%)	$\chi^2 = 6,885$ $P < 0,032$
HT+LT4 (n=56)	54 (96,4%)	2 ^a (3,6%)	
HT-LT4 (n=13)	10 (76,9%)	3 ^b (23,1%)	

Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası istatistiksel farklılığı gösterir ($p<0,05$).

4.2. İmplant Düzeyinde Sonuçların Değerlendirilmesi

İmplant düzeyinde analizlerde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($\chi^2=26,496$, $p<0,001$). Hipotiroidi tanısı olup ilaç kullanmayan grupta implant başarısızlık oranı (%14,6), diğer 2 gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın, diğer 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Elde edilen bulgular Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Gruplara göre implant bazında başarı dağılımı

Gruplar	Başarılı	Başarısız	İstatistik
KG (n=219)	216 (98,6%)	3 (1,4%) ^a	$X^2 = 26,496$ $P < 0,0001$
HT+LT4 (n=212)	209 (98,6%)	3 (1,4%) ^a	
HT-LT4 (n=41)	35 (85,4%)	6 (14,6%) ^b	

Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası istatistiksel farklılığı gösterir ($p<0,05$).

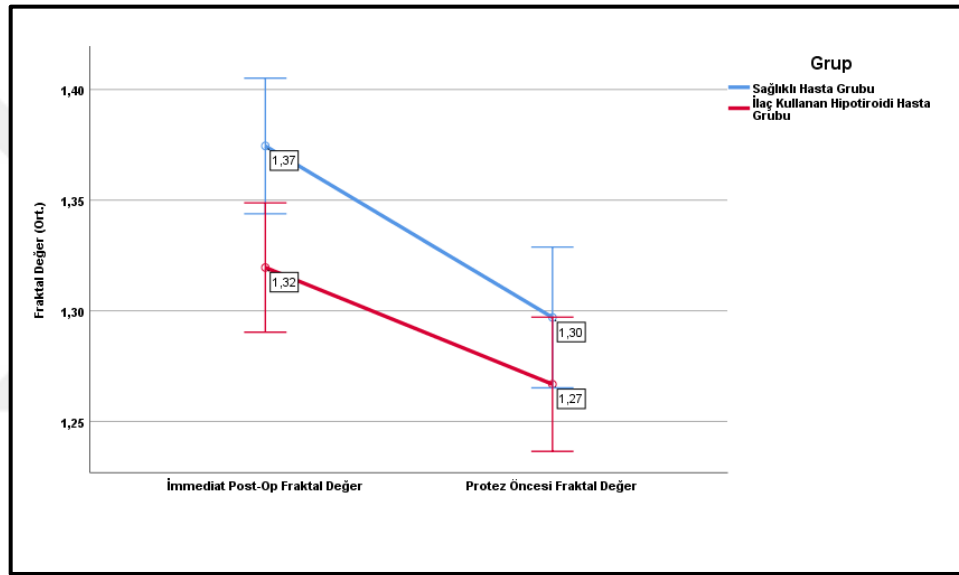
4.3. Fraktal Analiz

Bu çalışmada elde edilen hasta grubunda ICC=0.94 ve kontrol grubundaki ICC=0.92 fraktal analiz ölçümlerinin yüksek güvenilirlikte ve tekrarlanabilir olduğunu göstermektedir. İlaç kullanmayan hipotiroid bireylerden elde edilen veriler örneklem sayısı yetersiz olduğu için (n=2) istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir. Gruplara ait fraktal analiz sonuçları Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Fraktal Analiz Sonuçları

Gruplar	Postoperatif İmmediat (ortalama $\pm$ SS)	Protez Öncesi (ortalama $\pm$ SS)	Δ FB (ortalama $\pm$ SS)	% Değişim (ortalama $\pm$ SS)
KG	1.37 $\pm$ 0.06	1.30 $\pm$ 0.07	-0.078 $\pm$ 0.042	-5.62 % $\pm$ 3.10 %
HT+LT4	1.33 $\pm$ 0.06	1.28 $\pm$ 0.07	-0.055 $\pm$ 0.034	-4.13 % $\pm$ 2.57 %

Protez yüklemesi öncesindeki FB değerleri, postoperatif immediat dönemdeki fraktal boyut değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p < 0.01$). Bağımsız t-testi ile yapılan grup karşılaştırmasında, sağlıklı bireylerdeki FB değeri düşüşü, HT+LT4 grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($t = -1.85$; $p = 0.072$). Ölçüm değerlerinin grup ve zamana göre değişimine ilişkin grafik Şekil 4.2’dedir. Sağlıklı bireylerdeki değişimin hasta grubuna göre daha fazla olduğu grafikten de açıkça görülmektedir.



Şekil 4.2. Ölçüm değerlerinin grup ve zamana göre değişimi

Hipotiroidi olup ilaç kullanmayan 2 hastanın değerleri Tablo 4.5’teki gibi olup, bu değerler her iki dönemde de diğer iki gruba göre belirgin şekilde daha düşüktür.

Tablo 4.5. HT-LT4 hastalarının fraktal değerleri

Hasta No	Postoperatif İmmediat	Protez Öncesi	Δ FB
1	1,12	1,10	-1,79%
2	1,31	1,27	-3,05%

5. TARTIŞMA

Osseointegrasyon, dental implant yüzeyi ile canlı kemik arasında doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantının kurulması olarak tanımlanmaktadır.⁽¹⁴⁵⁾ Bu biyolojik süreç, implantın uzun dönem stabilitesinin temelini oluşturur ve kemik hücrelerinin implant yüzeyine adezyonu, yeni kemik dokusunun formasyonu ve ardından remodeling ile karakterizedir.⁽¹⁴⁶⁾ Başarılı bir osseointegrasyon, implant tedavisinin prognozunu belirleyen en kritik biyolojik parametrelerden biridir.⁽¹⁴⁷⁾ Konak doku yanıtı, osseointegrasyon sürecinin başarısında belirleyici bir faktördür. İmplant yerleştirilmesini takiben konak dokuda gelişen biyolojik yanıtın akut veya kronik inflamasyonla sonuçlanması ya da implant yüzeyi çevresinde bağ dokusu kapsülünün oluşması, osseointegrasyonun gerçekleşmesini engelleyerek erken dönem implant kayıplarına yol açabilmektedir.⁽¹⁴⁶⁾ Buna karşılık, konak dokunun biyolojik cevabının implant yüzeyi etrafında canlı, mineralize ve fonksiyonel kemik dokusunun oluşumu ile sonuçlanması, başarılı ve uzun dönemli bir osseointegrasyonun temelini oluşturmaktadır.⁽¹⁴⁸⁾

Osseointegrasyon süreci, multifaktöriyel bir süreç olup, implantla ilişkili özellikler (implant tasarımı, kimyasal bileşim, yüzey topografyası), kemik matriksiyle ilişkili parametreler (cerrahi travmanın minimize edilmesi, mevcut kemik miktarı ve kalitesi) ve hastaya bağlı değişkenler (sigara kullanımı, sistemik sağlık durumu, oral hijyen alışkanlıkları, vb.) tarafından belirlenmektedir.⁽¹⁴⁹⁾ Osseointegrasyon sürecinin başarısı yalnızca implantın biyomekanik özellikleri ve cerrahi protokol ile değil, aynı zamanda konak dokunun biyolojik yanıt kapasitesi ile de yakından ilişkilidir.⁽¹⁵⁰⁾ Bu faktörlerin tümünün doğru şekilde anlaşılması ve kontrol altına alınması, implantın kemik ile integrasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleşmesi açısından kritik önem taşımaktadır.⁽¹⁵⁰⁾ Bu yüzden sistemik sağlık durumu ve kullanılan ilaçlar, peri-implant iyileşme sürecini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyerek implant tedavisinin prognozunu belirleyici faktörler arasında yer almaktadır.⁽¹⁵¹⁾

Konak dokunun biyolojik cevabını şekillendiren sistemik faktörler, özellikle yara iyileşmesi başta olmak üzere, immün yanıt, vaskülarite, kemik remodelasyonu ve osseointegrasyon mekanizmaları üzerinde etkili olmaktadır.⁽¹⁵¹⁾ Kontrolsüz sistemik

hastalıklar veya bazı farmakolojik ajanlar, bu süreçleri bozarak erken implant kayıplarına ya da uzun dönem başarısızlıklara yol açabilmektedir.^(151,152) Literatürde, implant kayıplarının risk faktörleri arasında endokrin hastalıklar, metabolik bozukluklar, bağışıklık sistemi yetmezlikleri, radyoterapi öyküsü, antirezortif ilaç kullanımı (bisfosfonatlar, denosumab) ve kronik kortikosteroid tedavisi gibi durumlar sıklıkla rapor edilmiştir.^(151–153) Ayrıca sigara kullanımı, ileri yaş, yetersiz oral hijyen ve kötü kontrollü diyabet gibi hasta kaynaklı faktörler de konak yanıtını olumsuz etkileyerek implant sağkalım oranlarını düşürebilmektedir.^(152,153) Dolayısıyla dental implant planlamasında yalnızca lokal anatomik koşulların değil, aynı zamanda hastanın genel sistemik sağlık durumunun ve farmakolojik öyküsünün de ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu değerlendirme sayesinde risk grupları doğru şekilde tanımlanabilir, cerrahi ve protetik protokoller bireyselleştirilmiş yaklaşımlarla optimize edilerek implant tedavisinin uzun dönem başarısı güvence altına alınabilir.^(151–153)

Bir klinik araştırmada, hipotiroidi olgularında azalan antioksidan savunmanın reaktif oksijen türlerinde (ROS) artışa yol açtığı; bu durumun da oksidatif stresi tetikleyerek inflamasyon evresinin uzamasına ve proliferatif fazın gecikmesine neden olabileceği rapor edilmiştir.⁽¹⁵⁴⁾ Wang ve ark.⁽¹⁵⁵⁾ hipotiroidi hastalarında enerji metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olan Fibroblast Büyüme Faktörü-21 (FGF21) düzeylerinin anlamlı biçimde azaldığını ve LT4 tedavisi sonrasında bu değerlerin normal seviyelere ulaştığını bildirmiştir. FGF21, yalnızca enerji homeostazı ve glukoz-lipid metabolizmasının düzenlenmesinde değil, aynı zamanda kemik metabolizmasında da rol oynayan bir hepatokindir. Düşük FGF21 düzeylerinin, osteoblastik aktivitenin azalması ve kemik dönüşüm hızının yavaşlamasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, hipotiroidi hastalarında görülen azalmış kemik yenilenmesi ve gecikmiş rejenerasyon süreçlerini açıklayabilecek biyokimyasal mekanizmalardan biri olarak değerlendirilebilir.⁽¹⁵⁵⁾

Tiroid hormonları, kemik dokusunun büyümesi, farklılaşması ve sürekli yenilenmesi için temel düzenleyici faktörler arasında yer almaktadır.⁽¹⁵⁶⁾ Özellikle T3 ve T4 hormonları, osteoblastların matriks sentezini ve farklılaşmasını uyarırken, osteoklast aktivitesini de kontrol altında tutarak fizyolojik kemik döngüsünün sürekliliğini sağlamaktadır.^(156,157)

Bu nedenle tiroid hormonlarının normal düzeylerde bulunması hem çocuklukta sağlıklı iskelet gelişimi hem de erişkin dönemde kemik bütünlüğünün korunması için kritik öneme sahiptir.⁽¹⁵⁶⁾ Hipotiroidi varlığında ise bu homeostatik denge bozulmakta, kemik dönüşüm hızı belirgin şekilde yavaşlamakta, osteoblast ve osteoklast aktivitesi baskılanmakta ve sonuçta kemik remodeling süreci aksayarak mineralizasyon yetersizliği ortaya çıkmaktadır.⁽¹⁵⁷⁾

Tsourdi ve ark.⁽¹⁵⁸⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, hipotiroidi modelinde osteoblast ve osteoklast aktivitesinin baskılanmasına bağlı olarak düşük kemik döngüsünün geliştiği, ancak bu durumun trabeküler kemik yoğunluğunda artışa yol açtığı rapor edilmiştir. Sefati ve ark.^(159,160) ise, hipotiroidi oluşturulan rat modelleri üzerinde gerçekleştirdikleri iki ayrı çalışmada, tiroid hormonlarındaki azalmanın osteoblast aktivitesini düşürdüğünü, osteoklast fonksiyonlarını bozarak kemik rezorpsiyonunu zayıflattığını ve bunun sonucunda kemik rejenerasyonunun geciktiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmalarda hipotiroidi grubunda trabeküler kemik hacmi ile osteoblast, osteoklast ve osteosit sayılarında anlamlı azalma saptanmış olup maksimum kuvvet, eğilme dayanıklılığı ve enerji absorpsiyonu gibi biyomekanik parametrelerin de belirgin biçimde azaldığı rapor edilmiştir. Diğer yandan, Hamza ve ark.⁽¹⁶¹⁾ tarafından gerçekleştirilen bir hayvan çalışmasında, deneysel olarak hipotiroidi ve periodontitis oluşturulan ratlarda alveoler kemik dokusunda belirgin histolojik dejeneratif değişiklikler görüldüğü rapor edilmiştir. Bu deneysel çalışmada, çok sayıda osteoklastın yer aldığı geniş rezorpsiyon yüzeyleri ile kesintiye uğramış osteoblast tabakasının varlığı tespit edilmiş ve bu durumun kemik dokusunun yeniden şekillenme sürecini olumsuz yönde etkilediği rapor edilmiştir. Bu çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da hipotiroidi grubunda kemik iyileşmesinin olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir.

Bassett ve Williams⁽¹⁵⁷⁾ tarafından yapılan çalışmada, tiroid hormonlarının kemik biyolojisindeki rolü hem deneysel hayvan modelleri hem de klinik veriler üzerinden incelenmiştir. Araştırmacılar, özellikle TR α ve TR β reseptörlerinin kemik hücrelerinde farklı etkiler gösterdiğini, T3 düzeylerindeki azalmayla birlikte osteoblast aktivitesinin baskılandığını ve kemik yeniden şekillenme hızının ciddi şekilde düştüğünü bildirmiştir. Bu mekanizma üzerinden, hipotiroidi varlığında yeni kemik formasyonu ve matriks

mineralizasyonunun yavaşladığı rapor edilmiştir.⁽¹⁵⁷⁾ Çalışmamızda HT-LT4 grubundaki osteointegrasyon başarısızlık oranının diğer gruplara göre yüksek olması kemik iyileşmesindeki bu mekanizma ile açıklanabilir.

Hipotiroidi tedavisinde yaygın olarak kullanılan LT4 replasmanı, tiroid hormon düzeylerini normal sınırlara getirerek kemik metabolizmasının fizyolojik dengesinin yeniden sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Ötiroid durumun elde edilmesiyle birlikte osteoblast ve osteoklast aktivitesi dengelenmekte, kemik yeniden şekillenme süreci normal hızına yaklaşmakta ve bu durum osseointegrasyonun biyolojik temelini desteklemektedir.^(156,157) Feitosa ve ark.⁽¹⁶²⁾ sıçan tibiasına titanyum implantlar yerleştirerek tiroid hormon düzeylerinin implant çevresindeki kemik iyileşmesine etkilerini in vivo olarak değerlendirmiştir. Elde edilen histomorfometrik analiz sonuçlarına göre, hipotiroidi indüklenen grupta kemik-implant temas oranı (KIT) ve yeni kemik oluşumu anlamlı derecede düşük bulunurken, ötiroid grupta bu parametreler daha yüksek düzeyde seyretmiştir. Feitosa ve ark.⁽¹⁶²⁾ tiroid hormon yetersizliğinin implant çevresindeki kemik yeniden şekillenmesini olumsuz etkileyerek osseointegrasyon sürecini geciktirebileceğini öne sürmüşlerdir.⁽¹⁶²⁾

Literatürde, hipotiroidi tanılı hastalarda uygulanan dental implantların başarı oranlarını sistemik olarak sağlıklı bireylerle karşılaştıran ve ayrıca ilaç kullanan ile kullanmayan hipotiroidi alt gruplarını ayrı olarak inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu yönüyle araştırmamız, literatürdeki mevcut bilgi eksikliğini gidermeye yönelik öncü bir katkı sağlamaktadır. Hipotiroidi bireylerde implant başarısını değerlendiren önceki çalışmalar genellikle protez yüklemesini takiben geç döneme odaklanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla, sunulan bu çalışma genel implant başarısından ziyade özellikle EIB ve implant çevresindeki kemik yapısının mimarisi üzerine LT4 replasman tedavisinin olası etkilerini değerlendiren ilk araştırmadır. Bu amaçla, hipotiroidi ve LT4 replasmanının osseointegrasyon başarısı üzerindeki etkilerini analiz edebilmek için hem hasta düzeyinde hem de implant düzeyinde modeller tasarlanmış ve uygulanmıştır. Dolayısıyla, elde edilen bulguların doğrudan karşılaştırılabileceği literatür verileri sınırlı olmakla birlikte, çalışmamız bu alanda gelecekte yapılacak araştırmalara yön verebilecek niteliktedir.

LT4 replasman tedavisinin hipotiroidinin kemik iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkilerini kısmen düzeltebildiğini bildiren önceki çalışmalarla^(163,164) uyumlu olarak, çalışmamızda ilaç kullanan ve kullanmayan hipotiroidi gruplar arasında EİB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu bulgular, tiroid hormon düzensizliklerinin kemik rejenerasyonu ve implant osseointegrasyonu üzerinde doğrudan etkili olabileceğini ve LT4 replasman tedavisinin bu etkileri kısmen dengeleyebileceğini destekler niteliktedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda LT4 replasman tedavisi implant başarısı arasındaki ilişkiye dair bir görüş birliği yoktur. D'Ambrosio ve ark.⁽¹⁶⁵⁾ yürüttüğü kapsamlı sistematik derlemede, kemik- implant integrasyonunu etkileyebilecek sistemik hastalıklar ve farmakolojik ajanlar değerlendirilmiştir. Derlemeye dahil edilen sekiz sistematik derlemenin ortak bulgusu olarak hipotiroidinin implant osseointegrasyon oranlarını anlamlı düzeyde azaltmadığıdır.⁽¹⁶⁵⁾ Elde edilen bu bilgi Torrejón-Moya ve ark.⁽¹⁶⁶⁾ tarafından yapılan sistematik derleme ile desteklenmiştir. Araştırmacılar, sistemik hastalıkların dental implant sağkalımı üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla bir sistematik derleme gerçekleştirmiş ve yaptıkları çalışmada tiroid hastalığı da dahil olmak üzere farklı sistemik durumlara sahip bireylerde uygulanan implantların uzun dönem başarı ve sağkalım oranları değerlendirmiştir. Torrejón-Moya⁽¹⁶⁶⁾ ve ark. iyi kontrol altında bulunan sistemik hastalıkların implant prognozunu olumsuz etkilemediğini, özellikle LT4 replasman tedavisi ile ötiroid durumda olan hipotiroidi hastalarında implant sağkalımının genel popülasyona benzer olduğunu rapor etmiştir. Araştırmacılar elde ettikleri bu bilgiye dayanarak dental implant planlamasında sistemik hastalık varlığının mutlak bir kontrendikasyon olmadığını, ancak medikal kontrol ve düzenli takip gerekliliğini öne sürmüşlerdir.⁽¹⁶⁶⁾ Büchi ve ark.⁽¹⁶⁷⁾ yaptıkları bir klinik çalışmada, LT4 replasman tedavisinin plasebo uygulamasına kıyasla kemik mineral yoğunluğu veya geometrisi üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar, subklinik hipotiroidi bireylerde uygun doz titrasyonu ile sağlanan ötiroid durumun kemik sağlığı ve dental implant tedavileri açısından güvenli olduğunu öne sürmüştür.⁽¹⁶⁷⁾ Diğer yandan yapılan bir retrospektif klinik çalışmada, hipotiroidi hastalarında kemik rezorpsiyon hızının azalmasına bağlı olarak peri-implant kemik kaybının sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük seyrettiği ve implant başarısının olumsuz etkilenmediği öne sürülmüştür.⁽¹⁶⁸⁾

Literatürde hipotroidinin ve LT4 replasman tedavisinin kemik metabolizması ve implant başarısı üzerinde herhangi bir potansiyel etkiye sahip olmadığını öne süren çalışmaların aksine, negatif bir etkiye sahip olduğunu öne süren çalışmalar da vardır. LT4 replasman tedavisinin kemik fizyolojisine etkilerini inceleyen kapsamlı bir sistematik derleme ve meta- analiz çalışmasında, LT4 replasmanının belirgin hipotiroidi bireylerde kemik ve mineral metabolizması üzerinde hafif bir olumsuz bir etkiye yol açabileceği, ancak subklinik hipotirodi bireylerde kemik mineral yoğunluğu üzerinde anlamlı bir olumsuz etkiye neden olmadığı rapor edilmiştir.⁽¹⁶⁹⁾ Delitala ve ark.⁽¹⁷⁰⁾ levotiroksin tedavisinin ötiroid dengeyi sağlaması durumunda kemik bütünlüğünü desteklediğini, ancak aşırı doz replasman tedavisinin özellikle postmenopozal kadınlarda osteoporoz riskini artırabileceğini belirtmiştir. Williams⁽¹⁵⁶⁾ tiroid hormonlarının kemik metabolizması üzerindeki etkilerini incelediği derleme çalışmasında, tiroid hormonlarının iskelet gelişimi ve erişkin dönemde kemik metabolizması üzerindeki doğrudan etkisi olduğunu rapor etmiştir. Yazar, hipotiroidi varlığında büyüme geriliği, gecikmiş kemik gelişimi ve erişkinlerde mineralizasyon bozukluğu gibi bulguların öne çıktığını ve bu durumun kemik fragilitasını artırarak kırık riskini yükseltebileceğini belirtmiştir.⁽¹⁵⁶⁾ Yine bazı bilim insanları uzun süreli LT4 replasman tedavisinin kemik mineral yoğunluğunda azalma veya osteoporotik kırık riskinde artışla ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Elde edilen bu bulguların, doğrudan tiroit hormonunun etkisinden ziyade, tedavi sürecinde iyatrojenik hipertiroidi gelişimi ve TSH düzeylerinin optimal düzeyde tutulamaması gibi faktörlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür.⁽¹⁶⁹⁻¹⁷²⁾ Diğer yandan Sousa ve ark.⁽¹⁷³⁾ supresif ya da fizyolojik dozlarda uzun süreli LT4 replasman tedavisi gören hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda trabeküler kemik skorlarında düşüş olduğunu rapor etmiştir.

Literatürde LT4 replasman tedavisinin kemik dokusu üzerinde pozitif etkiye sahip olduğunu bildiren bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Li ve ark.⁽¹⁶⁹⁾ uzun süreli uygulanan LT4 replasmanının hormonal dengeyi stabilize ederek kemik döngüsünde kompensatuar bir adaptasyon geliştirebileceğini, zaman içinde kemiğin yeniden şekillenme hızının normale yaklaşabileceğini ve erken dönem olumsuz etkilerin uzun dönemde kısmen dengelenebileceğini öne sürmüştür.⁽¹⁶⁹⁾ Attard ve ark.⁽¹⁷⁴⁾ larının LT4 replasman tedavisi gören bireylerdeki implant başarısını değerlendirdikleri klinik bir çalışmada komorbiditeler nedeniyle ek farmakoterapi uygulanan kadın hastalarda, implant

yüklemesini takip eden ilk 12 ay içerisinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek marjinal kemik kaybı gerçekleştiği rapor edilmiştir. Buna karşın, ikinci yıldan itibaren kemik kaybı hızının stabilize olduğu ve sağlıklı bireylerle benzer değerlere ulaştığı bildirilmiştir. Araştırmacılar ayrıca, hipotiroidi hastalarının erken dönem implant iyileşme sürecinde yumuşak doku komplikasyonlarına daha yatkın olduğunu belirterek, tiroit hormon dengesinin peri-implant bölgede biyolojik yanıt üzerindeki düzenleyici etkisine dikkat çekmiştir.⁽¹⁷⁴⁾ Çalışmamızda, HT+LT4 grubundaki FB değerleri kontrol grubundaki bireylere yakın seyretmekle birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.07$). Bu durum, LT4 replasman tedavisinin serum T3 ve T4 düzeylerini normalleştirmesine rağmen, kemik dokusundaki hücresel düzeydeki etkilerin tam olarak düzelmeyebileceğini düşündürmektedir. Nitekim, literatürde de uzun süreli tiroksin replasmanının sistemik ötiroidi sağlasa bile kemik yeniden şekillenme hızında ve mikro mimarisinde kalıcı farklılıklar gözlenebildiği bildirilmiştir. ⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾

Bazı preklinik ve klinik çalışmalarda tiroit hormon düzensizliklerinin kemik dokusu üzerindeki etkilerinin homojen olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar, hipertiroidi ve hipotiroidi durumlarında kortikal kemiğin sistemik hormonal değişikliklere yüksek duyarlılık gösterdiğini; kemik kalınlığı, mineral yoğunluğu ve yeniden şekillenme hızında kayda değer farklılıklar meydana geldiğini ortaya koymuştur. Buna karşılık, trabeküler kemikteki etkilerin daha sınırlı olduğu ve çoğu durumda klinik olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, tiroit hormonlarının kemik metabolizmasında özellikle kortikal kemik doku üzerinde belirleyici bir düzenleyici role sahip olduğunu ortaya koymaktadır.^(178,179) Çalışmamızda FB değerleri bakımından LT4 replasman grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark oluşmamasının muhtemel diğer bir nedeni, FA' in trabeküler kemikteki mikro mimari yapıya yönelik uygulanan bir analiz yöntemi olması olabilir. Tiroit hormonlarının trabeküler kemiğe göre kortikal kemiğe neden daha fazla afinitesi olduğu belirsizdir. Tiroit hormonlarına karşı heterojen iskelet yanıtının olası açıklamaları arasında (1) tiroit hormonu reseptörlerindeki nitel veya nicel farklılıklar (2) osteoblastlarda tiroid hormonu etkisini düzenleyen tiroit hormonu reseptörleriyle heteromerik kompleksler oluşturan D3 vitamini ve retinoid reseptörlerinin farklı ekspresyonu, (3) Tiroit hormonu etkisinde postreseptör modifikasyonları yer almaktadır.⁽¹⁷⁸⁾

Yaptığımız çalışmada post-operatif immediat dönemde elde edilen FB değerleri, protez yapımı öncesi ölçülen değerlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, cerrahi uygulama sonrası kemik dokusunda meydana gelen mekanik stres, mikro-kompresyon ve erken dönem travmatik reorganizasyon ile ilişkili olabilir. Benzer şekilde Heo ve ark.⁽¹⁸⁰⁾ da, cerrahi sonrası erken dönemde FB değerlerinin geçici olarak arttığını, bunu izleyen dönemde ise osseointegrasyon süreciyle birlikte trabeküler yapının yeniden organize olarak FB değerlerinde azalma eğilimi gösterdiğini bildirmiştir. Bu bilim insanları implant cerrahisi sonrası erken dönemde gözlenen fraktal değer artışının biyolojik bir yoğunluk artışı değil, cerrahi travmaya bağlı geçici yapısal düzensizliklerin bir sonucu olabileceğini, takip döneminde ise yeniden şekillenme süreciyle birlikte trabeküler yapının daha homojen hale gelmesi ile FB değerlerinde düşüşe yol açtığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Şimşek ve ark.⁽¹⁸¹⁾ postoperatif dönemde fraktal boyut değerlerinde azalma bildirmiştir. Ayrıca Soler-Alcaraz ve ark.⁽¹⁸²⁾ da peri-implant kemikte erken dönemde yüksek, ilerleyen dönemde ise azalan FB değerleri gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

FA, düzensiz ve karmaşık biyolojik yapıların nicel olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan ve çıktısı fraktal boyut FB olarak tanımlanan matematiksel bir yöntemdir. FA, kemik trabekülasyonunun değerlendirilmesinde klinik olarak değerli, uygun maliyetli, invaziv olmayan ve objektif bir yaklaşım sunmaktadır. Literatürde daha yüksek FB değerleri, trabeküler kemik kompleksitesinin göstergesi olarak daha yoğun ve yapısal açıdan sağlıklı kemik mimarisiyle ilişkilendirilmiştir.⁽¹⁸³⁾ Hayek ve ark.⁽¹⁸⁴⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, implant planlanan maksiller ve mandibular bölgelerden elde edilen periapikal radyografiler kullanılarak FB değerleri değerlendirilmiş ve aynı bölgelerden alınan kemik örneklerinin histolojik analizleriyle karşılaştırıldığında, FB değerleri ile kemik yoğunluğu arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Elde edilen bu bulgu, intraoral radyografiler üzerinden yapılan FA'lerin, planlanan implant bölgelerindeki kemik yoğunluğunu doğru ve invaziv olmayan bir biçimde tahmin edebileceğini ortaya koymuştur. Bu doğrultuda peri-implant kemik yapısındaki değişikliklerin değerlendirilmesinde FA yöntemi kullanılmış ve elde edilen FB değerlerinin kemik iyileşmesinin nicel olarak izlenmesinde güvenilir, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir yöntem olduğu görülmüştür. FA'nın, klinisyenlere kemik dokusunu değerlendirmede yol gösterici bir araç sağlayarak hipotiroidi gibi sistemik durumlarda

iyileşme sürecinin daha objektif biçimde izlenmesine olanak tanıdığı düşünülmektedir. ⁽¹⁸⁴⁾ Soylu ve ark. ⁽¹²⁶⁾ yaptıkları bir klinik çalışmada, implant öncesi ve sonrası ölçtükleri FB değerleri arasında anlamlı fark oluştuğunu bildirmiş ve FA'nın osseointegrasyonu tahmin etmede güvenilir, invaziv olmayan bir araç olabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca, Suer ve ark. ⁽¹⁸⁵⁾ implant yerleştirme torku, rezonans frekans analizi değerleri ve FB arasında güçlü korelasyonlar göstererek FA'nın primer implant stabilitesi ve osseointegrasyonu değerlendirmede potansiyel bir metot olduğu bilgisini desteklemişlerdir.

Kemik iyileşmesinin radyografik değerlendirilmesinde konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte, yüksek maliyeti ve hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunun panoramik radyografiye kıyasla daha fazla olması, bu yöntemin klinik araştırmalarda rutin kullanımını sınırlandırmaktadır. ^(186,187) Bu nedenle, implant yerleştirilen bölgelerdeki kemik iyileşmesini değerlendirmeye yönelik birçok çalışmada olduğu gibi, daha düşük radyasyon dozu, geniş anatomik görüntüleme alanı ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bu çalışmada da OPG tercih edilmiştir. ⁽¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾ OPG üzerinde yapılan değerlendirmelerde dansite ölçümü ve fraktal analiz yöntemleri, kemik dokusundaki iyileşmenin nicel olarak incelenmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. ⁽¹⁹¹⁾

Koh ve ark. ⁽¹⁹²⁾ , özellikle mandibular premolar bölgesinde, panoramik radyografiler üzerinde yapılan FA değerlendirmesinin, trabeküler yapının yoğun kemikte daha belirgin izlenebilmesi nedeniyle en güvenilir sonuçları verdiğini bildirmiştir. Bu nedenle sunulan bu çalışmaya, mandibular premolar ve molar bölgelere yerleştirilen implantlar dahil edilmiş olup kurumsal protokol gereği rutin olarak alınan OPG'ler, FB ölçümlerinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

Dansite analizi, ImageJ yazılımında belirlenen ilgi bölgelerindeki gri değerlerin ölçülmesiyle kemik mineral yoğunluğuna ilişkin bağlı bir gösterge sağlar. ⁽¹⁹³⁾ FA ise aynı programda uygulanan box-counting yöntemiyle trabeküler kemik yapısının kompleksliği ve organizasyonunu sayısal olarak değerlendirir. ⁽¹⁹⁴⁾ Mevcut çalışmada sert doku iyileşmesini değerlendirmek amacıyla OPG görüntüleri üzerinde FA uygulanmış , böylece

kemiğin mineral yoğunluğu ve trabeküler yapısı objektif ve karşılaştırılabilir biçimde analiz edilmiştir. Yapılan ölçümler, implant yerleşimini takiben elde edilen panoramik radyografilerde mezial ve distal peri-implant bölgelerde tanımlanan ROI alanlarında gerçekleştirilmiştir.^(194,195)

Cinsiyet, dental implant başarısını etkileyebilecek önemli bir biyolojik faktördür. Menopoz sonrası kadınlarda östrojen düzeylerindeki azalma, kemik kütlesinde belirgin bir düşüşe yol açmaktadır. Erkeklere kıyasla doğal olarak daha düşük kemik kütlesiyle birleşen bu durum, kemik dayanıklılığını azaltarak hem implantların osseointegrasyon sürecini hem de uzun dönem stabilitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.⁽¹⁹⁶⁾ Bununla birlikte, yapılan bir meta-analiz çalışmasında erkeklerde implant başarısızlığı riskinin %21 oranında daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁽¹⁹⁷⁾ Dolayısıyla bu çalışmada gruplar arasında dengeli bir cinsiyet dağılımı sağlanarak, elde edilen bulgularda cinsiyete bağlı olası önyargıların en aza indirilmesi hedeflenmiştir.

Protez rehabilitasyonunun başarısı implant-protez bağlantısının tipi, abutment morfolojisi ve materyali, vidanın tasarımı, implant fikstür geometrisi ve kullanılan protez türü gibi çok sayıda mekanik ve biyomekanik faktörden etkilenebilmektedir.⁽¹⁶⁶⁾ Bununla birlikte, yaptığımız bu çalışma hipotiroidi hastalarında tiroit fonksiyonlarının osteointegrasyon sürecine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladığından, analizler implantların protez yüklemesinden önceki verileriyle sınırlandırılmıştır. Protez yükleme sonrası mekanik değişkenlerin standardize edilmemiş olması nedeniyle, bu faktörler çalışma kapsamına alınmamış ve değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bu metodolojik yaklaşım, osteointegrasyonun erken fazında tiroit hormon dengesinin kemik biyolojisi üzerindeki etkilerini daha doğru ve biyolojik olarak izole bir şekilde ortaya koymayı mümkün kılmıştır. Elde edilen bulgular, sistemik durumun stabilize edilmesinin implant başarısı açısından kritik bir belirleyici olduğunu ve hipotiroidinin medikal tedavi altında kontrol altına alındığında, osteointegrasyon sürecini olumsuz yönde kısmen etkileyebileceğini kısmen desteklemektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, implant başarısını etkileyebilecek multifaktöriyel biyolojik ve sistemik değişkenlerin tamamını kontrol

etmek, retrospektif çalışma tasarımının doğası gereği mümkün olmamıştır. Osteointegrasyon kemik metabolizması, immün yanıt, sistemik hormonal denge ve lokal biyomekanik faktörlerin etkileşimiyle şekillenen dinamik bir süreçtir. Bu faktörlerin bireyler arasındaki doğal varyasyonları, sonuçların yorumu üzerinde potansiyel karıştırıcı etkiye sahiptir. İkinci olarak, retrospektif tasarım değişkenler arasında doğrudan nedensel ilişki kurulmasını sınırlandırmaktadır. Ayrıca, bu çalışmada hastaların ağız hijyen düzeyi, hipotiroidinin klinik sınıflandırılması, serum tiroit hormon seviyeleri ve hastalığın kontrol derecesi gibi osteointegrasyonu doğrudan etkileyebilecek klinik parametreler analiz edilememiştir. LT4 replasman tedavisinin primer ve sekonder yumuşak doku iyileşmesi üzerindeki etkileri de değerlendirilmemiştir. Ayrıca, ilaç kullanım süresi, doz farklılıkları ve tedavi uyumu gibi farmakokinetik ve farmakodinamik değişkenler bağımsız değişkenler olarak modellenmemiştir. Bu faktörlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi, elde edilen verilerin klinik yorumlanabilirliğini artıracaktır. Fraktal analiz, trabeküler kemik mikro mimarisini objektif, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir şekilde değerlendirme olanağı sunmakla birlikte, implant başarısızlığının çok faktörlü etiolojisini tek başına açıklayamaz. Bu nedenle FB değerlerinde gözlenen farklılıklar, yalnızca kemik dokusunun morfolojik özellikleriyle değil, aynı zamanda klinik ve biyolojik parametrelerle birlikte yorumlanmalıdır.

Tüm sınırlılıklarına rağmen, bu çalışmanın literatüre anlamlı bir katkı sunduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışma, hipotiroidi tanılı bireylerde dental implant başarısını sistemik olarak sağlıklı bireylerle doğrudan karşılaştıran ve ayrıca ilaç kullanan ile kullanmayan hipotiroidi alt gruplarını ayrı olarak değerlendiren ilk araştırma olması yönüyle özgün bir nitelik taşımaktadır. Bu yüzden, elde edilen bulgular gelecekte yapılacak daha geniş örneklemli prospektif çalışmalar için değerli bir temel oluşturmaktadır. Ayrıca, ileride gerçekleştirilecek kapsamlı araştırmaların hem klinik uygulama protokollerinin geliştirilmesine hem de hipotiroidi hastalarının cerrahi ve implant tedavi süreçlerinde daha net kılavuzların oluşturulmasına katkı sağlayabileceği öngörülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar:

- Çalışmamızdan elde edilen bulgular, tiroit hormon düzeylerinin kemik metabolizması ve osseointegrasyon süreci üzerindeki düzenleyici rolünü desteklemektedir.
- LT4 replasman tedavisi uygulanmayan hipotiroidi bireylerdeki dental implantların erken dönem başarısızlık oranı diğer iki gruba göre önemli düzeyde yüksekti.
- LT4 replasman tedavisi uygulanan hipotiroidi bireylerdeki erken dönem implant başarısızlık oranı sağlıklı bireylerle benzer düzeydeydi. Bu durum, LT4 replasman tedavisi ile kontrol altına alınan hipotiroidi varlığının tek başına dental implant tedavisi için mutlak bir kontrendikasyon oluşturmadığını, ancak ötiroidi durum sağlanmadan gerçekleştirilen cerrahi işlemlerde başarısızlık riskinin artabileceğini ortaya koymaktadır.
- OPG üzerinde yapılan FA sonuçları, EİB (klinik başarısızlık) gözlenmemiş olmasına rağmen, LT4 replasman tedavisi gören hipotiroidi bireylerde kemik trabeküler organizasyonunun yeniden yapılanma hızının sağlıklı bireylere oranla kısmen daha yavaş seyredebileceğini göstermiştir. Elde edilen bu bulgu, hipotiroidi öyküsü bulunan bireylerde dental implantın osseointegrasyon sürecinin uzayabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla bu hasta grubunda, implant cerrahisi sonrası protetik tedavi öncesi bekleme süresinin uzatılmasının klinik başarı açısından yararlı olabileceği kanaatindeyiz.

Öneriler:

- Hipotiroidi tanılı bireylerde cerrahi planlama sürecinde dikkatli olunması, cerrahi öncesinde tiroit fonksiyonlarının güncel düzeyde değerlendirilmesi ve postoperatif dönemde osseointegrasyon başarısı ile erken dönem implant kaybı açısından yakın klinik takip yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda iyileşmenin yavaş seyredebilme olasılığı ve implant başarısızlığı riskinin artabileceği, hastaların bu konuda bilgilendirilmesi ve takip protokollerinin bireysel klinik tabloya göre planlanmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

- Prospektif randomize kontrollü çalışmalar yapılarak hipotiroidi ve LT4 tedavisinin implant osseointegrasyonu üzerindeki nedensel etkisi incelenebilir. Serum T3, T4 ve TSH düzeyleri dikkate alınarak hormonal kontrol düzeyinin implant biyolojisi üzerindeki etkisi biyomarker tabanlı analizlerle araştırılabilir.
- İlaç kullanım süresi, dozaj ve tedaviye uyum gibi değişkenler bağımsız faktörler olarak ele alınabilir ve implant başarısı ile ilişkisi çok değişkenli analiz modellerinde test edilebilir.
- Hayvan modellerinde histomorfometrik ve moleküler çalışmalar gerçekleştirilerek LT4 n kemik rejenerasyonu ve implant yüzeyiyle etkileşimine yönelik mekanistik veriler elde edilebilir.
- Klinik çalışmalarda hipotiroidinin primer ve sekonder yumuşak doku iyileşmesi üzerindeki etkisi ayrı sonlanım parametreleri olarak değerlendirilebilir.
- Genetik yatkınlık, kemik kalitesi ve immün yanıt farklılıkları gibi bireysel faktörlerin de dahil edildiği kişiselleştirilmiş implantoloji yaklaşımlarına yönelik araştırmalar teşvik edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery Supplement*. 1977;16:1–132.
2. 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.
3. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci*. 1998;106(1):527–51.
4. Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2003;14(8):356–64.
5. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, hypothyroidism and bone fractures. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(4):439–44.
6. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, Tuttle RM, Mahrous A, Nixon IJ, et al. Thyroid hormone replacement therapy and bone health. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(6):R291–9.
7. Sato Y, Kaji M, Oizumi K. Rectus femoris muscle atrophy and femoral bone loss in elderly women with hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 2001;161(3):350–6.
8. Gehrke SA, Aramburú Júnior JS, Pérez-Díaz L, Calvo-Guirado JL, Dedavid BA, de Aza PN. Study of physicochemical and histological properties of titanium surfaces modified by laser with and without hydroxyapatite coating: In vivo study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;20(6):756–65.
9. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporosis International*. 2003;14:13–8.
10. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int*. 2015;

11. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Periodontología clínica e implantología odontológica. Médica Panamericana; 2009.
12. Mills S. Histology for Pathologists. Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
13. Garant PR. Oral Cells and Tissues. Chicago, IL, USA: Quintessence Publishing Company; 2003.
14. Frost HM. Dynamics of bone remodeling. In: Bone Biodynamics. 1964. p. 315–34.
15. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. J Cell Biochem. 1994;55(3):273–86.
16. Goldstein SA, Bonadio J. Potential role for direct gene transfer in the enhancement of fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1998;355:S154–62.
17. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. Annu Rev Biomed Eng. 2006;8:455–98.
18. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells (Duplicate). Biomed Res Int. 2015;
19. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. Science (1979). 2000;289(5484):1504–8.
20. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. Nature. 2003;423(6937):349–55.
21. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. Science (1979). 2000;289(5484):1501–4.
22. Bonewald LF. The amazing osteocyte. Journal of Bone and Mineral Research. 2011;26(2):229–38.
23. Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008;22(5):701–22.
24. Parfitt A. Osteoclast precursors as leukocytes: importance of the area code. Bone. 1998;23(6):491–4.
25. Lang NP, Lindhe J. Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set. John Wiley & Sons; 2015.

26. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(11):656–64.
27. Boyce BF, Xing L, Jilka RL, Bellido T, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Apoptosis in bone cells. In: *Principles of Bone Biology*. Elsevier; 2002. p. 151–60.
28. Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073.
29. Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci*. 2012;8(2):272–88.
30. Soltanoff CS, Chen W, Yang S, Li YP. Signaling networks that control the lineage commitment and differentiation of bone cells. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2009;19(1):1–46.
31. Derynck R, Akhurst RJ. Differentiation plasticity regulated by TGF- β family proteins in development and disease. *Nat Cell Biol*. 2007;9(9):1000–4.
32. Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res*. 2010;339(1):189–95.
33. Long F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(1):27–38.
34. Boyce BF, Hughes DE, Wright KR, Xing L, Dai A. Recent advances in bone biology provide insight into the pathogenesis of bone diseases. *Laboratory Investigation*. 1999;79(2):83–94.
35. Blair HC, Larrouture QC, Li Y, Lin H, Beer-Stoltz D, Liu L, et al. Osteoblast differentiation and bone matrix formation in vivo and in vitro. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017;23(3):268–80.
36. Compton JT, Lee FY. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *Journal of Bone and Joint Surgery American Volume*. 2014;96(19):1659–68.
37. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(1):60–7.
38. Xu F, Teitelbaum SL. Osteoclasts: new insights. *Bone Res*. 2013;1(1):11–26.

39. Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(3):182–5.
40. Hattner R, Epker B, Frost H. Suggested sequential mode of control of changes in cell behaviour in adult bone remodelling. *Nature*. 1965;206(4983):489–90.
41. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423(6937):337–42.
42. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1986;1(1):11–25.
43. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery Supplement*. 1977;16:1–132.
44. Cochran DL. A comparison of endosseous dental implant surfaces. *J Periodontol*. 1999;70(12):1523–39.
45. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 2003;67(8):932–49.
46. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal*. 2001;10 Suppl 2:S96–101.
47. 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.
48. Liu Y, Cao H, Chen Z, al. et. The role of PDGF, VEGF and TGF- β in bone regeneration and osteoimmunomodulation. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:697708.
49. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):139–46.
50. Frost HM. A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *Angle Orthodontist*. 2004;74(1):3–15.
51. Frost HM. The biology of fracture healing: An overview for clinicians. Part II. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;(248):294–309.
52. Brunski JB. Biomechanical factors affecting the bone–dental implant interface. *Clin Mater*. 1992;10(3):153–201.

53. Duyck J, Vandamme K. The effect of loading on peri-implant bone: a critical review of the literature. *J Oral Rehabil.* 2014;41(10):783–94.
54. Albrektsson T, Buser D, Chen ST, Cochran D, DeBruyn H, Jemt T. Statements from the 4th ITI Consensus Conference. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29 Suppl 16:157–9.
55. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20 Suppl 4:172–84.
56. García AJ, Reyes CD. Bio-adhesive surfaces to promote osteoblast differentiation and bone formation. *J Dent Res.* 2005;84(5):407–13.
57. Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early wound healing around endosseous implants: a review of the literature. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 2005;20(3):425–31.
58. Lang NP, Jepsen S, al. et. Implant surfaces and design (working group 4). *Clin Oral Implants Res.* 2009;20 Suppl 4:228–31.
59. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 2005;20(4):569-577 PMID – 16161741.
60. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2015;43(5):487–98.
61. Choi JY, Sim JH, Yeo IS. Characteristics of contact and distance osteogenesis around modified implant surfaces in rabbit tibiae. *J Periodontal Implant Sci.* 2017;47(3):182–91.
62. Misch CE. *Contemporary Implant Dentistry.* 3rd, editor. St. Louis: Mosby; 2008.
63. Lourenço MN, Sartori EM, Padovan LEM, Thomé G, Faeda RS, Marcantonio JE, et al. Bone apposition and surface treatment in dental implants: histomorphometric pilot evaluation in rabbits. *RSBO Revista Sul-Brasileira de Odontologia.* 2013;10(4):326–34.
64. Norcia A, Cicciù M, Matakacena G, Bramanti E. Dental implant positioning by using the root way. A predictable technique for postextractive surgery. *Minerva Stomatol.* 2016;65(6):393–402.

65. 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.
66. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci*. 1998;106(3):721–64.
67. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington H V. Interventions for replacing missing teeth: different times for loading dental implants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(1):CD003878.
68. Cochran DL, Morton D, Weber HP. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding loading protocols for endosseous dental implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19 Suppl:109-113 PMID – 15635945.
69. Goodman SB, Jiranek W, Petrow E, Yasko AW. The effects of medications on bone. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2007;15(8):450–60.
70. Mukai T, Hasegawa T, Kawaguchi H, Tanaka S, Funayama A, Ozawa H, et al. An anti-osteoporosis drug, teriparatide, improves osseointegration of dental implants in rats with osteoporosis. *Bone*. 2017;97:209–16.
71. Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, Yanagawa T, Yoshida H, Horiuchi N. Induction of osteoblast differentiation by statins in MC3T3-E1 cells. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(3):284–91.
72. Zidrou C, Kapetanou A, Rizou S. The Effect of Drugs on Implant Osseointegration-A Narrative Review. *Injury*. 2023;110888.
73. Ouanounou A, Hassanpour S, Glogauer M. The influence of systemic medications on osseointegration of dental implants. *J Can Dent Assoc (Tor)*. 2016;82(g7):1488–2159.
74. Di Spirito F, Lo Giudice R, Amato M, Di Palo MP, D'Ambrosio F, Amato A, et al. Inflammatory, reactive, and hypersensitivity lesions potentially due to metal nanoparticles from dental implants and supported restorations: an umbrella review. *Applied Sciences*. 2022;12(21):11208.

75. Ramaglia L, Di Spirito F, Sirignano M, La Rocca M, Esposito U, Sbordon L. A 5-year longitudinal cohort study on crown to implant ratio effect on marginal bone level in single implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21(5):916–22.
76. Di Spirito F, La Rocca M, De Bernardo M, Rosa N, Sbordon C, Sbordon L. Possible association of periodontal disease and macular degeneration: A case-control study. *Dent J (Basel)*. 2020;9(1):1.
77. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th, editor. Elsevier; 2021.
78. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 13th, editor. Elsevier; 2016.
79. Hadley ME, Levine JE. *Endocrinology*. 6th, editor. Pearson; 2006.
80. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th, editor. Elsevier; 2020.
81. Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th, editor. Elsevier Saunders; 2015.
82. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 25th, editor. McGraw Hill; 2016.
83. Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev*. 2016;37(2):135–87.
84. Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. *Endocrine*. 2009;36(1):7–17.
85. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(9):3035–43.
86. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355–82.
87. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1097–142.
88. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev*. 1986;7(4):379–408.

89. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19(1):35-63 PMID – 2192868.
90. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550–62.
91. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(24):2594–605.
92. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine.* 2001;344(7):501–9.
93. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L. The Thyroid and the Heart. *Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2023;11(2):85–97.
94. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593–646.
95. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2016;93(5):363-370 PMID – 26926814.
96. Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk. *Thyroid.* 2000;10(8):785–93.
97. Williams GR. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *Eur Thyroid J.* 2013;2(1):3–13.
98. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk: a meta-analysis. *Thyroid.* 2003;13(6):585–93.
99. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016;388(10047):906–18.
100. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(3):923–31.
101. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland. In: 20th, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw Hill; 2018.

102. Vanderpump MPJ. Hypothyroidism: common yet commonly overlooked. *BMJ*. 2011;343:d7769.
103. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(26):2646–55.
104. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76–131.
105. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(4):260–5.
106. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725–35.
107. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH. Thyroid hormones and the heart. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;18(1):15–26.
108. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 2004;37(4):337–40.
109. Schiller M, Verrecchia F, Mauviel A. Cyclical expression of the collagen genes regulated by thyroid hormone in fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(48):47623–30.
110. Grassi G, Bettega D, Faggiano A, al. et. Effects of hypothyroidism on extracellular matrix metabolism. *Horm Res*. 2000;54(1):22–7.
111. Gogakos AI, Bassett JHD, Williams GR. Thyroid and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503(1):129–36.
112. Alsaadi G, Quirynen M, Komárek 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.
113. Yalçın F, Gümüş P, Aydoğan S, al. et. Oral and systemic manifestations in patients with thyroid disorders: impact on dental implant therapy. *Clin Oral Investig*. 2019;23(2):659–67.
114. Martinez-Moreno J, Hernandez F, Medina FJ, al. et. Thyroid hormone disorders and osseointegration: a narrative review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(1):e72–9.
115. Jonklaas J, al. et. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid*. 2014;24(12):1670–751.

116. Garber JR, al. et. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocrine Practice*. 2012;18(6):988–1028.
117. Alsaadi G, al. et. Impact of systemic diseases on the outcomes of osseointegrated dental implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2008;23(1):55–62.
118. Biondi B. The clinical use of liothyronine. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(9):1031–40.
119. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4946–54.
120. Pizzorno JE, Murray MT. *Textbook of Natural Medicine*. 4th, editor. Elsevier; 2013.
121. Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):164–74.
122. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I) Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci*. 1998;106(1):527–51.
123. Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(6):668–78.
124. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):S286–91.
125. Chatzopoulos GS, Wolff LF. Dental implant failure and factors associated with treatment outcome: A retrospective study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2023;124(1):101314.
126. Soyly E, Özden C, Özden FO. Fractal analysis as a useful predictor for determining osseointegration of dental implants: A retrospective study. *Int J Implant Dent*. 2021;7(1):93.

127. Iványi D, Papp T, Bartha F, Kivovics M, Borbély J. Fractal analysis as a predictor of early implant loss. *Clin Oral Investig*. 2025;29(2):521–31.
128. Hämmerle CHF, Chen ST, Wilson TGJ. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding the placement of implants in extraction sockets. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19(Suppl):26-28 PMID – 15635943.
129. 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.
130. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: Experience from a 10-year period. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery Supplement*. 1977;16:1–132.
131. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 2003;67(8):932–49.
132. Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, Zembic A, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(Suppl 6):2–21.
133. Misch CE, Wang HL. *Implant surgery complications: Etiology and treatment*. St. Louis: Mosby; 2008.
134. Buser D, Weber HP, Lang NP. Tissue integration of non-submerged implants. 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow-screw implants. *Clin Oral Implants Res*. 1990;1(1):33–40.
135. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M. The effect of the use of proton pump inhibitors, serotonin uptake inhibitors, antihypertensive, and anti-inflammatory drugs on clinical outcomes of functional dental implants: A retrospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2022;33(7):711–20.
136. Manor Y, Oubaid S, Mardinger O, Chaushu G, Nissan J. Characteristics of Early Versus Late Implant Failure: A Retrospective Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009 Dec;67(12):2649–52.

137. Zeytinoğlu M, İlhan B, Dünder N, Boyacıoğlu H. Fractal analysis for the assessment of trabecular peri-implant bone using panoramic radiographs. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(7):874–8.
138. Öztürk N, Kış H. Evaluation of peri-implant bone changes using fractal analysis on panoramic radiographs. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2022;16(2):103–10.
139. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* [Internet]. 1999;88(5):628–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556761/>
140. Cavalcante D, Vasconcelos BCE, Almeida RAC, Melo DP, de Melo NS, de Sousa FB, et al. Correlation between fractal dimension and bone quality in patients submitted to dental implant treatment: A retrospective study using periapical radiographs. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2022;51(5):20210399.
141. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016 Jun;15(2):155–63.
142. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* 1979;86(2):420–8.
143. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007 May;39(2):175–91.
144. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* [Internet]. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.4324/9780203771587>
145. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery Supplement.* 1977;16:1–132.
146. 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.

147. Cochran DL. The scientific basis for and clinical experiences with Straumann implants including the ITI Dental Implant System: a consensus report. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11 Suppl 1:33–58.
148. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ.* 2003;67(8):932–49.
149. Misch CE. *Contemporary Implant Dentistry.* 3rd, editor. St. Louis: Mosby; 2008.
150. Zidrou C, Kapetanou A, Rizou S. The Effect of Drugs on Implant Osseointegration-A Narrative Review. *Injury.* 2023;110888.
151. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 2005;20(4):569–77.
152. 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.
153. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci.* 1998;106(3):721–64.
154. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1–12.
155. Wang G, Liu J, Yang N, Hu Y, Zhang H, Miao L. Levothyroxine treatment restored the decreased circulating fibroblast growth factor 21 levels in patients with hypothyroidism. *Eur J Intern Med [Internet].* 2016;31:94–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085392/>
156. Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. *Endokrynol Pol.* 2009;60(5):380–8.
157. Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev.* 2016;37(2):135–87.
158. Tsourdi E, Rijntjes E, Köhrle J, Hofbauer LC, Rauner M. Hyperthyroidism and Hypothyroidism in Male Mice and Their Effects on Bone Mass, Bone Turnover, and the Wnt Inhibitors Sclerostin and Dickkopf-1. *Endocrinology [Internet].*

- 2015;156(10):3517–27. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218891/>
159. Sefati N, Abbaszadeh HA, Fathabady FF, Abdollahifar MA, Amini A, Noori-Zadeh A. Therapeutic Effects of Laser on Partial Osteotomy in the Rat Model of Hypothyroidism. *J Lasers Med Sci* [Internet]. 2018;9(2):121–7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026897/>
 160. Sefati N, Abbaszadeh HA, Fathabady FF, Abdollahifar MA, Khoramgah MS, Darabi S. The Combined Effects of Mesenchymal Stem Cell Conditioned Media and Low-Level Laser on Stereological and Biomechanical Parameter in Hypothyroidism Rat Model. *J Lasers Med Sci* [Internet]. 2018;9(4):243–8. Available from: <http://journals.sbm.ac.ir/jlms>
 161. Hamza Sara A, El Kazzaz NT, Shehab WI. Preventive Efficiency of Curcumin on Alveolar Bone of Hypothyroidism Rat Models with Induced Periodontitis (Histological, Ultrastructure and Micro-Elemental Study). *Alexandria Dental Journal*. 2024;0(0):0.
 162. Feitosa DS, Coelho PG, Silva NR, al. et. The influence of thyroid hormone therapy on bone healing around titanium implants: histomorphometric study in rats. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(5):479–84.
 163. Firouzi A, Fadaei Fathabadi F, Norozian M, Amini A, Abdollahifar MA, Noruzian M. The Combined Effects of Levothyroxine and Low Level Laser Therapy on Wound Healing in Hypothyroidism Male Rat Model. *J Lasers Med Sci*. 2017;9(1):7–10.
 164. Bohannon IA, Carroll WR, Magnuson JS, Rosenthal EL. Closure of post-laryngectomy pharyngocutaneous fistulae. *Head Neck Oncol* [Internet]. 2011;3(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615952/>
 165. D'Ambrosio F, Amato A, Chiacchio A, Sisalli L, Giordano F. Do Systemic Diseases and Medications Influence Dental Implant Osseointegration and Dental Implant Health? An Umbrella Review. *Dent J (Basel)*. 2023 Jun 5;11(6):146.
 166. Torrejon-Moya A, Izquierdo-Gómez K, Pérez-Sayáns M, Jané-Salas E, Marí Roig A, López-López J. Patients with Thyroid Disorder, a Contraindication for Dental Implants? A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022 Apr 25;11(9):2399.

167. Büchi AE, Feller M, Netzer S, Blum MR, Gonzalez Rodriguez E, Collet TH, et al. Bone geometry in older adults with subclinical hypothyroidism upon levothyroxine therapy: A nested study within a randomized placebo controlled trial. *Bone*. 2022 Aug;161:116404.
168. Ursomanno BL, Cohen RE, Levine MJ, Yerke LM. The Effect of Hypothyroidism on Bone Loss at Dental Implants. *Journal of Oral Implantology*. 2021 Apr;47(2):131–4.
169. Li C, Zhang Y, Xu J, Wang X, Liu Y, Zhao J, et al. Effects of levothyroxine therapy on bone and mineral metabolism in hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2025;25:46.
170. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med*. 2020;9(4):1034.
171. Apostu D, Lucaciu O, Onisor F, Crisan B, Baciut M, Baciut G, et al. The influence of thyroid pathology on osteoporosis and fracture risk. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(3):149.
172. Babu RP, Christy A, Hegde A, Manjrekar P, D’Souza V. Do Premenopausal Hypothyroid Women on Levothyroxine Therapy Need Bone Status Monitoring? *Clin Med Insights Womens Health*. 2015 Jan 15;8:CMWH.S22114.
173. Sousa BÉCA, Silva BC, de Oliveira Guidotti T, Pires MC, Soares MMS, Kakehasi AM. Trabecular bone score in women with differentiated thyroid cancer on long-term TSH-suppressive therapy. *J Endocrinol Invest*. 2021 Oct 17;44(10):2295–305.
174. Attard NJ, Zarb GA. A Study of Dental Implants in Medically Treated Hypothyroid Patients. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2002 Dec 30;4(4):220–31.
175. Karga H, Papaioannou G, Polymeris A, al. et. Bone mineral density in premenopausal women with long-term levothyroxine therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1991;73(6):1120–5.
176. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, al. et. Fracture risk in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: A population-based study. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2002;56(6):793–801.

177. Mazziotti G, al. et. Effects of thyroid diseases on bone remodeling. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022;13:873820.
178. Numbenjapon N, Costin G, Gilsanz V, Pitukcheewanont P. Low Cortical Bone Density Measured by Computed Tomography in Children and Adolescents with Untreated Hyperthyroidism. *J Pediatr*. 2007 May;150(5):527–30.
179. Feitosa D da S, Bezerra B de B, Ambrosano GMB, Nociti FH, Casati MZ, Sallum EA, et al. Thyroid Hormones May Influence Cortical Bone Healing Around Titanium Implants: A Histometric Study in Rats. *J Periodontol*. 2008 May;79(5):881–7.
180. Heo MS, Lee SS, Kwon KJ, al. et. Quantitative assessment of trabecular pattern of alveolar bone in panoramic radiographs: relationship with alveolar bone loss. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2002;31(5):290–5.
181. Simsek B, Aydinlioglu M, Dogan B, al. et. Changes in the fractal dimension on pre- and post-implant panoramic radiographs: A fractal evaluation study of implant-supported overdentures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2025;139(2):e78–85.
182. Soler-Alcaraz C, Penarrocha-Oltra D, Camps-Font O, al. et. Evaluation of change in radiographic fractal dimension of peri-implant bone sides: A retrospective radiologic study. *J Clin Exp Dent*. 2023;15(3):e207–13.
183. Kato CN, Barra SG, Tavares NP, Amaral TM, Brasileiro CB, Mesquita RA, et al. Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol*. 2020;49(2):20180457.
184. Hayek E, Aoun G, Bassit R, Nasseh I. Image-based Bone Density Classification Using Fractal Dimensions and Histological Analysis of Implant Recipient Site. *AIMS Oral Maxillofac Med*. 2020;28:272–7.
185. Suer B, Yaman Z, Buyuksarac B. Correlation of Fractal Dimension Values with Implant Insertion Torque and Resonance Frequency Values at Implant Recipient Sites. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016 Jan;31(1):55–62.
186. Shahidi S. Comparison of Dental Panoramic Radiography and CBCT for the Evaluation of the Mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(2):212–9.

187. Haiderali Z. The role of CBCT in implant dentistry: uses, benefits and limitations. *Br Dent J.* 2020;228:560–1.
188. Jacobs R, Quirynen M. Dental cone beam computed tomography: justification for use in planning oral implant placement. *Periodontol 2000.* 2014;66(1):203–13.
189. Tandogdu E. Comparative Study of Implant Site Assessment Using CBCT and Panoramic Radiography. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology.* 2022;34(3):267–74.
190. Scarfe WC, Farman AG. What is cone-beam CT and how does it work? *Dent Clin North Am.* 2008;52(4):707–30.
191. Geraets WGM, van der Stelt PF. Fractal properties of bone. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2000;29(3):144–53.
192. Koh KJ, Park HN, Kim KA. Prediction of age-related osteoporosis using fractal analysis on panoramic radiographs. *Imaging Sci Dent.* 2012;42(4):231.
193. Soltani P, Hassanizadeh R, Niazi E, al. et. Application of Fractal Analysis in Detecting Trabecular Changes on Dental Radiographs. *Diagnostics.* 2021;11(10):1865.
194. Ilhan B, Bayrakdar IS, Orhan K, al. et. A comparison of fractal dimension values of peri-implant and adjacent healthy bone from panoramic radiographs. *J Oral Maxillofac Res.* 2015;6(1):e1.
195. Graham J, White SC, Lee JJ, al. et. Detecting low bone mineral density from dental radiographs. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2015;44(7):20140266.
196. Bonnick SL. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: a vital tool or regression toward mediocrity? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3493–5.
197. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants inserted in male versus female patients: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil.* 2015;42(9):709–22.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Berkay	Uyruğu	
Soyadı	Özen	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Mehmet Akif Ersoy Anadolu Lisesi	2015
Lisans/Yüksek Lisans	Biruni Üniversitesi	2020
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YÖKDİL	50

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller:

Bildiriler – Sözlü Sunum:

Bildiriler – Poster Sunumu: