



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2021; 35 (1): 30 - 34
http://www.fusabil.org

Mehmet Ali KOBAT ^{1, a}
Serkan DÜNDAR ^{2, b}
Tuba TALO YILDIRIM ^{2, c}
Alihan BOZOĞLAN ^{2, d}
Erhan Cahit ÖZCAN ^{3, e}
İzzet ACIKAN ^{4, f}
Necmettin KARASU ^{5, g}

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Plastik Estetik ve
Rekonstrüktif Cerrahi
Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

⁴ Kahramanmaraş Sütçü
İmam Üniversitesi, Diş
Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi
Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş, TÜRKİYE

⁵ Afyonkarahisar Sağlık
Bilimleri Üniversitesi, Tıp
Fakültesi
Plastik, Estetik ve
Rekonstrüktif Cerrahi
Anabilim Dalı,
Afyonkarahisar, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-2217-2925

^b ORCID: 0000-0003-3944-1957

^c ORCID: 0000-0002-7577-5703

^d ORCID: 0000-0003-3420-5816

^e ORCID: 0000-0001-6513-0226

^f ORCID: 0000-0001-7568-2219

^g ORCID: 0000-0003-0388-5767

Geliş Tarihi : 15.09.2020

Kabul Tarihi : 24.02.2021

Yazışma Adresi
Correspondence

Serkan DÜNDAR
Fırat Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

sdundar@firat.edu.tr

Losartanın Titanyum İmplant Osseointegrasyonuna Etkisinin Deneysel İncelenmesi*

Amaç: Losartanın osteoklastogenezi azalttığı ve osteoblast aktivitesini artırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmada sistemik losartan uygulamasının titanyum implant osseointegrasyonu üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Titanyum implantlar, sıçanların tibia kemiklerine cerrahi olarak yerleştirildi, daha sonra sıçanlar rasgele iki gruba ayrıldı: kontrol grubu (n=10) ve losartan tedavi grubu (n=10). Kontrollere başka bir tedavi uygulanmamışken, losartan tedavi grubuna, sekiz haftalık deney süresi boyunca 30 mg/kg losartan haftada üç kez steril serum fizyolojikte çözülerek oral gavaj ile uygulanmıştır. Deney döneminden sonra, çevredeki kemik dokuları ile titanyum implantlar alındı ve formaldehitte sabitlendi. İmplantların ve çevresindeki kemik dokusunun dakalsifiye edilmemiş histolojik analizleri yapıldı. Her bir implantın kemik implant bağlantı yüzdesi (%), implant çevresinin toplam uzunluğuna, kemikle doğrudan temas halinde olan implantın toplam çevre uzunluğunun oranı olarak hesaplandı. Kemik dolumu oranı, titanyum implanttan mezial, distal ve apikal yönde 0.5 mm mesafedeki alan dahil olmak üzere, bölgedeki kemik dolu alanların bölgenin toplam alanına oranı (%) ile belirlenmiştir.

Bulgular: Her ne kadar losartan grubunda kemik implant kaynaşması ve kemik dolumu oranları kontrol grubuna göre daha yüksek olsa da, iki grup arasındaki oranlarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P>0.05).

Sonuç: Bu çalışmanın sınırlamaları dahilinde losartan kemik implant bağlantı düzeylerini sayısal olarak artırdı, ancak istatistiksel olarak artırmadı.

Anahtar Kelimeler: Osseointegrasyon, kemik implant kaynaşması, losartan, β-blokörler, tibia kemiği

Experimental Evaluation of the Effects of Losartan on Osseointegration of Titanium Implants

Objective: Losartan has been reported to reduce osteoclastogenesis and increase osteoblast activity. The aim of this study was to evaluate the effect of systemic losartan application on titanium implant osseointegration.

Materials and Methods: Titanium implants were surgically integrated in the tibial bones of rats, after which the rats were randomly divided into two groups: a control group (n=10) and a losartan treatment group (n=10). No other treatment was applied to the controls, whereas losartan was administered to the treatment group in a dosage of 30 mg/kg by oral gavage with saline solution three times per week during an eight-week experimental period. After the experimental period, titanium implants were collected with the surrounding bone tissues and fixed. Non-decalcified histological analyses of implants and surrounding bone tissue were performed. The bone implant connection ratio (%) of each implant was calculated as the ratio of the length of the implant circumference to the circumference of the total implant in direct contact with the bone. The bone-filling ratio (%) was determined by the ratio of bone-filled areas within the region to the total area of the region, including the area 0.5 mm from the titanium implant in periimplant bone.

Results: Although the bone implant connection and bone-filling ratios (%) ratios were higher in the losartan group than in the controls, there was no statistically significant difference in the ratios between the two groups (P>0.05).

Conclusion: Within the limitations of this study, losartan increased the osseointegration levels numerically but not statistically.

Key Words: Osseointegration, bone implant connection, losartan, β-blockers, tibial bone

Giriş

Yüksek kan basıncı-hipertansiyon, Dünya çapında erken ölümlerin birincil nedeni olarak kabul edilen kardiyovasküler komplikasyonlara ve hastalığa neden olan önemli bir durumdur. Günümüzde, Dünya nüfusunun yaklaşık %20'sinde yüksek kan basıncı-hipertansiyon görülmektedir ve bu oran her geçen gün artmaktadır. Kardiyovasküler komplikasyonlara ek olarak, hipertansiyon bozulmuş kalsiyum metabolizması, azalmış kemik mineral içeriği, osteoporoz ve kemik kırıkları ile ilişkilidir.

* Bu çalışma Fırat Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından DHF.18.07 proje numarası ile desteklenmiştir.

Hipertansiyon, başarılı implant tedavisi için en önemli unsur olan unsur olan osseointegrasyonu, kemik rejenerasyonunu ve alveolar kemik kalitesini olumsuz etkileyerek bozabilir. İmplant diş hekimliğinde tam bir kontrendikasyon olarak kabul edilmeyen hipertansiyonu tanımlamak için epidemiyolojik çalışmalar net bir sonuç verememiştir, ancak antihipertansif ilaçlarla tedavi, osseointegre kemik içi diş implantlarında artmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (1-6).

Anjiyotensin II reseptör bloker olan losartan, 60 yaşın üzerinde hipertansiyonu olan popülasyonun yarısından fazlasına reçete edilen bir ilaçtır. Antihipertansif ilaçların artmış kemik kütlesi ile ilişkilendirilmiştir ve ayrıca kardiyovasküler hastalık insidansını azaltır, böylece antihipertansif ilaçlar olası faydalarını aşabilir. Losartan, kemiğin fizikokimyasal özelliklerini iyileştirebilir, kırık riskini azaltabilir, bunlara ek olarak losartanın kırık iyileşmesini ve greft olgunlaşmasını desteklediği bilinmektedir. Araştırmalar, antihipertansif ilaçların diş implantlarının sağkalım oranlarını arttırdığını ve maksiller sinüs yükseltmesinden sonra greft olgunlaşmasını hızlandırabildiğini ortaya koymaktadır (1, 7-9).

Hipertansiyonun kontrolü için renin-anjiyotensin sisteminin baskılanması gerekir. Anjiyotensin II reseptör blokerleri vazokonstriksiyon ve yüksek tansiyonu önleyebilir. Ek olarak, anjiyotensin II, nükleer faktör kappa-B liganının (RANKL) reseptör aktivatörünü ve osteoklast aktivasyonunu artırarak kemik rezorpsiyonunu artırma yeteneğine sahiptir, bu da osteojenezle ilişkili transkripsiyon faktörlerinin; Runx2, Mx2 ve osteokalsin gibi AT1 reseptörü yoluyla üretimini azaltarak osteoblastların farklılaşmasını sağlar (10-12).

Bir anjiyotensin II reseptör blokeri olarak losartan sadece vazodilatör bir ilaç değildir, aynı zamanda kemik metabolizması ve kemik kırığı iyileşmesi üzerinde de olumlu etkilere sahiptir. Ayrıca, klinik öncesi çalışmalar kemik kırığı riskini azaltma yeteneğini göstermiştir. In-vitro ve in-vivo çalışmalarda, losartanın osteoklastogenezi azaltarak ve osteoblast aktivitesini artırarak kemik yoğunluğunu önemli ölçüde yükselttiği bildirilmiştir (1, 11, 12).

Bu çalışmanın amacı sıçan tibiyasına yerleştirilen titanyum-TiAl₆Va₄ implantlarda sistemik olarak uygulanan losartanın kemik implant bağlantısına (KİB) etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Çalışmanın onayı Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Elazığ, Türkiye'den alındı (Protokol Numarası: 2018/105, Tarih: 09/11/2018). Bu deneysel çalışmada Helsinki Bildirgesi'nin deney hayvanlarının korunmasına yönelik önerileri takip edildi.

Çalışmanın Dizaynı ve Denejde Kullanılan Hayvanlar: Bu çalışmadaki tüm deneysel ve cerrahi prosedürler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi, Elazığ, Türkiye'de gerçekleştirildi. Bu

çalışmada, 2.5 ila 3 aylık 20 sağlıklı erişkin dişi Sprague Dawley sıçanı kullanıldı. Deney aşamasının ilk gününde sıçanların ortalama vücut ağırlığı 220-230 gramdı. Sıçanlar plastik kafeslerde tutuldu ve sıcaklıkları günlük olarak kontrol edildi. Deney sırasında, sıçanlar yiyecek ve suya serbest erişime sahipti ve 12 saatlik karanlık ve 12 saatlik ışık döngüsünde tutuldu.

Aynı östrus dönemine sahip sıçanlar çalışmaya dahil edildi. Titanyum implantlar (TiAl₆Va₄) sıçanların tibiya kemiklerine cerrahi yöntemlerle yerleştirildi. Cerrahi işlemlerden sonra sıçanlar rastgele benzer ağırlıklara sahip iki gruba ayrıldı: Kontrol grubu (KNT) (n=10) ve losartan tedavi grubu (n=10). Kontrol grubunda, implant cerrahisini takip eden sekiz haftalık deney süresi boyunca sıçanlara başka bir tedavi uygulanmadı. Losartan grubundaki sıçanlara, deney süresi boyunca haftada üç kez salin çözeltisi ile oral gavaj yoluyla 30 mg/kg losartan uygulandı (1).

Cerrahi Uygulamalar: Sıçanlara genel anesteziyi sağlamak için kas içine ketamin hidroklorür ve ksilazin enjekte edildi. Tüm cerrahi prosedürler steril koşullar altında gerçekleştirildi. Anesteziden sonra cerrahi bölge povidon-iyot ile yıkandı ve traş edildi. Sağ tibiya kemiğinin sırt kısmında kemik teması alınarak 15 mm uzunluğunda bir insizyon yapıldı, yumuşak dokular diseke edildi ve tibiyanın metafiz kısmı açığa çıkarıldı. İmplant soketleri, kemik nekrozunu önlemek için salin perfüzyonlu uygun matkaplar kullanılarak oluşturuldu. Tibiya kemiğinin metafiziyal kısmındaki kortikokansellöz kemik dokusuna 4 mm uzunluğunda ve 2.5 mm çapında tornalanmış yüzey titanyum implantları (Implance Diş İmplant Sistemleri, AGS Medikal, İstanbul, Türkiye) yerleştirildi ve primer stabilizasyon sağlandı (13). Titanyum implantlar cerrahi olarak entegre edildikten sonra flep eski pozisyonuna getirildi ve deri altı doku ve deri 4-0 poliglaktin dikiş ile dikildi. Ameliyattan sonra, ağrı ve enfeksiyonu önlemek için üç gün boyunca antibiyotik (40 mg/kg penisilin) ve analjezik (0.1 mg/kg tramadol hidroklorür) kas içine uygulandı. Tüm cerrahi prosedürler aynı araştırmacı tarafından travmatik olarak uygulandı (13).

Histolojik Analizler: Deney sürecinde yara oluşumu ve yara enfeksiyonu gibi ölümcül veya ölümcül olmayan komplikasyonlarla karşılaşılmadı. Deney süresinin sonunda, sıçanlara derin anestezi altında ötenazi uygulandı ve titanyum implantlar, çevredeki kemik dokuları ile birlikte alındı ve bir hafta boyunca %10 formalin çözeltisi içinde sabitlendi. İmplantların ve çevresindeki kemik dokusunun dekalsifiye edilmemiş histolojik analizleri Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Araştırma Laboratuvarı, Kayseri, Türkiye'de yapıldı. Histolojik analiz için titanyum implantlar ve çevresindeki kemik dokuları 2-hidroksietilmetakrilat içine gömüldü ve Exakt® mikrotom ile kesildi. Örnekler ortasından kesildikten sonra ışık mikroskopi analizi için 50 µm kalınlığında kesitler elde edildi. Örnekler, 50 µm kalınlığında kesitler elde etmek için Exakt® aşındırıcı kullanılarak aşındırıldı. Her örnek için kemik implant bağlantısı (KİB) ve implant çevresi kemik dolumu (İÇKD) analizleri yapıldı. Histolojik boyama için tolüidin mavisi kullanıldı. İmplant çevresindeki KİB ve İÇKD

analizleri ışık mikroskobu ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda görüntü analiz programı (Nikon, Japonya) kullanılarak yapıldı (13). Kalibre edilmiş histomorfometrik incelemeler stereolojik yazılım sistemi kullanılarak tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Her örneğin KİB oranı (%), kemikle doğrudan temas halinde implant çevresinin uzunluğunun toplam implant çevresine oranı olarak hesaplandı. İmplant çevresi kemik dolumu (%) ile ilgili olarak, sınırlar; titanyum implanttan 0.5 mm mesafedeki (mesial, distal ve apikal kısımlar dahil) alan içerisindeki kemik dolu alanların bölgenin toplam alanına oranı ile belirlenmiştir (13).

İstatistiksel Analizler: Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 22.0 Windows yazılımı kullanıldı. Her grup için veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklar student t-testi ile belirlendi ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Histolojik kesit hazırlığı sırasında, kusurları olduğu için (örn. Histolojik preparat sırasında implantın doku ve kemikten ayrılması gibi), 2 örnek losartan tedavi grubundan ve 1 örnek kontrol grubundan çıkarıldı.

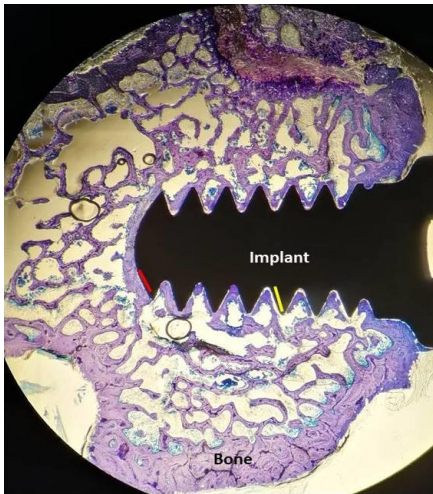
Kemik implant bağlantısı ve İÇKD oranları (%) losartan tedavi grubunda kontrollere göre daha yüksek olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$, Tablo 1, Şekil 1, Şekil 2).

Tablo 1. Grupların KİB (%) and İÇKD (%) verileri

Parametreler	Gruplar	Ort±Std Sapma (%)	P*
KİB	Kontrol (n=9)	57.78±18.22	0.21
	Losartan (n=8)	66.88±7.04	
İÇKD	Kontrol (n=9)	50.56±17.93	0.12
	Losartan (n=8)	63.75±14.58	

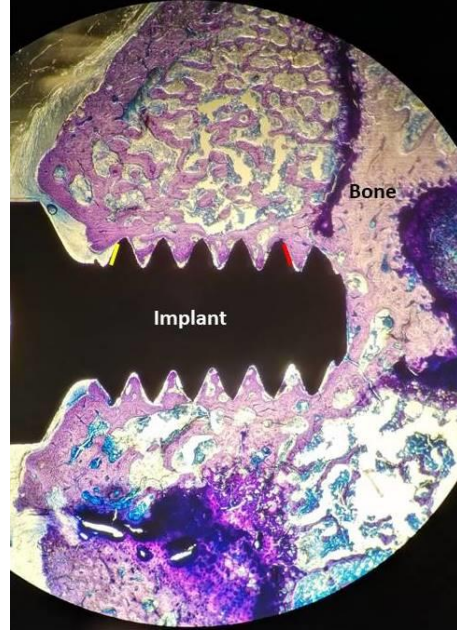
*Student t-test, $P>0.05$.

KİB: Kemik implant bağlantısı, İÇKD: İmplant çevresi kemik dolumu



Şekil 1. Kontrol grubunun dekalsifiye edilmemiş histolojik kesit hazırlama metoduna göre elde edilmiş görüntüsü (20

Büyütme). Toluidin Mavisi. Sarı çizgi: İmplantın kemik ile temasta olmadığı uzunluk kısmı. Kırmızı çizgi: İmplantın kemik ile temas eden uzunluk kısmı



Şekil 2. Losartan grubunun dekalsifiye edilmemiş histolojik kesit hazırlama metoduna göre elde edilmiş görüntüsü (20 Büyütme). Toluidin Mavisi. Sarı çizgi: İmplantın kemik ile temasta olmadığı uzunluk kısmı. Kırmızı çizgi: İmplantın kemik ile temas eden uzunluk kısmı

Tartışma

Kardiyovasküler hastalıklara ek olarak, hipertansiyon kemik metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkilidir (14, 15). Renin-anjiyotensin sistemi birçok durumda inflamasyonu yönlendirme yeteneğine sahiptir. Anjiyotensin II, RANKL üretimini artırma özelliğine sahip, kemik rezorpsiyonunu artıran ve tetikleyen hücre dışı sinyal ile düzenlenmiş kinaz yolunun aktivasyonunu sağlar (1, 16). Bu durum alveol, femur ve tibiya kemiklerinin mineral yoğunluğunu azaltabilir ve osteoporozu hızlandırabilir. Aksine, antihipertansif ilaçlar kemik kırığı iyileşmesini ve kemik greftlerinin konsolidasyonunu artırabilir (1). Renin-anjiyotensin sistemi kemik metabolizmasında vasküler ve hücre düzeyde etki edebilme yeteneğine sahiptir, bu da kemik mineralizasyonunun hipertansiyon tarafından bozulup bozulmadığı sorusunun net cevabını ortaya koymamızı engeller. Hipertansiyon, çekim soketlerinin iyileşmesini ve kemik rejenerasyonunu geciktirir ve anjiyotensin II reseptör bloker olan losartanın prelinik modellerde greft konsolidasyonunu arttırdığı bunun yanı sıra kırık iyileşmesinde mikro dolaşımı iyileştirdiği rapor edilmiştir (1, 4, 5, 8, 17-19). Ayrıca, losartan anjiyotensin II baskılama ile kemik dokusu mineralizasyonunu artırabilir, buna bağlı olarak kalsiyum arzı ve osteoklastogenez inhibisyonu artar. Nishiya ve Sugimoto (20), antihipertansif ilaçların osteoblastların fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmış ve kalsiyum kanal bloker ilaçlarının osteoblast farklılaşmasını, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya

anjiyotensin-reseptör antagonistlerinin osteoblastların fonksiyonlarını etkilemediğini bildirmiştir. Broulik ve ark. (21), enalapril ve losartanın normotansif sıçanlarda kemik metabolizması üzerinde hiçbir etkisi olmadığını ve hipertansiyon tedavisi için önerilen dozlarda sağlıklı hayvanlara losartan verilmesinin kemik yoğunluğunda, kemik mineral içeriğinde veya femur morfometrisinde bir değişikliğe neden olmadığını rapor etmiştir. Losartan, anjiyotensin dönüştürücü enzim/Anjiyotensin 1-7 (renin anjiyotensin sisteminin bir üyesi)/Mas reseptörü yolağı vasıtasıyla ovariektomize sıçanlarda kemiğin yeniden biçimlenme sürecinde anabolik bir kaymaya neden olur. Bu nedenle, losartan kemirgenlerde kemik yenilenmesini ve kemik yeniden modellenmesini destekler (1, 4, 21-24). Ek olarak, losartan, anjiyotensin II'nin in vitro osteojenik farklılaşma belirteçleri üzerindeki baskılayıcı etkilerini azaltma yeteneğine sahiptir (1, 25). Bu hipotezi doğrulayacak şekilde bu çalışmada losartanın normotansif hayvanların osseointegrasyon kemik dinamikleri üzerine pozitif bir etkisini göstermiştir, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Losartan ile tedavi edilen normotansif hayvanlarda sayısal olarak kontrollere kıyasla daha yüksek KİB ve İÇKD seviyeleri bulunmuştur.

Bir çalışmada araştırmacılar (12), losartan'ın hipertansif sıçanlarda 60. günde biyomekanik olarak implant stabilitesini artırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca histomorfometrik ve µCT analizlerinin biyomekanik verilerle örtüştüğünü bildirmişlerdir. Bununla birlikte, losartanın titanyum implantların osseointegrasyon düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemediği bulunmuştur. Bu çalışmanın klinik önemi ile ilgili olarak, losartanın fizyolojik homeostaz durumunda kemik metabolizması üzerindeki anabolik etkisi vurgulanmıştır. Losartan ile tedavi edilen normotansif hayvanlarda daha fazla kemik rejenerasyon kapasitesi ortaya çıkmıştır. Kemik dinamiği karmaşık bir mekanizma içermesine rağmen, bu sonuçlar losartanın iki önemli etkisine atfedilebilir. Birincisi, damar genişletici etkisi plazma kalsiyum arzını ve dolayısıyla kemik mineral birikimini artırabilir. İkincisi, losartan'ın RANKL/osteoprotegerin yolu üzerindeki performansı, daha önce bildirildiği gibi osteoblastik aktiviteyi artırabilir ve osteoklastogenezini azaltabilir. Önceki çalışmalar (4, 10, 12, 16, 26), losartanın normotansif hayvanlarda alveolar kemik dinamiği üzerindeki olumlu etkisini desteklemektedir. Başka bir örnek, losartan ile tedavi edilen wistar sıçanlarda kemik greft konsolidasyonundaki iyileşmedir (4). Diğer klinik öncesi çalışmalarda, losartanın ortodontik diş hareketini ve

periodontal kemik kaybını azaltarak osteoklastogenezini baskıladığı bildirilmiştir (10, 16, 26).

İlginç bir şekilde, osteoporoz gibi hipertansiyon ile ilgili olmayan durumlarda, bu ilaç ovariektomize sıçanların femurlarında kemik mineral yoğunluğunu artırmıştır (8). Ek olarak, önceki diğer bulgular hipertansiyonda anjiyotensin II'de bir artış olduğunu ve bu mekanizmanın kemik üzerindeki katabolik etkisini ortaya koymaktadır (27, 28). Östrojen anjiyotensin II seviyesini düşürme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle, losartanın osteoporotik hayvanların kırık iyileşmesinden osteoprotektif etkisi, losartanın mikrosirkülasyonu artırma kabiliyeti ve kemik kırıklarının konsolidasyonu ile doğrulanmıştır. Bir başka çalışmada, losartanın endotel hücre proliferasyonunu iyileştirme ve hipertansif hastaların arteriyel yapısını düzeltme yeteneği olduğunu bildirilmiştir. Bu nedenle, losartan yoluyla bloke edilen anjiyotensin II, sadece kan basıncını kontrol etmenin ötesinde sonuçlar doğurur. Vasküler aktivite ile ilgili olarak, normotansif hayvanlarda olduğu gibi mikrosirkülasyon ve anjiyogenez, hücresel aktivite ve müteakip mineral miktarındaki artışı tetikleyebilir (12).

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlamaları vardı. İlk olarak, kullanılan yöntem nedeniyle, losartan ve kemik dokusu metabolizması arasındaki ilişkinin altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. İkincisi, in-vivo araştırma, osseointegrasyon sürecinin altında yatan yolları anlamak için hayati olmakla birlikte, bu araştırmanın sonuçları sadece insanlarda karşılık gelen yolları tahmin etmek için kullanılabilir. Üçüncüsü, titanyum implantların sağkalım oranını ve uzun süreli kemik implant bağlantılarının başarısını değerlendiremedik. Dördüncü olarak, tibia ve femur gibi uzun kemikler, çene kemiklerine (çene-maksilla) kıyasla farklı osteojenik potansiyele sahiptir ve bu nedenle ilaç-losartan uygulamasına farklı tepki gösterebilir (13).

Sonuç olarak losartan'ın osseointegrasyon düzeylerini sayısal olarak artırdığını ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir. Losartanın diş implantlarının osseointegrasyon süreci üzerindeki bu olumlu etkisini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Bu çalışmada kullanılan implantlar Implace Diş İmplant Sistemleri, AGS Medikal, İstanbul, Türkiye tarafından üretilmiştir.

Kaynaklar

1. Mulinari-Santos G, de Souza Batista FR, Kirchweger F, et al. Losartan reverses impaired osseointegration in spontaneously hypertensive rats. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29: 1126-1134.
2. Tibazarwa KB, Damasceno AA. Hypertension in developing countries. *Can J Cardiol* 2014; 30: 527-533.
3. Bastos MF, Brilhante FV, Goncalves TE, et al. Hypertension may affect tooth-supporting alveolar bone quality: A study in rats. *J Periodontol* 2010; 81: 1075-1083.
4. Gealh WC, Pereira CC, Luvizuto ER, et al. Healing process of autogenous bone graft in spontaneously hypertensive rats treated with losartan: An immunohistochemical and histomorphometric study. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 2569-2581.
5. Manrique N, Pereira CC, Garcia LM, et al. Alveolar bone healing process in spontaneously hypertensive rats (shr). A radiographic densitometry study. *J Appl Oral Sci* 2012; 20: 222-227.

6. Wu X, Al-Abedalla K, Eimar H, et al. Antihypertensive medications and the survival rate of osseointegrated dental implants: A cohort study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2016; 18: 1171-1182.
7. Zhou Y, Guan X, Chen X, et al. Angiotensin II/angiotensin II receptor blockade affects osteoporosis via the at1/at2-mediated camp-dependent pka pathway. *Cells Tissues Organs* 2017; 204: 25-37.
8. Donmez BO, Unal M, Ozdemir S, et al. Effects of losartan treatment on the physicochemical properties of diabetic rat bone. *J Bone Miner Metab* 2017; 35: 161-170.
9. Yamamoto S, Kido R, Onishi Y, et al. Use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. *PLoS One* 2015; 10: e0122691.
10. Moura AP, Montalvany-Antonucci CC, Taddei SR, et al. Effects of angiotensin II type I receptor blocker losartan on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2016; 149: 358-365.
11. Izu Y, Mizoguchi F, Kawamata A, et al. Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass. *J Biol Chem* 2009; 284: 4857-4864.
12. Mulinari-Santos G, Santos JSD, Palin LP, et al. Losartan improves alveolar bone dynamics in normotensive rats but not in hypertensive rats. *J Appl Oral Sci* 2019; 7: 27: e20180574.
13. Dundar S, Bozoglan A, Bulmus O, et al. Effects of restraint stress and high-fat diet on osseointegration of titanium implants: an experimental study. *Braz Oral Res* 2020; 34: e008.
14. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
15. Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Duneclift S, Eastwood JB. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol* 2000; 13: 169-177.
16. Santos CF, Morandini AC, Dionisio TJ, et al. Functional local renin-angiotensin system in human and rat periodontal tissue. *PLoS One* 2015; 10: e0134601.
17. Soltis EE. Alterations in vascular structure and function after short-term losartan treatment in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 642-646.
18. You D, Cochain C, Loinard C, et al. Hypertension impairs postnatal vasculogenesis: Role of antihypertensive agents. *Hypertension* 2008; 51: 1537-1544.
19. Zhang YF, Qin L, Kwok TC, et al. Effect of angiotensin ii type i receptor blocker losartan on bone deterioration in orchietomized male hypertensive and normotensive rats. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 2661-2665.
20. Nishiya Y, Sugimoto S: Effects of various antihypertensive drugs on the function of osteoblast. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 628.
21. Broulík PD, Tesar V, Zima T, Jirsa M. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: effects of enalapril and AT1 receptor antagonist losartan in female rats. *Physiol Res* 2001; 50: 353-358.
22. Abuhashish HM, Ahmed MM, Sabry D, Khattab MM, Al-Rejaie SS. The ace-2/ang1-7/mas cascade enhances bone structure and metabolism following angiotensin-ii type 1 receptor blockade. *Eur J Pharmacol* 2017; 807: 44-55
23. Manrique N, Pereira CC, Luvizuto ER, et al. Hypertension modifies opg, rank, and rankl expression during the dental socket bone healing process in spontaneously hypertensive rats. *Clin Oral Investig* 2015; 19: 1319-1327.
24. Rajkumar DS, Faitelson AV, Gudyrev OS, et al. Comparative evaluation of enalapril and losartan in pharmacological correction of experimental osteoporosis and fractures of its background. *J Osteoporos* 2013; 2013: 325693.
25. Nakai K, Kawato T, Morita T, et al. Angiotensin II suppresses osteoblastic differentiation and mineralized nodule formation via at1 receptor in ros17/2.8 cells. *Arch Med Sci* 2015; 11: 628-637.
26. Queiroz-Junior CM, Silveira KD, Oliveira CR, Moura AP, Madeira MF, Soriani FM, et al. Protective effects of the angiotensin type 1 receptor antagonist losartan in infection-induced and arthritis-associated alveolar bone loss. *J Periodontal Res* 2015; 50: 814-823.
27. Al-Majed AR, Assiri E, Khalil NY, Abdel-Aziz HA. Losartan: comprehensive profile. *Profiles drug subst excip relat methodol* 2015; 40: 159-194.
28. Liu HW, Iwai M, Takeda-Matsubara Y, et al. Effect of estrogen and AT1 receptor blocker on neointima formation. *Hypertension* 2002; 40: 451-457.