TC.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

MELATONİN DESTEĞİNİN RAT TİBİYALARINA YERLEŞTİRİLEN TİTANYUM İMPLANTLARIN KEMİK İMPLANT KAYNAŞMASINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Oğuzhan UÇAR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından DHF.19.02 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

ELAZIĞ, 2021

ONAY SAYFASI

_____

Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

_____

Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

_____

Danışman

Uzmanlık Tez Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA _____

Doç. Dr. Metin ÇALIŞIR _____

Doç. Dr. Tuba TALO YILDIRIM _____

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR _____

Dr. Öğr. Üyesi Nedim GÜNEŞ _____

ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Oğuzhan UÇAR

İmza

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

Danışman

Periodontoloji Anabilim Dalı

İTHAF

Biricik kedim Liloş'a.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden tamamladığım bugüne kadar her türlü bilgi ve deneyimini benimle paylaşan; her türlü durumda desteğini benden esirgemeyen, öğrencisi olmaktan her zaman onur duyacağım değerli hocam Doç. Dr. Serkan DÜNDAR'a sonsuz teşekkür, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca bana yol gösteren, bilgileriyle beni aydınlatan Dekanımız ve Anabilim Dalı Başkanımız kıymetli hocam Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA'ya, klinik ve akademik alanda her türlü bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, bu süreçte bana destek olan değerli hocalarım Doç.Dr. Tuba TALO YILDIRIM ve Dr. Öğr. Üyesi Alihan BOZOĞLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında fikir ve deneyimlerini benimle paylaşan, yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli arkadaşlarım Dt. Yusuf EZGİ, Dt. Cansu ERHAN ve Dt.Cansu Büşra UZUN, Batur ORAK'a,

Hayatımda bana her zaman yol gösteren, mutlu anlarımı paylaşıp çoğalttığı gibi her sıkıntımı da paylaşıp hafifleten kıymetli dostum Dr. Burak ÇAVUŞ'a,

Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği asistanları, hemşireleri ve diğer çalışanlarına çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık döneminde tanıştığım her zaman yanımda olup bu zorlu süreçte desteğini ve mutluluğunu esirgemeyen sevgili Dt. Şehnaz YILDIZ'a,

Son olarak hayatımda attığım her adımda beni koşulsuz sevgi ve sabırla destekleyen, her anımda yanımda olan değerli aileme sonsuz sevgi ve teşekkürümü sunarım.

Arş. Gör. Oguzhan UÇAR

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI **II**
ETİK BEYAN **III**
İTHAF **IV**
TEŞEKKÜR **V**
İÇİNDEKİLER **VI**
TABLO LİSTESİ **IX**
ŞEKİL LİSTESİ **X**
KISALTMALAR LİSTESİ **XIV**
1. ÖZET **1**
2. ABSTRACT **2**
3. GİRİŞ **3**
3.1. Genel Bilgiler 3
3.1.1. Kemik Dokusu 3
3.1.2. İmplant Diş Hekimliği ve Kemik Doku 6
3.1.3. Kemiğin Mikroskobik Yapısı 8
3.1.3.1. Primer Kemik (woven, nonlameller, immatür kemik) 8
3.1.3.2. Sekonder Kemik (lameller, Matür kemik) 8
3.1.4. Kemik Hücreleri 11
3.1,4.1. Osteoprogenitör veya Prekürsör Hücreler 11
3.1.4.2. Osteoblastlar 12
3.1.4.3. Ostoblastların Prekürsör Hücreleri 14
3.1.4.4. Osteositler 14
3.1.4.5. Kemik Astar Hücreleri (Bone Lining Cells) 15
3.1.4.6. Osteoklastlar 16
3.1.5. Kemik Metabolizması 16
3.1.6. Kemik Zarları 18
3.1.6.1. Periosteum 18
3.1.6.2. Endosteum 19
3.1.7. Osteogenezis (Kemik Gelişimi) Aşamaları 19
3.1.7.1.İntramembranöz Kemikleşme Süreci 19
3.1.7.2. Endokondral kemikleşme Süreci 20
3.1.8. Kemik Modelasyonu ve Remodelasyonu 21
3.1.9. Kemiğin Biyokimyasal Belirteçleri 23

3.1.9.1. Kalsiyum 23
3.1.9.2. Fosfor 23
3.1.9.3. Alkalen Fosfataz 24
3.2. Dental İmplantların Tarihçesi 25
3.2.1. Dental İmplant Tipleri 28
3.2.1.1. Kemik İçi (Endoosseoz) İmplantlar 28
3.2.1.2. Subperiosteal İmplantlar 31
3.2.1.3. Transosteal İmplantlar 31
3.2.1.4. Ekstraoral İmplantlar 32
3.2.2. Dental İmplant Yüzeyleri 33
3.2.2.1. Aşındırma prosedürleri 34
3.2.2.2. Kaplama prosedürleri 34
3.2.2.3. Kumlama (Blasting) 34
3.2.2.4. Asitle Pürüzlendirme (Etching) 35
3.2.2.5. Oksidasyon 36
3.2.2.6. Titanyum Plazma veye Eriyebilen Materyalle Püskürtme 38
3.3. Osseointegrasyon Kavramı 40
3.3.1. Osseointegrasyonun Aşamaları 42
3.3.1.1. Örgü kemik formasyonu 42
3.3.1.2. Kemik kütlesinin yüke adaptasyonu 43
3.3.1.3. Kemik yapısının yüke adaptasyonu (kemik remodelasyonu) 43
3.4. Melatonin 45
3.4.1. Pineal Bez 45
3.4.2. Melatoninin Biyosentezi 47
3.4.3. Melatonin Metabolizması 48
3.4.4. Melatoninin Etki Mekanizması 54
3.4.5. Melatoninin Biyolojik Etkileri 56
3.4.5.1. Melatoninin Kemik Doku Üzerindeki Etkisi 56
3.4.5.2. Melatoninin Antioksidan Etkisi 58
3.4.5.3. Melatonin İmmün Sistem Üzerindeki Etkisi 59
3.4.5.4. Melatonin ve Antienflamatuar Etki 60
3.4.5.5. Melatonin ve Analjezik Etki 61
3.4.5.6. Melatonin ve Onkolojik Etki 61
3.4.5.7. Melatoninin Anjiyogenez Üzerindeki Etkisi 62
3.4.5.8. Melatoninin Vücut Isısını düzenleyici Etkisi 64

3.4.5.9. Melatoninin Endokrin etkisi 64
3.4.5.10. Melatoninin Kardiyak etkisi 65
3.4.5.11. Melatoninin Koruyucu Etkisi 65
3.4.5.12. Melatoninin Yaşlanma üzerine etkisi 66
3.4.5.13. Melatoninin İmmun sisteme etkisi 66
3.4.5.14. Melatoninin Periodontitis Üzerindeki Etkileri 67
3.4.5.15. Melatoninin Osseointegrasyon üzerindeki etkileri 69
4. GEREÇ VE YÖNTEM 71
4.1. Deney Hayvanları ve Deneysel Düzenek 71
4.2. Pinealektomi İşlemi 73
4.3. İmplatların Cerrahi Yöntemle Yerleştirilmesi 75
4.4. Kan Örneklerinin Alınması 78
4.5. Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analizleri 78
4.6. Doku Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması 78
4.7. Dekalsifiye edilmemiş histomorfometrik değerlendirme 78
4.8. Kemik implant kaynaşması (KİK) analizleri 80
4.9. İmplant Çevresi Kemik Dolumu (İÇKD) analizleri 81
4.10. Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesi 82
4.11. İstatistiksel İncelemeler 82
5. BULGULAR 84
6. TARTIŞMA 95
7. SONUÇ VE ÖNERİLER 125
8. KAYNAKLAR 126
9. ÖZGEÇMİŞ 142

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma parametrelerine ilişkin bilgiler 84

Tablo 2. Gruplar arasında kemik biyo markırlarının değerlendirilmesi 84

Tablo 3. Gruplar arasında kemik ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi 86

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Lekholm ve Zarb sınıflaması 6
Şekil 2. Misch'in kemik yoğunluk sınıflaması. 7
Şekil 3. Kemik dokusunun mikroskopik yapısı 9
Şekil 4. Kortikal kemik dokusunun morfolojik yapısı 10
Şekil 5. Spongiyöz kemik dokusunun trabeküler yapısı 11
Şekil 6. İntramembranöz kemikleşme süreci 20
Şekil 7. Endokondral kemikleşme süreci 21
Şekil 8. 1938 yılında yivli dizayna sahip insanda uygulanan ilk implant. 27
Şekil 9. Kemik içi (endoosseoz) implantlar. 29
Şekil 10. Silindirik/Düz ve yivli implantlar. 29
Şekil 11. Paralel duvarlı implant ve konik duvarlı implant 30
Şekil 12. Tek parçalı ve iki parçalı implant 30
Şekil 13. Kemik (bone level) ve doku (tissue level) seviyeli implantlar. 31
Şekil 14. Subperiosteal İmplant. 31
Şekil 15. Transosteal implant 32
Şekil 16. Zigomatik implantlar. 32
Şekil 17. Tarayıcı elektron mikroskoptaki pürüzlendirilmemiş implant yüzeyinin görüntüsü. 33
Şekil 18. Tarayıcı elektron mikroskopunda kumlama yapılmış implant yüzey görüntüsü 35
Şekil 19. Tarayıcı elektron mikroskobunda asitle pürüzlendirme yapılmış implant yüzey görüntüsü. 36
Şekil 20. Farklı renge sahip anodize yüzeyli implant. 37
Şekil 21. Tarayıcı elektron mikroskobunda oksidasyonla pürüzlendirme uygulanmış implant yüzey görüntüsü. 38
Şekil 22. Tarayıcı elektron mikroskobunda hidroksiapatit kaplama yapılmış bir implant görüntüsü 39
Şekil 23. Pineal bez 46
Şekil 24. Melatoninin biyosentezi 47
Şekil 25. Melatoninin sentez basamakları 50

Şekil 26. Kemik dokusu üzerindeki melatoninin etki mekanizması..... 57
Şekil 27. Gruplar arasında ALP ortalamaları..... 85
Şekil 28. Gruplar arasında kalsiyum ortalamaları..... 85
Şekil 29. Gruplar arasında fosfor ortalamaları..... 86
Şekil 30. Gruplar arasında kemik implant kaynaşma yüzdesi ortalamaları..... 87
Şekil 31. Gruplar arasında implant çevresi kemik dolumu yüzdesi ortalamaları 87
Şekil 31. Gruplar arasında çene kemik mineral yoğunluğu ortalamaları..... 88
Şekil 32. Gruplar arasında femur kemik mineral yoğunluğu ortalamaları 88

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Cerrahi alanın tıraş edilmesi ve transvers yönde insizyonla kalvariyumun açılması 74
Resim 2. Epifiz bezinin diseke edilerek eksize edilmesi. 74
Resim 4. 15 numaralı bistüri ve implant taşıma parçası. 75
Resim 5. 15 numaralı bistüri ile sağ tibia kemiğinin sırtında kesi yapılması. 76
Resim 7. Hazırlanan implant yuvası. 77
Resim 8. Hazırlanan implant yuvasına özel taşıma parçasıyla implantın yerleştirilmesi. 77
Resim 9. Periost ve yumuşak dokuların 4-0 ipek süturla kapatılması. 77
Resim 10. KİK ölçümü için bir yiv boşluğundaki kemik çevresinin hesaplanması (optik büyütme). 81
Resim 11. İÇKD ölçümü için kemik alanının hesaplanması (optik büyütme). 82
Resim 12. Kontrol-İmplant grubunun 2x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü. 89
Resim 13. Kontrol-İmplant grubunun 4x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü. 89
Resim 14. Kontrol-İmplant grubunun10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü. 90
Resim 15. İmplant-Melatonin grubunun 2x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü. 90
Resim 16. İmplant-Melatonin grubunun 4x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü. 91
Resim 17. İmplant-Melatonin grubunun 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü. 91
Resim 18. Pinealektomi-İmplant grubunun 2x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü. 92
Resim 19. Pinealektomi-İmplant grubunun 4x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü. 92
Resim 20. Pinealektomi-İmplant grubunun 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü. 93

Resim 21. Pinealektomi-İmplant-Melatonin grubunun 2x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü 93
Resim 22. Pinealektomi-İmplant-Melatonin grubunun 4x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü 94
Resim 23. Pinealektomi-İmplant-Melatonin grubunun 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü 94

KISALTMALAR LİSTESİ

ALP **:** Alkalen fosfataz

BMP **:** Kemik morfogenetik protein

Ca **:** Kalsiyum

cAMP **:** Siklik adenozin monofosfat

cGMP **:** Siklik guanozin monofosfat

DEXA **:** Çift enerjili X ışını absorpsiyometrisi

EMP **:** Eriyebilen Materyalle Püskürtmeli Yüzey

FÜDAM **:** Ratlar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden

Gİ **:** Gingival indeks

HA **:** Hidroksiapatit

HIOMT **:** Hidroksiindol-o-metil transferaz enziminin

IFN-γ **:** interferon gama

IGF **:** İnsüline benzer Büyüme Faktörü

IHH **:** Indian Hedgehog

İÇKD : İmplant Çevresi Kemik Dolumu

KİK **:** Kemik implant kaynaşması

KMY **:** Kemik mineral yoğunluğu

LDL **:** Düşük yoğunluklu lipoprotein

MLT **:** Melatonin ,

NK **:** Doğal öldürücü hücrelerin

OPG **:** Osteoprotegerin

P **:** Fosfor

PTH **:** Paratiroid hormonu

RANKL **:** Nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü

RUNX2 **:** Runt ile ilgili transkripsiyon faktörü 2

Th1 **:** T helper 1

1. ÖZET

Melatonin hormonu kemik metabolizması ile yakından ilişkilidir. Yaşlanma ya da başka nedenlerden dolayı melatonin üretimi azalan kişilerde implant tedavisinde yeterli osseointegrasyon elde edilemeyebilir. Epifiz bezinin yetersiz melatonin üretimi, eksojen melatonin desteği ile tedavi edilebilir. Bu çalışmanın amacı ratlarda melatonin hormonu desteğinin kemik implant kaynaşmasına ve kemik metabolizmasına etkisinin incelenmesidir. Bu amaçla denekler rastgele 4 ayrı gruba ayrıldı: Kontrol (n=10), Pinealektomi (n=10), Pinealektomi+melatonin (n=10), Melatonin (n=10). Tüm deneklerin sağ tibiya kemiklerine titanyum implantlar cerrahi yöntemlerle yerleştirildi. Pinealektomi uygulanan gruplarda pineal bez implant yerleştirilmesi sırasında alındı. Melatonin uygulanan gruplara haftada üç defa 10 mg/kg melatonin serum fizyolojik ile oral gavaj yoluyla verildi. Deneklerin tamamı 3 ay sonunda sakrifiye edildi. Deneklerden alınan kan örneklerinden alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor (P) analizleri yapıldı. Örneklerin kemik implant kaynaşması (KİK) ve İmplant Çevresi Kemik Dolumu (İÇKD) dekalsifiye edilmemiş histolojik analiz yöntemine göre analiz edildi. Deneklerin çene ve femur kemik mineral yoğunluğu (KMY) çift enerjili X ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile değerlendirildi.

Gruplar arasında ALP, Ca, P, KİK, İÇKD ve çene-femur KMY ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Çalışmamızın sınırlı sonuçlarından yola çıkarak pinealektominin osseointegrasyon için önemli bir dezavantaj olmadığını, pinealektomi ile birlikte melatonin desteğinin osseointegrasyonu etkilemediğini ifade edebiliriz.

Anahtar kelimeler: Melatonin hormonu, pineal bez, osseointegrasyon, kemik implant kaynaşması, implant.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF MELATONIN SUPPORT ON BONE IMPLANT FUSING OF TITANIUM IMPLANTS PLACED IN RAT TIBIAS

Melatonin hormone is closely related to bone metabolism. In people whose melatonin production decreases due to aging or other reasons, adequate osseointegration may not be achieved in implant treatment. Insufficient melatonin production of the pineal gland can be treated with exogenous melatonin supplementation. The aim of this study was to examine the effect of melatonin hormone supplementation on bone implant connection and bone metabolism in rats. For this purpose, the subjects were randomly divided into 4 different groups: Control (n=10), Pinealectomy (n=10), Pinealectomy+melatonin (n=10), Melatonin (n=10). Titanium implants were surgically placed on the right tibia bones of all subjects. In the pinealectomy groups, the pineal gland was removed during implant placement. Melatonin administered groups were given 10 mg/kg melatonin three times a week with physiological saline orally by gavage. All of the subjects were sacrificed after 3 months. Alkaline phosphatase (ALP), calcium (Ca), phosphorus (P) analyzes were performed from the blood samples taken from the subjects. Bone-implant connection and periimplant bone filling of the samples were analyzed according to the undecalcified histological analysis method. The jaw and femur bone mineral density (BMD) of the subjects were evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). There was no statistically significant difference between the groups in terms of ALP, Ca, P, bone-implant connection, periimplant bone filling and BMD averages ($p>0.05$). Based on the limited results of our study, we can state that pinealectomy is not a significant disadvantage for osseointegration, and melatonin supplementation with pinealectomy does not affect osseointegration.

Key Words: Melatonine hormone, pineal gland, osseointegration, bone implant connection, implant

3. GİRİŞ

Günümüzde diş implantları eksik dişlerin tedavisinde bilimsel olarak kabul görmüş ve yaygın bir tedavi yöntemi halini almıştır. İmplant tedavisi çiğneme etkinliğini, fiziksel sağlığı ve estetiği üst seviyede iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Diş implantlarının başarısı, 1965 yılında Brånemark tarafından rapor edilen başarılı bir 'osseointegrasyon' kavramına bağlıdır (1).

Osseointegrasyon canlı kemik dokusu ile yük taşıyan implantın yüzeyi arasındaki; arada herhangi bir bağ dokusu oluşumu olmadan, doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak tanımlanmıştır. Osseointegrasyon terimi başlangıçta titanyum alaşımlı implantlar için tanımlanmış olsa da bu kavram şu anda kemikle kaynaşma kabiliyetine sahip tüm biyomalzemeler için kullanılmaktadır (2). Kemik metabolizması osseointegrasyon sürecini doğrudan etkileyerek implant tedavisinde başarının ana kriteridir. Doğrudan kemik metabolizmasını etkileyen durumlar osseointegrasyon ile yakından ilişkilidir. Pineal bezden üretilen melatonin hormonu vücudun sirkadiyen ritminin yanında kemik dokusunun sağlığı ile de doğrudan bağlantılıdır. Melatoninin, kemiğin yeniden şekillenmesi ve diş implantlarının osseointegrasyonunun da dahil olduğu birçok olayda önemli role sahip olduğu düşünülmektedir (3).

3.1. Genel Bilgiler

3.1.1. Kemik Dokusu

Kemik dokusu birçok önemli işlevi bir arada yapan özelleşmiş bir bağ doku türevidir. Kalsiyum ve fosfor gibi mineralleri depolamanın yanında yumuşak dokuları koruyup destekler(4). Vücumuzdaki en sert yapıların başında kemik dokusu gelmektedir. Gerçek anlamda destekleme işlevini tam olarak yerine getirmektedir.

Hücreler, bu hücreleri bir arada tutan matriks ve hücreler ile ara maddeye desteklik sağlayan fibrillerden meydana gelmiştir. Yapı bileşenleri bakımından organik matriksi majör olarak kollejen fibriller oluştururken, inorganik kısmını majör olarak mineral tuzları oluşturur. Bu tuzların ana bileşinleri %5 kalsiyum, %10 kalsiyum karbonat, %85 kalsiyum fosfattan oluşur. Ayrıca eser miktarda da florit ve magnezyum florit bulunmaktadır(5). Kemikteki kalsiyum fosfat sentezin ilk başlarında biçimsiz olarak depolanır. Sonrasında hidroksiapatit kristallerinin yapısında şekillenir. Sentezin son evresinde kristaller çubuk şekilli ya da ince plakalar halinde depolanır(6, 7).

Vücudun diğer dokularından ayıran temel farklılık hücre dışı elemanlarının koruyucu ve desteklekleyici görevini yerine getirebilmesi için gelişim safhasında kalsifiye olmasıdır. Organizmaya gelen kuvvetleri absorbe edilmesini sağlarken yükleri taşır ve gerçek anlamda biçimini oluştur. Bu şekilde de iç organları dışarıdan gelebilecek fiziki etkilere karşı korur. Bunların yanında tendon ve kasların tutunma bölgesinde olup organizmanın hareket etme kabiliyetini sağlar. İskelet yapısal olarak kemik dokusundan oluşur. Kemiğin dış katmanında bulunan hidroksiapatit (HA) ile proteinler yüzeye sertlik ve sağlamlık vermektedir. Kemiğin içerisinde gözenekli ve yumuşak yapısıyla kemik iliği bulunmaktadır. Kan hücrelerinin ana üretim merkezi burasıdır. Kemik içerisinden damarlar ve damarları çevreleyen sinir hücreleri bulunmaktadır. Kemik iliği dokunun ortasındaki boşlukta yer almaktadır. İlik; alyuvar, akyuvar su ve yağdan oluşur.

Periost kemik dokusunu örten yapıdır. Bu yapının dış katmanını fibröz bağ doku iç katmanını ise osteoprogenitör hücrelerin oluşturduğu hücresel tabaka oluşturur. Periost eklem yapılarının iç tarafındaki sinoviyal yüzünde bulunmaz.

Kemik dokusunda herhangi bir nedenle meydana gelen patolojik defektlerin onarımının yapılabilmesi için dokunun iyileşme paterni ve özelliklerinin iyi bir şekilde kavranması gerekir. Temel olarak organik ve inorganik yapıdan oluşur. Organik kısım %33'lük bileşeni meydana getirirken geriye kalan %67'lik bileşen ise fosfat, kalsiyum, sodyum, potasyum, magnezyum ve karbonatın bir araya gelmesiyle inorganik yapıyı oluşturur. Kütlesel olarak % 20'lik kısmı sıvıdır. Kalsiyum fosfat (CaPO4), kemik dokusunda hidrosiapatit kristallerinin Ca10 (PO4)6 (OH)2 yapısında bulunur.

Osteoblastlar, kemikteki organik matriksin oluşum aşamasında osteoid olarak adlandırılan henüz mineralize olmamış organik yapıyı sentezler. Organik yapının %90'ı tip I kollejen iken geriye kalanı ise glikoproteinler (kemik sialoprotein, osteonektin, osteopontin ve osteokalsin), glikozaminoglikanlar (hiyaluronik asit, kondroitin sülfat ve keratan sülfat), proteoglikanlar, karbonhidratlar, peptitler ve lipitlerden oluşmaktadır. Hücrelerin matrikse adezyonunu ve matriksin kalsifikasyonu nonkollajenöz proteinler tarafından yapılmaktadır. Bunun yanında büyüme faktörlerinin ortama salınımından sorumlu olduğu düşünülmektedir(8, 9).

Organik matrikste tip I kollajenin yanı sıra az da olsa tip V kollajen bulunmaktadır. Bu fibriller hidroksiapatit kristallerinin sentezlenmesi için organik bir çerçeve görevi görür. Kemiğin kırılmaya karşı dayanaklı, esnek ve güçlü bir doku olmasını sağlayan kristal kombinasyonudur (8, 10).

Kemik dokusu, implant için yük taşıyan yapısal bir dayanaktır. İmplantları çevreleyen kemik, örgü şeklinde (woven), demet şeklinde (bundle) ince tabakalı (lameller), veya bileşik (composite) kemikten oluşmaktadır. Bu özellikler fonksiyonel duruma, yaşa ve hastanın sistemik durumuna bağlıdır(11).

Kemik dokusu yoğunluğuna göre trabeküler (spongioz) ve kortikal (kompakt) kemik olarak sınıflandırılmaktadır. Kortikal kemiğin periostunda osteoblastlar, osteoklastlar ve kollajen lifler mevcuttur. Kemiğin apozisyonundan osteoblastlar sorumluyken, kemiğin rezorbsiyonunda osteoklastlar sorumludur. Trabeküler kemik kortikal kemiğin altında bulunur aynı zamanda gözenekli bir yapıya sahiptir. Kortikal kemiğe oranla daha az yoğundur ve yumuşaktır(12, 13).

3.1.2. İmplant Diş Hekimliği ve Kemik Doku

Mevcut kemik kalitesini değerlendirmek için Lekholm ve Zarb'ın sınıflaması ile Misch'in sınıflaması en çok kullanılan sınıflamalardır.

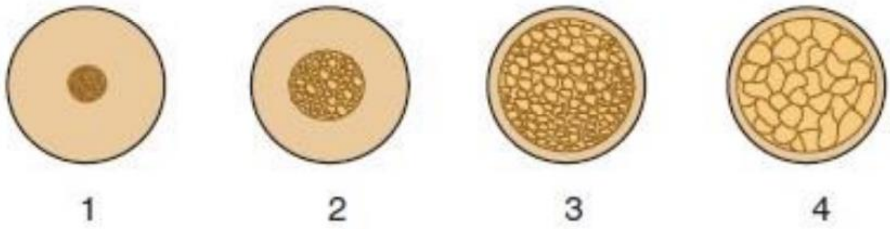
Lekholm ve Zarb'ın sınıflandırmalarına kemik tipleri dört gruba ayrılır(14).

Tip 1: Kortikal homojen kemik

Tip 2: Yoğun trabeküler kemik ile birlikte kalın kortikal kemik

Tip 3: Yoğun trabeküler kemikle birlikte ince kortikal kemik

Tip 4: Yoğunluğu az trabeküler kemikle birlikte ince kortikal kemik



Şekil 1. Lekholm ve Zarb sınıflaması(15).

Misch sınıflaması; kemiği kompakt veya trabeküler yapılarına göre sınıflandırma yapmıştır ve sınıflandırma bu şekildedir(15);

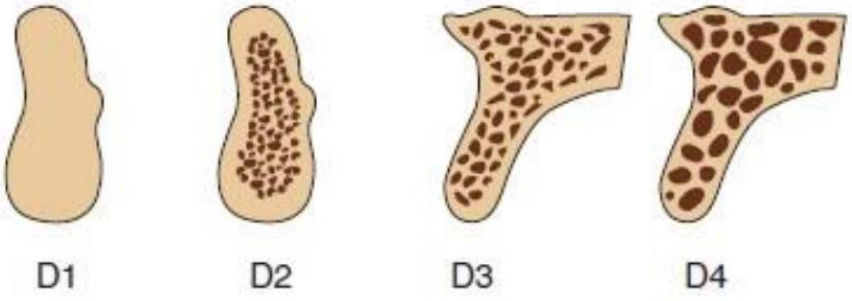
D1: Yoğun kortikal kemik

D2: İç kısmında yoğun trabeküler kemikle birlikte kalın kortikal kemik

D3: İç kısmında ince trabeküler kemikle birlikte ince poröz kortikal kemik

D4: İnce trabeküler kemik

D5: Non-mineralize kemik olmak üzere 5 farklı kemik tipi bulunmaktadır.



Şekil 2. Misch'in kemik yoğunluk sınıflaması(16).

Kemik dokusu, birçok fonksiyona sahip sinerjistik şekilde hareket eden karmaşık bir organdır. Kemik dokusunun içeriği bakımından; dokuların gelen yüklere karşı direnç göstermesine, kraniyal ve torasik anatomik kavitelerdeki hassas hayati organların dış etkenlerden gelen kuvvetlere karşı korunmasına, kan hücrelerini oluşturan kemik iliğini bulundurmasına ve vücudun sistemik olarak homeostazisine katkıda bulunan bir hücre ve mineral deposu işlevi gören yapıdır. Kemik dokusu; yapısındaki kalsiyum, fosfat ve birçok önemli iyonu depolar ve bu önemli iyonları doğru bir şekilde vücut sıvılarındaki sabit konsantrasyonlarını korumakla birlikte kontrollü bir şekilde salınım yapan önemli bir depo görevine sahiptir. Bunlarla birlikte ek olarak kemik dokusu, iskelet kası kasılmaları sırasında meydana gelen kuvvetleri çoğaltan ve bunları bir şekilde vücut hareketlerine dönüştürebilen bir kaldıraç sistemi oluşturur. Bu yapı iskelete mekanik ve metabolik işlevler kazandırır. Kemik doku metabolizmasında biyomekanik, hormonal, hücresel ve biyokimyasal faktörler etkilidir ve bu faktörler kemik dokusunun özelliklerini ve kalitesini belirlemede önemli bir rol oynar (17, 18) .

Kemik dokusu özelleşmiş bir bağ dokusu türevidir, yapısında kalsifiye edilmiş hücreler arası materyalden, kemik matriksinden ve üç farklı tipte hücreden oluşur(19):

• Osteosit hücreleri: Kemik matriksi katmanındaki (lamelleri) boşlukların arasında bulunur.

• Osteoblast hücreleri: Kemik matriksinin organik bileşenlerini sentezler.

• Osteoklast hücreleri: Kemik dokusunun rezorpsiyon ve remodelinginden sorumlu çok çekirdekli dev hücrelerdir.

Vücuttaki kemiklerin hem iç hem de dış yüzeylerinde osteojenik hücrelerin bulunduğu içeren bağ dokusu katmanları barındırır; iç yüzeydeki tabakada endosteum ve dış yüzeydekinde ise periosteum bulunur(19) (20).

3.1.3. Kemiğin Mikroskobik Yapısı

3.1.3.1. Primer Kemik (woven, nonlameller, immatür kemik)

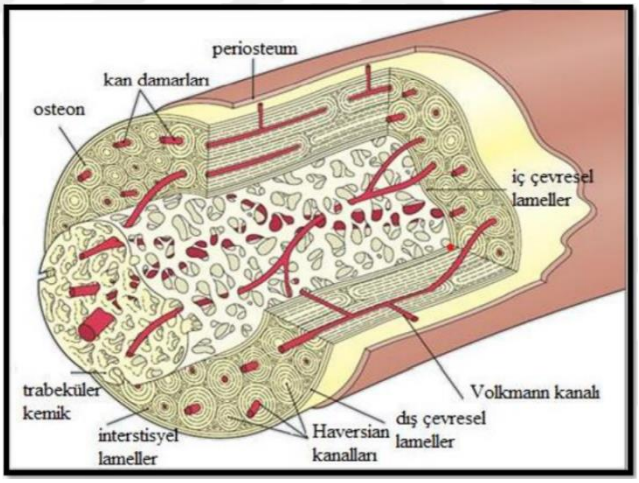
Embriyonik evrelerin gelişim safhasında ve kırık hattı iyileşmesinde öncül olarak üretilen kemik dokusudur. Tip I kollajenin rastgele dizilimi ile karakterizedir. Sekonder kemikten farklı olarak minimum seviyede mineral içerirken yoğun oranda osteosit içermektedir (21).

3.1.3.2. Sekonder Kemik (Lameller, Matür kemik)

Adından bilindiği üzere yapısı lamellidir. Şekil ve dizilim olarak kollajen fibriller kendi içlerinde birbirene paralel olacak şekilde ayrı ayrı lameller bulunur. Ancak komşu lamellerdeki fibrillerle aksları çapraz yapacak şekilde dizilim gösterir. Bununla birlikte aks boyunca sipiraller çizerler. Primer kemiğin tam tersine kollajen fibriller muntazam bir şekilde düzen oluşturur. Bunun doğal sonucu olarak kemik dokusunun sertlik ve dayanıklılığı en üst seviyeye çıkmaktadır(21).

Primer ve sekonder kemikteki kollajen fibriller üzerinde hidroksiapatit kristalleri bulunur. Bu da dokuya yapısal olarak sertlik kazandırır. Primer kemikte birim yüzey alana düşen hücresel sayısı sekondere göre çok daha fazladır.

Sekonder kemikte çoğunlukla osteonlar bulunur. Şekil olarak osteon kemiğin aksı boyunca yerleşmiş silindir biçimindedir. Yapının ortasında havers kanalı yer almaktadır. Kanalın içerisinde sinir ve kan damarları bulunmaktadır. Kanalın etrafında bulunan osteositler sirküler şekilde dizilim gösterirler. Osteositlerin bulunduğu lokalizasyonlara lakuna denir. Lakunaların etrafında bulunan diğer lakuna ve havers kanalı ile bağlantısını kanaliküller aracılığı ile yapar. Havers kanallarının kendi içinde bağlantı yapmasını sağlayan volkman adıyla tanımlanan oblik kanallar bulunur(21, 22).



Şekil 3. Kemik dokusunun mikroskopik yapısı (23)

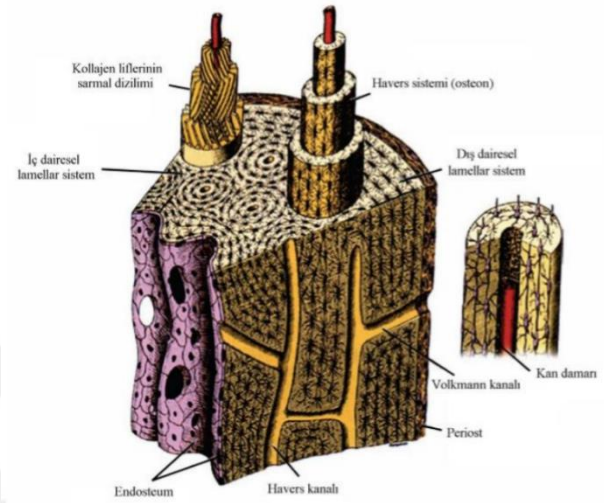
Sekonder kemik işlevsel yapısna göre ikiye ayrılır.

1. Kortikal (Lameller, Kompakt)

2. Spongioz (Kansellöz, Süngerimsi)

Kortikal kemiği oluşturun temel yapı taşı "Harvesian sistem" olarak literatürde adı geçen osteondur. Silindirik şekliyle osteonlar uzun bir aks boyunca

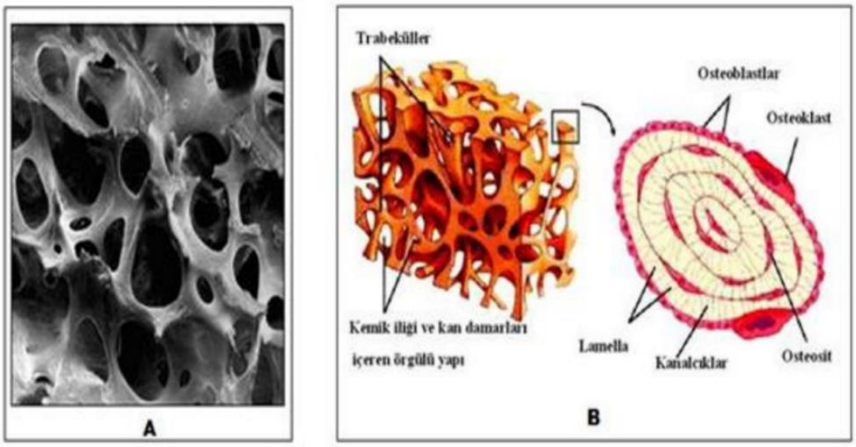
birbirine paralel dizilerek vasküler haversian kanalların etrafını sarar. Volkman kanalları ise horizontal dizilim göstererek komşu osteonlar arasında bağlantı sağlar. Osteonlar ne kadar sıkı ve düzenli dizilim gösterirse kortikal kemiğin mekanik özellikleri o kadar en üst seviyeye çıkar (24).



Şekil 4. Kortikal kemik dokusunun morfolojik yapısı(25)

Spongiyöz kemik yerleşim olarak kısa ve uzun kemiklerde bulunan epifizlerin iç yüzeyinde bulunmaktadır. Ayrıca vücudumuzdaki yassı ve metafiz kemiklerde mevcuttur(24).

Trabeküler yapıların arasında şekilsiz ve rastgele dağılım gösteren boşluklar ve kemik iliği dokusu bulunmaktadır. Beslenmesini stoplazmik uzantılar aracılığı ile kemik iliği dokusu içerisindeki kan damarlarından sağlarlar(26).



Şekil 5. Spongiyöz kemik dokusunun trabeküler yapısı

3.1.4. Kemik Hücreleri

Kemik dokusu kendi içinde, farklı hücresel bileşenler barındırmaktadır. Farklı hücre popülasyon tiplerini yani osteositleri, osteojenik öncü hücreleri, osteoklastları, osteoblastları ve kemik iliğinin hematopoetik elementlerini içerir. Bu hücrelerden üç tanesi, kemik homeostazisinde primer rol oynar.

3.1,4.1. Osteoprogenitör veya Prekürsör Hücreler

Endeosteum ile periostun içe bakan tarafında bulunur. Ayrıca havers ve volkman kanallarının periferindeki bağ dokusunda bulunduğu bildirilmiştir. Periost bir tür özelleşmiş vasküler bağ dokusudur. Endeosteum, periosttan farklı olarak fibröz yapı bulundurmaz. Bundan dolayı osteojenik hücre barındıran tek tabakadır(24).

Mezenkimal hücreler farklılaşarak kemik hücrelerinin oluşumunda prekürsördür. Bu hücreler mitoz bölünme ile sayısını arttırır devamında bir bölümü farklılaşarak osteoblastaları oluşturur(27, 28).

3.1.4.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar kemik oluşumundan görevli birincil hücrelerdir; organik hücre dışı matriksinin sentezinden sorumludur ve matriks bileşenlerinin mineralleşmesini kontrol ederler. Osteoblastlar, tip 1 kolajen, osteonektin ve proteoglikanlar dahil çeşitli glikoproteinleri barındıran kemik matriksinin organik bileşenlerinin sentezinde görevlidir. Kemiğin inorganik bileşenlerinin sentezlenmesi de canlı osteoblastlara bağlıdır. Osteoblastlar hücreleri aktif matriks birikimi gösteren kemik yüzeylerinde, genellikle yan yana, basit bir epiteli anımsatan bir katman halinde bulunur ve iki farklı hücre tipine farklılaşabilir: osteositler ve kemik örtü hücreleri(29). Kemik örtü hücreleri, sentetik aktivite göstermeyen ve kemik dokusu yüzeyini kaplayan uzun hücrelerdir. Osteoblastlar tamamen farklılaşmış hücrelerdir, proliferasyon ve göç kapasitesinden yoksundurlar. Böylece belirli bir lokasyonda kemik oluşumu için, önce Indian Hedgehog (IHH) olarak bilinen bir genin daha sonra runt ile ilgili transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2) geninin ekspresyonu ile osteoprogenitör hücreler ve farklılaşmamış mezenkimal progenitör hücreler bölgeye göç eder ve osteoblastlar olmak üzere çoğalırlar(30).

Belirlenen osteoprogenitör hücreler lokasyon olarak kemik iliğinde, endosteumda ve periostiumun kemik yüzeyini kaplayan alanda bulunur. Bu tür hücreler, sayısal artışlara ve osteoblastlara farklılaşma potansiyeli bulunan bir yapısal kapasiteye sahiptir. Osteoblast hücrelerinin osteoprogenitör hücrelerden gelişip farklılaşması, kemik morfogenetik protein (BMP)'leri, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi osteoindüktif etki veya osteopromotif büyüme faktörlerinin ortaya çıkmasına bağlıdır. Aktif olarak matriks sentez periyodunda, osteoblastlar şekil olarak sütun

veya kübiktir. Yapılarında bazofilik sitoplazmaları vardır. Sentezleme aktiviteleri düşük olduğu dönemlerde şekil olarak düzleşirler ve sitoplazmlarındaki bazofilik seviye azalır. Osteoblast aktivitesini etkileyen bir başka faktör ise paratiroid hormonu (PTH)'dur. Matriks sentez periyodunda, osteoblastların hücresel yapısı aktif olarak protein sentezleme kapasitelerine sahiptir(31, 32).

Osteoblastlar hücreleri polarizedir. Matriksteki bileşenlerinin salgısı, daha eski kemik matriksi ile temas halindeki yüzeyinden olur ve osteoblastların bulunduğu seviye ile daha önceden sentezlenen eski kemik arasında bulunan osteoid adı verilen yeni (ancak henüz kalsifiye olmamış) bir immatür doku tabakası meydana getirirler. Bu kemik apozisyonel büyüme periyodu, yeni sentezlenen matrikse daha sonra kalsiyum tuzlarının birikimesi ile tamamlanmaktadır. Osteokalsin, kollajen olmayan proteinler arasında osteoblastlar tarafından sentezlenen K vitamini bağımlı küçük bir polipeptittir. Farklı glikoproteinlerle birlikte Ca2+ iyonlarını bağlar ve bunları lokal olarak konsantrasyonlarını yükseltir. Osteoblastlar, PO4 – iyonlarını ve alkalen fosfatazın konsantrasyonunda artış sağlayarak ortamda diğer enzimlerce zengin, membrana bağlı vezikülleri açığa çıkarır. Her iki iyonun yüksek konsantrasyonlara ulaşmasıyla matriks vezikülleri kalsifikasyonda ilk görünen aşama olan hidroksiapatit (Ca10 (PO4)6 (OH)2) kristallerinin oluşumu desteklenir. Bu kristaller hızlı büyümesiyle daha fazla mineral birikimesi olur. Sonunda kalsifiye madde, kolajen fibrilleri ve proteoglikanları içinde barındıran bir birleşmiş kütle oluşturur(33).

3.1.4.3. Ostoblastların Prekürsör Hücreleri

Kemiğin yeni matriksini sentezleyecek olan olgun osteoblastlara farklılaşmalarını sağlayan yapılardır. Bunlar Multipotent mezenşimal hücreler, kemik iliği stromal hücreleri, kas hücreleri, kondrositler ve adipositlerdir(34).

Osteoblastlar kemik yapımında iki farklı bölgede bulunur. Buralar daha çok periosteal ve endosteal alanlardır. Periosteumun hemen altında kemik yüzeyinin dış kısmında bulunan periosteal osteoblastlardır. Kemik dokunun iç yüzeyindeki kanalların etrafında ise endosteal osteoblastlar mecvuttur. Osteoblastaların yoğun bir şekilde bazofilik aktivete göstermesinin temel nedeni ribonükleoprotein sentezlemesiyle ilgilidir. Osteoblastlar kemik üretiminin olacağı alanda aktif bir şekilde boşluğun iç yüzeylerinde dairesel yapılar oluşturarak sentez yapar. Osteoblastlar aktif kemik matriksinin sentezlemesinin yanında mineralizasyon görevini üstlenir. Ayrıca protoeglikanlar ve fosfolipid gibi matriksin yapısında bulunan bileşenleri de sentezler(35).

Oluşturduğu kemik matriksini içerisine hapsolan osteoblastlar sonrasında farklılaşarak osteositleri oluştururlar.

3.1.4.4. Osteositler

Kemik doku içerisinde en yoğun oranda bulunan hücreler osteositlerdir. Kanaliküllerin içerisinde bulunan dendtritik uzantıları kullanarak hem birbirleriyle hem de yüzeydeki hücrelerle bağlantı kurarlar. Lakunadan çıkan dentritik uzantıların bazofilik stoplazmaya sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu uzantılar kemik oluşumu sırasında sınırlarınının çok daha ilerisine giderek doku ve lakunalar arasındaki boşluklarda devamlılık oluştururlar. Kanaliküllerdeki sıvı ile boşluklara akarak bölgede miks bir karışım oluştururlar. Bununla birlikte kan dolaşımı ile osteositlerin

bulunduğu lokalizasyonda birbiriyle haberleşmelerini metabolik ve biyokimyasal etmenler aracılığıyla yaparlar. İleri dönemlerde kemiğin olgunlaşmasıyla uzantıların neredeyse tamamı yok olurken kanaliküllerdeki haberleşme devam etmektedir. Haberleşme mekanizmasının devam etmesi sayesinde osteositler kendisini çevreleyen dokuların kalsifiye olmasına rağmen hayatta kamayı başarırlar(35).

Osteositler kemiğe dışarıdan gelen kuvvetler karşısında siklik adenozin monofosfat (cAMP), İnsüline benzer Büyüme Faktörü (IGF) ve osteokalsin salgılarlar. Salgılan faktörleri takiben ortamda preosteoblast sayısı artar ve yenik apozisyonu ile remodelasyon başlar. Aktif kemik matriksinin sentezi ve devamlılığı için preosteoblastlar hayati öneme sahiptir(36)

3.1.4.5. Kemik Astar Hücreleri (Bone Lining Cells)

Kemik dokusunda herhangi rezorpsiyon ya da apoziyon meydana gelmediğinde, kemik yüzeylerini düz biçimde kaplayan osteoblastlardır. Kemik boyunca uzanan stoplazmaları, ince düz hücre çekirdiği bulunduran az sayıda golgi aygıtı ve endoplazmik retkuluma sahip hücrelerdir(37).

Kemiğin fizyolojik ativitesine göre astar hücrelerinin salgılama hızları değişmektedir. Bu hücreler boyutalarını arttırıp şekil değiştirmenin yanında salgılama düzeylerinini de ayarlayabilmektedir(38).

Bu hücrelerin halen işlevlerinin tam olarak ne olduğu bilinmemektedir. Ancak osteoklastlar ile kemik matriksinin etkişimini önleyerek rezorpsiyonun önüne geçtiği bildirilmiştir. Ek olarak osteoklastların farklılaşma evresinde ve nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG) sentezine katılırlar(39).

3.1.4.6. Osteoklastlar

Kemiğin rezorpsiyonundan asıl sorumlu hücrelerdir. Aktivitesi paratiroid hormonun kontrolündedir(36).

Histolojik olarak incelendiğinde çok büyük çekirdeğe sahip dev hücreleri barındıran monositlerdir. Kemik yüzeylerinde mineralleşmiş çukurcuklar bulunur. Bu çukurcukların literatürdeki adı Howship lakünalarıdır(40).

Hücre zarındaki özelleşmiş yapılar sayesinde rezorpsiyon olacak alana yakın konumlanırlar. Bu bölge fırçamsı alan adıyla nitelendirilmiştir. Bölge morfolojik olarak incelendiğinde girinti ve çıkıntı içerdiği görülmüştür. Bununla birlikte temas edeceği hücre zarı ya da kemiğe sıkı kontakta bulunur. Fırçamsı alana gelen proteolitik enzimler kemik rezorpsiyonunu organik matriksi çözmesiyle başlatırlar. Osteoklastlar, rezorbe edeceği matriksin küçük kristal ve partiküllerine absorpsiyon uygulayarak etkinlik gösterir. Sonrasında oluşan atık ürünleri kan dolaşımına salar. Erişkinlerde herhangi bir zaman aralığında osteoklast düzeyine bakıldığında her zaman %1 düzeyinde aktif olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Tipik olarak yoğun küçük kütleler şeklinde bulunurlar. Bu kütlesel yapı 3 haftada birkaç milimetre uzunluğa ve 0,2-1 mm çapına ulaşan boyutlarda rezorpsiyon yapabilecek potansiyele sahiptir. Rezorpsiyon süreci tamamlandıktan sonra dejenere olan osteoklastlar ortamdan kaybolurlar. Bu süreçte osteoklastlar tarafından oluşturulan tünellere osteoblastlar gelerek yeni kemik oluşundaki yeniden şekillenme döngüsünü başlatırlar(41).

3.1.5. Kemik Metabolizması

Vücudun primer kalsiyum deposu kemik dokudur. Bu özellikleriyle serum kalsiyum seviyesini regüle ederken vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılar(42).

Kalsiyum hayat boyu çok önemli fonksiyonlarda görev alır. Böbrek ve akciğerle birlikte asit-baz dengesini belirli ölçülerde dengesini sağlamakta görev alır. Bunun yanında kalp fonksiyonları, kas dokusu ve sinirlerdeki elektiriksel yük iletimine yardımcı olur(43).

Kemik dokusu vücudun metabolik düzeyinden direkt olarak etkilenir. Yetersiz miktarda alınan kalsiyum vücutta matabolik hastalıklara neden olmakla birlikte kemiğin biyokimyasal ve fiziksel bütünlüğünü bozabilir. Kadınlarda menapoz sonrası sistemdeki östrojen hormonun cevabı azalır. Bunun sonucu olarak kütlesel kemik kaybı gerçekleşir ve kemik yapılarının içerisindeki trabeküller arası bağlatılarda kopmalar başlar. Trabeküller arasındaki bağlantı çok önemlidir çünkü kemiğin biyokimyasal açıdan dayanaklı olmasını sağlar. Bu bağlantılardaki kopmalar kemiğin direncini düşürerek daha kırılgan yapıya bürünmesine neden olur. Bu durum kemik greftlemede ve diş implantolojisinde önem teşkil etmektedir. Östrojen hormonun seviyelerindeki azalma implant kaybı riskini azımsanmayacak derece arttırmaktadır (43).

Hormonal ve metabolik etkileşimler kemik yapı bütünlüğünün korunmasında ciddi bir rol oynar. Kemik morfogenetik protein aracılığı (BMP) ile olan etkileşim kemik dokusunda oluşan rezorpsiyon ve apozisyon döngüsünü tekrardan başlatır. Kemik yapımı sırasında osteoblastlar kemik morfogenetik proteinini mineral matriks içerisine salgılarlar. Osteoklastik rezorpsiyon sürecinde bu protein serbestlenene kadar kemik matriksi içerisinde herhangi bir şekilde etkileşime girmeden stabil kalabilir. Protein serbestlendiğinde ise ortamda bulunan farklılaşmamış mezenşimal hücrelerle bağlantı kurarak tutunur. Yüksek enerjili fosfat bağları yardımı ile aktivite olarak tutunduğu alandan membran sinyal proteini sentezlenir. Bu da gen dizisinde

değişiklikler yaparak osteoblast farklılaşması ve yeni kemik sentezlenmesini stimüle eder (44) .

Metabolik hastalık ya da yaşlanmaya bağlı olarak kemik döngüsünde dramatik düşüşler olabilir. Bu da kemik döngü süresinde uzamalara neden olmaktadır. Döngü süresinin uzamasının kemik dokusuna olası etkileri fiziksel olarak dayanaksız hale getirmesinin yanında yanlış ya da hatalı kemik iyileşmesiyle sonuçlanabilir. Sonuç olarak kötü iyileşme diş implantlarında kayıp ve başarısız osseointegrasyonlara neden olur. Bundan dolayı klinisyenler kemik metabolizmasını durumunu tedaviyi planlamadan önce değerlendirmelidir. Çünkü olası negatif etkilerin sonucu implantasyon sırasında ya da sonrasındaki sürece kadar görünmeyebilir. Bundan dolayı olası risk faktörlerini göz önünde bulundurmalıdır(43).

3.1.6. Kemik Zarları

3.1.6.1. Periosteum

Tip I kollejenden oluşan dış tabakası içerisinde kan damarları ve düzensiz kalsifiye olmamış sıkı bağ dokusu içeren fibroblastlardan meydana gelir. 2 katmanlı bir tabakadan oluşur. Sharpey lifleri dış tabakadan periosta doğru uzanan kollajen lifleridir ve kemik ile periost arasında bağlantı kurmayı sağlar. Osteoprogenitör hücreler ise çoğunlukla iç tabakada bulunur ki bunlar literatürce mezenkimal kök hücre olarak adlandırılmıştır. Damarsal anlamda zengin olan periost foramen nutrisyum yoluyla kemik dokusunu besler(21, 45).

3.1.6.2. Endosteum

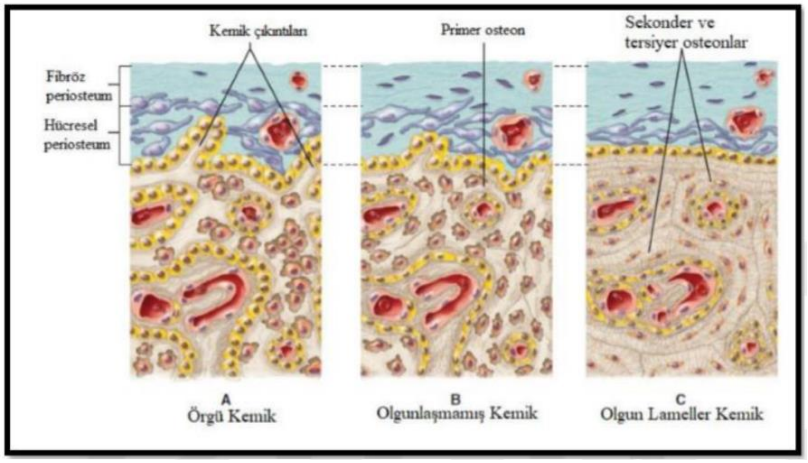
Kemiğin iç yüzeyindeki boşlukları örten kemik zarıdır. Bu tabakada çoğunlukla osteoprogenitör hücreler bulunurken bağ doku miktarı çok azdır. Retiküler bağ dokusu kemik iliğinin devamıdır.

3.1.7. Osteogenezis (Kemik Gelişimi) Aşamaları

3.1.7.1.İntramembranöz Kemikleşme Süreci

Maksilla, mandibula, temporal ve oksipital kemiklerin bazı kısımları, pariyetal ve frontal kemiklerin tamamı intramembranöz kemikleşme gösterirler. Bununla birlikte uzun kemiklerin enine büyümesinde, kısa kemiklerin gelişiminde, kemik defektlerinin onarımında ve kırık hattı iyileşme sürecinde periosteal iyileşme de gözlenir (46, 47).

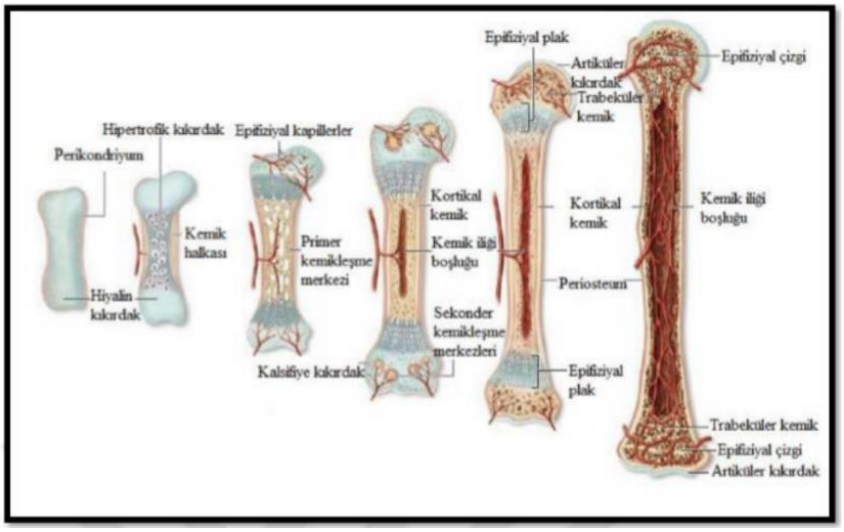
Bu iyileşme türünde kıkırdak form oluşumu gözlenmez. Kemikleşmenin başlayacağı alanda ilk olarak mezenkimal hücrelerde artış gözlenir ve lokalizasyonun kanlanmasında artış gözlenir. Mezenşim hücrelerinin potansiyel olarak bölünme kapasitesi çok yüksektir. Bu hücreler ilk başta osteoprogenitör hücrelere farklılaşır daha sonrasında osteoblastlara dönüşür. En sonunda ise mineralize bir yapı oluşturacak olan organik matriksi sentezler. Osteoidler, osteoblastların kontrolüne bağlı olarak içerisinde kalsiyum tuzları biriktirir. Sonrasında osteoblastlar çevrelediği osteidlerin hemem yakınında osteositlere farklılaşır. Böylece osteoidler mineralize olarak matür kemik matriksini oluşturur(48).



Şekil 6. İntramembranöz kemikleşme süreci (49)

3.1.7.2. Endokondral kemikleşme Süreci

Bu kemikleşme sürecinde ilk başta kıkırdak alt yapı oluşur. Kemikleşme alanında öncelikle mezenkimal hücre birikimi olur ve hücre grubu farklılaşarak kondrositlere dönüşürek bir tür kıkırdak matriksi sentezlerler. Kemik oluşacak alanda kıkırdak matriksinde lokalize kalsifikasyonlar olur ve vasküler invazyon ile bölgeye gelen hücreler öncelikle kıkırdak alt yapının orta kısmında rezorpsiyona başlar ve kemik medullasını oluştururlar. Bölgedeki osteoprogenitör hücreler farklılaşarak osteoblastlara dönüşerek mineralize yapıdaki kıkırdak alt yapı üzerinden kemik matriksini oluşturur. Daha sonrasında bölgeye gelen osteoklastlar ilk olarak kalsifiye kıkırdağı rezorbe ederler. Böylece olgunlaşmamış kemikteki rezorpsiyon döngüsünü başlatırlar. Bütün bu olayların sonucunda immatür kemik ve kalsifiye kıkırdak rezorbe olarak yerini osteoblastlar tarafından üretilen matür kemiğe bırakırlar(50).



Şekil 7. Endokondral kemikleşme süreci(21)

3.1.8. Kemik Modelasyonu (Şekillenmesi) ve Remodelasyonu (Yeniden Şekillenmesi)

Modelling kemik dokusunun şekillenmesidir. Modelling aşamalarında osteoblastlar ve ostoklastların birbirlerinden tamamen bağımsız aktivitelerini içerir. Modelasyon kemik dokusunu hem şeklini hem boyutunu değiştirebilir(51).

Remodeling ise kemik dokusunun şeklinin değişmeden yapısında meydana gelen yapım ve yıkım olaylarının bütününe denir. Remodelling sürecinde osteoblast ve osteoklastlar birbirleriyle ardışık ve bağlantılı haraket yaparlar. Sonuç olarak bu süreçte eski kemik dokusu yıkama uğrayarak yerini yeni kemik dokusuna bırakır. Bu süreçte kemiğin şekli ve dansitesinde değişiklik gözlenmez. Büyüme periyodunun sonuna gelindiğinde kemik modelasyon bariz bir şekilde yavaşlar iken remodelasyon süreci hayat boyu sürer (51, 52).

Osteoblastlar tarafından sürekli kemik birikimi olurken vücutta bir yandan akif lokalizasyonlarda osteoklastalar tarafından yıkım yapılır. Yetişkinlerde herhangi bir zaman diliminde kemik dokusunun tamamının dahil olduğu yüzeylerin neredeyse

%4'lük bölümünde osteblastlar tarafından durmaksızın az da olsa kemik yapımı devam etmektedir (53).

Kemik modelasyonu ve remodelasyonu kemik iyileşme sürecinde birbirinden tamamen farklı kavramlardır. Remodelasyon süreci çoğunlukla apozisyon ve rezorbsiyon kavramları üzerinde tanımlanmaktadır. Kemik dokusunda modelasyon süreci kemiklerin uzadıktan sonra şekillendirmesi olarak tasvir edilmektedir. Bu süreçte osteblastlar ve osteoklastlar birbirinden tamamen bağımsızdır. Bu sayede kemiğin belirli bölümünde kemik yapımı olurken başka bir bölümünde ise yıkım olabilmektedir. Kemik modelasyonu dokunun hem boyutlarını hem de şeklini değiştirebilir (36).

Modelasyon süreci bunların yanında kemiğe gelen kuvvetlere ve yara iyileşmesi sırasında meydana gelen cevaplara karşı da gerçekleşir. Modelasyonda, herhangi bir rezorpsiyon olması şart değildir. Osteoklastların ya da osteoblastların aktivasyonu aynı kemik dokusunun farklı yüzeylerinde gerçekleşebilir. Remodelasyon süreci ise osteoblast ve osteklastların birbirini takip eden aktiveteleri sonucunda oluşur. Bu döngü çoğunlukla kemik dokusunda boyut ya da şekil değişikliğine neden olmaz. Süreçte kemik dokusunun belirli bölümünde rezorpsiyon gerçekleşirken yine aynı alanda yeni kemik dokusu yapılır(36).

Kemik modelasyonundan farklı olarak remodelasyon hayat boyu devam eder. Kemiğin yeniden şekillenmesi hücrelerin aktivasyonu aşamalı olduğu için hücrelerin aktif olduğu lokasyonda yapılır. Remodelasyon sürecindeki ilgili hücrelerin gen dizisini aktive etmek için çevre dokularda sentezlenen parakrin ya da otokrin etkilerle kontrol edilen otoregülatör bir mekanizma görevlidir (54).

3.1.9. Kemiğin Biyokimyasal Belirteçleri

3.1.9.1. Kalsiyum

Organizmanın diyetle dışarıdan aldığı kalsiyumun %30-40'ı emilmektedir. D vitamini bu emilimi etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. D Vitamininin artışına bağlı olarak kalsiyum emilimi yükselirken Vitamin D yokluğunda ve yetersizliğinde emilimde ciddi düşüşler görülür. Kalsiyumun emiliminde rol olan başka bir faktör ise fosfordur. Besinlerle dışarıdan alınan kalsiyum, fosfor'un emilim düzeyini arttırabilmektedir. Kalsiyum, organizmadaki birçok önemli fonksiyonda görev alan bir mineraldir. Sinir ve kas hücrelerinin uyarımı, hücre içi uyarım ve kanın pıhtılaşmasında düzenleyicidir. Süt ve süt ürünlerindeki kalsiyum oranları çok yüksek besin grubudur. Yaşa göre kalsiyum ihtiyaç düzeyleri farklılık gösterebilmektedir. Günlük alınması gereken miktar 65 yaş üstü kişilerde 1200 mg düzeyindedir(55).

Kalsiyum organizmanın yapısında en fazla yüzdeye sahip elementlerden birisi olmakla birlikte kemik dokuda yoğun miktarda bulunmaktadır. Sağlıklı bireylerde normal plazma konstrasyonu 10 mg/dl'dir. 1,25 (OH) 2 D vitamini, dışarıdan alınan kalsiyum emilim düzeyini arttırır. Kalsiyum emiliminin düzenlenmesinde, kalsiyum kanalları ve kalsiyum bağlayıcı protein görev almaktadır(56).

Kalsiyum düzeyi düştüğünde 1,25 (OH) 2 D okteoklastik aktivasyonu sağlayarak kalsiyum düzeylerini yükseltir(57).

Kalsiyum emilimi esas olarak, bağırsaklardaki duodenumda sağlanır. Kalsiyum emilimi, D vitamini yetersizliğinde %10-30 bandına kadar düşerken; D vitamini normal seviyelerine geldiğinde bu değer %30-80 bandına kadar çıkar(58).

3.1.9.2. Fosfor

Fosfor, vücutta önemli fonksiyonlara sahip organik ve inorganik bileşiklerin içerisinde bulunan düzenleyici görevleri olan mineraldir. Vücuttaki total fosfor düzeyi 500-800 g (16,1-25,8 mol) bandında değişkenlik gösterebilmektedir. Fosfor, organizmada önemli yer tutmasının yanında total ağırlığın %1'ini oluşturur. Vücuttaki fosfor düzeyi kemiklerde %85 bandında, diğer dokularda %14 bandında bulunurken, en az ise ekstraselüler sıvıda %1 seviyelerinde bulunmaktadır. Fosforun emilimi de yine bağırsaklardaki duodenumda gerçekleşir. İnce bağırsaklarda bulunan sodyum bağımlı inorganik fosfat taşıyıcılardan NaPi-IIb; kalsiyum ve 1,25 Vitamin D emilimini düzenleyen faktörlerin arttırdığı tespit edilmiştir(59).

Fosfor emiliminin düzenleyicilerden aktif vitamin D seviyesinin artışına bağlı olarak artmaktadır. Serum fosfor düzeyinin düşmesine bağlı olarak 1,25 (OH) 2 D seviyesini yükseltmektedir(60).

3.1.9.3. Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz, doğada ökaryot ve prokaryot hücrelerde bulunan plazma membranında yerleşik bulunan glikoproteinlerdir. Dimerik enzimlerin büyük bir bölümü alkalen fosfataz tarafından oluşturulmaktadır. Çoğunlukla hücre yüzeyinde stabil ve sınırlı bulunmakta, ortamın yüksek pH değerlerine ulaşması durumunda fosfatları hidrolizasyona uğramaktadır. Alkalen fosfataz organizmada multigen ailesi kontrolünde kodlanır. Dimerik moleküler yapıda olmakla birlikte çinko barındıran metaloenzimler olarak işlev görmektedirler. Enzim aktivasyonu için ortamda Mg^{2+} ve Zn^{2+} iyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır(61).

İlk olarak 1907 yılının başlarında Suzuki ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Sonraki dönemlerde araştırmacıların yoğun bir şekilde ilgisini çekmiştir. İskeletsel yapıların mineralizasyonda etkinliğini gösteren çalışmalar dışında çok az miktarda

bilgi bulunmaktadır. Yapısal olarak dört izoenzimden oluşmaktadır. Bunlar; dokuya özel olmayan alkalen fosfataz, plasental alkalen fosfataz, germ hücresi alkalen fosfatazı ve bağırsak alkalen fosfatazı şeklinde sınıflandırılmaktadır. Dokuya özel olmayan türevi; karaciğer, böbrek ve kemik gibi doku hücrelerinde üretilmektedir. Yapılan çalışmalarda insan ve hayvanların serumu içerisindeki alkalen fosfataz izotopları; kemik dokusu, diş minesi, bağırsak, pankreas, karaciğer, plasenta, tiroid bezinde tespit edilmiştir. Sağlıklı yetişkinlerde kemik alkalen fosfataz enzimi, vücuttaki alkalen fosfataz düzeyinin yarısını oluştururken; çocuklarda serumda ölçülen alkalen fosfataz seviyesi toplam miktarın %77'si olarak tespit edilmiştir(62).

Alkalen fosfataz, özellikle sert doku mineralizasyonu etkili olurken onun dışında, böbrek ve karaciğerdeki bazı fonksiyonların gerçekleştirilmesinde görevlidir. Serumdaki kemik ve karaciğer alkalen fosfataz seviyelerinin ölçülmesi hastalıklarda ön tanı koyulmasında yardımcı olur. Örneğin; serumdaki yüksek miktarda alkalen fosfataz tespit edildiğinde; hasar görmüş karaciğer hücrelerini, safra kanallarının olası bir tıkanıklığı ya da fazla kemik yapımına bağlı olarak, paget ile hiperparatiroidizm gibi doku bozukluklarının göstergesi olabilir(62).

3.2. Dental İmplantların Tarihçesi

İnsanlık tarihi boyunca ağızda olmayan dişler için her zaman bir arayışta olunmuş ve bu eksiklikler diş kökü benzeri maddelerle giderilmeye çalışılmıştır. İmplantoloji diş çekiminden sonra, diş hekimliği tarihinin en eski ikinci aşaması olmuştur. MÖ 5500'lü yıllarda Antik Mısırlılar ve MÖ 2500'lü yıllarda Sümerliler diş ağrısını farklı şekillerde tanımlama yapmaya çalışılmışlardır(63).

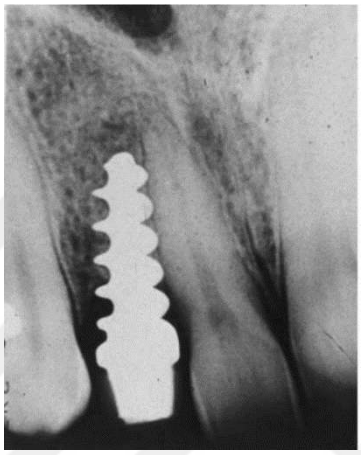
Diş implantlarının ilk olarak MÖ 4000 yıllarında Çin'deki insanlar tarafından bambu çubuklarını şekillendirerek çivi biçimindeki diş köküne benzeyen nesneyi kemik içerisine uygulamalarıyla başladığı düşünülmektedir(16).

Tarih boyunca farklı milletler kendilerince metodlar geliştirmiştir. İbranilerde altın ve gümüş oymalarla yapılırken, Fenikeliler çok farklı bir yöntem izlemişlerdir ve kölelerden çekilen dişler sahiplerinin eksik olan dişlerini telafi etmek için kullanılmıştır. Antik Maya uygarlığında ise deniz kabuklarına diş formu kazandırılarak kemik içiresine implant uygulanmaya çalışılmıştır(63).

19. Yüzyılda Avrupada implant uygulamaları yapabilmek için farklı materyal ve elementleri bir araya getirerek denemeler başlamış. Maggiolo 1809 yılında diş köküne benzeyen altın implant yapılmıştır. Bilim insanları 1900'lerin başlarına gelindiğinde Lambotte altın, gümüş, bakır, alüminyum, pirinç, magnezyum, altın ya da nikel ile kaplanmış çeliği kullanarak implant materyali olarak üretmiştir. Fakat elektrolitik etki sonucu bu birleşik implant materyallerinde korozyon oluştuğunu gözlemlemiştir(16).

1913 yılında Greenfield ise hem element hem de şekilde farklı bir yol izlemiş ve iridyo-platinyum kullanarak kök şekline benzeyen silindirik bir implant tasarlamıştır. Bu implant sağlıklı bir kemik dokusu içerisine bir boşluk hazırlanarak kemik dokusu ile tam bir temas halinde sıkıştırılarak yerleştirilmiştir. Yerleştirilen implant için yapılan protez diş tarihteki ilk iki parçalı implant olarak kabul edilmektedir. Çünkü implanttan bağımsız olarak hazırlanmıştır(16, 64). Greenfield'dan sonra farklı bilim insanları denemelerde bulunmuştur bunlardan birisi olan Alvin ve Moses Strock da krom-kobalt-molibden alaşımını kullanarak ürettiği vitalyum ile çalışmaya başlamıştır.

İnsan dokusuna en yakın materyalı bulmaya çalışarak eksik dişleri tedavi etmek için insan ve köpeklerde uygulamalar yapmıştır. Yivli bir tasarıma sahip olan implant taze çekim boşluğuna yerleştirilmiş ve iyileşme aşamasında etrafında otojen kemik oluştuğu izlenmiştir. Böyle bir tasarıma sahip ilk implant 1938 yılında insan üzerinde denemelere başlanmıştır ve 1955 yılına kadar takip edilirken hasta ölene kadar bu implantla yapılan restorasyonu kullanmaya devam etmiştir(63, 64).



Şekil 8. 1938 yılında yivli dizayna sahip insanda uygulanan ilk implant(65).

1960'lı yıllara kadar farklı tipteki implantlar kemik üzerine (subperiosteal) ya da kemik içine yerleştirilen levha (bıçak) şeklinde uygulanmaya başlanmıştır. Fakat günümüze geldiğimizde kabul edilen modern implant uygulamarı İsveçli ortopedi cerrahı Branemark'ın yapmış olduğu çalışmalarına dayanmaktadır. Branemark kemik içerisine oluşturduğu boşluğa yerleştirdiği titanyum implant üzerinde kan akımının nasıl oluştuğu gözlemlemek için çalışamalar yapmıştır ve daha sonra yerleştirmiş olduğu titanyumun zamanla kemik ile sıkı bir kontak halinde olduğunu, kemikten çıkarılmak istediğinde bunun olmadığını gözlemlemiştir. Bu fenomeni tanımlamaya gelince de daha sonraları osseointegrasyon olarak adlandırmış olup günümüzde de hala bu terim ile implantolojide kabul edilmektedir(2, 63, 66).

Nano yapılı implantlar modern diş hekimliğinde kullanımının yanında çeşitli tıbbi alanlarda da uygulamalara sahiptir. Nano yüzeyin işlevselliği, geliştirilmiş biyomateryal yeterliliği, yenilikçi dental implant tasarımları ve nano ölçekli yapışkan yüzeyler gibi avantajları nedeniyle öne çıkmaktadır. Ayrıca biyokimyasal anotlama ve yüzey modifikasyon tekniği gibi yüzey tasarım prosedürleri aracılığıyla tıbbi engellere önemli çözümler sunar. Osteointegrasyonun güçlendirilmesi ve implant yüzeylerine bakteriyel tutunmanın önlenmesi için son birkaç on yılda önemli girişimlerde bulunulmuştur. Araştırmacılar 1964'ten 2021'e kadar, diş implantlarının performansını artırmak için nano yapılı biyomalzemelerin teknolojisinin ilerlemesinde yeni ufuklar açacak çalışmalar yapmıştır(67).

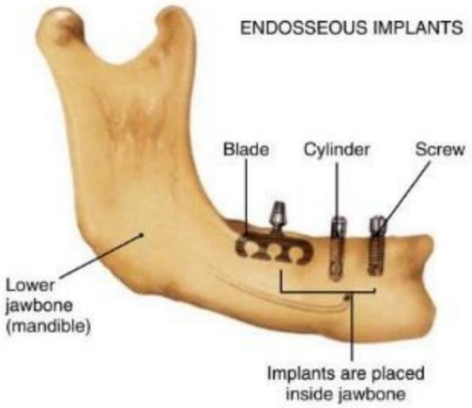
Diş implantları, mevcut çağda dişsizlik tedavisinde en çok tercih edilen tedavi yöntemlerinden birisidir(68, 69).

3.2.1. Dental İmplant Tipleri

Dokulardaki eksiklikleri tamamlamak için yerleştirilen implantların uygulanma şekline göre 4 tipi vardır. Subperiosteal, ekstraoral, transosseoz ve kemik içi (endoosseoz implantlar)(15).

3.2.1.1. Kemik İçi (Endoosseoz) İmplantlar

Üst çene (maxilla) veya alt çene (mandibula) alveol kemiğinin içine implantın gövdesel bir bütün halinde yerleştirilir. Bunların da kök formlu implantlar ve blade implantlar olarak 2 farklı tipi mevcuttur(15).



Şekil 9. Kemik içi (endoosseoz) implantlar(15).

Tasarım olarak kök formuna sahip olan implantlar yivli ya da düz/silindirik şekilde olabilir. Kemik içi implantların günümüzde en çok tercih edilen tipi yivli tasarıma sahip olan modelidir(15).

Şekil 10. Silindirik/Düz ve yivli implantlar(15).

Tasarım olarak implant duvarları birbirine paralel gövdeye sahip, konik formda, apekse gittikçe daralan ya da bunların kombinasyonu biçiminde olabilir(15).

Şekil 11. Paralel duvarlı implant ve konik duvarlı implant(15).

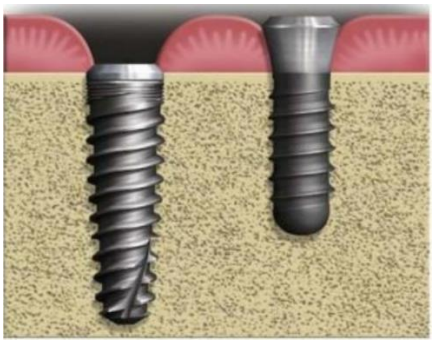
Kemik içi implantlarda üst yapı ve gövdesi tek parçalı olabileceği gibi iki parçadan oluşan gövde ve bu gövdeye bağlanan üst yapı dayanağından oluşabilir. Günümüzdeki implant uygulamalarında en çok tercih edileni iki farklı parçadan oluşan yapılardır. Bunun yanında tek parçadan oluşan tasarım da geçici implant uygulamalarında tercih edilmektedir(15).

Şekil 12. Tek parçalı ve iki parçalı implant(15)

Boyun bölgesinin sonlandığı lokalizasyon sınırına göre kemik içi implantlar 2 çeşittir.

a) Kemik kretinin sınırında sonlanan (bone level) implantlar

b) Diş eti seviyesinin sınırında sonlanan (tissue level) implantlar

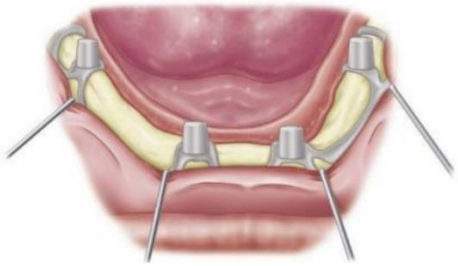


Şekil 13. Kemik (bone level) ve doku (tissue level) seviyeli implantlar(15).

3.2.1.2. Subperiosteal İmplantlar

Subperiosteal implantlar kemik dokusunu bir bütün olarak sararak destek alan çerçeve şeklindeki yapılardan oluşur. Tasarım olarak dişsiz alt çene ya da üst çenede alveol kretin üzerine yerleştirilirken periostun da altında kalır. Daha sonrasında bölgeye yerleştirilen implant üzerine dokularla uyumlu protez yapılır.

Subperiosteal implantların diğer tasarımlardan farklı olarak alveol kemiğine osseointegre olduğu görülmez. Bundan dolayı bu yapıların okluzal yükleri ve kuvvetleri taşıma kapasiteleri sınırlıdır(15).



Şekil 14. Subperiosteal İmplant(63).

3.2.1.3. Transosteal İmplantlar

Transmandibular implant adı ile bilinen bu implantlar ileri derece atrofiye olmuş alt çenede çene kemiğini boydan boya geçecek şekilde dizayn edilmişlerdir. Lokalizasyon olarak mandibula alt sınırına yerleştirilir. Yapı çene kemiğine

yerleştirilen bazisten başlayan metal plaktan oluşur. Plaktan çıkıp mandibula'dan geçerek ağız mukozasına açılan barlardan oluşur(15).

Şekil 15. Transosteal implant(63)

3.2.1.4. Ekstraoral İmplantlar

Üst çenede aşırı derecede rezorpsiyon olduğunda ve bölgeyi rehabilite edecek dental restorasyonlar için destek sağlayacak kemik dokusu olmadığı durumlarda kullanılan implant yapılarıdır.

Pterigoid kemikten ya da zigomatik kemikten desteğini alacak şekilde uygulanabilirler. Bu nedenle pteriogoid ya da zigomatik implantlar olarak adlandırılırlar.

Uygulamada geleneksel kemik içi implantlardan farklı olarak daha uzun cerrahi işlem prodesürlerinin yanında görüş alanın kısıtlı olması ve tekniğin uygulandığı alanda teknik hassasiyet gerektirmesi temel farklılıklar olarak görünmektedir(15).

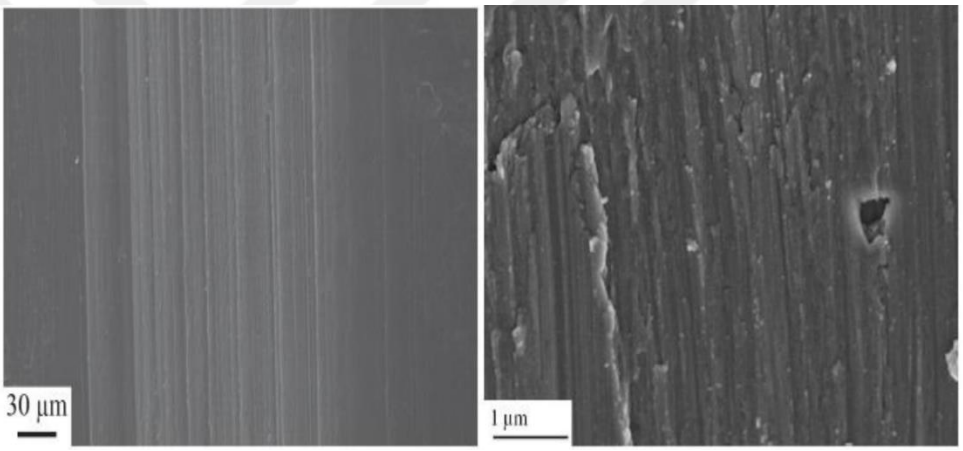
Şekil 16. Zigomatik implantlar(15).

3.2.2. Dental İmplant Yüzeyleri

Dental implantların yüzey yapılarının özellikleri hücresel yanıtta, moleküler interaksiyonda ve kemik formasyonunda kilit bir rol oynar.

Tornalama işleminin titanyum çubuklara uygulanmasıyla implant elde edilir. Böyleye ortaya çıkan yüzey, rotasyon yönünün doğrultusunda oluşan vadi ve sırtlardan ibarettir.

Litaretürde bu şekilde oluşturulan implant yüzeyleri tornalanmış ya da makineli olarak adlandırılmaktadır ve bu implant yüzeyi birinci nesil olarak kabul edilmektedir (70).



Şekil 17. Tarayıcı elektron mikroskoptaki pürüzlendirilmemiş implant yüzeyinin görüntüsü(71).

Daha hızlı iyilişme, kemik-implant temasını arttırmak ve osseointegrasyon sağlamak için son yıllarda farklı şekillerde çalışmalar yapılmıştır. İlk olarak implant yüzey özelliklerini değiştirmek için ikincil bir işleme tabi tutularak yüzey topografisini ideal hale getirmek istenilmiştir. Bunu yanında kimyasal yapsını değiştirmek için de çalışmalar yapılmıştır(72, 73).

Bu şekilde yüzey tasarıma sahip implantlar üst çene arka bölgedeki gibi kemik miktarı ve niteliğinin kötü olduğu bölgelerde daha kabul edilebilir iyileşme

sağlar. Bu da implantlardaki sağ kalım insidansını artırmaktadır ve de protetik olarak daha hızlı yükleme gibi avantajların ortaya çıkmasını sağlamıştır(74).

İmplant üretiminde iki farklı şekilde yüzey modifikasyonları mevcuttur. İmplant yüzeyi kaplanarak ya da yüzeydeki materyaldan kaldırarak(75):

3.2.2.1. Aşındırma prosedürleri

I. Kumlama (Blasting)
II. Asitle pürüzlendirme (Etching)
III. Elektro cilalama
IV. Mekanik cilalama

3.2.2.2. Kaplama prosedürleri

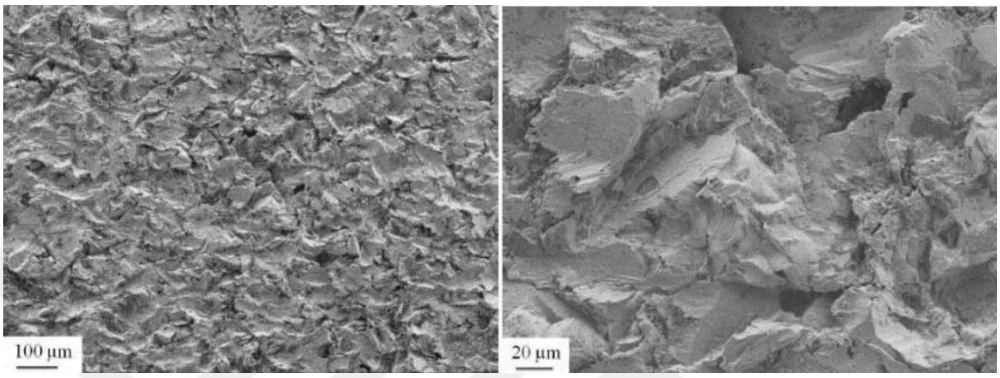
I. Oksidasyon (Anodizasyon)
II. İyon depozisyon
III. Kalsiyum fosfat ile kaplama veya Hidroksiapatit (HA)
IV. Farmakolojik veya Biyoaktif moleküller ile kaplama
V. Titanyum plazma ya da eriyebilen materyalle püskürtme

3.2.2.3. Kumlama (Blasting)

Kumlama işlemi farklı büyüklükteki titanyum oksit tozları, alüminyum oksit, hidroksiapatit gibi partiküllerle yapılabilmektedir. Alüminyum oksit kumlama işleminde kullanıldığında asitte çözünmediğinden dolayı implant yüzeyindeki artık halindeki partikülleri temizlemek zordur. Bu durumun da en büyük olumsuz etkisi ise yeni kemik formasyonunu bozma potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Alüminyum oksitten kaynaklanan dezavantajları ortadan kaldırmak için titanyum oksitle pürüzlendirme ya da kalsiyum fosfat, hidroksiapatit gibi biyouyumlu

materyaller kullanmışlardır. Yüzey pürüzlülüğünü etkileyen faktörler arasında pürüzlendirme zamanı, basıncı, partikül kaynağı ve partikül boyutu vardır. (70).

Kumlama işlemi uygulanarak pürüzlendirilmiş implantlardaki kemik integrasyonun pürüzlendirilme yapılmamışlara kıyasla çok daha iyi olduğu görülmüştür(76).



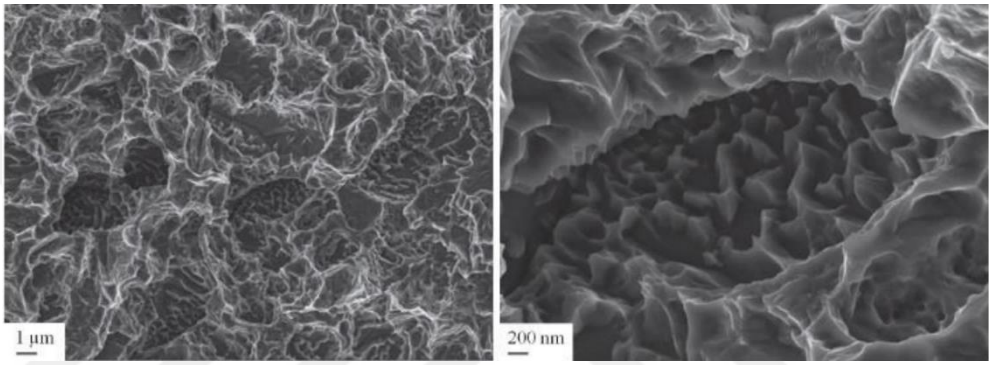
Şekil 18. Tarayıcı elektron mikroskopunda kumlama yapılmış implant yüzey görüntüsü(71).

3.2.2.4. Asitle Pürüzlendirme (Etching)

İmplant yüzeyini pürüzlendirmek için hidroflorik, sülfürik ve hidroklorik asitler kullanılmıştır. İmplant yüzeyini çeşitli boyutta aşındırmasıyla farklı şekillerde ve tiplerde mikro oluklar asidin etkisiyle oluşur. Sonuç olarak temiz bir detaylı implant yüzeyi dokusu oluşur(70).

Klinik çalışmaların yanında hayvan çalışmaları da implant yüzeyinin asitle pürüzlendirilmesi işlemiyle elde edilen yüzeyin, pürüzlendirme yapılmamışlara kıyasla kemik-implant temas oranın erken dönemde daha fazla olduğunu göstermiştir(77). Kemikte oluşan bu cevap implant iyileşme prosürderlerindeki sürenin kısalmasına yol açmıştır(78). Bunun yanında kemik kalite ve niteliğinin kötü olduğu lokalizasyonlarda ve sigara kullanan bireylerde bu yüzey özelliğine sahip implantların başarı oranı artarak daha fazla sağ kalım oranı bildirilmiştir(77, 79).

Bilim insanları farklı metodlar kullanarak asitle pürüzlendirme ve kumlama kombinasyonunu kullanarak bir başka yüzey pürüzlendirme tipi olarak uygulamışlardır. Bu işlemde öncelikle büyük partiküllü alüminyum oksit kullanarak kumlama işlemi daha sonrasında implant yüzeyinin asitle pürüzlendirilmesiyle daha temiz kompleks bir alan elde edilmiştir. Bu özgün yüzey alanı kısaca kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş (SLA) yüzeyi adıyla Buser ve ark. tarafından tarif edilmiştir(80).



Şekil 19. Tarayıcı elektron mikroskobunda asitle pürüzlendirme yapılmış implant yüzey görüntüsü(71).

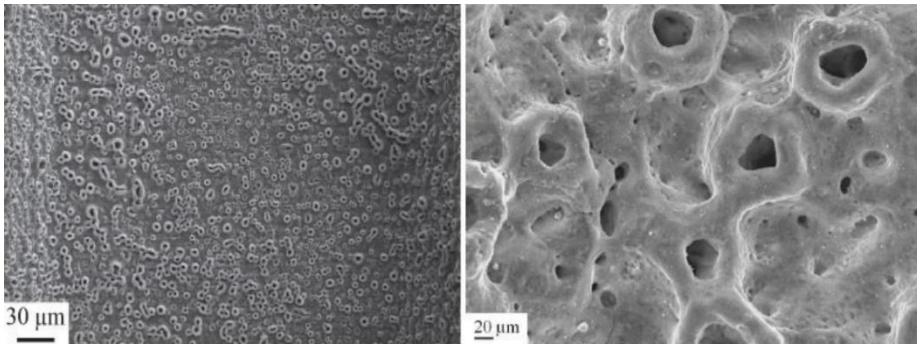
3.2.2.5. Oksidasyon

Titanyum implantlarda 5 nanometre kalınlığında yüzeye sahip oksit tabakası bulunmaktadır. Oksit tabakası oksidize implantlarda daha kalın olmaktadır. Oksit tabakasının kalınlığını arttırmanın farklı yöntemleri mevcuttur. Titanyum implanta ısı uygulamak ya da uygun bir elektrolitle galvanize hücre içine implantın anodize edilmesiyle daha kalın oksit tabakası oluşturulur. Anodize implantlardaki yüzey pürüzlülüğünün derecesindeki farklılıklar değişik derecelerde uygulanan voltajdan kaynaklanmaktadır. Anodize implantlarda ya da ısı uygulanmış implantlarda titanyumun renginde de değişiklik yapılabilmektedir. Okside tabakasının değişen kalınlığı yüzeydeki yansıyan ışığın dalga boyunu da etkilemektedir(70).

Şekil 20. Farklı renge sahip anodize yüzeyli implant(81).

Kinikte anodize implantlar ile herhangi bir şekilde pürüzlendirme işlemine tabi tutulmamış implantları karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Anodize implant uygulayan çalışmalarda daha yüksek oranda kemik implant bağlantısı tespit edilmiştir. Aynı zamanda daha iyi kemik desteği olduğu gösterilmiştir(82, 83). Bir başka 5 yıllık geriye dönük takibin yapıldığı bir çalışma grubunda ise sonuçlar önceki çalışmaları desteklemekten öte anodize implantların sağ kalım oranları bakımından herhangi bir pürüzlendirme işlemi uygulanmamış implantlar arasında bir fark tespit edilememiştir(84).

Anodize implant yüzeyinin yapısal olarak hem implant gövdesine hem de protetik üst yapı dayanağına tatbik edildiğinde epitelyal ve gingival fibroblastlar üzerinden farklı seviyelerde stimülasyonlar oluşturarak yumuşak dokuyu olumlu anlamda etkilemesi bir çeşit avantaj oluşturacaktır(85, 86). Anodize implant yüzeylerine sahip implant uygulamarında dikkat edilmesi gereken durumlardan bir tanesi de yüzeyin kemik seviyesinin yukarısında kaldığında mikroorganizmalar için retansiyon alanı oluşturarak periimplantitis riskini arttıracağı düşünülmektedir(87, 88).



Şekil 21. Tarayıcı elektron mikroskobunda oksidasyonla pürüzlendirme uygulanmış implant yüzey görüntüsü(71).

3.2.2.6. Titanyum Plazma veye Eriyebilen Materyalle Püskürtme

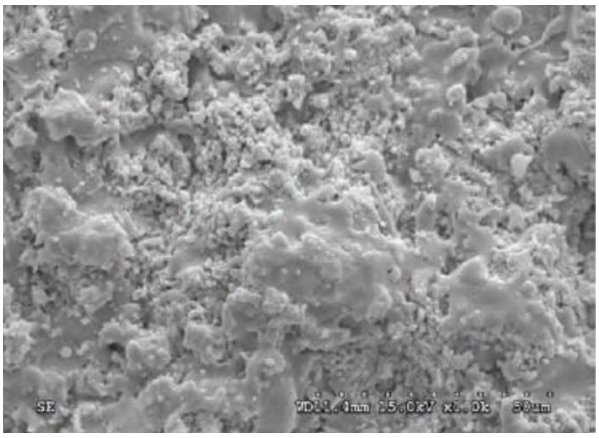
İmplant yüzeyini değiştiren bir başka prosedür de titanyum plazma püskürtmedir. Bu yüzey oluşturma prosedürleri titanyum partiküllerinin yüksek derecedeki sıcaklıklarda ve hızda implant yüzeyine tatbik edilmesinden meydana gelir. Bu yüzeye sahip implantlarla yapılan bir çalışmada herhangi bir şekilde pürüzlendirilmemiş implantlarla karşılaşılaştırıldığında daha yüksek kemik integrasyon cevabı alındığı bildirilmiştir(70). İmplant yüzeylerini karşılaştıran başka bir çalışmada titanyum plazma püskürtme işlemine tabi tutulmuş implantlar ile kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş (SLA) yüzeyi olan implantlar kıyaslandığında anlamlı bir fark tespit edilememiştir(89).

Bunun yanında titanyum plazma püskürtme ile yüzey oluşturulmuş implantlarda farklı metodlarla pürüzlendirme yapılmış implantlara kıyasla daha fazla peri-implantitis gelişme riski ve bununla birlikte daha fazla marjinal kemik kaybı bildirilmiştir(90). Bundan dolayı üretimleri ve uygulamaları ciddi oranda azalmıştır.

Metal implant yüzeyini hidroksiapatit ile kaplamak için çok farklı yöntemler tasvir edilmesiyle birlikte en çok tercih edilen metot plazma püskürtme tekniğidir. Bu yöntemin ilk aşamasında kumlama ile yüzey pürüzlendirilir. Sonrasında yüzey

plazma alevi ile muamele edilirek hidroksiapatit partikülleri uygulanır. Kondenzasyon ile 50-100 mikrometre boyutlarına ulaşan kalınlıkta hidroksiapatit partikülleriyle kaplı yüzey oluşturulur(70). İmplant yüzeyinde oluşturulan bu kaplama katmanının kemik-implant kontağını maksimuma çıkararak ideal bağlantıyı oluşturmanın yanında kemik formasyonu hızlandırdığı bildirilmiştir. Kemiğin kalite ve nicelik olarak düşük olduğu lokalikazsyonlardaki yüksek iyileşme kapasitesi hidroksiapatit kaplama yüzeyini gerçekçi bir alternatif yapmıştır(91, 92). Ancak uzun dönemde olumsuz rapor bildiren çalışmalar da mevcuttur özellikle kaplama yüzeyinin etrafındaki temas eden doku sıvılarıyla etkileşime girerek çözündüğü bunun sonucu olarak da implant etrafında kemik kaybı meydana geldiği bildirilmiştir(93).

İmplant kaplama yüzeyinde bulunan hidroksiapatit'in kemikle olan bağlantısının implantla olan bağlantısından daha kuvvetli olması uzun dönemdeki başarı oranını düşürdüğü için bir tür dezavantaj olduğu düşünülmektedir(94). Bundan dolayı günümüz implant uygulama prosedürlerinde pürüzlendirme işlemine tabi tutulmuş implantların kullanımı daha yaygındır(70).



Şekil 22. Tarayıcı elektron mikroskobunda hidroksiapatit kaplama yapılmış bir implant görüntüsü(71).

3.3. Osseointegrasyon Kavramı

Osseointegrasyon, canlı kemik dokusu ile yük taşıyan implant yapıları arasındaki fonksiyonel ve yapısal bağlantılar birleşimi olarak tanımlanabilir. İmplant yüzeyinde sürecin ilerlemesiyle kemik dokusu oluşur bu aynı zamanda fonksiyonel ankiloz olarak da tanımlanabilir. Osseointegrasyon sürecinde iyileşme direkt ya da birincil olarak değerlendirilir.

Klinik olarak, okluzal kuvvetlerin etkisi altındaki implantın kemik içerisinde asemptomatik olarak rijit fiksasyon durumunu devam ettirmesi gereklidir. Tıpkı kırık iyileşmesinde olduğu gibi, kırık hattı boyunca biribiri ile temasta olan kemik sınırlarının birleşiminde olduğu gibi osseointegrasyon aşamaları da osseointegre olması beklenen materyalin kemik dokusu ile sıkı bir temas hali sağlanmalıdır. Kırık hattının primer iyileşmesinde beklenildiği gibi fibrokartilajenöz iyileşme engellenmiş olur. Ancak kırık iyileşmesi ve osseointegrasyon arasında önemli bir fark vardır. Bu da kırık iyileşmesi boyunca kemik-kemik arasında bir birleşim beklenirken osseointegrasyonda kemik ve yabancı bir cisimle birleşim olmasıdır(95).

Osseointegrasyonun sürecinin gerçekleşebilmesi için birkaç önemli faktör vardır(96). Bunlar:

1. Dokularla biyouyumlu bir materyal
2. İmplant ile kemik arasında sıkı bir temas oluşturulması (başlangıç sıklığı)
3. İyileşme sürecinde implantın hareketsizliği sağlanmalıdır
4. Atravmatik bir cerrahi ile doku hasarını en aza indirmelidir.

Kemiğin termal ve mekanik hasarını en aza indirmek için atravmatik bir cerrahi prosedür ve aseptik bir ortam oluşturmak kritik öneme sahiptir. Bunun için uygun boyutlarda ve yeterli keskinlikte cerrahi frezler, doğru açı ve hızlarda

kullanılarak ideal bir kemik osteotomisi yapılmalıdır. Osteotomi işlemlerinde bol irrigasyon ve kuvvetin aralıklı uygulanmasına dikkat edilmelidir. İrrigasyona dikkat edilmesinin nedeni, implant bölgesini oluştururken kemik sıcaklığını 47 derecenin altında tutulması gereklidir. Çünkü 47 dereceyi aşan sıcaklıklar tehlikelidir kemiğin o bölgesinde nekroz olma ihtimalini arttır bu da doğal olarak osseointegrasyonun başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olacaktır(96-98)

Branemark osseointegrasyon sürecini farklı bakış açılarıyla tanımlamıştır(99):

I. Hastaya etkisi yönünden değerlendirme

Fonksiyonel kuvvetler etkisi altındaki implantın herhangi bir ağrı, inflamasyon ve gevşeme göstermeksızın, stabil ve hareketsiz bir şekilde proteze destek olarak devamlılığını sağlamalıdır.

II.Makroskobik ve mikroskobik biyoloji yönünden yapılan değerlendime

Normal fizyolojik kuvvetler etkisi altındaki implantın deformasyon oluşmadan ve reddetme mekanizmalarını harekete geçirmeden direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantı yapısının sağlanmasıdır.

Işık mikrokobu altındaki incelemelerde implant yüzeyi ile remodele olarak yeni oluşan kemik arasında bir ahenk olduğu görülür ve bu ilişkinin herhangi bir şekilde bağ dokusu ya da fibröz doku gibi oluşumlarla bozulmaması gereklidir.

III. Makroskobik biyomekanik yönden değerlendirme

İmplantın, farklı fonkisyonel yükler altında osseointegre olduğu bölgedeki kemik ve kemik iliğine kıyasla artan ya da değişen miktarda hareketlilik göstermemesidir. Bunun hastanın yaşamı boyunca devam etmesi istenir. Benzer kuvvetler direkt kemik üzerinde uygulandığında kemik nasıl bir deformasyon

gösteriyorsa osseointegre olmuş bir implanta kuvvet uygulandığında da aynı şekilde cevap oluşması beklenir.

IV. Mikroskobik biyofizik yönden değerlendirme

Elektron ve ışık mikroskobu altında incelenen implant yüzeyinin büyük bir kısmının mineralize kemik dokusu ile kaplanması ve bununla birlikte kemik/kemik iliği – implant arasındaki hatta bu bağlantıyı etkileyebilecek başka bir maddenin girememesidir.

3.3.1. Osseointegrasyonun Aşamaları

Mevcut kemik dokusunun matrisinde bir defekt oluştuğunda, osseointegrasyon süreci veya primer kemik iyleşmesi aktive olur. Kemik dokusu matrisi ekstraselüler sıvılar ile etkileşimde bulunduğu anda ortamda nonkollajenize proteinler ve büyüme faktörleri serbest kalır ve kemik onarım sürecini başlatırlar. Kemik iliğinden kemotaksisle bölgeye, osteoprogenitör hücrelerin migrasyon hareketi başlar. Defekt bölgesindeki sayıları artan osteoblast ve osteoblast benzeri hücrelerden farklılaşan hücreler implant yüzey alanına doğru kemik üretimine başlarlar. Osteklastlar bu anda nadir olarak görülür, aktivasyon sürecinde de bulunmazlar. Osseointegrasyon süreci başladıktan sonra 3 basamakta süreç devam eder(100).

3.3.1.1. Örgü Kemik Formasyonu

Kemik dokusunda ilk oluşan yapı örgü kemiktir. Düzensiz şekilli osteositler, düşük mineral yoğunluğu ve rastgele dağılmış kollajen liflerin görüldüğü öncü kemik yapısıdır.

Çevresindeki dokuların içerisinde damarlanmanın oluşumunu sağlayan çatıyı çok hızlı oluştururlar. Açık boşlukları kapatarak kemik duvarları ve implant yüzeyi

arasındaki köprüyü oluşturacak asıl materyal örgü kemiktir. Cerrahi operasyondan sonraki 4-6 haftalık süreçte örgü kemik formasyonu gerçekleşir(100).

3.3.1.2. Kemik kütlesinin yüke adaptasyonu (lamellar ve paralel lifli kemik oluşumu)

Yeni oluşan kemik dokusun ikinci aydan itibaren mikroskobik yapısı değişmeye başlar. Paralel lifli ya da lamellar kemik kemik oluşumu başladığı görülür.

Lamellar kemik kollajen liflerin birbirini izleyen sıralar halinde dizilmesiyle oluşur bunun sonucunda nihai dayanıklılığını kazanır.

Lamellar kemik daha önce üretilmiş olan örgü kemiğin üzerine günde 1-1,5 μm boyutlarında üretilir. 3 bölgede yeni oluşan lamellar kemik izlenir bunlar implantın daha önceden yerleştirildiği kemik bölgesi, yeni oluşturulan örgü kemik ve implant yüzey alanında görülür(100).

3.3.1.3. Kemik yapısının yüke adaptasyonu (kemik remodelasyonu)

Osseointegrasyonun son basamağının kemik remodelasyonu olduğu kabul edilir. Üçüncü ayın sonunda başlayan kemik remodelasyonu ve onu izleyen birkaç hafta içerisinde artmış kemik aktivitesi görülür. Daha sonraki haftalarda bu aktivitede azalma gözlenir ve remodelasyon süreci hayat boyu devam eder. Remodelasyon kemik dokusundaki kortikal ve trabeküler yapısında iki ayrı ünitede gözlenir.

Remodelasyon süreci daha sonra osteoklastik rezorpsiyonla ve lamellar kemik oluşumuyla aşama aşama devam eder. Osteoklastlar günde 50 μm miktarında kemiği rezorbe ederler ve bir osteon çapında ve boyutlarında rezorpsiyon kanalı oluştururlar. Rezorpsiyon olan bu bölgedeki değişikliklerle yeni bir vaskuler yapı oluştuğu gözlenir. Yeni osteoblastlar var olan osteoklastların 100 μm arkasında

sıralanır ve yeni lamellar kemik tabakalarını rezorpsiyon kanalı duvarında oluştururlar. Yeni osteon oluşumu 2-4 ay sonra tamamlanır. Sağlıklı bir iskelette yeni kemik oluşumu ve rezospsiyon aşamaları bir denge halinde hayat boyu devam ederek uzun dönemde kemik kitlesinin korunmasını sağlar. Bu dengenin bozulduğu durumlarda, yeni kemik formasyonunun herhangi bir şekilde azaldığı dönemlerde osteopöröz görülmeye başlanır.

Osseointegrasyonun son aşaması olan remodelasyon, kemiğin üzerine gelen kuvvetlere iki farklı şekilde uyum sağlamasını sağlar:

- Öncelikle kuvvetin aşırı geldiği bölgelerde oluşan nekrotik kemiği ortadan kaldırır ve yerine oluşturulan örgü kemiğin lamellar kemiğe dönüşmesiyle kemik dokusunun kalitesi arttırılmış olur.
- Gelen kuvvetlere karşı oryantasyon sağlayıp boyut değiştirerek kemik yapısını destekleyen elemanların ve kemiğin fonksiyonel adaptasyonu sağlanır.

Bu şekilde implantın yerleştildiği kemik içerisinde mevcut konumunu korunmasını sağlar bunun yanında yeni ve eski kemik dokusu arasındaki replasmanı ve kemik-implant ara yüzünde oluşan mikro hasarların onarılmasını sağlar(100).

Saf titanyum diş implantları için ilk tercih olmaya devam ediyor. Titanyum alaşımı iyi mekanik ve fiziksel özelliklerinin yanınında biyouyumluklarıyla kemik-implant kaynaşmasını geliştirir(101). Yeni nanoyapılı titanyum diş implantları biyouyumlu kabul edilebilir. Yapılan bir araştırmaya göre hem 4. hem de 12. haftada kontrol implantından daha iyi bir osseointegrasyon gösterdiği tespit edilmiştir(102). İleri nanomodifikasyonlar ile yüzeyler geliştirilebilir ve daha iyi tedavi sonuçları ortaya çıkabilir(103).

Osseointegrasyon, dental implantların ömrü için çok önemlidir ve biyomekanik uyaranlardan önemli ölçüde etkilenir. Yapılan bir çalışmaya göre kısmi bir osseointegrasyonun mevcut olduğu implantlarda bukkolingual kuvvetlere maruz kaldığında etrafındaki kemiğin kritik derecede gerginleştiğini belirlemişlerdir. Bu durumun implant ömrü açısından potansiyel bir risk olduğu sonucuna varılmıştır(104).

Başarılı implant tedavisi; hızlı, güvenli ve öngörülebilir osseointegrasyona dayanır (105).

3.4. Melatonin

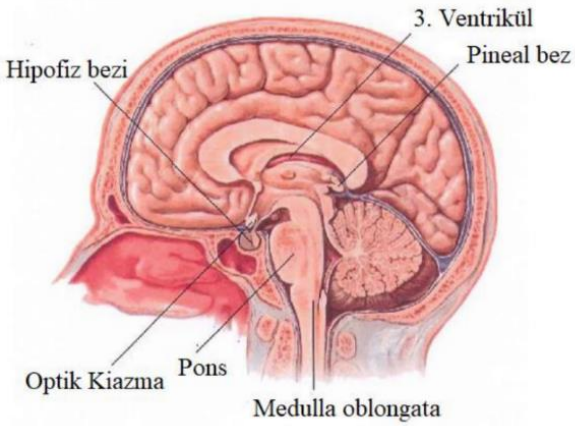
3.4.1. Pineal Bez

Herophilus tarafından ilk defa milattan önce 3. yüzyılda tanımlanan pineal bez, Latincedeki anlamı çam kozalığı olan pinealis kelimesinden köken almaktadır. Epifiz Cerebri olarak da adlandırılmaktadır(106).

Melatoninin tanımlanması 1917 yılında yapılmış ama tam anlamıyla izole edilmesi 1958 yılını bulmuştur(107). Lerner ve ark. tarafından 1958'de yapılan çalışmalar çok büyük adımlar atarak melatoninin gerçek anlamda tanımlama süreci başlamıştır. Lerner ve ark. kurbağa derisinde pineal bez kaynaklı bir madde olan seratoninden farklılılaşan, melanin pigmenti ihtiva eden melanoforların renginde açılmalar yaptığını fark etmişlerdir. Bu moleküle seratonin ve melanofor birleşimi olan melatonin adı vermişlerdir(108).

Pineal bez 3. ventrikülün hemen arkasında ve serebral hemisferlerin arasında yer almaktadır(109). Embriyolojik olarak nöroektodermden köken almaktadır. Konik şekildeki yapı, 5-9 mm uzunluğunda, 3-6 mm (milimetre) genişliğinde, 3-5 mm derinliğinde ve yaklaşık 150 miligram (100-180 mg) ağırlığındadır. Bu geometrik

özellikleriyle en küçük endokrin bez'dir. Bez dokusun çevresi piamaterdeki bağ dokusunun oluşturduğu yapı ile çevrilidir(110).



Şekil 23. Pineal bez (111)

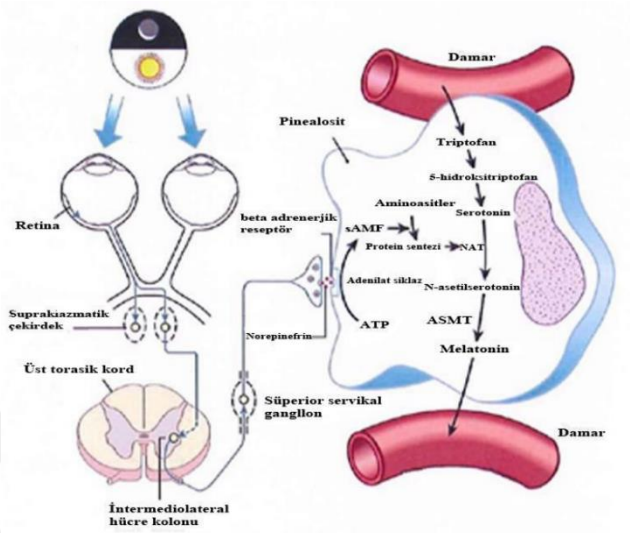
Pineal bez damarsal anlamda çok zengin bir yapıya sahiptir ki böbreklerden sonra vücuttaki en zengin kapillar ağ mevcuttur (112). Bunun yanında yapıda kan beyin bariyeri bulunmamaktadır. Arteria cerebri posteriorun dallanmasıyla oluşan arteria choroideadan beslenen yapının venöz dolaşımını sağlayan ise vena cerebri interna ya da magnadır(110, 113). Merkezi sinir sisteminin yanında periferal sempatik sistem ve parasempatik sistem yapının innervasyonunu sağlar.

Pineal bezin gelişim evrelerine bakıldığında çocukluk dönemi boyunca hacimsel olarak artarken 20'li yaşlardan sonra stabil kalır. Bu yaşlardan itibaren çeşitli oranlarda kalsifikasyon gösterirken hayat boyu işlevini devam ettirir (114).

Yapısında 5 farklı tip hücre mevcuttur. Kümelenmiş pinealositler asıl hücreleri oluştururken etrafından bağ dokusu bulunmaktadır. Pinealosit hücreleri dışında perivasküler fagositler, intertisyal hücreler, peptiderjik nöron benzeri hücreler ve nöronlar içerir(115). Pineal bezden sentezlenen biyolojik aminler ise, melatonin, seratonin, dopamin, histamin, nörepinefrin, oktopamindir. Ayrıca tiroid

salgılatan hormon (TSH), lütein hormon salgılatan hormon (LHRH), arjinin, somatostatin, oksitosin analoğu vazotosin sentezlenmektedir(116).

3.4.2. Melatoninin Biyosentezi



Şekil 24. Melatoninin biyosentezi (117)

Pineal bez retinal yoldan aldığı ışık uyaranları canlılarda nöroendokrin iletilere dönüştürür. Bu uyaranları sinyale dönüştüren iletilere cevap olarak melatonin sentezler(118). Pineal bez aktivitelerine bakıldığında sinirsel inervasyon ile endokrin faaliyetleri de gerçekleştirdiğinden bir tür nöroendokrin bez varsayılmaktadır. Bu özellikleriyle birlikte hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdekle biyolojik bir saat gibi fonkiyon görür. Melatonin sentezlenmesi uyaranlara bağlı olarak aydınlık ya da karanlık periyodunda değişkenlik gösterir. Karanlık ortamlarda melatonin salgı düzeyinin artış göstermesinden dolayı karanlık hormonu olarak da nitelendirilmektedir. Pineal bezden melatonin sentezlenmesi için uyumak mecburiyeti yoktur. Ortamdaki ışık yğunluğunun düşmesiyle melatonin salınımı akive olur. Melatonin uyku mekanizmasının düzenleyicilerinden bir tanesidir. Uyuma ve uyanma zamanı üzerinde organizmayı bir saat gibi regüle eder(119, 120).

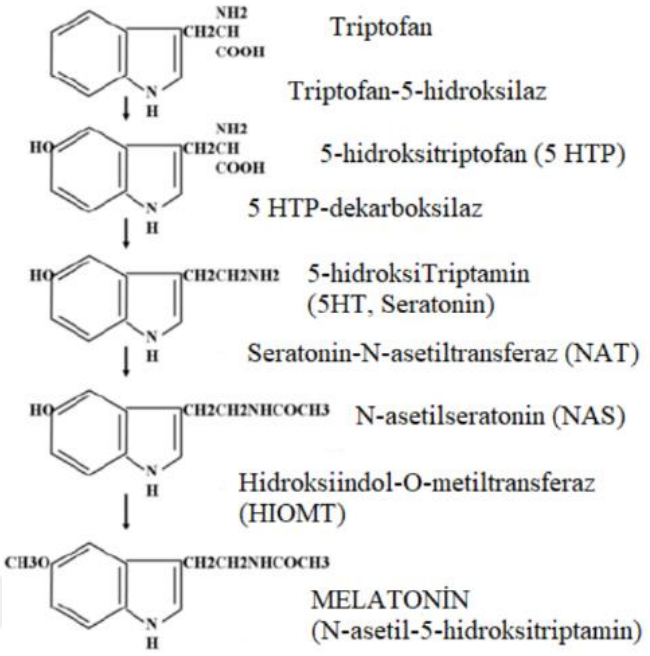
Uykunu düzenininde kalite ve uyumaya başlama evresi üzerindeki etkinliği ile görevlidir. Bununla birlikte uykuya dalma isteğini arttırdığı ve kalitesinin yükseldiği görülmüştür(121). Ortamın karanlık hale gelmesiyle retina bölgesinde oluşan uyaranlar yapısındaki mevcut fotoreseptörlerde nöral bir ileti oluştururlar ve retino-hipotalamik yol yardımı ile hipotalamusa iletilirler. Optik sistemden ayrılan sempatik lif uzantıları hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerinde sonlanır. Hipotalamusta sinaps oluştururlar daha sonrasında omurilikteki intermediolateral içerisindeki kordon boyunca iletirler. Preganglionik nöron aksonları omurilikten ayrılarak superior servikal ganglionda bulunan postsinaptik nöronlar ile sinaps oluştururlar. Böylece pineal beze de ulaşmış olurlar. Bu sempatik liflerden salınan nöroepinefrin α ve β adrenajik reseptörlerin uyarılmasıyla pineal bez hücreleri aktive olarak melatonin sentezi başlar(115). Reseptör uyarımı sonucunda adenilat siklaz aktivasyonu olur ve hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) sentezini arttırırlar. Sonrasında cAMP sentezindeki artış ile birlikte Seratonin-N asetil transferaz enziminin etkinliği de artar. Melatonin sentezinin % 85' i β ve % 15' i ise α reseptörlerin uyarılmasıyla gerçekleşir ve α reseptörleri aynı zamanda β1 reseptörlerinin uyarımında da artış meydan getirir(122).

3.4.3. Melatonin Metabolizması

Pineal bezden salgılalanan melatonin insan vücudundan birçok fonksiyonun gerçekleştirilmesine büyük katkıda bulunur. Melatonin; vücut sıcaklığı, kalp ritmi, üreme, immunite, uyku gibi birçok biyolojik fonksiyonda rol alır. Bunun yanında sirkadiyen ritimin oluşturulma sürecinde ve düzenlenmesinde görev alan endojen bir indolamin nörohormondur. Melatonin; memeliler dışında, omurgalı ve omurgasız hayvanlarda bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar bakterilerde, protistalarda ve

bitkilerde bulunduğunu destekler niteliktedir. Dışarıdan besinler yardımıyla alınan triptofan esansiyel bir aminoasit olmasıyla birlikte doğal bir nörotransmitterdir. Dolaşımda serbest halde de bulunabilmektedir ki bu formunun pinealosit hücrelerinin içerisine alınmasıyla sentezi başlar (123).

Melatonin, N-asetil 5-metoksitriptamin adıyla bilinmektedir ve molekül ağırlığı 232'dir. Melatonin sentezde öncelikle triptofan, pinealositin içerisine alınırak triptofan 5 hidroksilaz ile 5-hidroksitriptofana hidroksillenmesiyle reaksiyonlar başlar. Daha sonrasında birbirini takip eden dört enzimatik reaksiyon sonucunda gerçekleşir. Seratonin ve melatonin sentezinde 5-hidroksitriptofan ara metabolittir. 5-hidroksitriptofan kan beyin bariyerinden rahatlıkla geçer. Ortaya çıkan ara ürün 5-HTP 5 hidroksi triptofan dekarboksilaz enzimi yardımıyla karboksil grubunu kaybeder. Daha sonra kan beyin bariyerinden geçemeyen seratonin (5 hidroksitriptamin)' e dönüşür. Sonrasında seratonin N-asetil transferaz enzimi ile asetillenerek N-asetil seratonini oluşturur. N-asetil seratonin ise tepkimelerin son basamağında hidroksiindol-o-metil transferaz enziminin (HIOMT) aktivasyonu ile melatonin (Nasetil 5-metoksitriptamin) sentezlenir(107). Hidroksiindol-o-metil transferaz enzimi melatonin sentezinin son basamağında aktive olur ki pineal bez dışında vücutta başka organlarda da bulunmaktadır. Bundan dolayı melatonin sentezi pineal bez dışında vücutta başka organlarda da üretidiğini kanıtlar niteliktedir. Melatonin sentezinde aydınlık ve karanlık uyaranlar dışında manyetik alanın da etkilediğini gösteren çalışmalar vardır(124).



Şekil 25. Melatoninin sentez basamakları (124)

Biyolojik mekanizmalar, vücutta zamana bağlı değişkenlik göstererek en küçük hücreden başlayarak organizmanın en genel haline kadar yayılır. Organizmadaki göreceli değişimler 'biyolojik ritimler' olarak nitelendirilmektedir. Biyolojik ritimler belirli bir düzen içerinde işlerken saniylerden yıllara uzun boyutsal değişkenlikler gösterir. Bilinen en önemli biyolojik ritimlerden birisi vücudumuzda üretimi yapılan melatonin sentezidir. Melatonin sentezi 20 ile 28 saat arasında değişen sirkadiyen ritime göre düzenlenir ve yaklaşık olarak bir gün sürmektedir. Sirkadiyen ritim vücuttaki önemli birçok biyolojik süreçte rol oynamaktadır. Büyüme faktörlerinin kontrolü, kalp ritmi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, pıhtılaşma ve kan basıncını ayarlanması gibi biyolojik süreçlerde düzenleyicidir(125).

Melatonin sentezini düzenleyen Sirkadiyen ritim lokasyon olarak hipotalamusun içerisinde bulunan suprakiazmatik çekirdeğin kontrolünde düzenlenir.

Çevreden gelen ışıkların oluşturduğu uyaranlar altında hiperpolarize duruma gelen retinal hücreler, ortam karanlık olduğunda ise depolarize olurlar. Böylelikle melatonin sentezi karanlık ortamda başlar(123).

Dolaşımdaki melatonin miktarının %80'ini pineal bez sentezlenmektedir(126). Bunu yanında kalan kısım ise gastrointestinal sistem hücreleri, renal korteks, kemik iliği, akciğerler, monositler, dalak, retina, ovaryum, lens, lenfosit, platelet, kalın bağırsak, plasenta ve timus gibi periferal dokular tarafından sentezlenmektedir. Ayrıca melatoninin gastrointestinal sistem hücreleri, trombosit, retina, eritrosit ve lakrimal bez tarafından da düşük miktardaki konsantrasyonlarda üretildiği bildirilmiştir(127). Periferal dokularda gerçekleştirilen melatonin sentezinin plazma düzeyine etkisi minimal düzeydedir(117, 128, 129).

Pineal bezi vücuttaki diğer endokrin bezlerden ayıran temel farklılık yapısında melatonin depolamaz. Melatonin kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer bunun nedeni lipofilik yapısından kaynaklanmaktadır. Yüksek lipofilite göstermesi nedeniyle hücre memranlarında kolayca diffüze olur. Hem su içerinde hem yağda çözünebilen bir yapıya sahiptir; fakat baskın özellik lipofilik yönüdür. Bundan dolayı vücuttaki sıvı ve dokulara rahatlıkla geçebilmektedir(123, 128). Yönelimdeki hedefleri hücre membranı ile sınırlı değildir. Göreceli hidrofilik olması intrasellüler alandaki etkinliğini arttırır. Yapılan çalışmalarda nükleus ve mitokondri'nin içerisinde anlamlı konsantrasyonlara ulaştığı tespit edilmiştir(130).

Melatoninin vücut sıvılarına dağılımı hızlı bir şekilde olur bunun sebebi yüksek lipofilik yapısı ve pineal bezdeki dolaşımın zenginliğidir. Melatonin dolaşıma pasif diffüzyon ile geçer. Bütün bunların yanında Pineal bezin yapısında kan beyin bariyeri mevcut olmadığı için salgılanan melatonin doğrudan sistemik dolaşıma

katılır. Belirteç antikorları kullanarak melatoninin; retina, mide, karaciğer, deri, tiroid, bağırsak, solunum yolu epiteli, üreme yolu, bağışıklık sistemi hücreleri, karotid cisim, beyin, lens, böbrek, pankreas, timüs, dalak ve endotel hücreleri gibi lokasyonlarda varlığı tespit edilmiştir(131). Vücutta dolaşımla dağılmış melatonin, amniyotik sıvı, sperma, tükürük, beyin omurilik sıvısı, kan, idrar, lenf sıvısı ve anne sütünden izole edilmiştir(113, 132). Melatonin konsantrasyonu, bu sıvıların bir kısımında kandaki seviyesinden çok daha yukarısındadır. Bu şekilde olması hücresel düzeydeki etkinliğini devamlı hale getirmesiyle hücre homeostazının regüle edilmesinde önemli bir rol üstlenir(131).

Serum melatonin düzeyinde yetişkin bir bireyde 24 saatlik periyodik süreçte düzenli olarak iniş çıkışlar görülür. Serum melatonin düzeyi gün boyuca 0-20 pg/ml gibi düşük seviylerde izlenirken gece ortamın karanlık hale gelmesiyle serum melatonin düzeyi 10-20 kat artarak 20-200 pg/ml seviyesine yükselir. Sonrasında ise ortalama 60-70 pg/ml düzeylerinde stabil seyreder. Yapılan bir başka araştırmada 24 saatlik süreçte neredeyse 30 mg melatonin sentezlendiği sonucuna varılmıştır(133).

Melatonin düzeyinin ortamdaki ışık miktarının düşmesiyle birlikte sentez başlar ve özellikle 20:00 ile 23:00 saatleri arasında artışa geçer, gecenin ortasında ise maksimum düzeye ulaşır. Sabah saatlerinde ise 7:00 ile 9:00 arasında git gide azalmaya başlar(134). Melatonin sentezinde üretim periyodunun % 80’ i gece olur. Gün ışığı melatonin sentezini ciddi oranda düşürür bunun dışında yapay ışık kaynaklarının bulunduğu ortamda dramatik düşüşler görülür(135). Bir çalışmada cinsiyetin melatonin sentezi üzerine herhangi bir anlamlı etkisi olmadığı anlaşılmıştır(136).

Serum melatonin konsantrasyounu çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Kandaki maksimum değeri, menstrual siklus, yaş, ergenlik, gelişim dönemi ve herhangi bir şekilde vücudun direncini düşüren hastalık (çeşitli enfeksiyonlar, kanser ve bağışıklık sistemi hastalıkları) gibi nedenlere bağlı olarak değişim göstermektedir. Melatonin hormonu herhangi bir doku ve organda depolanabilir olmadığı için serumdaki konsantrasyonu değişken olmakla birlikte pineal bezin etkinliğine bağlıdır(137). Doğumdan hemen sonraki dönemde serum melatonin düzeyinin oldukça az miktarda olduğu belirlenmiştir. İlerleyen dönemlerde özellikle 6-8. Haftalarda artışa geçer ve 1-3 yaşlarında en yüksek düzeye ulaşır. Puberte dönemine giriş ile değişim başlar ve sekresyonun sirkadyen süreci başlar. Bundan sonraki dönemde ise dramatik bir düşüş gözlenir ki özellikle ergenlik döneminin hemen öncesinde serum melatonin düzeyinde % 80'lık bir azalma olduğu saptanmıştır. Bundan sonraki dönemde ise normal sağlıklı şartlar altında azalma olmadan ortalama bir değerde seyreder. Otuzlu kırklı yaşlara kadar da sabit bir seviyede kalır. Serum melatonin seviyesi 70'li yaşlara gelindiğinde tekrar bir azalma periyodu gösterir (134).

Melatonin albümin ve glikoproteinlere geri dönüşümlü mekanizma ile bağlanarak yaklaşık olarak % 50-70'i kanda taşınır. Endojen yolaklarla sentezlenen melatoninin dolaşımda geçirdiği yarılanma ömrü 20-30 dakikadır(129). Ekzojen yolla alınan melatoninin dokulardaki eliminasyonu iki fazda olduğu için bu sürenin 12-48 dakika olduğu tespit edilmiştir(134).

Vücutta sentezlenen melatonin dolaşıma katıldıktan sonra % 90 ından fazlası karaciğerde metabolize olurken kalan kısım ise böbrekte elemine edilir. Karaciğerde öncelikle 6-hidroksimelatonine metabolize olur. Daha sonrasında bu ürün yapısı

sülfatla birleşerek 6- sulfatoksimelatonin ürününü meydana getirir. Ara ürün olan 6-sulfatoksimelatonin idrardaki dışarı atılan temel metabolitidir. Dışkıda melatonin metabolitlerinin yaklaşık olarak % 20' lik kısımı bulunurken, idrarda bu oran daha yüksektir ve % 70'lik düzeylere kadar çıkabilmektedir. %1 gibi çok düşük bir miktardaki metabolit ara ürün herhangi bir değişikliğe uğramadan idrarla atılır. İdrardaki ana atık metaboliti 6-sülfatoksimelatonindir. Bu ürünün idrardaki konstrasyonu serum melatonin düzeyi hakkında detaylı veriler gösterir(127). Gece melatonin üretiminde artışa bağlı olarak idrarda bulunan bu metabolitlerin düzeyinde artış görülür(134).

3.4.4. Melatoninin Etki Mekanizması

Melatonin; vücut ısısının düzenlenmesi, sirkadiyen ritim regüle edilmesi, uyku düzeninin, üreme mekanizmasının düzenlenmesi, gastrik mukozanın korunması ve kardiyovasküler sisitemin korunmasında önemli roller alır. Ayrıca serbest radikallerden vücudun korunması, kemik metabolizmasının düzenlenmesi, cildin ultraviyole ışınlara karşı korunması, fetal gelişimin korunması, kanser oluşumunun önlenmesi, oksidatif stresin önlenmesi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, antiinflamatuar etki gibi fizyolojik birçok süreçte etkilidir(134, 138).

Melatonin etkilerini özelleşmiş reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir. İkisi hücre membranında bulunurken diğer ikisi ise çekirdekte mevcuttur. Melatonin reseptörlerinin hücre membranında olanları farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri nedeniyle Melatonin 1 Reseptörü ve Melatonin 2 Reseptörü olarak adlandırılmıştır. Kısaca MT1 ve MT2 de denilmektedir. Hücre çekirdeğindeki mevcut olanlar ise retinoid Z ve O reseptörleridir. Melatonin 1 reseptörleri; meme, testis, ovaryum, cilt, plesanta, ince bağırsak, dalak, karaciğer, prepotik bölge,

hipotalamus ve hipofiz'de nulunmaktadır. MT2 reseptörleri ise retinada yoğun miktarda bulunmak üzere, meme bezleri, immün sistem ve adipoz dokularda mevcuttur(139).

Melatonin 1 ve Melatonin 2 reseptörlerinin her ikisinin de mevcut olduğu yerler ise retinal yollar, ganglion hücreleri ve serebellumdur(140). Melatonin 1 reseptörünün aktive edilmesiyle adenilat siklaz inhibisyonu görülür ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyesinde düşüş meydana gelir. Fosfolipaz aktive edilmesiyle de araşidonat salınımı uyarılır ve sitozoldeki klasiyum seviyesinde artış görülür. Melatonin 2 reseptörü ise etkilerini daha çok siklik adenozin monofosfat ve siklik guanozin monofosfat (cGMP)'ın inhibe edilmesiyle gösterir(141).

Melatonin reseptörleri; kemik iliği, dalak, mide bağırsak sistemi, kolon mukozası, lakrimal bez, santral sinir sistemi, eritrosit, lenfosit, , lökosit, platelet, sperm, preovulatuar folikül ve prostat hücreleri gibi pek çok organ ve dokuda bulunmaktadır(134, 142).

Melatonin 1 reseptörleri; termoregülasyon, sirkadiyen ritim, üreme, uyku, , renal fonksiyon, hücre proliferasyonu, arteriyal vazokonstruksiyon gibi fonksiyon ve metabolik mekanizmlarda görevlidir(142, 143). Melatonin 2 reseptörleri; , nöral termoregülasyon, immun cevap, arteriyal vazodilatasyon, retinadan dopamin salınımı ve sirkadiyen ritimde görevlidir(142, 143).

Melatonin bunların yanında kalretikülin ve kalmodulin ile etkileşim halindedir(134, 142). Kalmodulin, sitozoldeki kalsiyumun en önemli hücre içi reseptörüdür. Kalmodulin sitoplazmada hücre dayanaklılığını submikroskobik iplik üreterek arttırır ve sitoiskelet yapısındaki fonksiyonlardan sorumludur. Kalretikulin

ise kalsiyum sentezini düzenleyerek konstrasyonunu endoplazmik retikulumla birlikte regüle eder ve çekirdekte bulunan reseptörü kontrol etmekle görevlidir(144)

3.4.5. Melatoninin Biyolojik Etkileri

3.4.5.1. Melatoninin Kemik Doku Üzerindeki Etkisi

Melatonin, kemik dokusunun gelişimini etkileyeceğini düşününlerin temelde çıkış kaynağı kemik iliğinde yoğun miktarda melatonin bulunmasıdır(145). Melatonin kemik remodelinginde oldukça etkilidir bunun nedeni ise hem osteoblast hem de osteoklast aracılı fonksiyonlarda rol üstlenmesidir. Yapılan çalışmalara göre osteoblastların yapılarında özelleşmiş hem MT1 hem de MT2 reseptörleri mevcuttur. Ayrıca melatonin osteoblast ile preosteoblast üzerinde osteoblast-benzeri hücrelere farklılaşma ve çoğalma gibi pozitif etkiler yapabilmektedir(146, 147).

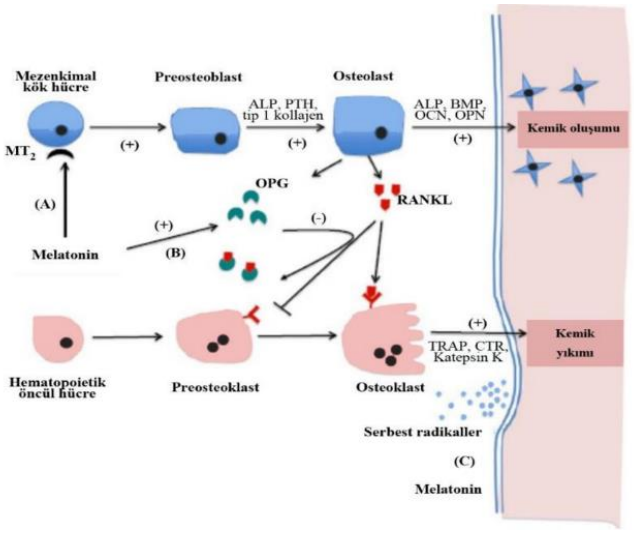
Kemik dokusunun organik matriksinin temelini oluşturan tip 1 kollajen sentezinde melatonin etkisi ile artış olduğu görülmüştür. Melatoninin dokulardaki bir başka etkisi ise kemik proteinlerinden, osteopontin, osteokalsin, alkalen fosfataz ve kemik sialoprotein'nin üretiminde artış olurken kalsifiye matriks oluşumunda paralel seviyede yükselişler olduğu bilinmektedir(148). Bunların yanında yapılan bazı çalışmalara göre melatonin yeni kemik oluşum aşamalarında temel bir basamak olan anjiyogenezisi uyararak olumlu etki yaptığı rapor edilmiştir(149).

Yeni kemik yapımını arttırıcı etkileri nedeniyle osseointegrasyonu da arttırdığı belirlenmiştir. Böylece kemik dokusu içerisine yerleştirilen implantlarda, melatonin tek başına ya da büyük faktörleri ile kombine kullanımı olumlu sonuçlar vermektedir (150, 151).

Melatonin kemikteki bir diğer etkisi ise osteoklast hücrelerinde yapmış olduğu inhibasyon ile kemik rezorpsiyonunu durdurmasıdır. Kemik dokusunun

yeniden yapılanma prosedürlerinde bir diğer önemli aşama ise osteblastların, osteoklastların etkilerini kontrol edebilmesidir. Melatonin, osteoblastlar üzerinden OPG sentezinin arttırarak osteoklastların fonksiyonlarında inhibisyon yapar. OPG RANKL'la bağlantı kurarak yalancı reseptör görevini üstlenir. Bununla birlikte RANKL osteoklastlar üzerindeki özelleşmiş reseptörüne bağlantı kuramaz ve kemik yıkımı engellenmiş olur(152). Melatonin dozunun 5-500 µM aralığında uygulanmış çalışmalarda preosteoblastlar üzerindeki etkileri araştırılmış sonuç olarak doza bağımlı OPG VE RANK mRNA seviyelerinde artış olduğu görülmüştür(153).

Melatonin etkili bir antioksidandır. Kemik yıkımını gerçekleştiren osteoklastlar bunu süperoksit radikallerini kullanarak gerçekleştirir. Serbest radikaller kemik yıkımı görülen bölgelerde yüksek miktarlarda bulunurlar. Yüksek düzeyde antioksidan özelliklere sahip olan melatonin bu fonksiyonuyla serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında ve osteoklastların aktivitelerinin baskılanmasında görev alır(154).



Şekil 26. Kemik dokusu üzerindeki melatoninin etki mekanizması

(A) Mezenkimal hücreleri melatonin MT2 reseptörü yolağını kullanarak osteoblastlara farklılaştırır;

(B) osteoblastların OPG sentezini uyarır ve böylece RANKL'nin preosteoklastlara bağlantısını bloke eder osteoklast farklılaşmasını baskılar;

(C) melatonin antioksidan fonksiyonlarından dolayı serbest radikalleri ortamdan temizler ve kemik yıkımının önüne geçer (155).

Yapılan araştırmalar osteoporoz tedavisi için melatoninin osteoklast aktivetisini bloke etmesinden dolayı kullanabileceğini göstermiştir. Melatonin direkt olarak kemik rezorpsiyonu üzerindeki pozitif etkilerinden dolayı osteoporoz tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerini azaltacağını bildirmişlerdir(133, 152).

Araştırıcılar, melatonin üzerine yaptıkları çalışmalarda kemik metabolizması ve gelişimini etkilediğini rapor etmişlerdir. Melatonin etkinliğini büyüme hormonunu sentez ve salınımı uyararak gösteren ayrıca östrojen, paratiroid, kalsitonin gibi sistemik hormonların aktivasyonunda artış gösterdiği bildirilmiştir(148).

3.4.5.2. Melatoninin Antioksidan Etkisi

Antioksidan özelliğini direkt olarak yapabildiği gibi prooksidan enzimler yardımıyla da gösterebilmektedir. Melatonin; OH^{-}, süperoksit anyonu, peroksinitrit, hidrojen peroksit ve nitrik oksit serbest gibi radikallerin dokularda oksidatif strese bağlı oluşturduğu zararlı etkileri direkt detoksifiye eder. Melatoninin yapılan çalışmalara göre çok etkili bir antioksidan olduğu bildirilmiştir. Bir karşılaştırma yapılırsa; E vitamininden 2 kat, mannitolden 14 kat, glutatyondan 5 kat daha etkili olmakla birlikte dimetil sülfoksitten ise 500 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (117). Melatonin antioksidan etksini, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, glutamil sistein sentetaz, süperoksit dismutaz ve glukoz 6- fosfat dehidrogenaz gibi antioksidan enzimlerin aktive ederek yapar. Ayrıca gen ekspresyonu özelliğini

kullanarak reseptörleri aracılığı ile enzim etkinliklerini artırarak antioksidan özellik gösterdiği bildirilmiştir(117).

Melatonin proooksidan enzimlerde inhibasyon yaparak serbest radikal oluşumunu azaltarak bununla antioksidan sisteme yardımcı olduğu görülmüştür (156).

Melatonin amfifilik yapıda olmasından dolayı plasenta ve kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçerek intersellüler alana ulaşır. Bundan dolayı çekirdeği, organelleri ve hücre zarını serbest radikallerin olası zararından koruyabilir(135). Melatonin antioksidan fonksiyonundan dolayı organizmada farklı lokasyonlarda etki gösterebilmektedir. Herhangi bir nedenden ötürü meydana gelen diabetus mellitus, Parkinson ve romatoid artrit gibi dejeneratif hastalıklardan vücudu korur. Melatonin, makromoleküllerin DNA'ya verebileceği olası oksidatif zararlı etkilerden korunmasını sağlamaktadır. Organizmdaki diğer antioksidanlardan farklı olarak çok daha yüksek dozlarda (300 mg/gün) kullanılması ve kullanım süresinin uzamasına rağmen toksik yan etkilerin oluşmaması melatonin'i üstün yapan özelliklerindendir. Ayrıca oksidatif radikallerle etkileşiminde oluşan ara ürünlerin ise neredeyse tamamen antioksidan yapıda olması olumlu özelliklerdir(117, 135, 157).

3.4.5.3. Melatonin İmmün Sistem Üzerindeki Etkisi

Melatoninin immün sistemin işleyişinde lenfoid dokular üzerinde fonksiyonların devam ettirilmesi, farklılaşmalarını sağlaması ve proliferasyonlarını düzenlemesi gibi etkileri mevcuttur(134). Etkilerini direkt olarak reseptör üzerinden yapabilecekleri gibi steroid hormonları salınımını düzenleyerek gerçekleşmektedir. Reseptör aracılı direkt etkilerini MT2 reseptörü yolağını kullanarak gerçekleştirebilirler. Yapılan çalışmalara göre melatoninin organizmadaki T

lenfositlerin yapısında da mevcut olduğu belirlenmiştir (158). Melatonin yüksek derecedeki anti-apoptotik yapısı sayesinde T lenfositlerinin apoptozunu azaltmaktadır ayrıca B lenfositlerin ve granülositlerin sağ kalım ömrünü uzatmaktadır(159).

Melatonin üzerinden yapılan çalışmalarda opioid peptidlerin düzenlenmesini sağlar ve monositlerden IL 1-2-6-12, Interferon-γ salınımı arttırır. Sonuç olarak CD4 lenfositlerin aktivasyonu sağlanır(160).

Melatonin kanserlemiş doku ve organlarda büyük bir öneme sahip doğal öldürücü hücrelerde ciddi anlamda artış sağlar. İmmünmodülatör fonksiyonları birçok çalışmada ispatlanmış olmasına rağmen melatonin immün mekanizma arasındaki ilişkiyi anlayabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır(161).

3.4.5.4. Melatonin ve Antienflamatuar Etki

Melatonin çok etkili bir antioksidandır. Prooksidan enzimler ve serbest oksijen radikallerinin ortamda bulunmasıyla tetiklenen inflamasyonun ilerlemesini engelleyebilecek bir yapıya sahiptir(162).

Bu özelliklerinden de görüldüğü üzere melatonin'in yapısal antienflamatuar işlevi antioksidan özelliğinden kaynaklanmaktadır. Melatonin inflamasyon anında ortamda nükleer faktör kabba ile uyarılan adezyon faktörlerini inhibe eder. Adezyon faktörlerinin inhibe edilmesiyle endotelden lökositlerin adezyonu ve migrasyonunda düşüş olur ve ortamdaki inflamasyon alanına polimorfonükleer lökositlerin göçü engellenmiş olur. Bunların yanında melatoninin TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi sitokinlerin ile proteolitik enzimler olumunu önleyerek olası doku hasarını engellediği bildirilmiştir(163, 164).

Ayrıca melatoninin siklooksijenaz 1 ve 2 (COX1,2) gibi inflamatuar süreçte rol alan enzimlerin aktif bölgesine bağlanarak inhibasyon gerçekleştiğini bildirmişlerdir(165).

3.4.5.5. Melatonin ve Analjezik Etki

Klinik ve deneysel çalışmalara göre melatoninin analjezik etkileri olduğu bildirilmiştir(166). Migren ve fibromyaljiye bağlı olarak ortaya çıkan kronik ağrıların etkisini azaltmak için kullanıldığında etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır(167). Melatoninin analjezik özelliklerinin tam olarak nasıl ortaya çıktığını ve bunu sağlayan fizyolojik yolakları açıklamak çok farklı hipotezler bildirilmiş fakat gerçek anlamda bu mekanizma net olarak ortaya konulamamıştır.Melatonin analjezik özelliklerinin GABA-β ve opioid reseptörlerinin düzenlemesi fonksiyonu ile gerçekleştiği varsayılsa da günümüzde halen bu konu tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır(168).

3.4.5.6. Melatonin ve Onkolojik Etki

Melatonin, kemoterapi seanslarında etkinliğini arttırarak kanser tedavisinde kullanılır. Aynı zamanda normal sağlıklı dokularda olası zararlı etkileri engellemektedir(169). Melatonin üzerine yapılan çalışmalarda anti-kanser özelliği, kanser hücrelerinin sağlıklı dokularda gelişimindeki ana faktörlerden lineoik asidin hücrelere penetrasyonunu engellemesinden gelmektedir(170). Bu özelliğin çalıştığını gösteren en önemli belirteç ise telomeraz enzim aktivesinde ciddi düşüşlerdir (171). Süreçte linoleik asitinin hasarlı lokasyondaki hücre içine penetrasyonun engellenmesiyle kalmodulin kalsiyumdan ayrılır ve hücre siklusundaki süreç yavaşlayarak tümörün genişlemesi engellenir. Melatonin, yapılan araştırmalara göre başta meme, rahim ve karaciğer kanseri dahil organizmada gelişen kanser çeşitleri

üzerine pozitif etkileri olduğu tespit edilmiştir. Melatonin'in meme kanseri gelişim ve ilerlemesini önleme konusunda önemli bir etken olduğu bildirilmiştir(172, 173).

Melatonin karanlık alanlarda özellikle gece saatlerinde artan sentezine paralel serumdaki seviyelerinde artış olur. Araştırıcılar tarafından yapılan bir çalışmada gece saatlerinde uyumayan ve yapay ışığa maruz kalan kadınlarda meme kanserinde ciddi anlamda risk artışı olduğu belirtilmiştir(174). Yapılan çalışmalara göre melatonin kanser hücrelerinin büyümesinde rol oynayan hücre döngüsünde G1 safhasından S safhasına geçişi geciktirdiği ve bununla birlikte kanserleşmiş dokudaki damarlanma oranını azalttığı tespit edilmiştir(175). Melatonin etkisi incelenen hücrelerde p53 proteininin gen ekspresyonunda ciddi artışlar olduğu tespit edilmiştir(176). Hücre döngüsündeki görevli bazı siklin ve siklin bağlı kinazların üretimini ise inhibe ettiği anlaşılmıştır(177).

3.4.5.7. Melatoninin Anjiyogenez Üzerindeki Etkisi

Anjiyogenez organizmadaki mevcut damarlardan hücresel gelişim ve farklılaşma ile yeni damar yapılarının oluşması sürecine denir. Bu biyolojik süreç fizyolojik olaylarda olabileceği gibi herhangi bir pataloji geliştiğinde de rol alır. Süreçte mezodermal hücreler farklılaşma periyodunda ilk olarak endotel hücrelerine dönüşür sonrasında endotel hücreleri farklılaşmanın etkisi ile yeni damar yapılarının oluşumuna öncülük eder. Endotel hücrelerinden damar oluşumu için ortama salınan VEGF anjiyogenezin ana yöneticilerinden biridir. Ayrıca yüksek derecede pro-anjiyogenik faktördür. VEGF endotel hücrelerinin migrasyon, differensiasyon ve proliferasyon mekenizmalarında görevlidir. Endotel hücrelerinin sağ kalım süresini uzatırken yara iyileşmesi sürecinde ana rolleri üstlenir. VEGF, endotel hücrelerini proliferasyon için uyarır sonrasında onları kendisine doğru çekerek muntazam bir

düzen oluşturur. Sıralanmış endotel hücreleri damar yapımındaki çatı görevi gören tüp formasyonunu oluştururlar. VEGF, kemik iliğinden endotelyal öncü hücrelerinin dolaşıma geçmesini sağlar. Ayrıca endotel hücrelerini ortamdaki olası bir apoptozisten koruduğu bildirilmiştir. Bu faktörün sentezinde düşüş olduğu durumlarda damarlanma derecesinin gerilediği gözlenmiştir. Yapılan araştırmalara göre VEGF'in arteriollerin etrafındaki fibroblastlarda, makrofajlarda, renal glomerül visseral yüzündeki epitelinde ve bronşiyol epitelde bulunduğu tespit edilmiştir. VEGF' in endotel hücrelerindeki etkileşimlerinin yanında osteoblastlarda da kemotaktik etkilerinin olduğu görülmüştür. VEFG ekspresyonu TGF-β ve FGF çeşitli büyüme faktörlerinin etkisi ile arttığı bildirilmiştir(178, 179).

Melatonin üzerinde yapılan bir çalışmaya göre anjiyogenezisin farklı aşamalarında çok farklı yollarla etkili olduğu anlaşılmıştır(180, 181). Melatonin hem fibroblastların hem de endotel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ederek anjiyogeneziste önemli bir etken olan VEFG gibi büyüme faktörlerinin ortamda salınımını tetikleyerek damarlanma mekanizmasına destekte bulunur(182, 183). Anjiyogenik aktivetini artışı ile melatonin yeni kan damarının yapımını arttırır(149, 181).

Melatoninin uyardığı faktörler arasında TGF-β da vardır ki bu büyüme faktörünün anjiyogenezde çok önemli bir yeri vardır. Acıkan ve ark. rat melatonin'in etkilerini incelemek için yaptıkları distraksiyon osteogenezisi çalışma modelinde yeni kemik yapımını ve VEGF üzerinden değişimleri incelemişlerdir. Sonuç olarak melatonin verilen gruplarda hem yeni kemik dokusu yapımı hem de VEGF artışında anlamlı değerlere ulaşmışlardır(184).

Melatonin çok farklı özellikleri yapısında barındırmasının yanında MSC' leri apoptoza karşı korur. Ayrıca bu hücrelerden damar oluşumundaki mitojenik etkenlerinin sentezlenmesini destekler(185) 190).

3.4.5.8. Melatoninin Vücut Isısını düzenleyici Etkisi:

Hipotalamus vücut ısısını düzenler ve yapılan çalışmalara göre melatoninin hipotalamusta özelleşmiş reseptörleri bulunduğu tespit edilmiştir. Fiziksel efor ile kandaki melatonin düzeyinde değişimler olur ve organizma ısıyı belirli bir denge üzerinden sabit tutar(119, 120). Bunun yanında ortamdaki ışık yoğunluğunun düşmesiyle aktive olan melatonin organizmadaki sıcaklığın düşmesine yardımcı olur ve böylece uykuyu dalma isteğinde artış olur(186).

3.4.5.9. Melatoninin Endokrin etkisi

Endokrinolojik özelliğini pineal bez organizmadaki farklı doku ve organlar üzerinden gerçekleştirir. Bunlar tiroid, hipofiz, gonadlar ve adrenal bezdir(187). Gonadların aktivitelerinin melatonin salınımı ile ilişkili olduğu görülmüştür(188, 189). Melatoninin gonadlarda bulun hormonlar üzerindeki etkileri dışında; melanosit stimüle edici hormon salınımının inhibisyonunu yapmaktadır. Ayrıca prolaktin salınımında, growth hormonun ve vazopressinin günlük sekresyonunda artırma gibi etkileri bulunmaktadır. Endokrin organlar üzerinde yapılan çalışmalara göre melatonin'in tiroid bezi ve böbrek üstü bezi gibi organlar üzerinde de düzenleyici özellikleri mevcuttur. Tiroid bezi üzerindeki fonksiyonları genel anlamda baskılanma üzerinedir. Böbrek üstü bezi de inhibitör fonksiyonlar göstererek mineralokortikoid ve glukokortikoid salınımını azaltır(190).

3.4.5.10. Melatoninin Kardiyak etkisi

Kardiyovasküler sistemde melatoninin etkisi literatürde yerini almıştır(191, 192). Melatonin; Melatonin 1 reseptörleri üzerinden vazokonstriktif etki yaparken, Melatonin 2 reseptörleri ile vazodilatasyona oluşturmaktadır. Koroner kalp hastaları üzerine yapılan bir çalışmada ani ölüm ve miyokard infarktüs riski bulunan kişilerde melatonin düzeylerinin oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir(192).

Hipertansif ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri yüksek olan kişilerde melatonin seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir(192, 193).

Melatonin eksojen yol ile verildiğinde kan basıncı ideal seviyeye geldiği tespit edilmiştir ve kolesterol seviyesini de düzenleyerek aterosklerozis riskini minimuma indirir. Sonuç olarak kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz riskleri düşürmektedir(192).

3.4.5.11. Melatoninin Koruyucu Etkisi

Serbest radikaller direkt ya da indirekt yollarla melatonin tarafından etkisizleştirilir(194). Melatonin, süperoksit dismutaz ve Glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimleri aktive eder(195). Serbest radikallerin yoğun olarak bulunduğu mitokondri gibi bir organelde hem kolay penetre olması hem de organelde sentezinin rahatlıkla yapılması nedeniyle yüksek yoğunlukta melatonin tespit edilmiştir. Bu mekanizma mitokondri iç zarını olası toksisitelerden korur(195). Bunu yanında lipit peroksidasyonunu önler ve hücreleri oksijen ve nitrojen bazlı serbest radikallere karşı koruma görevini üstlenmektedir(196, 197).

Toksik maddelere bağlı oluşan radikal hasarı, melatoninin antioksidan etkinliği ile artık maddeler ortamdan temizlenir(198, 199).

Melatonin, yapılan araştırmalara göre ilaç kullanımına bağlı intestinal hasar veya iskemi-reperfüzyonu engellediği tespit edilmiştir(200, 201). Ayrıca kemoterapik ajanların neden olduğu multipl organ hasarını(202, 203) ve ultraviole ışınların etkisi ile oluşan doku hasarını engellediği anlaşılmıştır(204).

Diabetes mellitus'ta patolojiye bağlı oluşan serbest radikal hasarınıve kemoterapi veya radyoterapinin neden olduğu lezyonların melatonin ile daha da ilerlemesini engellediği gösterilmiştir(205, 206) (207, 208).

3.4.5.12. Melatoninin Yaşlanma üzerine etkisi

Melatonin sentezi ile yaşlanma arasındaki ters orantılı bir ilişki mevcuttur. Buna bağlı olarak yaşın ilerlemesiyle sentez oranı düşer ve sirkadiyen ritim bozulmaya uğramaktadır. Yaşlı kişilerde serum melatonin düzeyi orta yaştakilere göre %40-50 oranda daha düşük seviyede seyretmektedir. Hayvan çalışmalarında sirkadiyen ritimi takip etmek için yaşlanan hayvanlar takip edilmiştir. Yaşlanmaya bağlı olarak bozulan döngü ile gece ve gündüz ölçülen serum melatonin düzeylerinin neredeyse hemen hemen aynı olduğu belirlenmiştir. Gece ortamın karanlık olması beklenirken olağan dışı şekilde ışığa maruz kalındığında melatonin sentezindeki düşüş nedeniyle yaşlılık göstergeleri oluşur. Bu bilgiler melatonin'in, yaşlılığa karşı etkili bir koruyucu madde olduğunu düşündürmektedir(209).

3.4.5.13. Melatoninin İmmun sisteme etkisi:

Melatonin, hücresel bağışıklığı oluşturulmasını direkt ve indirekt şekilde görev alır(210). Araştırıcılar tarafından yapılan bir çalışmaya göre pinealektomi işlemi nedeniyle melatonin sentez ve seviyelerinde azalma görülmüştür. Bu işleme bağlı olarak immun yanıtta azalma ile gecikme görülmüştür. Eksojen melatonin verildiğinde ise immun yanıtta tekrardan normalleşme görülmüştür(210, 211). Bir

başka çalışma ile melatonin'in immun fonksiyonları regüle ettiği gösterilmiştir(212, 213).

İmmun yapıdaki özellikle hücresel yanıtın aktivasyonu için melatonin uygulamaları önemli bir yer tutmaktadır(214). Stres oluşturan negatif durumlar immun sistem üzerindeki baskılarını melatonin ile kontrol edilebilmektedir. Ayrıca eksojen melatonin ile doğal immunite de kontrol edilebilir(215). Yapılan bir başka pinelektomi uygulanan hayvan çalışmasında doğal öldürücü hücrelerin (NK) aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu hayvanlara 1-2 hafta sonrasında eksojen melatonin uygulaması yapıldığında hem NK hem de monosit etkinliği ile sayılarında artış olduğu rapor edilmiştir. Melatoninin kemik iliğine geçişi ile hem NK hem de monosit hücrelerinin aktiveteleri düzenlenmektedir. Bunların yanında sitokin sentezini ve makrofaj fonksiyonunu da stimüle edebilmektedir. T helper 1 (Th1) hücrelerini uyararak ortamda TNF-α, IL-10, IL-2 ve interferon gama (IFN-γ) salınımını uyarır(158).

3.4.5.14. Melatoninin Periodontitis Üzerindeki Etkileri

Periodontitis, konağın bağışıklık sisteminin mikrobiyal dental plağa maruz kalmasıyla oluşan kronik inflamatuar bir hastalıktır(216). Cerrahi ve cerrahi olmayan birçok tedavi opsiyonlarına rağmen, periodontitisin dünyadaki görülme sıklığı ciddi anlamda yüksektir (%40-90)(217). Periodantal hastalığa bağlı olarak oluşan oksidatif radikallerin ortamdan temizlenmesi için antioksidan ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır(218). Bundan dolayı çeşitli antioksidanlar üzerinden terapötik etkilerini incelemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır(194, 218, 219). Bir konak modülatör ajanı olduğu düşünülen melatoninin periodontitis tedavisindeki etkinliği

ve yerine yönelik güncel deneysel ve klinik farklı şekilde çalışmalar literatürde mevcuttur (107, 216, 217, 220, 221).

Melatonin, dejeneretif hastalıklara bağlı ortamda oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerinden hücreleri korur ayrıca tip I kollajen liflerin sentezini stimüle eder osteoblastik ve osteoklastik hücrelerin etkiniğini düzenleyerek ilgili bölgede kemik oluşumunu modüle eder(218).

RANKL üzerinden osteoklast etkinliğini düşürerek kemik rezorpsiyonunu durdurur(222).

Melatonin, Hem antiinflamatuar hem de proinflamatuar sitokinleri uyararak inflame dişetindeki negatif etkileri hafifletebilir. İnflamatuar hastalıkların dokuların yapılarında oluşturduğu zararını tedavi etmek için değerli bir araç olabileceği görülmektedir(194).

Kara ve ark.'ı bunun kanıtlar nitelikte periodontitisli ratlarda yaptıkları çalışmada, periodontal dokularda oluşan oksidatif hasarı melatonin ile anlamlı derecede azalttığını rapor etmişlerdir(194). Köse ve ark.'ı ise farklı bir çalışma ile periodontitis rat modeli üzerinden melatonin etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak periodontal iyileşmeyi hızlandırmanın yanında melatonin alveoler kemik rezorpsiyonunu durdurduğunu belgelemişlerdir(222).

Melatonin, farklı dokularda vücut sıvılarına rahatlıkla geçebilirken ağız boşluğuna penetre olabilmektedir. Böylece tükrük yardımıyla periodontal dokuları radikallere bağlı oluşabilecek hasardan koruyabilir(223).

Bilim insanları tükürük ve periodontal doku hastalıklarını melatonin seviyesi ile değişim etkilerini çalışmalarıyla belgelendirmek istemişlerdir(223, 224). Periodontal dokuların sağlıklı veya hastalıklı durumuna göre tükrük düzeyi

değişebilmektedir. Dokularda gelişen inflamasyonun şiddetine bağlı olarak tükürük melatonin düzeyi azalır. Bu belirteç bakteriyel ataklara karşı melatonin'in etkili bir koruma aracı olabileceğini göstermektedir(223). Topikal melatonin uygulaması üzerinden periodontal dokuları ilgilendiren bir çalışmada cep derinliği sondalamasında ve gingival indeks (Gİ) değerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu etkileşimin nedeni olarak tükürük konsantrasyonlarında OPG'nin artması ve RANKL'ın azalmasının ilişkili olduğu düşünülmüştür(225). Sonuç olarak melatonin alveolar kemik kantite ve kalitesinde artış sağlarken osteoklastogenezi azaltmaktadır. Ayrıca periodontal hastalık başlaması ve ilerlemesini durdurmak için pozitif etkilerinin olduğunu düşündürmektedir(225).

3.4.5.15. Melatoninin Osseointegrasyon üzerindeki etkileri

Melatonin, epifiz bezi ve diğer organlar tarafından sentezlenen ve salgılanan bir hormondur. Endojen sirkadiyen döngü tarafından kontrol edilen salgısının, belirli diş hastalıklarının tedavisinde faydalı olabilecek immünolojik, antioksidan ve anti-inflamatuar etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Doğal bir şekilde tükürük içine salınan veya harici bir tedavi olarak eklenen melatonin, anti-inflamatuar ve osseokondüktif etkileri nedeniyle periodontal hastalık tedavisi ve diş implantlarının osseointegrasyonunda önemli etkilere sahip olabilir. Melatoninin, tam mekanizmalarını anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, diş patolojileri üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermiştir(226).

Yapılan bir çalışmada melatonin kemik-implant teması ve diğer çeşitli histomorfometrik parametreler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif etkisi olduğunu göstermiştir. Melatoninin implantların etrafındaki kemik oluşumu üzerinde de pozitif etkisi olduğunu tespit etmişlerdir(227).

Melatonin (MLT), sirkadiyen döngüleri düzenlemekle görevlidir. Diş implantları için bir kaplama ajanı olarak uygulanması, yüzeyinde protein birikimini, hücresel ve doku tepkisini etkileyerek yüzeyin mikro koşullarını değiştirebilir(228).

Peri-implant mukoziti ve alveolar kemik rezorpsiyonu ile karakterize olan peri-implantitis, diş implantlarının hizmet ömrünü önemli ölçüde kısaltır. Melatonin, anti-inflamatuar ve osteoprotektif aktiviteleri ile bilinir. Bununla birlikte, melatoninin peri-implantitisi önlemeye yönelik etkileri ve mekanizmaları bilinmemektedir. Profilaktik melatoninin uygulanmasının proinflamatuar sitokin seviyelerini ve osteoklast sayılarını azalttığını, alveolar kemik rezorpsiyonunu azalttığını ve in vivo peri-implantitis insidansını azalttığı gözlenmiştir. Melatoninin peri-implantitisi önlemek için güçlü bir ajan olduğu düşünülebilir(229).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2018/105 protokol numaralı etik kurul onayı alınan bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından DHF.19.02 numaralı proje ile desteklendi. Deneysel aşamalar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde, analiz aşamaları Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

Dekalsifiye edilmemiş histolojik kesitler Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Laboratuvarı'ndan elde edildi.

4.1. Deney Hayvanları ve Deneysel Düzenek

Çalışmada 40 adet 12 aylık 250-300 gram ağırlığında sprague dawley dişi rat kullanıldı. Ratlar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (FÜDAM) temin edildi. Deney süresince tüm ratlara aynı şartlar altında bakıldı (12 saat gün ışığı-12 saat karanlık, 25 derece sıcaklık, suya ve yeme serbest ulaşım). Tüm hayvanlar deney süresince özel kafeslerde havalandırma sistemi olan odalarda barındırıldı

Bu çalışmanın amacı ratlarda melatonin hormonu desteğinin kemik implant kaynaşmasına ve kemik metabolizmasına etkisinin incelenmesidir. Bu amaçla denekler rastgele 4 ayrı gruba ayrıldı:

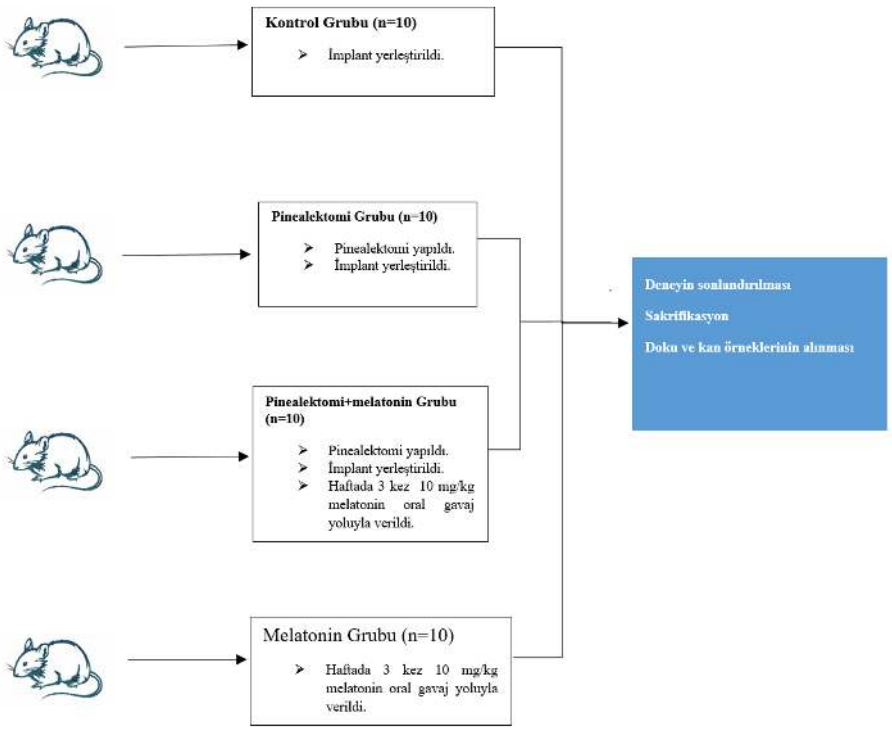
Kontrol Grubu (n=10): Deneklerin sağ tibiya kemiklerinin metafiziyel kısımlarının kortikokansellöz tabakasına 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar yerleştirildi ve ek herhangi bir işlem uygulanmadı.

Pinealektomi Grubu (n=10): Deneklerin sağ tibiya kemiklerinin metafiziyel kısımlarının kortikokanselöz tabakasına 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar yerleştirildi. Aynı seansta deneklerin pineal bezleri cerrahi yöntemlerle alındı. 12 haftalık deneysel düzenek süresince deneklere ek herhangi bir işlem uygulanmadı.

Pinealektomi+Melatonin Grubu (n=10): Deneklerin sağ tibiya kemiklerinin metafiziyel kısımlarının kortikokanselöz tabakasına 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar yerleştirildi. Aynı seansta deneklerin pineal bezleri cerrahi yöntemlerle alındı. 12 haftalık deneysel düzenek boyunca tüm ratlara 10 mg/kg olacak şekilde serum fizyolojik içerisinde melatonin çözülerek oral gavaj yolu ile haftada 3 kez verildi.

Melatonin Grubu (n=10): Deneklerin sağ tibiya kemiklerinin metafiziyel kısımlarına 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar cerrahi yöntemlerle yerleştirildi. 12 haftalık deneysel düzenek boyunca haftada 3 kez olmak üzere tüm deneklere 10 mg/kg melatonin serum fizyolojik içerisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

12 Haftalık deneysel düzenek sonunda tüm deneklerin sağ tibiya kemiklerindeki titanyum implantlar etraflarındaki kemik dokusu ile birlikte analiz edilmek üzere alındı. Bunlara ek olarak kan serum örnekleri, sağ femur, sağ ve sol alt çene kemikleri dexa analizi ve biyokimyasal analizler yapılmak üzere alındı. Titanyum implantlardan kemik implant kaynaşması analizleri yapıldı. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.



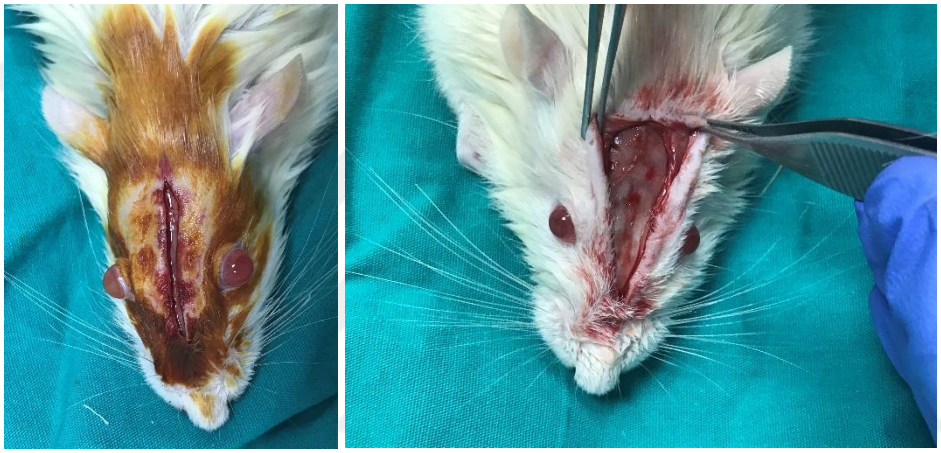
Şekil 27. Deneysel çalışma düzeneği

4.2. Pinealektomi İşlemi

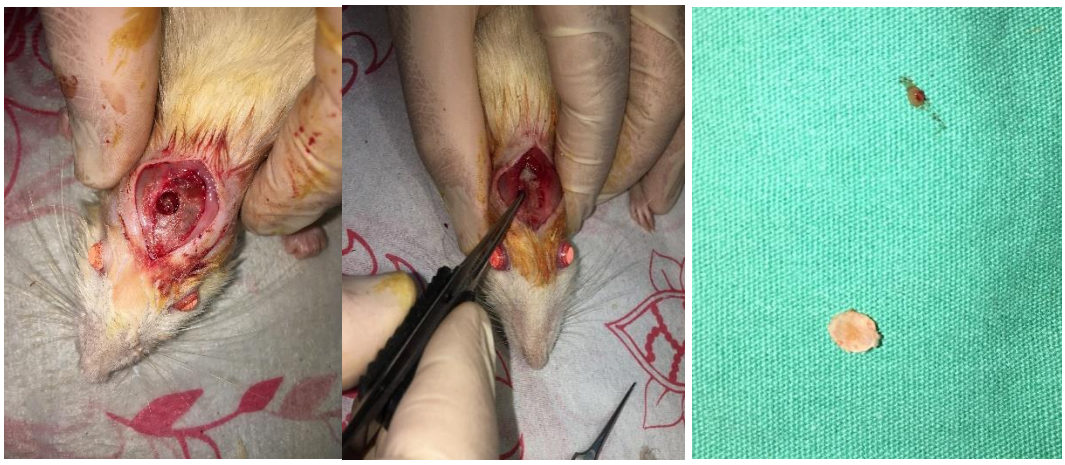
Tüm cerrahi işlemler steril koşullarda genel anestezi altında gerçekleştirildi. Genel anestezikler (10 mg/kg ksylazine, 40 mg/kg ketamin) deneklere uygun enjektör ile kas içinden yapıldı. Cerrahi işlem uygulanacak alan tıraş edildikten sonra povidone iodine ile yıkandı.

Tüm deneklerin kafatası derisinin üstü tıraş edildikten sonra longitudinal olarak oksipital çıkıntıya ulaşacak şekilde medialde 1.75 cm'lik bir kesi yapıldı. Sagital ve lambdoid süturların bulunduğu kemiklerin periostları temporal kaslara kadar kazındı. Daha sonra tur ile kafatası kemiği rostrokaudal olarak ortalama 1.25 cm rektangular ve 0.75 cm de mediyolateral olacak şekilde kesildi. Superior sagital ven, transfers sinüsler ve konfluens sinum üzerindeki kemik parçası rostral açıdan

tutularak kaldırıldı. Transfers sinüsün mediorostral kenarından sagital venin lateral kenarları boyunca durası kesildi. Superior sagital ven üzerine, 6-0 atravmatik ipek ile 1 mm'lik aralıkla iki ligatür konuldu. İki ligatür arasından sagital sinüs kesilecek ve posterior kısmı duranın diseksiyonunu izleyerek pineal bez açığa çıkırılana kadar kesildi. Pineal bez, anterior taraftan ince uçlu penset ile sap kısmından tutularak alındı. Daha sonra sagital venin her iki ucu birbirine bağlandı ve kafatası derisi 5-0 ipekle dikildi.



Resim 1. Cerrahi alanın tıraş edilmesi ve transvers yönde insizyonla kalvariyumun açılması



Resim 2. Epifiz bezinin diseke edilerek eksize edilmesi.

4.3. İmplatların Cerrahi Yöntemle Yerleştirilmesi

Yapılan bu çalışmada ticari saf titanyumdan özel olarak üretilmiş implantlar ($TiAl_6V_4$) ve bunları uygulamak için yine özel olarak üretilmiş uygulama seti kullanıldı. Implantlar EMP (Eriyebilen Materyalle Püskürtmeli Yüzey) yüzey yapısına sahip, 2.5 mm çapında, 4 mm uzunluğunda ve vida formundaydı (İmplance İmplant Sistemleri, AGS Medikal, İstanbul, Türkiye).

Cerrahi uygulama seti çapı 1,8 mm olan başlangıç frezi, implant yuvasını genişletmek için çapı 2.2 mm olan ara frez ve çapı 2.5 mm olan final frezinden ve implantları açılan implant soketine yerleştirmek için bir taşıma parçasından oluşmaktaydı. İmplantların cerrahi yerleştirilmesi aşamasında sağ tibia kemiğinin sırtı üzerinden 15 numaralı bistüri ile kemik teması alınarak kesi yapıldı.

Resim 4. 15 numaralı bistüri ve implant taşıma parçası.

Resim 5. 15 numaralı bistüri ile sağ tibia kemiğinin sırtında kesi yapılması.

Yumuşak dokular ve periost, periost elevatörü ile diseke edilerek kemik dokusuna ulaşıldı. Metafiz bölgesinde kortikokansellöz kemik platformu açığa çıkarılarak, kemik yüzeye dik şekilde implant yuvası hazırlanmaya başlandı. İmplant yuvaları açılırken ısınmanın önlenmesi amacıyla cerrahi alana steril serum fizyolojik ile irrigasyon yapıldı.

Devir hızı 500-600 rpm'de önce çapı 1,8 mm olan başlangıç frezi ardından 2.2 mm olan ara frez ve çapı 2.5mm olan final frezi ile monokortikal implant yuvaları implant uygulanan gruplardaki ratlara birer adet olacak şekilde hazırlandı. İmplantlar, yuvalara özel taşıma parçaları ile yerleştirilerek implantasyon işlemi bitirildi. İmplantlar yerleştirildikten sonra periost ve yumuşak dokular 4-0 ipek sütur ile primer kapatıldı.

Resim 7. Hazırlanan implant yuvası.

Resim 8. Hazırlanan implant yuvasına özel taşıma parçasıyla implantın yerleştirilmesi.

Resim 9. Periost ve yumuşak dokuların 4-0 ipek süturla kapatılması.

İmplant yuvaları açılırken ısınmanın önlenmesi amacıyla cerrahi alan steril serum fizyolojik ile yıkandı. Tüm cerrahi işlemlerden sonra enfeksiyon ve ağrının önlenmesi amacıyla antibiyotik (40 mg/kg sefalosporin) ve analjezik (0.1 mg/kg tramadolhidroklorid) intramuskuler yolla 3 gün boyunca uygulandı.

4.4. Kan Örneklerinin Alınması

Cerrahi girişimi takiben denekler 12 haftalık iyileşme döneminin sonunda sakrifize edildi. Denekler sakrifize edilmeden önce derin anestezi altında iken kalplerinden kanları alınarak 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek kan serumları elde edilerek analiz gününe kadar -80 C de saklandı.

4.5. Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analizleri

Kan serumlarından kemik biyolojik belirteçleri; alkalen fosfotaz, kalsiyum, ve fosfor fotometrik yöntemle Fırat Üniversitesi Tıp fakültesi Biyokimya Laboratuarı'nda analiz edildi (Cihaz, Olympus AU 2700 Otoanalizör, Amerika Birleşik Devletleri).

4.6. Doku Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Titanyum vidalar etraflarındaki kemik dokusu ile birlikte çıkarıldı ve formaldehit dokusunda sabitlendi. Ayrıca tüm deneklerin sağ femur ve sağ sol alt çene kemikleri alınarak nükleer tıp ana bilimdalında dexa analizi yapılarak kemik mineral yoğunluğu analizleri yapıldı.

4.7. Dekalsifiye edilmemiş histomorfometrik değerlendirme

İmplant örneklerinin histolojik değerlendirilmeleri Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Histolojik incelemede deney hayvanlarının tibiyalarına yerleştirilen titanyum implantlar,

çevresindeki kemik ile birlikte çıkarıldıktan sonra, dekalsifiye edilmemiş kesit hazırlama metoduna göre analiz edildi.

İmplantlar ve çevrelerindeki kemik yumuşak dokudan uzaklaştırılarak blok halinde çıkarıldıktan sonra % 4 'lük tamponlanmış formalin solüsyonunda en az 24 saat süreyle bekletildi. Bu fiksasyon işleminden sonra tüm örnekler sırasıyla %70, %80, %90, %96 ve %99 derişimindeki alkol havuzlarında birer gün süreyle bekletilerek dehidratasyon işlemi gerçekleştirildi. Örnekler dehidrate edildikten sonra metil metakrilat rezin içerisinde 24 saat bekletilerek vakum altında infiltre edildi. İnfiltrasyonu tamamlanmış örnekler metil metakrilat ile doldurulmuş şeffaf plastik kalıplara hava kabarcığı kalmayacak şekilde teker teker gömüldü. Her birinde bir örnek içeren kalıplar 40°C'da 450 nm dalga boyundaki ışık altında 8 saat süreyle polimerize edilerek hazırlandı.

Polimerizasyon işlemi tamamlandıktan sonra örnekler şeffaf kutucuklardan çıkartıldı. Örnekleri içeren şeffaf metil metakrilat rezin blokların düz olan alt yüzeyleri pleksiglas lam üzerine vakum altında yapıştırıldı. Pleksiglas lam üzerindeki örnekler hassas kesme cihazına bağlı elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparatbau, Norderstad, Almanya) ile 300µm kalınlığında kesildi. Bu ilk kesme işlemleri bloklar içindeki dental implantların merkezinden geçen longutidunal doğrultuda yapıldı.

Bu kesitler mikro aşındırma sisteminde (Exakt 400 CS, Exakt Apparatbau, Norderstad, Almanya) sırasıyla 1000, 1200 ve 2500 gridlik zımparalar kullanılarak 50 µm'ye kadar inceltildi. Bu yöntemle her bir örnekten 3'er adet histolojik kesit elde edildi. Bu kesitler toulidine mavisi ile boyandı. Boyanan histolojik preperatlar

bir gece kuruma için bekletildikten sonra örnek yüzeyleri metil metakrilat kullanılarak lamel ile örtüldü.

Işık mikroskobuna (Nikon, Japonya) bağlı dijital kamera ile tüm örneklerin 2x, 4x, 10x optik büyütmelerde dijital görüntülerinin fotoğrafları çekilip kaydedildi. Görüntü Analiz Programı kullanılarak histolojik kemik implant kaynaşması (KİK) (%) yüzdesi ölçümleri ve implant çevresi kemik dolumu (İÇKD) (%) ölçümleri her bir örnek için ayrı ayrı yapıldı.

4.8. Kemik implant kaynaşması (KİK) analizleri

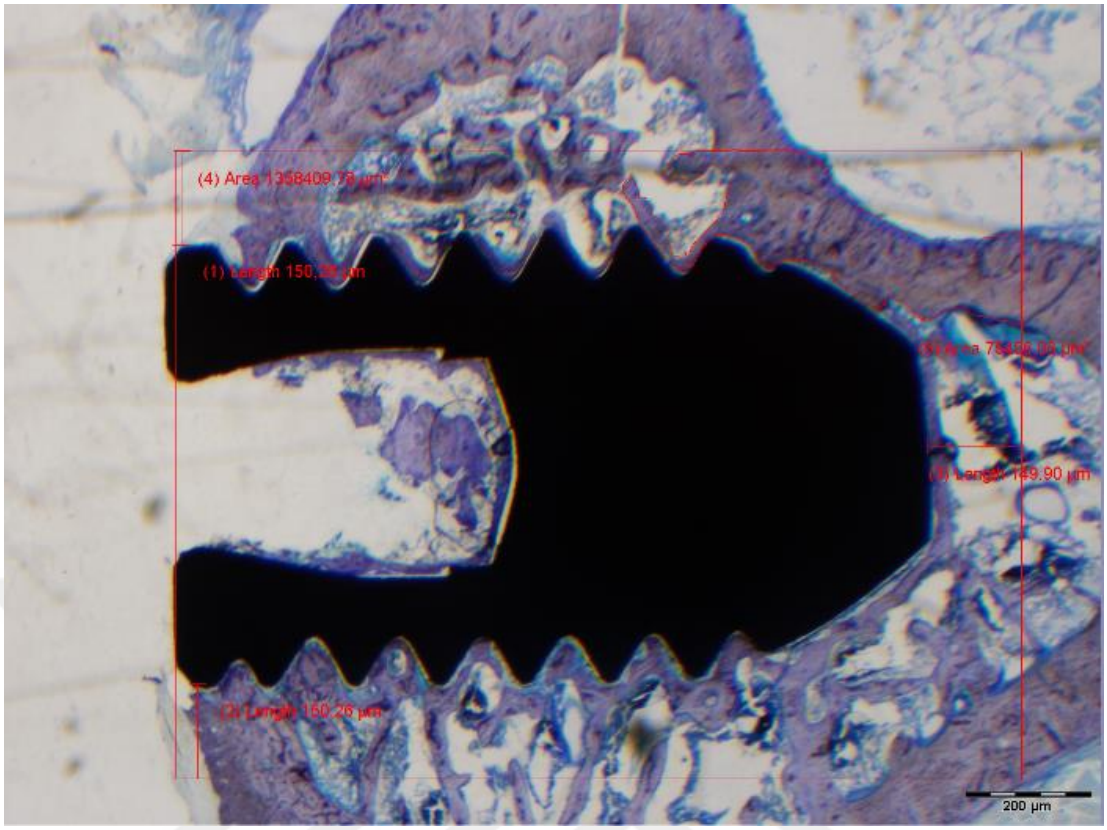
Kemik implant kaynaşması yüzdesi ölçümü yapılırken önce her bir implantın çevre uzunluğu hesaplandı, daha sonra her bir implantın kemik ile temas eden çevre uzunluğu hesaplandı. Kemik ile temas eden kısmın implantın çevre uzunluğuna oranı her bir implant için kemik implant kaynaşması (KİK) yüzdesi olarak değerlendirildi.

α → implantın kemik ile temas eden uzunluğu

β → implant çevre uzunluğu

ɣ → kemik implant kaynaşması (KİK) (%)

KİK (ɣ) = α/β X 100(230)



Resim 10. KİK ölçümü için bir yiv boşluğundaki kemik çevresinin hesaplanması (optik büyütme).

4.9. İmplant Çevresi Kemik Dolumu (İÇKD) analizleri

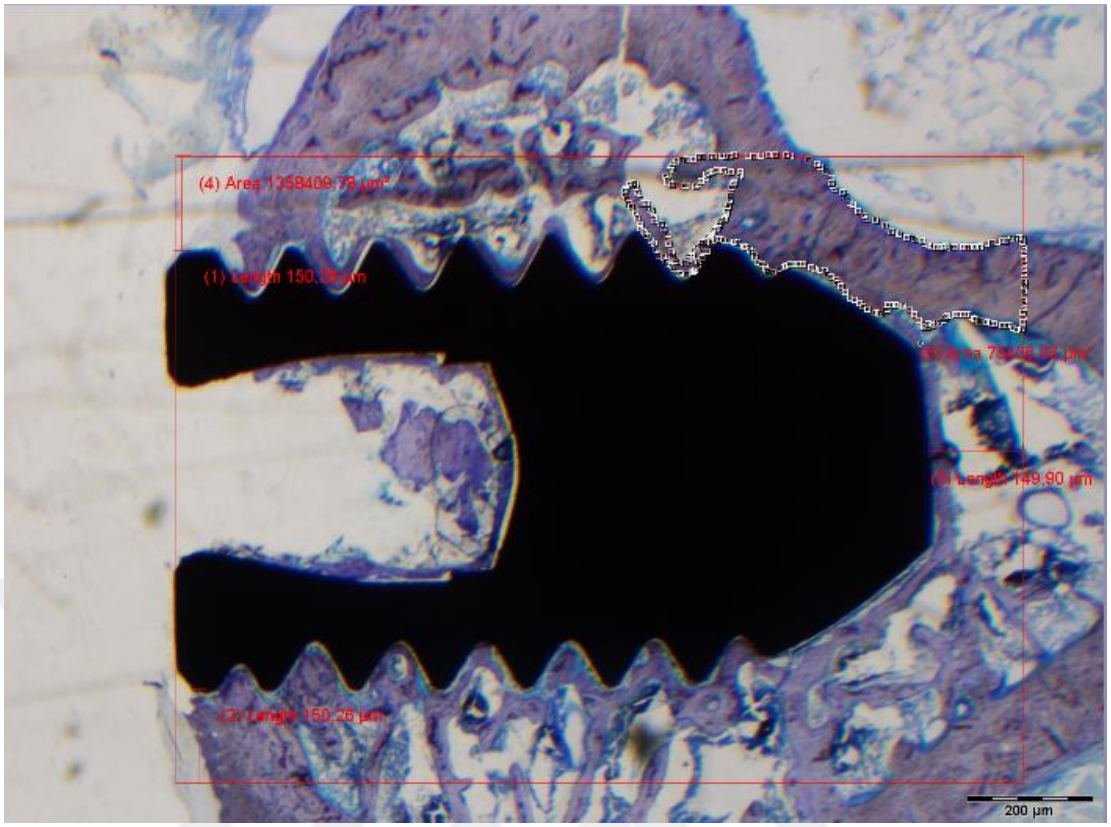
İmplant Çevresi Kemik Dolumu (İÇKD) yüzdesi hesaplanırken önce her bir implantın meziyal, distal ve koronal kısımlarından yivlerin bittiği yerden başlamak üzere 5mm mesafede olacak şekilde standart bir alan belirlendi. Bu alandan implantın yüzey alanı ve kemik ile dolmayan alanlar çıkarıldı. Geriye kalan alan kemik ile dolan alan olarak hesaplandı. Bu kemik ile dolan alanın belirlediğimiz standart alana oranı bize implant çevresi dolum yüzdesini verdi.

n Toplam standart alan

z toplam kemik alan

y İmplant çevresi kemik dolumu (İÇKD) (%)

İÇKD (y)=z/n X 100(230, 231)



Resim 11. İÇKD ölçümü için kemik alanının hesaplanması (optik büyütme).

4.10. Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Dansitometrik değerlendirme Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na ait Dual Enerji X Ray Absorbsiyometri (DEXA) (HOLOGİC® QDR 4500C Acclaım Serıes Elıte S/N:49458) cihazında, Version 12,3 paket yazılılımı kullanılarak yapıldı. İncelemelerde küçük hayvan programı ve ultra yüksek çözünürlük modu kullanıldı. Değerlendirmede çeneler ve sağ femurların kemik mineral yoğunluğu (KMY) kaydedildi.

4.11. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile

değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışma Kontrol (n=10), Melatonin (n=10), Pinealektomi (n=10) ve Pinealektomi+Melatonin (n=10) olmak üzere dört grup altında toplam 40 hayvan ile yapılmıştır.

Tablo 1. Çalışma parametrelerine ilişkin bilgiler

		Min-Max	Ort±SS
Kemik biyo markerları	**ALP (U/L)**	56-198	125,95±40,89
	Ca (mg/dl)	7,19-9,97	8,81±0,63
	Fosfor (mg/dl)	5-9	6,68±0,7
Kemik ile ilgili parametreler	**Kemik implant kaynaşması (%)**	23,18-82,26	49,73±12,3
	İmplant çevresi kemik dolumu (%)	20,11-59,66	39,18±8,46
	Çene Kemik Mineral Yoğunluğu (gr/cm^2)	0,31-0,44	0,37±0,03
	Femur Kemik Mineral Yoğunluğu (gr/cm^2)	0,23-0,34	0,27±0,02

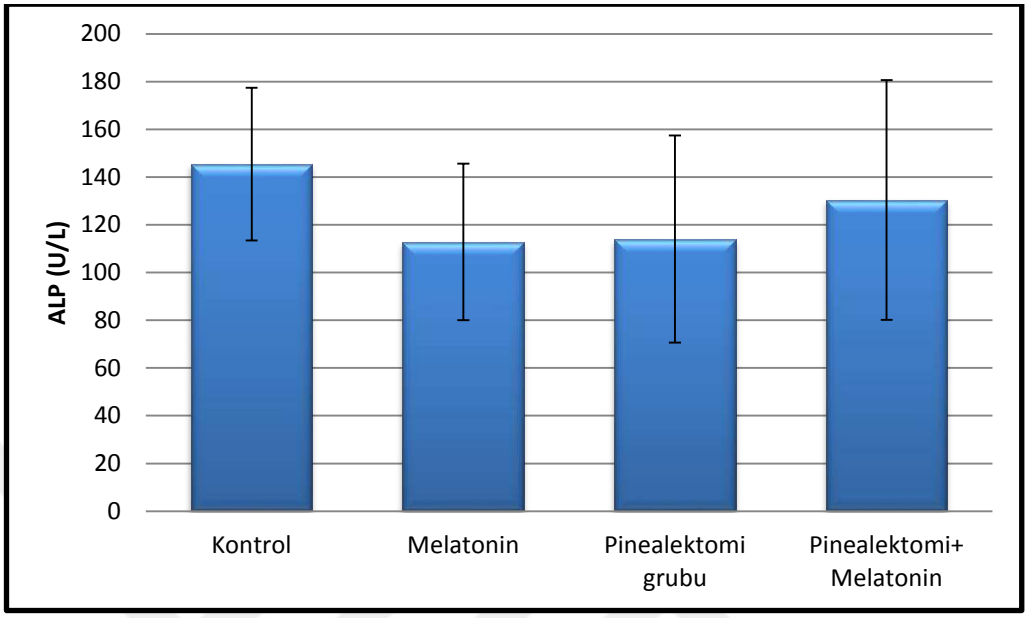
Kemik biyo markerları ve kemik parametrelerine ilişkin bilgiler Tablo 1'de görüldüğü gibidir.

Tablo 2: Gruplar arasında kemik biyo markırlarının değerlendirilmesi

	ALP (U/L)	**CA (mg/dl)**	**Fosfor (mg/dl)**
	Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**
Kontrol grubu	145,4±31,94	8,88±0,86	7,01±1,02
Melatonin grubu	112,8±32,75	9,1±0,49	6,49±0,46
Pinealektomi grubu	114±43,37	8,83±0,39	6,79±0,62
Pinealektomi+Melatonin grubu	130,4±50,19	8,46±0,58	6,44±0,5
p	**0,247**	**0,148**	**0,227**

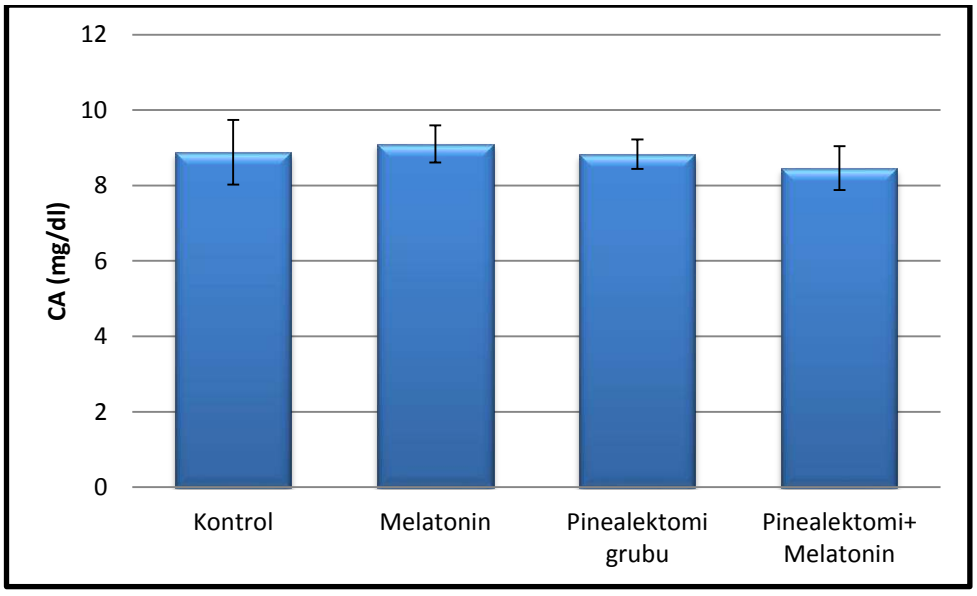
Oneway Anova Test

Gruplar arasında ALP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



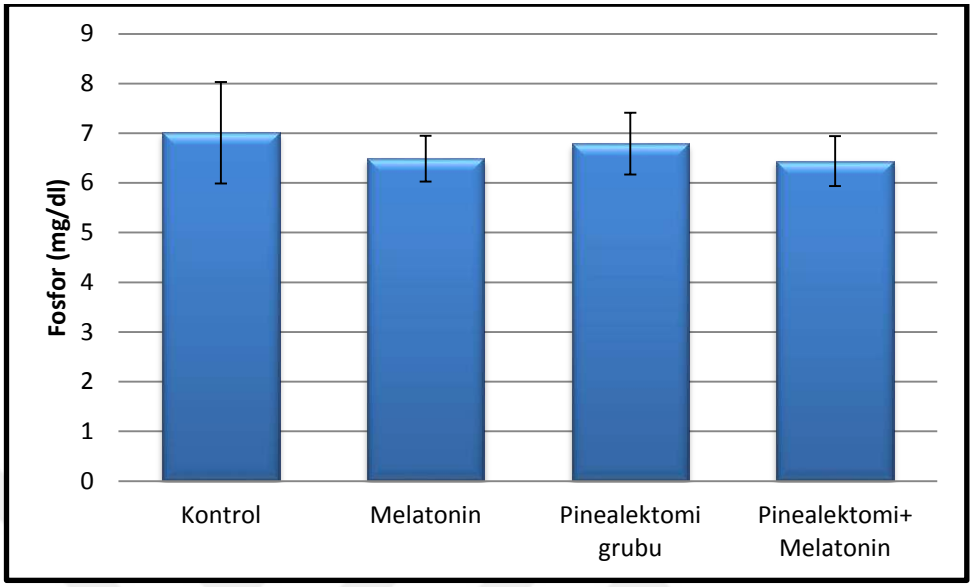
Şekil 27. Gruplar arasında ALP ortalamaları

Gruplar arasında kalsiyum ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 28. Gruplar arasında kalsiyum ortalamaları

Gruplar arasında fosfor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



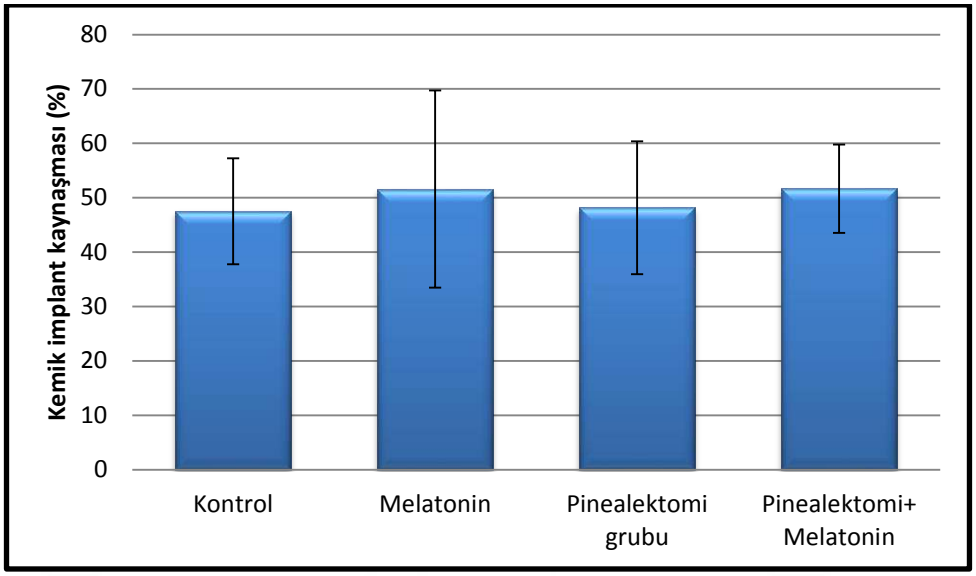
Şekil 29. Gruplar arasında fosfor ortalamaları

Tablo 3: Gruplar arasında kemik ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi

	Kontrol grubu	Melatonin grubu	Pinealektomi grubu	Pinealektomi+ Melatonin grubu	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Kemik implant kaynaşması (%)	47,51±9,75	51,62±18,13	48,15±12,22	51,66±8,1	**0,820**
İmplant çevresi kemik dolumu (%)	41,2±8,73	36,97±10,57	37,81±7,05)	40,75±7,59)	**0,618**
Çene kemik mineral yoğunluğu (gr/cm^2)	0,37±0,03	0,37±0,02	0,37±0,02	0,38±0,04	**0,870**
Femur kemik mineral yoğunluğu (gr/cm^2)	0,26±0,03	0,26±0,02	0,28±0,03	0,26±0,01	**0,166**

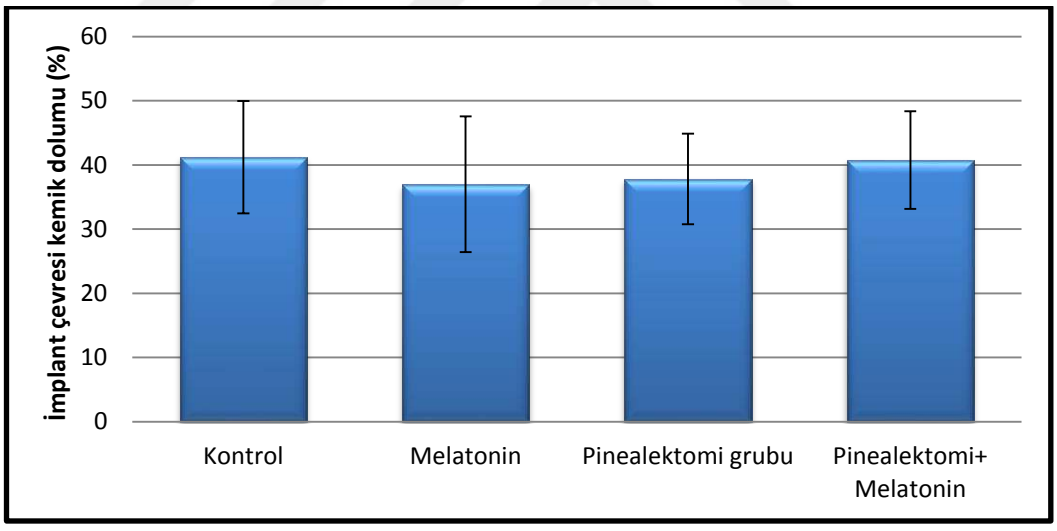
Oneway Anova Test

Gruplar arasında kemik implant kaynaşma yüzdesi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



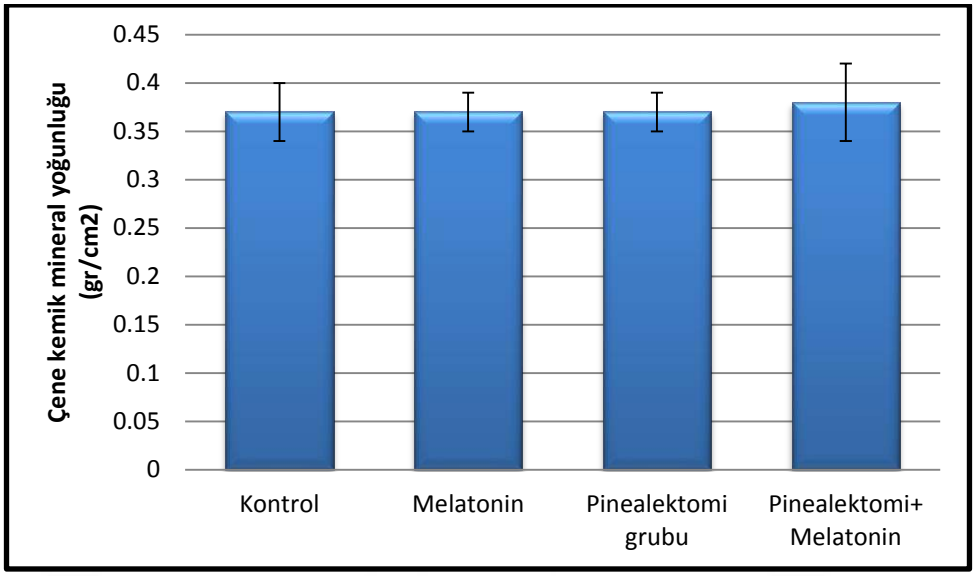
Şekil 30. Gruplar arasında kemik implant kaynaşma yüzdesi ortalamaları

Gruplar arasında implant çevresi kemik dolumu yüzdesi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



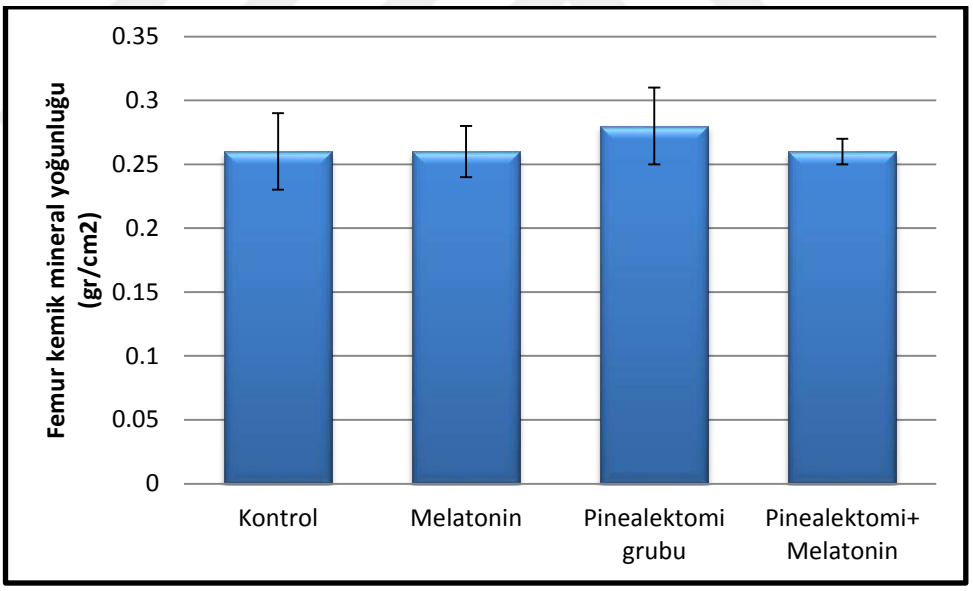
Şekil 31. Gruplar arasında implant çevresi kemik dolumu yüzdesi ortalamaları

Gruplar arasında çene kemik mineral yoğunluğu ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

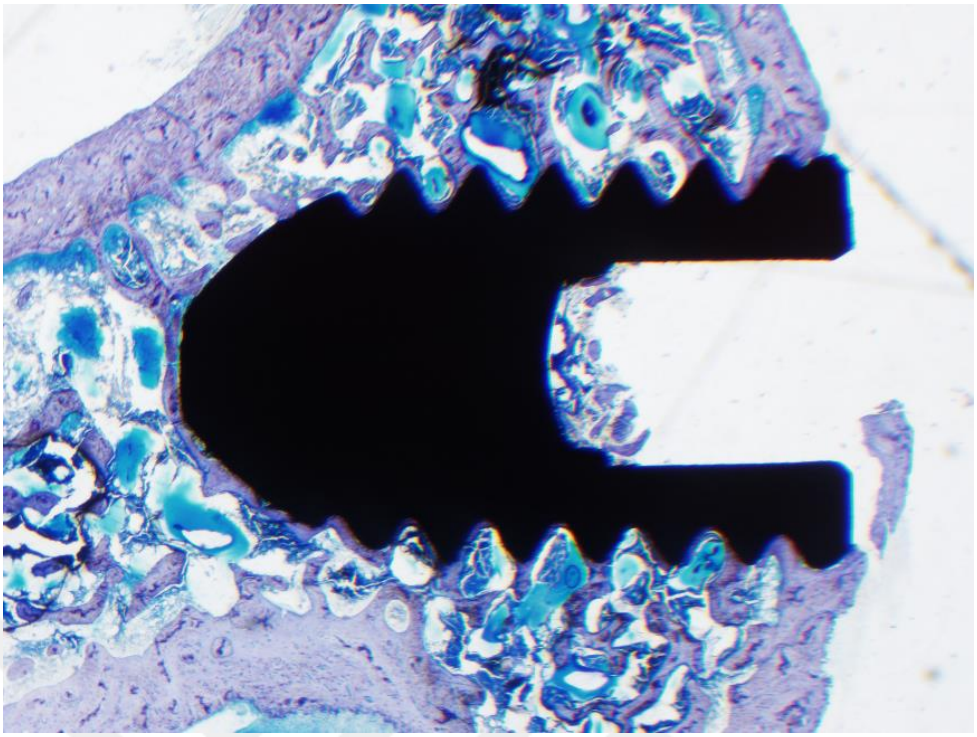


Şekil 31. Gruplar arasında çene kemik mineral yoğunluğu ortalamaları

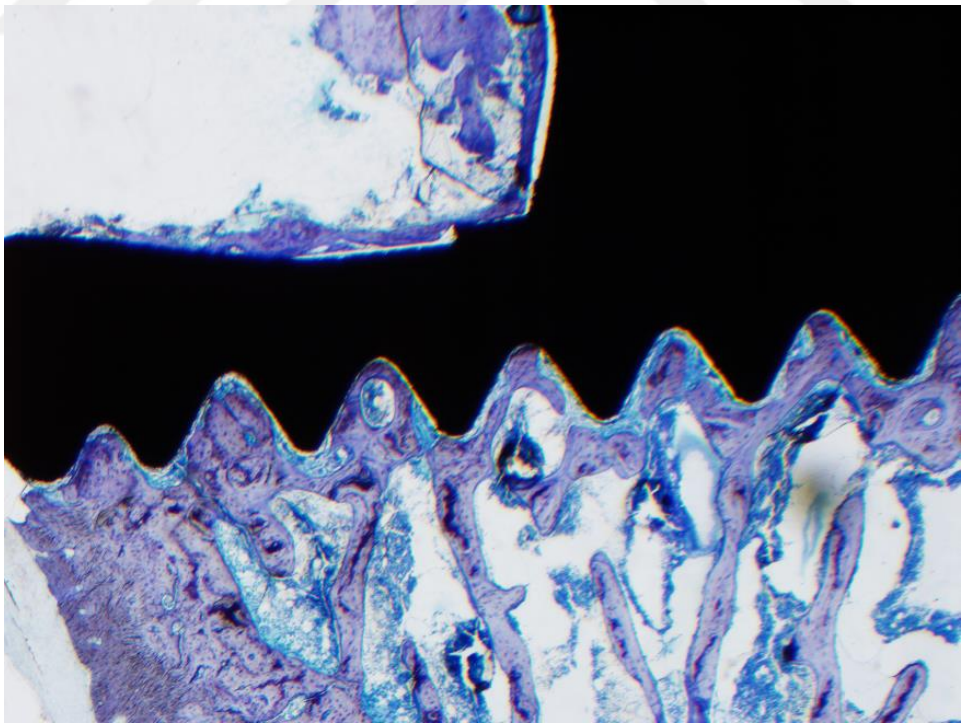
Gruplar arasında femur kemik mineral yoğunluğu ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



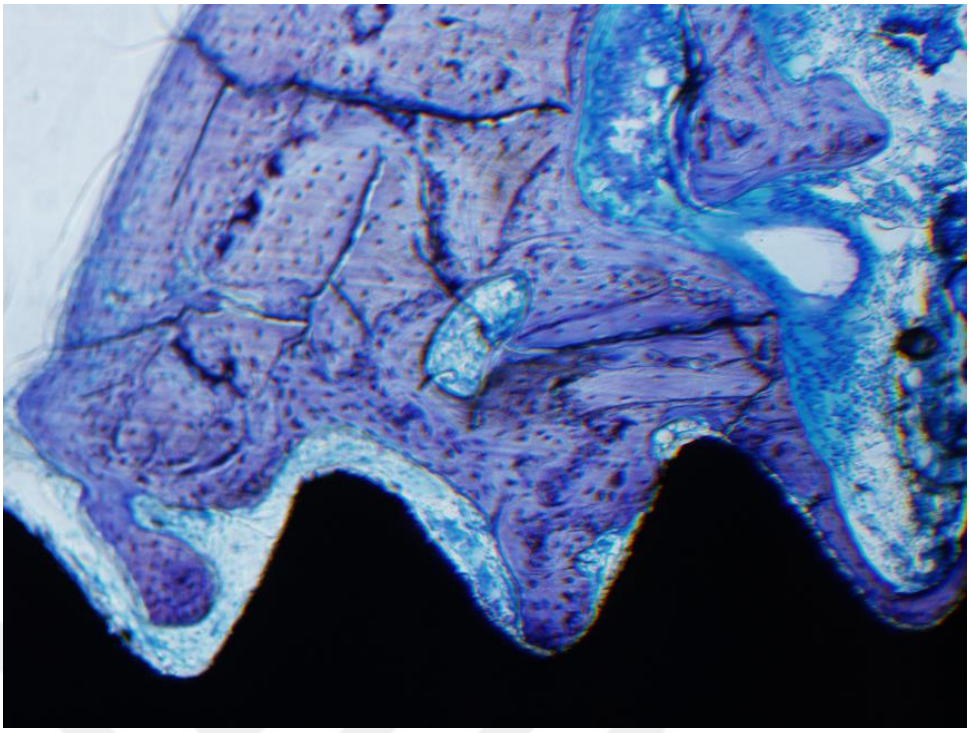
Şekil 32. Gruplar arasında femur kemik mineral yoğunluğu ortalamaları



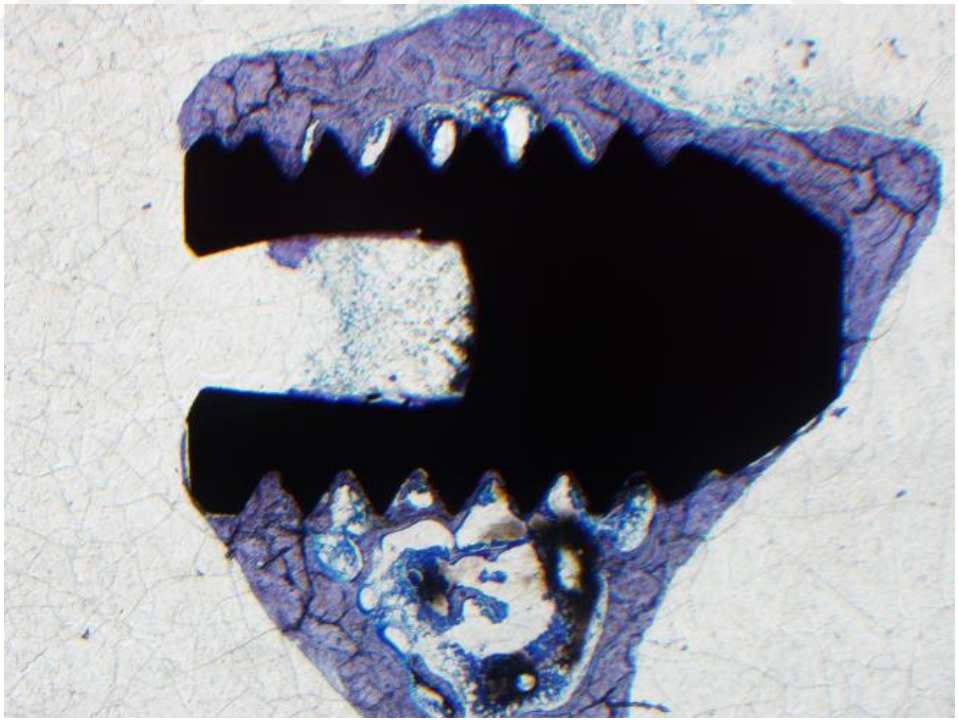
Resim 12. Kontrol-İmplant grubunun 2x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü.



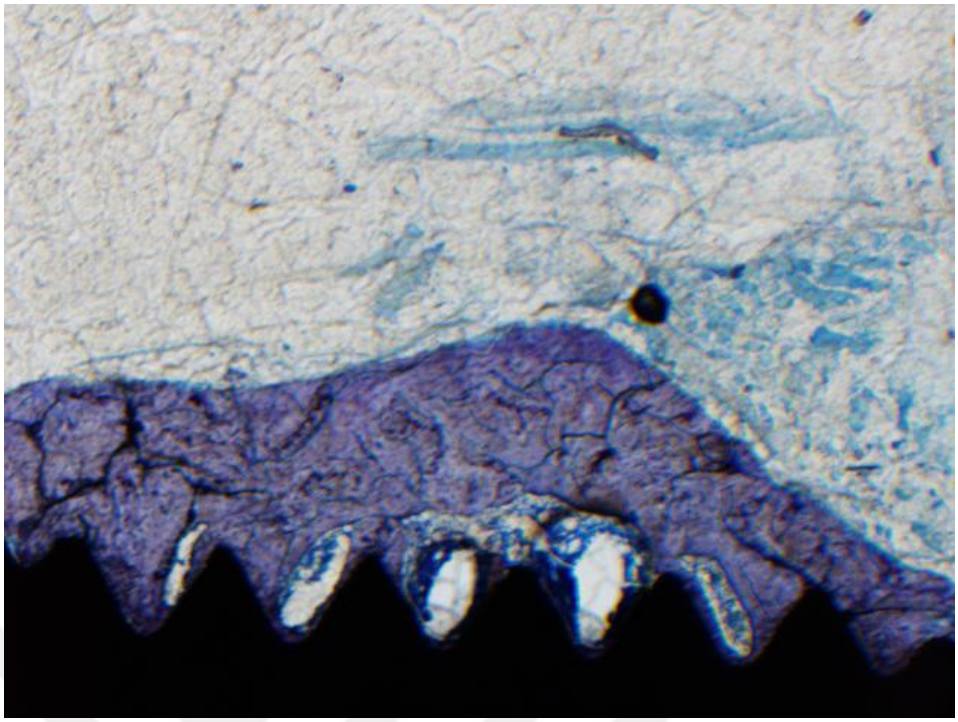
Resim 13. Kontrol-İmplant grubunun 4x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü.



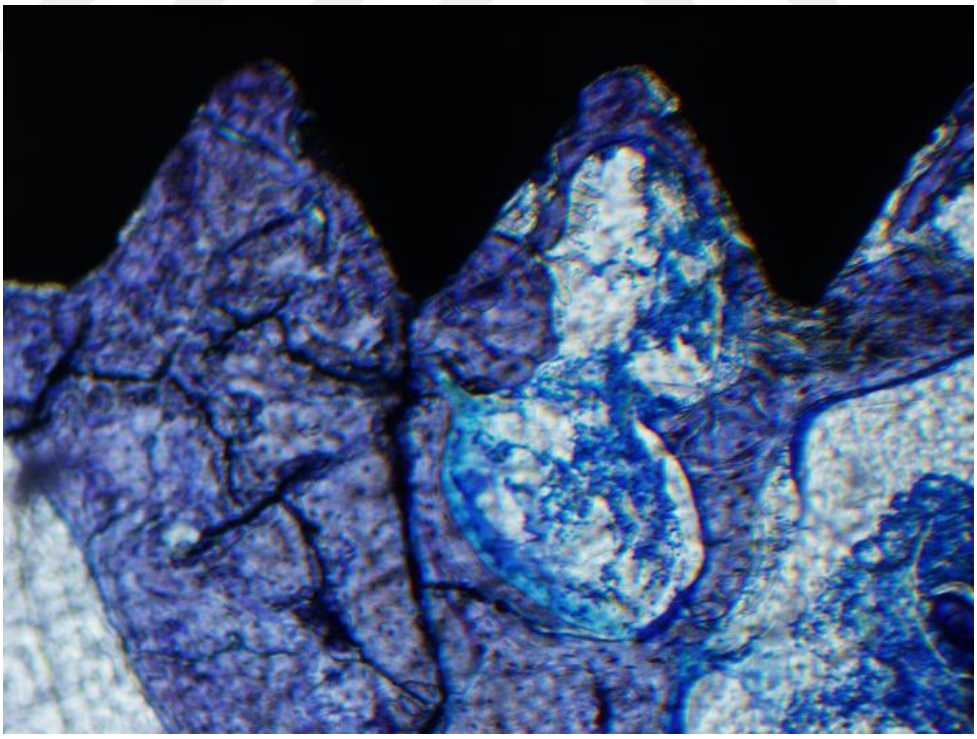
Resim 14. Kontrol-İmplant grubunun10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü.



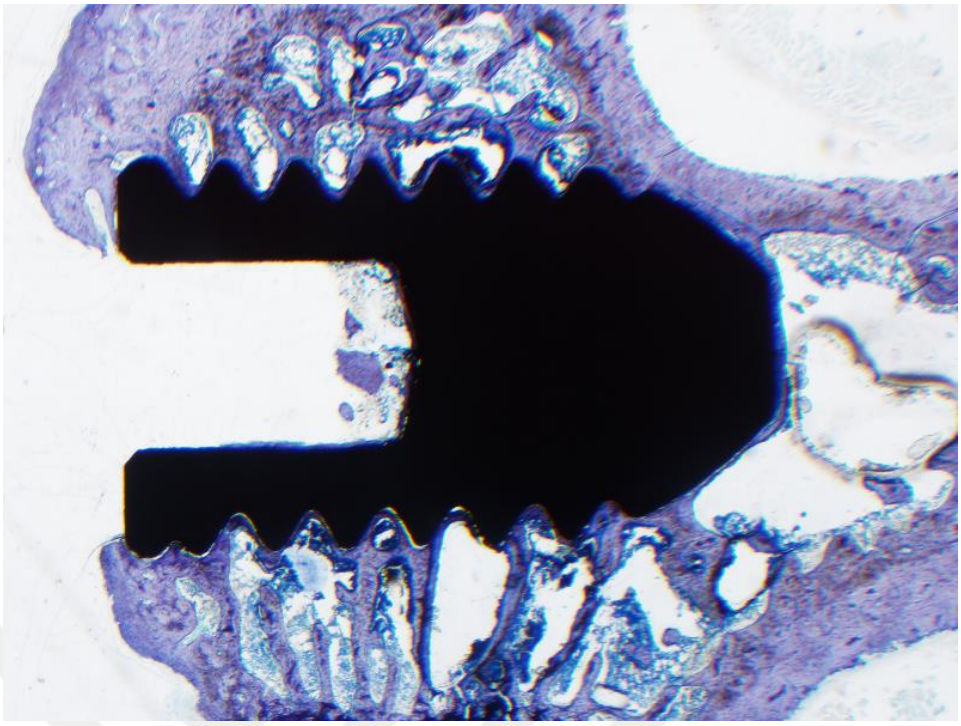
Resim 15. İmplant-Melatonin grubunun 2x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü.



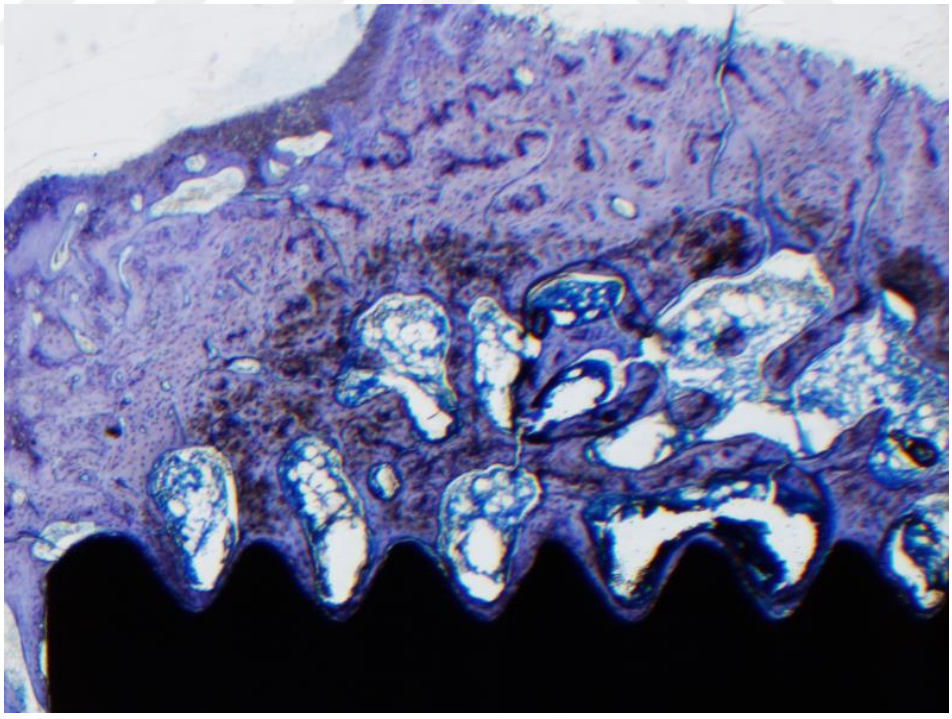
Resim 16. İmplant-Melatonin grubunun 4x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü.



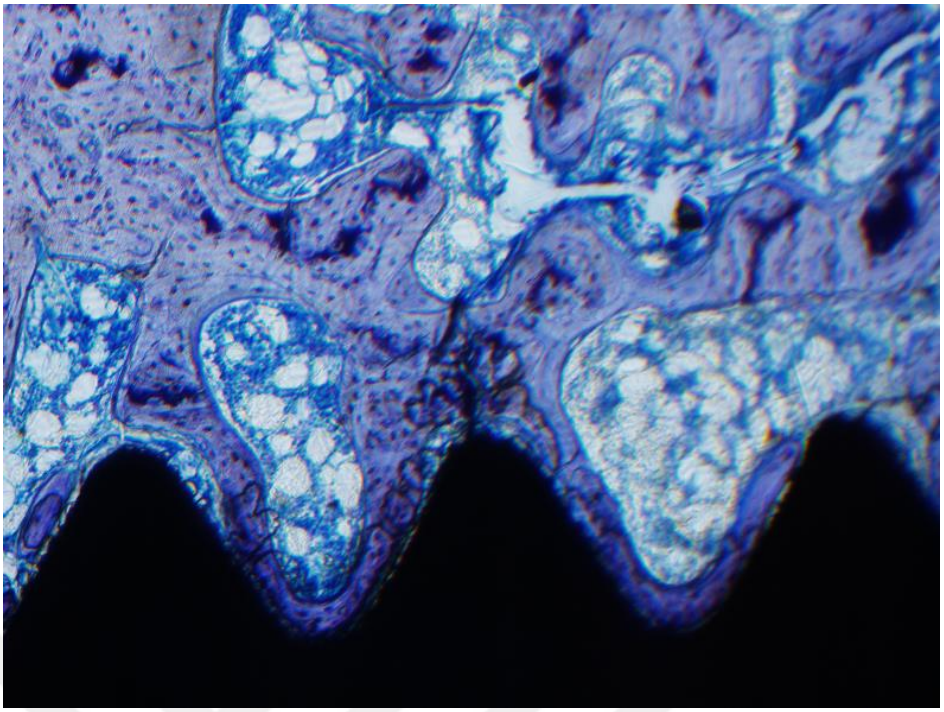
Resim 17. İmplant-Melatonin grubunun 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü.



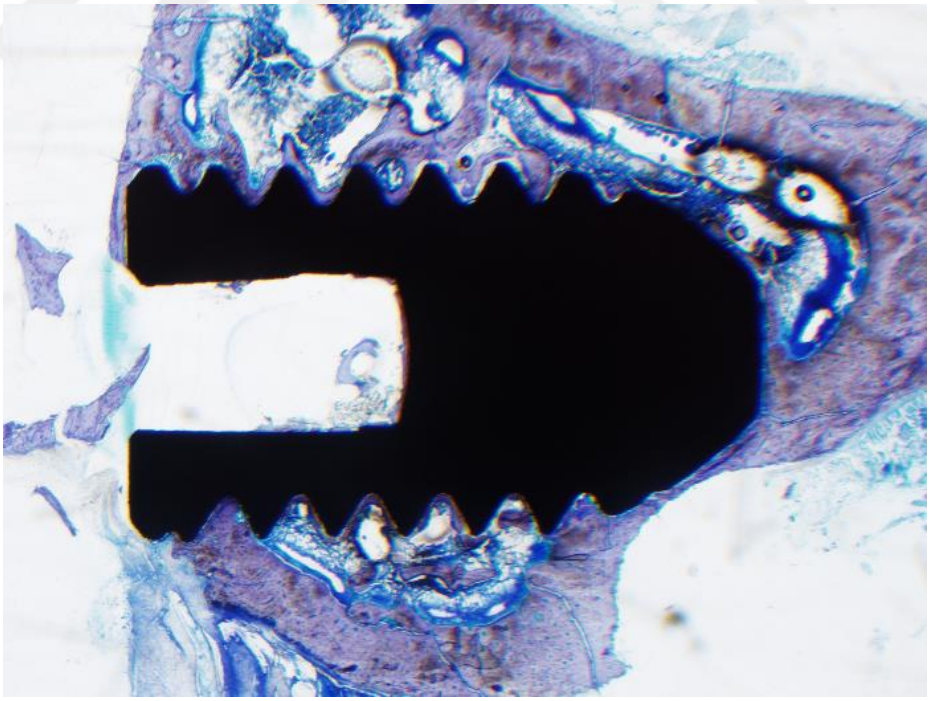
Resim 18. Pinealektomi-İmplant grubunun 2x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü.



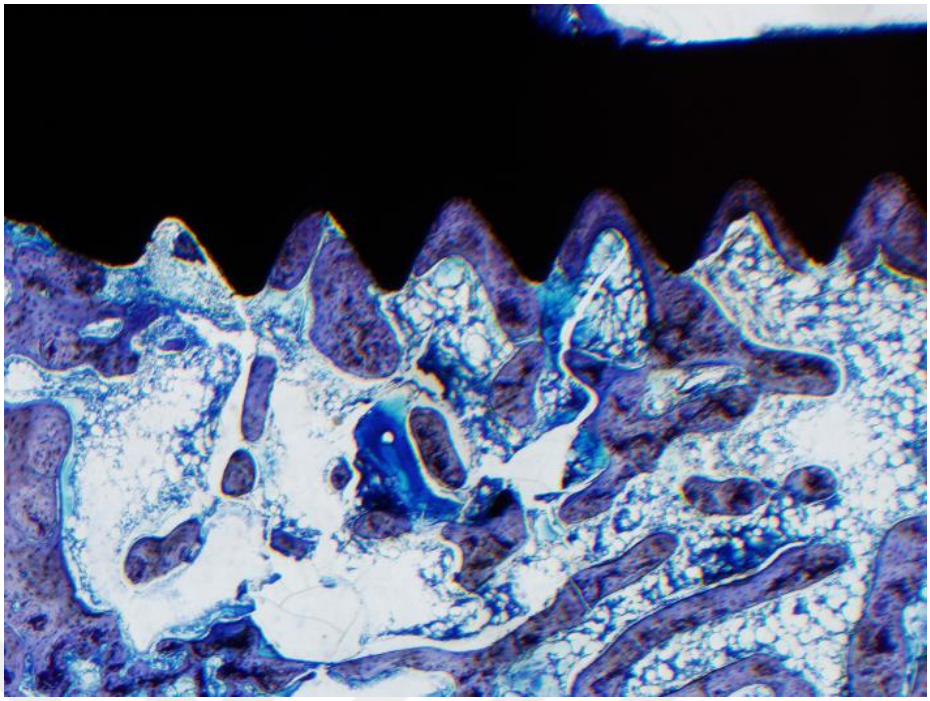
Resim 19. Pinealektomi-İmplant grubunun 4x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü.



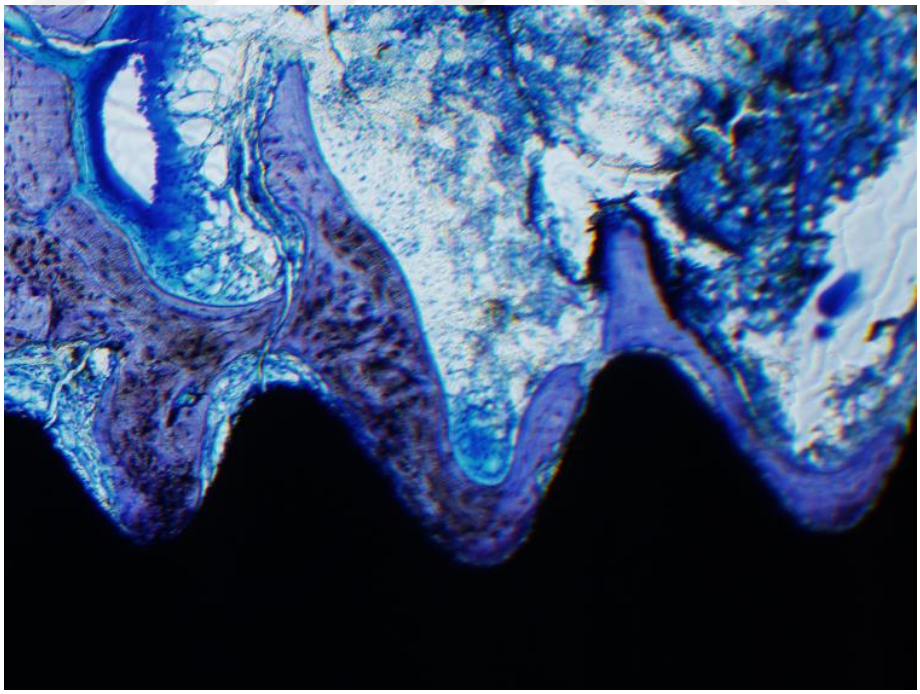
Resim 20. Pinealektomi-İmplant grubunun 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü.



Resim 21. Pinealektomi-İmplant-Melatonin grubunun 2x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü



Resim 22. Pinealektomi-İmplant-Melatonin grubunun 4x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü



Resim 23. Pinealektomi-İmplant-Melatonin grubunun 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüsü

6. TARTIŞMA

Günümüzde diş implantları eksik dişlerin yerine konması için daha yaygın bir tedavi haline gelmiştir. Bunun yanında çiğneme etkinliği, fiziksel sağlığı ve estetiği iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Dental implantların olumlu klinik performansı, 1965 yılında Brånemark tarafından tanıtıldığı gibi başarılı bir osseointegrasyon sürecine bağlıdır (1).

Osseointegrasyon başlangıçta düzenli canlı kemik ile yük taşıyan bir diş implantının yüzeyi arasındaki doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak tanımlanmıştır. İmplant ile doğrudan temas halinde olduğu kemik arasında ilerleyici bir hareket olmadığında diş implantın osseoentegre olarak kabul edildiği söylenmektedir. Osseointegrasyon terimi başlangıçta titanyum metalik implantlara atıfta bulunularak kullanılmış olsa da, konsept şu anda osseointegrasyon kabiliyetine sahip tüm biyomalzemelere uygulanmaktadır. Biyomalzemeler osseointegrasyon mekanizması ile yakından ilişkilidir; bu materyaller, doku ve doku işlevlerini ikame etmek veya yenilemek amacıyla canlı sisteme implante edilmek veya dahil edilmek üzere tasarlanmıştır (2).

Saf titanyum diş implantları için ilk tercih olmaya devam etmektedir. Titanyum alaşımı (Ti6Al4V) iyi mekanik özelliklere sahipken, biyouyumlulukları, fiziksel ve mekanik özellikleri için altın standardı temsil etmektedir. Yüzeydeki titanyum oksit tabakası oluşumunun yüzey yapısı, diş implantlarının etrafındaki kemik-implant kaynaşmasını geliştirme özelliğine sahiptir (101).

Hayvan çalışmaları; amaçlanan bilgiye doğru bir şekilde ulaşıp neden-sonuç ilişkisi içerisinde yorumlayıp klinik ortama aktarılmasında çok önemli bir yer tutmaktadır(232). Birçok çalışmada in vitro modeli kullanılsa da, bazı verilerin

güvenirliğini insanlara aktarmadan önce etkinliğinin ne kadar doğru olduğunu test edilebilmesi için hayvan modellerine gereksinim duyulmaktadır. Rat ya da fare gibi küçük hayvan modelleri, biyolojik süreçte kemik ve etrafındaki yumuşak dokunun etkileşimi hakkında değerli veriler sunmaktadır. Bununla birlikte in vivo olarak periodontal dokuların iyileşme mekanizmaları incelebilmektedir (233).

Ratlar, sert ve yumuşak dokuyu inceleyebilmek için en yaygın çalışılan hayvanlardır. Ayrıca deneysel çalışmalarda diş bölgelerinin periodontal yapısının insana benzerlik göstermesi, kolay temin edilebilirliği, maliyetlerinin uygun olması, üretilmesinin ve beslenmelerinin kolay olmasından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte oluşturulan biyolojik deneysel süreçlerin ve klinik bulgularının insanlara oldukça yakın olduğu rapor edilmiştir. En sık kullanılan rat tipleri Spraque-Dawley ve Wistar Albino'dur(234, 235). Bu avantajlarından dolayı çalışmamızda Sprague-Dawley dişi ratlar tercih edilmiştir(236-240). Çalışmamızın standart olması için vajinal smear yapılmıştır ve aynı östrus dönemindeki dişi ratlar tercih edilmiştir(230).

İmplant tedavisinin tahmin edilebilir olduğu gösterilmiş olsa da titanyum implantların kemikle bağlantı mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Uzun vadeli implant başarısı için kritik bir değişken, arayüz seviyesindeki kemik-implant temasının yüzdesidir. Çeşitli çalışmalar, implant yüzeylerinin kemik implant kaynaşması ve mekanik direncini değerlendirmiştir. Kemik-implant temasının yüzdesi, yumuşak bağ dokusu araya girmeden mineralize kemiğe doğrudan bağlı implant yüzeyinin miktarının hesaplanmasıyla geleneksel olarak değerlendirilen histolojik bir kavramdır. Kemik implant kaynaşması (KİK) yüzdesinin belirlenmesi, implantın başarısını belirleyen çeşitli kriterler arasında bulunmaktadır. Bu değerin

belirlenmesi, implantın başarısında ve sağkalımı yönünden önemli bir yol göstericidir (236-241).

Kemik histomorfometrisi, kemiğin mikro boyuttaki yapısının sayısal veriler aracılığıyla değerlendirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Histomorfometrik analizler implant uygulamalarında; implant ile temasta olan kemik yüzey miktarının sayısal ölçümünü, implant etrafında sentezlenen kemik miktarını, kemik yoğunluğunu belirlemeyi sağlar(242, 243). Dekalsifikasyon sonrasında kesit alma tekniği klasik histolojik metodlarda uygulanan tekniktir. Fakat bu yöntemin implant araştırmaları için uygun olmadığı dile getirilmektedir. İmplant ve etrafındaki kemiğin biyolojik cevabının değerlendirilmesinde dekalsifiye işlemi uygulanmadan kesme ve inceltme tekniği, histomorfometrik analizlerde en uygun teknik olarak öne çıkmıştır.(244). Biz de bundan dolayı çalışmamızda kesit alma tekniği olarak dekalsifiye işlemini uygulamadan kesme ve inceltme metodunu tercih ettik(230).

Histolojik kesitleri, boyama işemine tabi tutularak ışık mikroskopunda incelenebilmektedir. Kesitler, Toluidin mavisi boyasıyla boyandığında; koyu mavi renkte görülen sahalar; osteid, kollajen lifleri ve hücreleri işaret etmektedir. Boyamada açık mavi görülen sahalar demineralize kemiği gösterirken, mor görülen sahalar ise kıkardak matriksini ve mast hücrelerini göstermektedir. Yaptığımız çalışmada daha önceki çalışmalara da benzer olarak Toluidin mavisi boyası kullanılmıştır(244, 245). Çalışmalar, işlenmiş titanyum yüzeylerinin başarılı bir işlevi için önemli bir oranda kemik teması gerektirdiğini göstermiştir. Çalışmalar, kemik-implant temas yüzdesinin yalnızca implant yüzeyine değil, aynı zamanda yerel kemik yoğunluğuna ve iyileşme süresine de bağlı olduğunu göstermektedir. Teorik olarak, yüksek kemik yoğunluğuna sahip çene bölgelerine yerleştirilen implantların, daha

düşük kemik yoğunluğuna sahip bölgelere yerleştirilen implantlardan daha yüksek bir kemik-implant temas yüzdesi ile iyileşmesini bekleyebiliriz. Correa ve ark. sigara dumanı inhalasyonuna maruz kalan sıçanlarda farklı yüzey işlemleriyle titanyum implantlar etrafındaki kemiğin histometrik değerlendirmesini kemik implant kaynaşmasını ve yiv doluluk yüzdesini analiz ederek yapmışlardır(231). Dündar ve ark.'nın kısıtlama stresinin ve yüksek yağlı diyetin titanyum implantların osseointegrasyonu üzerindeki etkilerini araştırdıkları bir çalışmada her numunenin kemik implant kaynaşması yüzdesi, kemiğe doğrudan temas eden implant yüzeyinin toplam implant yüzey uzunluğuna oranı olarak hesaplanmış, implant çevresi kemik dolu alanların ölçülerek hesaplanmasıyla da implant çevresi kemik dolumu elde edilmiştir(230). Bu çalışmada implant etrafındaki dokuların cevabı kemik implant kaynaşması ve implant çevresi kemik dolumlarının yüzdesi ile değerlendirilmiştir(230).

Bugüne kadar osteokondüktif ve/veya osteoindüktif özellikler gösteren biyomalzemeler geliştirmek için çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, muhtemelen biyogüvenlik ve maliyet avantajı nedeniyle, kemik defektlerinin onarımı için otojen kemiğin kullanılması en uygun seçenek gibi görünmektedir(246). Bu nedenle kemik rejenerasyonunu ve kemiğin kalitesini iyileştirmek için büyüme faktörleri, sitokinler, bifosfonatlar ve melatonin gibi çeşitli ajanların topikal veya sistemik olarak uygulanması bilim adamlarının ilgisini çekmiştir(247),(248, 249). Bugün bile diş hekimliğinde ve implantolojide kemik dokusu defektlerinin onarımı, hala önemli bir zorluk teşkil etmektedir ve bugüne kadar bunların rekonstrüksiyonu için çeşitli seçenekler kullanılmıştır. Ancak kemik rejenerasyonunu destekleyen bir

ajan olarak melatoninin eksojen uygulamasının etkilerini araştıran çok az çalışma vardır(250, 251).

İnsan dokularının çoğu sirkadiyen bir ritimle düzenlenir. Özellikle kemik metabolizması, kemik dokusunun gelişimi, onarımı ve yeniden şekillenmesi dahil olmak üzere sirkadiyen ritimle yakından ilişkilidir(252).

Sirkadiyen ritmin bozulması bir dizi olumsuz etkiye yol açar. Sirkadiyen ritmi düzenleyen önemli bir hormon olan melatonin, sirkadiyen ritmin yeniden sağlanmasına yardımcı olur. Sirkadiyen ritim bozulması özellikle; uyku bozuklukları ile depresyon belirtisi gösteren yaşlılarda ve perimenopozal kadınlarda sık görülmektedir(253, 254).

İnsanlarda melatonin takviyesi genel olarak olumlu ve güvenli bir profile sahiptir. Melatonin, hastaların uyku kalitesini ve ruh sağlığını iyileştirebilir. Böylece hasta uyumunu iyileştirebilir; melatonin tedavisinin etkinliği daha da pekiştirilebilir. Sonuç olarak melatonin, uyku sağlığını düzenleyerek depresif etkileri en aza indirmenin yanında çoklu etkiler göstererek kemik yaralanması, osteoporoz, osteoartrit ve periodontitiste koruyucu olarak işlev görmektedir(255, 256).

Melatoninin koruyucu etkilerinin yanı sıra düşük fiyatı ve yüksek güvenliği nedeniyle, kemik dokusuyla ilgili hastalık tedavisinde kullanılması araştırılmaktadır. Bununla birlikte melatonin kullanımı ile ilgili birkaç çalışma yan etkiler bildirdiğinden ve optimal melatonin uygulama programı üzerinde bir fikir birliği bulunmadığından, optimal uygulama koşulları ile uzun süreli melatonin takviyesinin güvenliğini ortaya koymak için araştırmalar devam etmektedir(253).

Vücudun sirkadiyen döngüsünde rol oynamasının yanı sıra melatoninin insan dokuları üzerinde antioksidan ve antiinflamatuar etkileri olduğu bilinmektedir. Ağız

boşluğu periodontitis, mukozit, kanserler ve çeşitli ilaçlar veya biyomateryallerden kaynaklanan sitotoksisite gibi bir dizi durumdan etkilenebilir. Araştırmacılar, melatoninin yukarıda belirtilen patolojilerin tedavisinde etkili olduğunu ileri sürmüştür(257, 258). Ayrıca melatoninin osseointegrasyon ve kemik rejenerasyonunu arttırdığını rapor eden çalışmalar literatürde yerini almıştır(259). Canlılarda yaygın olarak bulunan ve çok yönlü bir molekül olarak melatoninin, çeşitli kemik hastalıkları üzerinde güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca melatonin, osteogenezi teşvik etmede ve osteoklastogenezi inhibe etmede de hayati bir rol oynar(3). Melatoninin, vaskülarizasyonu teşvik etmesi ayrıca kemik onarımı için iyi bir destek sağlayacaktır. Kıkırdak ve kemik arasında yakın bir ilişki tespit edilmiştir(3). Melatonin ayrıca kemik rejenerasyonu ve kemik gelişimi için önemli olan kıkırdağı korur ve farklılaşmasını destekler(260). Mezenkimal kök hücreleri, osteoblastlara ve kondroblastlara farklılaşmaya yönlendirir. Mezenkimal kök hücreleri hastalık kaynaklı apoptozdan korur(260, 261). Önemli olarak, osteoblastların proliferasyonu ve tip I kollajen ekspresyonunun ve kemik sialoproteini dahil olmak üzere kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin de melatonin tarafından teşvik edildiği bildirilmiştir (262). Bununla birlikte, umut verici sonuçlara rağmen, bugüne kadar kemik rejenerasyonunu destekleyen bir ajan olarak melatoninin eksojen uygulamasının etkilerini araştırmak için çok az çalışma yapılmıştır. Çene ve yüz defektlerinin rekonstrüksiyonunda hangi ajanın daha iyi olacağı konusunda hala bir fikir birliği yoktur (263). “Beyin-kemik ekseni” teorisi olarak bilinen teori, kemiğin yeniden şekillenmesinde merkezi sinir sistemini içerir. Sinir sisteminin değişmesi anormal kemik yeniden şekillenmesine yol açabilir. Epifiz bezi tarafından üretilen

melatonin, antioksidan özellikleri ile karakterize edilen bir hormondur(264). Melatonin, aşırı alveolar kemik kaybını önlemek için diş çekiminin hemen ardından ağız dokularında oksidatif stresin artmasını engellemek için kullanılabilir(265). Melatonin osteoblastları korur ve kemiğin yeniden şekillenmesine yardımcı olur. İlaçların ve diş malzemelerinin sitotoksisitesine karşı koyar. Melatonin, antioksidan özellikleri nedeniyle ağız kanserine karşı koruyucu ve tedavi edici bir rol oynar. Bütün bu sonuçlar melatoninin ağız boşluğuna faydalı olduğunu göstermektedir(266). Melatoninin periodontal doku üzerindeki koruyucu etkileri önemlidir. Periodontitisli hastalarda daha fazla alveolar kemiğin kaybının önüne geçilmesine yardımcı olur. Doğal dişlerin kemik desteğini güçlendirir ve olası kemik defektlerinin onarımına daha fazla olanak sağlar. Ayrıca melatoninin alveolar kemik üzerindeki koruyucu etkileri, daha iyi bir implantasyon etkisi elde etmek için diş implantının osteointegrasyon sürecini de hızlandırabilir(107, 267). Tüm bu özellikleri birlikte değerlendirildiğinde bu çalışmada melatoninin pinealektomi yapılan ratların tibiyalarında kemik implant kaynaşması ve implant çevresi kemik dokusuna etkisinin 4 grupta toplam 40 rat üzerinde, biyokimyasal, histomorfometrik ve radyolojik yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, melatonin'in gerek kullanım süresi gerek kullanılan dozu ve osteointegrasyonla ilişkisinin değerlendirilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Najeeb ve ark.'nın yaptıkları derlemeyle, diş hekimliğinde melatoninin kullanımı ile ilgili çalışmaları değerlendirmişlerdir. Bu derlemede melatoninin topikal uygulanmasının, periodontal sağlık ve osseointegrasyon üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca melatonin, periodontitisli diyabetik

hastaların periodontal parametrelerini iyileştirmede etkili bulunmuştur. Melatonin periodontal kemik üzerinde rejeneratif bir etki gösterir ve periodontal tedavilerde kullanılabilir. Yapılan derlemede melatoninin topikal uygulanmasının diş çekim yuvalarının iyileşmesini desteklediği ve ağız kanserinin ilerlemesini de engelleyebildiği bildirilmiştir. Melatoninin bir dizi mevcut ve potansiyel uygulaması olmasına rağmen, etkinliğini değerlendirmek için daha fazla uzun vadeli klinik ve hayvan çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca, melatonin takviyelerinin periodontitis yönetimindeki rolü de değerlendirilmelidir(217).

N López-Valverde ve ark. yaptıkları bir meta-analiz ile melatoninin titanyum diş implantları çevresinde yeni kemiğin büyümesindeki rolünü in vivo çalışmalarda incelemek istemişler. Meta-analiz çalışmasına göre, implant yerleştirme sırasında melatonin kullanımının hayvanlarda kemik-implant temas yüzdelerini iyileştirdiği, insanlarda krestal kemik kaybını azalttığı ifade edilmiştir. Elde edilen verilere göre; hayvanlarda, melatonin kullanımının titanyum implantlar yerleştirildikten 2-6 hafta sonra kemik-implant temas yüzeyini arttırdığı, ayrıca insanlarda melatonin kullanımının altı ay sonra krestal kemik kaybını azalttığı rapor edilmiştir. N López-Valverde ve ark.'nın yaptıkları meta-analizin sonuçları, küçük örneklemler ve çalışmalar arasındaki büyük heterojenlik nedeniyle dikkate alınmalıdır(268).

Arora ve ark., oral implantolojide pro-osteojenik bir ajan olarak kullanılanılan melatonin ile ilgili klinik öncesi çalışmaları değerlendirmek istemişlerdir. Melatonin, antioksidan ve kemik metabolizması etkilerine yararlı etkilere sahip olduğu gösterilen bir hormondur. Araştırıcılar, hayvanlarda implantların osseointegrasyon düzeylerinin arttırılmasındaki etkisini analiz etmişler. Yazarlar taranan yayınlarda melatoninin kemik-implant teması ve implant çevresi kemik dokusu ile ilgili çeşitli

diğer histomorfometrik parametreler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif etkisi olduğunu göstermiştir. Arona ve ark. mevcut sınırlar dahilinde kısıtlı sayıda veri göz önüne alındığından, bu pineal hormonla; melatonin, ilgili olarak klinik potansiyelini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ifade etmişlerdir(227).

Palin ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada, pinealektomize rat grubu ile kontrol grubu arasındaki peri-implant kemik iyileşmesinin arasında bir fark bulunup bulunmadığını değerlendirmek istemişler. Toplam 18 yetişkin erkek sıçan; kontrol, pinealektomi uygulanan ve pinealektomi ile birlikte melatonin takviyesi yapılan, 3 eşit çalışma grubuna ayrılarak deneysel düzenek tasarlanmıştır. Pinealektomi işleminden 30 gün sonra; melatonin uygulanmaksızın, tüm ratların sağ ve sol tibiyalarına implantlar yerleştirilmiştir. İmplant yerleştirilmesini takiben kontrol grubundaki deneklere herhangi bir işlem yapılmazken, pinealektomi yapılan gruplardan birine 5 mg/kg melatonin oral gavaj ile verilirken diğer gruba ek herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Çalışma 12 hafta sürmüştür. Araştırıcılar immünohistokimyasal analiz sonuçlarına göre; runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2), alkalin fosfataz (ALP), osteopontin (OP) ve osteokalsin (OC) değerlerinin ve kemik onarım sürecinin pinealektomiye ek olarak melatonin takviyesi yapılan grupta kontrollere benzer olduğunu, oysa sadece pinealektomi yapılan grupta ise kemik onarımında gecikme olduğunu göstermiştir. Kemik ile ilgili mikrotomografik parametreler; toplam pörözite, kemik yüzeyleri, gruplar arasında istatistiksel fark oluşturmazken, kemik doku bağlantı yoğunluğu pinealektomili grupta kontrollere göre istatiksel olarak düşük tespit edilmiştir. Palin ve ark. bunlara ek olarak aktif mineralize yüzeylerin florokrom analizlerinde, kontrol grubunun

lehine, kontroller ve pinealektomi grubu arasında ve yine kontroller ve melatonin desteği uygulanan pinealektomili grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildiğini rapor etmişlerdir(269).

Tao Sun ve ark. yaptıkları bir çalışmada, senil osteopenik sıçanlarda hidroksiapatit kaplı titanyum implantlar üzerinde melatoninin sistemik uygulamasının etkilerini belirlemek istemişlerdir. Deney düzeneği için 24 aylık dişi Sprague-Dawley ratlar kullanılmıştır. Hayvanlar rastgele iki gruba ayrılmıştır: kontrol ve melatonin. Tüm sıçanların bilateral femurlarına hidroksiapatit kaplı implantlar yerleştirilmiştir. Melatonin grubundaki hayvanlara günlük 30mg/kg melatonin verilmiştir. Araştırıcılar 12 haftalık bir iyileşme döneminden sonra, melatonin grubundaki sıçanların histomorfometrik analizlerinde kemik alan oranı ve kemik implant temasını sırasıyla 1.87 kat ve 1.65 kat artmış olduğunu, kontrol grubuna kıyasla gelişmiş osseointegrasyon gösterdiğini ve implant çevresi kemik dokusunun cevabının daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Tao Sun ve ark. elde ettikleri diğer bulgulara göre melatoninin sistemik uygulanmasının, transkripsiyon faktörü 2 (Runx2), osteokalsin (OC) ve osteoprotegerin (OPG) gen ekspresyonunu teşvik ettiğini; RANKL gen ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Sonuç olarak melatoninin, osteopenik sıçanlarda bile hidroksiapatit kaplı implantların fiksasyonunu iyileştirmek için faydalı olabileceğini rapor etmişlerdir(270). Bizim çalışmamızda gruplar arasındaki kemik implant kaynaşması ve implant çevresi kemik dolum oranı açısından istatistiksel olarak herhangi bir fark tespit edilmemiş olsa da melatonin desteği yapılan her iki grupta da kemik implant kaynaşmasının nümerik değerlerinin diğer gruplardan yüksek olması dikkat çekicidir. Biz çalışmamızda, haftada 3 kez 10 mg/kg olacak şekilde melatonin desteği sağladık.

Tao Sun ve ark.'ları ise çalışmalarında günlük 30mg/kg melatonin desteği sağlamıştır. Çalışmalar arasındaki uyumsuzluk verilen doz miktarından kaynaklanabilir.

Basaloglu ve ark. 12 haftada yürüttükleri çalışmalarında fonksiyonel pinealektomi ile eksojen melatonin desteğinin kemik yapısında ve etrafındaki bağ dokusu üzerindeki etkilerini rat kafataslarında defekt oluşturarak araştırmak istemişler. Toplam 30 yetişkin dişi rat rastgele 3 eşit çalışma grubuna ayrılarak deneysel düzenek tasarlanmıştır. Kontrol grubundaki deneklere deneysel düzenek boyunca ek herhangi bir işlem yapılmazken, pinealektomi yapılan gruplardan birine 20 mg/kg melatonin oral gavaj ile verilirken diğer gruba ek herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Çalışmada ratlarda eletrikli döner alet kullanılarak ağız ve çene defektini taklit edecek şekilde 3.0 mm çapında defektler oluşturulmuştur. Pinealektomi ve melatonin desteği sağlanan gruba 12 hafta boyunca 20 mg/kg/gün melatonin verilmiştir. Basaloglu ve ark. yaptıkları çalışmaya göre histolojik analizde pinealektomi ve melatonin desteği sağlanan gruptaki kemik onarım sürecinin kontrol grubuna göre benzer olduğunu belirlemişler buna karşın pinealektomi yapılan grupta kemik onarım süreci kontrol grubuna göre gecikme göstermiştir. Histomorfometrik analizlerde de pinealektomi ile melatonin desteği sağlanan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Pinealektomi grubundaki ratlarda ise daha az kemik dolumu tespit edilmiş olmakla birlikte gruplar arasında en büyük defekt çapına ve skar alanına sahip olduğu belirlenmiştir. Basaloglu ve ark.'nın yaptıkları çalışmadan elde ettikleri bulgular, kalvariyal defekte sahip ratlara pinealektomi yapılmasıyla kemik onarım sürecinin bozulduğunu fakat ekzojen melatonin desteğiyle birlikte bu yanıtın düzeldiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, melatonin

kullanımının çene-yüz defektlerinde kemik onarımını iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır(263).

Osteoporoz, bozulmuş kemik oluşumu ve aşırı kemik rezorpsiyonu ile bağlantılı bir kemik bozukluğudur. Melatoninin, osteoblast farklılaşması üzerindeki yararlı etkilerinden dolayı osteoporozu tedavi ettiği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, melatoninin kemik iliği monositleri kaynaklı osteoklastogenez üzerindeki doğrudan etkileri bilinmemektedir(271). Postmenopozal osteoporozda serum melatonin seviyesi ile kemik kütlesi arasında bir ilişki olduğuna dair veriler belgelenmiştir(271). Osteoporoz, melatonin üretiminde azalma yaş ile ilişkilidir; ancak melatoninin osteoklastogenez üzerindeki doğrudan etkileri bilinmemektedir. En yaygın metabolik kemik hastalıklarından biri postmenopozal osteoporozdur. Pineal bezde yaşla birlikte melatoninin üretimi azalmaktadır. Ayrıca menopozun, melatonin sekresyonunda önemli bir azalma ve pineal bezde kalsifikasyon hızının artmasına neden olduğuna dair veriler vardır. Melatonin hormonunun azalmış seviyesi ile ilişkili kemik döngüsündeki bir dengesizlik nedeniyle yaşa bağlı osteoporoz ortaya çıktığında melatonin hormonunun bu süreçte önemli bir rolü olabileceği bildirilmiştir; bu nedenle melatonin, kemik hücreleri için bir otakoid veya lokal büyüme faktörü olarak hareket edebilir(247, 272). Pines ve ark. yaptıkları bir araştırmaya göre melatonin salgısının azalması ile menopoz arasında bir ilişki bulmuşlardır. Menopoz, osteoporozun en önemli nedenlerinden biridir(273). Murat ve ark. yaptıkları çalışmayla, postmenopozal osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilecek bir faktör olabileceği düşünülen pinealektomiye bağlı melatonin eksikliğinin etkilerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya toplam 49 adet rat dahil edilmiştir. Bir gruba dorsal yoldan bilateral ovariyektomi yapılmıştır. Bir

gruba da Kuszack ve Rodin yöntemi ile pinealektomi uygulanmıştır. Pinealektomi ve overiyektominin ardından seçilen gruplara 5 mg/kg/gün dozunda melatonin intraperitoneal yoldan verilmiştir. Murat ve ark., çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ile femurun kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmişlerdir. Femurun KMY'si proksimal, orta, distal ve total olarak adlandırılır. Biz de çalışmamızda çene ve femur kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek için çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) analizini kullandık. Çalışmaya göre, pinealektomi ve melatonin desteği sağlanan grupta femurun distal bölgesindeki kemik mineral yoğunluğununun sham grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Femurun distal bölgesinde kemik mineral yoğunluğu açısından; pinealektomi-overiektomi yapılan grup ile pinealektomi-overiektomi yapılıp melatonin desteği sağlanan grup arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da melatonin desteği sağlanan gruplar ile diğer gruplar arasında femurun kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızla, Murat ve ark.'nın yaptığı çalışmayla melatonin doz farklılığına rağmen femurun kemik mineral yoğunluğu uyumlu çıkmıştır. Murat ve ark.'larının çalışmalarına göre, pinealektomi ve eksojen melatonin uygulaması kemik mineral yoğunluğunu önemli ölçüde arttırmıştır. Overiektomi kemik kütlesinde azalmaya neden olur. Overiektomi ile pinealektomi uygulanmış ratlara eksojen melatonin verilmesi kemik mineral yoğunluğu değerini artırmadığını tespit etmişlerdir (274). Yapılan başka bir çalışmada K Sharan ve ark.'ları postmenopozal deneklerde melatonin desteği ile kemik oluşumundaki terapötik etkiyi incelemek istemişlerdir. Bunun için overiektomi yapılmış rat modellerine eksojen melatonin desteği sağlanmıştır. Araştırmada günlük oral

melatonin uygulamasının (100 mg/kg vücut ağırlığı) ratlarda ovariektomiye bağlı kemik dejenerasyonunu önleyerek kemik oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir. Günlük oral melatonin uygulamasının, büyüme sırasında kemik birikimini artırabildiğini özellikle kemik oluşumunu artırarak, ovariektominin neden olduğu yapısal ve fonksiyonel kemik dejenerasyonunu iyileştirebileceğini göstermişlerdir (275). Bao ve ark. yaptıkları çalışmayla melatonin etkinliğini doğrulamak istemişler. Melatonin, kemik yoğunluğunu iyileştirmek için peri- ve postmenopozal kadınlar için güvenli bir besin takviyesi olarak kabul edilir. Ayrıca, diyet melatonin takviyesinin yaşlı ratlarda kemiklerinin mikro yapısını ve biyomekanik özelliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir (276). Melatonin, kemik yapım ve yıkımının düzenlenmesinde rol oynar. Egermann ve ark. pinealektomiyi takiben kemik kütlesinin önemli ölçüde azaldığını doğrulamıştır (277, 278). Melatonin takviyesinin perimenopozal (menepoza geçiş süreci) ve yaşa bağlı osteoporozu iyileştirebileceği gösterilmiştir. Melatonin takviyesi iyi tolere edilir ve perimenopozal semptomları hafifletebilir. Ayrıca kemik kaybı ve osteoporozu önlemek için kemiğin yeniden şekillenmesi dengesini düzenleyebilir (279). Yaşla birlikte melatonin üretimi azalır, bu da yaşlılarda daha yüksek kemik kaybına neden olabilir. Ayrıca, insan osteoblastlarının yüzeyinde melatonin reseptörü 1A'nın (MTNR1A) ekspresyonu, kadınlarda daha belirgin olmak üzere yaşla birlikte azalmaktadır (115). Perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda melatonin günlük adjuvan olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Melatoninde yaşa bağlı azalmalar, yaşlanmayla birlikte kemik kaybı ve osteoporozda kritik faktörler olarak kabul edilir. Bu nedenle, serum melatonin seviyeleri, osteoporozun erken tespiti ve önlenmesi için bir biyo belirteç görevi görebilir. Esas

olarak kemik kaybını engelleyen geleneksel antiosteoporoz ilaçları ile karşılaştırıldığında, melatonin hem kemik kaybını baskılar hem de yeni kemik oluşumunu destekler. Melatoninin kemik metabolizması üzerindeki farklı etkileri göz önüne alındığında, melatoninin osteoporozun önlenmesi ve klinik tedavisi için yeni bir çare olabileceği düşünülmektedir (280).

L Xiao ve ark. gerçekleştirdikleri deneysel çalışmalarında overiektomi uyguladıkları ratlarda osteoporoz geliştirerek melatonin desteğinin kemik implant bağlantısındaki etkisini incelemeyi amaçlamışlardır. Araştırmacılar çalışma düzeneğinde GelMA-DOPA çözeltisi ile karıştırılan melatoninin kemik defektine yerleştirildiği sürekli salınım halinde olan bir sistem geliştirmişlerdir. Çalışmadaki 24 adet rata çift taraflı ovariyektomi işlemi uygulanırken, kalan 6 rat ise kontrol grubu olarak bırakılmıştır. Üç ay sonra, osteoporoz modelinin başarılı bir şekilde geliştirilip geliştirilmediğini değerlendirmek için işlem uygulanan ratların hepsinde kemik mineral yoğunluğu çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) kullanılarak ölçülmüştür. Osteoporoz geliştiği belirlenen 30 rata steril titanyum implantlar bilateral distal femura yerleştirilmiştir. Daha sonra 30 hayvan rastgele beş gruba ayrılmıştır: sadece implant yerleştirilen; kontrol grubu, ovariyektomi+implant, ovariyektomi +implant+GelMA (GelMA grubu), ovariyektomi +implant+melatonin (melatonin grubu) ve ovariyektomi+ implant+GelMA-DOPA+melatonin grubu). Ovariyektomi +implant+Melatonin ve ovariyektomi + implant+GelMA-DOPA+Melatonin gruplarına implant yerleştirilmesini takiben günlük i.p. 4 hafta boyunca 50 mg/kg melatonin desteği sağlanmıştır. Diğer gruplardaki ratlara aynı koşullar altında normal salin enjekte edilmiştir. İmplant çevresindeki kemik kütlesindeki azalma, özellikle postmenopozal osteoporoz hastalarında implant

kaybının ana nedenidir. Osteoporozda, osteoblast apoptozuyla sonuçlanan aşırı oksidatif stres kemiğin anaormal şekilde yeniden şekillenmesine neden olur. Epifiz bezi tarafından sentezlenen melatonin, osteoblast farklılaşmasını ve kemik oluşumunu destekler. Melatonin ayrıca oksidatif stresle mücadelede etkin bir şekilde kullanılmıştır. Bu nedenle L Xiao ve ark.'ları, melatoninin oksidatif stres tarafından indüklenen osteoblast apoptozunu azalttığını, osteoporozda osteogenezi desteklediğini ve kemik kütlesini iyileştirdiğini varsaymışlar. Bahsedilen bu çalışmada, sürekli melatonin salınımını sağlamak için bir kompozit yapışkan hidrojel sistemi (GelMA-DOPA+MT) oluşturulmuştur. L Xiao ve ark., çalışmanın sonunda ovariyektomi uygulanan ve melatonin desteği sağlanan ratlarda implant çevresindeki kemik kütlesinde artış belirlemişlerdir. L Xiao ve ark.'nın çalışmasına göre, melatoninin kemik kalitesini iyileştirdiğini ifade edilebilir. Ayrıca melatonin, oksidatif stresin neden olduğu osteoblast apoptozunu inhibe ederek osteogenezi teşvik edebilmektedir. Bu nedenle, sürekli melatonin salımı sağlayan sistemler, osteoporozlu hastalarda implant kaybını önlemek için uygun bir adaydır (281).

Foley ve ark. yaptıkları derleme çalışmasına göre melatonin kullanımının kısa (günler) ve orta vadeli (haftalar ila aylar) güvenli olduğunu bildirirken sadece küçük, geçici yan etkiler bildirilmiştir. Yorgunluk, ruh hali ve psikomotor veya nörobilişsel performansla ilgili en yaygın olarak bildirilen yan etkileridir(282). Ayrıca LPH Andersen ve ark.'larına göre de hamile ve emziren kadınlarda melatonin uygulamasının güvenliği, ilgili araştırmaların yetersiz olması nedeniyle bilinmemektedir (282, 283). Hayvan deneyleri için genel strateji i.p. 10-50 mg/kg arasındaki dozlarda çalışmalar yapılmıştır. Az sayıda çalışmada ise 100 mg/kg gibi daha yüksek dozlar kullanılmıştır (267, 284). Biz de çalışmamızda haftada 3 gün i.v.

10 mg/kg melatonin dozunu tercih ettik. Eklem içi enjeksiyon, dozların daha düşük olduğu (0,1-0,2 µg) Osetoartrit ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (285). Ayrıca deri altı enjeksiyon için kullanılan normal doz 10 mg/kg'dır (286). Birkaç çalışmada oral gavaj, içme suyuna melatonin eklenmesi ve melatonin tozu gibi başka yöntemler kullanılmıştır (275, 287). Tek seferlik uygulama dışında melatonin tedavisinin en kısa süresi 3 gün ve en uzun süre 12 haftaya kadar yapıldığı görülmektedir (288, 289). Deneylerin çoğunda 2-4 hafta boyunca melatonin desteği sağlanmıştır. Biz de çalışmamızı 12 hafta ile sınırlandırdık. Klinik araştırmalar için en yaygın yol, 1-10 mg/gün arasında değişen dozlarda oral uygulamadır (216, 272). Farklı araştırmacıların melotonini çalışmalarında değişen doz ve kullanım sürelerinden de görüldüğü üzere, melatonin uygulamasının optimal yolu, dozu ve zamanı konusunda bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle, melatoninin optimal yolunu, dozajını ve uygulama süresini araştırmak için uzun süreli melatonin desteğinin herhangi bir olumsuz etkisinin olup olmadığını konusunda daha fazla çalışılmalıdır.

Kalsiyum kemik sağlığını korumak için gereklidir. Kalsiyum, iskeletin devamlılığını sağlamaktadır. Kan kalsiyum seviyelerini fizyolojik bir aralıkta tutmak için bir rezervuar görevi gördüğü kemiklerde bulunan ana mineraldir. Hem kalsiyum hem de D vitamini eksiklikleri, kandaki kalsiyum konsantrasyonunu korumak için artan kemik rezorpsiyonuyla kemik kaybını teşvik eder. Hem kalsiyum hem de D vitamini, aynı zamanda kırık iyileşme sürecinin bir parçası olan kemik mineralizasyonunda kilit rol oynar (290). Kalsiyum, başta kemik olmak üzere birçok biyolojik sistem üzerinde etkisi olan önemli bir besindir. Yaşam boyu yeterli kalsiyum alımının sağlanması, kemiğin inşası ve korunması için esastır(291).

Endojen bir hormon olan melatonin, epifiz bezinde düzenli olarak üretilir. Melatonin, belirli hedef dokuya etki etmez; tüm organ ve dokulara ulaşır. Mitokondri ve çekirdek gibi tüm hücre içi yapılara girer. Melatoninin kemik sağlığı üzerindeki genel etkileri son yıllarda birçok bilim insanı tarafından araştırılmıştır. İlk deneyler, epifiz bezinin serum kalsiyum düzeyi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Genç ratların floresan ışığına maruz bırakılmasıyla melatonin biyosentezinin inhibe edilmesinin serumdaki kalsiyum konsantrasyonunu azalttığı görülmüştür. Araştırıcılar melatoninin kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemişler. Melatoninin, kalsiyum metabolizmasını etkileyerek kemiği kırılmadan koruduğunu tespit etmişlerdir(292).

Araştırıcılar, epifizin serum kalsiyum düzeyi üzerindeki etkisini incelemişler. Genç sıçanların floresan ışığına maruz bırakılmasıyla melatonin sentezinin inhibisyonunun serum kalsiyum konsantrasyonunu azalttığı görülmüştür(293). Bu etki melatonin verilmesiyle önlenmiştir(294). Biz de çalışmamızda melatonin desteğinin, kalsiyum seviyelerine etkisini inceledik. Gruplar arasında kalsiyum ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Fakat çalışmamızda kalsiyum değerleri nümerik incelendiğinde melatonin verilen grupların kalsiyum seviyelerinin diğer gruplardan fazla olduğu buna ek olarak pinealektomi grubunun en düşük nümerik kalsiyum seviyesine sahip olduğu görülmektedir. Pinealektomi ve pinealektomi+melatonin gruplarının kalsiyum değerleri birlikte değerlendirildiğinde melatonin desteği verilen grubun kalsiyum değerinin yüksek olması da dikkat çekicidir.

İnorganik fosfat, vücudun birçok dokusunda kritik bir işlev görür: örneğin, iskeletteki hidroksiapatitin bir parçası olarak ve ATP sentezi için bir substrat olarak

yer alır. İnorganik fosfat, diyet fosforunun ana kaynağıdır. İnorganik fosfatın azaltılmış biyoyararlanımı veya idrarda aşırı kayıplar raşitizm ve osteomalazi gibi kemik hastalıklarına neden olur (295). Fosfor, insan vücudunun temel unsurlarından biridir. ATP sentezi, sinyal iletimi ve kemik mineralizasyonu gibi çok çeşitli işlemler için gereklidir. Vücuttaki fosforun büyük çoğunluğu (%85) kemik ve dişlerin hücre dışı matrisinde hidroksiapatitin bir bileşeni olarak bulunur (296). Biz de çalışmamızda melatonin desteğinin, fosfor seviyelerine etkisini inceledik. Gruplar arasında fosfor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Bu sonuçlarımızdan hareketle melatonin desteğinin yanında pinealektominin kan serum fosfor düzeyine belirgin bir etkisinin olmayabileceğini düşünmekteyiz.

Alkalin fosfataz, mineralize doku hücrelerinde yüksek oranda salınır ve sert doku oluşumunda kritik bir işlev görür. Bu kritik enzimin mevcut durumu periyodik olarak gözden geçirilmelidir. Alkalin fosfataz, inorganik fosfatın lokal oranlarını arttırır ve mineralizasyonu kolaylaştırır, ayrıca mineral oluşumunun bir inhibitörü olan hücre dışı pirofosfat konsantrasyonunu azaltır. Çeşitli izoformlar arasında dokuya özgü olmayan Alkalin fosfataz izozimi, kemik, karaciğer ve böbrekte güçlü bir şekilde salınır. Kemiklerin kalsifikasyonunda önemli bir işlev görür. Dokuya özgü olmayan Alkalin fosfataz izoenzimi, pirofosfatı hidrolize eder ve mineralizasyonu artırmak için ortama inorganik fosfat sağlar. Gelecekte Alkalin fosfataz ile ilgili çalışmalar, kemik oluşumunun mekanizmaları hakkında yeni ve temel bilgiler sağlayacaktır. Kemikle ilgili hastalıkların yönetimi için terapötik olanaklar sunacaktır(6). Biz de çalışmamızda melatonin desteğinin, alkalin fosfataz seviyelerine etkisini inceledik. Gruplar arasında alkalin fosfataz ortalamaları

açısından, her ne kadar nümerik verilerde farklılıklar olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Sarı ve ark. pinealektomize ratlarda melatoninin yanık yaralarının iyileşmesi üzerine etkilerini incelemek için deney gruplarını kontrol, eksojen melatonin, pinealektomi ve pinealektomiyle melatonin desteği sağlanan grup olmak üzere 4 farklı şekilde ayırmıştır. Eksojen melatonin ve pinealektomiyle birlikte melatonin desteği sağlanan gruptaki ratlara intraperitoneal olarak günlük 10 mg/kg melatonin, yedi gün süreyle enjekte edilmiştir. Tüm gruplarda, kaynar suda ısıtılan metal bir plaka ile sırtlarında derin bir ikinci derece yanık oluşturulmuştur. Yedi gün boyunca yanık iyileşmesindeki ilerleme izlenmiştir. Deneysel düzeneğin sonunda iyileşme sürecini değerlendirmek için hidroksiprolin seviyeleri, tip III kollajen, ödem, inflamatuar infiltrasyon, vasküler proliferasyon, fibrozis, staz bölgesinin kalınlığı ve epiteli değerlendirilmiştir. Değerlendirilen parametreler gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterememiştir. Melatonin, yanık yaralarında geleneksel tedaviyi destekleyebilecek potansiyel bir terapötik seçenek olabilir; bununla birlikte, bu çalışmada belirtilen etkileri daha fazla değerlendirmek için daha uzun süreler boyunca uygulanan daha yüksek dozlarda eksojen melatonin ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (297).

Virto ve ark. obezite ile ilişkili periodontitis tedavisinde yardımcı tedavi olarak melatonin desteğini incelemek istemişlerdir. Ratlar obeziteyi indüklemek için yüksek yağlı bir diyetle beslenmiştir. Hem obez hem de normal ağırlık gruplarında, deneysel periodontitis porphyromonas gingivalis ve fusobacterium nucleatumun bir kombinasyonunun oral gavajı yoluyla sağlanmıştır. Her iki gruba da standart mekanik debridman yapılmıştır ek klorheksidin veya melatonin desteği sağlanmıştır.

Obez-periodontitis grubunda melatonin desteği sağlanması, dişeti iltihabı ve sondalamada kanamanın azalmasına neden olmuştur. Ayrıca klorheksidin ile tedavi edilen aynı grupla karşılaştırıldığında, sondalama derinliğinde önemli azalmalar ve gelişmiş kemik onarımı göstermiştir. Melatonin tedavisi, alveolar kemik kaybını önemli ölçüde azaltmıştır. Melatonin periodontitis ve obeziteden etkilenen deney hayvanlarında koruyucu bir anti-inflamatuar etki göstermiştir (298).

Melatonin; kan basıncının düzenlenmesi, sirkadiyen ritimler ve bağışıklık fonksiyonu dahil olmak üzere vücudun fizyolojik süreçleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir(299). In vitro ve in vivo çalışmalar, melatoninin oksijen merkezli radikallere karşı güçlü bir süpürücü etkisine sahip olduğunu göstermiştir(300). Ayrıca yaşlanma ile birlikte çeşitli fizyolojik etkileri olan serum düzeyindeki azalma, araştırıcıları melatoninin yaşlanmada etkili olduğunu önermeye yöneltmiştir(301).

Markus ve ark.'nın çalışmasına göre melatonin rat lenfositlerinin proliferatif tepkisini ve doğal öldürücü hücre sayısını arttırmıştır. Yara iyileşmesinin anjiyogenez aşamalarını geliştirirken, bağışıklık yetersizliklerine karşı koymada yardımcı olduğunu destekleyen veriler bulunmaktadır(156). Ayrıca melatonin lipofiliktir ve farklı organellere erişmek için hücre zarlarından geçer(302).

Melatonin iskelet sistemi koruyarak kemik yıkımını önleyebilir; reseptörleri ile kemik oluşumunu teşvik eder(303). Peri-implantitis ve periodontitis tedavisinde melatoninin osteoblastları koruduğu belgelenmiştir(304). Melatoninin, yaşlı kemiklerin biyomekanik ve mikro yapı özelliklerini iyileştiren yaşa bağlı kemik kaybı üzerinde avantajlı etkileri olduğunu gösteren çalışma bulguları bulunmaktadır(305).

Liu ve ark., Melatonin'in osteoklastın işleyişini ve tümör tarafından salgılanan RANKL ekspresyonunu baskılaması üzerinden kemik metastazları için çıkarımlarda bulunmak istemişler. Kansere bağlı kemik erozyonu, kemik metastazında sıklıkla meydana gelir. Kronik kemik ağrısı, kırıklar ve daha düşük sağ kalım oranları gibi ciddi komplikasyonlar metastaz sonucunda ortaya çıkar. Liu ve ark., melatoninin kemik homeostazını düzenleyebildiği gerçeğinin farkında olarak, kemik metastazındaki terapötik potansiyelini araştırmışlardır. Melatoninin osteoklast farklılaşmasını, kemik rezorpsiyon aktivitesini doğrudan azalttığını ve olgun osteoklastların apoptozunu desteklediğini rapor etmişlerdir. Akciğer ve prostat kanserleri kemik metastazı modellerinde, haftada iki kez melatonin tedavisinin, tümör hacimlerini ve osteolitik lezyonların sayısını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir(306, 307). Melatonin ayrıca tibiya kemik iliğinde osteoklastların sayısını ve tümör dokusunda RANKL ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır(255). Bu bulgular, kemik metastazlarının tedavisinde melatonin için umut vaat etmektedir(307).

Zhou ve ark. çalışmalarında, fizyolojik konsantrasyonlardan ziyade farmakolojik konsantrasyonlarda melatoninin osteoklastogenezi önemli ölçüde inhibe ettiğini göstermeyi amaçlamışlardır. Kemik iliği monositleri ratların femurlarında ve tibialarında izole edilmiştir. Fizyolojik (0.01 ila 10 nM) veya farmakolojik (1 ila 100 uM) konsantrasyonlarda melatonin varlığında çok çekirdekli osteoklastlara doğru indüklenmiştir. Tartrata dirençli asit fosfataz boyaması, çok çekirdekli osteoklastları işaretlemek için kullanılmıştır. Araştırıcılar, fizyolojik konsantrasyonlardan ziyade farmakolojik konsantrasyonlarda kullanılan melatoninin, doza bağlı bir şekilde osteoklast oluşumunu önemli ölçüde inhibe ettiğini

bulmuşlardır(271). Cardinali ve ark. melatonin kemik üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Kemik oluşumu, eski kemiğin osteoklastlar tarafından yıkılması ve ardından osteoblastlar tarafından yeni kemiğin oluşumunu içeren sürekli olarak devam eden bir yeniden şekillenme süreci boyunca ilerler. Kemik iliği mikro çevresinde üretilen büyüme faktörleri, sitokinler, paratiroid hormonu, östradiol veya büyüme hormonu gibi sistemik hormonların etkisi ile kontrol edilir. Melatonin, osteoblast ve osteoklast oluşumunun hormonal modülasyonu için bir adaydır. Dolaşımdaki melatonin yaşla birlikte azaldığından, menopoz sonrası ve yaşlanma osteoporozuna olası etkisi olduğu düşünülmektedir. Cardinali ve ark.'nın yaptıkları derleme çalışması, melatonin-kemik ilişkileri üzerine çalışmaları ve melatoninin kemik üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu öne süren son verileri tartışmaktadır. Melatonin, kemik hücrelerinin öncüllerinin bulunduğu kemik iliğinde yüksek miktarlarda bulunduğundan kemik hücrelerinde bir otakoid görevi görebilir. Melatonin doza bağlı olarak kemik matriksine geçebilmektedir. Osteoklastların farklılaşmasını engelleyen bir osteoblastik protein olan osteoprotegerin in vitro melatonin tarafından artırılır. Melatonin için bir başka olası hedef hücre, serbest radikaller üreterek kemiği kısmen parçalayan osteoklastlardır. Melatonin, serbest radikal süpürücü etkisi ve antioksidan özellikleri sayesinde osteoklast aktivitesini doğal olarak da kemik rezorpsiyonunu bozabilir. Bu nedenle, ovariyektomili ratlarda melatoninin belgelenmiş kemik koruyucu etkisi, kısmen melatoninin serbest radikal süpürücü özelliklerine bağlı olabilir(308, 309). Hastalıklarda kemik kütlesini artırmak için melatoninin yeni bir tedavi formu olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmayı hak etmektedir(152). Derlemeye göre, melatoninin kemik hücrelerini düzenlemesi, antioksidan özellikleri ve anjiyogenez etkilerini teşvik etmesi nedeniyle

kemik iyileşme süreci üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır(152). Biz de yaptığımız bu çalışmada melatoninin bu etkilerini deneysel düzeneğimizde değerlendirmeyi amaçladık. Elde ettiğimiz bulguların yukarıda ifade edilen sonuçları destekleyebilecek özellikte olduğunu düşünmekteyiz.

Melatoninin kemik iyileşmesi üzerindeki etkileri hakkında çok az çalışma vardır ve bunların çoğu ovariyektomili ve skolyozlu hayvanlar hakkındadır (310). Araştırmalar, melatoninin osteoblastlar ve kemik oluşumu üzerindeki olumlu etkilerini gösterirken osteoklastlar ile kemik rezorpsiyonu üzerindeki olumsuz etkilerini vurgulamaktadır (311). Melatonin, serbest radikal temizleme yeteneğine sahiptir. Ayrıca melatoninin hidroksil radikalini temizlediği bildirilmiştir (312). Melatonin, omurgalıların biyolojik sirkadiyen ritimlerini modüle eden bir sinyal molekülüdür. Melatonin eksikliğinin uykusuzluk, kanser, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir(313, 314).

I Acikan ve ark. rat mandibular distraksiyon osteogenezisi modelinde farklı dozlarda sistemik melatonin uygulamasının yeni kemik oluşumu üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamışlardı. Deney düzeneğinde ratlar, mandibular distraksiyon için rastgele üç gruba ayrılmıştı. Kontrol, melatonin doz 1 ve melatonin doz 2 grupları oluşturulmuştu. Distraksiyon işlemini takiben melatonin doz 1 ve melatonin doz 2 gruplarındaki ratlara sırasıyla 7, 14, 21, 28 ve 35. günlerde 25 ve 50 mg/kg melatonin verilmişti. Hayvanlar, distraksiyondan 28 gün sonra, yani ameliyattan 43 gün sonra ötenazi edilerek histolojik ve histomorfometrik analizler gerçekleştirilmişti. Her üç grupta da distrakte kemik bölgesinde yeni kemik oluşumu gözlenmişti. Acıkan ve ark.'ı melatonin doz-2 grubundaki kemik iyileşme parametrelerinin; vasküler

endotelyal büyüme faktörü, osteopontin, osteoblast ve osteoklast sayılarının, melatonin doz 1 grubundan daha iyi olduğunu buna ek olarak melatonin doz-1 grubunun kemik oluşum parametrelerinin kontrollerden daha iyi olduğunu rapor etmişlerdi. I Acikan ve ark.'nın yaptıkları çalışma, sistemik melatonin uygulamasının distraksiyon osteogenezisinde yeni kemik oluşumunu artırabileceğini ortaya koymaktadır (184).

Deneysel bir modelde benzer bir distraksiyon osteogenezis çalışmasını Gülabi ve ark. rat femurlarında gerçekleştirmişlerdir. Yazarlar yaptıkları çalışmada 39 adet wistar albino ratın fenurlarına distraksiyon gerçekleştirmişler ve denekleri kontrol, kafeik asit fenetil ester ve melatonin grupları olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Deneklere 7 günlük latent dönemde dahil olmak üzere 15 günlük distraksiyon döneminde de 25 mg/kg melatonin 10 μmol/kg kafeik asit fenetil ester uygulamışlar ve çalışmanın 82. gününde denekleri sakrifiye ederek doku örnekleri almışlardır. Gülabi ve ark.'ı radyolojik, histolojik ve biyomekanik verilere dayanarak melatonin desteğinin kemik yapımını arttırabileceğini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar melatoninin sahip olduğu bu etkinin kemik yıkım mekanizmasında etkili bir molekül olan NF-KB ve serbest radikalleri baskılamasından kaynaklanabileceğini rapor etmişlerdir(315). Bu çalışmadan elde ettiğimiz kemik implant kaynaşması verilerinin gruplar arasında istatistiksel bir fark oluşturmamasının nedeni kullanılan doz ve çalışma süresi ile ilgili olabilir.

Dundar ve ark. topikal melatonin uygulamasının kumlanmış ve asitlenmiş yüzeyli titanyum implantların osseointegrasyon düzeylerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yeni zellanda tavşanlarında deneysel bir çalışma yürütmüşlerdir. Araştırıcılar tavşan tibiyalarına implant cerrahisi sırasında lokal

melatonin uygulamasının kemik implant bağlantısı üzerine etkisini bizim çalışmamızda olduğu gibi dekalsifiye edilmemiş histolojik kesitlerde değerlendirmek istemişlerdir. Deney düzeneğinde tavşanlar 3 gruba ayrılmıştır; sadece implant entegrasyonunun gerçekleştirildiği bir kontrol grubu, tibiyalara implant yerleştirmeden önce lokal 1.2 mg ve 3 mg melatoninin soketlere uygulandığı iki deney grubu çalışmanın düzeneğini oluşturmuştur. Daha sonra ışık mikroskobu altında histolojik ve histomorfometrik analizler yapılmıştır. Kemik implant bağlantısı; melatonin doz 2 grubunda, melatonin doz 1 ve kontrol grubuna göre, melatonin doz 1 grubunda da kontrollere göre daha yüksek çıkmıştır. S Dundar ve ark.'nın çalışmasına göre tavşan çalışmasının sınırlamaları dahilinde, implant cerrahisi sırasında lokal melatonin uygulamasının; doze bağlı olarak da, kemik implant bağlantısını iyileştirebileceği görülmektedir (316). Cerqueira ve ark., titanyum implantlarda kaplama maddesi olarak melatonin kullanımının in vitro hücresel yanıtını incelemişlerdir. Bu çalışmada, titanyum substratlar üzerine kaplama maddesi olarak uygulanacak çeşitli yüzdelerde melatonin (%1, %5, %7.5 ve %10) katkılı yeni bir sol-jel materyali geliştirilmiştir. Melatonin (MLT), sirkadiyen döngüleri düzenlemekle görevlidir. Kemik rejenerasyonu ve iltihaplanmadaki rolü için çalışılmıştır. Titanyum implantlarda kaplama maddesi olarak uygulanması, yüzeyinde protein birikimini ve doku tepkisini etkileyerek yerel mikro-ortamın koşullarını değiştirebilir. Cerqueira ve ark., melatoninin titanyum implantların osseointegrasyon ve enflamatuar tepkilerini iyileştirmedeki potansiyelini değerlendirmek istemişlerdir. Araştırıcılar elde ettikleri materyallerden fizikokimyasal analizler gerçekleştirmiştir. Ayrıca osteoblastik hücreler ve makrofaj hücreleri in vitro olarak değerlendirilmiştir. Melatonin uygulaması, Runt ile ilgili

transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2) ve kemik morfogenetik protein 2'nin gen ekspresyonunun artmasına neden olmasına rağmen, alkalen fosfataz aktivitesini iyileştirmemiştir (228). Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2), osteoblast farklılaşması için en önemli protein olarak bilinir. Osteoblast farklılaşması sırasında osteokalsin gibi osteoblastlara özgü hedef genleri düzenleyen ve hücre büyümesine aracılık eden anahtar bir transkripsiyon faktörü ve kemik oluşumunun merkezi bir düzenleyicisidir (317). A Cerqueira ve ark.'nın elde etmiş oldukları sonuçlar kaplama ajanı olarak melatonin ilavesinin yüzey koşullarını desteklediği ve osteoblast hücrelerinde in vitro artış olduğu yönündedir. Ayrıca melatonin ile kaplamanın sitotoksik olmadığı sonucuna varmışlardır (228).

Calvo Guirado ve ark., melatonin ve apigenin tarafından indüklenen çekim sonrası soketlerde oluşan yeni kemiği histolojik değerlendirmek istemişler. Deney düzeneğinde, amerikan tazı köpeklerinde mandibular premolar ve birinci molar dişleri çekilmiştir. Çekim sonrası soketlere melatonin ve apigenin uygulanmıştır. 30. günde yapılan değerlendirmeye göre kontrol grubunda, apigenin ve melatonin gruplarına kıyasla daha yüksek bir olgunlaşmamış kemik yüzdesi gözlenmiştir. 60. günde yeni kemik oluşumu melatonin grubunda, apigenin ve kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha iyi tespit edilmiştir. 90. günde, olgunlaşmamış kemik yüzdeleri tüm gruplar için benzer bulunmuştur. Yeni kemik oluşumu melatonin grubunda, apigenin ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Calvo Guirado ve ark.'nın çalışmasına göre hem melatonin hem de apigenin topikal uygulamalarının erken iyileşme evrelerinde kemik dokusunu hızlandırma potansiyeli vardır. Melatoninin, kemik olgunlaşmasını daha büyük ölçüde uyardığı görülmüştür (318). Lokal melatonin uygulamasının kemik implant kaynaşmasını ve kemik

dokusunun cevabını arttırabileceğini rapor eden gerek klinik gerekse in vivo başka çalışmalar da literatürde yerini almıştır(3, 150, 319-324).

Fakat tüm bu çalışmaların aksine Tresguerres ve ark. yaptıkları çalışmalarında topikal melatonin uygulamasının implant etrafındaki kemik implant bağlantısında trabekülleşmeyi ve trabeküler yoğunluğu arttırdığını ve bununda osseointegrasyonu olumsuz etkileyebileceğini ifade etmiştir(325). Yaptığımız bu çalışmamızda histolojik ve histomorfometrik parametreler; kemik implant kaynaşması ve implant çevresi kemik dolumu, değerlendirilmiştir. Gruplar arasında kemik implant kaynaşması ve implant çevresi kemik dolumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Bu durumun olası sebepleri melatonin doz miktarı ve kullanım şekli olabilir. Lokal melatonin uygulamasının kullanıldığı bölgede rezervuar oluşturarak hem antioksidan etki hem de osteoblastik etki gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Wu ve ark. yaptıkları in vivo ve in vitro çalışmalarla peri-implantitisin önlebilmesi için melatoninin olası potansiyel etkilerini araştırmışlardır. Peri-implant mukoziti ve alveolar kemik rezorpsiyonu ile karakterize olan peri-implantitis, diş implantlarının sağ kalımını önemli ölçüde kısaltır. Melatonin, anti-inflamatuar ve osteoprotektif aktiviteleri ile bilinir. Bununla birlikte, melatoninin peri-implantitisi önlemeye yönelik etkileri ve mekanizmaları bilinmemektedir. Wu ve ark.'nın deney düzeneğinde, titanyum implantlar osseoentegre edildikten sonra lipopolisakkarit kaynaklı peri-implantitis modeli oluşturulmuştur. Daha sonra ratlara günlük melatonin desteği sağlanmıştır. X Wu ve ark. profilaktik melatoninin uygulamasının proinflamatuar sitokin seviyelerini, osteoklast sayılarını, alveolar kemik rezorpsiyonunu ve in vivo peri-implantitis insidansını azalttığını tespit etmişlerdir.

Ayrıca, melatoninin, in vitro modelde osteoblastik farklılaşmayı ve işlevi teşvik ederken, enflamatuar ortak kültür ortamında osteoklastik oluşumu ve işlevi baskıladığını rapor etmişlerdir. Çalışmadaki bir başka bulgu olan melatoninin TLR4/NF-κB sinyalini inhibe edebilme özelliği, melatoninin peri-implantitisi önlemek için güçlü bir ajan olduğunu göstermektedir. Wu ve ark.'nın çalışması peri-implantitisi önlemek ve melatonin uygulamalarını genişletmek için yeni bir strateji sunmaktadır. Dental implantlar, günümüzde kısmi ve tam dişsizliği restore etmek için ilk tercih haline gelmiştir ancak sağ kalım süresi peri-implantitisten ciddi şekilde etkilenmektedir. Peri-implantitisin önlenmesine yönelik yeni ve etkili yaklaşımların araştırılması önemlidir. Wu ve ark., melatoninin profilaktik uygulanmasının, proinflamatuar sitokin düzeylerini azaltarak, osteoklastogenezi inhibe ettiğini böylece osteogenezi teşvik ederek peri-implantitis insidansını azalttığını bildirmişlerdir. Wu ve ark.'larının çalışmasının, peri-implantitisin önlenmesinde önemli bir yere sahip olması beklenmektedir(326).

Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçümünde klinik ortamlarda altın standart yöntem olarak çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) kullanılmaktadır. Yapılan bir derlemede DEXA analizlerinin, deney hayvanları gibi küçük alanların ölçümünde oldukça başarılı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (327). Biz de çalışmamızda kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek için DEXA yöntemine başvurduk. Yaklaşık on yıl önce piyasaya sürülmesinden bu yana, dualenerji x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA), kemik dansitometrisi çalışmaları yapmak için en yaygın olarak kullanılan tek teknik haline geldi. Popülaritesinin bir nedeni, DXA sistemlerinin osteoporotik kırıklar için en yaygın iki bölge olan omurga ve proksimal femurdaki kemik mineral yoğunluğunu ölçme yeteneğidir. DEXA'nın

diğer avantajları arasında hastalara olağanüstü düşük radyasyon dozu, kısa tarama süreleri, yüksek çözünürlüklü görüntüler, iyi hassasiyet ve kalibrasyonun doğal kararlılığı yer alır. Bu nedenlerden dolayı DEXA taramaları, osteoporozu teşhis etmek, tedavide karar vermeye yardımcı olmak ve tedaviye takip yanıtı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (328).

DEXA, öncelikle kemik sağlığını değerlendirmek ve tanımlanmış anatomik bölgelerde (femur ve omurga) osteoporozu teşhis etmek için kemik mineral içeriği ve yoğunluğunun ölçümleri için kullanılır. DEXA, vücut dokularından geçerken gelen X ışınlarının zayıflamasını ölçmek için düşük emisyonlu X-ışınlarını kullanır. Seçilen anatomik bölgelerde (örn. omurga ve femur) kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek için DEXA kullanılabilir (329).

Bu çalışmada bulguları değerlendirirken bazı limitasyonlarla karşılaşılmaktadır. Bu limitasyonlardan ilki bu çalışmada yalnızca melatonin ve pinealektominin değerlendirilmiş olmasıdır. İkincisi melatoninin farklı dozajlardaki etkisinin araştırılmamış olmasıdır. Üçüncüsü bu çalışmada titanyum implantların hayatta kalma oranının ya da uzun vadeli kemik implant kaynaşması başarısının değerlendirilmemiş olmasıdır. Dördüncüsü tibia ve femur gibi uzun kemikler, çene kemiklerine (mandibula-maksilla) göre farklı osteojenik özelliklere sahiptir ve bu nedenle melatonin'e farklı yanıt verebilir (230).

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sınırlı sonuçlarına göre pineal bezin eksizyonunun kemik implant kaynaşması üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını, sağlıklı ve pinealektomi uygulanmış deneklerde melatonin desteğinin osseointegrasyon düzeyine istatistiksel bir fark oluşturacak şekilde etkisini olmadığını söyleyebiliriz. Melatoninin dozu, deneysel çalışma süresi ve melatonin uygulama şekli de göz önünde bulundurularak daha ileri düzeyde çalışmalar melatonin hormonu-pineal bez, kemik metabolizması ve osseointegrasyon mekanizması ilişkisini ortaya koymak için gereklidir.

8. KAYNAKLAR

1. Alghamdi HSJJofb. Methods to improve osseointegration of dental implants in low quality (type-IV) bone: an overview. 2018;9(1):7.
2. Guglielmotti MB, Olmedo DG, Cabrini RLJP. Research on implants and osseointegration. 2019;79(1):178-89.
3. Shino H, Hasuike A, Arai Y, Honda M, Isokawa K, Sato SJMo, patologia oral y cirugia bucal. Melatonin enhances vertical bone augmentation in rat calvaria secluded spaces. 2016;21(1):e122.
4. Robling AG, Castillo AB, Turner CHJARBE. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. 2006;8:455-98.
5. Dziadek M, Kudlackova R, Zima A, Slosarczyk A, Ziabka M, Jelen P, et al. Novel multicomponent organic–inorganic WPI/gelatin/CaP hydrogel composites for bone tissue engineering. 2019;107(11):2479-91.
6. Vimalraj SJG. Alkaline phosphatase: structure, expression and its function in bone mineralization. 2020;754:144855.
7. Sathiyavimal S, Vasantharaj S, LewisOscar F, Selvaraj R, Brindhadevi K, Pugazhendhi AJPiOC. Natural organic and inorganic–hydroxyapatite biopolymer composite for biomedical applications. 2020;147:105858.
8. Sodek J, Mckee MDJP. Molecular and cellular biology of alveolar bone. 2000;24(1):99-126.
9. Kierszenbaum AL, Tres L. Histology and cell biology: an introduction to pathology E-book: Elsevier Health Sciences; 2015.
10. Fawcett DJB, Fawcett atoh. Female reproductive system. 1994:816-58.
11. D'Amico C, Bocchieri S, Sambataro S, Surace G, Stumpo C, Fiorillo LJP. Occlusal load considerations in implant-supported fixed restorations. 2020;2(4):252-65.
12. Li Y, Brånemark RJDU. Osseointegrated prostheses for rehabilitation following amputation: the pioneering Swedish model. 2017;120(4):285.
13. Resnik R. Misch's contemporary implant dentistry e-book: Elsevier Health Sciences; 2020.
14. Misch C. Vertical Alveolar Ridge Augmentation in Implant Dentistry: A Surgical Manual. LWW; 2017.
15. Misch CE, RESNIK RRJMsCIDE-B. Available bone and dental implant treatment plans. 2020:415.
16. Misch CE. ARABIC-Contemporary Implant Dentistry: Elsevier Health Sciences; 2007.
17. Ammann P, Rizzoli RJOi. Bone strength and its determinants. 2003;14(3):13-8.
18. Bonewald LF, Johnson MLJB. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. 2008;42(4):606-15.
19. Nango N, Kubota S, Hasegawa T, Yashiro W, Momose A, Matsuo KJB. Osteocyte-directed bone demineralization along canaliculi. 2016;84:279-88.
20. Lin Z, Fateh A, Salem D, Intini GJJodr. Periosteum: biology and applications in craniofacial bone regeneration. 2014;93(2):109-16.
21. Mescher AL. Junqueira's basic histology: text and atlas: McGraw-Hill Medical 13th ed. New York; 2013.
22. Young B, Woodford P, O'Dowd G. Wheater's Functional Histology E-Book: A Text and Colour Atlas: Elsevier Health Sciences; 2013.
23. Lowe JS, Anderson PG. Stevens & Lowe's Human Histology E-Book: With STUDENT CONSULT Online Access: Elsevier Health Sciences; 2014.

24. Montoya-Sanhueza GA. Functional anatomy, osteogenesis and bone microstructure of the appendicular system of African mole-rats (Rodentia: Ctenohystrica: Bathyergidae). 2020.
25. Khurana JS. Bone pathology: Springer Science & Business Media; 2009.
26. Ruimerman R. Modeling and remodeling in bone tissue: Citeseer; 2005.
27. Junqueira L, Carneiro J, Kelley R. Basic histology. 9 Basic histology. Appleton and Lange; 2006.
28. Kierszenbaum A. Histology and Cell Biology. St. Louis: Mosby. Elsevier; 2006.
29. Tresguerres F, Torres J, López-Quiles J, Hernández G, Vega J, Tresguerres IJAoA-AA. The osteocyte: A multifunctional cell within the bone. 2020;227:151422.
30. Kazemifard S, Dashti M. Molecular and Cellular Basis of Bone. Innovative Perspectives in Oral and Maxillofacial Surgery: Springer; 2021. p. 7-10.
31. Kohrt WM, Wherry SJ, Wolfe P, Sherk VD, Wellington T, Swanson CM, et al. Maintenance of serum ionized calcium during exercise attenuates parathyroid hormone and bone resorption responses. 2018;33(7):1326-34.
32. Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, Noguchi T, Shen W-R, Qi J, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption. 2020;21(14):5169.
33. Manolagas SC, Drezner M, Mulder JJEbMKD, UpToDate. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. 2018;5.
34. Capulli M, Paone R, Rucci NJAob, biophysics. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. 2014;561:3-12.
35. Garg A. Bone Physiology for Dental İmplantology. İn: Bone Biology, Bone Harvesting, Grafting For Dental Implants. Quintessence Publishing Co, Inc; 2004.
36. Mundy GR. Bone remodelling and its disorders: CRC Press; 1999.
37. Yang C-Y, Jeon HH, Alshabab A, Lee YJ, Chung C-H, Graves DTJIjoos. RANKL deletion in periodontal ligament and bone lining cells blocks orthodontic tooth movement. 2018;10(1):1-9.
38. Yuan F-L, Wu Q-y, Miao Z-N, Xu M-H, Xu R-S, Jiang D-L, et al. Osteoclast-derived extracellular vesicles: novel regulators of osteoclastogenesis and osteoclast–osteoblasts communication in bone remodeling. 2018;9:628.
39. Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, Dagnaes-Hansen F, Plesner TL, Hauge EM, et al. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. 2009;174(1):239-47.
40. Souza PP, Lerner UHJFii. Finding a toll on the route: the fate of osteoclast progenitors after toll-like receptor activation. 2019;10:1663.
41. Suvarna KS, Layton C, Bancroft JD. Bancroft's theory and practice of histological techniques E-Book: Elsevier Health Sciences; 2018.
42. Bellver M, Del Rio L, Jovell E, Drobnic F, Trilla AJB. Bone mineral density and bone mineral content among female elite athletes. 2019;127:393-400.
43. August M, Chung K, Chang Y, Glowacki JJJoo, surgery m. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. 2001;59(11):1285-9.
44. Gomez-Puerto MC, Iyengar PV, García de Vinuesa A, Ten Dijke P, Sanchez-Duffhues GJTjop. Bone morphogenetic protein receptor signal transduction in human disease. 2019;247(1):9-20.
45. Sqabita M, Neelam V. Inderbir Singh's Textbook of Human Histology: With Colour Atlas and Practical Guide: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014.
46. Schenk RJSTS, Philadelphia. Biology of fracture. 2003;1:29-74.
47. AL KJDR, Ankara: Palme Yayıncılık. Histoloji ve hücre biyolojisi patolojiye giriş. 2006.
48. Rodan GAJB. Introduction to bone biology. 1992;13:S3-S6.

49. Nanci A. Ten Cate's oral histology-e-book: development, structure, and function: Elsevier Health Sciences; 2017.
50. Katsimbri PJEjocc. The biology of normal bone remodelling. 2017;26(6):e12740.
51. Carneiro J, Junqueira LC. Basic histology: text & atlas: McGraw-Hill; 2005.
52. Garg AK. Bone biology, harvesting, grafting for dental implants: rationale and clinical applications: Quintessence Publishing Company; 2004.
53. Guyton A, Hall JJToMP, ed. Bone and its relations to extracellular calcium and phosphates. 1996;9:989-92.
54. Roodman GDJEr. Advances in bone biology: the osteoclast. 1996;17(4):308-32.
55. Rakıcıoğlu NJNiM, Sağlık Bakanlığı Yayın. Menopozda Beslenme. 2008;726.
56. Barahona MJ, Maina RM, Lysyy T, Finotti M, Caturegli G, Baratta V, et al. Activation of the calcium sensing receptor decreases secretagogue-induced fluid secretion in the rat small intestine. 2019;10:439.
57. Thorpe DL, Beeson WL, Knutsen R, Fraser GE, Knutsen SFJTAJoCN. Dietary patterns and hip fracture in the Adventist Health Study 2: combined vitamin D and calcium supplementation mitigate increased hip fracture risk among vegans. 2021.
58. ATAŞ A, ÇAKMAK A, SORAN MJBTD. D vitamin metabolizması ve rikets hastalığı. 2008;4(1):1-7.
59. Farrow EG, White KEJNRN. Recent advances in renal phosphate handling. 2010;6(4):207-17.
60. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar RJAJoP-RP. “Phosphatonins” and the regulation of phosphorus homeostasis. 2005.
61. Biche SU, Das A, Mascarenhas-Pereira M, Nagender Nath B, Naik SS, Helekar SP, et al. Alkaline Phosphatase: An appraisal of its critical role in C-limited deep-sea sediments of Central Indian Basin. 2017;34(3):274-88.
62. Siller AF, Whyte MPJJoB, Research M. Alkaline phosphatase: discovery and naming of our favorite enzyme. 2018;33(2):362-4.
63. Garg AK. Implant Dentistry-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2009.
64. Block MSJJoO, Surgery M. Dental implants: the last 100 years. 2018;76(1):11-26.
65. Below RAL. Endosseous implants for maxillofacial reconstruction. 1995.
66. Buser D, Sennerby L, De Bruyn HJP. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. 2017;73(1):7-21.
67. Kandavalli SR, Wang Q, Ebrahimi M, Gode C, Djavanroodi F, Attarilar S, et al. A brief review on the evolution of metallic dental implants: history, design, and application. 2021;8:140.
68. Mujawar K, Dhillon K, Jadhav P, Das I, Singla YKJTjocdp. Prognostic Implication of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Osseointegration of Dental Implants: A 5-year Retrospective Study. 2018;19(7):842-6.
69. Albrektsson T, Chrcanovic B, Östman PO, Sennerby LJP. Initial and long-term crestal bone responses to modern dental implants. 2017;73(1):41-50.
70. Peterson LJ. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery: PMPH-USA; 2012.
71. Turkyilmaz I. Implant dentistry: A rapidly evolving practice: BoD–Books on Demand; 2011.
72. Kumar PS, KS SK, Grandhi VV, Gupta VJJBE. The effects of titanium implant surface topography on osseointegration: literature review. 2019;4(1):e13237.
73. Kunrath MFJB. Customized dental implants: Manufacturing processes, topography, osseointegration and future perspectives of 3D fabricated implants. 2020:e00107.

74. Varshney S, Dwivedi A, Pandey VJJoOB, Research C. Efficacy of autologous stem cells for bone regeneration during endosseous dental implants insertion-A systematic review of human studies. 2020.
75. Hasegawa M, Saruta J, Hirota M, Taniyama T, Sugita Y, Kubo K, et al. A newly created meso-, micro-, and nano-scale rough titanium surface promotes bone-implant integration. 2020;21(3):783.
76. Chambrone L, Rincón-Castro MV, Poveda-Marín AE, Diazgranados-Lozano MP, Fajardo-Escolar CE, Bocanegra-Puerta MC, et al. Histological healing outcomes at the bone--titanium interface of loaded and unloaded dental implants placed in humans: A systematic review of controlled clinical trials. 2020;13(4).
77. Mangano FG, Pires JT, Shibli JA, Mijiritsky E, Iezzi G, Piattelli A, et al. Early bone response to dual acid-etched and machined dental implants placed in the posterior maxilla: a histologic and histomorphometric human study. 2017;26(1):24-9.
78. Sener-Yamaner ID, Yamaner G, Sertgöz A, Çanakçi CF, Özcan MJId. Marginal bone loss around early-loaded SLA and SLActive implants: Radiological follow-up evaluation up to 6.5 years. 2017;26(4):592-9.
79. Borba M, Deluiz D, Lourenço EJV, Oliveira L, Tannure PNJBor. Risk factors for implant failure: a retrospective study in an educational institution using GEE analyses. 2017;31.
80. Del Fabbro M, Taschieri S, Canciani E, Addis A, Musto F, Weinstein R, et al. Osseointegration of titanium implants with different rough surfaces: a histologic and histomorphometric study in an adult minipig model. 2017;26(3):357-66.
81. Susin C, Finger Stadler A, Musskopf ML, de Sousa Rabelo M, Ramos UD, Fiorini TJCid, et al. Safety and efficacy of a novel, gradually anodized dental implant surface: A study in Yucatan mini pigs. 2019;21:44-54.
82. Linden MSS, Bittencourt MEd, Carli JPD, Miyagaki DC, Santos PLd, Paranhos LR, et al. The effects of subcutaneous injection of nicotine on osseointegration of machined and anodized implants in rabbits 1. 2018;33:31-9.
83. de la Hoz MFT, Katunar MR, González A, Sanchez AG, Díaz AO, Ceré SJPib. Effect of anodized zirconium implants on early osseointegration process in adult rats: A histological and histomorphometric study. 2019;8(4):249-60.
84. Friberg B, Jemt TJCid, research r. Clinical Experience of TiUnite™ Implants: A 5-year Cross-Sectional, Retrospective Follow-Up Study. 2010;12:e95-e103.
85. Milleret V, Lienemann PS, Gasser A, Bauer S, Ehrbar M, Wennerberg AJCid, et al. Rational design and in vitro characterization of novel dental implant and abutment surfaces for balancing clinical and biological needs. 2019;21:15-24.
86. Guida L, Oliva A, Basile MA, Giordano M, Nastri L, Annunziata MJJoD. Human gingival fibroblast functions are stimulated by oxidized nano-structured titanium surfaces. 2013;41(10):900-7.
87. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh TJCoir. Spontaneous progression of peri-implantitis at different types of implants. An experimental study in dogs. I: clinical and radiographic observations. 2008;19(10):997-1002.
88. Van de Velde T, Thevissen E, Persson GR, Johansson C, De Bruyn HJCid, research r. Two-Year Outcome with Nobel Direct® Implants: A Retrospective Radiographic and Microbiologic Study in 10 Patients. 2009;11(3):183-93.
89. Roccuzzo M, Bunino M, Prioglio F, Bianchi SDJCoir. Early loading of sandblasted and acid-etched (SLA) implants: a prospective split-mouth comparative study: One-year results. 2001;12(6):572-8.
90. Stepanovska J, Matejka R, Rosina J, Bacakova L, Kolarova HJBPotMFoPUiO. Treatments for enhancing the biocompatibility of titanium implants. 2020;164(1).

91. Salduz A, Dikici F, Kılıçoğlu ÖI, Balcı HI, Akgul T, Kürkçü M, et al. Effects of NSAIDs and hydroxyapatite coating on osseointegration: Biomechanical and histological study on rabbits. 2017;25(1):2309499016684410.
92. Oh S-L, Shiau HJ, Reynolds MAJTJopd. Survival of dental implants at sites after implant failure: A systematic review. 2020;123(1):54-60.
93. Jung J-H, Kim S-Y, Yi Y-J, Lee B-K, Kim Y-KJTjoap. Hydroxyapatite-coated implant: Clinical prognosis assessment via a retrospective follow-up study for the average of 3 years. 2018;10(2):85-92.
94. Arghami A, Simmons D, Germain JS, Maney PJIJoID. Immediate and early loading of hydrothermally treated, hydroxyapatite-coated dental implants: a 7-year prospective randomized clinical study. 2021;7(1):1-10.
95. Aschoff H-HJDU. Transcutaneous osseointegration after limb amputation: A review over 27 years. 2017;120(4):278-84.
96. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. Contemporary oral and maxillofacial surgery: Mosby St. Louis; 1998.
97. Yacker MJ, Klein MJIJoO, Implants M. The effect of irrigation on osteotomy depth and bur diameter. 1996;11(5).
98. Chen Y-C, Hsiao C-K, Ciou J-S, Tsai Y-J, Tu Y-KJMe, physics. Effects of implant drilling parameters for pilot and twist drills on temperature rise in bone analog and alveolar bones. 2016;38(11):1314-21.
99. Brånemark R. A biomechanical study of osseointegration. In-vivo measurements in rat, rabbit, dog and man1996.
100. Schenk RK, Buser DJP. Osseointegration: a reality. 1998;17(1):22-35.
101. Scarano A, Crocetta E, Quaranta A, Lorusso FJBri. Influence of the thermal treatment to address a better osseointegration of Ti6Al4V dental implants: Histological and histomorphometrical study in a rabbit model. 2018;2018.
102. Hoornaert A, Vidal L, Besnier R, Morlock Jf, Louarn G, Layrolle PJCoir. Biocompatibility and osseointegration of nanostructured titanium dental implants in minipigs. 2020;31(6):526-35.
103. Gupta S, Noumbissi S, Kunrath MFJMD, Sensors. Nano modified zirconia dental implants: Advances and the frontiers for rapid osseointegration. 2020;3(3):e10076.
104. Marcián P, Wolff J, Horáčková L, Kaiser J, Zikmund T, Borák LJCib, et al. Micro finite element analysis of dental implants under different loading conditions. 2018;96:157-65.
105. Naujokat H, Harder S, Schulz LY, Wiltfang J, Flörke C, Açil YJJoC-MS. Surface conditioning with cold argon plasma and its effect on the osseointegration of dental implants in miniature pigs. 2019;47(3):484-90.
106. Gheban BA, Rosca IA, Crisan MJM, reports p. The morphological and functional characteristics of the pineal gland. 2019;92(3):226.
107. Permuy M, López-Peña M, González-Cantalapiedra A, Muñoz FJIjoms. Melatonin: a review of its potential functions and effects on dental diseases. 2017;18(4):865.
108. Yu H-S, Tsin AT, Reiter RJ. Melatonin: history, biosynthesis, and assay methodology. Melatonin: CRC Press; 2020. p. 1-16.
109. Mutalik S, Tadinada AJIsid. Prevalence of pineal gland calcification as an incidental finding in patients referred for implant dental therapy. 2017;47(3):175.
110. Reiter RJJAJoA. The mammalian pineal gland: structure and function. 1981;162(4):287-313.
111. Norton NS. Netter's head and neck anatomy for dentistry e-book: Elsevier Health Sciences; 2011.

112. Tharnpanich T, Johns J, Subongkot S, Johns NP, Kitkhuandee A, Toomsan Y, et al. Association between high pineal fluoride content and pineal calcificatin in a low fluoride area. 2016;49(2):472-84.
113. Erlich SS, Apuzzo MLJJon. The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. 1985;63(3):321-41.
114. Takahashi T, Nakamura M, Sasabayashi D, Nishikawa Y, Takayanagi Y, Nishiyama S, et al. Reduced pineal gland volume across the stages of schizophrenia. 2019;206:163-70.
115. Aulinas AJE. Physiology of the pineal gland and melatonin. 2019.
116. Salehi B, Sharopov F, Fokou PVT, Kobylinska A, Jonge Ld, Tadio K, et al. Melatonin in medicinal and food plants: Occurrence, bioavailability, and health potential for humans. 2019;8(7):681.
117. Reiter RJ, Tan D-X, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RMJBor. Melatonin and reproduction revisited. 2009;81(3):445-56.
118. Biancatelli RMLC, Berrill M, Mohammed YH, Marik PEJJotd. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. 2020;12(Suppl 1):S54.
119. Scheer F, Czeisler CAJSmr. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. 2005;9(1):5-9.
120. Tsuzuki K, Okamoto-Mizuno K, Mizuno KJJotb. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin, and microclimate. 2004;29(1):31-6.
121. Alkozi HA, Sanchez Montero JM, Doadrio AL, Pintor JJEoodd. Docking studies for melatonin receptors. 2018;13(3):241-8.
122. Maitra S, Bhattacharya D, Das S, Bhattacharya SJRitn. Melatonin and its anti-glioma functions: A comprehensive review. 2019;30(5):527-41.
123. Claustrat B, Brun J, Chazot GJSmr. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. 2005;9(1):11-24.
124. Brzezinski AJNEjom. Melatonin in humans. 1997;336(3):186-95.
125. Coomans CP, Ramkisoensing A, Meijer JHJFin. The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock. 2015;37:29-42.
126. Atasoy ÖB, Erbaş OJİBÜFNTD. Melatonin hormonunun fizyolojik etkileri. 2017;3(1):52-62.
127. Amaral FGd, Cipolla-Neto JJAoe, metabolism. A brief review about melatonin, a pineal hormone. 2018;62:472-9.
128. Cutando A, Gómez-Moreno G, Arana C, Acuña-Castroviejo D, Reiter RJJop. Melatonin: potential functions in the oral cavity. 2007;78(6):1094-102.
129. Chen WW, Zhang X, Huang WJJE, medicine t. Pain control by melatonin: Physiological and pharmacological effects. 2016;12(4):1963-8.
130. Hormonu ŞGKJMED. Melatonin. 2010;14:112-20.
131. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. 2014;71(16):2997-3025.
132. Cagnacci AJJopr. Melatonin in relation to physiology in adult humans: Mini Review. 1996;21(4):200-13.
133. Şener G. Karanlığın hormonu: melatonin. 2010.
134. Chowdhury I, Maitra SK. Melatonin time line: From discovery to therapy. Melatonin in the promotion of health: Taylor & Francis, Boca Raton, FL; 2012. p. 1-60.
135. Arendt J. Melatonin, circadian rhythms, and sleep. Mass Medical Soc; 2000.
136. Fourtillan J, Brisson A, Fourtillan M, Ingrand I, Decourt J, Girault JJAJoP-E, et al. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. 2001;280(1):E11-E22.
137. Reiter RJJEr. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. 1991;12(2):151-80.

138. Baker J, Kimpinski KJC, Pharmacology E, Physiology. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. 2018;45(8):755-66.
139. Dubocovich ML, Markowska MJE. Functional MT 1 and MT 2 melatonin receptors in mammals. 2005;27(2):101-10.
140. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün MJPGY. Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü. 2013;5(2):179-203.
141. Altun A, Ugur-Altun BJIjocp. Melatonin: therapeutic and clinical utilization. 2007;61(5):835-45.
142. Seifert RJTibs. cCMP and cUMP: emerging second messengers. 2015;40(1):8-15.
143. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni G, Cardinali D, Poeggeler B, Hardeland RJTFj. Melatonin: nature's most versatile biological signal? 2006;273(13):2813-38.
144. Acuña-Castroviejo DJAJoP-R, Integrative, Physiology C. A new guest playing with bone and fat. 2007;292(6):R2206-R7.
145. Conti A, Conconi S, Hertens E, Skwarlo-Sonta K, Markowska M, Maestroni GJJJopr. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. 2000;28(4):193-202.
146. Satomura K, Tobiume S, Tokuyama R, Yamasaki Y, Kudoh K, Maeda E, et al. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo. 2007;42(3):231-9.
147. Yonei Y, Hattori A, Tsutsui K, Okawa M, Ishizuka BJAAM. Effects of melatonin: basics studies and clinical applications. 2010;7:85-91.
148. Liu J, Huang F, He H-WJIjoms. Melatonin effects on hard tissues: bone and tooth. 2013;14(5):10063-74.
149. Ramírez-Fernández MP, Calvo-Guirado JL, de-Val JE-MS, Delgado-Ruiz RA, Negri B, Pardo-Zamora G, et al. Melatonin promotes angiogenesis during repair of bone defects: a radiological and histomorphometric study in rabbit tibiae. 2013;17(1):147-58.
150. Muñoz F, López-Peña M, Miño N, Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando AJCid, et al. Topical application of melatonin and growth hormone accelerates bone healing around dental implants in dogs. 2012;14(2):226-35.
151. Takechi M, Tatehara S, Satomura K, Fujisawa K, Nagayama MJJoMSMiM. Effect of FGF-2 and melatonin on implant bone healing: a histomorphometric study. 2008;19(8):2949-52.
152. Cardinali DP, Ladizesky MG, Boggio V, Cutrera RA, Mautalen CJJopr. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. 2003;34(2):81-7.
153. Koyama H, Nakade O, Takada Y, Kaku T, Lau KHWJJoB, Research M. Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation. 2002;17(7):1219-29.
154. Jang Y, Sohn HM, Ko YJ, Hyun H, Lim WJIJoMS. Inhibition of RANKL-induced osteoclastogenesis by novel mutant RANKL. 2021;22(1):434.
155. Çetin Altındal D. Kemik Doku Mühendisliği Yaklaşımında Melatoninin Rolü: İn Vitro Çalışmalar. 2017.
156. Markus RP, Fernandes PA, Kinker GS, da Silveira Cruz-Machado S, Marçola MJBjop. Immune-pineal axis–acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. 2018;175(16):3239-50.
157. Reiter RJBjom, biologicas brRbdpme. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. 1993;26(11):1141-55.
158. Hotchkiss AK, Nelson RJJCRiI. Melatonin and immune function: hype or hypothesis? 2002;22(5-6).

159. Miller SC, Pandi PS, Esquifino AI, Cardinali DP, Maestroni GJJIjoep. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. 2006;87(2):81-7.
160. Garcia-Maurino S, Gonzalez-Haba MG, Calvo JR, Rafii-El-Idrissi M, Sanchez-Margalet V, Goberna R, et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. 1997;159(2):574-81.
161. Borges LdS, Dermargos A, Junior EPdS, Weimann E, Lambertucci RH, Hatanaka EJJopr. Melatonin decreases muscular oxidative stress and inflammation induced by strenuous exercise and stimulates growth factor synthesis. 2015;58(2):166-72.
162. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego JJJopr. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. 2013;54(1):1-14.
163. Cuzzocrea S, Reiter RJJEjop. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. 2001;426(1-2):1-10.
164. Esposito E, Paterniti I, Mazzon E, Bramanti P, Cuzzocrea SJJopr. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. 2010;49(4):321-31.
165. Tomás-Zapico C, Coto-Montes AJJopr. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. 2005;39(2):99-104.
166. Mantovani M, Kaster MP, Pertile R, Calixto JB, Rodrigues ALS, Santos ARJJopr. Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. 2006;41(4):382-9.
167. Mease PJTJorS. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. 2005;75:6-21.
168. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gögenur IJJopr. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. 2011;51(3):270-7.
169. Mills E, Wu P, Seely D, Guyatt GJJopr. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. 2005;39(4):360-6.
170. Reiter RJJBp, endocrinology rc, metabolism. Melatonin: clinical relevance. 2003;17(2):273-85.
171. Topal T, Öter S, Korkmaz AJGTD. Melatonin ve kanserle ilişkisi. 2009;19(3).
172. Sánchez-Hidalgo M, Lee M, de la Lastra CA, Guerrero JM, Packham GJJopr. Melatonin inhibits cell proliferation and induces caspase activation and apoptosis in human malignant lymphoid cell lines. 2012;53(4):366-73.
173. Watanabe M, Kobayashi Y, Takahashi N, Kiguchi K, Ishizuka BJJoO, Research G. Expression of melatonin receptor (MT1) and interaction between melatonin and estrogen in endometrial cancer cell line. 2008;34(4):567-73.
174. Hansen J. Light at night, shiftwork, and breast cancer risk. Oxford University Press; 2001.
175. Di Bella G, Mascia F, Gualano L, Di Bella LJIjoms. Melatonin anticancer effects. 2013;14(2):2410-30.
176. Cos S, Mediavilla MD, Fernández R, González-Lamuño D, Sánchez-Barceló EJJopr. Does melatonin induce apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells in vitro? 2002;32(2):90-6.
177. Liu L, Xu Y, Reiter RJJB. Melatonin inhibits the proliferation of human osteosarcoma cell line MG-63. 2013;55(2):432-8.
178. Vural P. Fizyolojik ve Patolojik Anjiogenezde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Rolü.

179. Bayraktar B. Ratlarda deneysel serebral iskemi modelinde iskemi sonrası anjiogenetik faktör salınımı ve serebral anjiogenezise etkisinin değerlendirilmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
180. Soybİr G, Topuzlu C, OdabaŞ Ö, Dolay K, Bİlİr A, KÖksoy FJSt. The effects of melatonin on angiogenesis and wound healing. 2003;33(12):896-901.
181. Pugazhenthi K, Kapoor M, Clarkson AN, Hall I, Appleton IJJopr. Melatonin accelerates the process of wound repair in full-thickness incisional wounds. 2008;44(4):387-96.
182. Kon K, Fujiwara TJC, research t. Transformation of fibroblasts into endothelial cells during angiogenesis. 1994;278(3):625-8.
183. Maestroni GJJJopr. T-Helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin. 1995;18(2):84-9.
184. Acikan I, Mehmet G, Artas G, Yaman F, Deniz G, Bulmus O, et al. Systemic melatonin application increases bone formation in mandibular distraction osteogenesis. 2018;32.
185. Mias C, Trouche E, Seguelas MH, Calcagno F, Dignat-George F, Sabatier F, et al. Ex vivo pretreatment with melatonin improves survival, proangiogenic/mitogenic activity, and efficiency of mesenchymal stem cells injected into ischemic kidney. 2008;26(7):1749-57.
186. Claustrat B, Leston JJN. Melatonin: Physiological effects in humans. 2015;61(2-3):77-84.
187. Turgut M, Baka M, Yurtseven MJA. Pineal gland'dan salgılanan bir nörohormon olan melatoninin etkileri. 2002;11:453-70.
188. Oztekin E, Mogulkoc R, Baltaci A, Tiftik AJABH. The influence of estradiol and progesterone and melatonin supplementation on TNF-a levels in ovariectomized and pinealectomized rats. 2006;57(3):275-81.
189. Oztürk A, Baltaci AK, Bediz CS, Mogulkoc R, Güngör SJBter. Effects of zinc and melatonin deficiency on testicular tissue of rats. 2003;96(1):255-62.
190. Kuş İ, Sarsılmaz MJTKJMS. Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. 2002;22:221-6.
191. Opie LH, Lecour SJEHJCP. Melatonin has multiorgan effects. 2016;2(4):258-65.
192. Sewerynek EJNL. Melatonin and the cardiovascular system. 2002;23:79-83.
193. Paulis L, Šimko FJPr. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. 2007;56(6).
194. Kara A, Akman S, Ozkanlar S, Tozoglu U, Kalkan Y, Canakci CF, et al. Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. 2013;55:21-6.
195. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu BJM. Mitochondria: central organelles for melatonin' s antioxidant and anti-aging actions. 2018;23(2):509.
196. Tan D-X, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W-B, Karbownik M, Calvo JRJN. Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. 2000;9(3-4):137-59.
197. Castroviejo D, Escames G, Carazo A, León J, Khaldy H, Reiter RJJCtimc. Melatonin, mitochondrial homeostasis and mitochondrial-related diseases. 2002;2(2):133-51.
198. Meki A-RM, Hussein AAJCB, Toxicology PPC, Pharmacology. Melatonin reduces oxidative stress induced by ochratoxin A in rat liver and kidney. 2001;130(3):305-13.
199. Hsu C-H, Chi B-C, Liu M-Y, Li J-H, Chen C-J, Chen R-YJT. Phosphine-induced oxidative damage in rats: role of glutathione. 2002;179(1-2):1-8.
200. Ustundag B, Kazez A, Demirbag M, Canatan H, Halifeoglu I, Ozercan IHJCP, et al. Protective effect of melatonin on antioxidative system in experimental ischemia-reperfusion of rat small intestine. 2000;10(4):229-36.

201. Cabeza J, Motilva V, Martín MaJ, de la Lastra CAJLS. Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats. 2001;68(12):1405-15.
202. Özbek E, Turkoz Y, Sahna E, Ozugurlu F, Mizrak B, Ozbek MJBi. Melatonin administration prevents the nephrotoxicity induced by gentamicin. 2000;85(6):742-6.
203. Gultekin F, Delibas N, Yasar S, Kilinc IJAot. In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. 2001;75(2):88-96.
204. Anwar MM, Moustafa MAJCB, Toxicology PPC, Pharmacology. The effect of melatonin on eye lens of rats exposed to ultraviolet radiation. 2001;129(1):57-63.
205. Sailaja Devi M, Suresh Y, Das UJJopr. Preservation of the antioxidant status in chemically-induced diabetes mellitus by melatonin. 2000;29(2):108-15.
206. Vural H, Sabuncu T, Arslan SO, Aksoy NJJopr. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. 2001;31(3):193-8.
207. Wahab MHA, Akoul E-SE, Abdel-Aziz A-AHJTJ. Modulatory effects of melatonin and vitamin E on doxorubicin-induced cardiotoxicity in Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice. 2000;86(2):157-62.
208. Kaya H, Delibas N, Serteser M, Ulukaya E, Özkaya OJSuO. The effect of melatonin on lipid peroxidation during radiotherapy in female rats. 1999;175(6):285-8.
209. Carlberg CJAotNYAoS. Gene regulation by melatonin. 2000;917(1):387-96.
210. Baltaci AK, Mogulkoc R, Bediz CS, Pekel AJBter. Effects of zinc deficiency and pinealectomy on cellular immunity in rats infected with Toxoplasma gondii. 2005;104(1):47-56.
211. Luo J, Zhang Z, Sun H, Song J, Chen X, Huang J, et al. Effect of melatonin on T/B cell activation and immune regulation in pinealectomy mice. 2020;242:117191.
212. Wei W, Shen Y-X, Dai M, Chen QJAPS. Effects and mechanisms of melatonin on immune responses in mice of different months. 2003;24(7):719-23.
213. Chen Q, Wei WJIi. Effects and mechanisms of melatonin on inflammatory and immune responses of adjuvant arthritis rat. 2002;2(10):1443-9.
214. Rohr UD, Herold JJM. Melatonin deficiencies in women. 2002;41:85-104.
215. Ölmez E, Şahna E, Ağkadir M, Acet A. Melatonin: Emeklilik Yaşı 80 Olur mu? 2000.
216. Tinto M, Sartori M, Pizzi I, Verga A, Longoni SJJopr. Melatonin as host modulating agent supporting nonsurgical periodontal therapy in patients affected by untreated severe periodontitis: A preliminary randomized, triple-blind, placebo-controlled study. 2020;55(1):61-7.
217. Najeeb S, Khurshid Z, Zohaib S, Zafar MSJTKjoms. Therapeutic potential of melatonin in oral medicine and periodontology. 2016;32(8):391-6.
218. Köse O, Arabaci T, Kizildag A, Erdemci B, Özkal Eminoğlu D, Gedikli S, et al. Melatonin prevents radiation-induced oxidative stress and periodontal tissue breakdown in irradiated rats with experimental periodontitis. 2017;52(3):438-46.
219. Dodington DW, Fritz PC, Sullivan PJ, Ward WEJTJon. Higher intakes of fruits and vegetables, β-carotene, vitamin C, α-tocopherol, EPA, and DHA are positively associated with periodontal healing after nonsurgical periodontal therapy in nonsmokers but not in smokers. 2015;145(11):2512-9.
220. Meenakshi SS, Malaiappan SJIJoDR. Role of melatonin in periodontal disease-A systematic review. 2020;31(4):593.
221. Reiter R, Rosales-Corral S, Liu X, Acuna-Castroviejo D, Escames G, Tan DXJJopr. Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications. 2015;50(1):9-17.

222. Arabacı T, Kermen E, Özkanlar S, Köse O, Kara A, Kızıldağ A, et al. Therapeutic effects of melatonin on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats: a biochemical and immunohistochemical study. 2015;86(7):874-81.
223. Cutando A, Gómez-Moreno G, Villalba J, Ferrera MJ, Escames G, Acuña-Castroviejo DJJopr. Relationship between salivary melatonin levels and periodontal status in diabetic patients. 2003;35(4):239-44.
224. Cutando A, Galindo P, Gómez-Moreno G, Arana C, Bolanos J, Acuña-Castroviejo D, et al. Relationship between salivary melatonin and severity of periodontal disease. 2006;77(9):1533-8.
225. Cutando A, López-Valverde A, de Diego RG, de Vicente J, Reiter R, Fernández MH, et al. Effect of topical application of melatonin to the gingiva on salivary osteoprotegerin, RANKL and melatonin levels in patients with diabetes and periodontal disease. 2014;102(2):290-6.
226. Permuy Mendaña M, López Peña M, González Cantalapiedra A, Muñoz Guzón FM. Melatonin: a review of its potential functions and effects on dental diseases. 2017.
227. Arora H, Ivanovski SJJopr. Melatonin as a pro-osteogenic agent in oral implantology: a systematic review of histomorphometric outcomes in animals and quality evaluation using ARRIVE guidelines. 2017;52(2):151-61.
228. Cerqueira A, Romero-Gavilan F, Araujo-Gomes N, Garcia-Arnaez I, Martinez-Ramos C, Ozturan S, et al. A possible use of melatonin in the dental field: protein adsorption and in vitro cell response on coated titanium. 2020;116:111262.
229. Wu X, Qiao S, Wang W, Zhang Y, Shi J, Zhang X, et al. Melatonin prevents peri-implantitis via suppression of TLR4/NF-κB. 2021.
230. Dundar S, Bozoglan A, Bulmus O, Tekin S, Yildirim TT, Kirtay M, et al. Effects of restraint stress and high-fat diet on osseointegration of titanium implants: an experimental study. 2020;34.
231. Correa MG, Gomes Campos ML, César-Neto JB, Casati MZ, Nociti FH, Sallum EAJCoir. Histometric evaluation of bone around titanium implants with different surface treatments in rats exposed to cigarette smoke inhalation. 2009;20(6):588-93.
232. Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TEJP. Animal models for periodontal regeneration and peri-implant responses. 2015;68(1):66-82.
233. Graves DT, Fine D, Teng YTA, Van Dyke TE, Hajishengallis GJJocp. The use of rodent models to investigate host–bacteria interactions related to periodontal diseases. 2008;35(2):89-105.
234. Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, et al. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective. 2003;31(7):815-32.
235. Kuhr A, Popa-Wagner A, Schmoll H, Schwahn C, Kocher TJJopr. Observations on experimental marginal periodontitis in rats. 2004;39(2):101-6.
236. Yildirim TT, Dündar S, Bozoglan A, Karaman T, Tekin S, Kahraman OEJJoCS. Evaluation of the Effects of ß-Adrenergic Receptor-Propranolol on Osseointegration of the Titanium Implants. 2021;32(2):783-6.
237. Dundar S, Bozoglan AJJoob, research c. Evaluation of the effects of topically applied simvastatin on titanium implant osseointegration. 2020;10(2):149-52.
238. Dundar S, Bozoglan A, Yaman F, Kirtay M, Bulmus O, Aydinyurt HS, et al. An experimental investigation of the effects of chronic stress on bone-to-implant contact. 2019;45(2):91-6.
239. Bozoglan A, Dundar S, Yildirim TT, Bulmus O, Ertugrul AS, Bozoglan MY, et al. Effects of Different Levels of Restraint Stress on Bone–Implant Contact. 2019;30(4):1294-7.

240. Gunes N, Gul M, Dundar S, Tekin S, Bozoglan A, Ozcan EC, et al. Biomechanical evaluation of implant osseointegration after guided bone regeneration with different bone grafts. 2021;32(4):1545-8.
241. Arisan V, Özdemir T, Anil A, Jansen JA, Özer KJIJoO, Implants M. Injectable calcium phosphate cement as a bone-graft material around peri-implant dehiscence defects: a dog study. 2008;23(6).
242. De Maeztu M, Braceras I, Alava J, Gay-Escoda CJIjoo, surgery m. Improvement of osseointegration of titanium dental implant surfaces modified with CO ions: a comparative histomorphometric study in beagle dogs. 2008;37(5):441-7.
243. Qiu S, Divine G, Warner E, Rao SDJCti. Reference Intervals for Bone Histomorphometric Measurements Based on Data from Healthy Premenopausal Women. 2020;107(6):543-50.
244. Grizon F, Aguado E, Hure G, Baslé M, Chappard DJJod. Enhanced bone integration of implants with increased surface roughness: a long term study in the sheep. 2002;30(5-6):195-203.
245. Vieira-Sousa E, Cavaleiro J, Mourão AF, Rodrigues AM, Albino-Teixeira A, Pimentel-Santos FM, et al. Acta Reumatológica Portuguesa. 2018;43(1 Supl S):17-8.
246. Sandeep B, Sharma RK, John JR, Khandelwal NJJoCS. Donor Site Changes in Bone Thickness, Volume, and Density Following Split Cranial Bone Graft Harvest. 2019;30(8):e780-e4.
247. Han Y, Kim Y-M, Kim HS, Lee KYJSr. Melatonin promotes osteoblast differentiation by regulating Osterix protein stability and expression. 2017;7(1):1-11.
248. Chu Z, Li H, Sun S, Jiang Y, Wang B, Dong YJERMPS. Melatonin promotes osteoblast differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in aged rats. 2017;21(19):4446-56.
249. Yadegari A, Aminzadeh A, Seyyedkhamesi S, Aminian MJJotKAoO, Surgeons M. The effect of melatonin on prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an animal study in rats. 2020;46(4):266-74.
250. López-Valverde N, Pardal-Peláez B, López-Valverde A, Ramírez J. Role of Melatonin in Bone Remodeling around Titanium Dental Implants: Meta-Analysis. Coatings 2021, 11, 271. s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published …; 2021.
251. Nayak R, Mohanty R, Das AC, Satpathy A, Panda S, Mohanty GJIJoPHR, et al. The Night Hormone "Melatonin" in Implant Dentistry. 2019;10(11).
252. Swanson CM, Kohrt WM, Buxton OM, Everson CA, Wright Jr KP, Orwoll ES, et al. The importance of the circadian system & sleep for bone health. 2018;84:28-43.
253. Lu X, Yu S, Chen G, Zheng W, Peng J, Huang X, et al. Insight into the roles of melatonin in bone tissue and bone‐related diseases. 2021;47(5):1-19.
254. Santoro NJJowsh. Perimenopause: from research to practice. 2016;25(4):332-9.
255. Li T, Jiang S, Lu C, Yang W, Yang Z, Hu W, et al. Melatonin: another avenue for treating osteoporosis? 2019;66(2):e12548.
256. Dawson D, Encel NJJopr. Melatonin and sleep in humans. 1993;15(1):1-12.
257. Elsabagh HH, Moussa E, Mahmoud SA, Elsaka RO, Abdelrahman HJOd. Efficacy of Melatonin in prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. 2020;26(3):566-72.
258. Montero J, López-Valverde N, Ferrera M-J, López-Valverde AJJoc, dentistry e. Changes in crevicular cytokines after application of melatonin in patients with periodontal disease. 2017;9(9):e1081.
259. Al-Sehimy M, Al-Dharrab A, Jan AJEJoO, Surgery M. Efficacy of topical melatonin hormone on implant osseointegration. 2017;8(3):62-9.
260. Gao B, Gao W, Wu Z, Zhou T, Qiu X, Wang X, et al. Melatonin rescued interleukin 1β-impaired chondrogenesis of human mesenchymal stem cells. 2018;9(1):1-12.

261. Hosseinzadeh A, Kamrava SK, Joghataei MT, Darabi R, Shakeri-Zadeh A, Shahriari M, et al. Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of melatonin. 2016;61(4):411-25.
262. Pawlicki B, Henry B, Tomaszewski K, Gajda M, Brzozowska I, Walocha J, et al. Neonatal pinealectomy in rats: a simple micro-suction technique. 2017;57(1).
263. Basaloglu H, Turgut M, Şirin C, Uyanikgil Y, Demirci B, Cetin EJFM. The influence of functional pinealectomy and exogenous melatonin application on healing of burr hole in adult rat calvaria: a histological and immunohistochemical study. 2021.
264. Ramezani M, Komaki A, Hashemi-Firouzi N, Mortezaee K, Faraji N, Golipoor ZJJoCN. Therapeutic effects of melatonin-treated bone marrow mesenchymal stem cells (BMSC) in a rat model of Alzheimer's disease. 2020;108:101804.
265. Cutando A, Arana C, Gómez-Moreno G, Escames G, Lopez A, Ferrera MJ, et al. Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal–induced oxidative stress. 2007;78(3):576-83.
266. Choudhari S, Sankari MJDIT. Role of melatonin in oral cavity: A review. 2019;11(11).
267. Renn TY, Huang YK, Feng SW, Wang HW, Lee WF, Lin CT, et al. Prophylactic supplement with melatonin successfully suppresses the pathogenesis of periodontitis through normalizing RANKL/OPG ratio and depressing the TLR 4/MyD88 signaling pathway. 2018;64(3):e12464.
268. López-Valverde N, Pardal-Peláez B, López-Valverde A, Ramírez JMJC. Role of Melatonin in Bone Remodeling Around Titanium Dental Implants: Meta-Analysis. 2021;11(3):271.
269. Palin LP, Polo TOB, BATISTA FRdS, Gomes-Ferreira PHS, GARCIA IR, Rossi AC, et al. Daily melatonin administration improves osseointegration in pinealectomized rats. 2018;26.
270. Sun T, Li J, Xing H-L, Tao Z-S, Yang MJZfGuG. Melatonin improves the osseointegration of hydroxyapatite-coated titanium implants in senile female rats. 2020;53(8):770-7.
271. Zhou L, Chen X, Yan J, Li M, Liu T, Zhu C, et al. Melatonin at pharmacological concentrations suppresses osteoclastogenesis via the attenuation of intracellular ROS. 2017;28(12):3325-37.
272. Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M, et al. The effects of melatonin supplementation in adjunct with non-surgical periodontal therapy on periodontal status, serum melatonin and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis: a double-blind, placebo-controlled trial. 2019;27(1):67-76.
273. Pines AJC. Circadian rhythm and menopause. 2016;19(6):551-2.
274. Murat Ö, Önder ÇJC, Obstetrics E, Gynecology. The effects of exogenous melatonin administration on bone in ovariectomized and pinealectomized rats. 2019;46(6):933-7.
275. Sharan K, Lewis K, Furukawa T, Yadav VKJJopr. Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin-MT 2 receptor pathway. 2017;63(2):e12423.
276. Bao T, Zeng L, Yang K, Li Y, Ren F, Zhang Y, et al. Can melatonin improve the osteopenia of perimenopausal and postmenopausal women? A meta-analysis. 2019;2019.
277. Maenz S, Brinkmann O, Hasenbein I, Braun C, Kunisch E, Horbert V, et al. The old sheep: a convenient and suitable model for senile osteopenia. 2020;38(5):620-30.
278. Egermann M, Gerhardt C, Barth A, Maestroni GJ, Schneider E, Alini MJBmd. Pinealectomy affects bone mineral density and structure-an experimental study in sheep. 2011;12(1):1-9.

279. Munmun F, Linden A, Hanlon H, Enderby H, Witt-Enderby PJMR. Study assessing the efficacy of herbal teas on bone health and quality of life in a population with osteopenia: rooibos actions on melatonin and tulsi actions on quality of life. 2021;4(2):270-98.
280. Nugraha AP, Narmada IB, Ernawati DS, Dinaryanti A, Hendrianto E, Riawan W, et al. Bone alkaline phosphatase and osteocalcin expression of rat's Gingival mesenchymal stem cells cultured in platelet-rich fibrin for bone remodeling (in vitro study). 2018;12(04):566-73.
281. Xiao L, Lin J, Chen R, Huang Y, Liu Y, Bai J, et al. Sustained release of melatonin from GelMA liposomes reduced osteoblast apoptosis and improved implant osseointegration in osteoporosis. 2020;2020.
282. Foley HM, Steel AEJCtim. Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence. 2019;42:65-81.
283. Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJJCdi. The safety of melatonin in humans. 2016;36(3):169-75.
284. Ghareghani M, Scavo L, Arnoult D, Zibara K, Farhadi NJF, pharmacology c. Melatonin therapy reduces the risk of osteoporosis and normalizes bone formation in multiple sclerosis. 2018;32(2):181-7.
285. Zhang Y, Lin J, Zhou X, Chen X, Chen AC, Pi B, et al. Melatonin prevents osteoarthritis-induced cartilage degradation via targeting MicroRNA-140. 2019;2019.
286. Hong Y, Kim H, Lee S, Jin Y, Choi J, Lee S-R, et al. Role of melatonin combined with exercise as a switch-like regulator for circadian behavior in advanced osteoarthritic knee. 2017;8(57):97633.
287. Tresguerres IF, Tamimi F, Eimar H, Barralet JE, Prieto S, Torres J, et al. Melatonin dietary supplement as an anti-aging therapy for age-related bone loss. 2014;17(4):341-6.
288. Meng H-Z, Zhang W-L, Liu F, Yang M-WJJoBC. Advanced glycation end products affect osteoblast proliferation and function by modulating autophagy via the receptor of advanced glycation end products/Raf protein/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase (RAGE/Raf/MEK/ERK) pathway. 2015;290(47):28189-99.
289. Topkan E, Tufan H, Yavuz AA, Bacanli D, Onal C, Kosdak S, et al. Comparison of the protective effects of melatonin and amifostine on radiation-induced epiphyseal injury. 2008;84(10):796-802.
290. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius AJECM. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. 2018;35:365-85.
291. Hodges JK, Cao S, Cladis DP, Weaver CMJN. Lactose intolerance and bone health: the challenge of ensuring adequate calcium intake. 2019;11(4):718.
292. Oryan A, Monazzah S, Bigham-Sadegh AJVSR. The effects of melatonin in bone healing. 2018;3(2):000155.
293. Gobeil F, Fortier A, Zhu T, Bossolasco M, Leduc M, Grandbois M, et al. G-protein-coupled receptors signalling at the cell nucleus: an emerging paradigm. 2006;84(3-4):287-97.
294. Verma AK, Garg G, Singh S, Rizvi SIJBRR. Melatonin protects against membrane alterations affected by 'Artificial Light at Night'in a circadian-disrupted model of rat. 2020:1-12.
295. Serna J, Bergwitz CJN. Importance of dietary phosphorus for bone metabolism and healthy aging. 2020;12(10):3001.
296. Peacock MJCti. Phosphate metabolism in health and disease. 2021;108(1):3-15.
297. Sarı EÇK, Savacı NJUTACD. The effects of melatonin on the healing of burn wounds in pinealectomized rats. 2021;27(4):395-401.

298. Virto L, Cano P, Jiménez-Ortega V, Fernández-Mateos P, González J, Haugen HJ, et al. Melatonin as adjunctive therapy in the treatment of periodontitis associated with obesity. 2018;45(11):1336-46.
299. Yawno T, Mahen M, Li J, Fahey MC, Jenkin G, Miller SLJFicn. The beneficial effects of melatonin administration following hypoxia-ischemia in preterm fetal sheep. 2017;11:296.
300. Chen B, You W, Shan TJJomr, motility c. The regulatory role of melatonin in skeletal muscle. 2020:1-8.
301. Dong P, Gu X, Zhu G, Li M, Ma B, Zi YJP. Melatonin induces osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells and promotes fracture healing in a rat model of femoral fracture via neuropeptide Y/neuropeptide Y receptor Y1 signaling. 2018;102(5-6):272-80.
302. Zharinov GM, Bogomolov OA, Chepurnaya IV, Neklasova NY, Anisimov VNJO. Melatonin increases overall survival of prostate cancer patients with poor prognosis after combined hormone radiation treatment. 2020;11(41):3723.
303. Impellizzeri P, Vinci E, Gugliandolo MC, Cuzzocrea F, Larcan R, Russo T, et al. Premedication with melatonin vs midazolam: efficacy on anxiety and compliance in paediatric surgical patients. 2017;176(7):947-53.
304. Turkistani A, Abdullah K, Al-Shaer A, Mazen K, Alkatheri KJEjoa. Melatonin premedication and the induction dose of propofol. 2007;24(5):399-402.
305. Chen YH, Xu DX, Wang JP, Wang H, Wei LZ, Sun MF, et al. Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal death and growth retardation in mice. 2006;40(1):40-7.
306. Gurunathan S, Qasim M, Kang M-H, Kim J-HJO, therapy. Role and therapeutic potential of melatonin in various type of cancers. 2021;14:2019.
307. Liu P-I, Chang A-C, Lai J-L, Lin T-H, Tsai C-H, Chen P-C, et al. Melatonin interrupts osteoclast functioning and suppresses tumor-secreted RANKL expression: implications for bone metastases. 2021;40(8):1503-15.
308. Hacışevki A, Baba BJMmb, clinical, approaches p. An overview of melatonin as an antioxidant molecule: a biochemical approach. 2018:59-85.
309. Cardinali DPJFie. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. 2019;10:480.
310. Braam W, Ehrhart F, Maas AP, Smits MG, Curfs LJRidd. Low maternal melatonin level increases autism spectrum disorder risk in children. 2018;82:79-89.
311. Turgut M, Kaplan S, Turgut AT, Aslan H, Güvenç T, Çullu E, et al. Morphological, stereological and radiological changes in pinealectomized chicken cervical vertebrae. 2005;39(4):392-9.
312. Mo D, Hsieh P, Yu H, Zhou L, Gong J, Xu L, et al. The relationship between osteoporosis and body composition in pre-and postmenopausal women from different ethnic groups in China. 2017;22(3):295-310.
313. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Ojike NI, Akinseye OA, Kendzerska T, Buttoo K, et al. Melatonin and human cardiovascular disease. 2017;22(2):122-32.
314. Gunata M, Parlakpinar H, Acet HJRn. Melatonin: A review of its potential functions and effects on neurological diseases. 2020;176(3):148-65.
315. Erdem M, Gulabi D, Sen C, Sahin SA, Bozdag EJS. Effects of caffeic acid phenethyl ester and melatonin on distraction osteogenesis: an experimental study. 2014;3(1):1-9.
316. Dundar S, Yaman F, Saybak A, Ozupek MF, Toy VE, Gul M, et al. Evaluation of effects of topical melatonin application on osseointegration of dental implant: an experimental study. 2016;42(5):386-9.
317. Byun MR, Sung MK, Kim AR, Lee CH, Jang EJ, Jeong MG, et al. (−)-Epicatechin gallate (ECG) stimulates osteoblast differentiation via Runt-related transcription factor 2 (RUNX2)

and transcriptional coactivator with PDZ-binding motif (TAZ)-mediated transcriptional activation. 2014;289(14):9926-35.
318. Calvo Guirado JL, López López PJ, Fernández Domínguez M, Prados Frutos JC, Gehrke SAJcOIR. Histologic evaluation of new bone in post-extraction sockets induced by melatonin and apigenin: an experimental study in American fox hound dogs. 2016.
319. Guardia J, Gómez-Moreno G, Ferrera MJ, Cutando AJCid, research r. Evaluation of effects of topic melatonin on implant surface at 5 and 8 weeks in Beagle dogs. 2011;13(4):262-8.
320. Salomó-Coll O, Maté-Sánchez de Val JE, Ramírez-Fernández MP, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, Calvo-Guirado JLJCoir. Osseoinductive elements for promoting osseointegration around immediate implants: a pilot study in the foxhound dog. 2016;27(12):e167-e75.
321. El-Gammal MY, Salem AS, Anees MM, Tawfik MAJJoOI. Clinical and radiographic evaluation of immediate loaded dental implants with local application of melatonin: a preliminary randomized controlled clinical trial. 2016;42(2):119-25.
322. Calvo-Guirado JL, Gómez-Moreno G, López-Marí L, Guardia J, Marínez-González JM, Barone A, et al. Retracted: Actions of melatonin mixed with collagenized porcine bone versus porcine bone only on osteointegration of dental implants. 2010;48(3):194-203.
323. JL CG, Gómez Moreno G, Barone A, Cutando A, Alcaraz Baños M, Chiva F, et al. Melatonin plus porcine bone on discrete calcium deposit implant surface stimulates osteointegration in dental implants. 2009.
324. Cutando A, Gómez-Moreno G, Arana C, Muñoz F, Lopez-Peña M, Stephenson J, et al. Melatonin stimulates osteointegration of dental implants. 2008;45(2):174-9.
325. Tresguerres IF, Clemente C, Blanco L, Khraisat A, Tamimi F, Tresguerres JAJCID, et al. Effects of local melatonin application on implant osseointegration. 2012;14(3):395-9.
326. Wu X, Qiao S, Wang W, Zhang Y, Shi J, Zhang X, et al. Melatonin prevents peri‐implantitis via suppression of TLR4/NF-κB. 2021.
327. Osterhoff G, Morgan EF, Shefelbine SJ, Karim L, McNamara LM, Augat PJI. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. 2016;47:S11-S20.
328. Blake GM, Fogelman I, editors. Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. Seminars in nuclear medicine; 1997: Elsevier.
329. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, et al. Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA): a critical overview. 2019;2019.

9.EKLER

ETİK KURULU KARARI

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No	Protokol No	Proje Yürütücüsü
30.11.2018	2018/20	190	2018/105	Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

"Melatonin desteğinin rat tibiyalarına yerleştirilen titanyum implantların kemik implant kaynaşmasına etkisinin incelenmesi" başlıklı araştırma projenizde ***40 Adet Spraque-Dawley Rat*** kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı tarafınızdan beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacılara ait bu çalışmanın "Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi" yönünden uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

1. Doç. Dr. Serkan DÜNDAR
2. Arş. Gör. Dt. Oğuzhan UÇAR
3. Doç. Dr. Tuba T. YILDIRIM
4. Dr. Öğr. Üyesi. Alihan BOZOĞLAN
5. Dr. Öğr. Üyesi. Özgür BULMUŞ

Başkan	Prof. Dr. Mustafa İSSİ
Başkan V.	Prof. Dr. Gülsüm ÖKSÜZTEPE
Üye	Prof. Dr. Sinan CANPOLAT
Üye	Doç. Dr. Asiye BAŞUSTA
Üye	Doç. Dr. Serkan DÜNDAR
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Burcu GÜL BAYKALIR
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Esef BOLAT
Üye	Vet. Hek. Özgür BULMUŞ
Üye	Onur UYGUR
Üye	Murat DAĞHAN