



T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**OSSEOİNTEGRASYON SONRASI YÜKSEK YAĞLI DİYETLE
BESLENEN RATLARDA D VİTAMİNİNİN KEMİK İMPLANT
KAYNAŞMASINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Besime Büşra ÖZTÜRK

Danışman: Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

**Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
DHF 19.01 proje numarası ile desteklenmiştir**

ELAZIĞ
2021

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

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 Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA

Doç. Dr. Üyesi Metin ÇALIŞIR

Doç. Dr. Tuba TALO YILDIRIM

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

Dr. Öğr. Üyesi Nedim GÜNEŞ



ETİK BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlamasından yazımına kadar hiçbir etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi, patent ve telif haklarını ihlal edici hiçbir davranışımın olmadığını beyan ederim.

10/09/2021

Besime Büşra ÖZTÜRK

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

Danışman

Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA

Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı

TEŞEKKÜR

Bu günlere gelebilmemde emeği bulunan tüm öğretmenlerim, hocalarım, sınıf ve çalışma arkadaşlarıma, desteğini esirgemeyen aileme, özellikle kardeşlerime teşekkür ederim. İyi ki karşılaşmışız dediğim sevgiye ve saygıya layık, okul ve iş hayatını daha çekilebilir hale getiren tüm kıdemlilerimize kocaman sevgilerimle, iyi ki varsınız.



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	xii
1.ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Diş Hekimliği ve İmplantoloji	5
3.2. Diş İmplantı Yapım Endikasyonları	9
3.3. Diş İmplantı Yapımı Kontrendikasyonları	9
3.4. İdeal İmplant Materyalinin Sahip Olması Gereken Özellikler	10
3.5. Titanyum, Diş Hekimliği ve İmplantoloji	11
3.6. Titanyumun Özellikleri	14
3.7. Diş İmplantlarının Gruplandırılması	16
3.7.1. Kullanılan Materyale Göre Gruplandırma	16
3.7.1.3. Polimer ve Kompozitler	17
3.7.2. Yerleştirildikleri Yere Bölgeye Göre Gruplandırma	17
3.7.3. Şekil ve Formlarına Göre Gruplandırma	17
3.7.4. Yüzey Karakterlerine Göre Gruplandırma	17
3.8. Diş İmplantı Tasarımı ve Yüzey Karakter Özellikleri	18
3.8.1. Makro Yapı	19
3.8.2. Mikro Yapı	22
3.8.3. Ultra Yapı	24
3.9. İmplant Yüzeyi Modifikasyon Yöntemleri	24
3.9.1. Kuşlama ile Pürüzlendirme	25
3.9.2. Asitle Dağlama ile Pürüzlendirme	26
3.9.3. Kuşlama ve Asitleme ile Pürüzlendirme	26
3.9.4. Hidroksiapatit (HA) Kaplı Yüzeyler	29
3.9.5. Plazma Sprey Kuşlama Yöntemi ile Oluşturulan Yüzeyler –Eriyebilen Materyalle Püskürtmeli Yüzeyler	29
3.9.6. Kalsiyum Fosfat Kaplamalı İmplantlar	30

3.9.7. Lazerle Pürüzlendirilmiş Yüzeyler	30
3.9.8. Anodizasyon ile Pürüzlendirme (61)	31
3.10. Kemik Doku Yapısı ve Metabolizması	33
3.11. Kemik Doku Fonksiyonları	36
3.12. Kemikleşme ve Çeşitleri	37
3.13. Kemik Doku Yapımını Gösteren Biyokimyasal Belirteçler	39
3.14. Kemik Doku Yıkımını Gösteren Biyokimyasal Belirteçler	39
3.15. İmplantolojide Kemik Analizi ve Değerlendirmesi	41
3.16. İmplantın Kemik İçine Yerleştirilmesi ve Dokuların İyileşmesi	42
3.16.1. İnflamatuar Faz (1-5 gün)	43
3.16.2. Proliferasyon Fazı (5-14 gün)	44
3.16.3. Maturasyon Fazı	44
3.17. Kontakt ve Uzaklık Osteogenezisi	45
3.18. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler	45
3.19. Osseointegrasyon	46
3.21. İmplant Stabilitesi ve Osseointegrasyon Değerlendirme Yöntemleri	51
3.21.1. İnvaziv Yöntemler	51
3.21.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler	51
3.22. Sağlıklı ve Dengeli Beslenme	56
3.23. Yağlı Diyet Tüketimi	57
3.24. Lipitlerin Önemi ve Fonksiyonları	58
3.25. Lipitlerin Sınıflandırılması	59
3.25.1. Sterol türevleri	59
3.25.2. Yağ Asitleri	59
3.25.3. Gliserol Esterleri	59
3.25.4. Sfingozin türevleri	59
3.25.4. Terpenler (İzopren Türevleri)	60
3.26. Gıdalar ve Lipidler	60
3.27. Lipit Metabolizması	62
3.28. Lipotoksosite	63
3.29. D Vitamini	65
3.30. D Vitaminin Sentezi ve Metabolizması	67
3.31. D Vitamini Fosfor İyonu İlişkisi	71
3.32. D Vitamini ve Kalsiyum İyonu İlişkisi	72
3.33. D Vitamininin Osteoblastlar ve Osteoklastlar ile İlişkisi	72
3.34. İnsanlarda D Vitamini Eksikliği	75

3.35. Ultraviyole Işınları ile İlgili D Vitamini Eksiklik Sebepleri	76
3.35.1. Yaşlılık	76
3.35.2. Ten Rengi	76
3.35.3. Ozon tabakası, Mevsim, Enlem ve Günün Saati	77
3.35.4. Hava Kirliliği	78
3.35.5. Güneş Koruyucuları	78
3.35.6. Giyim Tarzı	78
3.35.7. Maruz Kalma Süresi	79
3.36. Medikal ve Fiziksel Yetersizliklerle İlgili D Vitamini Eksiklik Sebepleri	79
3.36.1. Emilim Bozukluğu	79
3.36.2. İlaç Kullanımı	80
3.36.3. Kronik Böbrek Hastalığı	80
3.36.4. Obezite	81
3.37. Normal D Vitamini Seviyesini Sağlamak ve Korumak	81
3.38. D Vitamini Toksisitesi	82
3.39. D Vitamini Kaynakları	85
3.40.1. D Vitamininin İskelet ve Kemik Metabolizmasındaki Görev ve Fonksiyonları	86
3.40.2. D Vitamininin İskelet ve Kemik Metabolizması Harici Görev ve Fonksiyonları	88
3.41. Ekstrarenal 1,25(OH)D Üretimi	89
3.42. D Vitamini ve Osseointegrasyon İlişkisi	89
3.43. Yüksek Yağlı Diyet, Obezite ve Osseointegrasyon İlişkisi	91
4.GEREÇ VE YÖNTEM	96
4.1. Deney Hayvanları Seçimi ve Deneysel Düzenek Standartları	96
4.2. Cerrahi Operasyon	96
4.4. Kemik Örneklerinin Alınması ve Analizleri	105
4.6. Kemik İmplant Kaynaşması İncelemesi	107
4.7. İmplant Çevresi Kemik Dolum Oranları	107
4.8. Kemik Mineral Yoğunluklarının İncelemesi	108
5.BULGULAR	110
6.TARTIŞMA	125
7.SONUÇ	166
8.KAYNAKLAR	167
9. EKLER	183
10. ÖZGEÇMİŞ	185

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Dış İmplantı Yüzey Modifikasyon Yöntemleri	25
Tablo 2.	İmplant yüzey kaplama teknikleri. CaP, BMP, ECM	28
Tablo 3.	Enfeksiyonu önlemek için geliştirilen kaplama çeşitleri.	28
Tablo 4.	İmplantın başarı, başarısızlık veya sağkalım durumu için klinik koşullar	55
Tablo 5.	Çeşitli ülkelerde D vitamini testi istemi durumları.	84
Tablo 6.	Çalışmada kullanılan normal ve yüksek yağlı diyetin içerikleri.	104
Tablo 7.	Çalışma parametrelerine ilişkin bilgiler	110
Tablo 8.	Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	110
Tablo 9.	Gruplar arasında kemik ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi	116

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Diş implantları diş kökünün sağladığı desteği sağlayan fabrikasyon ürünlerdir.	7
Şekil 2.	Diş implantları ve dayanak parçaları.	7
Şekil 3.	Pek çok farklı tasarımda diş implantları bulunmaktadır.	9
Şekil 4.	Malzemeye ilgili olarak meydana gelebilecek implantasyon başarısızlıklarının sebepleri.	11
Şekil 5.	Titanyum implant üretiminde ideale en yakın ve en sık kullanılan materyaldir.	12
Şekil 6.	Titanyum implant yüzeyinin kompozisyonu.	13
Şekil 7.	Titanyum pek çok sektörde yararlanılan kıymetli bir maddedir.	15
Şekil 8.	V şekilli yiv, ters açılı yiv, kare formlu yiv	20
Şekil 9.	Anodizasyon prosesi. Düzenekte kırmızı renkle görünen kısımda pürüzlendirme işlemi gerçekleştirilmektedir.	31
Şekil 10.	Titanyumun anodizasyon ile pürüzlendirilmesi sonrasındaki görselleri.	32
Şekil 11.	Kemik doku kesiti.	35
Şekil 12.	Uzun kemiklerin epifiz metafiz ve diyafiz kısımları.	38
Şekil 13.	Kalsiyum, parathormon, fosfor ve D vitamininin ilişkisi.	40
Şekil 14.	Kemik doku çeşitleri.	41
Şekil 15.	İmplant ve kemik etkileşimleri.	47
Şekil 16.	Osseointegrasyonun aşamaları.	48
Şekil 17.	Osteoblastın implant yüzeyine adaptasyonunun scanning elektron mikroskopundaki görseli.	49
Şekil 18.	İnce bağırsaktan lipitlerin emilimi.	62
Şekil 19.	Lipit metabolizması.	63
Şekil 20.	D vitamini sentezinin en büyük kaynağı yeterli miktarda güneş ışınıdır.	66
Şekil 21.	D2 ve D3 vitaminlerinin kimyasal formülleri.	67
Şekil 22.	D vitamininin metabolizmadaki süreci	68
Şekil 23.	Dalga boylarına göre ışınlar.	68

Şekil 24.	Kemik, D vitamini, D vitamini reseptörü ilişkisi.	73
Şekil 25.	Yağ doku çeşitlerinin kemik metabolizmasına etkilerinden birkaçı.	93
Şekil 26.	Uygulanacak genel anestezi için anesteziik maddelerin enjeköre çekilmesi.	97
Şekil 27.	İmplantasyon hazırlığında kullanılan frezler.	98
Şekil 28.	İmplantın yerleştirmesi için hazırlanan yuva.	98
Şekil 29.	2,5 mm çapında 4 mm uzunluğunda RBM yüzeyli titanyum implant	99
Şekil 30.	İmplantasyondan hemen önce.	99
Şekil 31.	İmplantların tüm yivleri kemiğin içinde olacak şekilde vidalama işlemi gerçekleştirilmiştir.	100
Şekil 32.	İmplantasyon sonrası, flep suture edilmeden.	100
Şekil 33.	Flep kenarlarında yığılma, büzülme olmayacak şekilde yara bölgesine portegü ve süturu ile basit suture atılması.	101
Şekil 34.	Opere edilen bölgenin primer olarak suture edilmiş durumu.	102
Şekil 35.	Deneysel çalışmanın genel şeması.	104
Şekil 36.	Deneklerin kalplerinden alınan kanların santrifüj edildiği santrifüj cihazı.	105
Şekil 37.	Çalışma sonunda grupların kan glukoz ölçümlerinin değerlendirilmesi.	111
Şekil 38.	Çalışma sonunda grupların kan HDL ölçümlerinin değerlendirilmesi.	112
Şekil 39.	Çalışma sonunda grupların kan VLDL ölçümlerinin değerlendirilmesi.	112
Şekil 40.	Çalışma sonunda grupların kan trigliserit ölçümlerinin değerlendirilmesi.	113
Şekil 41.	Çalışma sonunda grupların kan alkalen fosfataz ölçümlerinin değerlendirilmesi.	114
Şekil 42.	Çalışma sonunda grupların kan kalsiyum ölçümlerinin değerlendirilmesi.	115
Şekil 43.	Çalışma sonunda grupların kan fosfor ölçümlerinin değerlendirilmesi.	115
Şekil 44.	Çalışma sonunda grupların implant çevresi kemik implant kaynaşmalarının değerlendirilmesi.	117

Şekil 45.	Çalışma sonunda grupların implant çevresi kemik implant dolum oranlarının değerlendirilmesi.	118
Şekil 46.	Normal diyetle beslenen kontrol rat grubundan 2× büyütmede mikroskop görüntüsü.	119
Şekil 47.	Normal diyetle beslenen kontrol rat grubundan 4× büyütmede mikroskop görüntüsü.	119
Şekil 48.	Normal diyetle beslenen kontrol rat grubundan 10× büyütmede mikroskop görüntüsü.	120
Şekil 49.	Yağlı diyetle beslenen rat grubundan 2× büyütmede mikroskop görüntüsü.	120
Şekil 50.	Yağlı diyetle beslenen rat grubundan 4× büyütmede mikroskop görüntüsü.	121
Şekil 51.	Yağlı diyetle beslenen rat grubundan 10× büyütmede mikroskop görüntüsü.	121
Şekil 52.	D vitamini ve normal diyet verilen rat grubundan 2× büyütmede mikroskop görüntüsü.	122
Şekil 53.	D vitamini ve normal diyet verilen rat grubundan 4× büyütmede mikroskop görüntüsü.	122
Şekil 54.	D vitamini ve normal diyet verilen rat grubundan 10× büyütmede mikroskop görüntüsü.	123
Şekil 55.	D vitamini ve yağlı diyet verilen rat grubundan 2× büyütmede mikroskop görüntüsü.	123
Şekil 56.	D vitamini ve yağlı diyet verilen rat grubundan 4× büyütmede mikroskop görüntüsü.	124
Şekil 57.	D vitamini ve yağlı diyet verilen rat grubundan 10× büyütmede mikroskop görüntüsü.	124

KISALTMALAR

µm	: Mikronmetre
10 Å	: Angström
25(OH)D	: Kalsidiol
Ag	: Gümüş
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
asetil-CoA	: Asetil koenzim A
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BMD	: Bone mineral density
BMP	: Kemik morfogenetik protein
BMP7	: Kemik morfogenetik protein
Ca	: Kalsiyum
CaP	: Kalsiyum fosfat
CO₂	: Karbondioksit
CYP27B1	: 1α-hidroksilaz enzim
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DEXA	: Dual enerjili X-ray absorpsiometre
DPA	: Dual Photon Absorbtimetry
ECM	: Ekstrasellüler matriks
EMP	: Eriyebilen materyalle püskürtmeli yüzey
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FGF23	: Fibroblast büyüme faktörü 23
H₂O	: Su molekülü
HA	: Hidroksiapatit
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IU	: İntraünite
KİK	: Kemik implant kaynaşması
KNT	: Kontrol

LDL	: Düşük yağunluklu lipoprotein
LPR5	: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne bağlı protein 5
MED	: Eritem oluşturan en düşük doz
O2	: Oksijen
OH	: Hidroksil
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
QCT	: Quantitative Computerised Tomography
RA	: Radyographyc Absorbtiometry
RANK	: Nükleer Faktör Kappa Reseptör Aktivatörü
RANKL	: Nükleer faktör kappa reseptör aktivatör ligandı
RBM	: Resorbable Blast Material
RFA	: Rezonans Frekans Analizi
RUNX2	: Runt ilişkili transkripsiyon faktörü
SEXA	: Single Energy X-Ray Absorbtiometry
SGOT	: Serum glutamik okzaloasetik transaminaz
SGPT	: Serum glutamik pirüvik transaminaz
SPA	: Single Photon Absorbtiometry
TCP	: Trikalsiyumfosfat
TG	: Trigliserit
TiAl6V4	: Titanyum aliminyum vanadyum
TiO2	: Titanyum dioksit
TPS	: Titanyum plazma sprey
UVB	: Ultraviyole B
VDR D	: vitamini reseptörü
vit D	: Vitamin D
VLDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
YYD	: Yüksek Yağlı Diyet
β	: Beta

1.ÖZET

Yüksek yağlı diyet (YYD) kemik metabolizmasında bozulmalara yol açabilmektedir. İmplant tedavisinde kemik dokusunun sağlığı kemik implant kaynaşması (KİK) için vazgeçilmezdir. Bu çalışmanın amacı 4 haftalık osseointegrasyon süresini takiben 3 ay YYD ile beslenen deneklerde D vitamini uygulamasının KİK'ye etkisinin değerlendirilmesidir. Bu çalışmada 40 rat kullanılmıştır. Deneklerin sağ tibia kemiklerine 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğunda implantlar yerleştirilmiş ve 4 hafta osseointegrasyon için beklenilmiştir, denekler 4 gruba ayrılmıştır: Kontrol (KNT) (n=10), Yüksek Yağlı Diyet (YYD) (n=10), Yüksek Yağlı Diyet + D vitamini (YYD+VitD) (n=10) ve D vitamini (VitD) (n=10): KNT; 3 ay boyunca ek herhangi bir işlem uygulanmamıştır. YYD ve D vitamini gruplarına sırasıyla; 3 ay boyunca YYD, haftada 3 kez, 12 µg/kg olacak şekilde D vitamini oral gavajla uygulanmıştır. Deneyin sonunda implantlar, kan serumları, çene ve femur kemikleri histolojik, biyokimyasal ve radyolojik (DEXA; çene ve femur) analizler yapılmak üzere alınmıştır. Gruplar arasında glukoz, HDL, VLDL, trigliserit, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, KİK ve implant çevresi kemik dolumu ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). D vitamini grubunun glukoz ortalaması, Kontrol ve D vitamini+Yüksek yağlı diyet gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunun HDL ortalaması, YYD ve VitD+YYD gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). D vitamini grubunun HDL ortalamaları, YYD ve VitD+ YYD gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Vit D+ YYD grubunun VLDL, trigliserit ve alkalen fosfataz ortalamaları, kontrol ve D vitamini gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). YYD grubunun alkalen fosfataz ortalaması, D

vitamini grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunun kalsiyum, fosfor ve KİK ortalamaları, YYD grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunun implant çevresi kemik dolumu ortalaması, YYD ve VitD+YYD gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çalışmanın sınırlı sonuçlarına dayanarak YYD osseointegrasyonu olumsuz etkileyebilir ve D vitamini bu olumsuz etkiyi tedavi edebilir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek yağlı diyet, hiperlipidemi, osseointegrasyon, implant, d vitamini, kemik metabolizması

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF VITAMIN D ON BONE IMPLANT FUSING IN RATS FEEDING HIGH FAT DIET AFTER OSSEOINTEGRATION

High-fat diet (HFD) can lead to deterioration in bone metabolism. In implant treatment, the health of the bone tissue is indispensable for bone implant connection (BIC). The aim of this study is to evaluate the effect of VitD application on BIC in rats fed with HFD for 3 months following a 4-week osseointegration period. Forty rats were used in this study, 2.5 mm diameter and 4 mm long implants were integrated in the right tibia bones of the rats and waited for 4 weeks for osseointegration, after this the rats were divided into 4 groups: Control (n=10), HFD (N=10), HFD+Dvit (n=10), Dvit (n=10). CNT; No additional procedures were applied for 3 months. HFD and VitD groups, for 3 months respectively; fed with HFD, 12 µg/kg of vitamin D by oral gavage was administered 3 times a week. At the end of the experiment, implants with surrounding bone, blood serum, jaws and femur bones were taken for histological, biochemical and radiological (DEXA; jaw and femur) analyzes. There was a difference between the groups in terms of glucose, HDL, VLDL, triglyceride, alkaline phosphatase, calcium, phosphorus, BIC and peri-implant bone filling ($p<0.05$). Glucose of the VitD group was lower than the Controls and VitD+ HFD groups ($p<0.05$). The glucose of the VitD group was lower than the Control and VitD+ HFD groups ($p<0.05$). The HDL of the CNT group was lower than the HFD and VitD+HFD groups ($p<0.05$). HDL of the VitD group were lower than the HFD and VitD+ HFD groups ($p<0.05$). The VLDL, triglyceride and alkaline phosphatase of the Vit D+HFD group were higher than the CNT and VitD groups ($p<0.05$). The mean alkaline phosphatase of the HFD group was higher than

the VitD group ($p<0.05$). Calcium, phosphorus, and BIC of the CNT group were higher than those of the HFD group ($p<0.05$). The peri-implant bone filling of the CNT group was higher than the HFD and VitD+ HFD groups ($p<0.05$). Based on the limited results of this study, HFD may adversely affect osseointegration and vitamin D may treat this adverse effect.

Key Words: High fat diet, hyperlipidemia, osseointegration, implant, d vitamin, bone metabolism



3. GİRİŞ

Yüksek yağlı diyet (YYD) ve beraberindeki hiperlipidemi birçok hastalığa neden olabilmektedir ve bu hastalıklar gün geçtikçe daha da yaygın hale gelmektedir. Yüksek yağlı diyet kemiğe osteoporoz ve osteopeni olarak yansıyabilmektedir. Kemik hücrelerinin işleyişinde, rejenerasyonda, remodelizasyonda bozulmalara yol açabilmektedir. Ayrıca yumuşak dokuda da yara iyileşmesinde problemlere sebep olabilmektedir. Dünya sağlık örgütünün yaptığı bir araştırmada osteoporotik bireylerin %63'lük kısmı hiperlipidemik bireylerden oluşmaktadır. Buna ek olarak obezite, osteoporoz için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Diş implantı tedavisinde kemik dokusunun yapısı ve sağlığı kemik implant kaynaşması (KİK) için vazgeçilmezdir. Bu çalışmanın amacı 4 haftalık osseointegrasyon döneminden sonra 3 ay boyunca YYD ile beslenen deneklerde KİK'nin değerlendirilmesinin yanında sistemik D-vitaminin tedavi edici uygulamasının KİK'ye ve implant çevresi kemik doku oluşumuna etkisinin histolojik, radyolojik ve biyokimyasal değerlendirilmesidir. Başarılı bir osseointegrasyon döneminden sonra verilen YYD'in kemik metabolizmasını bozacağını ve implant çevresi kemik dokusunun cevabında olumsuz sonuçlar yaratacağını ve D vitamininin bu olumsuz sonuçlarını önleyebileceğini düşündüğümüz bu çalışma 40 adet rat üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Diş Hekimliği ve İmplantoloji

Sağlıklı olmak kavramının çeşitli bakış açılarına göre farklı anlam ve ifadeleri olsa da konuyla alakalı olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından 'sadece hastalık ve rahatsızlıkların olmayışı değil; bireyin fiziki, ruhi ve sosyal açıdan iyi olma hali' şeklinde bir tanım ortaya koyulmuştur. Bu çerçevede düşündüğümüz zaman sağlıklı

bir insan olmak ve sağlıklı bir bedene sahip olmak için ağız ve diş sağlığının olmazsa olmaz olduğu rahatlıkla ifade edilebilir. (1)

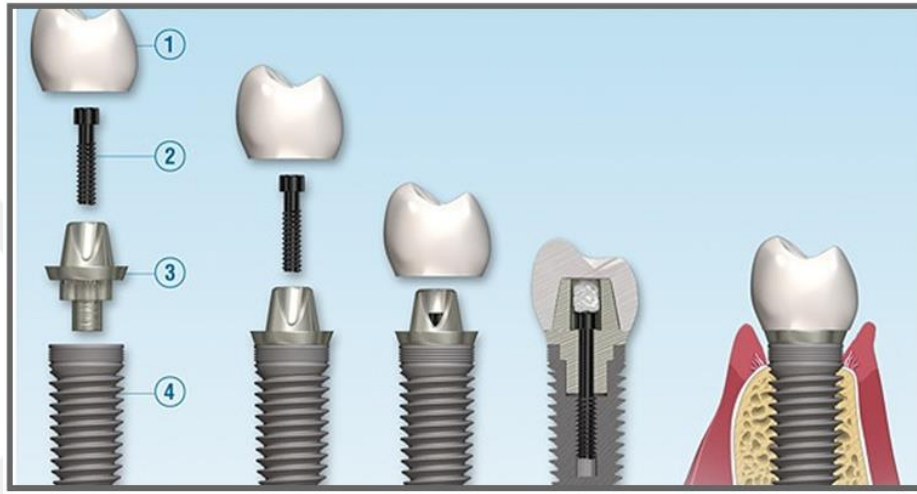
Çeşitli ağız ve diş sağlığı problemlerinde insan vücudunda dolaşım, sindirim, kas, iskelet, sinir, boşaltım, solunum gibi sistemlerin ve mekanizmaların durumdan etkilenmeleri kaçınılmaz olacaktır. Böylece tam anlamıyla sağlıklı olma hali bozulmuş olacak ve yaşam kalitesinde de azalma söz konusu olacaktır. (2)

Günümüzde birçok sebepten oluşabilecek olan diş kaybı ve eksikliği önceki yıllara göre daha az olsa da halen çağımızın önemli hastalıklarındandır. Tam ve bölümlü dişsizlik durumlarına yol açacak çeşitli sebeplerin başında periodontal problemler ve diş çürükleri gelmektedir. Periodontal problemlere veya restore edilemeyecek diş çürüklerine bağlı diş kayıplarında, travma sonucu oluşan diş kayıplarında, tümöral sebepli diş ve alveol kemik kaybında veya doğuştan gelen dişsizlik durumlarında diş arkı boşlukları çeşitli yöntemlerle tedavi edilmektedir. Tedavi edilen hastanın konuşması, fonksiyon ve estetiği idame edilmekte, fiziksel ve ruhsal anlamda sağlığını sürdürmesi sağlanmaktadır. Diş implantlarının kullanımı da tam bu noktada hastaların ve hekimlerin ihtiyaçlarını karşılamak için hastaya ve hekime bir umut ve tedavi alternatifi olmaktadır. (3)

Diş implantları, genellikle yapılacak protetik restorasyona dayanak olması amacı ile çeşitli materyallerden üretilen, alt veya üst çenede genellikle kemiğin içine yerleştirilen, cansız, biyouyumlu, inert, fabrikasyon yapılardır. İmplant kelimesi Fransızca kökenli olup in ve planto kelimelerinin bir araya gelmesi ile meydana gelmiştir ve sıklıkla kullanılmakta olup birçok dile geçmiştir. (4)

Rehabilite edilen hasta sayısı daha az olsa da osseointegre implantların kullanımı sayesinde, ağız boşluğu dışında çalışan kulak burun boğaz, baş boyun

cerrahisi, plastik cerrahi, maksillofasiyal cerrahi, el cerrahisi, ortopedik cerrahi gibi uzmanlık alanları da hastaların tedavilerinde büyük ilerlemeler sağlamış ve hasta bireylerin tedavilerinde implantlardan faydalanmışlardır. İlk implant dayanakları ağız içinde kullanılmak üzere piyasada yerini bulurken daha sonra implantın kullanıldığı yer, uzmanlık alanı, tedavi amacına göre çok çeşitli form ve materyallerde dayanaklar üretilmiştir. (5)



Şekil 1. Diş implantları diş kökünün sağladığı desteği sağlayan fabrikasyon ürünlerdir.



Şekil 2. Diş implantları ve dayanak parçaları.

Tarih boyunca, insanlar eksilen dişlerinin yerine modern anlamda olmasa da çeşitli yöntem ve şekillerle diş implantı kullanmışlardır. Bu durum eski Mısır toplumuna kadar uzanmaktadır. İlk kanıtlar ise arkeolojik kazılar sayesinde MS. (milattan sonra) 600 lerde Maya toplumlarını işaret eder. (6)

İmplant edilmek üzere deniz kabukları, fildişi, krom kobalt, doğal taşlar, soy metaller, paslanmaz çelik, kadavralardan ve ayrıcalıklı olmayan insanlardan çıkarılıp, çekilip, toplanan dişler, gümüş kapsüller, oluklu porselen, iridyum tüpleri gibi materyaller kullanılmıştır. Birçok yüzey özelliği ve implant tasarımı geliştirilip, sunulmuştur. (6)

Birçok araştırmacı yaptıkları çalışmalarla implantın ve diş hekimliği içinde aldığı konunun bu tarihsel gelişim sürecine katkı sağlamıştır. İmplantların üzerine protetik rehabilitasyonlar yapılmaya ve geliştirilmeye çalışılmıştır. (6)

Gün geçtikçe gelişen teknoloji ve bilimsel çalışmalar sonucunda birçok implant tasarımı yapılmış, farklı materyal ve yüzey özelliklerine sahip diş implantları denenmiş, çok sayıda araştırmacı çalışmalar yapmış, birçok hekim implantoloji konusunda eğitimler alıp klinik tecrübe sahibi olmuşlar ve sonucunda da diş hekimliğinde implantolojide önemli yol kat edilmiştir. Bu sayede hastalara klasik tam-bölümlü ve sabit proteze alternatif olarak implant üstü tam veya bölümlü protez seçeneği sunulmuştur. Yapılan tedavilerle hastaların yaşam kaliteleri iyileştirilmiştir. (6)



Şekil 3. Pek çok farklı tasarımda diş implantları bulunmaktadır.

3.2. Diş İmplantı Yapım Endikasyonları

Diş hekimliğinde implantasyon endikasyonları şu şekildedir: (7)

- Hareketli protezlerde tutuculuk, destek ve stabilite sağlamak.
- Herhangi bir sebebe bağlı olarak hareketli protez kullanamayan kişilerde hastanın protetik olarak rehabilite edilebilmesine olanak sağlamak.
- Sabit köprü protezi için yetersiz diş desteği olan hastalarda yapılacak sabit köprü protezine dayanak oluşturmak.
- Ortodontik tedavilerde ankraj sağlamak.
- Sabit köprü protezi yapılacak kişilerde destek dişlerde invaziv işlem yapmamak.
- Çene yüz protezleri kullanımı için tutuculuk, stabilite ve destek sağlamak.

3.3. Diş İmplantı Yapımı Kontrendikasyonları

Diş hekimliğinde implantasyon kontrendikasyonları şu şekildedir: (8)

- Sistemik hastalığı olup, hastalığı kontrol altında olmayan bireyler.
- Kötü oral hijyen varlığı.

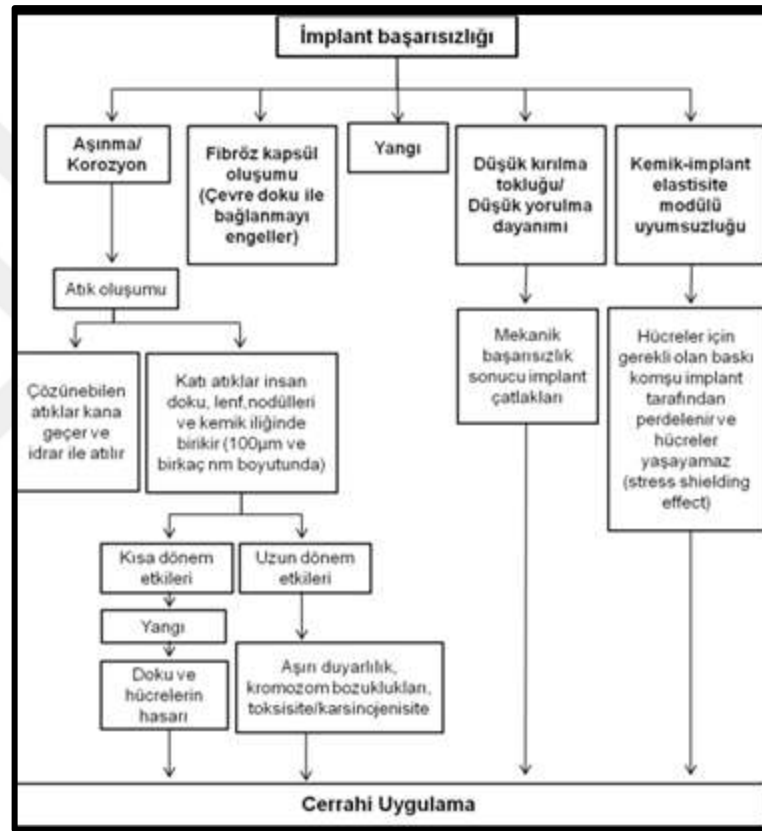
- Hamilelik.
- Psikiyatrik bozuklukların varlığı.
- Maling tümör varlığı.
- İlaç ve alkol bağımlılığı.
- Yaş. (Büyüme ve gelişim çağını doldurmamış gençlerde)
- Kemik metabolizması hastalıklarının varlığı.
- İyileşme bozukluklarının varlığı.
- Parafonksiyon varlığı. (Göreceli kontrendikasyon)
- Sigara kullanımı. (Göreceli kontrendikasyon)
- Radyoterapi hikayesi olan hastalar. (Göreceli kontrendikasyon)
- Yetersiz kemik miktarı ve kalitesi. (Göreceli kontrendikasyon)

3.4. İdeal İmplant Materyalinin Sahip Olması Gereken Özellikler

Bir implant materyali; (9)

- Alerjik olmamalı.
- Kanserojenik olmamalı.
- Sitotoksik olmamalı.
- Dokularda irritasyon yaratmamalı.
- Korozyona uğramamalı.
- İnert olmalı.
- Şekil alabilmesi ve işlenebilirliği kolay olmalı.
- Aşınmaya dirençli olmalı.
- Mekanik kuvvet ve streslerin etkisi ile sahip olduğu şekil özelliklerini kaybetmemeli.

- Biyomekanik olarak temas ettiği sert ve yumuşak dokuların fiziksel özelliklerine ve biyolojilerine uyum sağlamalı.
- Steril edilebilmeli.
- Uygulanabilirliği kolay olmalı.
- Ulaşılabilirliği kolay olmalı.
- Maliyet konusunda uygun olmalıdır.

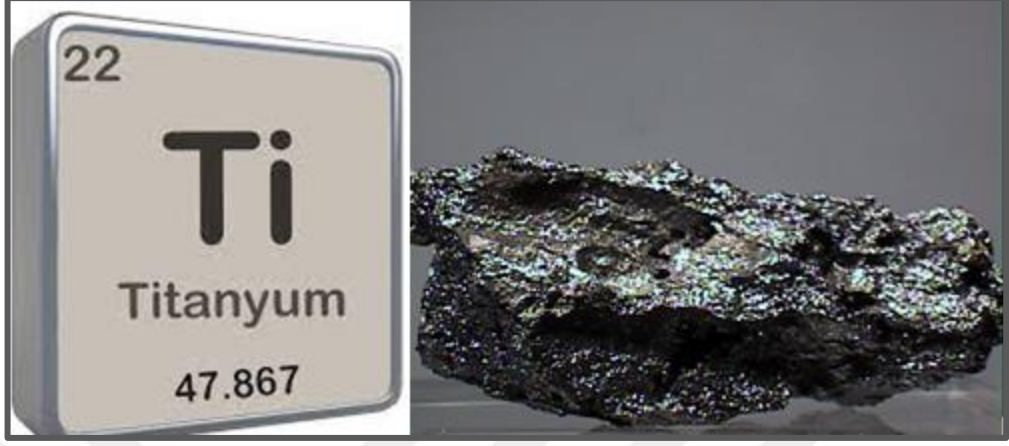


Şekil 4. Malzemeyle ilgili olarak meydana gelebilecek implantasyon başarısızlıklarının sebepleri. (10)

3.5. Titanyum, Diş Hekimliği ve İmplantoloji

Uçak sanayisinde kullanılmaya başlanan titanyumdan, günümüzde pek çok sektörde yaygın bir şekilde fayda sağlanmaktadır. Tıpta ilk olarak ortopedi ve rekonstrüktif cerrahilerde kullanılmıştır. Gitgide pek çok sektörde kullanımı

yaygınlaşmıştır. Günümüzde de tıp ve diş hekimliğinde hastaların teşhis ve tedavilerinde kullanılmaya devam edilmektedir.



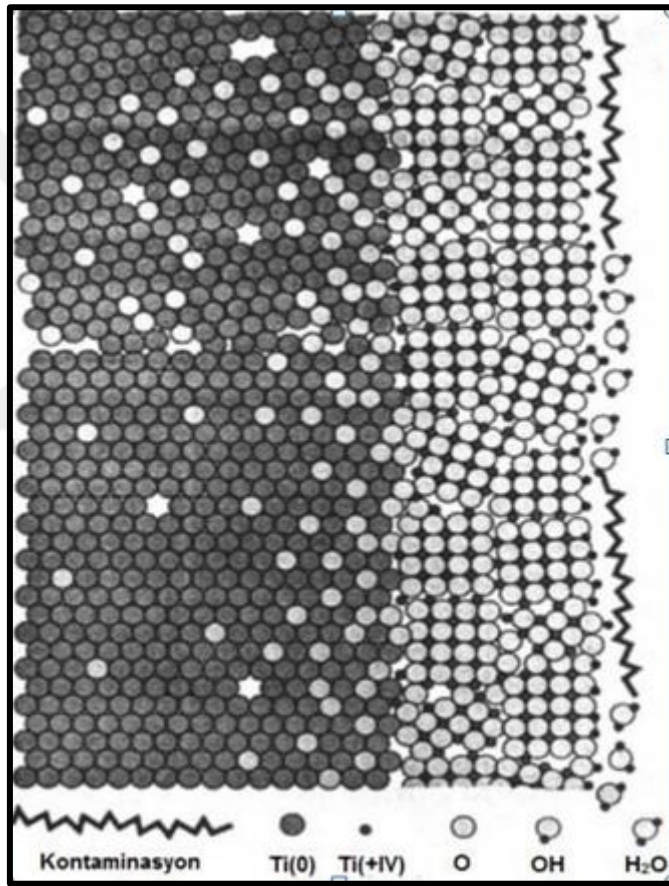
Şekil 5. Titanyum implant üretiminde ideale en yakın ve en sık kullanılan materyaldir. (10)

Diş hekimliğinde implant yapımında genelde tercih edilen titanyum materyalinin karışımları kullanılarak üretilen implantlarda en büyük dezavantaj estetik açıdan olup, titanyumun mukoza ve diş eti yansması özellikle anterior çene bölgelerinde dezavantaj oluşturmaktadır.

Alfa ve beta formları olan titanyumun galvanik etkisi bulunmamaktadır, elastisitesi kemiğe yakındır, sahip olduğu karakteri sayesinde gelen kuvvetleri absorbe edebilir ve kemiğe aktarabilir.

Hava, su gibi elektrolitlerle temas edince reaksiyona girerek yüzeyinde oluşan stabil pasif oksit tabakası sayesinde kendini koruyarak, temas ettiği ortamlarla arasına tampon koymaktadır. Bu tabakanın kalınlığı, yerleştirildiği ortamın kalsiyum ve fosfat oranından etkilenmektedir. Oksit tabakasının yüzeyde oluşturduğu kalınlık milisaniyede 10 Å(angstrom), dakikalar içinde 100 Å, daha da ilerleyen vakitlerde 2000 Å'e kadar ulaşmaktadır Bu tabaka, implantın yerleştirildiği dokuya aşırı metalik iyon salınımı oluşumunun önüne geçer. (11, 12)

Dioksit tabakasıyla titanyum yapının etrafına bariyer sağlayan implant, bu tabaka varlığı sayesinde, yerleştirildiği organizmadaki sıvı hücumuna ve reaksiyonlara karşı direnç göstermektedir. Aynı zamanda kalsiyum ve fosfata afinitesi yüksek olan bu oksit tabakasına implantın yerleştirildiği bölgedeki kemik matriksi, hücre ve proteinler tutunarak kemiğin iyileşmesinin yanı sıra fizikokimyasal bağlarla kemikte ankiloz oluşturmaktadır. Dioksit tabakasının kemikle bütünleşmesi çok iyidir. (13, 14)



Şekil 6. Titanyum implant yüzeyinin kompozisyonu. (15)

Titanyum implantın yüzey enerjisini arttıran bu tabaka su moleküllerini bağlayarak en dış yüzeyde OH (hidroksil) ve O₂ (oksijen) oluşumundan ötürü hidrofilik özellik kazandırır. Bu yüzeyde kalsiyum ve fosfattan meydana gelen apatit

oluşumu görülür. Yüzeye kalsiyumun hücumundan sonra albümin, proteoglikan gibi asidik moleküllerin gelişinin yolu açılacaktır. (16, 17)

TiO₂'in (titanyum dioksit) kararlı yapısı, kendiliğinden tekrar tekrar oluşabilmesi ve substratla bütünleşmesi titanyumu korozyona karşı en dirençli metallerden biri yapmaktadır. Materyalin biyouyumluluğu temelde bu tabakaya bağlıdır. (18)

Titanyumun alaşımları yapılarak; saf titanyumun dökülebilirliği daha kolay hale getirilip, dayanıklılığı artırılmakta ve mekanik özellikleri iyileştirilmektedir. (19)

Titanyuma dair tüm pozitif özelliklerin yanı sıra elastisite modülü kemik dokuya daha yakın materyal ve malzeme arayışı da bir taraftan devam etmektedir. (20)

3.6.Titanyumun Özellikleri

Titanyumu üstün kılan bazı özellikleri şu şekildedir: (10)

- Hafiftir.
- Çekme kuvvetine direnci iyidir.
- Kırılma ve bükülmeye çok dayanıklıdır.
- Alerjik değildir.
- Biyouyumludur.
- Isıya dayanıklıdır.
- Paslanmazdır.
- Korozyona dirençlidir.
- Birçok kuvvetli sayılabilecek kimyasaldan etkilenmez.
- Temini kolaydır.



Şekil 7. Titanyum pek çok sektörde yararlanılan kıymetli bir maddedir.

İmplant yapımında en sık kullanılan materyaller metaller ve alaşımları da olsa çeşitli metallerin farklı farklı sebeplerden dolayı kullanımları sınırlı olabilmektedir.

Altın, platin, palladyum gibi değerli metaller ve bunların oluşturduğu alaşımlar pahalı oldukları ve inert olmadıkları için sıklıkla tercih edilememektedir.

(21)

Krom, kobalt ve paslanmaz çeliğin ulaşılabilirlikleri kolaydır. Alaşımları ise kuvvetler karşısında dayanıklı olmasına rağmen sıklıkla korozyon ve çatlak oluşturmaları sebebi ile tercih edilmemektedir.

Hidroksiapatit, alüminyum oksit, biyocamlar gibi seramik biyomateriyaller inert, biyoyumlu, korozyona dirençli materyallerdir. İmplant üretiminde ve greft materyali olarak kullanılmıştır. Bunun yanı sıra seramiklerin de karbon implantlar gibi kırılgan olmaları çok büyük dezavantajdır. Gerilme ve bükülme tarzında kuvvetlere ve yüklere karşı dirençli değildirler; ancak biyoyumluluk konusunda iyi materyallerdir. (11)

Polimer esaslı materyallerin dezavantajı ise vücuda gösterdiği toksisiteleri hakkında birtakım çalışmaların var olmasıdır.

1950’li yıllarda uçak sanayisinde kullanımı ile hayatımıza giren titanyum daha sonraları bir takım çalışmaların ve araştırmaların yürütülmesi ile diş hekimliğine kazandırılmış, hastalar için büyük fayda sağlamıştır. Günümüzde kullanımına devam edilmekte olan titanyum-alüminyum-vanadyum alaşımı ve saf titanyum maddesi halen en fazla kullanılan, biyolojik ve mekanik özellikleri en iyi olan diş implantı materyalidir.(11, 22)

3.7. Diş İmplantlarının Gruplandırılması

Diş implantlarını birçok yönden gruplandırabiliriz; (23)

3.7.1. Kullanılan Materyale Göre Gruplandırma

3.7.1.1.Metal ve Alaşımlar

- Demir-Krom-Nikel Alaşımlar
- Titanyum ve TiAl6V4
- Kobalt-Krom-Molibden Alaşımlar
- Diğer Metaller ve Alaşımları (altın, platin, palladyum, vb.)

3.7.1.2. Seramik ve Karbonlar

- Alüminyum-Titanyum-Zirkonyum Oksitler
- Karbon ve Karbon Silikon Bileşikleri
- Kalsiyumfosfat Kaynaklılar
- Hidroksiapatit

3.7.1.3. Polimer ve Kompozitler

- Ultramoleküler Ağırlıklı Polietilen
- Politetrafloretilen
- Polimetilmetakrilat
- Polipropilen, Polisülfat

3.7.2.Yerleştirildikleri Yere Bölgeye Göre Gruplandırma

- Kemik İçi (İntraosseoz) İmplantlar
- Transmandibular İmplantlar
- İntramukozal (Subdermal) İmplantlar
- Kemik Üstü (Subperiosteal) İmplantlar
- Transdental (Endodontik) İmplantlar

3.7.3.Şekil ve Formlarına Göre Gruplandırma

- İğne Şeklindeki İmplantlar
- Silindirik İmplantlar
- Kök Şeklindeki İmplantlar
- Vida Şeklindeki İmplantlar
- Düz (Yassı) İmplantlar
- Kafes Şeklindeki İmplantlar

3.7.4.Y üzey Karakterlerlerine Göre Gruplandırma

- İşlenmemiş Yüzeyli İmplantlar
- İşlenmiş Yüzeyli İmplantlar
 - Parlatılmış Yüzeyli İmplantlar

- Kumlanarak Pürüzlendirilmiş İmplantlar
- Asitle Pürüzlendirilmiş İmplantlar
- Kumlanarak ve Asitle Pürüzlendirilmiş Yüzeyli İmplantlar
- Lazerle Pürüzlendirilmiş Yüzeyli İmplantlar
- Poröz Yüzeyli İmplantlar
- Poröz Sinterlenmiş Yüzeyli İmplantlar

- Kaplanmış Yüzeyli İmplantlar

- Plazma Spreyi Kaplamalı İmplantlar - Eriyebilen Materyalle

Püskürtmeli Yüzey (EMP)

- Seramik Kaplamalı İmplantlar

Trikalsiyumfosfat (TCP) Kaplamalı İmplantlar

Hidroksiapatit (HA) Kaplamalı İmplantlar

- Kombine İmplantlar

3.8. Diş İmplantı Tasarımı ve Yüzey Karakter Özellikleri

İmplantın etrafındaki dokularla bağlantısı ve ilişkisi, implantın tasarımından etkilenebilmektedir. Kemiğe iletilecek kuvvetlerin ne az olması ne de çok olması kemiğin sağlığı için iyi bir durumdur. Dokularda atrofi gelişmemesi veya kemik yıkımının görülmemesi için dokuların maruz kalacağı kuvvet ve streslerin, fizyolojiyi bozmaması ve biyoloji ile uyumlu olması gerekmektedir. Bu bağlamda da implantın tasarımının optimum olması yapılacak tedavinin sonuçlarını etkileyecektir.

(24)

İmplantın başarılı olması için olmazsa olmaz osseointegrasyonun gerçekleşebilmesi; implantın sahip olduğu geometri, tasarım, yüzey özelliği ve yüzey morfolojisinin, kemiğin ve yumuşak dokunun fizyolojisine uygun şekilde

oluşturulmasına bağlıdır. Osseointegrasyon oluşumunda etkisi olan implantla ilgili bu özellikler şu şekilde üç başlıkta değerlendirilmektedir:

- Makro Yapı
- Mikro Yapı
- Ultra Yapı

3.8.1. Makro Yapı

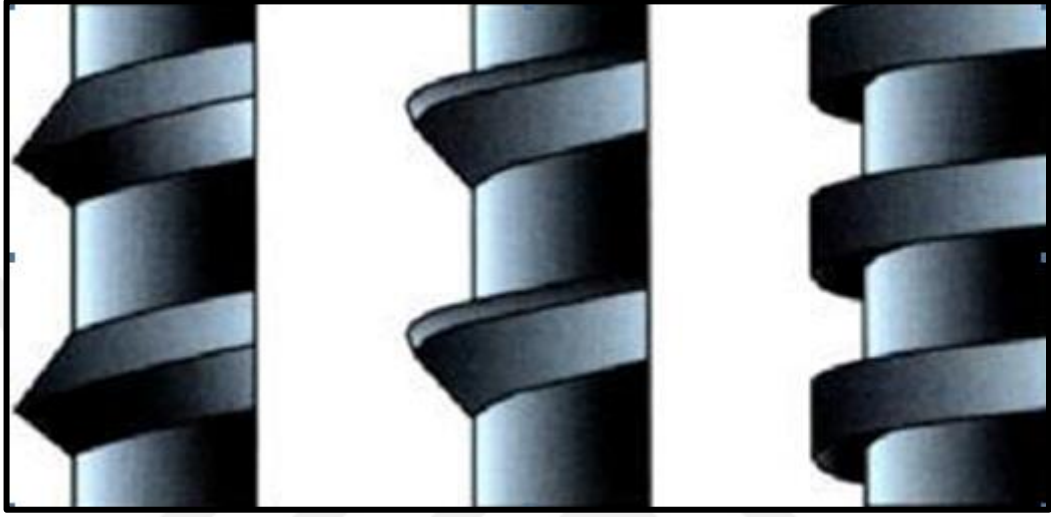
Makro yapı, implantın dizaynını ifade etmektedir. Yüzeydeki girintiler, çıkıntılar, oluklu yapılanmalar, mekanik olarak tutuculuğu ve primer stabiliteyi oluşturacak yüzey şekilleri, dizaynı anlatmaktadır.(25)

Günümüzde en sık karşımıza çıkan 4 dizayn; silindirik, vida, kök şeklinde ve ince yassı plaka şeklindeki implant dizayn modelleridir. Silindirik tiptekiler, cerrahi operasyonla yerleştirmesi ve manipülasyonu en kolay olanlardır. Yivlerin olmayışından dolayı, primer stabilizasyon için implant, hazırlanan çene kemiği içerisine sıkıca oturtulmalı ve yerleştirilmelidir. Söz konusu silindirik implantlar, başlangıçta çok başarılı olmuş ve popüler olmuştur. Yükleme gerçekleştirilip takibe alınan vakalarda aradan 5 yıl geçince, silindirik implantlarda sıklıkla krestal kemik kaybı gözlenip, implantlarda kayıplar olduktan sonra popülaritesi azalmıştır. (26)

En çok talep gören ve üretimi yapılan implant tipi olan vida tip implantlar, sahip olduğu yivler sayesinde stabilizasyon sağlamaktadırlar. Yiv sayısı az ve yiv derinliği sığ olan implantlar kemiğe daha kolay yerleştirilmektedirler; ancak fonksiyonel yüzey miktarı açısından da dezavantajlı durumdadırlar. Bunun yanı sıra kemik implant bileşimine gelecek yük miktarı artacaktır.

Yapılan dizaynda öncelikli amaç, implant üstü protez fonksiyonunu optimize etmek amacı ile biyomekanik yükleri dağıtmaktır. Gelen yüklerin açılanması artıkça,

kemikle implantın temas ettiği arayüzeye gelen stresler de artar. İmplant dizaynı gelen kuvvetlerin kemik dokuya nasıl yansıyacağı konusunda önemlidir, Aksiyal yönde gelen kuvvetlerin kemiğe iletimi, destekli veya kare yivli implantlarda basma şeklinde olacaktır. Bu durum en arzu edilen kuvvet iletim şeklidir. (27)



Şekil 8. V şekilli yiv, ters açılı yiv, kare formlu yiv

Yivli implantlarda, kuvvetlere maruz kalacak yüzey alanını artırmada en önemli etkiye sahip faktör yiv adımıdır. Yiv adımı, yivlerin arasında bırakılan mesafelerdir. Adım mesafesi azaldıkça, adım sayısı ve dolayısıyla da implantın yüzey alanı artmış olur. Birim yüzeye düşen kuvvet de azalmaktadır. (25)

Kemikle ilgili değiştirilemeyen ya da kısmen değiştirilebilen faktörler düşünüldüğü ve göz önünde bulundurulduğu zaman; mevcut kemiğe yivleri uygun implantlar seçilirse, yapılan tedavinin kalitesi ve verimliliği arttırılmış olur. İlave olarak implantın sahip olduğu yüzeyindeki yiv sayısı arttıkça implantın yuvaya yerleştirilmesi daha zor olmaktadır. (25)

İmplantların sahip oldukları yiv geometrileri kare şekilli, v şekilli, yelken, ters yelken şeklindedir. Kare yivli implant dizaynının kemik implant temas değeri, diğer yiv çeşitlerine sahip implantlara kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir ve ters çevirme

tork değeri de diğer yiv geometrilerine sahip implantlardan daha yüksektir. Bununla birlikte v şekilli ve ters butress yivli implantların tespit edilen kemik implant temas miktarları ve ters tork değerleri benzer bulunmuştur. (28)

Yiv derinliği, yatay düzlemde alınan bir kesit düşünüldüğünde implantın en dış kısmına yakın yiv bölgesi ve implantın merkezine en yakın kısmının arasında kalan derinliktir. İmplantın uzunluğu boyunca her yerde aynı yiv derinliği de olabilmekte iken bazı tasarımlarda apikale doğru dış çapın küçülmesi ile yiv derinliği azalmaktadır.

Apikal kısma doğru yüzey açısı içeren yivli tasarımlar, başlangıçta kemik dokuya yerleştirilirken apikalde kemiği fıkse etme konusunda daha başarısızdır ve fonksiyonel yüzey alan miktarları kısıtlıdır. Açılı (tapered) implantlarda uzunluk kısaldıkça daha fazla stres oluşumu gerçekleşecektir. (25, 29)

Vida formda olan implantların kemiğe kenetlenmesi oldukça iyidir. Bu vida şeklinin, özellikle diş çekimi sonrası hemen yapılacak implantasyonlarda çok önemli ve çok daha kritik olan primer stabilizasyona katkısı, alternatif implantlara göre daha fazladır. (30)

Yiv derinliği azaldıkça, kompakt kemik kütlesi oranı fazla olan yoğun kemikte implantı vidalamak daha kolaydır. Bununla beraber fonksiyonel yüzey alanı da azalır ve kemik implant arayüzünde aşırı kuvvet ve stres birikimi oluşur. (31).

İmplant, hazırlanan yuvaya ne gereğinden fazla sıkıca yerleştirilerek stres faktörünün yapılan tedaviyi olumsuz etkilemesine neden olunmalı; ne de primer stabilizasyon önemszenmeyerek implant, hazırlanan yuvanın içinde gevşek ve hareketli bırakılmalıdır. İki türlü durum da başarılı bir tedavi ve iyi bir prognoz için zararlıdır. (24)

3.8.2. Mikro Yapı

Mikro yapıda yüzey topografisi ile ilgili konular vardır. Mikro yapı, oluşacak osseointegrasyonun oranı ve kalitesi, titanyum implantların yüzey özellikleri ile alakalıdır. Yüzey kompozisyonu, hidrofilik yapı ve pürüzlendirme ile ilgili detaylar implant doku bağlantısında rol sahibi konulardır. Oluşturulan implant yüzey pürüzlülüğü, titanyum implantın yüzey alanını arttırmaktadır. Ayrıca çeşitli kaplama yöntemleriyle de yüzeyler kaplanabilmektedir.

Pürüzlü yüzeyler sayesinde yüzey alanı artacağından birim yüzeyde daha az kuvvet oluşur. Bu şekilde kuvvet dağılımı daha iyi olmaktadır. Pürüzlendirilmiş implant yüzeyine dokular daha iyi integre olur ve tutuculuk artarak osseointegrasyon gerçekleşme süresi kısaltılır. (32, 33)

Pürüzlendirilmiş implant yüzeyinin avantajlarını şu şekilde sıralayabiliriz: (30, 34)

- İmplantın toplam yüzey alanı pürüzlendirme ile artırılmaktadır. Bu sayede implantın aldığı kuvvetlerin kemik dokuya iletiminde birim yüzeye gelen kuvvet azaltılarak, tüm implant yüzeyiyle temas halinde olan kemiğe dengeli bir kuvvet iletimi söz konusu olmaktadır. Stres miktarı, tüm yüzeye dağıtılmaktadır. Bu bağlamda hastalar uzun yıllar implantın prognozundan ve sağlığından memnun kalacaklar ve tedavinin maliyet miktarı da uzun dönemde artmayacaktır.
- Mikromekanik tutuculuk sağlaması ile primer stabilizasyon açısından faydalı olmaktadır.

- İmplantın üzerine her zaman istenildiği gibi dik yönde kuvvetler gelmeyecektir. Bu durumlarda implantın yıkıcı kuvvetlere karşı direncini ve dayanıklılığını artırmaktadır.
- Pürüzlendirme işlemi yapılan implantlarda, çevredeki kemik doku ve yumuşak dokunun implanta penetrasyonu daha iyi olmaktadır. Bu da osseointegrasyonu pozitif yönde etkilemekte ve implant çevresindeki dokuların implantla bütün oluşturmada avantajlı olmaktadır.
- İmplant yüzey modifikasyonları ile var olan implant materyalinin özellikleri iyileştirilmektedir.

Avantajlarının yanı sıra pürüzlendirmenin çok yapıldığı implantlarda, implant çevresinde ağız içi mikroorganizmaların tutunması ve adezyonu arttığı için, kemik dokuya kadar ilerleyebilen, mukozanın mikrobiyal enflamasyonları oluşabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında da pürüzlendirme işlemi dezavantajlı olabilmektedir. (35)

Teorik olarak ideal implant yüzeyi, derinliği 1,5 μm ve çapı 4 μm olarak belirlenmiş hemisferik çukurlara sahip olmalıdır.(36)

Gerçekleştirilen pürüzlendirmenin boyutları, geniş bir aralıkta değişmektedir. Parlatılmış yüzeyli implantlara göre kemikle bütünleşmenin daha iyi olduğu bu işleme maruz kalan implantlarda, implant materyali makro, mikro ve nano pürüzlendirme olarak üç çeşit pürüzlendirme işlemine maruz bırakılabilmektedir. (37)

Pürüzlülük boyutu $100 \geq \mu\text{m}$ 'den fazlaysa makropörözite, $100 \leq \mu\text{m}$ 'den az ise mikropörözite olarak kabul edilmektedir. Mikro pürüzlendirme hücresel anlamda etki gösterip, matriks birikimi ve mineralizasyonu artırıcı etkisi ile tutuculuğun

artmasını sağlar. Çevredeki hücreler, yüzeyin mikro yapısına duyarlıdır. İmplant, sahip olduğu yüzeyin mikro topografisi sayesinde mezenşim hücrelerinin farklılaşmalarında rol oynar. (38)

Yüzey pürüzlülüğünün ideal boyutları yaklaşık 1,0-1,5 μm olarak belirlense de kemiğin kalitesi ve implantın üzerine gelen yüklere göre değişebilmektedir. İmplant yüzeyinde gereğinden fazla oluşturulacak pürüzlülük, kemik cevabını olumlu yönde etkilememekte ve implant kemik temasını da arttırmamaktadır. Kemik doku hücreleri, 1,0-1,5 μm 'den büyük boyuttaki pürüzlülükleri düz yüzey gibi algılamakta, hücresel fonksiyonlarını ona göre yönlendirmektedir. (34)

3.8.3.Ultra Yapı

Makro ve mikro özelliklerin yanı sıra osseointegrasyonu artırmak amacı ile mevcut sistemlerdeki dezavantajlı durumların üstesinden gelebilmek için yıllar geçtikçe yeni yöntemler ve teknolojiler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu amaç doğrultusunda kimyasalların kullanılıp denendiği bazı yöntemler ultra yapı başlık altında geçmektedir. (39)

Osseointegrasyona, hücre göçüne, kemik iyileşmesine katkı sağlamak asıl hedef olsa da geliştirilen bu yüzey özelliklerinin optimizasyonu çok önemli ve gereklidir. Gelecek çalışmaların da en büyük amacı optimizasyonu sağlamak yönünde olmalıdır. Ayrıca nanometre boyutundaki yüzey pürüzlülükleri de osseointegrasyonu artırabilmektedir. (40, 41)

3.9. İmplant Yüzeyi Modifikasyon Yöntemleri

Yüzey modifikasyon yöntemleri şekilde görüldüğü gibi 4 ana grupta incelenebilir.

Tablo 1. Diş İmplantı Yüzey Modifikasyon Yöntemleri

Fiziksel Yöntemler	Kimyasal Yöntemler	Mekanik Yöntemler	Biyokimyasal Yöntemler
Termal Püskürtme	Asit Muamelesi	İşleme	Protein Adsorbsiyonu
Plazma Püskürtme	Alkalin Muamelesi	Tornalama	Biyomoleküllerin İmmobilizasyonu (enzimler, ilaçlar)
Fiziksel Buhar Biriktirme	Sol-Jel Muamelesi	Kesme	Flor ve Hidroksiapatit ile Modifikasyon
İyon İmplantasyonu	Anodik Oksidasyon	Kumlama	
Akkor Boşalma Plazma Muamelesi	Kimyasal Buhar Biriktirme	Parlatma	
	Yüzey Aktif Maddeleriyle Kaplama		
	Polimerlerle Kaplama		
	Antibakteriyel Ajanlar ile Kaplama		

3.9.1.Kumlama ile Pürüzlendirme

Bu yöntemde eriyebilen sert seramik partiküller sayesinde titanyum implantların yüzeyleri pürüzlendirilmektedir. Pürüzlendirme işlemi sıvı ve basınçlı bir hava ile yapılmaktadır. Silika parçaları, alümina, titanyum oksit, kalsiyum fosfat gibi parçacıklar bu amaçla kullanılan seramiklere örnek gösterilebilir. (42)

Pürüzlendirmede kullanılan seramik partiküllerin osseointegrasyona engel teşkil edecek özelliği olmamalıdır, biyouyumluluğu uygun ve stabilite açısından yeterli olmalıdır. Bu amaçla alümina partikülleri sıklıkla kullanılmaktadır. Alümina kullanılıyorsa, yüzeydeki artık kalıntıları uzaklaştırmak, kullanılacak herhangi bir yöntemle tam anlamıyla mümkün olmayacağından bu durum osseointegrasyonu etkilemektedir.(43)

Titanyum oksit parçacıkları kullanılarak da kumlama ile elde edilen pürüzlendirilmiş yüzeyli implantlar vardır ve bu implantların başarı oranı da yöntem sayesinde artmıştır.

3.9.2. Asitle Dağlama ile Pürüzlendirme

Kumlama işlemi bittikten sonra kalan artıkları implant yüzeyinden yok etmek, uniform bir yüzey sağlamak ve bu işlemlerin yanı sıra implant gövdesinde metal kaybını kontrol edebilmek için titanyum implant gövdesine asitle pürüzlendirme yapılması düşünülmüştür. İşlem gören yüzeyler temizlenmiş, bunun yanı sıra titanyum implant gövdelerinde homojen bir pürüzlülük sağlanmış olur. Hidroflorik asit, nitrik asit, sülfürik asit, hidroklorik asit gibi bir takım asit solüsyonlarından yararlanılarak bu yöntemle yüzey pürüzlendirme işlemi yapılmaktadır. (44)

Asit ile dağlamanın, osseointegrasyonu önemli oranda artırdığı tespit edilmiştir. Bu teknikle üretilen implantların osseointegrasyon süresinde kısalma, düz yüzeyli implantlara ve TPS (titanyum plazma sprej) yüzeyli implantlara göre daha fazla kemik implant teması oluşumu gözlenmiştir.

Bu yöntemde yüzeylerin işlenmesinde; asit konsantrasyonu, ısı, gerçekleştirilen işlemin süresi nin yanı sıra ultrasonik banyo kullanımı ya da manyetik karıştırıcı kullanımı, yapılacak asitle pürüzlendirme işleminin etkinliği ve verimliliği artırabilir. (45)

3.9.3. Kumlama ve Asitleme ile Pürüzlendirme

Kumlanmış asitlenmiş teknikte yüzeyleri oluşturulan titanyum diş implantları 1997'de Straumann tarafından üretilmiş ve piyasada yerini almıştır. Makro pürüzlülük kum tanelerinin hızla püskürtülmesi ile 2-4 µm boyutlarındaki mikro çukurlar ise asitleme ile oluşturulmaktadır. Yüzey kaplanması söz konusu değildir. Pürüzlülük derecesi orta düzeydedir ve implant, yüzeyi boyunca homojen bir

pürüzlülüğe sahiptir. Alkalen fosfataz aktivitesinin TPS yüzeylerden daha fazla olduğu görülmüştür. Kemik implant teması, hidroksiapatit kaplamalı yüzeye göre daha düşük bulunmuştur. Tork direnci ise asitlenmiş yüzeyli implantlara göre daha fazladır. (46)

Farklı metodlarla yüzeyleri oluşturulan implantların yüzeylerinde oluşan kemik implant temasını histolojik metodlarla incelemişler ve HA (hidroksiapatit) kaplı yüzeylere sahip implanttan sonra en fazla kemik-implant teması oluşumunun kumlanmış asitlenmiş yüzeylere sahip implantlarda oluştuğunu tespit etmişlerdir.

Büyük partiküllerle kumlanmış ve asitlenmiş yüzeyli implantlarda büyük partiküllü kumlama işlemi gerçekleştirilip titanyum yüzeyi pürüzlendirilir ve devamında asit uygulanmaktadır. Kumlanmış asitlenmiş yüzeyli implantlara hidrofilik özellik katılarak elde edilen yüzeyler de bulunmaktadır. Bu sayede daha yüksek enerjili yüzeyler elde edilmektedir. Sodyum klorür solüsyon içerisinde ambalajlıdır. Kemiğe yerleştirildiği andan itibaren hidrofilitesi sayesinde kanı yüzeye doğru çeker. Bu implantlar, üretim ve ambalaj aşaması süreçleri de dahil olmak üzere hastanın çene kemiğine yerleştirilinceye kadar hava ile temas etmemektedir. Protetik aşama için beklenen süre daha aza indirilmiştir. Normal kumlanmış asitlenmiş yüzeylere göre daha başarılı olmuştur.(47)

Yapılan bilimsel araştırmalar üretici firmanın hidrofilik olmayan ve hidrofilik diş implantlarının başarılarını ve başarısızlıklarını değerlendirmiş ve sırasıyla hidrofilik yüzeye sahip olmayan ve hidrofilik implantlarında %98 ve % 99,9 başarı oranları tespit edilerek başarı oranında bir miktar artış olduğu gösterilmiştir.(48) Hidrofilik implantlardaki bu başarı oranının neticesinde, operasyon sonrası tedavide osseointegrasyonu bekleme süreleri de oldukça düşerek 3 haftaya kadar inmiştir. (49)

Kaplama teknikleri temelde iki amaçla yapılır; osseointegrasyonu artırmak ve antibakteriyel yüzey kaplaması elde edip istenmeyen durumları engellemek.

Osseointegrasyonu artırmak amacı ile gerçekleştirilen kaplamalar şekildeki gibidir: (50)

Tablo 2. İmplant yüzey kaplama teknikleri. CaP (kalsiyum fosfat), BMP (Kemik morfogenetik proteini), ECM (ekstrasellüler matriks)

	<u>Yüzey modifikasyonu</u>	<u>Etkileşim</u>
İnorganik kaplamalar	CaP seramikleri	Çözünme ve doğrudan tutunma yoluyla kemik ile kimyasal bağlanma
	İyon katkısı	CaP kimyasal yapısına iyon katkısı ve salım
	Biyomolekül katkısı	CaP kaplı yüzeye doğrudan tutunma ve salım
Organik kaplamalar	ECM proteinleri	Malzemeye kimyasal olarak bağlanma ve dokuya özgü hücrelerle etkileşimler
	BMPs ve büyüme faktörleri	İmplant yüzeylerine doğrudan tutunma ya da kaplama içine katkı yoluyla etkileşim ya da salım
	Peptidler	Malzemeye kimyasal olarak bağlanma ve dokuya özgü hücrelerle etkileşimler
	Farmakolojik olarak aktif moleküller	İmplant yüzeylerine doğrudan tutunma ya da kaplama içine katkı ve salım

Tablo 3. Enfeksiyonu önlemek için geliştirilen kaplama çeşitleri. (51)

Aktif kaplamalar	Kullanılan malzemeler
Antibiyotik içeren kaplamalar	Gentamicin, Cephalothin, Carbenicilin, Amoxicillin, Cefamandol, Tobramycin, Vancomycin
Antibiyotik olmayan organik antimikrobiyal ajan içeren kaplamalar	Kloroheksidin, Kloroksilenol, Poli(hekzametilenbiguanid)
İnorganik antimikrobiyal ajan içeren kaplamalar	Gümüş (Ag), Novaron
Pasif kaplamalar	Kullanılan malzemeler
Yapışma dirençli kaplamalar	-Fiziksel ve kimyasal yüzey özelliklerinin değiştirilmesi -Yapışma engelleyen polimer kaplamalar
Antibakteriyel biyoaktif polimerlerle işlevselleştirilmiş kaplamalar	Kitosan, Hyaluronik asit

3.9.4.Hidroksiapatit (HA) Kaplı Yüzeyler

Hidroksiapatit kaplamanın yapıldığı implantlarda kemik implant temasının arttığı, buna bağlı olarak da implant yüzeyinde kemik yığılmasının artacağı tespit edilmiştir. Kemik kalitesinin yeterli olmadığı hastalarda, implant ankrajının artırılması için HA'in osteokondüktif özelliğinin yarar sağlayabileceği düşünülmüştür. (52)

Metal diş implantların yüzeylerinde kaplamak amacı ile farklı yöntemler denenmiştir. Yalnızca plazma sprej metodu diş implantların klinik pratiğı için uygulanmıştır. Çeşitli teknikler kullanılarak HA kaplama oluşturulabilmektedir: (53)

- Elektro-Mıknatıs Püskürtme
- Daldırarak Kaplama-Sinterleme
- Elektroforetik Deposizyon
- Daldırma-Kaplama
- Sıcak İzostatik Baskılama
- İyon-Işın Demeti Püskürtme ile Kaplama
- Plazma-Sprej

3.9.5. Plazma Sprej Kaplama Yöntemi ile Oluşturulan Yüzeyler – Eriyebilen Materyalle Püskürtmeli Yüzeyler

Maddenin bilinen üç halinden farklı incelenen plazma alevi ile ısıtılan patiküller, yüksek ısı ve hız ile implant yüzeyine püskürtülür. Plazma sprej kaplama yöntemi, birkaç mikrometreden birkaç milimetreye uzanan aralıkta kalınlık oluşturan bir sistemdir. Kaplamanın mekanik retansiyonu için, diş implantının yüzeyi pürüzlendirilmelidir. Asitlenmiş yüzeylerden daha başarılı sonuçlar vermektedir. (54)

Plazma sprey yöntemi kullanılmış HA kaplı diş implantlarında, arzu edilmeyen durumlar görülebilmektedir. Oluşturulan kaplama, titanyum implant yüzeyinden tabakalar halinde ayrılabilir ve kaplama kemik yapıya iyi bağlansa da kaplama ile implant birleşiminde başarısızlıklar görülebilmektedir. Kapsama fazlarının çözünümü arasındaki farklılık sebebi ile partikül salınımı, tabakalar şeklinde ayrılmalara yol açmaktadır. Bu nedenlerden dolayı plazma sprey metodu ile HA kaplanmış diş implantlarının klinik olarak kullanımı sınırlıdır. Yine de başarı oranı diğer yöntemlerden az bulunmamıştır. (55)

Yüzey kapsama tekniklerini de kullanan bazı firmalar da olsa, yüzey kapsamaları ile ilgili çeşitli çalışmalar da yapılsa bugün pekçok implant firması üretimlerinde kapsama ve asitle pürüzlendirme metodunu benimsemiştir. (56)

3.9.6. Kalsiyum Fosfat Kapsamalı İmplantlar

Metal implantlar, temelde hidroksiapatitten oluşmuş kalsiyum fosfat tabakaları ile kaplanmıştır. İmplantasyondan sonra, periimplant alana kalsiyum fosfat salımı gerçekleşmekte ve vücut sıvılarının kalsiyum fosfat doygunluğu artmaktadır. Bunun yanı sıra implant yüzeyinde, implantasyonun peşi sıra biyolojik apatit tabakası oluşmaktadır. (57) Bu apatit tabakası, endojen proteinler barındırabilir ve osteojenik hücre adezyonu ve büyümesi için matrix görevi görebilmektedir. Bu da kemik dokunun iyileşmesini kolaylaştırır. (58)

3.9.7. Lazerle Pürüzlendirilmiş Yüzeyler

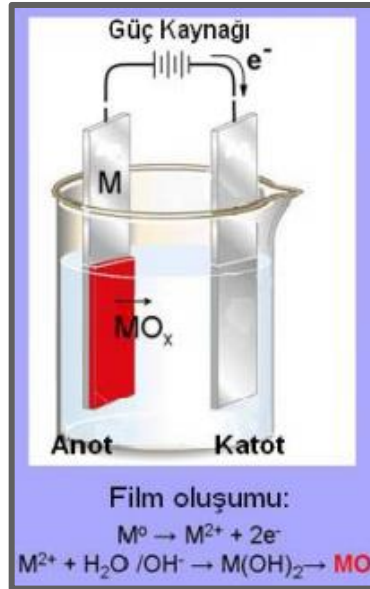
Bu pürüzlendirme yönteminde, Nd:Yag lazer, CO2 lazer, Diode lazer gibi çeşitli lazerler kullanılmaktadır. Son yıllarda implant yüzeyini modifiye etmede

kullanılmaya başlanılmış olan bu alternatif yöntemle, diğer yöntemlerle hazırlanan implantlardan daha verimli özelliklere sahip diş implantları oluşturulmaktadır. (59)

Bir çalışmada lazerle işlem görmüş titanyum yüzeylerin, insan diş eti fibroblast hücrelerinin canlılığı, çoğalması ve adezyonuna olan etkileri araştırılmıştır. Cilalı (parlatılmış) titanyum disklerin ve kumlanmış titanyum disklerin de bulunduğu bu bilimsel çalışmada, lazer uygulanmış disklerde fibroblastların adezyonunun daha iyi olduğu, bununla beraber modifiye titanyum disk yüzeylerin fibroblastların yaşayabilirliğine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Kullanılan lazer çeşitleri arasında ise anlamlı farklılık görülmemiştir. (60)

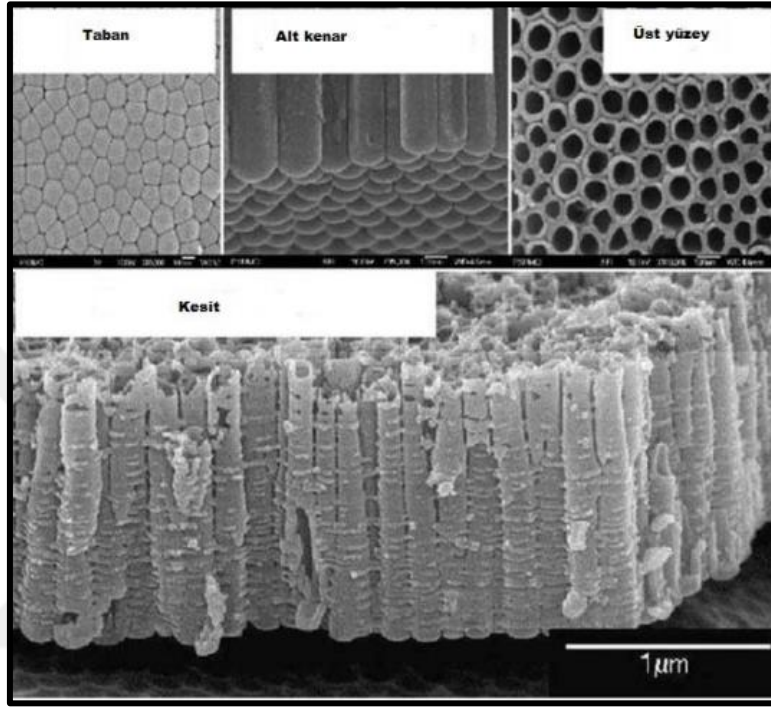
3.9.8. Anodizasyon ile Pürüzlendirme (61)

Anodizasyon titanyumun yüzeyinde oksit tabakası oluşturan elektrolitik bir prosestir. Metal yüzeyinde oksit tabakası oluşumunun kalınlığını ve yoğunluğunu artırır. Bu proses şekildeki gibi gerçekleşmektedir.



Şekil 9. Anodizasyon prosesi. Düzenekte kırmızı renkle görünen kısımda pürüzlendirme işlemi gerçekleşmektedir.

Anodizasyon yapılacak iletken metal parça, elektrolitik sıvı içerisine yerleştirilir. Güç kaynağının pozitif ucuna sabitlenip anot kutup olarak davranırılır. Katot uçta ise sıklıkla platin plakalar kullanılır. Titanyumun anodizasyonu sonrası incelemelerde şekildeki görüntüler elde edilmiştir:



şekil 10. Titanyumun anodizasyon ile pürüzlendirilmesi sonrasındaki görselleri.

Tedavi prosedürlerinin içerisinde önemli bir noktada kendine yer edinen metalik biyouyumlu malzemeler faydalı özelliklerinin yanı sıra insan vücudunda çok az bir miktar iyon salınımı yapabilmektedir. Bunun sonucu olarak implant çevresinde gevşeme, iltihap oluşumu gibi durumlar da tamamen yok edilmiş değildir. Buna bağlı oluşabilecek alerjik, toksik durumlar, çeşitli sistemlerde gelişen sağlık sıkıntılarıyla yaygın olmasa da nadiren karşılaşılabilmektedir. Yüzey zelliklerinin modifiye edilmesi ile iyon salınımı azaltılmaktadır. Kar zarar hesabı yapıldığında bu biyouyumlu materyaller hayatımızın içerisindedir ve sıklıkla birçok sağlık

probleminde ve diş hekimliği de dahil olmak üzere birçok bilim dalında kullanılmaktadır. Bu bağlamda hastada metal alerjisi olup olmadığının öğrenilmesi, bireyde alerjik durum varsa tedavide kullanılacak materyalin doğru seçimi, hastaları ve hekimleri sıkıntıya sokmayacaktır. (62, 63)

3.10. Kemik Doku Yapısı ve Metabolizması

Osseointegrasyonun problemsiz bir şekilde gerçekleşmesi için kullanılan materyalin sahip olduğu özelliklerin de içinde bulunduğu faktörlerin arasında kemik dokunun durumu da önemli bir yere sahiptir. Bu açıdan kemik dokuyu tanımak önem taşımaktadır.

Kemik doku, hücreler ve hücrelere desteklik sağlayan organik ve inorganik maddeler içeren hücreler arası maddeden oluşan bir dokudur. Genelde tip 1 kollojen bulunur. Hidroksiapatit formda mineraller dokuya hakimdir, dokudaki varlığı ile kemiğe sertlik kazandırır. Kemik ağırlığının % 30-40'inde organik yapı, % 60-70'inde inorganik yapı vardır. İnorganik yapının % 85'i kalsiyum fosfat, % 10'u kalsiyum karbonat, geri kalan % 5'i de kalsiyum florid, magnezyum florid, hidroksit gibi minerallerden oluşur. (64)

Kemiğin sertliği kadar, gelen kuvvetlere karşı dayanıklı olması, kırılman olmaması da önemlidir. Bu durumu organik ve inorganik yapının dengelenmesi ve kompozisyonu ile gerçekleştirmektedir. Kortikal kısmındaki döngü hızı ile trabeküler kısımdaki döngü hızı aynı olmayıp kortikal kemikte çok daha azdır. Kemik metabolizması, mekanik, elektriksel, kimyasal, manyetik faktörlerle düzenlenmektedir.

Kemiğin yapılanmasından sonra kemiğin yenilenmesi (remodelling) gerekmektedir. Bu yenilenme olayı yüzeyde gerçekleşmektedir ve hayat boyu

aktiftir. Bu yenilenme hızı kortikal kemikte trabeküler kemiğe göre daha hızlıdır. Yıkım ve yapım olayları birbirini izler. Kemik kütlesi 12-15 yaşlarda en üst noktasına ulaşır. Ergenlik döneminde hormonların etkisi kemik dokunun yapılanması ve kemik oluşumunda çok etkin faktörlerdir.

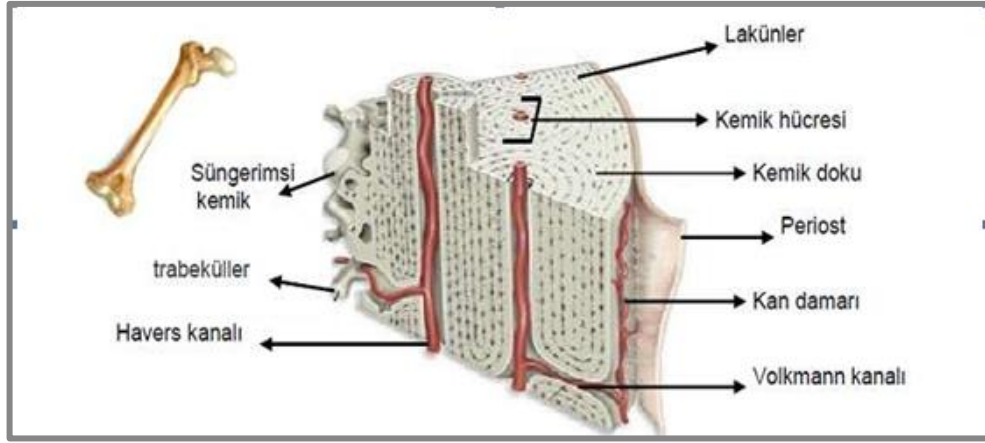
Kemik dokunun hücrelerini mezenşimal kökenli osteoprogenitör hücreler, olgunlaşmış osteositler, osteoklastlar ve osteoblastlar oluşturmaktadır.

Osteoprogenitör hücreler, özellikle büyüme ve gelişme çağında aktif olup mitoz bölünme yeteneğine sahip hücrelerdir. Osteoblast ve osteoklastlara dönüşebilmektedirler.

Osteoblastlar kemik matriksini (osteoid) salgırlar; fakat mitozla bölünebilme kabiliyetleri yoktur. Osteoid matriks olgunlaşmamıştır ve minerallerin depolanabilmesi için iskelet gibi bir görev üstlenir.

Osteositler kemik dokunun ana hücreleridir. Osteoid dokunun kalsifiye olması ile matrikste hapsolmuş, apoptozdan kurtulmuş osteoblastlardır. Olgunlaşmış kemik hücreleridir ve metabolik aktiviteleri osteoblastlara göre azalmıştır. Komşu osteoblastlar, aralarında köprüler şeklinde bulunan uzantılarla sağladıkları bağlantı ile iletişim halinde kalır, madde alışverişini gerçekleştirirler. Yaygın bir iletişim ağına sahiptirler. Bu iletişim ile dokunun metabolizması düzenlenmektedir. En fazla bulunan kemik hücreleridir.

Osteoklastlar, kemik dokunun yıkımında görevli mononükleer fagositik sisteme ait hücrelerdir. Osteoklastların aktiviteleri sonucu howship lakünaları adı verilen boşluklar oluşur. (65)



Şekil 11. Kemik doku kesiti.

Sürekli yapım ve yıkım döngüsü içerisinde olan mineralize kemik doku, genetik ve çevresel faktörlere göre özellik ve değişim göstermektedir. İskelet sisteminin temel yapı maddesi olan kemik doku intrauterin hayatta şekillenen primer kemik ve daha sonra çok az bir kısmı hariç mineralize olarak dönüştüğü, daha mineralize yapıdaki sekonder kemik olarak iki çeşittir.

Primer kemikte osteositler sayıca daha çok ve kollojenlerin dizilimleri düzensizdir. Intrauterin sürecin yanı sıra kırık tamiri sürecinde de oluşumu görülmektedir.

Genelde yetişkin bireylerde görülen sekonder kemik; süngerimsi (kansellöz, spongiöz) kemik ve daha mineralize kompakt (lameller, kortikal) kemik olarak iki kısımda incelenebilir. Sekonder kemikte kollojen lifler düzenli dizilim gösterirler. Bu sayede daha güçlü bir yapı oluştururlar. Osteositler de sayıca az bulunmaktadır. Kompakt kemik dı taki tabakadır, süngersi kemik ise daha i teki yumuşak kemik dokusudur. Spongioz tabakanın organik içeriği daha fazladır. Spongioz kemik beslenmesini ve oksijen ihtiya ını kemik iliğinden karşılamaktadır. Trabeküler yapılarının araları düzensiz seyreden bo luklarla kaplıdır. (66)

Kompakt kemik osteon sistemleri ile oluşan dıştaki dirençli kemiktir. Bu sistemin merkezinde havers kanalı bulunmakta ve etrafında silindirik yapıda sistemlerle çevrelenmektedir. Uzun eksen doğrultusunda seyreden havers kanallarının birbirleri arasında da volkmann adında kanal sistemleri bulunmaktadır. Havers ve volkmann kanalları içerisinde sinir ve kan damarlarının olduğu, kompakt kemiğin içindeki iletim sistemini sağlayan yolaklardır. Periosteumdan gelen kan damarları ve sinirler kemiğin merkezine bu kanal sistemi ile açılır. Spongios kemik tabakasında bulunmazlar. (67)

3.11. Kemik Doku Fonksiyonları

Kemik dokunun vücuttaki görevleri ve fonksiyonları şu şekildedir: İnsal and Pişkin 2017

- Mineral depolama.
- Kan yapımı.
- İskelet ve kas sistemine desteklik sağlama.
- Diğer organların korunması.
- Sarı kemik iliği sayesinde enerji depolama.
- Hareket.

Kemiğin iç ve dış kısımları sırası ile endosteum ve periosteum denilen tabakalarla örtülüdür. Kortikal tabakayı çevreleyen örtücü kısım periosteumdur. Periosteum; kemiğin yüzeyini saran, kanlanması yoğun, kemiğin beslenmesinde önemli rolü olan bir yapılanmadır. Dışta kalın, düzensiz ve lifli; içte ise ince osteojenik hücrelerden oluşan daha kalın tabaka yer alır. Ekleme katılan kemik kısımlarında periosteum bulunmamaktadır. Sharpey lifleri ile kemiğe sıkıca tutunmuştur. Fazlaca miktarda kan, lenf ve sinir ağı içerir. Lenf damarları sadece

periosteumda vardır. Büyüme, koruma, besleme, onarım gibi görevleri vardır. Ayrıca tendon ve kasların kemiğe tutunmasını sağlar. Endosteum ise periosteumdan daha incedir ve kemiğin iç kısmını örter. (68).

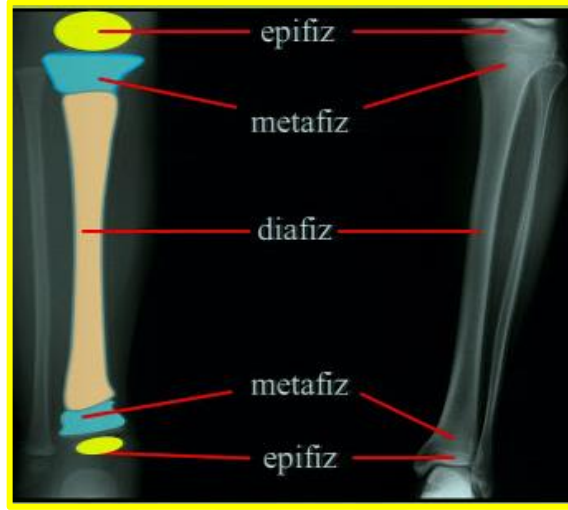
3.12. Kemikleşme ve Çeşitleri

Genç erişkinlik dönemine kadar devam eden büyüme ve gelişim sürecinde kemik doku, daha çok yapım olmak üzere yapım ve yıkım süreci içerisinde kendini geliştirmekte ve yenilenmektedir. İntramembranöz ve endokondral olmak üzere iki türlü kemikleşme mekanizması bulunmaktadır. Endokondral kemikleşme kıkırdak hücreleri tarafından kısa ve uzun kemiklerde, intramembranöz kemikleşme ise bağ doku tarafından yassı kemiklerde gerçekleşmektedir. (66)

İntramembranöz kemikleşmede mezenşimal hücreler değişerek osteoblastları oluştururlar ve osteoblastlar da kemik matriksi salgırlar. Kalsifikasyon sonucu osteoblastların yerini kalsifiye olmuş matrikste hapsedilmiş olgun osteositler alır. Kalsifiye olmayan iç ve dış yüzeylerde mezenşimal hücreler endosteum ve periosteumu oluştururlar. Süngerimsi kemiğin oluşacağı alanlarda, trabeküller belli sınırlar içinde kalırlar. Mezenşimal bağ doku diferansiye olarak kırmızı kemik iliği oluşumuna öncülük eder. Kompakt kemikte oluşacak alanlarda ise trabeküllerin üzerinde kemik kalınlaşır. Damarlar ve havers kanalları şekillenir.

Endokondral kemikleşmede kıkırdak doku yerini kemik dokuya bırakmaktadır. Kemik doku oluşana kadar bir yandan dokular yıkılmaktadır diğer taraftan yapım mekanizması işlemeye devam etmektedir. Kıkırdak dokunun diyafiz bölgesinde, kıkırdağı saran perikondriumun iç kısmındaki mezenşimal hücreler, osteoprogenitör hücrelere, onlar da osteoblastlara dönüşürler. Osteoblastlar da önce kemik matriksini sentezlerler. Sonra matriks mineralize olunca da osteosit olup

kalsifiye dokuda kalmaktadırlar. Böylece kıkırdak dokunun diafizi kemikleşmiştir, Kıkırdağı örten perikondrium da bundan böyle periost olarak adlandırılacaktır. (69)



Şekil 12. Uzun kemiklerin epifiz metafiz ve diyafiz kısımları.

Kemiklerin epifiz bölgelerine denk gelen ikincil kemikleşme merkezlerindeki kemikleşme, diyafizdekinden farklı olarak ışınsal yönde bir artış göstermektedir. Bu sebepten epifiz kısımların morfolojileri daha şişkindir. Epifiz bölgelerindeki kemikleşme eklem yüzeyine kadar devamlılık göstermez kıkırdak bir alan bu şekilde kalır. Büyüme ve gelişim tamamlanınca da eklem kıkırdağı olarak varlığı devam eder. Primer ve sekonder kemikleşme merkezleri arasında, kemiğin uzamasına hizmet eden ve epifiz plağı olarak adlandırılan kıkırdak bir kısım bulunur. Epifiz plağı olarak anılan bu kısımda kemikleşme bitinceye kadar kıkırdak hücreleri, diyafiz yönünde artış göstererek sürekli kıkırdak dokusu yaparlar. Kıkırdak da yavaş yavaş yerini kemik dokusuna bırakır. (65)

3.13. Kemik Doku Yapımını Gösteren Biyokimyasal Belirteçler

- Serum Osteokalsin Seviyesi
- Serum Alkalen Fosfataz Düzeyi
- Serum ProkollojenTip1N ve C Seviyeleri

3.14. Kemik Doku Yıkımını Gösteren Biyokimyasal Belirteçler

- Üriner Pridinolin ve Deoksiptidinolin Seviyeleri
- İdrar Hidroksiprolin ve Hidroksilizin Düzeyi
- Serum Kemik Sialoprotein Seviyesi
- Serum Tartarat Dirençli Asit Fosfataz Seviyesi
- Serum Tip1 Kollojen N ve C Terminal Çapraz Bağlı Telopektidleri

Seviyeleri

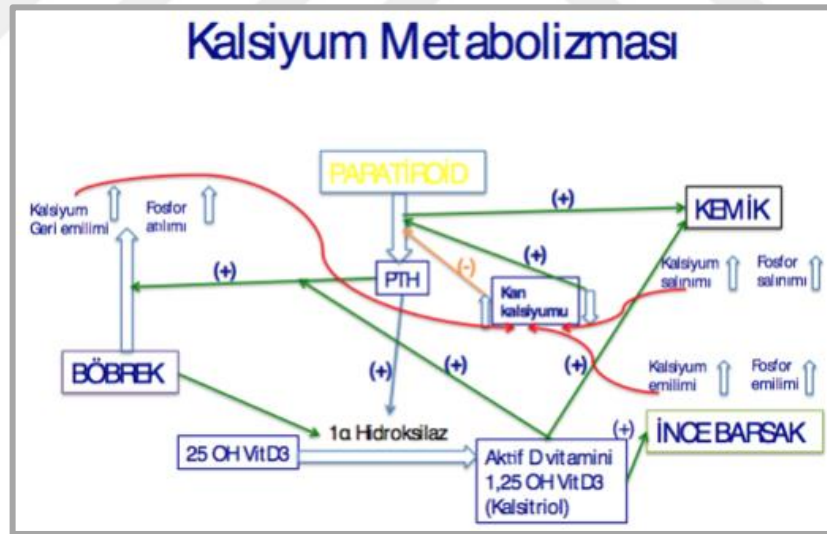
- 24 Saatlik İdrar Kalsiyumu
- Hidroksilizin Glukozidler
- Kemik Sialoprotein 2
- Serum Katepsin K
- Nükleer Faktör Kappa Reseptör Aktivatörü (RANK), RANK Ligandı,

Osteoprotegerin (70)

ALP: (Alkalen Fosfataz) Artan osteoblastik aktivite ve karaciğer hastalıklarının belirticidir. Çeşitli organlardan orjin almaktadır. Kemik kırıklarından sonra, büyüme gelişme döneminde, paget hastalığı, kalp rahatsızlıklarında, enfeksiyonlarda, osteomalazi, böbrek rahatsızlıkları, primer hiperparatiroidizm, çeşitli malign kemik hastalıkları, hepatobiliyer rahatsızlıklarda total ALP seviyesi artabilmektedir. Yanlış ve yetersiz beslenme, vitamin ve mineral eksikliklerinde ise

değeri azalabilir. Kemik dokuda yeni sentezlenen olgunlaşmamış kemik dokuya hidroksiapatitin çökmesi için pirofosfatı hidroliz eder. Normal değer aralığı 20–140 IU/L arasındadır. (Çeler 2013)

Kalsiyum: %99’una yakın miktarının kemiklerde ve dişlerde bulunduğunu bildiğimiz kalsiyum, birçok sistem ve organın fonksiyonunda görev alır. Yarı yarıya iyonize ve proteine bağlı bulunmaktadır. Kullanılan kalsiyum iyonize kalsiyumdur. Kan kalsiyumu dengesi, parathormon ve D vitamini ile sağlanmaktadır. Normal kan toplam kalsiyumu 8,8-10,4 mg/dl aralığında, serbest kan kalsiyum seviyesi ise 4,4-5,4 mg/dl aralığında bulunmaktadır. Kalsiyum metabolizmasında işlev gören temel organlar böbrek, ince bağırsak ve kemiktir. Aktif D vitamini VDR aracılığı ile kalsiyum ve fosfor minerallerinin ince barsaktan emilimini, kemik dokudan da kalsiyum ve fosfor salınımını artırır. (71)



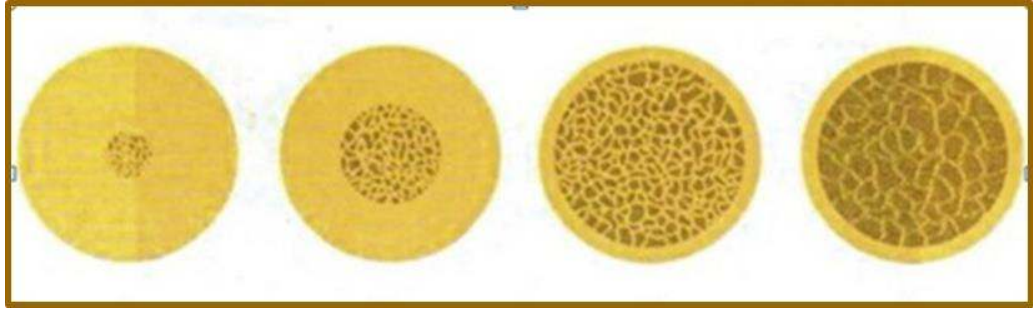
Şekil 13. Kalsiyum, parathormon, fosfor ve D vitamininin ilişkisi.

Fosfor: Vücuttaki total fosforun %85'i kemiktedir ve iskelet sisteminde önemli yeri olan minerallerdendir. Çok çeşitli görevleri olan fosfor mutlaka kalsiyum seviyesi ile birlikte analiz edilmelidir. Fosfor ve fosfat, benzer anlamda kullanılsa da laboratuvar da ölçülen fosfat seviyesidir. Kişilerin yaş aralığına göre değişmekle

beraber olması gereken serum fosfat düzeyi erişkin bir bireyde 2.3-4.5 mg/dl aralığındadır. D vitamini ile fosfor ilişkili faktörlerdir. Böbrekte 1-alfa hidroksilaz aktif D vitamini sentezlemektedir. Kalsiyum, fosfat eksikliği ve PTH artışı; 1-alfa hidroksilaz enzimini destekleyip aktifleştirerek aktif D vitamini oluşumunu artırır. Bu sayede kemik dokuda FGF23 artışı gerçekleşir. FGF23 ve aktif D vitamininin yükselişi ile hiperkalsemi ve hiperfosfatemi; böbrekte 1-alfa hidroksilazı baskılayarak aktif D vitamini üretimini düşürür. Aktif D vitamini fazlalığı; 24-hidroksilaz enzimini aktifleştirir. Sonunda da inaktif vitamin D oluşumu gerçekleşir. (72)

3.15. İmplantolojide Kemik Analizi ve Değerlendirmesi

Radyografik inceleme ve değerlendirmeler sonucu bireyde bulunan kemik kortikal ve spongioz karakteristiklerinin kalitesi açısından sınıflara ayrılabilir. Bu durum implantolojinin başarısını etkileyebilmektedir. (Hsieh, Huang et al. 2020)



Şekil 14. Kemik doku çeşitleri.

Sınıf 1. Kemiğin büyük kısmı yoğun ve kortikal kemikten meydana gelir.

Sınıf 2. İç kısımda yoğun spongioz kemik ve bu spongioz kemiğin etrafında kalın kortikal kemik bulunur.

Sınıf 3. İç kısımda yeterli derecede dayanıma sahip yoğun spongioz kemik ve bu spongioz kemiğin etrafında ince kortikal kemik bulunur..

Sınıf 4. İç kısımda yoğunluğu az spongioz kemik ve bu spongioz kemiğin etrafında ince kortikal kemik bulunur.

3.16. İmplantın Kemik İçine Yerleştirilmesi ve Dokuların İyileşmesi

Yara iyilemesi çeşitli hücrelerin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin içinde bulunduğu dinamik olaylar döngüsüdür. İyileşme, biyolojik şartlardan etkilenen bir süreçtir. Trombosit kökenli büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü beta, epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör, interlökin 1, interlökin 2, tümör nekroz faktör alfa gibi sitokinler bu süreçte iletişim mekanizmasını sağlayan bazı sitokinlerdir. Bu sitokinlerin görevleri temelde kemotaksisi, hücre proliferasyonunu ve damarlanmayı düzenleyerek bölgenin tekrar yapılanmasında direkt veya indirekt olarak görev almaktır. (73)

Direkt (primer) kemik iyileşmesinde, iyileşmenin bozulmaması için dokuların sabitlenmesi ve bu süreçte hareketsiz kalmaları, ikincil kemik iyileşmesine göre daha önemlidir. Bu durum stabilitenin sağlanmasının gerekliliği ile alakalıdır.

Kemik implant arasında osseointegrasyon oluşumundaki iyileşme sürecinde kırık iyileşmesine çok benzer safhalar gözlenmektedir. Bu safhalar;

- Hemostaz ve İnflamasyon
- Proliferatif Faz
- Matürasyon Fazı olarak üç aşamadan oluşur.

Bunun yanı sıra tüm yaralar aynı temel prensiplerle iyileşmeler de implantasyon sonrası dokuların iyileşmesinde en önemli fark osseointegrasyondur.

(74)

3.16.1. İnflamatuvar Faz (1-5 gün)

İmplant osteotomisi yapıldıktan sonra dokular, almış oldukları hasara ve yaralanmaya enflamasyon olarak tepki vermektedir. Gerçekleşecek tepki ve enflamasyon, ölü yapıların ve ortamdaki mikroorganizmaların yok edilmesi için vücudun verdiği normal bir doku cevabıdır.

İmplantasyon sonrası implant materyalinin yüzeylerine ilk olarak kan doku teması gerçekleşir. Trombositlerin hücumu ile pıhtılaşma mekanizması devreye girer ve bölgede geçici pıhtı oluşur. Vazodilatasyon meydana gelir ve vasküler geçirgenlik artar. Zaman geçtikçe dokuların arasında eksuda toplanması ile ödem belirginleşir. Kemotaktik faktörler sayesinde ilgili bölgede nötrofiller, makrofajlar aktive olurlar ve bölgenin temizlenmesi için sayısal ve fonksiyonel anlamda baskın hale gelirler. Bu süreçte vücut dokusuna yerleştirilen implant, dokular tarafından yabancı cisim olarak algılanacağından; ölü hücreler, debrisler gibi dış implantına karşı da savunma mekanizması işleyişine devam edecektir. Yapılan çalışmalarda, implantasyonu gerçekleştirilen implantların yüzeyleri incelendiğinde makrofaj, monositler ve dev hücreler en çok tespit edilen hücre grupları olmuştur. Akut dönemde bölgede önce nötrofiller baskın olmaktadır, daha sonra makrofajlar artarak öne çıkmaktadırlar. Makrofajlar, bölgeyi savunma ve temizleme görevlerinin yanı sıra bölgede yeni doku oluşumu için mezenşimal hücrelerin bölgeye göçünü ve farklılaşmasını sağlayacak çeşitli sitokinleri meydana getirecektir. Damar ağı oluşum süreci başlayarak, fibroblastlar aktif bir şekilde görevlerine devam ederler ve granülasyon dokusunun oluşum süreci başlar. (75)

3.16.2. Proliferasyon Fazı (5-14 gün)

Fibroblast, progenitör hücreler ve osteoblastlar hızla çoğalırken kollajen sentezi devam eder ve kemik matriksi yapılanmaya başlar. Kollajen ve zengin damarlanmanın görüldüğü granülasyon dokusu oluşturulur. Mezenşimal hücreler değişerek fibroblast, osteoblast ve kondroblastlar oluşur. Kollajen, glikozaminoglikan, glikoproteinler ve glikolipitler oluşacak yeni dokunun şekillenmesinde rol alarak, önemli yapısal ve fonksiyonel görevleri üstlenirler. İmplantasyondan iki hafta geçtikten sonra kallus denilen poröz, organize olmayan kemik oluşur. Yerleştirilen inert yapıya doğru hareket eden ve biyouyumlu yüzeye tutunan mezenkimal hücreler, değişerek implant-kallus arası kontak oluşturulur ve zamanla gerçekleşen bağlantı daha güçlü duruma gelir. Bu durum osseointegrasyonun temelini oluşturur. Sonra kallusun içinde remodeling başlayarak kemik fizyolojisi çalışmaya devam eder. (76)

3.16.3. Maturasyon Fazı

Kollojen liflerin yeniden şekillenmesiyle maturasyon süreci başlar. Osteoblastik hücreler olgunlaşmamış kollojen matriksin (osteoid) mineralizasyonunda görev alırlar. Bölgeye gelen kuvvetlerin de etkisi ile uzun süre devam edecek ve gitgide mineralizasyonun artacağı kemiğin olgunlaşma süreci başlar. Bu süreçte osseointegrasyonu etkileyen implant yüzeyinin topografisi, kimyası, elektriksel yükü ve ıslanabilirliği çok önemli konulardır. Örgü kemiğin yerini olgun kemiğe bırakması ayları bulan bir süreç gerektirir. (77)

3.17. Kontakt ve Uzaklık Osteogenezi

İmplantın yüzeylerinde kemik iyileşmesi iki çeşit mekanizma ile olmaktadır; (78)

- Kontakt osteogenezi
- Uzaklık osteogenezi

Kontakt osteogenezi, osteojenik hücrelerin implant yüzeyine doğru olan göçüne (osteokondüksiyon) bağlıdır. Farklılaşmamış mezenşimal hücreler yapısal proteinlerden oluşan matriks içinde implant yüzeyine doğru göç ederler, farklılaşırlar, sonra da kemik depozisyonunu başlatırlar. Görev alan hücrelerin fonksiyonları bölgenin kanlanmasına bağlıdır. İdeal kontakt osteogenezinin olduğu bir implant ile başarılı bir sonuç elde edilmesi ve buna bağlı olarak implantın erken stabilitesinin sağlanması ihtimali genellikle yüksektir.

Uzaklık osteogenezisinde ise kemik doku ve implant arası mesafe bulunur. Bu boş kısımda kemik doku implant yüzeyine doğru artış göstermektedir.

3.18. Kemik İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Osseointegrasyon sürecinde kemik iyileşmesini etkileyen lokal faktörleri şu şekilde özetleyebiliriz: (79)

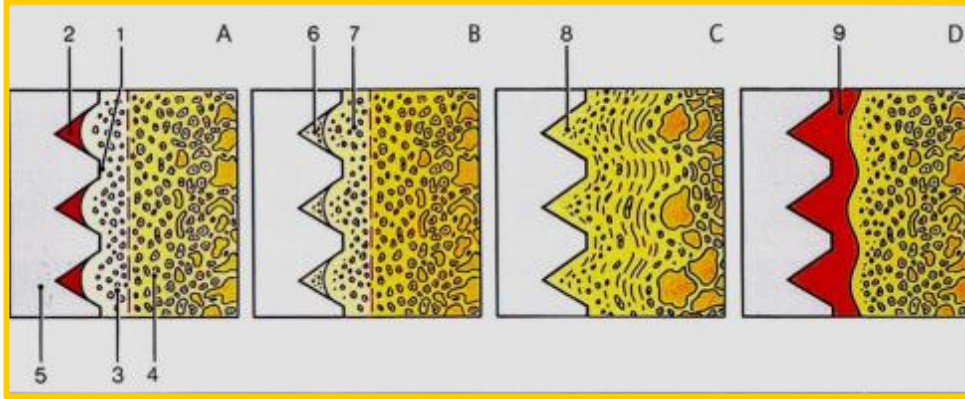
- Travmanın veya patolojinin türü, yayılımı.
- Kemik beslenme koşulları.
- Kemik türü.
- Lokal bir enfeksiyon.
- Tedavi yöntemi.
- Yumuşak dokudaki hasar miktarı.

Osseointegrasyon sürecinde kemik iyileşmesini etkileyen genel faktörleri şu şekilde özetleyebiliriz: (79)

- Yaş.
- Kullanılan ilaçlar.
- Genel sistemik hastalıklar ve sağlık durumu.
- Hormonlar.
- Vitaminler.
- Kontrollü egzersiz ve hiperbarik oksijen.
- Düzenli ve sağlıklı beslenme.

3.19. Osseointegrasyon

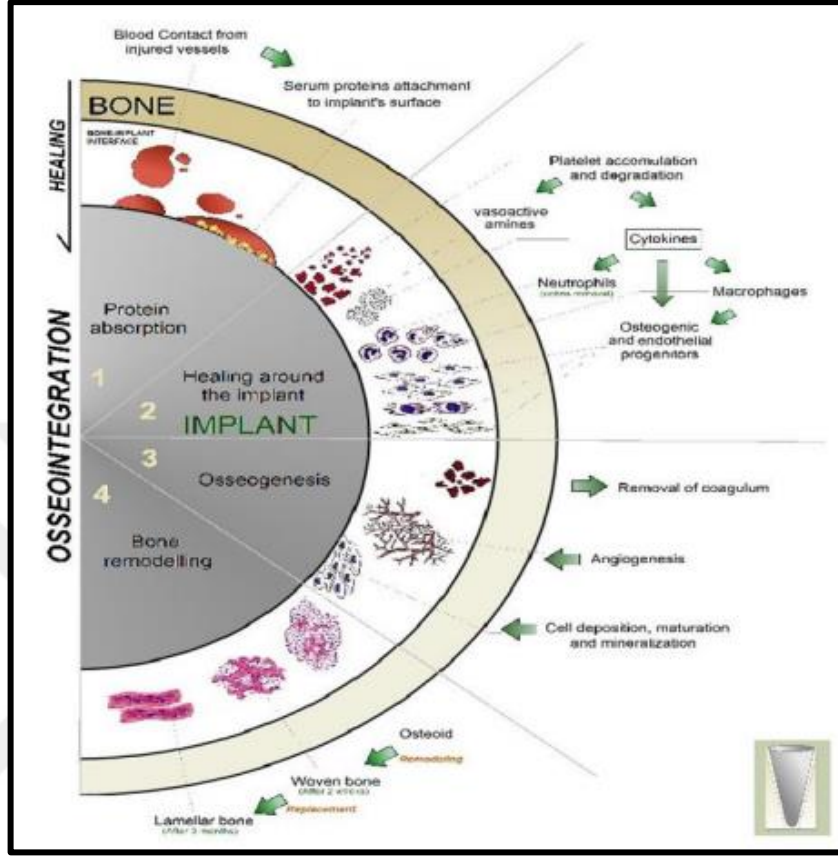
Önceleri denenen çeşitli implantasyon uygulamalarında osseointegrasyon kavramı henüz kullanılmamış ve bilinmemektedir. Bu kavram doktor Per-Ingvar Branemark tarafından tesadüfen fark edildi. Tavşanlarla yaptığı bir çalışmada yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonu konusunda çalışma ve araştırmalar yaparken titanyumu kemikten ayırmak istedi ama osseointegre kemikle ayrılmayınca bu konunun üzerine giderek daha fazla çalışmalar yaptı ve ciddi form bozukluğu olan çene kemiğine sahip, doğuştan eksik, yanlış hizalamış dişleri olan bir hastada mandibulaya 4 adet implant yerleştirdi. Yeleştirilen bu implantlar 40 yıl süre ile hastada kaldı. Daha sonraki dönemlerde de genelde tam dişsiz hastalar olmak üzere daha çok vakada konuyla ilgili çalışmış ve kendi tasarladığı implantı sunmuştur. (80)



Şekil 15. İmplant ve kemik etkileşimleri.

Şekil 15. İmplant ve kemik etkileşimleri. Osseointegrasyonun şematize edilişi şekilde gibidir. (A) İmplant yuvası yivli implantın uyum sağlayabileceği şekilde hazırlanmaya çalışılır. İmplantın hacmine göre çok geniş veya implantın yerleştirilmesini zorlayacak kadar dar olmamalıdır. Çok dar yuva hazırlanması, basınç ve bükme lezyonlarının gelişimine neden olabilir. Çok geniş yuva ise, implantın hareketliliği sonucu osseointegrasyonun gerçekleşmemesine yol açacaktır. 1. Hareketsizliğin sağlanması 2. Hematom. Pıhtı oluşumu bir takım fagositik hücre grubu tarafından değişime uğratarak prekallus formasyonu gerçekleşecektir. Mezenşim hücreleri dönüşerek osteoblastlar ve fibroblastlar oluşacaktır. 3. Operasyona bağlı termal ve mekanik etkilerle hasar alan kemik. 4. Sağlam kemik. 5. İmplant. (B) 6. İyileşme periyodunda hematoma olgunlaşmamış kemiğe dönüşümü. 7. Hasar alan kemiğin iyileşmesi. (C) 8. Canlı kemiğin direkt implantla temas haline gelmesi ve çiğneme kuvvetleriyle kemik yapının şekillenmesi. Devamlı bir kemik implant teması ve bütünleşmesi söz konusudur. Kemiğin yapımı ve yıkımı bir yandan sürerken implant çevresindeki kemik doku, yivlerin anatomisine göre yığılma göstererek, iyileşecektir. (D) 9. Başarısız

vakalarda görülebilecek bağ doku oluşumu. İmplantın çevresini fibröz bağ dokusu sarmışsa sonraki süreçte osseointegrasyon asla oluşmayacaktır. (81)



Şekil 16. Osseointegrasyonun aşamaları.

Şekil 16. Osseointegrasyonun aşamaları. Diş implantının osseointegrasyon sürecindeki aşamaları resimde gösterilmiştir 1. Serumdaki mevcut proteinler hasar gören damarlardan çıkıp titanyum yüzeye temas eder ve aminoasit yan zincirleri ile titanyumoksit yüzey arasında bağlantı kurulur. 2. Pıhtılaşma gerçekleşir ve enflamatuvar olaylar meydana gelir. Ortamdaki artıklar ve ölü hücreler temizlenir. Sitokinlerin salınımı ile progenitörlerin oluşumu görülür. 3. Damarlanma oluşmaya başlar. 4. Osteoid oluşumu, sonrasında örgü kemik ve lameller kemik oluşumu görülür. Remodeling ve gelen kuvvetler ile kemik şekillenmektedir. (26)



Şekil 17. Osteoblastın implant yüzeyine adaptasyonunun scanning elektron mikroskopundaki görseli. (82)

Çevre doku ile titanyum implant etkileşimini ele alırsak; dokular iyileşirken kemik yapıdan materyale doğru gelişme gerçekleştiği görülür. Materyalin iyileşme sürecine negatif bir etkisi olmadığı bu gözlem sonucu anlaşılabilmektedir. İmplantasyon sonrası titanyum yapı, koagülasyon sistemini ve geçici süreyle kompleman sistemini aktifleştirmektedir. (83)

Titanyum yüzey modifikasyonları ile iyileşme süreci iyileştirilebilmekte, yeni çalışmalar ve teknolojilerle osseointegrasyonun, kemik yapımının ve iyileşme basamaklarının mekanizmaları üzerinde ayarlamalar yapılabilmektedir. Bu konuyla ilgili çalışmalar ve ilerlemeler devam etmektedir. (83)

4.20.Osseointegrasyonda Etkili Faktörler

Osseointegrasyonu başarılı bir şekilde elde etmek için bazı önemli faktörler vardır: (Granström 2007)

➤ İmplant Malzemesi: Birçok malzeme denense de titanyum yan etkisi olmadan osseointegre olan ve en sık kullanılan materyaldir. İmplantın yüzey sağlığı ve sterilitesi osseointegrasyonda etkili olmaktadır.

➤ İmplantın Makro Yapısı: Primer stabilizasyonda genelde vida şeklindeki implantlar başarılı olmaktadır. İmplantın sahip olduğu tasarım ve geometri osseointegrasyon mekanizması için çok değerlidir.

➤ İmplantın Mikro Yapısı: Titanyumun biyouyumludur; fakat yüzeyi işlenmedikçe kemik apozisyonunu uyarmaz. Bu noktada pürüzlü yüzeyli implantların osseointegrasyona faydası olsa da sonrasında rezorpsiyon ve enfeksiyon açısından riskleri vardır.

➤ Kemik: Çeşitli sebeplerle etkilenebilecek kemiğin kalitesi ve kantitesi büyük öneme sahiptir. Sigara, alkol tüketimi ve bağımlılığı, radyoterapi, kemoterapi, kontrol altında olmayan herhangi bir sistemik hastalık varlığı, kemiği etkileyen sistemik veya lokal enfeksiyon varlığı, bölgeye hakim flora bu süreçte çok önemlidir.

➤ Cerrahi Teknik: Isının yüksekliği, yüksek tork, düşük hız, bol irrigasyon, atravmatik çalışma, implant gövdesinin sadece titanyumdan yapılma aletlerle tutulması, cerrahi bölgenin osseointegrasyona engel olabilecek herhangi bir kontaminasyona maruz kalmaması, cerrahi sürenin gerektiği uzunlukta olması çok önemlidir.

➤ İmplantasyon Sonrası Yükleme Protokolü: Gelen kuvvetlerin çeşidi bakımından en uygun ve arzulanan kuvvet, implantın aksı yönünde gelen baskı kuvvetidir. Yüklemenin zamanı ve miktarı implant çevresi kemik ve yumuşak dokunun sağlığı için çok değerlidir.

Zamanla osseointegre implantlarda titanyumun biyolojik olarak yaşlanması sebebi ile kemik implant temas oranı, kemiğin osteokondüktivitesi, kemiğin proliferasyonu azalabilmektedir. Sebep olarak titanyumun yüzeyinde tabaka

oluşturan karbon birikimi gösterilmektedir. Yüzey hidrofilitesi düşer ve negatif yüklerin miktarında artış gözlemlenir. (84)

3.21. İ mplant Stabilitesi ve Osseointegrasyon Değerlendirme Yöntemleri

3.21.1. İnvaziv Yöntemler

Histolojik-Histomorfometrik Yöntem

- Çekme İtme Testi
- Ters Tork Testi
- Tansiyon Testi

3.21.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler

- Perküsyon Testi
- Radyografi
- Periotest
- İmpuls Testi
- Yerleştirme Torku
- Radyofrekans Analizi

3.21.1.1. Histolojik - Histomorfometrik Yöntem:

Genellikle ışık mikroskobu sayesinde dekalsifiye edilip kesilmiş ve boyanmış örneklerin incelendiği, periimplant alandaki kemik doku miktarını ve kemik implant kaynaşmasını ölçmek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Mikroskoptaki kesit görüntülerinin fotoğraflanarak sonrasında dijital ortamda çeşitli ölçümler yapılması temeline dayanmaktadır Genelde klinik dışı çalışmalarda tercih edilir; fakat

yapılması uzun periyot gerektiren ve bu periyot boyunca takip edilecek çalışmalarda kullanışlı değildir. Kesin sonuç veren bir metoddur. (85)

Dekalsifiye edilmemiş histolojik kesit hazırlama yönteminde kemik yapısını ve kemik mineralizasyonu incelenebilmektedir. Kesitler floresans mikroskopisi ile görülebilmektedirler. Bunlar 3 grupta incelenebilir: (86)

- Resine gömülmüş veya gömülmemiş kemikten testere ile kesit alınması
- Selüloza gömülmüş kemikten selülofan bantlı veya bantsız kesit alınması,
- Mikrotomla resine gömülen kemikten kesit alınması,

3.21.1.2. Çekme İtme, Ters Tork Testleri:

Çekme itme testi genelde implantın yerleştirilmesi sonrası iyileşme periyodunda kemik implant birleşimine paralel kuvvetlerin uygulanması yolu ile yapılır. Çoğu zaman hayvan deneylerinde kullanılmaktadır.(87)

Ters tork testi implant çevresindeki iyileşmenin ne kadar olduğuna dair bir sonuç vermemektedir. İmplantta 20 Ncm'yi geçmeyecek boyutta saat yönüne zıt yönde kuvvet uygulanır. Kuvvet küçük de olsa aşırı da olsa zarar verebilme ve tahribat yaratma potansiyeli vardır, aşırı ve artan kuvvetlerde bu zarar implantın sökülmesine kadar gidebilecektir. Bu test sonrasında implantın daha uzun süren bir iyileşme dönemi olabileceği düşünülmüştür. (88)

3.21.2.1. Perküsyon Testi:

Subjektif sonuçları vardır. Klinik olarak metal bir aletin perküsyonundan çıkan sese göre klinisyenin karar verdiği; tiz sesin pozitif yönde, donuk sesin negatif yönde düşünmesini sağladığı bir yöntemdir. Uygulanan kuvvetlerin kişiden kişiye

farklı olabilmesi ve çıkan sesleri değerlendirmede bir standardizasyon olmadığı için güvenilir bir yöntem değildir.

3.21.2.2. Radyografi

Kemiğin kalitesi, miktarı, şekli ve kaybı ile birlikte abutmanların ve implantların durumu, sınırları ve uyumunu bildirmektedir. Konvansiyonel radyografik görüntüleme yöntemlerinin en önemli dezavantajı sadece iki boyutun değerlendirilmesinde faydalı olmalarıdır. Meziyal ve distalde kalan implant ve kemik birleşim bölgeleri hakkında bilgi verebilmektedir. İmplant vakalarının değerlendirilmesinde invazif yöntem olmamasının yanında, panoramik veya periapikal yöntemin standardize edilebilme güçlüklerinden dolayı konvansiyonel radyografi kullanımında sınırlılıklar olabilmektedir. Bu bağlamda radyografik olarak en kesin değerlendirmelere ve sonuçlara BT ile varmaktayız.(88)

3.21.2.3. Periotest

Nicel sonuç veren bir cihazdır. Elektromanyetik cihazın değerlendirilecek diş veya implant yüzeyine metalden yapılmış bir çubuk sayesinde vurmasıyla mekanizma çalışmakta ve cihaz kullanılmaktadır. Periotestin ölçüm prensibinde cihaz saniyede 4 kez olmak üzere, elektronik ucu ile diş kronuna perküsyon yapmaktır. Periotest değerleri -8 ile +50 arası sayısal skala üzerine kurulmuştur. Önceleri dişin mobilitesi için kullanılan cihaz sonraları implant için kullanılsa da sonuca etki edebilecek çeşitli faktörler sebebi ile kullanımı sınırlıdır. (89, 90).

3.21.2.4. Kesme Direnci (Yerleştirme Torku)

Bu yöntemin dezavantajı tekrar edilebilme imkanının olmamasıdır. Yüksek kemik kalitesine sahip kişilere yerleştirilen implantlarda tork değerlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. (91) Değerlerin premolar diş bölgesinde kesici diş bölgelerine göre daha fazla, alt çenede kemiğinde de, üst çeneye göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber tork değerlerinin ve alınan radyograflardaki kemik densitelerinin ilişkili olduğu bildirilmiştir. (92)

3.21.2.5. Rezonans Frekans Analizi (RFA)

Meredith'in çalışmaları ile geliştirilen ve yararlanılan cihazlarla implant stabilitesinin ve kemik dokunun yoğunluğunun, objektif ve non-invaziv olarak ölçülmesi amaçlanmıştır. Zamanla kaybedilecek implantların kaybedilmeden uzun zaman önce rezonans frekanslarında düşme tespit edilmektedir. RFA (rezonans frekans analizi) yöntemi sayesinde implantın prognozu önceden tahmin edilebilmektedir. Bu durum hekimin gerekli önlemleri alması ve implantın sağkalımı için bir fırsat, ciddi bir uyarıcı olarak düşünülmeli ve gereken tedbirler (okluzal uyumlama, yüklenmenin ertelenmesi vb.) hızla alınmalıdır. Bu yöntem için Ostell cihazının çeşitli versiyonları üretilmiştir. Araştırmacılar bazı çalışmalar ile Osstell cihazının konvansiyonel klinik ve radyografik tekniklere göre implant stabilitesinin değişimlerini göstermede daha hassas olduğunu tecrübe etmişlerdir. Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre RFA ölçüm değerlerinin etkilendiği etkenler şu şekilde sıralanabilir: (93, 94)

- İmplant edilecek çene ve kemik dokusu
- Diş implantının kemik içine gömülme seviyesi

- Diş İmplantının yüzey özellikleri ve çapı
- Yapılacak protetik üst yapının uzunluğu (95)

3.21.2.5. İmpuls Testi

İmplatest'te akselerometre cihazından yararlanılmaktadır. Cihazın kaydetmeye yarayan bir ucu bulunmaktadır. Kayıt esnasında, akselerometre cihazın uç kısmı implanta dokununca tespit edilen veriler kaydedilir. İmplantın stabilitesi, verilerin analizi sonrası ekrana yansıyan grafik sayesinde incelenir. Grafikte bulunan eğri düz ise osseointegrasyon iyi, girintili çıkıntılı bir eğri varsa osseointegrasyonun yeterli seviyede oluşmadığı anlaşılır. (96)

Pek çok oral implantolojistin araştırmalar ve klinik tecrübelerinden yola çıkarak diş implantlarının durumunu şekildeki gibi özetleyebiliriz: (97)

Tablo 4. İmplantın başarı, başarısızlık veya sağkalım durumu için klinik koşullar.

İmplant Kalite Ölçeği Grup	Klinik Koşullar
1.Başarı(Optimum Sağlık)	a. Fonksiyonda ağrı ya da acı yok b. 0 hareketlilik (mobilité) c. İlk cerrahiden beri radyografik kemik kaybı:<2mm
2.Tatmin Edici Sağkalım(Survival)	a. Fonksiyonda ağrı yok b. 0 hareketlilik c. 2-4 mm'lik radyografik kemik kaybı d. Eksuda öyküsü yok
3.Sağkalım da Bozukluk	a. Fonksiyon sırasında hassasiyet olabilir b. Hareketlilik yok c. Radyografik kemik kaybı > 4mm (implant gövdesinin 1/2'sinden daha az) d. Prob derinliği >7mm e. Eksuda öyküsü olabilir
4.Başarısız (Klinik ya da Kesin Başarısızlık)	a. Fonksiyon sırasında ağrı b. Hareketlilik c. Radyografik kemik kaybı: implant uzunluğunun 1/2'sinden fazla d. Kontrol edilemeyen eksuda e. Ağızda yerleşik değil

3.22. Sağlıklı ve Dengeli Beslenme

Beslenme tarzı, sağlıklı olmanın önemli bir kilit noktalarındandır. Birçok hastalıktan korunabilmek, yaşam kalitesinin korunması, var olan rahatsızlıkları iyileştirebilmek için beslenmenin de buna uygun olması gerekmektedir. Sağlıklı ve dengeli beslenme yaş, cinsiyet, hastalıklar, fiziksel aktivite, yaşam şartları vb. durumlara göre kişiler arasında farklılık göstermekte olsa da Dünya Sağlık Örgütü'nün sağlıklı olmak için bazı tavsiyeleri şu şekildedir:

- Toplam yağ alımının, toplam enerji alımının %30'unu geçmemesi, doymuş yağ alımının %10'dan az olması, trans yağların toplam enerji alımının %1'ini geçmemesi gereklidir.
- Enerji alımı ve harcanması dengeli olmalıdır.
- Rafine şeker alımının toplam enerji alımının %10'undan az olması, ek sağlık yararları için bu oranın %5 e kadar düşürülmesi gereklidir.
- Tuz alımı, günlük 5 gr'dan az tutulmalıdır.
- Ek olarak yetişkinler, günde en az 400 gr veya 5 porsiyon sebze (nişastalı kök sebzeler hariç) tüketmelidir.
- Bebek ve küçük çocuklar için ise ilk 6 ay yalnız anne sütü tüketilmesi, sürdürülebilirliği var ise 2 yaşına kadar anne sütü alımına devam edilmesi ve 6. ay itibari ile tuz ve şeker eklenmemiş tamamlayıcı gıdaların beslenmeye eklenmesi önerilmektedir. (98)

Günümüzde yaşam tarzının, tüketilen gıda içerik ve türlerinin değişmesi ile doymuş yağlardan zengin yüksek kalorili gıdaların fazlaca tüketilmesi obezite, diyabet, kalp ve damar hastalıkları, sindirim sistemi hastalıkları, kanser, solunum yolları hastalıkları, gibi birçok sıkıntı da beraberinde artmıştır. (99)

Son 20 yıllık periyotta hayat tarzındaki gelişmeye ve yeniliklere karşın, sağlıksız diyet ve gıdalarla beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliği nedeniyle vücudun enerji dengesinin korunması ve sağlıklı vücut metabolizması ve ağırlığına sahip olmak zorlaşmaktadır. Diyetle ilişkili gelişebilecek kronik hastalıklar farklı toplumlarda ve tüm sosyo-ekonomik seviyelere ait bireylerde artış göstermektedir (100) ve (101). Gıda sektöründeki değişimler ve eğilimler de yüksek kaloriye sahip, özellikle doymuş yağlardan zengin gıdaların tüketimine katkı sağlamaktadır. Obezite, diyabet, kalp damar hastalıkları, çeşitli kanser türleri gibi diyetle alakalı olarak gelişebilecek rahatsızlıkların sıklığında artışa, sakatlıklara ve erken yaşlarda ölümlere yol açmaktadır. Bu hastalıklar, ülke ekonomisini zarara uğratmakta ve sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır. (99)

3.23. Yağlı Diyet Tüketimi

Yağlar ve yağ asitleri yaşamın erken dönemlerinde büyüme ve gelişmenin önemli faktörlerinden iken, ileri yaşlarda diyetle bağlı kronik hastalıkları etkilemektedirler. Embriyonik gelişimin erken dönemlerinde diyetle yağ asitlerinin var olması yağda eriyen vitaminlerin emilimini sağlayarak, büyüme ve gelişme için kritik rol oynarlar. İhtiyaç ve öneriler tespit edilirken, her bir yağ asidi gereksinimi ayrı ayrı belirlenip, bireyin yaşı ile fizyolojik durumu gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin bebeklerde mental gelişim ve sağlığa katkı sağladığı, uzun dönemde ise bireyin sağlığını koruyucu ve kronik hastalıkları önleyici olduğunu gösteren bulgular tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, diyetle ilgili doymuş yağ asitleri ile kişide diyabet gelişme riskinin arasında pozitif korelasyon bulunduğunu, doymuş yağ asitlerinin bulunduğu gıdaların tüketilmesinin metabolik sendrom göstergelerinde değişiklik oluşturduğuna dair

yeterli miktarda kanıtın mevcut olmadığını bildirmiştir. Bunların yanında, diyetteki total yağ miktarı ile bireyde gelişebilecek koroner kalp hastalığına ve çeşitli kanserlere etkisine inandırıcı bir kanıt olmadığı bildirilmiştir. Bu sebeple öncelikle diyetteki total yağ ile bireyin vücut ağırlığı arasındaki ilişki problem yaratmaktadır. Tüketilen trans yağ asitlerinin azaltılmasının, koroner kalp hastalıklarının gelişme riskini azaltacağına yönelik inandırıcı kanıtlar olduğu bildirilmiştir. (102)

Yağ Tüketimi konusunda Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyeleri şu şekildedir (2010):

- Erişkinler bireylerde besinlerden sağlanan toplam enerjinin %15'i yağlardan karşılanmalıdır.
- Üreme çağındaki kadın bireyler ve vücut kitle indeksi 18,5'in altındaki bireyler için toplam enerjinin %20'si tüketilen yağlardan karşılanmalıdır.
- Diyetteki yağlardan alınan enerji, toplam enerjinin %30-35'inin üzerine çıkmamalıdır.
- Doymuş yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA) tercih edilmeli ve tüketilen doymuş yağ asitlerinin sağladığı enerji toplam enerjinin %10'unun üzerine çıkmamalıdır.

İnsülin direncinin gelişmesi, sağlıklı beslenme alışkanlığı ve fiziksel aktivitenin gerçekleştirilmesi ile önlenebilecektir.

3.24. Lipitlerin Önemi ve Fonksiyonları

Lipidler, membranların esas yapıtaşlarını meydana getiren hidrofobik yapılı moleküllerdir. Vücudun temel enerji deposudurlar. Bunların yanı sıra çeşitli görev ve fonksiyonları da gerçekleştirmektedirler:

- Safra tuzları, diyetteki lipidlerin sindiriminde görevlidir.

- Steroid hormonlar, hücre metabolizmasını düzenler.
- Lipid yapılı D vitamini, Ca-P iyon metabolizmasını dengede tutar ve düzenler.
- Lipit yapılı vitamin A, D, E ve K pek çok metabolik fonksiyonu düzenler.

3.25. Lipitlerin Sınıflandırılması

Kimyasal yapılarına göre lipitleri beş grupta inceleyebiliriz: (103)

3.25.1. Sterol türevleri

- Kolesterol ve kolesterol esterleri
- Steroid hormonlar
- Safra asitleri
- Vitamin D

3.25.2. Yağ Asitleri

- Kısa zincirli (2-4 karbonlu molekül)
- Orta zincirli (6-10 karbonlu molekül)
- Uzun zincirli (12-26 karbonlu molekül)
- Prostaglandinler

3.25.3. Gliserol Esterleri

- Trigliseritler, digliseritler, monogliseritler
- Fosfogliseritler

3.25.4. Sfingozin türevleri

- Sfingomyelin

- Glikosfingolipitler

3.25.4. Terpenler (İzopren Türevleri)

- Vitamin A
- Vitamin E
- Vitamin K

Yağ asitleri yüksek seviyede indirgenmiş olan 4-36 karbona sahip hidrokarbon türevleridir. Yağ asitlerinin sahip oldukları karbon zincirinde doymuşluk oranları değişmektedir. Çift bağ ve dallanmalar gösterebilirler, çok azı üç karbonlu halkalar, metil gruplu dallar ya da hidroksil gruplarına sahiptir. Yağ asiti adlandırmasında genellikle mevcut karbon sayısı ve doymuşluk seviyesini gösteren bir sistem kullanılır. Örneğin oleik asit 18:1 bu kısaltmadan 18 karbona sahip ve bir adet çift bağı bulunduğu anlaşılmaktadır. İfade edilirken doymuş yağ asitlerinde enoik eki, doymamış asitlerde ise enoik eki kullanılır. Tek çift bağ içeren grup monoenoik, birçok çift bağ içeren grup polienoik yağ asitidir. Molekülde bulunan Çift bağ Δ ifadesi ile simgelenir ve sağ üst bölgeye çift bağa katılan karbon hangisi ise karboksil uca yakınlığına göre aralarında virgül kullanılarak yazılır. Örneğin Linolenik asit 18:3(Δ 9,12,15). n- ön eki ise normal, dallanmamış yapıyı belirtir. (104)

3.26. Gıdalar ve Lipidler

Metabolizmanın yağ asidi ihtiyacı üç şekilde karşılanmaktadır; diyetten, yağ dokusundan ve de-novo sentez yolu ile. Vücudun en büyük enerji üretim yolu, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyon reaksiyonlarına girerek asetil-CoA ve elektron oluşturup, meydana gelen bu elektronların da mitokondride kullanılıp ATP'nin (adenozin trifosfat) açığa çıkmasıdır. Açlıkta vücut için glukoz yetersiz iken, asetil-

CoA moleküllerinden karaciğerde keton cisimleri oluşturulmakta ve pek çok organ ve dokuya aktarılıp enerji sağlanmaktadır. (105)

Erişkin bir birey günde toplam 60-150 gram yağ tüketir. Bu yağın hemen hemen hepsi trigliserittir. Diyet yağlarının çok az bir bölümünü de fosfolipidler, serbest yağ asitleri, kolesterol esterleri meydana getirir. (106). Trigliseritlerin yapısında gliserol ve 3 adet yağ asiti vardır. Sahip oldukları yağ asitlerinin özelliklerine göre, trigliseritlerin biyolojik davranışı oluşur.

Doymuş yağ: Yapısında çift bağa sahip olmayan yağ asitleri vardır, doymuş kabul edilir. Temel gıda kaynakları et ve süt ürünleridir.

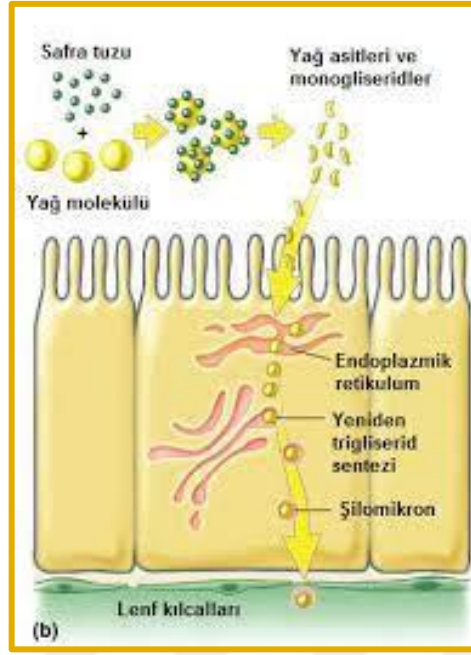
Tekli Doymamış Yağ: Tek çift bağa sahip yağ asitleri vardır. Sebzeler ve balıklarda bulunur.

Çoklu Doymamış Yağ: Birçok çift bağa sahip yağ asitleri vardır. Örnek olarak Omega 3 ve omega 6 bu yapıdadır.

Trans Yağ Asitleri: Kimyasal yapıları doymamış yağ asiti sınıfında yer alsa da, vücutta doymuş gibi fonksiyon sağlar. Sıvı bitkisel yağların hidrojenizasyonu ile oluşur; fakat bitkilerin doğal yapılarında mevcut değildir.

Diyet Kaynaklı Kolesterol: Yalnız hayvansal kaynaklarda bulunur.

Bitki Sterolleri: Margarinlerde bulunabilir. (107)

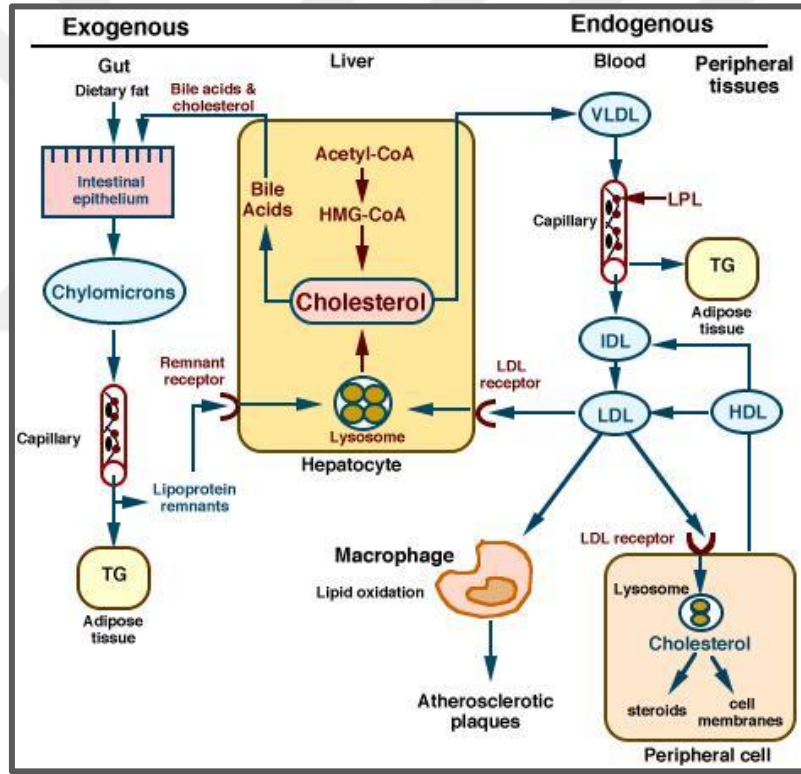


Şekil 18. İnce bağırsaktan lipitlerin emilimi.

3.27. Lipit Metabolizması

Yağ asitleri, en büyük enerji kaynağı deposu olan adipoz dokuda depolanırlar. Bu depoya yağ asitlerinin büyük kısmı diyetteki yağlardan ve minik kısmı ise karaciğerden de-novo sentez edilip katılır. Gıdalardan alınan enerji miktarı metabolizmanın harcadığı miktarı aşınca karaciğerde de-novo sentez yolu ile yağ asiti sentezlenir. Karaciğer, triaçilgliserolü paket yapıp çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) olarak karaciğer dışı dokulara ulaştırılmak üzere dolaşıma verir. Yağlı bir yemekten sonra, bağırsaktan emilen şilomikronların içeriği ile ve karaciğerden salgılanan VLDL içindeki triasilgliserollerin hidrolizi ile adipoz doku deposu için yağ asitleri oluşturulur. VLDL'nin hidrolizini gerçekleştirecek lipoprotein lipaz enzimi, pek çok dokunun kapiller duvarında mevcuttur. Yağ dokuda depolanacak triaçilgliserol sentezi için gerekli olan gliserol 3-fosfatı sentez edecek gliserol kinaz yağ hücrelerinde yoktur. Bu enzimin eksikliği nedeniyle yağ hücreleri

gliserol 3-fosfatın teminini glukoz metabolizmasından sağlarlar. (106). İskelet kası da adipoz doku gibi yüksek miktarda trigliserit depolayabilen bir yapıdır. Obeziteli ve tip 2 diyabetli bireylerde triaçilgliseroller kasta birikirler. İnsülin sinyalizasyonunun zarar görmesi yağ asiti metabolitlerinin birikimi ve bozulan lipid metabolizması ile alakalıdır. (107). İnsülin salgısı, kas dokuda lipazın inaktive olmasına neden olarak, triaçilgliserol yıkımının azalmasına yol açar ve depolanmasını sağlar. Kaslar için glukoz temel enerji kaynağıyken, yağ asitleri ikinci sırada gelirler. (106)



Şekil 19. Lipit metabolizması.

3.28. Lipotoksisite

İlk kez 1963'te ortaya atılan Randle Hipotezi'ne göre, yüksek yağ asiti oranı, iskelet kaslarında gerçekleşecek lipid oksidasyonunu artırmaktadır, buna bağlı olarak

da glikoliz baskılanmaktadır. (108) ve (108) Bu durumun aşırı miktarda lipitden dolayı adiposit harici hücrelerde çok yüksek miktarda trigliserit depolanmasına, böylece hücrel metabolizmanın bozulmasına neden olduğu yönünde çok sayıda bulgu mevcuttur. Yağ asitlerinin diyabetik farelerde β hücre ölümünden sorumlu bulunmasıyla, yağ asitlerinin söz konusu β hücrelerinde lipotoksisiteyi başlatabileceği söylenmiştir. Trigliserit birikimi, iskelet kası hücrelerinde insülin direncine ve glukoz metabolizmasında bozulmaya yol açmaktadır. Aynı zamanda pankreatik β -hücrelerini ise apoptoza götürmektedir, böylece insülin salgılanmasının düşüşü ile diyabet gelişmektedir. Kanda normal konsantrasyon seviyesinde mevcut insülin var iken insüline karşı biyolojik yanıtın azalmasına insülin direnci denir. β -hücre fonksiyon bozukluğunda ise yeterli insülin üretilmemektedir. (109) Yüksek seviyede yağ asiti alınması ile birlikte trigliseritlerin dokularda birikmesi, özellikle yağ dokusunda lipolizin artışı görülür. İnsülin direnciyle adipositte oluşan bu olay, yağ asitlerinin birçok dokuya yayılmasına yol açar. Dokularda yağ asitlerinin alımı artar. Artmış lipid oksidasyonu seviyesi, glukoz oksidasyon metabolizmasında ve oksidatif olmayan glukoz alım olaylarının bozukluklarına katkı sağlayabilir. Serbest yağ asitlerine uzun süre maruziyet sonucu lipotoksisite gerçekleşmesi, pankreasta insülin salgılama miktarında düşüşe neden olabilir. Karaciğer hücrelerinde ise serbest yağ asitlerinin sayesinde glukoneogenez pozitif ivme kazanır ve insülin klirensi düşer. (99) İnsulin direnci olan bireyde, yüksek plazma serbest yağ asiti konsantrasyonu mevcuttur. Yüksek miktarda serbest yağ asiti, kas hücrelerinde glukoz alımını azaltmakta, karaciğer hücrelerinde ise glukoneogenezi arttırmakta olup, insulin karşıtı etkisi vardır. (110). Obezite ve tip 2 diyabetli bireylerde miyositlerdeki fazla lipid birikimi, artmış yağ asiti alımı ve dengesi bozulmuş yağ

asiti oksidasyonu ile alakalıdır. Azalan ya da yavaşlayan yağ asiti oksidasyonu biyokimyasal olarak, yağ asiti sentez reaksiyonlarında asetil-CoA'dan oluşan ilk ürün malonil-CoA'nın konsantrasyonunun artması durumunda karnitin palmitoil translokazın fonksiyonunun azalması, buna bağlı olarak asetil-CoA'nın mitokondri içine geçişinin azalması şeklinde açıklanabilir. Uzun zincirli yağ asiti miktarının sitozolde artışı, glikojen sentaz enzimini inhibe edebilir ve insülin salgısı ve glukoz transportu ile etkileşim içine girebilir. Obez ve diyabetik bireydeki insülin direnci, metabolizmada lipoliz ve lipid oksidasyonu olaylarının baskılanmasını engeller. Açlık durumunda lipid oksidasyonu yavaşlar, insülin salgılandığı durumlarda lipid oksidasyonunun artışı gerçekleşir. Lipid oksidasyonunun azlığı ya da yavaşlığı iskelet kasında lipid birikiminin temel nedenidir. Oksidasyon ve re-esterifikasyon olayları arasındaki denge, hücrelerde yağ asiti depolanmasında en önemli etkidir.

(111)

3.29. D Vitamini

Raşitizmin 20. yy.'a kadar birçok çocuğun sağlığını etkileyen ve çeşitli iskeletsel problemlere yol açan yaygın bir halk sağlığı hastalığı olması D vitamininin keşfini ve bu konuyla ilgili çalışmaları hızlandıran esas faktörlerden biri olmuştur.

Birçok bilim insanının beslenmeye, beslenmenin hastalıklarla etkileşimine ve insan metabolizmasına dair farklı görüş ve düşünceleri aynı zamanda beslenme ile ilgili çalışmaları bulunmaktadır. İngiltere ve İskoçya'nın da içinde bulunduğu coğrafyada raşitizm prevelansı endişe verici seviyelere çıkmakta iken Edward Mellanby, beslenme ile ilgili önceden yapılmış çalışmaların da yön vericiliği sayesinde, raşitizmin bir beslenme rahatsızlığı olma ihtimalini düşünerek çalışmalar yapmaya başlamıştır. Raşitizmin en yaygın görüldüğü toplum olan İskoç halkının

beslenmelerinde en sık tükettiği besin maddesi olan yulaf ezmesini, köpeklerin öğünlerine koymuş ve bu beslediği köpeklerin güneş ışığı almalarını engelleyerek deneysel çalışmayı yürütmüştür. Çalışma sonunda tıpkı insanlardaki gibi köpeklerde de raşitizm probleminin oluştuğu görülmüştür. (112)

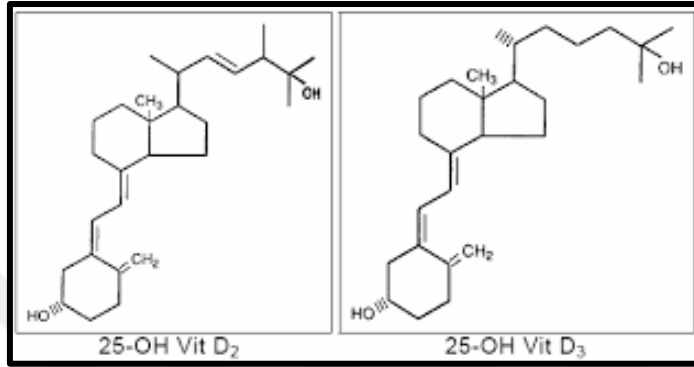
Mellanby’ın A vitamininin raşitizme engel olacağına ve tedavi için kullanılabileceğine dair öne sürdüğü hipotezini test etmek amacı ile McCollum, yaptığı çalışmaların sonucunda raşitizme bir çözüm bulunabileceğini keşfetmiştir; fakat bu A vitamini değildir. Raşitizmin tedavisinin yeni bir vitamin sayesinde olacağına karar kılarak, bu faktöre “D vitamini” demişlerdir. (113)



Şekil 20. D vitamini sentezinin en büyük kaynağı yeterli miktarda güneş ışınıdır.

D vitamini vücutta birçok sistemin ve organın sağlıklı işleyebilmesi ve çeşitli biyokimyasal mekanizmaların sorunsuz çalışması açısından önemli derecede yeri olan, yağda eriyebilen ve vücutta depo edilebilen sekonder steroid hormondur. İki farklı formda bulunurlar. Bunlar D3 vitamini (kolekalsiferol) ve D2 vitamini (ergokalsiferol). (114)

D2 vitamininin yapısındaki, karbon 22 (C22) ile karbon 24 (C24) birbirlerine çift bağ ile bağlanmaktadır. Karbon 24'te (C24) metil grubu bulunmaktadır. Bu özelliği ile D2 vitamini D3 vitamininden ayrılmaktadır. Aralarında yapısal olarak farklılık yaratan bu durum dolayısıyla D2 vitamininin biyolojik olarak etkinliği D3 vitaminine göre 3-10 kat azdır. (115).

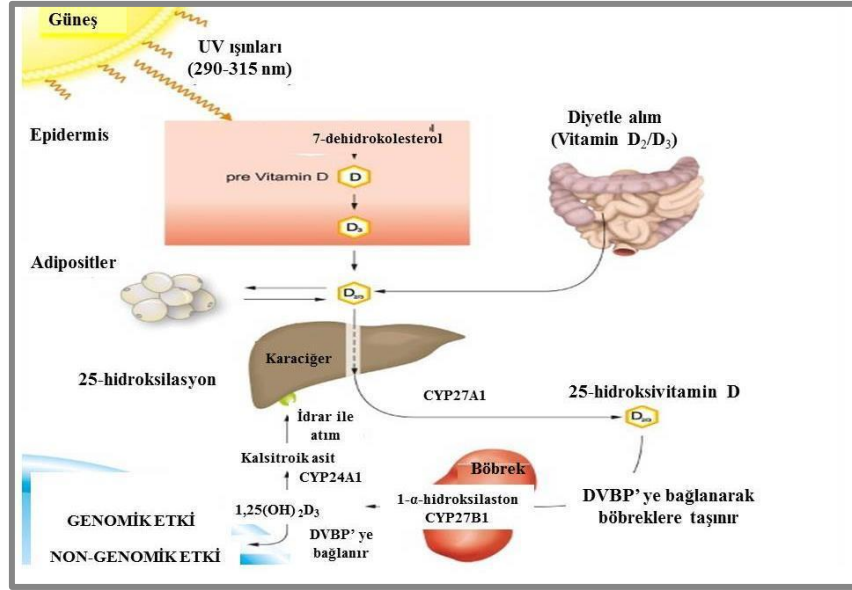


Şekil 21. D2 ve D3 vitaminlerinin kimyasal formülleri.

3.30. D Vitaminin Sentezi ve Metabolizması

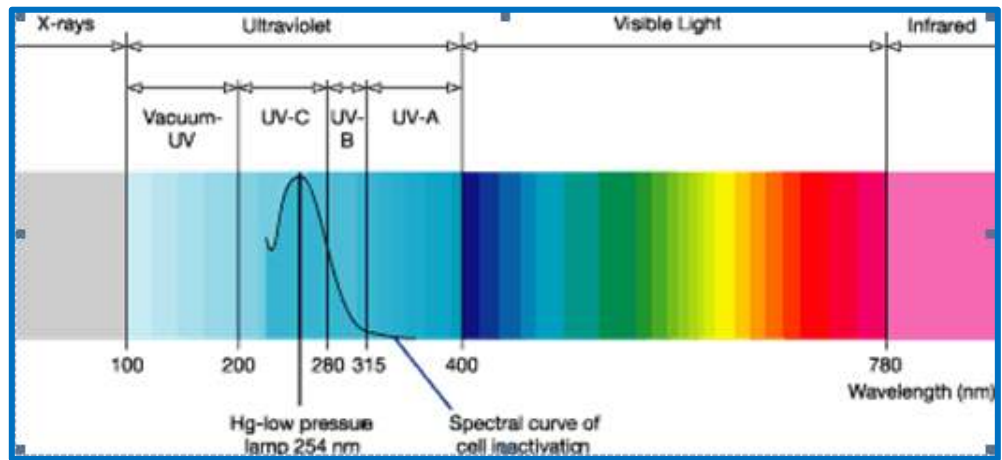
İnsanlarda vücudun D vitamini ihtiyacının %80-90'ı güneş ışınlarının varlığıyla deride sentezlenerek giderilmektedir. (115)

D vitamini, % 65'inin epidermisde bulunduğu 7-dehidrokolesterolden (7-DHC) sentez edilmektedir. Epidermis, ultraviyole B (UVB) ışınlarını aldığı anda vücut için yeteri kadar D vitamini üretimi yapılmaktadır. Derideki D3 provitamini olarak bilinen 7-dehidrokolesterol güneş ışığı ile temas ettiğinde ultraviyole B (UVB) ışınlarını emerek öncelikle previtamin D3'e ve sonrasında previtamin D3'ün termal foto-izomerizasyonu ($\geq 25^{\circ}\text{C}$) gerçekleşince D3 vitaminine dönüştürülür. (116)



Şekil 22. D vitamininin metabolizmadaki süreci

Normal vücut sıcaklığında (36°C), previtamin D3, izomerize olarak hücre içinde D3 vitamini oluşmakta ve önce hücre dışına oradan da dolaşıma gönderilmektedir. (117). Sıcakkanlı canlılarda deri UVB'yi aldıktan sonra sentez işlemi birkaç gün devam etmektedir. Termal izomerizasyon reaksiyonunun ısıdan etkilenmemesi gerekmektedir. Bu noktada izomerizasyonun gerçekleştiği dermoepitelyal bileşkede ortam ısının stabil olması yazın ya da kışın fark etmeksizin mekanizmanın sorunsuz işlemlerini desteklemektedir.(118)



Şekil 23. Dalga boylarına göre ışınlar.

D2 veya D3 vitamini, safra tuzlarıyla %55 ila %99 arasında değişen oranlarla ince bağırsağın distal kısmında emilmektedir. Emilim, pasif difüzyon ile ve çok az oranda taşıyıcıyı proteinler ile yapılmaktadır. (119) ve (115) Yiyecek ve destekleyici besinlerin bu emilime nasıl etki ettiği hakkında çok fazla veri olmasa da bir çalışma, miktarları eşit oral D3 vitamin desteğinin D2 vitaminine göre kandaki 25(OH)D'ı artırmada daha çok işe yaradığını göstermiştir. (120) Çok sayıda bireyin yaşının emilime bir etkisi olmadığı, farklı bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. (121, 122) Yağda çözünen bir vitamin olduğu için, beraberinde vücuda alınan besin ve gıdalarda yağ ve safra tuzlarının tespitinde ince bağırsaklardaki emilim daha etkin ve verimli bulunmuştur. Böylece lenf sistemine daha yüksek oranda D vitamini girişi olmuştur. D vitamini, emiliminde lipoprotein kompleksi şilomikronlara karışıp dahil olmakta ve dokularda ise lipoprotein lipazın sayesinde şilomikronlardan ayrılmaktadır. D2 veya D3 vitamin türevlerinin bağırsaklardan emilimleri çok farklı değildir. (Peterson and Supplements 2015)(119)

D2 ve D3 kompleksleri vücut tarafından benzer şekillerde metabolize edilirler. İlk hidroksilasyon karaciğerde ikincisi ise böbrekte ve az da olsa böbrek dışında bazı dokularda gerçekleştirildikten sonra D vitaminin aktif formu oluşturulmuş olur. Aktif form 1,25 dihidroksi D vitamini için öncelikle ortamdaki UVB ışını varlığı ile hücre zarındaki 7-dehidro-kolesterol'den previtamin D açığa çıkar. İkinci basamak olarak emilime uğrar ve ardından D vitamini taşıyıcısı sayesinde karaciğere transfer edilir. Söz konusu previtamin D molekülünden 25-hidroksilaz enzimi sayesinde karaciğerde molekülün 25. karbonuna bir tane OH grubu eklenerek, D vitamininin kandaki belirteci olan 25(OH)D oluşur. Bu oluşum tepkimesi P450 yoluyla 25-hidroksilaz enzimi ile meydana gelir. Serumda

25(OH)D'nin %85-90'i DBP (D vitamini bağlayıcı protein) ile taşınır, arta kalan %10-15'i de albumin ve lipoproteinlerle birleşerek kompleks oluşturarak taşınmaktadır. Yüzde birden az minik bir kesimi ise vasküler dolaşımında serbest haldedir. D vitamini taşıyıcısı eşliğinde veya taşıyıcı ile kompleks kurmayarak serbest formu ile böbrek dokularına giriş yapar. Böbrekte, tübül hücrelerinde 1. karbon üzerine OH eklenerek 25(OH)D'den 1,25(OH)2D dönüşümü gerçekleşir. Bu reaksiyon böbrekte 1-alfa hidroksilaz tarafından işlemektedir. Böylece ikinci OH da böbrekte molekül kompleksine eklenmiş olur.

Serumda predominant halde bulunan D vitamini formu 25(OH)D'dir. 25(OH)D'nin yarı ömrü ortalama 20 gün kadar ve 1,25(OH)2D'nin yarı ömrü ise 4 gün kadardır. Yarı ömürleri aynı olmayan bu D vitamini formlarından fonksiyonel ve aktif D vitamini formu 1,25(OH)2D'dir. (123, 124)

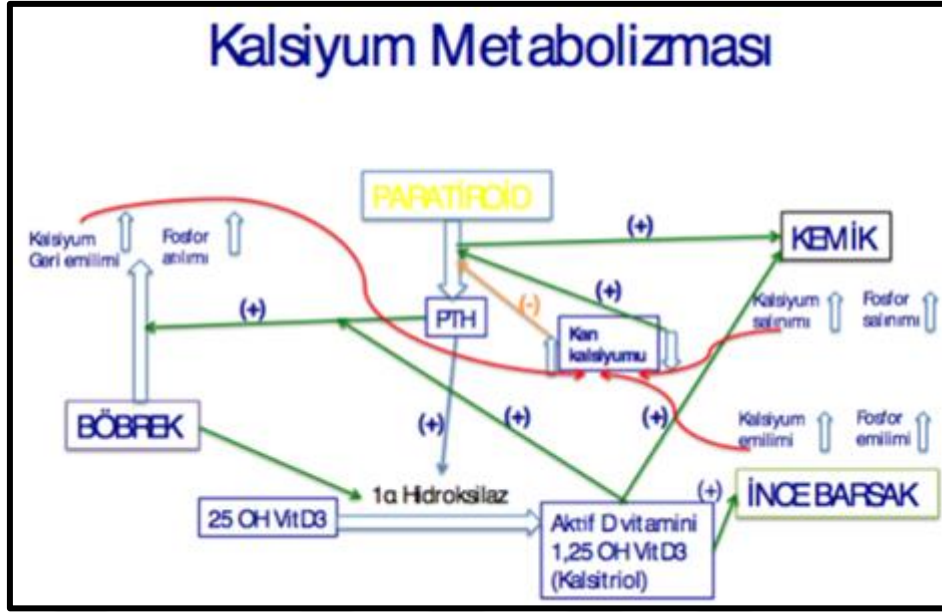
D vitamini metabolizmasının kontrolü ve dengesi çeşitli şekillerde gerçekleşebilmektedir. Ayrı formlar olan 25(OH)D ve 1,25(OH)2D'nin miktarı ve sentezinde renal 1 α -hidroksilaz enziminin ekspresyonu ve aktivitesi, serumda bulunan kalsiyum ve fosfor gibi mineraller, kalsitonin, paratiroid hormonları görev almaktadırlar. (115).

İnsanlarda serum kalsiyumu ortalama 2,45-2,65 mmol/L aralığında tutulmaktadır. Normalin altına düşen kalsiyum konsantrasyonunu normal seviyeye çekmek için vücutta bazı olaylar gerçekleşir. D vitamininin etkileşim içinde olduğu temel organlar bağırsak, böbrek ve kemiktir. Parathormon 25(OH)D'den 1,25(OH)2D oluşumunu stimüle eder. 1,25(OH)2D ise böbrek tübüllerinde kalsiyum ve fosfor iyon emilimini arttırır. 25(OH)D'yi 1,25(OH)2D'ye çeviren 25(OH)D-1 α -hidroksilaz'ın (CYP27B1) fonksiyonları PTH (parathormon) tarafından artırılıp

1,25(OH)₂D tarafından baskılanır. Ayrıca 1,25(OH)₂D PTH salgısını, paratiroid dokunun hücre proliferasyonunu ve salgılamasını baskılar. 1,25(OH)₂D, 25(OH)D-24-hidroksilaz (CYP24A1) enzim ekspresyonunu arttırarak böbrekte 1,25(OH)₂D aktivitesini regüle eder ve hiperkalsemi oluşumunun önüne geçer. 1,25(OH)₂D sentez miktarını, PTH dolaşımdaki kalsiyum iyonu değişimleri ile regüle eder. Dolaşımdaki Ca (kalsiyum) konsantrasyonu ve PTH üretimi ters orantılı bir ilişki içindedir. (125, 126)

3.31. D Vitamini Fosfor İyonu İlişkisi

Kemikte 1 α ,25(OH)₂D₃, osteoblastlara doğrudan etki göstererek ekstraselüler matriks protein sentezinin kontrolüne etki etmektedir. Fosfat depolayan alkalen fosfatazı aktifleştirmektedir. Kemik mineralizasyonu çok basamaklı bir süreçtir. İlk fazda ekstraselüler matriksin oluşturulduğu, ikinci fazda hidroksiapatitlerin (HA) yayılarak ekstraselüler matriksin sertliğini ve mineral içeriğini arttırdığı olaylar meydana gelir. İki fazın da regülasyon dengesi başkadır. İlk fazda Ca iyonu ekstraselüler veziküller aracılığı ile hücre membranlarından Ca bağlayan protein ve asidik fosfolipitler sayesinde alınır. Veziküllerdeki fosfat, alkalen fosfataz gibi fosfohidrolazlarla düzenlenmektedir. Kalsiyum ve fosfatın çözünebilir yapıları arttığında, mineraller ekstraselüler veziküllerin içine girerler, HA kristallerinin ortama salınımıyla ikinci faz başlamış olur. Aynı zamanda bu mineralizasyon, mineralizasyon inhibitörleri ve promotor etkenler sayesinde dengede tutulur. Alkalen fosfataz (ALP) enzimi bir promotor olarak mineralizasyonu destekleyici fonksiyonlarda bulunur. (127)



Şekil 23. Kalsiyum metabolizması

3.32. D Vitamini ve Kalsiyum İyonu İlişkisi

D vitamini türevleri vücuttaki kalsiyumu kontrol etmektedir. Bu durumun esas amacı dolaşımdaki kalsiyum seviyesini düzenlemektir. Bu görevde bağırsak, böbrek, kemik ve paratiroid organları çalışmaktadır. 1,25(OH)₂D' nin üretimi diyetle kalsiyum alınması ve büyüme, yaşlanma ve menopoz gibi fizyolojik durumlarla regüle edilir. Uzun süreli kalsiyum takviyesi kullanımının kemik densitesindeki artışa katkısı olmamıştır. (128, 129)

3.33. D Vitamininin Osteoblastlar ve Osteoklastlar ile İlişkisi

Osteoblastlar kemik iliğindeki mezenkimal hücrelerden köken alır. Aktif formda olan 1α-1,25(OH)₂D₃ otokrin ve parakrin olarak kemik iliği hücrelerinin osteoblastik aktivitelerini düzenler. Yeterli miktarda 1α-1,25(OH)₂D₃, VDR (D vitamini reseptörü) ve insülin benzeri büyüme faktörünü aktive eder ve mezenkimal hücrelerin osteoblastogenezisi aktifleşir. Pluripotent kök hücrelerde yeterli miktarda

rezorbsiyonunu azaltır. (131) Osteoblastlardan farklılaşarak oluşan osteositler kemik doku içerisinde boşluklara hapsolmuş olarak bulunur. Osteositler kanaliküller aracılığı ile mekanik sinyalleri aktarır kemik dokudaki yapım ve rezorpsiyonun arasındaki dengeyi ve mekanosensitif fonksiyonları devam ettirirler. Osteositojenik mekanizmada hücrelerdeki genler eksprese edilir. D vitamini bu denge içerisinde epijenik histon modifikasyonunu etkiler. Çeşitli hormon ve osteolitik faktörlerin sekresyonunda rol alarak kemiğin yeniden yapılanmasını yönetir. Osteositler D vitaminine duyarlı olarak transkriptom gösterir D vitamini osteosit hücreleri içerisinde BMP7 (kemik morfogenetik protein), FGF23 (fibroblast büyüme faktörü 23) ve RANKL transkripsiyonunu etkiler. FGF23 sitokini renal fosfat geri emilimini değiştirir. Osteosit hücrelerinde sklerotin gen transkripsiyonunu artırır. Hormon sekresyonunu etkilemekle beraber D vitamini kemikteki olgun osteositleri etkileyerek perilaküner yeniden düzenlenme ile osteosit sayılarını iyileştirir. (130) Birçok dokuda mevcut olan 24 hidroksilaz tarafından aktivasyonlarını kaybeden D vitamini metabolitleri sonrasında safra yoluyla vücuttan atılmaktadır. (132)

D vitamininin yeterli olmayışı, kalsiyum fosfor dengesizliği ve kemik metabolizmasında anormalliklere yol açmaktadır. Özellikle gıdalarla vücuda alınan kalsiyum ve fosforun yetersiz emilimi PTH salgısını artırmaktadır. Sekonder hiperparatiroidizmde metabolizma, iskelet yapıda depo haldeki kalsiyumu harekete geçirerek serumda yetersiz kalsiyumun düzeyini dengede ve normal seviyelerde tutma çabasıdır. PTH kaynaklı osteoklastik fonksiyon artışı, kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açmakta, osteopeni ve osteoporoz gibi sağlık problemleri ortaya çıkmaktadır. (133). Düşük serum 25(OH)D seviyesi, zayıflayan kemiklerde kırıklara, fiziksel fonksiyonda zayıflamaya ve enfeksiyonlara karşı

vücudun savunma direncinin düşmesine, sarkopeni, diyabet, kanser, nörodejeneratif sinir sistemi rahatsızlıkları, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarla karşı karşıya kalma riskini artırmaktadır. (134)

3.34. İnsanlarda D Vitamini Eksikliği

Bu durum başlıca iki sebepten dolayı olabilmektedir. Diyetle yeterli alım yoksa veya UVB ışınlarının yetersiz alınmasında D vitamininin yetersizliği görülebilmektedir. 25(OH)D'nin serum seviyesinin tespitinin kolaylığı, yarılanma süresinin yeterince uzun olması ve pek çok hastalıkla korelasyonu sebebiyle, vücuttaki D vitamini düzeyinin belirteci olarak kullanılması kabul görmüştür. 25(OH)D'nin optimum düzeyinin ne olduğu konusunda herhangi bir görüş birliği olmaması ile birlikte, D vitamini eksikliği, konuyla ilgili çoğu uzman tarafından 30 ng/ml'nin (50 nmol/L) altı olarak kabul edilmiştir. (135).

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin kılavuzuna göre 20-30 ng/ml arası ölçümlerde vitamin D yetersiz, 10-20 ng/ml ölçümlerde ise vitamin D eksik kabul etmiştir. 30 ng/ml'nin üzerini ise yeterli kabul etmişlerse de bazı kaynaklar 75-100 ng/ml arasını, bazı otoriler ise 50 ng/ml'nin üzerini yeterli kabul etmektedir.

10-30ng/ml seviyelerindeki ölçümlerde bireyde semptomatik bir durum söz konusu olmamaktadır. 10ng/ml'den daha düşük ise bireyde D vitamininin ciddi eksikliği söz konusudur. (136)

D vitamini eksikliğinde görülebilecek semptomlar şöyle özetlenebilir;

- Çocuk bireylerde; kemik deformitesi (rikets), gelişim problemleri, raşitik akciğer, kemiklerde eğilmeler.

- Kırıklar, kuvvetsiz kalma, halsizlik, iskelet ve kas ağrıları ve problemleri, osteomalazi.

Bu semptomların oluşması oldukça nadirdir. Bu durumlarda D vitamini eksikliğinin süresi ve derecesi önemlidir. Serum ölçümlerinde kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri normal bulunmuştur. (137)

Bireylerdeki D vitamini yetersizliğinin birçok etkeni vardır. UV ışınlarının alımı ile alakalı eksiklikler ve tıbbi/fiziksel problemler kaynaklı eksiklikler olmak üzere iki başlık olarak ele alınırsa; (138)

3.35. Ultraviyole Işınları ile İlgili D Vitamini Eksiklik Sebepleri

3.35.1. Yaşlılık

D vitamini yapımı için öncü olan 7-dehidrokolesterolün ilerleyen yaşla beraber deride yapımı azalmaktadır. Buna bağlı olarak D vitamininin üretimi de azalmaktadır. Bunun yanında, yaşlı popülasyonda fiziksel aktivite ve hareketliliğin azalması veya güneş ışınlarına maruziyetin azalması, D vitamininden zengin besin maddelerinin tüketiminin azalması gibi konularla alakalı olarak da vücutta D vitamini oluşumunda ve rezerv D vitamininin korunmasında büyük güçlükler yaşanmaktadır. Ayrıca yaşlanma ile vücutta yağ/kas oranının artış göstermesi, bireyin 25(OH)D konsantrasyonundan etkilenmektedir. Yaşlanma ile pek çok ilaç türünün kullanımının başlaması veya artması da 25(OH)D miktarını etkilemektedir. (139)

3.35.2. Ten Rengi

Koyu veya açık tenli bireylerin dermislerinde birim alanda yakın miktarlarda previtamin D3 vardır ve D vitamini üretme kapasiteleri benzerdir; ancak koyu tenli

bireylerin epidermis tabakalarında bol miktarda melanin pigmenti vardır ve deride bulunan melanin, UVB ışınlarının deriden emilimi için 7-dehidrokolesterol ile rekabet halindedir. Bu nedenle, koyu tenli bireylerin D vitamini üretimi kapasitesi daha azdır. Cildi koyu bir kişinin, beyaz cilt rengine sahip bir kişiyle benzer miktarlarda D vitamini sentez edebilmesi için 10-50 kat daha fazla UVB veya güneş ışını alması gerektiği bildirilmiştir. (140)

3.35.3. Ozon tabakası, Mevsim, Enlem ve Günün Saati

Bulunulan enlem, yaşanan mevsim ve günün saatine bağlı olarak ozon tabakasından yeryüzüne gelen UVB ışınlarının miktarı artıp azalabilmekte ve D3 vitamininin üretim miktarı da değişmektedir. (122).

Ozon tabakası, dünyaya gelen güneş ışınlarından previtamin D3 sentezinde iş gören 290 nm dalga boyunun üzerindeki dalga boyuna sahip UVB ışınlarının yeryüzüne geçişine izin vermektedir. Ozon tabakası kalınlaştıkça, yeryüzüne ulaşan UVB ışını da azalmakta, dolayısıyla daha az previtamin D3 üretimi gerçekleşmektedir. (141).

Sentez için ortamda 290-315 nm'lik UV ışınları bulunmalıdır ve 290-320 nm'lik UV bandına sahip olan UVB ışınları bu konuda en verimli spektruma sahip ışınlardır. Esas D vitamini ihtiyacı bu ışınların 7-dehidrokolesterol konsantrasyonunun en fazla mevcut olduğu epidermal tabakadan emilmesi ile giderilmektedir. Bunun yanı sıra UVB ışınlarının 290-297 nm bandı, insanda en sık eritem oluşturan dalga boyu aralığıdır. Abartılan sürelerin zarar verebileceği düşünülerek bu durum da göz önünde bulundurulmalıdır. (135)

Kışın güneşin enlemlerde zirve açısı köşegenlidir. Bu durumdan dolayı bireylere ulaşan toplam ışın miktarı azalmaktadır. Gün içerisinde ise, UVB

ışınlarının, öğle saatlerinde yoğunluğu artmaktadır. (122) Gelen ışınlar gökyüzü tamamen bulutlu halde iken %99, karlı iken %95 oranında etkisizleşmektedir. (142) Dünya üzerinde yaşadığımız yerin enleminin etkisi ile güneşten gelen ışınların nitel ve nicel özellikleri coğrafik konumlar arasında değişim gösterebilmekte, D vitamini üretimi için yılın belirli dönemleri UV ışınlarından faydalanabilme durumuna bağlı olarak daha verimli olmaktadır. Ülkemizde, kasım ve nisan arasındaki yılın süreçte ışınların geliş açısı yeterli vitamin D sentezi için uygun değildir. (143)

3.35.4. Hava Kirliliği

Atmosferde artan ozon ve azotdioksit gazları UVB ışınlarını emmektedir. Bu da D vit sentezini etkileyebilmektedir.(135)

3.35.5. Güneş Koruyucuları

Güneş koruyucuları cilde gelen UVB ışınlarını absorbe edebilmektedir. Bundan dolayı, previtamin D3 sentez sürecinde UVB'nin, cildin içerisine nüfuz edip 7-dehidrokolesterole ulaşımını engellemektedirler. Düzenli ve yeterli miktarda kullanıldığında, güneş kreminin koruma faktörüne göre değişen oranlarda previtamin D3 sentezi azalmaktadır. (144)

3.35.6. Giyim Tarzı

Deri ile UVB temasını kısıtlayan bir sebep de vücudu örten kıyafetlerdir. Normal ağırlıktaki bireylere göre obezler daha çok etkilenmektedir. Sentezlenen D vitamini direkt güneş ışını alan cilt alanı ile alakalıdır. (145) Kültürel kıyafetler, gelenek, görenek ve dini sebeplerle değişen insanların giyim tarzları, doğrudan güneş

ışını alımını etkileyeceğinden D vitamini üretimi de bireyin sahip olduğu giyim tarzından etkilenebilmektedir. (146)

3.35.7. Maruz Kalma Süresi

MED (eritem oluşturan en düşük doz), UV ışınına maruz kalmaya başladıktan 24 saat sonra eritem oluşturan minimum UVB ışını miktarını ifade eder. MED cilt tipine ve insandan insana büyük farklılıklar gösterebilmektedir. (135) Güneş ışığında fazla kalmak DNA (deoksiribo nükleik asit) hasarı ihtimalini artırır ve süre artsa bile D vitamini sentezi belirli bir seviyede kalır. Sınırsız olarak güneş ışını almak sınırsız D vitamini üretimi olacağı anlamına gelmez. Bu durumda yaklaşık 20.000 IU kadar D3 vitamininin üretilebileceği tespit edilmiştir. Bu sebeple sık sık ve kısa süreli periyotlarla güneş ışığı almak uzun süreli temasa tercih edilmelidir. Ayrıca gereğinden fazla UVB ışınının fotokarsinojen olduğu bilinmektedir. Ten rengi ne kadar koyu ise derinin güneşten yanması da o ölçüde zorlaşır ve MED değeri aynı oranda yükselir. (112) Koyu renk cilde sahip bireyler aynı miktarda D vitamini sentezlemek için daha uzun süre ultraviyole ışınına maruz kalmalıdır. (147)

3.36. Medikal ve Fiziksel Yetersizliklerle İlgili D Vitamini Eksiklik Sebepleri

3.36.1. Emilim Bozukluğu

D vitamininin yağda eriyebilen bir yapısı vardır. Diyetten gelen D vitamininin bağırsak hücrelerinden emiliminin gerçekleşebilmesi için diyetin içeriğinde yağ varlığı gereklidir. Crohn hastalığı, GİS'le (gastro intestinal sistem) ilgili bazı patolojik durumlar, diyetten gelen yağın emilimi ile ilişkilidir ve bu mekanizmanın bozulması D vitamini eksikliği ile sonuçlanacaktır. Örneğin, kistik fibroziste

pankreas yetmezliği problemi bulunur. Bu durum, D vitamininin aralarında bulunduğu tüm yağda çözünebilen vitaminlerin emiliminde sıkıntılar yaratır.(135). Sindirime uğrayan D vitamininin enterositler tarafından şilomikronlar aracılığıyla emilimi gerçekleşmektedir. Safra yollarının rahatsızlıkları, pankreasın yetersiz çalışması veya ince bağırsağın distalinde patolojinin bulunması D vitamininin emilim sürecinde yetersizliğe yol açmaktadır. Kolestatik rahatsızlıklar idrar yolu ile D vitamini metabolitlerinin atılımına yol açmakta ve bağırsaklardan D vitamini alınmasını azaltmaktadır. (148)

3.36.2. İlaç Kullanımı

Antikonvulsan ve barbitürat grubu ilaçlarda uzun süreli kullanım sonucu, aynı etki ile sitokrom P450 indüklenir. Gerçekleşen bu indüksiyon da kalsidiolün (25(OH)D) katabolizmasını arttırır. Böylece osteomalazi hastalığı ortaya çıkmaktadır. Antitüberküloz ilaç izoniazid, karaciğerde görev yapan kolekalsiferol 25-hidroksilazı inhibe etmektedir ve uzun süreli tedavilerde aynı şekilde osteomalazi gelişmesine yol açmaktadır. (149)

3.36.3. Kronik Böbrek Hastalığı

Aktif D vitamini sentezi sürecinde böbreğin rolü çok fazladır. Böbrekte oluşacak bir hastalık veya patolojik bir durumda, D vitamini metabolizmasının işleyişi de sekteye uğrayacaktır ve vücut için gereken D vitamini üretimi yeterince olamayacaktır. Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde hastalık ilerledikçe böbrekte 1 α -hidroksilazın enzim aktivitesi gitgide düşmektedir, dolayısıyla 1,25(OH)2D üretim miktarı da düşüşe geçer. Bu durumla beraber salgılanan parathormon miktarı yükseltilerek durum tolere edilmeye çalışılır. Böylece, aktif metabolit

1,25(OH)₂D'nin azalması bağırsaktan kalsiyum emilimini azaltmakta, kemikte oluşan rezorpsiyonun PTH'a karşı duyarlılığı azalmakta ve hipokalsemi meydana gelmektedir. Bu şekilde oluşacak böbrek rahatsızlıklarının başlıca etkenlerinin, rezidüel renal kitlenin azalması, metabolik asidoz durumu, hiperfosfatemi varlığı ve üremik toksinlerin sebep olduğu 1 α -hidroksilazın baskılanması olduğu fikri düşünülmektedir. Ayrıca, böbrek hastalıklarının varlığında vücuttan fosfatın uzaklaştırılamaması, hiperfosfateminin şiddetlenmesine sebep olmaktadır. D vitamini metabolitlerinin vücuttaki miktarı, PTH salgısını baskılamak için çok yetersiz oluşu hiperparatiroidizm gelişmesini desteklemektedir. (150)

3.36.4. Obezite

Vücut kitle indeksi 30 kg/m²'den yukarıda olan bireylerle dolaşımdaki 25(OH)D seviyesi ilişkili bulunmaktadır. Birçok çalışma, gösteriyor ki ciltteki 7-dehidrokolesterol miktarı, obez ve obez olmayan sağlıklı bireylerde benzer miktarlarda bulunmaktadır. Obezite durumu varsa, D vitamini depo eden deri altı yağ dokusu deride UVB eşliğinde sentezlenmiş D vitaminini gereğinden fazla tutarak dolaşıma girmesini engellemektedir. Bu bireylerin daha fazla D vitamin gereksinimi bulunmaktadır. (135).

3.37. Normal D Vitamini Seviyesini Sağlamak ve Korumak

Birçok kılavuz yaşı ilerlemiş kişilerin uygun şekilde D vitamini takviyesi almalarını tavsiye etmektedir. Obez, osteoporozlu, güneş ışığını sınırlı miktarda alan ya da emilim bozukluğu olan yaşlı kişilerin günlük 2000 IU (50ug) üzeri dozlarda D vitamini almaları önerilmektedir. Bunun yanı sıra aylık 50.000 IU'den fazla kolekalsiferol alımının kırık riskini arttırdığı birkaç çalışmada saptanmış olup, bu

artışın mekanizması bilinmemekle birlikte sebep olarak pik seviyeye ulaşmış 25(OH)D konsantrasyon seviyesi olduğu düşünülmektedir. (139) D vitamini takviye dozunu belirlenmesi randomize klinik yapılan çalışmaların çok titiz çalışılmış, iyi belgelenmiş, kapsamlı olarak araştırılmış literatür bilgilerine göre yapılmaktadır. En yeni kılavuzlar çok sayıda çalışmanın sentez edilmesine göre hazırlanmaktadır. (151). Yetişkinlerde D vitamini takviye çalışma sayısı sınırlı miktarda olup, kanıta dayalı kılavuzlar hazırlamak ciddi anlamda zordur.

3.38. D Vitamini Toksisitesi

Doğal besinlerin alımından kaynaklı veya güneş ışınlarının aşırı miktarda alınması kaynaklı oluşabilecek D vitamini toksisitesi ile insan vücudunun korunma mekanizmasının etkinliği dolayısıyla oldukça nadir karşılaşılmaktadır. Uzun süre güneş altında kalındığında üretilmiş vitamin D3' ten takisterol ve lumisterol gibi aktif olmayan yan ürünler meydana gelir. Bu mekanizma ve oluşumlar sayesinde fazla güneşlenmeye bağlı olarak D vitamini toksitesi oluşmamaktadır. (152) D vitaminine karşı aşırı düzeyde hassasiyeti bulunan kişiler dışında 100 ng/mL (250nmol/L) üzeri 25(OH)D güvenli kabul edilip, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin yayınladığı kılavuzda toksikasyon oluşması için 25(OH)D seviyesinin 150 ng/mL (375 nmol/L)'den yukarıda olması gerektiği ifade edilmiştir. Aşırı hassas olan bireylerde ise Williams-Beuren Sendromuna rastlanmıştır. (153) D vitamini zehirlenmesi durumu, hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve hiperfosfateminin olduğu bir patolojik olay olup uzun vadede vücutta yumuşak ve vasküler dokularda kalsifikasyonlar ve böbrek taşlarının meydana gelmesine yol açmaktadır. Tüm yağda eriyen vitaminlerin vücutta fazla seviyelerde bulunması, çocuk veya yetişkin insan bedeninde ciddi ve hatta ölümcül sonuçlar oluşturabilmektedir. Aşırı D vitamini

durumunda düşük PTH seviyesi böbrek tübüllerden Ca Emilimi ve dolayısıyla üriner kalsiyum atılımı azalır, serumdaki kalsiyum miktarı artar. Düşük PTH düzeyi böbrekten fosfat atılımını azaltır. (153) Artan 25(OH)D bağırsaktaki D vitamini reseptörleri ile etkileşim kurar ve bağırsakta kalsiyum ve fosfat Emilimi artar. Kalsiyum ve fosfatın serumda artışı ve yumuşak dokularda birikimi gerçekleşir. Nefrokalsinozis ve aterosklerotik kalsifikasyonlar görülür. Vasküler vazokonstriksiyon hipertansiyonla sonuçlanır. Bunun yanında kardiyak aritmi, konfüzyon, bulantı, kusma, kabızlık, aşırı idrara çıkma, aşırı su içme, kilo kaybı, depresyon gibi semptomlar oluşur. Gelişim dönemindeki bireylerde fiziksel ve mental gerilikler, fetusta hasar ve hipoparatiroidizm gelişimi sonucu doğum sonrası hipokalsemiye bağlı tetani ve konvülsiyon gelişimleri görülebilmektedir.(153). D vitamini toksisitesinin vücuda verebileceği zararı, çok kuvvetli olan bir fare zehiri olarak ciddi etkiler yaratmasından anlayabiliriz. Vitamin D'ye bağlı zehirlenme yaşamışlığı olan bireylerdeki serum 25 (OH)D düzeyleri incelendiği zaman genellikle belirgin olarak yükseldiği görülmektedir (>150 ng/mL); ancak gelişecek toksisite durumunun oluşmasına neden olan dozların alt sınırı veya 25(OH)D seviyelerinin en güvenli üst sınırının ne olduğu hakkında herhangi bir ortak görüş bulunmamaktadır. (154). Yetişkinler için günlük dozajın üst sınırı İlaç Enstitüsü Kurumu'nun tavsiyesinin yanı sıra Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA)'nın da tavsiyeleri doğrultusunda 4.000 IU olarak belirlenmiştir. (122, 154, 155)

Günlük doz olarak 10.000 IU olmak üzere 5 ay süre ile D vitamini verilen sağlıklı erkek bireylerde yapılan analizler sonucu hiperkalsemi ve hiperkalsiüri bulgularına rastlanmamıştır. Bireyin serum 25(OH)D düzeyi 200ng/mL'nin

yukarısına çıkmaması şartı ile daha yüksek dozlarda uygulanacak D vitaminin (40.000IU/gün) zararlı olmayacağı düşünülmektedir. (154)

D Vitamininin incelenmesi için gereksiz test istemini önlemek ve maliyetleri azaltmak için her ülke kendi toplumu için test uygulama standardını oluşturmaya çalışmıştır.

Tablo 5. Çeşitli ülkelerde D vitamini testi istemi durumları. (137)

Çalışma/yıl	Ülke	Populasyon	Rutin test
The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011[19].	Amerika Birleşik Devletleri	D vitamini takviyesi kullanırken rutin test ve tüm gebelerde rutin ölçüm önerilmemektedir.	Önerilmiyor
International Organization for Migration(IOM), 2011[44]	Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada	Riskli gruplarda D vitamini takviyesi yapılarak, D vitamini eksikliği için test oranları azaltılmasını, hamile ve doğumdan 5 yaşa kadar D vitamini takviyesinin alınmasını, asemptomatik seyreden risk gruplarında testsiz D vitamini takviyesi, düzenli güneş ışığına çıkılması ve diyet kaynaklarının tüketilmesini, sadece semptomatik bireylerde D vitamini testi yapılarak tedavi düzenlemesini önermektedir.	Önerilmiyor
Avusturya Test Rehberi, 2012[12, 43]	Avusturya		
NICE guideline, 2015[45]	İngiltere		
Avusturya Test Rehberi 2012, 2013[11, 12].	Avusturya	Ölçüm yapılması zorunlu durumlarda ilki tanı, ikinci 3 aylık vitamin takviyesini izlemek, üçüncüsü vitamin takviyesinden 6 ay sonra izlem olarak yılda en fazla üç test önermektedir.	Önerilmiyor
Kanada ilaç ve sağlık teknolojileri değerlendirme rehberi, 2015[46]	Kanada	Semptomatik D vitamin eksikliğinde test önerilmektedir.	Önerilmiyor

Gereksiz test yapılması ülke ekonomisine zararlıdır. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalar sonucunda çeşitli sağlık sorunlarında D vitamini testinin yapılması önerilmektedir. Bu durumlar şunlardır: (137)

- Açıklanamayan kemik ağrıları
- Emilim ve GIS problemleri
- Kırıklar
- Hipo/hiperparatiroidizm
- Kemik metabolizması hastalıkları
- Kalıtsal hastalıklardan fosfat kaybına neden olan durumlar
- Böbrek yetmezliği
- Alkalen fosfatın açıklanamayan sebeplerle yükselmesi

- Onkojenik osteomalazi
- Hipo fosfatemik/kalsemi

3.39. D Vitamini Kaynakları

Dengeli bir diyetle beslenilse bile yeterli seviyede D vitamini almak kolay değildir. Gıdaların D vitamini içerikleri çok sınırlı miktardadır. D vitamininden zenginleştirilmiş besinler tüketilse bile genellikle bu durum da D vitamini yetersizliği için çare olamamaktadır. (156). Geleneksel diyetin D vitamini içeriği günlük yaklaşık 200 IU üzerindedir. Bu rakamın yetersiz olduğunu ve yeterli seviyelerde D vitaminine sahip olmak için diyet stratejileri yapmak gerektiği düşünülmektedir. (157) Sadece sınırlı gıda ürünü kayda değer seviyede D vitamini içermektedir. D vitaminin ana gıda kaynakları olarak balık karaciğeri yağı, sınırlı sayıdaki bazı balıklar ve yumurtanın sarı kısmı sayılabilmektedir. Ayrıca az miktarda da olsa süt, bazı tahıl çeşitleri, ekmek, portakal suyunda da vardır. Anne sütündeki yaklaşık 10-60 UI/L'lik D vitamini değeri de yeterli miktarda değildir. Yağ oranı yüksek balıklar dışında birçok besin D vitamini içeriği bakımından yetersiz olduğu için, yağlı balık çeşitlerinin yaygın ve yüksek miktarda tüketildiği toplumlar ve coğrafyalar dışında D vitaminin diyetten karşılanması nadirdir. (155) Yüksek miktarda ve yaygın şekilde balık tüketilmeyen ülkelerde, UVB ışığı almanın tek alternatifi, zenginleştirilmiş gıda veya öğünlerden bireyin faydalanmasını sağlamaktır. D vitamininden zenginleştirilmiş gıda maddeleri genellikle kahvaltılık tahıllı gevrekler, çeşitli tahıl ürünleri, portakal suları, margarin, süt ve süt ürünleri, çeşitli makarnalardır. Çoğu Avrupa ülkesinde D vitamini alımının yetersiz olduğu, çocuklarda ve yaşlı bireylerde alımın daha da düşük olduğu tespit edilmiştir. ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) bireyler, D vitamini alımlarının önemli bir miktarını zenginleştirilmiş

besin maddelerinden sağlamaktadırlar. Yeni Zelanda, Avustralya, Kanada, İngiltere gibi ülkelrde daha az besinin D vitamini ile zenginleştirilmesine rağmen D vitamini yetersizlik prevelansının ABD'ye kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. (122)

4.40.D Vitaminin Görevleri

3.40.1. D Vitamininin İskelet ve Kemik Metabolizmasındaki Görev ve Fonksiyonları

Aktif metabolit 1,25(OH)₂D'nin temel fonksiyonu, paratiroid hormon (PTH) ve önemli bir sitokin olan fibroblast büyüme faktörünün (FGF-23) dengeli bir şekilde çalışması sayesinde kandaki kalsiyum ve fosfor minerallerinin homeostazını sağlamaktır.(116) Bu homeostazise üç şekilde çalışarak katkı sağlamaktadır: (158)

- Bağırsakta, diyetten gelen kalsiyum emilimini artırarak.
- Distal böbrek tübüllerinde geri emilimi destekleyip kalsiyumun idrarla atılımını azaltarak.
- Kemik minerallerini mobilize ederek.

Serumda iyonize haldeki kalsiyum konsantrasyon seviyesi normal seviyenin altına inerse, hücre ve dokuların fonksiyonlarının sağlıklı şekilde devam edebilmesi, normal aralığına geri getirmek ve bu seviyeyi korumak için birtakım olaylar oluşmaktadır. 1,25(OH)₂D'nin temel hedef organları bağırsak, böbrekler ve kemiklerdir. D vitamini bağırsakta kalsiyum ve fosfor emilimini desteklemek için VDR'ye bağlanmaktadır. Böylece diyetten gelen kalsiyumu bağlayan proteinin sentezini destekleyip arttırarak kalsiyumun aktif transportla enterositlere girişini arttırır. Aktif transportun yanı sıra diyetteki kalsiyum, bağırsaklarda hücre kenarlarından sızarak difüzyon ile de emilmektedir. Bağırsaklardaki bu emilim ile D vitamini yokluğunda diyetteki kalsiyumun yalnızca %10-15'i, fosforun ise %60'ı

alınabilmektedir. D vitamini bireyde yeterli seviyede bulunmakta ise, yaklaşık%30-40 oranında kalsiyumun ve %80 oranında da fosforun emilimini artırmaktadır. (144). Böbreklerde aktif metabolit 1,25(OH)2D, proksimal tübüllerde gerçekleşen 25(OH)D'den 1,25(OH)2D sentezini uyaran PTH salgısına bağlı kalsiyumun geri emilimini uyarmaktadır. (159) Ayrıca, serumdaki düşük kalsiyum ve fosfor seviyesi, böbrekte 25(OH)D'den 1,25(OH)2D sentezinde görevli olan 1 α -hidroksilaz enzim (CYP27B1) faaliyetinin artmasına yol açar. (160) PTH, böbrekte proksimal ve distal tübüllerde kalsiyum geri emilimini arttırırken bir yandan da fosfor atılımını da desteklemektedir. Hipofosfatemide, böbreklerde 1,25(OH)2D sentezi PTH'dan bağımsız olarak da artmaktadır. Kemik dokuda, kemik rezorpsiyonunda görevli osteoklast hücrelerini aktive etmek için PTH ve 1,25(OH)2D bağlantı halindedirler. Aktif metabolit 1,25(OH)2D'nin nükleer faktör kB ligandı, osteoblast hücresindeki D vitamini reseptörü ile etkileşim içindedirler. Nükleer kB ligandı sayesinde monositlerden osteoklastların oluşumu aktive edilir. Böylece matriksin çözünmesi ve kemikten minerallerin hareketlenmesi sağlanır. Osteoklastlar daha sonra kemik dokuda depo haldeki kalsiyum ve fosforun dolaşıma salınması amacı ile hidroklorik asit ve hidrolitik enzimleri ortama serbest bırakmaktadır.

FGF-23 (fibroblast büyüme faktörü), böbrek proksimal tübüllerdeki sodyum-fosfatın birlikte taşınmasını baskılayan, böbrek fosfat atılımına destek veren fosfatürik bir büyüme faktörüdür. 1,25(OH)2D'nin varlığı, FGF23'ün kemiklerde sentezini uyarmakta ve artan FGF-23 düzeyi de 1 α -hidroksilaz enzim ekspresyonunu baskılamaktadır. (160)

3.40.2. D Vitamininin İskelet ve Kemik Metabolizması Harici Görev ve

Fonksiyonları

Kalsiyum ve fosfor iyon dengesini gerçekleştirmenin ötesinde insan bedeninde daha birçok mekanizmada fonksiyonu vardır. Bedenin tamamında birçok sistem ve organın en iyi şekilde işlevini sağlaması için gereklidir. D vitamininin temel etkilerinin dışında içinde bulunduğu metabolizma olaylarını 3 ana başlıkta ele alabiliriz; (161)

- Çeşitli hormonların üretimi ve dengelenmesi.
- İmmün sistem fonksiyonları.
- Hücre biriminin proliferasyon ve farklılaşması.

Birçok çalışmada D vitamini seviyesinin yetersiz oluşu ile kalp damar hastalığına yakalanma riski, diyabet, yüksek tansiyon problemi ve dislipidemi arasındaki ilişki açıklanmaktadır. Dolaşımdaki yetersiz D vitamini konsantrasyonunun bireyin açlık kan şekeri ve tip 2 diyabet riski, insülin hormon duyarlılığında azalma ile ilişkili olduğu bulunmuş, bunun yanı sıra prostat, kolon, meme gibi organlarında neoplazmaları olan bireylerde de D vitamininin yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Çağımızın çok yaygın bir hastalığı obezite ile de D vitamini yetersizliği arasındaki ilişki keşfedilmiştir. D vitamini reseptörünün, bireylerin genomunun hemen hemen %3'ünü düzenlediği, bunun yanında bağışıklık hücrelerinde de mevcut olduğu saptanmıştır. (162) Aktif metabolit 25(OH)D'nin makrofaj ve natural killer hücreleri gibi fagositoz yapan vücut savunma hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı tespit edilmiş, immün sistem üzerine etkili olduğu bulunmuştur. (163) Aynı zamanda çalışmalar, yeterli D vitamininin antiinflamatuvar etkili sitokinleri arttırdığını, bireydeki proinflamatuvar sitokinlerin sentezini ve

aktivitesini düşürdüğünü göstermiştir. Yeterli seviyelerde aktif D vitamini sentezinin dendritik hücrelerin olgunlaşmasını baskıladığı, B lenfosit hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşmesinde negatif etkili olduğu bulunmuştur.

3.41. Ekstrarenal 1,25(OH)D Üretimi

Vücutta birçok organ ve dokudaki hücrelerde D vitamini reseptörü olduğu ve bu hücrelerin aktif D vitaminine yanıt oluşturdıkları bildirilmiştir. (160). Aktif D vitaminini oluşumunu sentez eden 1 hidroksilaz kalın bağırsak, adipositler, akciğerler, iskelet sistemi, paratiroid bezleri, lenfosit hücreleri, pankreasdaki β hücreleri, monositlerden de salgılanmaktadır. 1,25(OH) $2D_3$ 'ün böbrek dışı organlardan sentezi, söz konusu pek çok doku ve organın lokal ihtiyacını göstermektedir. (145) Farklı pek çok organ, doku ve hücrede (akciğer, monosit, kalp, deri, lenfosit) VDR mevcuttur. 1,25(OH) $2D$ 'nin hücresel birçok fonksiyonu düzenleyen 200'den çok sayıda genin işlevinde ve kontrolünde fonksiyonu vardır. Bu fonksiyonlar arasında, insülin üretimi, üreme sistemi, renin sentezinin kontrolü, anjiyogenezin kontrolü, saç büyümesinin kontrolü, çoğalma, farklılaşma, myokardiyal aktivite ve hücre biriminin apoptozu sayılabilmektedir. (160) Vitamin sentezindeki düzensizlik ve dengesizlik, yetersiz beslenme, bireyde obezitenin de gelişmesine yol açmaktadır.(145)

3.42. D Vitamini ve Osseointegrasyon İlişkisi

Diş implantlarında osseointegrasyon sürecinin başarısı kemik dokunun metabolizması ile alakalı olduğu için D vitamininin osseointegrasyona etki edebileceği düşünülmüştür. D vitamini eksikliğinin süreci negatif etkileyeceği düşünülmektedir. Bu konu ile alakalı çeşitli hayvan çalışmaları ve vaka raporları

mevcuttur. D vitamininin enflamasyon önleyici etkisi olduğu bilinmektedir. Eksikliğinde ise periodontal cerrahi operasyon geçiren hastalarda başarı oranının düştüğü tespit edilmiştir. Risk grubunda bulunan hastaların ağız içi cerrahi tedavilerinden ve implantasyondan önce D vitamini seviyelerinin incelenmesi ve gerekiyorsa takviyesinin yapılması tavsiye edilmektedir. (164, 165)

Osteosentez, artroplasti gibi kemik dokuya metal implantların yerleştirildiği cerrahi operasyon geçiren özellikle osteoporozlu yaşlı bireylerde, kemiğin implantlara osseointegrasyonunu artırmak komplikasyonların önlenmesi ve problemsiz klinik sonuçların elde edilmesi için oldukça önemlidir. Kemik metabolizması ile ilgili rahatsızlıklardan en yaygın olanı ve diş hekiminin sıklıkla karşılaşacağı hastalık osteoporozdur. Kemik daha zayıf ve kırılgan halde olabilmektedir. Bu noktada bireylerdeki D vitamini eksikliği ve takviye edilmesi önemli görünmektedir. Aynı zamanda osteoporoz ve kemik sağlığı için risk faktörü olabilecek başka bir konu da beslenme alışkanlıklarıdır. (166)

Sayıları az olmakla beraber D vitamininin osseointegrasyona etkisini araştırmak amaçlı çeşitli çalışmalar yapılmış ve halen de araştırmalar devam etmektedir. Sonuç itibarıyla D vitamini takviyelerinin osseointegrasyona etkisinin kesin görülen bir sonucu bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları sonuçları D vitamini takviyesinin kemik oluşumunu destekleyebileceği ve kemik implant temasını artırabileceğini göstermektedir. (167)

D vitamini, bağırsaklarda kalsiyum emiliminin, renal kalsiyum geri emiliminin ve kemik kalsiyum rezorpsiyonunun düzenlenmesine katılarak kalsiyum homeostazını düzenlemektedir. Osseointegrasyonun seyri kemik metabolizması tarafından belirleneceğinden, yeterli olmayan D vitamini seviyeleri kemik ve bağ

doku başta olmak üzere yara bölgesindeki dokuların iyileşmesini ve implant yüzeyinde kemik oluşumu ve yığılmasını olumsuz etkileyebilmektedir. (168)

3.43. Yüksek Yağlı Diyet, Obezite ve Osseointegrasyon İlişkisi

Yüksek yağlı diyet hücrelerde osteojenik sinyallerin inhibisyonuna, osteoblast oluşumunun azalmasına, osteoklastik aktivitenin artışına, kemik rezorpsiyonuna, kollojen yapılanmasında ve oryantasyonunda bozukluklara, dokuların iyileşme mekanizmalarının bozulmasına yol açmaktadır. Aynı zamanda kemik implant kaynaşmasının gücünde azalmalara neden olduğu düşünülmektedir. (169)

Hiperlipidemi, lipid oksidasyon ürünlerinin birikme riskini artırır. Yüksek yağlı diyet, osteogenezi azaltmakta ve aterosklerotik yapının oluşumunu artırmaktadır. Hiperlipideminin, oksitlenmiş lipidlerin eylemleri yoluyla kemik rejenerasyonunu ve fonksiyonel parametreleri olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Gen ekspresyon paternleri, yüksek yağlı diyetin hem osteoprogenitör hücreleri hem de olgunlaşan osteoblastları etkileyen faktörler üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmıştır. (170)

Kemik-implant kaynaşmasının oluşması ve uzun süreli bakımı, kemiğin yeniden şekillenme sürecinden etkilenmektedir. Son kanıtlar, osseointegrasyonun aslında vücudun implanta karşı gerçekleştirdiği yabancı cisim reaksiyonunun bir sonucu olduğunu ve osseointegrasyonun korunmasının zamanla bölgedeki azalan inflamatuvar yanıtın dengesiyle alakalı olduğunu göstermektedir. Kemiğin diyetten etkilenmesi ve buna bağlı olarak da osseointegrasyonun etkilendiği düşünülmektedir. Hiperlipideminin olumsuz etkilerine oksitlenmiş lipidlerin sebep olduğu belirtilmiştir. Doymuş yağların tüketiminden kemiğin trabekül yapısı etkilenmektedir. Osteoklast aktivitesinde artış ve kemik iliğinde yağlanma görülmektedir. Diyet ve kemik

dokunun metabolizması arasındaki bağlantı, osteoblastların ve adipositlerin kemik iliğindeki ortak mezenkimal kök hücreden oluşması ve bu oluşumun lokal ve sistemik değişikliklerden etkilenebilmesi ile açıklanabilmektedir. (171)

Yüksek yağlı diyet hücrelerde osteojenik sinyallerin inhibisyonuna, osteoblast oluşumunun azalmasına, osteoklastik aktivitenin artışına, kemik rezorpsiyonuna, kollojen yapılanmasında ve oryantasyonunda bozukluklara, dokuların iyileşme mekanizmalarının bozulmasına yol açmaktadır.

Yüksek yağlı diyet kaynaklı hiperlipidemi, kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Ayrıca hiperlipidemik deney farelerinin kemik iliğinde yapılan incelemelerde oksitlenmiş lipid ürünlerine rastlanmıştır.

Hiperlipidemi ve obezitenin osteoporoz oluşumu için birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Serum kolesterol seviyeleri ile kemik mineralizasyonu arasında ters ilişki olduğu bildirmiştir. Yüksek yağlı diyet verilen deney hayvanlarında kemik mineral içeriği azalma gözlenmiştir. (172)

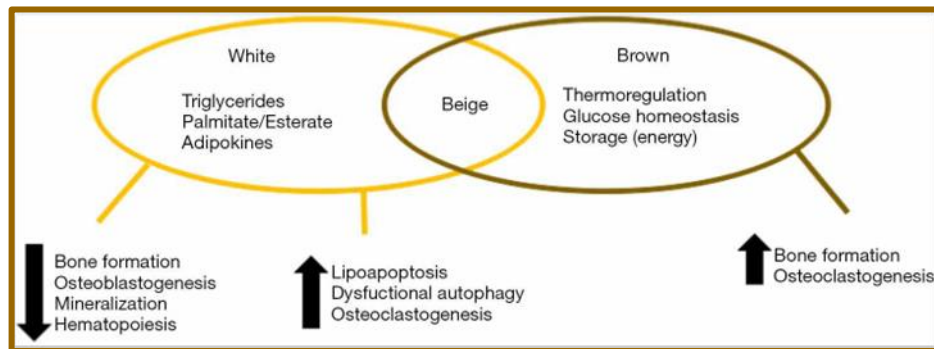
“Sağlığı bozacak seviyede bedende anormal veya aşırı yağ birikimi” olarak ifade edilen obezite kronik, inflamatuvar, pek çok faktöre bağlı bir sağlık problemidir. Esas sebep diyetteki enerji miktarı ile harcanan enerji miktarı dengesinin olmayışıdır. Bu dengesizliğe sebep olan faktörlerden biri de yüksek yağlı diyet tüketimidir. Obezite ile periodontitis ilişkisini araştıran çalışmalar, bu kişilerde artmış periodontitis riskini bildirmiştir; ancak konu ile alakalı patofizyoloji çok belirgin değildir. Obezite prevalansının ülkemizde %32 olduğu ve bu rakamın giderek arttığı tespit edilmiştir. Yağ dokudan salgılanan sitokinlerin insülin direnci, immün cevap ve inflamasyon oluşumuna etkisi bulunduğu tespit edilmiştir. Obezitede artmış proinflamatuvar sitokin ve antiinflamatuvar mekanizmaların yavaşlaması arasındaki

dengeşizlik inflamasyona neden olurken, adipoz doku salgıları inflamasyonu, oksidatif stres bozukluğu obezite ile periodontitis arasında ilişkinin temelini oluşturur. Mevcut sistematik derlemeler, obezite ile periodontal hastalıkların prevalansı, yaygınlığı ve şiddetinin periodontal hastalığın tedavisine verilen yanıt ile ilişkili olduğunu göstermektedir. (172, 173)

Batı tarzı bir diyetle beslenmede kalorilerin %35-45'i yağdan, %11,1'i ise sadece doymuş yağ asitlerinden gelmektedir. Amerikan Kalp Derneği, 2015 itibariyle günlük kalori olarak doymuş yağ asidi alımının %5-6'ya indirilmesini ve diyetteki serbest yağ asitlerinin miktarının 1:1 oranında PUFA'lar ile değiştirilmesini tavsiye etmektedir.

Kemik kemik iliğini içinde bulunduran bir alandır. Kemik iliği, trabeküler yapının iini doldurmaktadır. Kemik iliğindeki adipositlerin endokrin ve parakrin görevleri olduğu, lokal ve sistemik metabolizmada görevli olduklarına dair kanıtlar bulunmaktadır. Birçok metabolik hastalığın kemik sağlığı ile ilişkisi vardır.

Kemik iliğindeki yağ doku hücreleri ile osteoblastların aynı mezenkimal kökene sahip olduğu, buna bağlı olarak, adiposit ve osteoblast hücrelerinin farklılaşmaları arasında zıt ilişki olduğunu savunan hipotez ortaya atılmıştır. (174)



şekil 25. Yağ doku çeşitlerinin kemik metabolizmasına etkilerinden birkaçı. (174)

Glukoz: Birçok değişen faktör sayesinde kanda sınırlı aralıkta tutulmaktadır, vücuttaki üretilecek enerjinin temel kaynağıdır. HbA1c (glikolize hemoglobin) son üç aylık ortalama kan glukoz seviyesi ölçümü glukoz seviyesinin ne kadar kontrolde olduğunu gösterir. % 6.5'in üzeri diyabetin gelişimini işaret eder. Düşük glikoz seviyesi (hipoglisemi) veya yüksek glukoz seviyesinin sebep olabileceği ölüme kadar gidebilecek pek çok sağlık problemi vardır.

HDL: (yüksek yoğunluklu lipoprotein) Periferden karaciğere kolesterol toplar ve taşır. Bu sayede kanda yüksek oranda kolesterol miktarı bulunmamış olur. Kanda yüksek oranda kolesterol varlığı atherosklerotik plakların oluşmasına yol açar. Damar esnekliği ve organların kanlanmaları zarar görmüş olur. Çeşitli kalp ve dolaşım sorunları oluşur. HDL'ye iyi kolesterol de denilmektedir. Koroner arter hastalığı ihtimalini azaltır. Sağlıklı bir kadında 40 mg/dL, erkekde ise 50 mg/dL'nin üzerinde HDL değeri bulunması beklenir. Sigarayı bırakmak, egzersiz yapmak, vücutta bulunan fazla kilolardan kurtulmak, beslenme tarzı, tüketilen gıdalar ve pişirme teknikleri HDL'nin yükseltilmesinde etkili durumlardır. (175)

VLDL: (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) Artması istenmeyen bir lipoproteindir. Artması ile beraber kalp damar sağlığını tehlikeye sokar. Diyabet, karaciğer yağlanması, tiroidin yetersiz çalışması, böbrek üstü bezlerin rahatsızlığı, doymuş yağların fazlaca tüketimi, alkol ve sigara kullanımı, yeterli egzersizin yapılmaması, stres gibi nedenlerle yükselebilmektedir. Yükselmesindeki en temel sebep beslenme ile alakalıdır. Bu etkenler yok edilince VLDL seviyesi de düşüş gösterir. 5-40 ml/dl değer aralığı sağlık problemi yaratmayacak VLDL ölçüm seviyeleridir.

Trigliserit: Lipitlerin % 90 a yakın miktarını oluşturur. Yüksek seviyelerde olması atherosklerozun sebep olduğu kalp damar hastalıkları riskini gösterir. Birçok faydasının ve görevinin de bulunduğu bilinmekle beraber vücudun yağ metabolize edebilme kabiliyetini gösterir. sağlıklı bir bireyde 150–200 mg/dL arası değerler normaldir. Genetik yapı, beslenme ve gıda tüketimi alışkanlıkları, gebelik süreci, obezite, kalp ve dolaşım hastalıkları, böbrek hastalıkları, karaciğer problemleri, cushing sendromu, akromegali, alkol tüketimi, egzersiz yapmak gibi faktörlerin trigliserit değerinde etkili olduğu bilinmektedir.

AST: (Aspartat Aminotransferaz) nceleri SGOT (serum glutamik okzaloasetik transaminaz) olarak bilinen, karaciğere spesifik olmamakla beraber genelde hepatositlerde bulunan bir enzimdir. AST normal değeri kadınlarda 15-42 IU/L iken erkeklerde 15-50 IU/L'dir. Serumdaki artışı başta karaciğer ve bulunduğu diğer organlarda yumuşak dokulardaki hasarın ve enfeksiyonun göstergesidir. Tek başına değil ALT ile beraber ölçülürse bir anlam ifade eder. Bazı durumlarda iskelet ve kas problemleri, ağır egzersizler, pankreas sorunları, nörolojik problemlerde de seviyesi artabilmektedir. AST değerinin düşüşü normal kabul edilse de B6 vitamininin eksikliği böbrek hastalıkları ve gebelik bu düşüşü sebep olabilmektedir.

ALT: (Alanin Aminotransferaz) nceleri SGPT (serum glutamik pirüvik transaminaz) diye bilinmekteydi, AST ile birlikte karaciğer hasarında serumdaki seviyeleri yükselir. ALT'nin artışı hepatosellüler membranın geçirgenliğinde artışı ve karaciğerdeki hasarın fazla olduğunu bildirmektedir. Bununla beraber obezite, diyabet ve çeşitli kalp rahatsızlıklarında değeri yükselebilmektedir. Değerinin düşmesi herhangi bir endişe yaratmamalıdır. (176) Sağlıklı bir erkekte ALT seviyesi 10-40 U/L, kadında ise 7-35 U/L aralığında bulunmaktadır.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılması için Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 291477 nolu onayı alınıp, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Yönetim Birimi tarafından destek gören bu bilimsel çalışmada deney hayvanlarının temini ve deney çalışmaları Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde, analizleri ise Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı kliniğinde gerçekleştirilmiştir.

4.1. Deney Hayvanları Seçimi ve Deneysel Düzenek Standartları

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edilen 40 adet 12 haftalık ortalama ağırlıkları 300-350 gr olan sağlıklı spareque dawley cinsi erkek rat kullanılmıştır. Çalışma boyunca tüm deney gruplarındaki hayvanlar standart kafeslerde, 20-25 derece oda sıcaklığında, yem ve su alımları serbest bırakılarak, 12 saat gün ışığı alan - 12 saat karanlık ortamda, havalandırma sistemi olan mekanda tutulmuştur.

4.2. Cerrahi Operasyon

İlk olarak ağırlıkları ortamala 300-350 gr olan erkek spareque dawley cinsi 40 adet ratın sağ tibia kemiklerinin metafiziyel kısımlarının kortikokansellöz kısmına 2,5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantların intraosseöz olarak yerleştirilmesi gerçekleştirilmiştir. Yapılan tüm cerrahi işlemlerde asepsi ve antisepsi kurallarına bağlı kalınmıştır. Cerrahi işlem öncesinde tüm deney hayvanlarına kas içine olmak üzere uygun insülin enjektörü ile genel anestezileri yapılmıştır (ksilazin

10 mg/kg ve 40 mg/kg ketamin). Anestezik maddenin etki etmesi ile cerrahi işlem uygulanacak alan traş edildikten sonra %10'luk povidone iodine cilt ve mukoza antiseptiği ile yıkanmış, denekler operasyona hazırlanmıştır.



Şekil 26. Uygulanacak genel anestezi için anestezik maddelerin enjeköre çekilmesi.

15 nolu bistüri bıçağı kullanılarak deneklerin tibiya kemiklerinin sırtından kemik teması alınarak, implantın konulacağı bölgeye ulaşılacak şekilde derilerine 1,5-2 mm uzunluğunda insizyon yapıp, yeterli derinlik, uzunluk ve genişlikte flep kaldırılarak alttaki dokular eleve edildikten, kaslar diseke edildikten sonra tibiya kemiklerinin metafiziyal kısımlarındaki kortikokansellöz kemiğe ulaşılmıştır. Planlandığı gibi tüm deneklere 2,5 mm çapında ve 4 mm uzunluktaki intraosseöz olarak yerleştirilecek olan RBM yüzeyli, Ti6Al4V materyalinden üretilmiş, vidalı, silindirik implantlar (İmplant) için 1,8 mm ve 2,5 mm'lik uygun frezler sırası ile kullanılarak, implantların yerleşebileceği kortikokansellöz kemik yuvaları

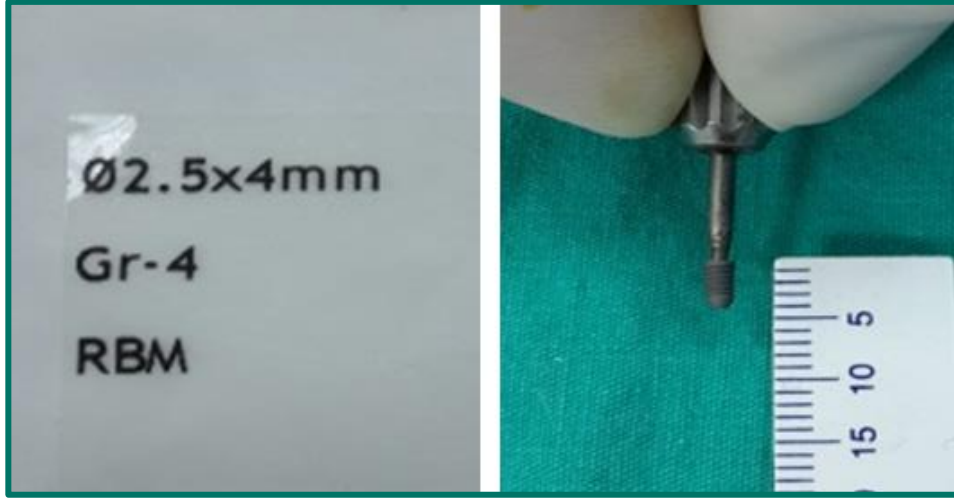
hazırlanmıştır. Döner alet kullanarak kemiğin drilleneceği bu hazırlık işleminde frezlerin sürtünmelerinden meydana gelecek olan ısınmaya bağlı sert ve yumuşak doku hasarının ve nekrozunun önlenmesi amacıyla cerrahi alan operasyon süresince steril serum fizyolojik (% 0,9 izotonik sodyum klorür) ile yıkanmıştır, debridmanlar ve çıkan doku parçaları operasyon bölgesinden uzaklaştırılmıştır.



Şekil 27. İmplantasyon hazırlığında kullanılan frezler.



Şekil 28. İmplantın yerleştirmesi için hazırlanan yuva.



Şekil 29. 2,5 mm çapında 4 mm uzunluğunda RBM yüzeyli titanyum implant (İmplant AGS Medikal, İstanbul, Türkiye).

Frezlerle hazırlık tamamlandıktan sonra cerrahi işlem bölgesine ve implantların yüzeylerine herhangi bir kontaminasyon veya temas olmadan implantlar yeterli tork ve hızla gerekli derinliğe ulaşana kadar, implantların yivleri açıkta kalmayacak şekilde el ile vidalanmıştır.



Şekil 30. İmplantasyondan hemen önce.



Şekil 31. İmplantların tüm yivleri kemiğin içinde olacak şekilde vidalama işlemi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 32. İmplantasyon sonrası, flep suture edilmeden.

İmplantlar yerleştirilip kanama kontrolü sağlandıktan sonra flep kenarlarında gerginlik veya herhangi bir bölgede büzülme, yığılma olmayacak şekilde primer olarak 4-0 eriyebilen sütür materyali (poliglaktin), portegü, doku pensi yardımı ile suture edilip düğüm güvenliği sağlanarak yara bölgesi kapatılmıştır.



Şekil 33. Flep kenarlarında yığılma, büzülme olmayacak şekilde yara bölgesine portegü ve süturu ile basit sütur atılması.

Tüm ratlara cerrahi operasyondan sonra enfeksiyon ve ağrının önlenmesi amacıyla antibiyotik (40 mg/kg penisilin) ve analjezik (0.1 mg/kg tramadolhidroklorid) ilaçlar kas içine olacak şekilde 3 gün boyunca uygulanmıştır. Operasyon sonrası dönemde dikişler belli periyotlarla kontrol edilip implantların ve dokuların açık kalmayışı teyit edilmiştir.



Şekil 34. Opere edilen bölgenin primer olarak sütüre edilmiş durumu.

Cerrahi operasyon sonrasında denekler 4 haftalık iyileşme dönemine tabi tutulmuştur. Bu sürede tüm denekleri standart normal diyetle beslenmiş ve D vitamini veya başka takviye verilmemiştir. Diğer düzenek şartları tüm denekler için aynıdır. 4 hafta boyunca deneklere yerleştirilen implantların osseointegrasyonu, kemiğin ve yumuşak dokuların iyileşmesi için beklenmiştir. Bu 4 hafta süresince ratlar normal diyetin ve suyun bulunduğu ortamda serbest bırakılarak, belirlenen ortam standartlarındaki koşullarda kalmışlar ve gözlem altında tutulmuşlardır.

5.3.Deney Grupları

4 hafta sonrasında rastgele olmak üzere 40 adet rat her grupta 10 ar adet denek olacak şekilde 4 eşit gruba ayrılmıştır. Ayrılan ratların gruplandırılmaları şu şekilde yapılmıştır:

Kontrol (KNT) grubu (n=10): Bu gruptaki deneklerin sağ tibia kemiklerinin metafiziyal kısımlarındaki kortikokansellöz kemiğe 2,5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar cerrahi yöntemlerle yerleştirilmiş ve 4 hafta osseointegrasyon için beklenilmiştir. Osseointegrasyon süresinin ardından denekler 3

ay normal diyetle beslenmiştir. Bu deney süresi boyunca 10 ratlık kontrol denek grubundan bir tane rat yaşamını yitirmiştir.

D Vitamini (vit D) Grubu (n=10): Bu gruptaki deneklerin sağ tibia kemiklerinin metafiziyal kısımlarındaki kortikokansellöz kemiğe 2,5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar cerrahi yöntemlerle yerleştirilmiş ve 4 hafta osseointegrasyon için beklenilmiştir. Osseointegrasyon süresinin ardından denekler 3 ay normal diyetle beslenmiştir. Aynı zamanda normal diyetle ek olarak haftada 3 kez, her seferinde 12 µg/kg olacak şekilde D vitamini (COLEDAN-D3 150.000 I.U./10 ml oral damla) oral gavaj yoluyla 3 ay boyunca verilmiştir. (177, 178)

Yüksek Yağlı Diyet (YYD) Grubu (n=10): Bu gruptaki deneklerin sağ tibia kemiklerinin metafiziyal kısımlarındaki kortikokansellöz kemiğe 2,5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar cerrahi yöntemlerle yerleştirilmiş 4 hafta osseointegrasyon için beklenilmiştir. Osseointegrasyon süresinin ardından denekler 3 ay yüksek yağlı diyetle beslenmiştir. (179, 180).

Yüksek Yağlı Diyet+D vitamini (YYD+vit D) Grubu (n=10): Bu gruptaki deneklerin sağ tibia kemiklerinin metafiziyal kısımlarındaki kortikokansellöz kemiğe 2,5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar cerrahi yöntemlerle yerleştirilmiş ve 4 hafta osseointegrasyon için beklenilmiştir. Osseointegrasyon süresinin ardından denekler 3 ay yüksek yağlı diyetle beslenmiş, aynı zamanda yağlı diyetle ek olarak haftada 3 kez, her seferinde 12 µg/kg olacak şekilde D vitamini (COLEDAN-D3 150.000 I.U./10 ml oral damla) oral gavaj yoluyla verilmiştir. (181, 178)

Tablo 6. Çalışmada kullanılan normal ve yüksek yağlı diyetin içerikleri. (179)

çalışmada kullanılan diyetlerin içerikleri (g/kg)			
	normal diyet		yüksek yağlı diyet
kazein	200		200
nişasta	579,5		150
sükroz	50		149,5
bitkisel yağ	70		
sığır don yağı			400
selüloz	50		50
mineral	30		30
vitamin	15		15
L-sistein	3		3
kolin	2,5		2,5

Denekler 12 hafta boyunca yağlı, D vitamini takviyeli normal diyet, D vitamini takviyeli yağlı diyet ve normal diyetli beslenme protokollerine tabi tutulduktan sonra deneyin 4. ayında tüm deneklerin yapılacak incelemeler için kalplerinden kanları alınıp, gereken dokuları alındıktan sonra sakrifiye edilmişlerdir.



Şekil 35. Deneyin genel şeması.

Deneyin sonunda hayvanların incelenmek üzere dokuları kan ve kemik örnekleri alınmıştır. Deneklerin kanları kalplerinden 5 cc'lik enjektörlerle yaklaşık 4 cc olacak şekilde alınmıştır ve 10 ml'lik tüplere konulduktan sonra 3000

devirde 5 dk santrifüj edilip kan örneklerinin serum kısımları laboratuvar analiz aşamasına kadar -80 derecede eppendorf tüplerinde muhafaza edilmiştir. Tüm deneklerin kan serumları ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda AST, ALT, glikoz, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, trigliserit, HDL ve VLDL seviyelerinin biyokimyasal analizleri ve incelemeleri yapılmıştır.



Şekil 36. Deneklerin kalplerinden alınan kanların santrifüj edildiği santrifüj cihazı.

4.4. Kemik Örneklerinin Alınması ve Analizleri:

Deneklerin tüm alt çene kemikleri, tüm sağ femur kemikleri ve tüm sağ tibia kemikleri yumuşak dokulardan uzaklaştırılarak alınmıştır. Sağ tibiyalardan metafiziyel kısımlarıdan osseointegre olan implant ve etrafındaki kemik doku blok halinde çıkarılıp ayrılmıştır. İmplantın osseointegre olduğu sağ tibia kemiğin metafiziyel kısımları histolojik değerlendirilmeleri için blok halinde çıkarılıp dekalsifiye edilmemiş kesit hazırlama metoduna göre analiz edilmek üzere Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'na gönderilmiştir.

5.5. Dekalsifiye Edilmemiş Histomorfometrik Kesit Hazırlama Metodu:

Bu yöntem için osseointegre titanyum implantlar ve çevrelerindeki kemik doku, kemiğin üzerindeki yumuşak dokulardan uzaklaştırılıp, blok halinde çıkarıldıktan sonra % 4 'lük tamponlanmış formalin solüsyonunda oda sıcaklığında en az 24 saat süreyle bekletilmiştir. Sabitlendikten sonra tüm kemik doku örnekleri sırasıyla % 70, % 80, % 90, % 96 ve % 99 derişiminde alkol bulunan havuzlarda birer gün süreyle bekletilerek su kaybettirme işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu işlemde sonra metil metakrilat rezin içerisinde 24 saat bekletilerek vakum altında infiltre edilmiştir. İnfiltrasyonu tamamlanmış örnekler metil metakrilat doldurulmuş şeffaf plastik kalıplara rezinin içinde hava kabarcığı oluşmayacak şekilde teker teker gömülmüştür. Her biri bir örnek içeren kalıplar 40°C'da 450 nm dalga boyundaki ışık ile 8 saat süreyle polimerize edilerek hazırlanmış ve sabitlenmiştir.

Polimerizasyon işlemi tamamlandıktan sonra örnek doku kütleleri şeffaf minik kutucuklardan çıkartılmıştır. Örnekleri içeren şeffaf metil metakrilat rezin blokların düz olan alt yüzeyleri pleksiglas lam üzerine vakum altında oynama olmayacak şekilde yapıştırılmıştır. Pleksiglas lam üzerine sabitlenen örnekler hassas kesme cihazına bağlanmış elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparabau, Norderstad, Almanya) ile kalınlıkları 300 µm olan kesitler elde edilecek şekilde kesilmiştir.

Bu ilk kesme işlemleri rezin bloklar içinde gömülü RBM yüzeyli titanyum implantların uzunluğu doğrultusunda ve merkezleri boyunca yapılmıştır. Bu kesitler mikro aşındırma sistemi kullanılarak (Exakt 400 CS, Exakt Apparabau, Norderstad, Almanya) sırasıyla 1000, 1200 ve 2500 gridlik zımparalar sayesinde 50 µm incelikteki kesitler haline gelmiştir. Bu yöntemle her bir kemik örnekten 1'er tane olacak şekilde histolojik kesitler elde edilmiştir. Bu kesitler toulidine mavisi ile

boyanmıştır. Boyanan kemik doku preparatları bir gece kuruma için bekletildikten sonra örnek yüzeyleri metil metakrilat rezin kullanılarak lamel ile örtülmüş ve mikroskopta incelenmek için hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan preparatların histolojik görüntüleri Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında ışık mikroskobuna bağlı dijital kamera sayesinde (Olympus, Tokyo, Japonya) 2x, 4x ve 10x büyütmede olacak şekilde alınmıştır.

Görüntü Analiz Programı (Olympus, Tokyo, Japonya) kullanılarak histolojik kemik implant kaynaşması (KİK) ölçümleri yapılmış ve implant çevresi kemik dolum oranları belirlenmiştir. Bu analizler sonucunda ortaya çıkacak parametreler şunlardır:

4.6. Kemik İmplant Kaynaşması İncelemesi

Toplam KİK hesaplanırken önce implantın sahip olduğu tüm kenarlar ölçülüp, bu toplam uzunluktan KİK oluşmayan kısımlardaki uzunluklar çıkarılmıştır. KİK yüzdesi hesaplanırken ise KİK gerçekleşen kısımlardaki uzunlukların toplamı, implant çevre uzunluğuna bölünüp sonuç 100 ile çarpılmıştır.

x → yerleştirilen implantların kemikle temas eden kısımları

y → implantın çevre uzunluğu

z → kemik implant kaynaşması (KİK)(%) olarak kabul edilirse denklem

şu şekildedir:

$$z = x/y \times 100$$

4.7. İmplant Çevresi Kemik Dolum Oranları

İmplant çevresi kemik dolum oranları belirlenirken öncelikle her örnekte aynı çap ve boyda kullanılan titanyum implantların kesit görüntülerindeki yiv alanları

belirlendi. Bunun ardından yivlerin etrafında kemik bulunan alanlar belirlendi ve toplandı. Son olarak da yivlerin kemikle doluluk yüzdesi bu iki parametre oranlanarak elde edilmiştir.

A $\longrightarrow$ yivlerin toplam alanı

B $\longrightarrow$ yivlerin kemikle dolmuş alanların toplamı

C $\longrightarrow$ yiv doluluk yüzdesi

$C = B/A \times 100$ olarak tarif edebiliriz.

4.8. Kemik Mineral Yoğunluklarının İncelemesi

Deneklerin kemik dokularına intraosseöz olarak yerleştirilen implantların etrafındaki kemik doku yoğunluğunun incelenmesi ve değerlendirilmesi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na ait DEXA (HOLOGİC) cihazında gerçekleştirilmiştir. Değerlendirilmelerde ratlara ait sağ-sol alt çene kemiklerinin ve sağ femurlarının kemiklerinin mineral yoğunluklarına (KMY) bakılmıştır.

Geçmişten günümüze pekçok teknik kemik mineral yoğunluğunun tespitinde kullanılmıştır. Bu teknikler kısaca;

- Single Photon Absorbtometry (SPA),
- Dual Photon Absorbtometry (DPA),
- Quantitative Computerised Tomography (QCT),
- Ultrason Ölçümleri,
- Single Energy X-Ray Absorbtometry (SEXA),
- Radyographyc Absorbtometry (RA)
- Dual Energy X-Ray Absorbtometry (DEXA) olarak özetlenebilir.

Günümüz teknolojisi ile kemik mineral yoğunluğu ölçümünde altın standart teknik DEXA'dır. Çalışmamızda da bu teknikten yararlanılarak deneklerin kemik yoğunlukları incelenmiştir. Bu teknikte ışın, başlangıçta emilim materyali içeren bir diskten, sonra dokudan geçer. Yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilebilmektedir. Oldukça duyarlı bir yöntem olan DEXA'da, iki boyutlu olarak yapılan tarama (gr/cm^2), birim alandaki yoğunluğu verir. DEXA ile periferik ölçümler de gerçekleştirilebilir. Radyasyon dozu 1-5 mrem kadardır. Pek çok radyolojik yöntemde olduğu gibi DEXA'da da klinik bilginin varlığı, incelenecek hastanın kemik mineral yoğunluğunun (KMY) tespitinde oldukça değerlidir. Vücutta incelenecek kalın ve hacimli kemiklerde de işe yarayan bir tekniktir. (182)

5.9.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 gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi ve Tamhane's T2 testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5.BULGULAR

Çalışma Kontrol, D vitamini, Yüksek yağlı diyet ve D vitamini+Yüksek Yağlı diyet olmak üzere dört grup altında toplam 39 hayvan ile yapılmıştır. Kontrol grubundan bir denek çalışma süresi içinde kaybedilmiştir.

Tablo 7. Çalışma parametrelerine ilişkin bilgiler

		Min-Max	Ort±SS
Biyokimyasal parametreler	Glukoz (mg/DL)	100-142	123,72±10,61
	HDL (mg/DL)	5,3-15,8	9,75±2,44
	VLDL (mg/dl)	8,6-27,8	14,23±3,68
	Trigliserit (mg/dl)	43-139	71,13±18,41
	AST (U/L)	188-442	277,82±56,14
	ALT (U/L)	59-152	87,33±20,27
	Alkalen fosfataz (U/L)	62-396	185,1±77,17
	Kalsiyum (mg/dl)	8,4-12,12	9,63±0,79
	Fosfor (mg/dl)	5,6-7,7	6,77±0,54
Kemik ile ilgili parametreler	Kemik implant kaynaşması (%) (n=37)	17,35-81,32	54,13±17,12
	İmplant çevresi kemik dolumu (%) (n=37)	22-70,73	37,99±10,06
	Çene-BMD (g/cm²) (n=39)	0,24-0,4	0,34±0,04
	Femur-BMD (g/cm²) (n=39)	0,24-0,33	0,26±0,02

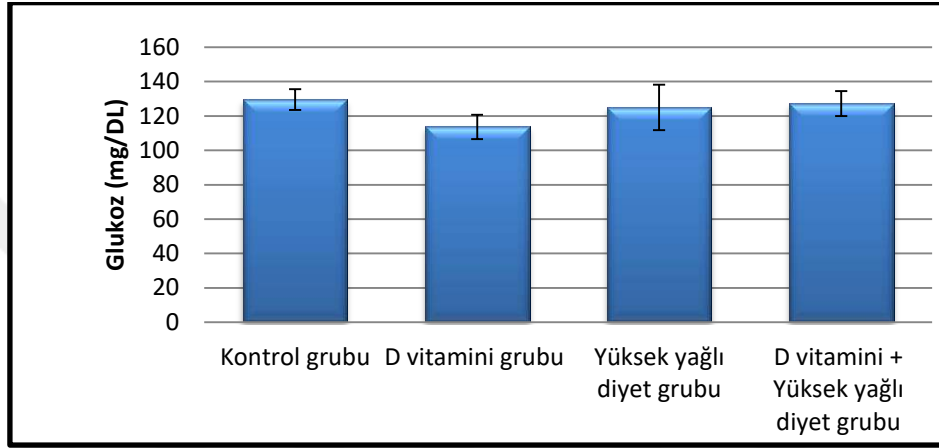
Biyokimyasal parametrelere ve kemik parametrelerine ilişkin bilgiler Tablo 1’de görüldüğü gibidir.

Tablo 8. Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

	Kontrol grubu n=9	D vitamini grubu n=10	Yüksek yağlı diyet grubu n=10	D vitamini + Yüksek yağlı diyet grubu n=10	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Glukoz (mg/DL)	129,56±6,13	113,6±7,04	125±13,25	127,3±7,27	0,002*
HDL (mg/DL)	7,98±1,14	7,84±1,61	11,44±2,33	11,56±1,36	0,000*
VLDL (mg/dl)	12,87±3,62	12,44±1,84	14,2±2,87	17,26±4,29	0,010*
Trigliserit (mg/dl)	64,33±18,08	62,2±9,19	71±14,33	86,3±21,47	0,010*
AST (U/L)	285,11±47,56	290,5±73,46	278,8±61,18	257,6±38,37	0,597
ALT (U/L)	81,44±11,52	79,6±26,75	95,6±21,99	92,1±14,7	0,221
Alkalen fosfataz (U/L)	142,89±35,64	132,3±42,37	217,2±74,35	243,8±82,7	0,001*
Kalsiyum (mg/dl)	10,12±0,97	9,79±0,84	9,16±0,52	9,51±0,55	0,046*
Fosfor (mg/dl)	7,22±0,33	6,76±0,53	6,46±0,56	6,7±0,47	0,015*

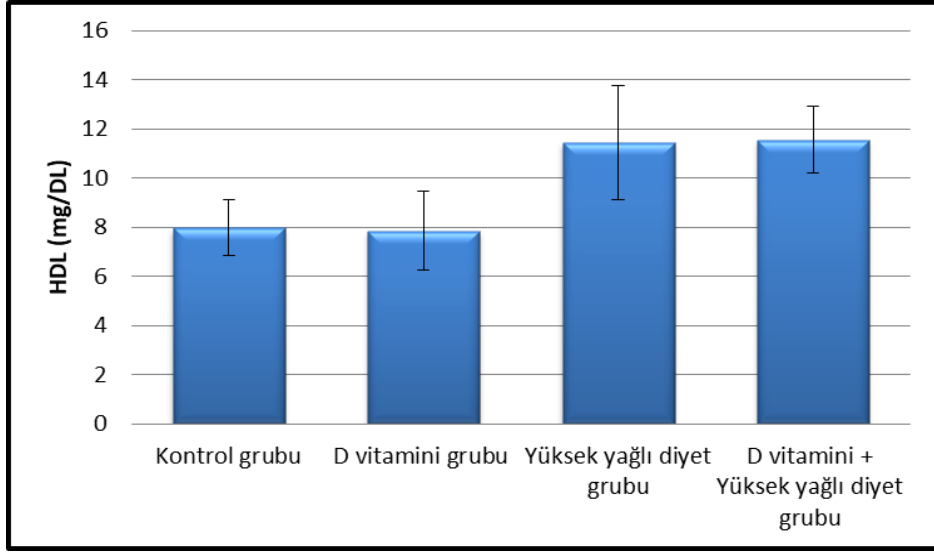
Oneway Anova Test *p<0.05

Gruplar arasında glukoz ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.002$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; D vitamini grubunun glukoz ortalaması, Kontrol ve D vitamini+ Yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.003$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında glukoz ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



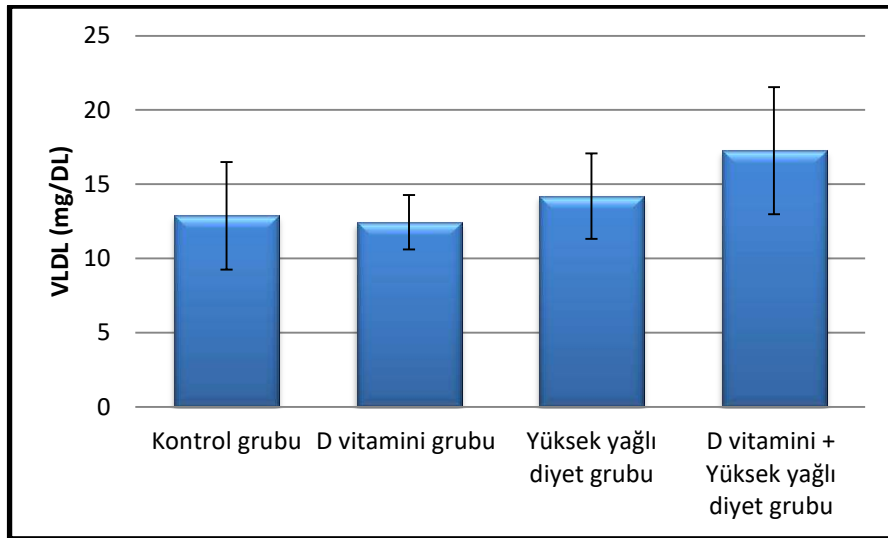
Şekil 37. Çalışma sonunda grupların kan glukoz ölçümlerinin değerlendirilmesi.

Gruplar arasında HDL ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun HDL ortalaması, Yüksek yağlı diyet ve D vitamini+ Yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$). D vitamini grubunun HDL ortalamaları, Yüksek yağlı diyet ve D vitamini+ Yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında HDL ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



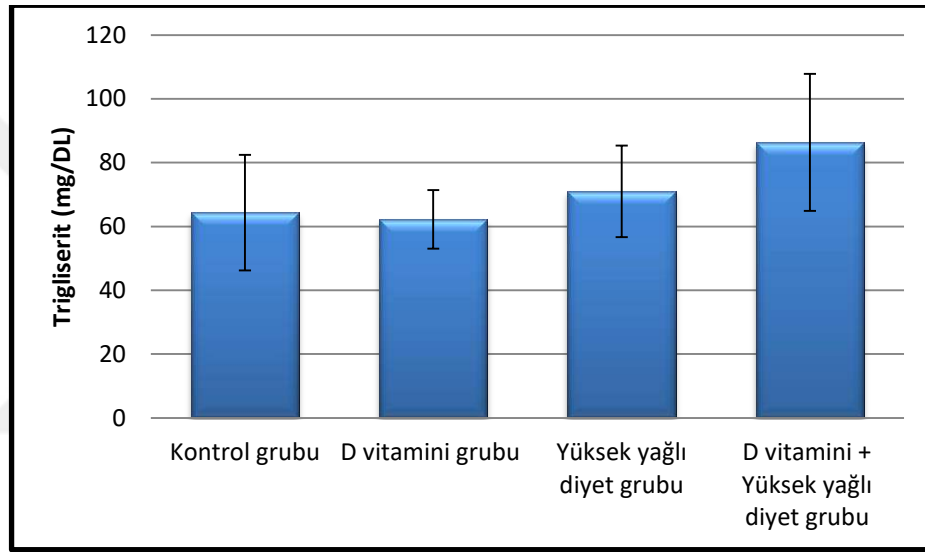
Şekil 38. Çalışma sonunda grupların kan HDL ölçümlerinin değerlendirilmesi.

Gruplar arasında VLDL ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.010$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; D vitamini+ Yüksek yağlı diyet grubunun VLDL ortalaması, Kontrol ve D vitamini gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.029$; $p_2:0.012$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında VLDL ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 39. Çalışma sonunda grupların kan VLDL ölçümlerinin değerlendirilmesi.

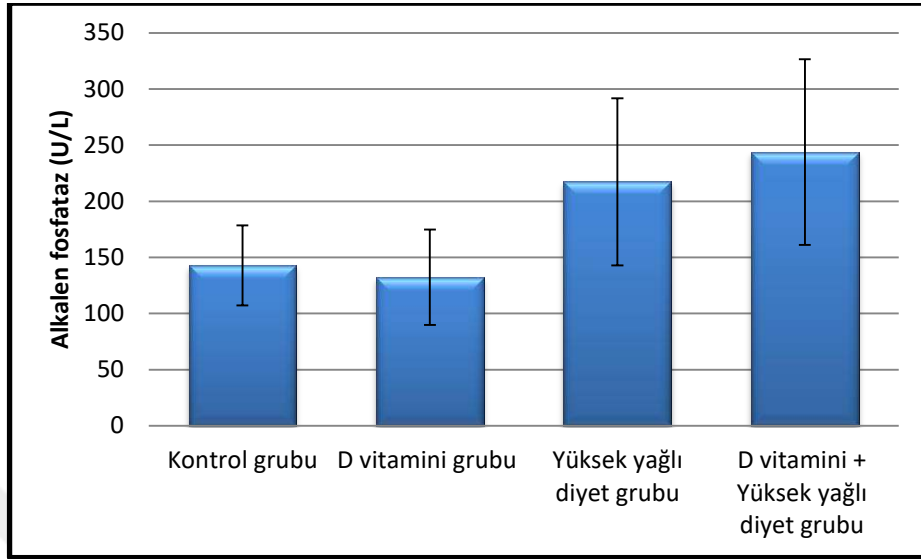
Gruplar arasında trigliserit ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.010$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; D vitamini+ Yüksek yağlı diyet grubunun trigliserit ortalaması, Kontrol ve D vitamini gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.029$; $p_2:0.012$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında trigliserit ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 40. Çalışma sonunda grupların kan trigliserit ölçümlerinin değerlendirilmesi.

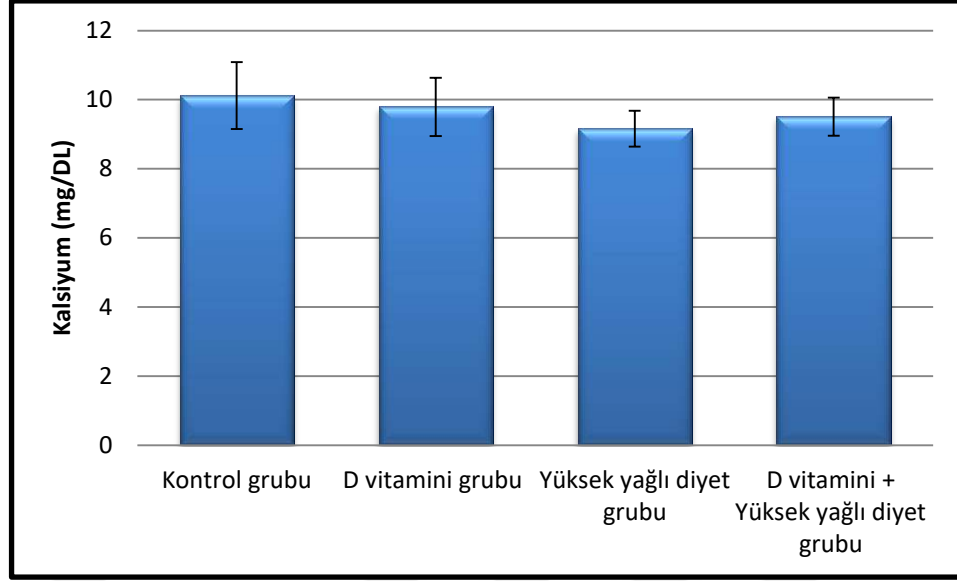
Gruplar arasında alkalen fosfataz ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; D vitamini+ Yüksek yağlı diyet grubunun alkalen fosfataz ortalaması, Kontrol ve D vitamini gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.024$; $p_2:0.013$; $p<0.05$). Yüksek yağlı diyet grubunun alkalen fosfataz ortalaması, D vitamini grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.042$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında

alkalen fosfataz ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



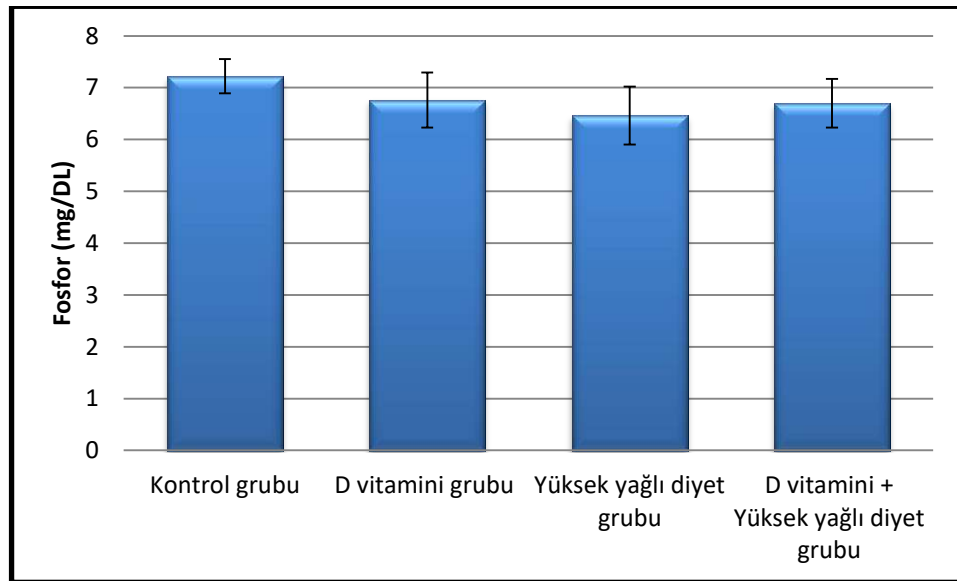
Şekil 41. Çalışma sonunda grupların kan alkale fosfataz ölçümlerinin değerlendirilmesi.

Gruplar arasında kalsiyum ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.046$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun kalsiyum ortalaması, Yüksek yağlı diyet grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.035$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında kalsiyum ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 42. Çalışma sonunda grupların kan kalsiyum ölçümlerinin değerlendirilmesi.

Gruplar arasında fosfor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.015$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun fosfor ortalaması, Yüksek yağlı diyet grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.008$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında fosfor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 43. Çalışma sonunda grupların kan fosfor ölçümlerinin değerlendirilmesi.

Gruplar arasında AST ve ALT ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

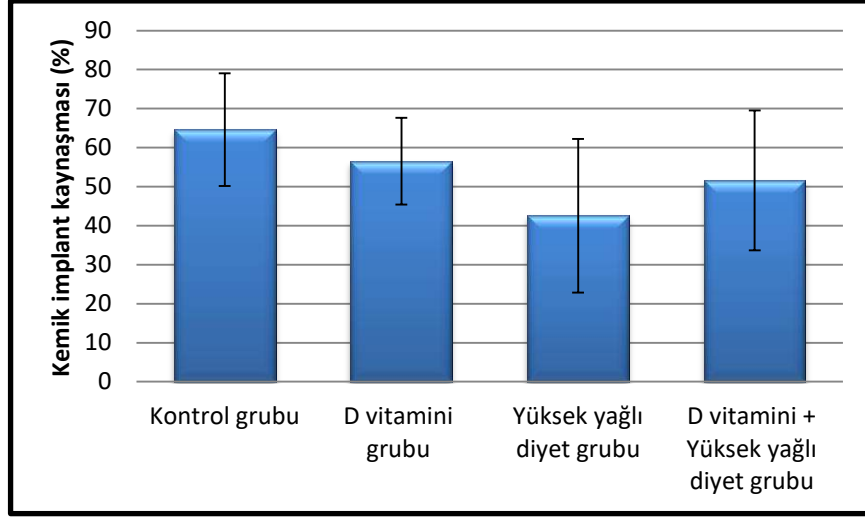
Tablo 9. Gruplar arasında kemik ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi

	Kontrol grubu	D vitamini grubu	Yüksek yağlı diyet grubu	D vitamini + Yüksek yağlı diyet grubu	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Kemik implant kaynaşması (%)	64,59±14,45	56,5±11,11	42,55±19,69	51,61±17,9	0,049*
İmplant çevresi kemik dolumu (%)	44,28±7,82	40,99±12,92	32,65±8,47	33,61±5,62	0,028*
Çene-BMD	0,34±0,05	0,35±0,03	0,33±0,04	0,34±0,02	0,685
Femur-BMD	0,26±0,01	0,27±0,02	0,25±0,01	0,27±0,03	0,139

Oneway Anova Test

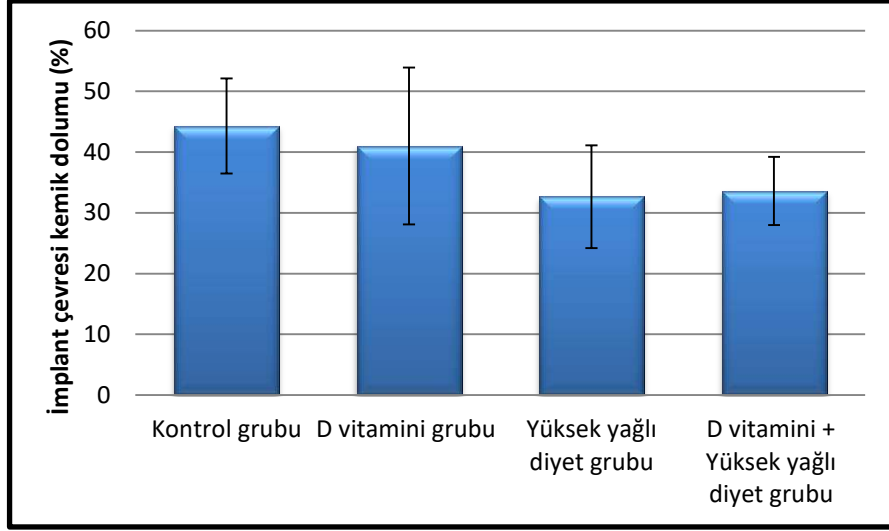
**p<0.05*

Gruplar arasında kemik implant kaynaşması ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.049$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun kemik implant kaynaşması ortalaması, Yüksek yağlı diyet grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.036$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında kemik implant kaynaşması ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 44. Çalışma sonunda grupların implant çevresi kemik implant kaynaşmalarının değerlendirilmesi.

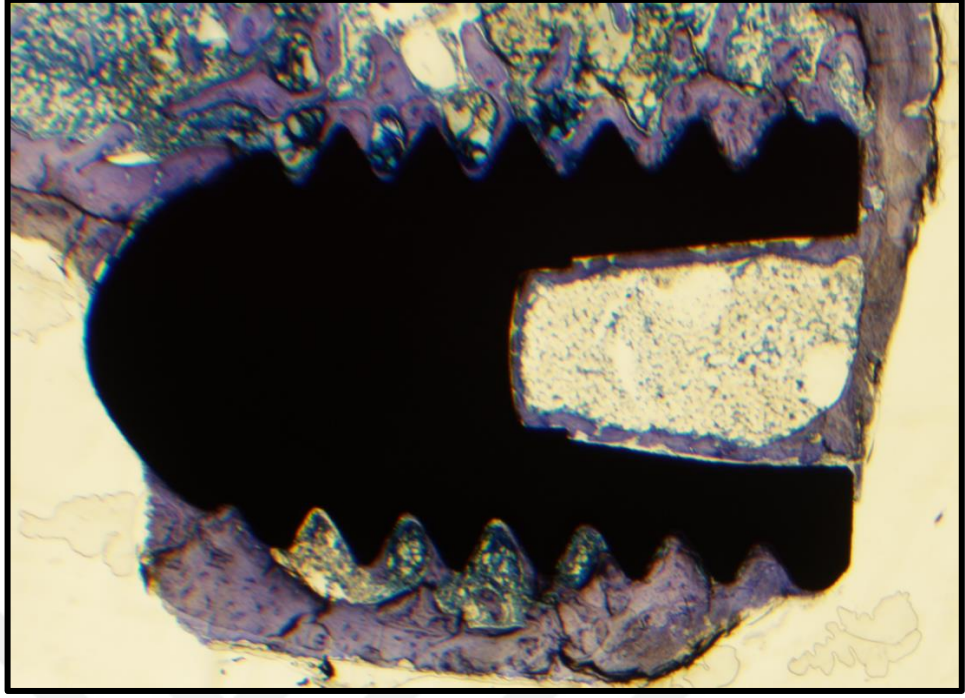
Gruplar arasında implant çevresi kemik dolumu ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.028$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun implant çevresi kemik dolumu ortalaması, Yüksek yağlı diyet ve D vitamini+ Yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.014$; $p_2:0.016$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında implant çevresi kemik dolumu ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



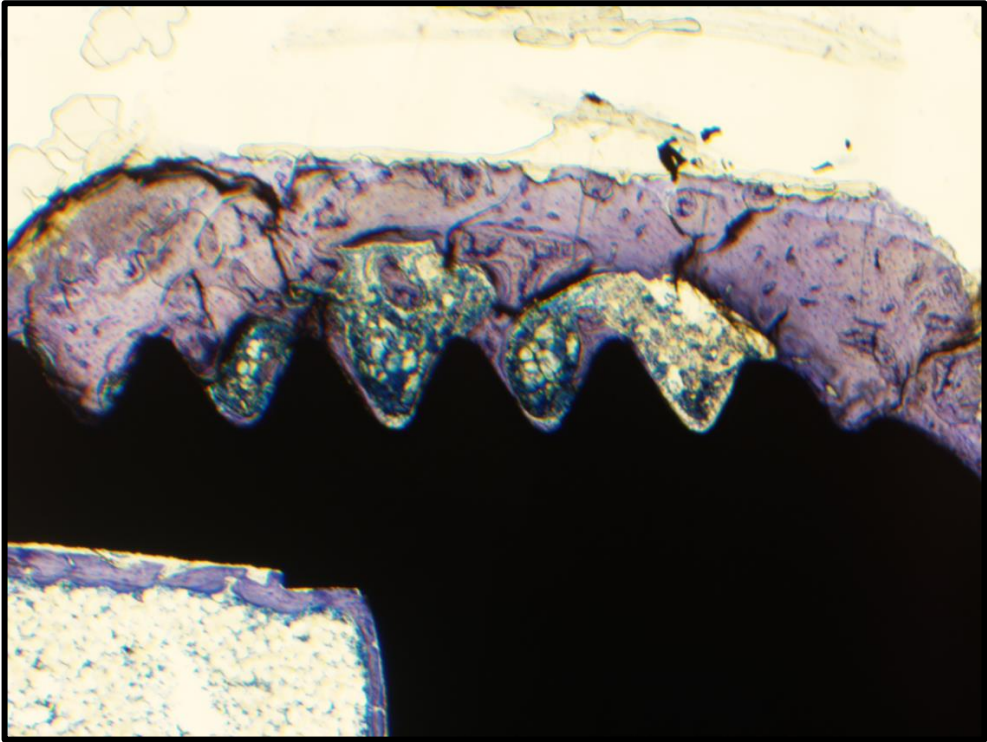
Şekil 45. Çalışma sonunda grupların implant çevresi kemik implant dolum oranlarının değerlendirilmesi.

Gruplar arasında çene-BMD ve femur-BMD parametreleri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

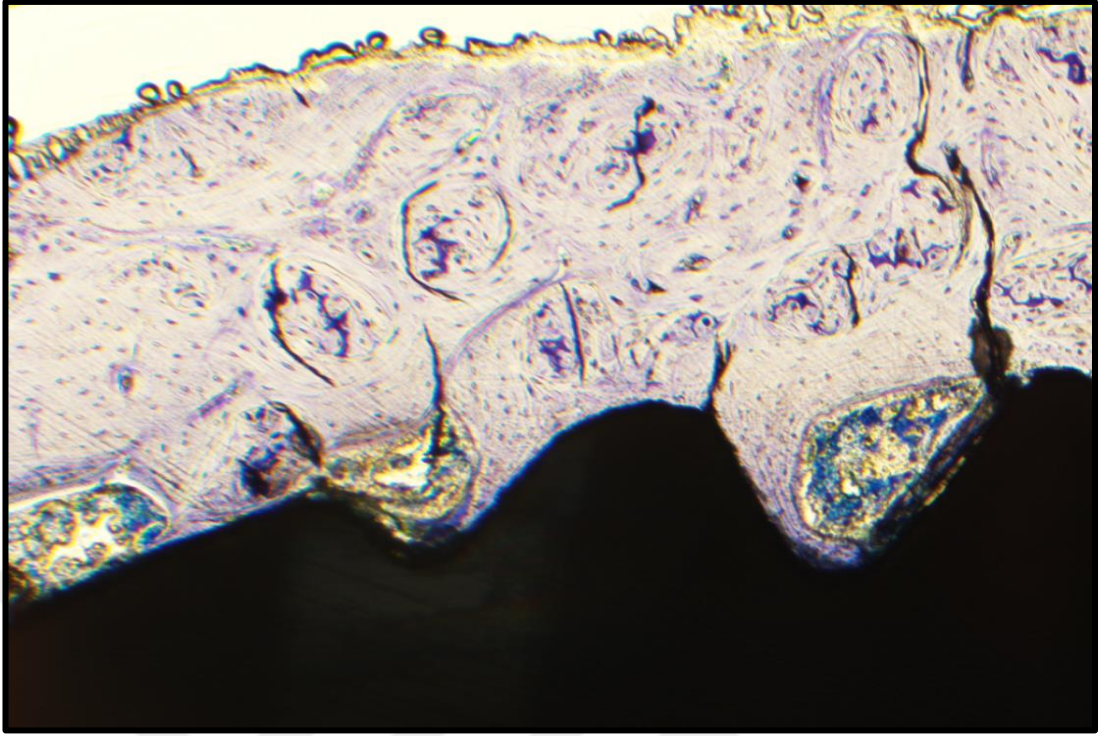
Deneklere yerleştirilen implantların mikroskoptan alınan kesit görüntüleri aşağıdaki gibidir:



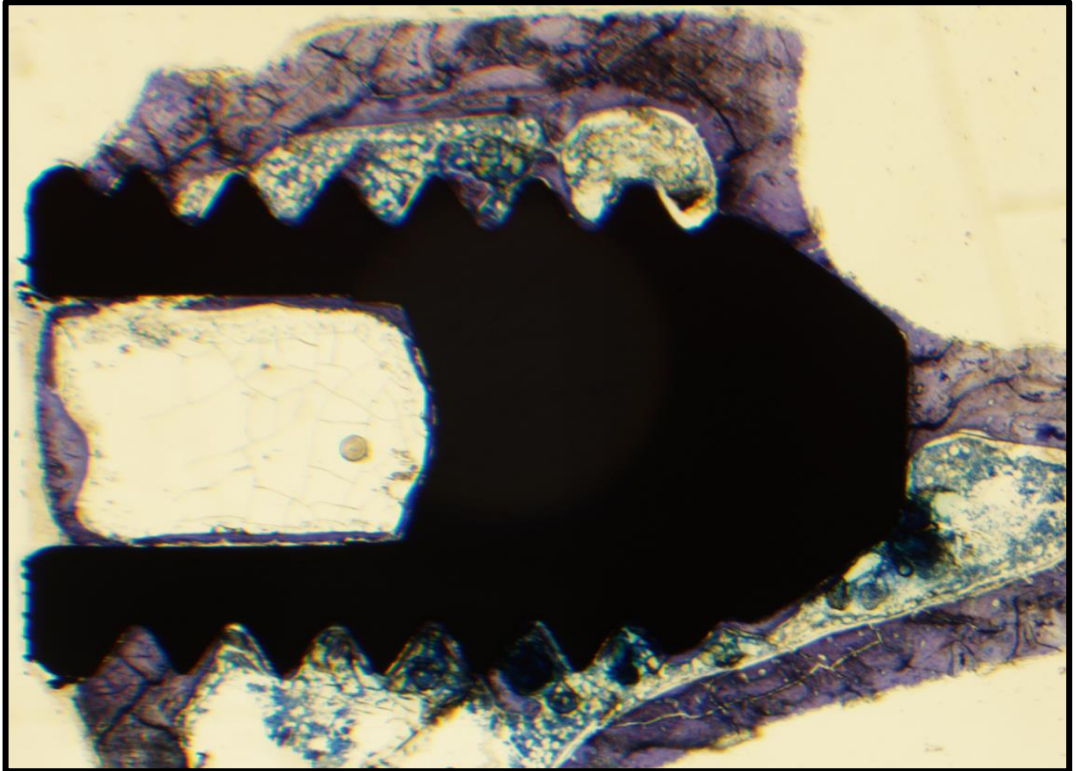
Şekil 46. Normal diyetle beslenen kontrol rat grubundan 2× büyütmede mikroskop görüntüsü.



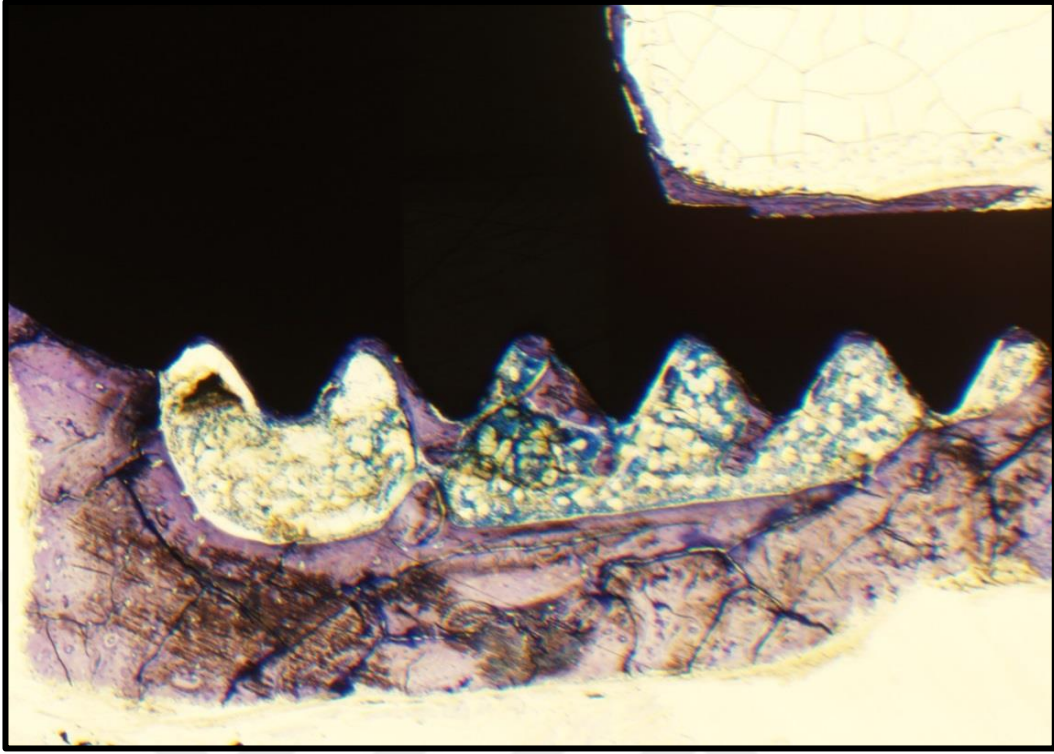
Şekil 47. Normal diyetle beslenen kontrol rat grubundan 4× büyütmede mikroskop görüntüsü.



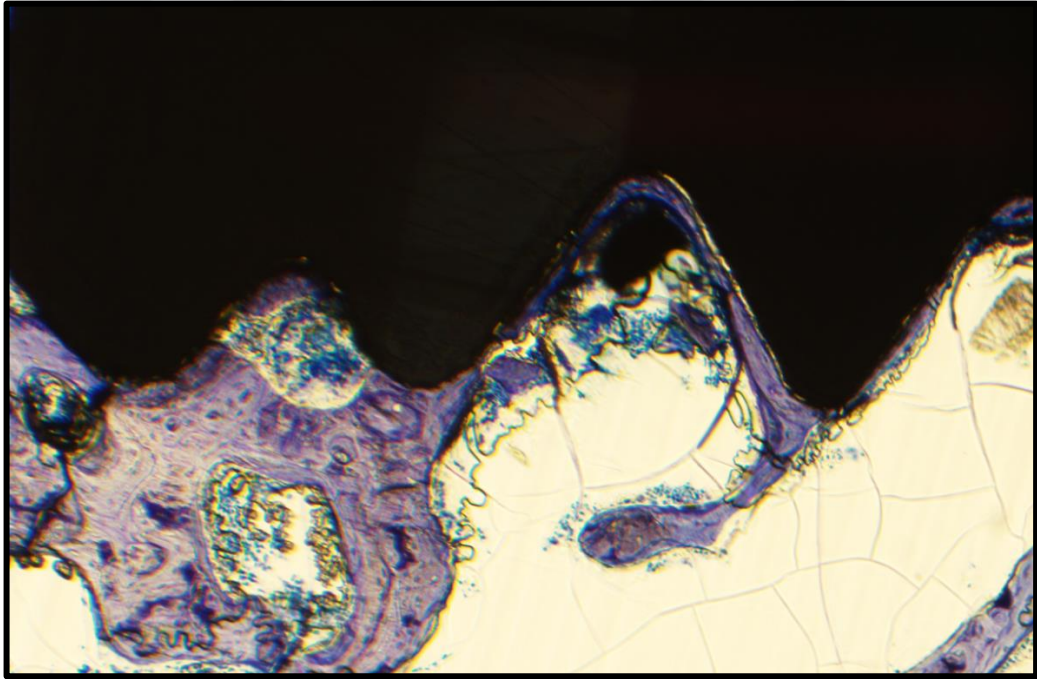
Şekil 48. Normal diyetle beslenen kontrol rat grubundan 10× büyütmede mikroskop görüntüsü.



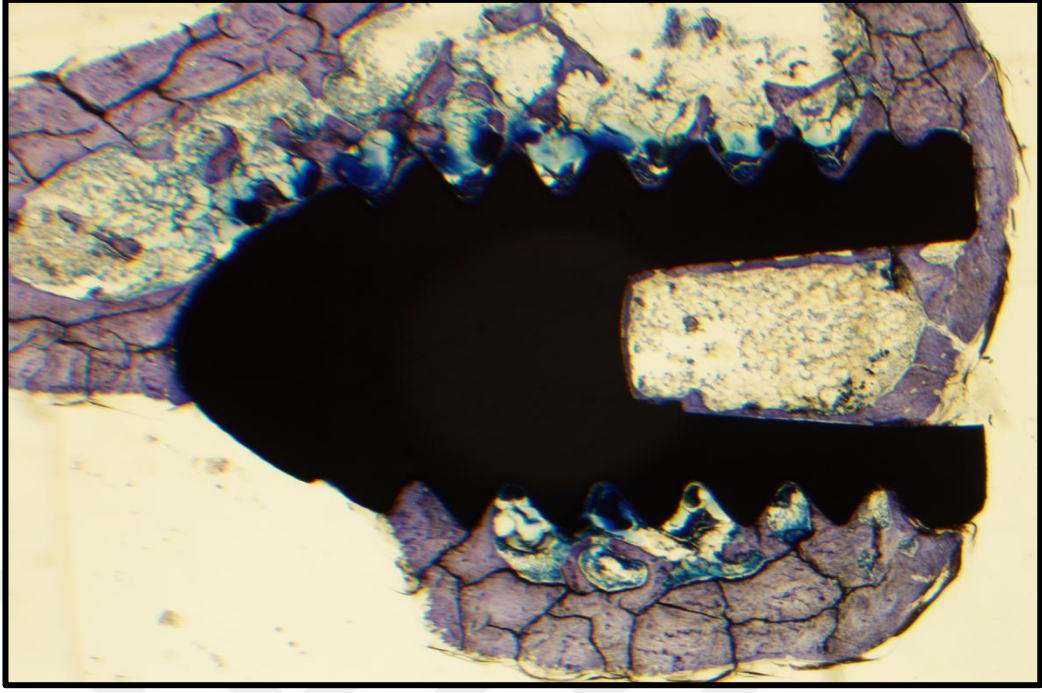
Şekil 49. Yağlı diyetle beslenen rat grubundan 2× büyütmede mikroskop görüntüsü.



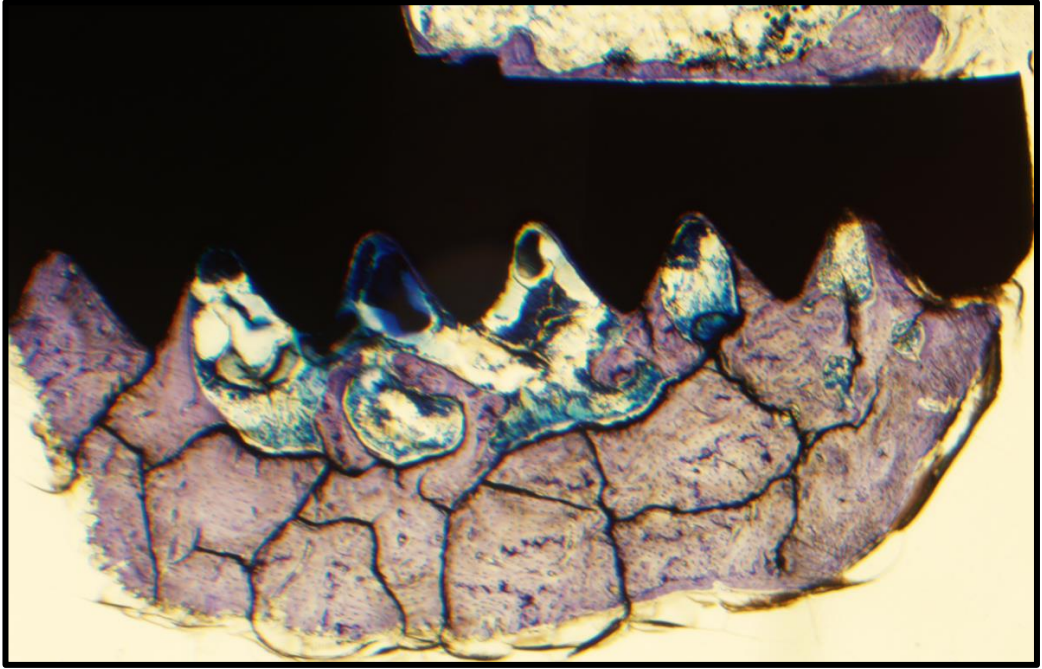
Şekil 50. Yağlı diyetle beslenen rat grubundan 4× büyütmede mikroskop görüntüsü.



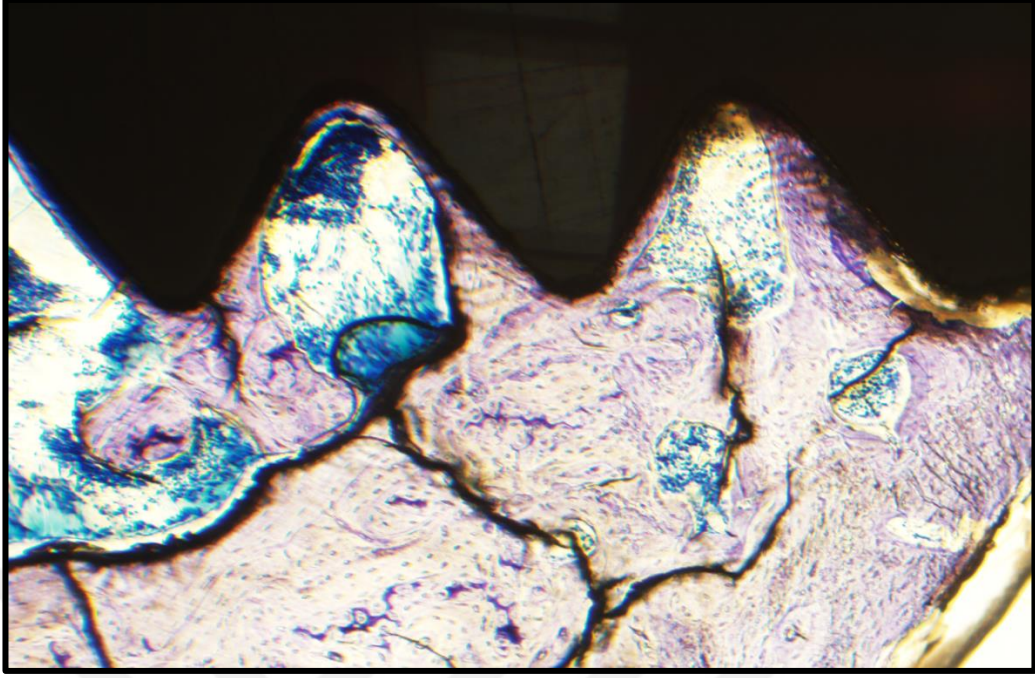
Şekil 51. Yağlı diyetle beslenen rat grubundan 10× büyütmede mikroskop görüntüsü.



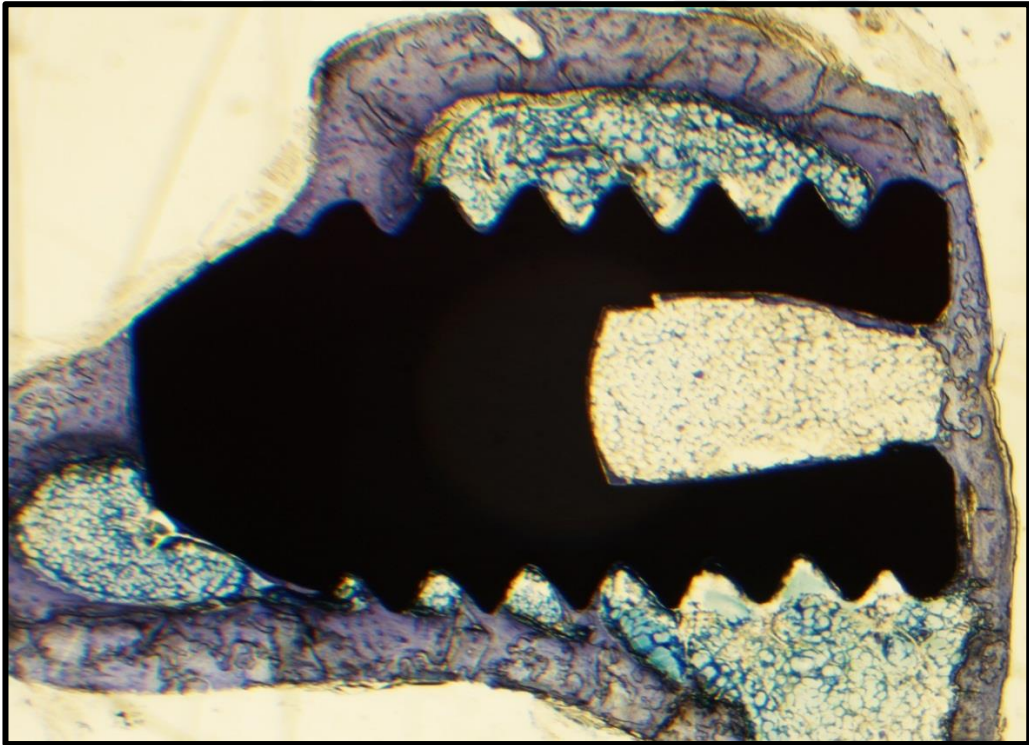
Şekil 52. D vitamini ve normal diyet verilen rat grubundan 2× büyütmede mikroskop görüntüsü.



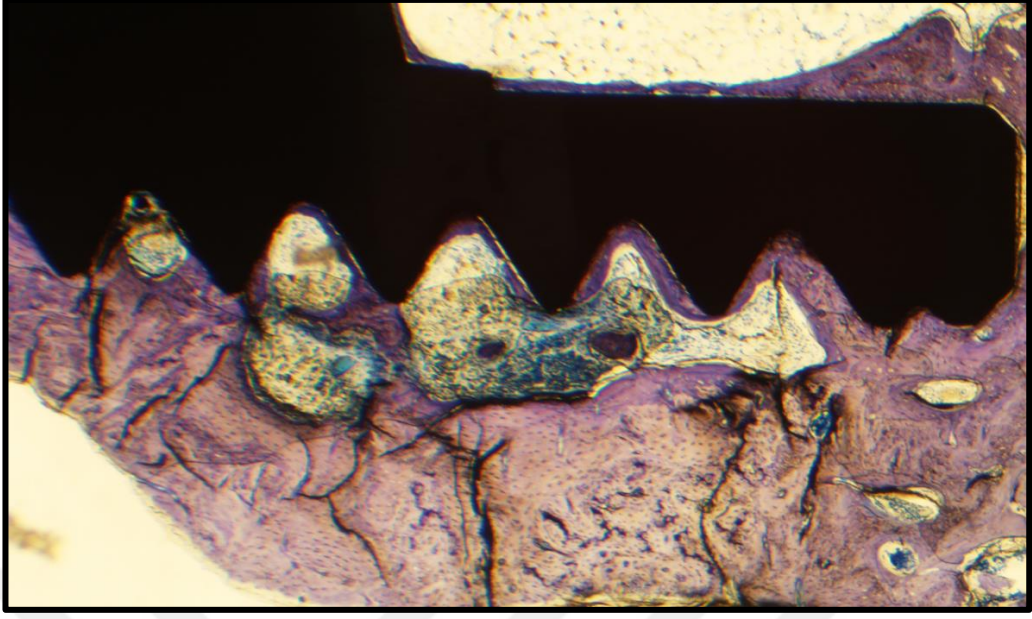
Şekil 53. D vitamini ve normal diyet verilen rat grubundan 4× büyütmede mikroskop görüntüsü.



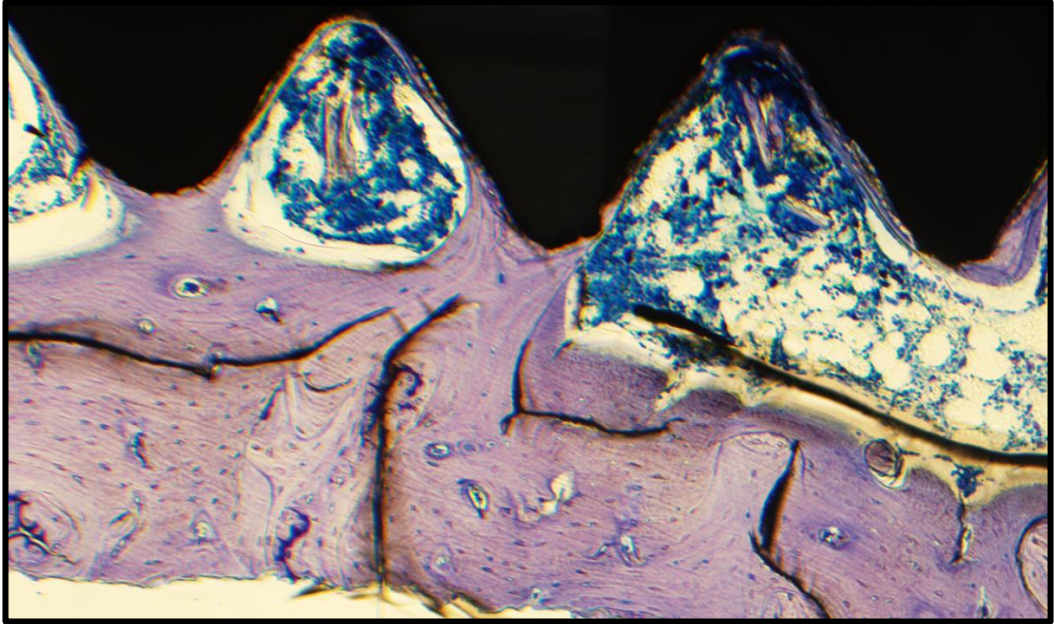
Şekil 54. D vitamini ve normal diyet verilen rat grubundan 10× büyütmede mikroskop görüntüsü.



Şekil 55. D vitamini ve yağlı diyet verilen rat grubundan 2× büyütmede mikroskop görüntüsü.



Şekil 56. D vitamini ve yağlı diyet verilen rat grubundan 4× büyütmede mikroskop görüntüsü.



Şekil 57. D vitamini ve yağlı diyet verilen rat grubundan 10× büyütmede mikroskop görüntüsü.

6.TARTIşMA

Bulunduğumuz noktada yaşam sũrelerinin uzaması ile birlikte diş hekimleri olarak ˆncelikli gˆrevimiz insanların ağız ve diş sağlığını koruma konusunda bilinˆ seviyesini ve bu konudaki farkındalığı artırmak olacaktır. Bu şekilde kişinin bedensel ve ruhsal sağlığını sũrdũrmesine katkıda bulunmuş olunuz. Periodontoloji kliniğine başvuran hastaların pek ˆođu tedavi edici diş hekimliği uygulamaları yapılan veya rehabilite edilen hastalardan oluşmaktadır. Bu hastaların tedavilerinde de sıklıkla diş implantlarından faydalanılmaktadır. Bu noktada hastanın kemik sağlığı implante edilen diş implantının başarısı aˆısından ˆok ˆnemli bir faktˆrdũr.

Hastaların kemik miktarı, kalitesi ve opere edilen bˆlgenin iyileşme potansiyeli ve bozuklukları osseointegrasyonda ˆnemli bir rol oynayacağından, yũksek yağlı diyet ile beslenmenin ve toplumların D vitamini seviyelerindeki yetersizliklerin kemik sağlığı ˆzerinde etkili olabileceğini dũřũndũđũmũzden yaptığımız ˆalıřmanın bu değişkenlerle ilişkili olmasını istedik. ˆlkemizde ve dũnya genelinde D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin sıklıkla gˆrũlmesi ve gũnlũk diyet alışkanlıklarımızın gũnden gũne değişmesi, obezite oranındaki artışlar, gıda sektˆrũnũn vizyonu, sağlığa faydalı ve besin değerı yũksek gıdalara ulaşmak konusundaki zorlukların giderek artışı bu konular ˆzerinde yoğunlaşmamıza yol aˆarak, yaptığımız bilimsel ˆalıřma iˆin motivasyon kaynağı olmuştur. Bu amaˆ doğrultusunda faydalanabileceğimiz hayvan denek ˆeřitlerinden, ˆalıřmaya katkısı ve deney koşullarına uygunluğu konusunda sparegue dawley cinsi ratlar temin edilip, ˆalıřma modeli ve sũresi belirlenmiştir. (183, 184)

Laboratuvar ortamı iˆin ˆalıřmaya uygunluğu, kısa zamanda ˆretimi ve temininin sağlanması, maliyet probleminin az olması, sahip oldukları genetik ve organ

sistemlerinin insanlara benzerliği, çalışma amacı doğrultusunda genlerindeki değişimlerin kolaylıkla geliştirilebilmesi, erken dönem çalışmalar için uygun olması sebepleri ile evrimsel anlamda farelere oldukça yakın olan ve hayvan çalışmalarında sıklıkla tercih edilen ratların kullanımına karar verilmiştir. (185) Kemirgen denek modelleri, iskeleti içeren çalışmaları yürütmek için son derece uygun ve faydalı olmaktadır. (186, 187) Literatürdeki alışmalar incelendiğinde rat tibiyalarında osseointegrasyon çalışmalarının kabul görmüş uygun bir deneysel model olduğu görülmektedir. Cerrahi yöntemler ile ratların tibiya kemiklerindeki kortikokansellöz kemik içerisine titanyum implant yerleştirilerek implant kemik etkileşiminin incelenmesi in vivo implantoloji çalışmalarında sıklıkla başvurulan bir yöntem halini almıştır. Deneysel bazı çalışmaların da rat femurlarının diafiz kısımlarına yerleştirilerek de yapıldığı rapor edilmiştir. (169, 188) Bu çalışmada deneysel düzeneğimizde deney hayvanı olarak ratları seçmeyi ve cerrahi yöntemler ile implantları tibiya kemiklerinin kortikokansellöz kısmına yerleştirmeyi uygun bulduk. (172, 189-194)

Obezite düşük dereceli iltihaplanma ile karakterize kemik iliği ve hematopoetik kök hücre farklılaşma mekanizmasına etki eden kemik doku bütünlüğünü ve bağışıklık sistemini bozan bir sağlık problemidir. (195, 196) Kemik iliği, çeşitli hematopoietik ve mezenkimal hücreleri barındıran, mekansal olarak sınırlı bir niştir. Oldukça lokalize olmasına rağmen, bu niş içindeki hücreler damarlanma yoluyla çevresel veya dolaşımdaki değişikliklerle düzenlemeye tabidir. Mezenkimal kök hücrelerden türetilen kemik iliği adipositleri heterojen bir popülasyondur. Kemik iliği adipositleri, kök ve progenitör hücrelerle etkileşime girerek hücresel soy seçimlerini etkilemektedir. Ek olarak, kemik iliği adipositleri

obezite gibi çevresel değişikliklere hipertrofi, hiperplazi veya periferik kahverengi, bej veya beyaz adipositlere benzeyen özelliklerin benimsenmesi yoluyla yanıt verir. (197) Obezite gelişimi veya kilo kaybının insan kemik ve iskelet sağlığı üzerindeki etkileri tam net değildir. Kilo kaybı ile ilgili kemik değişiklikleri insanlarda ve kemirgenlerde benzer bulunsa da, obezite durumunda gelişen kemik sağlığı değişiklikleri için durum böyle değildir. İnsanlarda, obezitede kemik kütlesi genellikle artmaktadır. Kemirgenlerde ise aksine kemik kütlesi obezitenin durumunun şiddeti ve süresi ile bağlantılı olarak azalır. Cinsiyet, mekanik yük ve yaş kemik sağlığında etkilidir. Bu zıtlıklara rağmen kemirgenler, çalışmalarda sıklıkla tercih edilir. Kemirgen obezite ve kilo kaybı modellerinin çevrilebilirliğini optimize etmek için göz önünde bulundurulması gereken çalışma tasarımları dikkate alınmalıdır. Özellikle, hayvanların cinsiyeti, yaşı ve beslenme durumu, ideal olarak insanlarla ilgili olanlarla eşleşmelidir. (198) Bu durumlar da dikkate alınarak yaptığımız çalışma için en uygun ve temini mümkün kılınabilir hayvan modeli kullanılmıştır (177, 199).

Yüksek yağlı diyetin sebep olduğu atherosklerotik vasküler yapı ve kemikte oluşan osteoporoz pek çok sağlık problemine neden olabilmektedir. Düşük kemik mineral yoğunluğu, kırık riskinde artış, kemik ve çeşitli dokularda oksitlenmiş reaktif ürünlerin konsantrasyonunda yükselmeler, kemik fonksiyonlarında hücresel bozulmalar gelişebilmektedir. Keuroghlian ve ark. (169)'nın 4 haftalık erkek ratları normal diyet ve yüksek yağlı diyetle besleyerek 2 çalışma grubu ile yaptıkları araştırmalarında, femurların diyafiz kısımlarına implantlar yerleştirmişlerdir. Deney sonrası hayvanların kan glukoz, kolesterol ve trigliserit seviyeleri incelenmiştir. Kolesterol seviyesi yüksek yağlı diyetle beslenenlerde daha fazla tespit edilmiştir.

Glukoz ise yüksek yağlı diyetle beslenen 4 hafta sonra sakrifiye edilen grupta normal diyetle beslenen deneklere göre daha düşük bulunmuştur. Sekiz hafta beslenen gruptaki glukoz ortalamasında böyle bir durum söz konusu olmamıştır. Trigliserit düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda normal diyet alan ratların daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür. Mikro bilgisayarlı tomografi yardımı ve itme testi ile osseointegre implantları değerlendirerek yüksek yağlı diyetin yerleştirilen implantların kaybında artışa yol açtığı, kemik implant ara yüzünde zayıflamaya ve buradaki kemik yoğunluğunda ve mineralizasyonunda azalmaya neden olduğu bulunarak, yüksek yağlı diyetle beslenmenin normal diyet verilen deneklere göre osseointegrasyona ve implant tedavisinin başarısına zarar verdiği sonucuna ulaşılmıştır (169). Bizim çalışmamızda ise yüksek yağlı diyet verilen grupta normal diyet verilen gruba göre glukoz değerinde istatistiksel anlamda bir fark görülmemiştir. Çalışma düzeneğimizde implantın yerleştirilme aşaması ve diyet sürelerimiz aynı değildir. Keuroghlian ve ark. (169)'nın deneyinde yalnız 4 hafta beslenen grupta glukozun düşüşünün görülmesi dikkat çekicidir. İki çalışmayı beraber ele aldığımız zaman glukoz seviyesindeki azalmanın anlamlı bir fark yaratmaması için bir müddet yüksek yağlı diyetle beslemenin gerekli olduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki glukoz ölçüm sonuçlarındaki azalma D vitamini+normal diyet grubunda görülmüştür. Diğer üç grup arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Kontrol grubunda normal diyet alan ratlarda daha yüksek görülen trigliserit seviyesi bizim çalışmamızla aynı değildir. Çalışmamızda normal diyet verilen ve yüksek yağlı diyet verilen denek grupları arasında trigliserit ölçüm sonuçları anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Ayrıca sonuçlarımıza göre D vitamini+Yüksek yağlı diyet grubunun trigliserit ortalamasının, Kontrol ve D vitamini gruplarından istatistiksel olarak

anlamalı düzeyde yüksek bulunması ve diğer gruplar arasında farklılıkların olmaması ile, yüksek yağlı diyetle gelişen trigliserit seviyesindeki artışı D vitamininin düşüremediği gözlemlenmiştir. Çalışmamızda yüksek yağlı diyet kullanımı ile gelişen trigliserit artışının kontrol grubuna göre fazlalığı ve normal diyet+D vitamini grubundaki trigliserit seviyesinin düşüşü anlamlı bir fark yaratmamıştır.

Çalışmamızda kontrol grubunun kemik implant kaynaşması ortalamasının, yüksek yağlı diyet grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunması, Keuroghlian ve ark.(169)'nın kemik implant kaynaşması sonuçları ile paralel görünmektedir. Aynı zamanda çalışmamızın diğer grupları arasında kemik implant kaynaşması ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Normal diyet verilen gruplarda D vitamini takviyesinin kemik implant kaynaşmasını arttırmadığı; fakat yüksek yağlı diyet verilen gruplarda D vitamini verilen grupta kemik implant kaynaşmasının daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızdaki implant çevresi kemik dolumunun, D vitamini ile desteklenmesi fark etmeksizin yüksek yağlı diyet verilen gruplarda azalışı ve Keuroghlian ve ark. (169)'nın itme testlerindeki değerlerin yüksek yağlı diyet gruplarındaki düşüşü, yine yüksek yağlı diyet verilen grupta implant kayıp sonuçlarının artmış olması dikkat çekicidir. (169).

Pirih ve ark.'nın yüksek yağlı diyet ve normal diyet ile toplam 18 hafta besledikleri yabani tip ve hiperlipidemiye yatkın farelerin kullanıldığı, kranial defekt oluşturdıkları çalışmalarında bizim çalışmamız ile örtüşmeyecek şekilde yabani tip farelerde yüksek yağlı diyet tüketimi ile HDL ve trigliserit seviyelerinin azaldığını tespit etmişlerdir. Glukoz seviyesi ise yağlı diyet grubunda normal diyet grubuna göre şekilde artmıştır. Bizim çalışmamızda ise bu gruplarda anlamlı bir glukoz

seviyesi farklılığı bulunmamıştır. Pirih ve ark.'nın çalışmalarında yaptıkları histolojik analizlere ve mikro bilgisayarlı tomografi incelemelerine göre, her iki tip fare grubunda da kraniyal defektlerde iyileşme süresindeki kemik rejenerasyonunun yüksek yağlı diyet ile belirgin ölçüde bozulduğu görülmüştür. Hiperlipidemiye yatkın farelerde, yabani tip farelerin aksine femur kemiğinde, yüksek yağlı diyet tüketimine bağlı olarak kortikal kemik hacmi fraksiyonu (kemik hacmi /doku hacmi) önemli ölçüde azalırken, kortikal gözenekliliğin arttığı görülmüştür. Üç nokta bükme analizi ile ölçülen femoral kemik gücü ve sertliğinin, hiperlipidemiye yatkın farelerde yüksek yağlı diyet ile önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada araştırmacılar hiperlipidemik farelerde yabani tip farelerin askine olacak şekilde yaptıkları serum analizleri sonuçlarına göre, yüksek yağlı diyetin paratiroid hormonu, tümör nekroz faktör alfa, kalsiyum ve fosfor düzeylerini önemli ölçüde arttırdığı, kemik oluşumunun bir serum belirteci olan prokollajen tip I N-terminal propeptidi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca kemik rezorpsiyonunun bir belirteci olan karboksil-terminal kollajen çapraz bağlarının serum seviyesinin hiperlipidemiye yatkın farelerde 1,7 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular hiperlipideminin sekonder hiperparatiroidizmi indüklediğini ve kemik rejenerasyonunu ve mekanik gücünü bozduğunu düşündürmüştür. Parathormon reseptörlerinin baskılanmasının, oksitlenmiş lipidlerin kemik hücreleri üzerindeki olumsuz etkiler sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bizim deneyimizde kemikle ilgili analiz ve incelemelerimize göre kontrol grubunun kemik implant kaynaşması ortalaması, yüksek yağlı diyet grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. İmplant çevresi 0,5 cm'lik alanda kemik dolum miktarları ise kontrol grubunda, yüksek yağlı diyet ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar iki çalışmada da paralel görünmektedir. Serum değerlerine baktığımızda grupların alkalen fosfataz enzim ortalaması D vitamini+yüksek yağlı diyet grubunda, kontrol ve D vitamini gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yüksek yağlı diyet grubunun alkalen fosfataz ortalaması da D vitamini grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Alkalen fosfataz bulgularında yüksek yağlı diyet ölçüm seviyelerinin artışını sağlamıştır. Alkalen fosfatazın birçok hastalığın bulgusu olabileceği, bu hastalıklarda kemiklerde gelişen yıkımın da habercisi olabileceği bize yüksek yağlı diyetin kemiğe faydalı olmadığını düşündürmektedir. (200, 201) Serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri ortalaması ise kontrol grubunda, yüksek yağlı diyet grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum kemikten kana mineral aktarımı olduğunu düşündürmektedir.(202-204) Bu bulguların yanı sıra çalışmamızda çene ve femur kemik mineral yoğunluklarında gruplar arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Hiperlipidemi, kemik metabolizmasını olumsuz etkiler ve sıklıkla osseointegrasyonun bozulmasına ve implant kaybına neden olur. Ren ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada deneysel hiperlipidemide yer alan genetik ağı doğrulamak için kolon kanseri antijeni 3 ve ilgili RNA'larının osseointegrasyondaki işlevini araştırmak istemişlerdir. Yüksek yağlı diyet ile indüklenen hiperlipidemik sıçanlar ve kontrol grubu deneklere implantlar başarıyla yetiştirilmiştir. Toplam kolesterol seviyesi, hiperlipidemik sıçanlarda normal sıçanlara kıyasla 2 kat kadar daha yüksek bulundu ve trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein ve yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyeleri de önemli ölçüde arttı; ancak implant kaybı görülmemiştir. Hiperlipidemik sıçanlarda yeni oluşan kemik yapı ve düşük kemik

implant kaynaşması hiperlipideminin osseointegrasyona engel olduğunu göstermektedir. Yine yağlı diyetle beslenen deneklerde ALP (Alkalen Fosfataz), ARS (Alizarin Red S) ve ORO (Oil Red O) boyaması incelemeleri osteogenez mekanizmasının olumsuz etkilendiğini göstermektedir. (205) Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla paralel yönde idi. Yüksek yağlı diyet verilen deneklerin normal diyet grubuna göre kemik implant kaynaşmaları azalmış, alkalen fosfataz enzim seviyesi yükselmiştir. Trigliserit seviyesi, VLDL ve HDL seviyeleri yüksek yağlı diyet tüketen gruplarda daha fazla ölçülmüştür. Ren ve ark. larının başka bir çalışmasında ise hiperlipidemik koşullarda iskelet sisteminin remodelesyonunda görev alan bir protein olan Frizzled-9'un implant osseointegrasyonuna etkisi incelenmiştir. Wistar sıçanları yüksek yağlı diyetle beslenmiş ve hiperlipidemi oluşturulmuştur. İncelemeler için mikro bilgisayarlı tomografi, hematoksilen-eozin boyaması, PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ve Western blot yönteminden faydalanılmıştır. Çalışma sonucunda Frizzled-9'un ve Runx2 (runt ilişkili transkripsiyon faktörü 2) sentezinin azaldığı tespit edilmiştir. Kemik iliği kök hücrelerinin osteojenik farklılaşmasının, yüksek yağlı diyetle birlikte baskılandığı rapor edilmiştir. Hiperlipidemik sıçanlarda daha az kemik oluşumu gözlenmiştir. Hiperlipidemik sıçanlarda implant çevresi dokuda daha az osteoblast tespit edilmiş ve kemik-implant kaynaşması, kemik hacmi fraksiyonu, trabeküler kalınlık, trabeküler sayı daha düşük bulunmuştur. Bunlara ek olarak trabeküler boşluk, trabeküler kemik patern faktörü ve osteoklastlar ise daha fazla bulunmuştur. Frizzled-9'un düşük salınımının, Runx2 yoluyla hiperlipidemik koşullarda osseointegrasyona zarar verdiği sonucu çıkarılmıştır. Ren ve ark. çalışmalarında yapılan analizler sonucu hiperlipideminin kemik iliğindeki kök hücrelerin

farklılaşmalarını inhibe ettiği saptanmıştır. 7. günde deney gruplarında kontrol gruplarına göre yoğun boyanan osteoblastlar görülmüştür. Kontrol gruplarındaki ALP aktivitesi, deney gruplarına kıyasla 2,07 kat artmıştır. Kantifikasyon analizi, hiperlipidemi ortamının osteoblast farklılaşmasını baskıladığını göstermiştir. Yüksek yağlı diyetle oluşan hiperlipideminin osteogeneze zarar verebileceği ve adipogenezi indükleyebileceği gösterilmiştir. Deney gruplarında Frizzled-9'un ve Runx2 sentezinde düşüşün osteogenezde bozulmaya yol açtığı düşünülmüştür. trigliserit, HDL ve LDL seviyelerinin hiperlipidemik gruplarda arttığı ve kontrol gruplarından anlamlı derecede yükseldiği tespit edilmiştir. Normal gruplarda hiperlipidemik gruplara göre daha düzenli ve daha yoğun trabeküler kemik oluşumu gözlenmiştir. Trabeküler kemik hacminin, osteoblast sayısı ve kemik oluşum hızının hiperlipidemik gruplarda normale göre az olduğu tespit edilmiştir. Normal gruplarda, kemik hacmi/toplam hacmi, trabeküler kalınlık ve trabekül sayısı daha yüksek tespit edilmişken; trabeküler boşluk ve trabeküler patern faktörü hiperlipidemik gruplarda daha yüksek rapor edilmiştir. Hiperlipidemik gruplarda trabeküler kemik normal gruplara göre daha seyrek ve düzensiz ve osteoblastlar, normal gruplara göre 1.85 kat az bulunmuştur. Osteoklastlar ise kontrol grubuna göre 2.25 kat artış göstermiş ve kemik implant kaynaşması değeri normal gruplardakinden daha düşük bulunmuştur. Veriler bizim bulgularımızı destekleyerek yüksek yağlı diyetin kemik sağlığına iyi gelmediğini göstermektedir. (206)

Dündar ve ark. (172)'nın 32 sağlıklı dişi sıçan ile yaptıkları hayvan çalışmasında, deneklerin tibiyalarının metafiz kısımlarına yerleştirilen titanyum implantlarda kronik kısıtlama stresinin ve yüksek yağlı diyetin osseointegrasyona etkileri araştırılmıştır. Operasyon sonrası üç ay yüksek yağlı diyetle beslenen grupta

ve normal diyetle beslenen kontrol grubunda kemik-implant kaynaşma miktarlarında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır; ancak bizim çalışmamızda yüksek yağlı diyet grubunda kontrol grubuna göre kemik implant kaynaşması daha düşük tespit edilmiştir. Kemik dolum oranı bulguları bizim çalışmamız ile paralel olarak yüksek yağlı diyet grubunda kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur. Çalışmada yüksek yağlı diyetin osseointegrasyonun gerçekleştiği 90 gün boyunca kemik yapıyı negatif etkilediği gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak trigliserit ve VLDL ölçümlerinin yüksek yağlı diyet verilen gruplarda normal diyet verilen gruba göre arttığı görülmüştür. Yüksek yağlı diyet ve normal diyet verilen gruplar arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi AST, ALT, glukoz ölçümleri anlamlı bir fark yaratmamıştır. (172) Benzer başka bir implantoloji çalışmasında Dünder ve ark. (180) yeni zelandalı tavşanlarında yüksek yağlı diyetin osseointegrasyona etkisini kumlanmış asitlenmiş implantlar kullanarak değerlendirmişlerdir. İmplantlar cerrahi yöntemlerle deneklerin tibiyalarının metafiziyal kısımlarının kortikokansellöz kemiğine yerleştirilmiştir. Araştırmacılar kontrol ve yüksek yağlı diyetle beslenen iki gruba yürüttükleri deneysel düzeneğin olduğu çalışma sonunda kontrol grubuna göre yüksek yağlı diyet ile beslenen deney grubunda her ne kadar nümerik düzeyde daha düşük bir osseointegrasyon-kemik implant kaynaşması değeri tespit etmiş olsalar da istatistiksel düzeyde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edememişlerdir. Buna ek olarak araştırmacılar kan glukoz, trigliserit ve ALT değerlerinin de gruplar arasında istatistiksel bir fark oluşturmadığını rapor etmişlerdir (180). Osseointegrasyon ve yüksek yağlı diyetle beslenmenin ilişkisinin incelendiği diğer bir araştırmada Dünder ve ark. (173) kontrol ve yüksek yağlı diyetle beslenen deney gruplarından oluşan çalışmalarında denekleri önce 3 ay normal ve yüksek yağlı diyet ile beslemişler

ardından tornalanmış yüzeyli titanyum alaşımlı implantları tüm ratların tibiyalarına yerleştirmiş ve cerrahi işlemi takiben tüm denekleri normal ve yağlı diyet ile 3 ay daha beslemişlerdir. Çalışmanın sonunda Dündar ve ark. gruplar arasında kemik implant kaynaşması, ağırlık, serum kalsiyum, ALP, AST, ALT, glukoz ve alt çene kemik mineral içeriği ve kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel düzeyde bir fark tespit edememişlerdir. Her ne kadar istatistiksel düzeyde anlamlı olmasa da nümerik değerler açısından bizim çalışmamızla paralel olacak şekilde kemik implant kaynaşması değerlerinin yağlı diyet ile beslenen deneklerde kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildiği görülmüştür. Bunlara ek olarak yağlı diyetle beslenen deneklerde serum trigliserit, VLDL, LDL değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığının olduğu ve trigliserit ve VLDL'nin kontrol gruplarından yüksek, LDL'nin de düşük tespit edildiği rapor edilmiştir. (173)

Yüksek yağlı diyet osseointegrasyon düzeylerinin incelendiği diğer bir in vivo çalışmada Dong ve ark. rat femurlarına yerleştirdikleri titanyum implantların etraflarından aldıkları doku örneklerinden yaptıkları hücresel düzeyde kemik metabolizmasının belirteçleri ile yaptıkları analizlerde runt ile ilişkili transkripsiyon faktör 2, katepsin K, kontrol grubuna göre yüksek yağlı diyetle beslenen deneklerde bu parametrelerin daha düşük düzeyde olduğunu rapor etmişlerdir. (208)

Lu ve ark.'nın postnatal dönemde yüksek yağlı diyetin kemik-iskelet sistemi ile olan ilişkisini inceledikleri çalışmalarında 17 günlük fareleri 8 hafta yüksek yağlı diyetle besleyerek deneysel düzenek oluşturmuşlardır. Araştırmacılar çalışmanın sonunda kontrollere göre yüksek yağlı diyet grubunda kilo artışı ile birlikte gonadal ve karın bölgelerinde yağlanma tespit etmişlerdir. Periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi taramalarında araştırmacılar total, trabeküler ve kortikal kemik mineral

yoğunluğunda istatistiksel bir fark tespit etmemişlerken, bu değerlerde yağ oranı ile ters orantılı bir korelasyon tespit etmişlerdir. Bu durumun aksine kemik mineral içeriği ve trabeküler alanlar incelendiğinde yüksek yağlı diyet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı şekilde düşük değerler tespit edilmiştir. Ayrıca Lu ve ark. çalışmalarında femurlardan elde edilen RNA ve protein örneklerinden yaptıkları PCR ve western blot analizleri sonucunda yüksek yağlı diyetin osteoblastik aktivitenin göstergeleri olan sinyal moleküllerini baskıladığını rapor etmişlerdir. (209)

Benzer bir çalışmada Li ve ark. (210) yüksek yağlı diyetle indüklenen obezitenin kemik metabolizması ile olan ilişkisini inceledikleri çalışmalarında 4 haftalık 200 ratı standart ve yüksek yağlı diyetle beslenen 2 gruba ayırarak; çalışmanın başlangıcında, 4., 6., 8. ve 10. haftalarında sakrifice ederek incelemişlerdir. Deneklerden elde edilen serum örneklerinde kemik yıkımının bir belirteci olan RANKL (reseptör aktivator nükleer kappa B ligandı) değerlerinin serbest yağ asidi, trigliserit ve tümör nekroz faktör- α ile korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Bunlara ek olarak araştırmacılar kemik metabolizmasının moleküler düzeyde bir göstergesi olan RANK (reseptör aktivator nükleer kappa B) molekülü ile de trigliserit, serbest yağ asidi, tümör nekroz faktör- α ve leptin değerlerinin pozitif bir korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bilgisayarlı tomografi verileri değerlendirildiğinde Li ve ark. yağlı diyetle beslenen ratların çalışmanın başlangıcında, 4. ve 6. Haftalarında kontrollere göre kemik mineral yoğunluğunda ve trabeküler kalınlıkta artış tespit etmişlerdir fakat bunun aksine çalışmanın 6. haftasından sonra yağlı diyetle beslenen deneklerde bu değerler kontrollere göre istatistiksel düzeyde düşük tespit edilmiştir. (210)

Liu ve ark. (211) fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında D vitaminin sistemik uygulanmasının kronik böbrek yetmezliği oluşturulan deneklerde osseointegrasyon düzeyine etkisini incelemeyi amaçlamışlardır. Araştırmacılar 4 hafta boyunca sistemik D vitamini uygulamasının deneklerde radyolojik ve histolojik verilere göre kemik implant kaynaşmasını ve implant etrafındaki kemik dokusu oluşumu attırdığını, buna ek olarak da biyomekanik implant basma verilerinin D vitamini uygulanan grupta kontrollere göre artış gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamız da D vitamini takviyesi normal diyet ve yüksek yağlı diyet gruplarında kemik implant kaynaşmasını az da olsa etkilese de istatistiksel olarak anlamlı farklı olan tek ikili normal diyet ve yüksek yağlı diyet gruplarıdır. İmplant çevresi kemik dolumu ölçümlerinde ise kontrol grubunda, yüksek yağlı diyet ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek değerler bulunmuştur. Bu durumda D vitamini takviyesinin tek başına kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulgulara görülmektedir. Çene ve femur kemik mineral yoğunluklarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. (211)

Dvorak ve ark. (222) ovariyektomili ratlar ile yaptıkları çalışmalarında diyetin yanında D vitamini desteğinin implant kemik kaynaşmasına etkilerini incelemişlerdir. İmplantlar tüm deneklerin tibia kemiklerine yerleştirilmiştir. Araştırmacılar D vitamini eksikliğinin ovariyektomili deneklerde implant çevresi kortikal kemik dokusunu olumsuz etkilediğini ve kemik implant kaynaşmasını bozduğunu ve bu durumun diyetle D vitamini takviyesi ile düzelebileceğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise kemik implant kaynaşması ve implant çevresi kemik dolumundaki ölçümlerin anlamlı bir farkının olması için yağlı diyet tüketiminin gerekli olduğunu görmekteyiz. D vitamini ise bu iki parametrede esas

belirleyici olmamıştır. Çene ve femur kemik dolum oranlarında ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Alkalen fosfataz bulgularında ise D vitamini +yüksek yağlı diyet grubunun ortalaması, kontrol ve D vitamini gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yüksek yağlı diyet grubunun alkalen fosfataz ortalaması ise, D vitamini grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durumda minimal seviyelerde katkısı olsa da D vitamininin normal diyetle alkalen fosfatazı düşürerek ve yüksek yağlı diyetle de yükselterek istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara katkısı olmuştur. Kalsiyum ve fosfat seviyelerini incelersek de anlamlı fark yüksek yağlı diyet ve kontrol grubunda olduğu görülmektedir. (212)

Bir diğer çalışmada Wu ve ark. diyabet oluşturulmuş ratlarda kemik implant kaynaşmasına D vitamini ve insülin takviyesinin etkisini; implantları deneklerin femur kemiklerine yerleştirerek radyolojik, histolojik ve biyomekanik yöntemler ile incelemişlerdir. Çalışmanın sonunda diyetle birlikte 12 µg/kg D vitamini desteğinin implantların kemik ile bağlantısını ve implant çevre kemik dokusunu arttırdığını rapor etmişlerdir. Bizim ratlarımızın diyabeti olmaması ile birlikte insülin vermememizi de bi tarafta tutarsak ratlarımızda D vitamini grubunun glukoz ortalaması, kontrol ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu farkın oluşmasında D vitamininin de yüksek yağlı diyetin de etkisi bulunmakta olduğunu bulgulara görebilmekteyiz. İmplantın kemikle ilişkisi normal diyet alan grupta D vitamini desteği ile artış göstermese de yüksek yağlı diyet tüketen grupta az da olsa artış görülebilmektedir. İkili karşılaştırmalar sonucunda ise anlamlı farklılık kontrol ve yüksek yağlı diyet grubu arasında görülmüştür. İmplant yivlerinden 0,5 cm kadar uzağında kalan kemik

dokuda yeni kemik dolumuna D vitamininin etkisi de kemik implant kaynaşmasına benzerdir; ancak ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı fark kontrol grubu ile yüksek yağlı diyet ve D vitamini + yüksek yağlı diyet gruplarından yüksek ölçümlere sahip olması sonucunda görülmüştür. Bu noktada D vitamininin yüksek yağlı diyetle ilavesi ile, implant çevresi kemik dolumunda görülen artışın, kemik implant kaynaşmasındaki ile aynı etkide olmadığını görmekteyiz. (178)

Zhou ve ark. bizim çalışmamızda olduğu gibi ratlara oral gavaj yolu ile 0,1 µg/kg/gün D vitamini verdikleri çalışmalarında ovariyektomi uygulanmış osteoporotik deneklerde kemik implant kaynaşması ve implant çevresi kemik dokusunun durumunu radyolojik; mikro bilgisayarlı tomografi, histolojik ve biyomekanik testler yardımıyla incelemişlerdir. Araştırmacılar 8 haftalık deneysel düzeneğin sonunda D vitamini desteğinin kemik implant kaynaşmasını ve implant çevresi kemik dokusunun oluşumunu arttırdığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamız ise yüksek yağlı diyet tüketen gruptaki D vitamini takviyesinin kemik implant kaynaşmasına ve implant çevresi kemik dokusuna etkileri Zhou ve arkadaşlarının bulguları ile paralel yöndedir. (213)

Bağırsak sistemi vücutta sadece emilimi gerçekleştirmek değil, aynı zamanda kişiyi çeşitli toksinlerden ve mikroplardan korumak gibi işleri de yapmaktadır. Bu sistemin bileşenleri bozulduğunda, bağırsak geçirgenliği de artar. Yüksek yağlı diyet, bu bariyeri bozan hidrofobik safra asitleri üretimini artırır, mukus salgısının yapısını bozar, epitelyal hücre döngüsüne hasar bırakır, oksidatif stres ve apoptozu aktifleştirir, bağırsak iltihabının oluşmasına yol açar. Diyet içeriğinin bağırsak fizyolojisini ve bariyer bütünlüğünü önemli derecede etkilediği iyi bilinmektedir. Yüksek yağlı diyet tüketimi doğrudan ve dolaylı olarak bu bariyeri bozan sitokinlerin

üretimini artırarak ve bariyeri azaltarak bağırsak sistemindeki geçirgenliği artırır, bölgedeki mikrofloraya hasar bırakarak bariyer bozucu patolojik mikrobiyal türleri zenginleştirir. (214) Bizim çalışmamızda ya yüksek yağlı diyetin bağırsak emilimi, fonksiyonu ve ortamın fizyolojisindeki değişimlerin vasıtasıyla D vitamininin normal diyet alan gruba göre anlamlı derecede azalmış glukoz seviyesini bir miktar artırdığını düşünebiliriz. Yağlı diyet grubunda normal diyet tüketen gruba göre bu deneysel süre bandında glukoz seviyesinde anlamlı bir artış görülmemiştir. Sebep olarak glukoz ve lipit metabolizması arasındaki dengeleme ve dönüşümlerin fizyolojik sınırları aşmadığı düşünülebilir. Yüksek yağlı diyet verilen gruplarda kandaki lipit oranını dengelemek amacı ile HDL seviyesinde artışların olduğunu görmekteyiz. HDL seviyesinde anlamlı farklılık kontrol grubunda Yüksek yağlı diyet ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ölçülmesi ile gözlenmiştir. Bunun yanı sıra D vitamini grubunun HDL ortalaması, yüksek yağlı diyet ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. VLDL ve trigliserit seviyesinin yüksek yağlı diyetle artışı olmuştur; ancak yağlı diyete D vitamini takviyesi ile bu artış istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir.

Normal diyetle beslenenlerde D vitamini takviyesinin VLDL ve trigliserit seviyesine anlamlı bir etkisi olmamıştır. Alkalen fosfataz seviyelerine baktığımızda ise normal diyetle beslenenlerde D vitamininin sağladığı düşüş yüksek yağlı diyet ile D vitamini verilen grupta görülmemektedir. Yüksek yağlı diyet ALP'yi artırmakla beraber yüksek yağlı diyet yanında D vitamini takviyesi verilen grup normal diyet verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark sağlamıştır. Kalsiyum ve fosfor ölçüm sonuçları ise yüksek yağlı diyet verilmesi ile olumsuz etkilenmiştir. D

vitamininin takviyesi iki diyet grubunda da farklı yönde etki oluştursa da kalsiyum ve fosfor seviyeleri açısından anlamlı bir farka sebep olmamıştır. En başta bize ciddi karaciğer hasarının geliştiğini düşündürebilecek AST ve ALT değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Yine yüksek yağlı diyetin kemik implant kaynaşmasına olumsuz etkisinin anlamlı bir düzeyde olduğunu görmekteyiz. D vitamini takviyesinin normal ve yağlı diyet verilen gruptaki etkileri zıt yönde gelişmiştir; fakat diğer gruplar arasında kemik implant kaynaşması değerlerindeki farklılık anlamlı seviyelerde bulunmamıştır. Yağlı diyetin kemik dolum oranına etkisi normal diyete göre anlamlı derecede azdır. Bu azalmadaki fark D vitamini takviyesi ile azaltılsa da yine de kontrol grubuna göre D vitamini+ Yüksek yağlı diyet grubu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ayrıca D vitamini takviyesinin implant çevresi kemik dolum oranına etkisi normal diyete ve yağlı diyete bağlı olacak şekilde farklı yönlerde geliştiği görülmektedir. Çene ve femur kemik mineral yoğunlukları açısından tüm gruplar arasında anlamlı bir değişime rastlanmamıştır.

Obezitenin yol açtığı böbrekteki histolojik değişimler ve lipid birikintilerini gözlemlemek ve değerlendirmek amacı ile Rodriguez ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada dişi domuz denekler 100 gün boyunca yağdan zenginleştirilmiş diyetle beslenmişlerdir. Yağdan zenginleştirilmiş diyetle beslenen deneklerde, çeşitli diyabetoid değişiklikler, obezite, yüksek LDL seviyeleri, insülin direnci gelişimi gözlemlenmiştir. Hiçbir denekte aşikar diyabet gelişmemiştir. Böbrekteki trigliserit içeriği, yağdan zenginleştirilmiş diyetle beslenen deneklerde daha yüksek tespit edilmiştir. Bu açılardan çalışmamızla paralel sonuçları bulunmaktadır. Böbrek hasarının oluşmasında obezite, metabolik sendrom ve diyabet rahatsızlıklarının

arasında bir ilişki olduğu söylenebilmektedir. Kronik değişiklikleri oluşturabilmek için uzun takip süresi gerekebilecektir. Bu çalışmada glukoz, LDL ve HDL seviyeleri incelendiğinde 30., 60. ve 100. günlerde değerlerin seyir yönünün değişebildiği gözlemlenmiştir. Burdan yola çıkarak elde ettiğimiz sonuçların 12 haftalık farklı besleme modelleri ile elde ettiğimizi aklımızda bulundurmalıyız. Ayrıca farklı hayvan modellerinin değişime göstereceği etkiler farklı olabilecektir. (215)

Chen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada insanlarda HDL, toplam kolesterol, LDL ve trigliseritin kırık oluşumuna etkisini araştırmışlardır. Osteoporotik kırıkla alakalı pek çok sebebin varlığının yanı sıra temel patolojik mekanizma tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları HDL ve kırık arasındaki nedensel ilişkiyi desteklemiştir; ancak geri kalan lipidler için çok az nedensel kanıt ortaya sunulmuştur. Önceden yapılan çeşitli çalışmalarda HDL dışındaki lipidler de HDL benzeri neticeler göstermiştir. Ayrıca HDL ve trigliseritin kemik mineral yoğunluğundaki azalmaya bağlı kırık üzerinde dolaylı etkisi bulunabileceği ortaya konmuştur. Çalışma, HDL veya trigliseritin kırık üzerindeki etkisine kemik mineral yoğunluğundaki değişimin aracılık edebileceğini ortaya koymaktadır. Osteoporotik deneklerin kemiklerinde ve kemik dokuda bulunan damarların çevresinde lipidlerin biriktiği bulunmuştur. Oksitlenmiş HDL'nin inflamasyonu aktifleştirebileceği, osteoblast farklılaşmasını azaltıp, osteoklastik aktiviteyi artırabileceği bulunmuştur. (216) Bizim çalışmamızda da yüksek yağlı diyetle beslenme sonucu HDL, VLDL, trigliserit seviyeleri yükselmiştir ve implant çevresi kemik dolum oranları düşmüştür. HDL seviyeleri incelendiğinde yüksek yağlı diyetle D vitamini verilen grubun seviyesi normal diyet verilen gruptan ve normal diyet yanında D vitamini verilen gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. Yüksek yağlı diyet alan

grupdaki HDL seviyesi ve D vitamini ile yüksek yağlı diyet verilen gruptaki HDL seviyesi arasında anlamlı bir fark olmadığını göz önünde bulundurarak D vitamininin burada çok etkisinin bulunmadığını söyleyebiliriz. Trigliserit seviyeleri ise HDL ölçümleri ile benzer bulunmuştur. Yaptığımız hayvan çalışmasında femur ve çene kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçları deneysel düzenekteki 4 grup arasında anlamlı bir fark yaratmamıştır.

Hiperlipideminin yol açtığı kemik metabolizması bozuklukları, diş implantlarının osseointegrasyonunda olumsuz etkiler gösterebilmektedir. Otofaji, kemik yapım ve yıkım döngüsünde vazgeçilmez bir fonksiyondur. Hiperlipidemi ile alakalı osteoporoz gelişimi süreci halen açıklığa kavuşturulmamıştır. Shang ve ark.'nın yaptığı bilimsel çalışmada, hiperlipidemili sıçanlarda kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyerek otofajinin kemik fizyolojisini ve osseointegrasyonu etkileyip etkilemediğini araştırmayı amaçlamışlardı. Bu amaçla denek olarak toplam 2 grup oluşturularak 7 ay süresince yüksek karbonhidratlı, yüksek yağlı diyetle ve normal diyetle beslenen hiperlipidemik sıçanlar kullanılmıştır. Hiperlipideminin kemik ve erken osseointegrasyon oluşumu sırasındaki etkisi, alınan serum örneklerinin biyokimyasal incelemeleri, mikro bilgisayarlı tomografi kullanılarak araştırılmıştır. Bu çalışma kapsamında yüksek yağlı, yüksek karbonhidratlı beslenerek hiperlipidemi oluşturulan hayvanların süngerimsi kemiklerinde kemik doku kaybı artmış ve yerleştirilen implantların osseointegrasyonunun zayıfladığı görülmüştür. Hiperlipidemik sıçanlardaki kemik iliği mezenşimal kök hücreleri, normal diyet verilen deneklerdeki kemik iliği kök hücrelerine kıyasla azalmış osteogenez ve otofajik aktivite, artan adipogenez tespit edilmiştir. AMPK/Mtor (Adenozin Mono

fosfat ile aktive olan protein kinaz/rapamisin) yolağının otofajiyi engelleyerek kemik iliğinde bulunan mezenşimal kök hücrelerinin farklılaşmalarını bozduğu ve sonuçta kansellöz kemikte kemik kaybı oluşturduğu gözlemlenmiştir. (217) Bizim çalışmamızda yüksek karbonhidrat oranı olan diyet bulunmamakla beraber bu çalışma ile paralel olarak yüksek yağlı diyetle beslenen gruplarda normal diyet tüketenlere göre kan lipoproteinlerinin seviyesi yükselmiştir. Osseointegrasyon yüksek yağlı diyetten olumsuz etkilenmiştir. İlginç olarak denek ratlarımızda femur ve çene kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Dünyada diyabet ve hipertansiyon pandemisi tüm insanları etkilemiş bulunmaktadır. Kalori alımındaki artış, genellikle gelişmekte olan toplumlarda bu pandemiyi tetiklemektedir. Doymuş yağların yerine doymamış yağlar veya karbonhidratların tercih edilmesi, pek çok hastalığın gelişme riskini azaltabilmektedir. Kemik iliğinde bulunan adipositler obezite ve beslenme gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Vainicher ve ark.'nın yaptıkları bir derlemede tip 2 diyabetteki kırıkların patofizyolojisi ile alakalı makaleler incelenmiştir. Tip 2 diyabetli kişilerde bu rahatsızlığın süresi, glisemik kontrolün yapılması ve tip 2 diyabete bağlı oluşan kronik komplikasyonların varlığı, kemik kalitesine bağlı gelişecek kırıklarda etkili durumlardır. Tip 2 diyabette yapılan birkaç tedavi şekli, kronik hiperglisemi, glikasyon son ürünleri, insülin direnci, kemik iliği adipozitesindeki değişiklikler, inflamatuvar faktörler, salınan adipokinler kemikteki bu kırılganlığın altında yatan sebepleri oluşturmaktadır. Yeni yapılan araştırmalarla bu tespitler zenginleşmektedir. Kemik hücresinde gerçekleşecek proliferasyon ve farklılaşmada temel bir rolü bulunan hidrojen sülfürdeki düşüşün, kırılganlığın

patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra kortizolün de kemik kaybı ve kırılabilirliğinde etkili olabileceği tespit edilmiştir. Bu derlemeye göre kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak kemik kırılabilirliğinin artabildiği ifade edilmektedir. (218)

Guerrero-Perez ve ark.'nın gerçekleştirdiği Tip 2 diyabetli bireylerde bariatrik prosedürler ve kemik mineral yoğunluğunun ilişkisini araştıran randomize klinik bir çalışmada obez ve tip 2 diyabetli bireylerde 5 yıl sonra mevcut kemik mineral yoğunlukları araştırılmıştır. Bunun yanı sıra opere edilen hastalarda operasyon sonrası ilk yıldaki gastrointestinal hormonlardaki değişimler ve bu değişimlerin kemik mineral yoğunluklarına bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Obezite ve tip 2 diyabetli bireylerde kemik kırığı artabilmektedir. Obez kişilerde obez olmayan kişilere göre genellikle daha yüksek kemik doku mineral yoğunluğu bulunmaktadır; ancak kemik kaliteleri daha düşüktür. Bu da kırık ihtimalini artırabilmektedir. Bariatrik cerrahinin iskelet üzerine pek çok sebepten kaynaklanabilecek negatif etkileri bulunabilmektedir. (219) Vainicher ve ark.'nın çalışması kemik mineral yoğunluğunun kırık riski ile kesin bir ilişki içerisinde olmayabileceğini, kemik kalitesinde başka faktörlerin rol oynayabileceğini anlatmaktadır. Bu bağlamda yaptığımız çalışmadaki elde ettiğimiz sonuçlarda çene ve femur kemik mineral yoğunluklarının gruplar arası anlamlı bir farklılık göstermemesi ve kemik implant kaynaşması ile implant çevresi kemik dolumu sonuçlarının paralel gitmemesi olağan karşılanabilecek bir durumdur.

Bağırsak mikrobiyomu, vücuttaki çeşitli patofizyolojik olaylarla ve çeşitli hastalıklarla alakalıdır. Osteoporozun gelişim süreci bu mikrobiyomdan etkilenmektedir. Bireydeki bağırsak mikroorganizmaları, osteoklastik aktivasyonu

azaltarak, apoptozu destekleyerek, kemik doku rezorpsiyonunu azaltarak veya osteoblastik aktivasyonu teşvik ederek kemik doku kütlesini artırabilir ve bireydeki osteoporozlu kemik yapısını iyileştirebilir. Ding ve ark. hazırladıkları makalede, bağırsak mikrobiyomu ile osteoporoz arasındaki moleküler mekanizmaları ve osteoporozda mikrobiyomlarla ilgili klinik uygulamaları incelemişlerdir. Yapılan araştırmalar, bağırsakta bulunan mikroorganizmaların kemik doku fizyolojisinde önemli bir düzenleyici etken olabileceğini ortaya koymuştur. Bağırsaktaki mikroorganizmaların; besinlerin, vitamin ve minerallerin emilimini, bunun yanı sıra sarfa asitlerinin işlevlerini ve bağırsak pH'ını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu durumlar da kemik mineral yoğunluğunda etkisini göstermektedir. Tüketilen diyet bağırsaktaki mikroorganizmaların kompozisyonunu etkilemektedir. Yüksek kalorili veya düşük kalorili diyet, bağırsaktaki mikroorganizmalara zararlı bir durum meydana getirebilmektedirler. Diyetteki fazla protein veya karbonhidrat bağırsaktaki toksik maddeleri artırabilmekte veya mikrobiyomu etkileyebilmektedir. Diyet liflerinin fermentasyonu sonucu, kemik hücrelerinin metabolizmalarını düzenleyen kısa zincirli yağ asitlerinin meydana geldiği bulunmuştur. Bu kısa zincirli yağ asitleri kemik dokuda rezorpsiyonunun azaltılmasını sağlamaktadır. Kısa zincirli yağ asitlerinin alımının insülin benzeri büyüme faktörü 1'i artırarak kemik doku yapımının desteklendiği görülmüştür. Dengeli ve yeterli bir diyet rutini kemik sağlığı için kritik derecede öneme sahiptir. Kısa zincirli yağ asitlerinin aşırı alımı veya dengesiz beslenmek kişinin vücudunda olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası çeşitli hormonları ve nörotransmitterleri düzenleyerek sinir sistemine etki ettikten sonra bu yol ile kemik dokuyu etkilemektedir. Bağırsak florasının dengesi bireydeki mevcut beslenme alışkanlıkları düzeltilerek, kısa zincirli yağ

asitlerinin tüketimi, oligosakkaritlerin tüketimi, probiyotiklerin kullanımı, karbonhidratlar ve diyet lifi dengesi kurularak yeniden oluşturulabilir. Böylece enflamasyon karşıtı yanıtlar uyarabilir, kalsiyum iyonunun bağırsaktan emilimi desteklenir, böylece kemik doku mineral yoğunluğu artırılabilir. İnsanlarda çeşitli bağırsak problemlerindeki tedavilerde de mikrobiyal flora transplantasyonu gün geçtikçe daha çok tercih edilmektedir. (220) Bu çalışma ile paralel olarak yüksek yağlı diyetle beslemenin deney sonunda elde ettiğimiz biyokimyasal değerlerde ve kemik ölçüm değerlerimizde yükselmeler ve düşüslere yol açarak çeşitli negatif etkilerinin olduğunu ifade edebiliriz.

Shao ve ark.'nın dişi tavşan deneklerle yaptıkları bir çalışmada yüksek yağlı diyet tüketiminin morfolojik, davranışsal ve biyokimyasal değişikliklere ve büyümeye etkileri araştırılmıştır. Beş hafta süre ile beslenecek yüksek yağlı diyet ve normal diyet deney grupları oluşturulmuştur. Yüksek yağlı diyetle beslenen deneklerin deneysel sürenin sonunda daha ağır oldukları tespit edilmiş, yağ dokusundaki artış yüzdesi daha yüksek bulunmuştur. Normal diyet verilen deneklere göre vücut ve göğüs uzunlukları daha uzun tespit edilmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen tavşanlar önemli fizyolojik anormallikler ortaya koymuşlardır. Daha yüksek seviyede serum kolesterol ve trigliseridine ve daha yüksek serbest yağ asidi ölçümlerine sahip oldukları görülmüştür. Serum tiroksin ve triiyodotironin miktarları daha fazla tespit edilmiştir. Bunlara karşın serum glukoz ve insülin ölçümlerinde anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. Yüksek yağlı diyet, deneklerde perirenal ve deri altı bölgelerinde yağ doku hücrelerinin alanını ve çapını küçültmüş ve yoğunluğunu arttırmıştır. Bu çalışmaya göre yüksek yağlı diyet kullanımının hiperglisemiye yatkınlığı çok fazla artırmasa da hiperlipidemi ve hipertiroidizme yatkınlığı

arttırabildiği söylenmektedir. (221) Bizim sonuçlarımız da paralel sonuçlar içermektedir. Yüksek yağlı diyet grubunda normal diyetle beslenen gruba göre glukoz değerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Trigliserit seviyelerine baktığımızda yüksek yağlı diyetle arttığını görüyoruz; fakat anlamlı farkı D vitamini ve yüksek yağlı diyet alan grup ile normal diyet alan ve normal diyetin yanında D vitamini alan grup arasında görmekteyiz.

Obezite, pek çok sistemik hastalık riskinde artışa sebep olabilen bir problemidir. Bu hastalıkların arasında periodontitis de bulunmaktadır. Periodontal hastalıkların gelişimi için obezite ve aşırı kilo, sigaradan sonra ikinci sırada bulunan risk faktörüdür. Nicolin ve ark.'nın hazırladığı derlemede lipoinflamasyon ve obezite problemlerinin periodontal hastalık oluşumu üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamışlardı. Daha önceki yapılan derleme çalışmalarında obezite varlığı ile periodontal problemler arasında korelasyon olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte periodontal hastalığın şiddeti ile de orantı içinde olduğu tespit edilmiştir. Yağ doku diğer dokuların fonksiyonunu etkileyebilecek sitokinler ve adipokinler sentezlemektedir. Adipoz doku bu etkisini osteoblast ve osteoklast hücrelere direkt etki eden endokrin salgıları ve büyüme faktörleri, ürettikleri adipokinler, sinir sistemini etkileyerek ve kana verilen parakrin salgıları ile gerçekleştirmektedir. Son araştırmalar, yağ doku birikiminin kemik rezorpsiyonunu artırdığını göstermiştir. Yüksek yağlı diyet tüketimi, bir takım inflamatuvar genlerin, kontrolünde rol oynamaktadır. (222) Bizim kemik implant kaynaşması ve implant çevresi kemik dolumu analiz sonuçlarımız da yüksek yağlı diyetin kemiği etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir; ancak femur ve çene kemik mineral yoğunlukları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu parametreler için daha uzun dönem süren

alışmalar yapmak gerekebilir. Yüksek yağlı diyet grubunun kan fosfor ve kalsiyum oranları normal diyetle göre düşük bulgu vermiştir. Yine yüksek yağlı diyetin, alkalen fosfataz seviyesinde artışlara sebep olduğunu görebilmekteyiz.

Ghanemi ve ark.'nın rapor ettikleri çalışmaya göre obezite, rejenerasyon üzerinde olumsuz etkileri bulunan bir sağlık sorunudur. DNA hasarları, inflamasyon, kök hücre fonksiyonlarının bozulması, oksidatif stres gibi problemlerin gelişmesine yol açmaktadır. Böylece rejenerasyonun bozulmasına neden olur. Rejenerasyon yeteneği pH, sitokinler, sentezlenen büyüme faktörleri ve sinyaller içeren optimum koşulları gerektirir. Bu bağlamda obezite ve aşırı kilo bu koşulların varlığına engel oluşturmaktadır. Kemik iliği yağ dokusunda genişlemeye neden olmaktadır. Obez deneklerden alınan adipoz kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin sahip olduğu farklılaşma, çoğalma ve g etme yetenekleri azalmıştır. Bu sırada iltihabi dengenin ve makrofajların fonksiyonunun bozulduğu gözlemlenmiştir. İnsülin direnci de dahil olmak üzere metabolik fonksiyonların bozulduğu kronik bir süreç başlar. Obezite ile beraber kasların rejenerasyonunun da bozulduğu ifade edilmektedir. Kas dokunun etkilenmesi kalori dengesizliğine katkıda bulunmaktadır. (223) alışmamızda yüksek yağlı diyet verilen gruptaki ratların kan fosfor ve kalsiyum seviyesinin normal diyet tüketen gruba göre düşmüş olması kemik başta olmak üzere pek çok organda fonksiyon ve yapısal bozukluğun gelişmekte olduğunu düşündürmektedir. Alkalen fosfatazın yükselişi başta kemik doku olmak üzere başka organların da etkilenmiş olabileceğini ve yüksek yağlı diyetle bağlı sonuçlardan biri olan inflamasyonun varlığını düşündürmektedir. Trigliserit, VLDL ve HDL seviyelerinde yükselişin olması lipit artışı ile beraber pek çok problemi de yanında getirebilecektir.

Wang ve ark. fare deneklerde yaptıkları bir çalışma sonucunda hiperlipideminin ROS/Wnt/ β -Catenin yolu (reaktif oksijen türleri/wnt/beta katenin) vasıtası ile kemik implant arasında osseointegrasyonu bozduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışma için gerekli olan hiperlipidemik fare modelleri yüksek yağlı diyet verilerek veya apoE gen (hiperlipidemiye yatkın) eksikliği yolu ile oluşturulmuştur. Kemik kaybı miktarı ve kan lipid değerlerinde her iki hiperlipidemik grupta da artış görülmüştür. Glukoz değerleri ise tüm gruplarda benzer bulunmuştur. Titanyum implantlar, farelerin femurlarına yerleştirilmiştir. Hiperlipideminin her iki denek grubunda zayıf osseointegrasyona sebep olduğu ve yüksek yağlı ortamın osteoblastların farklılaşmalarına hasar verdiği gözlenmiştir ve hücre iskeleti düzenlemesini, morfolojisini ve göçünü bozmuştur. Bunlara ek olarak hücrelerde lipid birikimi görülmüştür. Osteoblastlarda reaktif oksijen türlerinin artışı mitokondriyal disfonksiyona ve Wnt/beta katenin yolunun baskılanmasına sebep olmuştur. Çalışmanın sonucuna göre gelişen hiperlipidemik durum ROS/Wnt/ β -katenin (reaktif oksijen türleri/wnt/beta katenin yolu) vasıtası ile osseointegrasyona zarar vermektedir. (224) Bizim çalışmamızda da yüksek yağlı diyetle beslenen rat gruplarında kan lipoproteinlerinin artmış olduğunu görmekteyiz. Osseointegrasyonun yüksek yağlı diyetle beraber zarar görmesi bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Çalışmamızın glukoz değerlerinde ise Wang ve ark.'larının çalışmasına paralel olarak kontrol grubu ile yüksek yağlı diyet grubu arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. (225)

Obezite ve kemik sağlığı ilişkisi, mevcut çalışmalara göre son derece karmaşıktır. 1990'lardaki araştırmalar, menopoz öncesi ve menopoz sonrası sağlıklı kadınlarda toplam vücut yağının kemik doku mineral yoğunluğu ile pozitif ilişkili

olduğunu ortaya atmıştır. Yüksek kemik mineral yoğunluğunun ise kemikte kırılmaya karşı önleyici olduğu fikri ortaya konulmuştur. Aynı zamanda düşük vücut ağırlığı, kemik kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Yakın tarihli araştırmalarda ise, vücut yağının kemik dokuyu olumsuz etkilediği ifade edilmiştir. Obezite ve aşırı yağlanmanın osteoporoz için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Otokrin veya parakrin etkilerle, aşırı yağlanma ile üretilen inflamatuvar sitokinlerin yağ doku hücrelerini hem proliferate ettiği hem de apoptozunu uyardığı, lipolizi ve lipid sentezini baskılayarak kan lipidlerini azalttığı belirtilmiştir. Üretilen inflamatuvar sitokinler kemik metabolizmasını düzenlerken, osteoklast proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırıp, osteoblast farklılaşmasını azaltmakta olabileceği düşünülmektedir. Obeziteye bağlı ek olumsuz etkilerin, oksidatif stres ve endokannabinoid sistem ile oluştuğu belirtilmiştir.(172,173,180,196)

Çift taraflı olarak yumurtalıkların çıkarılması ve diyet kısıtlaması ile kombine edilen dişi farelerde visceral yağ dokusundaki inflamasyonunun incelenmek istendiği bir çalışmada, yumurtalıkları çıkarılmış dişi farelerde sitokinlerin artması ile artan ovaryum çevresi yağ doku enflamasyonunun, D vitamini eksikliği ile şiddetlendiğini destekleyen sonuçlar ortaya konmuştur. Yumurtalıkların alınması ile sağlanan östrojen salgısındaki bozulma kilo alımı ve vücut yağ doku dağılımı ile ilişkilidir. Östrojen vücut yağını ve sistemik inflamasyonu düzenlemede etkili bir faktördür. Yumurtalıkları alınan farelerde, metabolik hız ve lokomotor aktiviteye bağlanabilecek, fakat beslenme alışkanlıklarına bağlı olmayan vücut kütlesi ve yağ kütlesinde artış gözlenmiştir. Yumurtalıkların çıkarılmasının tek başına D vitamini seviyesinde bir etkisinin olmadığı, D vitamini ve vücut kütlesi seviyelerinin ters orantılı oldukları gözlenmiştir. (226) Bizim çalışmamızda ise tüm deney grupları

arasında AST ve ALT ölçümleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu durum bize başta karaciğer olmak üzere inflamatuvar durumun şiddetli olmadığını düşündürse de lipoproteinlerin ve trigliserit seviyesinin yüksek yağlı diyetle artmış olması, inflamasyonun bir miktar da olsa var olmuş olabileceğini düşündürmektedir. Borges ve ark.'nın çalışmasında D vitamini eksikliği ile yumurtalıkların çevresindeki enflamasyon daha da artmış olması beklenen durum olsa da bizim çalışmamızda D vitamininin eksikliği ve diyet kısıtlaması söz konusu olmamakla beraber D vitamininin gıda takviyesi olarak verilmesi ayrı sonuçlar doğurabilecektir. Bu sebepten AST ve ALT seviyelerinin anlamlı farklılık oluşturmaması çalışmaların zıt yönde fikirleri desteklediğini göstermemektedir. (227)

Yaşlı afro amerikan bireylerde serum 25(OH)D'nin 30 ng/mL'nin üzerinde olmasının sağlanarak yapılan, 3 yıl süren randomize kontrollü çalışmada kemik gücü 60 yaş üstü bireylerin bu seviyede D vitamini desteğinden etkilenmediği ortaya konmuştur. Serum 25(OH)D'nin yükselmesi için daha fazla dozda D vitamininin faydalı olabileceği düşünülmüştür. (228) D vitamininin olması gereken dozun bir netliği olmamakla beraber her yaşın, ırkın, cinsiyetin, metabolik durumun, farklı coğrafyaların ihtiyacı olan takviye miktarı ve süresi başkadır. Bu anlamda ülkelerin kendi içlerinde D vitamini ile ilişkili klavuzlarının olması şaşırtıcı değildir. Çalışmamızda da elde ettiğimiz sonuçlarda bizim verdiğimiz doz, çalışma süresi, deneysel ortam, deneklerin cinsi ve yaşının etkili olabileceği unutulmamalıdır. (213, 229, 230)

Tek cerrahın opere ettiği 209 hasta, ameliyat öncesi D vitamini seviyesine göre iki grupta değerlendirilmiştir. Yüksek tibiya osteotomisi yapılan bu hastalardan ameliyat sonrası alınan geri dönüşlerde D vitamini yetersizliğinin fonksiyonel

sonuçları etkilediği görülmüştür. Gruplar arasında kalsiyum ve albumin seviyelerinde bir fark bulunmamıştır. D vitamini iskelet kasında patolojiye yol açabilmekte, kas gelişmesi ve yenilenmesini etkileyebilmektedir. Kasın yanı sıra kıkırdak doku da bu eksiklikten etkilenebilmektedir. (231) Toplumlarda D vitamini eksikliğinin yaygınlığını düşündüğümüzde ve vücutta pek çok organ ve dokuda reseptörü bulunan bu vitaminin deneysel çalışmamızda incelediğimiz parametrelere etkisi olabileceğini düşünerek çalışma düzeneğimize farklı diyetlerle beraber dahil olmuştur. (178, 232-234)

Yapılan bir metaanaliz çalışmasında serum 25(OH) D vitamini düşüklüğü ile prediyabet riski yüksekliği anlamlı bulunmuştur. D vitamini ile tedavi edilen prediyabetik kişilerde hemoglobınA1c, insülin direnci, plazma glukoz (fasting) açısından plasebo grubuna göre farklılık bulunmazken, D vitamini ile tedavi edilen prediyabetik kişilerde plasebo grubuna göre 2 saatlik oral glukoz tolerans testi anlamlı olarak fark göstermiştir. Bununla birlikte D vitamininin diyabetin ilerlemesine etkisi konusunda yapılan çalışmalar arasında farklı sonuçlar alınmıştır. Diyabetin yanı sıra pek çok sağlık probleminde D vitamininin etkileri ortaya konmuştur. Diyabetli bireylerde yapılan çalışmalardan farklı olarak prediyabetik kişilerde yapılan bu çalışmada D vitamini glukoz metabolizması ve glisemik kontrolü iyileştirmiştir; fakat insülin duyarlılığına etkili bulunamamıştır. (235) Bizim çalışmamızda da deney sonrasında deneklerin kan glukoz seviyeleri ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre D vitamini grubunun glukoz ortalaması, kontrol ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer gruplar arasında glukoz ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulguya göre normal diyet verilen ratlarda D

vitamini, glukoz seviyesinde düşüş yaratsa da yüksek yağlı diyet verilen gruplar incelendiğinde D vitamininin glukozu düşüren etkisi görülmemektedir. En yüksek değerler D vitamini+yüksek yağlı diyet grubunda ölçülmüştür.

Obeziteye bağlı gelişen kronik inflamasyon, insülin direncinin ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının esas bileşenidir. Dong ve ark.'nın çalışmalarında; diyetle geliştirilen obezite, fare deneklerde hepatik insülin duyarlılığının bozulmasına destek olmaktadır. Deneklerdeki kronik inflamasyon, D vitamini analogu kalsipotriol tarafından D vitamini reseptör aktivasyonu sayesinde karaciğerde inflamasyonu ve karaciğer yağlanması azaltarak insülin duyarlılığını belirgin olarak iyileştirmiştir. (124) Bizim çalışmamızda yüksek yağlı diyet verilen gruba göre yüksek yağlı diyetle beraber D vitamini verilen grupta glukoz seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ve gruplar arası AST, ALT değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

D vitamini ile inflamatuvar durum arasındaki ilişki farklı popülasyonlarda daha önce çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmış ve çoğu durumda bulgular D vitamininin koruyucu, inflamasyon karşıtı etkilerini göstermiştir. Yetmiş bir erkek adolesan bireyde D vitamininin serum lipidleri ve çeşitli inflamatuvar biyobelirteçler ile ilişkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada bireylerdeki 25 ng/mL'nin altındaki serum D vitamini düzeylerinin inflamasyon riskini artırdığını, serum HDL düzeyini düşürdüğünü ve buna karşılık, CRP pozitif bulunan kişilerde HDL'nin CRP düzeyi ile negatif bir korelasyona sahip olduğu gösterilmektedir. Oluşan inflamatuvar durumun kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin artışına katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Genel olarak, bu çalışmanın sonuçları, D vitamini ve tümör nekroz faktör reseptörü arasındaki ilişkiye uygun olarak önceki çalışmaların sonuçlarıyla

tutarlıdır. Tümör nekroz faktör reseptörü-2 ekspresyonunu ve aktivitesini artırarak D vitamini eksikliğinin inflamasyon riskinde artışa yol açabileceği düşünülmektedir. Bu inflamatuvar durumun tümör nekroz faktör reseptörünü aktive edebileceği ve kemik kaybına neden olabileceği hatta ergen erkeklerde daha kısa boyların mevcut olmasına yol açabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmanın bulguları, düşük D vitamini seviyesi grubunda, yüksek D vitamini seviyesi grubuna kıyasla daha düşük HDL seviyeleri göstermiştir. D vitamininin lipid profili üzerindeki etkisi için birçok mekanizma rapor edilmiştir; ancak D vitamininin profili nasıl etkilediği henüz bilinmemektedir. D vitamini, kalsiyumun bağırsak emilimini artırarak trigliserit üretimini ve salınımını azaltabilmektedir. Gastrointestinal sistem yoluyla kalsiyum emilimindeki artış, sindirim sırasında oluşan kalsiyum-yağ komplekslerinin çözünmez doğası nedeniyle yağların emilimini azaltabilmektedir. Kalsiyum, kolesterolden safra asitlerinin sentezini destekler ve böylece serum kolesterolünü düşürmektedir. D vitamini, serum paratiroid hormonunu baskılar. Yüksek parathormon seviyeleri, trigliserit üretiminin artmasına neden olabilmektedir. İnsülin direnci trigliserit artışına ve HDL azalmasına yol açabilmektedir. İnflamasyonda HDL azalmasının mekanizması henüz net değildir. (236) Bizim bulgularımıza göre kontrol grubunun HDL ortalaması, yüksek yağlı diyet ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. D vitamini grubunun HDL ortalamaları, yüksek yağlı diyet ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Normal diyet tüketen gruplarda D vitamini takviyesinin HDL ölçümlerinde belirgin bir etkisi saptanmamıştır. Yine yüksek yağlı diyet verilen gruplarda da HDL sonuçları açısından belirgin farklılık yoktur. Esas olan yüksek yağlı diyetin HDL seviyesinde

artış yarattığıdır. D vitamininin kalsiyum seviyelerinde etkisine baktığımız zaman ise yüksek yağlı diyet grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamda belirgin bir düşüş bulunmaktadır. Bu düşüş miktarı yüksek yağlı diyete D vitamininin eklenmesi ile az da olsa azalmıştır. Normal diyet verilen gruplar incelendiği zaman ise D vitamini takviyesi bu gruplarda kalsiyumun düşüşüne yol açmıştır.

D vitamini takviyesinin diyabet riskine etkisi hala belirsizdir. Tabatabaeizadeh ve ark.'nın hazırladığı meta-analiz çalışması, D vitamini ile tip 2 diyabet problemi arasında bir ilişki olduğunu ortaya atmaktadır. Obezite ve bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabette risk faktörleridir. Bu kişilerde değiştirilen yaşam tarzı diyabet rahatsızlığının ilerlemesini geciktirebilir. Kilo kaybetmek kolay değil, yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması zordur ve diyabet hastalığının riski sıfırlanmamaktadır. (237)

D vitamini eksikliğinin tip 1 ve tip 2 diyabetin patogeneğinde katkıda bulunan bir faktör olabileceğine dair artan kanıtlar var olsa da insan çalışmalarında, D vitamini takviyesinin insülin duyarlılığı üzerindeki etkileri tutarlı değildir. Farklı etnik gruplarda, farklı yaş aralığında bireylerde, değişen çalışma periyotları ile tutarsız sonuçlar alınan çalışmalar yapılmıştır. Bhatt ve ark.'larının çalışması en uzun takviye süresine sahip olmasına rağmen, açlık insülini ve insülin direnci üzerinde hiçbir etki görülmemiştir. D vitamininin glisemi üzerindeki etkilerinin uzun süreler sonunda ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Aşırı kilolu prediyabetik ve D vitamini eksikliği olan Hintli kadınlarda 78 hafta boyunca D vitamini takviyesi ile açlık kan şekeri, 2 saatlik kan şekeri, hemoglobinA1c ve gövde deri altı yağında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. (238) Çalışmamızda D vitamini grubunun glukoz ortalaması, Kontrol ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer gruplar arası anlamlı bir farklılık mevcut değildir.

D vitamininin böbrek inflamasyonu, fibrozisi ve dejenerasyonuna etkilerini görmeyi amaçlayan Avestaei ve ark.'nın çalışmasında 40 adet rat iki gruba ayrılarak yağlı diyet ve normal diyet verilmiştir. Bu sıçanların bir kısmına D vitamini verilip bir kısmına ise verilmemiştir. D vitamini uygulamasına kadar belirgin olarak artan besin alımı, D vitamini verilmesi ile önemli ölçüde azalmıştır. Tüm grupların toplam vücut ağırlıkları, çalışmanın bitiminde artış göstermiştir. Yağlı diyet vücut ağırlığında normal diyete göre bariz artışa sebep olmuştur. D vitamini uygulamaları sonucu, normal diyet+D vitamini ve yüksek yağlı diyet+D vitamini verilen deneklerde serum D vitamini seviyeleri artarken, yüksek yağlı diyet ve normal diyet gruplarında serum D vitamini seviyesinde azalma görülmüştür. D vitamini uygulaması yüksek yağlı diyet+D vitamini grubunda serum toplam kolesterol ve trigliserit seviyelerini düşürmüştür. HDL konsantrasyonlarında ise farklılık olmamıştır. Normal diyet grubuna göre yüksek yağlı diyet grubunda açlık serum glukozunda artış gözlenmemiştir. Serum glukoz seviyesi, D vitamini etkisiyle değişmemiştir. Yüksek yağlı diyet böbrek sağlığını bozmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen grupta D vitamini uygulaması ile de böbreğin sağlığında iyi yönde farklılıklar gelişmiştir. Yüksek yağlı diyet ile gelişen anormal lipid profili, D vitamini verilmesiyle kısmen iyileşmiştir. D vitamini böbrekteki inflamasyonu baskılamaktadır. D vitamini, değişen lipid anormalliklerini iyileştirmiş ve serum LDL seviyesini azaltmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar ve araştırmalar, D vitamini eksikliği ile tip 2 diyabet arasında güçlü bir ilişki olduğunu belirtmektedir. D vitamini, yüksek yağlı diyete bağlı kas insülin direncini belirgin olarak iyileştirmiştir.

(239) Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunun HDL ortalaması, yüksek yağlı diyet ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. D vitamini grubunun HDL ortalaması, yüksek yağlı diyet ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. HDL seviyelerine diyet içeriğinden bağımsız olarak D vitamininin anlamlı bir etkisi olmadığını görebilmekteyiz. Triglicerit seviyelerine baktığımız zaman ise D vitamini+yüksek yağlı diyet grubunun triglicerit ortalaması, Kontrol ve D vitamini gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durumda yüksek yağlı diyetle D vitamini takviyesi ile triglicerit seviyesinde anlamlı bir artış olmuştur. Normal diyet alan grupta D vitamini takviyesinin triglicerit artışına yol açmamış olduğunu söyleyebiliriz.

Zhang ve ark. çalışmalarında D vitamininin alkolden bağımsız karaciğer yağlanması patogenezi ile ilişkisini araştırmışlardır. D vitamini kullanımının denek farelerde yüksek yağlı diyet ile oluşturulan lipid birikimini ve deneklerde insülin direncini azalttığı bulunmuştur. D vitamininin alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalarını iyileştirmede ve tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. D vitamininin karaciğer D vitamini reseptörü aktivasyonu ve bu aktivasyonun hepatosit nükleer faktör 4a yoluyla alkolsüz yağlı karaciğer hastalığını iyileştirdiği çalışmada gösterilmiştir. Çalışmada deneklerin vücut ağırlığındaki azalmanın, enerji harcamasının artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. (240) Çalışmamızda ise aynı diyet verilen gruplarda D vitamini takviyesinin glukoz seviyesine anlamlı fark yaratacak bir etkisi olmadığı görülmektedir. AST ve ALT seviyelerinin gruplar arasında farklı görülmemesi de grupların hepsi de dahil olmak üzere karaciğerde yağlanma ve inflamasyonun saptanabilir düzeyde olmadığını düşündürmektedir.

Marziou ve ark.'nın farelerde yaptıkları bir çalışmada, 10 hafta boyunca yüksek yağ, yüksek şükroz diyeti verilerek obezite geliştirilen deneklerde 15 hafta uygulanacak D vitamini takviyesinin obez deneklere etkisi araştırılmıştır. D vitamini takviyesinin yüksek yağ, yüksek şükroz diyeti alan farelerde obez fenotip, bozulmuş glukoz homeostazına, yağlanma ve insülin direncine etkisiz kaldığı; fakat inflamasyon karşıtı bir etki ve karaciğer yağlanmasında da bir iyileşme sağladığı ortaya konmuştur. Aşırı kilolu veya obez denekler için uygulanan D vitamininin deneklerin kilo kaybı üzerinde faydalı etkileri görülmemiştir ve deneklerin toplam ağırlıklarında artış gözlenmiştir. Bu duruma sebep olarak da obezitenin D vitamini metabolizmasını etkileyebileceği öne sürülmüştür. Kilo kaybına engel oluşturabilecek yağ asidi oksidasyonunu modüle edebilecek konsantrasyonda yeterli D vitamini takviyesinin olmadığı da düşünülmüştür. Yüksek yağ, yüksek şükroz diyeti beklendiği gibi insülin duyarlılığında azalmaya yol açmıştır. D vitamini takviyesi bozulan glikoz metabolizması parametrelerinde ve insülin duyarlılığında iyileşme sağlamamıştır. Çalışmanın sonuçları, yüksek yağ, yüksek şükroz diyetinin yağ hücrelerinin hipertrofisini desteklediği ve inflamasyon başlatıcı kemokinleri kodlayan mRNA düzeylerinde artışa yol açtığı yönündedir. D vitamini takviyesinin yağ dokusu morfolojisine etkisi olmasa da, yağ dokusundaki inflamatuvar durumu iyileştirdiği bildirilmiştir. Yüksek yağ, yüksek şükroz diyeti ile oluşan inflamatuvar belirteçlerdeki artış D vitamini uygulaması ile durmuştur. Karaciğerdeki yağ damlacıklarının azalması ve trigliserit azalmasını D vitamininin sağladığı ifade edilmiştir. D vitamini takviyesi, Yüksek yağ, yüksek şükroz diyeti ile beslenen deneklerin karaciğerlerinde de de novo lipogenez bulunan anahtar proteinleri

kodlayan genlerin ekspresyonunu azaltmıştır. Yağ asidi oksidasyonunda yer alan proteinler için gen kodlamasının arttırıldığı da bildirilmiştir. (241)

Obez bireylerde D vitamini eksikliği genellikle gözlenmektedir. Obez kişilerde düşük D vitamini seviyesi için sebep gösterilen mekanizmalardan biri, yağ dokusunda birikiminin gelişmesi nedeniyle D vitamininin biyoyararlanımının azalmasıdır. Erkek farelerle yapılan yüksek yağlı diyetin D vitamini eksikliği, D vitamini metabolizması ve D vitamininin dokulardaki dağılımına etkisinin incelendiği bir hayvan çalışmasında 6 grup oluşturulmuş, 13 hafta boyunca farklı oranlarda yağ (%10 ya da %45 kcal yağ) ve D vitamini içeren (50, 1000 veya 25,000 IU vitamin D ihtiva eden diyetler) diyetlerle beslenmişlerdir. Bu çalışmada karaciğer ağırlığının vücut ağırlığına oranı ve karaciğer trigliserit seviyeleri, yüksek yağlı diyet gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Genel olarak, diyetteki D vitamini içeriği, karaciğer ağırlığını veya tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi karaciğer trigliserit seviyelerini etkilememiştir. (242)

D vitamini takibi ağız sağlığında artarak ilgi görmektedir. Büyüme ve yetişkinlik döneminde, D vitamini eksikliği çok çeşitli ağız sağlığı bozuklukları ile ilişkilidir ve bozulmuş D vitamini sentezinin bu problemleri hızlandırabileceği belirtilmiştir. Çocuklarda şiddetli D vitamini eksikliği, kusurlu diş mineralizasyonuna neden olarak dentin ve mine kusurlarına neden olabilir. Sonuç olarak, bu kusurlar diş çürüğünün başlama ve ilerleme riskini arttırabilir. Ayrıca, D vitamini eksikliği, daha yüksek periodontitis ve dişeti iltihabı prevalansı ile ilişkilendirilmiştir ve birkaç klinik öncesi ve klinik çalışma, D vitamininin periodonsiyum ile etkileşime girebileceği potansiyel yolları ortaya çıkarmıştır. Takviye yoluyla D vitamini eksikliğini giderilmesi, periodontitisin başarılı

tedavisine katkıda bulunabilmektedir; D vitamini eksikliği bulunan hastalarda gerçekleştirilen alveolar kemik rejenerasyon prosedürleri başarısızlığa daha yatkın görülmektedir. D vitamininin ayrıca belirli ağız kanserleri ve çene osteonekrozu gibi bazı ağız patolojileri ile bağlantılı olabileceği ifade edilmektedir. Joao Botelho ve arkadaşlarının bir derleme yazısında, ağız sağlığı için D vitamininin etkisinden bahsedilmektedir. Uygun 25(OH)D seviyelerinin korunmasının, yaşam boyunca daha iyi ağız sağlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir; ancak D vitamini eksikliğinin takviye yoluyla giderilmesi konusunda, daha fazla kanıt ve çalışma gereklidir. Bununla birlikte, dengeli bir ağız sağlığı için 25(OH)D seviyeleri dikkate alınmalıdır ve verimli tedavi sonuçlarını garanti etmek için herhangi bir oral tedaviden önce bu seviyelerin yeterliliğinin doğrulanması gerekmektedir. (243) Biz de çalışmamızda D vitamininin yüksek yağlı diyetle bağlı gelişebilecek çene kemiği, diş implantının osseointegrasyonu ve implant çevresi dokuların görebileceği hasarlarda iyileşmeler sağlayabileceğine ihtimal vererek çalışmamıza dahil ettik. Sonuçlarımızda ise çene kemiğindeki kemik mineral yoğunluğunda bir değişimin gerçekleşmediğini gördük; ancak kontrol grubunun kemik implant kaynaşması ortalaması, yüksek yağlı diyet grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. D vitamini, yüksek yağlı diyet tüketen ratlardaki kemik implant kaynaşmasındaki bu düşüşü bir miktar arttırmıştır. Normal diyet tüketenlerde ise D vitamini takviyesi kemik implant kaynaşmasında bir miktar azalmaya sebep olmuştur. Başka bir inceleme parametresi olan implantın etrafındaki kemik dolum miktarları ölçüldüğünde ise kontrol grubunun implant çevresi kemik dolumu ortalaması, yüksek yağlı diyet ve D vitamini+yüksek yağlı diyet gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kemik implant kaynaşması ile benzer sonuçlar elde edilmesine rağmen

fark olarak yüksek yağlı diyet+D vitamini grubundaki artış daha azdır. Serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri ise benzer şekilde kontrol grubunda, yüksek yağlı diyet grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. D vitamini takviyesi ile serum kalsiyum ve fosforunun normal diyet alan grupta düştüğü, yüksek yağlı diyet alan grupta ise yükseldiği tespit edilmiştir. Alkalen fosfataz ölçümlerinde ise D vitamini+yüksek yağlı diyet grubunun ortalaması, kontrol ve D vitamini gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yüksek yağlı diyet grubunun alkalen fosfataz ortalaması da D vitamini grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu parametrede D vitamini takviyesi normal diyet verilen grupta düşüşe ve yüksek yağlı diyet verilen grupta ise artışa yol açmıştır.

Serum D Vitamini konsantrasyonu ≥ 75 nmol/L ölçümlerinin azalmış kardiyometabolik rahatsızlıklar ve inflamatuvar biyobelirteçler, metabolik sendrom ve diyabet ile ilişkisini ve ABD'li yetişkinlerde artan kardiyorespiratuar zindelleme alakasını inceleyen Vijay Ganji ve arkadaşlarının bir çalışmasına göre Endokrinoloji Derneği, sırasıyla < 50 nmol/L ve 50 ile < 75 nmol/L serum 25(OH)D konsantrasyonlarını D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin göstergesi olarak tanımlamıştır. Ayrıca Endokrinoloji Derneği, D vitamininin kemik sağlığı ve kalsemik olmayan fonksiyonlar üzerindeki faydasını en üst noktaya çıkarmak için ≥ 75 nmol/L serum 25(OH)D önermiştir. Tıp Enstitüsü, serum 25(OH)D'nin < 30 nmol/L, 30–50 nmol/L ve > 50 nmol/L'sini sırasıyla eksiklik, yetersizlik ve yeterliliğin göstergesi olarak tanımlamıştır. Metabolik sendrom ve diyabet olma olasılığı, serum 25(OH)D konsantrasyonları ile ters orantılıdır. Serum 25(OH)D ne kadar düşükse, kardiyometabolik hastalıklara yakalanma riski o kadar fazladır. Aynı

zamanda, diyabet riski üzerinde yararlı bir etkiye sahip olması için serum 25(OH)D seviyesinin 75 nmol/L'de veya üzerinde olması gerekmektedir. D vitamini reseptörleri pankreas β hücrelerinde de bulunduğundan, D vitamininin glukoz homeostazında bir rolü olduğu öne sürülmüştür. D vitamini reseptörü eksikliği olan fareler, zayıf glukoz toleransı ve azalmış insülin konsantrasyonu sergilemişlerdir. 1,25-dihidroksivitamin D'nin beynin 3. ventrikülüne uygulanması, D vitamini reseptörüne etkisi ile glukoz toleransını ve karaciğer insülin duyarlılığını iyileştirmiştir. Ayrıca D vitamininin beyne girmesi, obez kemirgenlerde gıda alımını ve vücut ağırlığını önemli ölçüde azaltmıştır. Glukoz ve insülin metabolizmasında ve vücut ağırlığında D vitamininin etkisi açıkça saptanmış olsa da, D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Düşük serum 25(OH)D (<30 nmol/L) olan deneklerin yüksek serum c reaktif proteinine sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca D vitamininin akciğer performansı ve oksijenli solunum sistemine, kas gücüne önemli derecede etkisi bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda ise kan basıncı ile D vitamininin ilişkisi araştırılmıştır. (244) Vücudun her yerinde D vitamini reseptörü olduğuna ve tüm vücut sistemleri doğrudan veya dolaylı olarak birbirleriyle bağlantılı olduğuna göre elde ettiğimiz sonuçların çok çeşitli etkileneceği faktörler bulunduğunu söyleyebiliriz.

D vitamini, kalsiyum ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesinden korunmasından sorumludur. Deneysel çalışmalar, D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D'nin, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin birçok bileşeni üzerinde etkisini göstermiştir. Düşük serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri ile sedef hastalığı, tip 1 diyabet, multipl skleroz, romatoid artrit, tüberküloz, sepsis,

solunum yolu enfeksiyonu ve COVID-19 dahil olmak üzere bağışıklıkla ilgili çeşitli hastalık ve rahatsızlıkların gelişme riskinin artması arasındaki ilişki bulunmuştur. Bu hastalıkların tedavisi için D vitamini ve metabolitlerinin uygulanmasının etkinliğini belirlemeyi amaçlayan bir dizi klinik çalışma, değişken sonuçlarla yürütülmüştür. İlginç bir şekilde, son kanıtlar, D vitamini takviyesine yanıt olarak insan periferik kan mononükleer hücrelerindeki gen ifadesinde bireyler arası yüksek farklılıklar gözlemlendiğinden, bazı bireylerin D vitamininden daha fazla veya daha az yararlanabileceği düşünülmektedir. Serum 25-hidroksivitamin D'nin hangi seviyesinin optimal olduğu hala tartışmalı olsa da, serum 25-hidroksivitamin D seviyesinin en az 30 ng/mL (75 nmol/L) olması ve makul güneş ışığına maruz kalınması tavsiye edilmektedir. (245) Seul'de 8 hafta süren randomize, plasebo kontrollü klinik bir çalışmada Joh ve ark. D vitamini eksikliği olan yetişkin bireylerde güneşe maruz kalma (günlük ≥ 20 -30 dakika öğlen civarında) ve oral vitamin D3 kullanımının (500 IU/gün) serum 25OHD seviyelerindeki değişime etkisini incelemişlerdir. İki durumda da D vitamini artışı gözlemlense de 25OHD seviyesindeki artış oral D3 vitamini kullanımında daha çok artmıştır. (246)

Alkolik bireylerde D vitamini eksikliği saptanmıştır. Farelerde alkole bağlı karaciğer hasarı oluşturarak D vitamini seviyesinin durumunu değerlendirmeyi amaçlayan Hu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada deneklere, 6 hafta süreyle modifiye Lieber-DeCarli sıvı diyetleri verilmiştir. D vitamini eksikliği deneklerde oluşturulan alkole bağlı hepatosit apoptozunu ve karaciğer hasarını artırmıştır. Hepatik trigliserit çok az etkilenmesine rağmen, karaciğer glutasyonu azalmış ve lipid peroksidasyonu desteklenmiştir. D vitamini seviyesindeki eksiklik, alkollü diyetle desteklenen karaciğer inflamasyonunu başlatan sitokinlerin ve kemokinlerin önemli ölçüde

artmasına yol açmış olmasına rağmen tek başına D vitamini eksikliği inflamasyonun başlatılmasını sağlayan genlerde etki göstermemiştir. Bu bulgular oluşturulan kronik alkole bağlı karaciğer hasarındaki oksidatif stres ve inflamasyonun şiddetlendiğini ortaya koymaktadır. Alkollü diyetle beslenme, karaciğer trigliserit içeriğini önemli ölçüde artırmıştır. D vitamini eksikliğinin ise alkollü diyetle bağlı karaciğer lipit birikimi veya trigliserit artışına minimal düzeyde etkisi görülmüştür. Alkol tüketimi serum ALT ve AST seviyelerini önemli miktarda arttırmıştır ve diyetteki D vitamini tükendiğinde bu artış miktarı daha da ilerlemiştir. D vitamini düzeyindeki eksikliğinin serum ALT ve AST seviyesine etkisi görülmemiştir. (247)

Adipoz dokular, D vitamininin bir tamponlama veya depolama alanı olarak fonksiyon görür, bunun yanı sıra D vitamini metabolizmasına da katılmaktadır. D vitamininin adipogeneze etkisini ve görevini inceleyen hücre kültürü ve fare modellerinden edinilen sonuçlar tutarlı değildir. Değerlendirmedeki hücre kültürü modellerine ve koşullarına göre adipogenezin hem baskılanması hem de desteklendiği belirtilmiştir. D vitamininin yağ doku metabolizması etkileri nispeten bilinse de, pekçok çalışma lipolizi ve lipid sentezini metabolize ettiğini ve insülin sinyal yollarına pozitif etki ettiğini ortaya koymaktadır. D vitamini yağ dokusu iltihabını ve işlev bozukluklarını iyileştirebilmektedir. (248) Bu anlamda yaptığımız çalışmanın ve bulgularımızın literatüre katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

7.SONUÇ

Bu çalışmanın sınırlı sonuçlarından yola çıkarak yüksek yağlı diyetle beslemenin kemik implant kaynaşmasını, implant çevresi kemik dokusunun cevabını bozabileceğini ve osseointegrasyonu olumsuz etkileyebileceğini ifade edebiliriz. Bunun yanında yüksek yağlı diyet tüketiminin titanyum implantların bozulan osseointegrasyon mekanizmasını tedavi edebilecek bir yöntem olabileceğini, sağlıklı bireylerde D vitamini uygulamasının implant yüzeyi kemik dokusu etkileşimine etkisinin olmayabileceğini söyleyebiliriz. Daha ileri düzeyde araştırmalar ile; beslenme süresi, farklı dozlarda D vitamini uygulaması, moleküler düzeyde analizler ile kemik dokusunun cevabının incelendiği çalışmalar, yüksek yağlı diyet, hiperlipidemi, kemik dokusu ve D vitamini ilişkisinin incelenmesi düşünülebilir.

8.KAYNAKLAR

1. Çağlar A, Gülel FE. Sağlık Hizmetlerinden Memnuniyet: Etkinlik Ve Mekansal Etkileşim Analizi. Journal Of Life Economics (JLE) 2015;2(2):29-58.
2. Emami E, de Souza RF, Kabawat M, Feine JS. The impact of edentulism on oral and general health. Int J Dent. 2013;2013:498305.
3. McCord F, Smales R. Oral diagnosis and treatment planning: part 7. Treatment planning for missing teeth. Br Dent J. 2012; 213(7):341-51.
4. Tunalı B. Multi-disipliner bir yaklaşımla oral implantoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000.
5. Granström G. Craniofacial osseointegration. Oral Dis. 2007;13(3):261-9.
6. Misch CE, Dietsh F. Bone-grafting materials in implant dentistry. Implant Dent. 1993;2(3):158-67.
7. Çetiner S, Zor F. Dental implantolojide başarıyı etkileyen faktörler. azi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2007;24(1):51-6.
8. Ikebe K, Wada M, Kagawa R, Maeda YJDSR. Is old age a risk factor for dental implants? Japanese Association for Dental Science. 2009;45(1):59-64.
9. Alauddin MS, Research D. A Review of Polymer Crown Materials: Biomechanical and Material Science Japanese Dental Science Review 2019;45(1):59-64
10. Kalelioğlu D. Kemik Doku İmplant Malzemeleri: Osseointegrasyon Ve Antibakteriyel Etkinlik. Yüksek Lisans Tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Anabilim Dalı, 2015.
11. Duymuş ZY, Güngör H Dental implant materyalleri. Ata Diş Hek Fak Derg. 2013;23(1):145-52.
12. Uzun İH, Bayındır F. Dental uygulamalarda titanyum ve özellikleri. tatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2010;2010(3):213-20.
13. Niinomi M. Metallic biomaterials. J Artif Organs. 2008;11(3):105-10.
14. Van Noort R, Barbour M. Introduction to Dental Materials-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
15. Liu X, Chu PK, Ding C, Reports ER. Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. Materials Science and Engineering R 2004;47(3-4):49-121.
16. Feng B, Chen J, Qi S, He L, Zhao J, Zhang X. Characterization of surface oxide films on titanium and bioactivity. J Mater Sci Mater Med. 2002;13(5):457-64.
17. Havıtcıoğlu H. İmplant malzemelerinin yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi. TOTBİD Dergisi 2011;10(2):178-83.
18. Yeniyol S. Saf titanyum implant yüzeylerinin değişik yöntemlerle modifikasyonu, ve karakterizasyonu-in vitro çalışma: Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul; 2006.

19. Jackson MJ, Ahmed W. Surface engineered surgical tools and medical devices: Springer Science & Business Media; 2007.
20. Evans NT, Torstrick FB, Lee CS, Dupont KM, Safranski DL, Chang WA, et al. High-strength, surface-porous polyether-ether-ketone for load-bearing orthopedic implants. *Acta Biomater.* 2015;13:159-67.
21. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology: Elsevier Health Sciences; 2015.
22. Yiğit C. Ti6Al4V Malzemesinin Farklı Geometrideki Matkaplarla Delinmesi Esnasında Matkap Sıcaklığının İncelenmesi Karabük Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü İmalat Mühendisliği Anabilim Dalında, 2020.
23. Hobkirk JA, Watson RM, Searson LJ. Introducing dental implants: Elsevier Health Sciences; 2003.
24. Guillem-Marti J, Delgado L, Godoy-Gallardo M, Pegueroles M, Herrero M, Gil F. Fibroblast adhesion and activation onto micro-machined titanium surfaces. *Clin Oral Implants Res* 2013;24(7):770-80.
25. Misch CE. Contemporary implant dentistry. Canada. Mosby, Inc; 2008.
26. Usta M. Foto etkinleştirme ve iyon implantasyonu tekniklerinin yüzey pürüzlendirmede kullanımı ve klinik etkileri. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral İmplantoloji Ana Bilim Dalı, 2020
27. Aylıkçı BU. Farklı implant ve abutment dizaynlarının farklı kemik modelleri üzerinde dikey ve açılı kuvvetler altında meydana getirdiği stres bölgelerinin sonlu elemanlar analizi ile incelenmesi. Doktora Tezi. Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı, 2014.
28. Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Sasaki M, Inoue M, Yasutake M, et al. Optimally oriented grooves on dental implants improve bone quality around implants under repetitive mechanical loading. *Acta Biomater.* 2017;48:433-44.
29. Shah FA, Thomsen P, Palmquist A. Osseointegration and current interpretations of the bone-implant interface. *Acta Biomater.* 2019;84:1-15.
30. Şener BC, Göktaş Ö, Arslan A, Yoruç B. Dental İmplantlarda Yüzey Kaplamaları. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2006;7(2):139-46.
31. Zechner W, Trinkl N, Watzak G, Busenlechner D, Tepper G, Haas R, et al. Radiologic follow-up of peri-implant bone loss around machine-surfaced and rough-surfaced interforaminal implants in the mandible functionally loaded for 3 to 7 years. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19(2).
32. Nicolas-Silvente AI, Velasco-Ortega E, Ortiz-Garcia I, Monsalve-Guil L, Gil J, Jimenez-Guerra AJM. Influence of the titanium implant surface treatment on the surface roughness and chemical composition. *Materials (Basel).* 2020;13(2):314.
33. Doornewaard R, Christiaens V, De Bruyn H, Jacobsson M, Cosyn J, Vervaeke S, et al. Long-term effect of surface roughness and patients' factors on crestal bone loss at dental implants. A systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(2):372-99.
34. Rupp F, Liang L, Geis-Gerstorfer J, Scheideler L, Hüttig FJDM. Surface characteristics of dental implants: A review. *Dent Mater.* 2018;34(1):40-57.

35. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq YJ. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater.* 2007;23(7):844-54.
36. Stigter M, Bezemer J, De Groot K, Layrolle P. Incorporation of different antibiotics into carbonated hydroxyapatite coatings on titanium implants, release and antibiotic efficacy. *J Control Release.* 2004;99(1):127-37.
37. Mendonça G, Mendonça DB, Aragao FJ, Cooper LFJB. Advancing dental implant surface technology—from micron-to nanotopography. *Biomaterials.* 2008; 29(28):3822-35.
38. Chouirfa H, Bouloussa H, Migonney V, Falentin-Daudré CJ. Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications. *Acta Biomater.* 2019;83:37-54.
39. He L, Dai D, Xie L, Chen Y, Zhang CJ. Design. Biological effects, applications and strategies of nanomodification of dental metal surfaces. *Materials & Design* 2021:109890.
40. Sirdeshmukh N, Dongre G. Laser micro & nano surface texturing for enhancing osseointegration and antimicrobial effect of biomaterials: A review. 2021.
41. Coelho PG, Jimbo R, Tovar N, Bonfante E. Osseointegration: hierarchical designing encompassing the micrometer, micrometer, and nanometer length scales. *Dent Mater.* 2015;31(1):37-52.
42. Yeo IS. Modifications of dental implant surfaces at the micro-and nano-level for enhanced osseointegration. *Materials (Basel)* 2020;13(1):89.
43. Aparicio C, Gil FJ, Fonseca C, Barbosa M, Planell JA. Corrosion behaviour of commercially pure titanium shot blasted with different materials and sizes of shot particles for dental implant applications. *Biomaterials.* 2003; 24(2): 263-73.
44. Petrini M, Giuliani A, Di Campli E, Di Lodovico S, Iezzi G, Piattelli A, et al. The Bacterial Anti-Adhesive Activity of Double-Etched Titanium (DAE) as a Dental Implant Surface. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8315.
45. Almassri HN, Ma Y, Dan Z, Ting Z, Cheng Y, Wu X. Implant stability and survival rates of a hydrophilic versus a conventional sandblasted, acid-etched implant surface: Systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2020;151(6):444-53.
46. Mohammadi B, Anbarzadeh E. A Review on Biocompatibility Characteristics of Dental Implant's Titanium Surface Treatment Methods, Focusing on SLA and SLActive Procedures. *Journal of Environmental Friendly Materials* 2020;4(2):53-61.
47. Uzun G, İmplantların Yüzey Özellikleri ve Osseointegrasyon. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2007;2:43-50.
48. Bornstein MM, Hart CN, Halbritter SA, Morton D, Buser D. Early loading of nonsubmerged titanium implants with a chemically modified sand-blasted and acid-etched surface: 6-month results of a prospective case series study in the posterior mandible focusing on peri-implant crestal bone changes and implant stability quotient (ISQ) values. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2009;11(4):338-47
49. Morton D, Bornstein MM, Wittneben JG, Martin WC, Ruskin JD, Hart CN, Buser D. Early loading after 21 days of healing of nonsubmerged titanium implants with a chemically modified sandblasted and acid-etched surface: two-year results of a prospective two-center study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2010;12(1):9-17.

50. Bosco R, Edreira ERU, Wolke JG, Leeuwenburgh SC, van den Beucken JJ, Jansen JAJS, et al. Instructive coatings for biological guidance of bone implants. *Surface and Coatings Technology* 2013;233:91-8.
51. Zhao L, Chu PK, Zhang Y, Wu Z. Antibacterial coatings on titanium implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;91(1):470-80.
52. Doymuş B. Surface modification of titanium substrates with nano hydroxyapatite coated chitosan microspheres: *Institute of Science And Technology*; 2020:11-16.
53. Basu B, Ghosh S. Case Study: Hydroxyapatite–Titanium Bulk Composites for Bone Tissue Engineering Applications. *Biomaterials for Musculoskeletal Regeneration*: Springer, 2017: 15-44.
54. Evcn A, Yıldız I, Akpınar S. Characterization of Plasma-Spray Coated Calcium Phosphates on Titanium Implants. 2021;1(1):10-25.
55. Tinsley D, Watson CJ, Russell JL. A comparison of hydroxylapatite coated implant retained fixed and removable mandibular prostheses over 4 to 6 years. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(2):159-66.
56. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk R, Denzer A, Cochran D, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res*. 2004;83(7):529-33.
57. Daculsi G, Laboux O, Malard O, Weiss PJ. Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics. *J Dent Res*. 2003;14(3):195-200.
58. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 2003;67(8):932-49.
59. Pires SIP. Tipos de superfícies de implantes dentários. *Repositório Comum* x2020. <http://hdl.handle.net/10400.26/35393> Erişim Tarihi 20.08.2021
60. Baltriukienė D, Sabaliauskas V, Balčiūnas E, Melninkaitis A, Liutkevičius E, Bukelskienė V, et al. The effect of laser-treated titanium surface on human gingival fibroblast behavior. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102(3):713-20.
61. Grimes CA, Mor GK. *TiO₂ nanotube arrays: synthesis, properties, and applications*: Springer Science & Business Media, 2009.
62. Çelik İ. Metalik Biyomalzemelerde İyon Salınımı Problemi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi* 2014; 2(3):167-9.
63. Tawil G, Tawil P, Irani C, Implants M. Zirconium Implant as an Alternative to Titanium Implant in a Case of Type IV Titanium Allergy: Case Report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2020;35(3).
64. Bianco P. Structure and mineralization of bone. *Calcification in biological systems*: CRC Press, 2020: 243-68.
65. Topaloğlu U, Ketani MA, Saruhan BG. Kemik doku ve kemikleşme çeşitleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* , 2017;10(1):62-71.
66. Akpınar E, Özyalvaç ON. Çocuk kırıklarının biyolojik yönü. *TOTBİD Dergisi* 2019; 18:296–300.
67. Erdost H. Kemik Dokusu. *Temel Histoloji*. A Özer (editör). Nobel Yayınevi. 2011;1:237-62.

68. Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurg Focus*. 2001;10(4):1-4.
69. Zhao B. TNF and bone remodeling. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(3):126-34.
70. Ataoğlu MB, Atik OŞ, Gül O, Sarıkaya B, Görmeli G, Öztürk BY, et al. Osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin karşılaştırılması. 2013;24(2):082-6.
71. Aygün N, Uludağ M. Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Which Therapy to Whom? *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2019;53(3):201.
72. Hasan Ö. Fosfat Metabolizması. *Çocuk Dergisi* 2019;19(3):105-115
73. Bielemann AM, Marcello-Machado RM, Cury AADB, Faot FJAoob. Systematic review of wound healing biomarkers in peri-implant crevicular fluid during osseointegration. *Arch Oral Biol*. 2018;89:107-28.
74. Khan SN, Ramachandran M, Kumar SS, Krishnan V, Sundaram RJIJoD. Osseointegration and more—A review of literature. *The Journal of the Acoustical Society of America* 2012;3(2):72-6.
75. Schmidt-Bleek K, Schell H, Schulz N, Hoff P, Perka C, Buttgerit F, et al. Inflammatory phase of bone healing initiates the regenerative healing cascade. *Cell Tissue Res*. 2012;347(3):567-73.
76. Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury*. 2005;36(12):1392-404.
77. Tanrıkulu S, Gönen E. Kırık iyileşmesi. *TOTBİD Dergisi* 2017;16(6).
78. Gültekin SE, Özcan G. Peri-İmplant Doku Reaksiyonları. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* , 1992; 9(2):237-53.
79. Kılıçoğlu SS. Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002.
80. Bernard JP, Belser U, Martinet JP, Borgis SJCOIR. Osseointegration of Brånemark fixtures using a single-step operating technique. A preliminary prospective one-year study in the edentulous mandible. *Clin Oral Implants Res* 1995;6(2):122-9.
81. Aybar B, Emes Y, Atalay B, Tanrıkulu S, Kaya AS, Issever H, et al. The influence of titanium surfaces in cultures of neonatal rat calvarial osteoblast-like cells: an immunohistochemical study. *Implant Dent*. 2009;18(1):75-85.
82. Aybar B, Emes Y, Atalay B, Vural P, Kaya AS, Eren SN. Effects of bone morphogenetic protein on neonatal rat calvarial osteoblast-like cells: An in vitro study. *J Biomed Mater Res A*. 2008; 86(2): 560-568.
83. Brånemark P-I, Chien S. *The osseointegration book: from calvarium to calcaneus*: Quintessence Publishing Company, 2005.
84. Lee JH, Ogawa T. The biological aging of titanium implants. *Implant Dentistry*, 2012; 21(5):415-21.
85. Nkenke E, Hahn M, Weinzierl K, Radespiel-Tröger M, Neukam FW, Engelke K. Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(5):601-9.

86. Ceylan T, Ünal MA. Patoloji ve Histoloji Laboratuvarı Uygulama Kitabı. Kapadokya Üniversitesi Yayınları, Sağlık Bilimleri Serisi, 2020
87. Brunski JB, Puleo DA, Nanci A. Implants M. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15(1):15-46.
88. Atsumi M, Park S-H, Wang HL. Implants M. Methods used to assess implant stability: current status. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(5): 743-54
89. Ho KN, Lee SY, Huang HM. Damping ratio analysis of tooth stability under various simulated degrees of vertical alveolar bone loss and different root types. *Biomed Eng Online*. 2017; 16(1): 97-102.
90. Salvi GE, Lang NP, Implants M. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19(7): 116-127.
91. da Cunha HA, Francischone CE, Fliho HN, de Oliveira RCGJJJoO, Implants M. A comparison between cutting torque and resonance frequency in the assessment of primary stability and final torque capacity of standard and TiUnite single-tooth implants under immediate loading. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19(4).
92. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm UJJo, surgery m. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants: A 20-month clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999;28(4):297-303.
93. ERGÜN G, Eğilmez F. Dental İmplantların Değerlendirilmesinde Rezonans Frekans Analizi Yönteminin Klinik Önemi ve Geçerliliği. *ADO Klinik Bilimler Dergisi* 2007; 1(2):50-8.
94. Huwiler M, Pjetursson BE, Bosshardt D, Salvi G, Lang NPJCoir. Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation. 2007;18(3):275-80.
95. Aparicio C, Lang NP, Rangert B. Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17(2):2-7.
96. Dario LJ, Cucchiaro PJ, Deluzio A. Electronic monitoring of dental implant osseointegration. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(4):483-90.
97. Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NR, Cardaropoli G, et al. Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2009;11(4):292-302.
98. Kartal A, Ergin E, Kanmış HD. COVID-19 Pandemiik Salgın Döneminde Yaşam Kalitesini Arttırmaya Yönelik Sağlıklı Beslenme ve Fiziksel Aktivite Önerileri. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi* ,2020;3:149-55.
99. Manco M, Calvani M, Mingrone G, Obesity, Metabolism. Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *European Journal of Endocrinology* 2004;6(6):402-13.
100. Statistics F. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2010;3(13):2012.
101. Joint F. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation, 10-14 November 2008, Geneva. 2010.

102. Buettner R, Parhofer K, Woenckhaus M, Wrede C, Kunz-Schughart L, Scholmerich J, et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *Mol Endocrinol*.2006;36(3):485-501.
103. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book: Elsevier Health Sciences; 2012.
104. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Príncipios de bioquímica: Ediciones Omega, 2005.
105. Onat T, Emerk K, Sözmén E. İnsan Biyokimyası II. Ankara, Palme Yayıncılık. 2006.
106. Chambe P, Harvey D, Ferrier DJİ, Biyokimya lippincott's illustrated reviews 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi. 2007:384-7.
107. Watt MJ, Van Denderen BJ, Castelli LA, Bruce CR, Hoy AJ, Kraegen EW, et al. Adipose triglyceride lipase regulation of skeletal muscle lipid metabolism and insulin responsiveness. *Mol Endocrinol* 2008; 22(5):1200-12.
108. Randle P, Garland P, Hales C, Newsholme E. The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;281(7285):785-9.
109. Burtis CA, Ashwood ER, David E. Tietz Text book of Clinical Chemistry, Biochemical aspects of hematology, Method of determination of Glucose 6 Phosphate dehydrogenase. New York: Elsevier Publications; 2005.
110. Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:96-99
111. Gülcü F, Parmaksız A, Kızır M, Gürsu MF. Metabolik sendrom. *Clinical and Experimental Health Sciences* 2006;1(3):24-32.
112. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: a forgotten hormone important for health. *Public Health Rev* 2010;32(1):267-83.
113. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *The Journal of Nutrition*,2004;134(6):1299-302.
114. Vaes A, Brouwer-Brolsma E, van der Zwaluw N, van Wijngaarden J, Berendsen A, van Schoor N, et al. Food sources of vitamin D and their association with 25-hydroxyvitamin D status in Dutch older adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:228-34.
115. Marcotorchino J, Tourniaire F, Landrier JF. Vitamin D, adipose tissue, and obesity. *Horm Mol Biol Clin Invest*, 2013;15(3):123-8.
116. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low-and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1430(1):44.
117. Peterson CA, Tosh AK, Belenchia AM, metabolism. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014;5(6):166-89.
118. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011;42(1):14-27.
119. EFSA Panel on Dietetic Products N,. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin A. *Journal AJE* 2015;13(3):4028.

120. Trang HM, Cole D, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth RJTAjocn. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(4):854-8.
121. Borel P, Caillaud D, Cano NJCRiFS, Nutrition. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(9):1193-205.
122. Peterson CA, Supplements D. Vitamin D deficiency and childhood obesity: interactions, implications, and recommendations. *Nutrition and Dietary Supplements* 2015;7:29-39.
123. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:280-5.
124. Dong B, Zhou Y, Wang W, Scott J, Kim K, Sun Z, et al. Vitamin D receptor activation in liver macrophages ameliorates hepatic inflammation, steatosis, and insulin resistance in mice. *Hepatology* 2020;71(5):1559-74.
125. Yang Y, Feng Y, Chen X, Mao XN, Zhang JH, Zhao L, et al. Is there a potential link between vitamin D and pulmonary morbidities in preterm infants? *J Chin Med Assoc.* 2018;81(5):482-6.
126. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Bio* 2018;175:125-35.
127. van Driel M, van Leeuwen JPJM, endocrinology c. Vitamin D endocrinology of bone mineralization. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:46-51.
128. Reid IR, Clinics M. Vitamin D effect on bone mineral density and fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):935-45.
129. Reid IR, Bolland MJ, Grey AJ. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;383(9912):146-55.
130. Bouillon R, Carmeliet G. Research M. Vitamin D and the skeleton. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;3:68-73.
131. Hou YC, Wu CC, Liao MT, Shyu JF, Hung CF, Yen TH, et al. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment. *Clin Chim Acta.* 2018;484:179-191.
132. Çobanoğlu G. D Vitamininin Biyolojisi ve Doğal Kaynakları. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2020; 11;1:380-91.
133. Mehmood ZH, Papandreou D. An Updated Mini Review of Vitamin D and Obesity: Adipogenesis and Inflammation State. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016;4(3):526-532.
134. Seshadri KG, Tamilselvan B, Rajendran AJJoE, Metabolism. Role of vitamin D in diabetes. *Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011;1(2):47-56.
135. Zhang R, Naughton DPJNj. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J.* 2010; 9:65.
136. Fleet J, The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2017;453:36-45.137.
138. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011;91(2):115-24.

139. de Jongh RT, van Schoor NM, Lips P, endocrinology c. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. *Mol Cell Endocrinol* 2017;453:144-50.
140. Richard A, Rohrmann S, Quack Lötscher KCJN. Prevalence of vitamin D deficiency and its associations with skin color in pregnant women in the first trimester in a sample from Switzerland. *Nutrients* 2017;9(3):260.
141. Lu Z, Chen T, Kline L, Markestad T, Pettifor J, Ladizesky M, et al. Photosynthesis of Previtamin D3, in *Cities Around the World. Biologic effects of light: De Gruyter*, 2019:48-52.
142. Cashman KD, Kiely ME, Andersen R, Grønberg IM, Madsen KH, Nissen J, et al. Individual participant data (IPD)-level meta-analysis of randomised controlled trials with vitamin D-fortified foods to estimate Dietary Reference Values for vitamin D. *Eur J Nutr.* 2021;60(2):939-59.
143. Ulutaş Ö, Aydın Z, Uzun S, Karadağ S, Oğullar S, Kırış A, et al. Kronik böbrek hastalarında ve diyaliz hastalarında 25 (OH) vitamin D. 2012;21(3):211-6.
144. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
145. Pelczyńska M, Grzelak T, Walczak M, Czyżewska K. Hypovitaminosis D and adipose tissue—cause and effect relationships in obesity. *Ann Agric Environ Med.* 2016;23(3):403-9.
146. Çağlar İpek P. Konya'da yaşayan 20-65 yaş arasındaki kadınların geleneksel yaşam tarzları beslenme alışkanlıklarının serum d vitamini düzeylerine etkisi: Yüksek Lisans Tezi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
147. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrino* 2017;13(8):466.
148. Ayas ZO, Ocal RO, Boluk A. A Rare Cause of Paresthesia: Hypophosphatemia. *Meandros Med Dent J* 2019.
149. Börekçi NÖ. D Vitamini eksikliği ile ilgili güncel bilgiler. *The Journal of Turkish Family Physician* 2019;10(1):35-42.
150. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro ACJJoer, health p. Vitamin D deficiency in chronic kidney disease: Recent evidence and controversies. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(8):1773.
151. Dale HF, Jensen C, Hausken T, Lied E, Hatlebakk JG, Brønstad I, et al. Acute effect of a cod protein hydrolysate on postprandial acylated ghrelin concentration and sensations associated with appetite in healthy subjects: A double-blind crossover trial. *Food Nutr Res.* 2019;63.
152. Serrano M-A. Contribution of sun exposure to the vitamin D dose received by various groups of the Spanish population. *Sci Total Environ* 2018;619:545-51.
153. Smith TJ, Lanham-New SA, Hart KH. Vitamin D in adolescents: Are current recommendations enough? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:265-72.
154. Hossein-nezhad A, Holick MF, editors. *Vitamin D for health: a global perspective.* Mayo clinic proceedings; Elsevier. 2013.

155. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland—recommendations of the polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies—2018 update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:246.
156. Wongvibulsin S, Vazirani S, Li Z, Heber DJ. Vitamin D-Beyond Bones: Its Relationship to Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Journal of Nutritional Therapeutics*, 2014;3(3):133-41.
157. Garcia-Carrasco M, Jiménez-Herrera EA, Gálvez-Romero JL, de Lara LV, Mendoza-Pinto C, Etchegaray-Morales I, et al. Vitamin D and Sjögren syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):587-93.
158. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(12):827-38.
159. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis. *Front Horm Res*. 2018;50:1-13.
160. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 634195.
161. Özkan B, Döneray HJ. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54(2): 1-12.
162. Koszowska AU, Nowak J, Dittfeld A, Brończyk-Puzoń A, Kulpok A, Zubelewicz-Szkodzińska BJ. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol*. 2014;39(2):260.
163. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38(1):141-60.
164. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, et al. The Impact of Vitamin D Status on Periodontal Surgery Outcomes. *J Dent Res* 2011;90(8):1007-12.
165. Guido Mangano F, Ghertasi Oskoueï S, Paz A, Mangano N, Mangano C. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2018; 12(3):174-82.
166. Durusoy S, Çırpar M, Yalçınazan M, Aslan A, Balcı M, Demir T. İbandronik asit ve kalsiyum-d vitamini tedavisinin osteointegrasyon üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması comparison of the effects of ibandronic acid and calcium-d vitamin treatment on osteointegration. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2019;9(2):102-11.
167. Mangano F, Mortellaro C, Mangano N, Mangano CJMoi. Is low serum vitamin D associated with early dental implant failure? A retrospective evaluation on 1625 implants placed in 822 patients. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 5319718.
168. Hakim LK, Ghasemi T, Bashar S, Dortaj D. The Possible Role of Vitamin D Deficiency in Early Implant Failure. *Hindawi BioMed Research International* 2021;2021.
169. Keuroghlian A, Barroso ADV, Kirikian G, Bezouglaia O, Tintut Y, Tetradis S, et al. The effects of hyperlipidemia on implant osseointegration in the mouse femur. *J Oral Implantol*. 2015;41(2):e7-e11.

170. Pirih F, Lu J, Ye F, Bezouglaia O, Atti E, Ascenzi MG, et al. Adverse effects of hyperlipidemia on bone regeneration and strength. *J Bone Miner Res* 2012;27(2):309-18.
171. King S, Baptiston Tanaka C, Ross D, Kruzic JJ, Levinger I, Klineberg I, et al. A diet high in fat and fructose adversely affects osseointegration of titanium implants in rats. *Clin Exp Dent Res*. 2020;6(1):107-16.
172. 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. *Braz Oral Res* 2020;34.
173. Dundar S, Bozoglan A, Sahin K, Balci T, Kirtay M, Bozoglan M, et al. Does high fat diet effect the bone-implant connection? *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(6):450-4.
174. Gómez MPA, Benavent CA, Simoni P, Aparisi F, Guglielmi G, Bazzocchi A, et al. Fat and bone: the multiperspective analysis of a close relationship. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(8):1614.
175. Rosenson RS, Brewer Jr HB, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem*. 2011;57(3):392-410.
176. Astegiano M, Sapone N, Demarchi B, Rossetti S, Bonardi R, Rizzetto M, et al. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004;8:3-10.
177. Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Romanos GE. Efficacy of vitamin D3 supplementation on osseointegration of implants. *Implant Dent* 2016;25(2):281-7.
178. Wu YY, Yu T, Yang XY, Li F, Ma L, Yang Y, et al. Vitamin D3 and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. *Bone*. 2013;52(1):1-8.
179. Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, Sahin N, Kucuk O, Ozercan IH, et al. Anti-diabetic activity of chromium picolinate and biotin in rats with type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin. *Br J Nutr*. 2013;110(2):197-205.
180. Dündar S, Yaman F, Ozupek MF, Saybak A, Gul M, Asutay F, et al. The effects of high-fat diet on implant osseointegration: an experimental study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2016;42(4):187-92.
181. El-Sherbiny M, Eldosoky M, El-Shafey M, Othman G, Elkattawy HA, Bedir T, et al. Vitamin D nanoemulsion enhances hepatoprotective effect of conventional vitamin D in rats fed with a high-fat diet. *Chem Biol Interact*. 2018;288:65-75.
182. Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SBJB. Body composition by DXA. *Bone*. 2017;104:101-5.
183. Licholai JA, Nguyen KP, Fobbs WC, Schuster CJ, Ali MA, Kravitz AVJO. Why do mice overeat high-fat diets? how high-fat diet alters the regulation of daily caloric intake in mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(6):1026-33.
184. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients* 2013;5(3):949-56.
185. Ertuğrul İ, Maden M, Orhan E. Endodontik çalışmalarda deney hayvanlarının kullanımı ve seçim kriterleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013;4(2):81-90.

186. Bagi CM, Berryman E, Moalli MR. Comparative bone anatomy of commonly used laboratory animals: implications for drug discovery. *Comp Med* 2011;61(1):76-85.
187. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, Dequeker J. Interspecies Differences in Bone Composition, Density, and Quality: Potential Implications for in Vivo Bone Research. *Endocrinol.* 1998;139(2):663-70.
188. Dundar S, Yaman F, Bozoglan A, Yildirim TT, Kirtay M, Ozupek MF, et al. Comparison of osseointegration of five different surfaced titanium implants. *J Craniofac Surg.* 2018; 29(7):1991-5.
189. Yildirim TT, Dünder S, Bozoglan A, Karaman T, Tekin S, Kahraman OE. Evaluation of the Effects of β -Adrenergic Receptor-Propriolol on Osseointegration of the Titanium Implants. *J Craniofac Surg* 2021;32(2):783-6.
190. 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. *J Craniofac Surg.* 2019; 30(4):1294-7.
191. 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. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2019;45(2):91-6.
192. Tekin S, Dundar S, Demirci F, Bozoglan A, Yildirim TT, Karaman T, et al. Biomechanical and biochemical analyses of the effects of propriolol on the osseointegration of implants. *J Craniofac Surg.* 2021;32(3):1174-6.
193. Tekin S, Dundar S, Demirci F, Bozoglan A, Yildirim TT, Gunes N, et al. Biomechanical and biochemical evaluation of the effect of systemic application of omeprazole on the osseointegration of titanium implants. *Int J Implant Dent.* 2021;7(1):1-7.
194. 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. *J Craniofac Surg.* 2021;32(4):1545-8.
195. Rosen CJ, Bouxsein MLJNcpR. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(1):35-43.
196. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(6):273-86.
197. Boroumand P, Klip AJJocs. Bone marrow adipose cells–cellular interactions and changes with obesity. *J Cell Sci.* 2020;133(5):238394.
198. Jensen VF, Mølck AM, Dalgaard M, McGuigan FE, Akesson KEJB. Changes in bone mass associated with obesity and weight loss in humans: Applicability of animal models. *Bone.* 2020:115781.
199. Kelly J, Lin A, Wang CJ, Park S, Nishimura IJJoPI, Esthetic, Dentistry R. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *J Prosthodont.* 2009;18(6):473-8.
200. Akbel E. Yüksek protein içeren diyetle beslenen sıçanlara atkestanesi ekstresi (*Aesculus hippocastanum* L.) verilmesinin kemik ve kalsiyum metabolizmasına etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya (Veterinerlik) Ana Bilim Dalı, 2010.

201. Kargın F, Fidancı U. Kemik Metabolizmasının İzlenmesinde Biyokimyasal Belirteçler ve Klinik Önemi. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi*, 2002; 14(1): 52-55
202. Sarıbay GF, Başaran A, Akın S, Korkusuz F. Beslenme ve Kemik Mineral Yoğunluğu İlişkisi. *Bes Diy Der [Internet]* 2005;33(2):57-69.
203. Cheng H, Chabok R, Guan X, Chawla A, Li Y, Khademhosseini A, et al. Synergistic interplay between the two major bone minerals, hydroxyapatite and whitlockite nanoparticles, for osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Acta Biomater*. 2018;69:342-51.
204. Akar Y, Yıldız H, Keçec H, Aydın M. Retensiyo Sekundinarumlu İneklerde Kan Serum Kalsiyum (Ca), Fosfor (P) ve Alkaline Phosphatase (AP) Düzeyleri Üzerine Çalışma. *Turk J Vet Anim Sci* 2002;26:41-5.
205. Ren H, Huo F, Wang Z, Liu F, Dong X, Wang F, et al. Sdcccag3 Promotes Implant Osseointegration during Experimental Hyperlipidemia. *Journal of Dental Research*. 2020; 99(8): 938-48.
206. Ren H, Wang Z, Xu J, Chen J, Lan JJJoHTB. The Impact of Frizzled-9 on Dental Implant Osseointegration in Hyperlipidemic Rats. *Cell Biosci* 2020;29(1):37-44.
207. Dundar S, Bozoglan A, Sahin K, Balci TA, Kirtay M, Bozoglan MY, et al. Does high fat diet effect the bone-implant connection? *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(6):450-4.
208. Dong X, Wang Z, Wang H, Lan JJJoO, Implants M. The Research of Dishevelled-2 in Dental Implant Osseointegration of Hyperlipidemic Rats. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2018;33(2): 351–356
209. Lu XM, Zhao H, Wang EHJMmr. A high-fat diet induces obesity and impairs bone acquisition in young male mice. *Mol Med Rep* 2013;7(4):1203-8.
210. Li W, Xu P, Wang C, Ha X, Gu Y, Wang Y, et al. The effects of fat-induced obesity on bone metabolism in rats. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(4):454-63.
211. Liu W, Zhang S, Zhao D, Zou H, Sun N, Liang X, et al. Vitamin D supplementation enhances the fixation of titanium implants in chronic kidney disease mice. *PLoS One*. 2014;9(4):e95689.
212. Dvorak G, Fögl A, Watzek G, Tangl S, Pokorny P, Gruber R. Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(11):1308-13.
213. Zhou C, Li Y, Wang X, Shui X, Hu JJOs, oral medicine, oral pathology, radiology o. 1, 25Dihydroxy vitamin D3 improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(5):174-S8.
214. Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, Parthasarathy S. Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. *Advances in Nutrition*. 2019;11(1):77-91.
215. Rodríguez RR, González-Bulnes A, Garcia-Contreras C, Rodriguez-Rodriguez AE, Astiz S, Vazquez-Gomez M, et al. The Iberian pig fed with high-fat diet: A model of renal disease in obesity and metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2020;44(2):457-65.
216. Chen H, Shao Z, Gao Y, Yu X, Huang S, Zeng PJB. Are blood lipids risk factors for fracture? Integrative evidence from instrumental variable causal inference and mediation analysis using genetic data. *Bone* 2020;131:115174.

217. Shang Z, Zhang T, Jiang M, Yin X, Sun HQ, Liang X. High-carbohydrate, High-fat Diet-induced Hyperlipidemia Hampers the Differentiation Balance of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells by Suppressing Autophagy via the AMPK/mTOR Pathway in Rat Models. *Front Pharmacol* 2020.
218. Eller-Vainicher C, Cairolì E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, et al. Pathophysiology and management of type 2 diabetes mellitus bone fragility. *J Diabetes Res*. 2020;2020.
219. Guerrero-Pérez F, Casajoana A, Gómez-Vaquero C, Virgili N, López-Urdiales R, Hernández-Montoliu L, et al. Long-term effects in bone mineral density after different bariatric procedures in patients with type 2 diabetes: outcomes of a randomized clinical trial. *J Clin Med*. 2020;9(6):1830.
220. Kai Ding FH, Wenge Ding. Gut Microbiome and Osteoporosis. *Aging Dis*. 2020 Mar 9;11(2):438-447.
221. Shao J, Wang J, Li Y, Elzo MA, Tang T, Lai T, et al. Growth, behavioural, serum biochemical and morphological changes in female rabbits fed high-fat diet. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2021;105(2):345-53.
222. Nicolin V, Costantinides F, Vettori E, Berton F, Marchesi G, Rizzo R, et al. Can Periodontal Disease Be Considered Linked to Obesity and Lipoinflammation? Mechanisms Involved in the Pathogenesis Occurrence. *Clin Rev Bone Mineral Metabol* 2020;18(1):43-9.
223. Ghanemi A, Yoshioka M, St-Amand J. Regeneration during Obesity: An Impaired Homeostasis. *Animals (Basel)*. 2020;10(12):2344.
224. Wang YN, Jia TT, Feng Y, Liu SY, Zhang WJ, Zhang DJ, et al. Hyperlipidemia Impairs Osseointegration via the ROS/Wnt/ β -Catenin Pathway. *Journal of Dental Research*. *J Dent Res*. 2021;100(6):658-65.
225. Wang Y, Jia T, Feng Y, Liu S, Zhang W, Zhang D, et al. Hyperlipidemia Impairs Osseointegration via the ROS/Wnt/ β -Catenin Pathway. *J Dent Res* 2021;100(6):658-65.
226. Borges CC, Brighenti I, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Vitamin D restriction enhances periovarian adipose tissue inflammation in a model of menopause. *Climacteric*. 2020;23(1):99-104.
227. Borges C, Brighenti I, Aguila M, Mandarim-de-Lacerda C. Vitamin D restriction enhances periovarian adipose tissue inflammation in a model of menopause. *Climacteric*. 2020; 23(1): 99-104.
228. Dhaliwal R, Islam S, Mikhail M, Ragolia L, Aloia J. Effect of vitamin D on bone strength in older African Americans: A randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2020:1-10.
229. Bozoglan A, Dündar S. Evaluation of the Effects of Topical Vitamin D on Osseointegration of Titanium Implants: An Experimental Study. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty)* 2021;18(2):176-180.
230. Garg P, Ghalaut P, Dahiya K, Ravi R, Sharma A, Wakure P. Comparative evaluation of crestal bone level in patients having low level of Vitamin D treated with dental implant with or without Vitamin D3 supplements. *Natl J Maxillofac Surg*. 2020;11(2):199.
231. Choi W, Kim JH, Byun S-E, Ryu H-S, Rojas D. Effect of preoperative vitamin D deficiency on functional outcomes after high tibial osteotomy: a retrospective case control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21(1):1-7.

232. Choukroun J, Khoury G, Khoury F, Russe P, Testori T, Komiyama Y, et al. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D. *J Oral Implantol* 2014;40(1):110-4.
233. Fretwurst T, Grunert S, Woelber JP, Nelson K, Semper-Hogg W. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *Int J Implant Dent* 2016;2(1):1-6.
234. Mangano FG, Oskouei SG, Paz A, Mangano N, Mangano C. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *J Dental Clinics, Dental Prospects* 2018;12(3):174.
235. Yu L, Zhai Y, Shen SJM. Association between vitamin D and prediabetes: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8).
236. Yarpavar A, Elmadfa I, Djazayeri A, Abdollahi Z, Salehi FJN. The association of vitamin d status with lipid profile and inflammation biomarkers in healthy adolescents. *Medicine (Baltimore)*. 2020;12(2):590.
237. Tabatabaeizadeh S-A, Tafazoli N. The role of vitamin D in prevention of type 2 diabetes. A meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021; 41:88-93.
238. Bhatt SP, Misra A, Pandey RM, Upadhyay AD, Gulati S, Singh NJSr. Vitamin D supplementation in overweight/obese Asian Indian women with prediabetes reduces glycemic measures and truncal subcutaneous fat: a 78 weeks randomized placebo-controlled trial (Prevent-Win Trial). 2020;10(1):1-13.
239. Avestaei A-H, Yaghchiyan M, Ali-Hemmati A, Farhangi MA, Mesgari-Abbasi M, Shahabi P, et al. Histological, metabolic, and inflammatory changes in the renal tissues of high-fat diet-induced obese rats after vitamin D supplementation. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2020.
240. Zhang H, Shen Z, Lin Y, Zhang J, Zhang Y, Liu P, et al. Vitamin D receptor targets hepatocyte nuclear factor 4 α and mediates protective effects of vitamin D in nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2020; 295(12):3891-905.
241. Marziou A, Philouze C, Couturier C, Astier J, Obert P, Landrier JF, et al. Vitamin D supplementation improves adipose tissue inflammation and reduces hepatic steatosis in obese C57BL/6J Mice. *J Biol Chem*. 2020;12(2):342.
242. Park CY, Shin Y, Kim JH, Zhu S, Jung YS, Han S, et al. Effects of high fat diet-induced obesity on vitamin D metabolism and tissue distribution in vitamin D deficient or supplemented mice. *Nutrition & Metabolism* 2020;17(1):1-12.
243. Botelho J, Machado V, Proença L, Delgado AS, Mendes J. Vitamin D deficiency and oral health: A comprehensive review. *Nutrients* 2020;12(5):1471.
244. Ganji V, Tangpricha V, Zhang X. Serum Vitamin D Concentration ≥ 75 nmol/L Is Related to Decreased Cardiometabolic and Inflammatory Biomarkers, Metabolic Syndrome, and Diabetes; and Increased Cardiorespiratory Fitness in US Adults. *Nutrients* 2020;12(3):730.
245. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097.
246. Joh HK, Hwang SS, Cho B, Lim CS, Jung SE. Effect of sun exposure versus oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in young adults: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2020;39(3):727-36.

247. Hu CQ, Bo QL, Chu LL, Hu YD, Fu L, Wang GX, et al. Vitamin D deficiency aggravates hepatic oxidative stress and inflammation during chronic alcohol-induced liver injury in mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020.
248. Nimitphong H, Park E, Lee MJ. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions. *NRP* 2020;14(6):553-67.



9. EKLER

02.11.2018-291477

T.C.



FIRAT ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

Hayvan Deneyleri Etik Kurulu

Sayı : 97132852/604.01.02/

Konu : Doç. Dr. Serkan DÜNDAR' ın projesi hk

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Serkan DÜNDAR

İlgi : 15/10/2018 tarih ve 287842 sayılı yazı

"Osseintegrasyon sonrası yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda d-vitamininin kemik implant kaynaşmasına etkisinin incelenmesi" başlıklı araştırma projeniz Etik Kurulumuzda görüşülmüş olup Etik Kurulu Kararı örneği ekte gönderilmiştir. Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır.
Prof. Dr. Mustafa İSSİ
Kurul Başkanı

Not: Islak imzalı nüsha sekreterlikten teslim alınabilir.

EK :
Etik Kurul kararı



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

ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No	Protokol No	Proje Yürütücüsü
30.10.2018	2018/18	174	2018/88	Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

“Osseointegrasyon sonrası yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda d-vitamininin kemik implant kaynaşmasına etkisinin incelenmesi” başlıklı araştırma projenizde **40 Adet Sprague-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. Besime Büşra ÖZTÜRK
3. Dr. Öğr. Üyesi Alihan BOZOĞLAN
4. Doç. Dr. Tuba Talo YILDIRIM
5. Prof. Dr. Kazım ŞAHİN

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 Bureu GÜL BAYKALIR
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Eşef BOLAT
Üye	Vet. Hek. Özgür BULMUŞ
Üye	Onur UYGUR
Üye	Murat DAĞHAN

10. ÖZGEÇMİŞ

