



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



OVARIYEKTOMİ UYGULANMIŞ RATLARDA MELATONİNİN
TİTANYUM İMPLANTLARIN OSSEOİNTEGRASYON DÜZEYİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dt. Özümcan ÇİRİŞ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
DHF. 19.09 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

ELAZIĞ, 2022

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. Serkan DÜNDAR

Doç. Dr. Tuba TALO YILDIRIM

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Cihan Yavuz



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 ihlâl edici hiçbir davranışımın olmadığını beyân ederim.

Dt. Özümcan Çiriş

İmza

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

Danışman

Periodontoloji Anabilim Dalı

İTHAF

Biricik eşim Sena'ya ve Canımın Can'ı oğlum Ahmet Ülgen'e



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük bir sabır ve hoşgörüyle bana her konuda yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak her zaman yol gösteren, insani değerleri çok yüksek, kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Serkan DÜNDAR'a sonsuz teşekkür, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Güven ve desteğini her zaman hissettiğim, mesleki bilgilerine saygı duyduğum, bilgileriyle beni aydınlatan Dekanımız ve Anabilim Dalı Başkanımız kıymetli hocam Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA'ya, eğitimim boyunca benden bilgi birikimi ve tecrübelerini esirgemeyen, ihtiyaç duyduğum her konuda yardım istemekten çekinmediğim değerli hocalarım Doç. Dr. Tuba TALO YILDIRIM ve Doç. Dr. Alihan BOZOĞLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aynı çalışma ortamını paylaşmaktan keyif aldığım Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği asistanları, hemşireleri ve diğer çalışanlarına çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, hayatımın her döneminde desteklerini hissettiğim, her koşulda yanımda olacaklarını bildiğim değerli Annem ve Babam'a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Son olarak yine aynı hastanede görev yaparken tanıştığımız, sevgisini her an hissettiğim ve bu sevgisiyle tüm zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, tez yazım sürecinde motivasyon kaynağım canım oğlum Ahmet Ülgen'in annesi ve benim biricik eşim olan Gülsüm Sena Çiriş'e sonsuz sevgi ve teşekkürümü sunarım.

Arş. Gör. Özümcan Çiriş

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
ETİK BEYAN.....	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
RESİM LİSTESİ.....	xiii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiv
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Genel Bilgiler	6
3.1.1. Diş İmplantları	6
3.1.1.1. Diş İmplantların Tarihçesi.....	6
3.1.1.2. Diş İmplantlarının Sınıflandırılması	9
3.1.1.2.1. Yerleştirildikleri Yere Göre Sınıflama.....	9
3.1.1.2.1.1. Subperiostal İmplantlar	9
3.1.1.2.1.2. Endoosseoz (kemik içi) implantlar.....	10
3.1.1.2.1.3. Transosteal İmplantlar.....	10
3.1.1.2.2. Kullanılan Materyale Göre Sınıflama	10
3.1.1.2.2.1. Metal ve alaşımlar	10
3.1.1.2.2.2. Seramik ve Karbonlar	11
3.1.1.2.2.3. Polimer ve Kompozitler	11
3.1.1.2.3. İmplant Şekillerine Göre Sınıflama	12
3.1.1.2.4. İmplantların Yüzey Özelliklerine Göre Sınıflandırılması.....	12
3.1.1.3. İmplant Materyalleri.....	13
3.1.1.3.1. Metaller	13
3.1.1.3.2. Seramik	14
3.1.1.3.3. Polimerler.....	14
3.1.1.4. Diş İmplant Tasarımı	15

3.1.1.5. Diş İmplantlarının Şekli	16
3.1.1.6. Diş İmplantı Yüzey Morfolojisi	17
3.1.1.6.1. Yüzey İşlem Yöntemleri	17
3.1.1.6.1.1. Tornalanmış-makine yüzeyli (Cilâlı) diş implantları.....	17
3.1.1.6.1.2. Asitle Dağlayarak (asit etching) Pürüzlendirme	18
3.1.1.6.1.3. Kumlama ile Pürüzlendirme (blasting)	19
3.1.1.6.1.4. Kumlanmış ve Asitlenmiş Yüzeyler	19
3.1.1.6.1.5. SLActive Yüzey	20
3.1.1.6.1.6. Plazma Sprey Kaplı – Eriyebilen Materyalle Püskürtmeli (RBM) Yüzeyler.....	21
3.1.1.6.1.7. Hidroksiapatit Kaplı Yüzeyler	21
3.1.1.6.1.8. Lazerle Pürüzlendirilmiş Yüzeyler	22
3.1.1.6.1.9. Florürle Modifiye Edilmiş İmplant Yüzeyleri	22
3.1.2. Kemik Dokusu ve Metabolizması.....	23
3.1.2.1. Kemik Hücreleri.....	24
3.1.2.1.1. Osteoblastlar.....	24
3.1.2.1.2. Osteoklastlar.....	25
3.1.2.1.3. Osteositler	27
3.1.2.1.4. Osteoprogenitör Hücreler.....	28
3.1.3. Kemik Gelişimi, Kemiğin Yapılanması ve Kemiğin Tekrar Yapılanması.....	28
3.1.3.1. Kemiğin Yapılanması	29
3.1.3.2. Kemiğin Yeniden Yapılanması	30
3.1.3.3. Yeniden Yapılanmanın Aktivasyon Aşaması	31
3.1.3.4. Yeniden Yapılanmanın Rezorpsiyon Aşaması.....	31
3.1.3.5. Yeniden Yapılanmanın Tersine Dönüş Aşaması	32
3.1.3.6. Yeniden Yapılanmada Oluşum Aşaması	32
3.1.3.7. Yeniden Yapılanmada Sonlanma Aşaması	33
3.1.4. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	34
3.1.4.1. Kemik Oluşumunun Biyokimyasal Belirteçleri	34
3.1.4.1.1. Tip I Prokollajenin N-terminal Propeptidi (PINP).....	35
3.1.4.1.2. Kemiğe Özgü Alkalın Fosfataz	35

3.1.4.1.3. Osteokalsin	36
3.1.4.1.4. Tip I Prokollajenin C-terminal Propeptidi	36
3.1.4.2. Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri	36
3.1.4.2.1. Tip I Kollajenin C-terminali Telopektidi	37
3.1.4.2.2. Tip I Kollajenin N-terminal Telopektidi	37
3.1.4.2.3. Piridinolin ve Deoksi-piridinolin	37
3.1.4.2.4. Tartrata Dirençli Asit Fosfataz 5b.....	37
3.1.5. Kemik Yoğunluğu Sınıflaması.....	38
3.1.6. Osseointegrasyon	40
3.1.6.1. Osseointegrasyonun Aşamaları	41
3.1.6.1.1. İmplantasyona İlk Doku Yanıtı	41
3.1.6.1.2. İmplant Çevresi Kemik Oluşumu	42
3.1.6.1.3. İmplant Çevresi Kemik Yeniden Şekillenmesi	42
3.1.6.2. Osseointegrasyona Etki Eden Faktörler	43
3.1.7. Diş İmplantlarında Stabilitate Tayini	44
3.1.7.1. İnvaziv Olan Yöntemler	44
3.1.7.1.1. Histolojik-Histomorfometrik Analiz	44
3.1.7.1.2. Gerilim Testi	45
3.1.7.1.3. İtme/çekme Testi	45
3.1.7.1.4. Geri Çevirme Tork Değeri	45
3.1.7.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler	45
3.1.7.2.1. Periotest.....	45
3.1.7.2.2. Rezonans Frekans Analizi (RFA)	46
3.1.7.2.3. Perküsyon Testi	46
3.1.7.2.4. Yerleştirme Torku Ölçümü	47
3.1.7.2.5. Radyografik Analiz/Görüntüleme	47
3.1.8. Osteoporoz	48
3.1.8.1. Osteoporozun Sınıflandırılması	48
3.1.8.2. Osteoporozun Epidemiyolojisi	50
3.1.8.3. Osteoporoz Risk Faktörleri	50
3.1.8.4. Osteoporozda Tanı Yöntemleri	51
3.1.8.5. Osteoporozda Tedavi Yöntemleri	52

3.1.8.5.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımı	54
3.1.8.5.2. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları	55
3.1.8.5.2.1. Bifosfonatlar.....	55
3.1.8.5.2.2. Selektif Östrojen Reseptör Modulatorleri	56
3.1.8.5.2.3. Hormon Replasman Tedavisi	56
3.1.8.5.2.4. Kalsitonin	56
3.1.8.5.2.5. Denosumab.....	57
3.1.8.5.2.6. Melatonin	57
3.1.8.6. Osteoporozun İmplant Osseointegrasyonuna Etkisi	57
3.1.9. Melatonin	58
3.1.9.1. Pineal Bez.....	58
3.1.9.2. Melatoninin Sentezi ve Metabolizması	61
3.1.9.3. Melatonin Reseptörleri.....	64
3.1.9.4. Melatonin Hormonunun Etkileri	64
3.1.9.4.1. Melatonin Hormonunun Kemik Doku Üzerindeki Etkisi	64
3.1.9.4.2. Melatonin'in Osteoporoz Üzerindeki Etkileri.....	66
3.1.9.4.3. Melatoninin Termoregülasyon ve Biyolojik Saatteki Etkisi .	68
3.1.9.4.4. Melatoninin Antioksidan Etkisi	70
3.1.9.4.5. Melatonin ve Kanser	70
3.1.9.4.6. Melatoninin ve İmmün sistem.....	71
3.1.9.4.7. Melatonin ve Kardiyovasküler Hastalıklar	71
3.1.9.4.8. Melatoninin Oral Kaviteye Etkileri.....	72
3.1.9.4.9. Melatonin ve Periodontal Hastalıklar.....	72
3.1.9.4.10. Melatonin ve Dental İmplantlar	74
4. GEREÇ VE YÖNTEM	76
4.1. Deney Hayvanları ve Deneysel Düzenek.....	76
4.2. Ovariyektomi işlemi.....	79
4.3. İmplantların Cerrahi Yöntemle Yerleştirilmesi	82
4.4. Hayvanların Beslenmesi.....	86
4.5. Kan Örneklerinin Alınması	88
4.6. Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analizleri.....	89
4.7. Doku Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması.....	89

4.8. Dekalsifiye edilmemiş histomorfometrik değerlendirme.....	89
4.9. Kemik implant kaynaşması (KİK) analizleri	91
4.10. İmplant Çevresi Kemik Dolumu (İÇKD) analizleri.....	91
4.11. Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesi	92
4.12. İstatistiksel İncelemeler.....	93
5. BULGULAR.....	95
6. TARTIŞMA	106
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	126
8. KAYNAKLAR	128
9. EKLER.....	152
10. ÖZGEÇMİŞ.....	153

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kemik Hücreleri	28
Tablo 2. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri	34
Tablo 3. İmplant stabilitesi tayininde kullanılan yöntemler	44
Tablo 4. Osteoporozun Sınıflandırılması.....	49
Tablo 5. Osteoporoz Risk Faktörleri.....	51
Tablo 6. Kadınlarda postmenopozal osteoporoz için Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine dayalı tanı kategorileri	52
Tablo 7. FRAX Skorlamasında Değerlendirilen Risk Faktörleri	53
Tablo 8. Çalışma parametrelerine ilişkin veriler.....	95
Tablo 9. Gruplar arasında ALP, Ca ve Fosfor parametlerinin değerlendirilmesi	96
Tablo 10. Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi	98

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Osteoklast farklılaşması ve farklılaşmada etkili olan moleküller.....	26
Şekil 2. Kemiğin hücresel yapısı	27
Şekil 3. Yeniden yapılanma döngüsünün şematize ve resmedilmiş hali	33
Şekil 4. Lekholm ve Zarb'a göre kemik sınıflaması.....	38
Şekil 5. Misch'e göre maksilla ve mandibuladaki kemik yoğunluğu	39
Şekil 6. Farklı implant arayüzey türlerine göre Osseointegrasyon	40
Şekil 7. İmplant osseointegrasyonunu ölçmek için stabilite analizi	48
Şekil 8. Kırık riskinin değerlendirilmesinde kullanılan algoritma.....	54
Şekil 9. Başın aksiyal kesiti ile pineal bezin görünümü	60
Şekil 10. Melatonin Metabolizması	61
Şekil 11. Pienal bez ve anatomisi	62
Şekil 12. Kemik hücreleri üzerinde melatoninin etkisi.....	66
Şekil 13. Kemik oluşumu ve rezorbsiyonu ile ilgili sinyalleşme ağı.....	68
Şekil 14. Deneysel çalışma düzeneği.....	78
Şekil 15. Grupların ALP seviyelerinin grafikte gösterilmesi.....	97
Şekil 16. Grupların Kalsiyum seviyelerinin grafikte gösterilmesi.....	97
Şekil 17. Grupların Fosfor seviyelerinin grafikte gösterilmesi.....	98
Şekil 18. Kemik implant kaynaşması (%) grafiği	99
Şekil 19. İmplant çevresi kemik dolumu (%) grafiği.....	100
Şekil 20. Femur kemik mineral yoğunluğu (gr/cm ²) grafiği.....	101
Şekil 21. Çene kemik mineral yoğunluğu (gr/cm ²) grafiği.....	101

RESİM LİSTESİ

Resim 1.	İnsizyonun yapılması.....	79
Resim 2.	Yumurtalığı çevreleyen yağ dokusunu ortaya çıkaran kas diseke edilerek periton boşluğuna giriş sağlandı.....	80
Resim 3.	Yağ dokusu, yumurtalık tespit edilene kadar çekildi	80
Resim 4.	Rahim boynuzunda ligasyon işlemi	81
Resim 5.	Yumurtalığın eksize edilmesi.....	81
Resim 6.	15 numaralı bistüri ile sağ tibiya kemiğinin sırtında kesi yapılması..	83
Resim 7.	Periost elavatorü ile periostun eleve edilip kemiğe ulaşılması	83
Resim 8.	İmplant yuvalarının hazırlanma işlemi.....	84
Resim 9.	İmplant yuvasının hazırlanmış hali	84
Resim 10.	Eriyebilen Materyalle Püskürtmeli Yüzey yapısına sahip 2.5 mm çapında 4mm uzunluğundaki implant	85
Resim 11.	İmplantın özel taşıma parçasıyla yerleştirilme işlemi	85
Resim 12.	İmplantın implant yuvasına yerleştirilmiş hali	86
Resim 13.	Periost ve yumuşak dokuların 4-0 ipek süturla kapatılması.....	86
Resim 14.	Kullanılan melatonin	87
Resim 15.	Melatoninin tartıldığı hassas tartı.	87
Resim 16.	Ratlara melatoninin oral gajayla verilmesi.....	88
Resim 17.	Kanların santrifüj edildiği NF 200 santrifüj cihazı	89
Resim 18.	KİK ve İÇKD yüzdesinin hesaplanması.....	92
Resim 19.	Femur ve çene kemiklerinin kemik mineral yoğunluklarının değerlendirilmesi.....	93
Resim 20.	Kontrol grubunun yukarıdan aşağıya sırasıyla 2x, 4x, 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüleri.....	102
Resim 21.	Ovariyektomi grubunun yukarıdan aşağıya sırasıyla 2x, 4x, 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüleri.	103
Resim 22.	Ovariyektomi+Melatonin doz-1 grubunun yukarıdan aşağıya sırasıyla 2x, 4x, 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüleri.....	104
Resim 23.	Ovariyektomi+Melatonin doz-2 grubunun yukarıdan aşağıya sırasıyla 2x, 4x, 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüleri.....	105

KISALTMALAR LİSTESİ

ALP	: Alkalen fosfotaz
Bfgf	: Temel fibroblast büyüme faktörü
BOS	:Beyin omirilik sıvısı
c AMP	: Siklik AMP
Ca	: Kalsiyum
CTX-1	: Tip 1 kollajen tipi C- telopeptid
DEXA	: Dual enerji x-ray absorbsiyometri
DPA	: Dual foton absorbsiyometri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi
H+	: Hidrojen İyonu
H₂ SO₄	: Sülfürik Asit
HA	: Hidroksiapatit
HC	: Hidroklorik Asit
HF	: Hidroflorik Asit
HIOMT	: Hidroksindol-0-metiltransferaz
HNO	: Nitrik Asit
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
İÇKD	: İmplant Çevresi Kemik Dolumu
KİK	: Kemik İmplant Kaynaşması
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
LHRH	: Lüteinizen hormonu serbestleştirici hormon
Mg	: Miligram
MKUF	: Makrofaj kolonici uyarıcı faktör
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MPa	: Megapascal
MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme
MSC	: Mezenşimal kök hücre
NAT	: N- asetil-transferaz
NTX-1	: Tip 1 kollajen tipi N- telopeptid

ONJ	:Çene osteonekrozu
OPG	: Osteoprotegerin
ÖR	:Östrojen Reseptörleri
P	: Fosfor
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGE2	: Prostoglandin E2
PICP	: Tip 1 Prokollajenin C- terminal propeptidi
PINP	: Tip 1 prokollajenin N terminal propeptidi
PTH	: Parathormon
QC	: Kantitatif komputerize tomografi
RBM	: Eriyebilen Materyallerle Püskürtme
RFA	: Rezonans Frekans Analizi
Rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı
SERM	: Seçici östrojen reseptör modülatörleri
SPA	: Single foton absorpsiyometri
TCP	: Trikalsiyum fosfat
TGF-β	: Transform edici büyüme faktörü beta
Ti	: Titanyum
TiAl6V4	: Saf Titanyum ve Alaşımları
TiF4	: Titanyum Tetraflorür
TiO2	: Titanyum Dioksit
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TRAP5b	: Tartara dirençli asit fosfotaz izoformu
TRH	: Tirotropin serbestleştirici hormon
UV	: Ultraviyole
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
µg	: Mikrogram

1. ÖZET

Bu çalışmanın amacı ovariyektomi yapılan ratlarda, melatonin hormonunun kemik metabolizmasındaki etkileri dikkate alınarak, melatonin takviyesinin, deneklerin tibiyalarına uygulanan titanyum implantlarda osteointegrasyon düzeyine etkisinin incelenmesidir. Denekler bu amaç doğrultusunda; Kontrol Grubu (n=12), Ovariyektomi Grubu (n=12), Ovariyektomi+Melatonin Doz 1 Grubu (5 mg/kg) (n=12), Ovariyektomi+Melatonin Doz 2 Grubu (10 mg/kg) (n=12) olmak üzere 4 eşit gruba ayrılmıştır. Tüm denekler implantların cerrahi yerleştirilmesini takip eden 3. ayın sonunda sakrifiye edilmiştir. Elde edilen kan serumlarından kemik biyobelirteçleri; alkalen fosfotaz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor (P) analizleri yapılmıştır. Deneklerin tibiyalarına yerleştirilen implantların dekalsifiye edilmemiş histolojik analiz yöntemi ile implant çevresi kemik dolumu (İÇKD) ve kemik implant kaynaşması (KİK) bulguları analiz edilmiştir. Tüm deneklerin femur ve çene kemikleri alınarak nükleer tıp ana bilimdalında kemik mineral yoğunluğu analizleri yapılmıştır.

Kontrol grubunun ALP değerleri, diğer gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar arasında kalsiyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ovariyektomi+Melatonin doz-2 grubunun fosfor değerleri, Kontrol ve Ovariyektomi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ovariyektomi grubunun kemik implant kaynaşması değerleri, Kontrol ve Ovariyektomi+Melatonin doz-1 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Ovariyektomi grubunun

implant çevresi kemik dolumu değerleri, Kontrol ve Ovariyektomi+ Melatonin doz-2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Ovariyektomi+Melatonin doz-2 grubunun femur kemik mineral yoğunluğu değerleri, Kontrol ve Ovariyektomi+Melatonin doz-1 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$) . Gruplar arasında çene kemik mineral yoğunluğu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Bu çalışmanın sınırlı sonuçlarından yola çıkarak ovariyektominin; ovariyektomi kaynaklı osteoporoz, kemik implant kaynaşmasını olumsuz etkileyebileceği ve melatonin desteğinin osteoporozun implant kemik kaynaşması üzerine olan olumsuz etkisini iyileştirebileceği ifade edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Melatonin, osteoporoz, ovariyektomi, osseointegrasyon, kemik implant kaynaşması

2. ABSTRACT

Investigation of The Effect of Melatonine on the Osseointegration of Titanium Implants In Ovariectomized Rats

The aim of this study was to examine the effect of externally given melatonin hormone on the level of osteointegration in titanium implants applied to the tibia of the subjects, considering the effects of melatonin hormone on bone metabolism in ovariectomized rats. For this purpose, the subjects; It was divided into four groups as Control (n=12), Ovariectomy Group (n=12), Ovariectomy + Melatonin Dose 1 Implant Group (5mg/kg) (n=12), Ovariectomy + Melatonin Dose 2 Implant Group (10mg/kg) (n=12) . All rats were sacrificed at the end of 3 months following surgical placement of the implants. Bone biomarkers, alkaline phosphatase, calcium, phosphorus, analyzes were made from the blood serums obtained. Peri-implant Bone Filling and Bone Implant Contact findings of the subjects were analyzed by undecalcified histological analysis method. In addition, femur and jaw bones of all subjects were taken and dxa analysis was performed in the department of nuclear medicine and bone mineral density analyzes were performed.

Alkaline phosphatase (ALP) values of the control group were statistically significantly lower than the other groups ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of calcium values ($p>0.05$). Phosphorus values of the ovariectomy+melatonin dose-2 group were statistically significantly higher than the control and ovariectomy groups ($p<0.05$). Bone implant contact values of the ovariectomy group, were found to be statistically significantly lower than those of the Control and Ovariectomy+Melatonin dose-1

groups ($p < 0.05$). Peri-implant bone filling values of the Ovariectomy group were statistically significantly lower than those of the Control and Ovariectomy+Melatonin dose-2 groups ($p < 0.05$). Femoral bone mineral density values of the Ovariectomy+Melatonin dose-2 group were found to be statistically significantly lower than the Control and Ovariectomy+Melatonin dose-1 groups ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of jaw bone mineral density values ($p > 0.05$).

Based on the limited results of this study, ovariectomy; It can be stated that ovariectomy-induced osteoporosis may adversely affect bone-implant connection and melatonin supplementation may improve the negative effect of osteoporosis on bone-implant connection.

Keywords : Melatonin, osteoporosis, ovariectomy, osseointegration, bone-implant connection

3. GİRİŞ

Diş kaybı, periodontal hastalıklar ve travma gibi nedenlere bağlı olarak sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Dişsiz boşlukların implantlar ile restore edilme fikrinin ise uzun ve çok yönlü bir geçmişi vardır (1).

Amerikan Ağız ve Çene Cerrahları Birliği tarafından sağlanan istatistikler, 35 ila 44 yaş arasındaki yetişkinlerin % 69'unun bir kaza, diş eti hastalığı, başarısız bir kanal tedavisi veya diş çürüğü nedeniyle en az bir daimi dişini kaybettiğini göstermektedir. Ayrıca, 74 yaşına kadar, yetişkinlerin % 26'sının tüm daimi dişlerini kaybettiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle yapılan araştırmalar, yılda yaklaşık 100.000-300.000 diş implantının yerleştirildiğini ortaya koymaktadır; bu sayı, yılda yerleştirilen yapay kalça ve diz eklemlerinin sayısına yakındır. Diş implant tasarımları, malzemeleri ve teknikleri üzerine yapılan araştırmalar son birkaç yılda artmıştır ve diş implantları için küresel pazarın son zamanlarda büyümesi ve kozmetik diş hekimliğine olan talebin artması nedeniyle gelecekte genişlemesi beklenmektedir (2).

Branemark tarafından kemiğin, titanyum alaşımı ile kaynaştığı ve rejenerasyonuna devam ettiği gözlemlenmiştir. Gözlemlediği bu olayı Osteointegrasyon fenomeni olarak adlandırmıştır. Osteointegrasyon implantların uzun dönem başarısında oldukça etkili olup, implant ve canlı kemik arasındaki fonksiyonel ve yapısal birleşmeden sorumlu olduğu düşünülmüştür (3).

Osteoporoz, trabeküler ve kortikal kemiğin etkilenmesi ile kemik yapısındaki ve kütledeki bozulmadır. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından kemik atrofi olarak açıklanmıştır. Osteoporoz çeşitli kemiklerle beraber çene

kemiklerinde de görülebilir. Bu durumun kemik implant kaynaşmasını olumsuz yönde etkilediği araştırmacılar tarafından görülmüştür (4).

Melatonin, pineal bezden salgılanıp uyku, sirkadiyen ritim, üreme, vücut sıcaklığı, immünite gibi birçok biyolojik olayın düzenlenmesine yardımcı olan endojen bir hormondur (5). Melatonin, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerinde etkili olup, kemiğin meydana gelmesinde önemli olan tip 1 kollojen sentezini de arttırmaktadır. Aynı zamanda osteokalsin, alkalen fosfataz, osteopontin, kemik sialoprotein gibi kemik proteinlerini arttırdığı bilinmektedir. Bunun dışında melatonin kemik yapımında önemli rolü olan anjiyogenezi de arttırmaktadır (6). Melatoninin kemik gelişimindeki olumlu etkileri sayesinde osteointegrasyona da pozitif şekilde katkısı olabileceği ifade edilebilir (7).

Bu çalışmanın amacı ovariyektomi yapılan ratlarda, melatonin hormonunun kemik metabolizmasındaki etkileri dikkate alınarak, melatonin takviyesinin, deneklerin tibiyalarına uygulanan titanyum implantlarda osteointegrasyon düzeyine etkisinin incelenmesidir.

3.1. Genel Bilgiler

3.1.1. Diş İmplantları

3.1.1.1. Diş İmplantların Tarihçesi

Diş kaybı insanlık için tarih boyunca meydana gelen travmatik bir olaydır. İnsanları hem psikolojik hem de fizyolojik olarak etkileyen bir olay olmuştur (8). Gıda işlemedeki ilerlemelerle birlikte hayatta kalma endişesi azalmıştır; daha ziyade, çok çeşitli yiyeceklerin tadını alma isteği ve hazzı, kişinin dişlerini korumaya çalışması veya eksik dişleri yerine koyma yöntemleri araması kişinin birincil motivasyonu haline gelmiştir. Daha modern zamanlarda, dişlerin

korunmasında yüz estetiği faktörleri önem kazanmış ve çağdaş diş tedavi tekniklerinin artmasıyla birlikte, eksik dişlerin yerinin doldurulması mümkün ve arzu edilir hale gelmiştir (9).

İmplant, vücut içerisine ve canlı dokulara yerleştirilen cansız maddeleri ifade eder. Diş implantları, eksik olan bir veya birkaç dişin işlev ve estetiğini iade etmek için çene kemikleri içinde açılan yuvaya yerleştirilen titanyum esaslı diş benzeri yapılara denir (10).

Diş implantlarının tarihi, eksik dişlerin yerine insan çene kemiğine oyulmuş deniz kabuklarının ve/veya taşların yerleştirildiği eski Mısır'a kadar uzanır (8). Diş implantları, Güney ve Kuzey Amerika ile Orta Asya ve Akdeniz bölgelerinde 2.000 yıldan daha uzun bir süre önce ilk uygarlıklarla başlayan bir geçmişe sahiptir. Arkeolojik bulgular, bu uygarlıkların eksik dişleri oyulmuş taş, deniz kabukları, kemikler ve altın kullanarak değiştirdiğini göstermiştir. 1930'larda, Honduras'taki arkeolojik kazılar, Maya uygarlığının bilinen en eski diş implantı örneklerine sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Araştırmada, üç eksik alt kesici dişin yuvalarına yerleştirilmiş diş şekillerinde oyulmuş üç parça midye kabuğu bulunmuştur. Aynı zamanda, implantlardan ikisinin çevresinde de kompakt kemik oluşumu olduğu gözlenmiştir (11, 12).

Orta Çağ'da diş implantasyonu, allogreftler ve ksenograftlar kullanılarak yapılmıştır. Ancak bu uygulama, bulaşıcı hastalıkların ve hatta ölümlerin nedeni olarak tanımlandığı için çok popüler olmamıştır (13).

Diş köklerinin yenilenmesi 17. yüzyılda Avrupa'da çeşitli malzemeler ve hayvanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonraki yüzyılda, dişlerini yenilemek isteyen kişilere satan donörlerden dişler nakledilmiştir. Fakat bu nakiller iyi sonuç

vermemiştir. Shulman, 1800'lerde yaptığı çalışmada; çekim alanlarına altın veya kurşundan yapılan yapay diş köklerini yerleştirmiştir. Ancak tedavi başarısız olmuştur (9).

Greenfield 1913'te altın lehimli iridyumdan oluşan sepet tarzı bir endosseöz implant geliştirmiştir. Alanı hazırlamak için bir trefan frez kullandıktan sonra implant yerleştirilip, kron ile yüklenmiştir (8).

1938'de Adams, pürüzsüz bir dişeti bölümü ve iyileşme abutmenti ile beraber yivli silindirik bir implant geliştirmiş ve patentini almıştır. Nihai protez tasarımı, periodontal dokuları simüle etmek için yerleşik esnekliğe sahip overdenture protez ve bilyeli bağlantı tipi bir bağlantıdan oluşmaktaydı. Bu konseptin, mevcut birkaç implant üstü protez tasarımına benzediği düşünülmüştür (9).

1950'de Avrupa'da Brånemark tarafından tanıtılan osseointegrasyon kavramı ile titanyumun kemikle entegre edilebileceğini ortaya koyup, diş implantı tarihinde bir devrim yaratmıştır. Branemark tekniği, alveolar kemiğe atravmatik olarak yerleştirilen biyouyumlu titanyum alaşımlı implantlar ile uygulanmıştır. Dr. Branemark tarafından tasarlanan ilk titanyum implantlar pürüzsüz bir yüzeye sahiptir ve bu implant tasarımı uzun yıllar kullanılmıştır. Günümüzde implantın pürüzlü bir yüzeye sahip olması, daha hızlı ve daha güçlü kemik oluşumu ile beraber osseointegrasyonun da daha sağlıklı olabilmesine olanak sağlamıştır (14). Diş implantı üretimi sırasında ilk tercih edilen metal, titanyum ve alaşımları olmuştur. Titanyumun sahip olduğu biyokimyasal ve fiziksel özellikler bunun nedeni olmuştur (15).

Diş implantları 1960'lı yıllardan beri hem tasarım hem de materyel olarak oldukça gelişmiştir. Total veya parsiyel dişsiz hastaların tedavisinde özellikle son yıllarda oldukça sık kullanılmaya başlanmış ve bilimsel olarak kabul gören bir tedavi seçeneği olmuştur (16, 17) .

3.1.1.2. Diş İmplantlarının Sınıflandırılması

Diş implantları; yerleştirildiği kemikle olan ilişkisine, kullanılan materyele ve yüzey özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (18).

Diş implantları kemikle olan ilişkilerine göre;

- Subperiosteal/Epotal (kemik üzeri) implantlar
- Endosseoz (kemik içi) implantlar
- Transmandibular (Transosteal-kemik boyunca) implantlar olarak

sınıflandırılmıştır.

3.1.1.2.1. Yerleştirildikleri Yere Göre Sınıflama

3.1.1.2.1.1. Subperiosteal İmplantlar

Subperiosteal implantlar, alveolar kret üzerinde periostun ise altında olacak şekilde yerleştirilen ve kemiği bir çerçeve gibi saran kişiye özel implantlardır. Çene kemiğine osteointegre olmadığı görülmüştür (19).

Bu tür impantlar genellikle kemiğin aşırı rezorbe olduğu total dişsiz vakalarda kullanılır (20).

Subperiosteal implantlar hakkında yapılan çalışmalar, yüksek oranda enflamasyon riski taşıdığı ve işlem sonrası kemik rezorbsiyon hızının yüksek olması sorunların başında gelmektedir. Bu sebeple; bu tip implantlar günümüzde çok tercih edilmemektedir (21).

3.1.1.2.1.2. Endosseoz (kemik içi) implantlar

Maksilla yada mandibulada implantın gövdesiyle beraber alveolar kemiğin içine bir diş kökü gibi yerleştirilen implantlardır. Silindir ve vida şeklinde olmak üzere basitçe ikiye ayrılırlar (22).

Endosseoz implantlar, implant gövdesi ile bağlı üst yapısıyla beraber tek parçalı ya da iki parçalı olabilir. Günümüzde en sık kullanılan implantlar iki parçalı olan implantlardır (22).

3.1.1.2.1.3. Transosteal İmplantlar

Mandibula bazisinde bulunan metal plak ve ağız içine uzanan barlardan oluşur. Atrofik çenelerde kullanılmak üzere planlanmıştır. Kapsamlı bir cerrahi işleme gerek duyar, uygulanması zor ve deneyim gerektirir (23, 24).

3.1.1.2.2. Kullanılan Materyale Göre Sınıflama

Diş implantlarının üretiminde kullanılan biyomalzemeler arasında metaller, seramikler, karbonlar, polimerler ve bunların kombinasyonları yer alır.

3.1.1.2.2.1. Metal ve alaşımlar

- a) Kobalt-Krom-Molibden alaşımlar
- b) Titanyum ve titanyum-6 Alüminyum-4 Vanadyum ($TiAl_6 V_4$)
- c) Demir-Krom-Nikel alaşımlar
- d) Diğer metal ve alaşımlar (altın, platin, palladyum)

Titanyum, alaşımı da dahil olmak üzere, diş implantları için kullanılan ilk modern malzemedir ve halen çağdaş diş implantlarında en çok kullanılan malzemelerden biridir. Ticari olarak saf titanyum, mükemmel biyouyumluluğu, nispeten yüksek sertliği ve korozyona karşı yüksek direnci olan hafif bir metaldir (25). Ancak havaya maruz kaldığında bir yüzey oksit tabakası oluşur ve bu oksit

tabaka aynı zamanda biyolojik tepkiyi belirler. Titanyum alaşımlarını aşınma korozyonuna, taneler arası korozyona ve çatlak korozyonuna karşıda koruduğu için titanyum alaşımlarının mükemmel biyouyumluluğa sahip olmasını sağlar (1).

Osseointegrasyon için zirkonyum, altın ve Ti-alüminyum-vanadyum alaşımları dahil olmak üzere diğer metaller kullanılmıştır. Bu alaşımlar implantı güçlendirebilir ancak kemik-implant temasının nispeten zayıf olduğu gösterilmiştir (26).

3.1.1.2.2.2. Seramik ve Karbonlar

- a) Hidroksiapatit
- b) Kalsiyumfosfat kaynaklılar
- c) Alüminyum-Titanyum-Zirkonyum oksitler
- d) Karbon ve Karbon Silikon Bileşikler

Hidroksiapatit gibi biyoseramikler; mükemmel biyouyumlulukları, sert doku ve canlı kemikle bütünleşme kapasiteleri nedeniyle kullanılmıştır. Kırılgan yapılarının yanı sıra, hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat ve alüminyum oksit seramikler, metalik bir çekirdek üzerine plazma püskürtmeli kaplamalar olarak kullanılmaktadır. Bu, implantın konak doku ile birleşmesi ile sonuçlanmıştır (27).

3.1.1.2.2.3. Polimer ve Kompozitler

- a) Polimetilmetakrilat
- b) Politetrafloretilen
- c) Polipropilen, Polisülfat
- d) Ultramoleküler ağırlıklı polietilen

Polimerler, diğer biyomalzeme sınıflarından daha yumuşak ve daha esnektir. Ayrıca düşük mekanik dayanıma sahiptirler, bu da yüksek yükleme kuvvetleri altında işlev sırasında mekanik kırılmalara eğilimli olmalarına neden olur. Polimerik malzemelerin implant diş hekimliğinde çok az uygulamaya sahip olduğu ve yalnızca implant ile üst yapı arasına yerleştirilen şok emici bileşenleri imal etmek için kullanıldığı bildirilmiştir (25).

3.1.1.2.3. İmplant Şekillerine Göre Sınıflama

- a) Silindirik
- b) Vida
- c) Kademeli
- d) Konik
- e) İçi boş silindirik

3.1.1.2.4. İmplantların Yüzey Özelliklerine Göre Sınıflandırılması

1. İşlenmemiş yüzeyli implantlar
2. İşlenmiş yüzeyli implantlar
 - a. Parlatılmış yüzeyli implantlar
 - b. Kumlanarak pürüzlendirilmiş yüzeyli implantlar
 - c. Asitle pürüzlendirilmiş yüzeyli implantlar
 - d. Kumlanarak ve asitle pürüzlendirilmiş yüzeyli implantlar
 - e. Lazerle pürüzlendirilmiş yüzeyli implantlar
 - f. Pöröz yüzeyli implantlar
 - g. Pöröz sinterlenmiş yüzeyli implantlar
3. Kaplanmış yüzeyli implantlar
 - a. Titanyum Plazma veya Eriyebilen Materyalle Püskürtme

b. Seramik kaplanmış yüzeyli implantlar

- Trikalsiyumfosfat (TCP) kaplanmış yüzeyli implantlar
- Hidroksiapatit (HA) kaplanmış yüzeyli implantlar

4. Kombine implantlar (28)

3.1.1.3. İmplant Materyalleri

Altın, gümüş, alüminyum, platin ve porselen kullanılan ilk endüstriyel implantlar arasındaydı. Bu malzemelerin çoğu, belirgin yabancı cisim veya fibröz doku oluşumu ile inflamatuvar reaksiyona neden oldukları için artık kullanılmamaktadır (29).

Kimyasal açıdan diş implantları şu üç materyalden üretilmektedir: Metaller, seramikler ve polimerler (29).

İmplantlar ayrıca, konakçı doku ile uzun süreli etkileşimde ortaya çıkardıkları biyolojik yanıtın türüne göre biyouyumluluk açısından da sınıflandırılır. İmplantların üç ana biyouyumluluk türü şunlardır:

- Biyotolerant: materyal, konak doku tarafından tam olarak reddedilmez, ancak fibröz bir kapsül ile çevrilidir.
- Bioinert: malzemeler, yüzeylerinde kemiğin yakın bir şekilde yerleşmesine izin verir.
- Biyoaktif: yüzeylerinde yeni kemik oluşumu gerçekleşir ve konak doku ile iyon değişimi sayesinde arayüz boyunca kimyasal bağların oluşumuna yol açar.

3.1.1.3.1. Metaller

Titanyum ve titanyum alaşımları diş implantları için tercih edilen malzemeler haline gelmiştir. Saf titanyum, havaya maruz kaldıktan hemen sonra

(9-10 saniye) bir saniyede 2-10 nm kalınlığa ulaşabilen bir yüzey oksit tabakası oluşturur. Titanyumun bu kararlı yüzey oksit tabakası biyouyumludur ve yüksek korozyon direnci, yüksek pasiflik ve kimyasal saldırılara karşı direnç sağlar (30). Titanyum ve alaşımlarının elastisite modülünün kemiğinkiyle benzer olduğu görölmüştür (31).

3.1.1.3.2. Seramik

Diş implantları için kullanılan seramik malzemeler ya biyoaktif ya da biyoinerttir. Lacefield, diş implantları için mevcut çeşitli seramik malzemeleri araştırmıştır. Bunlardan en popüler olanı plazma püskürtmeli hidroksiapatit (HA) seramiktir. Plazma püskürtülen HA ve diğer biyoaktif seramik kaplamaların, kaplanmamış metal implantlara kıyasla kemikle kohezif kimyasal bağlanmayı artırabileceği iddia edilmiştir (32). İmplantlar tamamen seramikten yapılabilir veya metal implantların yüzeyi seramikle kaplanabilir. Tam seramik implantlarla ilgili temel endişeler eğilme mukavemeti ve çeşitli çözünürlük dereceleridir, bu nedenle seramik kaplı metal implantlar genellikle tercih edilen seçimdir (32).

3.1.1.3.3. Polimerler

İmplant yapımında çeşitli polimerler denenmiştir. Poliüretan, polimetilmetakrilat, poliamid lifleri ve politetrafloroetilen bu polimerlerin bazı örnekleridir (33). Amaç, periodontal bağların mikro hareketini taklit etmek ve bu malzemeleri kullanarak stresi kemiğe daha uygun şekilde aktarmaktır. Araştırmada, rijit implantlara kıyasla polimerler arasında istatistiksel olarak bir fark görölmemiştir (34). Bununla birlikte, polimerlerin kullanıldığđ birkaç çalışmada olumsuz immünolojik reaksiyonların yanı sıra bu malzemelerin canlı dokulara adezyon sağlamadığını bildirmiştir, bu nedenle polimerler artık diş

implantlarını kaplamak için kullanılmamaktadır; bununla birlikte, bazen bazı rijit implantların üst yapılarında bir kuvvet emici olarak kullanılırlar (35-37).

3.1.1.4. Diş İmplant Tasarımı

İmplantlarının tasarım özellikleri, primer stabilite ve implantın osseointegrasyon sonrası yüklemeyi sürdürme yeteneği üzerinde etkisi olan en kritik faktörlerden biridir. Kemik-implant ara yüzünün genel stabilitesi, implant ömrünün korunmasında önemlidir. Kemik-implant ara yüzünün stabilitesi için en önemli kriterlerden biri, farklı uzunluklar, çaplar, yüzey malzemeleri ve diş tasarımları kullanılarak ara yüzeyde yük transferidir. Çeşitli implant tasarımlarının biyomekanik özelliklerini değerlendirirken, implant ile onu çevreleyen kemik arasındaki stres aktarımı, implantın başarısını veya başarısızlığını belirlemede büyük önem taşır. Kemik-implant ara yüzeyindeki yük transferini etkileyen faktörler arasında yükleme tipi, implant ve protezin malzeme özellikleri, implant geometrisi uzunluğu, çapı ve şekli, implant yüzey yapısı, kemik-implant arayüzünün doğası ve çevreleyen kemiğin kalitesi ve miktarının önemli olduğu gözlenmiştir (38).

Klinik deneyimler, kemik kalitesi düşükse daha büyük çaplı bir implanta ihtiyaç olduğunu göstermiştir. İmplant çapının ve/veya uzunluğunun artırılması ile stres değerleri düşecek ve stres dağılımları daha homojen olacaktır. İmplantın strese dayalı performanslarını esas olarak etkileyen parametre, uzunluktan bağımsız olarak çaptır (39). Anitua ve ark. yaptıkları çalışmada 2,5 mm çapında ve 8,5 mm uzunluğundaki bir implantta 122,9 MPa'lık stres değeri bildirmişler. 5.0 mm çapında ve 15 mm uzunluğundaki bir implantın, stres değerinin ise 39.6 MPa olduğunu bulmuşlardır. Çapı 2,5 mm'den 3,3 mm'ye (%30) artırmak, stres

değerini %31 azaltırken, uzunluğu 8,5 mm'den 15,0 mm'ye çıkarmak yalnızca %1.7'lik bir azalmayla sonuçlanmıştır (40).

3.1.1.5. Diş İmplantlarının Şekli

Yüzey modifikasyonları ve implant şekli, implant/kemik arayüzündeki yanıtı değiştirebilen bağımsız koşullardır. Arayüzde üç tip yük üretilir: sıkıştırma, çekme ve kesme kuvvetleri. Sıkıştırma kuvvetinin kemik yoğunluğunu artırma eğiliminde olduğu görülmüştür, çekme ve kesme kuvvetleri daha kötü bir arayüze neden olur ve kesme tipi kuvvetin implant ve kemik için en kötü kuvvet tipi olduğu görülmüştür. Üretilen kuvvetin türü implantın şekline ve yerleştirme yerine bağlıdır. Bu nedenle ideal bir implant tasarımı, kesme kuvvetlerini en aza indirirken sıkıştırma ve çekme kuvvetleri arasında bir denge sağlamalıdır (41).

İmplant üzerinde geometrik bir şekile sahip olmanın avantajı, primer stabilite için gereken kompresyon seviyesini yaratmak için karmaşık bir delme ve yerleştirme protokolüne olan bağımlılığı azaltmasıdır. Aksine geometrik çentiklerde düz bir konturdan vazgeçildiğinde oluşabilecek yüksek kuvvetler ve gerilimler ortaya çıkabilir (42). Birkaç çalışma, konik implant yüzeylerinin veya geometrik düzensizliğe sahip yüzeylerin, silindirik veya vida şekli gibi daha pürüzsüz şekillerden daha yüksek streslerle sonuçlandığını ortaya koymuştur. Vida şeklindeki yivli implanlar kemiğe daha iyi tutunum sağlar. Böylece implant ve onu çevreleyen kemiğe gelen kuvvetleri daha iyi absorbe eder (1). Aynı zamanda implant yüzeyindeki yivler sayesinde yüzey alanı da arttığı için, kemik implant arası bağlantının da arttığı görülmüştür (28).

3.1.1.6. Diş İmplantı Yüzey Morfolojisi

Diş implantlarının yüzey topografisi, osseointegrasyonun ilk aşamasında ve ayrıca uzun süreli kemik yeniden şekillenmesinde osteoblastların yapışması ve farklılaşması için çok önemlidir (43).

İmplant yüzey topografisi, titanyum implantların osseointegrasyonunda önemli bir rol oynar ve implant yüzeyinin makroskopik, mikroskopik ve nanometrik özelliklerini içerir (44). Yapılan çalışmalarda diş implantlarının yüzey topografyasının değiştirilmesinin, implant-kemik temas oranını arttırdığı ve implantta daha üstün nitelikler kazandırdığı görülmüştür. Bu değişiklikler implant yüzeyi kaplanarak ya da materyal kaldırılarak elde edilmiştir (29).

Albrektsson ve Wennerberg yaptığı çalışmalarda, pürüzlü yüzeylerde osteoblastların farklılaşması ve adezyonunun arttığını, ancak fibroblastların adezyonunun daha zayıf olduğunu görmüşlerdir (45).

1990'lara kadar, diş implantları öncelikle tornalanmış, frezlenmiş veya cilalanmış bir üretim sürecini ifade eden işlenmiş yüzeylere sahipti. Bu işlenmiş yüzeyler boyunca pürüzlü alanlar, osteojenik hücrelerin kemiğe tutunmasını sağlar, böylece kemikten implanta bir arayüz oluşturur. Diş implantlarının yüzeylerini değiştirerek osseointegrasyonu geliştirmek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir (46).

3.1.1.6.1. Yüzey İşlem Yöntemleri

3.1.1.6.1.1. Tornalanmış-makine yüzeyli (Cilâh) diş implantları

Orijinal olarak Branemark tarafından ilk tanımlanan implantlar tornalanmış yüzeye sahiptir. Yüzey nispeten pürüzsüz görünse de, taramalı elektron mikroskobu ile yapılan analizlerde, üretim süreci sırasında oluşan oluklar

ve çıkıntılar görülmüştür. Tornalanmış yüzeye sahip implantların morfolojisi ile ilgili dezavantaj ise yüzey kusurlarının, mevcut yüzey olukları boyunca osteoblastik büyümenin bir sonucu olarak osseointegrasyon sürecini geciktirmesidir. Klinik çalışmalar ve sistematik incelemeler, yüzey pürüzlülüğü ile kemik-implant teması arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (43).

3.1.1.6.1.2. Asitle Dağlayarak (asit etching) Pürüzlendirme

Titanyum implantların yüzeyini pürüzlendirmek için güçlü asitler kullanılır. Asitle aşındırma, titanyum yüzeyini aşındırmaya ek olarak titanyum implantların oksit tabakasını da kaldırır (47).

Asit konsantrasyonu, sıcaklık ve işlem süresi ne kadar yüksek olursa, titanyum yüzeyi o kadar kaldırılmıştır. HNO_3 ve HF veya HCl ve H_2SO_4 karışımı, titanyum implant yüzeylerinin asitle aşındırılması için en yaygın olarak kullanılan kimyasal işlemler olmuştur (48). Yüzeyleri asitlerle işlemek, homojen düzensizlikler, artan yüzey alanı ve gelişmiş biyoadezyon sağlamıştır (49).

Daha düşük yüzey enerjisi ve azaltılmış kontaminasyon olasılığı, yüzeyde partiküllerin kaldırılması bu tekniğin bazı avantajlarıdır. Osteoblastik retansiyonu kolaylaştırır ve implant yüzeyine doğru göç etmelerini sağlar. Titanyum yüzeyi asitlerle pürüzlendirildiğinde uzun vadeli başarı ile hızlı osseointegrasyon bildirilmiştir (50).

Wennerberg ve Albrektsson tarafından yapılan araştırmada, $0,6\ \mu\text{m}$ ila $0,9\ \mu\text{m}$ pürüzlülüğe sahip aşındırılmış yüzeye sahip, kum ile pürüzlendirilen implantların makine tornalı yüzeylerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek çıkarma torku değerlerine ve daha yüksek bir kemik temas alanına sahip olduğu görülmüştür (51).

3.1.1.6.1.3. Kumlama ile Pürüzlendirme (blasting)

Yüzey pürüzlülüğünü değiştirmek için implantlara yüksek hızlarda sert partiküller (alümina veya TiO_2) püskürtülerek implant yüzeyinin pürüzlendirildiği, yüzey değiştirme yöntemlerinden biridir (25). Pürüzlülük, partikül boyutuna, püskürtme süresine, basınca ve partikül kaynağından implant yüzeyine olan mesafeye bağlıdır. Bu tekniğin temel avantajları, osteoblastların adezyonunu, çoğalmasını ve farklılaşmasını arttırmasıdır. Diğer yandan en büyük dezavantajlarından biri de işlem sonrası yüzeyde partikül kalmasıdır (52).

Yapılan çalışmalarda implant yüzeyine kum püskürtülen implantların tornalanmış-makinelili implant yüzeyine sahip olan implantlara göre daha yüksek bir kemik implant kaynaşmasına sahip olduğu görülmüştür (53).

Diş implantlarında uygulanan 25 μm büyüklüğe sahip titanyum dioksit (TiO_2) parçacıkları yüzeyde 1-2 μm 'lik pürüzlülük meydana getirmiştir (54-56).

3.1.1.6.1.4. Kumlanmış ve Asitlenmiş Yüzeyler

SLA implant yüzeyi, 250–500 μm 'lik büyük tanecik parçacıklarıyla kumlamadan sonra asitlerle aşındırma işleminden sonra üretilir. Asit aşındırma ile desteklenen mikro düzensizliklere ek olarak kumlamadan sonra makro yapılar oluşturulur (57, 58). Bornstein ve ark. modifiye edilmiş SLA yüzeylerinin, iki haftalık iyileşmeden sonra standart SLA yüzeylerinden önemli ölçüde daha fazla kemik apozisyonu gösterdiğini, ancak her iki yüzey tipinin, iki ila dört hafta arasında artan bir apozisyonla, dört hafta sonra aynı apozisyonu gösterdiğini bildirmişlerdir (59).

He ve ark. ayrıca, kumlama ve ardından asit (HCl ve H_2SO_4) uygulanan implantların, iyileşme aşamasında daha iyi osseointegrasyon sağladığını

göstermişlerdir (60). Ek olarak, Kim ve ark. insan osteoblastlarının, hücre bağlanması ve çoğalması için daha fazla alan sağlayan SLA yüzeyinde büyüdüğünü keşfetti. SLA için yüzey morfolojisi, kumlamadan sonra tipik olarak pürüzlü ve düzensiz hale gelir, ancak asitle aşındırma işleminden sonra yüzey daha düzgün olmuştur ve mikro çukurlar (1-2 µm çapında) olduğu gözlemlenmiştir (61).

SLA yüzey, araştırmalarda klinik ve histolojik başarısından dolayı günümüzde yeni araştırılan yüzeyler için kontrol grubu amacıyla da kullanılmaktadır (62, 63).

3.1.1.6.1.5. SLActive Yüzey

Konvansiyonel titanyum oksit yüzeylerin yüzey enerjisi, ortam havasından, hidrokarbonların ve karbonatların absorpsiyonu ve yüzey pürüzlülüğünden kaynaklanan hidrofobiklik nedeniyle düşüktür (64). SLActive diş implantlarında (Straumann Holding AG, Basel, İsviçre), standart kum püskürtmeli, asitle aşınmış SLA implant yüzeyi yüksek düzeyde hidrofilik olacak şekilde modifiye edilmiştir. SLActive implantların su temas açısı 0'dır (65). Yüzeyin havayla temasını önlemek için SLActive implantlar nitrojen koruması altında yıkanır ve yerleştirilinceye kadar izotonik salin solüsyonunda saklanır. En büyük avantajının ise yerleştirildikten hemen sonra iyileşmenin başlamış olması ve kanı mikroporlarına doğru çekmesidir (29, 66). Schwarz ve ark. yaptıkları çalışmada SLA implantlarına kıyasla SLActive implantların osseointegrasyonundaki histolojik farklılıkları incelemiştir. SLActive implantlar için, kan pıhtısının implant yüzeyine daha yüksek afinitesi, gelişmiş bir neoanjiyogenez, artmış kemik-implant teması ve daha yüksek kemik yoğunluğu,

kemik iyileşmesinin ilk 2 haftasında görülmüştür. Yapılan araştırmalar sonucu bu hızlı iyileşme mekanizması sayesinde implant cerrahisi sonrası bekleme süresinde kısalma meydana gelmiştir (3).

3.1.1.6.1.6. Plazma Sprey Kaplı – Eriyebilen Materyalle Püskürtmeli (RBM) Yüzeyler

Farklı maddelerden (örneğin Ti veya kalsiyum fosfatlar) oluşan 30 µm ila 50 µm büyüklüğündeki tozların yüksek sıcaklıklarda ısıtılıp ve ardından implant yüzeylerine uygulanarak yüzeyde pürüzlü bir kaplama elde etmek amaçlanmıştır. En yaygın kullanılan yöntemlerden biridir (67). Bu teknik, ortalama pürüzlülüğü 7 µm olan pürüzlü bir yüzey sağlar ve implantın yüzey alanını ilk yüzey alanının 6 katına kadar artırır (68). Kaplamanın kalınlığı partikül boyutuna, çarpma hızına ve süresine, sıcaklığa ve püskürtme yapılan yerden implant yüzey alanına olan mesafeye bağlı değişmektedir (25). Plazma püskürtmeli kaplamalar, implantların in vivo mekanik sabitlenmesini artırabilir, ancak Ong ve ark. Ti plazma püskürtmeli ve hidroksiapatit plazma püskürtmeli implantların yalnızca ilk iyileşme döneminde faydalı olduğu sonucuna varmıştır. Plazma püskürtmeli implantların başarısında kaplama ile implant arasındaki ara yüzün sınırlayıcı bir faktör olduğuna da dikkat edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Kaplamanın yüzeyden ayrılmasına, mekanik bütünlük kaybına ve periimplantitis gibi olumsuz biyolojik reaksiyonlara neden olabildiğini görmüşlerdir (69).

3.1.1.6.1.7. Hidroksiapatit Kaplı Yüzeyler

Kemik, hücrelerden (osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlar) ve kemik matrisinden oluşur. Kemik matrisi sudan, organik ve inorganik bileşenlerin bir bileşiminden oluşur. Organik matrisin bileşenleri proteinlerdir. Tip 1 kollojen bu

proteinlerin %90'ını oluşturur. Diğerleri arasında kolajen tip V, osteokalsin, osteopontin, osteonektin ve fibronektin bulunur. Hidroksiapatit (HA), CaP'nin çok kararlı bir biyolojik formudur ve mineralizasyon yoluyla organik matrisi güçlendirir (70-72).

Biesbrock ve Edgerton'a göre, HA kaplı implantlarla ilgili mikrobiyal adezyon ve kaplama başarısızlığı gibi bazı endişeler vardır. Ancak araştırmacılar, bu implantların daha hızlı kemik implant temasının gerekli olduğu greftlenen kemik veya tip IV kemikte faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir (73).

3.1.1.6.1.8. Lazerle Pürüzlendirilmiş Yüzeyler

Lazer ablasyon, diş implantlarının yüzey modifikasyonu için kullanılan başka bir yöntemdir. Arttırılmış sertlik, korozyon direnci ve standart pürüzlülük ve daha kalın bir oksit tabakası ile yüksek derecede saflığa sahip mikro yapıların titanyum implant yüzeylerini iyileştirdiği bildirilmiştir. Nd:Yag lazer, CO₂ lazer, fiber lazer gibi değişik lazerler kullanılmaktadır (32).

Guarnieri ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ön maksilladaki taze çekim yuvalarına yerleştirilip hemen yüklenen lazer mikro dokulu implantlar için %95,6 sağ kalım oranı bildirilmiştir (74).

3.1.1.6.1.9. Florürle Modifiye Edilmiş İmplant Yüzeyleri

Ellingsen ve ark. yaptıkları çalışmada, florür ile yüzey modifikasyonunun, dört ve sekiz haftalık iyileşme periyotlarından sonra titanyum implantların tutulmasını önemli ölçüde arttırdığını bildirmişlerdir. Titanyumun florüre karşı çok reaktif olduğunu, TiF₄ oluşturduğunu ve daha kısa iyileşme süresine sahip kum püskürtmeli implantlara kıyasla implantla daha sıkı kemik teması sağladığını belirtmişlerdir (75).

3.1.2. Kemik Dokusu ve Metabolizması

Kemik dokusu, hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) formunda kalsiyum fosfat ile mineralizasyon yoluyla sertleşmiş özel bir bağ dokusudur. Kemik iyi bilinen mekanik işlevlere sahiptir: sertlik ve şekil sağlar, vücut yapıları için koruma ve destek sağlar harekete yardımcı olur. Yaygın inanın aksine, kemik aslında sürekli yeniden şekillenen oldukça dinamik bir yapıdır. Bu kemik döngüsü, kırıktan sonra kemiğin kendini onarmasına ve üzerine uygulanan kuvvetlere uyum sağlamasına izin verir. Genç erişkinlikte oluşum ve rezorpsiyon yaklaşık olarak dengededir, ancak yaşlanma ile net bir kemik kaybı olur (76). Kemiğin yeniden şekillenmesi, üç aşamadan oluşan bir döngüde eski kemiğin yeni kemikle değiştirildiği oldukça karmaşık bir süreçtir;

1. Osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonunun başlatılması
2. Rezorpsiyondan yeni kemik oluşumuna geçiş
3. Osteoblastlar tarafından kemik oluşumu (77, 78).

Bu süreç, birlikte temel çok hücreli birim olarak adlandırılan geçici anatomik yapıyı oluşturan osteoklastların, osteoblastların, osteositlerin koordineli eylemleri ile oluşur (79, 80). Normal kemik yeniden şekillenmesi kırık iyileşmesi ve iskeletin mekanik kullanıma adaptasyonu ve ayrıca kalsiyum homeostazı için gereklidir. Öte yandan, kemik rezorpsiyonu ve oluşumundaki bir dengesizlik, çeşitli kemik hastalıklarına neden olur (81, 82).

Son çalışmalar, kemiğin diğer organların aktivitesini etkilediğini ve kemiğin vücudun diğer organ ve sistemlerinden de etkilendiğini, kemik dokusunun karmaşıklığını ve dinamik yapısını kanıtladığını göstermiştir(83).

3.1.2.1. Kemik Hücreleri

Kemik hücreleri, toplam kemik hacminin yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur. İki hücre dizisinden ortaya çıkarlar: osteoblastlara ve osteositlere farklılaşan mezenkimal kök hücre dizisinden osteoprogenitör hücreler ve hematopoietik kökenli osteoklastlar oluşur. Kemik oluşturan hücreler olan osteoprogenitör hücreler kemik kanallarında, endosteumda, periosteumda ve kemik iliğinde bulunur. Ayrıca vasküler perisitler tarafından da sağlanabilirler. Osteoprogenitör hücreler, bir bölgeye göç etmek, çoğalmak ve osteoblastlara farklılaşmak için sinyaller alana kadar farklılaşmamış halde kalır (84, 85).

3.1.2.1.1. Osteoblastlar

Osteoblastlar, toplam yerleşik kemik hücrelerinin %4-6'sını oluşturan ve büyük ölçüde kemik oluşturma işlevleriyle bilinen kemik yüzeyi boyunca yer alan hücrelerdir. Bu hücreler, bol miktarda kaba endoplazmik retikulum ve belirgin Golgi aparatı ve ayrıca çeşitli salgı vezikülleri dahil olmak üzere protein sentezleyen hücrelerin morfolojik özelliklerini gösterir. Osteoblastlara, adipositlere, kondrositlere, miyoblastlara veya fibroblastlara farklılaşma kapasitesine sahip multipotent mezenkimal kök hücrelerden köken alırlar (85). Polarize hücreler olarak, osteoblastlar osteoidi kemik matrisine doğru salgılar. Matriks salgılama periyodunun sonuna doğru, olgun osteoblastların %15'i yeni kemik matriksinde tutulur ve osteositlere farklılaşır. Aksine, bazı hücreler kemik yüzeyinde kalır ve yassı hücreler haline gelir (86).

Kemik oluşumu birbirini takip eden üç aşamada gerçekleşir: osteoid matrisin üretimi ve olgunlaşması, ardından matrisin mineralizasyonu. Normal yetişkin kemikte, bu süreçler aynı hızda gerçekleşir, böylece matris üretimi ve

mineralizasyon arasındaki denge eşittir. Başlangıçta, osteoblastlar hızla kollajen biriktirerek osteoid üretir. Bunu, kollajen sentezine eşit olan mineralizasyon oranındaki bir artış takip eder. Son aşamada kollajen sentez hızı azalır ve mineralizasyon osteoid tamamen mineralize olana kadar devam eder. Osteoblastlar, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-B), dahil olmak üzere çeşitli uyarılar altında bir dizi büyüme faktörü üretir (87).

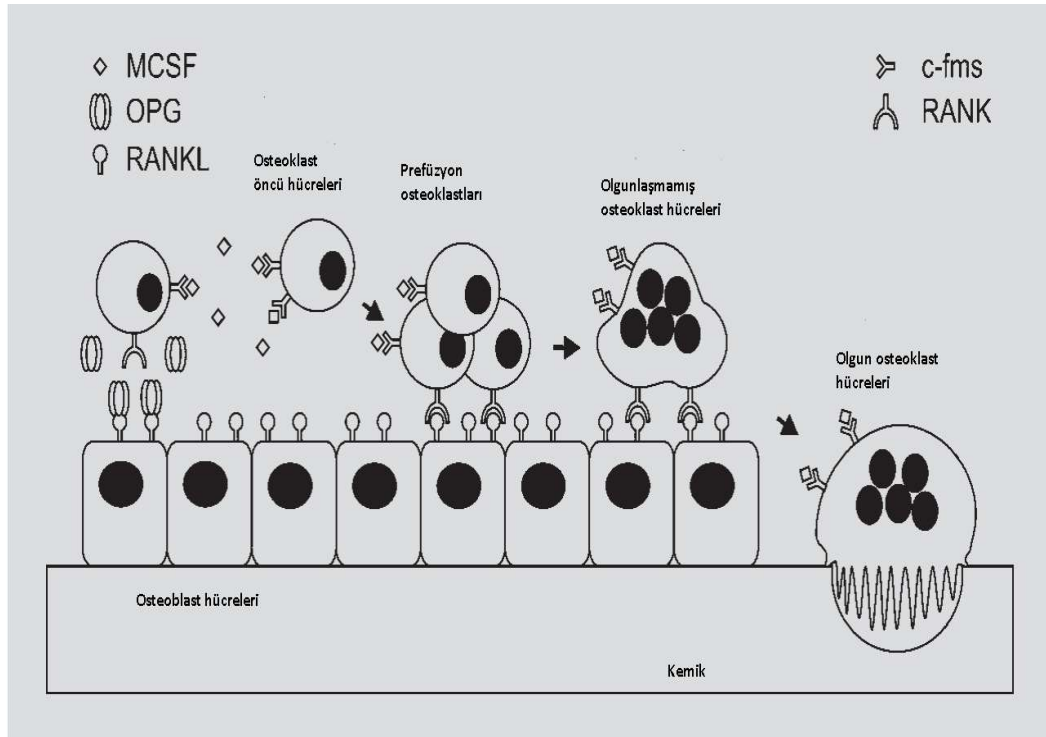
Paratiroid hormonu, tiroid hormonu, büyüme hormonu, insülin, progesteron ve prolaktin gibi klasik hormonların reseptörleri de osteoblastlarda bulunur. Osteoblastik nükleer steroid hormon reseptörleri, östrojenler, androjenler, D3 vitamini ve retinoidler için reseptörleri içerir (88).

3.1.2.1.2. Osteoklastlar

Çapı 100 mikrometre büyüklüğünde, çok çekirdekli dev bir hücre olan osteoklast, mononükleer hematopoietik hücrelerinden türer. Kemik rezorpsiyonundan sorumlu kemik hücresidir. Genellikle kalsifiye bir kemik yüzeyi ile temas halinde ve kendi rezorpsiyon aktivitesinin bir sonucu olarak bir boşluk (Howship's lakuna) içinde bulunur. Osteoklastlarda bol miktarda Golgi kompleksi, mitokondri ve lizozomal enzimlerle yüklü taşıma kesecikleri bulunur (89).

Osteoklastlar, makrofaj koloni uyarıcı faktör (MKUF) ve nükleer faktör kappa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) sayesinde monosit/makrofaj türü (osteoklast öncülleri) hücrelerinden kaynaklanır. Osteoblastlar tarafından üretilen MKUF, osteoklast öncülleri üzerinde nükleer faktör κ -B'nin (RANK) reseptör

aktivatörünün salınımını uyarır. Osteoklastogenezin anahtar düzenleyicisi olan RANK ligandı (RANKL), osteoblastlar tarafından üretilir. RANKL, RANK'a bağlanır ve çok çekirdekli olgunlaşmamış osteoklastlar oluşturmak için osteoklast öncülerinin füzyonunu uyarır. Olgun osteoklastlar sıkı bir bağlantı oluştururlar ve kemik yüzeyine karşı, içinden asit ve proteolitik enzimler salgıladıkları ve bir resorpsiyon boşluğu oluşturan kıvrımlı bir zar sınırı oluştururlar. RANKL, farklılaşmanın tüm aşamalarında osteoklastlara etki eder. Tümör nekroz faktörü (TNF) üst ailesinin içinde bulunan RANKL osteoklast oluşumu için kritik rol oynamaktadır. Osteoblast öncül hücresinde RANKL, RANK'a bağlanıp, osteoklast oluşumunu uyarmaktadır (90, 91) . Osteoklastogenez, RANKL ve RANKL reseptörü RANK'ın etkileşimini inhibe etmek için osteoblastlar tarafından üretilen bir tuzak reseptör olan RANKL ve Osteoprotegerin (OPG) üretimini dengeleyerek osteoblastlar tarafından düzenlenir (92).



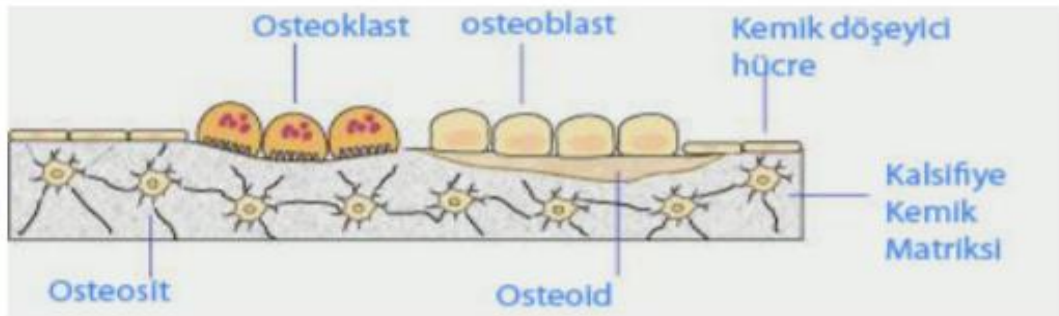
Şekil 1. Osteoklast farklılaşması ve farklılaşmada etkili olan moleküller (93).

3.1.2.1.3. Osteositler

Toplam kemik hücrelerinin %90-95'ini oluşturan osteositler, en bol bulunan ve en uzun ömürlü hücrelerdir. Ömürleri 25 yıla kadardır. Yıllar boyunca, osteositlerin kemik matriksinden izole edilmesindeki zorluklar, bu hücrelerin pasif hücreler olduğu gibi yanlış bir anlayışa yol açmıştır. Osteosite özgü belirteçlerin tanımlanması, yeni hayvan modelleri, kemik hücre izolasyonu ve kültürü için yeni teknik ve teknolojilerin geliştirilmesi, osteosit biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Aslında, bu hücrelerin kemikte çok sayıda önemli işlevi yerine getirdiği görülmüştür (94).

Osteositler, osteoblastların farklılaşması ile mezenşimal kök hücreden (MSC) köken alırlar. Bu süreçte, dört aşama tanımlanmıştır: osteoid-osteosit, preosteosit, genç osteosit ve olgun osteosit (95). Kemik oluşum döngüsünün sonunda, osteoblastların bir alt popülasyonu, kemik matrisine dahil olan osteosit haline gelir (96).

Osteositler kalsiyum ve fosforun hücre dışı yoğunluğunun ayarlanmasında görev alırlar, ayrıca kemik yapım ve yıkım mekanizmasında görev almaktadırlar. Osteositler, oluşturdukları ağ yapısı sayesinde hücreler arası iletişimi ve besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini sağlamaktadırlar (97).



Şekil 2. Kemik hücresel yapısı (98).

3.1.2.1.4. Osteoprogenitör Hücreler

Kemik oluşturan hücreler olan osteoprogenitör hücreler kemik kanallarında, endosteumda, periosteumda ve kemik iliğinde bulunur. Mezenşimal kökenlidir, diğer hücrelere dönüşebilme kabiliyetine sahiptir. Ayrıca vasküler perisitler tarafından da üretilirler. Osteoprogenitör hücreler, bir bölgeye göç etmek, çoğalmak ve osteoblastlara farklılaşmak için sinyaller alana kadar farklılaşmamış halde kalmaktadırlar (84).

Tablo 1. Kemik Hücreleri (99).

Hücre Tipi	Histolojik Özelliği
Osteoprogenitör	Yassı şekilli, çekirdekli hücrelerdir, mitoz yaparlar.
Osteosit	Oval şekilli, lipit ve pigment içeren hücrelerdir. Mitoz yapmazlar. Uzantılı hücrelerdir.
Osteoblast	Kubik ve pirimidil şekilli, uzantılı hücrelerdir. Kemik yapımında rol oynarlar. Sitoplazma koyu, bazofilik ve granüllüdür.
Osteoklast	Kemik yıkımında görevli hücrelerdir. Çok sayıda çekirdeğe sahiptirler, sitoplazmada bol lizozim bulunur. Yıkım için kullanılan kollegenaz ve proteolitik enzimleri salgırlar.

3.1.3. Kemik Gelişimi, Kemik Yapılanması ve Kemik Tekrar

Yapılanması

İskelet iki farklı süreçte oluşur. Kafatası kubbesi gibi yassı kemikler, mezenkimal hücrelerin osteoidi salgılayan ve mineralize eden osteoblastlara farklılaştığı intramembranöz ossifikasyon ile oluşturulur. Endokondral kemikleşme, eksenel ve apendiküler iskeletin çoğunluğunu oluşturur. Bu işlemde, iskelet elemanları başlangıçta bir kıkırdak şablonu olarak oluşturulur ve daha sonra kemik ile değiştirilir. Endokondral ossifikasyon, kondrositlerin embriyonik mezenkimal kök hücrelerden farklılaşması ve kollajen II'den zengin bir matris salgılaması ile başlar. Kondrositler çoğalır ve ardından hipertrofik farklılaşmaya

uğrar, daha sonra mineralize olan X tipi kollajenden zengin bir matris salgılar. Kondrosit apoptozu, vaskülarizasyon ve birincil kemikleşme merkezinin oluşumu ile sonuçlanır. Mineralize kıkırdak, osteoklastlar ve osteoblastların aracılık ettiği trabeküler kemik oluşumu için bir şablon görevi görür. Uzun kemiklerin proksimal ve distal ucundaki epifizde de sekonder ossifikasyon merkezleri oluşur. Primer ve sekonder ossifikasyon merkezleri arasında kalan kondrositler, pubertede durgunluk veya füzyona kadar lineer büyümenin gerçekleştiği büyüme plakasını oluşturur (100, 101).

3.1.3.1. Kemiğin Yapılanması

İskelet gelişiminin erken dönemlerinde başlayan kemik yapılanması, kemiğin boyutunu ve şeklini değiştirir. Bu süreçte kemik rezorpsiyonu ve oluşumu birbirinden ayrılmalıdır; bir anatomik bölgede rezorpsiyon olurken diğerinde yeni kemik oluşmaktadır. Yapılanmanın önemli bir örneği, doğrusal büyüme sırasında iskelet şeklini korumaktır. Metafizde, büyüme plağının altında, periosteal yüzeyde osteoklastik rezorpsiyon olurken, iç endosteal yüzeyde yeni kemik oluşumu vardır ve böylece epifizin şeklini diyafize dönüştürür (102, 103). Bu süreçler kesintiye uğradığında, örneğin çocukluk çağı osteogenezis imperfektasının antirezorptif (bisfosfonat) tedavisini takiben, normal metafizyal yapılanmanın dramatik bir şekilde inhibisyonu “Metafizyal inwaisting” görülmüştür. Yapılanma ayrıca uzun kemiklerin diyafizinin radyal büyümesinden de sorumludur. Burada endosteal yüzeyde osteoklastik rezorpsiyon meydana gelirken, periost yüzeyinde osteoblast kemik oluşumu meydana gelir ve böylece yaşla birlikte genel çap artar. (104).

Kemik yapılanmasının büyük kısmı iskelet olgunluğu ile tamamlanır, ancak yapılanma, yetişkinlikte bile, örneğin mekanik bir yükleme ve egzersize adaptif bir yanıtta meydana gelebilmektedir (99, 105, 106).

3.1.3.2. Kemiğin Yeniden Yapılanması

İskelet, yeniden yapılanma yoluyla kendi bakım ve onarımını düzenlemektedir ve bu süreç aynı zamanda mineral homeostazını sürdürmek için kalsiyum ve fosfata hızlı erişim için bir mekanizma sağlamaktadır (99). İlk olarak Frost tarafından tanımlanan kemik yeniden yapılanma döngüsü, eski ve hasarlı kemiği yenisiyle değiştiren sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir süreçtir (107). Anatomik olarak döngü, osteoklastlar, osteoblastlar ve bir kılcal kan kaynağından oluşan Temel Çok Hücreli Birim içinde gerçekleşmektedir (108). Temel Çok Hücreli Birimin ömrü, içindeki osteoblastların ve osteoklastların ömründen daha uzun sürer ve bu nedenle osteosit tarafından kritik olarak kontrol edilen bu hücrelerin sürekli yenilenmesi gerekir (99). Temel Çok Hücreli Birim, trabeküler kemik yüzeyinde düzensiz Howship lakunaları şeklinde, kortikal kemikte ise Haversian kanallar içinde rezorpsiyon tünelleri şeklindedir. Buradaki osteoklastların oluşturduğu rezorpsiyon birkaç günde olurken sentez ve mineralizasyon birkaç ay sürer. Bu yüzden kemikte rezorpsiyon yüzeyi formasyon yüzeylerinden daha azdır (109). Temel Çok Hücreli Birim içindeki hücrelerin düzenlenmesi, kemiğin yeniden şekillenmesi sürecinin aşamalarının doğru sıralanmasını sağlamada kritik öneme sahiptir: aktivasyon, emilim, tersine çevirme, oluşum ve sonlandırma (110).

3.1.3.3. Yeniden Yapılanmanın Aktivasyon Aşaması

Kemiğin yeniden yapılanmasının ilk aşamasıdır. Bundan önce kemik istirahat durumundadır. Yeniden şekillenme sinyali kemik tarafından algılanır. Bu sinyal, östrojen veya PTH'nin homeostazdaki sistemik değişikliklere yanıt veren kemik hücreleri üzerindeki etkisinden kaynaklanan hormonal veya mekanik etkiler olabilir. İskelette mekanik zorlanmaya ve mikro hasara neden olan fiziksel kuvvetler, osteositler tarafından da algılanabilen biyolojik sinyallere çevrilir. Sinyalin saptanmasının ardından, kemik astar hücreleri geri çekilir, endosteal membran kollajenazın etkisiyle sindirilir. Osteoklast öncüleri dolaşımdan alınır ve aktive edilir. Osteoklastlar daha sonra farklılaşır ve ortama büyük çok çekirdekli osteoklastlar göç eder. Kemik matriksini parçalamak için hidrojen iyonları ve enzimler, özellikle katepsin K rezorpsiyon başlatarak kemik yüzeyine bağlanır (111).

Kalsiyum homeostazını korumak için bir kalsiotropik hormon olan PTH üretilir. Düşük serum kalsiyum seviyelerine yanıt olarak paratiroid bezi tarafından salgılanır. Doğrudan böbreklere ve kemiklere, dolaylı olarak bağırsaklara etki eder. Kemikte PTH, osteoblastların ve stromal hücrelerin yüzeyindeki PTH reseptörüne bağlanır ve bu reseptör, osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu indükleyen Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (MKUF) ve RANKL salınımını aktive eder (112, 113).

3.1.3.4. Yeniden Yapılanmanın Rezorpsiyon Aşaması

Osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu, her yeniden yapılanma döngüsünde yaklaşık 2-4 hafta sürer. Osteoklast, kemik mineralini harekete geçirmek için rezorpsiyon bölgesi içinde pH'ı 4,5'e kadar düşüren hidrojen iyonları salgılar.

Ayrıca organik kemik matrisini rezorbe etmek için matris metalloproteinaz, katepsin K gibi başka enzimler de salgırlar. Bu, trabeküler kemiğin yüzeyinde Howship lakünası olarak bilinen boşlukların oluşmasına neden olur. Çok çekirdekli osteoklastlar daha sonra rezorpsiyon fazını sonlandıran apoptoza uğramaktadır (114).

3.1.3.5. Yeniden Yapılanmanın Tersine Dönüş Aşaması

Kemiğin yeniden yapılanmasının tersine dönüş fazı 4 ila 5 hafta arası bir zaman diliminde gerçekleşmektedir (115). Kemik rezorpsiyonunun formasyona dönüştüğü biyolojik mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak meydana gelen iki önemli olayın buna neden olduğu düşünülmektedir. İlk olarak, yeni rezorbe olmuş kemik yüzeyi, yeni kemik matrisinin birikmesi için hazırlanır ve daha sonra, net kemik kaybı olmamasını sağlayan sinyaller meydana gelir (116, 117). Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi kemik matriksinden türeyen sinyallerin buna neden olduğu düşünülmektedir (110, 118). Kemik yüzeyinin hazırlanması, mineralize olmayan kollajen matrisini kaldıran osteoblast hücreleri tarafından gerçekleştirilir ve daha sonra osteoblastik agregasyonu arttırmak için kollajen olmayan mineralize bir matris yüzeyi oluşturulur (119).

3.1.3.6. Yeniden Yapılanmada Oluşum Aşaması

Yeni kemik oluşumu iki kısma ayrılabilir. İlk olarak, osteoblastlar, tip 1 kollajenden zengin osteoid matrisi sentezler. İkincisi, osteoblastlar, osteoid mineralizasyonun düzenlenmesinde rol oynar (120).

Hidroksiapatit kristallerinin kolajen fibrilleri arasında biriktiği kemik mineralizasyonu süreci karmaşıktır ve düzenlenmesi tam olarak anlaşılmamıştır.

3.1.4. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik döngüsü belirteçleri, kemiğin yeniden şekillenmesini değerlendirmek için kullanılan kan veya idrar biyobelirteçleridir. Kemik yeniden yapılanması, kemik yıkımı ve kemik oluşumunun birleşimi olarak tanımlanmaktadır. Osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu, katabolize olmuş kemik bileşenlerini kan ve idrara bırakır. Daha sonra, osteoblastlar tarafından kemik oluşumu, kemiklerin osteoid çerçevesini oluşturmak için moleküller salgılar. Kemiklerin metabolik aktivitesini belirlemek için kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumunun yan ürünleri ölçülebilir. Hızlandırılmış veya dengesiz kemik metabolik aktivitesi, postmenopozal osteoporozda ve osteoporozun diğer ikincil nedenlerinde görülür (125).

Tablo 2. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri(126).

Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	
Kemik Oluşumu Belirteçleri	Kemik Rezorpsiyon Belirteçleri
PINP	CTX-I
Osteokalsin	NTX-I
Kemik alkalın fosfataz	Piridinolin ve Deoksi-piridinolin
Tip I prokollajenin C-terminal propeptidi	TRAP5b (ACP5 olarak da bilinir)

(PINP=tip I prokollajenin N-terminal propeptidi. CTX-I= Tip I kollajen tipi C-telopeptid. NTX-I=Tip I kollajen tipi N telopeptid. TRAP5b= tartara dirençli asit fosfataz izoformu 5b).

3.1.4.1. Kemik Oluşumunun Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik oluşumu belirteçleri, kemiğe özgü alkalın fosfataz, tip I kollajenin (PINP ve PICP) N-terminal ve C-terminal propeptitlerini ve osteokalsini içerir. Her belirteç, osteoblast biyokimyasının farklı bir yönüne ve aşamasına karşılık

gelir. Bu, aynı anda çizilen kemik oluşumu belirteçlerinin neden uyumsuz sonuçlara yol açabileceğini açıklar (126).

3.1.4.1.1. Tip I Prokollajenin N-terminal Propeptidi (PINP)

Osteoblastların ana salgı protein ürünü olan tip I kollajenin zıt uçlarında bulunan propeptitlerdir. Tip I kollajenden ayrılırlar, bu nedenle osteoblast tip I kollajen üretimine karşılık gelirler (127). Kemiğe ek olarak, yumuşak doku fibroblastları tarafından da üretilirler, ancak kemik dışı PINP kaynakları daha yavaş döngüye sahiptir ve serum PINP seviyelerini önemli ölçüde etkilemez. PINP, monomerik bir forma dönüşmeden önce başlangıçta bir polipeptit trimeridir. Trimer hepatik olarak temizlenir ve monomerik form renal olarak temizlenir, böylece hemodiyaliz hastalarında total PINP seviyeleri yükselir. PINP, doğruluğu yüksek ve nispeten düşük birey içi değişkenliğe sahip stabil bir testtir. Kararlılığı, uzun süreli taşıma ve depolamaya izin verir (128-130).

3.1.4.1.2. Kemiğe Özgü Alkalın Fosfataz

Mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşması sırasında salgılanan bir enzimdir. Kemik mineralizasyon inhibitörü olan pirofosfatın mineralizasyonunu azaltır. Serumda bulunan alkalin fosfatın %95'i karaciğer ve kemikten kaynaklanmaktadır. Kemiğe özgü alkalın fosfataz, sadece kemik fraksiyonunu ölçmeye çalışır ve kemik anabolik aktivitesi ile ilişkilidir. Mevcut kemiğe özgü olan alkalın fosfataz, alkalın fosfatazın diğer alt tipleri ile %20'ye kadar çapraz reaksiyon riskine sahiptir, bu nedenle karaciğer hastalığı sebebiyle bunlar artabilir. Toplam ve kemiğe özgü alkalın fosfataz, diğer kemik döngüsü belirteçlerinden daha kullanışlı olma avantajına sahiptir (127, 131).

3.1.4.1.3. Osteokalsin

Osteokalsin, osteoblastlar tarafından salgılanan kollajen olmayan bir proteindir ve kemikte en bol bulunan kollajen olmayan proteindir. Kemik matriksine dahil edildiğinden küçük bir kısım dolaşıma salınır, bu nedenle kemik oluşumunun geç bir belirteçidir. Osteokalsin ayrıca kemik rezorpsiyonu sırasında da salınabilir, ancak yine de kemik histomorfometrisi çalışmalarıyla ölçülen kemik oluşumu ile iyi korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (132). Osteokalsinin karboksilasyonu, hidroksiapatite afiniteyi artırır. Varfarin gibi K vitamini antagonistleri, osteokalsin seviyelerini düşürebilen karboksilasyonu inhibe eder (133). Osteokalsin, daha az stabildir ve alındıktan sonraki birkaç saat içinde işlenmelidir. Osteokalsin böbrek fonksiyonundan etkilenir ve sirkadiyen varyasyona sahiptir (134).

3.1.4.1.4. Tip I Prokollajenin C-terminal Propeptidi

Tip I kollajen C-terminal propeptid (PICP) ve Tip I kollajen N-terminal propeptid (PINP), kollajen sentezinin yan ürünleridir. Serum Tip 1 kollajen karboksiterminal propeptid (PICP) düzeyleri, kemikte osteoblastlar ve bağ dokusundaki fibroblastlarda sentezlenen yeni kollajen sentezindeki değişiklikleri yansıtır. Serum PICP konsantrasyonu ile plazma total ALP aktivitesi arasında iyi bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir (135-137).

3.1.4.2. Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik rezorpsiyon biyobelirteçlerinin çoğu, tip I kollajenin yıkım ürünleridir. Bunun istisnası, osteoklastların metabolik aktivitesini yansıtan bir enzim olan TRACP5b'dir (125).

3.1.4.2.1. Tip I Kollajenin C-terminali Telopektidi

Tip I kollajenin karboksi-terminal telopeptididir. Tip I kollajen telopeptid bölgeleri, kemik rezorpsiyonu sırasında parçalanır, böylece seviyeleri kemik rezorpsiyon aktivitesi ile korelasyon gösterir. CTX, katepsin-K aracılı kemik rezorpsiyonunun ürünüdür. CTX, kemik rezorpsiyonu için standart biyobelirteçtir. Antirezorptif tedavi ile hızla azalan stabil bir biyobelirteçtir. Seviyeler sirkadiyen ritim ve beslenme ile önemli ölçüde değişir (138).

3.1.4.2.2. Tip I Kollajenin N-terminal Telopektidi

Tip I kollajenin N-terminal telopeptidi (NTX), tip I kollajenin amino-terminal telopeptididir. CTX gibi, katepsin-K aracılı kemik rezorpsiyonu sırasında parçalanır. Renal, hepatik fonksiyon ve diürenal varyasyondan etkilenmektedir (138, 139).

3.1.4.2.3. Piridinolin ve Deoksi-piridinolin

Piridinolinler, olgun kemikte lisil ve hidroksilisil kalıntıları arasında oluşan ve kemik ve tip I kollajenin rezorpsiyonu sırasında salınan tip I kollajen çapraz bağlarıdır. Piridinolin kemik ve kıkırdakta bulunur. Deoksi-piridinolin ağırlıklı olarak kemikte bulunur ve kemik rezorpsiyonu için piridinolinden daha spesifik bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir (128).

3.1.4.2.4. Tartrata Dirençli Asit Fosfataz 5b

Tip I kollajeni parçalamak için osteoklastlar tarafından salgılanan bir asit fosfataz lizozomal enzimidir. Asit fosfatazlar vücudun diğer bölümlerinde bulunur, ancak izoenzim 5b kemikte baskındır. Yaygın olarak kullanılan diğer kemik rezorpsiyon biyobelirteçlerinin aksine, TRACP5b bir tip I kollajen yıkım

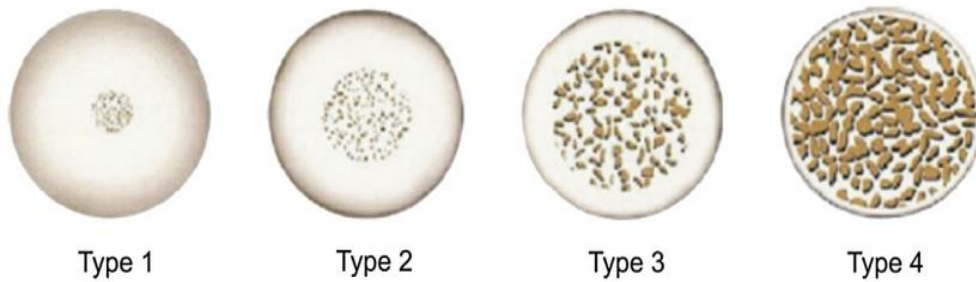
ürünü değil, bunun yerine osteoklast sayısının daha doğrudan bir belirtecidir (140).

3.1.5. Kemik Yoğunluğu Sınıflaması

Anlamayı kolaylaştırmak için literatürde çeşitli kemik yoğunluğu sınıflandırmaları önerilmiştir.

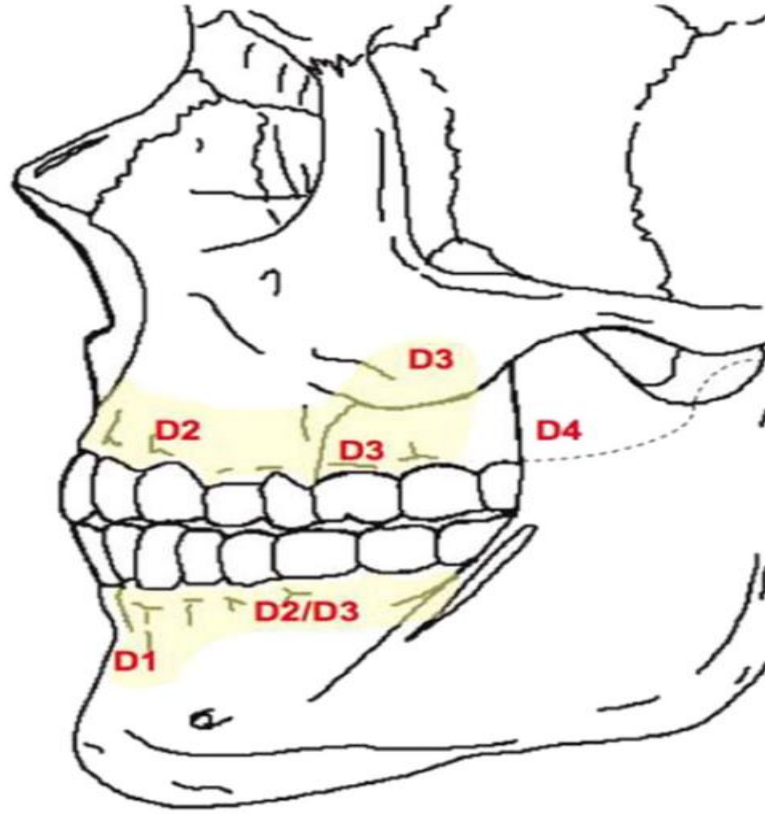
Linkow LI, Chercheve R. kemik yoğunluğunu Sınıf I, Sınıf II ve Sınıf III kemik yapısı olmak üzere üç kategoriye ayırmıştır. Sınıf I kemik yapısı, küçük boşlukları olan eşit aralıklı trabeküllerden oluşan ideal kemik tipidir. Sınıf II kemik yapısı, kemik deseninin daha az tekdüzeliği ile biraz daha büyük boşluklara sahip olan kemiktir. Sınıf III kemik yapısı, trabeküller arasında bulunan büyük boşluklara sahiptir (141).

Lekholm U ve Zarb GA, radyografileri kullanarak kemik yoğunluğunu, kortikal ve trabeküler kemiğe göre dört kemik tipine göre subjektif olarak sınıflandırdı. Homojen kompakt kemikten oluşan Tip 1 kemik. Tip 2, yoğun bir trabeküler kemik çekirdeğini çevreleyen kalın bir kompakt kemik tabakasıdır. Tip 3, yoğun trabeküler kemiği çevreleyen ince bir kortikal kemik tabakasıdır. Tip 4, düşük yoğunluklu trabeküler kemik çekirdeğini çevreleyen ince bir kortikal kemik tabakasıdır (142).



Şekil 4. Lekholm ve Zarb’a göre kemik sınıflaması (142)

Misch CE, maksilla ve mandibulanın dişsiz bölgelerinde bulunan dört kemik yoğunluğunu makroskopik kortikal ve trabeküler kemik özelliklerine göre tanımlamıştır. D1 kemiği esas olarak yoğun kortikal kemiktir, D2 kemiğinin tepesinde yoğun ve kalın gözenekli kortikal kemik ve altta yoğun trabeküler kemik bulunur, D3 kemiğinin içinde daha ince gözenekli kortikal tepe ve ince trabeküler kemik bulunur ve D4'te neredeyse hiç krestal kortikal kemik yoktur ve ince trabeküler kemik toplam kemik hacminin neredeyse tamamını oluşturur (143).

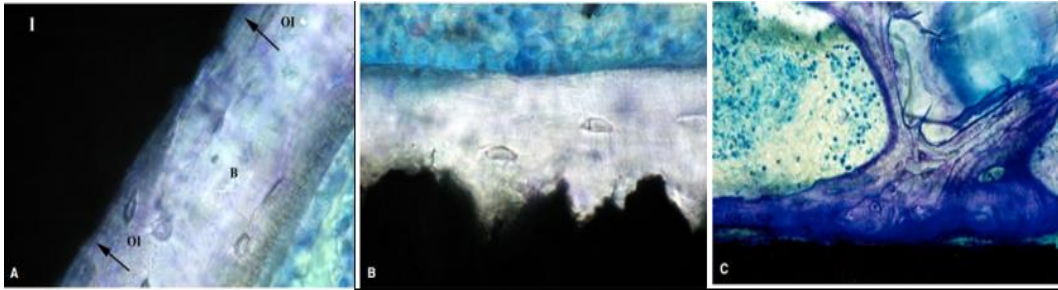


D1 başlıca anterior mandibula, bukkal raf ve midpalatal bölgede, D2 öncelikle anterior maksilla, midpalatal bölge ve posterior mandibulada, D3 posterior maksilla ve mandibulada ve D4 primer olarak tüberkül bölgesinde bulunur (143).

Şekil 5. Misch'e göre maksilla ve mandibuladaki kemik yoğunluğu (143).

3.1.6. Osseointegrasyon

Mevcut implantolojinin bilimsel temeli PerIngvar Brånemark tarafından oluşturulmuştur. 1950'lerde tavşan kemiğinin mikro sirkülasyonu üzerine yapılan çalışmalarda Branemark, metal titanyumdan yapılmış haznelerin kemikle kalıcı olarak birleştiğini keşfetmiştir (144). Bu nedenle, Branemark titanyum ve kemik dokusu arasındaki stabil bağlantıyı tanımlamak için “osseointegrasyon” terimini kullanmıştır. Bu keşiften bu yana, osseointegrasyon sadece diş hekimliğinde değil, aynı zamanda ortopedi ve rehabilitasyon bilimlerinde de önemli bir fenomen haline gelmiştir (145). Osseointegrasyon başlangıçta düzenli canlı kemik ile yük taşıyan implant yüzeyi arasındaki doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak tanımlanmıştır(146). Şu anda ise, implant ile doğrudan temas halinde olduğu kemik arasında ilerleyici bir göreceli hareket olmadığında bir implantın osseointegre olarak kabul edildiği söylenmektedir (144). Osseointegrasyon terimi başlangıçta titanyum metalik implantlara atıfta bulunularak kullanılmış olsa da, konsept şu anda kemik ikamesi olarak kullanılan seramikler gibi osseointegrasyon kabiliyetine sahip tüm biyomalzemeler için geçerlidir (147).



Şekil 6. Farklı implant arayüzey türlerine göre Osseointegrasyon (147).

3.1.6.1. Osseointegrasyonun Aşamaları

Doğrudan kemik iyileşmesi, defektlerde meydana geldiği gibi, birincil kırık iyileşmesinde ve osseointegrasyonda da, önceden var olan kemik matriksi hücre dışı sıvıya maruz kaldığında, kollajen olmayan proteinler ve büyüme faktörleri serbest bırakılıp kemik onarımını aktive eder. Etkinleştirildiğinde; osseointegrasyon, 3 aşamaya bölünmüş, biyolojik olarak belirlenmiş ortak bir programı takip eder (148).

Osseointegrasyonun aşamaları şu şekildedir:

1. İmplantasyona ilk doku yanıtı
2. İmplant çevresi kemik oluşumu
3. İmplant çevresi kemik yeniden şekillenmesi (149).

3.1.6.1.1. İmplantasyona İlk Doku Yanıtı

Osseointegrasyonun ilk aşaması, kemik içindeki implant yuvasının freze edilmesi ve ardından titanyum implantın yatağa yerleştirilmesiyle başlar. Cerrahi yerleştirmeden hemen sonra, birincil implant stabilitesi, pasif mekanik yerleştirme ve implant ile kemik arasındaki bağlantıdan kaynaklanır. Kortikal kemik, birincil stabilite için süngerimsi kemiğe tercih edilir. Bol soğutmalı irigasyon solüsyonu kullanımı ve düşük hızda freze edilmesi de dahil olmak üzere titiz cerrahi teknik önemlidir. Titanyum implantları 1 dakika boyunca 47 C sıcaklığa maruz bırakmak kemik nekrozuna neden olabilir (150, 151).

İmplant yerleştirilirken kemiğe uygulanan travma ile, kemik onarımı için hücre dışı bir matriks ve hematoma oluşturan büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınımı ile karakterize edilen bir inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır (152, 153). Pıhtı içinde trombositler, adhezyona ve agregasyona uğrar. Ortaya çıkan fibrin

matrisi, lökositlerin ve mezenkimal hücrelerin post kapiller venüllerden peri-implant bölgesine göçü (osteokondüksiyon) ve proliferasyonu (osteoindüksiyon) için bir iskele görevi görür. Bu süreç cerrahi implantasyondan 1 ila 3 gün sonra gerçekleşir (149, 154, 155).

3.1.6.1.2. İmplant Çevresi Kemik Oluşumu

İlk 7 gün boyunca, peri implant boşluğu içinde anjiyogenez gerçekleşir ve 1. günden yaklaşık 2 haftaya kadar mezenkimal hücreler, intramembranöz ossifikasyon yoluyla hücre açısından zengin, olgunlaşmamış örgü kemik yapısı oluşturan osteoblastlara farklılaşır (156, 157). Mezenkimal hücreler, implant yüzeyinde kalsiyum, fosfor, osteopontin ve kemik sialoproteini açısından zengin, 0,5 mikrometre kalınlığında bir fibriler, kollajen olmayan hücre dışı matriks tabakası üretir (158). İmplant kemik arayüzünde, 20 ila 50 mikrometre osteoblast benzeri hücre tabakası, kalsifiye kollajen fibrilleri ve erken mineralizasyon vardır. Örgü kemik yapısı, implant yüzeyinin iskele görevi görmesiyle implantasyondan 2 hafta sonra oluşmaya devam eder (159, 160).

3.1.6.1.3. İmplant Çevresi Kemik Yeniden Şekillenmesi

Osteoklastların görevi, kemik rezorpsiyonu ve örgü kemiğin yeniden şekillenmesi sürecine yardımcı olmaktadır. Titanyum, rezorpsiyon yerine kemiği yeniden yapılanmaya teşvik etmektedir. Osteoklastlar mineralize kollajen matrikse yapışarak bir sızdırmazlık bölgesi oluştururlar. Lamellar kemik, paralel şekilde biriken kemik lifleri ve uzun eksenleri implantların uzun eksenine dik olacak şekilde implant çevresinde bulunan yeni osteonlar ile daha büyük bir yüke uyum sağlar. Böylece, biyolojik bağlanma yoluyla implantın aktif ikincil fiksasyonunu sağlamış olur (161, 162). İmplantasyondan 3 ay sonra, titanyum

implantların çevresinde karışık bir örgü ve lameller kemik dokusu bulunabilir, oysa osseointegrasyonun geç aşamasının tamamlanması bir yıl veya daha uzun sürebilir. Bu süre zarfında implant tarafında titanyumun oksidasyonu gözlemlenmektedir. İmplant yüzeyinden 1 mm'ye kadar kemiğe kadar olan alanda, implantasyonu takip eden aylar hatta yıllar boyunca stres ve mekanik yüklemeye yanıt olarak sürekli dinamik bir yeniden şekillenme süreci vardır. Bu, implant yüzeyinin etrafında osteoklastlar, osteoblastlar, mezenkimal hücreler ve vasküler doku içeren kemik iliği boşluklarının uzun süreli varlığının gözlenmesi ile doğrulanmaktadır (162).

3.1.6.2. Osseointegrasyona Etki Eden Faktörler

Osteogenez, hem kemik döngüsü hem de onarıcı süreçler nedeniyle yaşamın tüm aşamalarında meydana gelir. Bu nedenle, osseointegrasyon, implantların etrafındaki kemik iyileşmesinde yer alan süreçler dizisinin son adımı olarak tanımlanabilir. Osseointegrasyona olumlu ve olumsuz etki edebilecek faktörler şunlardır:

- ❖ **İmplant ile ilgili faktörler:** Tasarım, şekil, uzunluk, çap, bileşim ve biyouyumluluğu, yüzey makroskopik ve mikroskopik topografisi ve işlemi, osteojenik biyolojik kaplamalar, yüzey enerjisi ve ıslanabilirliği ve implant mikro hareketi
- ❖ **Konak faktörleri:** İmplant yatağı, kemik kanlanabilirliği ve yoğunluğu (osteoporoz), osteojenik potansiyel, sistemik hastalık (romatoid artrit, sigara içme durumu, böbrek yetmezliği, beslenme eksikliği), ilaçlar (bifosfonatlar, statinler, immünosupresanlar ve steroidler, sisplatin,

varfarin, heparin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) ve lokal radyoterapi öyküsü.

❖ **Cerrahi teknik:** minimal doku yaralanması, yeterli yumuşak doku temizliği, sürekli soğutma ve düşük hızda frezleme, osseointegrasyonun artmasını sağlayabilir.

❖ **Yükleme koşulları:** aşırı yüklenme osseointegrasyona engel olabilir (162).

3.1.7. Diş İmplantlarında Stabilitate Tayini

Araştırmacılar, iyileşme süresini azaltarak tedavi zaman dilimlerini azaltmaya çalışmışlardır. Bunu yapmak için implant stabilitesini değerlendirmek, cerrahi stratejilerini implant stabilitesini etkileyen çeşitli faktörlere göre uyarlamak kritik öneme sahiptir.

Tablo 3. İmplant stabilitesi tayininde kullanılan yöntemler (163).

İmplant Stabilitesi Tayini	
İnvaziv Olan Yöntemler	İnvaziv Olmayan Yöntemler
Histolojik-Histomorfometrik Analiz	Periotest
Gerilim Testi	Razonans Frekans Analizi
İtme/çekme Testi	Perküsyon Testi
Geri Çevirme Tork Değeri	Yerleştirme Torku Ölçümü
	Radyografik Analiz/Görüntüleme

3.1.7.1. İnvaziv Olan Yöntemler

3.1.7.1.1. Histolojik-Histomorfometrik Analiz

Bu yöntemde, implant ve peri-implant kemiğin boyalı bir örneğinden implant çevresi kemik miktarı ve kemik-implant teması hesaplanarak elde edilir. Doğru ölçüm bir avantajdır, ancak invaziv ve yıkıcı prosedür olması nedeniyle

uzun dönem çalışmalar için uygun değildir. Klinik dışı çalışmalarda ve deneylerde kullanılır (164, 165).

3.1.7.1.2. Gerilim Testi

Gerilim testi geçmişte implant yüzeyinin destekleyici kemikten ayrılmasıyla ölçülmüştü. Daha sonra Bränemark tarafından implanta lateral yük uygulanarak modifiye edilmiştir (166).

3.1.7.1.3. İtme/çekme Testi

Kemik implant arayüzündeki iyileşmeyi analiz eder. İmplant-kemik arayüzüne paralel bir kuvvet uygulayarak arayüzün kesme kuvvetini ölçer. Tipik dışarı itme veya dışarı çekme testinde, silindir tipi bir implant kemik yapılarına transkortikal veya intramedüller olarak yerleştirilir ve daha sonra arayüze paralel bir kuvvet uygulanarak çıkarılır. Maksimum yük kapasitesi (veya kırılma yükü), kuvvet yer değiştirme grafiği üzerindeki maksimum kuvvet olarak tanımlanır. İyileşme döneminde değerlendirilir. Bununla birlikte, dışarı itme ve dışarı çekme testleri yalnızca yivli olmayan silindir tipi implantlar için geçerlidir (167, 168).

3.1.7.1.4. Geri Çevirme Tork Değeri

İmplant, ters veya vida açma torku >20 Ncm ise stabil kabul edilir. Ancak dezavantajı, abutment bağlantısı sırasında osseointegrasyon sürecinde implant yüzeyinin uygulanan tork stresi altında kırılabilmesidir (169).

3.1.7.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler

3.1.7.2.1. Periotest

Peri-implant dokularının tanımlanmış bir darbe yüküne tepkisini ölçerek bir implantın hareketliliğini ölçer. Periotest, Schulte tarafından doğal dişin

hareketliliğini değerlendirmek için tanıtılmıştır. Bu yöntemin güvenilirliği, zayıf duyarlılık, birçok değişkene yatkınlık nedeniyle sorgulanabilir (170, 171).

3.1.7.2.2. Rezonans Frekans Analizi (RFA)

1998'de Meredith tarafından tanıtılmıştır. Titreşim ve yapısal analiz ilkesini kullanarak çeşitli zaman noktalarında implant stabilitesini ve kemik yoğunluğunu ölçen noninvaziv bir tanı yöntemidir (172). İmplanta veya abutmente bir vidayla sıkılan küçük L şeklinde bir dönüştürücü ile kullanılmıştır. Dönüştürücü, biri sinüzoidal bir sinyal (5-15 kHz) ile titreşen, diğeri ise bir reseptör görevi gören iki seramik elemandan oluşur. Dönüştürücü doğrudan implant gövdesine vidalanır ve sabit bir giriş ve genlikte implantı sallar, düşük bir frekanstan başlayarak ve implant rezonansa girene kadar perdesi artar. Yüksek frekanslı rezonans, daha güçlü kemik-implant arayüzünü gösterir. Prognostik değerlendirmenin yanı sıra osseointegrasyonun klinik olarak değerlendirilmesi için RFA yaygın olarak kullanılmaktadır (163).

3.1.7.2.3. Perküsyon Testi

Osseointegrasyon seviyesini tahmin etmek için kullanılabilecek en basit yöntemlerden biridir. Bu test, titreşim-akustik bilimine ve darbe tepkisi teorisine dayanmaktadır. Osseointegrasyonla ilgili klinik yargı, metalik bir enstrümanla perküsyon üzerine duyulan sese dayanmaktadır. Açıkça çınlayan bir “kristal” sesi, başarılı bir osseointegrasyon olduğunu gösterirken, “donuk” bir ses, osseointegrasyon olmadığını gösterebilir. Bununla birlikte, bu yöntem büyük ölçüde klinisyenin deneyim düzeyine ve öznel inancına dayanır. Bu nedenle deneysel olarak standart bir test yöntemi olarak kullanılamaz (173, 174).

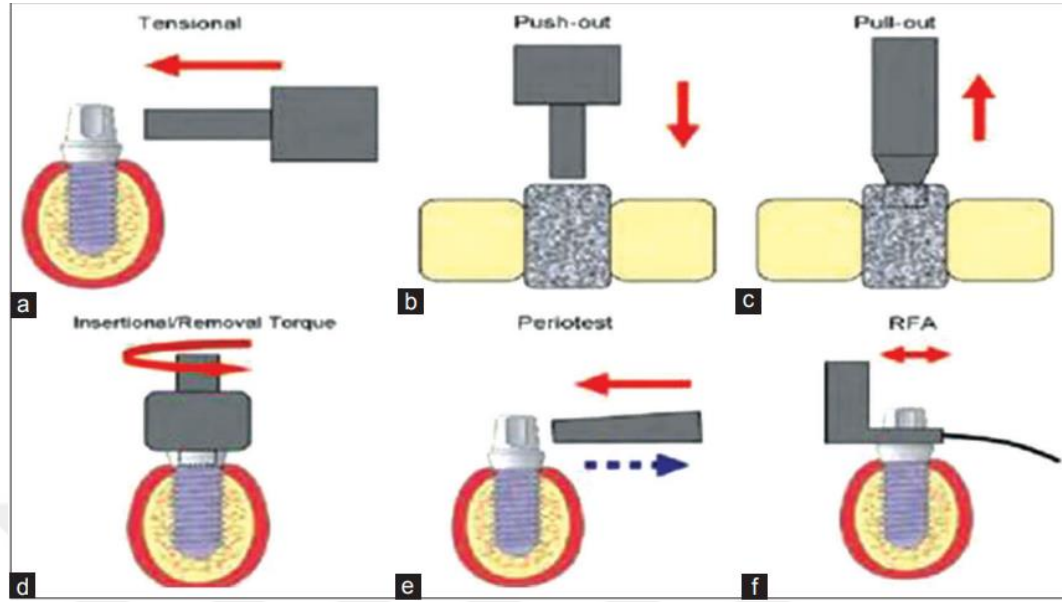
3.1.7.2.4. Yerleştirme Torku Ölçümü

İmplant yerleştirme sırasında çenenin çeşitli bölgelerindeki kemik kalitesini ölçmek için yerleştirme torku değerleri kullanılmıştır. Yerleştirme torku, genellikle cerrahi prosedürden, implant tasarımından ve implant bölgesindeki kemik kalitesinden etkilenen mekanik bir parametredir (175, 176). Ancak, implant çevresinde yeni kemik oluşumu ve yeniden şekillenme yoluyla ikincil stabiliteyi değerlendiremez. Bu nedenle, yerleştirmeden sonra implant stabilite değişimini değerlendirmek için veri toplanamaz (174).

3.1.7.2.5. Radyografik Analiz/Görüntüleme

Görüntüleme teknikleri, çene kemiğinin hem miktarını hem de kalitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ameliyat sonrası implantın sağlığını değerlendirmek, kemik miktar ve kalite değişikliklerini değerlendirmek ve osseointegrasyon sürecinin bir sonucu olan krestal kemik kaybını tahmin etmek için görüntüleme yöntemleri kullanılır (173, 177). Ancak bu yöntemle ne kemik kalitesi ne de yoğunluğu ölçülemez. Kemik mineralindeki değişiklikler bile demineralizasyonun %40'ı gerçekleşene kadar radyografik olarak tespit edilemez

(178).



Şekil 7. İmplant osseointegrasyonunu ölçmek için stabilite analizi (163).

3.1.8. Osteoporoz

Osteoporoz, 1993'teki Konsensüs Geliştirme Konferansı bildirisinde; düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimarisinde bozulma ile karakterize, kemik kırılabilirliğinin artmasına ve bunun sonucunda da kırık riskinde artışa neden olan bir hastalık" olarak tanımlanmıştır (179). Osteoporoz tanısı, genellikle T skoruna göre kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçülmesiyle konulmaktadır. 1994 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm kriterlerini oluşturmuş ve kırıklar oluşmadan önce osteoporoz teşhisine olanak sağlamıştır (180).

3.1.8.1. Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporozun lokalizasyon, yaş, etiyoloji ve tutulan kemik doku gibi birçok faktör incelenerek sınıflandırılması yapılmıştır. Bu sınıflandırmalar arasında lokalizasyona ve etyolojiye göre yapılan sınıflama en çok kullanılan sınıflandırmadır (181).

Tablo 4. Osteoporozun Sınıflandırılması (181).

Histolojik görünümüne göre	Hızlı döngülü osteoporoz Yavaş döngülü osteoporoz
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler osteoporoz Kortikal osteoporoz
Yaşa göre	Juvenil osteoporoz Erişkin osteoporoz Senil osteoporoz
Lokalizasyona göre	Genel osteoporoz Lokal osteoporoz
Etyolojiye göre	Primer osteoporoz Sekonder osteoporoz

Primer osteoporoz her yaşta, her iki cinsiyette de ortaya çıkabilir, ancak sıklıkla kadınlarda menopoza takip eden dönemde, erkeklerde ise ilerleyen yaşlarda görülmüştür. Primer osteoporozda sebep tam olarak bilinmemektedir. Buna karşılık sekonder osteoporoz ilaçların (örneğin, glukokortikoidler), diğer koşulların (örneğin, hipogonadizm) veya hastalıkların (örneğin, çölyak hastalığı) bir sonucudur (182).

Riggs ve Melton, postmenopozal osteoporozu Tip 1 ve senil osteoporozu da Tip 2 osteoporoz tanımları ile açıklamışlardır (183). Tip 1 osteoporoz kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Vertebra kırıkları ile beraber östrojen eksikliği ile ilişkilidir ve genellikle kalsiyum alımı ile ilgisi yoktur. Vücutta osteoporotik kırıkla karşılaşılan en sık bölgeler; vertebra, kalça, el bileğidir. Vertebra ve kalça kırığı sonrası hastaneye yatış sonrası görülen pnömoni, tromboembolik olaylar bir yıllık mortalite oranlarını % 20'lere kadar çıkarmaktadır (184). Tip 2, daha yaşlı bireylerde, yaklaşık 75 yaşında ortaya çıkar ve erkeklerden çok kadınlarda görülür. Tip 2 osteoporozlu hastalarda trabeküler ve kortikal kemik kalça kırıkları temel problemdir ve kırıklar yaşam boyu yetersiz kalsiyum alımı ile ilişkilidir (183, 185).

3.1.8.2. Osteoporozun Epidemiyolojisi

Osteoporoz, azalmış kemik kütlesi, mikromimari bozulma ve kemik kırıkları ile karakterize yaygın bir kemik hastalığıdır (186). Özellikle yaşlılarda karşılaşılan en sık kırık nedenidir. Osteoporotik kırıklar trabeküler kemik yoğunluğu fazla olan bölgelerde hafif veya orta şiddetli travma nedeniyle olurlar. Osteoporotik kırık en sık vertebra, el bileği ve kalçada gözlenir (180, 187).

Postmenopozal dönemindeki kadınların yaklaşık %30'nun osteoporoz hastası olduğu saptanmıştır. Erkeklerde bu oran tam bilinmemekle birlikte ileri yaştaki erkeklerde bu oranın %20 olduğu düşünülmektedir. İngiltere'de yapılan çalışmada ise 50 yaşındaki kadınlarda yaşam boyu kırık riski %53.2, erkeklerde %20.7'dir. Kadınlar arasında herhangi bir kırık için 10 yıllık risk 50 yaşında %9.8 iken 80 yaşında %21.7'ye çıkar. Erkeklerde ise 50 yaşında %7.1; 80 yaşında %8' dir (188).

3.1.8.3. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz, bazıları değiştirilebilen ve bazıları değiştirilemeyen çok sayıda risk faktörü ile ilişkilidir (186, 189). Major risk faktörleri, kemik kütlesinden bağımsızdır. Düşük vücut ağırlığı, yakın zamanda kemik kaybı, hastada veya birinci derece akrabasında kırık öyküsü ve sigara kullanımı, osteoporotik kırıklar için endişeyi arttırmaktadır (189). Osteoporoza genetik yatkınlığın da etkisi vardır. Sarı saçlı, kırmızı saçlı, açık tenli, çilli, vücudu kolay moraran, küçük yapılı ve adolesan skolyozu olan kişilerde osteoporoz gelişimine genetik yatkınlık olduğu bildirilmektedir. Hipogonadizm her iki cinsiyette de osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. Genç kadınlarda hipogonadizm, anoreksiya nervoza, egzersize bağlı amenore, kronik hastalık, hiperprolaktinemi

ve jinekolojik bozukluklar gibi durumlar birincil veya ikincil neden olabilir (187, 190).

Tablo 5. Osteoporoz Risk Faktörleri (191).

Modifiye Edilebilenler	Modifiye Edilemeyenler
Östrojen eksikliği	İleri Yaş
Devam eden sigara öyküsü	Beyaz Irk
Aşırı alkol tüketimi	Demans
>3 ay sistemik kortikosteroid kullanım	Kadın Cinsiyet
Tekrarlayan düşmeler	Birinci derece akrabada kırık öyküsü
Yetersiz fiziksel aktivite	Erişkin yaşta (50 yaş üzeri) kırık öyküsü
Düşük vücut ağırlığı veya vücut kitle indeksi	
Uzamış premenstrüel amenore (>1 yıl)	
Erken menopoz ya da ooferektomi öyküsü	
Düşük kalsiyum alımı	

Menopoz, östrojen üretiminde 1-2 yıllık kademeli düşüşün ardından menstrüasyonun kesilmesidir. Çoğu kadında yaklaşık 50 yaş civarında görülür. Östrojen osteoklast aktivitesini inhibe eder ve östrojen yoksunluğu bu inhibisyonu ortadan kaldırır. Bu sayede kemik kütlesi kaybına sebep olur. Ayrıca östrojen yoksunluğu, kemikten plazmaya kalsiyum infüzyonuna neden olur. Serum PTH düzeylerinde azalmaya bağlı olarak, azalmış bağırsak kalsiyum emilimi ve idrarda artan kalsiyum kaybı görülür (192, 193). Menopozu sonrası 5 ila 7 yıl içinde, kadınlar kemik kütlelerinin yaklaşık %12'sini kaybederler (194).

3.1.8.4. Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Postmenopozal kadınlarda azalan östrojen seviyelerine bağlı kemik kaybı, osteoporoz vakalarının çoğunu oluşturup kırık riskini artırır (195). 1960 yılından bu yana kemik mineral yoğunluğunu (KMY) ölçmek için DPA (Dual foton absorpsiyometri), SPA (single foton absorpsiyometri), QCT (Kantitatif

komputerize tomografi), DEXA (Dual enerji x-ray absorbsiyometri), Ultrason, MRI (Magnetik rezonans görüntüleme) gibi birçok noninvaziv yöntem geliştirilmiştir (196, 197).

DEXA (Dual enerji x-ray absorbsiyometri) osteoporoz tanısı ve kırık riskinin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. DEXA için belirli bir sağlıklı popülasyonda yapılan ölçümlerin ortalaması referans olarak kullanılmaktadır. X-ışını, önce absorbsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonra hastanın dokusundan geçer ve hastadan elde edilen değer, absorpsiyon materyalinden alınan değere oranlanarak verilir. İki boyutlu ölçüm yapan bir görüntüleme yöntemidir. Ölçülen değerlerin yorumlanması amacıyla T ve Z skorlama parametreleri kullanılmaktadır (198, 199).

Tablo 6. Kadınlarda postmenopozal osteoporoz için Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine dayalı tanı kategorileri (180).

Kategori	Kemik yoğunluğuna göre tanımı
Normal	T skoru > -1
Osteopeni	T skoru -1 ve - 2.5 arasında
Osteoporoz	T skoru < -2.5
Şiddetli osteoporoz	T skoru < -2.5 ve ek olarak bir veya daha fazla kırık olması

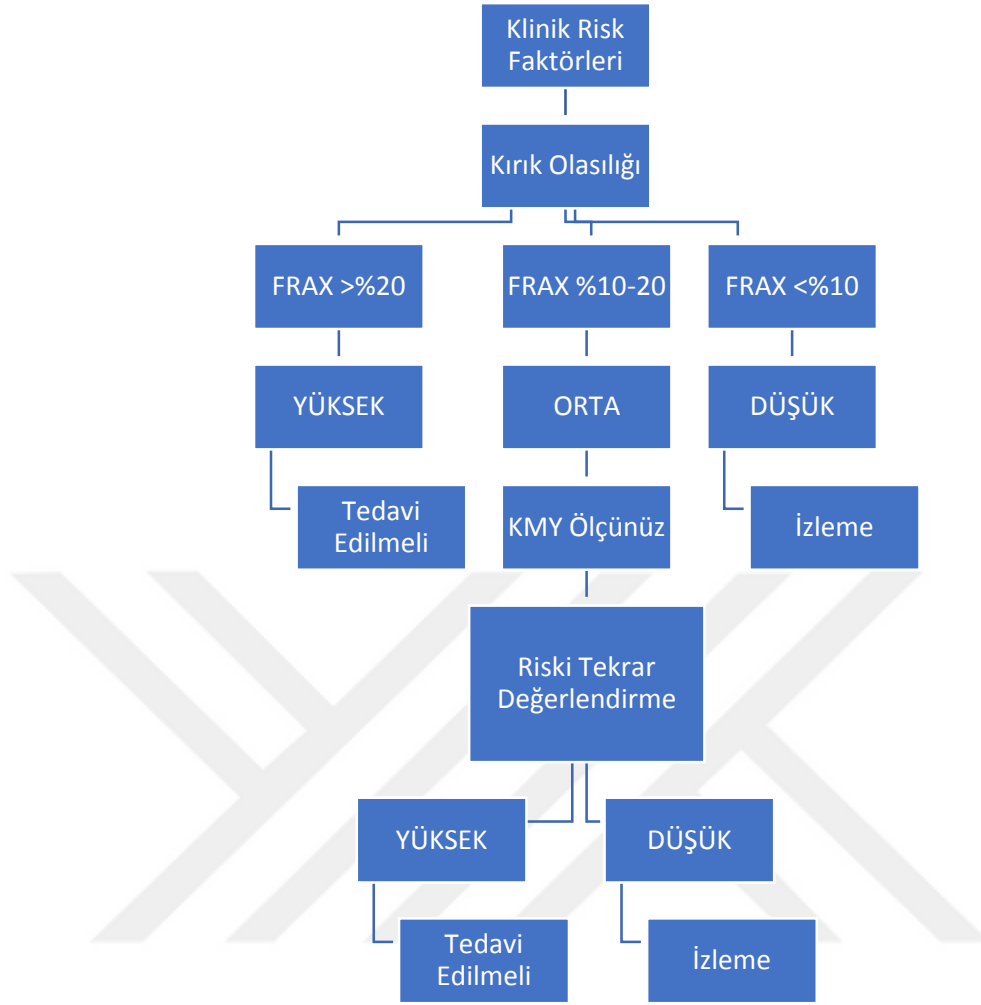
3.1.8.5. Osteoporozda Tedavi Yöntemleri

Kırık Risk Değerlendirme Aracı FRAX, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilip 10 yıllık kırık olasılığını tahmini olarak göstermektedir. Elde edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık (klinik, önkol, vertebra, kalça ya da omuz kırığı) yaşama olasılığını göstermektedir. FRAX skorlamasına göre, 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$, majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ ise tedaviye başlanması gerektiğini göstermektedir. FRAX ile elde edilen

sonuç hastanın tedavi edilebilirliği konusunda yardımcı olur, fakat kesin bilgi vermez. Farmakolojik tedavi kararı detaylı bir inceleme ile verilir (200).

Tablo 7. FRAX Skorlamasında Değerlendirilen Risk Faktörleri (200).

FRAX Skorlamasında Değerlendirilen Risk Faktörleri
Düşük beden kütle indeksi
Cinsiyet
Yaş
Ailede kalça kırığı öyküsü
Alkol alımı (≥ 3 ünite/gün)
Sigara (halen içiyor olmak)
Glukokortikoid kullanımı
Romatoid artrit
Femur boynu KMY
Sekonder osteoporoz nedenleri
Daha önceden osteoporotik kırığın olması (klinik ve asemptomatik vertebral kırıklar dahil)
Kırık riski değerlendirmesine bağlı olarak farmakolojik olmayan ve farmakolojik müdahaleler önerilir. Risk, FRAX sistemine göre katmanlara ayrılabilir.



Şekil 8. Kırık riskinin değerlendirilmesinde kullanılan algoritma(200).

Osteoporoz tedavisi oldukça pahalı olup süreci uzun bir tedavidir. Bu yüzden tedavi risk gruplarına göre şekillendirilmektedir. Farmakolojik ve non-farmakolojik olmak üzere iki tip tedavi yaklaşımı önerilmektedir (201).

3.1.8.5.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımı

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri yoluyla değiştirilebilir risk faktörlerini azaltan önlemler osteoporozden korunmaya yardımcı olmaktadır. Düzenli ağırlık kaldırma ve kas güçlendirme, genel sağlık yararının yanı sıra çevikliği, gücü, duruşu ve dengeyi geliştirerek düşme ve kırılma riskini azaltır. Tütün ürünleri ve alkol genel sağlığa olduğu kadar iskelete de zararlıdır (201).

3.1.8.5.2. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

Osteoporozu tedavi etmek için geliştirilmiş çok sayıda ajan vardır. Antirezorptif ajanlar östrojenler ve selektif östrojen reseptör modulatorleri, kalsitonin ve bifosfonatlardır. Kemik yapımını stimüle eden ilaçların ise tümü deneyseldir ve Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmamıştır. Bunlara florürler, paratiroid hormonu ve paratiroid hormonu ile ilgili peptit analogları dahildir.

Osteoporozlu tüm hastalar için genel öneri, fizyolojik düzeyde kalsiyum ve D vitamini almak, uygun bir egzersiz programı uygulamak ve düşmeyi önleme yöntemlerini benimsemektir (202). Kalsiyum ve D vitamini alımı, paratiroid hormon (PTH) seviyelerinde ve kemik erimesinde yaşa bağlı artışları modüle eder. Randomize klinik deneyler, diyet veya takviyelerden yeterli kalsiyum alımının kemik mineral yoğunluğunu arttırdığını, vertebra ve vertebra dışı kırıkları azalttığını göstermiştir. Yaşlanan popülasyonda düşük 25-hidroksivitamin D seviyeleri yaygındır ve ileriye dönük çalışmalarda kalsiyum ve D₃ vitamini alan hastalarda kalça ve diğer vertebra dışı kırıklarda önemli derecede azalmalar gözlenmiştir (182).

3.1.8.5.2.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, kemik yüzeylerine sıkıca yapışarak ve osteoklastlarda hücre iskeleti oluşumu için gerekli olan farnesil pirofosfat sentaz enzimini inhibe ederek kemik dönüşümünü baskılar, kemik kaybını önler ve kemik mimarisini korur. Bu sayede kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit, Amerika Birleşik Devletleri'nde postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için onaylanmıştır (203) .

Postmenopozal osteoporozun tedavisinde ilk basamak olarak bifosfonat kullanımı önerilmektedir. Oral bifosfonatlar hastada kırık mevcut değilse tercih edilebilir. Tekrarlayan kırık varlığında ise İ.V bifosfonatlar kullanılabilir(204).

3.1.8.5.2.2. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri

Raloksifen ve bazedoxifene bu grupta bulunan ilaçlardır. Vücutta özellikle vertebra üzerinde etkiliyken diğer kemikler üzerine etkisi görülmemiştir. Aynı zamanda meme kanseri riskini azalttığı gözlenmiştir. Kırığı olmayan, meme kanseri riski taşıyan ve bifosfonatları tolere edemeyen hastalarda kullanımı osteoporoz tedavisinde bir seçenek olabilir (205).

3.1.8.5.2.3. Hormon Replasman Tedavisi

Osteoporoz tedavisinde bir seçenek değildir. Günümüzde tromboembolik olaylar, inme riskinde artış, meme kanserine neden olmasından dolayı fazla önerilmemektedir (206). Östrojen tedavisi sıklıkla kemik kaybını azaltmak ve hem osteoporoz hem de kemik kırıklarını önlemek için uygulanır. Bununla birlikte, östrojen tedavisinin kemiği yeniden oluşturduğuna veya kemik yoğunluğunu arttırdığına dair güçlü bir kanıt yoktur (207, 208).

3.1.8.5.2.4. Kalsitonin

Kalsitonin, embriyo ve fetüsün iskelet gelişiminde rol oynayabilen, cinsiyete bağlı olmayan ayrıca steroid olmayan bir hormondur. Hiperkalsemili hastalarda ve Paget hastalığı olan hastalarda etkin bir şekilde kullanılmıştır. Osteoporoz tedavisinde etkisini osteoklastların kemiğin yeniden yapım merkezinde toplanmasını engelleyip onları inhibe ederek göstermektedir (209).

3.1.8.5.2.5. Denosumab

RANKL'ı spesifik olarak bağlayan bir human monoklonal antikoru olan Denosumab, RANKL'ın RANK'a bağlanmasını bloke ederek kemik rezorbsiyonunu azaltır ve kemik yoğunluğunu artırır. Her 6 ayda bir deri altı enjeksiyon yolu ile uygulanır. FDA, osteoporoz tedavisi için 60 mg denosumab'ı onaylamıştır. Denosumab'ın düşük kemik yoğunluklu postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir (203).

3.1.8.5.2.6. Melatonin

Geleneksel farmakolojik tedaviler, kemik kaybını önlemede başarılı olsa da, çoğu, kapsamlı yeni kemik oluşumuna katkıda bulunmaz. Yapılan araştırmalar, melatoninin kemik için çok önemli bir rol oynadığını öne sürmüştür. Son çalışmalar, melatoninin osteoporoza engel olabildiğinin ve kemik metabolizmasının homeostazını koruyabildiğini göstermiştir (210).

3.1.8.6. Osteoporozun İmplant Osseointegrasyonuna Etkisi

Osteoporozun, hastada azalmış kemik kütlesi, artmış kemik kırılabilirliği ve kırılmaya yatkınlık ile karakterize bir hastalık olmasından dolayı ince kortikal kemik ve artan trabeküler aralığın implant başarısızlığına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle daha az yoğun maksiller (tip IV) kemiğe sahip, hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarla ilgili çalışmalarda gösterilmiştir (211-213).

Osteoporoz için genellikle antirezorptif ilaçlar tercih edildiğinden, bu ilaçların implant osseointegrasyonunu nasıl etkilediği konusunda tartışmalar mevcuttur. Çoğu çalışma, bifosfonat tedavisinden sonra implant osseointegrasyon veya sağkalım üzerinde olumsuz bir etki göstermemiş olsa da, diş implantı

yerleştirilmesinden sonra çene osteonekrozu (ONJ) ve alveolar kemik kaybı bildirilmiştir (214, 215).

Qing Yu ve ark. tavşan modeli üzerinde bifosfonatların diş implantı osseointegrasyonuna etkisini araştırdıkları çalışmalarında, sistemik verilen zoledronik asitin kemik büyüme oranlarını inhibe ettiği ve kısa vadede implantın osseointegrasyonuna olumsuz etki gösterdiği belirlenmiştir (216).

Sallum ve ark. yaptığı; ovariyektomi yapılmış ratlara yerleştirilen implantların çevresindeki kemik yoğunluğunun incelendiği çalışmada kemik-implant kaynaşması ve implant etrafındaki kemik yoğunluğunun değeri, osteoporozlu grupta daha düşük çıkmıştır (217).

Von Wovern ve ark. yaptıkları çalışmada, implant üstü hareketli protezi destekleyen osseointegre ITI implantları (Straumann Co, Cambridge, MA) ile dişsiz mandibulanın kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikleri inceledi. KMY ölçümleri ameliyattan 3 hafta sonra ve 2 yıl sonra kontrol seansında yapıldı. Ölçümler implant bölgesinde, implantların hemen distalindeki premolar bölgede, gonionda ve önkol kemiklerinde yapıldı. İmplant bölgesindeki ve implantların distalindeki alandaki KMY değişikliklerinin, ön kol kemiklerinde ve mandibulalarda gonionda görülen KMY değişikliklerinden önemli ölçüde daha az olduğu görülmüştür (218).

3.1.9. Melatonin

3.1.9.1. Pineal Bez

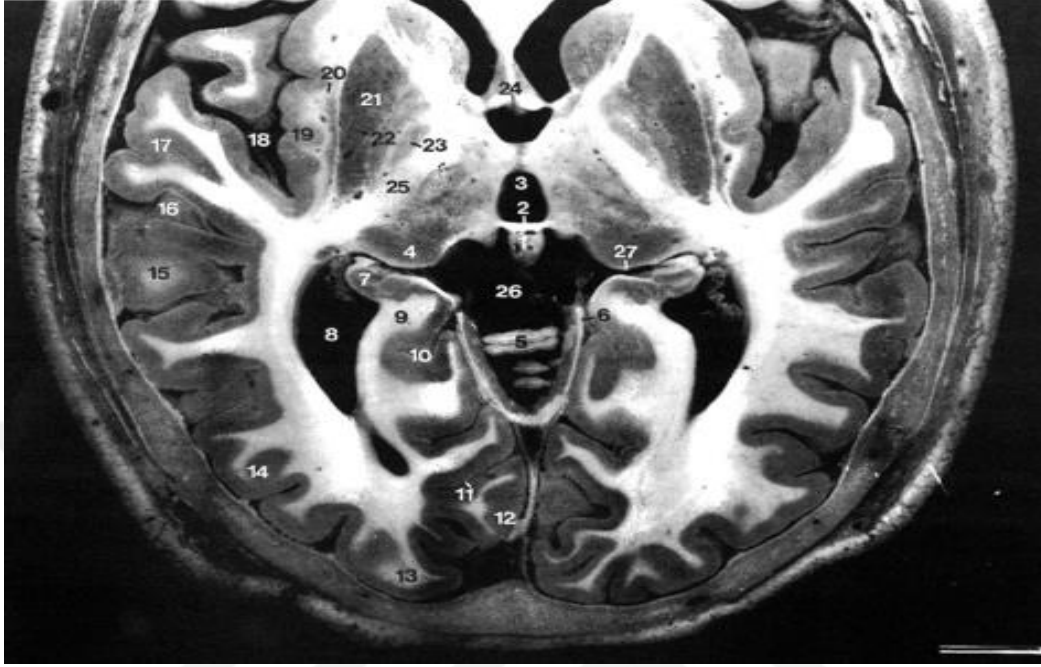
Bergama'lı Galen (MS 130-200), epifiz bezinin insan beynindeki lokalizasyonunu ilk kez tanımlamıştır ve Latince'de çam kozalağı anlamına gelen pinealis olarak adlandırmıştır (219). René Descartes epifizi 'ruhun oturduğu yer'

veya psikofizyolojik işlevleri koordine eden organ olarak tanımlamıştır (220, 221). Bezin topografik yapısı 1500’lü yıllarda incelenmiş olup, 1800’lü yıllarda ise Kolliker tarafından pineal bezde sinir liflerinin olduğu keşfedilmiştir. Melatoninin varlığıyla ilgili keşif ise 1958’de Lerner ve ark. tarafından olmuştur. Kurbağalar üzerinde yapılan deneyler sırasında bir molekülün kurbağa derisindeki melanin pigmenti içeren melanoforların rengini değiştirdiği ve bu molekülün aynı zamanda serotonininden kaynak aldığı anlaşılmıştır. Böylece bu moleküle melanofor ve serotonin kelimelerinden türetilerek melatonin adı verilmiştir (221-223).

Pineal bez insanlarda ventriculus tertiusun hemen arkasında, mezensefalonun superior kollikulusları arasındaki bölgede bulunmaktadır. Yaklaşık 100-200 mg ağırlığında, 5-8 mm genişliğinde, konik şekilli, vücuttaki en küçük endokrin bez olarak gösterilmiştir (224). Pineal bez böbreklerden sonra en zengin kapiller ağa sahip olan organdır (225). Ayrıca yapısında kan beyin bariyeri bulunmadığından, beslenmesi arteria cerebri posteriorun dalı olan arteria choroideadan, venöz dolaşımı vena cerebri magna veya internadan, innervasyonu ise periferik sempatik, parasempatik ve merkezi sinir sistemine ait sinir lifleri tarafından sağlanır. Fakat bezin uyarılmasında baskın olan sistem, sempatik sinir sistemidir. Pineal bezin büyüklüğü çocukluk döneminde artmasına rağmen, 20’li yaşlardan sonra bez kalsifiye olup, görevlerini sürdürmeye devam eder (224, 226, 227).

Epifiz bezi genellikle lobüllerden oluşan merkezi bir çekirdekten ve daha yaygın nöron dağılımına sahip bir korteks veya çevreden oluşmuştur. Epifiz bezinin ana hücre tipi, pinealosit hücreleridir. Pinealositler dışında perivasküler

fagositler, intertisyel hücreler, nöronlar ve peptiderjik nöron benzeri hücreleri içerir (228) .



1, Pineal bez 2, arka komissür 3 üçüncü ventrikül 4, pulvinar; 5, superior vermis 6, tentorium cerebelli 7, hipokampus 8, occipital horn 9, isthmus; 10, anterior calcarine sulcus 11, calcarine sulcus; 12, cuneus 13, superior occipital gyrus 14, middle occipital gyrus 15, middle temporal gyrus 16, superior temporal sulcus; 17, superior temporal gyrus 18, lateral fissure 19, insula; 20, claustrum 21, putamen 22, globus pallidus, pars lateralis 23, globus pallidus, pars medialis 24, fornix and anterior commissure 25, internal capsule, posterior limb. Subarachnoid cisterns 26, quadrigeminal cistern 27, wing of the ambient cistern (lateral part of the transverse fissure).

Şekil 9. Başın aksiyal kesiti ile pineal bezin görünümü (229).

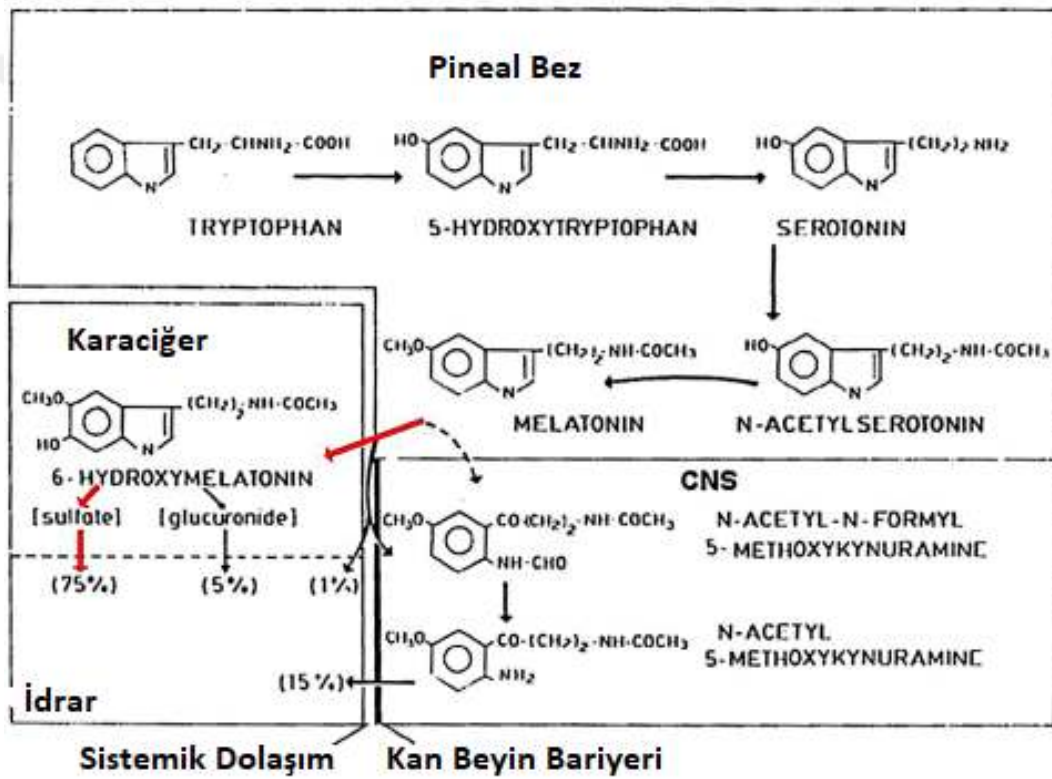
Pineal bezin sekresyonları şunlardır:

Pineal bez peptidleri: TRH (Tiyotropin serbestleştirici hormon), somatostatin, oksitosin analogu vazotosin, LHRH (Lüteinizan hormonu serbestleştirici hormon)

Pineal bez biyolojik aminleri: serotonin, melatonin , norepinefrin, histamin, dopamin ve oktopamin (230).

3.1.9.2. Melatoninin Sentezi ve Metabolizması

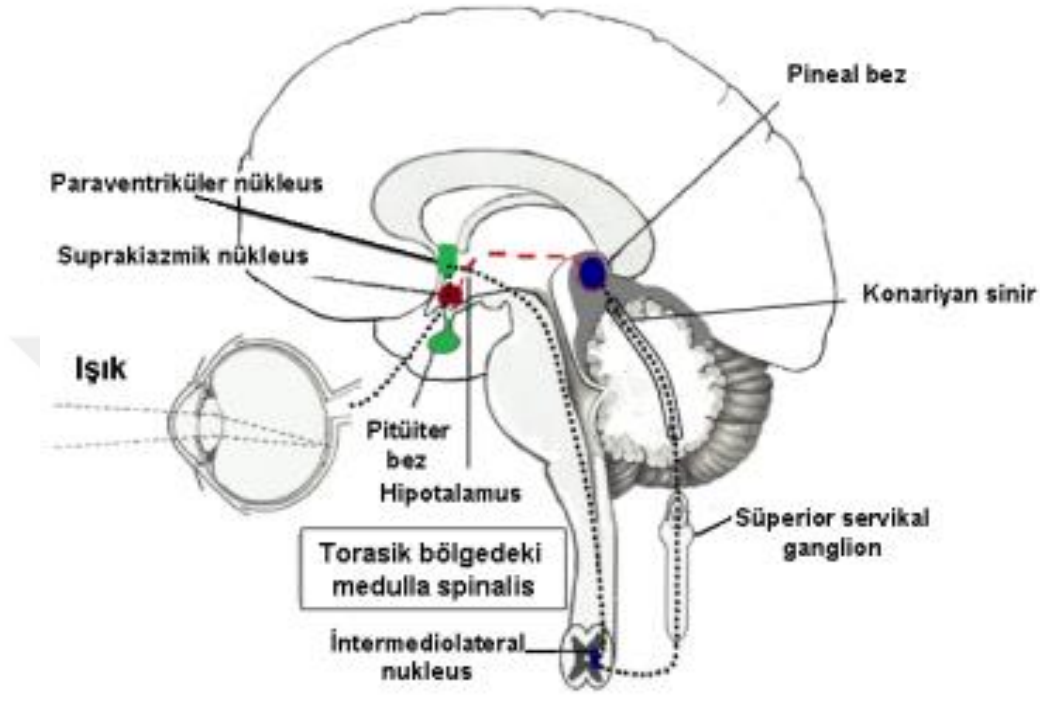
Pineal bez yapısında bulunan pinealositler tarafından dolaşımdan alınan triptofan, hidroksilasyon ve dekarboksilasyon yoluyla serotonine dönüştürüldükten sonra melatonin sentezi için sınırlayıcı enzim olan serotonin-N-asetil transferaz (NAT) ve hidroksiindol-O metil transferaz (HIOMT) adlı iki enzimin sıralı aktivitelerini içeren iki aşamalı bir işlemle melatonine dönüştürülür (220).



Şekil 10. Melatonin Metabolizması (231).

Işık, melatonin sentezinin baskılanmasındaki en önemli unsurdur. Işık retinadaki fotoreseptörler tarafından algılanıp suprakiazmatik ve paraventriküler nükleusa retinohipotalamik yol aracılığıyla ileti aktarılır. Paraventriküler nükleustaki sinirler tarafından çıkan ileti medulla spinalisin intermediolateral kolonundan geçerek süperior servikal gangliona ulaştırılır. Süperior servikal

gangliondan çıkan iletilerin pinealositleri uyarıcı etkisi aydınlıkta az iken, karanlıkta artmaktadır (232)



Şekil 11. Pienal bez ve anatomisi(233).

Melatonin sentezi, pineal beze gelen karanlık uyarısı ile başlar norepinefrinin pinealosit membranında bulunan adrenerjik B1 reseptörlerine bağlanması, ardından pineal adenilat siklazın aktivasyonu, siklik AMP (cAMP) artışı ve N-asetil transferazın (NAT) de novo sentezi ile başlatılır. Melatonin sentezi, triptofanın mevcudiyetine bağlıdır çünkü triptofan tükenmesinden sonra melatonin sentezi azalır. Esansiyel bir aminoasit olan triptofanın dışarıdan besin yoluyla alınması mecburidir (220, 234).

Melatonin amfoterik olduğundan hem hidrofilik hem de lipofilik özelliklere sahiptir. Vücutta depolanması mümkün değildir. Biyosentez sırasında %70'e kadarı albümine bağlanıp dolaşımda bulunur. Melatonin öncelikle

karaciğerde metabolize olur, hidroksilasyona uğrar ve ardından sülfat ve glukuronide konjugasyona uğrar. Karaciğer ve böbrek patolojilerinin (örneğin siroz ve kronik böbrek yetmezliği) klirens oranlarını değiştirdiği bilinmektedir (220). İnsanlarda melatoninin ana metabolit ürünü 6-sülfatoksimelatoninindir (aMT6s); üriner konsantrasyonu uygulanan melatoninin %70'ini oluşturur. İdrar ile dışarı atılan temel metabolit ürünüdür. İdrardaki konsantrasyonu serum melatonin düzeyi hakkında bilgi verir (235).

Kan, tükürük ve idrara ek olarak, memelilerin beyin omurilik sıvısında ve muhtemelen siliyer cisim tarafından üretim nedeniyle gözün ön odasında, kandakilere eşdeğer seviyelerde melatonin tespit edilmiştir. Cagnacci'nin belirttiği gibi, melatonin ayrıca sperm, amniyotik sıvı ve anne sütü gibi birçok sıvıda bulunur (236, 237). Mevcut teknikler kullanılarak plazma, BOS, tükürük ve idrarda tespit edilen melatonin seviyeleri, pinealektomi ile elimine edilir ve bu nedenle ağırlıklı olarak epifiz bezi tarafından üretilen melatoninini yansıtır. Bununla birlikte birkaç çalışma, insanlarda retina, bağırsak ve kemik iliği dahil olmak üzere ek melatonin sentez bölgelerinin varlığını doğrulamıştır. Bu nedenle melatoninin, merkezi düzenleyici etkilerine ek olarak, lokalize etki yoluyla fizyolojik işlevleri etkilemesi muhtemeldir (236, 238).

Melatonin üretiminde en göze çarpan düzenleyici faktör, aydınlık ve karanlığın günlük döngüsüdür. Dinlenme aktivite modellerinden bağımsız olarak, şimdiye kadar incelenen tüm organizmalarda melatonin seviyeleri geceleri gündüze göre daha yüksektir. Sağlıklı insanlarda, plazma melatonin konsantrasyonu akşam saatlerinde yükselmeye başlar, gece yarısında maksimum

seviyelere ulaşır ve sabaha doğru uyanma saatinden önce tekrar düşmeye başlamaktadır (220, 239, 240).

3.1.9.3. Melatonin Reseptörleri

ML1 ve ML2 olmak üzere melatoninin iki tip reseptörü belirlenmiştir. Bu özgül reseptörler aracılığıyla vücutta etkisini gösterir. Retina, hipofiz, beyin başta olmak üzere eritrosit, lökosit, dalak, tiroid bezi, timus, endometrium, plasenta ve gastrointestinal sistem gibi periferel dokularda da reseptörler gözlemlenmiştir (241-243).

ML1 reseptörleri uyku, sirkadiyen ritim, üreme, renal fonksiyon serebral arter kontraktilesinde görev alırlar. Bu reseptörler ışığa bağımlı olaylarda görev alırlar. ML2 reseptörleri ise immun cevap, arteriyal vazodilatasyon, nöral termoregülasyon ve retinadan dopamin salınımında görev alırlar (244, 245).

3.1.9.4. Melatonin Hormonunun Etkileri

Melatoninin fizyolojik fonksiyon üzerine birçok etkisi olduğu bilinmektedir. Bunlardan bazıları şöyledir;

3.1.9.4.1. Melatonin Hormonunun Kemik Doku Üzerindeki Etkisi

Melatoninin kemik dokusu üzerine etkisi ilk kez, tavuklarda çıkarılan epifiz bezi sonucunda skolyoz görülmesiyle anlaşılmıştır (246). Kemik iliğinde yüksek miktarda bulunan melatonin de bu görüşün doğruluk payını arttırmıştır (247).

Melatonin kemik metabolizmasında birçok aşamada rol almaktadır. Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerinde etkili olarak kemik remodelinginde anahtar bir rol oynamaktadır. Kemik metabolizması üzerindeki etkisini 3 önemli yol ile göstermektedir. Bunlar;

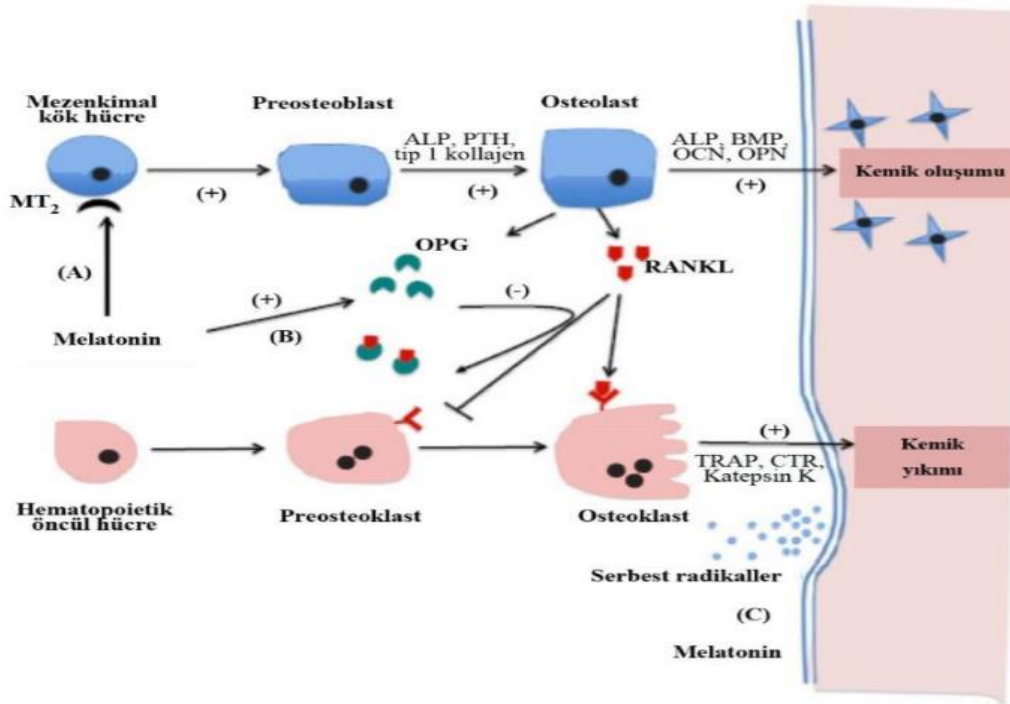
- ❖ Mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını arttırarak,
- ❖ Osteoblastlardan osteoprotegerin salınımını arttırarak
- ❖ Osteoklastlar üzerinde inhibe edici etkisi olmasının yanı sıra serbest radikalleri azaltıp, kemik rezorbsiyonuna olan etkilerini azaltarak (248)

Melatonin kemiğin meydana gelmesinde önemli bir rol alan tip 1 kollojen sentezini arttırmaktadır. Aynı zamanda osteopontin, alkalen fosfataz, kemik sialoprotein ve osteokalsin gibi kemik yapıcı proteinlerin üretimini arttırdığı da bilinmektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalara göre kemik yapımında önemli bir basamak olan anjiyogenezi uyarak pozitif bir etki yaptığı anlaşılmıştır (6, 249).

Melatonin kemik yapımını arttıran etkileri sayesinde uygulanan implantların osteointegrasyonunda da olumlu etkileri görülmüştür (250).

Palin ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada, pineal bezin çıkarılmasının osseointegrasyon sırasında kemik onarım sürecini bozduğunu, ancak günlük melatonin replasmanının bu yanıtı düzeltebildiğini görmüşlerdir (251).

Yapılan araştırmalar melatoninin osteoklastları inhibe etmesinden dolayı osteoporoz tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. Bunun yanı sıra osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların oluşturabileceği yan etkilerin giderilmesinde de kullanılabileceği görülmüştür (252, 253).



(A) Melatonin MT₂ reseptörü sayesinde mezenkimal hücrelerin osteoblastlara dönüşmesini sağlar; (B) osteoblastların OPG üretimini tetikler ve böylece RANKL' nin preosteoklastlara tutunmasına engel olarak osteoklast farklılaşmasını inhibe eder; (C) antioksidan özellikleri ile beraber serbest radikalleri ortadan kaldırır ve kemik rezorpsiyonuna engel olur.

Şekil 12. Kemik hücreleri üzerinde melatoninin etkisi.

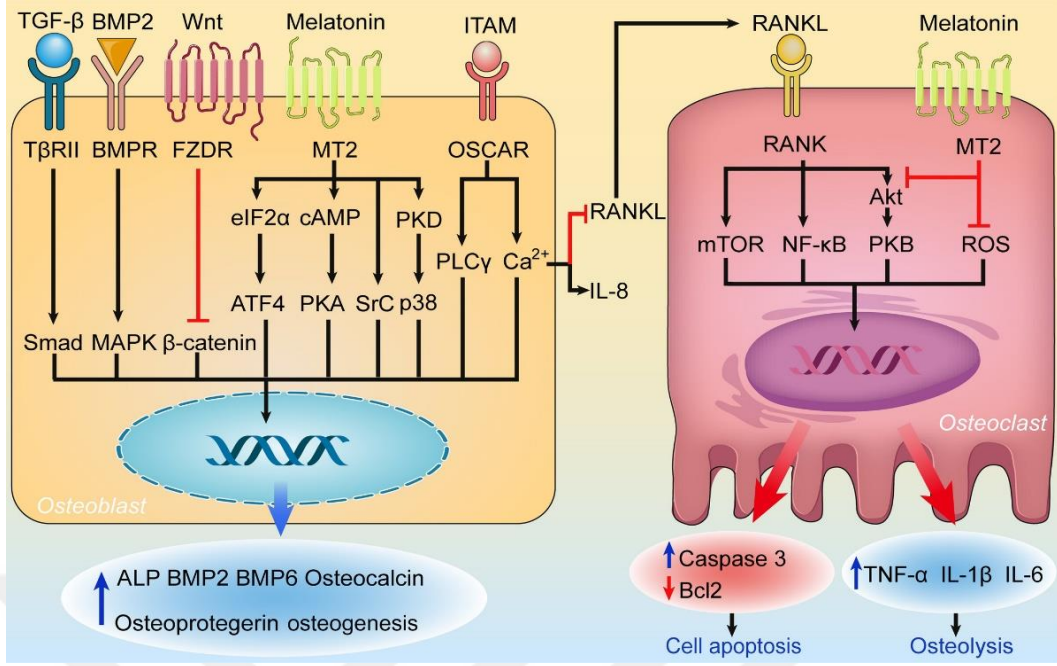
3.1.9.4.2. Melatonin'in Osteoporoz Üzerindeki Etkileri

Osteoporoz, artan kemik kaybı ve yüksek kırık riski ile birlikte, güçten düşüren kronik bir kemik hastalığıdır ve yaşlılarda en sık kırık nedenidir (254, 255). Yakın zamanda birçok çalışma melatoninin, anabolik etkiler ve antirezorptif etkiler dahil olmak üzere kemik metabolizması üzerindeki yararlı etkilerini göstermiştir. Feskanich ve ark. yaptıkları çalışmada, ışığa maruz kalmanın endojen melatonin üretimini engellediği 20 yıl veya daha fazla gece vardiyasında çalışmanın, postmenopozal kadınlarda kırık riskini önemli ölçüde arttırdığını bildirmiştir (256).Yapılan araştırmalar sayesinde, günlük oral melatonin uygulamasının kemik üretimini arttırdığını ve özellikle kemik oluşumunu teşvik

ederek ovariyektominin neden olduğu kemiğin yapısal ve fonksiyonel dejenerasyonunu azalttığı anlaşılmıştır (257).

Melatonin osteoblastlarda osteogenezi destekler, hem melatonin reseptör aracılı hem de reseptörden bağımsız eylemleri içeren mekanizmalar yoluyla kemik rezorpsiyonunu önleyebilir ve kemik oluşumunu teşvik edebilir. Melatoninin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin üç ana mekanizması vardır: (a) osteoblast farklılaşmasını ve aktivitesini teşvik etmek; (b) osteoklast farklılaşmasını inhibe etmek; (c) osteoporozu önlemek için serbest radikalleri temizlemek (210) . St Hilaire ve ark. menopoz öncesi kadınlarda düşük melatonin düzeylerinin, artmış kemik rezorpsiyonu ile birlikte meydana geldiğini bulmuşlardır (258). Maria ve ark. melatoninin MT2 reseptörünü aktive ettiğini ve RANKL sinyalini inhibe ederek osteoblastogenezi desteklediğini keşfetmiştir (259).

Melatonin ayrıca kemik rezorpsiyon sürecine de engel olmaktadır. Melatonin, osteoblastları uyararak osteoprotegerin sentezini artırır. Sayıca artan osteoprotegerin yalancı reseptör görevi üstlenerek RANKL ile bağlantı kurar. Bu sayede RANKL osteoklastlar üzerindeki reseptörüne tutunamaz ve kemik rezorpsiyonu engellenmiş olur (253).



Kemikğin yeniden şekillenmesi, kemik oluşturan osteoblastlar ve kemiği rezorbe eden osteoklastlar arasındaki dengeye bağlıdır. Osteoblastlar birincil itici güçtür ve RANKL aracılığıyla osteoklastların aktivitesini modüle edebilir. TGF-β(Transförmasyon büyüme faktörü beta), BMP2(bone morphogenetic protein 2), Wnt, melatonin ve ITAM(immunoreceptor tyrosine-based activating motif) dahil olmak üzere beş ana sinyal yolu, osteoblastların düzenlenmesinde rol oynar (210).

Şekil 13. Kemik oluşumu ve rezorpsiyonu ile ilgili sinyalleşme ağı (210).

3.1.9.4.3. Melatoninin Termoregülasyon ve Biyolojik Saatteki Etkisi

Melatonin hayvanlarda ve insanlarda termoregülasyon için kilit bir role sahiptir. Merkezi vücut ısısı üzerinde azaltıcı etki gösteren melatonin, periferik vücut ısısı üzerinde de arttırıcı etki gösterir , bu sayede vücutta ısı kaybına sebep olmaktadır (220). Bunun yanı sıra ratlar üzerinde sistemik olarak uygulanan melatonin dozlarında, düşük doz uygulanan ratlarda hipertermik, yüksek doz uygulanan ratlarda hipotermik etki gösterdiği görülmüştür.Yapılan araştırmalarda vücut ısısının regülasyonu, ısı merkezi olarak tanımlanan hipotalamusun anterior bölümündeki preoptik alanda gerçekleşmektedir. Bu alandaki nöronlarda

melatonin reseptörleri yer aldığı ve melatonin hormonunun bu alanı uyararak vücut ısısında düşmeye sebep olduğu görülmüştür (236, 260, 261).

Melatonin egzersiz yapan bireylerde performansı arttırdığı görülmüştür, fiziksel aktivite anında değişen kan melatonin seviyeleri bu görüşe yol açmıştır, ayrıca egzersiz anında yükselen vücut ısısını dengeleyerek performansı arttırdığı görülmüştür (262).

Uykuda iken vücut tarafından salgılanan melatonin, hücrelerin kendini yenilemesine, vücudun tekrardan direnç kazanmasına, bağışıklık sisteminin güçlenmesine yardımcı olmaktadır. Melatonin tüm bu işlevlerde rolü olduğu bilinmesine rağmen melatoninin asıl görevi biyolojik saatin korunup, sirkadiyen ritmin ayarlanmasıdır. Melatonin yeterli salgılanmaması sonucu vücutta uykusuzluk, iştahsızlık, hazımsızlık, zihinsel problemler, yorgunluk hissi, zaman algısında bozulma ve bazen terleme gözlenebilir (263, 264).

Sirkadiyen saat merkezi olarak görev alan hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek, periferik olarak da endokrin, kardiyovasküler, üreme sistemleri, bağışıklık gibi fizyolojik işlevleri barındıran özgül genlerin dönüşümlü ekspresyonunu yönetmektedir (265, 266). Sirkadiyen ritim organizmada bir fotonöroendokrin sistem ile düzenlenmektedir. Bu sistemin ilk durağı gözlerdir. Gözde bulunan retina tabakası ışık tarafından uyarılıp nöronlar aracılığıyla merkezi sinir sistemlerine iletilir. Bu ileti endokrin ve otonom yanıtlara yol açmaktadır. Organizmanın sirkadiyen ritmini bu olaylar oluşturmaktadır (265, 267).

3.1.9.4.4. Melatoninin Antioksidan Etkisi

Osteoklastlar kemik yıkımını süperoksit radikallerini kullanarak gerçekleştirir. Kemik yıkımı olan yerlerde yüksek miktarda serbest radikaller yer almaktadır. Antioksidan özellikleri sayesinde melatonin, serbest radikalleri yok ederek osteoklastların inhibe edilmesine sebep olur (268).

Yapılan araştırmalarda melatoninin antioksidan etkisinin E vitamininden daha fazla olduğu görülmüştür (269). Melatonin, yüksek derecede toksik olan hidroksil radikalini ve diğer oksijen merkezli radikalleri doğrudan temizlemektedir. Aynı zamanda melatonin, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz dahil olmak üzere çeşitli antioksidan enzimlerin seviyelerini arttırarak dolaylı yoldan da antioksidan özellik göstermektedir. Ayrıca melatonin, pro-oksidatif enzim olan NO (nitrik oksit) sentezini inhibe eder (270, 271).

Yapılan araştırmalar, oksidatif stresin belirli beyin hastalıklarının nedeni olduğundan, melatoninin nörodejenerasyona (Parkinson ve Angelman sendromuna) karşı koruma gösterdiği görülmüştür. Melatonin, kan-beyin bariyerini ve plasentayı amfilik yapıda olmasından dolayı kolaylıkla geçip, hücreler arası alana ulaşip hücreyi serbest radikallerden dolayı olabilecek zarardan korumaktadır. Diğer antioksidanlardan farklı olarak vücutta yüksek miktarda bulunması gerekliliği ve kullanım süresinin fazla olmasına rağmen toksik yan etkisinin az olması melatoninini üstün kılmaktadır (272, 273).

3.1.9.4.5. Melatonin ve Kanser

Melatoninin yapılan araştırmalarda mitotik aktiviteyi engellediği, kanserli dokularda hücre çoğalmasını durdurduğu ve meme dokusunda ise antiöstrojen

özellik gösterdiği görülmüştür. Ayrıca meme ve prostat kanseri olan hastalarda melatonin seviyesi düşük olduğu gözlemlenmiştir (220, 274).

Yapılan bazı araştırmalarda melatoninin tümör oluşumunu azalttığı, pinealektominin ise arttırdığı görülmüştür. Pinealektomi yapılan deneklerde; akciğer, karaciğer, hipofiz bezi, over, prostat gibi bölgelerde tümörün büyüdüğü ve yayıldığı görülürken, vücutta bulunan yüksek melatonin seviyesinin ise dokulardaki kanser büyümesini durdurduğu gözlemlenmiştir (275).

3.1.9.4.6. Melatoninin ve İmmün sistem

Hali hazırda birikmiş kanıtlar epifizin bağışıklık sistemini direkt ve indirekt yollarla modüle etmede önemli bir rol oynayabildiğini göstermektedir (276, 277). Pinealektomi yapılan ratlarda melatonin sentezinin ve vücutta oluşturulan immune yanıtın azaldığı, dışardan verilen melatonin hormonunun ise immün cevabı tekrardan oluşturduğu gözlemlenmiştir (278). Ayrıca interleokinler ve sitokinler (interferon gama) melatonin sentezini ve salınımını etkilediğinden epifiz bezi ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimler çift yönlüdür (279).

3.1.9.4.7. Melatonin ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Yapılan çalışmalarda, koroner kalp hastalığına sahip bireylerde gece plazma melatonin seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (280). Ayrıca, sabahın erken saatlerinde melatonin seviyelerindeki düşüşle beraber miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artış görülmüştür (281, 282).

Deney hayvanlarında ve insanlarda yapılan çalışmalarda epifiz bezi hormonlarının kan basıncını düşürdüğü ve melatoninin hipotansif bir etkisi olduğu anlaşılmıştır (283-285).

3.1.9.4.8. Melatoninin Oral Kaviteye Etkileri

Melatoninin ağız boşluğundaki rolü (hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde) temel olarak antioksidan ve antienflamatuar etkilerinin yanı sıra kemik oluşumu ve emiliminde bir aracı görevi görmesiyle ilgilidir (286). Antioksidan özellikleri ve serbest radikalleri detoksifiye etme yeteneği nedeniyle melatoninin, süperoksit dismutaz tarafından üretilen reaktif oksijen türlerini bloke eden osteoklastların aracılık ettiği kemik rezorpsiyon sürecine de müdahale edebilir (287). Ayrıca melatonin, osteoblastlar sayesinde osteoprotegerin (OPG) sentezini arttırmıştır. Artan OPG RANKL'la bağlantı sağlayarak yalancı reseptör görevi yapar. Bununla birlikte RANKL osteoklastlar üzerindeki özelleşmiş reseptörüne bağlantı kuramaz ve kemik yıkımı engellenmiş olur (253).

Melatonin, osteoporoz ve hipokalsemiyi önleyerek kalsiyum metabolizmasının önemli bir modülatörü olmuştur. Ayrıca oluşum ve rezorpsiyon sürecinden farklı olarak kemik üzerinde başka etkilere de sahiptir (288). Kemik rejenerasyonu için önemli olan melatoninin bir başka rolü de anjiyogenez aracısı olmasıdır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri, potansiyel anjiyojenik modülatörler olarak kabul edilir. Melatonin, kemik dahil dokularda önemli bir pro-anjiyojenik aktivite uygulayarak VEGF ekspresyonunu artırır (249, 289).

3.1.9.4.9. Melatonin ve Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık, dişeti kanaması, periodontal cep oluşumu ve bağ dokusunun tahrip olması ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalık, bakterilere karşı bağışıklık tepkisinin uyarılmasıyla diş biyofilminde başlar. İnsanlarda periodontal hastalığın en yaygın şekli plak kaynaklı dişeti

enflamasyondur ve daha agresif periodontitis formlarına ilerleyebilir. Hastalığın ilerlemiş formunda dişeti dokusu ve alveol kemiğinde aşırı derecede kayıp vardır (7). Cutando ve ark. yaptıkları çalışmada, melatonin tedavisinden sonra, RANKL'ın dişeti indeksi, cep derinliği ve tükürük seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve osteoprotegerinin tükürük seviyelerinde önemli bir artış olduğunu görmüşlerdir. Melatoninin osteoklastogenezi yavaşlatmada olumlu bir etkiye sahip olduğundan alveolar kemik kalitesini iyileştirerek periodontal hastalığın ilerlemesine engel olmuştur (290).

Periodontal hastalığın önemli bir yönü, bazıları oral bakterilerden türetilen ve diğerleri iltihaplanma ve indüklenen immün yanıtta kaynaklanan serbest radikallerin üretilmesidir (291, 292); proinflatuar moleküllerin aktivasyonu, periodontal dokuların tahrip olmasına neden olur. Periodontitiste doku oksidatif hasarından hem oksijen hem de nitrojen reaktif türlerdeki artışın sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Serbest radikallerdeki bu artış, antioksidan savunmada bir azalma ile birlikte bulunur; bu dengesizlik periodontal dokularda önemli bir bozulmaya yol açabilir. Melatonin, antioksidan ve serbest radikal temizleyici özelliklerinden dolayı bu hastalığın kontrolünde önemli bir rol oynar (293-295).

Cutando ve ark. yaptıkları çalışmada periodontal hastalığın şiddeti arttıkça tükürük melatonin seviyesinin düştüğünü ve ayrıca melatoninin bakteriyel enfeksiyonlardan koruyucu bir rol aldığını görmüşlerdir (296). Araştırmacıların farklı derecelerde periodontal hastalığa sahip 4 grup hastada tükürük ve diş eti oluşu sıvısındaki melatonin düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada da benzer bulgular rapor edilmiştir. Periodontitis ne kadar şiddetliyse, tükürük ve dişeti oluşu

sıvısında bulunan melatonin düzeylerinin o kadar düşük olduğunu bulmuşlardır (297).

3.1.9.4.10. Melatonin ve Dental İmplantlar

İmplant başarı oranını artırmak ve daha hızlı osseointegrasyon sağlamak diş hekimliğinde önemli hedeflerdir. İmplantların osseointegrasyonu, önceden var olanın kemiğin yeniden şekillenmesi kadar, implant yüzeyi ile temas halinde olan yeni kemiğin oluşumu ile de ilgilidir. Yeni kemik üretimi, hücre olgunlaşması ve apozisyonu, vasküler invazyon ve kemik oluşumu ve mineralizasyonu gibi bir dizi farklı olayı içerir. İmplantların erken stabilitesi, başarısızlıklarını önlemek için son derece önemlidir ve entegrasyon süreci, melatonin uygulamasında olduğu gibi, büyüme faktörlerinin lokal olarak verilmesi yoluyla hızlandırılabilir (298, 299).

Yapılan çalışmalarda kemik-implant temas alanı ve kemik yoğunluğunun melatonin verilen gruplarda anlamlı derecede pozitif etki gösterdiği görülmüştür (298, 300, 301).

Dünder ve ark. tavşanların üzerinde implant cerrahisi sırasında lokal melatonin uygulamasının kemik implant bağlantısı (KİB) üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma yapmıştır. Melatonin gruplarında doza bağlı bir şekilde artmış (KİB) varlığını gözlemlemişlerdir (302). Acıkan ve arkadaşları farklı dozlarda sistemik melatonin uygulamasının, mandibular distraksiyon osteogenezisi modeli oluşturulan ratlarda yeni kemik oluşumuna etkisini incelemeyi amaçlamışlardır. Ratlar deney düzeneğinde rastgele üç gruba ayrılmıştır. Kontrol, melatonin doz 1 ve melatonin doz 2 grupları oluşturulmuştur. Distraksiyon cerrahisinden sonra melatonin doz 1 ve melatonin doz 2 gruplarındaki ratlara sırasıyla 7, 14, 21, 28 ve 35. günlerde 25 ve 50 mg/kg

melatonin verilmiştir. Yapılan çalışmaya göre yeni kemik oluşumunun sistemik melatonin takviyesi alan gruplarda arttığını, ayrıca melatonin doz 2 grubundaki kemik iyileşme parametrelerinin; osteoblast, osteopontin, vasküler endotelial büyüme faktörü ve osteoklast sayılarının melatonin doz 1 ve kontrol grubundan daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (303).

Biz de bu bilgiler ışığında ovariyektomi yapılan ratlarda, melatonin hormonunun kemik metabolizmasındaki etkileri dikkate alınarak, melatonin takviyesinin, deneklerin tibiyalarına uygulanan titanyum implantlarda osteointegrasyon düzeyine etkisini incelemeyi amaçladık.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2019/80 protokol numaralı etik kurul onayı alınan bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından DHF.19.09 proje nosu ile desteklendi. Deneysel aşamalar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde, analiz aşamaları Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Patoloji Laboratuvarı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

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

4.1. Deney Hayvanları ve Deneysel Düzenek

Çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (FÜDAM) temin edilen 48 adet 12 aylık 250-350 gram ağırlığında sprague dawley dişi rat kullanıldı. Deney boyunca tüm ratlara aynı koşullar altında bakıldı (12 saat gün ışığı-12 saat karanlık, 25 derece sıcaklık, suya ve yeme serbest ulaşım). Bütün ratlara deney boyunca havalandırma sistemine sahip odalarda, özel kafeslerde bakıldı. Denekler her birinde 12 adet rat olacak şekilde 4 eşit gruba ayrıldı. Standardizasyonun sağlanması için tüm ratların aynı östrus döneminde olmasına dikkat edildi. Östrus dönemleri vajinal sürüntü yöntemi ile belirlendi.

Kontrol Grubu (n=12): Genel anestezi altında deneklerin sağ tibia kemiklerinin metafiziyal kısımlarına 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar yerleştirilmiş ve çalışmanın sonuna kadar (3. Ayın sonuna kadar) herhangi bir işlem uygulanmamıştır.

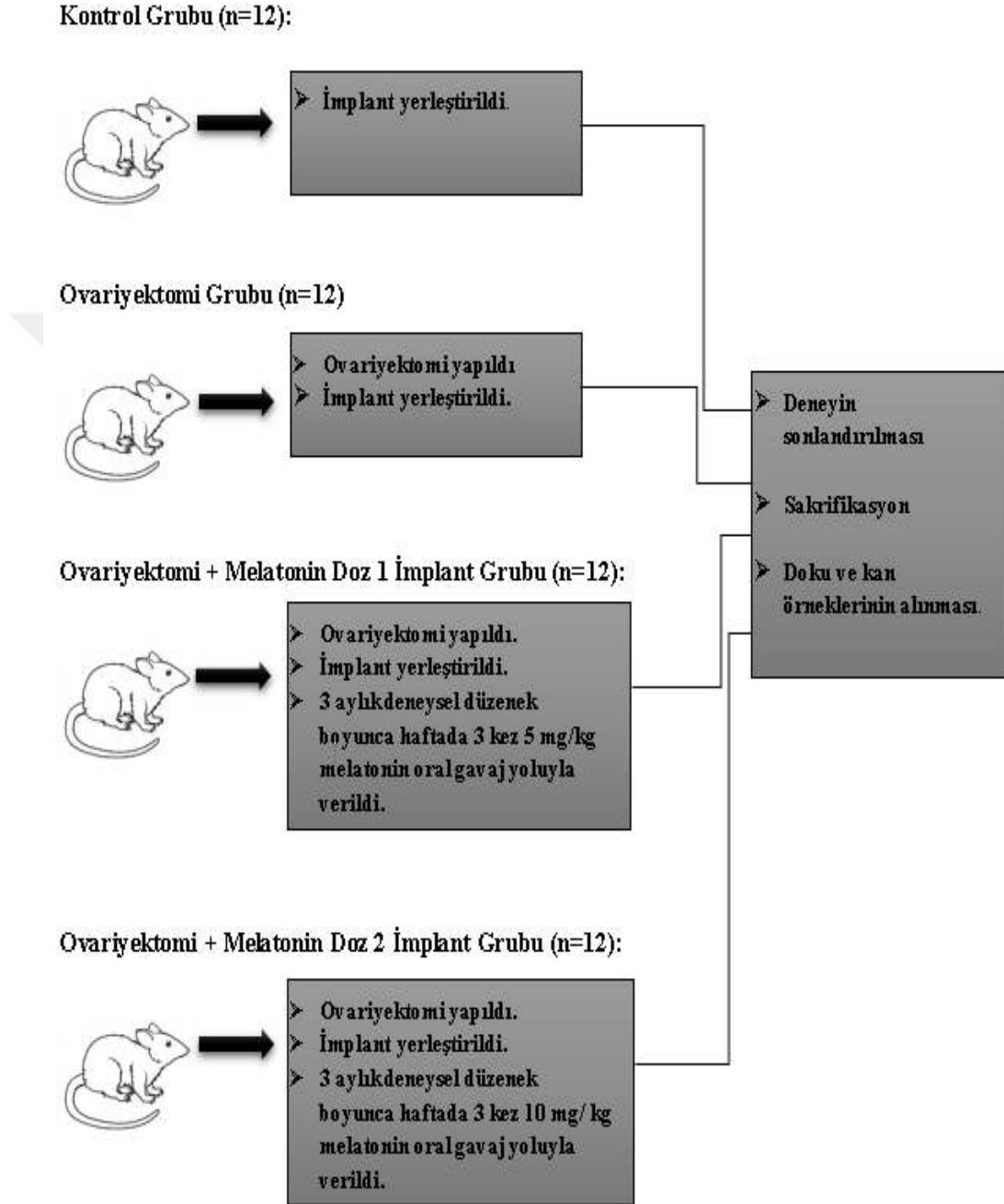
Ovariyektomi Grubu (n=12): Genel anestezi altında bu gruptaki deneklere ovariyektomi uygulanıp aynı seansta deneklerin sağ tibiya kemiklerinin metafiziyal kısımlarına 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar yerleştirilmiştir. 3 aylık deney süresince başka ek işlem uygulanmamıştır.

Ovariyektomi + Melatonin Doz 1 Grubu (n=12): Genel anestezi altında bu gruptaki deneklere ovariyektomi uygulanıp ve aynı seansta deneklerin sağ tibiya kemiklerinin metafiziyal kısımlarına 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar yerleştirilmiştir. Üç aylık deney boyunca haftada 3 defa olmak üzere 5 mg/kg melatonin serum fizyolojikle sulandırılıp oral gavajla uygulanmıştır.

Ovariyektomi + Melatonin Doz 2 Grubu (n=12): Genel anestezi altında bu gruptaki deneklere ovariyektomi uygulanıp ve aynı seansta deneklerin sağ tibiya kemiklerinin metafiziyal kısımlarına 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğunda titanyum implantlar yerleştirilmiştir. Üç aylık deney boyunca haftada 3 defa olmak üzere 10 mg/kg melatonin serum fizyolojikle sulandırılıp oral gavajla uygulanmıştır.

Tüm denekler implantların cerrahi yerleştirilmesini takip eden 3. ayın sonunda sakrifice edilmiştir. Denekler sakrifice edilirken derin anestezi altında kalplerinden kanları alınarak 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilip kan serumları elde edilmiştir ve analiz gününe kadar -80 C de saklanmıştır. Kan serumlarından kemik biyo markırları; alkalen fosfotaz, kalsiyum, fosfor, analizleri yapılmıştır. Titanyum vidalar etraflarındaki kemik dokusu ile birlikte çıkarılıp ve formaldehit dokusunda sabitlenmiştir. Ayrıca tüm deneklerin femur ve çene

kemikleri alınarak nükleer tıp ana bilimdalında dexta analizi yapıp kemik mineral yoğunluğu analizleri yapılmıştır.



Şekil 14. Deneysel çalışma düzeneği.

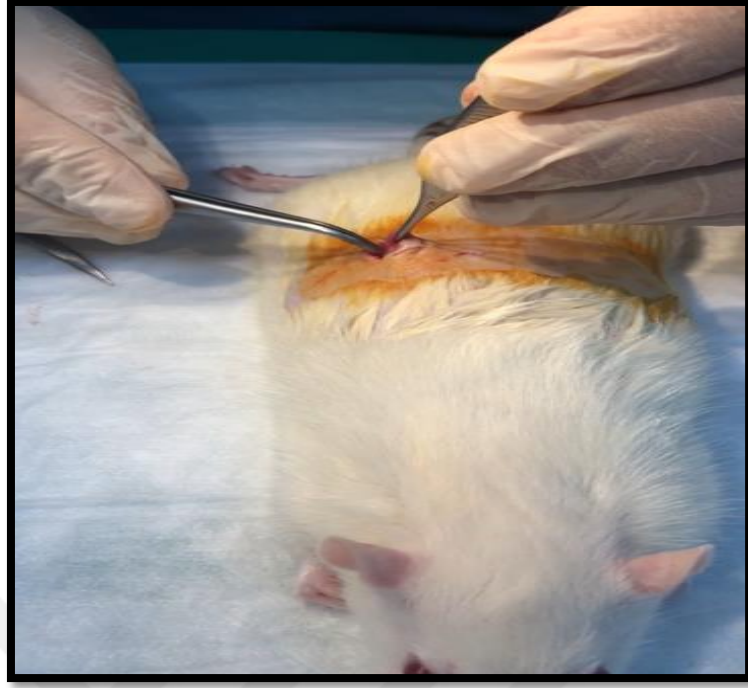
4.2. Ovariyektomi işlemi

Deneklere uygulanan tüm cerrahi işlemler genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Genel anestezikler periton içi enjekte edilerek uygulandı (10 mg/kg ksilazin, 40 mg/kg ketamin).

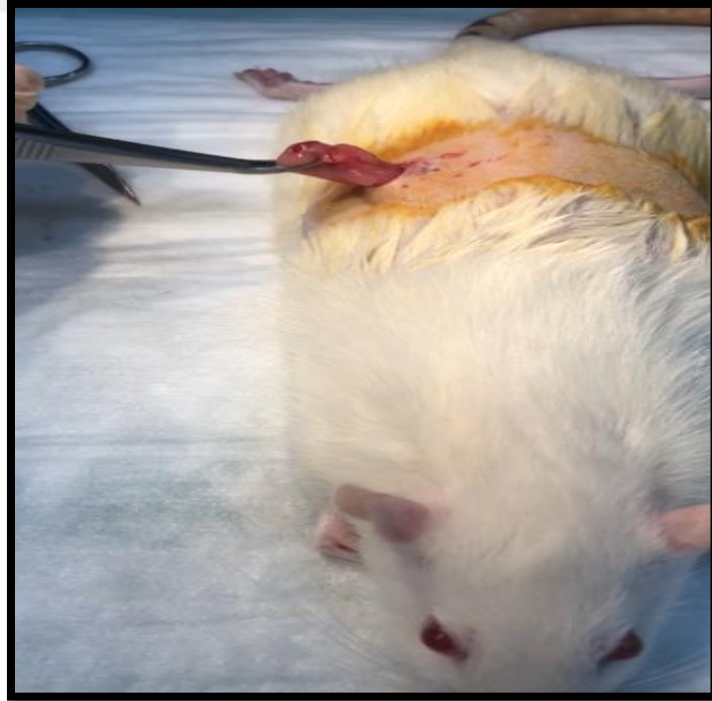
Genel Anestezi uygulanan ratlar ameliyat masasına yüzüstü yatırıldı. Yumurtalık çıkarılacağı şişkin alan çift taraflı tıraş edildi. Yumurtalıklara ulaşmak için çift taraflı, böbreğin hemen altında sırtın en şişkin kısmının hemen medialinde 1.5 cm'lik bir insizyon yapıldı. Yumurtalıkları çevreleyen yağ dokusunu ortaya çıkaran kas diseke edilerek periton boşluğuna giriş sağlandı. Yumurtalıklar diseke edilerek çift taraflı eksize edildi, cilt altı ve cilt 5/0 vicryl ile ayrı ayrı dikilerek yara primer olarak kapatıldı.



Resim 1. İnsizyonun yapılması.



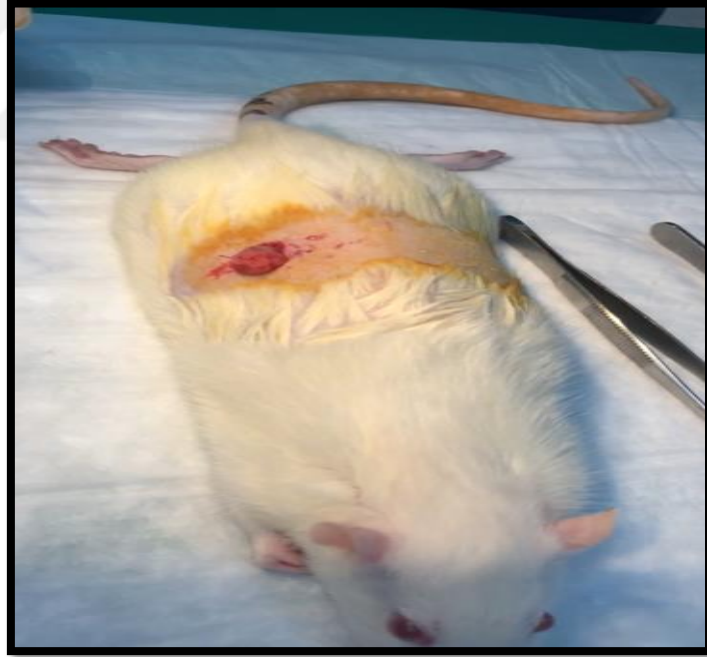
Resim 2. Yumurtalığı çevreleyen yağ dokusunu ortaya çıkaran kas diseke edilerek periton boşluğuna giriş sağlandı.



Resim 3. Yağ dokusu, yumurtalık tespit edilene kadar çekildi.



Resim 4. Rahim boynuzunda ligasyon işlemi.



Resim 5. Yumurtalığın eksize edilmesi.

4.3. İmplantların Cerrahi Yöntemle Yerleştirilmesi

Yapılan bu çalışmada özel olarak saf titanyumdan üretilmiş implantlar ($TiAl_6 V_4$) ve bu implantları uygulamak için özel olarak üretilen implant uygulama seti kullanıldı. Eriyebilen Materyalle Püskürtmeli Yüzey (RBM) yapısına sahip, vida formunda, 2.5 mm çapında ve 4 mm uzunluğunda implantlar kullanıldı (İmplant Sistemleri, AGS Medikal, İstanbul, Türkiye).

Cerrahi uygulama seti, çapı 1.8 mm olan başlangıç frezi, implant yuvasını genişletmek için 2.2 mm çapındaki ara frez ve 2.5 mm çaplı final frezinden ve implantları açılan sokete yerleştirmekte kullanılan taşıma parçasından oluşmaktaydı. İmplantlar cerrahi olarak yerleştirilirken sağ tibia kemiğinin üzerinden 15 numaralı bistüri kullanılıp kemik teması alınarak kesi yapıldı.

Bütün cerrahi işlemler steril koşullarda ve genel anestezi altında gerçekleştirildi. İşlemden önce genel anestezikler (40 mg/kg ketamin, 10 mg/kg ksilazin) enjektör ile periton içerisine yapıldı.

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

Devir hızı 500-600 rpm'de önce çapı 1.8 mm olan başlangıç frezi ardından 2.2 mm olan ara frez ve çapı 2.5 mm olan final frezi ile monokortikal implant yuvaları hazırlandı. İmplantlar, yuvalara özel taşıma parçası ile yerleştirilerek implantasyon işlemi bitirildi. İmplantlar yerleştirildikten sonra periost ve yumuşak dokular 4-0 ipek suture ile primer kapatıldı.

Cerrahi işlem tamamlandıktan sonra ağrının ve enfeksiyon önlenmesi için antibiyotik (40 mg/kg sefalosporin) ve analjezik (0.1 mg/kg tramadolhidroklorid) intramuskuler olarak 3 gün boyunca uygulandı



Resim 6. 15 numaralı bistüri ile sağ tibia kemiğinin sırtında kesi yapılması.



Resim 7. Periost elavatoru ile periostun eleve edilip kemiğe ulaşılması.



Resim 8. İmplant yuvalarının hazırlanma işlemi.



Resim 9. İmplant yuvasının hazırlanmış hali.



Resim 10. Eriyebilen Materyalle Püskürtmeli Yüzey yapısına sahip 2.5 mm çapında 4mm uzunluğundaki implant (Implance, AGS Medikal, İstanbul, Turkey).



Resim 11. İmplantın özel taşıma parçasıyla yerleştirilme işlemi.



Resim 12. İmplantın implant yuvasına yerleştirilmiş hali.

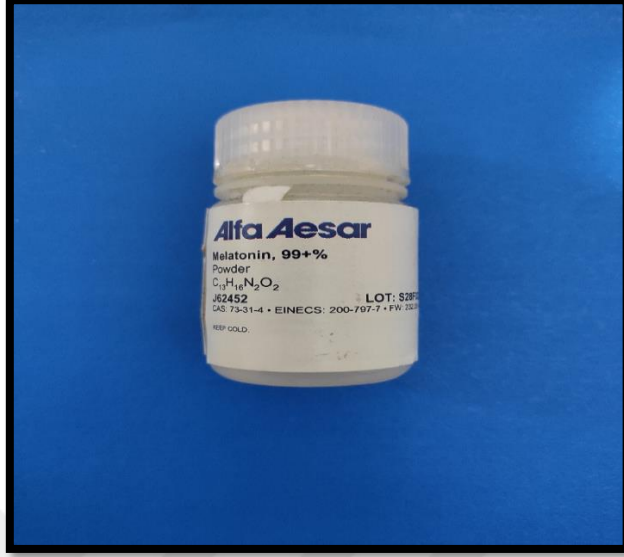


Resim 13. Periost ve yumuşak dokuların 4-0 ipek suture ile kapatılması.

4.4. Hayvanların Beslenmesi

Dört eşit gruba ayrılan deneklerden Kontrol grubundaki ve Ovariyektomi grubundaki ratlara haftada üç gün steril serum fizyolojik oral gavajla uygulandı. Ovariyektomi + Melatonin Doz 1 grubunda ise implantlar yerleştirildikten sonraki üç aylık deney boyunca haftada 3 defa olmak üzere 5 mg/kg melatonin serum fizyolojikle sulandırılıp oral gavajla uygulandı. Ovariyektomi + Melatonin Doz 2 grubunda implantlar yerleştirildikten sonraki üç aylık deney boyunca haftada 3

defa olmak üzere 10 mg/kg melatonin serum fizyolojikle sulandırılıp oral gavajla uygulandı.



Resim 14. Kullanılan melatonin (Alfa Aesar, Thermo Fisher Scientific Ltd, Research and Development, USA).



Resim 15. Melatoninin tartıldığı hassas tartı.



Resim 16. Ratlara melatoninin oral gavajla verilmesi.

4.5. Kan Örneklerinin Alınması

Sakrifikasyon işleminden hemen önce, derin anestezi altında ratların, önce batınları ardından göğüs kafesleri cerrahi makasla açılarak kalplerine ulaşıldı. Kalp içine girilerek kalplerinden 10 cc'lik enjektörlerle kanları alındı. Alınan kanlar 10 ml'lik jelli tüplere konuldu ve 10 dk. süreyle santrifüj edildi (3500 devir/dk).

Kanlar santrifüj edildikten sonra örnekler serum ve plazma olarak ayrıldı. Serum kısımları eppendorf tüplere alınarak analiz gününe kadar -80 ° C'de saklandı.



Resim 17. Kanların santrifüj edildiği NF 200 santrifüj cihazı

4.6. Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analizleri

Ratlardan elde edilen serum örnekleri; alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor (P) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin Biyokimya Laboratuvarı'nda analiz edildi (Cihaz, Olympus AU 2700 Otoanalizör, Amerika Birleşik Devletleri).

4.7. Doku Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Titanyum implantlar etraflarındaki kemik dokusu ile birlikte çıkarıldı ve formaldehit içeren kaplara konularak histolojik inceleme için hazırlandı. Ayrıca tüm deneklerin sağ femur ve çene kemikleri kemik mineral yoğunluğu analizleri yapılmak üzere alındı.

4.8. Dekalsifiye edilmemiş histomorfometrik değerlendirme

İmplant örneklerinin histomorfometrik incelenmesi için kesitlerin eldesi Kayseri Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nin Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Histolojik incelemede ratların tibiyalarına yerleştirilmiş olan titanyum implantlar, etrafındaki kemik ile birlikte çıkarıldı. Daha sonra dekalsifiye edilmemiş kesit hazırlama metoduyla analiz edildi.

İmplant ve implantı çevreleyen kemik yumuşak dokudan uzaklaştırılarak blok şeklinde çıkarıldıktan sonra en az 24 saat olacak şekilde % 4'lük tamponlanmış formalin solüsyonunda bekletildi. Fiksasyon işleminin ardından örnekler sırası ile % 70, % 80, % 90, % 96 ve % 99 derişimindeki alkol havuzlarında birer gün süre ile bekletildi. Böylece su kaybetme işlemi gerçekleştirilmiş oldu. Örneklerin sularını kaybetmelerinin ardından metil metakrilat rezin içerisinde 24 saat bekletilerek vakum altında sızma işlemi yapıldı. Sızma işlemi tamamlanmış olan örnekler metil metakrilat ile dolu şeffaf plastik kalıplara içinde hava kabarcığı kalmayacak şekilde tek tek gömüldü. Her birinin içinde bir örnek bulunan kalıplar 8 saat süreyle 40°C'da 450 nm dalga boyundaki ışık altında polimerize edilmek suretiyle hazırlandı.

Polimerizasyon işleminin tamamlanmasının ardından örnekler şeffaf kutucuklardan çıkartıldı. Örnekleri içeren metil metakrilat rezin blokların düz olan alt yüzeyleri pleksiglas lam üzerine vakum altında yapıştırıldı. Sonrasında pleksiglas lam üzerinde bulunan örnekler hassas kesme cihazına bağlı elmas testere (Exakt 300 CL, Exakt Apparabau, Norderstad, Almanya) kullanılarak 300µm kalınlığında kesildi. İlk kesme işlemleri bloklar içinde bulunan titanyum implantların merkezinden geçerek uzunlamasına yapıldı. Bu kesitler hassas aşındırma sisteminde (Exakt 400 CS, Exakt Apparabau, Norderstad, Almanya) 1000, 1200 ve 2500'lük zımparalar kullanılarak 50 µm'ye kadar inceltildi. Bu yöntem ile her bir örnekten 1'er adet şekilde histolojik kesit elde edildi. Elde edilen bu kesitler toulidine mavisi ile boyandı. Boyanan histolojik preperatlar kuruması için bir gece bekletildikten sonra örneklerin yüzeyleri metil metakrilat kullanılarak lamelle örtüldü.

4.9. Kemik implant kaynaşması (KİK) analizleri

Kemik implant kaynaşması yüzdesi ölçümü yapılırken önce her bir implantın çevre uzunluğu hesaplandı, daha sonra her bir implantın kemik ile temas eden çevre uzunluğu hesaplandı. Kemik ile temas eden kısmın implantın çevre uzunluğuna oranı her bir implant için kemik implant kaynaşması (KİK) yüzdesi olarak değerlendirildi (304).

α → implantın kemik ile temas eden uzunluğu

β → implant çevre uzunluğu

γ → kemik implant kaynaşması (KİK) (%)

$$KİK (\gamma) = \alpha/\beta \times 100 \text{ (304).}$$

4.10. İmplant Çevresi Kemik Dolumu (İÇKD) analizleri

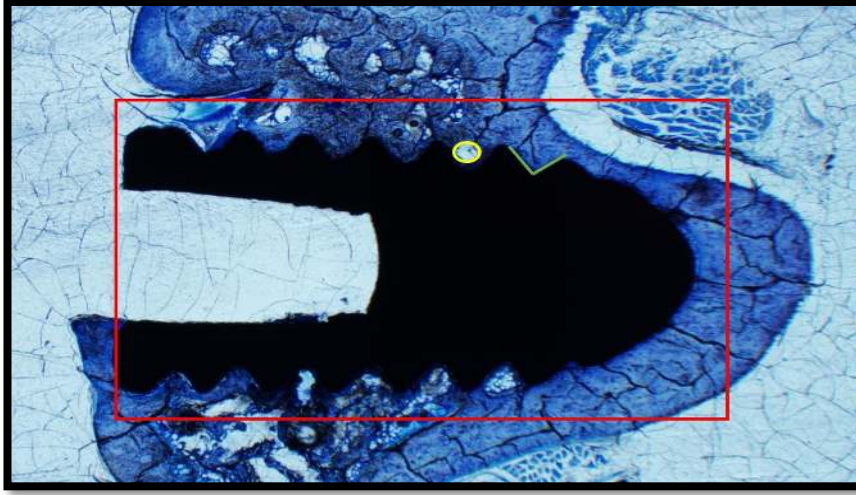
İmplant Çevresi Kemik Dolumu (İÇKD) yüzdesi hesaplanırken önce her bir implantın mezial, distal ve koronal kısımlarından yivlerin bittiği yerden başlamak üzere 0.5mm mesafede olacak şekilde standart bir alan belirlendi. Bu alandan kemik ile dolu olmayan alanlar çıkarıldı. Geriye kalan alan kemik ile dolan alan olarak hesaplandı. Bu kemik ile dolan alanın belirlediğimiz standart alana oranı bize implant çevresi dolum yüzdesini verdi (304).

n → toplam standart alan

z → toplam kemik dolu alan

y → İmplant çevresi kemik dolumu (YDY) (%)

$$İÇKD (y) = z/n \text{ (304).}$$

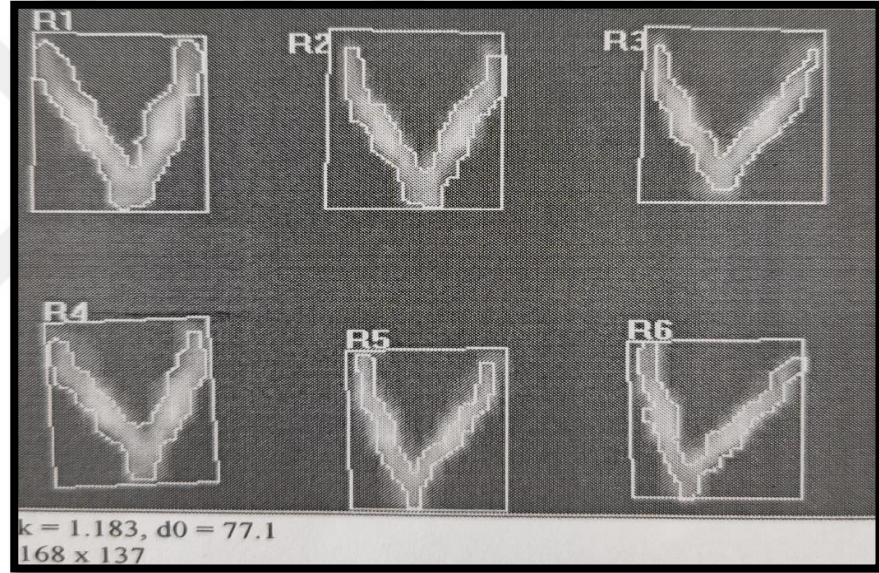
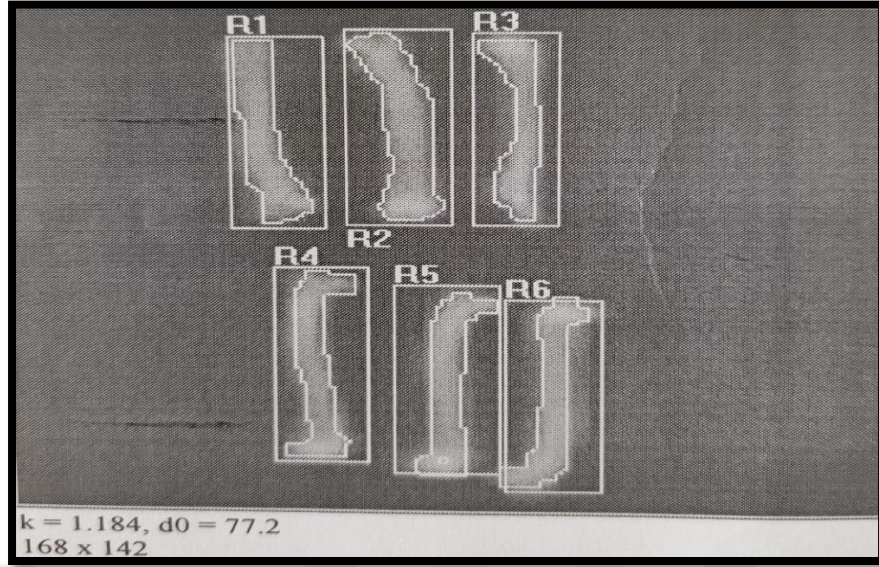


(Kırmızı alan: yivlerin bittiği yerden başlamak üzere 0.5mm mesafede olacak şekilde oluşturulan standart alan. Yeşil Çizgi: Kemik ile temas eden implant yüzeyi. Sarı Alan: kemik ile dolu olmayan alan)

Resim 18. KİK ve İÇKD yüzdesinin hesaplanması .

4.11. Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

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



Resim 19. Femur ve çene kemiklerinin kemik mineral yoğunluklarının değerlendirilmesi.

4.12. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen sonuçları istatistiksel olarak değerlendirmek için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen 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. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



5. BULGULAR

Bu çalışma 12'si Kontrol, 12'si Ovariyektomi, 12'si Ovariyektomi+Melatonin doz-1 ve 12'si Ovariyektomi+Melatonin doz-2 olmak üzere dört grup altında 48 hayvan ile incelenmiştir.

Tablo 8. Çalışma parametrelerine ilişkin veriler.

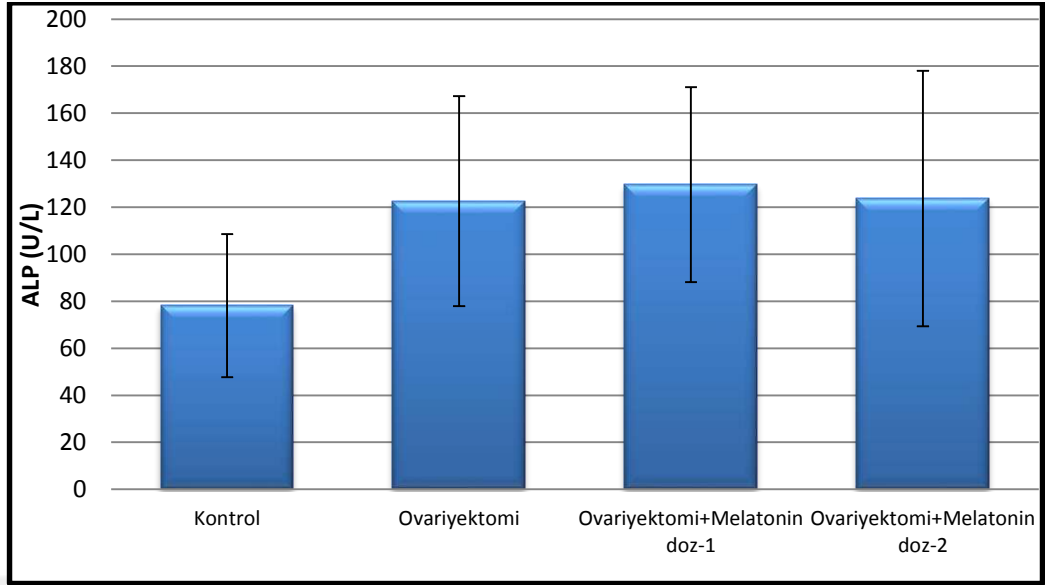
	Min-Max	Ort±SS
ALP (U/L) (medyan)	34-221	114,26±47,01 (103)
Ca (mg/dl) (medyan)	7,43-14,85	9,79±1,59 (9,4)
Fosfor (mg/dl) (medyan)	2,6-9,6	5,66±1,28 (5,4)
Kemik implant kaynaşması(%)	30-85	52,7±14,49
İmplant çevresi kemik dolumu (%)	20-89	48,45±14,24
Çene Kemik mineral yoğunluğu (gr/cm ²)	0,304-0,396	0,34±0,02
Femur Kemik mineral yoğunluğu (gr/cm ²)	0,201-0,271	0,23±0,02

ALP değerleri 34 ile 221 arasında değişmekte olup, ortalaması 114.26±47.01 ve medyanı 103'dür. Ca değerleri 7.43 ile 14.85 arasında değişmekte olup, ortalaması 9.79±1.59 ve medyanı 9.4'dür. Fosfor değerleri 2.6 ile 9.6 arasında değişmekte olup, ortalaması 5.66±1.28 ve medyanı 5.4'dür. Kemik implant kaynaşması değerleri 30 ile 85 arasında değişmekte olup, ortalaması 52.7±14.49'dur. İmplant çevresi kemik dolumu değerleri 20 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalaması 48.45±14.24'dür. Çene kemik mineral yoğunluğu değerleri 0.304 ile 0.396 arasında değişmekte olup, ortalaması 0.34±0.02'dir. Femur kemik mineral yoğunluğu değerleri 0.201 ile 0.271 arasında değişmekte olup, ortalaması 0.23±0.02'dir.

Tablo 9. Gruplar arasında ALP, Ca ve Fosfor parametlerinin değerlendirilmesi.

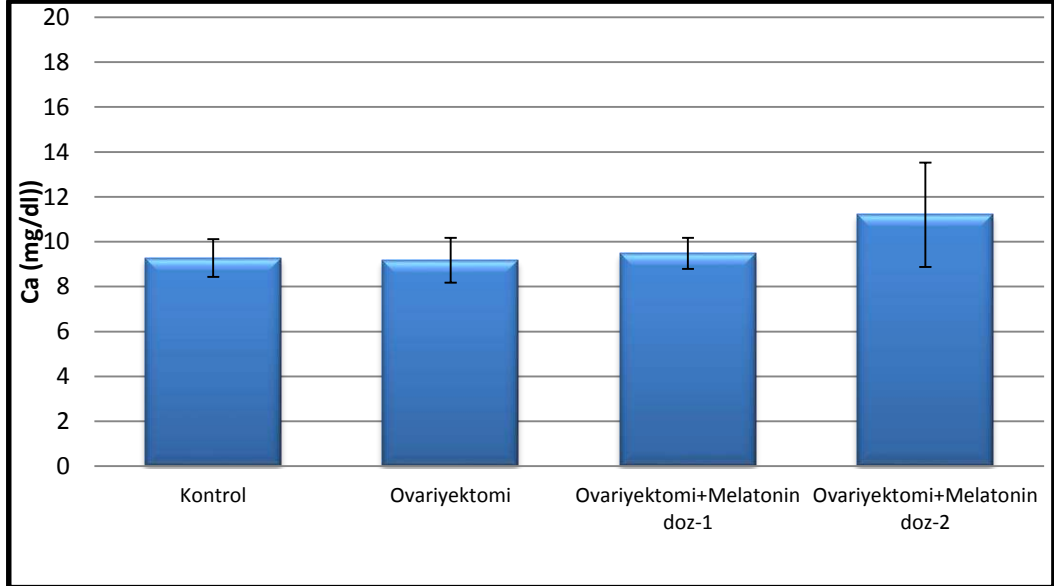
	Kontrol	Ovariyektomi	Ovariyektomi Melatonin doz-1	Ovariyektomi Melatonin doz-2	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
ALP (U/L)	78,18±30,44 (74)	122,58±44,71 (111)	129,58±41,49 (111,5)	123,67±54,3 (98,5)	¹ 0,013*
Ca (mg/dl)	9,27±0,84 (9,3)	9,17±1 (9)	9,48±0,69 (9,4)	11,2±2,33 (10,9)	¹ 0,055
Fosfor (mg/dl)	5,24±0,71 (5,2)	5,13±0,65 (5,1)	5,38±1,01 (5,6)	6,85±1,69 (6,2)	¹ 0,013*
<i>Kruskal Wallis Test</i>		<i>*p<0.05</i>			

Gruplar arasında ALP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.013; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun ALP değerleri, Ovariyektomi, Ovariyektomi+Melatonin doz-1 ve Ovariyektomi+Melatonin doz-2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p₁:0.011; p₂:0.002; p₃:0.022; p<0.05). Diğer gruplar arasında ALP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 15. Grupların ALP seviyelerinin grafikte gösterilmesi.

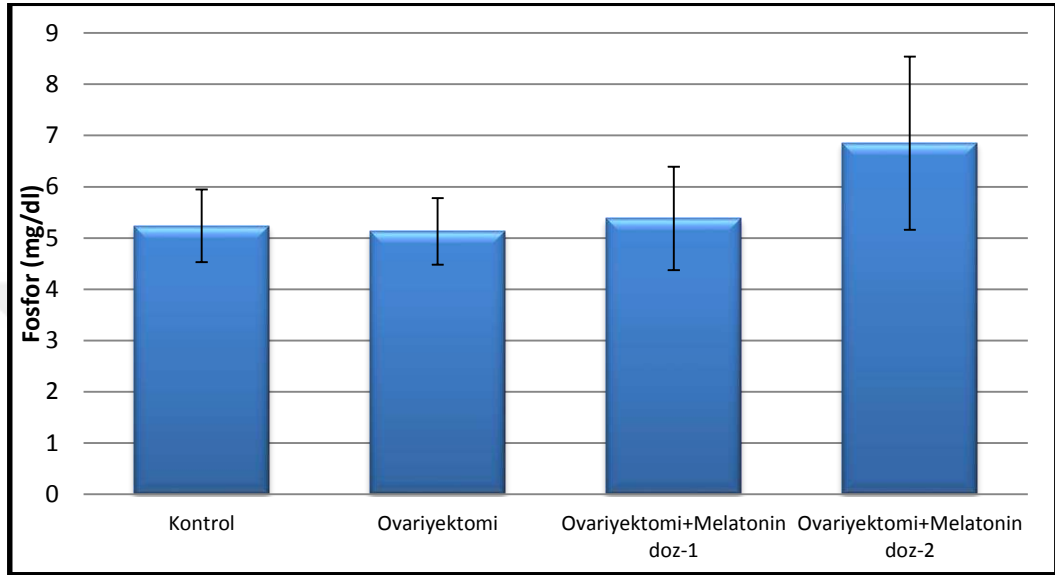
Gruplar arasında kalsiyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 16. Grupların Kalsiyum seviyelerinin grafikte gösterilmesi.

Gruplar arasında fosfor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.013$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Ovariyehtomi+Melatonin doz-2 grubunun fosfor

değerleri, Kontrol ve Ovariyektomi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.008$; $p_2:0.003$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında fosfor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

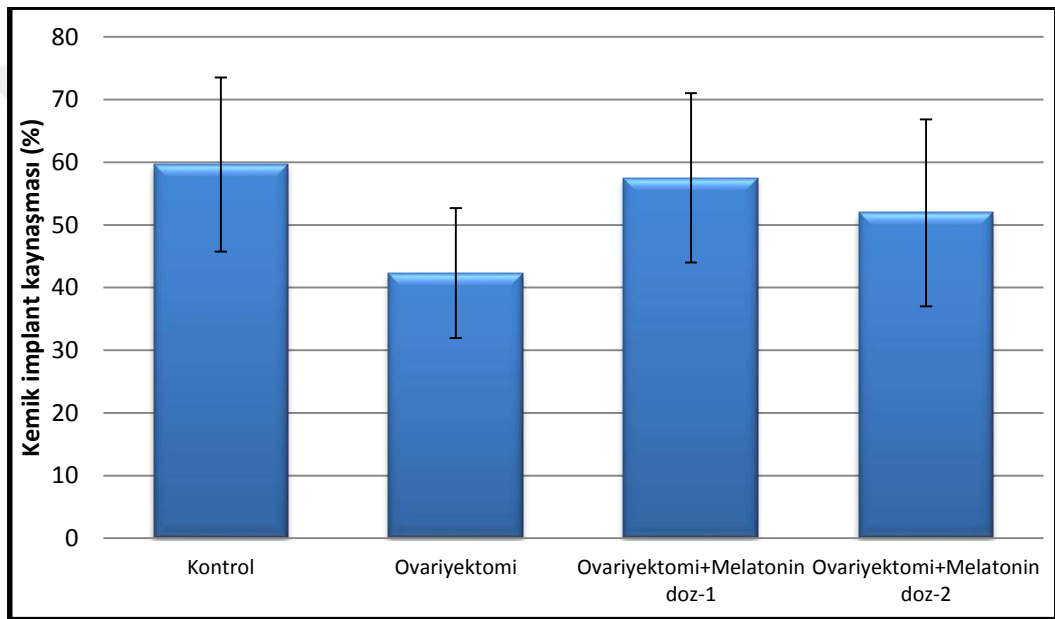


Şekil 17. Grupların Fosfor seviyelerinin grafikte gösterilmesi.

Tablo 10. Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi.

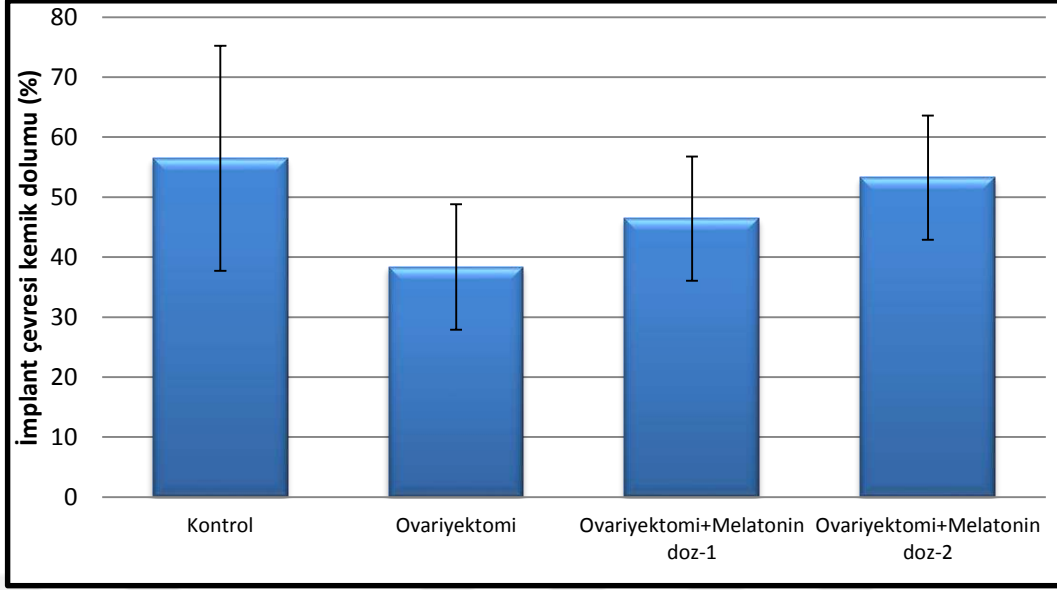
	Kontrol	Ovariyektomi	Ovariyektomi Melatonin doz-1	Ovariyektomi Melatonin doz-2	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Kemik implant kaynaşması (%)	59,64±13,9	42,33±10,36	57,5±13,5	51,92±14,9	20,014*
İmplant çevresi kemik dolumu (%)	56,46±18,75	38,33±10,46	46,42±10,34	53,25±10,35	20,007*
Çene Kemik mineral yoğunluğu (gr/cm²)	0,33±0,01	0,35±0,02	0,34±0,03	0,34±0,02	20,231
Femur Kemik mineral yoğunluğu (gr/cm²)	0,25±0,01	0,23±0,02	0,24±0,01	0,22±0,01	20,000*
<i>Oneway Anova Test</i>					
<i>*p<0.05</i>					

Gruplar arasında kemik implant kaynaşması değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.014$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Ovariyektomi grubunun kemik implant kaynaşması değerleri, Kontrol ve Ovariyektomi+Melatonin doz-1 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.016$; $p_2:0.037$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında kemik implant kaynaşması değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



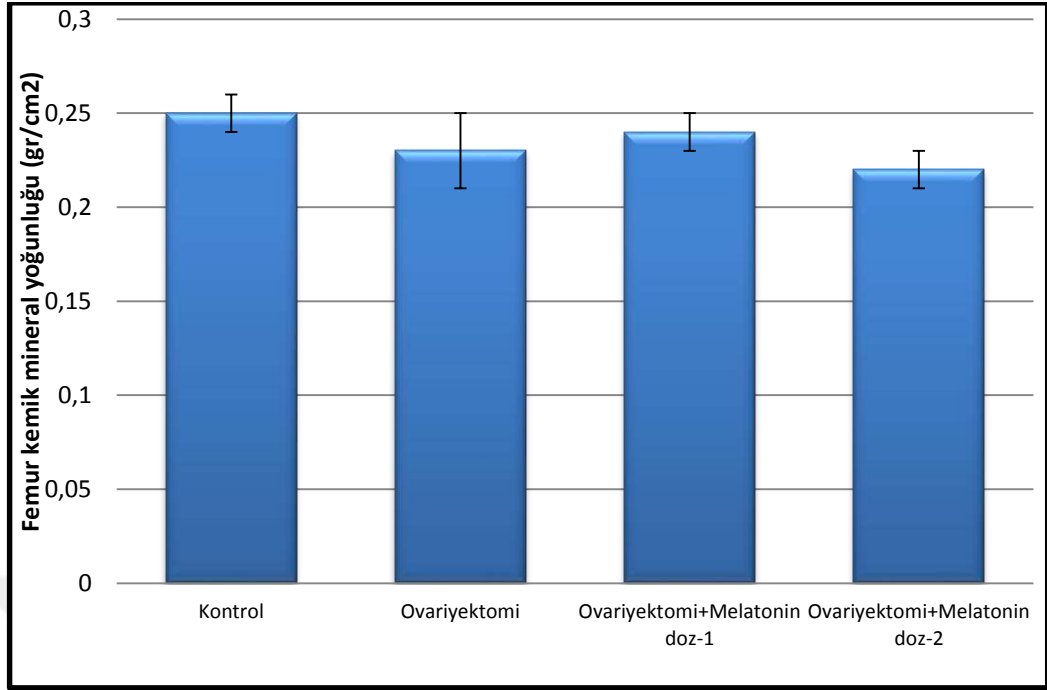
Şekil 18. Kemik implant kaynaşması (%) grafiği.

Gruplar arasında implant çevresi kemik dolumu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.007$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ovariyektomi grubunun implant çevresi kemik dolumu değerleri, Kontrol ve Ovariyektomi+Melatonin doz-2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.008$; $p_2:0.033$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında implant çevresi kemik dolumu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



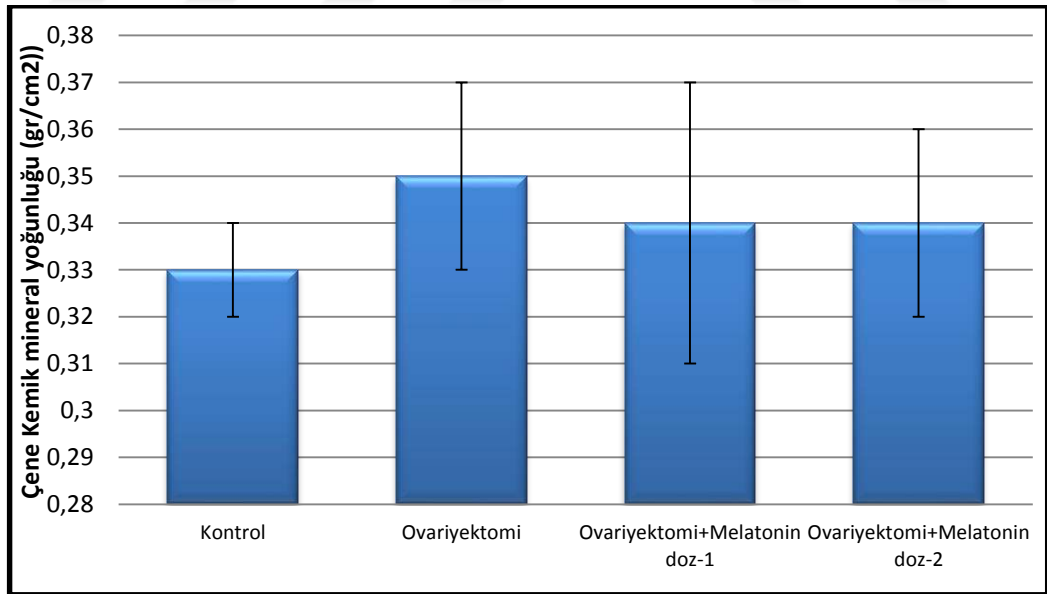
Şekil 19. İmplant çevresi kemik dolumu (%) grafiğı.

Gruplar arasında femur kemik mineral yoğunluğu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Ovariyeckomi+Melatonin doz-2 grubunun femur kemik mineral yoğunluğu değerleri, Kontrol ve Ovariyeckomi+Melatonin doz-1 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.000$; $p_2:0.002$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında femur kemik mineral yoğunluğu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

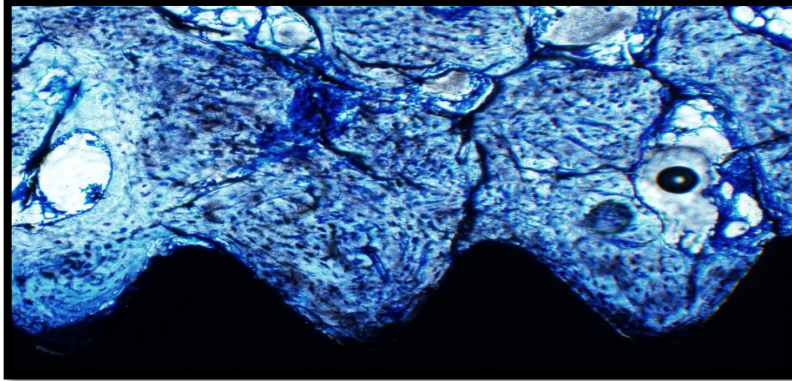
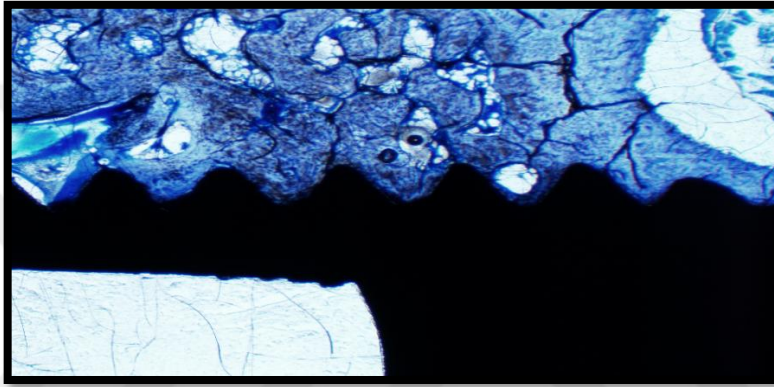
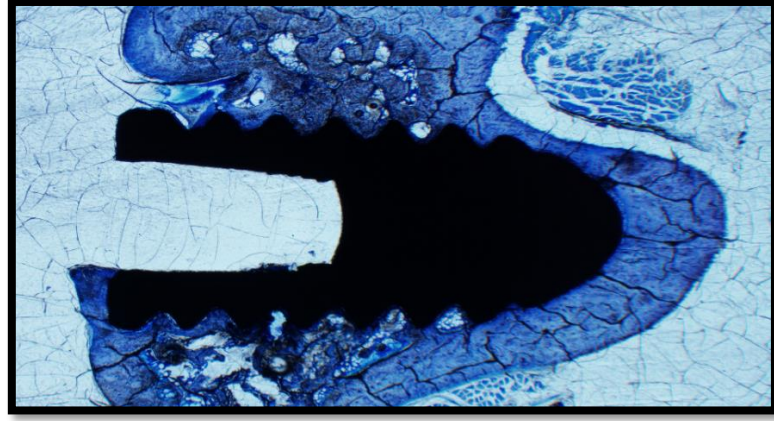


Şekil 20. Femur kemik mineral yoğunluğu (gr/cm²) grafiği.

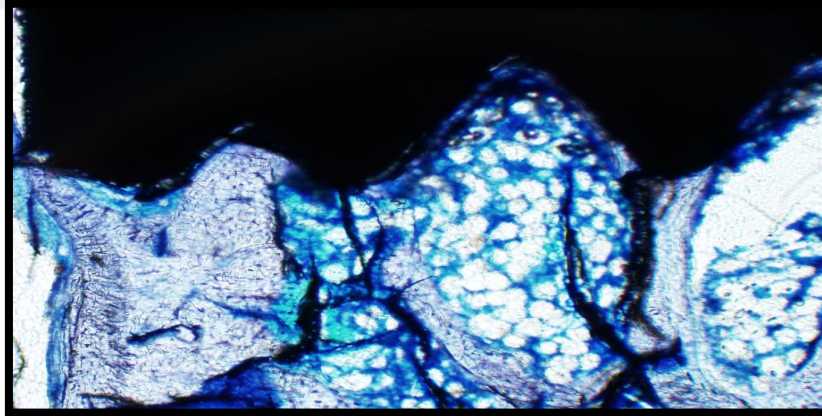
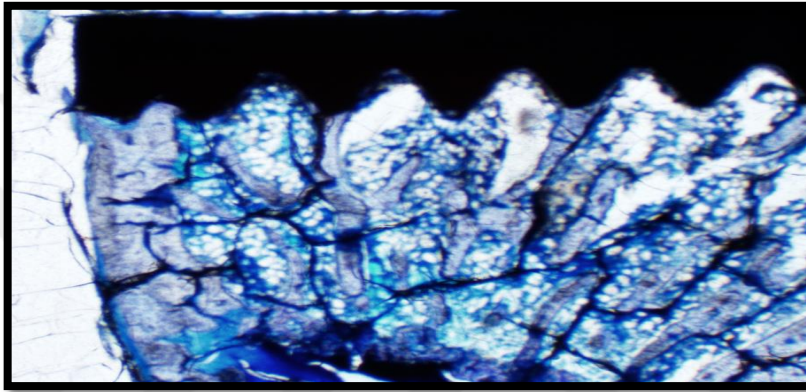
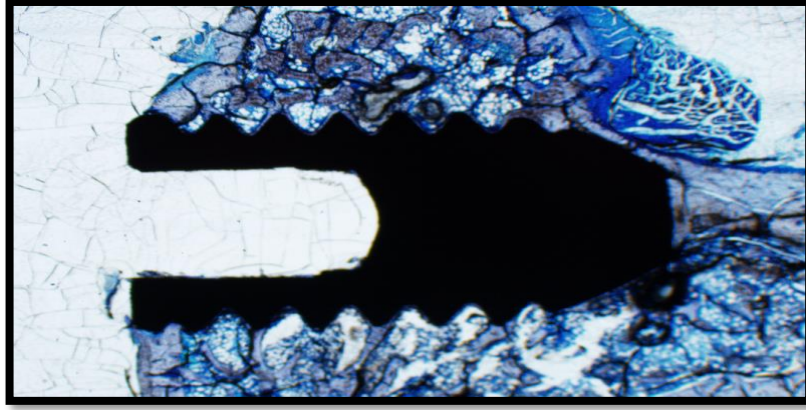
Gruplar arasında çene kemik mineral yoğunluğu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



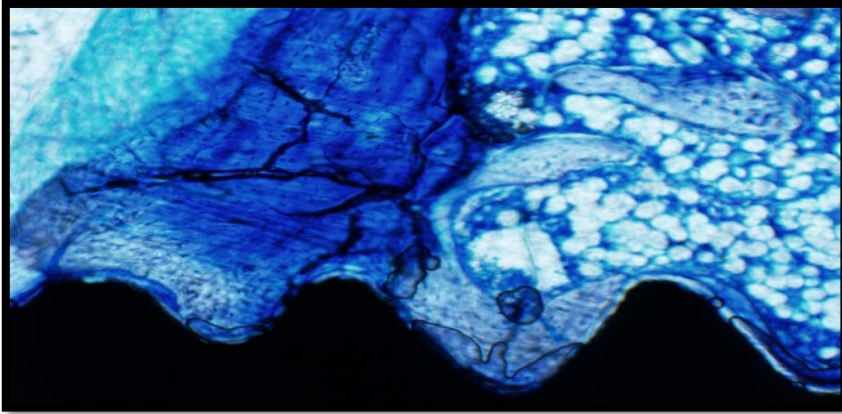
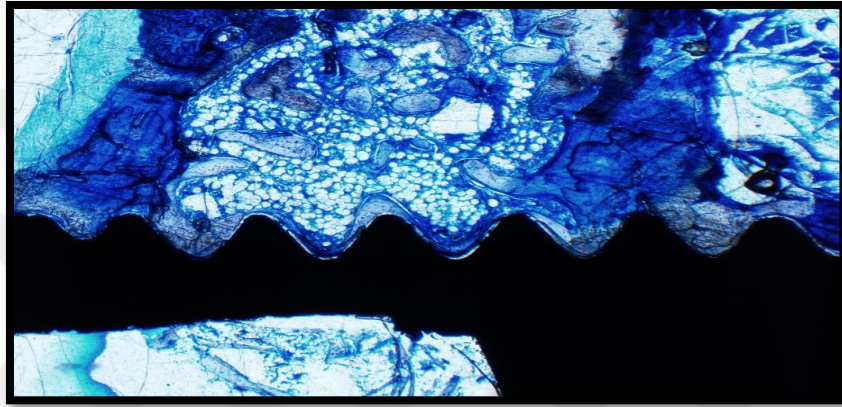
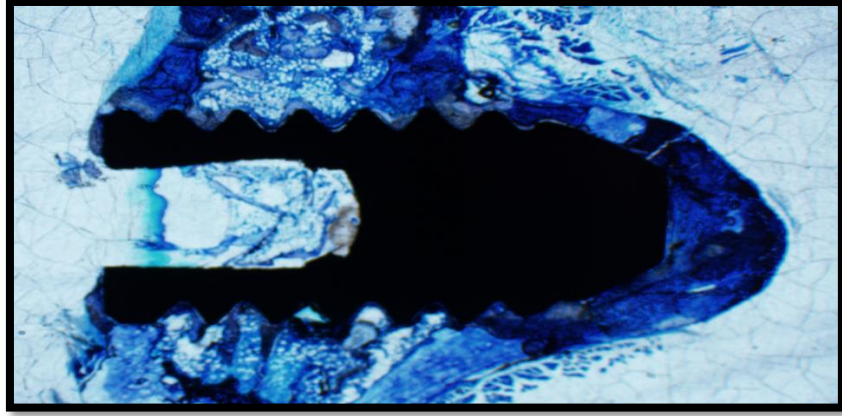
Şekil 21. Çene kemik mineral yoğunluğu (gr/cm²) grafiği.



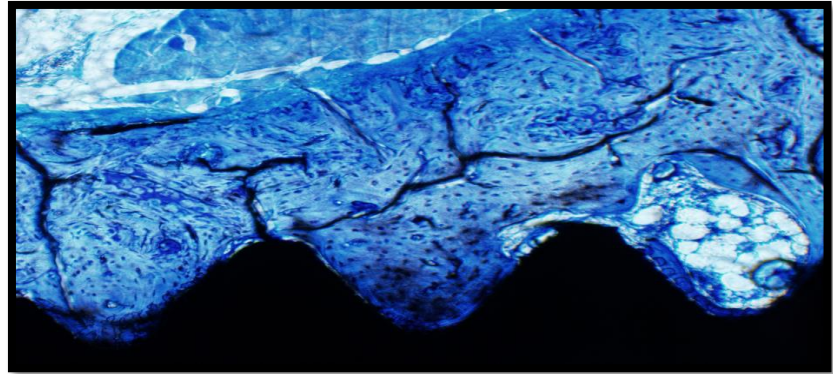
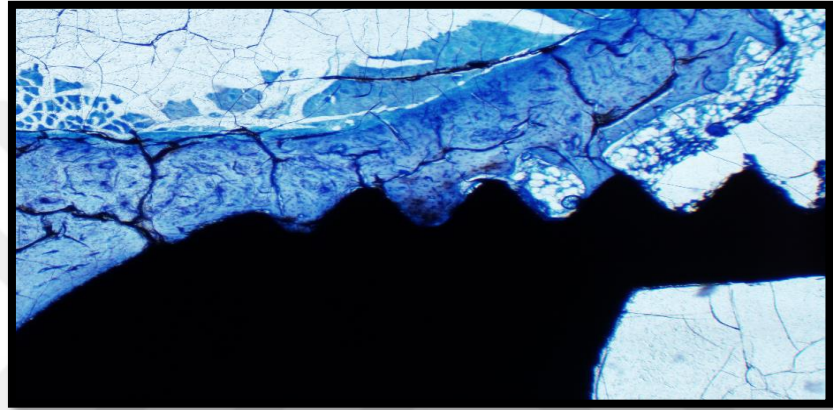
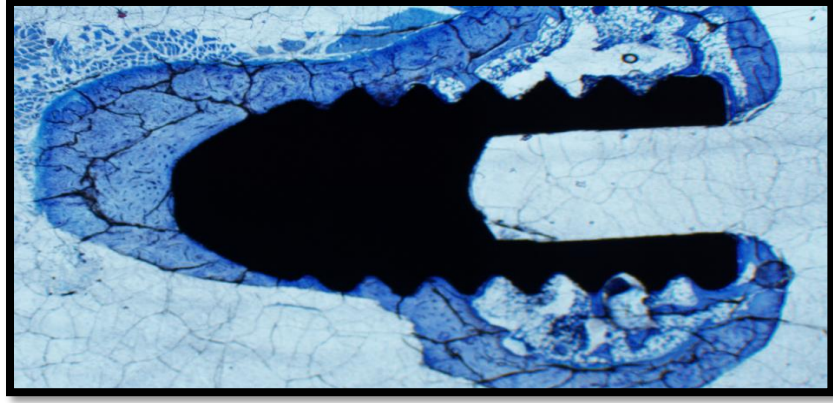
Resim 20. Kontrol grubunun yukarıdan aşağıya sırasıyla 2x, 4x, 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüleri.



Resim 21. Ovariyektomi grubunun yukarıdan aşağıya sırasıyla 2x, 4x, 10x ($\times=10$ kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüleri.



Resim 22. Ovariyektomi+Melatonin doz-1 grubunun yukarıdan aşağıya sırasıyla 2x, 4x, 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüleri.



Resim 23. Ovariyektomi+Melatonin doz-2 grubunun yukarıdan aşağıya sırasıyla 2x, 4x, 10x (x=10 kat) büyütmedeki histolojik kesit görüntüleri.

6. TARTIŞMA

Diş kaybı çok sık karşılaşılan bir durumdur, hastalık ve travma sonucu olabilir. Diş implantları, diş kaybına bağlı ortaya çıkan fonksiyonel ve estetik kaybının hastaya yeniden iade edilmesini sağlamak amacı ile protetik tedavinin bir parçası haline gelmiştir (1).

Osseointegrasyon, diş implantlarının başarısında önemli bir rol oynamaktadır. Osseointegrasyon “düzenli canlı kemik ile yük taşıyan implant yüzeyi arasındaki direk yapısal ve fonksiyonel bağlantı” olarak tanımlanmaktadır. İmplant tedavilerinde osseointegrasyonun sürdürülebilir başarısı, implantın uygulanacağı alanın özelliklerinin doğru değerlendirilmesine ve tedavi planlamasının incelikle yapılmasına bağlıdır. Osseointegrasyon mekanizması biyomalzemeler ile doğrudan ilişkilidir. Bu materyeller, doku fonksiyonlarını devam ettirmek veya yenilemek amacıyla kullanılmaktadır (147). İmplant tedavisinin başarısını etkileyen diğer faktör ise implantın çevresindeki kemiğin kalitesidir. İmplant-kemik temasının ve kemik yoğunluğunun fazla olduğu yerlerde implant stabilitesi artmakta ve implant çevresi stres konsantrasyonları azalmaktadır (305).

Kemik yoğunluğu ve kemik kalitesinin düşük olduğu durumlardan biri de osteoporoz hastalığıdır. Vücudun diğer kemiklerinde olduğu gibi çene kemiklerinde de osteoporoza bağlı değişiklikler görülmektedir (306).

Yaşa bağlı kemik kaybı ve endokrin diskrazi (örneğin, östrojen eksikliği), Dünya çapında ağır ekonomik ve sosyal yüklere neden olan artan osteoporoz hastalığı ile ilişkilidir. Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinde bozulma ile karakterize, artan kemik kırılabilirliğine ve kırık

riskine yol açan sistemik bir iskelet hastalığıdır (307, 308). Bu hastalık ile mezenkimal hücre sayısının, hücresel sentez aktivitesinin, hücre proliferasyonunun azalması gibi meydana gelen değişiklikler kemik kalite ve yoğunluğunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu sebeple osteoporozlu hastalarda kemiğe implante edilen biyomateriyellerin başarısızlık riski artmaktadır (309). Biz de osteoporozlu hastalarda kemik kütlesini ve yoğunluğunu artırmak için melatoninin yeni bir tedavi formu olarak kullanabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Klinik araştırmalarda insanlar üzerinde, deneysel amaçlı cerrahi işlem uygulamak, biyopsi almak etik açıdan uygunsuz olacağından, araştırmaları belirli etik kurallar içerisinde deneysel hayvan çalışması olarak gerçekleştirmek daha kabul edilen bir seçenektir. Bu yüzden çalışmamızın deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilmesi planlanmıştır.

Kullanılacak deney hayvanı insan fizyolojisi, fizyopatolojisi ve anatomisine benzer özellikler taşımalıdır (310). O'Loughlin ve ark. yaptıkları meta-analizde, kemik rejenerasyonunu araştıran çalışmaların % 38'inde sıçanların kullanıldığını belirtmişlerdir (311). Osteoporoz tedavisi için uygulanan ajanların etkisinin incelendiği çalışmalarda ovariyektomi yapılan hayvanlar kullanılmaktadır. Deneysel osteoporoz için köpek, tavşan, domuz, rat gibi çeşitli hayvanlar kullanılmış olsa da özellikle kemik rejenerasyonunun araştırıldığı çalışmalarda en sık kullanılan hayvan rat olmuştur (312-314). Ratlardaki kemik dokusu insanlardakine benzer şekilde % 60 civarı minerallerden, % 40 civarı organik bileşiklerden oluşmaktadır (99). Büyük hayvanlara kıyasla ratların manipasyonu daha rahattır, enfeksiyona dirençleri yüksektir, maliyeti düşüktür,

üretimleri ve bakımları kolaydır. Bu avantajlarından dolayı yaptığımız bu çalışmada Sprague-Dawley dişi ratların kullanımı tercih edilmiştir.

Osteoporotik hayvan modelleri oluşturmak için çeşitli uygulamalar bulunmaktadır. Bilateral ovariyektomi uygulamaları, ovariyektomi ile beraber uygulanan düşük kalsiyum diyeti, kortikosteroid uygulamaları, yerçekimsiz ortam, kemiğin çeşitli yöntemler ile immobilizasyonu bu uygulamalara örnek verilebilir (315). Lelovas ve ark. osteoporotik hayvan modellerini oluşturan uygulamaları karşılaştırdıkları çalışmalarında, ovariyektomi uygulanan ratlarda başarılı sonuçlar elde edildiğini ve ovariyektomi işleminin osteoporoz modeli oluşturulmasında en yaygın kullanılan yöntem olduğunu bildirmişlerdir (316). Bu sebeple çalışmamızda ratlara bilateral ovariyektomi uygulanarak osteoporoz modeli oluşturulması tercih edilmiştir. Ayrıca iskelet büyümesine bakılmadan, osteoporoz araştırmaları için kullanılan rat yaşının en az 6 ay olması önerilmiştir (317). Bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada kullandığımız ratların yaşı 12 ay olarak tercih edilmiştir.

Ratlara uygulanan ovariyektomi cerrahisinde çeşitli insizyon tipleri bulunmaktadır. Khajuria ve ark. çalışmalarında ratlara uygulanan ovariyektomi cerrahisi için abdominal transvers insizyonu tercih etmişlerdir (318). Baloğlu ve ark. ise çalışmalarında ovariyektomi işlemini çift taraflı dorsolateral insizyon ile gerçekleştirmiştir (319). Park ve ark. çift taraflı dorsolateral insizyonda kasların suture edilmesi gerekmediğinden ve tek orta hat dorsal insizyona göre daha kısa insizyon uzunluğuna sahip olduğundan, çalışmalarında çift taraflı dorso-lateral insizyon uygulamışlardır (320). Bu sebeple çalışmamızdaki ovariyektomi cerrahisi uygulamasında çift taraflı dorsolateral insizyon tercih edilmiştir.

Östrus döneminde ratlara uygulanan vajinal smear testinde kornifiye epitelyum hücreleri görmeyi beklerken, ovariyektomi uygulanmış suböstrus dönemindeki ratlarda hücre sayısında azalma ipliksi şekilde izlenen mukus gözlenmektedir. Bu sebeple ovariyektomi işleminin doğrulanması için vajinal smear testi kullanılabilir (321, 322). Sakrifikasyon sırasında otopsi ile ovariyektominin doğrulanması kullanılan başka bir yöntemdir (323). Ancak vajinal smear testi basit ve kısa sürede sonuç vereceği için çalışmamızda vajinal smear testi kullanılmıştır. Uygulanan bu testte az sayıda hücre izlenmiş ve işlem esnasında preperatta biriken mukus artıkları ile ratların cinsel olarak aktif dönemde olmadıkları gözlemlenmiştir.

Sıçan tibiyasına yerleştirilen implantların büyük kısmı kemiğin medullar kısmına gelecek şekilde unikortikal fiksasyona izin verirken, daha büyük deney hayvanlarında implantın büyük kısmı kortikal kemikte yer almaktadır. Bu sebeple rat tibiyasına yerleştirilen implantlar kemik-implant bağlantısı hakkında daha verimli sonuçlar vermektedir (324). Çalışmamızda ratların tibiyasına 2.5 mm çapında, 4 mm uzunluğunda ve vida formunda implantlar yerleştirilmiştir.

Kemik rezorbsiyonu ve yapımı 12 haftadan sonra sabit bir duruma gelmektedir (316). Literatürde bu bilgi destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Katunar ve ark. (325) osteoporozlu ratlarda stronsiyum katkılı biyoaktif cam partiküllerle kaplanmış titanyum implantların osseointegrasyonunu inceledikleri çalışmalarını, Song ve ark. (326) ise osteoporotik tavşanlarda implant osseointegrasyonu inceledikleri çalışmalarını 12. haftada sonlandırmışlardır. Ömeroğlu ve ark. çalışmalarında ratlarda ovariyektomi işlemi ardından kemik kaybının 2. haftadan sona başladığını en yoğun etkisinin de 100 gün içinde

gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir (327). Bu bilgiler ışığında örnek çalışmalarından yola çıkarak çalışmamız 12. haftada sonlandırılmıştır.

Osteoporozun implant osseointegrasyonuna etkisi üzerine farklı sonuçlar implantın yerleştirildiği farklı kemik bölgelerinden kaynaklanabilir. Liu ve ark. ovariyektomi yapılan ratlarda bölgelere özgü iskeletsel cevapları araştırmışlardır. Çalışmalarında bilateral ovariyektomi sonrasında uzun kemiklerde, lumbar vertebralarda, iliumda kemiğin trabeküler yapısında önemli bozulma tespit edildiğini ancak çene kemiklerinde nispeten sabit kaldığını bildirmişlerdir (328). Başka bir çalışmada da ovariyektomi sonrasında proksimal tibiyada lumbar vertebra ve femurdan daha erken ve daha şiddetli kemik kaybı gerçekleştiğini bildirilmiştir (329). Bu çalışmalardan örnek alınarak çalışmamızda implantlar ratların tibiya bölgesine yerleştirilmiştir.

Osteoporozun önlenmesinde tedavi yöntemleri önemlidir. Obez hastalara kilo verme, fiziksel aktiviteyi artırma gibi terapötik olmayan yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Bunlara ek olarak kalsiyum ve D vitamin takviyesi uygulanabilir (330). Yıllar boyunca antirezorptiflerin kullanımı osteoporoz tedavisi için tercih edilmektedir (331). Antirezorptifler seçici östrojen reseptör modölatörlerini (SERM'ler), bifosfonatları ve denosumab'ı içermektedir (330, 332). SERM'ler, östrojen reseptörüne bağlanan ve östrojen agonisti (kemik ve beyinde) ve antagonist (meme ve endometrium) özelliklerine sahip olan steroidal olmayan ajanlardır (333). Osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılan bifosfonatlar ise kemik apatitine güçlü bir afiniteye sahiptir. Aynı zamanda osteoklastların aktivitesini azaltıp apoptozlarını arttırmaları sayesinde de güçlü bir kemik rezorpsiyon inhibitörü olarak kabul edilmişlerdir (330). Denosumab ise

RANKL'in osteoklast ve osteoklast öncüleri üzerindeki reseptörü ile eşleşmesini önleyerek kemik rezorbsiyon sürecini baskırlarlar. Denosumab osteoklastik kemik rezorpsiyonunun başlıca uzlaşıcı bir sitokinidir. Aynı zamanda nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne karşı olan bir IgG2 antikorudur (332, 334).

Osteoporoz tedavisinde anabolik paratiroid hormon (PTH) ajanlarının gelişimi terapötik seçenekleri genişletmiştir (331). Anabolik ajanlar kemik oluşumunu artırarak kemik mineral yoğunluğunu artırmaktadır (335). Sun ve ark. çalışmalarında sistemik melatonin uygulamasının osteoklast oluşumunu azaltıcı etki gösterirken, osteokalsin, osteoprotegerin gibi kemik yapıcı proteinlerin üretimini arttırdığını görmüşlerdir (336). Aynı zamanda Chen ve ark. ovariyektomi uygulanmış ratlarla yapılan çalışmalarında melatonin tedavisinin, hücresel yaşlanmaya karşı direnci artırarak postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavisi için yeni bir yöntem olabileceğini bildirmektedirler (337). Chen ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada ise melatonin takviyesinin osteoporoz etkisiyle bozulan osteojenik potansiyeli, antioksidan enzimlerin salınımını arttıran sirtuin1(sirt1) sinyal yolunun aktivasyonu ile hücre içi antioksidan fonksiyonları iyileştirdiğini ve ovariyektomi yapılan rat femurlarında kemik mineral yoğunluğunu ve trabeküler yapıyı arttırdığını gözlemlemişlerdir (338). Lee ve ark. ise çalışmalarında günlük melatonin takviyesinin, sirt1 sinyal yolunu düzenleyerek yaşlanmaya, oksidatif strese, lipopolisakarit ve iskemiye bağlı endotel hasarına karşı endotelin yapısal ve işlevsel bütünlüğünü koruduğunu böylece kan akışını iyileştirdiğini bildirmişlerdir (339). Sharan ve ark. çalışmalarında, ratlara uygulanan ovariyektomi işlemi ile beraber dışarıdan

melatonin desteği sağlamışlardır. Bu sayede melatoninin kemik dokusu üzerine etkisi incelenmek istenmiştir. Çalışmada günlük oral melatonin desteğinin (100 mg/kg vücut ağırlığı) ratlarda ovariyektomi işlemine bağlı kemik rezorbsiyonunu önleyip yeni kemik oluşumunu arttırıcı bir etkisi olduğu görülmüştür (257).

Cardinali ve ark. son veriler ışığında melatoninin kemik üzerine etkilerini değerlendirdikleri bir derleme çalışması yapmışlardır. Melatonin kemik iliğinde miktar bakımından oldukça fazla yer aldığından kemik hücrelerinde otokoid görevi üstlenebilir. Melatonin aynı zamanda kemik matrisine doza bağlı olarak geçebilmektedir. Melatonin hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerinde etkili olarak kemik remodelinginde anahtar bir rol oynamaktadır. Melatoninin, kemiğin meydana gelmesinde önemli bir rol alan tip 1 kollojen, osteopontin, alkalen fosfataz, kemik sialoprotein, osteokalsin ve osteoprotegerin gibi kemik yapıcı proteinlerin üretimini arttırdığı görülmüştür. Sayıca artan osteoprotegerin yalancı reseptör görevi üstlenerek RANKL ile bağlantı kurar. Bu sayede RANKL osteoklastlar üzerindeki reseptörüne tutunamaz ve kemik rezorpsiyonu engellenmiş olur. Melatonin, osteoklastlar üzerinde inhibe edici etkisi olmasının yanı sıra ortamdaki serbest radikalleri azaltarak osteoklastik aktiviteyi bozabilmektedir. (340) Kemik ile ilgili hastalıklarda kemik kütlesini korumak ve arttırmak için melatonin yeni bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmeyi ve araştırılmayı hak etmektedir.

Najeeb ve ark. diş hekimliğinde melatoninin kullanım alanı ile ilgili derleme çalışmalarında; topikal olarak uygulanan melatoninin periodontal sağlık üzerine olumlu bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Melatonin takviyesinin ayrıca diş çekim yuvalarının ve ağız yaralarının iyileşmesini desteklediği

bildirilmiştir (295). Guirado ve ark. köpeklerde diş çekimi sonrası çekim soketleri üzerine lokal melatonin uygulamasının etkilerini incelemişlerdir. Çekim sonrası oluşan yeni kemik alanlarını 30., 60. ve 90. günlerde değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, melatonin ile tedavi edilen hayvanlarda 30. ve 60. günde yeni kemik yüzdesinin istatistiksel olarak önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır. Ayrıca melatonin uygulamasının daha fazla sayıda kortikal hücre üretimini uyardığı ve osteoid matrisin sentezini ve mineralizasyonunu önemli ölçüde hızlandığı sonucuna varmışlardır (341). Cutando ve ark yaptıkları çalışmada insanlarda tükürük melatonin seviyesi ile periodontal hastalık derecesi arasında ters bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır; periodontal hastalığın şiddeti arttıkça tükürük melatonin seviyesinin düştüğü gözlemlenmiştir. Bu da melatoninin bakteriyel enfeksiyonlarda koruyucu etki sağlayabileceğini gösterir (342). Almughrabi ve ark. farklı derecelerde periodontal hastalığı olan dört grup hastada (sağlıklı periodontal dokular, plak kaynaklı dişeti iltihabı, kronik periodontitis ve agresif periodontitisli) melatonin tükürük ve diş eti oluğu sıvısı düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu araştırmada da benzer bulgular rapor edilmiş hastalıklı periodontal dokulara sahip bireylerde dişeti oluğu sıvısı ve tükürükteki melatonin seviyelerinin azaldığını görmüşlerdir. Özellikle agresif periodontitis grubunda ise melatonin düzeyi en düşük bulunmuştur (297). Periodontal hastalığı olan bireylerin tükürüğünde bulunan bu düşük melatonin konsantrasyonlarının, bu hastalarda bulunan yüksek reaktif oksijen türleri ve inflamasyon seviyesi nedeniyle melatoninin serbest radikal temizleyici ve anti-inflamatuar olarak daha fazla görev almasının bir sonucu olabileceği düşünülmüştür (7). Melatoninin implant tedavisinde veya periodontitis gibi ağız hastalıklarında potansiyel

kullanımı, birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Güncel olarak, bu molekülün en iyi veriliş yolu ve ayrıca iyi bir etki için gereken dozaj konusunda bir fikir birliği yoktur; bu nedenle, daha fazla araştırma yapılmalıdır. Ayrıca tükürük ve dişeti oluşu sıvısındaki melatonin düzeyleri ile periodontal hastalık arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır ve değerlendirilen çalışmaya bağlı olarak sonuçlar farklı olduğundan daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır (7). Son yıllarda yapılan bu umut verici çalışmalar ışığında çalışmamızda ovariyektomi yapılan ratlarda, melatonin hormonunun kemik metabolizmasındaki etkileri dikkate alınarak, melatonin takviyesinin, deneklerin tibiyalarına uygulanan titanyum implantlarda osteointegrasyon düzeyine etkisinin incelenmesini amaçladık.

Frisher ve ark. çalışmalarında melatonin konsantrasyon ve uygulama süresinin tedaviyi etkileyebileceğini göstermişlerdir (343). Hayvan deneyleri için genel uygulama dozu 10-50 mg/kg intraperitoneal enjeksiyondur (344). Ancak günlük 100 mg/kg gibi yüksek doz uygulanan çalışmalar da bulunmaktadır (300, 345). Klinik araştırmalar için en yaygın yol, 1-10 mg/kg arasında değişen günlük dozlarda oral uygulamadır (346, 347). Ancak melatonin uygulama şekli ve istenilen etkiyi elde edebilmek için gereken doz hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda oral gavaj yoluyla günlük 5 mg/kg ve 10 mg/kg melatonin dozu uygulanan iki grup bulunmaktadır.

Gad ve ark. çalışmalarında ışığa maruziyetin kandaki melatonin seviyesini değiştirebileceğini belirtmişlerdir. Çalışma sonucuna göre 24 saat karanlıkta kalan erkek farelerin kandaki melatonin seviyesi, 24 saat aydınlıkta kalan ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık uygulanan kontrol grubuna göre daha yüksek

bulunmuştur (348). Çalışmamızda ise; karanlık ve aydınlık döngülerin melatonin miktarını değiştirebileceği göz önüne alınarak sirkadiyen ritme uygun olacak şekilde deneklere 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortam sunulmuştur.

Ollaberganov ve ark. çalışmalarında osteoporoz sonrası ratların kanındaki biyokimyasal değişimini araştırmışlardır. Çalışma sonucuna göre; kontrol grubuna kıyasla osteoporozlu ratların kalsiyum, magnezyum, fosfor düzeyleri azalırken; ALP değerinin arttığını bildirmişlerdir (349). Ghany ve ark.'nın çalışmalarında ovariyektomi yapılan ratların ALP değerleri hiçbir işlem uygulanmamış kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (350). Wang ve ark. melatoninin retinoik asit kaynaklı osteoporozlu ratlarda kemik metabolizmasına etkisini inceledikleri çalışmaları sonucunda; serum ALP değerlerinin ovariyektomi grubunun kontrol grubundan yüksek olduğunu ve farklı dozlarda melatonin uygulanan ovariyektomili ratlar arasında ise anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (351). Çalışmamızda; kontrol grubunun ALP değerinin, ovariyektomi ve melatonin gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunması, ayrıca melatonin doz 1 ve melatonin doz 2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması yönüyle bu çalışmaları desteklemektedir.

Ghareghani ve ark. osteoporoz riski olan multipl skleroz hastalarında melatonin tedavisinin etkisini inceledikleri hayvan çalışmalarında; melatonin uygulamasının serum kalsiyum değerini kontrol gruplarına göre arttırdığını bildirmişlerdir (352). Dawood ve ark. klinik çalışmalarında 2 ay boyunca melatonin tedavisi uyguladıkları postmenapozal kadınların, serum kalsiyum değerlerini önemli miktarda arttığını belirtmişlerdir (353). Zhu ve ark. osteoporozun tedavisinde kalsiyum karbonat ile birlikte melatonin

uygulanmasının etkilerini inceledikleri çalışmalarında osteoporozlu ratlara melatonin uygulanmasının serum kalsiyum düzeyini arttırdığını bildirmişlerdir (354). Guan ve ark. ovariyektomi uygulanmış perimenapozal ve postmenapozal ratlarda melatonin tedavisinin serum kalsiyum düzeyine etkisini inceledikleri çalışmalarında; gruplar arasında serum kalsiyum düzeyi açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (355). Çalışmamızda ise gruplar arasında serum kalsiyum değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak sayısal olarak verilerimiz incelendiğinde kontrol grubuna göre, ovariyektomi grubunun serum kalsiyum değeri daha düşük bulunmuştur. Ovariyektomi+Melatonin doz 1 ve Ovariyektomi+Melatonin doz 2 gruplarının serum kalsiyum seviyeleri ise kontrol ve ovariyektomi grubundan yüksek bulunmuştur. Melatonin uygulanan gruplarda serum kalsiyum seviyeleri artmıştır. Aralarında anlamlı bir fark olmamasının sebebi çalışmamızdaki melatonin gruplarında birbirine yakın değerlerde melatonin dozu kullanılması olabilir. Daha yüksek dozlarda melatonin kullanılarak yapılacak olan yeni çalışmalar serum kalsiyum düzeyine etki eden melatonin dozu hakkında bilgi edinmemizi sağlayabilir.

Ollaberganov ve ark. çalışmaları sonucunda ovariyektomi sonrası ratlarda serum fosfor düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir (349). Lai ve ark. yaptıkları hayvan çalışmalarında kontrol grubuna kıyasla ovariyektomi grubunda serum fosfor seviyesinde 8. Haftadan sonra anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir (356). Liu ve ark. fisetinin osteoporoz üzerine etkisini incelediği çalışmalarında; hiçbir işlem uygulanmayan ratlardan oluşan kontrol grubu ile ovariyektomi yapılan kontrol grubu arasında serum fosfor düzeyi arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (357). Ladizesky ve ark. ovariyektomi uygulanmış ratlarda

melatonin takviyesinin kemik metabolizması üzerine etkilerini inceledikleri çalışmaları sonucunda; melatonin takviyesi alan grubun serum fosfor değerleri kontrol ve ovariyektomi kontrol grubuna kıyasla daha fazla bulunmuştur (358). Çalışmamızda kontrol grubu ile ovariyektomi grubu arasında serum fosfor düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Fakat ovariyektomi+melatonin doz 2 grubunun serum fosfor düzeyi kontrol ve ovariyektomi grubundan fazla bulunmuştur. Çalışma sonuçlarındaki farklılıkların sebebinin; çalışmalarda kullanılan melatonin dozlarının ve melatonin uygulama yöntemlerinin farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Diş implantı tedavisinin başarısının değerlendirilmesinde osteointegrasyon analizi oldukça önemli parametrelerden birisidir. Osteointegrasyon analizlerine; histomorfometrik, danstiometik ve biyomekanik test analizleri örnek verilebilir. İmplantın kemiğe olan osteointegrasyonunun değerlendirilmesinde genellikle kemik implant kaynaşması(KİK) tercih edilmekte ve bu amaçla histomorfometri analizi kullanılmaktadır (359). Kemik histomorfometrisi, kemik oluşumu, mineralizasyonu ve rezorpsiyonu gibi kemik dokusundaki değişiklikleri değerlendirmek ve bir test maddesinin kemik üzerinde etkilerini inceleyebilmek için önemli bir analiz yöntemidir (360).

Kemik işaretlemesi için kullanılan florokromlar, ultraviyole (UV) veya mavi ışık altında histolojik örneklerde görüntülenebilen, mineralize edici yüzeylerin mineralizasyonuna dahil olan kalsiyumu işaretleyen maddelerdir (359). Dekalsifikasyon, osteoid ve florokrom ile kemik işaretlemesinin sonuçlarının değerlendirilmesini engeller, dolayısıyla kemik histomorfometrisi için dekalsifiye edilmemiş örnekler gerekmektedir (361). Örneklerin, %10 nötr tamponlu

formalinde birkaç gün (2-4 gün) fiksasyondan sonra, %40 ila %70 etanol içine transfer edilmesi gerekir çünkü ikinci fiksasyon florokrom kemik işaretlemelerini korumaktadır. Kemik örnekleri gömmek için metil metakrilat en iyi yoldur. Bu işlem zaman alıcı olmasına rağmen yüksek kaliteli örnekler hazırlanmasına olanak tanımaktadır. Kemirgenler için, McNeal'ın tetrakromu ile boyanmış Von Kossa yöntemi yaygın olarak kullanılan histolojik boyama yöntemidir. Ancak alternatif olarak, toluidin mavisi veya Stevenel mavisi de kullanılabilir (362). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda dekalsifiye edilmemiş histomorfometrik değerlendirme işlemi için örnekler formalin fiksasyonundan sonra alkol havuzlarında bekletilmesinin ardından metil-meta-akrilat kalıplara gömülüp hassas kesme cihazı yardımıyla kesitler alınmış ve incelenmek üzere toluidine mavisiyle boyanmıştır.

Karakaya ve ark. çalışmalarında, histomorfometri ve mikro-BT analizlerinin farklı yoğunluklardaki kemiklere yerleştirilen titanyum implantların kemik implant kaynaşmasını belirlemedeki etkinliği araştırmış, Mikro-BT ve histomorfometrik analiz sonuçları arasında güçlü, pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğunu görmüştür (363). İki yöntem arasında farklılık olmadığı ve kuvvetli korelasyon olduğunu bildirildiğinden, çalışmamızda geleneksel olarak kullanılan histomorfometrik analiz yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmalarda kemik implant kaynaşması yüzdesi kemik-implant teması uzunluğunun, tüm implant çevresel uzunluğuna oranı ile belirlenmiştir (363, 364). Çalışmamızda ise benzer çalışmalar göz önünde bulundurularak kemik implant kaynaşması(KİK) yüzdesi ölçümleri; gerçek uzunluk birimleri kullanılarak

implantın kemik ile temas eden uzunluğunun, implantın çevre uzunluğuna oranının yüz ile çarpılmasıyla bulunmuştur.

Lotz ve ark. ovariyektomiye bağlı osteoporozlu ratlara uygulanan İbandronat tedavisinin implant osseointegrasyonuna etkisini inceledikleri çalışmalarında, kontrol grubuna kıyasla ovariyektomi kontrol grubunda kemik implant kaynaşması değerinde belirgin azalma tespit etmişlerdir (365). Aynı şekilde Apostu ve ark. tibolon, alendronat ve simvastatin uygulamasının implant osseointegrasyonuna etkisini inceledikleri hayvan çalışmalarında, kontrol ovariyektomi grubunun kemik implant kaynaşması değeri, kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (366). Çalışmamızda da ovariyektomi grubunun kemik implant kaynaşması değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunup bu bağlamda literatüre uygunluk göstermektedir. Sun ve ark. melatoninin, osteoporotik dişi sıçanlarda hidroksiapatit kaplı titanyum implantların osseointegrasyonuna etkisini inceledikleri çalışmalarında, histomorfometrik analiz sonucunda kontrol grubuna kıyasla melatonin grubunun hem implant çevresi kemik dolumu hem de kemik-implant kaynaşmasında (KİK) önemli artış gösterdiğini bildirmişlerdir (336). Valverde ve ark. melatonin uygulamasının diş implantları üzerine etkisini inceledikleri meta-analiz çalışması sonucunda, hayvanlarda melatonin takviyesinin titanyum implantlar yerleştirildikten 2-6 hafta sonra kemik-implant kaynaşması yüzdesini arttırdığını, ayrıca melatonin takviyesi alan insanlarda altı ay sonunda krestal kemik kaybının azaldığını bildirmişlerdir (367). Tresguerres ve ark. lokal melatonin uygulamasının implant osseointegrasyonuna etkilerini incelemişlerdir. Histomorfometrik analiz sonucunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

melatonin grubunun kemik implant kaynaşması ve implant çevresi kemik dolumu değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir (368). Dündar ve ark. topikal melatonin uygulamasının diş implant osseointegrasyonuna etkilerinin inceledikleri çalışmalarında melatonin uygulanan grupların kemik implant kaynaşması (KİK) değerlerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (302). Guirado ve ark. çalışmalarında zirkonya ve titanyum implantlara çeşitli yüzey işlemleri uygulamışlardır. Yüzey işleminde; implantlar, 350-550 nm alümina oksit parçacıkları ile kumlandıktan sonra % 37'lik sülfürik asit banyosunda bekletilmiştir. İmplantlar daha sonra %5'lik melatonin solüsyonu ile desteklendikten sonra tavşanların tibiyalarına uygulanmıştır. Sonuç olarak melatoninle desteklenen implant gruplarının kemik implant kaynaşması değeri yüzey işlemi uygulanmamış gruba göre daha yüksek bulunmuştur (301). Çalışmamızda ise; ovariyektomi+melatonin doz 1 grubunun kemik implant kaynaşması değeri ovariyektomi grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızın kemik implant kaynaşmasının nümerik değerleri incelendiğinde; ovariyektomi+melatonin doz 2 grubunun kemik implant kaynaşması değeri ovariyektomi grubundan fazla bulunmuştur. Ayrıca her iki melatonin grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bu sonuçlar da bize melatonin ile kemik-implant kaynaşması arasındaki pozitif ilişkiyi gösterebilir ve daha önceki çalışmaları desteklemektedir.

Cutando ve ark. melatoninin topikal uygulamasının, yerleştirmeden 14 gün sonra Beagle köpeklerinde diş implantlarının osteointegrasyonuna etkisini inceledikleri çalışmalarında, implant çevresi kemik dolumunu implant yivlerine

1mm mesafesindeki alan da dahil edilerek standart bir alan belirleyerek analiz ettiler. Bu alandan implantın yüzey alanı ve kemik ile dolmayan alanlar çıkarıldı. İmplant çevresi kemik dolumu analizini, bölgenin kemik dolu alanlarının bölgenin toplam alanına oranı şeklinde değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak da çalışmada, melatoninin lokal uygulanması, kemik implant kaynaşma yüzdesini, implant çevresi kemik dolumunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığını bildirmişlerdir (298). Huang ve ark. düşük frekans darbeli elektromanyetik alan (DEA) ve melatoninin ratlarda ovariyektomi ile indüklenen kemik kaybı üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Deney düzeneğinde ratlar 5 gruba ayrılmıştır. Araştırmacılar bilateral ovariyektomi uygulanan osteoporozlu ratlarda DEA tedavisinin, melatonin takviyesinin, DEA tedavisi ve melatonin takviyesinin kombine olarak etkinliğini araştırmayı amaçlamışlardır. Yapılan araştırmaya göre DEA maruziyetinin veya tek başına melatonin uygulamasının kemik kütlesini arttırmada belirli bir etkisi olduğunu ve DEA tedavisi ile kombine uygulanan melatonin takviyesinin etkisinin tekli tedavilerden daha üstün olduğunu bulmuşlardır (369). Xiao ve ark. yaptıkları hayvan çalışmalarının sonucuna göre melatoninin oksidatif stres tarafından indüklenen osteoblast apoptozunu azalttığını, osteoporozda osteogenezi desteklediğini ve osteoporoz modeli oluşturulmuş ovariyektomili ratlarda implant çevresindeki kemik kütlesinde artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir (370). Zhou ve ark. ovariyektomi uygulanan ratlarda, melatoninin sirtuin 3/ Superoksit dismutaz 2 sinyal yolu aracılığıyla mitokondriyal oksidatif stresi iyileştirerek implant çevresindeki kemik miktarına etkisini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda ovariyektomi grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, ovariyektomi grubunun implant çevresi kemik dolumu

istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuş ve melatonin tedavisinin implant çevresi kemik dolumunu arttırdığı bildirilmiştir. Kontrol grubu ile melatonin grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (371). Çalışmamızda da; ovariyektomi grubunun implant çevresi kemik dolumu değeri, kontrol ve ovariyektomi+melatonin doz 2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunup literature uygunluk göstermektedir. Ancak ovariyektomi+melatonin doz 1 grubu ile ovariyektomi grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Andersen ve ark. melatoninin farklı uygulama şekillerinin farmokinetiğini inceledikleri çalışmalarında; oral gavaj uygulamasının biyoyararlanım değerinin % 3 olup intravenöz uygulamadan düşük olduğunu bildirmişlerdir (372). Bu nedenle çalışmamızın sonucunun ovariyektomi+melatonin doz 1 grubunun düşük dozda ve oral gavaj yoluyla uygulanması nedeniyle sistemik dolaşıma kemik miktarına etki edemeyecek oranda melatonin katılımından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca İÇKD (%) ovariyektomi doz-1 grubunda ovariyektomi grubuna göre nümerik düzeyde yüksek tespit edilmiştir.

DEXA yeni teknolojilerin geliştirilmesine rağmen osteoporoz tanısında, kırık risk değerlendirmesinde ve insanlarda tedavi yanıtının izlenmesindeki rolü nedeniyle ana osteodensitometri tekniklerinden biri olmaya devam etmektedir. Osteoporoz için onaylanmış tanı aracı olması, radyasyon dozunun düşük olması, hassasiyetinin iyi olması, nispeten ucuz ve ulaşılabilir olması ve tarama sürelerinin kısa olması nedeniyle klinik çalışmalarda ve klinik öncesi çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (373). Kortikosteroidler, A vitamini ve retinoik asitler gibi etken maddenin klinik kullanımından önceki toksikoloji çalışmalarında

DEXA; tedaviye yanıtının kemik kütlesi üzerindeki olumlu veya olumsuz etkilerini izlemek için kolay ve etkili bir tekniktir (374). DEXA tüm vücut ve lomber vertebra, femur, proksimal femur, distal femur, distal radius ve proksimal tibia gibi iskeletin geniş alanlarında kemik kütlesi ve yoğunluğunun değerlendirmesini sağlar. Ancak DEXA kortikal ve trabeküler kemik arasında ayırım yapamaz (375). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda melatoninin kemik mineral yoğunluğuna etkisini incelemek için DEXA kullanılmıştır.

Amstrup ve ark. melatoninin osteopenisi olan postmenopozal kadınların kemik mineral yoğunluğuna etkisini inceledikleri klinik çalışmada hastalara 1 yıl süreyle günlük 1 mg ve 3 mg olacak şekilde oral yolla melatonin tedavisi uygulamıştır. Çalışma sonucuna göre plasebo grubu ile karşılaştırıldığında melatonin grubunda kemik mineral yoğunluğunun doza bağlı şekilde arttığını bildirmişlerdir (376). Guan ve ark. çalışmalarında melatoninin perimenapozal ve post menopozal ratlarda kemik mineral yoğunluğuna etkisi inceledikleri çalışmalarında; ovariyektomiden sonra kemik kütlesinin azaldığını, melatonin tedavisi uygulanan rat grubunun kemik mineral yoğunluğunun, kontrol ve ovariyektomi grubundan yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca çalışma sonucuna göre; melatonin tedavisi trabeküler kemik miktarını artırıp, trabeküler kemik gözenekliliğini iyileştirmiştir (355). Köse ve ark.'nın seçici olmayan biçimde melatonin reseptörlerine bağlanarak onları aktive eden aynı zamanda uykusuzluk tedavisinde de kullanılan ramelteonun, kemik dokularına etkisini inceledikleri hayvan çalışmasında kontrol, ovarariyektomi kontrol, ramelteon doz 1 (2 mg / kg), ramelteon doz 2 (4 mg / kg) şeklinde 4 grup bulunmaktadır. Çalışmada ramelteon doz 1 grubu ile kontrol grubu arasında aynı zamanda

ovariyektomi grubu ile ramelteon doz 1 grubu arasında femur kemik mineral yoğunluğu açısından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Ovariyecktomu grubunun femur mineral yoğunluğu değeri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ramelteon doz 2 grubunun femur mineral yoğunluğu ovariyecktomu grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuş ancak diğerk çalışma grupları ile aralarında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (377). Çalışmamızda ovariyecktomu+melatonin doz 1 grubu ile kontrol grubu ve ovariyecktomu grubu arasında femur mineral yoğunluğu açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Sayısal olarak değerkendirildiğinde ovariyecktomu grubunun femur mineral yoğunluğu, kontrol grubundan düşük olduğu gözükmeğtedir.

Zhu ve ark. ovariyecktomu uygulanmış osteoporozlu ratlar üzerinde melatonin ve kalsiyum karbonatın etkileri değerkendirdikleri çalışmalarında kontrol, ovariyecktomu kontrol, melatonin grubu, kalsiyum karbonat grubu ve kalsiyum karbonat ile kombine melatonin grubu yer almaktadır. 12 hafta süren çalışma sonucunda grupların femur mineral yoğunluğu değerkendirildiğinde; kontrol grubunun kemik mineral yoğunluğu ovariyecktomu kontrol, melatonin ve kalsiyum karbonat grubundan anlamlı derecede yüksek bulunurken, kontrol grubu ile kalsiyum karbonat ile kombine melatonin grubunun femur mineral yoğunluğu açısından istatıksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Ovariyecktomu grubuyla karşılaştırıldığında, melatonin, kalsiyum karbonat ve kalsiyum karbonat ile kombine melatonin gruplarındaki ratlarda femurun mineral yoğunluğunun belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak Zhu ve ark. melatonin ve kalsiyum karbonatın osteoporozlu ratlarda kemik yoğunluğunu önemli ölçüde iyileştirebileceğini ve kombinasyonun daha dikkat çekici olduğunu bildirmişlerdir

(354). Çalışmamızın femur mineral yoğunluk değerleri sayısal olarak incelendiğinde kontrol grubunun femur mineral yoğunluk değerinin ovariyektomi ve ovariyektomi+melatonin doz 1 grubundan sayısal olarak yüksek olması aynı zamanda ovariyektomi+melatonin doz 1 grubunun femur mineral yoğunluk değerinin ovariyektomi grubundan sayısal olarak yüksek olması Zhu ve ark'nın. çalışmasıyla paralellik göstermektedir. Buna ek olarak çene kemik mineral yoğunluğunun istatistiksel bir fark oluşturmaması; çene ve femur kemiklerinin farklı osteojenik özellik göstermesi, kullanılan melatonin dozları ve çalışma süresinden kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmada bulguları değerlendirirken bazı limitasyonlarla karşılaşılmaktadır. Bu limitasyonlardan ilki bu çalışmada yalnızca melatonin ve ovariyektominin değerlendirilmiş olmasıdır. İkincisi melatoninin farklı dozaj ve uygulanış yöntemlerinin araştırılmamış olmasıdır. Üçüncüsü bu çalışmada titanyum implantların hayatta kalma oranının ya da uzun vadeli kemik implant kaynaşması başarısının değerlendirilmemiş olmasıdır. Dördüncüsü tibiya ve femur gibi uzun kemikler, çene kemiklerine (mandibula-maksilla) göre farklı osteojenik özelliklere sahiptir ve bu nedenle melatonine farklı yanıt verebilir (304).

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda kontrol grubunun ALP değerleri, Ovariyektomi, Ovariyektomi+Melatonin doz-1 ve Ovariyektomi+Melatonin doz-2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında ALP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).
2. Gruplar arasında kalsiyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).
3. Ovariyektomi+Melatonin doz-2 grubunun fosfor değerleri, Kontrol ve Ovariyektomi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında fosfor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).
4. Ovariyektomi grubunun kemik implant kaynaşması değerleri, Kontrol ve Ovariyektomi+Melatonin doz-1 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında kemik implant kaynaşması değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).
5. Ovariyektomi grubunun implant çevresi kemik dolumu değerleri, Kontrol ve Ovariyektomi+Melatonin doz-2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında implant çevresi kemik dolumu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).
6. Ovariyektomi+Melatonin doz-2 grubunun femur kemik mineral yoğunluğu değerleri, Kontrol ve Ovariyektomi+Melatonin doz-1 gruplarından

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında femur kemik mineral yoğunluğu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

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

Bu çalışmanın limitasyonları dahilinde; ovariyektomi işleminin kemik implant kaynaşmasını olumsuz etkilediği ayrıca kemik mineral yoğunluğunu azalttığı ifade edilebilir. Son yıllarda etkileri üzerine birçok çalışma yapılan melatonin takviyesinin, kemik implant kaynaşması ve kemik mineral yoğunluğu üzerine olumlu etkileri olabileceği çalışmamızda gözlemlenmiştir. Bu nedenle osteoporozlu hastaların diş implant tedavilerinde melatonin takviyesi ile umut verici sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Ancak melatonin takviyesinin kemik yapılarına ve osteointegrasyon üzerine etkilerinin incelendiği birçok çalışmaya rağmen uygun doz ve uygulama yöntemi hakkında fikir birliği sağlanamamıştır. Bu nedenle melatoninin bu etkilerinin incelendiği ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Gaviria L, Salcido JP, Guda T, Ong JL. Current trends in dental implants. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;40(2):50-60.
2. Gupta A, Dhanraj M, Sivagami G. Status of surface treatment in endosseous implant: a literary overview. *Indian Journal of Dental Research*. 2010;21(3):433.
3. Smeets R, Stadlinger B, Schwarz F, Beck-Broichsitter B, Jung O, Precht C, et al. Impact of dental implant surface modifications on osseointegration. *BioMed Research International*. 2016;2016.
4. Dikicier E, Karaçaylı Ü, Dikicier S, Günaydın Y. Effect of systemic administered zoledronic acid on osseointegration of a titanium implant in ovariectomized rats. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2014;42(7):1106-11.
5. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(3):434-43.
6. Liu J, Huang F, He H-W. Melatonin effects on hard tissues: bone and tooth. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(5):10063-74.
7. Permuy M, López-Peña M, González-Cantalapiedra A, Muñoz F. Melatonin: a review of its potential functions and effects on dental diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(4):865.
8. Alghamdi HS, Jansen JA. The development and future of dental implants. *Dental Materials Journal*. 2020;2019-140.
9. Block MS. Dental implants: The last 100 years. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;76(1):11-26.
10. Çetiner S, Zor F. Dental implantolojide başarıyı etkileyen faktörler. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2007;24(1):51-6.
11. Choudhury GK, Panda S. Dental Implants: Contemporary and Ancient Facts. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2019;10(11).
12. Gaviria L, Salcido JP, Guda T, Ong JL. Current trends in dental implants. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 40(2):50-60.
13. Liu X, Chen S, Tsoi JK, Matinlinna JP. Binary titanium alloys as dental implant materials—a review. *Regenerative Biomaterials*. 2017;4(5):315-23.
14. Kligman S, Ren Z, Chung C-H, Perillo MA, Chang Y-C, Koo H, et al. The impact of dental implant surface modifications on osseointegration and biofilm formation. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(8):1641.
15. Nakajima H, Okabe T. Titanium in dentistry. *Dental Materials Journal*. 1996;15(2):77-90,249.
16. Abt E, Carr AB, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: partially absent dentition. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(2).

17. Weber H-P, Sukotjo C. Does the type of implant prosthesis affect outcomes in the partially edentulous patient? *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2007;22(7).
18. Yalavarthi S, Ganapathy DM, Jain AR. A literature review on the contemporary treatment modalities in implant dentistry. *Drug Invention Today*. 2019;11(9).
19. Stellingsma C, Vissink A, Meijer H, Kuiper C, Raghoobar G. Implantology and the severely resorbed edentulous mandible. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2004;15(4):240-8.
20. Weiss CM, Reynolds T. Special Report: A Collective Conference on the Utilization of Subperiosteal Implants in Implant Dentistry. *Journal of Oral Implantology*. 2000;26(2):127-8.
21. Bodine RL, Yanase RT, Bodine A. Forty years of experience with subperiosteal implant dentures in 41 edentulous patients. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1996;75(1):33-44.
22. Resnik R. *Misch's contemporary implant dentistry e-book*: Elsevier Health Sciences; 2020.
23. English C. An overview of implant hardware. *Journal of the American Dental Association* (1939). 1990;121(3):360, 4, 6 passim-, 4, 6 passim.
24. Misch CE, RESNIK RR. Available bone and dental implant treatment plans. *Misch's Contemporary Implant Dentistry E-Book*. 2020:415.
25. Triplett RG, Frohberg U, Sykaras N, Woody RD. Implant materials, design, and surface topographies: their influence on osseointegration of dental implants. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. 2003;13(6).
26. Searson L, Gough M, Hemmings K. History and development of dental implants. *Implantology in general dental practice* London, Chicago: Quintessence Publishing Co. 2005:19-41.
27. Seth S, Kalra P. Effect of dental implant parameters on stress distribution at bone-implant interface. *Inter J Sci Res*. 2013;2(1):121-4.
28. Albrektsson T, Wennerberg A. On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2019;21:4-7.
29. Rupp F, Liang L, Geis-Gerstorfer J, Scheideler L, Hüttig F. Surface characteristics of dental implants: A review. *Dental Materials*. 2018;34(1):40-57.
30. Liu Y, Rath B, Tingart M, Eschweiler J. Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2020;108(3):470-84.
31. Robb TT, Berckmans III B, Towse RW, Mayfield RL. Surface treatment process for implants made of titanium alloy. *Google Patents*; 2019.
32. Rasouli R, Barhoum A, Uludag H. A review of nanostructured surfaces and materials for dental implants: surface coating, patterning and functionalization for improved performance. *Biomaterials Science*. 2018;6(6):1312-38.
33. Srivastava SK, Pal BG. Metallic biomaterials for dental implant systems. *Fundamental Biomaterials: Metals*: Elsevier; 2018. p. 111-37.

34. Meijer G, Heethaar J, Cune M, De Putter C, Van Blitterswijk C. Flexible (Polyactive®) versus rigid (hydroxyapatite) dental implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1997;26(2):135-40.
35. Steigenga JT, Al-Shammari KF, Nociti FH, Misch CE, Wang H-L. Dental implant design and its relationship to long-term implant success. *Implant Dentistry*. 2003;12(4):306-17.
36. Kawahara H. Cellular responses to implant materials: biological, physical and chemical factors. *International Dental Journal*. 1983;33(4):350-75.
37. Chapman R, Kirsch A. Variations in occlusal forces with a resilient internal implant shock absorber. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1990;5(4):369-74.
38. Velmurugan D, Santha AM, Sarate SG. Dental implant materials, implant design, and role of FEA-a brief review. *J Evolution Med Dent Sci*. 2017;6(44):3487-92.
39. Vairo G, Sannino G. Comparative evaluation of osseointegrated dental implants based on platform-switching concept: influence of diameter, length, thread shape, and in-bone positioning depth on stress-based performance. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2013;2013.
40. Anitua E, Tapia R, Luzuriaga F, Orive G. Influence of implant length, diameter, and geometry on stress distribution: a finite element analysis. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2010;30(1):89.
41. Irudhayam SJ, Hariram V. Dental implant biomaterials, design and importance of FEA—A brief review. *Materials Today: Proceedings*. 2021.
42. Ogle OE. Implant surface material, design, and osseointegration. *Dental Clinics of North America*. 2015;59(2):505-20.
43. Matos GRM. Surface roughness of dental implant and osseointegration. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2021;20(1):1-4.
44. Zhang L-C, Chen L-Y, Wang L. Surface modification of titanium and titanium alloys: technologies, developments, and future interests. *Advanced Engineering Materials*. 2020;22(5):1901258.
45. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *International Journal of Prosthodontics*. 2004;17(5).
46. Abraham CM. Suppl 1: A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *The Open Dentistry Journal*. 2014;8:50.
47. Ehrenfest DMD, Coelho PG, Kang B-S, Sul Y-T, Albrektsson T. Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography. *Trends in Biotechnology*. 2010;28(4):198-206.
48. Toffoli A, Parisi L, Tatti R, Lorenzi A, Verucchi R, Manfredi E, et al. Thermal-induced hydrophilicity enhancement of titanium dental implant surfaces. *Journal of Oral Science*. 2020;62(2):217-21.
49. Alencar MA, Martinez EF, Figueiredo FC, Lima e Silva ARD, Protazio JE, Bertamoni M, et al. The Evaluation of Osteoblastic Cell Behavior on Treated Titanium Surface. *The Open Dentistry Journal*. 2020;14(1).

50. Oliveira MGd, Radi PA, Reis DAP, Reis AGd. Titanium Bioactive Surface Formation Via Alkali and Heat Treatments for Rapid Osseointegration. *Materials Research*. 2021;24.
51. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20:172-84.
52. Valente MLdC, Castro DTd, Shimano AC, Reis ACd. Influence of an alternative implant design and surgical protocol on primary stability. *Brazilian Dental Journal*. 2019;30:47-51.
53. Almas K, Smith S, Kutkut A. What is the best micro and macro dental implant topography? *Dental Clinics*. 2019;63(3):447-60.
54. Gotfredson K, Wennerberg A, Johansson C, Skovgaard LT, Hjørtting-Hansen E. Anchorage of TiO₂- blasted, HA- coated, and machined implants: An experimental study with rabbits. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1995;29(10):1223-31.
55. Rasmusson L, Kahnberg KE, Tan A. Effects of implant design and surface on bone regeneration and implant stability: an experimental study in the dog mandible. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2001;3(1):2-8.
56. Yurttutan ME, Keskin A. Evaluation of the effects of different sand particles that used in dental implant roughened for osseointegration. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):1-8.
57. Galli C, Guizzardi S, Passeri G, Martini D, Tinti A, Mauro G, et al. Comparison of human mandibular osteoblasts grown on two commercially available titanium implant surfaces. *Journal of Periodontology*. 2005;76(3):364-72.
58. Barfeie A, Wilson J, Rees J. Implant surface characteristics and their effect on osseointegration. *British Dental Journal*. 2015;218(5):E9-E.
59. Bornstein MM, Valderrama P, Jones AA, Wilson TG, Seibl R, Cochran DL. Bone apposition around two different sandblasted and acid- etched titanium implant surfaces: a histomorphometric study in canine mandibles. *Clinical Oral Implants Research*. 2008;19(3):233-41.
60. He F, Yang G, Li Y, Wang X, Zhao S. Early bone response to sandblasted, dual acid-etched and H₂O₂/HCl treated titanium implants: an experimental study in the rabbit. *International journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;38(6):677-81.
61. Kim H, Choi S-H, Ryu J-J, Koh S-Y, Park J-H, Lee I-S. The biocompatibility of SLA-treated titanium implants. *Biomedical Materials*. 2008;3(2):025011.
62. Abdel- Haq J, Karabuda CZ, Arısan V, Mutlu Z, Kürkçü M. Osseointegration and stability of a modified sand- blasted acid- etched implant: an experimental pilot study in sheep. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(3):265-74.
63. Van Velzen FJ, Ofec R, Schulten EA, Ten Bruggenkate CM. 10- year survival rate and the incidence of peri- implant disease of 374 titanium dental implants with a SLA surface: a prospective cohort study in 177 fully and partially edentulous patients. *Clinical Oral Implants Research*. 2015;26(10):1121-8.

64. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis- Gerstorfer J, Cochran D, et al. High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2005;74(1):49-58.
65. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials*. 2007;23(7):844-54.
66. Schwarz F, Wieland M, Schwartz Z, Zhao G, Rupp F, Geis- Gerstorfer J, et al. Potential of chemically modified hydrophilic surface characteristics to support tissue integration of titanium dental implants. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2009;88(2):544-57.
67. de Jonge LT, Leeuwenburgh SC, Wolke JG, Jansen JA. Organic–inorganic surface modifications for titanium implant surfaces. *Pharmaceutical Research*. 2008;25(10):2357-69.
68. Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NR, Cardaropoli G, et al. Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2009;88(2):579-96.
69. Ong JL, Carnes DL, Bessho K. Evaluation of titanium plasma-sprayed and plasma-sprayed hydroxyapatite implants in vivo. *Biomaterials*. 2004;25(19):4601-6.
70. Carreira A, Lojudice F, Halcsik E, Navarro R, Sogayar M, Granjeiro J. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. *Journal of Dental Research*. 2014;93(4):335-45.
71. Venkatesan J, Kim S-K. Chitosan composites for bone tissue engineering—an overview. *Marine Drugs*. 2010;8(8):2252-66.
72. Ohki M, Takahashi S, Jinnai R, Hoshina T. Interfacial strength of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings. *Journal of Thermal Spray Technology*. 2020;29(5):1119-33.
73. Biesbrock AR, Edgerton M. Evaluation of the clinical predictability of hydroxyapatite-coated endosseous dental implants: a review of the literature. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1995;10(6).
74. Guarnieri R, Placella R, Testarelli L, Iorio-Siciliano V, Grande M. Clinical, radiographic, and esthetic evaluation of immediately loaded laser microtextured implants placed into fresh extraction sockets in the anterior maxilla: a 2-year retrospective multicentric study. *Implant Dentistry*. 2014;23(2):144-54.
75. Ellingsen JE, Johansson CB, Wennerberg A, Holmén A. Improved retention and bone-to-implant contact with fluoride-modified titanium

- implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19(5).
76. Datta H, Ng W, Walker J, Tuck S, Varanasi S. The cell biology of bone metabolism. *Journal of Clinical Pathology*. 2008;61(5):577-87.
77. Sims NA, Gooi JH, editors. *Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption*. *Seminars in Cell & Developmental Biology*; 2008: Elsevier.
78. Matsuo K, Irie N. Osteoclast–osteoblast communication. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2008;473(2):201-9.
79. Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcified Tissue Research*. 1969;3(1):211-37.
80. Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, Dagnaes-Hansen F, Plesner TL, Hauge EM, et al. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *The American Journal of Pathology*. 2009;174(1):239-47.
81. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell... and more. *Endocrine reviews*. 2013;34(5):658-90.
82. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012;23(11):576-81.
83. Florencio-Silva R, Sasso GRdS, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Research International*. 2015;2015.
84. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(Supplement 3):S131-S9.
85. Lopes D, Martins-Cruz C, Oliveira MB, Mano JF. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials*. 2018;185:240-75.
86. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell Press*. 1997;89(5):747-54.
87. Frara S, Maffezzoni F, Doga M, Formenti AM, Mazziotti G, Giustina A. GH/IGF-I and Bone. *Multidisciplinary Approach to Osteoporosis*: Springer; 2018. p. 83-106.
88. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin—a pleiotropic factor in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(6):356-65.
89. Pereira M, Petretto E, Gordon S, Bassett JD, Williams GR, Behmoaras J. Common signalling pathways in macrophage and osteoclast multinucleation. *Journal of Cell Science*. 2018;131(11):jcs216267.
90. Sodek J, Mckee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology 2000*. 2000;24(1):99-126.
91. Gruber R. Osteoimmunology: Inflammatory osteolysis and regeneration of the alveolar bone. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019;46:52-69.
92. Feng W, Guo J, Li M. RANKL-independent modulation of osteoclastogenesis. *Journal of Oral Biosciences*. 2019;61(1):16-21.
93. Grabowski P. Physiology of bone. *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents*. 2009;16:32-48.

94. Tresguerres F, Torres J, López-Quiles J, Hernández G, Vega J, Tresguerres I. The osteocyte: A multifunctional cell within the bone. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2020;227:151422.
95. Franz- Odendaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2006;235(1):176-90.
96. Schaffler MB, Cheung W-Y, Majeska R, Kennedy O. Osteocytes: master orchestrators of bone. *Calcified Tissue International*. 2014;94(1):5-24.
97. Wang J, Hao X, Kundrát M, Liu Z, Uesugi K, Jurašková Z, et al. Bone tissue histology of the Early Cretaceous bird Yanornis: evidence for a diphyletic origin of modern avian growth strategies within Ornithuromorpha. *Historical Biology*. 2020;32(10):1422-34.
98. Lewiecki EM, Compston JE, Miller PD, Adachi JD, Adams JE, Leslie WD, et al. FRAX® bone mineral density task force of the 2010 joint international society for clinical densitometry & international osteoporosis foundation position development conference. *Journal of Clinical Densitometry*. 2011;14(3):223-5.
99. Kenkre J, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2018;55(3):308-27.
100. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature*. 2003;423(6937):332-6.
101. Mackie E, Ahmed Y, Tatarczuch L, Chen K-S, Mirams M. Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2008;40(1):46-62.
102. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2003;32(1):25-38.
103. Allen MR, Burr DB. Bone modeling and remodeling. *Basic and Applied Bone Biology*: Elsevier; 2014. p. 75-90.
104. Grissom LE, Harcke HT. Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Pediatric Radiology*. 2003;33(4):226-9.
105. El Miedany Y. Bone Health: Basic and Applied Bone Biology. *New Horizons in Osteoporosis Management*: Springer; 2022. p. 3-47.
106. Kini U, Nandeesh B. Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. *Radionuclide and hybrid bone imaging*: Springer; 2012. p. 29-57.
107. FROST HM. Dynamics of bone remodeling. *Bone Biodynamics*. 1964.
108. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *The Anatomical Record*. 1990;226(4):414-22.
109. De Cock E, Hutton J, Canney P, Body J-J, Barrett-Lee P, Neary M, et al. Cost-effectiveness of oral ibandronate compared with intravenous (iv) zoledronic acid or iv generic pamidronate in breast cancer patients with metastatic bone disease undergoing iv chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2005;13(12):975-86.
110. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(33):25103-8.

111. Metzger CE, Narayanan SA. The role of osteocytes in inflammatory bone loss. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:285.
112. Juppner H, Abou-Samra A-B, Freeman M, Kong XF, Schipani E, Richards J, et al. AG protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science*. 1991;254(5034):1024-6.
113. Huang J, Lin D, Wei Z, Li Q, Zheng J, Zheng Q, et al. Parathyroid hormone derivative with reduced osteoclastic activity promoted bone regeneration via synergistic bone remodeling and angiogenesis. *Small*. 2020;16(6):1905876.
114. Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *European Journal of Cancer Care*. 2017;26(6):e12740.
115. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocrine Reviews*. 1986;7(4):379-408.
116. Howard GA, Bottemiller BL, Turner RT, Rader JJ, Baylink DJ. Parathyroid hormone stimulates bone formation and resorption in organ culture: evidence for a coupling mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(5):3204-8.
117. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *BoneKey Reports*. 2014;3.
118. Lamora A, Talbot J, Mullard M, Royer B-L, Redini F, Verrecchia F. TGF- β signaling in bone remodeling and osteosarcoma progression. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5(11):96.
119. Jimi E. The role of osteoclastic bone resorption on bone remodeling. *Clinical Calcium*. 2017;27(12):1689-95.
120. Atkins G, Findlay D. Osteocyte regulation of bone mineral: a little give and take. *Osteoporosis International*. 2012;23(8):2067-79.
121. Anderson HC. Matrix vesicles and calcification. *Current Rheumatology Reports*. 2003;5(3):222-6.
122. Anderson HC, Garimella R, Tague SE. The role of matrix vesicles in growth plate development and biomineralization. *Front Biosci*. 2005;10(1):822-37.
123. Cui L, Houston D, Farquharson C, MacRae V. Characterisation of matrix vesicles in skeletal and soft tissue mineralisation. *Bone*. 2016;87:147-58.
124. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(2):229-38.
125. Jain S, Camacho P. Use of bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2018;25(6):366-72.
126. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(11):908-23.
127. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(2):464-74.
128. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of

- Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;49(8):1271-4.
129. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover part I: biochemistry and variability. *The Clinical biochemist Reviews/Australian Association of Clinical Biochemists*. 2005;26(4):97.
 130. Koivula M-K, Ruotsalainen V, Björkman M, Nurmenniemi S, Ikäheimo R, Savolainen K, et al. Difference between total and intact assays for N-terminal propeptide of type I procollagen reflects degradation of pN-collagen rather than denaturation of intact propeptide. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2010;47(1):67-71.
 131. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *Journal of translational Medicine*. 2013;11(1):1-14.
 132. Komori T. Functions of osteocalcin in bone, pancreas, testis, and muscle. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(20):7513.
 133. Akbari S, Rasouli-Ghahroudi AA. Vitamin K and bone metabolism: a review of the latest evidence in preclinical studies. *BioMed Research International*. 2018;2018.
 134. Csiky B, Sági B, Peti A, Lakatos O, Prémusz V, Sulyok E. The impact of osteocalcin, osteoprotegerin and osteopontin on arterial stiffness in chronic renal failure patients on hemodialysis. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2017;42(6):1312-21.
 135. Melkko J, Niemi S, Risteli L, Risteli J. Radioimmunoassay of the carboxyterminal propeptide of human type I procollagen. *Clinical Chemistry*. 1990;36(7):1328-32.
 136. Melkko J, Kauppila S, Niemi S, Risteli L, Haukipuro K, Jukkola A, et al. Immunoassay for intact amino-terminal propeptide of human type I procollagen. *Clinical Chemistry*. 1996;42(6):947-54.
 137. Kerschman-Schindl K, Föger-Samwald U, Pietschmann P. Bone Turnover Markers. *Principles of Bone and Joint Research*: Springer; 2017. p. 55-66.
 138. Garnero P, Ferreras M, Karsdal M, Nicamhlaibh R, Risteli J, Borel O, et al. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;18(5):859-67.
 139. Ooi F, Sahrir N. Physical activity, bone remodelling and bone metabolism markers. *Journal of Exercise, Sports & Orthopedics*. 2018;5(2):1-4.
 140. Lv Y, Wang G, Xu W, Tao P, Lv X, Wang Y. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a marker of osteoclast number and volume in RAW 264.7 cells treated with receptor-activated nuclear κ B ligand. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;9(1):143-6.
 141. Linkow LI, Cherchève R. Theories and techniques of oral implantology: CV Mosby Company; 1970.
 142. Lekholm U. Patient selection and preparation. *Tissue-integrated prosthesis: osseointegration in clinical dentistry*. 1985:199-209.
 143. Misch C. Bone character: second vital implant criterion. *Dent Today*. 1988;7(5):39-40.

144. Branemark P-I. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent*. 1983;50:399-410.
145. Brånemark R, Brånemark P, Rydevik B, Myers RR. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation. *J Rehabil Res Dev*. 2001;38(2):1-4.
146. Branemark P-I. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*. 1977;16.
147. Guglielmotti MB, Olmedo DG, Cabrini RL. Research on implants and osseointegration. *Periodontology 2000*. 2019;79(1):178-89.
148. Schenk RK, Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontology 2000*. 1998;17(1):22-35.
149. Mavrogenis A, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2009;9(2):61-71.
150. Eriksson A, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1983;50(1):101-7.
151. Aghvami M, Brunski JB, Serdar Tulu U, Chen C-H, Helms JA. A thermal and biological analysis of bone drilling. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2018;140(10):101010.
152. Lotz EM, Berger MB, Schwartz Z, Boyan BD. Regulation of osteoclasts by osteoblast lineage cells depends on titanium implant surface properties. *Acta Biomaterialia*. 2018;68:296-307.
153. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Percy MJ. Mediation of biomaterial–cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue Engineering*. 2005;11(1-2):1-18.
154. Bruder SP, Fink DJ, Caplan AI. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1994;56(3):283-94.
155. Neuss S, Schneider RK, Tietze L, Knüchel R, Jähnen-Dechent W. Secretion of fibrinolytic enzymes facilitates human mesenchymal stem cell invasion into fibrin clots. *Cells Tissues Organs*. 2010;191(1):36-46.
156. Overmann AL, Aparicio C, Richards JT, Mutreja I, Fischer NG, Wade SM, et al. Orthopaedic osseointegration: Implantology and future directions. *Journal of Orthopaedic Research®*. 2020;38(7):1445-54.
157. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants: a model study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*. 2003;14(3):251-62.
158. Irandoust S, Müftü S. The interplay between bone healing and remodeling around dental implants. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-10.
159. Murai K, Takeshita F, Ayukawa Y, Kiyoshima T, Suetsugu T, Tanaka T. Light and electron microscopic studies of bone- titanium interface in the tibiae of young and mature rats. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials*. 1996;30(4):523-33.
160. Lang NP, Salvi GE, Huynh- Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(4):349-56.

161. Mulari M, Qu Q, Härkönen P, Väänänen H. Osteoblast-like cells complete osteoclastic bone resorption and form new mineralized bone matrix in vitro. *Calcified Tissue International*. 2004;75(3):253-61.
162. Lee JWY, Bance ML. Physiology of osseointegration. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2019;52(2):231-42.
163. Swami V, Vijayaraghavan V, Swami V. Current trends to measure implant stability. *The Journal of the Indian Prosthodontic Society*. 2016;16(2):124.
164. 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. *Clinical Oral Implants Research*. 2003;14(5):601-9.
165. Romanos G, Damouras M, Veis AA, Hess P, Schwarz F, Brandt S. Comparison of histomorphometry and microradiography of different implant designs to assess primary implant stability. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2020;22(3):373-9.
166. Meenakshi S, Raghunath N, Raju SN, Srividya S, Indira P. Implant stability a key determinant in implant integration. *Trends Prosthodont Dent Implantol*. 2013;4:28-48.
167. Brunski JB, Puleo DA, Nanci A. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2000;15(1):15-46.
168. Chang PC, Lang NP, Giannobile WV. Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;21(1):1-12.
169. Sullivan DY, Sherwood RL, Collins TA, Krogh PH. The reverse-torque test: a clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1996;11(2).
170. Schulte W, Lukas D. Periotest to monitor osseointegration and to check the occlusion in oral implantology. *The Journal of Oral Implantology*. 1993;19(1):23-32.
171. Salvi GE, Lang NP. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19(7).
172. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *International Journal of Prosthodontics*. 1998;11(5).
173. Atsumi M, Park S-h, Wang H-L. Methods used to assess implant stability: current status. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2007;22(5).
174. Bayarchimeg D, Namgoong H, Kim BK, Kim MD, Kim S, Kim T-I, et al. Evaluation of the correlation between insertion torque and primary stability of dental implants using a block bone test. *Journal of Periodontal & Implant Science*. 2013;43(1):30-6.
175. Irinakakis T, Wiebe C. Initial torque stability of a new bone condensing dental implant. A cohort study of 140 consecutively placed implants. *Journal of Oral Implantology*. 2009;35(6):277-82.
176. O'Sullivan D, Sennerby L, Jagger D, Meredith N. A comparison of two methods of enhancing implant primary stability. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2004;6(1):48-57.

177. Misch CE. Dental implant prosthetics. St. Louis. Mosby Inc. 2005;211:223.
178. Wyatt CC, Pharoah MJ. Imaging techniques and image interpretation for dental implant treatment. International Journal of Prosthodontics. 1998;11(5).
179. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. Archives of Internal Medicine. 1989;149(11):2445-8.
180. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research. 1994;9(8):1137-41.
181. Tüzün F. Osteoporozun Tanımı, Sınıflamas ve Epidemiyolojisi". Osteoporoz Sempozyumu. 1999:9-15.
182. on Osteoporosis NCDP, Prevention D. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95.
183. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. The type I/type II model for involutional osteoporosis: update and modification based on new observations. Osteoporosis. 2001:49-58.
184. Meray J, Peker Ö, El Ö, Günendi Z. Osteoporozda tanı ve tedavi. Galenos Yayınevi İstanbul. 2012:1-7.
185. Brickley MB, Ives R, Mays S. The bioarchaeology of metabolic bone disease: Academic Press; 2020.
186. Melton III JL. Epidemiology of spinal osteoporosis. Spine. 1997;22(24):2S-11S.
187. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. The Lancet. 2002;359(9321):1929-36.
188. Cooper C, Campion G, Melton L, 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporosis International. 1992;2(6):285-9.
189. Cosman F, De Beur S, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81.
190. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. The Lancet. 2011;377(9773):1276-87.
191. Yavuz DG, Altun B, Aydın H ve ark. OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. 2016.
192. Heaney RP, Recker RR, Omaha PDS. Menopausal changes in calcium balance performance. Nutrition Reviews. 1983;41(3):86-9.
193. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, et al. Osteoporosis: a review of treatment options. Pharmacy and Therapeutics. 2018;43(2):92.
194. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. Journal of Bone and Mineral Research. 2000;15(10):1965-73.
195. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. Osteoporosis International. 2005;16(2):S3-S7.
196. Kazakia GJ, Majumdar S. New imaging technologies in the diagnosis of osteoporosis. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2006;7(1):67-74.

197. Kröger H, Reeve J. Diagnosis of osteoporosis in clinical practice. *Annals of Medicine*. 1998;30(3):278-87.
198. AKPOLAT VA. Osteoporoz tanısında kullanılan kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2008;35(3):216-20.
199. Kelly T, Berger N, Richardson T. DXA body composition: theory and practice. *Applied Radiation and Isotopes*. 1998;49(5-6):511-3.
200. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Odén A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporosis International*. 2008;19(10):1395-408.
201. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(8):1526-36.
202. Lin JT, Lane JM. Osteoporosis: a review. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2004;425:126-34.
203. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014;142:155-70.
204. Dinçel S, Sabuncuoğlu S. Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Bifosfonat Grubu İlaçlar ve Toksisiteleri. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*. 2018;7(1):35-48.
205. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice*. 2010;16:1-37.
206. Moreno AC, Sahni SK, Smith TL, Batur P. Women's health 2019: Osteoporosis, breast cancer, contraception, and hormone therapy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2019;86(6):400-6.
207. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Annals of Internal Medicine*. 1985;102(3):319-24.
208. Strom BL. What is pharmacoepidemiology? *Pharmacoepidemiology*. 2019:1-26.
209. McLaughlin MB, Jialal I. Calcitonin. 2019.
210. Li T, Jiang S, Lu C, Yang W, Yang Z, Hu W, et al. Melatonin: another avenue for treating osteoporosis? *Journal of Pineal Research*. 2019;66(2):e12548.
211. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2005;20(4).
212. August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2001;59(11):1285-9.
213. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, Sim D, Grogan T, Hadaya D. The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2019;34.

214. Corcuera- Flores JR, Alonso- Domínguez AM, Serrera- Figallo MÁ, Torres- Lagares D, Castellanos- Cosano L, Machuca- Portillo G. Relationship between osteoporosis and marginal bone loss in osseointegrated implants: a 2- year retrospective study. *Journal of Periodontology*. 2016;87(1):14-20.
215. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(4):790-6.
216. Yu RQ, Wang JY, Rao NJ, Huo L, Zheng LW. Effects of bisphosphonates on osseointegration of dental implants in rabbit model. *BioMed Research International*. 2021;2021.
217. Duarte PM, Neto JBC, Gonçalves PF, Sallum EA, Nociti Jr FH. Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. *Implant Dentistry*. 2003;12(4):340-346.
218. Von Wowern N, Harder F, Hjørtting-Hansen E, Gotfredsen K. ITI implants with overdentures: a prevention of bone loss in edentulous mandibles? *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1990;5(2):135-139.
219. Zrenner C. Theories of pineal function from classical antiquity to 1900: a history. *Pineal Res Rev*. 1985;3:1-40.
220. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2004;25(3-4):177-195.
221. Gheban BA, Rosca IA, Crisan M. The morphological and functional characteristics of the pineal gland. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2019;92(3):226.
222. Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. 2003.
223. Hardeland R, Pandi-Perumal S, Cardinali DP. Melatonin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2006;38(3):313-316.
224. Reiter RJ. The mammalian pineal gland: structure and function. *American Journal of Anatomy*. 1981;162(4):287-313.
225. Tharnpanich T, Johns J, Subongkot S, Johns NP, Kitkhuandee A, Toomsan Y, et al. Association between high pineal fluoride content and pineal calcification in a low fluoride area. *Fluoride*. 2016;49(2):472-484.
226. Erlich SS, Apuzzo ML. The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. *Journal of Neurosurgery*. 1985;63(3):321-341.
227. Sumida M, Barkovich AJ, Newton TH. Development of the pineal gland: measurement with MR. *American Journal of Neuroradiology*. 1996;17(2):233-236.
228. Møller M, Baeres FM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell and Tissue Research*. 2002;309(1):139-150.
229. Duvernoy HM, Parratte B, Tatu L, Vuillier F. The human pineal gland: relationships with surrounding structures and blood supply. *Neurological Research*. 2000;22(8):747-90.
230. Brzezinski A. Melatonin in humans. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(3):186-95.
231. Cardinali DP. Melatonin. A mammalian pineal hormone. *Endocrine Reviews*. 1981;2(3):327-46.

232. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Medicine Reviews*. 1998;2(3):175-90.
233. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: general features and its role in psychiatric disorders. *Current Approaches in Psychiatry*. 2013;5(2):179-203.
234. Claustat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*. 2005;9(1):11-24.
235. Arendt J. *Melatonin and the mammalian pineal gland*: Springer Science & Business Media; 1994.
236. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans: Mini Review. *Journal of Pineal Research*. 1996;21(4):200-13.
237. Martin XD, Malina H, Brennan M, Hendrickson PH, Lichter P. The ciliary body-the third organ found to synthesize indoleamines in humans. *European Journal of Ophthalmology*. 1992;2(2):67-72.
238. Nelson RJ, Drazen DL. Melatonin mediates seasonal adjustments in immune function. *Reproduction Nutrition Development*. 1999;39(3):383-98.
239. Amaral FGd, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2018;62:472-9.
240. Cipolla-Neto J, Amaral FGd. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine Reviews*. 2018;39(6):990-1028.
241. Lee P, Shiu S, Chow P, Pang S. Regional and Diurnal Studies of Melatonin and Melatonin Binding Sites in the Duck Gastro-Intestinal Tract. *Neurosignals*. 1995;4(4):212-24.
242. Reiter RJ. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data. *Experimental Gerontology*. 1995;30(3-4):199-212.
243. Siu AW, Reiter RJ, To CH. The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates. *Journal of Pineal Research*. 1998;24(4):239-44.
244. Seifert R. cCMP and cUMP: emerging second messengers. *Trends in Biochemical Sciences*. 2015;40(1):8-15.
245. Pandi- Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni G, Cardinali D, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: nature's most versatile biological signal? *The FEBS Journal*. 2006;273(13):2813-38.
246. Inoh H, Kawakami N, Matsuyama Y, Aoki T, Kanemura T, Natsume N, et al. Correlation between the age of pinealectomy and the development of scoliosis in chickens. *Spine*. 2001;26(9):1014-21.
247. Conti A, Conconi S, Hertens E, Skwarlo- Sonta K, Markowska M, Maestroni GJ. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *Journal of Pineal Research*. 2000;28(4):193-202.
248. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla M, Tan D, Reiter R. Scientific basis for the potential use of melatonin in bone diseases: osteoporosis and adolescent idiopathic scoliosis. *Journal of Osteoporosis*. 2010;2010.
249. Ramírez-Fernández MP, Calvo-Guirado JL, de-Val JE-MS, Delgado-Ruiz RA, Negri B, Pardo-Zamora G, et al. Melatonin promotes angiogenesis during repair of bone defects: a radiological and histomorphometric study in rabbit tibiae. *Clinical Oral Investigations*. 2013;17(1):147-58.

250. Muñoz F, López- Peña M, Miño N, Gómez- Moreno G, Guardia J, Cutando A. Topical application of melatonin and growth hormone accelerates bone healing around dental implants in dogs. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2012;14(2):226-35.
251. Palin LP, Polo TOB, Batista FRdS, Gomes-Ferreira PHS, Garcia Junior IR, Rossi AC, et al. Daily melatonin administration improves osseointegration in pinealectomized rats. *Journal of Applied Oral Science*. 2018;26.
252. Şener G. Karanlığın hormonu: melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi*. 2010;14(1):112-20.
253. Cardinali DP, Ladizesky MG, Boggio V, Cutrera RA, Mautalen C. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. *Journal of Pineal Research*. 2003;34(2):81-7.
254. Xu R, Yallowitz A, Qin A, Wu Z, Shin DY, Kim J-M, et al. Targeting skeletal endothelium to ameliorate bone loss. *Nature Medicine*. 2018;24(6):823-33.
255. Lv J, Jiang S, Yang Z, Hu W, Wang Z, Li T, et al. PGC-1 α sparks the fire of neuroprotection against neurodegenerative disorders. *Ageing Research Reviews*. 2018;44:8-21.
256. Feskanich D, Hankinson SE, Schernhammer ES. Nightshift work and fracture risk: the Nurses' Health Study. *Osteoporosis International*. 2009;20(4):537-42.
257. Sharan K, Lewis K, Furukawa T, Yadav VK. Regulation of bone mass through pineal- derived melatonin- MT 2 receptor pathway. *Journal of Pineal Research*. 2017;63(2):e12423.
258. St Hilaire MA, Rahman SA, Gooley JJ, Witt-Enderby PA, Lockley SW. Relationship between melatonin and bone resorption rhythms in premenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2019;37(1):60-71.
259. Maria S, Samsonraj RM, Munmun F, Glas J, Silvestros M, Kotlarczyk MP, et al. Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: Implications of a role for MT 2 melatonin receptors, MEK 1/2, and MEK 5 in melatonin- mediated osteoblastogenesis. *Journal of Pineal Research*. 2018;64(3):e12465.
260. Tsuzuki K, Okamoto-Mizuno K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin, and microclimate. *Journal of Thermal Biology*. 2004;29(1):31-6.
261. Yönel EE, Yaprak M, YILDIZ Y. Yüksek ve Düşük Doz Eksojen Melatoninin Erkek Ratlarla Vücut Isısına Etkileri. *Balkan Medical Journal*. 1996;1996(2).
262. Marino F. Methods, advantages, and limitations of body cooling for exercise performance. *British Journal of Sports Medicine*. 2002;36(2):89-94.
263. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002(2).
264. Arendt J. Approaches to the pharmacological management of jet lag. *Drugs*. 2018;78(14):1419-31.

265. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell and Tissue Research*. 2002;309(1):193-9.
266. Richards J, Gumz ML. Advances in understanding the peripheral circadian clocks. *The FASEB Journal*. 2012;26(9):3602-13.
267. Korkmaz A, RJ R. Gece işığı maruz kalma, sirkadiyen melatonin ritmi ve metabolik bozulma. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*. 2009;21:434-49.
268. Jang Y, Sohn HM, Ko YJ, Hyun H, Lim W. Inhibition of RANKL-induced osteoclastogenesis by novel mutant RANKL. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(1):434.
269. Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ, TAN DX, CHEN LD, Manchester LC, et al. Melatonin—A Highly Potent Endogenous Radical Scavenger and Electron Donor: New Aspects of the Oxidation Chemistry of this Indole Accessed in vitro a. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;738(1):419-20.
270. Manev H, Uz T, Kharlamov A, Cagnoli C, Franceschini D, Giusti P. In vivo protection against kainate-induced apoptosis by the pineal hormone melatonin: effect of exogenous melatonin and circadian rhythm. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 1996;9(4):251-6.
271. Morvaridzadeh M, Sadeghi E, Agah S, Nachvak SM, Fazelian S, Moradi F, et al. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2020;161:105210.
272. Reiter RJ, Tan D-X, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. Melatonin and reproduction revisited. *Biology of Reproduction*. 2009;81(3):445-56.
273. Arendt J. Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *Mass Medical Soc*; 2000. p. 1114-6.
274. Özgüner F, Özçankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S. Melatonin ve klinik önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 1995;2(4):1-6.
275. Özcelik F, Erdem M, Bolu A, Gulsun M. Melatonin: General Features and its Role in Psychiatric Disorders/Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü. *Psikiyatriye Guncel Yaklaşımlar/Current Approaches to Psychiatry*. 2013;5(2):179-204.
276. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2002;2(2):167-79.
277. Nabavi SM, Nabavi SF, Sureda A, Xiao J, Dehpour AR, Shirooie S, et al. Anti-inflammatory effects of Melatonin: A mechanistic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019;59(sup1):S4-S16.
278. Luo J ZZ, Sun H, Song J, Chen X, Huang J, Lin X, Zhou R. . Effect of melatonin on T/B cell activation and immune regulation in pinealectomy mice. *Life Sciences*. 2020.
279. Withyachumnarnkul B, Nonaka KO, Santana C, Attia AM, Reiter RJ. Interferon- γ modulates melatonin production in rat pineal glands in organ culture. *Journal of Interferon Research*. 1990;10(4):403-11.
280. Brugger P, Marktl W, Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *The Lancet*. 1995;345(8962):1408.
281. Behar S, Halabi M, Reicher-Reiss H, Zion M, Kaplinsky E, Mandelzweig L, et al. Circadian variation and possible external triggers of onset of

- myocardial infarction. *The American Journal of Medicine*. 1993;94(4):395-400.
282. Gallerani M, Manfredini R, Ricci L, Cocurullo A, Goldoni C, Bigoni M, et al. Chronobiological aspects of acute cerebrovascular diseases. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1993;87(6):482-7.
 283. Holmes S, Sugden D. Proceedings: The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat. *British Journal of Pharmacology*. 1976;56(3):360P.
 284. Kawashima K, Miwa Y, Fujimoto K, Oohata H, Nishino H, Koike H. Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat. *Clinical and Experimental Hypertension Part A: Theory and Practice*. 1987;9(7):1121-31.
 285. Chuang JI, Chen SS, Lin MT. Melatonin decreases brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats. *Pharmacology*. 1993;47(2):91-7.
 286. Suzuki N, Somei M, Seki A, Reiter RJ, Hattori A. Novel bromomelatonin derivatives as potentially effective drugs to treat bone diseases. *Journal of Pineal Research*. 2008;45(3):229-34.
 287. Garrett IR, Boyce BF, Oreffo R, Bonewald L, Poser J, Mundy GR. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *The Journal of Clinical Investigation*. 1990;85(3):632-9.
 288. Witt- Enderby PA, Radio NM, Doctor JS, Davis VL. Therapeutic treatments potentially mediated by melatonin receptors: potential clinical uses in the prevention of osteoporosis, cancer and as an adjuvant therapy. *Journal of Pineal Research*. 2006;41(4):297-305.
 289. Pugazhenthir K, Kapoor M, Clarkson AN, Hall I, Appleton I. Melatonin accelerates the process of wound repair in full- thickness incisional wounds. *Journal of Pineal Research*. 2008;44(4):387-96.
 290. Cutando A, López-Valverde A, de Diego RG, de Vicente J, Reiter R, Herrero Fernández M, et al. Effect of topical application of melatonin to the gingiva on salivary osteoprotegerin, RANKL and melatonin levels in patients with diabetes and periodontal disease. *Odontology*. 2014;102(2):290-6.
 291. Gustafsson A, Åsman B. Increased release of free oxygen radicals from peripheral neutrophils in adult periodontitis after Fey- receptor stimulation. *Journal of Clinical Periodontology*. 1996;23(1):38-44.
 292. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1999;10(4):458-76.
 293. Kimura S, Yonemura T, Kaya H. Increased oxidative product formation by peripheral blood polymorphonuclear leukocytes in human periodontal diseases. *Journal of Periodontal Research*. 1993;28(3):197-203.
 294. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*. 1997;82(2):291-295.
 295. Najeeb S, Khurshid Z, Zohaib S, Zafar MS. Therapeutic potential of melatonin in oral medicine and periodontology. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2016;32(8):391-396.

296. Cutando A, Galindo P, Gómez- Moreno G, Arana C, Bolanos J, Acuña-Castroviejo D, et al. Relationship between salivary melatonin and severity of periodontal disease. *Journal of Periodontology*. 2006;77(9):1533-8.
297. Almughrabi O, Marzouk K, Hasanato R, Shafik S. Melatonin levels in periodontal health and disease. *Journal of Periodontal Research*. 2013;48(3):315-21.
298. Cutando A, Gómez- Moreno G, Arana C, Muñoz F, Lopez- Peña M, Stephenson J, et al. Melatonin stimulates osteointegration of dental implants. *Journal of Pineal Research*. 2008;45(2):174-9.
299. Franchi M, Fini M, Martini D, Orsini E, Leonardi L, Ruggeri A, et al. Biological fixation of endosseous implants. *Micron*. 2005;36(7-8):665-71.
300. Takechi M, Tatehara S, Satomura K, Fujisawa K, Nagayama M. Effect of FGF-2 and melatonin on implant bone healing: a histomorphometric study. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2008;19(8):2949-52.
301. Calvo- Guirado JL, Aguilar Salvatierra A, Gargallo- Albiol J, Delgado- Ruiz RA, Maté Sanchez JE, Satorres- Nieto M. Zirconia with laser-modified microgrooved surface vs. titanium implants covered with melatonin stimulates bone formation. *Experimental study in tibia rabbits. Clinical Oral Implants Research*. 2015;26(12):1421-9.
302. Dundar S, Yaman F, Saybak A, Ozupek MF, Toy VE, Gul M, et al. Evaluation of effects of topical melatonin application on osseointegration of dental implant: an experimental study. *Journal of Oral Implantology*. 2016;42(5):386-9.
303. Acikan I, Mehmet G, Artas G, Yaman F, Deniz G, Bulmus O, et al. Systemic melatonin application increases bone formation in mandibular distraction osteogenesis. *Brazilian Oral Research*. 2018;32.
304. 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. *Brazilian Oral Research*. 2020;34.
305. Erinç Ö, GÜNERİ P. Diş Hekimliğinde Kemik Kalitesinin Belirlenmesi: Radyografik Yöntemler ve Yorumları. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2007;8(3):190-9.
306. Obradović RR, Kesić LG, Peševska S. Influence of low-level laser therapy on biomaterial osseointegration: a mini-review. *Lasers in Medical Science*. 2009;24(3):447-51.
307. Ensrud KE, Crandall CJ. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Jama*. 2019;322(20):2017-8.
308. McGregor C, Riordan A, Thornton J. Estrogens and the cognitive symptoms of schizophrenia: Possible neuroprotective mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2017;47:19-33.
309. Karakaya M. Düşük doz lazer uygulamasının osteoporozlú tavşan kemiklerine yerleştirilen implantların osseointegrasyonlarına etkilerinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi*, 2018.
310. Gothard D, Smith E, Kanczler J, Rashidi H, Qutachi O, Henstock J, et al. Tissue engineered bone using select growth factors: A comprehensive review of animal studies and clinical translation studies in man. *European Cells & Materials*. 2014.

311. O'Loughlin PF, Morr S, Bogunovic L, Kim AD, Park B, Lane JM. Selection and development of preclinical models in fracture-healing research. *JBJS*. 2008;90(Supplement_1):79-84.
312. Perilli E, Le V, Ma B, Salmon P, Reynolds K, Fazzalari N. Detecting early bone changes using in vivo micro-CT in ovariectomized, zoledronic acid-treated, and sham-operated rats. *Osteoporosis International*. 2010;21(8):1371-82.
313. Chen B, Li Y, Yang X, Xu H, Xie D. Zoledronic acid enhances bone-implant osseointegration more than alendronate and strontium ranelate in ovariectomized rats. *Osteoporosis International*. 2013;24(7):2115-21.
314. Laib A, Kumer J, Majumdar S, Lane NE. The temporal changes of trabecular architecture in ovariectomized rats assessed by MicroCT. *Osteoporosis International*. 2001;12(11):936-41.
315. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Borsari V, Giardino R, Nicolini A, et al. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004;58(9):487-93.
316. Lelovas PP, Xanthos TT, Thoma SE, Lyritis GP, Dontas IA. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research. *Comparative Medicine*. 2008;58(5):424-30.
317. Foessel I, Bassett J, Bjørnerem Å, Busse B, Calado Â, Chavassieux P, et al. Bone Phenotyping Approaches in Human, Mice and Zebrafish—Expert Overview of the EU Cost Action GEMSTONE (“GEnomics of MusculoSkeletal traits Translational Network”). *Frontiers in Endocrinology*. 2021:1476.
318. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Description of a new method of ovariectomy in female rats. *Revista brasileira de reumatologia*. 2012;52:466-70.
319. Baloglu M, Gökalg-Özkorkmaz E. Ovarektomize Sıçanlarda Kan Ve Tibia Kemik Dokularında Akut Dönemde Meydana Gelen Değişikliklerin Biyokimyasal, Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Yönden Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2020;21(4):306-11.
320. Park SB, Lee YJ, Chung CK. Bone mineral density changes after ovariectomy in rats as an osteopenic model: stepwise description of double dorso-lateral approach. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2010;48(4):309.
321. Kaban I, Kaban A, Tunca AF, Aka N, Kavak H, Akar F. Effect of pomegranate extract on vagina, skeleton, metabolic and endocrine profiles in an ovariectomized rat model. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(6):1087-91.
322. Monies G, Luque E. Effects of ovarian steroids on vaginal smears in the rat. *Cells Tissues Organs*. 1988;133(3):192-9.
323. Sambrook P. Philip Sambrook, Cyrus Cooper Osteoporosis is a serious public health issue. The past 10 years have seen great advances in our understanding of its epidemiology, pathophysiology, and treatment, and further advances are rapidly being made. Clinical assessment will probably evolve from decisions mainly being made on the basis of bone densitometry, to use of algorithms of absolute. *Lancet*. 2006;367:2010-18.

324. GRASSI S. Influência de diferentes microestruturas de implantes osseointegráveis sobre o tecido ósseo peri-implantar: avaliação histomorfométrica em humanos. 2006.
325. Katunar MR, Pastore JI, Cisilino A, Merlo J, Alonso LS, Baca M, et al. Early osseointegration of strontium-doped coatings on titanium implants in an osteoporotic rat model. *Surface and Coatings Technology*. 2022;433:128159.
326. Song A, Jiang F, Wang Y, Wang M, Wu Y, Zheng Y, et al. Semaphorin3A promotes osseointegration of titanium implants in osteoporotic rabbits. *Clinical Oral Investigations*. 2022;26(1):969-79.
327. OMEROGLU S, ERDOGAN D, Gulnur T, Ilgaz C, GORGUN M, LORTLAR N. The effects of early intermittent high-dose estrogen treatment on bone structure of ovariectomized rats. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2003;37(5):400-5.
328. Liu XL, Li CL, Lu WW, Cai WX, Zheng LW. Skeletal site- specific response to ovariectomy in a rat model: change in bone density and microarchitecture. *Clinical Oral Implants Research*. 2015;26(4):392-8.
329. Francisco JI, Yu Y, Oliver RA, Walsh WR. Relationship between age, skeletal site, and time post- ovariectomy on bone mineral and trabecular microarchitecture in rats. *Journal of Orthopaedic Research*. 2011;29(2):189-96.
330. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2019;30(1):3-44.
331. Palacios S. Medical treatment of osteoporosis. *Climacteric*. 2022;25(1):43-9.
332. Anthamatten A, Parish A. Clinical update on osteoporosis. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2019;64(3):265-75.
333. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post- menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(10).
334. Pang K-L, Low NY, Chin K-Y. A review on the role of denosumab in fracture prevention. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:4029.
335. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(5):1595-622.
336. Sun T, Li J, Xing H-L, Tao Z-S, Yang M. Melatonin improves the osseointegration of hydroxyapatite-coated titanium implants in senile female rats. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2020;53(8):770-7.
337. Chen W, Lv N, Liu H, Gu C, Zhou X, Qin W, et al. Melatonin Improves the Resistance of Oxidative Stress-Induced Cellular Senescence in Osteoporotic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022.
338. Chen W, Chen X, Chen AC, Shi Q, Pan G, Pei M, et al. Melatonin restores the osteoporosis-impaired osteogenic potential of bone marrow mesenchymal stem cells by preserving SIRT1-mediated intracellular

- antioxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;146:92-106.
339. Lee FY, Sun CK, Sung PH, Chen KH, Chua S, Sheu JJ, et al. Daily melatonin protects the endothelial lineage and functional integrity against the aging process, oxidative stress, and toxic environment and restores blood flow in critical limb ischemia area in mice. *Journal of Pineal Research*. 2018;65(2):e12489.
 340. Cardinali DP. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;480.
 341. Calvo Guirado JL, López López PJ, Fernández Domínguez M, Prados Frutos JC, Gehrke SA. Histologic evaluation of new bone in post-extraction sockets induced by melatonin and apigenin: an experimental study in American fox hound dogs. *Clinical Oral Implant Research*. 2016.
 342. Cutando A, Gómez- Moreno G, Villalba J, Ferrera MJ, Escames G, Acuña- Castroviejo D. Relationship between salivary melatonin levels and periodontal status in diabetic patients. *Journal of Pineal Research*. 2003;35(4):239-44.
 343. Frisher M, Gibbons N, Bashford J, Chapman S, Weich S. Melatonin, hypnotics and their association with fracture: a matched cohort study. *Age and Ageing*. 2016;45(6):801-6.
 344. Lu X, Yu S, Chen G, Zheng W, Peng J, Huang X, et al. Insight into the roles of melatonin in bone tissue and bone- related diseases. *International Journal of Molecular Medicine*. 2021;47(5):1-19.
 345. Satomura K, Tobiume S, Tokuyama R, Yamasaki Y, Kudoh K, Maeda E, et al. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo. *Journal of Pineal Research*. 2007;42(3):231-9.
 346. Tinto M, Sartori M, Pizzi I, Verga A, Longoni S. Melatonin as host modulating agent supporting nonsurgical periodontal therapy in patients affected by untreated severe periodontitis: A preliminary randomized, triple- blind, placebo- controlled study. *Journal of Periodontal Research*. 2020;55(1):61-7.
 347. Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M, et al. The effects of melatonin supplementation in adjunct with non-surgical periodontal therapy on periodontal status, serum melatonin and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2019;27(1):67-76.
 348. Gad SB, Mohamed ZA, AH F, Hafez ME, Esmail KA. Could Melatonin Modulates the Physiology of Bone Remodeling and Minerals Balance in Male Albino Rats? *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*. 2022;72(1).
 349. Ollaberganov M, Ruzibaev R, Madaminova G. Biochemical Changes in Blood after Experimental Osteoporosis in Rats. *European Journal of Innovation In Nonformal Education*. 2022;2(2):360-3.
 350. Abdel Ghany AF, Ashour YM, Aly NB, Abdelzاهر LA, Mahmoud AS. Effect of Amlodipine and l-Carnitin Separately and Collectively on Certain Body Parameters that Are Related to Bone Metabolism in

- Ovariectomized Albino Rats. *Minia Journal of Medical Research*. 2022;228-40.
351. Wang X, Liang T, Zhu Y, Qiu J, Qiu X, Lian C, et al. Melatonin prevents bone destruction in mice with retinoic acid-induced osteoporosis. *Molecular Medicine*. 2019;25(1):1-14.
 352. Ghareghani M, Scavo L, Arnoult D, Zibara K, Farhadi N. Melatonin therapy reduces the risk of osteoporosis and normalizes bone formation in multiple sclerosis. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2018;32(2):181-7.
 353. Dawood H, Albadran MM, Aulraman NM, Abdul-Wahhab RD, Shari FH. Effects of Melatonin on Some Bone Mineralization Biomarkers for Overweight or Obese Perimenopause Women; A Possible Role in Osteoporosis Treatment. *International Journal Of Drug Delivery*. 2020;10(2)
 354. Zhu F, Liu Z, Ren Y. Mechanism of melatonin combined with calcium carbonate on improving osteoporosis in aged rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(1):192-6.
 355. Guan H, Kong N, Tian R, Cao R, Liu G, Li Y, et al. Melatonin increases bone mass in normal, perimenopausal, and postmenopausal osteoporotic rats via the promotion of osteogenesis. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):1-15.
 356. Lai H, Liu Y, Li T, Pan X, Xu Z. Effect of exogenous hydrogen sulfide on bone metabolism in an ovariectomized osteoporotic rat model. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2021;25(29):4632.
 357. Xu C, Liu F, Yang Y, Yuan F, Zhou B, Liu Y. Antiosteoporotic effect of fisetin in an estrogen deficient model of osteoporosis. *Pharmacognosy Magazine*. 2021;17(75):623.
 358. Ladizesky MG, Cutrera RA, Boggio V, Somoza J, Centrella JM, Mautalen C, et al. Effect of melatonin on bone metabolism in ovariectomized rats. *Life Sciences*. 2001;70(5):557-65.
 359. Park YS, Yi KY, Lee IS, Jung YC. Correlation between microtomography and histomorphometry for assessment of implant osseointegration. *Clinical Oral Implants Research*. 2005;16(2):156-60.
 360. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2013;28(1):2.
 361. Erben RG. Bone-labeling techniques. *Handbook of histology methods for bone and cartilage*: Springer; 2003. p. 99-117.
 362. Varela A, Jolette J. Bone toolbox: biomarkers, imaging tools, biomechanics, and Histomorphometry. *Toxicologic Pathology*. 2018;46(5):511-29.
 363. Karakaya M, Demirbaş AE. Histomorfometri ve Mikro-BT Analizlerinin Farklı Yoğunluklardaki Kemiklere Yerleştirilen Dental İmplantların Kemik İmplant Konağı Yüzdesini Belirlemedeki Etkinliği. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;29(1):26-33.

364. Yıldız A, Esen E, Kürkçü M, Damlar İ, Dağlıoğlu K, Akova T. Effect of zoledronic acid on osseointegration of titanium implants: an experimental study in an ovariectomized rabbit model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(3):515-23.
365. Lotz EM, Cohen DJ, Ellis RA, Wayne JS, Schwartz Z, Boyan BD. Ibandronate treatment before and after implant insertion impairs osseointegration in aged rats with ovariectomy induced osteoporosis. *JBMR plus*. 2019;3(7):e10184.
366. Apostu D, Lucaciu O, Mester A, Oltean- Dan D, Gheban D, Rares Ciprian Benea H. Tibolone, alendronate, and simvastatin enhance implant osseointegration in a preclinical in vivo model. *Clinical Oral Implants Research*. 2020;31(7):655-68.
367. López-Valverde N, Pardal-Peláez B, López-Valverde A, Ramírez JM. Role of Melatonin in Bone Remodeling around Titanium Dental Implants: Meta-Analysis. *Coatings*. 2021;11(3):271.
368. Tresguerres IF, Clemente C, Blanco L, Khraisat A, Tamimi F, Tresguerres JA. Effects of local melatonin application on implant osseointegration. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2012;14(3):395-9.
369. Huang J, Li Y, Wang L, He C. Combined Effects of Low- Frequency Pulsed Electromagnetic Field and Melatonin on Ovariectomy- Induced Bone Loss in Mice. *Bioelectromagnetics*. 2021;42(8):616-28.
370. Xiao L, Lin J, Chen R, Huang Y, Liu Y, Bai J, et al. Sustained release of melatonin from GelMA liposomes reduced osteoblast apoptosis and improved implant osseointegration in osteoporosis. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*. 2020;2020.
371. Zhou W, Liu Y, Shen J, Yu B, Bai J, Lin J, et al. Melatonin increases bone mass around the prostheses of OVX rats by ameliorating mitochondrial oxidative stress via the SIRT3/SOD2 signaling pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019.
372. Zetner D, Andersen L, Rosenberg J. Pharmacokinetics of alternative administration routes of melatonin: a systematic review. *Drug Research*. 2016;66(04):169-73.
373. Rosen CJ. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*: John Wiley & Sons; 2009.
374. Rohde CM, DeLuca H. Bone resorption activity of all-trans retinoic acid is independent of vitamin D in rats. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(3):777-83.
375. Schoeller DA, Tylavsky FA, Baer DJ, Chumlea WC, Earthman CP, Fuerst T, et al. QDR 4500A dual-energy X-ray absorptiometer underestimates fat mass in comparison with criterion methods in adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;81(5):1018-25.
376. Amstrup AK, Sikjaer T, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. Melatonin improves bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial. *Journal of Pineal Research*. 2015;59(2):221-9.
377. Duygu K, Ahmet K, Halici Z, GÜRBÜZ MA, Maman A, Yayla M. Ramelteon used to treat insomnia can reduce the occurrence of osteoporosis. *Acta Medica Alanya*. 2021;5(2):164-70.

9. EKLER

ETİK KURUL KARARI



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

ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No	Protokol No	Proje Yürütücüsü
22.05.2019	2019/12	125	2019/80	Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

"Ovariyektomi uygulanmış ratlarda melatoninin titanyum implantların osseointegrasyon düzeyine etkisinin incelenmesi" başlıklı araştırma projenizde *48 Adet Wistar Albino veya 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. Özümcan ÇIRIŞ
3. Doç.Dr.Tuba Talo YILDIRIM
4. Dr.Öğr.Üyesi.Alihan BOZOĞLAN
5. Doç.Dr. Tansel ANSAL BALCI

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