

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**PERİ-İMLANTİTİSLİ HASTALARDA DİŞETİ OLUĞU SIVISI
VE GENEL SALYADA İMMÜNOLJİK VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN İNCELENMESİ**

Dt. Bilgesu MERCAN

**Periodontoloji Programı
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2022**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**PERİ-İMLANTİTİSLİ HASTALARDA DİŞETİ OLUĞU SIVISI
VE GENEL SALYADA İMMÜNOLojİK VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN İNCELENMESİ**

Dt. Bilgesu MERCAN

**Periodontoloji Programı
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Ezel BERKER**

**ANKARA
2022**

ONAY SAYFASI

04/04/2022

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına

Dt. Bilgesu Mercan'ın 04.04.2022 tarihinde jürimiz önünde yaptığı savunmasında "Peri-implantitisli hastalarda dişeti oluğu sıvısı ve genel salyada immünolojik ve biyokimyasal parametrelerin incelenmesi" başlıklı çalışması jürimiz tarafından Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Nermin TARHAN

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ezel BERKER

Üye : Prof. Dr. Bülent KURTİŞ

ONAY : Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tülin TANER
Dekan

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü/Dekanlık tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
 - Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezime ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

Dt. Bilgesu Merçan

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik materyal ve metolların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılmamış durumda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulgular içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarılan veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. A. Ezel Berker danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Bilgesu MERCAN

TEŞEKKÜR

Periodontoloji eğitimim ve tez dönemim boyunca bana daima yol gösterip destek olan sevgili tez danışmanım Prof. Dr. Ezel Berker başta olmak üzere,

Uzmanlık dönemim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım, Prof. Dr. Abdullah C. Akman, Prof. Dr. Rahime M. Nohutcu, Prof. Dr. Nermin Yamalık, Prof. Dr. Alev Akalın, Prof. Dr. Burak Demiralp, Prof. Dr. Güliz N. Güncü Doç. Dr. Gencay Keçeli, Dr. Öğretim Üyesi Burak Kutlu, Dr. Öğretim Üyesi Yağmur Deniz Yıldırım, Dr. Öğretim Üyesi Tuğba Duruel, Dr. Öğretim Üyesi Buket Acar, Öğretim Görevlisi Hanife Merva Parlak, Öğretim Görevlisi Meltem Özdemir Kabalak'a

Çalışmaktan her zaman keyif aldığım arkadaşlarım Dt. Furkan Din, Dt. Nazan Ece Erduran, Dt. Orhan Magsudlu, Dt. Ceren Kütük, Dt. F. Zehra Beycioğlu, Dt. Ezgi Demirhan, Dt. Pınar Sağır Bütev, Dt. Murat Hakatan Durmaz, Dt. Havanur Toz, Dt. Ezgi Gülsoy, Dt. Alper Aydoğdu, Dt. Berkin İnan, Dt. Elif Koçak Akdeniz, Dt. Barış Sarp Sevimli, Dt. Nurlan Muradlı, Dt. Alp Can Dulda, Dt. Lütfiye Erdem, Dt. Dilara Gizem Kılıçkaya, Dt. Zeynep Demir'e

Tez çalışmamın İmmünoji aşamalarına destek veren Prof. Dr. İlhan Tezcan'a labratuvar çalışmalarında emeği geçen Begüm Çiçek, İsmail Yaz ve Sidem Didar Tekeoğlu'na, çalışmamın istatistiksel analizini yapan Alihan Coşar'a

Hep arkamda duran ve beni destekleyen annem Deniz Mercan, babam Rumi Mercan, kardeşim Aysu Günce Mercan ve Tolga Sönmez'e

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Mercan. B, Peri-İmplantitisli Hastalarda Dişeti Oluğu Sıvısı ve Genel Salyada İmmünolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Uzmanlık Tezi, Ankara 2022.

Periodontal ve peri-implant hastalıkların patogeneğinde, plak biyofilmi ve konağın aşırı inflamatuvar yanıtı rol oynamaktadır. İ inflamatuvar yanıtta, enzimler, proteinler ve sitokinler önemli komponentlerdir. Bu çalışmanın amacı, dişeti oluğu sıvısında (DOS), peri-implant oluğu sıvısında (PİOS) ve salyada IL-10, IL-17, RANKL, OPG, S100A8 ve S100A9 düzeylerini peri-implant ve periodontal hastalık ve sağlık durumlarında incelemek, bu hastalıkların patogeneğleri arasındaki farklılıkları belirleyebilmektir. Çalışma grubumuz yaş ortalaması 46.6±14 olan 60 kadın, 29 erkek toplam 89 kişiden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 42 diş ve 47 implant, klinik ve radyolojik muayene sonuçlarına göre, 'Periodontitis' (n=22), 'Sağlıklı periodonsiyum' (n=20), 'Peri-implantitis' (n=26), 'Peri-implant sağlık' (n=21) olarak dört gruba ayrılmıştır. Tüm gruplardan, periodontal ve peri-implant klinik parametreler ölçülmüş, DOS/PİOS ve salya örnekleri elde edilmiştir. DOS/PİOS ve salya örneklerinde IL-10, IL-17, RANKL, OPG, S100A8 ve S100A9 seviyeleri uygun ELİSA kitleriyle ölçülmüştür. Çalışma sonucunda, DOS/PİOS'ta IL-10 seviyeleri, periodontitis grubunda peri-implantitis grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek tespit edilmiştir. DOS/PİOS'ta IL-17 seviyeleri peri-implantitis grubunda tüm gruplara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. DOS/PİOS'ta RANKL seviyeleri peri-implantitis grubunda, sağlıklı periodonsiyuma göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. IL-17 salya seviyeleri, periodontitiste peri-implant sağlığa göre anlamlı ölçüde yüksektir. Salya RANKL düzeyleri, peri-implant sağlıkta sağlıklı periodonsiyuma göre anlamlı ölçüde artmış, S100A8, S100A9 değerleri sağlıklı periodonsiyumda, peri-implant sağlığa göre artmıştır. Bu çalışmanın sonucunda sağlıklı ve hastalıklı peri-implant dokular arasında ayırırmda IL-17'nin kuvvetli bir indikatör olduğu IL-10'un ise bu sonucun ortaya çıkmasındaki etkili faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. Ayrıca, salya RANKL, S100A8 ve S100A9'un peri-implant sağlık durumu ile sağlıklı periodonsiyumda hastalık riski ve immüno-inflamatuvar yanıtta farklılıkların belirlenmesinde önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: peri-implantitis, periodontitis, PİOS, salya, IL-17, IL-10

ABSTRACT

Mercan. B, Investigation of Immunological and Biochemical Parameters in Gingival Crevicular Fluid and General Saliva in Patients With Peri-İmplantitis. Hacettepe University Faculty of Dentistry, Periodontology Specialization Programme, Ankara, 2022. Plaque biofilm and excessive inflammatory response of the host play a major role in the pathogenesis of periodontal and peri-implant diseases. Enzymes, proteins, and cytokines are important components in the inflammatory response. The aim of this study is to examine the levels of IL-10, IL-17, RANKL, OPG, S100A8 and S100A9 in gingival crevicular fluid (GCF), peri-implant crevicular fluid (PICF) and saliva in peri-implantitis, periodontitis, health conditions, and also determine the differences between the pathogenesis of the disease. The study group consisted of 60 females and 29 males, a total of 89 people with a mean age of 46.6 ± 14 years. According to the clinical and radiological examination results, 42 teeth and 47 implants were divided into four groups as 'Periodontitis' (n=22), 'Healthy periodontium' (n=20), 'Peri-implantitis' (n=26) and 'Peri-implant health' (n=21). Periodontal and peri-implant clinical parameters were measured, GCF/PICF and saliva samples were obtained from all groups. IL-10, IL-17, RANKL, OPG, S100A8 and S100A9 levels in DOS/PIOS and saliva samples were measured with appropriate ELISA kits. IL-10 levels in GCF/PICF were found to be significantly higher in the periodontitis group compared to the peri-implantitis group. IL-17 levels in GCF/PICF were found to be significantly higher in the peri-implantitis group compared to all groups. RANKL levels in GCF/PICF were significantly higher in the peri-implantitis group than in the healthy periodontium. IL-17 levels in saliva were significantly higher in the periodontitis group than in the healthy periodontium. RANKL levels in saliva were observed to be significantly higher in the peri-implant health group than in the healthy periodontium. S100A8 and S100A9 levels in saliva were higher in the healthy periodontium group than in the peri-implant health status. As a result of this study, it is shown that IL-17 is a strong indicator in the distinction between healthy and diseased peri-implant tissues, and IL-10 is one of the effective factors in the emergence of this result. In addition, salivary RANKL suggests that S100A8 and S100A9 may be important in determining the differences in peri-implant health status and disease risk and immuno-inflammatory response in healthy periodontium.

Key words: Peri-implantitis, periodontitis, PICF, saliva, IL-17, IL-10

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Periodonsiyum ve Periodontal Hastalıklar	6
2.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezi	7
2.3. Periodontal hastalıkların İmmünolojisi	8
2.4. Peri-implant Dokular	11
2.5. Peri-implant Hastalıkların Patogenezi	12
2.6. Peri-implantitis ve Periodontitiste Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Biyobelirteçler	14
2.6.1. IL-17A	14
2.6.2. IL-10	16
2.6.3. S100A8/A9	17
2.6.4. RANKL/OPG	19
2.7. Periodontitis ve Peri-implantitis Teşhis Yöntemleri	22
2.7.1. Klinik Teşhis Yöntemleri	22
2.7.2. İleri Teşhis Yöntemleri	23
2.7.3. Dişeti Oluğu Sıvısı	24
2.7.4. Peri-implant Oluk Sıvısı	26
2.7.5. Salya	27

3. GEREÇLER VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	29
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	29
3.3. Çalışma Gruplarının Seçimi	29
3.4. Klinik Değerlendirmeler	30
3.5. DOS ve PİOS Örneklerinin Elde Edilmesi	32
3.6. Salya Örneklerinin Elde Edilmesi	33
3.7. DOS/PİOS ve Salyada Biyobelirteç Miktarlarının Belirlenmesi	33
3.7.1. IL-10'un ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi	33
3.7.2. IL-17'nin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi	34
3.7.3. RANKL'ın ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi	35
3.7.4. OPG'nin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi	36
3.7.5. S100A8'nin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi	37
3.7.6. S100A9'nin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi	37
3.8. İstatiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR	40
4.1. Genel Bulgular	40
4.2. Klinik Bulgular	41
4.2.1. DOS/PİOS Hacmi	41
4.2.2. Total Sondlama Derinliği (TSD)	43
4.2.3. Sondalama Derinliği (SD)	44
4.2.4. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	45
4.2.5. Plak İndeksi (Pİ)	46
4.2.6. Gingival İndeks (Gİ)	47
4.2.7. Sondlamada Kanama (SK)	48
4.2.8. Süpürasyon (Sup)	49
4.3. Biyobelirteçler	50
4.3.1. DOS/PİOS Biyobelirteçleri	51
4.3.2. Salya Biyobelirteçleri	53
4.3.3. Korelasyon Testi Sonuçları	56
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74

7. KAYNAKÇA	75
8. EKLER	92
EK-1: ORJİNALLİK RAPORU	92
EK-2: ETİK KURUL ONAYI	94



SİMGELER VE KISALTMALAR

CLP	Calprotektin
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
ELİSA	Enzyme linked immüno sorbent assay
Gİ	Gingival İndeks
IL	İnterlökin
ISQ	Implant stability quatient
KAS	Klinik ataçman seviyesi
L	Litre
MMP	Matriks metalloproteinaz
MAMP	Mikropla ilişkili moleküler patern
ml	Mililitre
ng	Nanogram
OPG	Osteoprotegerin
PBS	Phosphate Buffered Salin
pg	Pikogram
PGE2	ProstoglandinE2
Pİ	Plak İndeksi
PİOS	Peri-implant oluğu sıvısı
PPR	Patern tanıma reseptörü
RANK	Nükleer faktör kappa-betanın reseptör aktivatörü
RANKL	Nükleer faktör kappa-betanın reseptör aktivatörü ligandı
SD	Sondlama derinliği
SK	Sondlamada kanama
Sup	Süpürasyon
TGF-β	Transforme edici büyüme faktörü-beta
TNF	Tümör nekroze edici faktör
Th	T yardımcı hücresi
TSD	Total sondlama derinliği

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. IL-17'nin RANKL/OPG üzerinden alveoler kemik rezorpsiyonunu yönlendirmesi	10
Şekil 2.2. Peri-implant ve periodontal dokuların karşılaştırılması gösterilmiştir	12
Şekil 2.3. Th17 hücrelerinin periodontitisteki rolü	15
Şekil 4.1. Tanı gruplarında DOS/PİOS hacimleri	42
Şekil 4.2. Tanı gruplarında total sondlama derinliği	44
Şekil 4.3. Tanı gruplarında sondlama derinliği	45

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 4.1. Tanı Grubuna Göre Bireylerin Demografik Bilgilerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler	40
Tablo 4.2. Klinik Parametrelere İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Testi Sonuçları	41
Tablo 4.3. DOS/PIOS Hacmi Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	42
Tablo 4.4. TOTAL SD Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	43
Tablo 4.5. SD Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	45
Tablo 4.6. KAS Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	46
Tablo 4.7. Pİ Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	47
Tablo 4.8. Gİ Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	47
Tablo 4.9. SK ve Tanı Grubuna İlişkin Çapraz Tablo	48
Tablo 4.10. Süpürasyon ve Tanı Grubuna İlişkin Çapraz Tablo	49
Tablo 4.11. Çalışma gruplarımızda DOS/PİOS IL-10, IL-17, OPG, RANKL, S100A8 ve S100A9'a İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Testi Sonuçları	50
Tablo 4.12. IL-10 DOS/PİOS Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	51
Tablo 4.13. IL-17 DOS/PİOS Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	52
Tablo 4.14. RANKL DOS/PİOS Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	53
Tablo 4.15. Çalışma gruplarımızda Salya IL-10, IL-17, OPG, RANKL, S100A8 ve S100A9'a İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Testi Sonuçları	53
Tablo 4.16. IL-17 Salya Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	54
Tablo 4.17. RANKL Salya Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	55
Tablo 4.18. S100A8 Salya Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	55
Tablo 4.19. S100A9 Salya Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları	56
Tablo 4.20. Korelasyon Testi Sonuçları	57
Tablo 4.21. Periodontitis İçin Korelasyon Testi Sonuçları	59
Tablo 4.22. Sağlıklı Periodonsiyum İçin Korelasyon Testi Sonuçları	60

Tablo 4.23. Peri-implantitis İçin Korelasyon Testi Sonuçları	61
Tablo 4.24. Peri-implant Sağlık İçin Korelasyon Testi Sonuçları	62



1. GİRİŞ

Periodontitis, direkt plak biyofilmi ile ilişkili, multifaktöriyel, dişlerin destek dokularını etkileyen, enfeksiyöz ve inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal ligament ve alveolar kemiğinin kaybıyla artan sondlama derinliği ve/veya diş eti çekilmeleriyle ilerleyici yıkıma neden olur (1, 2). Periodontitis histopatolojik olarak, immünregülasyonda önemli işlevleri olan, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri salgılayan lökositler, makrofajlar ve lenfositler gibi hücrelerin yoğun dağılımı ile karakterizedir. Periodontitisin patogeneğinde, önemli rol oynayan monosit/makrofajlar; inflamasyonun başlaması, inflamasyonun çözülmesi, lenfositler tarafından adaptif immünitinin başlatılması, alveolar kemik yıkımının potansiyalize edilmesi gibi olaylarda çok yönlü etkilere sahiptirler (3, 4).

Peri-implantitis, dental implantları çevreleyen dokularda meydana gelen, peri-implant mukozada inflamasyon ve ilerleyici kemik kaybı ile karakterize patolojik bir hastalıktır (5, 6). Peri-implant dokuların inflamasyonunda da periodontal dokuların inflamasyonunda da periodontitiste gözlenen lokal ve sistemik immüno-inflamatuvar yanıtların kombinasyonu rol oynamaktadır (7-9).

Klinik olarak peri-implantitis belirtileri gösteren implantların, periodontitiste olduğu gibi yüksek oranda gram negatif anaerobik mikrobiyota ile karakterize olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (10, 11). Aynı bireyde dişler ve implantlar çevresindeki mikrobiyotanın bileşimi arasındaki benzerlik gösterilmiştir (12). Peri-implantitiste spesifik bakteri türlerinin kolonizasyonu konakta inflamatuvar cevabın başlamasına ve ilerlemesine neden olur. Peri-implantitiste spesifik bakteri türlerinin kolonizasyonu, konakta inflamatuvar cevabın başlamasına ve ilerlemesine neden olur. Bu hastalıklarda (peri-implantitis ve periodontitis) patogenezdaki ortak özellik, bakteriyel plağa karşı oluşan konak immüno-inflamatuvar yanıtın harekete geçmesi ve bunun sonucunda doku yıkım prosesini başlamasıdır (13, 14).

Berglundh ve arkadaşları (15), köpek modelinde, başlangıç plak birikimini takiben diş ve implant çevresinde klinik ve histolojik verileri değerlendirmiştir. 3 hafta plak birikimi sonrasında subepitelyal bağ dokusu infiltrasyonunu yapan hücrelerin yayılımı, implant ve diş çevresindeki yumuşak dokularda benzer gözlenmiştir. Bu sonuç, implant-mukoza birleşimindeki erken konak yanıtının, dentogingival ünite

meydana gelen yanıt ile eşdeğer yoğunlukta olduğunu düşündürmektedir. Başka bir çalışmada, peri-implantitis bölgelerinde inflamatuvar lezyonun ilerlemesinin periodontitis bölgelerine göre daha geniş kapsamlı olduğu gösterilmiştir (16). Maymunlarda yapılan bir çalışmada (17), hem ankiloze dişlerde hem de normal dişlerde ligatür nedenli peri-implantitis ve periodontitiste oluşan inflamatuvar yanıt ve kemik kaybı kıyaslanmıştır. Histolojik olarak, implantlar ve ankilozlu dişlerin etrafında kontrol dişlere kıyasla daha fazla kemik kaybı ve inflamatuvar infiltrasyon gözlenmiştir. Araştırmacılar, periodontal ligamentin olmayışının, peri-implantitis patogenezinde, lezyonun geniş yüzeyde ilerleyişinde önemli bir etken olabileceğini ileri sürmüşlerdir (17).

Hastalığın patogenezinin yanı sıra, klinik teşhis ve değerlendirme de önemlidir. Peri-implantitis teşhis edilirken, yumuşak dokudaki inflamasyon tespiti sondlama ile (sondlamada kanama SK), progresif kemik kaybı ise radyografik olarak belirlenir (18). Peri-implantitisin teşhisinde genellikle kullanılan bu klinik değerlendirmelerin subjektifliğine karşılık, objektif verilere dayanan teşhis yöntemleri de araştırılmaktadır. Son yıllarda, peri-mukozitis ve peri-implantitis patogenezinin araştırmak için klinik, immünolojik, mikrobiyolojik, biyokimyasal tanı kriterleri ile ilgili olarak çalışmalar yürütülmektedir. Peri-implantitis saptanan inflamasyon bölgelerinde, peri-implant oluşu sıvısının (PIOS) üretiminde artış, dişeti kanaması, dişeti volumünün artması, immünolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal değişiklikler gözlenebilir (19). Özellikle, peri-implant hastalıklarında inflamatuvar biyobelirteç seviyeleri baz alınarak aktif hastalığın belirlenmesi erken tanı, korunma ve tedavi için araç olarak kullanılabilir (20). Diş eti oluşu sıvısının (DOS) implant çevresindeki karşılığı olan peri-implant oluşu sıvısı (PIOS) diş eti plexuslarındaki damarlardan köken alır. Ayrıca DOS ve PIOS içeriğindeki matriks metalloproteinazlar ve inhibitörleri, çok sayıda inflamatuvar mediatör (sitokinler, prostoglandinler), konak proteolitik enzimleri ve doku yıkım biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi, peri-implant ve periodontal hastalıkların tespiti ve farklı evreleri hakkında bilgi verebilir (21-24).

Total salya, birey hakkında önemli bilgiler taşıyan yararlı bir sıvıdır ve ağız sağlığı için araştırma kaynağı olarak kullanılabilir (25). PIOS gibi salya da çeşitli enzimler, antikorlar, sitokinler, antimikrobiyal bileşenler içeren kompleks bir sıvıdır. Antikorlar ve antimikrobiyal bileşenler, kandan tükürüğe transselüler ve paraselüler

yollarla geçiş yapar (26). Ayrıca, salya kullanmanın avantajı, invaziv olmayan, ağrısız, hızlı ulaşılabilir bir toplama yöntemi olması ve özel ekipman gerektirmemesidir (27).

Literatürde, periodontitiste oluşan yıkım prosesinin, konak hücrelerinin lipopolisakkaritlere (LPS) verdiği yanıt sonucu salınan iltihabi sitokinlerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (28, 29). Konağın verdiği bu yanıtta en önemli komponent, hücresel immüniteyi oluşturan T hücreleridir. T hücre alt gruplarından Th1 (T helper 1), IL-2, IFN- γ salgımlarken, Th2 (T helper 2), IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 gibi sitokinleri salgılar.

Periferel dokulara göç eden T lenfositleri ekprese ettikleri hücre yüzey moleküllerine göre CD4+ ve CD8+ olarak tanımlanırlar. CD4+ hücreleri Th1, Th2, Th17 ve T regülatör (Treg) olarak polarize olabilmektedir. CD4+ hücreleri, IL-6, IL-23, IL-21, TGF- β etkisi altında T helper 17 hücresi olarak polarize olur (30). Th17 hücreleri periodontal dokuda IL-17 üretiminin önemli bir kaynağını oluşturur. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-17, doğal bağışıklığı, özellikle nötrofil aracılı savunmayı potansiyalize eder. Osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu uyarabilmesi nedeniyle güçlü osteoklastojenik etkileri vardır (31). Ayrıca IL-17, fibroblastlarda matriks metaloproteinazları uyararak bağ dokusu yıkımına aracılık edebilir (30, 32). IL-17 seviyelerinin peri-implant oluşu sırasında değerlendirildiği bir çalışmada, IL-17 seviyeleri peri-implantitis oluşu sırasında, sağlıklı bölgelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (33).

Dental implantların osseointegrasyonu tedavinin başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Osseointegrasyon kemik dokusunda yer alan hücre ve mediatörlerden etkilenen dinamik bir süreçtir. Kemik metabolizmasında yer alan biyobelirteçler peri-implant hastalıklar hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayabilir. Bu bağlamda Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör- $\kappa\beta$ (RANK) ve Ligandı (RANKL), Osteoprotegerin (OPG) kemik metabolizmasında yer alan önemli biyobelirteçlerdir (34). Tümör Nekroz Faktörü (TNF) süper ailesinin bir üyesi olan RANKL, osteoklast farklılaşması ve kemik rezorpsiyonunun uyarılmasından sorumlu hücre zarına bağlı bir faktör olarak tanımlanmıştır (34). RANKL'ın etkisi, RANK'ın yapısal homoloğu olan, TNF reseptör süper ailesinin üyesi olan, tuzak reseptörü OPG tarafından bloke edilebilir (35).

RANKL/OPG oranı tedavi edilmemiş periodontitis için bir biyobelirteç olarak potansiyel bir değere sahip olabilir veya ilgili bölgedeki seviyeleri hastalığın geçmişi hakkında bilgi verebilir, ancak klinik olarak başarılı tedavi sonucunun bir belirteci değildir (36, 37). Ayrıca artmış RANKL / OPG oranı kemik rezorpsiyonunun moleküler mekanizmalarının hala aktif olduğunu ve ilgili bölgelerin sonraki zamanlarda potansiyel olarak daha fazla relaps riski olduğunu gösterebilir (36). Peri-implantitiste kemik kaybı ile ilişkili biyobelirteçleri DOS ve PİOS'ta inceleyen bir çalışmada, RANK, RANKL ve OPG seviyeleri peri-implantitisli bölgelerde sağlıklı bölgelere kıyasla daha yüksek gözlenmiştir (38).

Küçük kalsiyum bağlayıcı proteinler olan S100A8 ve S100A9 immün sistemi uyarıcı potansiyele sahip moleküllerdir. Epitel hücreleri, granülositler ve monositlerden eksprese edilir (39). En önemli kaynağı ise periodontitisin patogenezinde önemli rol oynayan monosit/makrofajlardır. S100A8, TLR4 yoluyla direkt osteoklastları stimüle ederek kemik yıkımında rol alırlar. Akut ve kronik inflamasyonların, çeşitli hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar (40). Calprotectin (S100A8/A9), pro-inflamatuar mediatörler olup, dişeti oluşu sıvısındaki varlıkları ile periodontitisle ilişkili bulunmuştur (41). Peri-implantitis tedavisi ile salya ve PİOS S100A8/A9 seviyelerindeki değişim incelenmiştir. Salya ve PİOS S100A8/A9 seviyeleri tedavi sonrası başlangıca göre azalmıştır fakat salya ve PİOS düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır (42).

Periodontitis patogenezinde; IL-17, IL-1 β , IL-8, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun şiddetini artırırken, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler de hem hücrel hem de humoral yanıtı regüle ederek, inflamasyonun gerilemesine neden olur (43, 44). Treg hücreleri, monosit/makrofajlar, B hücreleri tarafından üretilir ve Th2 hücreleri, monosit/ makrofajların proinflamatuvar sitokin ve prostoglandin salgılamasını baskılar. IL-10'un periodontal hastalığındaki rolünü, incelemeye ilişkin yapılan hayvan çalışmalarında, inflamasyonu ve alveoler kemik yıkımını baskıladığı gösterilmiştir (45, 46).

Bu bilgiler ışığında, sağlıklı ve peri-implantitisli implantların PİOS'unda ve sağlıklı ve periodontitisli dişlerin DOS'unda ayrıca tüm gruplardan alınacak total salyada; IL-10, IL-17A, RANKL, OPG S100A8 ve S100A9 düzeylerinin tespit

edilmesi ve bu biyobelirteçlerin peri-implant çevresi hastalık ve sağlık durumlarında karşılaştırılması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyum ve Periodontal Hastalıklar

Normal periodonsiyum, dişlerin fonksiyonunu sürdürmesi için gerekli desteği sağlar. Diş eti, periodontal ligament, sement ve alveolar kemik olarak dört ana yapıdan oluşur. Bu periodontal bileşenlerin her biri konumu, yapısı ve biyokimyasal bileşimi bakımından farklıdır, ancak birlikte tek bir birim olarak işlev görürler (47). Diş eti; alveolar kemiği ve diş kökünü, semento-enamel bileşimin koronal seviyesine kadar örter. Diş eti anatomik olarak marjinal, yapışık ve interdental alanlara ayrılır (48). Periodontal ligament; diş kökünü saran, onu alveolar kemiğin iç duvarına bağlayan vasküler ve hücreden zengin bağ dokusudur. Diş eti bağ dokusu ile devam eder, vasküler kanallar vasıtasıyla kemik ile iletişim kurar (49). Alveol kemiği; bazal kemikten uzanır ve dişlerin sürmesi ve gelişimiyle bağlantılı bir yapıdır. Sement, kök yüzeylerini çevreleyen avasküler, inervasyonu olmayan, yaşam boyu birikimle karakterize özel bir mineralize dokudur (50).

Periodontal sağlık, bahsi geçen periodonsiyumda, gingivitis ve periodontitis gibi inflamatuvar periodontal hastalıkların ve diğer periodontal patolojik durumların yokluğu olarak tanımlanır. Periodontal hastalıklar, periodontal destek kaybına ve ileri aşamalarda diş kaybına yol açabilmektedir. Sondlamada kanama bulgusuna sahip, ataçman kaybı ve / veya kemik kaybı olmayan, diş etinde sınırlı inflamasyona gingivitis denir (51). Gingivitis, dişeti sınırında ve apikalinde sürekli plak biyofilmi birikiminin sonucu olarak görülen spesifik olmayan inflamatuvar bir durumdur (52). Longitudinal çalışmalarda ilerleyici ataçman kaybı görülen bölgelerin ilerleyici ataçman kaybı göstermeyen bölgelere göre daha fazla gingival inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53, 54). Bu nedenle gingival inflamasyon periodontitis için bir ön koşul ve önemli bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Gingivitis tedavi edilmediğinde periodontitis meydana gelebilir (51).

Periodontitis, disbiyotik plak biyofilmi ile ilişkili, multifaktöriyel, dişlerin destekleyici dokularının yıkımı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal dokularda ilerleyici bir yıkım oluşur. Klinik olarak, ataçman kaybı, alveol kemiği

kaybı, periodontal cep oluşumu, sondlamada kanama ve diş eti çekilmesi gibi bulgular gözlemlenebilir (2).

2.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Gingivitisin patolojik değişiklikleri, diş tutunmuş veya gingival sulkusdaki oral mikroorganizmalara konak yanıtı ile başlar. Bu mikroorganizmalar; epitel, bağ dokusu hücrelerine ve kolajen, glikokaliks gibi hücre içi bileşenlere zarar veren ürünler sentezleyebilirler (55). Plak birikimi artarsa, inflamasyon ve gingivitisin klasik klinik belirtileri ortaya çıkabilir. Gingival inflamasyon, histopatolojik olarak dört evrede değerlendirilir. Başlangıç lezyonu, erken lezyon ve yerleşmiş lezyon evreleri diş etinde sınırlıyken, ilerlemiş lezyon evresinde ataçman ve alveoler kemik kaybı görülür. İlerlemiş lezyon, gingivitisten periodontitise geçişi işaret eder. Biyofilm bileşimi ve miktarı, konak immünoinflamatuvar yanıtı, çevresel ve genetik risk faktörlerinin bu geçişin nedenlerinden olduğu düşünülmektedir (30, 56). Gingivitis ve plak birikimi arasındaki ilişki belirgin olsa da klinik gözlemler, bireylerde gingival inflamasyon yanıtları açısından farklılıklar olduğunu altını çizmektedir. Ayrıca, birçok bireyde yaygın gingival inflamasyon oluşmasına rağmen periodontitis gelişmeyebilir (57). İnflamatuvar yanıt, savunma hücrelerinin infiltrasyonu ile derin dokulara yayılabilir bunun sonucunda bağ dokusunda kolajen yıkımı meydana gelir. Birleşim epiteli sağlam epitel bariyerini koruyabilmek için apikale doğru hareket eder, bu durum sulkusun derinleşmesiyle sonuçlanır ve periodontal cep ismi verilir (58).

Başlangıç konseptlerinde, bakteri kolonizasyonundan sonra periodontal doku yıkımının da bakteriyel etkiyle bağlantılı devam ettiği düşünülmekteydi. Deneysel periodontitis çalışmalarında, konağın immünoinflamatuvar yanıtının kolajen ve kemik yıkımına yol açan mekanizmalarda daha etkili olduğu raporlanmıştır (59, 60). Periodontitis patogenezinde rol alan moleküller subgingival mikrobiyaya kaynaklı (mikrobiyal virülans faktörleri) ve konak immünoinflamatuvar yanıtından kaynaklı moleküller olarak ikiye ayrılır. Periodontopatojenlerde bulunan bazı virülans faktörleri lipopolisakkaritler, bakteriyel enzimler, invazyon, bakteriyel DNA ve fimbriadır. Mikrobiyal virülans faktörleri periodontal dokularda inflamatuvar yanıtı başlatır. İnflamatuvar ve immün yanıt koruyucudur ancak daha fazla doku hasarına yol açabilir (58).

2.3. Periodontal hastalıkların İmmünolojisi

İmmün yanıt, moleküler hücresel entegrasyonları içeren, doğuştan gelen bağışıklık ve adaptif bağışıklığın toplamı olarak düşünülebilir. Doğal bağışıklık enfeksiyona karşı mekanik kimyasal ve hücresel bariyerleri içerir. Adaptif bağışıklık ise enfeksiyona odaklanmış, temel komponenti antijen spesifikliğı olan bağışıklık sistemidir (58, 61).

Nötrofiller gingival sulkusta baskın lökosit türüdür. Bu bölgede biyofilme karşı savunma duvarı oluştururlar ancak disbiyotik mikrobiyotayı kontrol etmek için yetersiz görülmektedirler (62). Periodontal dokulara nüfuz eden plak bakterileri, makrofaj ve dentrik hücreleri içeren bir takım özel hücreler tarafından tanınır. Bu hücreler Mikrobiyal ilişkili moleküler paterne (MAMPs) tutunan Patern tanıma reseptörleri (PPRs) eksprese ederler. PPR'ların aktivitesi hemen koruma sağlayarak doğal bağışıklığın aktivasyonunu ve sonrasında antijene özgü savunma sağlayarak da adaptif bağışıklığın aktivasyonunu sağlar. Aşırı ve düzensiz bağışıklık cevabı, kronik inflamasyona ve periodontal hastalıkla birlikte doku tahribatına yol açar (58).

Sitokinler çözümlenir proteinlerdir, sinyalleri bir hücreden diğerine iletirler. İnflamasyonda ve periodontal hastalık patogenezinde anahtar rol oynarlar. IL-1 β özellikle doğal bağışıklıkta önemlidir. Esas olarak monositler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından üretilir. PGE₂, trombosit aktive edici faktör ve nitroz oksidin sentezini uyarır, böylece inflamasyon ile ilişkili vasküler değişikliklere ve enfeksiyon bölgesine artan kan akışına neden olur (63). IL-8'in sentezini uyarır ve IL-8 nötrofillerin etkilenen bölgeye infiltre olma hızını artırır. TNF- α , bakteriyel LPS ile aktive olmuş monosit/makrofajlar tarafından salgılanır. TNF- α , nötrofil aktivitesini artırır ve MMP'leri indükleyerek doku turn-overına aracılık eder. Osteoklastların gelişimini uyarır ve fibroblast apoptozunu indükleyerek doku onarımını sınırlar. IL-6 sekresyonu TNF- α ve IL-1 β tarafından uyarılır. IL-6'nın monosit diferansiasyonuna, osteoklast oluşumuna etkisi olduğu düşünülmektedir. IL-6 ayrıca B ve T hücrelerinin, özellikle Th17 proliferasyonunu ve diferansiasyonunu düzenlemede anahtar bir role sahiptir (64). IL-17'nin osteoblastlar ve diğer stromal hücreler üzerinden RANKL/OPG sistemini etkileyerek kemik yıkımda görev aldığı düşünülmektedir (30). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar süreçlerin dengesi hastalığın ilerlemesini

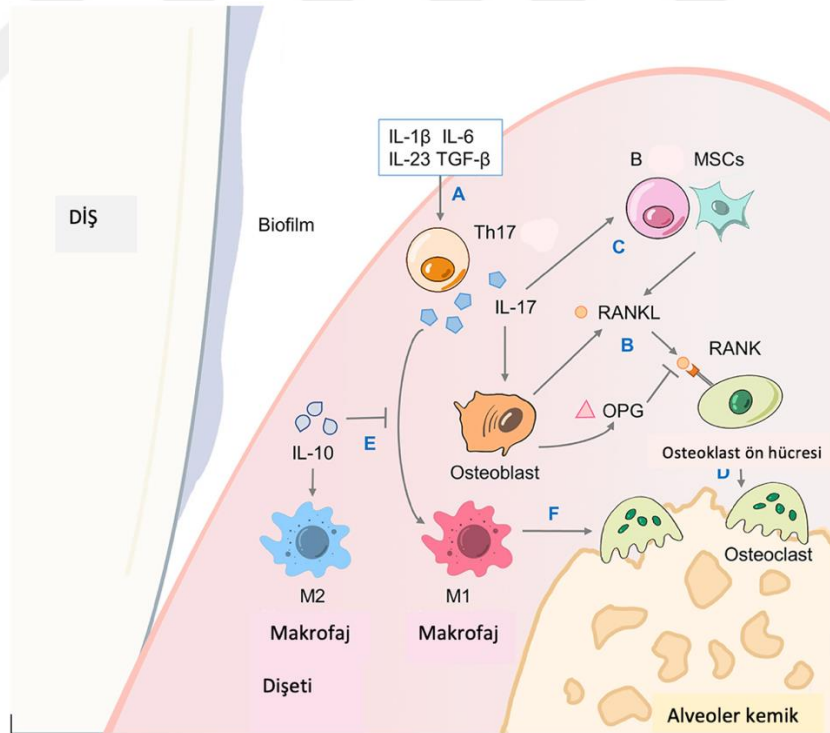
belirlemede önemlidir. IL-10, TGF- β , IL-1Ra, antiinflamatuvar sitokinlerdendir. IL-10 sitokin ailesi birden fazla pleotropik etkiye sahiptir ve immünsupresif özelliğe sahiptir. IL-10, Treg hücreleri, monositler ve B hücreleri tarafından üretilir ve Th1, Th2 hücreleri, monosit ve makrofajların sitokin salgılanmasını baskılamaktadır (65). IL-10'nun DOS ve periodontal dokularda bulunduğu gösterilmiştir (66). TGF- β , sitokin olarak görevleri de olan bir büyüme faktörüdür. T hücre alt kümelerinin düzenlenmesi ve Treg hücrelerinin aktivitesi gibi immünite üzerinde etkileri vardır. Aynı zamanda onarım ve rejenerasyonda rollere sahiptir. Anjiyogenez, ekstraselüler matriksin sentezi, apoptoz ve hücre büyümesinin inhibisyonu gibi fonksiyonları bulunmaktadır (67).

Adaptif immünite hücrel ve moleküler cevabın dinamiği açısından doğal immüniteden yavaştır ve antijen sunucu hücreler (APC) ile T ve B lenfositler arasındaki etkileşime dayanır. Gingivitis ve stabil periodontitiste lökosit popülasyonunun T hücrelerine baskın olduğu bildirilmiştir. Ayrıca T yardımcı hücrelerinin (CD4), T sitotoksik (CD8) hücrelerinden daha fazla olduğu gözlenmiştir. Aksine ilerlemiş periodontitiste, B hücreleri ve plazma hücrelerinin baskın olduğu raporlanmıştır (68).

Periodonsiyumda makrofaj, B hücresi ve dendritik hücreler (Langerhans hücreleri, dermal dentritik hücreler) gibi antijen sunucu hücreler (APC) bulunur. Mikroorganizmalardaki MAMP'ların antijen sunan hücreleri aktive etmesinin ve tool like resöpterler tarafından tanınmasının, T hücre aktivasyonunda temel unsur olduğu düşünülmektedir (58, 68).

Kemik iliği ve timüsta birkaç farklı lenfosit alt kümesi gelişir ve adaptif immün cevaba katılmak için periferik dokulara göç ederler. Eksprese ettikleri hücre yüzey moleküllerine göre CD4+ ve CD8+ olarak tanımlanabilirler. CD4+ hücreleri Th1, Th2, Th17 ve Treg olarak polarize olabilir (30). Th1 hücreleri IFN- γ salgılar. IFN- γ hücrel bağışıklığı, yani makrofajları, NK hücrelerini ve CD8 + sitotoksik ve T hücrelerini aktive eder. Makrofajlar, fagositoz yoluyla mikrobiyal patojenlerin öldürülmesini sağlarlar. NK ve CD8 + T hücreleri, enfekte konak hücrelerini öldüren sitotoksik T hücreleridir. Aksine Th2 humoral bağışıklığı ve mast hücre aktivitesini düzenler. IL-4, IL-5 ve IL-13'ün salgırlar. Th2 hücrelerinin baskınlığı B hücre cevabına yol açar. B hücreleri nötrofil fagositozunu arttırmak, spesifik antikorların üretimi gibi işlevlerle

dokuyu enfeksiyondan temizleyerek koruyucu olabilir. Fakat aynı zamanda doku yıkımını arttıran sitokinlerin kaynağıdır. Treg hücreleri, TGF- β salgırlar. İmmüsupresif etkileri vardır bu durum otoimmün hastalıkları önlemede yardımcıdır. Th17 hücrelerinin, Th1 / Th2 hücrelerinin ortadan kaldıramadığı mikroorganizmalara karşı etkili inflamatuvar yanıt sağladığı düşünülmektedir. Th17, IL-17 aracılığı ile makrofajlarda sitokin (IL-1 β , TNF- α dahil) ve kemokin ekspresyonunu uyarır, böylece nötrofil infiltrasyonunu aktive eder. IL-17, IL-1 β ve TNF- α ile benzer işlevlere sahiptir. Özellikle TNF- α 'yla sinerjistik aktivitesi vardır. Periodontal hastalıkta, Th17 ve IL-17'nin rolüne dair kanıtlar artmaktadır. İlerlemiş periodontal hastalıkta IL-17 periodontal dokularda tespit edilmiştir. T hücresi alt kümeleri tarafından üretilen sitokinler, türetildikleri hücrelerin aktivitesini sürdürmek için pozitif feedback mekanizmasını kullanırlar. Eşzamanlı olarak, diğer alt kümelerin gelişimini engellerler. Örneğin, Th2 hücrelerinden gelen IL-4, Th1 hücrelerinin gelişimini inhibe eder ve Th1 hücrelerinden gelen IFN- γ , Th2 hücrelerini inhibe eder (30, 58, 61, 69, 70).



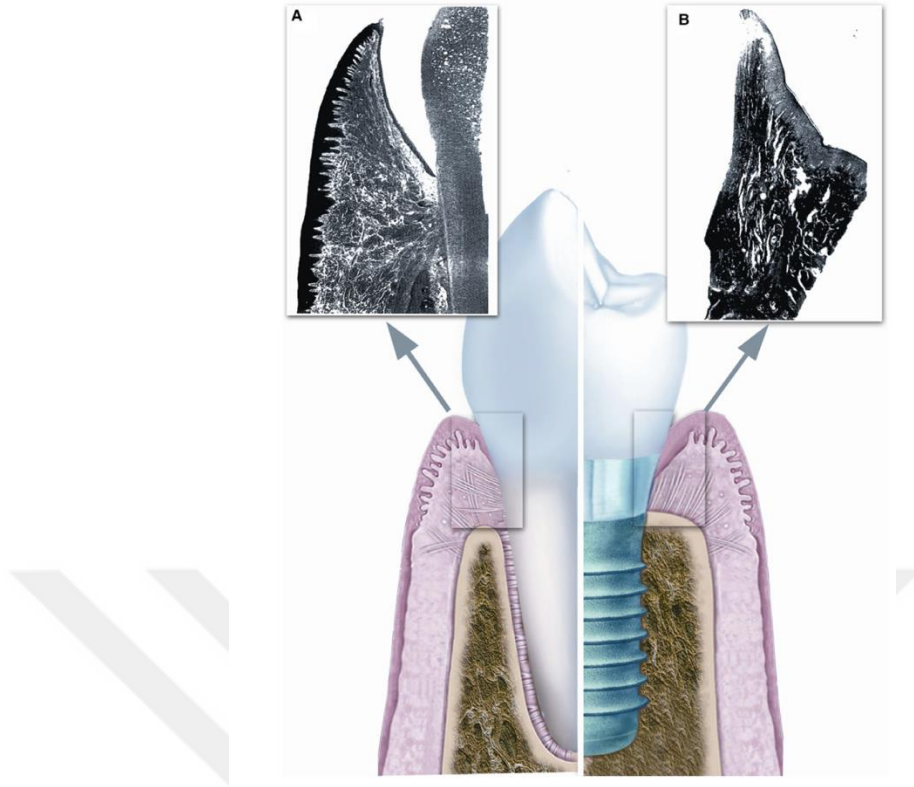
Şekil 2.1. IL-17'nin RANKL/OPG üzerinden alveoler kemik rezorpsiyonunu yönlendirmesi (71).

IL-10, anti-inflamatuvar etkisi olan M2 makrofajlarını polarize ederken, proinflamatuvar etkisi olan M1 makrofajlarının fonksiyonunu da bloke etmektedir.

Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yolaklar, pozitif ve negatif feedback döngüleriyle, bakteriyel yüke karşı immünoinflamatuvar yanıtın doğasını ve doku yıkımının derecesini belirlemede rol oynamaktadır. Ayrıca, inflamatuvar yanıtın doğası bireyler arasında değişir; bu durum, bazı bireylerin periodontitise karşı neden daha duyarlı olduğunu açıklayabilir.

2.4. Peri-implant Dokular

Dental implantların yerleştirilmesiyle implantın etrafını saran dokuya peri-implant mukoza denir. Dental implantı çevreleyen yumuşak dokular birçok yönden doğal dişi çevreleyen yapılarla benzerlik gösterir. Doğal dişte olduğu gibi dental implantların da alveoler kemik içi komponenti ankraj sağlarken transmukozal komponenti dental restorasyonun tutunmasını sağlar. Peri-implant ve periodontal destek dokular klinik ve histolojik olarak benzerlik gösterse de temel farklılık, implantın alveolar kemikle direkt temasta olması ve çevresinde periodontal ligament ve sement yapılarının olmamasıdır (72). İmplant cerrahisi sonrası iyileşme döneminde yumuşak dokunun transmukozal ataçmanıyla peri-implant mukoza oluşur. İmplant ve peri-implant mukoza arasındaki epiteliyal ataçmanın osteointegrasyonun idamesinde kritik olduğu düşünülmektedir (73). Doğal diş epitel yapısı gibi, peri-implant mukoza da dış yüzeyde iyi keratinize oral epitelle kaplıdır ve non-keratinize sulkus epiteliyle devamlılık gösterir. Bariyer epiteli, kemik krestinin 1-1.5 mm koronalinde bağ dokusu ile kemikten ayrılmaktadır. İmplantı çevreleyen bağ dokusunun, kolajenden zengin hücreden fakir yapısı vardır (74). Bağ dokusu, titanyum yüzey ile direkt temas halindedir ve alveoler kret periosteumundan mukozal kenara uzanan yoğun kolajen lifler içermektedir. Doğal diştten farklı olarak, kolajen lifler implant/abutment yüzeyine paralel seyrederek (74).



Şekil 2.2. Peri-implant ve periodontal dokuların karşılaştırılması gösterilmiştir (72).

Peri-implant mukozanın kan desteği, sadece alveoler kemiğin suprapariosteum damarlarının terminal dallarından kaynaklanır. Periodonsiyumda damardan zengin bağ dokusu ile karşılaştırıldığında peri-implant mukozanın vasküler beslenmeden yoksun olduğu rapor edilmiştir (75). Bu zayıf kan desteği sebebiyle implantların çevreleyen dokuların savunma sisteminin bozulduğu ve peri-implant dokuları bakteriyel biyofilme karşı daha duyarlı hale getirebileceği düşünülmektedir (72, 75).

2.5. Peri-implant Hastalıkların Patogenezi

Dental implantların yerleştirilmesiyle abutment çevresinde oluşan ve implantın etrafını saran dokuya peri-implant mukoza denir. Ameliyat sonrası iyileşme döneminde yumuşak dokunun transmukozaal ataçmanıyla oluşur. Peri-implant hastalıklar, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis gibi implantları çevreleyen dokulardaki inflamatuvar durumları tanımlamaktadır. Peri-implant mukozitis, mukozada bulunun inflamatuvar lezyon olarak tanımlanırken peri-implantitis destekleyici kemiği de etkiler. Peri-implant mukozitis, gingivitis ile benzerlik gösterir,

iki durum da bakteriyel biyofilme karşı konak cevabı ile mukozal / diş eti bağ dokusunda inflamatuvar lezyonlar gözlenir. Peri-implant mukozitis, peri-implantitisin öncüsü olarak görülmektedir (76).

Peri-implantitis dental implantlar etrafındaki dokuda inflamasyon ve ilerleyici kemik kaybı ile karakterize hastalıktır (6). Peri-implantitis patogenezi kesin olarak tanımlanamamıştır ancak hayvanlarda ve insanlarda peri-implantitis lezyonlarını inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (77). Peri-implantitis bölgelerinden çıkartılan dokuların incelendiği bir çalışmada, cep epitelinin apikaline doğru inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunduğu, lezyonların yaklaşık %60'ında plazma hücrelerinin baskın olduğu gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada PMNL'lerin sadece cep epiteli ve bağ dokusu gibi lezyonla ilişkili alanlarda değil, implanttan uzak peri-vasküler alanda da bulunduğu raporlanmıştır (78). Periodontitis ve peri-implantitis lezyonlarının immünohistokimyasal olarak incelendiği bir çalışmada benzer inflamatuvar yanıtın geliştiği ve plazma hücresi, makrofaj, T ve B lenfositler gözlenmiştir (79). Ayrıca peri-implantitis oluşu sırasında sağlıklı bölgelere göre IL-1 β , IL-6 ve IL-8 seviyelerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (80-83).

Peri-implant mukozasının plak biyofilmine karşı inflamasyona cevabını incelemek için köpek modelinde deneysel peri-implantitis ve periodontitis lezyonları oluşturulmuştur. Deneysel oluşturulan patolojik ceplerde, plağın diş ve implant bölgelerinde benzer olduğu ve gram-negatif anaerobik türlerin hâkim olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada alınan biyopsilerin histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda periodontitis lezyonları bağ dokusunda sınırlı kalırken peri-implantitis lezyonlarının genellikle alveoler kemiğe ulaştığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, inflamasyonun periodontal ve peri-implant dokularda yayılma şeklinin farklı olduğu düşünülmektedir (16). Köpek modelinde deneysel peri-implantitisin ilerlemesini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, 21 bölge kullanılmıştır. Peri-implantitis lezyonları oluşturulduktan sonra ligatürler çıkartılıp 12 ay bölgeler izlenmiştir. İlerleyici kemik kaybının, 16 bölgede devam ettiği sadece 5 bölgede lezyonların kapsülle çevrili olup kemikte daha fazla yıkıma sebep olmadığı rapor edilmiştir (84). Peri-implantitis ve periodontitis arasındaki farklılıkları değerlendirmeyi amaçlayan bir başka köpek modeli çalışmasında, 10 haftalık plak birikimiyle deneysel peri-implantitis ve periodontitis oluşturulmuş, sonrasında ligatürler çıkartılarak 6 ay

kemik seviyesi radyografiyle gözlenmiştir. Kemik kaybı miktarının implantlarda dişlere oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada, histolojik incelemelerde, peri-implantitis lezyonlarının kemiğe daha yakın olduğu ve periodontitis lezyonlarına oranla daha fazla nötrofil, granülosit ve osteoklast içerdiği bildirilmiştir (85).

2.6. Peri-implantitis ve Periodontitiste Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Biyobelirteçler

2.6.1. IL-17A

IL-17A, T helper 17 hücreleri, natural killer T hücreleri ve nötröfiller tarafından salgılanır (86). Bu sitokin, nötrofillerin kemotaksisi, ekstraselüler bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı immüitenin aktive edilmesi gibi yanıtların başlamasına aracılık eder (87). Ayrıca IL-17 salgılayan hücreler, psöriazis, romatoid artrit, tip 1 diyabet, multipl skleroz ve periodontitis gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklardan alınan lezyonlarda bildirilmektedir (88, 89).

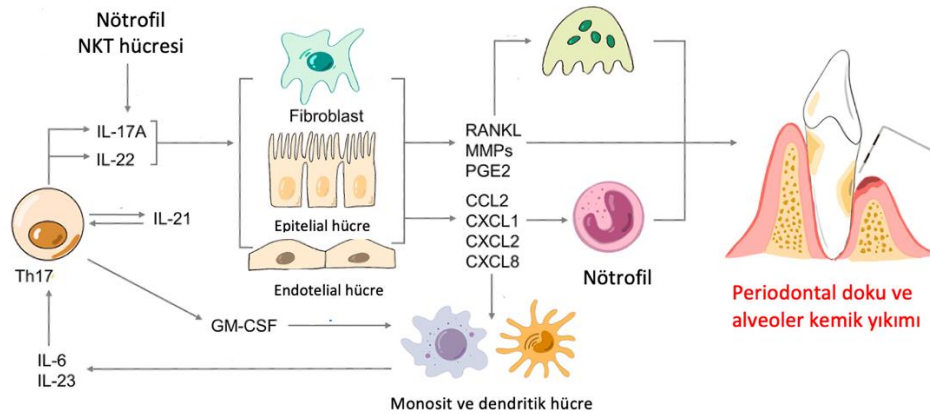
IL-17A, IL-17 ailesinin ilk tanımlanan üyesidir ve bu yüzden IL-17 olarak da adlandırılır (90). IL-17A hem immün korunmada hem immünopatolojide çeşitli rolleri olan çok yönlü bir sitokindir. IL-17'nin mukozal ve bariyer yüzeylerde immün sürveyansta rolü vardır (32, 91) ancak otoimmünite ve kronik inflamasyon durumlarında immünopatolojinin itici gücü olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (89).

IL-17A'nın inflamasyonda, keratinositler, fibroblastlar, osteoblastlar, endotel ve immün hücreler üzerinde etkisi gösterilmiştir. Örneğin epitel, endotel ve fibroblast hücrelerinden IL-6, IL-8, prostaglandin E2 (PGE2) ve GM-CSF gibi proinflamatuvar mediatörlerin üretimini uyarmaktadır (92, 93). IL-17A, hem osteoblastlar üzerindeki RANKL ekspresyonunu artırıp hem de osteoklastlar üzerindeki RANK sinyalini aktive ederek osteoklastogenezi hızlandırır. Ayrıca fibroblastlarda matriks metalloproteazların ekspresyonunu indükleyerek bağ dokusu yıkımına aracılık edebilir (32). IL-17 sinyali ile makrofajlarda IL-1 β , TNF-a üretiminin arttırdığı ve inflamatuvar yanıtları güçlendirdiği bildirilmektedir (94).

IL-17 üreten hücreler, mukozal bariyerlerde koruyucu olarak kabul edilmektedir (95). IL-17A'nın mukozal immüniteye katkıda bulunduğu mekanizma,

antimikrobiyal araçların indüklenmesidir. IL-17 tek başına ve IL-22 ile koordineli olarak β -defensinlerin (HBD), yenileyici (ReG) proteinlerin, S100 proteinlerinin, katelisinlerin, lipokalinlerin ve laktoferrinlerin üretimini indükler (96, 97). Koruyucu etkisinin tersine, IL-17 yanıtının artması, periodontitisteki immünopatoloji ile ilişkilendirilmiştir.

Periodontitiste sağlıklı periodontal dokularla karşılaştırıldığında, lokal eksprese edilen IL-17 seviyelerinin artmış olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (88, 98-101). Doku biyopsileri incelenerek yapılan çalışmalarda, artmış IL-17 seviyeleriyle hastalık şiddeti ve periodontal yıkımın klinik parametreleri arasında korelasyon gösterilmiştir (102-104). Ayrıca IL-17'nin DOS'ta incelendiği bir çalışmada kronik periodontitis ve kontrollere kıyasla agresif periodontitiste daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (105). Yapılan birçok çalışmada, periodontal lezyonlarda, Th17 ile ilişkili IL-23, IL-21 gibi sitokinler; IL-6 ve RANKL gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerde artış bulmuştur (99, 101, 103, 106, 107). İnsanlarda yapılan IL-17A çalışmaları, neden-sonuç ilişkisi kanıtlanmasa da fare modellerinde IL-17'nin nötrofizasyonu, periodontal inflamasyonun ve kemik kaybının bloke edildiği gösterilmiştir (108).



Şekil 2.3. Th17 hücrelerinin periodontitisteki rolü (71).

NKT: Natural killer T hücresi

Peri-implant oluk sıvısında (PİOS) çoklu biyobelirteçleri inceleyerek, peri-implant hastalık ve sağlık arasında ayırım yapma potansiyelini araştıran bir çalışmada, IL-17'nin peri-implantitis tanısında değerli olabileceği bildirilmiştir (109). IL-17'nin PİOS'ta incelendiği bir başka çalışmada, peri-implantitis grubunda, sağlıklı gruptan

anlamli olarak daha yuiksek olduğu gözlenmiştir (110, 111). Severino ve arkadaşlarının peri-implantitis, peri-mukozitis ve sağlıklı implant PİOS'unda yaptığı çalışmada, peri-implantitis ve peri-mukozitis grubunda IL-17 seviyelerinin sağlıklı gruptan yuiksek düzeylerde olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada parotis salyasında IL-17 seviyelerinde, peri-implantitis, peri-mukozitis ve sağlıklı gruplar arasında anlamli bir fark bulunamamıştır (33). Duarte ve arkadaşlarının yaptığı sistemik derlemede, peri-implantitisli implantlarda PİOS'da sağlıklı implantlara göre daha yuiksek proinflamatuvar sitokin gözlendiğine dair orta düzeyde kanıt bildirilmiştir (112).

2.6.2. IL-10

IL-10 çeşitli hücre tipleri uzerinde etkisi olan immnbaskılayıcı bir sitokindir. B hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller, makrofajlar, dendritik hücreler CD4+ ve CD8+ T hücreleri gibi birçok hcrenden salgılanmaktadır (113). T helper 2 hücrelerinde uze edilen IL-10, T helper 1 hücreleri tarafından sitokin uze tilmesini baskılamaktadır (114). IL-10; makrofajlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin sentezini baskılayabilmektedir Ayrıca nitrik oksit, jelatinaz ve kolajenaz sentezini de azaltabilmektedir (115). Bu etkileriyle, IL-10 iyileşme evresinde proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenleyerek bu sitokinlerin neden olduğu doku hasarını azaltmaktadır (116).

Periodontal inflamasyonun, serumda TNF- α /IL-10 oranına etkisini araştıran bir çalışmada, kronik periodontitis hastalarında, TNF- α /IL-10 oranı, sağlıklı bireylere göre anlamli olarak yuiksek bulunmuştur. Bu sonuç, kronik periodontitiste proinflamatuvar yanıt ile ilişkilendirilmiştir (117).

IL-10 bloke edilmiş fare modelinde kemik kaybının normal farelere göre daha şiddetli olduğu ve proinflamatuvar etkilerin daha fazla olduğu bildirilmiştir (45). Başka bir çalışmada, B10 hücrelerinin aktarıldığı deneysel periodontitisli farelerde DOS'ta, aktarılmayan farelere göre daha yuiksek IL-10 ve daha düşük IL-17A, RANKL düzeyleri bildirilmiştir. Ayrıca IL-10 seviyelerinin yuiksek olduğu grupta, alveoler kemik rezorpsiyonunun daha az olduğu gözlenmiştir (46).

Duarte ve ark. peri-implant doku biyopsilerinde yaptıkları bir çalışmada, IL-10 düzeylerinin, inflamasyonlu implantlarda sağlıklı implantlara kıyasla daha yuiksek

düzyeyde olduğu gösterilmiştir. Bu durumu, ‘dental implantlar çevresindeki inflamatuvar yanıtın, kontrol altına alınma mekanizması’ şeklinde yorumlamışlardır (118). Peri-implantitis, peri-mukozitis ve sağlıklı implantlarda PİOS’ta IL-1β ve IL-10 düzeylerini inceleyen bir başka çalışmada, dūřuk IL-1β, yūysek IL-10 seviyeleri peri-implant sağlıkla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca peri-implant mukozitiste, peri-implantitise gōre daha yūysek IL-10 düzeyleri gōzlenmiřtir (119). Peri-implant hastalık ve sağlığın PİOS’ta multi-biyomarker yaklaşımıyla değerlendirildiği bir çalışmada; IL-10 seviyelerinin peri-implantitiste, sağlıklı duruma gōre daha yūysek olduğu gōzlenmiřtir. IL-10’un peri-implant hastalık ile sağlığın ayırımında kullanılabileceği bildirilmiştir (109). Bařka bir çalışmada, peri-implantitis ve peri-mukozitis hastalarında PİOS’ta sağlıklı implantlardan daha yūysek IL-10 ve IL-17 düzeyleri gōsterilmiřtir (110).

2.6.3. S100A8/A9

S100 ailesinin ūyesi olan Calprotektin (CLP), S100A8 ve S100A9 olarak iki alt birimden oluřan heterodimerik kalsiyum bađlayıcı kompleks bir proteindir (120, 121).S100A8/A9 temel olarak nōtrofiller ve inflamatuvar monositler/makrofajlar gibi miyeloid hūcrelerde eksprese edilir. Epitelial ve endotel hūcrelerin, fibroblast ve osteoklastların belli kořullar altında aktive olmasıyla CLP ekspresyonu indūklenebilir. Ancak inflamasyon yokluđunda, dinlenme halinde doku makrofaj ve lenfositlerinde CLP ekspresyonu yoktur (122). Son zamanlarda CLP’nin konak adaptif immūn yanıtının modūlasyonunda rol oynadıđı gōsterilmiřtir (123). İNFLAMASYONDA CLP, aktive olmuř granūositlerin proinflamatuvar etkinlikleri gōstermesinde ‘ōzgūn bir alarm’ gōrevini gōrmektedir. Hūcre yūzeyindeki reseptörlerine bađlanarak inflamatuvar bōlgelere lōkosit akımını ve sitokin salgılanmasını indūkleyerek rol oynar (40, 124).

Calprotectinler yapısal olarak bir hafif iki ađır zincirden oluřan heterodimerlerdir. S100A8 ve S100A9 merkezinde bađlı olacak řekilde helix-loop-helix motifini paylařmaktadır. Her iki alt birim Ca^{2+} iyonu ve Zn^{2+} - Mn^{2+} gibi diđer iki deđerlikli metal iyonlarını bađlayabilmektedir. Bu proteinlerin iyonik bađlanma ūzellikleri, fonksiyonlarını dūzenlemektedir (125, 126). Polimorfonūkler lōkositlerde (PMNL), hūcre içi calprotectinler, granūosit gōū için ūn kořullar olan tūbūlin polimerizasyonu ve hūcre iskeletinin modūlasyonunda kritik olarak yer almaktadır.

S100A8/A9'un bu işlevi, inflamasyon bölgesinde nötrofillerin toplanmasındaki etkinliğini açıklayabilir (127).

S100A8/A9 ekstraselüler olarak salgılandıklarında, hücre yüzeyindeki proteinlerle etkileşime geçer ve sinyal yollarını tetikler. Toll like reseptör-4 (TLR4), İleri glikolizasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) ve Ekstraselüler matriks metaloproteaz indükleyicisi (EMMPRIN) bağlandığı bilinen reseptörlerdir (128). Ekstraselüler yüksek CLP seviyelerinin varlığı, çeşitli inflamatuvar hastalıklarda gösterilmiştir dolayısıyla S100A8/A9 proteinlerinin inflamasyon için güvenilir bir biyobelirteç olarak nitelendirilebileceği düşünülmektedir (129, 130).

Literatürde DOS, salya ve diş taşında S100A8/A9 düzeyleri bildirilmiştir (131, 132). Periodontitis hastalarında, DOS'ta sağlıklı gruba göre yirmi kat daha yüksek S100A8 düzeyleri gözlenmiştir (133). Ek olarak DOS'taki S100A8 ve S100A9 konsantrasyonlarının PgE2, IL-1 β , kolejenaz, aspartat aminotransferaz gibi biyobelirteç seviyeleriyle ve sondlamada kanama, sondlama derinliği, gingival indeks gibi klinik parametrelerle uyumlu olduğu öne sürülmüştür (134, 135). Generalize agresif periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan tedavi öncesinde ve üç ay sonrasında DOS'ta calprotectin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, CLP düzeylerinin tedaviyle anlamlı olarak azaldığı ve bu değişimin periodontal cep derinliğinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (136). Aynı grubun yürüttüğü daha ileri bir çalışmada, agresif periodontitisli hastalardan cerrahi olmayan tedavi öncesi, tedaviden 3 ay ve 6 ay sonra DOS alınarak Calprotectin düzeyleri ve klinik parametreler değerlendirilmiştir. Hastalık aktivitesi 3. ve 6. ay arasında sondlama derinliğinin artması olarak tanımlanmıştır. Calprotectin konsantrasyonları yüksek gözlenen hastalarda, daha fazla aktif hastalık bölgesi bildirilmiştir (137). S100A8/A9 seviyelerinin agresif periodontitisli hastalarda "aktif hastalık" göstergesi olabileceği ve tedavinin izlenmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür (122, 137). Haririan ve ark. periodontitis hastalarında ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde serum ve salyada CLP düzeylerini incelemiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, periodontitis hastalarının hem serumda hem de salyada S100A8/A9 düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu görülmüştür. Ancak agresif periodontitis ve kronik periodontitis hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca, salyadaki S100A8/A9 seviyeleri, klinik parametreler ve periodontopatojen *Treponema*

Denticola'nın varlığı ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (138). Kim ve ark. salya, serum ve DOS'ta calprotectin seviyelerini inceledikleri çalışmada salya S100A8 seviyeleri ileri periodontitis hastalarında sağlıklı gruba göre daha yüksek görülmüştür. İlginç olarak aynı çalışmada, DOS S100A8 ve S100A9 seviyeleri sağlıklı grupta periodontitis grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir (139).

Peri-implantitis ve peri-mukozitis hastalarında salyadaki S100A8/A9 düzeylerine peri-implant tedavinin etkilerini inceleyen bir çalışmada, tedavi sonrasında klinik parametrelerin iyileştiği ve S100A8/A9 seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (42). Peri-implant oluşu sıvısındaki calprotectin düzeylerini inceleyerek tanı sistemi olasılığını araştıran bir çalışmada; PIOS calprotectin düzeylerinin peri-implant hastalık öngörüsünde kullanılabileceği düşünülmüştür (140).

Periodontal hastalık patogeneğinde S100A8/A9 un rolünü inceleyen bir çalışmada, S100A8/A9 ekspresyonu agresif periodontitisli hastaların DOS'unda sağlığa göre artmıştır ve bu artış hastalık şiddeti uyumludur (141). Calprotectinlerin hastalık aktivitesini ve tedavi sonuçlarını izlemek için etkili bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (122).

2.6.4. RANKL/OPG

Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı (RANKL), Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ligandı ailesinin bir üyesidir. RANKL, osteoklast farklılaşması ve kemik rezorpsiyonunun uyarılmasından sorumlu hücre zarına bağlı bir faktör olarak tanımlanmıştır (34, 142). RANKL, membrana bağlı olarak veya serbest ligand olarak; osteoblastlar, fibroblastlar, aktive olmuş T ve B hücrelerinde üretilebilir (143). RANKL osteoklast ve osteoklast öncülleri tarafından salgılanan RANK'ı aktive eder (144). RANKL, pre-osteoklastların farklılaşması, kemik dokusuna tutunması ve sonraki aktivasyonlarını uyaran etkilere sahiptir (145).

RANKL etkileri, TNF reseptör ailesinin bir üyesi olan ve RANK ile yapısal homolojiye sahip, çözümlü tuzak reseptör Osteoprotegerin (OPG) tarafından bloke edilebilir (35). OPG, RANKL'a bağlanarak, RANK ile etkileşimini engeller ve osteoklast farklılaşmasına ve kemik rezorpsiyonuna yol açan RANKL'a bağlı mekanizmaları önler (146). Artmış RANKL veya azalmış OPG lokal ekspresyonu,

insan iskeletinin çeşitli bölgelerinde kemik rezorpsiyonuna neden olabilir. Tersine, azalmış RANKL veya artmış OPG ekspresyonu, osteopetroz tipi kemik oluşumuna yol açabilir (147). Kemik yıkımının çeşitli biyobelirteçleri arasında RANKL ve OPG'nin incelenmesi periodontal hastalıkta kemik durumu açısından güvenilir bilgi verebilir ancak bu biyobelirteçler, gelecekteki hastalık aktivitesini tahmin edilmesinde yeterli olmayabilir (148).

Fizyolojik koşullarda periodonsiyumda RANKL, ağırlıklı olarak osteoblastlar ve periodontal ligament hücreleri olmak üzere, mezenkimal hücreler tarafından da eksprese edilir (149). RANKL ekspresyonu, diş erüpsiyonu sırasında, periodonsiyumun okluzal kuvvetlere karşı adaptasyonu açısından önemlidir (150). Sağlıklı periodonsiyumda, OPG, periodontal bağ dokusu fibroblastları tarafından sürekli üretilmektedir. Fakat OPG epiteliyal hücreler ve T hücreleri tarafından üretilmez (151, 152). Periodontal hastalıkta B hücreleri, Th1 ve Th17 hücreleri RANKL'in temel kaynağıdır (153, 154). OPG üretiminin periodontal hastalıkta da fibroblastlar tarafından yapıldığı düşünülmektedir (36). RANKL/RANK/OPG sistemini, TNF-a, IL-1, IL-6, IL-4, IL-11 ve IL-17A gibi sitokinler; D vitamini, östrojen, glukokortikoidler gibi hormonlar etkilemektedir (155, 156).

Mogi ve ark. RANKL ve OPG'nin DOS'ta saptanabilir olduğunu göstermişlerdir. Buna göre hastalık şiddetinden bağımsız olarak, kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre RANKL/OPG oranının daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Ancak hafif kronik periodontitiste orta ve şiddetli forma göre RANKL/OPG oranı daha yüksek tespit edilmiştir (157). Progresif doku yıkımı ile RANKL ekspresyonu ilişkisini inceleyen çalışmalarda, aktif periodontitisli bölgelerin, aktif olmayan bölgelere kıyasla dokuda (106) ve DOS'ta (158, 159) daha yüksek RANKL seviyeleri gösterdiği bildirilmiştir. Periodontal hastalıkta ve sağlıklı bireylerde gingival dokularda ve biyolojik sıvılarda periodontitis modülatör düzeylerini inceleyen sistemik bir derleme yapılmıştır. RANKL/OPG seviyelerini, kronik periodontitis hastalarında gingival doku, kan, salya ve DOS'ta kontrollere göre daha yüksek gözlemleyen 12 çalışma bildirilmiştir (160). Kronik periodontitis ve agresif periodontitisin karşılaştırıldığı bir çalışmada serum ve DOS'ta RANKL/OPG oranının agresif periodontitiste daha yüksek olduğu gözlenmiştir (161). Salyada RANKL ve OPG seviyelerini inceleyen başka bir çalışmada, kronik ve agresif

periodontitiste RANKL seviyesi ve RANKL/OPG oranının sağlıklı gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (162). Periodontal tedavinin, DOS'ta RANKL/OPG oranına etkisini araştıran bir çalışmada, cerrahi olmayan tedavinin ardından RANKL seviyelerinin ve RANKL/OPG oranının azaldığı gözlenmiştir (163).

Peri-implantitis, implant yüzeyinde patojenik biyofilm birikmesi ile ilişkili, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (5). Peri-implantitisli bireylerde osteoklastogenezle ilgili biyobelirteçlerin seviyelerini incelemek ve sağlıklı implant bölgeleri ve kronik periodontisle karşılaştırmak amacıyla yapılan kesitsel bir çalışmada, DOS ve PİOS'da RANK, RANKL, OPG seviyeleri incelenmiştir (38). RANK, RANKL, OPG seviyeleri peri-implantitisli bölgelerde sağlıklı implantlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu biyobelirteç seviyeleriyle klinik parametreler arasında korelasyon bulunmuştur. Peri-implantitis ve periodontitis karşılaştırıldığında, peri-implantitisli bölgelerde RANK oranı daha yüksek, periodontitisli bölgelerde ise RANKL ve RANKL/OPG oranı artmış olarak gözlenmiştir. Bu çalışmanın ön bulguları peri-implant doku yıkımının RANK, RANKL, OPG ile ilişkili olduğunu ve periodontitis modelinden farklı olduğunu düşündürmektedir (38). RANKL ve OPG düzeylerini, PİOS ve DOS'ta periodonsiyum ve implantlarda sağlık ve hastalık koşullarında incelenmiştir. Peri-implantitisli grupta peri-implant sağlık grubuna göre RANKL, OPG anlamlı olarak artmıştır. Benzer şekilde periodontitis grubunda sağlıklı periodonsiyuma göre RANKL ve OPG seviyeleri yüksek bulunmuştur (164). Deneysel peri-implantitis modeli kullanılarak TLR4 sinyalinin inflamasyon ve alveoler kemik rezorpsiyonundaki rolünü araştıran bir çalışmada, TLR4 KO fareler ve normal farelerde, *P. gingivalis*/ ligatür kaynaklı peri-implantitis oluşturulmuştur. Peri-implantitis etrafından elde edilen dokularda RANKL/OPG oranı, normal tip farelerde *P. gingivalis*/ ligatür yerleştirilmesiyle artarken TLR4 KO farelerde değişim görülmemiştir. Bu çalışma, TLR4'ün ligatür kaynaklı periodontitiste, B hücresi infiltrasyonu, RANKL/OPG oranı ve sitokin üretiminin düzenlenmesiyle alveoler kemik rezorpsiyonuna aracılık ettiğini öne sürmektedir (165). Peri-implantitiste, sağlıklı implant ve peri-implant mukozitise göre PİOS'ta RANKL, OPG seviyeleri ve RANKL/OPG oranını değerlendiren sistemik derleme yapılmıştır. PİOS'ta incelenen bu biyobelirteçlerin sağlıklı ve inflamasyonlu implant bölgeleri arasında ayırım

yapmak güçlü göstergeler olarak kullanılabilceğine dair sınırlı kanıt bulunmuştur (166).

2.7. Periodontitis ve Peri-implantitis Teşhis Yöntemleri

Periodontal ve peri-implant hastalığın tedavisinde önemli bir zorluk, zamanında ve doğru bir teşhistir. Periodontal sert ve yumuşak doku kaybı aşamalı ve büyük oranda geri dönüşsüz olarak gerçekleşmektedir. Erken periodontitis ağrısız olduğundan bu dönemde teşhis özellikle zordur (167).

2.7.1. Klinik Teşhis Yöntemleri

Periodontal ve peri-implant hastalığın teşhisinde en sık klinik yöntemler kullanılmaktadır.

Periodontal ve peri-implant hastalığın klinik teşhisi için değerlendirilen parametreler

- Doku konturu
- Doku rengi
- Sondlamada kanama
- Ataçman kaybı ve sondlama derinliği
- Dişeti çekilmesi
- Mobilite
- Süpürasyon
- Furkasyon tutulumu
- Radyografik olarak kemik kaybının mevcut olmasıdır (167, 168).

Klinik ataçman kaybının olmadığı durumda, dişeti sulkusunda sondlama derinliği yaklaşık 2mm olmakla beraber periodontitis durumunda derinleşir. 2017 Dünya Çalışmayı, bitişik olmayan iki dişte interdental klinik ataçman kaybının 2mm'den fazla olması ya da bukkal veya oral klinik ataçman kaybının en az iki dişte 3mm'den fazla olması durumunu periodontitis vakası olarak tanımlamıştır (169). Peri-implant sağlık durumu, sondlamada kanamanın ve inflamasyon bulgularının yokluğu ile karakterizedir. Peri-implantitiste, kızarıklık, ödem, mukozal büyüme, süpürasyon ve sondalamada kanama gibi inflamasyon belirtileriyle artmış sondlama derinliği ve

radıyografık kemık kaybı gözlenır (6). Peri-ımlantıtıs teŖhısındı radıyografık olarak tanımlanan progresıf kemık kaybı önemlıdır. TeŖhıste sondlama derınlığı, dıŖ çevresındı olduğu kadar yardımcı olmaz, ımlant çevresındı bağ dokusu ataçmanı olmadığından kemık seviyesıne kadar ilerleyebılır. Yıne de peri-ımlant sulkusun 6mm'den fazla olması patolojik kabul edılmektedir (170). Subjektıf klınık bulgulara karŖılık ıleri teŖhıs teknıklerı üzerinde çalıŖılmıŖtır.

2.7.2. İleri TeŖhıs Yöntemlerı

İleri teŖhıs yöntemi olarak, otomatik sondlar, perıotest kullanımı, ısı ölçümlerı, rezonans frekans analızı ve hasta baŖı kıtlerı gıbı yöntemler mevcuttur (171-173). Manuel yapılan soddamada, sondun kalınlığı, sondlama kuvvetı, sondlama açısı ve sondlama tekniğı gıbı parametrelerin kalibrasyonunu için bilgisayar desteklı teknoloji kullanılmıŖtır. Sondlama doğruluğunu ve tekrarlana bırlırlığını geliŖtirmek için Florida probe, İnterprobe, Toronto probe, Alabama probe gıbı otomatize edilmiŖ aletler geliŖtirilmiŖtır (172). Periodontal inflamasyon sonucu olarak subgingival sıcaklığın artışı Perıotemp kullanılarak ölçülebılmektedir bu yöntem ısı ölçümü ile teŖhıs olarak adlandırılmaktadır (174). İnflame bölgelerde kan akıŖımın arttığı bildirilmiŖtır (175). Laser Doppler Flowmetry ile dokulardaki mikrosirkülasyonu ölçerek teŖhıs amaçlanmaktadır (176). Rezonans Frekans Analızı, ımlant stabilitesının klınık değerlendirmesi için invaziv olmayan bir yöntemdir. YerleŖtirilen ımlanta bir trasformatör bağlanırve ımlanta baŖka bir cihaz tarafından elektromanyetik dalga verilerek ımlantın eğme kuvvetlerine direnci tespit edilir. Rezonans Frekans Analızının ölçüm birimi 1 ile 100 arasında kaydedilen ımlant stability quotient (ISQ)dir. ISQ değerı ne kadar yüksekse stabilite o kadar yüksektir (177). Hasta baŖı teŖhıs kıtlerinin çalıŖma prensibi fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik ve immünolojik metodolojilere dayanır. Günümüzde kullanılan hasta baŖı teŖhıs kıtlerı, DNA/RNA problemlerı ve enzim kıtlerı olan bakteriyel testlerdir (178). Periodontal ve peri-ımlant hastalıklar için kullanılan testlerde potansiyel kaynak olarak salya, serum, subgingival plak, doku biyopsilerı, dıŖeti oluğu sıvısı (DOS) ve peri-ımlant oluğu sıvısı (PIOS) kullanılabilir (179).

2.7.3. Dişeti Oluğu Sıvısı

Dişeti oluğu sıvısı periodontal cep veya dişeti oluğu kaynaklı bir dizi biyolojik mediatör, hücre ve bakteri içeren inflamatuvar transudadır. Klinik olarak periodontal hastalık bulguları gözleendiğinde eksuda olarak tanımlanır (180, 181). Oral savunmadaki rolü 1950'lerde öncü çalışmalarla tanımlanmıştır (182). Deneysel köpek çalışmasında, intramüsküler enjekte edilen florosan materyali dişeti oluğuna yerleştirilen kâğıt şeritlerde gözlenmiştir. Bu bulgular dişeti oluğu sıvısının kan dolaşımından ve dokulardan geçerek dişeti oluğuna ulaştığını göstermektedir (183). Dişeti oluğu sıvısının sağlıklı bir sulkustan az miktarda da olsa izole edilebileceği gösterilmiştir İnflamasyon varlığında DOS artmaktadır (184, 185) ve bu artış inflamasyonun şiddetiyle orantılıdır (186). Periodontal hastalığın ilerlemesiyle DOS bileşenlerinde değişiklikler oluşmaktadır ve hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede biyobelirteçler kullanılabilir. Dişeti oluğu sıvısının kompozisyonunun, inflamatuvar hücre akımı, bağ dokusu remodellingi ve doku metabolizmasındaki subklinik değişiklikleri tespit etmek için kullanılabileceğini düşünülmektedir (187). Güncel çalışmalar, artmış klinik hasar meydana gelmeden önce hastalık sürecinin varlığını gösteren faydalı teşhis biyobelirteçleri araştırmaktadır (188-191). Dişeti oluğu sıvısı toplanması invaziv değildir bu nedenle periodontal hastalığın potansiyel tanısal biyobelirteçlerinin araştırılmasında kullanılmıştır (192-194). Bakteriyel biyofilm ve periodontal doku hücreleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak, dişeti oluğu sıvısı, toplama kolaylığı ve oral kavite içinde aynı anda birden fazla bölgeden örnek alınmasına izin vermesi nedeniyle çekici bir oral tanı sıvısı olarak görünmektedir (195).

DOS Oluşumu:

Dişeti oluğu sıvısı serum kaynaklı kompleks fizyolojik materyal karışımıdır. DOS dentogingival boşluktaki gingival pleksuslardan köken almaktadır. Fizyolojik bir sıvı olmasının yanı sıra inflamatuvar bir eksudadır (196). DOS oluşumunu araştıran çalışmalar ozmotik gradiyent farkı üzerinde yoğunlaşmıştır (187). Gingivite bazal membranda biriken bakteriyel ürünler, ozmotik gradiyent farkı oluşturur bu sebeple gingival pleksuslardan dişeti sulkusuna doğru sıvı akışı başlar. Ozmotik basınç ile modüle edilmiş inflamasyon öncesi eksuda birikmesi ardından sekonder inflamatuvar

eksudaya ilerleme Weinstein ve ark. tarafından tarif edilmiştir. Protein/kalsiyum oranı normal sulkusa göre, hafif inflamasyonlu ve inflamasyonlu dokularda artış göstermektedir (181).

Dişeti oluşuna sıvı akışı hücrel infiltratın eşlik ettiği bir inflamasyondur. Dişeti oluşunda birincil hücrel savunma sistemi nötrofiller olarak kabul edilmektedir. Nötrofiller, bağ dokusundaki kapiller ağı terk ederek ve birleşim epitelini geçerek sulkusa göç ederler burada subgingival plak ve gingival epitel ara yüzünde birikirler. DOS'tan izole edilen nötrofillerin yaklaşık %75-80'i canlı hücrelerdir. DOS nötrofillerinin antibakteriyal moleküllerle mikroorganizmaları öldürdüğü gözlenmiştir. Bununla birlikte sağlık durumunda da nötrofillerin kemotaksisini indükleyen IL-8'in sulkusta varlığı ve birleşim epitelinin sıkı bağlantısının olmadığı gözlemi birleştirildiğinde nötrofillerin dişeti sulkusunda bulunmasının, fizyolojik bir durum olduğu düşünülmektedir. Deneysel gingivitis modelinde, sağlıklı duruma göre inflamasyonda DOS akışının 5.5 kat arttığı gösterilmiştir (197). Dişeti oluşu veya periodontal cebe akan sıvı miktarı, inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir.

DOS Toplanması ve Hacim Ölçümü:

DOS toplanması için birçok yöntem denenmiştir. Bu yöntemler; yıkama teknikleri, kapiller tüpler, mikropipet ve absorbe edici kâğıt şeritlerin kullanımınıdır (198-200). DOS toplanması için en sık olarak standardize kâğıt şeritler (Periopaper, Oraflow Inc., Amityville, NY) kullanılmaktadır. Absorbe edici kâğıt şeritler sulkus içine veya girişine yerleştirilmektedir. Brill tekniği, dirençle karşılaşılınca kadar cebe yerleştirmeyi içermektedir. Bu yöntem sıvı akışını tetikleyebilmektedir ayrıca sulkuler epitelde irritasyona sebep olmaktadır (201). Loe ve Holm-Pedersen, kâğıt şeridi cep girişinin hemen üzerine yerleştirmiştir. Bu yöntemle sıvı şerit tarafından alınır, ancak sulküler epitel kağıtla temas halinde olmaz (180). Kâğıt şeritleri sulkus içine 1-2 mm yerleştirilerek 30 saniye bekletilmesi standart toplama yöntemi olarak kabul edilir. Toplanan dişeti oluşu sıvısının hacmini ölçmek için periotron cihazı kullanılır (187).

DOS İçeriği:

DOS bileşenleri, proteinler, metabolitler, spesifik antikorlar, antijenler, enzimler ve doku yıkım ürünleridir (202, 203). DOS ayrıca hücresel elemanlar da içermektedir (204). DOS içeriği sağlık durumundan hastalığa geište değiştiiği gibi inflamasyonun şiddeti ile de değişmektedir. Çok sayıda çalışma aktif hastalığı teşhis etme veya hangi hastaların risk altında olduğunu belirlemek için DOS'taki bileşenleri araştırmaktadır (204, 205).

DOS'ta gözlenen temel materyaller;

- Konağın patojenlere karşı cevap ürünleri
- Doku yıkımı ürünleri
- Gingival ve periodontal inflamasyon belirteçleri
- Periodontal patojenleri varlığını yada yokluğunu gösteren belirteçler olarak sınıflandırılabilir (206).

Periodontal hastalık patogenezinde konak yanıtı kritik öneme sahip olduğundan hastalık aktivitesini ve riskini belirlemede inflamatuvar biyobelirteç seviyeleri anlamlı bir göstergedir. Çalışmalarda DOS örneklerinde 432 farklı protein tanımladığı bildirilmiştir (188). Bu proteinler arasında hem sağlık hem hastalık durumuyla ilişkili olanlar bulunmaktadır. Proteomik analiz hastalık profiline göre belirgin farklılıklar göstermektedir (207, 208). Ayrıca 6000'den fazla DOS örneği ile yapılan bir çalışmada IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonlarının cep derinliği ve gingival inflamasyonla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (209). Bununla birlikte tanımlanan proteinlerin periodontal hastalık patogenezindeki rolünü anlamak için daha büyük örnekleme popülasyonları ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. DOS'un tek başına veya serum ve salya biyobelirteçleri ile birlikte incelenmesi periodontal hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın belirlenmesi için potansiyel tanı değerisi olduğu düşünölmektedir (187).

2.7.4. Peri-implant Oluk Sıvısı

Peri-implant oluk sıvısı (PIOS) gingival pleksus damarlarından köken alan ozmotik olaylar aracılı inflamatuvar bir eksudadır. Bileşim olarak konak kaynaklı enzimler ve bunların inhibitörleri, doku yıkım ürünleri, konak cevabı modifiye

edicileri içerir. PİOS içerik olarak DOS'a benzemektedir. PİOS'daki sitokin düzeylerinin analizi, klinik olarak erken bir aşamada inflamatuvar lezyonların saptanmasına yardımcı olabilir (19). Plak biyofimine karşı konakta gingival dokularda yanıt faktörleri oluşur. Gingival dokularda, inflamasyon sırasında açığa çıkan sitokinler ve enzimler alveolar kemik kaybında rol oynamaktadır. PİOS hacmi de DOS'a benzer şekilde inflamasyon şiddetinin artmasıyla artmaktadır (210). İmplantlardan ve dişlerden toplanan oluk sıvısı biyobelirteçlerini retrospektif olarak inceleyen bir çalışmada, artmış MMP-8 ve IL-1 β seviyelerinin inflamasyonun artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PİOS'da düşük MMP-1/TIMP-1 seviyelerinin implant etrafında hastalık ilerlemesinin göstergesi olabileceği düşünülmektedir (211). Peri-implantitis biyobelirteçlerini araştıran birçok çalışma, hastalıklı ve sağlıklı implantlar arasındaki enzim ve sitokinlerin korelasyonunu değerlendirmiştir. İncelenen sitokinler TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17A gibi proinflamatuvar sitokinler ve IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerdir. Analiz edilen diğer sitokinler, interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1ra), Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF)dü. Bildirilen diğer araştırmalar, RANKL, RANK, OPG ve Osteokalsin gibi kemik metabolizması belirteçlerini incelemiştir (211). Sağlıklı implant ve peri-implantitis PİOS'larında IL-1 β ve TNF- α seviyelerinin anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir (20). Literatürde, diğer proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve IL-17), sağlıklı implantlara kıyasla peri-implantitis PİOS'unda daha yüksek seviyelere sahip olduğuna ilişkin sınırlı kanıtlar mevcuttur (109, 212).

PİOS'taki IL-10 düzeylerinin peri-implant hastalıklarıyla negatif ilişkili olduğu gözlenmiştir (109, 119). IL-4, IL-8 ve IL-12 seviyeleri peri-implant hastalık ve sağlık arasında farklılık göstermemiştir (112). Kemokin olan IL-8 ve Makrofaj inflamatuvar protein-1 (MIP-1) düzeylerinin, peri-implant hastalıkta daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Fakat bu bulguların başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (213, 214).

2.7.5. Salya

Ağızda çok sayıda majör ve minör tükürük bezleri bulunmaktadır. Bu tükürük bezlerinden salgılanan salya, ağızdaki konak savunmasının önemli bir bileşenidir ve fizyolojik işlevler için kritiktir (215). Korte & Kinney ve ark. salya toplanmasının non-

invaziv ve kolay olmasının yanı sıra ağızdaki tüm periodontal ceplerden gelen dişeti oluşu sıvısını içerdiğini bildirmiştir. Ayrıca periodontitis gibi kompleks bir hastalığın patogenezinin anlaşılması için, hastalıkla ilişkili birçok faktörün birleştiği bir sıvı olan salyanın incelenmesi anlamlı olabilir (216). Sorsa ve ark. yaptıkları derlemede, periodontitis ve peri-implantitis yönetiminde DOS, PİOS ve salya matriks metalloproteinaz analizinin uygulanmasını vurgulamışlardır (217). Salyadaki IL-1 β 'nin periodontal sağlık ve hastalık arasında ayırma yapma potansiyeli araştırılmıştır, ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (218, 219). Salyada IL-6 seviyelerini inceleyen çalışmalarda periodontitisli hastalarda, sağlıklı bireylere göre daha yüksek IL-6 düzeyleri gözlenmiştir. Jaedicke ve ark. periodontal hastalık şiddeti ve ilerlemesiyle salya sitokinlerinin ilişkisini incelemiştir (218, 220). Salya sitokinlerinin periodontal hastalık belirteçleri olarak faydasını değerlendirmişlerdir. İnflamatuvar hastalıkların patogenezinde sitokinlerin önemi bilinmesine rağmen sadece birkaç molekül gerçek periodontitis biyobelirteci olarak tanımlanmıştır. Konak immün cevabının bütünsel analizi ve geliştirilmiş çalışmalarla tanısız önemi olan yeni biyobelirteçler ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (221).

Bu bilgiler ışığında tez çalışmamızın amacı;

1. Sağlıklı ve peri-implantitisli implantların PİOS'unda, sağlıklı ve periodontitisli dişlerin DOS'unda IL-10, IL-17A, S100A8, S100A9 calproteinleri, RANKL ve OPG düzeylerinin belirlenmesi,
2. Ayrıca sağlıklı implant, peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum gruplarından toplanan uyarılmamış salyada IL-10, IL-17A, S100A8, S100A9, RANKL ve OPG seviyelerinin tespit edilmesi,
3. Sağlık ve hastalık durumlarında DOS, PİOS ve salyadaki IL-10, IL-17A, S100A8, S100A9, RANKL ve OPG düzeylerinin ve klinik periodontal indekslerin karşılaştırılması,
4. İncelenen parametrelerin, tüm gruplarda DOS/PİOS ve salya düzeyleri arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi,
5. Peri-implantitisli implantlar ve periodontitisli dişler ile sağlıklı implantlar ve sağlıklı dişlerin kendi aralarında, incelenen parametreler açısından karşılaştırılması ve immünobiyojik farklılıkların değerlendirilmesidir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na tedavi amacıyla başvuran ve çalışma protokolünü kabul eden hastalar üzerinde gerçekleştirildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Son 3 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmak,
2. Ortodontik tedavi görmüyor olmak,
3. Aydınlatılmış hasta ve gönüllü onam formunun onaylanmış olması,
4. En az 18 yaşında olması,

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Kontrol altında olmayan diyabeti veya periodontal durumu etkileyebilecek başka bir sistemik hastalığın bulunması,
2. Sigara kullanılması,
3. Örneklerin toplanmasından önceki son 3 ay süresince çalışma sonuçlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı (antibiyotik, non-steroidal antiinflatuar, kortikosteroid kullanılması)
4. Hamilelik/emzirme döneminde olması

Belirlenen bu kriterlere göre 89 çalışmamıza hasta dahil edildi. Çalışma protokolü belirlendikten sonra 7 Mayıs 2019 tarihli GO19/481 kayıt numarası ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınmasını takiben araştırmaya başlandı. Gönüllü bireylere çalışmanın önemi ve yapılacak işlem hakkında bilgi verilerek onamları alındı. Hasta grubu, çalışma öncesinde hastalıklarının durumu, tedavi yöntemi ve yapılacak uygulama hakkında bilgilendirildi ve hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

3.3. Çalışma Gruplarının Seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve katılmayı kabul eden hastalar, peri-implant ve periodontal durumlarını değerlendirmek için muayene edildi. Michigan O probu kullanılarak dişler ve implantların muayenesi yapılarak periodontal

indeks değerleri kaydedildi. İkinci randevuda DOS/PİOS ve salya örnekleri alındı. Bu değerlendirmelere göre hasta grupları Őu Şekilde belirlendi:

1. Peri-implantitis Grubu: Bu gruba klinik muayene sonucunda, peri-implant alanda kızarıklık, ödem, mukozal büyüme, sondlamada kanama gibi inflamasyon bulguları bulunan ve implant çevresinde en az bir yüzeyde 5mm'ye eŐit ya da 5mm'den fazla sondlama derinliği bulunmasına ek olarak radyografik muayenede implant çevresinde kemik kaybı gözlenen hastalar dahil edildi.

2. Peri-implant Sağlık Grubu: Bu gruba klinik muayenede peri-implant alanda inflamasyon bulguları gözlenmeyen ve sondlamada 4mm'yi aÇan cep derinliği bulunmayan; radyografik incelemede implant çevresinde kemik kaybı gözlenmeyen hastalar dahil edildi.

3. Periodontitis Grubu: Bu gruba klinik ve radyografik muayene sonucunda inflamasyon bulgularıyla birlikte en az iki dişte ataçman kaybı gözlenen sondlama derinliğinin 4mm'ye eŐit ya da 4mm'den fazla olduğu ayrıca radyografik olarak kemik kaybı bulunan hastalar dahil edildi.

4. Sağlıklı Periodonsiyum Grubu: Bu gruba klinik ve radyografik muayene sonucunda inflamasyon bulguları gözlenmeyen interproksimal alanda ataçman kaybı bulunmayan ve sondlama derinliğinin 3mm'yi aŐmadıęı ayrıca radyografik kemik kaybı olmayan hastalar dahil edildi.

3.4. Klinik Değerlendirmeler

Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal durumlarının belirlenmesi için; tüm diş ve implantlardan sondlama cep derinliği miktarı (SD), klinik ataçman seviyesi (KAS), gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), sondlamada kanama (SK) ve süpürasyon (Sup) değerleri kaydedilmiştir.

Sondlama Derinliği: Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal değerlendirmesi için cep derinliği ölçümü periodontal sond (Michigan O Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanıldı. Her dişin altı bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) dişin uzun aksına paralel olacak Şekilde ve sondun kendi ağırlığı kadar kuvvet uygulanarak yapıldı. Cep derinliğinin belirlenmesi için serbest dişeti kenarı referans alınarak cep tabanına kadar

olan mesafe ölçüldü. Tüm ağızdan ölçülen ortalama sondlama derinliği ve çalışmaya dahil edilen diş veya implanttan ölçülen ortalama sondalama derinliği kaydedildi.

Klinik ataçman seviyesi: Çalışmaya dahil edilen bireylerde implant ve dişlerde klinik ataçman seviyesinin ölçümü için periodontal sond (Michigan O Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanıldı. Her dişin ve implantın altı bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) uzun aksa paralel olacak şekilde ve sondun kendi ağırlığı kadar kuvvet uygulanarak yapıldı. Klinik ataçman seviyesinin belirlenmesinde doğal diş için mine sement sınırı, implant için sabit restorasyon sınırı referans alınarak cep tabanına kadar olan mesafe ölçüldü.

Gingival İndeks: Periodontal ve peri-implant bölgede klinik inflamasyon varlığı/şiddeti Løe ve Silness (222) tarafından geliştirilen gingival indeks kullanılarak belirlendi.

Gingival indeks değerlerine göre;

0. Sağlıklı dişeti

1. Dişetinde hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle birlikte sondlamada kanama yok.

2. Dişetinde orta derece iltihap, hiperemi, parlaklık ve ödemle birlikte sondlamada kanama var.

3. Dişetinde şiddetli iltihap, belirgin hiperemi ve ödemle birlikte spontan kanama gözlenebilir.

Gİ ölçümleri, değerlendirilen her diş ve implant için dört bölgeden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, midlingual/palatinal) alınan skorların ortalamasının kaydedilmesiyle elde edildi.

Plak İndeksi: Dental implantların ve dişlerin etrafındaki plak, şiddeti Løe ve Silness tarafından geliştirilen plak indeksi kullanılarak belirlendi (222).

Plak indeksi değerlerine göre;

0. Dişeti etrafında plak bulunmadığını

1. Dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde film şeklinde sond yardımı ile fark edilebilen plak varlığı

2. Dişeti kenarı ve diş yüzeyinde gözle görülebilen yumuşak eklenti varlığı

3. Dişeti kenarı ve komşu diş yüzeyinde fazla miktarda yumuşak eklenti varlığı

Pİ ölçümleri, değerlendirilen her diş ve implantın dört bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, midlingual/palatinal) alınan skorların ortalamasının kaydedilmesiyle elde edildi.

Sondlamada kanama: Çalışmaya dahil edilen tüm implant ve dişlerde periodontal sond cep etrafında hafifçe dolaştırılarak kanama varlığı/yokluğuna bakılarak sondlamada kanama indeksi tayin edildi. Diş ve implantların dört bölgeden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, midlingual/palatinal) sondlanmasını takiben 10-15 saniye içinde kanamanın olup olmamasına bakılarak değerlendirme yapıldı kanama varlığında pozitif kanma yokluğunda negatif değer verildi (223).

Süpürasyon: Çalışmaya dahil edilen tüm diş ve implantlarda periodontal sond cep çevresinde hafifçe dolaştırılarak süpürasyon varlığı/yokluğu belirlendi. Süpürasyon varlığında pozitif süpürasyon yokluğunda negatif değer verildi.

3.5. DOS ve PİOS Örneklerinin Elde Edilmesi

DOS ve PİOS örnekleri, çalışmaya dahil edilen diş ve implantlardan 4 bölgeden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, midlingual/palatinal) steril kâğıt şeritler (Periopaper strips, OraFlow, Amityville, NY) kullanılarak elde edildi. Örnek alınacak bölge rulo pamuk ile izole edildikten sonra bölgedeki plak uzaklaştırıldı plak/salya kontaminasyonun önlenmesi için bölge hava spreyi ile hafifçe kurutuldu. Kâğıt şeritler travmaya sebep olmayacak şekilde dişeti oluğu veya peri-implant oluğa yaklaşık 1mm derinliğe yerleştirilerek 30 saniye standart örnekleme yapıldı (224). Buharlaştırma riskinin önlenmesi için kâğıt şeritler örneklemeden hemen önce kalibre edilmiş olan chair side elektronik gingival sıvı ölçüm cihazına (Periotron 8000, OraFlow, Amityville, NY) transfer edilerek hacim değerleri ölçüldü. Yapılan ölçüm değerleri periotron ünitesi (PÜ) olarak kaydedildi. Her diş ve implant için elde edilen dört ölçümün ortalaması alınarak, ortalama DOS ve PİOS hacmi belirlendi. Ölçümün tamamlanmasından sonra her diş veya implant için kullanılan kâğıt şeritler tek bir

Ependorf tüpe alınarak -80°C'de IL-10, IL-17A, S100A8, S100A9, RANKL ve OPG düzeylerinin tayini için saklandı.

3.6. Salya Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya dahil edilen bireylerden total salya örneklerinin alımı için standart protokol olarak; örneklemeden bir saat önce herhangi bir besin tüketilmemesi, sakız çiğnenmemesi ve dişlerin fırçalanmaması istendi (225). Tüm gruplarda uyarılmamış salya, sabah ve yaklaşık aynı saatlerde falkon tüpler aracılığıyla elde edildi. Toplanan salya örnekleri -80°C'de IL-10, IL-17A, S100A8, S100A9, RANKL ve OPG düzeylerinin tayini için saklandı.

3.7. DOS/PİOS ve Salyada Biyobelirteç Miktarlarının Belirlenmesi

Elde edilen DOS ve PİOS ekstraksiyonu için Ependorf tüplerde saklanan steril kâğıt şeritlerin (Periopaper) turuncu bölgeleri kesilerek uzaklaştırıldı. Kalan Periopaper örnekleri 800 µl PBS (*Phosphate Buffered Saline*) kullanılarak seyreltildi ve vortekslendi. Sonrasında örnekler 10.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Örneklerdeki IL-10, IL-17A, S100A8, S100A9, RANKL ve OPG seviyelerinin belirlenmesi amacıyla ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) (Human IL-10 ELISA Kit, Human IL-17 ELISA Kit, Human S100A8 (Protein S100-A8) ELISA Kit, Human S100A9 (Protein S100-A9) ELISA Kit, Human TNFSF11/RANKL (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11) ELISA Kit, Human OPG (Osteoprotegerin) ELISA Kit) yöntemi kullanıldı.

3.7.1. IL-10'un ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi

1. Standartların Seyreltilmesi: Mikroelisa şerit plakasında standartlar için 10 kuyucuk ayrılmıştır. Seyreltmeden sonra, tüm kuyucuklardaki toplam hacim 50µl'dir ve konsantrasyonlar sırasıyla 3000ng/L,2000ng/L,1000ng/L, 500ng/Land 250ng/L'dir.
2. Mikroelisa şerit plakasında kontrol olarak bir kuyu boş bırakıldı. Numune kuyularına 10µl numune ve 40µl dilüsyon solüsyonu (sample dilution buffer) eklendi.

3. İnkubasyon: Kapatma filmi ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. Seyreltme: Konsantre yıkama solüsyonu distile suyla seyreltildi.
5. Yıkama: Kapatma filmi dikkatlice çıkartılarak aspire edildi ve yıkama solüsyonu tekrar dolduruldu. 30 saniye dinlendirildikten sonra yıkama solüsyonu atıldı. Bu işlem 5 kez tekrarlandı.
6. Boş kontrol kuyucuğu dışındaki her kuyucuğa 50 µl HRP-Konjuge reaktifi eklendi.
7. İnkubasyon: 3. Maddede tarif edilen şekilde inkübe edildi.
8. Yıkama: 5. Maddede tarif edilen şekilde yıkama yapıldı.
9. Renklendirme: Her kuyucuğa 50 µl Kromojen Solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solüsyon B eklendi ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.
10. Sonlandırma: reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi.
11. Her mikrokuyucuk için *Microtiter Plate Reader* kullanılarak absorbans değerleri kaydedildi. (Optik yoğunluk, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.)

3.7.2. IL-17'nin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi

1. Standartların Seyreltilmesi: Mikroelisa şerit plakasında standartlar için 10 kuyucuk ayrılmıştır. Seyreltmeden sonra, tüm kuyucuklardaki toplam hacim 50µl'dir ve konsantrasyonlar sırasıyla 600ng/L,400ng/L,200ng/L, 100ng/L 50ng/L'dir.
2. Mikroelisa şerit plakasında kontrol olarak bir kuyu boş bırakıldı. Numune kuyularına 10µl numune ve 40µl dilüsyon solüsyonu (sample dilution buffer) eklendi.
3. İnkubasyon: Kapatma filmi ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. Seyreltme: Konsantre yıkama solüsyonu distile suyla seyreltildi.
5. Yıkama: Kapatma filmi dikkatlice çıkartılarak aspire edildi ve yıkama solüsyonu tekrar dolduruldu. 30 saniye dinlendirildikten sonra yıkama solüsyonu atıldı. Bu işlem 5 kez tekrarlandı.

6. Boş kontrol kuyucuğu dışındaki her kuyucuğa 50 µl HRP-Konjuge reaktifi eklendi.
7. İnkubasyon: 3. Maddede tarif edilen şekilde inkube edildi.
8. Yıkama: 5. Maddede tarif edilen şekilde yıkama yapıldı.
9. Renklendirme: Her kuyucuğa 50 µl Kromojen Solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solüsyon B eklendi ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.
10. Sonlandırma: reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi.
11. Her mikrokuyucuk için *Microtiter Plate Reader* kullanılarak absorbans değerleri kaydedildi. (Optik yoğunluk, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.)

3.7.3. RANKL'ın ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi

1. Standartların Seyreltilmesi: Mikroelisa şerit plakasında standartlar için 10 kuyucuk ayrılmıştır. Seyreltmeden sonra, tüm kuyucuklardaki toplam hacim 50µl'dir ve konsantrasyonlar sırasıyla 18pg/ml, 12pg/ml, 6pg/ml, 3pg/ml 1,5pg/ml'dir.
2. Mikroelisa şerit plakasında kontrol olarak bir kuyu boş bırakıldı. Numune kuyularına 10µl numune ve 40µl dilüsyon solüsyonu (sample dilution buffer) eklendi.
3. İnkubasyon: Kapatma filmi ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. Seyreltme: Konsantre yıkama solüsyonu distile suyla seyreltildi.
5. Yıkama: Kapatma filmi dikkatlice çıkartılarak aspire edildi ve yıkama solüsyonu tekrar dolduruldu. 30 saniye dinlendirildikten sonra yıkama solüsyonu atıldı. Bu işlem 5 kez tekrarlandı.
6. Boş kontrol kuyucuğu dışındaki her kuyucuğa 50 µl HRP-Konjuge reaktifi eklendi.
7. İnkubasyon: 3. Maddede tarif edilen şekilde inkube edildi.
8. Yıkama: 5. Maddede tarif edilen şekilde yıkama yapıldı.
9. Renklendirme: Her kuyucuğa 50 µl Kromojen Solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solüsyon B eklendi ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.

10. Sonlandırma: reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi.
11. Her mikrokuyucuk için *Microtiter Plate Reader* kullanılarak absorbans değerleri kaydedildi. (Optik yoğunluk, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.)

3.7.4. OPG'nin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi

1. Standartların Seyreltilmesi: Mikroelisa şerit plakasında standartlar için 10 kuyucuk ayrılmıştır. Seyreltmeden sonra, tüm kuyucuklardaki toplam hacim 50µl'dir ve konsantrasyonlar sırasıyla 1200ng/L, 800ng/L, 400ng/L, 200ng/L 100ng/L'dir.
2. Mikroelisa şerit plakasında kontrol olarak bir kuyu boş bırakıldı. Numune kuyularına 10µl numune ve 40µl dilusyon solüsyonu (sample dilution buffer) eklendi.
3. İnkubasyon: Kapatma filmi ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. Seyreltme: Konsantre yıkama solüsyonu distile suyla seyreltildi.
5. Yıkama: Kapatma filmi dikkatlice çıkartılarak aspire edildi ve yıkama solüsyonu tekrar dolduruldu. 30 saniye dinlendirildikten sonra yıkama solüsyonu atıldı. Bu işlem 5 kez tekrarlandı.
6. Boş kontrol kuyucuğu dışındaki her kuyucuğa 50 µl HRP-Konjuge reaktifi eklendi.
7. İnkubasyon: 3. Maddede tarif edilen şekilde inkübe edildi.
8. Yıkama: 5. Maddede tarif edilen şekilde yıkama yapıldı.
9. Renklendirme: Her kuyucuğa 50 µl Kromojen Solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solüsyon B eklendi ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.
10. Sonlandırma: reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi.
11. Her mikrokuyucuk için *Microtiter Plate Reader* kullanılarak absorbans değerleri kaydedildi. (Optik yoğunluk, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.)

3.7.5. S100A8'nin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi

1. Standartların Seyreltilmesi: Mikroelisa şerit plakasında standartlar için 10 kuyucuk ayrılmıştır. Seyreltmeden sonra, tüm kuyucuklardaki toplam hacim 50µl'dir ve konsantrasyonlar sırasıyla 6ng/L, 4ng/L, 2ng/L, 1ng/L, 0,5ng/L'dir.
2. Mikroelisa şerit plakasında kontrol olarak bir kuyu boş bırakıldı. Numune kuyularına 10µl numune ve 40µl dilüsyon solüsyonu (sample dilution buffer) eklendi.
3. İnkübasyon: Kapatma filmi ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. Seyreltme: Konsantre yıkama solüsyonu distile suyla seyreltildi.
5. Yıkama: Kapatma filmi dikkatlice çıkartılarak aspire edildi ve yıkama solüsyonu tekrar dolduruldu. 30 saniye dinlendirildikten sonra yıkama solüsyonu atıldı. Bu işlem 5 kez tekrarlandı.
6. Boş kontrol kuyucuğu dışındaki her kuyucuğa 50 µl HRP-Konjuge reaktifi eklendi.
7. İnkübasyon: 3. Maddede tarif edilen şekilde inkübe edildi.
8. Yıkama: 5. Maddede tarif edilen şekilde yıkama yapıldı.
9. Renklendirme: Her kuyucuğa 50 µl Kromojen Solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solüsyon B eklendi ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.
10. Sonlandırma: reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi.
11. Her mikrokuyucuk için *Microtiter Plate Reader* kullanılarak absorbans değerleri kaydedildi. (Optik yoğunluk, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.)

3.7.6. S100A9'nin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi

1. Standartların Seyreltilmesi: Mikroelisa şerit plakasında standartlar için 10 kuyucuk ayrılmıştır. Seyreltmeden sonra, tüm kuyucuklardaki toplam hacim 50µl'dir ve konsantrasyonlar sırasıyla 300ng/L, 200ng/L, 100ng/L, 50ng/L, 25ng/L'dir.

2. Mikroelisa şerit plakasında kontrol olarak bir kuyu boş bırakıldı. Numune kuyularına 10µl numune ve 40µl dilüsyon solüsyonu (sample dilution buffer) eklendi.
3. İnkübasyon: Kapatma filmi ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. Seyreltme: Konsantre yıkama solüsyonu distile suyla seyreltildi.
5. Yıkama: Kapatma filmi dikkatlice çıkartılarak aspire edildi ve yıkama solüsyonu tekrar dolduruldu. 30 saniye dinlendirildikten sonra yıkama solüsyonu atıldı. Bu işlem 5 kez tekrarlandı.
6. Boş kontrol kuyucuğu dışındaki her kuyucuğa 50 µl HRP-Konjuge reaktifi eklendi.
7. İnkübasyon: 3. Maddede tarif edilen şekilde inkübe edildi.
8. Yıkama: 5. Maddede tarif edilen şekilde yıkama yapıldı.
9. Renklendirme: Her kuyucuğa 50 µl Kromojen Solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solüsyon B eklendi ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.
10. Sonlandırma: reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi.
11. Her mikrokuyucuk için *Microtiter Plate Reader* kullanılarak absorbans değerleri kaydedildi. (Optik yoğunluk, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.)

3.8. İstatiksel Değerlendirme

Tanı gruplarının demografik özellikleri sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak gösterilmiştir. Klinik indeksler ve biyobelirteç düzeyleri her bir tanı grubu için ölçülmüştür. Ölçüm sonuçlarının normallik testi Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Test sonucunda verilerin normal dağılıma uymadığı tespit edilmiştir. Tanı grupları arasında karşılaştırma testi non-parametrik Kruskal Wallis testi ile gerçekleştirmiştir. Anlamlı fark ya da farklılıkların bulunduğu gruplar arasında çoklu karşılaştırma testi Bonferroni testi uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler arasında ilişkiler Ki Kare testi ile belirlenmiştir. Değerlendirilen parametreler arası korelasyonlar non-parameterik Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon değeri 0.00-0,19 ise ilişki yok, 0,20-0,39 ise zayıf,

0,40-0,69 ise orta, 0,70-0,89 ise kuvvetli ve 0,90-1,00 ise çok kuvvetli olarak referans alınmıştır (226).

Uygulanan karşılaştırma testleri ve ki kare testleri %95, korelasyon testleri %95 ve %99 anlamlılık düzeyinde yorumlanmıştır. Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 42 diş ve 47 implant dahil edildi. Dahil edilen dişler cep derinliği ve radyografik kemik kaybına göre ‘Periodontitis’ ve ‘Sağlıklı Periodonsiyum’ olarak iki gruba ayrıldı. Benzer şekilde dahil edilen implantlar cep derinliği ve radyografik kemik kaybına göre ‘Peri-implantitis’ ve ‘Peri-implant Sağlık’ olarak iki gruba ayrıldı. Periodontitis grubuna yaş ortalamaları 46.32 olan 14 kadın 8 erkek toplam 22 hasta, sağlıklı periodonsiyum grubuna yaş ortalamaları 34.65 olan 12 kadın 8 erkek toplam 20 hasta, peri-implantitis grubuna yaş ortalamaları 55.65 olan 19 kadın 7 erkek toplam 26 hasta ve sağlıklı peri-implant sağlık grubuna yaş ortalamaları 47.05 olan 15 kadın 6 erkek toplam 21 hasta dahil edildi.

4.1. Genel Bulgular

Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Periodontitis, sağlıklı periodonsiyum peri-implantitis, peri-implant sağlık, gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 46.32 ± 2.87 , 34.65 ± 3.06 , 55.65 ± 1.64 ve 47.05 ± 2.64 ’tür. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark tespit edilmiştir. ($p < .05$) Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.1. Tanı Grubuna Göre Bireylerin Demografik Bilgilerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

Değişkenler	Periodontitis (n= 22)		Sağlıklı Periodonsiyum (n= 20)		Peri- İmplantitis (n= 26)		Peri- İmplant Sağlık (n= 21)		p	
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	14	64	12	60	19	73	15	71	0,759 ^a
	Erkek	8	36	8	40	7	27	6	29	
Yaş	Ort ± SS		Ort ± SS		Ort ± SS		Ort ± SS		0,000^b	
	46±14		35±14		56±8,4		47±12			

a= $p < .05$ Ki Kare Testi, b= $p < .05$ Kruskal Wallis, SS: Standart Sapma

4.2. Klinik Bulgular

Her çalışma grubunda kaydedilen, DOS/PIOS hacmi, tüm ağız cep derinliği, klinik ataçman kaybı, plak indeksi, gingival indeks, sondlamada kanama ve süpürasyon değerlerinin gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirildi. Tablo 4.2’de her tanı grubunda ölçülen klinik bulgulara ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve Kruskal Wallis karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Klinik Parametrelere İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Testi Sonuçları

Değişkenler	Periodontitis (n= 22)	Sağlıklı Periodonsiyum n= 20)	Peri- İmplantitis (n= 26)	Peri-İmplant Sağlık (n= 21)	P
	Ort ± SS (Min-Maks)	Ort ± SS (Min-Maks)	Ort ± SS (Min-Maks)	Ort ± SS (Min-Maks)	
DOS/PIOS hacmi	130,15±28,44 (43,5-178,75)	30,61±14,25 (6,25-56,4)	125,47±26,93 (86,75-178,25)	50,93±27,55 (5,75-100,5)	0,000*
TOTAL SD	3,19±0,62 (1,97-4,76)	1,56±0,27 (1,12-1,93)	2,6±0,68 (1,93-4,59)	1,7±0,18 (1,45-2,01)	0,000*
SD	4,45±0,78 (3,33-6,66)	1,45±0,28 (1-2,16)	5,95±1,05 (4-8,16)	2,08±0,63 (1,16-3,83)	0,000*
KAS	2,8±0,98 (1,5-4,5)	0,13±0,56 (0-2,5)	5,74±1,32 (2,33-7,5)	0,00±0,00 (0-0)	0,000*
Pİ	0,72±0,28 (0-1)	0,01±0,06 (0-0,25)	0,5±0,17 (0,25-1)	0,07±0,12 (0-0,25)	0,000*
Gİ	1,03±0,49 (0,5-2)	0,05±0,1 (0-0,25)	1,11±0,4 (0,5-2)	0,08±0,14 (0-0,5)	0,000*

* p<.05 Kruskal Wallis

4.2.1. DOS/PIOS Hacmi

Çalışmaya dahil edilen her diş ve implanttan kâğıt şerit (periopaper) yardımıyla toplanan DOS ve PİOS hacmi ‘periotron’ cihazıyla ölçülmüştür ve peritron ünitesi (Pü) olarak kaydedilmiştir. DOS/PİOS hacimlerinin ortalama ve standart sapmaları periodontitis, sağlıklı periodonsiyum peri-implantitis ve peri-implant sağlık için sırasıyla 130.15±28.44, 30.61±14.25, 125.47±26.93 ve 50.92±27.55’tir. Gruplar arasında anlamlı fark gözlenmiştir. Peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarının

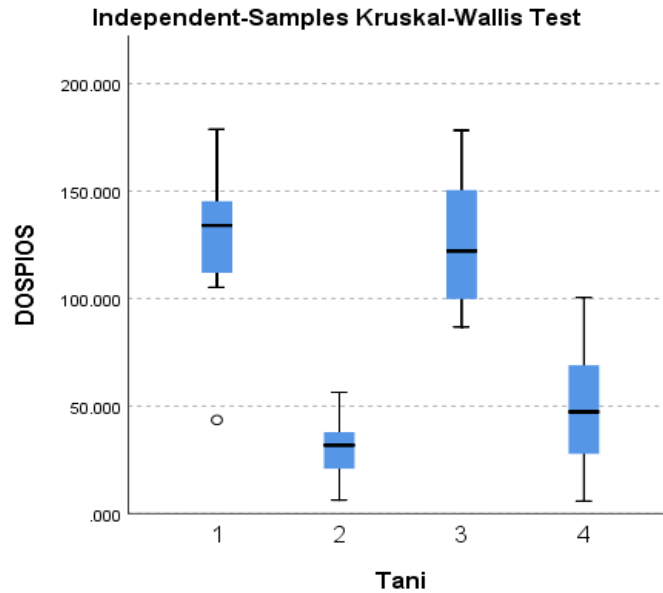
PİOS hacimleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.00$). Periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum gruplarının DOS hacimleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmiştir ($p=0.00$). Peri-implantitis ve periodontitis gruplarının DOS/PİOS hacim değerleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p=1.0$). Peri-implant sağlık ve sağlıklı periodonsiyum gruplarının DOS/PİOS hacim değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık yoktur ($p=1.0$). Tablo 4.3 ve Şekil 4.1’de DOS/PİOS hacmi çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.3. DOS/PİOS Hacmi Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	p
2-4	-9,532	8,072	-1,181	1,000
2-3	-46,387	7,684	-6,037	0,000
2-1	50,061	7,982	6,272	0,000
4-3	36,854	7,580	4,862	0,000
4-1	40,529	7,882	5,142	0,000
3-1	3,675	7,484	0,491	1,000

Kruskal Wallis $n= 89$, Test İstatistiği= 63,427, Sd= 3, $p= 0.000$

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık



Şekil 4.1. Tanı gruplarında DOS/PİOS hacimleri

1: Periodontitis 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık.

4.2.2. Total Sondlama Derinliği (TSD)

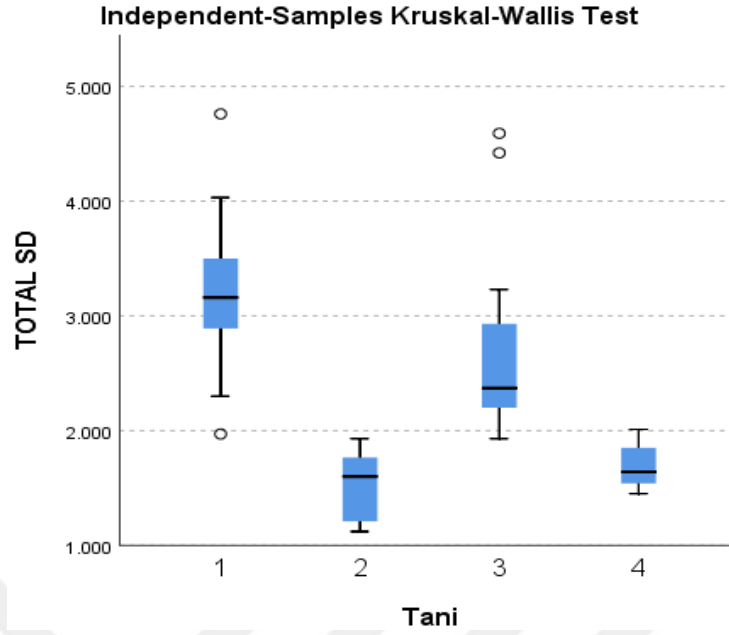
Çalışmaya dahil edilen bireylerde tüm diş ve implantlardan alınan total cep derinliği ölçümlerinin ortalama ve standart sapmaları periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri-implant sağlık, için sırasıyla 3.19 ± 0.62 , 1.56 ± 0.27 , 2.6 ± 0.68 ve 1.7 ± 0.18 olup gruplar arasında fark gözlenmiştir. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarının total cep derinlikleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık vardır ($p=0.00$). Periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum gruplarının total cep derinlikleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir ($p=0.00$). Ek olarak peri-implantitis ve periodontitis gruplarının ($p=0.37$) ve sağlıklı periodonsiyum ve peri-implant sağlık gruplarının ($p=1.00$) total cep derinlikleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır. Tablo 4.4. ve Şekil 4.2’de Total SD değerlerine ilişkin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.4. TOTAL SD Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	p
2-4	-5,407	8,070	-0,670	1,000
2-3	-40,454	7,682	-5,266	0,000
2-1	54,436	7,980	6,822	0,000
4-3	35,047	7,578	4,625	0,000
4-1	49,029	7,880	6,222	0,000
3-1	13,983	7,482	1,869	0,370

Kruskal Wallis $n= 89$, Test İstatistiği= 68,381, Sd= 3, $p= 0.000$

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık



Şekil 4.2. Tani gruplarında total sondlama derinliği

1: Periodontitis 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri İmplant Sağlık.

4.2.3. Sondalama Derinliği (SD)

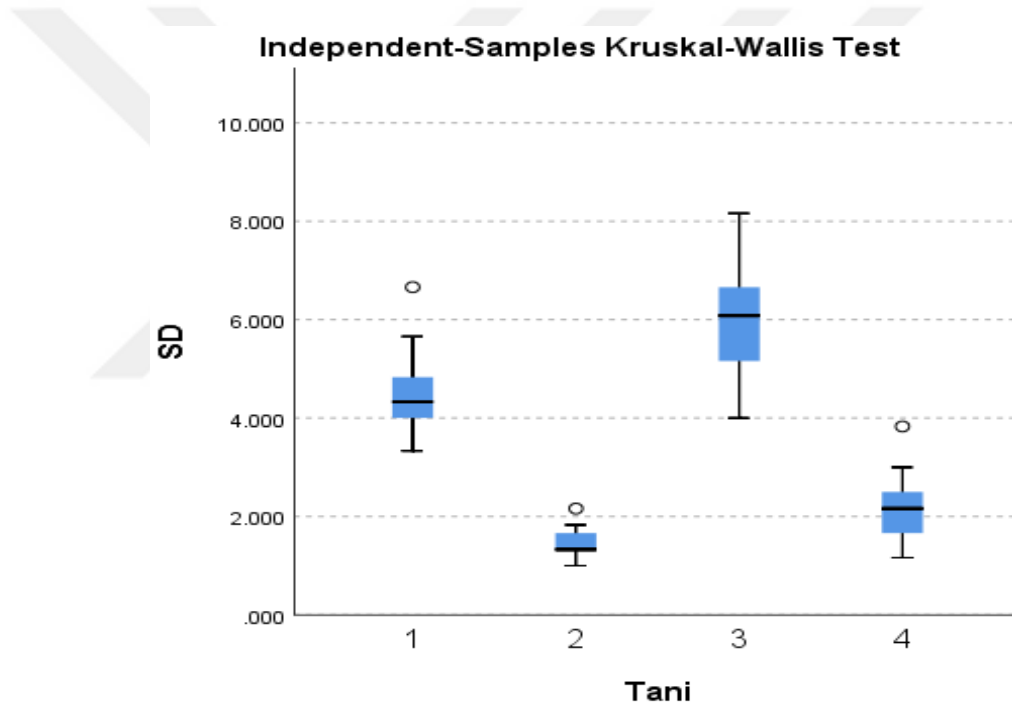
Çalışmaya dahil edilen her diş ve implantın altı bölgesinden yapılan sondlama derinliği ölçümlerinin ortalama ve standart sapmaları periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri-implant sağlık, için sırasıyla 4.45 ± 0.78 , 1.45 ± 0.28 , 5.95 ± 1.05 ve 2.08 ± 0.63 olup gruplar arasında fark gözlenmiştir. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarının sondlama derinlikleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık vardır ($p=0.00$). Periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum gruplarının sondlama derinlikleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiştir ($p=0.00$). Peri-implantitis ve periodontitis gruplarının sondlama derinlikleri arasında ($p=0.097$) ve sağlıklı periodonsiyum ve peri-implant sağlık gruplarının sondlama derinlikleri arasında ($p=0.614$) anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır. Tablo 4.5'te ve Şekil 4.3'te SD değerlerine ilişkin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.5. SD Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	p
2-4	-13,174	8,064	-1,634	0,614
2-1	41,332	7,974	5,184	0,000
2-3	-59,304	7,676	-7,726	0,000
4-1	28,158	7,874	3,576	0,002
4-3	46,130	7,572	6,092	0,000
1-3	-17,972	7,476	-2,404	0,097

Kruskal Wallis n= 89, Test İstatistiği= 73,656, Sd= 3, p= 0.000

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık

**Şekil 4.3.** Tanı gruplarında sondlama derinliği

1: Periodontitis 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri İmplant Sağlık.

4.2.4. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Çalışmaya dahil edilen her diş ve implantın altı bölgesinden yapılan klinik ataçman seviyesi ölçümlerinin ortalama ve standart sapmaları periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri-implant sağlık için sırasıyla 2.8 ± 0.98 , 0.13 ± 0.56 , 5.74 ± 1.32 ve 0.00 ± 0.00 'dır. İkili grupların karşılaştırılmasında Peri-

implantitis ve peri-implant sağlık grupları arasındaki KAS değerlerinin farklılıkları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Benzer şekilde periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum grupları KAS değerleri arasında farklılık anlamlıdır ($p=0.000$). Ek olarak peri-implantitis ve periodontitis gruplarının KAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.014$). Sağlıklı periodonsiyum ve peri-implant sağlık gruplarının KAS değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=1.00$). Tablo 4.6’da KAS değerlerine ilişkin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.6. KAS Değerleri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	p
2-4	1,625	7,596	0,214	1,000
4-1	32,214	7,503	4,293	0,000
4-3	53,962	7,133	7,565	0,000
2-1	30,589	7,596	4,027	0,000
2-3	-52,337	7,231	-7,237	0,000
1-3	-21,747	7,133	-3,049	0,014

Kruskal Wallis $n= 89$, Test İstatistiği= 79,281, Sd= 3, $p= 0.000$

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık

4.2.5. Plak İndeksi (Pİ)

Çalışmada incelenen diş ve implantların plak indeksi değerlerinin ortalama ve standart sapmaları periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri implant sağlık için sırasıyla 0.72 ± 0.28 , 0.01 ± 0.06 , 0.5 ± 0.17 ve 0.07 ± 0.12 ’dir. İekli grupların karşılaştırılmasında peri-implantitis ve peri-implant sağlık grupları arasında plak indeksi değerlerinin farklılıkları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum grupları karşılaştırıldığında plak indeksi değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Peri-implantitis ve periodontitis gruplarının plak indeksi değerleri arasında ($p=0.648$) ve sağlıklı periodonsiyum ve peri-implant sağlık gruplarının plak indeksi değerleri arasında ($p=1.000$) anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Tablo 4.7’de Pİ değerlerine ilişkin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Pİ Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	p
2-4	-5,477	7,755	-0,706	1,000
2-3	-39,609	7,393	-5,358	0,000
2-1	51,013	7,671	6,650	0,000
4-3	34,132	7,186	4,750	0,000
4-1	45,536	7,473	6,094	0,000
3-1	11,404	7,095	1,607	0,648

Kruskal Wallis n= 89, Test İstatistiği= 67,112, Sd= 3, p= 0.000

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık

4.2.6. Gingival İndeks (Gİ)

Çalışmada değerlendirilen diş ve implantların gingival indeks değerlerinin ortalama ve standart sapmaları periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri implant sağlık, için sırasıyla 1.03 ± 0.49 , 0.05 ± 0.1 , 1.11 ± 0.4 ve 0.08 ± 0.14 tür. İkili grupların karşılaştırılmasında peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarının gingival indeks değerleri arasındaki farklılık anlamlıdır ($p=0.000$). Benzer şekilde periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum gruplarının gingival indeks değerleri arasındaki farklılık anlamlıdır ($p=0.000$). Fakat peri-implantitis ve periodontitis gruplarının gingival indeks değerleri arasında ($p=1.000$) ve peri-implant sağlık ve sağlıklı periodonsiyum gruplarının gingival indeks değerleri arasında ($p=1.000$) istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. Tablo 4.8’de Gİ değerlerine ilişkin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Gİ Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	p
2-4	-2,071	7,856	-0,264	1,000
2-1	42,955	7,768	5,529	0,000
2-3	-47,558	7,478	-6,359	0,000
4-1	40,883	7,671	5,330	0,000
4-3	45,486	7,377	6,166	0,000
1-3	-4,603	7,284	-0,632	1,000

Kruskal Wallis n= 89, Test İstatistiği= 69,379, Sd= 3, p= 0.000

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık

4.2.7. Sondlamada Kanama (SK)

Sondlamada kanama indeksinde, periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri implant sağlık grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarının sondlamada kanama değerleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$). Benzer şekilde periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum gruplarının sondlamada kanama değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Peri-implantitis ve periodontitis gruplarında sondlamada kanama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Peri-implant sağlık ve sağlıklı periodonsiyum grupları arasında sondlamada kanama skorları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Tablo 4.9’da SK değerlerine ilişkin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.9. SK ve Tanı Grubuna İlişkin Çapraz Tablo

Değişkenler		Periodontitis (n= 22)	Sağlıklı Periodonsiyum (n= 20)	Peri- İmplantitis (n= 26)	Peri- İmplant Sağlık (n= 21)	Toplam
SK	Gözlenen Sıklıklar	0	20	0	21	41
	Beklenen Sıklıklar	10,1	9,2	12,0	9,7	41,0
	% Tanı içinde	0,0%	48,8%	0,0%	51,2%	100,0%
	% SK içinde	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	46,1%
	% Toplam	22	0	26	0	48
	Gözlenen Sıklıklar	11,9	10,8	14,0	11,3	48,0
	Beklenen Sıklıklar	45,8%	0,0%	54,2%	0,0%	100,0%
	% Tanı içinde	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	53,9%
	% SK içinde	22	20	26	21	89
	% Toplam	22,0	20,0	26,0	21,0	89,0
Toplam	Gözlenen Sıklıklar	24,7%	22,5%	29,2%	23,6%	100,0%
	Beklenen Sıklıklar	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* $p<.05$ Pearson Ki Kare = 89,000, Sd= 3, $p=0.000$

4.2.8. Süpürasyon (Sup)

Süpürasyon skorları, periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri implant sağlık grupları için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.00$). Tanı grupları arasındaki ikili karşılaştırmada peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarının süpürasyon skorları arasında farklılık anlamlı tespit edilmiştir ($p=0.00$). Periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum gruplarının süpürasyon skorları arasındaki farklılık anlamlı tespit edilmiştir ($p=0.00$). Peri-implantitis ve periodontitis gruplarının süpürasyon skorları arasındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.00$). Peri-implant sağlık ve sağlıklı periodonsiyum gruplarında süpürasyon skorları arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Tablo 4.10'da süpürasyon skorlarına ilişkin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Süpürasyon ve Tanı Grubuna İlişkin Çapraz Tablo

Değişkenler		Periodontitis (n= 22)	Sağlıklı Periodonsiyum (n= 20)	Peri- İmplantitis (n= 26)	Peri- İmplant Sağlık (n= 21)	Toplam
Negatif	Gözlenen Sıklıklar	17	20	9	21	67
	Beklenen Sıklıklar	16,6	15,1	19,6	15,8	67,0
	% Tanı içinde	25,4%	29,9%	13,4%	31,3%	100,0%
	% SK içinde	77,3%	100,0%	34,6%	100,0%	75,3%
	% Toplam	5	0	17	0	22
Sup	Gözlenen Sıklıklar	5,4	4,9	6,4	5,2	22,0
	Beklenen Sıklıklar	22,7%	0,0%	77,3%	0,0%	100,0%
	% Beyin içinde	22,7%	0,0%	65,4%	0,0%	24,7%
	% Cinsiyet içinde	22	20	26	21	89
	% Toplam	22,0	20,0	26,0	21,0	89,0
Toplam	Gözlenen Sıklıklar	24,7%	22,5%	29,2%	23,6%	100,0%
	Beklenen Sıklıklar	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* $p<.05$ Pearson Ki Kare = 6,615, Sd= 3, $p=.000$

4.3. Biyobelirteçler

Çalışmada incelenen diş ve implantlardan alınan DOS/PİOS ve bireylerden elde edilen total salya örneklerinde, IL-10, IL-17, RANKL, OPG, S100A8 ve S100A9 düzeyleri ve bu biyobelirteçlerin gruplar arası korelasyonu incelenmiştir. Tablo 4.11'de DOS/PİOS'ta IL-10, IL-17, RANKL, OPG, S100A8 ve S100A9'a ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Çalışma gruplarımızda DOS/PİOS IL-10, IL-17, OPG, RANKL, S100A8 ve S100A9'a İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Testi Sonuçları

Değişkenler	Periodontitis (n= 22)	Sağlıklı Periodonsiyum (n= 20)	Peri-İmplantitis (n= 26)	Peri-İmplant Sağlık (n= 21)	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
	(Min-Maks)	(Min-Maks)	(Min-Maks)	(Min-Maks)	
IL-10 (ng/L)	2882,64±3368,55 (605,5-15965,22)	2336,7±3019 (552,8-14215,6)	1231,2±1493,1 (0-6153,3)	1198,7±439,3 (542,2-2037,2)	0,014*
IL-17 (ng/L)	364,4±51,7 (299,5-491)	360,2±63 (253,9-469,3)	727,3±380,6 (320,1-1542,1)	401,9±89 (210,1-609,7)	0,000*
OPG (ng/L)	6902,1±19986,2 (766,4-94374,5)	3763,1±6910,2 (1191-32898)	3465,9±4712 (654,1-24771,2)	3838,7±8780,7 (675,2-41743,5)	0,251
RANKL (pg/ml)	17,64±19,12 (7,3-94,13)	11,5±5,2 (1,2-23,1)	138,9±219 (7,8-799,4)	15,7±5,3 (7,7-27,5)	0,002*
S100A8 (ng/L)	19,5±67,6 (1,5-321)	3,8±3,1 (1,5-15,2)	10,2±10,9 (0,9-39,3)	7,5±9 (1,6-36,1)	0,310
S100A9 (ng/L)	186,8±196,4 (84,9-964,5)	135,9±32,4 (73,6-205,1)	143±47,1 (67,9-275,6)	142,1±30,2 (90,1-190,1)	0,883

* p<.05 Kruskal Wallis

4.3.1. DOS/PİOS Biyobelirteçleri

IL-10 Düzeyleri:

DOS ve PİOS'ta IL-10 düzeyleri nanogram/litre (ng/L) cinsinden periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarında sırasıyla 2882.64 ± 3368.55 , 2336.7 ± 3019 , 1231.2 ± 1493.1 ve 1198.7 ± 439.3 'tür. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Peri-implantitis ve peri-implant sağlık grupları arasında ($p=1.000$) ve periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum grupları arasında ($p=1.000$) anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Peri-implantitis ve periodontitis grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.015$). Peri-implant sağlık grubu ile sağlıklı periodonsiyum grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.000$). Tablo 4.12'de IL-10 DOS/PİOS seviyelerine ilişkin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.12. IL-10 DOS/PİOS Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	p
3-4	-5,632	7,580	-0,743	1,000
3-2	15,221	7,684	1,981	0,286
3-1	22,642	7,484	3,025	0,015
4-2	9,589	8,072	1,188	1,000
4-1	17,010	7,882	2,158	0,186
2-1	7,420	7,982	0,930	1,000

Kruskal Wallis $n= 89$, Test İstatistiği= 10.564, Sd= 3, $p= 0.014$

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık

IL-17 Düzeyleri:

DOS ve PİOS'ta IL-17 düzeyleri nanogram/litre (ng/L) cinsinden periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarında sırasıyla 364.4 ± 51.7 , 360.2 ± 63 , 727.3 ± 380.6 ve 401.9 ± 89 'dur. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Peri-implantitis ve peri-implant sağlık grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.01$). Periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.0$). Ayrıca peri-implantitis ve periodontitis grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.00$). Peri-implant sağlık grubu ile sağlıklı

periodonsiyum grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.732$). Tablo 4.13'te IL-17 DOS/PİOS seviyelerine ilişkin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.13. IL-17 DOS/PİOS Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	p
2-1	0,541	7,982	0,068	1,000
2-4	-12,486	8,072	-1,547	0,732
2-3	-36,354	7,684	-4,731	0,000
1-4	-11,945	7,882	-1,515	0,778
1-3	-35,813	7,484	-4,785	0,000
4-3	23,868	7,580	3,149	0,010

Kruskal Wallis $n= 89$, Test İstatistiği= 31.368, Sd= 3, $p= 0.000$

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık

RANKL düzeyleri:

DOS ve PİOS'daki RANKL düzeyleri nanogram/litre (pg/ml) cinsinden periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarında sırasıyla 17.64 ± 19.12 , 11.5 ± 5.2 , 138.9 ± 219 ve 15.7 ± 5.3 'tür. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Peri-implantitis ve peri-implant sağlık grupları arasında ($p=1.0$) ve periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum grupları arasında ($p=1.0$) anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca peri-implantitis ve periodontitis grupları arasında ($p=0.06$) ve peri-implant sağlık grubu ile sağlıklı periodonsiyum grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.147$). Peri-implantitis grubu ile sağlıklı periodonsiyum grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.001$). Tablo 4.14'te RANKL DOS/PİOS seviyelerine ilişkin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.14. RANKL DOS/PİOS Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	P
2-1	9,384	7,982	1,176	1,000
2-4	-18,165	8,072	-2,250	0,147
2-3	-28,648	7,684	-3,728	0,001
1-4	-8,781	7,882	-1,114	1,000
1-3	-19,264	7,484	-2,574	0,060
4-3	10,483	7,580	1,383	1,000

Kruskal Wallis n= 89, Test İstatistiği= 15.352, Sd= 3, p= 0.002

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık

Tablo 4.11’de gösterildiği gibi OPG, S100A8 ve S100A9 DOS/PİOS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.3.2. Salya Biyobelirteçleri

Tablo 4.15’te salyada IL-10, IL-17, OPG, RANKL, S100A8 ve S100A9’a ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Çalışma gruplarımızda Salya IL-10, IL-17, OPG, RANKL, S100A8 ve S100A9’a İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Testi Sonuçları

Değişkenler	Periodontitis (n= 11)	Sağlıklı Periodonsiyum (n= 15)	Peri-İmplantitis (n= 23)	Peri-İmplant Sağlık (n= 21)	p
	Ort ± SS (Min-Maks)	Ort ± SS (Min-Maks)	Ort ± SS (Min-Maks)	Ort ± SS (Min-Maks)	
IL-10 (ng/L)	0,8±2,4 (0-8,1)	1,3±4,7 (0-18,3)	0,2±0,8 (0-3,7)	0,1±0,2 (0-1)	0,815
IL-17 (ng/L)	1535,5±262,1 (1241,2-2126,3)	1236,9±341,1 (820,2-2077,1)	1380,3±535,9 (829,7-2785,2)	1106,6±212,2 (642,4-1390,9)	0,003*
OPG (ng/L)	2037,1±709,9 (1093,4-3427,5)	2495,1±1175,5 (1578,6-6181,9)	2368,5±1009,4 (1093,4-4435,5)	2976,8±5094,5 (868,8-24616,2)	0,172
RANKL (pg/ml)	138,12±85,44 (29,1-313,1)	169,1±278,5 (22,4-1112,6)	697±1906,2 (27,4-8867,8)	964,3±2153,3 (73-9887,1)	0,024*
S100A8 (ng/L)	2±0,5 (1,4-3)	2,1±0,3 (1,5-2,8)	1,7±0,4 (1-2,4)	1,7±0,5 (1,2-2,9)	0,012*
S100A9 (ng/L)	114,5±47 (71,3-209,3)	357,3±790,1 (70,4-3205,9)	90,3±29,2 (49,2-163,5)	90,9±52,6 (43,3-279,1)	0,000*

* p<.05 Kruskal Wallis

IL-17 düzeyleri:

Salya IL-17 düzeyleri nanogram/litre (ng/L) cinsinden periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarında 1535.5 ± 262.1 , 1236.9 ± 341.1 , 1380.3 ± 535.9 ve 1106.6 ± 212.2 'dir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.003$). Peri-implantitis ve peri-implant sağlık grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.578$). Periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.08$). Ayrıca peri-implantitis ve periodontitis grupları arasında ($p=0.107$) ve peri-implant sağlık grubu ile sağlıklı periodonsiyum grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.0$). Periodontitis grubu ile peri-implant sağlık grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.001$). Tablo 4.16.'da IL-17 salya düzeylerinin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.16. IL-17 Salya Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	p
4-2	7,895	6,879	1,148	1,000
4-3	10,211	6,142	1,663	0,578
4-1	27,883	7,574	3,681	0,001
2-3	-2,316	6,754	-0,343	1,000
2-1	19,988	8,078	2,474	0,080
3-1	17,672	7,460	2,369	0,107

Kruskal Wallis $n=70$, Test İstatistiği= 13,764, Sd= 3, $p=0.003$

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık

RANKL düzeyleri:

Salya RANKL düzeyleri nanogram/litre (ng/L) cinsinden periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarında 138.12 ± 85.44 , 169.1 ± 278.5 , 697 ± 1906.2 ve 964.3 ± 2153.3 'tür. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.024$). Peri-implantitis ve peri-implant sağlık grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.598$). Periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.647$). Ayrıca peri-implantitis ve periodontitis grupları arasında ($p=1.0$) anlamlı fark bulunmamıştır. Peri-implant sağlık grubu ile sağlıklı periodonsiyum grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir

($p=0.014$). Tablo 4.17’de RANKL salya düzeylerinin çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.17. RANKL Salya Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	p
2-3	-10,857	6,754	-1,607	0,648
2-1	12,991	8,078	1,608	0,647
2-4	-20,971	6,880	-3,048	0,014
3-1	2,134	7,460	0,286	1,000
3-4	-10,115	6,142	-1,647	0,598
1-4	-7,981	7,574	-1,054	1,000

Kruskal Wallis $n=70$, Test İstatistiği= 9,394, Sd= 3, $p=0.024$

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık

S100A8 düzeyleri:

Salya S100A8 düzeyleri nanogram/litre (ng/L) cinsinden periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarında sırasıyla 2 ± 0.5 , 2.1 ± 0.3 , 1.7 ± 0.4 ve 1.7 ± 0.5 ’tir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.012$). Peri-implantitis ve peri-implant sağlık grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.0$). Periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.0$). Ayrıca peri-implantitis ve periodontitis grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.427$). Peri-implant sağlık grubu ile sağlıklı periodonsiyum grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.037$). Tablo 4.18’de S100A8 salya değeri çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.18. S100A8 Salya Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	p
4-3	1,694	6,142	0,276	1,000
4-1	15,158	7,574	2,001	0,272
4-2	18,843	6,879	2,739	0,037
3-1	13,464	7,460	1,805	0,427
3-2	17,149	6,754	2,539	0,067
1-2	-3,685	8,078	-0,456	1,000

Kruskal Wallis $n=70$, Test İstatistiği= 10,897, Sd= 3, $p=0.012$

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık

S100A9 düzeyleri:

Salya S100A9 düzeyleri nanogram/litre (ng/L) cinsinden periodontitis, sağlıklı periodonsiyum, peri-implantitis ve peri-implant sağlık gruplarında sırasıyla 114.5 ± 47 , 357.3 ± 790.1 , 90.3 ± 29.2 ve 90.9 ± 52.6 'dır. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.000$). Peri-implantitis ve peri-implant sağlık grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.0$). Periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.542$). Ek olarak peri-implantitis ve periodontitis grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.938$). Peri-implant sağlık grubu ile sağlıklı periodonsiyum grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.00$). Peri-implantitis grubu ile sağlıklı periodonsiyum arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$). Tablo 4.19'da S100A9 salya değeri çoklu karşılaştırma testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.19. S100A9 Salya Değeri Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Tanı Grupları	Test İstatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	P
4-3	3,228	6,142	0,525	1,000
4-1	13,801	7,574	1,822	0,411
4-2	27,486	6,880	3,995	0,000
3-1	10,573	7,460	1,417	0,938
3-2	24,258	6,754	3,592	0,002
1-2	-13,685	8,078	-1,694	0,542

Kruskal Wallis $n=70$, Test İstatistiği= 18,944, Sd= 3, $p=0.000$

1: Periodontitis, 2: Sağlıklı Periodonsiyum, 3: Peri-İmplantitis, 4: Peri-İmplant Sağlık

Tablo 4.15'te gösterildiği gibi dört grup arasında salya IL-10 ve OPG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.3.3. Korelasyon Testi Sonuçları

Çalışmamızda, DOS/PIOS ve salyada incelenen biyobelirteçler ve klinik indeksler arasındaki korelasyon Tablo 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Korelasyon Testi Sonuçları

Değişkenler		DOSPIOS	TOTAL SD	SD	Yaş	KAS	Pİ	Gİ	IL-10/DOS	IL-10/SALYA	IL-17/DOS	IL-17/SALYA	OPG/DOS	OPG/SALYA	RANKL/DOS	RANKL/SALYA	S100A8/DOS	S100A8/SALYA	S100A9/DOS	S100A9/SALYA
DOSPIOS	r	1.000	.740**	.825**	.346**	.786**	.736**	.782**	.053	.042	.258*	.248*	.014	.035	.123	-.017	.078	-.092	.007	-.164
	p	.	.000	.000	.001	.000	.000	.000	.620	.731	.015	.038	.898	.774	.252	.888	.467	.450	.949	.175
TOTAL SD	r	.740**	1.000	.750**	.338**	.719**	.800**	.792**	.132	.151	.091	.342**	-.028	.071	.076	.011	.073	.021	.085	-.113
	p	.000	.	.000	.001	.000	.000	.000	.217	.212	.396	.004	.795	.557	.479	.929	.494	.865	.427	.350
SD	r	.825**	.750**	1.000	.491**	.909**	.723**	.819**	-.063	.065	.448**	.235	.033	.008	.326**	.029	.089	-.151	.030	-.243*
	p	.000	.000	.	.000	.000	.000	.000	.560	.593	.000	.050	.757	.947	.002	.809	.407	.214	.780	.042
Yaş	r	.346**	.338**	.491**	1.000	.505**	.369**	.323**	-.011	.068	.412**	.022	.064	-.159	.167	.067	.074	-.216	.050	-.202
	p	.001	.001	.000	.	.000	.000	.002	.918	.578	.000	.857	.554	.187	.117	.583	.491	.073	.645	.094
KAS	r	.786**	.719**	.909**	.505**	1.000	.734**	.824**	-.100	.046	.461**	.275*	-.021	.097	.278**	-.078	.086	-.158	.005	-.094
	p	.000	.000	.000	.	.000	.000	.000	.352	.705	.000	.022	.847	.426	.009	.525	.426	.196	.963	.444
Pİ	r	.736**	.800**	.723**	.369**	.734**	1.000	.842**	-.034	.003	.126	.378**	.035	.060	.248*	.034	-.055	-.107	-.132	-.031
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.	.000	.751	.978	.241	.001	.746	.621	.020	.777	.612	.377	.222	.797
Gİ	r	.782**	.792**	.819**	.323**	.824**	.842**	1.000	-.009	.049	.306**	.292*	.038	.032	.243*	.079	.022	-.103	-.059	-.118
	p	.000	.000	.000	.002	.000	.	.000	.936	.690	.004	.014	.723	.793	.022	.517	.840	.394	.582	.331
IL-10 /DOS	r	.053	.132	-.063	-.011	-.100	-.034	-.009	1.000	-.165	-.210*	-.038	.079	-.049	-.346**	.010	.211*	.282*	.248*	-.042
	p	.620	.217	.560	.918	.352	.751	.936	.	.172	.048	.758	.462	.690	.001	.935	.048	.018	.019	.733
IL-10/SALYA	r	.042	.151	.065	.068	.046	.003	.049	-.165	1.000	-.019	-.076	.063	.008	.025	-.093	-.117	-.059	.124	-.135
	p	.731	.212	.593	.578	.705	.978	.690	.172	.	.874	.531	.602	.950	.834	.444	.334	.625	.307	.266
IL-17/DOS	r	.258*	.091	.448**	.412**	.461**	.126	.306**	-.210*	-.019	1.000	.050	-.054	-.050	.229*	.097	-.058	-.232	-.171	-.075
	p	.015	.396	.000	.000	.000	.241	.004	.048	.874	.	.680	.617	.680	.031	.424	.587	.053	.109	.537
IL-17 SALYA	r	.248*	.342**	.235	.022	.275*	.378**	.292*	-.038	-.076	.050	1.000	-.154	.093	.099	-.123	-.089	.117	-.106	.251*
	p	.038	.004	.050	.857	.022	.001	.014	.758	.531	.680	.	.202	.444	.417	.312	.463	.334	.383	.036
OPG/DOS	r	.014	-.028	.033	.064	-.021	.035	.038	.079	.063	-.054	-.154	1.000	.217	-.102	-.100	.120	1.000	.066	-.044
	p	.898	.795	.757	.554	.847	.746	.723	.462	.602	.617	.202	.	.071	.340	.411	.261	.409	.540	.718
OPG/SALYA	r	.035	.071	.008	-.159	.097	.060	.032	-.049	.008	-.050	.093	.217	1.000	-.043	-.145	.009	.052	.079	.098
	p	.774	.557	.947	.187	.426	.621	.793	.690	.950	.680	.444	.071	.	.723	.231	.939	.669	.515	.421
RANKL/DOS	r	.123	.076	.326**	.167	.278**	.248*	.243*	-.346**	.025	.229*	.099	-.102	-.043	1.000	.145	-.238*	-.274*	-.286**	-.213
	p	.252	.479	.002	.117	.009	.020	.022	.001	.834	.031	.417	.340	.723	.	.232	.025	.022	.007	.076
RANKL/SALYA	r	-.017	.011	.029	.067	-.078	.034	.079	.010	-.093	.097	-.123	-.100	-.145	.145	1.000	.163	.082	.072	-.118
	p	.888	.929	.809	.583	.525	.777	.517	.935	.444	.424	.312	.411	.231	.232	.	.178	.498	.555	.331
S100A8/DOS	r	.078	.073	.089	.074	.086	-.055	.022	.211*	-.117	-.058	-.089	.120	.009	-.238*	.163	1.000	.018	.516**	-.129
	p	.467	.494	.407	.491	.426	.612	.840	.048	.334	.587	.463	.261	.939	.025	.178	.	.881	.000	.286
S100A8/SALYA	r	-.092	.021	-.151	-.216	-.158	-.107	-.103	.282*	-.059	-.232	.117	.100	.052	-.274*	.082	.018	1.000	.097	.184
	p	.450	.865	.214	.073	.196	.377	.394	.018	.625	.053	.334	.409	.669	.022	.498	.881	.	.422	.128
S100A9/DOS	r	.007	.085	.030	.050	.005	-.132	-.059	.248*	.124	-.171	-.106	.066	.079	-.286**	.072	.516**	.097	1.000	-.180
	p	.949	.427	.780	.645	.963	.222	.582	.019	.307	.109	.383	.540	.515	.007	.555	.000	.422	.	.137
S100A9/SALYA	r	-.164	-.113	-.243*	-.202	-.094	-.031	-.118	-.042	-.135	-.075	.251*	-.044	.098	-.213	-.118	-.129	.184	-.180	1.000
	p	.175	.350	.042	.094	.444	.797	.331	.733	.266	.537	.036	.718	.421	.076	.331	.286	.128	.137	.

Spearman's rho, ** p<.01, * p<.05

Çalışmaya dahil edilen diş ve implantlardan elde edilen DOS/PİOS örneklerinde IL-17 seviyeleri ile sondlama derinliği ($p=0.000$, $r=0.448$) ve klinik ataçman kaybı ($p=0.000$, $r=0.461$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca IL-17 DOS/PİOS seviyeleri ile gingival indeks arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon ($p=0.004$, $r=0.306$) gözlenmiştir. Bu bulgulara ek olarak, RANKL DOS/PİOS seviyeleri ile sondalama derinliği ($p=0.002$, $r=0.326$), klinik ataçman kaybı ($p=0.009$, $r=0.278$), plak indeksi ($p=0.02$, $r=0.248$) ve gingival indeks ($p=0.022$, $r=0.243$) arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen bireylerden alınan total salya örneklerinde IL-17 seviyeleri ile total sondlama derinliği ($p=0.004$, $r=0.342$) ve plak indeksi ($p=0.001$, $r=0.378$) arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon gözlenmiştir. S100A9 salya seviyeleri ile sondlama derinliği arasında ($p=0.042$, $r=0.243$) zayıf düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur.

İncelenen biyobelirteçlerin kendi aralarındaki korelasyon analizinde DOS/PİOS'ta IL-10 seviyeleri ile RANKL DOS seviyeleri ($p=0.001$, $r=0.346$) ve IL-17 seviyeleri ($p=0.048$, $r=0.210$) arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. DOS/PİOS'ta IL-17 ve RANKL arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon ($p=0.031$, $r=0.229$) gözlenmiştir. DOS/PİOS'ta S100A8 seviyeleri ile S100A9 seviyeleri arasında orta düzey pozitif korelasyon ($p=0.000$, $r=0.516$) tespit edilmiştir. Ayrıca DOS/PİOS'ta S100A9 seviyeleri IL-10 seviyeleri ile zayıf düzeyde pozitif ($p=0.019$, $r=0.248$) ve RANKL seviyeleriyle zayıf düzeyde negatif ($p=0.007$, $r=0.286$) korelasyon bulunmuştur.

Periodontitis Grubu DOS/PİOS Salya Korelasyonları:

Klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda 'Periodontitis' tanısı alan hastaların dişlerinden alınan DOS ile elde edilen total salya arasındaki korelasyonlar Tablo 4.21'de gösterilmiştir.

Periodontitis tanı grubunda; IL-10 DOS seviyeleri ile IL-10 salya seviyeleri arasında kuvvetli düzeyde negatif korelasyon ($p=0.015$, $r=0.706$) vardır. IL-17 salya düzeyleri ile S100A8 salya düzeyleri arasında kuvvetli düzeyde pozitif korelasyon ($p=0.004$, $r=0.788$) tespit edilmiştir. OPG DOS seviyeleri ile S100A8 DOS seviyeleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($p=0.035$, $r=0.451$) vardır. Ayrıca S100A8

DOS seviyeleri ile S100A9 DOS seviyeleri arasında orta düzey pozitif korelasyon ($p=0.013$, $r=0.521$) vardır.

Tablo 4.21. Periodontitis İçin Korelasyon Testi Sonuçları

Değişkenler		IL-10 /DOS	IL-10/SALYA	IL-17/DOS	IL-17 SALYA	OPG/DOS	OPG/SALYA	RANKL/DOS	RANKL/SALYA	S100A8/DOS	S100A8/SALYA	S100A9/DOS	S100A9/SALYA
IL-10 /DOS	r	1.000	.706*	.013	-.200	.065	.336	-.149	.018	-.088	-.073	.352	.409
	p	.	.015	.954	.555	.774	.312	.510	.958	.698	.831	.108	.212
IL-10/SALYA	r	.706*	1.000	.424	.137	-.105	-.191	.032	-.415	-.192	-.009	-.273	-.128
	p	.015	.	.194	.689	.759	.573	.926	.205	.572	.979	.416	.709
IL-17/DOS	r	.013	.424	1.000	.336	-.289	-.082	-.401	.273	-.097	.077	-.084	.418
	p	.954	.194	.	.312	.193	.811	.064	.417	.669	.821	.710	.201
IL-17 SALYA	r	-.200	.137	.336	1.000	.218	.055	.236	.427	-.173	.788**	-.300	.200
	p	.555	.689	.312	.	.519	.873	.484	.190	.611	.004	.370	.555
OPG/DOS	r	.065	-.105	-.289	.218	1.000	.527	.228	-.073	-.451*	.241	-.121	-.073
	p	.774	.759	.193	.519	.	.096	.307	.832	.035	.474	.592	.832
OPG/SALYA	r	.336	-.191	-.082	.055	.527	1.000	.027	-.100	-.009	.023	-.173	.409
	p	.312	.573	.811	.873	.096	.	.937	.770	.979	.947	.612	.212
RANKL/DOS	r	-.149	.032	-.401	.236	.228	.027	1.000	-.036	-.365	.515	-.380	-.400
	p	.510	.926	.064	.484	.307	.937	.	.915	.095	.105	.081	.223
RANKL/SALYA	r	.018	-.415	.273	.427	-.073	-.100	-.036	1.000	-.009	.601	.018	.236
	p	.958	.205	.417	.190	.832	.770	.915	.	.979	.050	.958	.484
S100A8/DOS	r	-.088	-.192	-.097	-.173	-.451*	-.009	-.365	-.009	1.000	-.498	.521*	.583
	p	.698	.572	.669	.611	.035	.979	.095	.979	.	.119	.013	.060
S100A8/SALYA	r	-.073	-.009	.077	.788**	.241	.023	.515	.601	-.498	1.000	-.460	.059
	p	.831	.979	.821	.004	.474	.947	.105	.050	.119	.	.154	.863
S100A9/DOS	r	.352	-.273	-.084	-.300	-.121	-.173	-.380	.018	.521*	-.460	1.000	.373
	p	.108	.416	.710	.370	.592	.612	.081	.958	.013	.154	.	.259
S100A9/SALYA	r	.409	-.128	.418	.200	-.073	.409	-.400	.236	.583	.059	.373	1.000
	p	.212	.709	.201	.555	.832	.212	.223	.484	.060	.863	.259	.

Spearman's rho, ** $p<.01$, * $p<.05$

Sağlıklı Periodonsiyum Grubu DOS/PIOS Salya Korelasyonları:

Klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda ‘Sağlıklı periodonsiyum’ tanısı alan bireylerin dişlerinden alınan DOS ile elde edilen total salya arasındaki korelasyonlar Tablo 4.22.’de gösterilmiştir.

Sağlıklı periodonsiyum tanı grubunda; IL-10 salya seviyeleri ile IL-17 salya seviyeleri arasında orta düzey negatif korelasyon ($p=0.024$, $r=0.579$) tespit edilmiştir. IL-10 salya seviyeleri ile OPG DOS seviyeleri arasında orta düzey pozitif korelasyon ($p=0.03$, $r=0.561$) bulunmuştur. IL-10 salya seviyeleri ile S100A8 DOS seviyeleri arasında orta düzey negatif korelasyon ($p=0.014$, $r=0.618$) vardır. IL-17 salya seviyeleri ile S100A8 salya seviyeleri arasında kuvvetli düzeyde korelasyon ($p=0.003$, $r=0.711$) tespit edilmiştir.

Tablo 4.22. Sağlıklı Periodonsiyum İçin Korelasyon Testi Sonuçları

Değişkenler		IL-10 /DOS	IL-10/SALYA	IL-17/DOS	IL-17 SALYA	OPG/DOS	OPG/SALYA	RANKL/DOS	RANKL/SALYA	S100A8/DOS	S100A8/SALYA	S100A9/DOS	S100A9/SALYA
IL-10 /DOS	r	1.000	-.411	.075	.118	-.398	-.343	-.374	.138	.081	.350	-.284	.179
	p	.	.128	.753	.676	.082	.211	.104	.625	.734	.201	.225	.524
IL-10/SALYA	r	-.411	1.000	.143	-.579*	.561*	-.050	.325	.004	-.618*	-.161	-.193	-.007
	p	.128	.	.612	.024	.030	.860	.237	.990	.014	.567	.491	.980
IL-17/DOS	r	.075	.143	1.000	-.096	.081	-.096	-.230	-.057	.159	-.264	-.174	.239
	p	.753	.612	.	.732	.734	.732	.329	.840	.502	.341	.462	.390
IL-17 SALYA	r	.118	-.579*	-.096	1.000	-.311	.271	-.025	-.309	.282	.711**	.218	.336
	p	.676	.024	.732	.	.260	.328	.930	.262	.308	.003	.435	.221
OPG/DOS	r	-.398	.561*	.081	-.311	1.000	-.218	.198	.002	-.105	-.007	-.235	.450
	p	.082	.030	.734	.260	.	.435	.402	.995	.659	.980	.319	.092
OPG/SALYA	r	-.343	-.050	-.096	.271	-.218	1.000	.075	.400	.150	.254	.229	.175
	p	.211	.860	.732	.328	.435	.	.791	.139	.594	.362	.413	.533
RANKL/DOS	r	-.374	.325	-.230	-.025	.198	.075	1.000	-.166	-.314	.018	-.293	-.193
	p	.104	.237	.329	.930	.402	.791	.	.554	.177	.950	.210	.491
RANKL/SALYA	r	.138	.004	-.057	-.309	.002	.400	-.166	1.000	.013	.009	-.243	.129
	p	.625	.990	.840	.262	.995	.139	.554	.	.965	.975	.383	.648
S100A8/DOS	r	.081	-.618*	.159	.282	-.105	.150	-.314	.013	1.000	-.146	.095	.189
	p	.734	.014	.502	.308	.659	.594	.177	.965	.	.603	.691	.499
S100A8/SALYA	r	.350	-.161	-.264	.711**	-.007	.254	.018	.009	-.146	1.000	-.032	.468
	p	.201	.567	.341	.003	.980	.362	.950	.975	.603	.	.909	.079
S100A9/DOS	r	-.284	-.193	-.174	.218	-.235	.229	-.293	-.243	.095	-.032	1.000	-.414
	p	.225	.491	.462	.435	.319	.413	.210	.383	.691	.909	.	.125
S100A9/SALYA	r	.179	-.007	.239	.336	.450	.175	-.193	.129	.189	.468	-.414	1.000
	p	.524	.980	.390	.221	.092	.533	.491	.648	.499	.079	.125	.

Spearman's rho, ** p<.01, * p<.05

Peri-implantitis Grubu DOS/PİOS Salya Korelasyonları:

Klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda 'Peri-implantitis' tanısı alan hastaların implantlarından alınan PİOS ile elde edilen total salya arasındaki korelasyonlar Tablo 4.23'te gösterilmiştir.

Peri-implantitis tanı grubunda; IL-10 DOS seviyeleri ile IL-17 DOS seviyeleri arasında (p=0.002, r=0.590), RANKL DOS seviyeleri arasında (p=0.004, r=0.550) ve S100A9 salya düzeyleri arasında (p=0.044, r=0.423) orta düzeyde negatif korelasyon vardır. IL-10 DOS seviyeleri ile OPG DOS seviyeleri (p=0.021, r=0.452) ve S100A9 DOS seviyeleri arasında (p=0.000, r=0.656) orta düzeyde pozitif korelasyon vardır. IL-10 DOS seviyeleri ile S100A8 DOS seviyeleri arasında kuvvetli düzeyde pozitif korelasyon (p=0.000, r=0.731) vardır. Benzer şekilde; IL-17 DOS seviyeleri ile OPG DOS seviyeleri (p=0.011, r=0.488), S100A8 DOS seviyeleri (p=0.002, r=0.579) ve S100A9 DOS seviyeleri arasında (p=0.000, r=0.641) orta düzey negatif korelasyon vardır. IL-17 DOS seviyeleri ile RANKL DOS seviyeleri (p=0.000, r=0.659) ve

S100A9 salya seviyeleri arasında ($p=0.047$, $r=0.418$) orta düzey pozitif korelasyon vardır. OPG DOS seviyeleri ile RANKL DOS seviyeleri ($p=0.005$, $r=0.538$) ve S100A9 salya seviyeleri ($p=0.015$, $r=0.500$) arasında orta düzeyde negatif korelasyon vardır. OPG DOS seviyeleri ile S100A8 DOS seviyeleri ($p=0.012$, $r=0.486$) arasında orta düzey pozitif korelasyon vardır. RANKL DOS seviyeleri ile S100A8 DOS seviyeleri ($p=0.000$, $r=0.727$) arasında kuvvetli düzeyde negatif korelasyon tespit edilmiştir. RANKL DOS seviyeleri ile S100A9 DOS seviyeleri ($p=0.001$, $r=0.595$) arasında orta düzeyde negatif korelasyon vardır. RANKL DOS seviyeleri ile S100A9 salya seviyeleri ($p=0.019$, $r=0.485$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardır. S100A8 DOS seviyeleri ile S100A9 DOS seviyeleri ($p=0.000$, $r=0.686$) arasında orta düzeyde korelasyon vardır. S100A8 SALYA seviyeleri ile S100A9 DOS seviyeleri ($p=0.028$, $r=0.458$) arasında orta düzeyde korelasyon vardır. S100A9 DOS seviyeleri ile S100A9 salya seviyeleri ($p=0.006$, $r=0.561$) arasında orta düzeyde negatif korelasyon vardır.

Tablo 4.23. Peri-implantitis İçin Korelasyon Testi Sonuçları

Değişkenler		IL-10/PIOS	IL-10/SALYA	IL-17/PIOS	IL-17/SALYA	OPG/PIOS	OPG/SALYA	RANKL/PIOS	RANKL/SALYA	S100A8/PIOS	S100A8/SALYA	S100A9/PIOS	S100A9/SALYA
IL-10/PIOS	r	1.000	.124	-.590**	-.386	.452*	-.096	-.550**	.379	.731**	.383	.656**	-.423*
	p	.	.573	.002	.069	.021	.663	.004	.075	.000	.071	.000	.044
IL-10/SALYA	r	.124	1.000	-.306	-.165	.291	.029	-.163	-.073	.325	-.213	.189	-.139
	p	.573	.	.155	.451	.178	.895	.459	.740	.130	.328	.387	.526
IL-17/PIOS	r	-.590**	-.306	1.000	.340	-.488*	.110	.659**	-.316	-.579**	-.228	-.641**	.418*
	p	.002	.155	.	.112	.011	.617	.000	.141	.002	.295	.000	.047
IL-17/SALYA	r	-.386	-.165	.340	1.000	-.277	.129	.357	-.208	-.258	-.371	-.385	-.026
	p	.069	.451	.112	.	.200	.559	.095	.342	.235	.081	.070	.907
OPG/PIOS	r	.452*	.291	-.488*	-.277	1.000	.072	-.538**	-.223	.486*	.180	.225	-.500*
	p	.021	.178	.011	.200	.	.745	.005	.307	.012	.412	.268	.015
OPG/SALYA	r	-.096	.029	.110	.129	.072	1.000	-.109	-.244	.008	-.039	.103	-.161
	p	.663	.895	.617	.559	.745	.	.621	.262	.971	.861	.639	.464
RANKL/PIOS	r	-.550**	-.163	.659**	.357	-.538**	-.109	1.000	.085	-.727**	-.322	-.595**	.485*
	p	.004	.459	.000	.095	.005	.621	.	.698	.000	.134	.001	.019
RANKL/SALYA	r	.379	-.073	-.316	-.208	-.223	-.244	.085	1.000	.003	.198	.293	-.169
	p	.075	.740	.141	.342	.307	.262	.698	.	.989	.366	.176	.442
S100A8/PIOS	r	.731**	.325	-.579**	-.258	.486*	.008	-.727**	.003	1.000	.402	.686**	-.393
	p	.000	.130	.002	.235	.012	.971	.000	.989	.	.057	.000	.063
S100A8/SALYA	r	.383	-.213	-.228	-.371	.180	-.039	-.322	.198	.402	1.000	.458*	-.157
	p	.071	.328	.295	.081	.412	.861	.134	.366	.057	.	.028	.474
S100A9/PIOS	r	.656**	.189	-.641**	-.385	.225	.103	-.595**	.293	.686**	.458*	1.000	-.551**
	p	.000	.387	.000	.070	.268	.639	.001	.176	.000	.028	.	.006
S100A9/SALYA	r	-.423*	-.139	.418*	-.026	-.500*	-.161	.485*	-.169	-.393	-.157	-.551**	1.000
	p	.044	.526	.047	.907	.015	.464	.019	.442	.063	.474	.006	.

Spearman's rho, ** $p < .01$, * $p < .05$

Peri-implant Sağlık Grubu DOS/PİOS Salya Korelasyonları:

Klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda ‘Peri-implant Sağlık’ tanısı alan bireylerin implantlarından alınan PİOS ile elde edilen total salya arasındaki korelasyonlar Tablo 4.24.’te gösterilmiştir

IL-10 salya seviyeleri ile S100A9 DOS seviyeleri ($p=0.01$, $r=0.550$) arasında orta düzey pozitif korelasyon vardır. IL-17 salya seviyeleri ile S100A9 salya seviyeleri ($p=0.032$, $r=0.469$) arasında orta düzey pozitif korelasyon vardır. S100A8 DOS seviyeleri ile RANKL DOS seviyeleri ($p=0.021$, $r=0.501$) ve RANKL salya seviyeleri ($p=0.017$, $r=0.516$) arasında orta düzey pozitif korelasyon vardır.

Tablo 4.24. Peri-implant Sağlık İçin Korelasyon Testi Sonuçları

Değişkenler		IL-10 /PİOS	IL-10/SALYA	IL-17/PİOS	IL-17 SALYA	OPG/PİOS	OPG/SALYA	RANKL/PİOS	RANKL/SALYA	S100A8/PİOS	S100A8/SALYA	S100A9/PİOS	S100A9/SALYA
IL-10 /PİOS	r	1.000	.264	.243	.090	-.060	-.084	.100	-.053	-.251	.095	.129	-.387
	p	.	.247	.289	.699	.797	.716	.666	.819	.273	.683	.579	.083
IL-10/SALYA	r	.264	1.000	-.169	.209	-.257	.051	-.047	-.201	-.429	.195	.550**	-.230
	p	.247	.	.464	.363	.261	.827	.838	.383	.052	.397	.010	.316
IL-17/PİOS	r	.243	-.169	1.000	.008	.146	-.366	-.007	.253	-.052	.044	-.142	-.099
	p	.289	.464	.	.973	.527	.103	.975	.268	.823	.851	.540	.670
IL-17 SALYA	r	.090	.209	.008	1.000	.105	-.125	.108	.157	-.149	-.040	.126	.469*
	p	.699	.363	.973	.	.650	.590	.642	.496	.518	.865	.586	.032
OPG/PİOS	r	-.060	-.257	.146	.105	1.000	.405	-.141	-.071	.157	.072	-.011	.262
	p	.797	.261	.527	.650	.	.068	.541	.760	.496	.756	.962	.250
OPG/SALYA	r	-.084	.051	-.366	-.125	.405	1.000	.003	-.171	.164	-.044	.160	-.079
	p	.716	.827	.103	.590	.068	.	.989	.457	.478	.851	.489	.733
RANKL/PİOS	r	.100	-.047	-.007	.108	-.141	.003	1.000	.245	.501*	-.097	.236	-.184
	p	.666	.838	.975	.642	.541	.989	.	.285	.021	.674	.303	.423
RANKL/SALYA	r	-.053	-.201	.253	.157	-.071	-.171	.245	1.000	.516*	-.011	.166	.247
	p	.819	.383	.268	.496	.760	.457	.285	.	.017	.963	.471	.281
S100A8/PİOS	r	-.251	-.429	-.052	-.149	.157	.164	.501*	.516*	1.000	.030	.149	.182
	p	.273	.052	.823	.518	.496	.478	.021	.017	.	.898	.518	.430
S100A8/SALYA	r	.095	.195	.044	-.040	.072	-.044	-.097	-.011	.030	1.000	.111	-.103
	p	.683	.397	.851	.865	.756	.851	.674	.963	.898	.	.632	.656
S100A9/PİOS	r	.129	.550**	-.142	.126	-.011	.160	.236	.166	.149	.111	1.000	-.086
	p	.579	.010	.540	.586	.962	.489	.303	.471	.518	.632	.	.712
S100A9/SALYA	r	-.387	-.230	-.099	.469*	.262	-.079	-.184	.247	.182	-.103	-.086	1.000
	p	.083	.316	.670	.032	.250	.733	.423	.281	.430	.656	.712	.

Spearman's rho, ** $p<.01$, * $p<.05$

5. TARTIŞMA

Dental implant, kaybedilen dişlerin rehabilitasyonunda kullanılan klinik başarısı yüksek bir tedavi yöntemidir. Buna rağmen implant çevresinde de periodontal dokularda biyofilm kaynaklı gözlenen immüno-inflamatuar yanıtı benzer peri-implant hastalıklar gözlenmektedir (7-9). Klinik olarak peri-implantitis belirtileri gösteren implantlarda, periodontitise benzer inflammatuar yanıt oluşmasına rağmen, diş ve implant arasında anatomik ve histolojik farklılıklar vardır (13, 14). İmplant/abutment etrafında bağ dokusu liflerinin paralel seyretmesi ve peri-implant mukozanın periodonsiyuma kıyasla vasküler beslenmeden yoksun olması, implant dokularının bakteriyel biyofilme karşı daha duyarlı olmasına yol açmaktadır (72, 75). İnflamasyon yayılımının peri-implant dokularda, periodontal dokulardan daha hızlı olduğu gözlenmiştir (16). Peri-implant inflamasyonun zamanında ve doğru teşhisi; dental implantların idamesinin sağlanması, peri-implantitis ilerlemesinin engellenmesi ve peri-implantitis tedavisinin yapılması için kritik öneme sahiptir.

Peri-implant hastalık aktivitesini ve riskini belirlemede proinflammatuar ve anti-inflamatuar biyobelirteç seviyeleri anlamlı bir göstergedir (187, 188). Peri-implantitis teşhisinde kullanılan sondlama derinliği ölçümü subjektiftir ve hastalık aktivitesini bildirmemektedir. DOS/PİOS ve salyada hem sağlık hem hastalık ile ilişkili biyobelirteçlerin incelenerek bunların patogenezdaki rolünün anlaşılıp hastalık aktivitesinin erken dönemde belirlenmesi önemlidir. DOS/PİOS'taki biyobelirteç düzeyleri, bölgedeki lokal durumu yansıtırken, salya biyobelirteçleri hastalıkla ilişkili birçok faktörü içermektedir (19, 216). Dolayısıyla, DOS/PİOS'taki biyobelirteçlerin hastalık durumu ve sağlık durumunda kıyaslanması ve salya biyobelirteçleriyle birlikte değerlendirilmesi anlamlıdır.

İmplant ve diş çevresindeki immün-inflamatuar farklılıkların ve benzerliklerin değerlendirilmesi, ayrı tanı ve tedavi protokollerinin oluşturulması için gereklidir. Her iki hastalıkta da IL-17'nin kritik rol oynadığı inflammatuar süreçler gözlenmektedir. IL-17 pro-inflamatuar mediatörlerin üretimini uyararak inflamasyon yanıtını güçlendirmesinin yanı sıra fibroblastlarda MMP ekspresyonunu indükleyerek bağ dokusu yıkımına aracılık etmektedir. Ayrıca osteoblastlar üzerinde RANKL ekspresyonunu artırarak kemik yıkımını arttırmaktadır (32, 94). RANKL etkileri OPG

tarafından bloke edilmektedir. Kemik metabolizmasında RANKL/OPG oranı arttıkça kemik yıkımı görülmektedir (157). IL-10 ise inflamasyonun sebep olduğu doku yıkımını sınırlayarak anti-inflamatuar etki göstermektedir (116). S100A8 ve S100A9 pro-inflamatuar etkinlikler göstermekte olan heterodimerik proteinlerdir (124). IL-10, IL-17, OPG, RANKL, S100A8 ve S100A9 gibi pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar biyobelirteçlerin, tanı aracı olarak kullanılabilirliğini incelemek ve DOS/PİOS ve salya korelasyonlarını belirlemek bu çalışmanın amaçlarındandır.

Hacettepe Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran toplam 89 hasta 42 diş ve 47 implant çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen, ağızda implantı olmayan hastalar cep derinliği ve radyolojik bulgulara göre periodontitis ve sağlıklı periodonsiyum olarak ikiye ayrılmıştır. İmplantı bulunan hastalar, cep derinliği ve radyografik bulgular değerlendirilerek, peri-implantitis ve peri-implant sağlık olarak iki gruba ayrılmıştır. Peri-implantitis grubuna, mevcut dişlerinde periodontitis bulunan hastalar dahil edilmemiştir. Benzer şekilde peri-implant sağlık grubuna, mevcut dişlerinde periodontitis bulunan hastalar dahil edilmemiştir. Dahil edilen tüm bireylerden klinik indeksler alınmış, total salya örnekleri toplanmış, her dişin ve implantın dört bölgesinden DOS/PİOS örnekleri elde edilmiş ve IL-10, IL-17, OPG, RANKL, S100A8 ve S100A9 düzeyleri açısından incelenmiştir. DOS/PİOS alınan diş ve implantların sondlama derinliği ve dahil edilen bireylerin tüm diş ve implantlarının total sondlama derinliği kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin sistemik olarak sağlıklı, sigara kullanmıyor olması, son 3 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olması ve sonuçları etkileyebilecek ilaç (antibiyotik, non-steroidal antiinflamatuvar, kortikosteroid) kullanmıyor olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışmamızın klinik bulguları değerlendirildiğinde, sondlama derinliği, total sondalama derinliği, klinik ataçman kaybı gibi kemik kaybı ile ilişkili parametreler, peri-implantitis grubunda peri-implant sağlık grubuna göre daha yüksek ve periodontitis grubunda sağlıklı periodonsiyuma göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Benzer şekilde inflamatuvar durumla ilişkili parametrelerden gingival indeks, sondlamada kanama ve süpürasyon değerleri peri-implantitis grubunda peri-implant sağlık grubuna göre daha yüksek ve periodontitis grubunda sağlıklı periodonsiyuma göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bu bulgular klinik tanılarının

doğruluğunu desteklemektedir. Plak indeksi skorları değerlendirildiğinde, periodontitis grubunda sağlıklı periodonsiyum grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu periodontal hastalıkların plak biyofilmi ile ilişkili olduğu bilgisiyle uyumludur (1, 2). Peri-implantitis grubunda peri-implant sağlık grubuna göre plak indeksi anlamlı olarak yüksektir. Bu durum zayıf plak kontrolü olan bireylerde peri-implantitis riskinin arttığı bilgisiyle paraleldir (6). Peri-implantitis ve periodontitis grupları ve peri-implant sağlık ve sağlıklı periodonsiyum grupları arasında plak indeksi açısından fark bulunamamıştır. Süpürasyon açısından değerlendirildiğinde, peri-implantitis grubunda peri-implant sağlık durumuna göre daha yüksek süpürasyon skorları görülmüştür. Bu bulgu, Bhavsar ve ark.'nın sağlıklı implantlarda süpürasyon gözlemlenmeyen çalışmasını desteklemektedir (214). Buna karşılık, Fransson ve ark.'nın yaptığı çalışmada peri-implantitiste %19 süpürasyon görülürken stabil implantlarda %5 süpürasyon bildirilmiştir (227). Çalışmamızda peri-implantitis grubunda periodontitis grubuna göre, istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek süpürasyon skorları saptanmıştır. Bu bulgu peri-implantitis ilerlemesinin periodontitisten farklı olması ve peri-implantitis lezyonlarının daha büyük olması gözlemleriyle uyumludur (85, 228).

Çalışmamızda, DOS akşının inflamatuvar yanıtla artması literatürleri ile uyumlu olarak (197), periodontitis grubu DOS hacmi, sağlıklı periodonsiyum grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca, çalışmamızda PİOS hacmi açısından, peri-implantitis grubu, peri-implant sağlık grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. DOS ve PİOS hacimlerinin kıyaslanmasında, peri-implantitis ve periodontitis grupları arasında ve peri-implant sağlık ve sağlıklı periodonsiyum arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu bulgular, PİOS akışının da DOS gibi gingival pleksus damarlarından köken alması ve inflamatuvar yanıt ile artması bilgisini desteklemektedir (19).

Çalışmamızda, tanı gruplarında DOS/PİOS ve salyada IL-10 düzeyleri değerlendirilmiştir. IL-10'un temel fonksiyonu, inflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltarak inflamatuvar olayları baskılamaktır (114). Literatürde IL-10 düzeylerini raporlayan çalışmalarda, peri-implantitiste farklı bulgular bildirilmiştir (119, 229). Casado ve ark. PİOS'da yüksek IL-10 seviyeleri ve düşük IL-1 β seviyelerini peri-implant sağlıkla ilişkili bulmuşlardır. Sağlıklı dokularda IL-10'nun ekspresyonunun

proinflatuar mediatörlerin etkilerini baskılayarak, doku bütünlüğünü koruduğunu öne sürmüşlerdir (119). Fakat, Severino ve ark. PİOS'ta peri-implant hastalık ve sağlıklı durum arasında IL-10 seviyeleri açısından farklılık tespit etmemişlerdir (111). Ayrıca, peri-implantitiste, sağlıklı implanta göre daha yüksek IL-10 seviyeleri tespit eden çalışmalar da mevcuttur. Duarte ve ark. peri-implant yumuşak doku biyopsi çalışmasında, sağlıklı implantlarda IL-10 seviyelerini, peri-implantitise göre daha düşük gözlemlemişlerdir. Bu bulguyu, kronik periodontitiste de önerildiği gibi, peri-implantitiste yıkıcı inflamatuvar yanıtı kontrol altına alma girişimi olarak yorumlamışlardır (118). Liskman ve ark. salyada IL-10 seviyelerini peri-implantitis grubunda peri-implant sağlığa göre daha yüksek gözlemlemiştir (230). Ata-Ali ve ark. PİOS'ta IL-10 seviyelerini, peri-implantitiste sağlıklı implanta göre daha yüksek olarak bildirmişlerdir (231). İlgili literatür incelendiğinde, peri-implantitis, periodontitis ve sağlık durumunda DOS/PİOS ve salyada IL-10 düzeylerini kıyaslayan bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, DOS/PİOS ve salyanın birlikte incelenmesi açısından önem teşkil etmektedir. Çalışmamızda, DOS ve PİOS karşılaştırmalarında, IL-10 düzeyleri periodontitis grubunda peri-implantitis grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, IL-10'un peri-implantisteki koruyucu rolünün periodontisteki kadar etkili olmadığını düşündürülebilir. İnflamasyonun başlaması ve ilerlemesinde, önemli sınırlandırıcı etkisi olan IL-10, bu sonuçlara göre peri-implantitiste periodontisteki kadar koruyucu olamamaktadır. Nitekim, peri-implantitiste başlayan inflamasyonun periodontitise göre hızlı ve yaygın olarak ilerlemesi IL-10'nun periodontitiste inflamasyon kontrolünde daha etkin olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda IL-10 salya düzeylerinde, tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. IL-10 seviyelerinde DOS/PİOS'ta farklılık gözlemlenirken, salya düzeyleri arasında farklılık bulunmaması, IL-10 sentezinin, periodontitis ve peri-implantitiste çoğunlukla lokal olduğunu ve hastalıkla ilişkili olarak salyadaki miktarıyla anlamlı bağlantı kurulamadığını düşündürmektedir.

IL-17 pro-inflatuar mekanizmaların stimülasyonunda rolü olan bir sitokindir ve özellikle son yıllarda periodontitisle ilişkilendirilmiştir (88). Literatürde, IL-17 seviyelerini doku biyopsilerinde inceleyen çalışmalarda, periodontitis şiddeti ve klinik parametreler arasında IL-17 açısından önemli korelasyonlar bildirilmiştir (102-

104). Ayrıca, DOS'ta IL-17 seviyeleri periodontitis grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (105). Severino ve ark. PİOS'ta yaptığı çalışmada, IL-17 seviyelerini peri-implantitis grubunda sağlıklı gruba göre daha yüksek gözlemlemiştir (33). Peri-implantitis ve peri-implant sağlık arasında biyobelirteçlerin ayrıcı tanı potansiyellerini araştıran bir çalışmada, PİOS IL-17 seviyelerinin tanı değeri olabileceği bildirilmiştir (109). Çalışmamızda, PİOS'ta peri-implantitis IL-17 düzeylerinin, peri-implant sağlık grubuna göre daha yüksek bulunması bu bilgileri desteklemektedir. Periodontitis ve peri-implantitiste doku yıkımının patogenezi benzer olsa da (7) peri-implantitiste inflamatuvar infiltratın ilerlemesi (15) ve kemiği etkilemesi daha hızlıdır (232). Çalışmamızda, DOS/PİOS karşılaştırmalarında peri-implantitis grubunda periodontitis grubuna göre IL-17 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatürde, peri-implantitis ve periodontitisli hastalarda, DOS/PİOS ve salya IL-17 düzeylerinin kıyaslandığı çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu bulgular, IL-17'nin inflamasyonu tetikleyen ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını hızlandıran etkisinin, peri-implantitiste periodontitiste göre daha güçlü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, inflamasyonu baskılayıcı etkisi olan IL-10'un peri-implantitis grubunda periodontitise kıyasla düşük olması, yani hastalıklı PİOS'ta IL-17 yüksekliği ve IL-10 düşüklüğü peri-implantitisteki yaygın ve hızlı kemik kaybını açıklayan etkenlerden biri olabileceğini akla getirmektedir. Bu nedenle peri-implantitis immüno-patogenezinde IL-17'nin PİOS'taki yüksek düzeyi anlam ifade etmektedir.

Çalışmamızda IL-17 salya seviyeleri periodontitis grubunda peri-implant sağlık grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Araştırmamızda, periodontitisli grubu oluşturan hastalarda dental implant bulunmamasına özen gösterilmiştir. Dolayısıyla, tüm periodontal ceplerden gelen DOS'u içeren ve hastalığın şiddeti hakkında genel bilgi verebilen salyada periodontitis grubunda daha yüksek IL-17 görülmesi, periodontitiste anlamlı bir salya biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir (233, 234). Araştırmamızda, peri-implantitis grubu ile peri-implant sağlık grubu arasında salya IL-17 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmamıza, peri-implantitisi olup periodontitisli dişleri olmayan bireyler dahil edilmiştir. Peri-implantitis grubunun salya IL-17 düzeylerinin periodontitisli ceplerden etkilenme olasılığı minimumdur. Bu durum, peri-implantitiste salya IL-17

düzeylerinin periodontitis salya IL-17 düzeyleri kadar anlamlı bir biyobelirteç olmadığını düşündürebilir. Peri-implantitisli hasta profili incelendiğinde, vakaların genellikle bir ya da iki peri-implantitisli dental implant taşıdığı gözlenmektedir. Kanımızca, ağızdaki peri-implantitisli implant sayısı daha fazla olsaydı, aynı PİOS'taki gibi salyada da IL-17 düzeyi peri-implant sağlık grubuna göre yüksek gözlenebilirdi.

IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler, osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu arttırıp, OPG ekspresyonunu azaltarak kemik yıkımını arttırmaktadır (32). Mogi ve ark. ilk defa DOS'ta RANKL ve OPG düzeylerini belirlemiştir ve RANKL/OPG oranının periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (157). RANKL seviyeleri ve ilerleyici doku yıkımı ilişkisini inceleyen bir çalışmada, tedavi edilmemiş periodontitis hastalarında cep derinliğine göre aktif ve aktif olmayan bölgelerden DOS örnekleri alınmıştır. Tedavi edilmemiş aktif bölgelerde, kontrollere göre daha yüksek RANKL seviyeleri gözlenmiştir (158). RANKL ve OPG seviyelerini salyada inceleyen başka bir çalışmada, periodontitis grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek RANKL seviyeleri ve RANKL/OPG oranı bildirilmiştir (162). Agresif periodontitis ve kronik periodontitiste serum ve DOS'ta RANKL/OPG oranını değerlendiren bir çalışma, agresif periodontitiste daha yüksek RANKL/OPG oranı tespit etmiştir (161). Periodontal tedavinin RANKL/OPG oranına etkisini araştıran bir çalışmada, cerrahi olmayan tedavi sonrasında RANKL seviyelerinin ve RANKL/OPG oranının azaldığı gözlemlenmiştir (163). Peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı implantlarda DOS/PİOS'ta RANKL/RANK/OPG seviyelerini araştıran bir çalışmada, RANKL/OPG oranı, peri-implantitis grubunda sağlıklı implant grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, periodontitis grubunda peri-implantitise göre RANKL seviyeleri ve RANKL/OPG oranı daha yüksek gözlenmiştir. Peri-implantitiste osteoklastogenezle ilgili biyobelirteçleri inceleyen ve periodontitisle kıyaslayan bu çalışmanın ön bulguları peri-implant doku yıkımının, RANK/RANKL/OPG ile ilişkili olduğunu ve periodontitisten farklı olabileceğini bildirmiştir (38). Başka bir çalışmada, peri-implantitis ve sağlıklı implantlar ile periodontitis ve sağlıklı periodonsiyumda, DOS/PİOS'ta RANKL, OPG düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastalıklı gruplarda sağlıklı kontrollere göre RANKL ve OPG düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (164). Çalışmamızda,

DOS/PİOS'ta peri-implantitis RANKL seviyeleri, sağlıklı periodonsiyuma göre yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgu peri-implantitiste yüksek düzey RANKL tespit eden çalışmaları desteklemektedir ve peri-implantitis PİOS RANKL düzeylerinin immüno-patogeneizde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Salyada peri-implant sağlıkta, sağlıklı periodonsiyuma göre daha yüksek RANKL seviyeleri gözlenmiştir. RANKL'ın salya, sağlıklı peri-implant dokularında sağlıklı periodonsiyuma göre daha yüksek olması, peri-implantitis gelişimi için önemli bir risk teşkil edebileceğini düşündürmektedir. Nitekim, peri-implant dokularının bakteri antijenleriyle birebir karşı karşıya geldiğinde, sağlıklı periodonsiyuma kıyasla çok daha hızlı ve şiddetli yıkıma uğradığı bilinmektedir. Bu nedenle peri-implant sağlık olan bireylerde, salya RANKL düzeyleri sağlıklı periodonsiyumlu bireylere göre daha anlamlı bir risk biyobelirteci olabilir.

S100A8 ve S100A9 inflamasyon varlığında, nötrofiller, monosit/makrofajlar gibi hücrelerden salınmaktadır. S100A8/A9 proteinleri hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak sitokin ekspresyonunda ve lökosit akışında rol oynarlar. (40, 123, 124). Ekstraselüler S100A8 ve S100A9 seviyeleri inflamatuvar hastalıklarda gösterilmiştir ve immüno-inflamatuvar bir hastalık olan periodontitiste de anlamlı bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür (129, 130). Literatürde DOS, salya ve diş taşında S100A8/A9 seviyeleri tespit edilmiştir (131, 132). Periodontitiste, sağlıklı periodonsiyuma göre DOS'ta 20 kat fazla S100A8 düzeyleri bildirilmiştir (133). Generalize agresif periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonra DOS'ta S100A8/A9 seviyeleri incelenmiştir. Tedaviden sonra S100A8/A9 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (136). Başka bir çalışmada, agresif periodontitisli hastalardan cerrahi olmayan tedavi öncesi, tedavi sonrası 3.ve 6. ayda DOS örnekleri toplanmıştır. Periodontal hastalık aktivitesi, tedavi sonrası sondlama derinliği artışı olarak tanımlan bu çalışmada, S100A8/A9 seviyelerinin DOS'ta yüksek gözlendiği bireylerde daha fazla aktif hastalık bölgesi gözlenmiştir (137). Peri-implant oluşu sıvısındaki calprotectin düzeylerini inceleyerek tanı sistemi olasılığını araştıran bir çalışmada; PİOS calprotectin düzeylerinin peri-implant hastalık öngörüsünde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (140). Literatürdeki bu bilgilere rağmen, çalışmamızda DOS/PİOS'ta S100A8 ve S100A9 seviyelerinde, tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Salya S100A8 seviyeleri, sağlıklı

periodonsiyum grubunda peri-implant sağlık grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Benzer şekilde, salya S100A9 seviyeleri de sağlıklı periodonsiyum grubunda peri-implant sağlık grubuna göre istatiksels anlamlı olarak daha yüksektir. Literatürde, S100A8/9 salya düzeyleri açısından sağlıklı diş ve implantı kıyaslayan çalışmaya rastlanmamıştır. Kim ve ark. salya, serum ve DOS'ta calprotectin seviyelerini inceledikleri çalışmada salya S100A8 seviyeleri ileri periodontitis hastalarında sağlıklı gruba göre daha yüksek görülmüştür. İlginç olarak aynı çalışmada, DOS S100A8 ve S100A9 seviyeleri sağlıklı grupta periodontitis grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir (139). S100A9 inflamatuvar durumlarda ve immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır (235). S100A9'in down regülasyonu, enfeksiyona yetersiz immün yanıtı gösterebilir (127). Bu protein ayrıca apoptozu indükleyerek periodontal ligament hücrelerinde inflamatuvar yanıtı regüle etmektedir. Dolayısıyla, S100A9'un inflamasyonun baskılanmasında da rolü olabilir (141). Çalışmaların sonuçlarındaki uyumsuzlukları açıklayabilmek için S100A8/A9 seviyelerinin DOS/PİOS ve salyada değerlendirildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda klinik indeksler ve biyobelirteçler arasında korelasyon analizinde istatiksels olarak anlamlı sonuçlar gözlenmiştir. IL-17, DOS/PİOS seviyeleri sondlama derinliği, klinik ataçman kaybı ve gingival indeks parametreleri ile korelasyon bulunmuştur. Ayrıca salya IL-17 seviyeleri ile total sondlama derinliği ve plak indeksi parametreleri arasında korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgular pro-inflamatuvar bir biyobelirteç olan IL-17'nin inflamasyonun klinik bulgularıyla pozitif olarak ilişkili olduğunu ve tanı aracı olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. RANKL DOS/PİOS seviyelerinin, sondlama derinliği, klinik ataçman kaybı, plak indeksi ve gingival indeks parametreleriyle pozitif korelasyon varlığı tespit edilmiştir. İnflamatuvar süreçler sonucunda, kemik kaybını ifade eden bir biyobelirteç olan RANKL'in klinik indekslerle ilişkisi, bu biyobelirtecins sağlık ve hastalık durumu arasında ayırım göstergesi olabileceğini öne süren literatürü desteklemektedir (166).

Çalışmamızda, biyobelirteçlerin kendi aralarında korelasyonları da değerlendirilmiştir. DOS/PİOS'ta IL-17 düzeyleri ile RANKL düzeyleri pozitif korelasyon göstermiştir. İnflamatuvar süreçler sonrasında kemik yıkımı oluşması bilgisiyle bu bulgu uyuşmaktadır (31). DOS/PİOS'ta IL-10 düzeyleri IL-17 ve

RANKL düzeyleri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. Antiinflamatuvar etki ile inflamasyonun sınırlanması ve kemik yıkımın kontrol altına alınabileceği bilgisiyyle çalışmamızdaki bu bulgu uyuşmaktadır (45, 46) S100A8 ve S100A9 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu, proteinlerin heterodimerik kompleks olarak birlikte bulunduğu bilgisini desteklemektedir (120, 121). DOS/PİOS'ta S100A9 seviyeleri IL-10 seviyeleri ile pozitif korelasyon bulunmuştur. S100A9'un proinflamatuvar etkisinin yanı sıra, apoptotik aktiviteyi artırarak inflamasyonu regüle etme özelliği yönünden, IL-10'a benzer şekilde immünsupresif bir modeli geliştirebileceği düşünülebilir (141).

Tanı gruplarının her birinde DOS/PİOS ve salya biyobelirteç seviyeleri değerlendirilmiştir. Periodontitis grubunda IL-10 DOS seviyeleri ile IL-10 salya seviyeleri arasında kuvvetli düzeyde negatif korelasyon gözlenmiştir. Periodontitiste artmış IL-10 DOS seviyeleri salyada benzerlik göstermemiştir. IL-10'nun doku bölgesine yakın bulunan DOS'ta, salyaya göre yüksek düzeyde bulunması, periodontitiste DOS IL-10 düzeyinin salya IL-10 düzeyine göre daha stabil bir anti-inflamatuvar biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir. Periodontitis grubunda IL-17 salya düzeyleri ve S100A8 salya düzeyleri kuvvetli düzeyde pozitif korelasyon gözlenmiştir. Periodontitisle ilişkilendirilmiş pro-inflamatuvar bir sitokin olan IL-17'nin (88) inflamasyon sırasında nötrofil, monosit ve makrofajlardan salgılanan (122) S100A8'le ilişkili bulunmasının değerli olduğu düşünülmektedir. Aynı tanı grubunda S100A8 ve S100A9 DOS seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Calprotektin (CLP) yapısının iki alt birimi olan S1008/S100A9 heterodimerik kompleks bir proteindir. Dolayısıyla aralarında pozitif korelasyon olması mevcut literatürü destekler niteliktedir (140). Periodontitis grubunda DOS'ta S100A8 ve OPG seviyeleri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. RANKL'a bağlanıp RANK/RANKL etkileşimini engelleyerek kemik yıkımını baskılayan OPG (146) ile proinflamatuvar rolü olduğu düşünülen S100A8 (127, 128) arasındaki negatif korelasyonunun dikkate değer bir bulgu olduğu düşünülmektedir.

Sağlık periodonsiyum tanı grubunda, salyada IL-10 seviyeleri ile IL-17 seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. IL-17 ve IL-10 seviyeleri arasında negatif korelasyon olması literatürdeki bilgilerle uyumludur (110). Aynı tanı grubunda, salyada IL-17 seviyeleri ile S100A8 seviyeleri arasında kuvvetli düzeyde

pozitif korelasyon gözlenmiştir. Bu proinflatuar biyobelirteçlerin, arasında pozitif ilişki olması mevcut bilgilerle açıklanabilir (42).

Peri-implantitis tanı grubunda, PİOS ve salya biyobelirteçleri arasında diğer gruplara göre daha fazla korelasyon tespit edilmiştir. Bu tanı grubunda PİOS'ta IL-10 seviyeleri ile IL-17 ve RANKL seviyeleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiş olup, OPG seviyeleri ile pozitif korelasyon bulunmuştur. Antiinflatuar bir sitokin olan IL-10'un proinflatuar bir sitokin olan IL-17 ile negatif korelasyon göstermesi literatürdeki bilgilerle uyumludur (110). Benzer şekilde IL-10'un kemik yıkımı biyobelirteci olan RANKL ile negatif, kemik yıkımını baskılayan OPG ile pozitif korelasyon göstermesi immünopatogeneze uyumlu bir bulgudur. Peri-implantitis grubunda PİOS'ta IL-10 seviyeleriyle S100A8 ve S100A9 seviyeleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. PİOS'ta IL-17 seviyeleriyle RANKL seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunurken, OPG seviyeleriyle negatif korelasyon bulunmuştur. PİOS'ta OPG seviyeleri ile RANKL seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu literatürdeki bilgileri destekler niteliktedir (147). İlginç olarak IL-17 seviyeleriyle S100A8 ve S100A9 seviyeleri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. Peri-implantitis grubunda, calprotektinlerin IL-17 gibi proinflatuar etkinlikleri gözlenememiştir. Bu bulgu, peri-implantitiste pro-inflatuar alarm olarak düşünülen (122) S100 proteinlerinin, araştırmamızda, peri-implantitis grubunda spesifik bir etki göstermediği anlaşılmaktadır. S100A9 PİOS seviyeleri ile S100A9 salya seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. S100A9 salya seviyeleri ile IL-17 ve RANKL PİOS düzeyleri arasında pozitif korelasyon varken, OPG PİOS düzeyleri arasında negatif korelasyon vardır. S100A9 salya düzeyleri S100A9 DOS düzeylerinin aksine, proinflatuar biyobelirteçlerle (IL-17, RANKL) paralellik göstermiştir.

Çalışmamızda, peri-implantitis ve periodontitiste ve bunların sağlıklı durumlarında, klinik veriler dahil olmak üzere DOS, PİOS ve salyada biyobelirteç olabileceğini düşündüğümüz IL-10, IL-17, RANKL, OPG, S100A8 ve S100A9'un incelenmesi hedeflenmiştir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda PİOS'taki biyobelirteçlerin peri-implant hastalıklarında klinik indikatörlerle birlikte değerli veriler olabileceği ileri sürülmektedir. Özellikle hastalığın başlaması, ilerlemesi, prognozu ve seçilecek tedavi yöntemleri hakkında karar verebilmede klinik verilerle

birlikte anlamlı bulgular ortaya koyabileceği düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızda da incelen önemli proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-17 düzeylerinin peri-implantitis için değerli bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Biyobelirteç olarak IL-17'nin hastalık durumunda PİOS'ta değerlilik oranı periodontitise göre daha anlamlı ve önemli bulunmuştur. Bu sonuç, peri-implantitiste PİOS IL-17'nin teşhis, prognoz, hastalığın tedavi süreci ve idame fazı dönemlerinde faydalı bilgiler verebileceğini göstermektedir. Çalışmamız, peri-implantitis ve periodontitiste inflamasyonun sınırlandırılmasında, DOS/PİOS IL-10 düzeylerinin periodontitisli hastalarda daha efektif olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, peri-implantitiste IL-10'un koruyucu özelliğinin periodontitise göre daha sınırlı olduğunu gösterebilir. Salya RANKL, S100A8 ve S100A9 seviyeleri sağlıklı gruplar arasında farklılık göstermiştir. Bu bulgular, RANKL, S100A8 ve S100A9'un hastalık riskini ve sağlıklı periodonsiyuma göre immünoinflamatuvar yanıtta farklılıkların değerlendirilmesinde önemli olabileceğini göstermiştir. Bu sonuçlara göre sağlıklı ve hastalıklı peri-implant dokular arasındaki ayırmada IL-17'nin kuvvetli bir indikatör olduğu IL-10'un ise bu sonucun ortaya çıkmasındaki etkili faktörlerden biri olduğunu göstermektedir.

Bu bulguların ışığı altında, uzun implant süreçlerinde PİOS ve salyada IL-17 ve IL-10'un incelenmesi ve takibinin hastalığın erken tanısı ve implantın prognozu hakkında fikir verebilmesi açısından anlamlı ve önemli olduğu kanısındayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. IL-10 seviyeleri DOS/PİOS'ta periodontitis grubunda, peri-implantitis grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.
2. a) IL-17 seviyeleri PİOS'ta peri-implantitis grubunda peri-implant sağlık grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.
 - b) IL-17 seviyeleri DOS/PİOS'ta peri-implantitis grubunda periodontitis grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.
 - c) IL-17 seviyeleri DOS/PİOS'ta peri-implantitis grubunda sağlıklı periodonsiyum grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.
 - d) IL-17 seviyeleri salyada periodontitis grubunda peri-implant sağlık grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek tespit edilmiştir.
3. a) RANKL seviyeleri DOS/PİOS'ta peri-implantitis grubunda, sağlıklı periodonsiyum grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek tespit edilmiştir.
 - b) RANKL seviyeleri salyada peri-implant sağlık grubunda, sağlıklı periodonsiyuma göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.
4. S100A8 seviyeleri salyada sağlıklı periodonsiyumda peri-implant sağlık grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.
5. a) S100A9 seviyeleri salyada sağlıklı periodonsiyumda peri-implant sağlık grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.
 - b) S100A9 seviyeleri salyada sağlıklı periodonsiyumda peri-implantitis grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek gözlenmiştir.

Çalışmamızın limitasyonları ve buna bağlı olarak önerileri düşünüldüğünde, çalışmaya dahil edilen sitokinlerin iltihaplı peri-implant dokularında immünohistokimyasal yöntemle de incelenmesinin PİOS sonuçlarına ek olarak faydalı bilgiler verebileceği öne sürülmektedir. Bunun yanı sıra tedavi öncesi ve sonrası bu bulguların değerlendirilmiş olması, hastalıkta kesinleşmiş biyobelirteç çeşidini daha belirgin hale getireceği düşünülmektedir. Çalışmamızda sözü geçen biyobelirteçlerin PİOS ve salyada tedavi ve sonrası süreçte incelenebilmelerinin, tedavinin etkinliğinin ve devamlılığının analiz edilebilmesi açısından önem taşıdığı vurgulanmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Wolff L, Dahlén G, Aepli D. Bacteria as risk markers for periodontitis. *J Periodontol*. 1994;65 (5 Suppl):498-510.
2. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S162-s70.
3. Bosshardt DD. The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontol 2000*. 2018;76 (1):43-50.
4. Hu K, Jin Y, Chronos Z, Han X, Liu H, Lin L. Macrophage Functions and Regulation: Roles in Diseases and Implications in Therapeutics. *J Immunol Res*. 2018;2018:7590350.
5. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:178-81.
6. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S267-s90.
7. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 2010;53:167-81.
8. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008;35 (8 Suppl):282-5.
9. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol*. 2008;35 (8 Suppl):292-304.
10. Botero JE, González AM, Mercado RA, Olave G, Contreras A. Subgingival microbiota in peri-implant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients. *J Periodontol*. 2005;76 (9):1490-5.
11. Mombelli A, Mericske-Stern R. Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutments for overdentures. *Clin Oral Implants Res*. 1990;1 (1):1-7.
12. Quirynen M, Listgarten MA. Distribution of bacterial morphotypes around natural teeth and titanium implants ad modum Brånemark. *Clin Oral Implants Res*. 1990;1 (1):8-12.
13. Genco RJ. Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases. *J Periodontol*. 1996;67 Suppl 10S:1041-9.
14. Ghassib I, Chen Z, Zhu J, Wang HL. Use of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21 (1):190-207.

15. Berglundh T, Lindhe J, Marinello C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992;3 (1):1-8.
16. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992;3 (1):9-16.
17. Schou S, Holmstrup P, Reibel J, Juhl M, Hjørtting-Hansen E, Kornman KS. Ligature-induced marginal inflammation around osseointegrated implants and ankylosed teeth: stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Periodontol.* 1993;64 (6):529-37.
18. Tomasi C, Derks J. Clinical research of peri-implant diseases--quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* 2012;39 Suppl 12:207-23.
19. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine.* 2011;53 (1):8-12.
20. Faot F, Nascimento GG, Bielemann AM, Campão TD, Leite FR, Quirynen M. Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2015;86 (5):631-45.
21. Alassy H, Parachuru P, Wolff L. Peri-Implantitis Diagnosis and Prognosis Using Biomarkers in Peri-Implant Crevicular Fluid: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel).* 2019;9 (4).
22. Nowzari H, Phamduong S, Botero JE, Villacres MC, Rich SK. The profile of inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid around healthy osseointegrated implants. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14 (4):546-52.
23. Chen D, Wang Q, Ma ZW, Chen FM, Chen Y, Xie GY, et al. MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 gene polymorphisms in Chinese patients with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34 (5):384-9.
24. Wang HL, Garaicoa-Pazmino C, Collins A, Ong HS, Chudri R, Giannobile WV. Protein biomarkers and microbial profiles in peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27 (9):1129-36.
25. Sánchez-Siles M, Lucas-Azorin J, Salazar-Sánchez N, Carbonell-Meseguer L, Camacho-Alonso F. Salivary Concentration of Oxidative Stress Biomarkers in a Group of Patients with Peri-Implantitis: A Transversal Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18 (5):1015-22.
26. Aguirre A, Testa-Weintraub LA, Banderas JA, Haraszthy GG, Reddy MS, Levine MJ. Sialochemistry: a diagnostic tool? *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4 (3-4):343-50.
27. Gomes AM, Douglas-de-Oliveira DW, Ferreira SD, Silva TAD, Cota LOM, Costa FO. Periodontal disease, peri-implant disease and levels of salivary biomarkers IL-1 β , IL-10, RANK, OPG, MMP-2, TGF- β and TNF- α : follow-up over 5 years. *J Appl Oral Sci.* 2019;27:e20180316.

28. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol.* 1991;62 (8):504-9.
29. Jandinski JJ, Stashenko P, Feder LS, Leung CC, Peros WJ, Rynar JE, et al. Localization of interleukin-1 beta in human periodontal tissue. *J Periodontol.* 1991;62 (1):36-43.
30. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000.* 2017;75 (1):116-51.
31. Kotake S, Yago T, Kawamoto M, Nanke Y. Role of osteoclasts and interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: crucial 'human osteoclastology'. *J Bone Miner Metab.* 2012;30 (2):125-35.
32. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11 (10):763-76.
33. Severino VO, Beghini M, de Araújo MF, de Melo MLR, Miguel CB, Rodrigues WF, et al. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-33 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 2016;72:194-9.
34. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998;93 (2):165-76.
35. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997;89 (2):309-19.
36. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012;39 (3):239-48.
37. Lu HK, Chen YL, Chang HC, Li CL, Kuo MY. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2006;41 (4):354-60.
38. Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A, Sanz M. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24 (10):1110-6.
39. Grevers LC, de Vries TJ, Vogl T, Abdollahi-Roodsaz S, Sloetjes AW, Leenen PJ, et al. S100A8 enhances osteoclastic bone resorption in vitro through activation of Toll-like receptor 4: implications for bone destruction in murine antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63 (5):1365-75.
40. Pruenster M, Vogl T, Roth J, Sperandio M. S100A8/A9: From basic science to clinical application. *Pharmacol Ther.* 2016;167:120-31.
41. Gao H, Hou J, Meng H, Zhang X, Zheng Y, Peng L. Proinflammatory effects and mechanisms of calprotectin on human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2017;52 (6):975-83.

42. de Mello-Neto JM, Teixeira MKS, Teixeira GS, Lourenço EJV, Telles DM, Lira-Junior R, et al. Peri-implant treatment reduces the salivary levels of Colony stimulator factor-1 and S100A8/A9. *Odontology*. 2021;109 (2):540-6.
43. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9 (3):248-66.
44. Rousset F, Garcia E, Defrance T, Péronne C, Vezzio N, Hsu DH, et al. Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89 (5):1890-3.
45. Sasaki H, Okamoto Y, Kawai T, Kent R, Taubman M, Stashenko P. The interleukin-10 knockout mouse is highly susceptible to *Porphyromonas gingivalis*-induced alveolar bone loss. *J Periodontol*. 2004;39 (6):432-41.
46. Shi T, Jin Y, Miao Y, Wang Y, Zhou Y, Lin X. IL-10 secreting B cells regulate periodontal immune response during periodontitis. *Odontology*. 2020;108 (3):350-7.
47. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000*. 2000;24:28-55.
48. Ainamo J, Talari A. The increase with age of the width of attached gingiva. *J Periodontol*. 1976;11 (4):182-8.
49. McKee MD, Zalzal S, Nanci A. Extracellular matrix in tooth cementum and mantle dentin: localization of osteopontin and other noncollagenous proteins, plasma proteins, and glycoconjugates by electron microscopy. *Anat Rec*. 1996;245 (2):293-312.
50. NPL, J. L. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. J L, T K, M A, editors. John Wiley&Sons, West Sussex 2015. 3-47 p.
51. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S74-s84.
52. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S17-s27.
53. Ramseier CA, Anerud A, Dulac M, Lulic M, Cullinan MP, Seymour GJ, et al. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *J Clin Periodontol*. 2017;44 (12):1182-91.
54. Tanner AC, Kent R, Jr., Kanasi E, Lu SC, Paster BJ, Sonis ST, et al. Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *J Clin Periodontol*. 2007;34 (11):917-30.
55. Saglie R, Newman MG, Carranza FA, Jr., Pattison GL. Bacterial invasion of gingiva in advanced periodontitis in humans. *J Periodontol*. 1982;53 (4):217-22.
56. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34 (3):235-49.

57. Trombelli L, Tatakis DN, Scapoli C, Bottega S, Orlandini E, Tosi M. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. II. Identification of "high-responder" and "low-responder" subjects. *J Clin Periodontol*. 2004;31 (4):239-52.
58. Michael G. Newman, Henry H. Takei, Perry R. Klokkevold, Carranza FA. Newman and Carranza's Clinical Periodontology. 13. ed. Preshaw PM, editor. USA.: Elsevier; 2019.
59. Baker PJ. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. *Microbes Infect*. 2000;2 (10):1181-92.
60. Baker PJ, Howe L, Garneau J, Roopenian DC. T cell knockout mice have diminished alveolar bone loss after oral infection with *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;34 (1):45-50.
61. Ebersole JL, Dawson DR, 3rd, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, González OA. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontol 2000*. 2013;62 (1):163-202.
62. Hajishengallis G. New developments in neutrophil biology and periodontitis. *Periodontol 2000*. 2020;82 (1):78-92.
63. Ben-Sasson SZ, Hu-Li J, Quiel J, Cauchetaux S, Ratner M, Shapira I, et al. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106 (17):7119-24.
64. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol*. 1990;145 (10):3297-303.
65. Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121 (5):1108-11.
66. Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Amanuma R, Yamazaki K. Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clin Exp Immunol*. 2006;144 (1):35-40.
67. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214 (2):199-210.
68. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontol 2000*. 2007;43:14-40.
69. Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res*. 2008;87 (9):817-28.
70. Bunte K, Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20 (14).
71. Huang N, Dong H, Luo Y, Shao B. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. *Front Immunol*. 2021;12:742925.

72. Ivanovski S, Lee R. Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease. *Periodontol 2000*. 2018;76 (1):116-30.
73. Klinge B, Meyle J. Soft-tissue integration of implants. Consensus report of Working Group 2. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17 Suppl 2:93-6.
74. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*. 1991;2 (2):81-90.
75. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol*. 1994;21 (3):189-93.
76. Lang NP, Bosshardt DD, Lulic M. Do mucositis lesions around implants differ from gingivitis lesions around teeth? *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:182-7.
77. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:188-202.
78. Berglundh T, Gislason O, Lekholm U, Sennerby L, Lindhe J. Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J Clin Periodontol*. 2004;31 (5):341-7.
79. Bullon P, Fioroni M, Goteri G, Rubini C, Battino M. Immunohistochemical analysis of soft tissues in implants with healthy and peri-implantitis condition, and aggressive periodontitis. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15 (5):553-9.
80. Bordin S, Flemmig TF, Verardi S. Role of fibroblast populations in peri-implantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24 (2):197-204.
81. Lachmann S, Kimmerle-Müller E, Axmann D, Scheideler L, Weber H, Haas R. Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18 (2):212-23.
82. Murata M, Tatsumi J, Kato Y, Suda S, Nunokawa Y, Kobayashi Y, et al. Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1beta in peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13 (6):637-43.
83. Panagakos FS, Aboyoussef H, Dondero R, Jandinski JJ. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996;11 (6):794-9.
84. Zitzmann NU, Berglundh T, Ericsson I, Lindhe J. Spontaneous progression of experimentally induced periimplantitis. *J Clin Periodontol*. 2004;31 (10):845-9.
85. Carcuac O, Abrahamsson I, Albouy JP, Linder E, Larsson L, Berglundh T. Experimental periodontitis and peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24 (4):363-71.
86. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-

- hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol Immunol.* 2018;62 (1):1-13.
87. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517.
 88. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol 2000.* 2015;69 (1):142-59.
 89. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14 (9):585-600.
 90. Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol.* 1993;150 (12):5445-56.
 91. Song X, He X, Li X, Qian Y. The roles and functional mechanisms of interleukin-17 family cytokines in mucosal immunity. *Cell Mol Immunol.* 2016;13 (4):418-31.
 92. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183 (6):2593-603.
 93. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol.* 1995;155 (12):5483-6.
 94. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 2008;8 (12):958-69.
 95. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;10 (7):479-89.
 96. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med.* 2006;203 (10):2271-9.
 97. Kolls JK, McCray PB, Jr., Chan YR. Cytokine-mediated regulation of antimicrobial proteins. *Nat Rev Immunol.* 2008;8 (11):829-35.
 98. Adibrad M, Deyhimi P, Ganjalikhani Hakemi M, Behfarnia P, Shahabuei M, Rafiee L. Signs of the presence of Th17 cells in chronic periodontal disease. *J Periodontol Res.* 2012;47 (4):525-31.
 99. Allam JP, Duan Y, Heinemann F, Winter J, Götz W, Deschner J, et al. IL-23-producing CD68 (+) macrophage-like cells predominate within an IL-17-polarized infiltrate in chronic periodontitis lesions. *J Clin Periodontol.* 2011;38 (10):879-86.
 100. Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gürkan C, Sorsa T, Konttinen YT. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J Dent Res.* 2007;86 (4):347-51.

101. Cardoso CR, Garlet GP, Crippa GE, Rosa AL, Júnior WM, Rossi MA, et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24 (1):1-6.
102. Johnson RB, Wood N, Serio FG. Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol.* 2004;75 (1):37-43.
103. Lester SR, Bain JL, Johnson RB, Serio FG. Gingival concentrations of interleukin-23 and -17 at healthy sites and at sites of clinical attachment loss. *J Periodontol.* 2007;78 (8):1545-50.
104. Dutzan N, Vernal R, Vaque JP, García-Sesnich J, Hernandez M, Abusleme L, et al. Interleukin-21 expression and its association with proinflammatory cytokines in untreated chronic periodontitis patients. *J Periodontol.* 2012;83 (7):948-54.
105. Shaker OG, Ghallab NA. IL-17 and IL-11 GCF levels in aggressive and chronic periodontitis patients: relation to PCR bacterial detection. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:174764.
106. Dutzan N, Gamonal J, Silva A, Sanz M, Vernal R. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, interleukin (IL) -17, IL-10 and transforming growth factor-beta during the progression of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009;36 (5):396-403.
107. Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, Nishimura F, Nakasho K, Yamanegi K, et al. The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *J Dent Res.* 2009;88 (7):633-8.
108. Moutsopoulos NM, Konkel J, Sarmadi M, Eskin MA, Wild T, Dutzan N, et al. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Sci Transl Med.* 2014;6 (229):229ra40.
109. Zani SR, Moss K, Shibli JA, Teixeira ER, de Oliveira Mairink R, Onuma T, et al. Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. *J Clin Periodontol.* 2016;43 (10):825-32.
110. Farhad SZ, Rezazadeh F, Mohammadi M. Interleukin - 17 and Interleukin-10 as Inflammatory and Prevention Biomarkers in Periimplant Diseases. *Int J Prev Med.* 2019;10:137.
111. Severino VO, Napimoga MH, de Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 2011;56 (8):823-8.
112. Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, Zanatta LC, Bastos MF, Favari M, et al. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *J Periodontal Res.* 2016;51 (6):689-98.
113. O'Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunol Rev.* 2008;223:114-31.
114. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:929-79.

115. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev.* 2008;226:205-18.
116. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:71-109.
117. Passoja A, Puijola I, Knuutila M, Niemelä O, Karttunen R, Raunio T, et al. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37 (10):881-7.
118. Duarte PM, de Mendonça AC, Máximo MB, Santos VR, Bastos MF, Nociti Júnior FH. Differential cytokine expressions affect the severity of peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20 (5):514-20.
119. Casado PL, Canullo L, de Almeida Filardy A, Granjeiro JM, Barboza EP, Leite Duarte ME. Interleukins 1 β and 10 expressions in the periimplant crevicular fluid from patients with untreated periimplant disease. *Implant Dent.* 2013;22 (2):143-50.
120. Abtin A, Eckhart L, Gläser R, Gmeiner R, Mildner M, Tschachler E. The antimicrobial heterodimer S100A8/S100A9 (calprotectin) is upregulated by bacterial flagellin in human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2010;130 (10):2423-30.
121. Edgeworth J, Gorman M, Bennett R, Freemont P, Hogg N. Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells. *J Biol Chem.* 1991;266 (12):7706-13.
122. Wei L, Liu M, Xiong H. Role of Calprotectin as a Biomarker in Periodontal Disease. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:3515026.
123. Petersen B, Wolf M, Austermann J, van Lent P, Foell D, Ahlmann M, et al. The alarmin Mrp8/14 as regulator of the adaptive immune response during allergic contact dermatitis. *Embo j.* 2013;32 (1):100-11.
124. Holzinger D, Tenbrock K, Roth J. Alarmins of the S100-Family in Juvenile Autoimmune and Auto-Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:182.
125. Itou H, Yao M, Fujita I, Watanabe N, Suzuki M, Nishihira J, et al. The crystal structure of human MRP14 (S100A9), a Ca (2+)-dependent regulator protein in inflammatory process. *J Mol Biol.* 2002;316 (2):265-76.
126. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffeiner B, Punzi L, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242 (8):859-73.
127. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:1298.
128. Shabani F, Farasat A, Mahdavi M, Gheibi N. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. *Inflamm Res.* 2018;67 (10):801-12.
129. Brun JG, Jonsson R, Haga HJ. Measurement of plasma calprotectin as an indicator of arthritis and disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 1994;21 (4):733-8.

130. Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clin Chim Acta*. 2004;344 (1-2):37-51.
131. Kojima T, Andersen E, Sanchez JC, Wilkins MR, Hochstrasser DF, Pralong WF, et al. Human gingival crevicular fluid contains MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9), two calcium-binding proteins of the S100 family. *J Dent Res*. 2000;79 (2):740-7.
132. Kido J, Nishikawa S, Ishida H, Yamashita K, Kitamura S, Kohri K, et al. Identification of calprotectin, a calcium binding leukocyte protein, in human dental calculus matrix. *J Periodontal Res*. 1997;32 (4):355-61.
133. Lundy FT, Chalk R, Lamey PJ, Shaw C, Linden GJ. Quantitative analysis of MRP-8 in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease using microbore HPLC. *J Clin Periodontol*. 2001;28 (12):1172-7.
134. Nakamura T, Kido J, Kido R, Ohishi K, Yamauchi N, Kataoka M, et al. The association of calprotectin level in gingival crevicular fluid with gingival index and the activities of collagenase and aspartate aminotransferase in adult periodontitis patients. *J Periodontol*. 2000;71 (3):361-7.
135. Kido J, Nakamura T, Kido R, Ohishi K, Yamauchi N, Kataoka M, et al. Calprotectin in gingival crevicular fluid correlates with clinical and biochemical markers of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1999;26 (10):653-7.
136. Kaner D, Bernimoulin JP, Kleber BM, Heizmann WR, Friedmann A. Gingival crevicular fluid levels of calprotectin and myeloperoxidase during therapy for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res*. 2006;41 (2):132-9.
137. Kaner D, Bernimoulin JP, Dietrich T, Kleber BM, Friedmann A. Calprotectin levels in gingival crevicular fluid predict disease activity in patients treated for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res*. 2011;46 (4):417-26.
138. Haririan H, Andrukhov O, Pablik E, Neuhofer M, Moritz A, Rausch-Fan X. Comparative Analysis of Calcium-Binding Myeloid-Related Protein-8/14 in Saliva and Serum of Patients With Periodontitis and Healthy Individuals. *J Periodontol*. 2016;87 (2):184-92.
139. Kim HD, Karna S, Shin Y, Vu H, Cho HJ, Kim S. S100A8 and S100A9 in saliva, blood and gingival crevicular fluid for screening established periodontitis: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2021;21 (1):388.
140. Kido R, Kido JI, Nishikawa Y, Sakamoto E, Tomotake Y, Yumoto H. Diagnosis of inflammatory peri-implant diseases using an immunochromatographic assay for calprotectin in peri-implant crevicular fluid. *Int J Implant Dent*. 2021;7 (1):106.
141. Zheng Y, Hou J, Peng L, Zhang X, Jia L, Wang X, et al. The pro-apoptotic and pro-inflammatory effects of calprotectin on human periodontal ligament cells. *PLoS One*. 2014;9 (10):e110421.
142. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*. 1999;397 (6717):315-23.

143. Ikeda T, Kasai M, Utsuyama M, Hirokawa K. Determination of three isoforms of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and their differential expression in bone and thymus. *Endocrinology*. 2001;142 (4):1419-26.
144. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96 (7):3540-5.
145. Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97 (4):1566-71.
146. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473 (2):139-46.
147. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review #: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92 (12):4514-21.
148. Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:85-105.
149. Kajjya M, Giro G, Taubman MA, Han X, Mayer MP, Kawai T. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease. *J Oral Microbiol*. 2010;2.
150. Wise GE, Lumpkin SJ, Huang H, Zhang Q. Osteoprotegerin and osteoclast differentiation factor in tooth eruption. *J Dent Res*. 2000;79 (12):1937-42.
151. Kobayashi-Sakamoto M, Hirose K, Isogai E, Chiba I. NF-kappaB-dependent induction of osteoprotegerin by *Porphyromonas gingivalis* in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;315 (1):107-12.
152. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol*. 2006;169 (3):987-98.
153. Han X, Lin X, Seliger AR, Eastcott J, Kawai T, Taubman MA. Expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand by B cells in response to oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24 (3):190-6.
154. Han X, Kawai T, Eastcott JW, Taubman MA. Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption. *J Immunol*. 2006;176 (1):625-31.
155. Nardone V, D'Asta F, Brandi ML. Pharmacological management of osteogenesis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69 (6):438-46.
156. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med (Berl)*. 2001;79 (5-6):243-53.

157. Mogi M, Ootogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res.* 2004;83 (2):166-9.
158. Vernal R, Chaparro A, Graumann R, Puente J, Valenzuela MA, Gamonal J. Levels of cytokine receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in gingival crevicular fluid in untreated chronic periodontitis patients. *J Periodontol.* 2004;75 (12):1586-91.
159. Silva N, Dutzan N, Hernandez M, Dezerega A, Rivera O, Aguillon JC, et al. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. *J Clin Periodontol.* 2008;35 (3):206-14.
160. Caldeira FID, Hidalgo MAR, De Carli Dias ML, Scarel-Caminaga RM, Pigossi SC. Systematic review of ratios between disease /health periodontitis modulators and meta-analysis of their levels in gingival tissue and biological fluids. *Arch Oral Biol.* 2021;127:105147.
161. Baltacıoğlu E, Kehribar MA, Yuva P, Alver A, Atagün OS, Karabulut E, et al. Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol.* 2014;85 (2):317-26.
162. Teodorescu AC, Martu I, Teslaru S, Kappenberg-Nitescu DC, Goriuc A, Luchian I, et al. Assessment of Salivary Levels of RANKL and OPG in Aggressive versus Chronic Periodontitis. *J Immunol Res.* 2019;2019:6195258.
163. López Roldán A, García Giménez JL, Alpiste Illueca F. Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid. *PLoS One.* 2020;15 (1):e0227757.
164. Yakar N, Guncu GN, Akman AC, Pınar A, Karabulut E, Nohutcu RM. Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid levels of sclerostin, TWEAK, RANKL and OPG. *Cytokine.* 2019;113:433-9.
165. Deng S, Hu Y, Zhou J, Wang Y, Wang Y, Li S, et al. TLR4 mediates alveolar bone resorption in experimental peri-implantitis through regulation of CD45 (+) cell infiltration, RANKL/OPG ratio, and inflammatory cytokine production. *J Periodontol.* 2020;91 (5):671-82.
166. Theodoridis C, Doukeridou C, Menexes G, Vouros I. Comparison of RANKL and OPG levels in peri-implant crevicular fluid between healthy and diseased peri-implant tissues. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021.
167. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17038.
168. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2001;25:8-20.
169. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S159-s72.

170. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Effectiveness of Implant Therapy Analyzed in a Swedish Population: Prevalence of Peri-implantitis. *J Dent Res*. 2016;95 (1):43-9.
171. Gleissner C, Kempfski O, Peylo S, Glatzel JH, Willershausen B. Local gingival blood flow at healthy and inflamed sites measured by laser Doppler flowmetry. *J Periodontol*. 2006;77 (10):1762-71.
172. Karpinia K, Magnusson I, Gibbs C, Yang MC. Accuracy of probing attachment levels using a CEJ probe versus traditional probes. *J Clin Periodontol*. 2004;31 (3):173-6.
173. Schulte W, Lukas D. Periotest to monitor osseointegration and to check the occlusion in oral implantology. *J Oral Implantol*. 1993;19 (1):23-32.
174. Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Subgingival temperature (II). Relation to future periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol*. 1992;19 (6):409-16.
175. Wada-Takahashi S, Hidaka KI, Yoshino F, Yoshida A, Tou M, Matsuo M, et al. Effect of physical stimulation (gingival massage) on age-related changes in gingival microcirculation. *PLoS One*. 2020;15 (5):e0233288.
176. Kouadio AA, Jordana F, Koffi NJ, Le Bars P, Soueidan A. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: A review. *Arch Oral Biol*. 2018;86:58-71.
177. Díaz-Castro MC, Falcao A, López-Jarana P, Falcao C, Ríos-Santos JV, Fernández-Palacín A, et al. Repeatability of the resonance frequency analysis values in implants with a new technology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24 (5):e636-e42.
178. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol*. 2009;36 (6):458-67.
179. Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1098:230-51.
180. Loe H, Holm-Pedersen P. ABSENCE AND PRESENCE OF FLUID FROM NORMAL AND INFLAMED GINGIVAE. *Periodontics*. 1965;3:171-7.
181. Winstein E. Studies of gingival fluid. *Periodontics*. 1967;5:161-6.
182. Waerhaug J. The gingival pocket; anatomy, pathology, deepening and elimination. *Odontol Tidskr*. 1952;60 (Suppl 1):1-186; 70 figures.
183. Brill N, Krasse B. The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1958;16 (3):233-45.
184. Garnick JJ, Pearson R, Harrell D. The evaluation of the periotron. *J Periodontol*. 1979;50 (8):424-6.
185. Shapiro L, Goldman H, Bloom A. Sulcular exudate flow in gingival inflammation. *J Periodontol*. 1979;50 (6):301-4.
186. Orban JE, Stallard RE. Gingival crevicular fluid: a reliable predictor of gingival health? *J Periodontol*. 1969;40 (4):231-5.

187. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016;70 (1):53-64.
188. Silva-Boghossian CM, Colombo AP, Tanaka M, Rayo C, Xiao Y, Siqueira WL. Quantitative proteomic analysis of gingival crevicular fluid in different periodontal conditions. *PLoS One*. 2013;8 (10):e75898.
189. Offenbacher S, Barros S, Mendoza L, Mauriello S, Preisser J, Moss K, et al. Changes in gingival crevicular fluid inflammatory mediator levels during the induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol*. 2010;37 (4):324-33.
190. Khalaf H, Lönn J, Bengtsson T. Cytokines and chemokines are differentially expressed in patients with periodontitis: possible role for TGF- β 1 as a marker for disease progression. *Cytokine*. 2014;67 (1):29-35.
191. Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV, et al. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol*. 2014;41 (2):113-20.
192. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol*. 2007;34 (5):370-6.
193. Chen HY, Cox SW, Eley BM. Cathepsin B, alpha2-macroglobulin and cystatin levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 1998;25 (1):34-41.
194. Fine DH, Markowitz K, Fairlie K, Tischio-Bereski D, Ferrandiz J, Godbole D, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α shows predictive value as a risk marker for subjects and sites vulnerable to bone loss in a longitudinal model of aggressive periodontitis. *PLoS One*. 2014;9 (6):e98541.
195. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2003;31:167-80.
196. Black GV. *A Work on Special Dental Pathology Devoted to the Diseases and Treatment of the Investing Tissues of the Teeth and the Dental Pulp Including the Sequelae of the Death of the Pulp; Also, Systemic Effects of Mouth Infections, Oral Prophylaxis and Mouth Hygiene*: Medico-dental publishing Company; 1920.
197. Kowashi Y, Jaccard F, Cimasoni G. Sulcular polymorphonuclear leucocytes and gingival exudate during experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res*. 1980;15 (2):151-8.
198. Björn AL, Koch G, Lindhe J. Evaluation of gingival fluid measurements. *Odontol Revy*. 1965;16 (4):300-7.
199. Krekeler G. [Quantitative determination of the gingival sulkus fluid by means of microcapillaries]. *Dtsch Zahnarztl Z*. 1975;30 (8):544-6.
200. Marcus ER, Jooste CP, Driver HS, Hattingh J. The quantification of individual proteins in crevicular gingival fluid. *J Periodontal Res*. 1985;20 (5):444-9.

201. Bhili N, Bhönnestam R. Immuno-electrophoretic study of tissue fluid from gingival pockets. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1960;18 (2):95-100.
202. Genco RJ, Zambon JJ, Murray PA. Serum and gingival fluid antibodies as adjuncts in the diagnosis of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontal disease. *J Periodontol*. 1985;56 (11 Suppl):41-50.
203. Novaes AB, Jr., Ruben MP, Kramer GM. Proteins of the gingival exudate: a review and discussion of the literature. *J West Soc Periodontol Periodontal Abstr*. 1979;27 (1):12-7.
204. Egelberg J. CELLULAR ELEMENTS IN GINGIVAL POCKET FLUID. *Acta Odontol Scand*. 1963;21:283-7.
205. Page RC. Host Response Tests for Diagnosing Periodontal Diseases. *J Periodontol*. 1992;63 Suppl 4S:356-66.
206. Chapple IL. Periodontal disease diagnosis: current status and future developments. *J Dent*. 1997;25 (1):3-15.
207. Baliban RC, Sakellari D, Li Z, DiMaggio PA, Garcia BA, Floudas CA. Novel protein identification methods for biomarker discovery via a proteomic analysis of periodontally healthy and diseased gingival crevicular fluid samples. *J Clin Periodontol*. 2012;39 (3):203-12.
208. Kido J, Bando M, Hiroshima Y, Iwasaka H, Yamada K, Ohgami N, et al. Analysis of proteins in human gingival crevicular fluid by mass spectrometry. *J Periodontal Res*. 2012;47 (4):488-99.
209. Offenbacher S, Barros SP, Singer RE, Moss K, Williams RC, Beck JD. Periodontal disease at the biofilm-gingival interface. *J Periodontol*. 2007;78 (10):1911-25.
210. Bevilacqua L, Biasi MD, Lorenzon MG, Frattini C, Angerame D. Volumetric Analysis of Gingival Crevicular Fluid and Peri-Implant sulkus Fluid in Healthy and Diseased Sites: A Cross-Sectional Split-Mouth Pilot Study. *Open Dent J*. 2016;10:131-8.
211. Ramseier CA, Eick S, Brönnimann C, Buser D, Brägger U, Salvi GE. Host-derived biomarkers at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27 (2):211-7.
212. Wohlfahrt JC, Aass AM, Granfeldt F, Lyngstadaas SP, Reseland JE. sulkus fluid bone marker levels and the outcome of surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2014;41 (4):424-31.
213. Hall J, Pehrson NG, Ekestubbe A, Jemt T, Friberg B. A controlled, cross-sectional exploratory study on markers for the plasminogen system and inflammation in crevicular fluid samples from healthy, mucositis and peri-implantitis sites. *Eur J Oral Implantol*. 2015;8 (2):153-66.
214. Bhavsar I, Miller CS, Ebersole JL, Dawson DR, 3rd, Thompson KL, Al-Sabbagh M. Biological response to peri-implantitis treatment. *J Periodontal Res*. 2019;54 (6):720-8.

215. Taylor JJ, Preshaw PM. Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontol* 2000. 2016;70 (1):7-10.
216. Korte DL, Kinney J. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2016;70 (1):26-37.
217. Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, Hernandez M, Tervahartiala T, Leppilahti J, et al. Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2016;70 (1):142-63.
218. Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D, 3rd, Kryscio RJ, Lin Y, et al. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol*. 2013;33 (1):271-9.
219. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV, Shelburne CA, et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol*. 2009;80 (3):436-46.
220. Prakasam S, Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Dis*. 2014;20 (2):171-7.
221. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2016;70 (1):164-83.
222. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol*. 1967;38 (6):Suppl:610-6.
223. Newbrun E. Indices to measure gingival bleeding. *J Periodontol*. 1996;67 (6):555-61.
224. Rüdin HJ, Overdiek HF, Rateitschak KH. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta*. 1970;14 (1):21-6.
225. Mandel ID, Wotman S. The salivary secretions in health and disease. *Oral Sci Rev*. 1976 (8):25-47.
226. Alpar R. Uygulamalı istatistik ve geçerlik-güvenirlik: spor, sağlık ve eğitim bilimlerinden örneklerle: Detay Yayıncılık; 2012.
227. Fransson C, Wennström J, Berglundh T. Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19 (2):142-7.
228. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Peri-implantitis - onset and pattern of progression. *J Clin Periodontol*. 2016;43 (4):383-8.
229. Schierano G, Bellone G, Cassarino E, Pagano M, Preti G, Emanuelli G. Transforming growth factor-beta and interleukin 10 in oral implant sites in humans. *J Dent Res*. 2003;82 (6):428-32.
230. Liskmann S, Vihalemm T, Salum O, Zilmer K, Fischer K, Zilmer M. Correlations between clinical parameters and interleukin-6 and interleukin-10 levels in saliva from totally edentulous patients with peri-implant disease. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21 (4):543-50.

231. Ata-Ali J, Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali F, Palacio J, Peñarrocha-Diago M. Clinical, microbiological, and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2015;15:43.
232. Marinello CP, Berglundh T, Ericsson I, Klinge B, Glantz PO, Lindhe J. Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. *J Clin Periodontol*. 1995;22 (6):475-9.
233. Inönü E, Kayis SA, Eskan MA, Hakki SS. Salivary Del-1, IL-17, and LFA-1 levels in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*. 2020;55 (4):511-8.
234. Batool H, Nadeem A, Kashif M, Shahzad F, Tahir R, Afzal N. Salivary Levels of IL-6 and IL-17 Could Be an Indicator of Disease Severity in Patients with Calculus Associated Chronic Periodontitis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8531961.
235. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322 (4):1111-22.

8. EKLER

EK-1: ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZ ÇALIŞMASI
ORJİNALLİK RAPORU

Adı Soyadı : Bilgesu Mercan
Anabilim Dalı : Periodontoloji
Tez Başlığı : Peri-implantitisli hastalarda dişeti oluğu sıvısı ve genel salyada immünolojik ve biyokimyasal parametrelerin incelenmesi.

Yukarıda başlığı bulunan tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler ve d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 91 sayfalık kısmına ilişkin 18/03/2022 tarihinde tez danışmanım tarafından TURNITIN intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %10' olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç / dahil
3. 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Dt. Bilgesu Mercan

Danışman Onayı

UYGUNDUR

Prof.Dr. A. Ezel Berker
22/03/2022



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Bilgesu Mercan
 Ödev başlığı: bilgesu
 Gönderi Başlığı: PERİ-İMLANTİTİSLİ HASTALARDA DİŞETİ OLUŞU SİMİSİ VE GE...
 Dosya adı: turnitin_Bilgesu.docx
 Dosya boyutu: 1.75M
 Sayfa sayısı: 80
 Kelime sayısı: 18,051
 Karakter sayısı: 130,459
 Gönderim Tarihi: 18-Mar-2022 02:49ÖS (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 1787065609



EK-2: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-939

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 07 MAYIS 2019 SALI
Toplantı No : 2019/12
Proje No : GO 19/481 (Değerlendirme Tarihi: 07.05.2019)
Karar No : 2019/12-25

Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ezel BERKER'in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Buket ACAR, Dr. Çağman TAN, Prof. Dr. Ferda Alev AKALIN, Prof. Dr. İlhan TEZCAN ile birlikte çalışacakları ve Dt. Bilgesu MERCAN'ın uzmanlık tezi olan, GO 19/481 kayıt numaralı, "*Peri-İmplantitisli Hastalarda Dişeti Oluşu Sıvısı ve Genel Salyada İmmünolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ekim 2019-01 Ekim 2020 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU	(Başkan)	9 Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU	(Üye)	İZİNLİ 10 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAĞLAM	(Üye)	11. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
4. Prof. Dr. Necdiye SAĞLAM	(Üye)	12. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL	(Üye)
5. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Üye)	13. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	(Üye)
6. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL	(Üye)	14. Dr. Öğr. Üyesi Mülge DEMİR	(Üye)
İZİNLİ			
7. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	(Üye)	15. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	
8. Doç. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	16. Av. Meltem ONURLU	(Üye)