

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİ-İMLANT DOKU SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE
ENFLAMATUAR SİTOKİNLERİN VE ENZİMLERİN ÖNEMİ**

Dt. Nazlı Zeynep ALPASLAN YAYLI
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Eylem AYHAN ALKAN

VAN 2015

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİ-İMLANT DOKU SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE
ENFLAMATUAR SİTOKİNLERİN VE ENZİMLERİN ÖNEMİ**

Dt. Nazlı Zeynep ALPASLAN YAYLI
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Eylem AYHAN ALKAN

VAN 2015

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Daire Başkanlığı tarafından 2014-SBE-D045 nolu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİ-İMLANT DOKU SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE
ENFLAMATUAR SİTOKİNLERİN VE ENZİMLERİN ÖNEMİ**

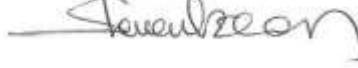
Dt. Nazlı Zeynep ALPASLAN YAYLI

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Gönen ÖZCAN

Jüri Başkanı



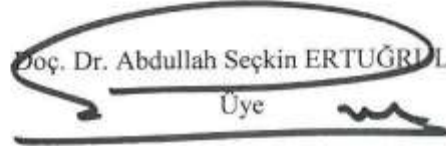
Doç. Dr. Eylem AYHAN ALKAN

Üye



Doç. Dr. Abdullah Seçkin ERTUĞRUL

Üye



Doç. Dr. Bülend İNANÇ

Üye



Doç. Dr. Andaç Barkın BAYBEK

Üye



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tezimin hazırlanma sürecinde yanımda olan, güler yüzünü bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Eylem Ayhan Alkan'a,

Klinik ve akademik gelişimimde önemli katkıları bulunan sayın dekanım Prof. Dr. Gürcan Eskitaşçıoğlu'na,

Birlikte çalıştığımız süre içerisinde, adeta ikinci bir tez danışmanı gibi her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan çok değerli bölüm hocalarım Doç. Dr. Abdullah Seçkin Ertuğrul'a ve Doç. Dr. Bülend İnanç'a,

Doktora sürecimizin her aşamasında yanımda olan Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. öğretim üyelerine ve asistanlarına,

Aynı çalışma ortamını paylaşmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Ahu Dikilitaş, Hacer Şahin Aydınıyurt, Alihan Bozoğlu, Yasin Tekin, Ahmet Cemil Talmaç, Emre Gürkan Eroğlu, Nafi Onur, Burak Ak ve Yusuf Ziya Yüncü'ye,

Varlıklarıyla bu kentte bana can yoldaşı olan sevgili dostlarım Gülnur Işıl Türk, Gülter Devrim Kaki, Serap Keskin Tunç, Beyza Ünalın Değirmenci ve Esmâ Özeroğlu'na,

Tezimin biyokimyasal analizlerinin yapılmasına yardımcı olan Niyazi Dünder'a,

Çalışma bulgularımın istatistik analizlerinin yapılmasında yardımını esirgemeyen YYÜ Biyoistatistik Bölümü A.D. Başk. Prof. Dr. Sıddık Keskin'e,

Tezime verdiği destek için YYÜ Bilimsel Araştırmalar Proje Daire Başkanlığı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne,

Hayatıma girdikleri andan itibaren desteklerini eksik etmeyen ikinci ailem Gülizar YAYLI ve Enver YAYLI'ya,

Beni bu günlere getiren, hayatımın en zor ve en güzel anlarında hep yanımda olan, karşılıksız sevgilerini ve emeklerini esirgemeyen, kendilerine hiçbir teşekkürün yetmeyeceği, çocukları olmaktan gurur duyduğum, canımdan çok sevdiğim annem Türkan ALPASLAN, babam İbrahim Kasım ALPASLAN ve biricik kardeşim Ahmet Said ALPASLAN'a,

Yaşamımın anlamına anlam katan, sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim, hayat ışığım, çok sevdiğim eşim Emrah YAYLI'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	X
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Dental İmplantların Tarihçesi	4
2.2. Dental İmplantların Sınıflandırılması	5
2.2.1. Kullanılan materyallere göre sınıflandırılma	5
2.2.2. Yerleştirildikleri yer ve destek dokularına göre sınıflandırılma	6
2.3. Dental İmplantların Tasarımı ve Yüzey Özellikleri	7
2.4. Dental İmplant Materyalinin Sahip Olması Gereken Özellikler	8
2.5. Dental İmplant Sistemleri İçin Cerrahi Yaklaşımlar	10
2.6. Osseointegrasyon	10
2.6.1. Osseointegrasyonda kemik iyileşmesi	11
2.6.2. Osseointegrasyonun safhaları	12
2.7. İmplantolojide Başarı Kriterleri	15
2.8. Kemik Dokusu	16
2.8.1. İmplant uygulanacak bölgedeki kemiğin nitelik ve niceliği	19
2.8.2. Kemik iyileşmesi ve osseointegrasyonun devamlılığı için önemli olan faktörler	20
2.9. Periodontal ve Peri-implant Dokular	21
2.9.1. Periodontal dokular	21
2.9.2. Peri-implant dokular	25
2.9.3. Biyolojik genişlik.....	25
2.9.4. Dental implant ile doğal diş etrafındaki dokuların karşılaştırılması	26
2.9.5. Periodontal ve peri-implant dokuların sağlığı	28
2.9.6. Periodontal hastalığın patogenezi ve konak cevabının önemi	31
2.9.6.1. Prostaglandin E ₂ (PGE ₂)	35

2.9.6.2. İnterlökin-1 β (IL-1 β).....	35
2.9.6.3. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)	37
2.9.6.4. Matriks metalloproteinaz-8 (Kollajenaz-2; MMP-8).....	38
2.9.6.5. Aspartat aminotransferaz (AST).....	40
2.9.7. Peri-implant hastalığın patogenezi.....	41
2.9.7.1. Peri-implant mukozitis.....	43
2.9.7.2. Peri-implantitis.....	44
2.9.8. Peri-implant dokuların sağlığının takibinde kullanılan indeksler.....	46
2.9.8.1. Modifiye plak indeksi (MPI)	46
2.9.8.2. Gingival indeks (GI)	46
2.9.8.3. Sondlama cep derinliği (SCD).....	47
2.9.8.4. Sondlamada kanama (SK)	47
2.9.8.5. Keratinize dişeti miktarının (KDM) değerlendirilmesi	48
2.9.9. Peri-implant hastalıkların tedavisi	48
2.9.9.1. Peri-implant hastalıkların cerrahi olmayan tedavisi	48
2.9.9.2. Peri-implantitis lezyonlarının cerrahi tedavisi.....	49
2.10. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) ve Peri-implant Oluk Sıvısı (PIOS).....	51
2.10.1. DOS	52
2.10.2. DOS toplama yöntemleri	53
2.10.3. DOS hacminin belirlenmesinde kullanılan yöntemler.....	55
2.10.4. DOS toplanması üzerine etki eden faktörler.....	55
2.10.5. PIOS ve toplama yöntemleri.....	56
2.11. Tam Dişsiz Hastalarda Dental İmplant Rehabilitasyonu	57
2.11.1. Tam dişsiz hastalarda implant destekli hareketli protezlerin avantajları.....	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
3.1. Hasta Seçimi	60
3.2. Cerrahi Operasyon Öncesi Değerlendirme	61
3.3. Cerrahi Aşama	64
3.4. Cerrahi Operasyon Sonrası Klinik Değerlendirme.....	65
3.4.1. Klinik parametrelerin elde edilmesi.....	68
3.4.1.1. Modifiye plak indeksi (MPI)	69
3.4.1.2. Gingival indeks (GI)	69

3.4.1.3. Sondlamada kanama (SK)	70
3.4.1.4. Sondlama cep derinliği (SCD).....	70
3.4.1.5. Keratinize dişetin değerlendirilmesi	70
3.4.2. PİOS'un elde edilmesi	71
3.5. Laboratuar Aşamaları	71
3.5.1. PİOS örneklerinde IL-1β seviyesinin değerlendirilmesi	72
3.5.2. PİOS örneklerinde TNF-α seviyesinin değerlendirilmesi.....	73
3.5.3. PİOS örneklerinde AST seviyesinin değerlendirilmesi	74
3.5.4. PİOS örneklerinde MMP-8 seviyesinin değerlendirilmesi	75
3.6. Radyografik Değerlendirme	79
3.7. İstatistiksel Analiz.....	79
4. BULGULAR.....	80
4.1. Klinik Bulgular	81
4.1.1. Klinik bulguların grup içi değerlendirilmesi	81
4.1.2. Klinik bulguların gruplar arası değerlendirilmesi.....	84
4.2. Laboratuar Bulguları.....	87
4.2.1. Laboratuar bulgularının grup içi değerlendirilmesi	87
4.2.2. Laboratuar bulgularının gruplar arası değerlendirilmesi	90
4.3. Gruplardaki Korelasyonlara Göre İstatistik Analizleri	94
5. TARTIşMA VE SONUÇ	100
ÖZET	123
SUMMARY	124
KAYNAKLAR	125
ÖZGEÇMİş	154
EK-1.....	155

SİMGELER VE KISALTMALAR

DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
PİOS	: Peri-implant oluk sıvısı
ELISA	: Enzime bağlı immünbağlayıcı sandwich tekniği
Gİ	: Gingival indeks
MPI	: Modifiye plak indeksi
SCD	: Sondlama cep derinliği
SK	: Sondlamada kanama
AST	: Aspartat aminotransferaz
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TGF-β	: Transforming büyüme faktörü- β
IL	: İnterlökin
IL-1Ra	: İnterlökin-1 reseptör antagonisti
MMP	: Matriks metalloproteinaz
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
ng	: Nanogram
pg	: Pikogram
IFN-γ	: İnterferon- γ
BMP	: Kemik morfojenik proteini
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
Th	: T-helper
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
NE	: Nötrofil elastaz
MIP-1α	: Makrofaj enflamatuar protein-1 α
CIST	: Kümülatif önleyici destekleyici tedavi
OPG	: Osteoprotegerin
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand
LPS	: Lipopolisakkarit
TLR	: Toll benzeri reseptör

Aa : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
® : Kayıtlı marka

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Birinci grupta uygulama planı	62
Şekil 2. İkinci grupta uygulama planı	63
Şekil 3. Hastanın implant uygulaması öncesi ağız içi görüntüsü	64
Şekil 4. Hastanın implant uygulaması öncesi panoramik radyografi görüntüsü	64
Şekil 5. Hastanın gingival iyileşme sonrası iyileşme başlıkları takılıken ağız içi görüntüsü	67
Şekil 6. Hastanın gingival iyileşmeyi takiben iyileşme başlıkları çıkarıldıktan sonraki ağız içi görüntüsü.....	67
Şekil 7. Başlangıç PİOS örneklerinin toplanması	67
Şekil 8. Başlangıç klinik parametrelerinin değerlendirilmesi	67
Şekil 9. 6. ay PİOS örneklerinin toplanması	67
Şekil 10. 6. ay klinik parametrelerinin değerlendirilmesi	67
Şekil 11. Peri-implant mukozitis teşhis edilmiş bireyin ağız içi görüntüsü	68
Şekil 12. Peri-implant mukozitis grubundan PİOS örneklerinin toplanması	68
Şekil 13. Peri-implant mukozitis grubundaki klinik parametrelerin değerlendirilmesi .	68
Şekil 14. Toplanan PİOS örneklerinin bulunduğu eppendorf tüplerinin görüntüsü.....	77
Şekil 15. Eppendorf tüplerindeki PİOS örneklerinin kuyucuklara aktarılma görüntüsü	77
Şekil 16. Kullanılan ELISA kitlerinin görüntüsü	77
Şekil 17. Kuyucukların otomatik yıkama cihazında yıkanma görüntüsü	78
Şekil 18. Kuyucuklara stabilize kromojen eklenmesinden sonraki görüntü	78
Şekil 19. Kuyucuklara sonlandırıcı solüsyon eklenmesinden sonraki görüntü	78
Şekil 20. Örneklerin bulunduğu plakanın ELISA okuyucuya yerleştirilme görüntüsü..	78
Şekil 21. ELISA reader'da okunan değerlerin bilgisayar programına aktarılma görüntüsü	79
Şekil 22. Gruplara göre hastaların ve uygulanan implantların sayısı	80
Şekil 23. Araştırma gruplarının içeriği	81
Şekil 24. MPİ'nin takip zamanlarına bağlı değişimi	83
Şekil 25. Gİ'nin takip zamanlarına bağlı değişimi	83
Şekil 26. SK yüzdesinin takip zamanlarına bağlı değişimi	83
Şekil 27. SCD'nin takip zamanlarına bağlı değişimi	84

Şekil 28. MPI'nin gruplar arası analiz değerleri.....	85
Şekil 29. GI' nin gruplar arası analiz değerleri	86
Şekil 30. SK yüzdesinin gruplar arası analiz değerleri.....	86
Şekil 31. SCD'nin gruplar arası analiz değerleri.....	86
Şekil 32. KDM'nin gruplar arası analiz değerleri	87
Şekil 33. PİOS hacminin takip zamanlarına bağlı değişimi	88
Şekil 34. IL-1 β total değerinin takip zamanlarına bağlı değişimi	89
Şekil 35. TNF- α total değerinin takip zamanlarına bağlı değişimi	89
Şekil 36. MMP-8 total değerinin takip zamanlarına bağlı değişimi.....	89
Şekil 37. AST total değerinin takip zamanlarına bağlı değişimi.....	90
Şekil 38. PİOS hacim değerinin gruplar arası analiz verileri	92
Şekil 39. IL-1 β total değerinin gruplar arası analiz verileri	92
Şekil 40. TNF- α total değerinin gruplar arası analiz verileri.....	93
Şekil 41. MMP-8 total değerinin gruplar arası analiz verileri.....	93
Şekil 42. AST total değerinin gruplar arası analiz verileri	93

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Araştırmaya katılan hastaların gruplara göre yaş ortalamaları	81
Tablo 2. Grup 1a ve grup 1b’de elde edilen klinik parametrelerin istatistiksel değerlendirmeleri	82
Tablo 3. Klinik parametrelerin iki ayrı gruptaki (grup 1b ve grup 2) istatistiksel değerlendirmeleri	84
Tablo 4. Grup 1a ve grup 1b’de elde edilen PİOS verilerinin istatistiksel değerlendirmeleri	87
Tablo 5. PİOS verilerinin iki ayrı gruptaki (grup 1b ve grup 2) istatistiksel değerlendirmeleri	91
Tablo 6. Grup 1a’da grup içi özellikler arası korelasyon katsayıları	94
Tablo 7. Grup 1b’de grup içi özellikler arası korelasyon katsayıları	96
Tablo 8. Grup 2’de grup içi özellikler arası korelasyon katsayıları	98

1.GİRİŞ

Dental implantlar, gerek fonksiyon ve estetiğin sağlanması, gerek uzun dönem ağızda kalma oranları ile yüksek derecede memnuniyet verici sonuçlara sahip olup, kısmi ve tam dişsizlik vakalarında protetik restorasyonlara destek amacıyla uygulanabilmektedir (Fiorellini ve ark., 1998; Berglundh ve ark., 2002).

Başarılı bir implant tedavisinin ilk koşulu osseointegrasyonun sağlanabilmesidir (Dilsiz ve ark., 2008). Osseointegrasyon, ışık mikroskopu altında direkt kemik implant teması olarak tanımlanmaktadır (Albrektsson ve ark., 1981). Osseointegrasyon 3 safhada gerçekleşmektedir. Bunlardan ilki; örgü kemik oluşumu olup kemik dokusunun ilkel halini temsil etmekte ve çevredeki kemikten implant yüzeyine doğru büyümektedir. Ameliyattan sonraki ilk 4-6 haftada örgü kemik oluşumu görülebilmektedir (Schenk ve Buser, 1998). İkinci safhada ise lameller kemik oluşmaktadır. Lameller kemik, kemik iliği ve havers kanallarını bulunduran kollajen liflerin güçlü bir şekilde yer aldığı kemik dokusu olarak tanımlanmıştır (Albrektsson ve ark., 1994; Listgarten, 1996). Osseointegrasyonun son safhası ise remodeling olup implantasyon sonrası üçüncü ayda başlamakta ve hayat boyu devam etmektedir (Mombelli ve ark., 1987; Davies, 2003). Remodeling sürecinde yapım ve yıkım olayları bir denge içerisinde bulunmaktadır. Bu denge eski kemik ve yeni kemiğin devamlı olarak yer değiştirebilmesine olanak sağlamakta ve implantların uzun dönem ağızda kalabilmesine yardımcı olmaktadır (Schenk ve Buser, 1998).

Başarılı şekilde osseointegre olmuş bir implantta da, destek kemikte kayıp meydana gelebilmektedir. İmplant etrafında görülen krestal kemik kaybının ana nedeninin, peri-implant hastalık esnasında oluşan lokal enflamasyon olduğu bildirilmiştir. Bu hastalıklar, peri-implant dokular etrafında görülen enflamatuar lezyonlar olup, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olmak üzere iki başlıkta değerlendirilmektedir (Clarke ve ark., 2008).

Peri-implant mukozitis, implant etrafında bulunan mukoza ile sınırlıyken; peri-implantitis hem mukozayı hem de destek kemiği içeren enflamatuar bir lezyondur (Lindhe ve Meyle, 2008). Her iki peri-implant hastalıkta, enfeksiyöz karakterde olup, dental plakta bulunan bakteriler sebebiyle oluşmaktadır (Lang ve Berglundh, 2011).

Güncel bir derlemede, plağa bağlı peri-implant hastalığının karmaşık bir anaerobik enfeksiyon olduğu ve içerik açısından kronik periodontitisin subgingival mikrobiyotasıyla benzer olduğu sonucuna varılmıştır (Mombelli ve Decaillet, 2011).

Her ne kadar, bakteriyel patojenlerin varlığı hastalık sürecinin ilk basamağı olsa da, daha sonra gerçekleşen lokal enflamatuvar cevap ve konak ile parazit ilişkisi arasındaki dengesizlik, doku yıkımının gerçekleşmesinde kilit role sahiptir. Azalmış oral hijyen, geçirilmiş periodontitis hikayesi ve sigara kullanımı da peri-implant hastalık için risk faktörleri olarak sayılmaktadır (Heitz-Mayfield, 2008). Genetik özellikler, implantın yüzey özellikleri ve keratinize mukozanın yetersiz olması gibi olası diğer risk faktörleri de araştırılmaktadır (Tomasi ve Derks, 2012).

Peri-implant doku sağlığını değerlendirmek ve peri-implant hastalıkları teşhis edebilmek için farklı metotlar geliştirilmiştir. Peri-implant sondlama, peri-implant oluk sıvısı (PİOS) analizi, tükürük analizi, peri-implant mikrobiyotanın değerlendirilmesi ve peri-implant kemik seviyesinin radyografik olarak tespiti gibi metotlar peri-implant dokuların durumunu değerlendirebilmek için kullanılabilmektedir (Heitz-Mayfield, 2008; Serino ve ark., 2013).

Peri-implant doku sağlığını değerlendirmek için kullanılan klinik parametreler subjektif olarak skorlanabilmektedir (McClanahan ve ark., 2001). Bu sebeple, peri-implant patolojilerin erken safhalarda tespit edilebilmesi için PİOS'un teşhis amacıyla kullanımı gündeme gelmiştir (Kaklamanos ve Tsalikis, 2000; Basegmez ve ark., 2012; Fonseca ve ark., 2014).

PİOS'da dişeti oluğu sıvısı (DOS) gibi, ozmotik basınç etkisinden oluşan enflamatuvar bir eksuda olup, peri-implant dokuların durumu ile ilişkili olarak içeriği, hızı ve miktarı değişmektedir. PİOS analizi, metabolik ve biyokimyasal olayların erken dönemde tespit edilebilmesi ve implantların uzun dönem başarısının değerlendirilebilmesi açısından önemlidir (Kao ve ark., 1995; Salcetti ve ark., 1997; Gamonal ve ark., 2000; Jin ve ark., 2000). İmplant çevresi dokuların sağlığını belirlemede PİOS içindeki biokimyasal mediatörlerin oldukça önemli olduğu bildirilmiştir. $\alpha 2$ makroglobulin, alkalen fosfataz, interlökin-1 β (IL-1 β) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi enflamatuvar sitokinler, matriks metalloproteinaz (MMP)

gibi katabolik enzimler, nötrofil elastaz (NE) ve aspartat aminotransferaz (AST) PİOS içerisinde analiz edilerek hastalığın seyri hakkında fikir sahibi olunabilmektedir (Salcetti ve ark., 1997; Kivelä-Rajamäki ve ark., 2003; Lamster ve Ahlo, 2007).

Literatürde periodontal ve peri-implant doku sağlığına etki ettiği düşünülen çeşitli belirteçler ve sitokinler üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (Offenbacher, 1996; Gemmell ve ark., 1997; Kornman ve ark., 1997).

Yapılan literatür taramasında, tam dişsiz hastalarda osseointegrasyondan hemen sonra (implantasyon sonrası 3.ay) ve protetik restorasyonu takiben 6.ayda (implantasyon sonrası 9.ay) kaydedilen klinik parametrelerin, biyokimyasal parametrelerle ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca literatürde klinik parametreler ile birlikte IL-1 β , TNF- α , MMP-8 ve AST seviyelerini takip zamanına bağlı olarak grup içerisinde ve sağlıklı grup ile peri-implant mukozitis grubu arasında karşılaştıran bir araştırmayla da karşılaşılmamıştır.

Bu veriler ışığında çalışmamızın amaçları; tam dişsiz hastaların, peri-implant dokularında protetik restorasyon öncesi (implantasyon sonrası 3.ay) değerlendirilen klinik parametreler ile PİOS'larında bulunan biyokimyasal belirteçlerin birbiriyle ilişkisini ve 6 ay sonraki seviyelerini belirlemek ve bu verileri peri-implant mukozitis grubundaki bireylerin klinik ve biyokimyasal verileri ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Fransızcadan diğer dillere aktarılan implant kelimesi, Latince “in = içerisine, içerisinde” ve “planto = ekme, dikme, yerleştirme” terimlerinin birleşmesinden meydana gelmiştir. İmplantlar, gerekli görülen yere, bir fonksiyon elde etmek amacıyla yerleştirilen, organik veya inorganik cisimlerdir. Tıpta “implantasyon”, cansız bir materyalin canlı doku içerisine yerleştirilme işlemi olarak tanımlanmaktadır (Tunalı, 2000).

Kaybedilen dişlerin yerine, fonksiyon ve estetiği sağlamak için yapılması planlanan sabit ve/veya hareketli protezlere destek olmak amacıyla, çene kemiği içerisine veya üzerine yerleştirilen, doku uyumlu apareyler “dental implantlar” olarak adlandırılmaktadır (Akça ve ark., 2002; Akça ve İplikçioğlu, 2002).

2.1. Dental İmplantların Tarihçesi

Dental implantlarla ilgili kaydedilen en eski bilgi, M.Ö.’ye dayanmaktadır. Bazı Çin imparatorlarının akupunktur, altın ve gümüş iğneler, diş transplantasyonları ve reimplantasyon gibi döneme ait tıbbi tedavilerden bahsettiği görülmüştür (Tunalı, 2000). 1931 yılında Ulva vadisinde yapılmış olan bir arkeolojik kazıda, M.S. 600 yıllarına ait olduğu düşünülen, Mayalara ait bir mezarda, alt çene kemiği üzerinde, üç kesici diş yerine yerleştirilmiş olan deniz kabukları tespit edilmiştir (Anjard, 1981). Zaman içerisinde, kaybedilen dişlerin yerine yerleştirilmek üzere birçok implant materyali denenmiş olup, Maggiolo 1809’da altından yapılmış kök biçiminde bir implant tasarlamış ve taze çekim boşluğuna immediat tek aşamalı olarak yerleştirmiştir. 1900’lü yıllarda denenilen materyallerin bir çoğunun vücut dokularıyla uyumlu olmadığı tespit edilmiştir (Misch, 2011a). 1909’da Greenfield (Greenfield, 1913) tarafından, diş kökünden belirgin olarak farklı, ilk kök biçimli implant tasarımı yapılmıştır. Bu örgü kafes şeklindeki implant, kemik içerisindeki gövde ile abutmentin ayrıldığı, ilk iki parçalı tasarımıdır. 1938’ de Strock tarafından, ilk defa içi dolu vida şeklinde kemik içi bir implant geliştirilmiştir (Doreme, 1973). Titanyum ve kemik arasındaki temas, ilk olarak Bothe ve ark. (1940) tarafından bildirilmiş ve “kemik kaynaması” olarak adlandırılmıştır. İsveçli diş hekimi Dahl 1942 yılında ilk subperiosteal implant

uygulamasını yapmıştır (Goldberg ve Gershkoff, 1949). 1946’da Strock (Misch, 2011a), iki parçalı olarak uyguladığı titanyum implant ile kemik arasındaki ilişkiyi “ankylosis” olarak tanımlamıştır. 1950’lere kadar yapılmış çalışmaların bir çoğu deneysel düzeyde kalmış olup, vaka raporu olarak değerlendirilmişlerdir (Linkow ve Rinaldi, 1988).

2.2. Dental İmplantların Sınıflandırılması

2.2.1. Kullanılan materyallere göre sınıflandırılma

1- Metal ve metal alaşımları

- A- Titanyum ve titanyum 6-alüminyum-4 vanadyum
- B- Kobalt-krom-molibden bazlı alaşım
- C- Demir-krom-nikel bazlı alaşım
- D- Paslanmaz çelik
- E- Zirkonyum
- F- Tantal
- G- Altın
- H- Platin (Lemons ve Misch-Dietsh, 2011)

2- Seramikler ve karbon

- A- Alüminyum, titanyum ve zirkonyum oksitleri
- B- Kalsiyum fosfat bazlı biyoaktif ve biyodegrade olabilen seramikler
 - a - Hidroksiapatit
 - b - Trikalsiyum fosfat
 - c - Biyocam veya Ceravital
 - d - AW seramik
 - e - Karbon
 - f - Karbon-silikon

- C- Karbon ve karbon silikon bileşikleri (Lemons ve Misch-Dietsh, 2011)

3- Polimerler ve kompozitler

- A- Yapısal biyomedikal polimerler

- a - Politetrafloroetilen
- b - Polimetilmetakrilat
- c - Ultra yüksek molekül ağırlıklı polietilen
- d - Polipropilen
- e - Polisülfon
- f - Polidimetilsiloksan (silikon lastik)

B- Kompozitler

C- İnsertler ve intramobil elemanlar (Lemons ve Misch-Dietsch, 2011).

2.2.2. Yerleştirildikleri yer ve destek dokularına göre sınıflandırılma

1- Subperiosteal implantlar

Kemik rezorpsiyonunun çok olduğu vakalarda, alveol kret üzerine, mukozanın altına yerleştirilen kafes şeklindeki implantlar “subperiosteal implantlar” olarak adlandırılmaktadır. Bu implantlar hem alt çeneye hem üst çeneye yerleştirilebilmekte ve osseointegre olmamaktadır (Stellingsma ve ark., 2004).

2- Endodontik implantlar

Endodontik implantlar, mobil olan dişlerin kök kanallarından alveolar kemiğe uzanan implantlardır. Pimler diş kanalından geçmekte ve apeks bölgesinden çıkarak kemik içine ulaşmaktadır. Bu şekilde lükse olan dişlerin stabilizasyonu sağlanmaktadır (Türker ve Yücebaş, 1999).

3- İnamukozal implantlar

İnamukozal implantlar, mantar veya butona benzeyen titanyumdan yapılmış implantlar olup hareketli protezleri stabilize etmek için uygulanmaktadır (Uysal, 2005; Hakkı ve Ertuğrul, 2009).

4- Endosseöz implantlar

A- Silindirik implantlar

- a - Hollow silindirik implantlar

b - Solid implantlar

c - Press-fit implantlar

B- Blade implantlar

C- Ramus implantları

D- Disk implantlar (Uysal, 2005; Hakkı ve Ertuğrul, 2009)

5- Transosteal implantlar

Transosteal implantlar, çene fraktürleri veya ortognatik cerrahi işlemlerde kullanılan mini plaklar yardımı ile subperiosteal olarak uygulanmış implantları stabilize etmek için kullanılmaktadırlar (Uysal, 2005; Hakkı ve Ertuğrul, 2009).

2.3. Dental İmplantların Tasarımı ve Yüzey Özellikleri

Silindirik, konik, basamaklı ve vida şekilli implant çeşitleri mevcuttur. Silindirik ve vida şekilli implantlar, konik veya basamaklı olanlara göre daha az stres üretmektedir. İmplant tasarımının peri-implant marjinal kemiğe belli bir düzeyden fazla stres yüklememesi gerekmektedir. Ayrıca; üst yapıların tasarımı, kantilever varlığı ve yüzey pürüzlülüğü de implant tasarımı kadar önem göstermektedir (Esposito ve ark., 1998).

Başarılı bir osseointegrasyon için kemik birikimini arttırıcı osteofilik materyaller ve/veya yüzey yapılandırmaları gerekmektedir. Bu sebeple biyoaktif ve biyoinert materyallerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bioinert materyaller doku reaksiyonlarına karşı zararlı herhangi bir madde salgılamazlar. Ticari saf titanyum ve/veya titanyumun bazı alaşımları dişte ve ortopedik cerrahide yaygın olarak kullanılan biyoinert materyallerdir. Bioaktif materyaller, doku bileşenleri (hidroksiapatit) ile kimyasal bağlar kurarak veya kemik matriks oluşumunu sağlayan hücrel aktiviteyi teşvik ederek olumlu bir doku reaksiyonuna sebep olmaktadır. Günümüzde biyoaktivitenin arttırılabilmesi için implant üzerine çeşitli tabakalar uygulanarak yüzey modifikasyonu yapılmaktadır (Schenk ve Buser, 1998).

Titanyum implant uygulamalarında önceleri düz yüzeyli implantlar tercih edilmekteydi. Ancak güncel raporlarda yüzey alanı arttırılmasının osseointegrasyon başarısını arttırdığı bildirildiğinden, implant yüzeylerine çeşitli modifikasyonlar

uygulanmaya başlanmıştır. Bu amaçla partikül püskürtme, asit etch, plazma sprej, hidroksiapatit sprej yada bunların kombinasyonları uygulanabilmektedir (Beriat ve ark., 2009). İmplantlar yüzey özelliklerine göre 6 gruba ayrılmaktadır. Bunlar:

- A- Titanyum plazma sprej kaplı yüzeyler (TPS),
- B- Kumlanmış ve asitlenmiş yüzeyler,
 - a- Kumlanmış (sandblasted) yüzeyler,
 - b- Asitlenmiş (acid-etched) yüzeyler,
 - c- Sand-blasted, Largegrit, Acid- etched yüzeyler (SLA),
- C- Hidroksiapatit kaplı yüzeyler (HA),
- D- Titanyum dioksit parçaları püskürtülmüş (TiO_2 grit-blasted) yüzeyler,
- E- Okside edilmiş (Electro-polished) yüzeyler ve
- F- Düz (machined) yüzeylerdir (Uzun ve Keyf, 2007).

Yapılan çalışmalarda, titanyum dioksit parçaları püskürtülmüş implantların düz yüzeylere göre daha tutucu olduğu bildirilmiştir. Vida şeklinde implantların da silindirik implantlara göre daha tutucu olduğu rapor edilmiştir (Gotfredsen ve ark., 1992). Kemik ve implant arasındaki yüzey alanını arttırmak ve üç boyutlu bir bağlantı oluşturmak için genellikle titanyum ve hidroksiapatit yüzeyli implantlar tercih edilmektedir. Hidroksiapatitle kaplı yüzeylerdeki bağlantının, titanyum ve TPS ile kaplı olanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (Misch, 2009). SLA aktif yüzeylerin yüksek yüzey enerjisi sayesinde hidrokarbon kontaminasyonunu azalttığı rapor edilmiştir. Bu yüzeyler 0°'lik açıyla su ile ilişki kurabilen güçlü hidrofilik özelliğe sahiptir. Hidrofilik özellik sayesinde, kan rahatlıkla materyal üzerindeki mikroporlara çekilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda SLA yüzeye sahip implantların osseointegrasyon başarısının oldukça fazla olduğu ve implant uygulanmasından 6 hafta sonra üst yapı restorasyonu aşamasına geçilebildiği rapor edilmiştir (Cochran, 2000; Uzun ve Keyf, 2007; Ganales ve ark., 2008).

2.4. Dental İmplant Materyalinin Sahip Olması Gereken Özellikler

- 1- Biyolojik olarak uyumlu olmalıdır (Edgerton ve Levine, 1993; Santavirta ve ark., 1999).
- 2- Protetik fonksiyon için uygun sertlikte olmalıdır.

- 3- Oklüzal yükleri alveoler kemiğe dağıtabilmelidir.
- 4- Vücut sıvılarında fiziksel ya da kimyasal olarak değişim göstermemelidir.
- 5- Basınçla fiziksel değişime uğramamalıdır.
- 6- Toksik, alerjik ve iritan olmamalıdır.
- 7- Yapımı ve sterilizasyonu zor olmamalıdır.
- 8- Ekonomik olmalıdır (Lemons ve Natiella, 1986; Legeros ve Craig, 1993)

Biyouyumluluk; bir materyalin özel bir uygulamada, uygun bir konak yanıtıyla kullanılabilme kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. Biyomateryal veya yan ürünleri enflamatuar reaksiyondan sorumlu olmamalı, alerjik etkisi bulunmamalı, immün, toksik, mutajen veya karsinojenik reaksiyona sebep olmamalıdır (Esposito ve ark., 1998).

Kemik içerisine yabancı bir madde implante edildiğinde birkaç gün içerisinde konaktan minimal enflamatuar bir cevap oluşmaktadır. Biyoyumlu olmayan ve toksik olarak değerlendirilen bir materyalin yumuşak doku kapsülünden iyon salındığı bildirilmiştir. Titanyum, titanyum-6, aliminyum-4, vanadyum ve aliminyum-2 oksit maddeleri biyoyumlu olup yüksek korozyon direncine sahiptirler. Bu materyallere ek olarak hidroksiapatit kaplama uygulandığında yüksek derecede biyoyumluluk gösterdiği rapor edilmiştir (Esposito ve ark., 1998).

İmplantların biyoyumluluğu ve osseokonduktif özelliklerinin artması kemik iyileşmesi ve apozisyonunu arttırmakta, implantın kemiğe biyolojik fiksasyonunu hızlandırmaktadır (Lemons, 2004).

Yeni materyallerin klinik olarak kullanılmadan önce, olası biyolojik etkileri açısından in-vitro olarak laboratuvar ortamında daha önceki materyallerle karşılaştırılması önerilmiştir. Hücre kültürü çalışmalarında bir materyalin toksik olup olmadığı, biyoyumluluğu ve güvenilirliği tespit edilebilmektedir. İn-vitro araştırmalardan sonra, in-vivo testlere geçilip hayvan deneyleri yapılmaktadır. Hayvan modelleri bir önceki klinik tasarım bilgilerini, yeni biyomateryal dizaynlarıyla karşılaştırmak açısından hayati öneme sahiptir. Dental implant araştırmaları için en çok kullanılan hayvanlar; sıçanlar, tavşanlar, koyunlar, köpekler ve domuzlardır. Doku ve yüzey mühendisliğinin gelişmesiyle bu hiyerarşik yaklaşım sayesinde üretici, topografik

ve kimyasal parametreleri izole edebilmekte ve implant etrafında optimum kemik iyileşmesi sağlanabilmektedir. Yapılan çalışmalarla, yüzey modifikasyonlarının etki mekanizmaları araştırılabilmekte ve bunların, kısa ve uzun dönem implant yüklemesine olan avantajları veya dezavantajları tespit edilebilmektedir. Bu şekilde erken implantasyon zamanı sağlanabilmesine katkıda bulunmaktadır (Coelho ve ark., 2009).

Biyouyumlu bir implant materyali bazı özelliklere sahip olmalıdır. Bunlar;

- 1- Gelişmiş osseointegrasyon kapasitesi,
- 2- Plak birikimini azaltması,
- 3- Yumuşak doku idamesini geliştirmesi,
- 4- Estetik beklentiyi karşılamasıdır (Hisbergues ve ark., 2009).

2.5. Dental İmplant Sistemleri İçin Cerrahi Yaklaşımlar

İmplant uygulamasında, iki ayrı cerrahi protokol kullanılmaktadır. Bunlar; tek aşamalı cerrahi işlem ve iki aşamalı cerrahi işlemdir. Tek aşamalı cerrahi işlemde, implant gövdesi ve perimukozal parça, yumuşak doku ile örtülmeden ve henüz başlangıç kemik iyileşmesi sağlanmadan yerleştirilmektedir. Çift aşamalı cerrahi işlemde ise implant gövdesi, perimukozal parça yerleştirilmeden yumuşak doku altına yerleştirilmekte ve başlangıç kemik olgunlaşması beklenmektedir. Bu iyileşme gerçekleşikten sonra ikinci bir cerrahi işlem yapılarak yumuşak doku açılmakta ve abutment yerleştirilmektedir (Misch, 2011a).

2.6. Osseointegrasyon

İmplantlar hakkındaki ilk bilimsel gelişmeler Brånemark'la birlikte gündeme gelmiştir. Brånemark 1952'de, kemik iliği iyileşmesini mikroskobik olarak incelemeye başlamış ve kemik ile titanyum arasındaki sıkı adaptasyonu fark etmiştir. Bu ilişkiyi “osseointegrasyon” olarak tanımlamış ve ışık mikroskobu ile büyütme düzeyinde, canlı kemik dokusu ile titanyum implant arasında herhangi bir fibröz bağ dokusu bulunmaksızın oluşan direkt temas olarak açıklamıştır. 1960'ların başında köpekler

üzerinde yapılan çalışmaları, 1965'ten itibaren insanlar üzerindeki izlemiştir (Brånemark ve ark., 1977; Adell ve ark., 1981).

Osseointegrasyon terimi Brånemark tarafından farklı şekillerde açıklanmıştır:

- a- Hastaya göre osseointegrasyon: Bireyin yaşıntısı boyunca ağrı, enflamasyon ve protetik açıdan bir gevşeme görülmeyen implantlar osseointegre olarak değerlendirilmektedir.
- b- Tıp ve biyolojiye göre osseointegrasyon: Işık mikroskobu düzeyinde, yeniden oluşan kemik ve implant materyali arasında herhangi bir bağ dokusu olmaksızın direk yapısal ve fonksiyonel ilişki varlığında, normal fizyolojik yükleri taşıyabilen implantlar osseointegre olarak değerlendirilmektedir.
- c- Biyomekanik açıdan osseointegrasyon: Fonksiyona bağlı yükler sebebiyle bir mobilite göstermeyen ve uygulanan kuvvetlere karşı benzer şekilde deformasyona uğrayan implantlar osseointegre olarak değerlendirilmektedir.
- d- Biyofiziksel açıdan osseointegrasyon: Işık ve elektron mikroskopundaki incelemelerde, implant materyali üzerinde normal kemik yapısının görüldüğü ve arada bütünlüğü bozacak başka bir yapının bulunmadığı implantlar osseointegre olarak değerlendirilmektedir (Brånemark ve ark., 1997).

Başarılı bir osseointegrasyon için; implant materyalinin biyouyumluluğu, implant tasarımı, implantın yüzey kalitesi, kemiğin durumu, dikkatli bir cerrahi teknik ve kontrollü primer yükleme koşulları önem göstermektedir. İn-vivo ve in-vitro çalışmalar saf titanyumun implant üretimi için son derece uyumlu bir materyal olduğunu göstermiştir (Albrektsson ve ark., 1981; Albrektsson ve ark., 1994).

2.6.1. Osseointegrasyonda kemik iyileşmesi

Kemiğin iyileşmesi esnasında oluşan hücresel aktiviteler, embriyonik hayat ve doğumdan sonra büyüme ve gelişme evrelerinde görülen hücresel aktivitelerle yakından benzerlik göstermektedir. Kemik iyileşmesi iki şekilde gerçekleşmektedir. Birincisi, “intramembranöz” veya “direkt kemikleşme” olarak adlandırılmaktadır. Bu iyileşme şeklinde kemik direkt olarak mezenşimden meydana gelmektedir. Direkt iyileşmede

örgü kemikten oluşan bir iskelet mevcuttur. İlk önce oluşan pıhtı, daha sonra granülasyon dokusuna dönüşmektedir. Granülasyon dokusunun içine giren geniş damarsal ağ, örgü kemik iskeleti ile ilişkilidir. İkinci iyileşme şekli ise “endokondral” veya “indirekt iyileşme” olarak adlandırılmaktadır. Bu iyileşme, bağ doku ve/veya kırık dokusunun kemikle yer değiştirdiği bir süreçten meydana gelmektedir (Schenk ve Buser, 1998).

Osseointegrasyon direkt veya primer iyileşme sınıfına girmektedir. İmplant yüzeyine direkt kemik birikimi olmakta ve “fonksiyonel ankiloz” olarak adlandırılmaktadır (Brånemark ve ark., 1977; Schroeder ve ark., 1981). Başarılı bir osseointegrasyon için bazı koşullar önem göstermektedir. Anatomik oluşumlara uygun yerleştirme, primer stabilite ve iyileşme periyodundaki uygun yükleme osseointegrasyonun gerçekleşebilmesi için gerekli koşullardan sayılmaktadır. Ayrıca osseointegrasyon sürecindeki kemik birikimi için, çekici (osteofilik) bioinert veya bioaktif materyaller ve çeşitli yüzey yapılandırmaları gerekmektedir (Schenk ve Buser, 1998).

2.6.2. Osseointegrasyonun safhaları

İmplant yerleştirilmesinden sonra, implant yüzeyi ve konak arasında bir takım mekanizmalar meydana gelmektedir. İlk önce implant yüzeyi ile kan arasında bir etkileşim olmaktadır. Kemik matriksi hücre dışı sıvıya maruz kaldığında non-kollajenöz proteinler ve büyüme faktörleri ortama salınmakta ve kemik onarımı aktive edilmektedir (Schenk ve Buser, 1998). Daha sonra proteinler ve lifler, implant yüzeyine dinamik olarak tutunmaktadır (Lemons, 2004). Kemotaksis sonucu, kemik iliğinin, endokortikal kemiğin ve periosteal kemiğin osteoprogenitör hücreleri iyileşme beklenen bölgeye doğru göç etmektedir. Göç eden osteoprogenitör hücreler çoğalmakta ve osteoblast öncülerine ve osteoblastlara farklılaşmaktadırlar. Bu şekilde implant yüzeyinde kemik yapımı başlamaktadır. Bu mekanizma kırık kemiklerde görülen iyileşme sürecine benzemektedir (Schenk ve Buser, 1998).

Osseointegrasyonun 3 basamağı bulunmaktadır:

1- Örgü kemik oluşumu

Örgü kemik, kemik dokusunun ilkel hali olarak tanımlanabilmektedir. Rastgele dağılmış kollajen lifler, çok sayıda düzensiz şekilli osteositler ve düşük yoğunlukta mineral içeriği bulunmaktadır. Plakalar ve çubuklar oluşturarak büyüyen bu yapı, çevre dokuya hızlı bir şekilde yayılabilmektedir. Birincil iskelet oluşumundan sonra damarsal ağlar yapılanmakta ve “primer spongiosa” isimli kemik yapısı meydana gelmektedir. Sadece birkaç gün içerisinde en az 1 mm’lik kemik köprüsü oluşmaktadır. Örgü kemik, açık alanları doldurmada ve kemik duvarları ile implant yüzeyi arasındaki ilk kemik köprülerinin yapımında ideal bir oluşumdur. Örgü kemik, çevredeki kemikten implant yüzeyine doğru büyümeye başlamaktadır. Ameliyattan sonraki ilk 4-6 hafta boyunca örgü kemik baskın olarak görülmektedir (Schenk ve Buser, 1998).

2- Lameller ve paralel lifli kemik oluşumu

İkinci aya başlarken yeni oluşmuş kemikteki değişiklikler mikroskopik olarak görülebilmektedir. Bu yapı yaygın ismiyle “lameller kemik” olarak adlandırılmaktadır. Lameller kemik, kemik dokusunun en ayrıntılı tipi olup, yüzeyindeki kollajen lifler paralel tabakalar halinde, güçlü bir şekilde bulunmaktadır. Paralel lifli kemik, örgü kemik ve lameller kemik arasındaki ara safhadır. Yüzeyde paralel kollajen lifler mevcuttur ancak istenilen bir düzen içerisinde değildir. Paralel lifli kemiğin büyüme hızı, lameller kemikten 3-5 kat daha fazladır (Schenk ve Buser, 1998).

Her iki kemik tipi de alttaki yapı üzerine kemik apozisyonuyla büyümektedir. Örgü kemikteki gibi bir iskelet oluşturulmamaktadır. Paralel lifli kemik veya lameller kemiğin birikebilmesi için gerekli olan sağlam yapı 3 şekilde sağlanabilmektedir. Bunlar; osseointegrasyonun ilk safhasında oluşan örgü kemik, önceden mevcut olan veya bozulmamış kemik dokusu ve implant yüzeyidir (Schenk ve Buser, 1998).

3- Kemik remodelasyonu

Kemik remodelasyonu osseointegrasyonun son aşamasıdır. Üçüncü ayda başlamakta, birkaç haftalık artan yüksek aktiviteden sonra tekrar yavaşlamakta ve hayat boyu devam etmektedir. Kortikal kemikteki remodeling, tıpkı süngerimsi kemikte olduğu gibi “kemik multi-selüler birimi” olarak adlandırılan ayrı birimlerde

oluşmaktadır. Remodeling osteoklastik rezorpsiyonla başlamakta ve lameller kemik birikimiyle devam etmektedir. Sağlıklı iskelette rezorpsiyon ve formasyon, zaman ve alan içerisinde birbiriyle ilişkili ve dengelidir. Bu denge herhangi bir şekilde bozulup rezorpsiyon miktarı formasyon miktarıyla karşılanmazsa osteoporöz görülebilmektedir. Remodelasyon yüklere karşı kemik yapısının adaptasyonuna iki yolla yardımcı olmaktadır:

A- Önceden var olan nekrotik kemiğin, daha ilkel örgü kemik ve devamında canlı olgun lameller kemikle yer değiştirmesi sonucu kemiğin kalitesi artmaktadır.

B- Remodelasyon sürecinde destekleyici parçaların düzeni ve boyutları değiştiğinden kemik yapısının fonksiyonel adaptasyonu sağlanmaktadır.

Remodeling sürecinin yaşam boyu devam etmesi implantların uzun ömürlü olabilmesi için oldukça önemlidir. Eski kemik ve yeni kemiğin devamlı olarak yer değiştirmesi mikro hasarı ve yorulmayı önlemektedir. Bu şekilde implant kaybının önlenmesine yardımcı olunabilmektedir (Schenk ve Buser, 1998).

Kısaca osseointegrasyonda ilk önce kemik proteinlerinin kalsiyum bağlayan bölgelerinde, kalsiyum birikimi gerçekleşmektedir. Oluşan yapının kollajenöz matriks ile birleşmesinden sonra mineralizasyon başlamaktadır. Meydana gelen bu yapı “primer kemik spongioza” olarak adlandırılmaktadır (Albrektsson ve ark., 1994). Daha sonra implantın bir kaç mm ötesinde kemik köprüsü meydana gelmektedir. 6 hafta sonra örgü (woven) kemik implant yüzeyine ulaşmaktadır (Meffert, 1996). Örgü kemik, 6 ile 16 hafta içerisinde kemik iliği ve havers kanallarını bulunduran lameller kemiğe dönüşmektedir. Sonrasında kollajen lifler tabakalar halinde lameller kemiğe yapışmaktadır (Albrektsson ve ark., 1994; Listgarten, 1996). Osseointegrasyonda son basamak remodeling’dir. Bu safha, implant uygulanmasını takiben 3. ayda başlamakta ve ömür boyu devam etmektedir (Mombelli ve ark., 1987; Davies, 2003).

Yapılan çalışmalar, implantların uzun dönem ağızda kalabilmesi için osseointegrasyonun ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. Hassas bir cerrahi prosedür ve uygun yükleme ile erken kayıpların önüne geçilmeye çalışılmıştır. Günümüzde

implant uygulaması, kısmi ve tam dişsizlik vakalarında rutin tedavi protokolüne girmiştir.

2.7. İmplantolojide Başarı Kriterleri

Günümüzde diş eksiklerinin giderilmesi için kullanılan yöntemler arasında implant tedavisi ile rehabilitasyon önem kazanmaktadır. Bu durum diş hekimliği uygulamalarındaki ve kullanılan materyallerdeki gelişmelerle bağlantılıdır.

Bir implantın başarılı sayılabilmesi için hastanın medikal durumu, oral hijyeni, mevcut kemik yoğunluğu, sigara/alkol kullanımı, işlemi yapan cerrahın becerisi, implant materyalinin özellikleri gibi birçok faktör söz konusudur.

Albrektsson ve ark.'larına göre (1986), bir implant tedavisinin başarılı olarak sayılabilmesi için şu kriterleri sağlaması gerekmektedir:

- 1- Klinik muayenede implantta mobilite görülmemelidir.
- 2- Radyografik olarak peri-implant alanda radyolüsensi görülmemelidir.
- 3- İmplant uygulamasını takip eden 1 yıl içinde, vertikal kemik kaybının 1 mm'den ve sonraki yıllarda 0,2 mm'den az olması gerekmektedir.
- 4- İmplant uygulanan alanda enfeksiyon, ağrı, nörolojik bir patoloji veya parestezi olmaması gerekmektedir.
- 5- Başarı oranının 5 yıllık süreçte minimum % 85; 10 yılın sonunda ise minimum % 80 olması gerekmektedir.

Ayrıca, başarılı bir implant tedavisi için planlamada stres tedavi teoremi önem teşkil etmektedir. Stres tedavi teoremindeki önemli hususlar şu şekilde sıralanabilmektedir:

- 1- Protezin planlaması
- 2- Hastanın kuvvet faktörleri

- 3- İmplant uygulanacak bölgedeki kemik yoğunluğu
- 4- İmplantların pozisyonu ve sayısı
- 5- İmplantların hacmi
- 6- Bölgedeki kemik
- 7- Yapılacak implant tedavisinin planlanması (Misch, 2011d).

İmplant tedavisi çeşitli sebeplerle başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Bunlar:

- 1- Osteotomi işlemi esnasında aşırı ısı oluşması,
- 2- İmplant yerleştirilirken aşırı basınç uygulanması (Eriksson, 1984),
- 3- Kemik-implant ara yüzü iyileşme sürecinde oluşan mikro hareketler ve buna bağlı fibroz doku oluşumu (Isidor, 1996),
- 4- Osseointegrasyon tamamlanmadan implant üzerine gelen oklüzal kuvvetler (Smedberg ve ark., 1993),
- 5- Erken yükleme sonucu kemik implant ara yüzünde oluşan aşırı stres (Jividen ve Misch, 2000),
- 6- Oral hijyen yetersizliğidir (Kent ve Homsby, 1972; Becker ve ark., 1990).

2.8. Kemik Dokusu

Kemik dokusu, embriyogenezis safhasında, maksilla ve mandibulada birincil bağ dokusu içerisinde oluşmaktadır. Bu süreç “intramembranöz kemik oluşumu” olarak adlandırılmaktadır. Kafa kubbesi ve uzun kemiklerin diafizi intramembranöz olarak kemikleşmektedir. İskeletin geri kalan kısmı, başlangıçta biriken bir kıkırdak yapının daha sonra kemik dokusu ile yer değiştirmesi sonucu oluşmaktadır. Bu süreç ise “endokondral kemik oluşumu” olarak adlandırılmaktadır (Giannobile ve ark., 2008).

Kemik, özelleşmiş bir bağ dokusudur. Organik matriksi, kollajenöz ve kollajenöz olmayan proteinlerden oluşmaktadır. Matrikste bulunan kalsiyum ve fosfat

iyonları, hidroksiapatit yapı içerisinde yer almaktadır. Kemik dokusu bu içeriği sayesinde, gelen yüklere karşı koymakta, önemli organları (örneğin; merkezi sinir sistemi) dış kuvvetlerden korumakta ve bir mineral rezervuarı olarak vücudun dengesine katkıda bulunmaktadır (Giannobile ve ark., 2008).

Osteoblastlar; kemik yapımından sorumlu primer hücreler olup organik hücre dışı matriks bileşenlerini sentezlemekte ve matriks mineralizasyonunu kontrol etmektedirler. Osteoblastlar kemik lining hücreleri ve osteositlere farklılaşmaktadırlar. Kemik lining hücreleri, kemik yüzeyini kaplayan uzun hücreler olup herhangi bir sentez faaliyeti bulunmamaktadır. Osteositler ise, mineral kemik matriksi içerisine sıkışmış yıldız şeklinde hücreler olup diğer kemik hücreleri ile ilişki halindedir. Osteositler kemik dokusunun hücreleri ve hücresel olmayan elemanları arasında geniş bir bağlantı alanı sağlamaktadır. Böylece, kan-kalsiyum dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunmakta ve mekanik yükleri algılayarak kemik içerisindeki diğer hücelere iletmektedirler (Giannobile ve ark., 2008).

Osteoblastlar, çoğalma ve göç kapasitesi olmayan hücrelerdir. Bu nedenle, belirli bir bölgede kemik yapımının gerçekleşebilmesi için, farklılaşmamış mezenşimal progenitör hücreler (osteoprogenitör) bölgeye göç etmekte ve osteoblastlara dönüşmek için çoğalmaktadır. Kendiliğinden osteoblastlara farklılaşabilen osteoprogenitör hücreler, kemik iliği içerisinde, endosteumda ve periosteumda bulunmaktadır. Mezenşimal hücreleri temsil eden, uyarılabilir osteojenik prekürsör hücreler ise diğer organ ve dokularda bulunmaktadır. Bu hücreler, özel bir uyarıya maruz kaldığında kemik yapan hücelere farklılaşmaktadırlar (Giannobile ve ark., 2008).

Osteogenezis, damar dokularının büyümesi ile yakından ilişkilidir. Yıldız şeklinde damarsal bir hücre olan perisit, ana osteoprogenitör hücre olduğu düşünülmektedir. Osteoblastların, osteoprogenitör hücrelerden gelişimi ve farklılaşmasının, osteoindüktif veya osteopromotif kemik morfojenik proteinleri (BMP) gibi faktörlerin veya insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi diğer büyüme faktörlerinin salgılanmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (Giannobile ve ark., 2008).

Kemik yapımının, kemik yıkımı ile sürekli olarak ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Kemik yıkımı osteoklastlar tarafından başlatılmakta ve devam ettirilmektedir. Osteoklastlar, çok çekirdekli hücreler olup, hematopoetik prekürsör hücrelerden köken almaktadırlar (Giannobile ve ark., 2008).

Kemik yapımı gerçekleştiğinde, yeni mineralize olmuş doku, apozisyon ve rezorpsiyon süreçleri ile şekillenmektedir. Bu süreçler, modeling ve remodeling olarak tanımlanmaktadır. Modelingte, başlangıç kemik dokusunun şekli değişirken, remodelingte doku mimarisi aynı kalmaktadır. Remodeling kemik oluşumunda ve eski kemiklerin yeni kemikle yer değiştirmesi esnasında oldukça önem teşkil etmektedir. Kemik oluşumunda, primer kemik (woven) ile yüklere karşı daha dayanıklı olan lameller kemiğin yer değiştirme süreci remodeling sayesinde gerçekleşmektedir. Remodeling, yıkım (rezorpsiyon) ve yapım (formasyon) olayları ile gerçekleşmektedir. Bu süreçler, kemik multiselüler birimlerinin varlığında gerçekleşmektedir. Bir kemik multiselüler birimi, yeni rezorbe olmuş kemik yüzeyi üzerinde bulunan osteoklast tabakası (yıkım bölümü), damarların ve perisitlerin bulunduğu kısım ve yeni yapılmış organik matriks üzerinde bulunan osteoblast tabakasından (yapım bölümü) meydana gelmektedir. Kemik remodelasyonu, lokal uyaranlar ve paratiroid hormon, büyüme hormonu, leptin ve kalsitonin gibi hormonların salgılanması ile kontrol edilmektedir. Modeling ve remodeling, kemiğin iç ve dış taleplere adaptasyonunu sağlayabilmek için hayat boyu devam etmektedir (Giannobile ve ark., 2008).

Büyüme hormonlarının ve diğer sitokinlerin düzenlediği kemik iyileşme süreci, yara iyileşmesindeki sürece benzemektedir. İdeal koşullarda bu süreç, embriyonik kemik gelişimini taklit etmekte ve fibröz skar dokusu kalmaksızın bozulmuş kemikle yeni kemik yer değiştirmektedir. Transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) gen ailesi çok sayıda hücre dışı sinyal moleküllerini kodlayarak, sürecin hücresel ve moleküler mekanizmalarını kontrol etmektedir (Blair ve ark., 2002). BMP'lerinde, iyileşme sürecine etki ettiği bildirilmiştir (Blumenthal ve ark., 2002). BMP'ler, mezenşimal progenitör hücreleri uyatarak, hem kemik hemde kıkırdak oluşum mekanizmasına etki etmektedir (Giannobile ve ark., 2008). IGF-1, IGF-2, TGF β -1, PDGF ve FGF-2 gibi başka büyüme faktörlerinin de kemik iyileşme sürecine katıldıkları bildirilmiştir (Sykaras ve Opperman, 2003). Kemik matriksi bu büyüme faktörleri ve BMP'ler için

bir rezervuar olarak görev yapmaktadır. Bu faktörler, MMP'ler tarafından gerçekleştirilen matriks rezorpsiyonu esnasında aktive olmaktadır (Baylink ve ark., 1993; Janssens ve ark., 2005) Ayrıca, enflamatuar süreçle gelişen asidik ortamında büyüme faktörlerini aktive ettiği bildirilmiştir (Linkhart ve ark., 1996). Bu şekilde, mezenşimal hücrelerin kemoatraksiyonu, göçü, çoğalması ve osteoblastlara farklılaşmasına yardımcı olunmaktadır (Linkhart ve ark., 1996).

Yaralı dokuların iyileşmesi orijinal dokunun fonksiyonu ya da morfolojisinden farklı olarak gerçekleşiyorsa “tamir” olarak adlandırılmaktadır. “Doku rejenerasyonu” ise morfolojik ve fonksiyonel açıdan tam bir restorasyon olması durumunu tanımlamaktadır. Kemik dokusunun iyileşmesi yaranın doğasına bağlı olarak her iki şekilde de gerçekleşmektedir. Örneğin yeşil ağaç kırığı gibi dar kırıklar rejenerasyonla iyileşmekte iken, segmental kemik defekti gibi daha büyük defektler genellikle tamir yolu ile iyileşmektedir (Giannobile ve ark., 2008).

Yaralanma sonrası kemik iyileşmesini etkileyen bazı faktörler mevcuttur. Bunlar:

- 1- Damarların yara bölgesindeki proliferasyonunda görülen başarısızlık,
- 2- Defekt bölgesindeki pıhtı ve granülasyon dokusunun yanlış stabilizasyonu,
- 3- Kemik olmayan dokuların ve/veya fibröz dokuların yüksek çoğalma aktivitesiyle yara içerisine büyümesi,
- 4- Bakteriyel kontaminasyon’ dur (Giannobile ve ark., 2008).

Yara iyileşmesi 4 fazda gerçekleşmektedir. Bu fazlar:

- 1- Kanın pıhtılaşması
- 2- Yaranın temizlenmesi
- 3- Doku oluşumu
- 4- Dokunun modelasyonu ve remodelasyonu’dur (Giannobile ve ark., 2008).

2.8.1. İmplant uygulanacak bölgedeki kemiğin nitelik ve niceliği

Standart bir cerrahi ve protetik yaklaşım her kemikte aynı başarıyı göstermemektedir. Mevcut kemik yüksekliğinin, genişliğinin ve yoğunluğunun yeterli

olması implant başarısı için oldukça önemlidir. Lekholm ve Zarb’a göre 4 tip kemik yapısı bulunmaktadır. Bunlar:

- 1- Birinci kalite kemik: Homojen kompakt kemikten oluşmaktadır.
- 2- İkinci kalite kemik: Yoğun trabeküler kemiği saran, kalın bir kompakt kemikten oluşmaktadır.
- 3- Üçüncü kalite kemik: Yoğun trabeküler kemiği saran, ince bir kortikal kemikten oluşmaktadır.
- 4- Dördüncü kalite kemik: Düşük yoğunluklu trabeküler kemiği çevreleyen, ince bir kortikal kemikten oluşmaktadır (Brånemark ve ark., 1985).

Misch’e göre kemik sınıflaması ise şu şekildedir:

- 1- D1 kemik: Yoğun kortikal kemikten oluşmakta ve anterior mandibulada bulunmaktadır.
- 2- D2 kemik: Kortikal kısmı az yoğun ve iç kısımda kalın trabeküler kemikten oluşmaktadır. Anterior mandibula, posterior mandibula ve anterior maksillada bulunmaktadır.
- 3- D3 kemik: Kret bölgesinde ince pöröz kortikal kemik ve içeride ince bir trabeküler kemikten oluşmaktadır. Anterior maksilla, posterior maksilla ve posterior mandibulada bulunmaktadır.
- 4- D4 kemik: Hemen hemen hiç kortikal kemik görülmemektedir. İnce bir trabeküler kemikten oluşmaktadır. Posterior maksillada bulunmaktadır.
- 5- D5 kemik: Mineralizasyonu tamamlanmayan kemik tipidir (Misch, 2011b).

2.8.2. Kemik iyileşmesi ve osseointegrasyonun devamlılığı için önemli olan faktörler

1- Endojen Faktörler

A - Sistemik faktörler

- a- Yaş ve genetik
- b- Genel sağlık durumu
- c- Sigara kullanımı

B - Lokal faktörler

- a- Kemiğin niteliği, niceliği ve anatomik konumu
- b- Kemik greftleme
- c- Parafonksiyonel alışkanlıklar
- d- Lokal immün cevap ve geçmiş periodontitis hikayesi
- e- Yeterli yapışık keratinize yumuşak doku bandı varlığı
- f- Işın tedavisi (Esposito ve ark., 1998)

2- Ekzojen Faktörler

A - Hekime bağlı faktörler

- a- Hekimin tecrübesi
- b- Hekimin tekniği (cerrahi travma, bakteriyel kontaminasyon, ilaçlar)
- c- Hekimin yaklaşımı (immediat yerleştirme, immediat yükleme, 1 veya 2 basamaklı prosedür, protetik tasarım)

B - Biyomateryale bağlı faktörler

- a- Biyouyumluluk
- b- Yüzey karakteristikleri
- c- İmplant tasarımı (Esposito ve ark., 1998)

2.9. Periodontal ve Peri-implant Dokular

2.9.1. Periodontal dokular

Ağız mukozası 3'e ayrılmaktadır:

- 1- Çiğneyici mukoza: Dişeti ve sert damağı çevrelemektedir.
- 2- Özelleşmiş mukoza: Dili saran mukozadır.
- 3- Oral mukoza: Ağız boşluğunun geri kalan kısmını saran mukozadır.

Periodontal dokular 4 gruptan oluşmaktadır. Bunlar; dişeti, periodontal ligament, kök sementi ve alveolar kemiktir (Lindhe ve ark., 2008).

1- Dişeti

Dişeti çiğneme mukozasının bir parçası olup dişin servikal kısmını ve alveolar çıkıntıyı sarmaktadır. Dişeti epitel tabakası ile onun altında bulunan bağ dokusundan oluşmakta ve son şeklini dişler sürdükten sonra almaktadır. Dişeti 3 gruba ayrılmaktadır. Bunlar; serbest dişeti, yapışık dişeti ve interdental (papil) dişetidir. Kron kısmında ortalama 1 mm genişliğinde mercan pembesi renginde serbest dişeti kenarı bulunmaktadır. Serbest dişeti kenarı bıçak sırtı şeklindedir. Dişeti, apikal yönde koyu renkli olan alveolar mukoza ile devam etmektedir. Serbest dişeti mat bir yüzeye sahip olup katı kıvamlıdır. Dişin vestibüler, lingual/palatinal ve interdental kısımlarında bulunmaktadır. Serbest dişeti, gingival oluğun (ortalama sağlıklı sondlama derinliği 2 mm kabul edilmektedir) sonlandığı yere kadar uzanmaktadır. Gingival oluk tabanından mukozaya kadar olan dişeti ise yapışık dişeti olarak adlandırılmaktadır. Yapışık dişeti de tıpkı serbest dişeti gibi mercan pembesi rengindedir ve yüzeyinde “stippling” adı verilen portakal kabuğu görünümünde küçük çöküntüler bulunmaktadır. Alttaki alveolar kemik ve semente bağ doku lifleri ile yapışmaktadır. İnterdental dişeti ise dişlerin arasındaki bölgeyi doldurmaktadır. Vestibul ve lingual bölgedeki interdental papillerin arasındaki kısma “col bölgesi” denilmektedir (Lindhe ve ark., 2008).

Dişetini çevreleyen epitel çok katlı yassı epitel olup, 3 şekilde farklılaşmıştır:

- 1- Oral epitel: Keratinize, kalın, altındaki bağ dokusuna rete-peglerle tutunan, serbest dişetinden mukozaya kadar uzanan epiteldir. Çiğnemede ve ağız hijyeni uygulamalarında oluşan kuvvetlere karşı bir direnç sağlamaktadır.
- 2- Oral sulküler epitel: Tüm dişeti oluğunu kaplayan keratinize olmayan ince bir epiteldir. Mikroorganizmaların ve toksinlerinin alttaki bağ dokusuna ulaşmasını engelleyen ilk bariyerdir.
- 3- Birleşim epiteli (Junctional epitel): Alveolar kemiğin üzerindeki bağ dokusu ile sulkus tabanı arasında bulunmakta ve dişe hemidezmozomlar yardımıyla bağlanmaktadır. Dişin çevresinde bulunan mukozal bir bariyerdir (Lindhe ve ark., 2008).

Dişetin baskın doku bileşeni bağ dokusudur (lamina propria). Bağ dokusunun önemli bileşenleri ise kollajen lifler, fibroblastlar, damarlar ve sinirlerdir. Bağ dokusundaki farklı hücre tipleri; fibroblastlar, mast hücreleri, makrofajlar ve enflamatuvar hücrelerdir. Bağ doku lifleri fibroblastlar tarafından üretilmekte ve 4 gruba ayrılmaktadır. Bunlar; kollajen lifler, reticulin lifler, oksitalan lifler ve elastik liflerdir. Kollajen lifler dişeti ve periodontal ligamentte düzensiz bir şekilde bulunmakta olup doku içerisindeki yerleşimlerine ve dağılımlarına göre gruplara ayrılmaktadırlar.

- a- Sirküler lifler, dişeti oluşundan alveol krete kadar olan kısımda dişlerin etrafını sarmaktadır.
- b- Dentogingival lifler ve dentoperiosteal lifler, yapışık dişeti ve serbest dişetiyle ilişkilidir. Dişin alveolar soket içerisinde sabit bir şekilde kalmasını ve dişin etrafındaki gingival dokunun hareket etmemesini sağlar. Bu şekilde bakteriyel ve mekanik direnci sağlarken, mukozal sınırın da devamlılığını desteklemektedir.
- c- Transseptal lifler, dişleri birbirine bağlamakta ve arktaki stabilizasyonuna yardımcı olmaktadır (Lindhe ve ark., 2008).

Dişeti lifleri dişin soket içerisinde dayanıklı bir şekilde tutunmasını ve sement bölgesindeki dişeti dokularının sabit kalmasını sağlamaktadır.

Doğal diş çevresinde 11 adet gingival lif bulunmaktadır. Bunlar; dentogingival, alveologingival, interkapiller, transgingival, sirküler, semi-sirküler, dentoperiosteal, transseptal, periosteogingival, intersirküler ve intergingival liflerdir. Bu liflerden 6'sı (dentogingival, dentoperiosteal, transseptal, sirküler, semi-sirküler ve transgingival) dişin sementine bağlanmaktadır. Periodontal liflerden bazıları da kemiğin üstünde semente bağlanmaktadır (Hansson ve ark., 1983; Gould ve ark., 1984; Piattelli ve ark., 1997).

2- Periodontal Ligament

Periodontal ligament yumuşak yapılı olup damar ve hücrelerden zengin bir bağ dokusudur. İçinde bir miktar elastik lif bulunmaktadır. Bu lifler sayesinde diş esneme

yeteneğine sahip olmaktadır. Periodontal ligament proprioseptif sinir sonlanmalarına da sahip olup, kökün etrafını çevrelemekte ve cep duvarı yoluyla kök sementine bağlanmaktadır. Periodontal ligament koronal yönde dişetin lamina propriasıyla devam etmekte ve dişetinden kollajen lif demetleriyle ayrılmaktadır.

Periodontal ligament lifleri alveolar kemik ve kök sementi arasındaki düzenlerine göre çeşitli gruplara ayrılırlar. Bunlar:

- a- Alveolar kret lifleri,
- b- Horizontal lifler,
- c- Oblik lifler,
- d- Apikal liflerdir.

Periodontal ligamentin temel liflerinden kök sementine ve alveolar kemik içine gömülmüş olanlarına “Sharpey lifleri” adı verilmektedir.

Periodontal ligamentin hücreleri ise fibroblastlar, osteoblastlar, sementoblastlar, osteoklastlar, epitelyal hücreler ve sinir hücreleridir (Lindhe ve ark., 2008).

3- Kök Sementi

Sement, kök yüzeyini kaplayan özelleşmiş mineralize bir doku olup bazen dişin kronunun küçük bir kısmını da kapsayabilmektedir. Kemik dokusundan bazı farklılıkları bulunmaktadır. Kan damarları veya lenf damarları içermemekte, innervasyonu bulunmamakta, fizyolojik rezorpsiyon veya remodelinge uğramamaktadır (Lindhe ark., 2008).

4- Alveolar Kemik

Alveolar kemik hem maksillanın ve hem mandibulanın parçası olup dişlerin soketlerini oluşturmakta ve dişleri desteklemektedir. Soket duvarları kortikal kemikle sınırlanmış olup soket ile kompakt çene kemiği duvarı arasında süngerimsi kemik bulunmaktadır. Süngerimsi kemik trabeküler yapıdadır. Diş soketini sınırlayan kompakt kemiğe “lamina dura” adı verilmektedir. Lamina dura, kan damarlarının, lenfatiklerin ve sinir liflerinin alveolar kemikten geçmesini sağlayan “Walkmann kanalları”na açılmaktadır.

Periodontal dokular suprapariosteal kan damarlarından, periodontal ligamentten, alveolar kemikteki kan damarlarından ve kapillerlerden beslenmektedir (Lindhe ve ark., 2008).

2.9.2. Peri-implant dokular

İmplantların etrafındaki yumuşak dokuya “peri-implant mukoza” adı verilmektedir. Peri-implant mukoza cerrahi işlem sonrası yara iyileşme süreci esnasında şekillenmektedir. Bu mekanizma iki şekilde gerçekleşmektedir. Birincisi; implant yerleştirilmesini takiben mukoperiosteal flepler kapatıldıktan sonra gerçekleşen iyileşme süreci (tek aşamalı cerrahi), ikincisi ise abutment bağlantısını takiben (iki aşamalı cerrahi) gerçekleşen iyileşme sürecidir. Böylece, kret mukozası implant yerleştirilen alandaki yeni fonksiyonel taleplere adapte olmakta ve peri-implant mukoza şekillenmektedir. Mukoza iyileşmesi yumuşak doku ataşmanın implantla yapışması ile son bulmaktadır. Bu ataşman ağız boşluğundaki ürünlerin kemik dokusuna ulaşmasını engellemektedir. Bu şekilde osseointegrasyon ve implantın rijit fiksasyonu sağlanmaktadır. Peri-implant mukoza ve dişeti, çeşitli ortak klinik ve histolojik özelliklere sahiptir. Ancak bazı önemli farklılıklar da görülmektedir (Lindhe ve ark., 2008). Peri-implant yumuşak dokular implanta yapışık olup çok katlı yassı epitelle çevrili bir kollajenöz bağ dokusundan oluşmaktadır. Birkaç katman keratinize olmayan basık yassı hücreden oluşan iç implant epiteli, bir yaka gibi implantın etrafını sarmakta ve implant yüzeyine paralel olarak seyretmektedir. İç implant epiteli genellikle düz bir bazal membran tarafından desteklenmektedir. Epitel hücreleri birbirleriyle dezmozomal ilişki kurmaktadır. İmplanta bitişik hücreler ise hemidezmozom benzeri ilişki kurmaktadır. Klinik olarak sağlıklı peri-implant mukozada alttaki bağ dokusunda yoğun kollajen demetleri ve az miktarda enflamatuvar hücre bulunmaktadır (Arvidson, 1998).

2.9.3. Biyolojik genişlik

Biyolojik genişlik, doğal bir dişte oluk derinliği ile alveolar kemik arasındaki mesafe olup, ortalama 2.04 mm olarak kabul edilmektedir. Biyolojik genişlik kemik üzerindeki bağ doku ataşmanı (ortalama 1.07 mm) ve oluk tabanındaki junctional

epitelyal atışmandan (ortalama 0.97 mm) meydana gelmektedir (Gargiulo ve ark., 1961; Vacek ve ark., 1994).

İmplant ve diş etrafındaki oluk bölgeleri birbirine benzemektedir. İmplant çevresindeki serbest dişeti kenarı keratinize olmayan oluk epitelinin oluşmaktadır. Peri-implant oluk epitelinin tabanında bulunan epitel hücreleri doğal dişlerin çevresindeki oluk epitel hücrelerine benzemektedir (Koutsonikos, 1998).

Biyolojik genişliğin görevi, dişeti oluğundaki bakterilerin dişin destek dokularına ulaşmasını engellemektir. Biyolojik genişlik, fizyolojik olarak kendini korumaktadır. Örneğin, bir restorasyon kenarı biyolojik genişliğe uzanırsa, kemik geri çekilmekte ve gingival lifler için tekrar uygun bir alan oluşturulmaya çalışılmaktadır (Maynard ve Wilson, 1979; Tarnow ve ark., 1986). Abutment ile implant gövdesi arasındaki ilişki tıpkı bir dişle, üstüne yerleştirilen restorasyonun ilişkisi gibidir. Çalışmalara göre, osseointegrasyon sonrası implantın üstü açıldıktan sonra yaklaşık olarak 0.5 mm kemik kaybı tespit edilmiştir (Berglundh ve ark., 1991). İmplant çevresinde ilk yıl içerisinde görülen erken kemik kaybı, implantlarda da biyolojik genişlik oluştuğu hipotezini desteklemektedir (Wallace, 1994).

2.9.4. Dental implant ile doğal diş etrafındaki dokuların karşılaştırılması

İmplant etrafındaki mukoza, dişetinden biraz farklıdır. Osseointegrasyon sağlayan kemik dokusu neredeyse hiç periodontal yapı içermemektedir (Lindhe ve Berglundh, 1998). Osseointegre implantlar çene kemiğine periodontal ligament olmaksızın direkt olarak bağlandığından, uygulanan kuvvetler süspanse edilememektedir. Ayrıca peri-implant dokular, dokunma duyusunu algılayan periodontal ligamentin mekanoreseptörlerinden de yoksundur (Lang ve ark., 1997).

Berglundh ve ark. (1991) köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada dişler ve implantlar etrafındaki yumuşak dokuları değerlendirmişlerdir. Köpeğin alt çenesinde tek taraflı olarak küçük azı dişlerinin çekimi yapılmış ancak simetriğindeki küçük azı dişleri kontrol grubu oluşturulabilmesi açısından ağızda bırakılmıştır. Diş çekimi yapılan bölgeye 3 ay sonra implant uygulamaları yapılmış ve karşı çenedeki çekilmemiş olan azı dişleri ile implantlar etrafında bulunan yumuşak dokular arasında karşılaştırma

yapılmıştır. Histolojik incelemeler sonucunda her iki yumuşak dokunun benzer özelliklerinin olduğu görülmüştür. Dişetin oral epiteli iyi keratinize olup, ince bir birleşim epiteli ile devam etmektedir. Birleşim epiteli dişin minesine komşu olup mine-sement sınırında sonlanmaktadır. Supraalveolar bağ dokusu 1 mm yüksekliğindedir. Periodontal ligament genişliği 0.2-0.3 mm olarak tespit edilmiştir. Kök sementine uzanan yelpaze şeklinde temel lifler mevcuttur. Peri-implant mukozanın dış yüzeyi de keratinize oral epitelle çevrili olup marjinal sınırda dişteki birleşim epiteline benzeyen ince bir epitelle bağlantılıdır. Bu bariyer epitel implant abutmentine komşu olup sadece birkaç hücre tabakası kalınlığındadır. Epitelyal yapı yumuşak doku kenarından 2 mm, kemik kretinden ise 1-1.5 mm aşağıda konumlanmaktadır. Bağ dokusu kemik üzerinde oluşmakta olup implant yüzeyi ile doğrudan temas halinde bulunmaktadır. Bağ dokusunun kollajen lifleri periosttan başlamakta ve yumuşak doku kenarına doğru abutment yüzeyine paralel seyredecek şekilde uzanmaktadır. Sağlıklı mukozada bulunan bariyer epitelin kemik ile belirli bir mesafede (1-1.5 mm) bulunmasının önemli olduğu bildirilmiştir. İyileşme esnasında bağ doku fibroblastları abutmentin apikalindeki TiO₂ tabakasına biyolojik bir ataşman oluşturmaktadır. Bu ataşman bölgesi epitelle örtülmemektedir.

Özetle, hem diş etrafında bulunan birleşim epiteli hem de implant etrafındaki bariyer epitelin 2 mm uzunluğunda olduğu bildirilmiştir. Ayrıca diş etrafında bulunan supraalveolar bağ dokusu yüksekliği 1-1.5 mm tespit edilmiş olup implantlar etrafındaki supraalveolar bağ dokusu ile benzer bulunmuştur. Her iki doku etrafında bulunan epitel tabakası da dişe veya implant yüzeyine hemidezmomlar aracılığı ile tutunmaktadır (Gould ve ark., 1984). Temel lifler dişte kök sementine yapışmakta olup, implantta yüzeye paralel olarak seyretmektedir. Bu lifler aynı zamanda metal gövdeye yapışmakta başarısız olmaktadır. İmplant yüzeyine yumuşak doku ataşmanı, ameliyatı takiben birkaç hafta içerisinde gerçekleşmektedir (Lindhe ve ark., 2008). Diş ve implant arasındaki farklardan birisi de dişte kök yüzeyinde sement tabakasının bulunmasıdır. Sementte bulunan dentogingival ve dentoalveolar kollajen lifler lateral, koronal ve apikal yönde seyretmektedir. İmplant çevresindeki kollajen lifler ise tamamen farklı bir şekilde bulunmakta olup periosttan başlamakta ve implant yüzeyine paralel olarak seyretmektedir (Berglundh ve ark., 1991; Buser ve ark., 1992).

İmplant etrafındaki bağ dokusu diş etrafındaki bağ dokusuna göre daha fazla kollajen lif içermektedir. Diş etrafındaki damarsal yapı ise implant etrafındaki damarsal yapıdan daha fazladır (Moon ve ark., 1999). Dişetin damarsal desteği 2 kaynaktan sağlanmaktadır. Bunlardan ilki, suprapariosteal kan damarlarından sağlanmakta olup, oral epitelin altında bulunan bağ dokusuna ve birleşim epiteline komşu damarsal pleksusa dallanmaktadır. İkinci kaynak ise, periodontal ligamentin damarsal ağı olup koronel yönde dallanmakta ve serbest dişetin supraalveolar kısmında sonlanmaktadır. Dişteki periodonsiyumun kan desteği yara iyileşmesinde anahtar bir role sahip olup enflamatuvar süreçle ilişkilidir (Lindhe ve ark., 2008). Berglundh ve ark. (1994) yaptıkları çalışmada peri-implant mukozanın kan desteğinin sadece suprapariosteal kan damarlarından kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Bundan dolayı peri-implant mukozanın yetersiz bir savunma sistemi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca implant etrafında bulunan fibroblasttan zengin tabakanın, konak savunma sisteminin güçlendirilebilmesi ve azalmış damar desteğinin tolere edilebilmesi açısından var olduğu düşünülmektedir. Suprapariosteal kan damarları supraalveolar mukozaya dallanmakta, oral epitelin altındaki kapillerleri ve bariyer epitelin hemen yanındaki damarsal ağı oluşturmaktadır (Berglundh ve ark., 1994).

Hayvan çalışmalarında tespit edilen bu özellikler insanlardaki osseointegre implantlarda da onaylanmıştır (Piattelli ve ark., 1997; Schierano ve ark., 2002; Digidi ve ark., 2012).

2.9.5. Periodontal ve peri-implant dokuların sağlığı

İmplantlar etrafında görülen krestal kemik kaybı biyolojik genişlikten bağımsız olarak başka nedenlere bağlı olarak da görülebilmektedir. En olası sebepler; proteze uygulanan kuvvet miktarı, kuvvetin iletildiği kemiğin kalitesi ve implant gövde tasarımı olarak düşünülmektedir (Zechner ve ark., 2004). İmplant yerleştirilmesinden sonra oluşan krestal kemik kaybının ilk yıl maksimum seviyede olduğu bildirilmiştir. Bu kayıp kemiğin ilk yıl tam olarak mineralize olmamasıyla açıklanabilmektedir (Roberts ve ark., 1987).

Dental implantlar etrafında aşırı oklüzal kuvvetlere bağılı olarak kemik kaybı görülebilmektedir. Eğer implant etrafındaki kemik kaybı protez yüklemesinden sonra görülüyorsa oklüzyon kontrolü yapılması önerilmektedir (Oh ve ark., 2002).

2.9.5.1. Sağlıklı dişeti

Sağlıklı dişeti keratinize oral epitele sahiptir. Bu epitel diş yüzeyine hemidezmozomlarla tutunan birleşim epiteli ile devam etmektedir. Oral epitel ve birleşim epiteli bağ dokusu ile desteklenmektedir. Bağ dokusu dişetinin şeklini koruyan kollajen liflere sahip olup, birleşim epitelinin zayıf hemidezmozomal bağlarına destek olmaktadır. Birleşim epiteli içerisinde dentogingival pleksus bulunmaktadır. Bu pleksus çok sayıda ven içermekte ve epitele lökositler gibi defans hücreleri ile çeşitli besinler sağlamaktadır. Sağlıklı dişeti, hem birleşim epitelinde hem de alttaki bağ dokusunda az sayıda enflamatuar hücre içermektedir. Enflamatuar reaksiyon, oluk bölgesinde bakteriyel ürün varlığının devam etmesi ile oluşmaktadır. Küçük enflamatuar lezyonlarda lenfositler ve makrofajlar bulunmaktadır. Plazma proteinleri içeren transuda ve eksuda, dentogingival pleksustaki damarlardan çıktıktan sonra gingival oluğa gelmektedir. Birleşim epitelinden dişeti oluğuna lökositler ve nötrofiller göç etmeye başlamaktadır. Lökositlerin gingival dokulardan oluğa göçü, bakteri ürünlerinin kemoatraktan etkileri sonucu görülmektedir. Çeşitli defans faktörleri sayesinde devam eden bakteriyel atağa rağmen, bağılı olarak dişetinde gingivitis belirtisi görülmeyebilir. Bunlar:

- a- Birleşim epiteli tarafından sağlanan güçlü bariyer,
- b- Epitelyal hücrelerin oral kaviteye düzenli olarak dökülmesi,
- c- Dokulara tutunmamış mikroorganizmaları ve zararlı ürünleri yıkama yeteneği olan sıvının dişeti oluğuna akışı,
- d- Mikrobiyal ürünlere karşı dişeti oluğundaki antikorların varlığı,
- e- Nötrofillerin ve makrofajların fagositik fonksiyonları ve
- f- Bakterilere zarar veren faktörler'dir (Kinane ve ark., 2008).

2.9.5.2. Gingivitis

Enflamasyonun klinik belirtileri gingivitisin erken safhalarında ortaya çıkmaktadır. Histopatolojik değişiklikler ise dişeti dokularının küçük bir kısmında görülebilmektedir. Damarsal ağda değişiklikler oluşmaya başladıktan sonra kılcak damarların geçirgenliği artmaktadır. Dentogingival pleksustan gelen proteinlerin miktarı ve dişeti oluğu sıvısı artış göstermektedir. Böylece dokuda ödem gelişmektedir. Enflamatuvar hücreler damarlardan ayrılmakta ve birleşim epiteline komşu bağ dokusu içerisinde toplanmaktadır. Bağ doku infiltratı başlangıçta makrofajlar ve lenfositlerden oluşmakta iken, hücresel infiltrat genişlemeye başladıkça plazma hücreleri baskın hale gelmekte ve kollajen yıkımı başlamaktadır (Kinane ve ark., 2008).

Page ve Schroeder (1976) gingival ve periodontal dokularda ilerleyen lezyonu 4 faza ayırmışlardır. Bunlar; başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşmiş lezyon ve ilerlemiş lezyondur. Başlangıç lezyonu ve erken lezyon klinik olarak sağlıklı dişeti ile gingivitisin erken safhalarını gösteren bir histopatolojik karakterdedir. Yerleşmiş lezyon kronik gingivitis tanımlamaktadır. İlerlemiş lezyon ise gingivitisten periodontitise ilerleme safhasını göstermekte olup ataşman ve kemik kaybıyla ilişkilidir.

Plağa bağlı gingivitis dişeti kenarında başlamakta olup gingival enflamasyonun klinik belirtilerine sahiptir. Dişeti konturu, rengi ve kıvamı değişmektedir. Ancak herhangi bir periodontal ataşman veya alveolar kemik kaybı görülmemektedir. Plağa bağlı gingivitisin yaygın klinik belirtileri dişeti dokusunda görülen eritem, ödem, kanama, hassasiyet ve genişlemedir (Mariotti, 2008).

2.9.5.3. Periodontitis

Periodontitis dişin destek dokularının kronik enfeksiyöz bir hastalığıdır. Bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak periodontal dokularda enflamasyon görülmekte ve bu sürecin aktive olmasıyla yavaş bir şekilde doku yıkımı başlamaktadır. Periodontitis tedavi edilmediğinde, diş alveolar kemiğe olan bağlarını kaybetmekte ve enfeksiyon devam ederse kaybedilebilmektedir (Loos ve ark., 2008).

2.9.6. Periodontal hastalığın patogenezi ve konak cevabının önemi

Periodontitis gelişmesi ve ilerlemesinin azalmış oral hijyen, gingivitis, sigara kullanımı, diabetes mellitus gibi risk faktörlerine bağlı olduğu tespit edilmiştir (Heitz-Mayfield, 2005).

Periodontitis enfeksiyöz bir hastalık sürecidir. Bakteriler ve bakteri ürünleri birleşim epiteli ile etkileşime girmekte ve alttaki bağ dokusuna penetre olmaktadır. Bu durumda birleşim epitelinin hemen altındaki küçük kan damar pleksusu etkilenmekte ve lökositler postkapiller venlerden dışarı çıkmaktadır. Böylece ortamda lökosit miktarı artmaktadır. Özellikle nötrofiller birleşim epiteline doğru göç etmekte ve oluk yada cep içerisine girmektedir. Sonuç olarak kollajen ve diğer damar çevresi hücre dışı matriks içeriği yıkılmaya başlamaktadır (Kornman ve ark., 1997).

Supragingival plak, dişeti oluşunun apikaline ulaşırsa birleşim epitelinin koronalindeki hücreler çoğalması için uyarılmakta ve dişeti cebi oluşmaktadır. Birleşim epitelinin apikalindeki hücreler çoğalması için uyarıldığında ise kök yüzeyinin apikaline doğru uzanan ülser bir cep epiteli oluşmaktadır (Kornman ve ark., 1997).

Enflamasyonun erken safhalarında lenfositlerce salınan lökosit infiltratının baskın olduğu görülmektedir. B hücreleri ile T hücreleri (T-helper 1 (Th1) ve T-helper 2 (Th2)) mevcuttur. Daha sonra lezyon B hücreleri bakımından baskın hale gelmekte, ancak T hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve aktive olmuş tüm hücreleri de bulundurmaktadır. B hücreleri antikör üreten plazma hücrelerine dönüştüğünde, periodontal cep derinleşmekte, dişeti ve periodontal ligamentin ekstraselüler matriks bileşenleri yıkılmakta ve alveolar kemik rezorbe olmaktadır (Kornman ve ark., 1997).

Periodontal hastalıkta konak cevabının önemi

Mikrobiyolojik, biyokimyasal ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda yetişkin bireylerde periodontal hastalığın bazı formlarının yıllarca stabil kaldığı ve hastalığın ilerlemediği gösterilmiştir. Buna karşın kapsamlı tedaviler yapılmasına rağmen doku yıkımının devam ettiği ve diş kayıplarının engellenemediği vakalar da mevcuttur (Seymour, 1987). Periodontal hastalığın ilerleyen formlarında spesifik periodontal patojenler tespit edilmiştir. Bazı bireylerde bu özelleşmiş bakteriler

varlığında dahi hastalığın ilerlemediği rapor edilmiştir. Periodontal bakteriler başlıca etiyolojik etkenler olsa da hasta duyarlılığı ve bu bakterilere konağın immün yanıtının daha önemli olduğu bildirilmiştir (Seymour, 1991). Periodontal hastalığa olan yatkınlığın büyük olasılıkla genetiğe bağlı olduğu rapor edilmiştir. Sigara, viral enfeksiyonlar, fiziksel ve zihinsel stres gibi lokal ve çevresel faktörlerin ise hastalığın yayılmasında etkili olduğu tespit edilmiştir (Seymour, 1991).

Bir patojene karşı verilen immün cevap hastalığa olan direncin veya yatkınlığın belirlenebilmesi için hayati önem taşımaktadır. Patojene karşı verilecek konak yanıtını hemen yakında bulunan hücreler belirlemektedir. Lokal olarak üretilen sitokinler ise, bu hücrelerin fonksiyonuna farklı şekillerde etki etmeleri sebebiyle oldukça önemlidir (Carter ve Dutton, 1996). Hastalık varlığında uygun sitokinin üretilmesi koruyucu immünitinin gelişebilmesi açısından hayati önem taşımaktadır. Uygun olmayan sitokinlerin üretilmesi durumunda hastalığın ilerlediği ve yıkım sürecinin başladığı bildirilmiştir (Kelso, 1990).

Hücreler arasındaki iletişimi sağlayan ve konak yanıtının düzenlenmesinde ilgili hücreler tarafından salınan hormon benzeri aracı maddelere “sitokinler” adı verilmektedir (Kjeldsen ve ark., 1993; Çakmak ve Marakoğlu, 2002). Sitokinler farklı etki gösteren hücrelerin üretilmesini ve aktivasyonunu sağlayan hücre düzenleyici moleküllerdir. Birçok hücre tarafından üretilmelerine rağmen esas kaynaklarının T hücreleri ve makrofajlar olduğu rapor edilmiştir. Sitokinler düşük moleküler ağırlıklı proteinler olup, enflamasyonun başlangıcında ve ilerleyen safhalarında immün yanıtın süresini ve kapsamını belirlemektedirler. Genellikle geçici olarak üretilmekte ve pikomolar konsantrasyonlarda bile yüksek derecede etki göstermektedirler (Balkwill ve Burke, 1989). Hücre immün yanıtının, salgılanan sitokinin lokal konsantrasyonuna, hücre tipine ve diğer hücre düzenleyicilere bağlı olduğu bildirilmiştir. Sitokinler birbirlerini uyarmakta, hücre alan reseptörleri ile etkileşime girmekte ve hücre fonksiyonları üzerinde sinerjik, aditif veya antagonistik etki göstermektedirler (Balkwill ve Burke, 1989).

Subgingival çevrede biofilm gelişmesi, sosyal ve davranışsal faktörler, genetik veya epigenetik özellikler yada bunların tümünden kaynaklanabilen periodontal

hastalık, bireyin immün ve enflamatuar cevabı ile kontrol edilebilmektedir (Pihlstrom ve ark., 1997; Periodontology, 1999; Mittrücker ve ark., 2000).

Olgunlaşmış biofilmin sonucu olarak, patojenik türler periodontal cep içerisinde gelişmektedirler. Bakterilerin, konak defans mekanizmalarından kurtulan virülans faktörleri, antijenleri veya ürünleri hücrelere ve dokulara hasar vermektedir. Bu hasar, nötrofiller, monositler/makrofajlar, dentritik hücreler, T hücreleri ve B hücreleri arasındaki düzensiz enflamatuar etkileşimlerden kaynaklanmaktadır (Nishihara ve Koseki, 2004). Ancak nötrofiller, monositler/makrofajlar gibi, işgalci patojenlere karşı mücadele ve öldürme yeteneği bulunan çeşitli doğal fagositlerin periodonsiyumda varlığı kısa sürelidir (Teng, 2006). Bu sebeple kalan biofilmin uzaklaştırılması sınırlanmakta, kalıcı patojenlerden dolayı enfekte olmuş dokular ve hücreler yorulmaktadır. Böylece vaka, IL-1, TNF- α , interferon-gama (IFN- γ), IL-6 gibi güçlü proenflamatuar mediatörlerin ve sitokinlerin hakim olduğu kalıcı bir kronik enflamasyona dönüşmektedir (Periodontology, 1999; Periodontology, 2000). Daha sonra hastalık, güçlü hücre aracılı immüniteye bağlı olarak ilerlemeye başlamakta, önemli derecede doku yıkımı, alveolar kemik rezorpsiyonu ve devamında kollajen kaybı gerçekleşmektedir. Hücre dışı matriks, doku ataşmanı ve iyileşmesine gereksinim duymaya başlamaktadır (Page ve Schroeder, 1976; Periodontology, 1999; Periodontology, 2000).

Konak cevabı, 4 aşamada gerçekleşmektedir:

1- Akut bakteriyel atak fazı

Bu safhada epitelyal ve damarsal birimler bakteri saldırısına yanıt vermektedir. Dişlerin çevresindeki mikrobiyal enfeksiyonun yok edilmesi ve periodontitis gelişmesinin önlenmesi için çeşitli mekanizmalar mevcuttur (Löe ve ark., 1986). Dişeti epiteli, sulkus epiteli ve birleşim epitelinin güçlü bariyeri, periodontal dokuları bakteriyel invazyondan ve bakteri ürünlerinden korumaktadır. Tükürük, spesifik antikorlar ve aglutinin sağlayarak bakterilerin toplanmasını öldürülmesini sağlamaktadır. DOS, oluk veya cep içerisine devamlı olarak akmakta böylece kan serumunun onarıcı proteinlerini ve özel antikorlarını içeren bileşenler sağlamaktadır. Cep veya oluk duvarına biriken çok sayıda B hücresi ve plazma hücresi, bakteri

antijenlerine özel antikorlar üretmektedir. Bu şekilde bakteriler, fagositoz yoluyla öldürülmeleri için işaretlenmiş olmaktadır. Epitel ve hücre dışı matriks bileşenlerinin yüksek düzeyde devir daim kapasitesi bulunmaktadır. Böylece hasarlanmış doku bileşenleri hızlı şekilde yer değiştirebilmektedir (Kornman ve ark., 1997).

Sağlıklı dişeti bağ dokusu, düzenli kollajen lifler, proteoglikanlar ve albümin gibi serum kaynaklı bileşenlerden oluşmaktadır. Bazı elastin lifleri bulunabilmektedir. Yerleşik fibroblastlar eşit olarak dağılmışlardır. Birkaç makrofaj ve dağınık infiltratif lökositler, özellikle plazma hücreleri görülebilmektedir. Enflamatuvar hücre odaklarının mevcut olduğu görülmüştür (Kornman ve ark., 1997). Sağlıklı epitelde çeşitli bakteriyel ürünlere maruz kalmaktadır. Bakteriyel topluluk birleşim epiteline kadar yayılan çok sayıda metabolit salgılamaktadır. Bu ürünler çeşitli konak mekanizmalarını devreye sokmaktadır. IL-1, prostaglandin E₂ (PGE₂) ve MMP gibi birleşim epitelinden sentezlenen mediatörler, birleşim epitelini aşmakta ve alttaki bağ doku içerisine geçmektedir (Abe ve ark., 1991; Listgarten, 1994; Wilson ve ark., 1996; Kurita-Ochial ve ark., 1997). Bu mekanizmanın, gingival damarların enflamasyonu ve kemoatraktan sinyaller ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu şekilde lökositlerin mikrobiyal plak odağına göçüne rehberlik edilmiş olmaktadır (Meikle ve ark., 1994). Epitel, çeşitli sinyaller üretmekte ve koruyucu fonksiyonlar sağlamaktadır. Bakteriyal atak, epitelde vasküler geçirgenliği arttırırken nötrofillerin bölgeye akınını da kolaylaştırmaktadır (Kornman ve ark., 1997).

2- Akut enflamatuvar cevap fazı

Bu fazda dokular erken sinyallere cevap vermektedirler. Lokalize cevap damarsal sızıntı sayesinde gelişmektedir. Lökositler gingival dokulardaki immünoenflamatuvar hücre popülasyonunu değiştirmek için damarlardan göç etmektedir. Gingival oluğa nötrofil göçü gerçekleştikten sonra enflamatuvar infiltrat dokulara yayılmaktadır (Kornman ve ark., 1997).

3- İmmün cevap fazı

Lokal ve sistemik immün cevabı mononükleer hücrelerin aktivasyonu şekillendirmektedir.

Epitelden ve bakteri ürünlerinden üretilen sitokinler lokal dokunun mononükleer hücrelerini aktive etmekte ve lokal immün cevabı şekillendirmektedir. Gingival dokularda immünoenflamatuar cevaba aracılık eden moleküller baskın hale gelmektedir. Lokal antikor cevabı bakteriyel atağı kontrol etmek için aktive edilmektedir (Kornman ve ark., 1997).

4- Düzenleme ve çözülme fazı

Bu fazda dokulardaki kollajen dengesi ve oluktaki koruyucu bileşenlerin belirleyicileri düzenlenmektedir. Fibroblastlar, hücre dışı matriks yıkımına yardım etmektedir. Seçilmiş sitokinlerin salgılanması immün cevabı şekillendirmektedir. Ortam periodontitis başlaması ve ilerlemesi için ayarlanmaktadır (Kornman ve ark., 1997). Konak mekanizmasında önemli belirteçlerden bazıları şunlardır:

2.9.6.1. Prostaglandin E₂ (PGE₂)

Prostaglandinler araşidonik asit metabolitleridir. Prostaglandinlerin periodontal hastalık aktivitesini gösteren en önemli işaretçisi PGE₂'dir. PGE₂ damar geçirgenliğini arttırmakta ve enflamasyonun klinik bulgularının açığa çıkmasını sağlamaktadır. Fibroblastları ve osteoklastları uyarmakta ve MMP salgılanmasını teşvik etmektedir (Airlia-Mansson ve ark., 2006).

2.9.6.2. İnterlökin-1 β (IL-1 β)

IL-1 güçlü, multifonksiyonel proenflamatuar bir sitokin olup, enflamatuar ve immün cevabın merkezi düzenleyicisidir. Biyolojik aktivitesini pikomolar ve fantomolar konsantrasyonlarda göstermektedir (Tatakis, 1993). 17 kilo dalton molekül ağırlığında bir glikoprotein yapısındadır (Çakmak ve Marakoğlu, 2002). IL-1'in iki reseptör agonisti (IL-1 α ve IL-1 β) ve bir reseptör antagonisti (IL-1Ra) bulunmaktadır (Arend ve ark., 1998; Dinarello, 2000b). IL-1 β akut ve kronik enflamasyonda büyük rol oynamaktadır. IL-1 öncelikli olarak monositler, makrofajlar ve polimorfonükleer fagositler tarafından üretilmektedir. Diğer IL-1 üreten yapılar ise; epitelyal hücreler, derinin keratinositleri, gingival ve dermal fibroblastlar, B hücreleri, osteositler ve astrositlerdir. Bu farklı hücre tiplerinden salgılanan IL-1 β yapım miktarında, büyük

farklılıklar görülebilmektedir. Kan makrofajları, olgun IL-1 β salgılayan hücreler arasında en önemlisidir. Son zamanlarda B hücrelerinin periodontal hastalıkta IL-1 üretmede önemli bir kaynak olduğu gösterilmiştir (Seymour ve Gemmell, 2001). Kan hücresi veya immün sistem hücresi olmayan hücrelerde farklı bir süreçte IL-1 β salgılayabilmektedir. Bu durum IL-1 β 'nın, lenfositlerin ve diğer hematopoetik sistemin başka özel birimlerinin (örneğin eritropoetin, koloni uyarıcı faktörler gibi) aksine; neredeyse vücuttaki tüm hücrelere etki ettiğini ve sıklıkla farklı mediatör molekülleriyle uyum içerisinde olduğunu göstermektedir (Dinarello, 1996). IL-1 β 'nın çeşitli doğal bağışıklık süreçlerine oldukça önemli etkisi bulunmaktadır. Bunlar; immün hücre toplanması, hücre proliferasyonu, doku yıkımı, kemik rezorpsiyonu, damarsal düz kas hücrelerinin kasılması, kan basıncı ve merkezi sinir sisteminin hücre fonksiyonları gibi hayati fonksiyonlardır (Dinarello, 2000; Dinarello ve Pomerantz, 2001). Bütün bu yetenekleri sayesinde IL-1 β , romatoid artrit, alzheimer hastalığı, akut miyelositik lösemi, diyabet ve periodontitise kadar birçok kronik hastalıkta anahtar rol oynamaktadır (Delaleu ve Bickel, 2004). IL-1 β osteoklast oluşumunda ve kemik rezorpsiyonunda da rolü olan bir sitokindir (Yaghoobee ve ark., 2013). Enflamasyon ve yara iyileşme sürecinde plazminojen sistemin ekstraselüler matriks bileşenlerinin bozulmasını sağlayan kollajenaz aktivitesini düzenlemektedir (Kao ve ark., 1995; Casado ve ark., 2013).

IL-1 β inhibisyonunun; doku yıkımını ve enflamasyonun ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (Delima ve ark., 2001). Periodontitisli bireylerde *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın (Aa) ve *Porphyromonas gingivalis*'in (Pg) lipopolisakariti (LPS) ile uyarılmış olan monositlerin, sağlıklı bireylerdekilere göre daha fazla IL-1 β ürettiği gösterilmiştir. Periodontopatik bakteriler ve ürünlerinin, IL-1 üretiminde monositleri uyardığı gösterilmiştir (Lindemann ve Economou, 1988).

IL-1 α ve IL-1 β birçok enflamatuvar immünolojik, metabolik ve fizyolojik özelliklere sahiptir. Benzer proenflamatuvar özelliklerine karşın IL-1 β genellikle IL-1 α 'dan 10-50 kat daha yüksek seviyede üretilmektedir. IL-1'in lenfosit aktivasyonu (T ve B hücresi), makrofaj aktivasyonu, doğal öldürücü hücre stimülasyonu, prostaglandin stimülasyonu, kollajenaz üretimi, akut faz proteinlerinin salınması, sitokin gen ekspresyonu (IL-1, IL-6, TNF), plazminojen aktivatör ve inhibitör gen ekspresyonu,

endotelial hücre aktivasyonu, tümör hücre büyüme inhibisyonu ve lipoprotein lipaz gen ekspresyonunun baskılanması gibi olaylarda biyolojik etkileri bulunmaktadır (Tatakis, 1993; Van Dyke ve ark., 1993).

IL-1'in bağ dokusu hücreleri üzerine de güçlü etkileri bulunmaktadır. Fibroblastlardan MMP ve kollajen salınmasını düzenlemekte ve prostaglandin sentezini uyarmaktadır (Çakmak ve Marakoğlu, 2002).

Enflamatuvar hücre birikiminin ve kemik kaybının azaltılması için IL-1'in inhibe edilmesi önemlidir. Bu mekanizma inhibitörler ve antagonistler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu düzenleyici moleküller de, IL-1 salgılayan hücreler tarafından üretilmektedir (Kjeldsen ve ark., 1993; Joe ve ark., 2001). IL-10, IL-4, TGF- β , kortikosteroidler, prostaglandin, IL-1Ra, bazı çözünabilir sitokin reseptörleri ve IFN- γ 'nın IL-1'i inhibe ettiği bildirilmiştir (Gemmell ve ark., 1997; Çakmak ve Marakoğlu, 2002).

Bununla birlikte, IL-1 β periodontitisle ilişkili olarak dişetinde tespit edilen önemli bir enflamatuvar sitokindir. IL-1 β daha çok aktive olmuş makrofaj ve fibroblastlardan IL- α ise bağlantı epiteli veya cep epitelindeki keratinositlerden üretilmektedir (Kornman ve ark., 1997). Periodontal açıdan hastalıklı olan dokularda, sağlıklı dokulara oranla IL-1 içeren hücrelerde yaklaşık olarak 3 kat artış tespit edilmiştir (Jandinski ve ark., 1991; Çakmak ve Marakoğlu, 2002). Ayrıca hastalığın aktif olduğu bölgelerde ise inaktif bölgelere veya sağlıklı bölgelere oranla yüksek seviyelerde IL-1 β bulunduğu bildirilmiştir (Stashenko ve ark., 1991). Yapılan çalışmalarda periodontal hastalığın tedavi edilmesi durumunda DOS'ta bulunan IL-1 β seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir (Masada ve ark., 1990; Tsai ve ark., 1995; Alexander ve ark., 1996).

2.9.6.3. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)

TNF periodontal doku yıkımında kilit bir rol oynamaktadır. TNF iki formda bulunmaktadır. Bunlar: TNF- α ve TNF- β 'dir. TNF- α , IL-1'le benzer biyolojik aktiviteye sahiptir. TNF- α bakteriyel lipopolisakkaritlere karşı bir cevap olarak aktive olan makrofajlar tarafından üretilmektedir. TNF- α , endotelial hücreleri selektin

salgılaması için uyarmaktadır. Bu mekanizma lökositlerin toplanmasını, makrofajların aktivasyonunu, IL-1 üretimini ve PGE₂ indüksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu sitokinler doku yıkımıyla ilişkili bulunmuş olup, kemik yıkımını ve doku yıkıcı proteinazları uyarmaktadırlar. TNF- α , IL-1 kadar olmasada osteoklast çoğalmasında, farklılaşmasında ve aktivasyonunda uyarıcı rol üstlenmektedir. TNF- α mezenşimal hücrelerden bağ doku yıkımına katkıda bulunan MMP'lerin üretilmesini de uyarmaktadır (Haake ve ark., 2002).

TNF- α osteoklastogenezisi indükleyerek lokal kemik rezorpsiyonunu uyarmakta ve receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) ve onun çözünebilir yalancı reseptörü osteoprotegerin (OPG) gibi osteoklast farklılaştırıcı faktörlerin üretimine etki etmektedir (Boyce ve ark., 2005).

Yapılan in vivo çalışmalar TNF- α 'nın periodontitis patogenezinde kilit bir molekül olduğunu göstermektedir. DOS'ta yüksek konsantrasyonlarda TNF- α varlığı periodontal hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Bu konsantrasyonun azalması iyi bir periodontal tedavi ile mümkün olabilmektedir (Haake ve ark., 2002). TNF- α 'nın fibroblastların apoptozisini indüklediği ve peri-implant dokuların tamir kapasitesini azalttığı bildirilmiştir. Ancak mekanik tedavi bu durumu geri döndürebilmektedir (Duarte ve ark., 2009).

Farelerde yapılan bir çalışmada TNF- α yetersizliğinde enfeksiyona karşı duyarlılığın arttığı tespit edilmiştir. Bu araştırma TNF- α 'nın immün cevapta temel bir fonksiyonu olduğu görüşünü desteklemektedir (Graves ve Cochran, 2003). TNF- α nötrofiller gibi fagositlerin aktivitesini de arttırmaktadır. TNF- α , MMP sentezini uyararak ve osteoklastlar gibi miyeloid kökenli hücrelerin gelişmesini teşvik ederek hücre ve doku turn-over'ına aracılık etmektedir (Bradley, 2008).

2.9.6.4. Matriks metalloproteinaz-8 (Kollajenaz-2; MMP-8)

DOS'ta bulunan proteolitik aktiviteden sorumlu enzimler kollajenazlar, jelatinazlar ve elastazlardır. Geleneksel yaklaşımlara göre, total kollajenolitik aktivitenin esas olarak nötrofil kaynaklı olduğu düşünülmektedir. DOS'da özellikle kollajenaz-2

enzimi bol miktarda tespit edilebilmektedir (Lee ve ark., 1991; Lee ve ark., 1995; Golub ve ark., 1997).

MMP'ler, çinko ve kalsiyum bağımlı endopeptitazlar ailesinin önemli bir üyesidir. Polimorfonükleer lökositler (PMNL), makrofajlar, fibroblastlar, kemik hücreleri, epitelyal hücreler ve endotelyal hücrelerden üretilmektedirler. Nötral pH'ta işlev görmek ve hücre dışı matriksin çeşitli bileşenlerini substrat olarak kullanmaktadırlar (Ryan ve Golub, 2000). MMP'ler hem periodonsiyumun infiltrat hücrelerinden, hemde yerleşik hücrelerinden üretilmektedir. Fizyolojik (örneğin diş sürmesi) ve patolojik (örneğin periodontitis) olaylarda rol üstlenmektedirler (Birkedal-Hansen ve ark., 1993). Yapılan çalışmalara bağlı olarak, MMP'lerin aktive olmuş şekli ve konağa bağlı inhibitörler arasındaki bir dengesizlik sebebiyle hücre dışı matrikste patolojik sürecin başladığı ve bu dengesizliğin periodontitis ya da çok sayıda başka hastalığa neden olduğu düşünülmektedir (Birkedal-Hansen, 1993). Bu enzimlerin, kök yüzeyine yapışan kollajen liflerin azalmasından ve cep epitelinin yana uzanması ve apikale göçünden sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Doku yıkım enzimler ve inhibitörleri arasındaki doğal denge hastalığın gelişip gelişmemesi açısından oldukça önemlidir. Sentetik MMP inhibitörlerinin geliştirilmesinin konağa enzim-inhibitör dengesini tekrar sağlayabilmesi için izin verebileceği ve periodontitis tedavisine kullanılabileceği düşünülmektedir (Ryan ve Golub, 2000).

Remodeling işlevleri de bulunan MMP'lerin, MMP-8, MMP-9, MMP-13 gibi türleri olduğu rapor edilmiştir. Periodontal hastalık mevcudiyetinde DOS'ta MMP-8 seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca; MMP-8 seviyesinin implant çevresinde yüksek miktarda tespiti geri dönüşümsüz bir kemik kaybı olduğunu göstermektedir (Teng ve ark., 1992; Ma ve ark., 2000; Kivela-Rajamaki ve ark., 2003; Giannobile ve ark., 2009).

DOS'taki MMP-8 seviyesi, periodontitis teşhisi için bir değer olabilmektedir. Ancak; MMP-8'in karmaşık bileşenleri sebebiyle hastalığın görülmediği vakalar da mevcuttur. Bunun sebebi MMP-8'in latent ve aktif dönemleri bulunan bir enzim olmasıdır. Gingivitis varlığında latent dönemdeki enzim tespit edilebilmekte iken, periodontitiste enzimin aktif formu görülebilmektedir. Bu nedenle periodontal hastalığın bu iki formu, MMP-8'in aktivite düzeyleri ile ayırt edilebilmektedir (Romanelli ve ark.,

1999). Periodontitis varlığında MMP-8 enziminin latent formdan aktif forma bilinmeyen bir mekanizmayla geçtiği düşünülmektedir (Golub ve ark., 1997; Buduneli ve ark., 2003). Buna ek olarak dişeti oluğu sıvısındaki MMP, 3 formda bulunabilmektedir. Bunlar: “pro-form öncesi”, “pro-form” ve “aktif form”dur. Bu 3 formun birbirine göre oranının bir teşhis değeri verebileceği düşünülmektedir (Kiili ve ark., 2002).

2.9.6.5. Aspartat aminotransferaz (AST)

AST, glutamik asitten okzaloasetik asite bir amino grubu aktarılmasını teşvik eden enzimdir. Bu sebeple enzime aspartat transaminaz ve glutamik-okzaloasetik transaminaz da denmektedir (Sanchez-Perez ve ark., 2012). AST, hücre sitoplazmasına hapsedilmiş çözünebilir bir sitoplazmik enzim olup ölmüş ve ölmekte olan hücrelerden salınabilmektedir. Bu özelliği sayesinde, hücre ölümü ve doku yıkım olaylarında bir belirteç olarak değerlendirilebilmektedir. Doku yıkımını takiben epitelyal hücrelerde, fibroblastlarda ve polimorfonükleer hücrelerde AST konsantrasyonu artmaktadır (Mizuho ve ark., 1996). Dişeti oluğu sıvısında bu enzimin yüksek seviyesi periodontal hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilmektedir. Belirgin olarak kalpte, karaciğerde ve iskelet kaslarında olmak üzere birçok vücut dokusunda mevcuttur (Chambers ve ark., 1984). Serumda, beyin omurilik sıvısında ve eklem sıvısındaki AST seviyeleri, tıpta yıllardır hücre ölümü ve doku nekrozunun bir göstergesi olarak incelenmektedir (Page, 1992). İlk defa Chambers ve ark. (1984) dişeti oluğu sıvısındaki AST seviyelerinin aktif periodontal hastalıkla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. AST aktivitesinin, hem deneysel gingivitisin gelişimi hem de iyileşmesi esnasında hastalık şiddeti ile yakından ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Persson ve ark., 1990; Page, 1992). AST aktivitesinin kemik metabolizması ve nötrofilik granülositlerle de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda AST seviyesinin periodontal doku yıkımıyla olası bağlantısı değerlendirilmiştir (Page, 1992). Dişeti oluğu sıvısındaki AST seviyelerinin bölgeye özel periodontal hastalık aktivitesini gösterebileceği düşünülmektedir. Bu olasılığı araştırabilmek için mikrotitre deneyleri geliştirilmiştir. Bu deneyler AST’nin periodontal hastalıkta teşhis edici bir test olup olmadığını değerlendirebilmektedir (Binder ve ark., 1987).

2.9.7. Peri-implant hastalığın patogenezi

Osseointegrasyonu tamamlanmış bir implantın etrafında bulunan dokuda konak yanıtı ve bakteriyel etki arasında oluşan dengesizlik sonucu peri-implant hastalık görülebilmektedir. Peri-implant hastalık sadece peri-implant mukozaya etki ediyorsa “peri-implant mukozitis”, destek kemiği de içeriyorsa “peri-implantitis” olarak adlandırılmaktadır (Zitzmann ve Berglundh, 2008). 1980’lerin sonunda dişsiz hastalardaki implantlar üzerindeki bakteri kolonizasyonları, hücre kültürü teknikleri ile araştırılmıştır. Çalışmalarda implant yerleştirilmesinden sonraki haftadan itibaren, yaklaşık altı aya kadar mikrobiyotanın baskın olarak gram-pozitif fakültatif mikroorganizmalardan oluştuğu görülmüştür. Süpürasyon gelen implantlarda ise subgingival mikrobiyallerin gram-pozitif fakültatif mikrobiyotadan, anerobik gram-negatif mikrobiyotaya değiştiği tespit edilmiştir (Mombelli ve ark., 1987).

Sağlıklı peri-implant dokularda gram-pozitif fakültatif koklar ve rodlar bulunmaktadır. Bazı implantlarda çok az sayıda ve düşük oranlarda gram-negatif anaerobik rodlar da görülebilmektedir (Leonhardt ve ark., 1999; De Boever ve De Boever, 2006; Furst ve ark., 2007).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda konağın biofilm tabakasına verdiği enflamatuvar cevap, gingivitis ve peri-implant mukozitiste benzer bulunmuştur. Ayrıca enflamatuvar cevabın karakteristikleri olan T ve B hücreleri dişeti ve peri-implant mukozanın her ikisinde de sayı ve oran olarak benzer bulunmuştur (Löe ve ark., 1965; Pontoriero ve ark., 1994; Zitzmann ve ark., 2001).

Peri-implantitis lezyonları, yüksek oranda B hücresi ve plazma hücresi içeren enflamatuvar lezyonlar olup agresif periodontitis ile kronik periodontitis lezyonlarına benzemektedir. Peri-implantitis lezyonunun, baskın olan plazma hücrelerinin cep epitelinin apikaline doğru uzanan yoğun infiltratı sebebiyle mevcut mukozitisten geliştiği düşünülmektedir (Esposito ve ark., 1997; Gualini ve Berglundh, 2003; Berglundh ve ark., 2004).

Peri-implantitis gelişmesi için risk faktörleri; azalmış oral hijyen, periodontitis hikayesi, sigara kullanımı, diabetes mellitus, alkol kullanımı ve genetik faktörlerdir (Heitz-Mayfield, 2008).

Peri-implantitisin klinik belirtileri görülen implantların etrafında yüksek oranda gram-negatif anaerobik bakteriler tanımlanmıştır. Birçok araştırmada peri-implantitis olan bölgelerde tespit edilen patojenlerle periodontitis teşhisi koyulan bölgelerdekiler uyumlu bulunmuştur. Bu patojenler kırmızı kompleks türleri (Pg, Treponema denticola ve Tannerella forsythia) ve turuncu kompleks (Fusobacterium sp ve Prevotella intermedia) türlerini içermektedir. Ayrıca peri-implantitisli alanlarda Aa varlığı da bildirilmiştir. Periodontitisli bireylerde periodontal patojenlerin, implant çevresine aktarıldığı varsayılmaktadır. Periodontal patojenler için rezervuar olabilecek bölgelerin implant yerleştirilmeden eliminasyonu, implantla tedavi edilecek hastaların peri-implant doku sağlığının devam edebilmesi açısından önemlidir (Heitz-Mayfield ve Lang, 2010).

Dişler etrafındaki sağlıklı ve hastalıklı dokularda bulunan subgingival mikrobiotanın, sağlıklı ve hastalıklı peri-implant dokulardakilerle benzer olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Leonhardt ve ark., 1993; Kohavi ve ark., 1995; Agerbaek ve ark., 2006).

Biofilm oluşumu, implant yüzeyinin kimyasal içeriği, yüzey pürüzlülüğü ve yüzey serbest enerjisi gibi özelliklerinden etkilenmektedir (Teughels ve ark., 2006). Biofilmden kaynaklı periodontal doku enflamasyonunun LPS gibi bakteriyel endotoksinler ve toll benzeri reseptör-4 (TLR-4) gibi hücre reseptörleri arasındaki bir etkileşimle oluşan hücresel aktivasyonla başladığı bildirilmiştir (Leite ve ark., 2014; Leite ve ark., 2014). Çoklu hücre içi sinyal yollarının karmaşık aktivasyonu fosforilasyonla başlamakta, proenflamatuar habercilerin çekirdekte kopyalanmasıyla sona ermektedir. Sitokin ağı hastalıklı peri-implant dokuda aktive olmaktadır. Bu sistem birçok sitokinin hastalığın aktivitesine bağlı olarak üst üste görev almasından dolayı oldukça karmaşıktır (Wachi ve ark., 2015). Bu sitokinleri Th-1 tipi ve Th-2 tip profillerine ayırabilmek için çeşitli girişimler yapılmıştır (Mosmann ve ark., 1996). Peri-implantisteki sitokin profilinde Th-1 ve Th-2 tipi yanıtlar bulunmaktadır (Fonseca ve ark., 2014). Enflamasyonlu periodontal dokulardaki sitokin profilinin peri-implant

dokulardaki sitokin profiline benzeyebileceği düşünülmektedir (Schierano ve ark., 2008; Javed ve ark., 2011).

2.9.7.1. Peri-implant mukozitis

Bir implant etrafındaki enflamatuvar lezyonun, implantı çevreleyen mukoza ile sınırlı olduğu durum peri-implant mukozitis olarak tanımlanmaktadır.

Peri-implant mukozitisin klinik özellikleri birçok açıdan dişlerin etrafında görülen gingivitise benzemektedir. Şişlik ve kızarıklık gibi enflamasyonun klasik belirtileri görülebilmektedir. Peri-implant mukozanın morfolojik farklılıkları ve metal parçadan ışık geçirgenliğinin olmaması sebebiyle enflamasyonun klinik olarak görülmesi beklenen belirtilerinin maskelenebildiği de bildirilmiştir. Bu yüzden peri-implant mukozitis değerlendirilirken mutlaka sondlamada kanamaya bakılmalıdır (Berglundh ve ark., 2008).

Peri-implant mukozitis teşhisi kriterlerini belirlemek için insanlarda ve hayvanlarda bazı çalışmalar yapılmıştır (Pontoriero ve ark., 1994; Zitzmann ve ark., 2001). Bu araştırmalarda, diş çevresindeki dişeti ve implant çevresindeki mukoza karşılaştırılmıştır. Mikrobiyal atağa karşı olan doku cevabı, enflamasyon, sondlama cep derinliği ve plak akümüasyonu her iki dokuda benzer bulunmuştur. Lezyon varlığında artan B hücrelerinin ve nötrofillerin ise, dişetinde implant mukozasına göre daha fazla olduğu görülmüştür. Dişetindeki lezyonun peri-implant mukozadaki lezyona oranla daha başarılı şekilde tamir edildiği tespit edilmiştir (Ericsson ve ark., 1992).

Peri-implant mukozitisin farklı araştırmacılara göre teşhis kriterleri bulunmaktadır. Bunlar:

- a- Heitz-Mayfield ve ark. göre; sondlamada kanama görülen ancak kemik kaybı görülmeyen vakalar,
- b- Thone-Muhling ve ark. göre; sondlamada kanama görülen ve/veya en az bir bölgede $GI \geq 1$ ve önceki 2 yıl içerisinde bir kemik kaybı görülmemiş olan vakalar,

- c- Ramberg ve ark. göre; sondlamada kanama görülen vakalar,
- d- Porras ve ark. göre; plak, sondlama derinliği ≤ 5 mm ve modifiye kanama indeksine göre enflamasyon varlığı bulunan vakalar,
- e- Felo ve ark. göre; sondlamada kanama, modifiye gingival indeks skoru >1.5 , MPI skoru >1.5 ve sondlama derinliği ≤ 3 mm olan vakalar,
- f- Ciancio ve ark. göre; sondlamada kanama, modifiye gingival indeks >1.5 ve modifiye plak indeks skoru >1.7 olan vakalar peri-implant mukozitis olarak değerlendirilmiştir (Figüero ve ark., 2014).

2.9.7.2. Peri-implantitis

Osseointegre implantların etrafındaki sert ve yumuşak dokulara etki eden yıkıcı enflamatuar süreç, peri-implant cep oluşumu ve destek kemiğin kaybına sebep olmaktadır. Bu durum peri-implantitis olarak tanımlanmaktadır (Mombelli ve ark., 1987). Peri-implantitis implant taşıyan dokulara bakteriyel atak olmasıyla başlayan konak immün cevabı neticesinde oluşmaktadır. Hastalığın şiddetinin ve derecesinin çeşitli bireysel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca oral hijyen, sigara, immün hastalıklar, diabet ve obezite gibi sistemik durumlar peri-implant doku yıkımının ilerlemesi için kilit rol oynamaktadır (Foat ve ark., 2015). Peri-implantitis defektinin implant çevresinde tabak şeklinde olan görüntüsü karakteristiktir. Bu görüntünün sebebi implant tabanının osseointegrasyonunun devam etmesi ve tamamen kaybedilene kadar implantta bir mobilite gözlenmemesidir. Peri-implantitis lezyonunda yumuşak dokular enflamasyondan dolayı nazik bir sondlama ile birlikte kanamaktadır. Cepten süpürasyon gelebilmektedir. Marjinal dokuların kızarıklığı yada şişliği her zaman baskın değildir. Genellikle peri-implantitisle ilişkili bir ağrı hissedilmemektedir. Peri-implantitisi, başarısız implantlarla karıştırmamak gerekmektedir. Peri-implantitis enfeksiyonları da periodontal enfeksiyonlar gibi tedaviye cevap verebilmektedir. (Mombelli, 2002).

Peri-implantitis görülen implantların cep mikroflorasının yüksek oranlarda spiroket içerdiği tespit edilmiştir (Rams ve Link, 1983; Rams ve ark., 1984).

Peri-implantitis lezyonlarının belirtileri

- 1- Kemiğin vertikal yöndeki yıkımı radyolojik olarak tespit edilebilmektedir. Genellikle implantın kenarında tabak şeklinde bir defekt mevcutken, tabanının iyi bir şekilde osseointegre olduğu görülmektedir. Bazı vakalarda kama şeklinde defektler mevcuttur. Osseointegrasyon tamamen kaybolana kadar implantta bir mobilite belirtisi görülmemektedir.
- 2- Vertikal kemik yıkımının peri-implant cep oluşumuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.
- 3- Künt bir aletle nazik bir sondlama sonucu cep içerisinden kanama ve süpürasyon gelebilmektedir.
- 4- Dokularda ödem görülebilmekte veya görülmemektedir. İmplantlar keratinize olmayan mukoza bölgesine yerleştirilmişse veya üst yapı bir over denture ise hiperplaziler görülebilmektedir.
- 5- Peri-implantitiste ağrı tipik bir özellik değildir (Mombelli ve Lang, 1998).

Peri-implantitis lezyonunu teşhis eden parametreler

- 1- Peri-implant radyografi
- 2- Peri-implant sondlama
- 3- Mobilite
- 4- Süpürasyon
- 5- Klinik indeksler
- 6- Mikrobiyoloji (Mombelli ve Lang, 1998).

Çeşitli araştırmacılar peri-implantitis teşhisi için bazı kriterler öngörmüştür. Bu araştırmacılardan bazılarının teşhis kriterleri şu şekildedir.

- a- Schar ve ark. göre; sondlama derinliği 4-6 mm, 1 veya daha fazla alanda sondlamada kanama ve radyografik kemik kaybı 0.5-2 mm olan vakalar,
- b- Renvert ve ark. göre; sondlama derinliği ≥ 5 mm, sondlamada kanama/süpürasyon ve radyografik kemik kaybı >3 mm olan vakalar,

- c- Renvert ve ark. ile Persson ve ark. göre; sondlama derinliği ≥ 4 mm, sondlamada kanama/süpürasyon ve radyografik kemik kaybı < 2 mm olan vakalar,
- d- Karring ve ark. göre; sondlama derinliği ≥ 5 mm, sondlamada kanama, radyografik kemik kaybı ≥ 1.5 mm ve implantın dışarıya açıldığı vakalar peri-implantitis olarak değerlendirilmiştir (Figüero ve ark., 2014).

2.9.8. Peri-implant dokuların sağlığının takibinde kullanılan indeksler

Peri-implant dokuların değerlendirilmesinde periodontal durumların tespit edilmesinde kullanılan indeksler gibi standart bir sistem bulunmamaktadır. Periodontal parametreler implant etrafındaki dokularda tam anlamıyla kullanılamamaktadır. İmplant etrafındaki dokuların sağlığını tespit edebilmek için periodontal indeksler baz alınarak implant etrafındaki dokulara uyumlanabilmektedir (Mombelli ve ark., 1987).

2.9.8.1. Modifiye plak indeksi (MPİ)

Silness ve Loe'nin (1963) plak indeks sistemi temel alınarak implantlar etrafında uygulanabilmektedir. Mombelli ve ark. (1987) bu plak indeks sistemini modifiye ederek implantlar üzerinde kullanmışlardır. MPİ kullanılarak implant etrafındaki plak çeşitli skorlar verilerek değerlendirilmektedir:

Skor 0: Plak tespit edilmemektedir.

Skor 1: Plak yalnızca sond ucu implant etrafında gezdirildiğinde tespit edilebilmektedir. İmplant yüzeyi titanyum spreyle pürüzlendirilmiş ise “skor 1” olarak kabul edilmektedir.

Skor 2: Plak çıplak gözle görülebilmektedir.

Skor 3: Bol miktarda yumuşak eklenti bulunmaktadır.

2.9.8.2. Gingival indeks (Gİ)

Gİ implant çevresindeki dokuların sağlıklı olup olmadığının tespit edilmesini sağlamaktadır. Plak varlığına bağlı enflamasyon durumunda peri-implant oluk

epitelinde kanama görülebilmektedir. İmplant etrafındaki gingival dokuların sağlığı Löe ve Silness'in (1963) Gİ sisteminin implantlar üzerinde uygulanması ile değerlendirilebilmektedir (Mombelli ve ark., 1987). Bu indeks sistemine göre yumuşak doku sağlığı şu şekilde skorlanmaktadır:

Skor 0'da gingival dokular sağlıklıdır ve herhangi bir enflamasyon belirtisi görülmemektedir.

Skor 1'de enflamasyonun erken belirtileri mevcuttur. Mukoza rengi biraz kızarıklık olup sondlamada kanama görülmemektedir.

Skor 2'de yumuşak dokularda orta dereceli enflamasyon mevcut olup çevre mukoza yüzeyi parlak görünmektedir.

Skor 3'de mukozoda şiddetli enflamasyon mevcut olup kızarıklık artmıştır. Gingival doku büyümesi ve ülserasyonlar görülebilmektedir. Spontan kanamaya eğilim mevcuttur.

2.9.8.3. Sondlama cep derinliği (SCD)

Doğal dişlerin etrafında bulunan periodontal dokuların sağlığını tespit etmede önemli parametrelerden birisi de SCD'nin ölçülmesidir. Oluk derinliğinin doğal dişler çevresinde artmasının periodontal hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Cep derinliği ölçümü peri-implant mukozada da değerlendirilmektedir. Ancak sağlıklı peri-implant mukozada bazen yumuşak doku kalınlığına bağlı olarak 6 mm'ye kadar oluk derinliği ölçülebilmekte olup ataşman kaybı olduğu anlamına gelmemektedir (Lekholm ve ark., 1986).

2.9.8.4. Sondlamada kanama (SK)

SK, doğal dişlerin çevresindeki doku sağlığının değerlendirilmesinde önemli klinik parametrelerden birisidir. Periodontal sondun kendi ağırlığı kadar bir kuvvetle oluk içerisine yerleştirilmesinden sonra SK olup olmadığına bakılarak bireyin yumuşak doku sağlığı ve oral hijyeni değerlendirilebilmektedir. Aynı değerlendirme implant

çevresindeki yumuşak dokularda da yapılabilmektedir (Ainamo ve Bay, 1975; Lekholm ve ark., 1986; Heitz-Mayfield ve ark., 2011).

2.9.8.5. Keratinize dişeti miktarının (KDM) değerlendirilmesi

Keratinize dişeti, gingival marjinden mukozaya kadar uzanmakta olup hem serbest dişetini hem de yapışık dişetini kapsamaktadır (Orban, 1948). Çalışmalarda dişeti sağlığının devam ettirilebilmesi için en az 2 mm'lik keratinize dişeti bandı bulunması gerektiği bildirilmiştir (Lang ve ark., 1972). İmplant etrafındaki keratinize dişeti miktarının da peri-implant dokuların sağlığı için önem teşkil ettiği düşünülmektedir (Adibrad ve ark., 2009).

2.9.9. Peri-implant hastalıkların tedavisi

Başarılı bir tedavi, enflamasyonun çözülmesini sağlamalı ve destek kemiğin korunmasına yardımcı olmalıdır (Lindhe ve Meyle, 2008).

2.9.9.1. Peri-implant hastalıkların cerrahi olmayan tedavisi

Tedavinin en önemli basamağını oral hijyen eğitimi oluşturmaktadır. Sonrasında yapılacak mekanik temizlik için küretler veya ultrasonik aygıtlar kullanılabilir. Çelik küretlerin sertliği titanyumdan daha fazla olduğu için titanyum implantları temizlemede uygun değildir; ancak titanyum zirkon oksit veya titanyum oksinidrit gibi implant yüzeylerinde kullanılabilir. Titanyum kaplı küretler, titanyum yüzeyi ile benzer sertlikte olmasından dolayı implant yüzeyini çizmemektedir. Karbonfiber küretler, implant yüzeyinden daha yumuşaktır. Bu nedenle bakteriyel artıkları yüzeye zarar vermeden uzaklaştırılabilir ancak kolay kırılmaktadır. Teflon küretler, karbonfiber küretlerle benzer özelliklere sahiptir ve air-abrasive sistemlerle kombine olarak kullanılabilir. Plastik küretler, en kırılgan küret tipi olup sınırlı bir temizleme kapasitesi bulunmaktadır. Ultrasonik aletlerden de polietilen kaplı uca sahip olanlar implant yüzey temizliğinde kullanılabilir. Bu aletler yüksek teknoloji plastik maddeler modifiye edilerek yapılmış olup paslanmaz çelikten bir çekirdeği bulunmaktadır. İmplant yüzeyini rahat ve kolay bir şekilde temizlemektedirler. Bu aygıtların amacı tüm implant çevresindeki plak ve diş taşı temizleyerek implant

boynunu ve abutmentini temiz ve pürüzsüz bir yüzeyde bırakmaktır (Figüero ve ark., 2014).

Peri-implant mukozitisin tedavisinde mekanik cerrahi olmayan tedavinin etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca peri-implant mukozitis lezyonlarında ek olarak kullanılan antimikrobiyal gargaraların da mekanik tedavinin etkinliğini artırdığı rapor edilmiştir. Peri-implantitis lezyonlarında ise cerrahi olmayan tedavi etkin bulunmamıştır. Ek olarak kullanılan klorheksidin uygulamasının ise klinik ve mikrobiyolojik parametrelere sınırlı bir etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Ancak ek olarak lokal veya sistemik antibiyotik kullanımının SK'yı ve SCD'yi azalttığı görülmüştür. Peri-implantitis lezyonlarında lazer uygulamasının minor faydaları olduğu bildirilmiş ve bu yaklaşımın ayrıca değerlendirilmesi önerilmiştir (Lindhe ve Meyle, 2008; Renvert ve ark., 2008).

2.9.9.2. Peri-implantitis lezyonlarının cerrahi tedavisi

Peri-implantitis lezyonlarında enflamatuvar lezyonun tedavisinde uygulanan cerrahinin birincil amacının; debridman ve dekontaminasyonun sağlanabilmesi için implant yüzeyine bir giriş oluşturmak olduğu rapor edilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında peri-implantitis lezyonlarında yüzey dekontaminasyonunu içeren açık debridmanın kapalı debridmana göre daha etkin olduğu bildirilmiştir. Yüzey dekontaminasyonunu sağlayan açık debridman, peri-implantitis lezyonlarının tedavi edilmesine, kemik grefti uygulamalarına ve osseointegrasyonun yeniden sağlanmasına olanak tanımaktadır. Pürüzlü implant yüzeylerinde yeniden osseointegrasyonun sağlanmasında düz yüzeylere oranla daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Membranlarla birlikte veya membran kullanılmadan uygulanan greft materyallerinin yeniden osseointegrasyonun oluşturulmasında ve değişen miktarda kemik dolumu sağlanmasında önemli olduğu rapor edilmiştir. Peri-implant defektin büyüklüğü ve morfolojisi tedavi etkinliği açısından önem teşkil etmektedir (Lindhe ve Meyle, 2008; Clarke ve ark., 2008).

İnsanlarda peri-implantitis tedavisinde implant yüzey dekontaminasyonu ile birlikte erişim cerrahisinin kombine olarak uygulandığı vaka çalışmalarının sınırlı sayıda olduğu rapor edilmiştir. Sistemik antibiyotiklerin kullanılmasıyla tedavi edilen sahaların %60'ında çözüm sağlandığını bildiren tek bir çalışma mevcuttur. Yüzey

dekontaminasyonunda (kimyasal ajanlar, air abrazyivler ve lazerler) tek başına üstün bir yöntem bulunamamıştır. Peri-implantitisin cerrahi tedavisinde ek olarak sistemik antibiyotiklerin kullanımının gerekip gerekmediği tam olarak bilinmemektedir. Bariyer membranlarla birlikte veya bariyer membran olmadan uygulanan kemik grefti teknikleri gibi rejeneratif yaklaşımlar çeşitli derecelerde başarı sağlamaktadır. Ancak bu tekniklerin hastalığın çözümlenmesinden ziyade kemik defektinin doldurulmasına yardımcı olduğu vurgulanmaktadır (Lindhe ve Meyle, 2008; Clarke ve ark., 2008).

Klinik ve radyografik olarak teşhis edilen peri-implant lezyonlarının gelişimini önleyebilmek amacıyla kümülatif önleyici destekleyici tedavi (CIST) protokolü tasarlanmıştır (Lang ve ark., 2004). Bu protokol lezyonun şiddetine ve içeriğine bağlı olarak antibakteriyel etki de göz önünde bulundurulmak koşuluyla tek başına uygulanmayan 4 aşamadan oluşmaktadır (Mombelli ve Lang, 1998).

1- Mekanik debridman (Destekleyici tedavi protokolü A)

Hafif dereceli enflamasyon bulunan peri-implant dokularda yalnızca mekanik debridman uygulanmaktadır. Belirgin plak yada diş taşı birikimi mevcut olup SK görülebilmektedir. Süpürasyon bulunmamakta ve SCD 3-4 mm'yi geçmemektedir. Mevcut diş taşı, karbon fiber küretlerle kaldırılmakta, mikrobiyal dental plak ise lastik başlıklar ve polisaj patı ile uzaklaştırılmaktadır (Matarasso ve ark., 1996; Mombelli ve Lang, 1998).

2- Antiseptik tedavi (Destekleyici tedavi protokolü B)

Plak ve SK varlığının yanında, SCD 4-6 mm olarak tespit edilen vakalarda destekleyici tedavi protokolü A'ya ek olarak antiseptik tedaviler uygulanmaktadır. Süpürasyon bulunabilmekte yada bulunmamaktadır. Antiseptik tedavide klorheksidin diglukonat gibi etkili antiseptiklerin günlük olarak %0.1, %0.12 veya %0.2'lik solüsyonları ya da jelleri ilgili bölgeye uygulanmaktadır. Genellikle 3-4 gün içerisinde olumlu sonuç alınmaktadır (Lang ve Brex, 1986).

3- Antibiyotik tedavisi (Destekleyici tedavi protokolü C)

Peri-implant sondlama derinliğinin 6 mm veya daha fazla olduğu, plak birikimi ve sondlama kanama görülen, süpürasyon bulunan veya bulunmayan, radyografik olarak peri-implant lezyonun tespit edilebildiği durumlarda genellikle gram negatif anaerobik periodontopatik mikroorganizmalar da bulunduğundan antibakteriyel tedavi yaklaşımı önerilmektedir (Mombelli ve ark., 1987; Mombelli ve Lang, 1992). Antibiyotik tedavisi aşamasından önce mekanik tedavi (A) ve antiseptik tedavi (B) protokolleri uygulanmalıdır. Antiseptik tedavinin son 10 günü boyunca gram negatif anaerobik bakterilerin eliminasyonu için metronidazol veya ornidazol gibi bir antibiyotik kullanılması önerilmektedir (Mombelli ve Lang, 1992). Sistemik antibiyotiklere alternatif olarak kontrollü kullanım açısından lokal antibiyotikler geliştirilmiştir. Bu amaçla tetrasiklin içeren periodontal fiberler başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (Tonetti, 1998; Mombelli ve Lang, 1998).

4- Rejeneratif yada rezektif tedavi (Destekleyici tedavi protokolü D)

Mevcut lezyonların boyutu, morfolojik karakteristiği ve estetik unsurlarına bağlı olarak rejeneratif veya rezektif cerrahi uygulamalar yapılabilmektedir. Vaka sunumlarında ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda anti-enfektif tedavi ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun biyolojik prensipleri kullanılarak peri-implantitis tedavisi tamamlandıktan sonra peri-implant defektlerde kemik dolumları sağlandığı görülmüştür (Lehmann ve ark., 1992; Hammerle ve ark., 1995; Persson ve ark., 1999; Wetzel ve ark., 1999).

2.10. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) ve Peri-implant Oluk Sıvısı (PİOS)

Rutin klinik veriler, periodontal ve peri-implant dokuların aktif hastalık görülen bölgelerini ve tedaviye verdikleri yanıtı tespit etmekte tam anlamıyla başarı gösterememektedir. Ağız sıvılarını incelemek, hastalık patogenezi takip etmekte oldukça başarılı bir yöntemdir. Bu amaçla tükürük, DOS ve PİOS kolaylıkla toplanabilmektedir. Tükürük, tüm periodontal sahaların etkilerini ve konak cevabını barındıran ortak bir ağız sıvısıdır. Transuda veya enflamatuar bir eksuda olarak değerlendirilebilen DOS ilgili bölgeye özgü veriler sağlamaktadır. DOS, diş

çevresindeki dokularda bulunan iltihap seviyesinin tespit edilmesinde objektif bir işaretçidir. PİOS da DOS'la benzer içeriğe sahiptir. PİOS'un implant çevresindeki dokuların iltihap tespitinde faydalı olduğu bildirilmiştir. Bireyin, genel sağlık durumunun belirlenmesinde ise kandan faydalanılmaktadır. Kan, subgingival bölgedeki mikroorganizmalara karşı, genel dolaşımda oluşan enflamatuvar doku cevabı ile ilgili veriler sağlamaktadır. Bütün bu sebeplerden dolayı hastaların kişisel risk faktörlerinin tespit edilmesi ve bakteriyel değişime karşı konak cevabının belirlenmesi için tükürük, kan ve kan ürünleri, DOS ve PİOS örnekleri toplanarak analizleri yapılabilmektedir (Ayhan Alkan ve Dikilitaş, 2014).

Tükürük; su, çeşitli mineraller, elektrolitler, hormonlar, enzimler ve immünoglobulinlerden oluşmaktadır. Tükürük analizi hastalıkların erken teşhisi için kullanılabilen ekonomik ve kolay bir yöntemdir (Miller ve ark., 2010; Araz ve ark., 2013). Tükürük, tüm tükürük bezlerinden uyarılmadan salgılanmış, büyük tükürük bezlerinden uyarılmadan salgılanmış ve büyük tükürük bezlerinin uyarılmasıyla salgılanmış tükürüğün toplanması ile elde edilebilmektedir (Williamson ve ark., 2012).

Kan, hastalık patogenezini izlemek için yıllardır kullanılan bir vücut sıvısıdır. Periodontal hastalıkların kanın bileşenleri üzerine yapabileceği potansiyel etkileri için kan analizi yapılabilmektedir (Vaught, 2006).

2.10.1. DOS

DOS, diş ile oluk epiteli arasında toplanan sıvı olup, periodontal hastalık gelişimi ve hastalığın seyri ile ilgili önemli veriler sağlamaktadır. DOS; hücresel bileşenler, elektrolitler, sitokinler, metabolik ve bakteriyel ürünlerden meydana gelen bir yapıdır. Bağ dokusu ile epitel arasındaki kan damarlarının geçirgenliği arttığı zaman DOS açığa çıkmaktadır (Griffiths, 2003). Oluğa ilk biriken sıvı transuda özelliğindeyken, daha sonra enflamatuvar eksuda özelliği kazanmaktadır. Sağlıklı dişetinde de, yüksek moleküler ağırlıklı bileşikler biriktiğinde bölgede ozmotik basınç değişimi olmakta, kapiller ve lenfatik sistemin dengeleyici özelliği sayesinde dokulardan sıvı çıkışı gerçekleşebilmektedir (Alfano, 1974; Pashley, 1976).

Enflamasyonun erken safhalarında IL-1 β , PGE₂, IL-6 ve TNF gibi birçok sitokin, fibroblastlar, makrofajlar, PMNL ve birleşim epiteli hücrelerinden üretilmektedir. İlerleyen enflamasyonda osteoklastlar ve PMNL'lerce, MMP gibi birçok enzim üretilmekte böylece alveolar kemik ve kollajen doku yıkımı gerçekleşmektedir (Kivela-Rajamaki ve ark., 2003). DOS'ta periodontal hastalık durumunda MMP-8, MMP-9, MMP-13, PGE₂ gibi belirteçlerin miktarı yükselmektedir (Ayhan Alkan ve Dikilitaş, 2014). DOS'ta ayrıca kemik yapımı, kemik yıkımı ve kemiğin yeniden şekillendirilmesini sağlayan alkalen fosfataz, osteokalsin, osteonektin ve kollajen telopeptidaz gibi çeşitli işaretçiler mevcuttur (Kinney ve ark., 2007). Bu işaretçilerin periodontitis gibi lokal kemik metabolizması ve osteoporöz gibi sistemik kemik metabolizmasıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, periodontal hastalıkla birlikte DOS'taki osteokalsin seviyesinin yükseldiği görülmüştür (Giannobile ve ark., 2009).

2.10.2. DOS toplama yöntemleri

DOS toplama yöntemleri 3'e ayrılmaktadır:

1- Dişeti oluğu yıkama yöntemi

Teknikte dişeti oluğu izotonik bir solüsyonla yıkanmakta, hücresel bileşenleri ve plazma proteinlerini içeren seyreltilmiş bir DOS oluşturulmaktadır. Bu amaçla iki yöntem uygulanmaktadır:

A- İlk yöntemde interdental papil bölgeleri 10 μ l Hanks solüsyonu ile yıkanmakta ve mevcut sıvı mikro şırıngalar kullanılarak geri çekilmektedir. 12 saat sonra işlem tekrarlanmakta ve elde edilmiş solüsyonlar birleştirilmektedir. Bu yöntemde DOS'un hacmi ve içeriği tam olarak belirlenememektedir.

B- İkinci yöntemde DOS alınacak kişilere akrilikten kişiye özgü bir plak hazırlanmakta, 15 dakika süresince peristaltik bir pompa yardımıyla dişeti oluğu serum ile yıkanmaktadır. Mevcut sıvı daha sonra geri toplanmaktadır. Her bireye özel akrilik plak hazırlanması yöntemi zorlaştırmaktadır.

Dişeti oluğu yıkama yöntemi sadece üst çenede uygulanabilmektedir; çünkü alt çenede kontaminasyon riski bulunmaktadır (Oppenheim, 1970; Skapski ve Lehner, 1976; Griffiths, 2003).

2- Kapiller tüp yöntemi

Bölge tükürükten izole edilip, kurutulduktan sonra belli çap ve uzunluktaki tüpler dişeti oluğuna yerleştirilmekte ve tüp hareket ettirilerek DOS toplanmaktadır. DOS seyretilmemiş olduğundan güvenilir bir yöntemdir. Ancak, kapiller tüple oluktan sıvı toplamak zordur. Sağlıklı dişeti oluğundaki DOS miktarı az olduğu için, yeterli sıvıyı elde edebilmek amacıyla tüpü olukta yaklaşık 30 dakika bekletmek gerekmektedir. Bu nedenle dişeti oluğunda yaralanmalar görülebilmektedir (Sueda ve ark., 1969; Griffiths, 2003).

3- Kağıt şerit yöntemi

Bu yöntem hızlı ve kolay bir yöntem olması sebebiyle tercih edilmektedir. Yöntemin temeli dişeti oluğuna DOS elde edebilmek için farklı şekillerde bulunan, kağıt şeritler yerleştirilerek sıvı toplanmasına dayanmaktadır. Oluk içi veya oluk dışı yöntem olarak iki şekilde uygulanmaktadır.

A- Oluk içi yöntemde kağıt şeritler oluğun içine yerleştirilmektedir. Bu yöntem de derin oluk içi yöntem ve sık oluk içi yöntem olarak ikiye ayrılmaktadır. Derin oluk içi yöntemde kağıt şerit oluk içerisinde hafif bir basınç hissedilinceye kadar ilerletilmektedir. Sık oluk içi yöntemde ise kağıt şeritler oluk girişine yerleştirilmektedir.

B- Oluk dışı yöntemde ise kağıt şeritler dişin bukkaline oluk girişine yakın olacak şekilde yerleştirilmektedir (Özkavaf ve ark., 2001; Griffiths, 2003; Guentsch ve ark., 2011).

2.10.3. DOS hacminin belirlenmesinde kullanılan yöntemler

1- Kağıt şeritlerdeki ıslak alanların mikroskop altında incelenmesi

Bu yöntemde kağıt şeritin DOS ile ıslanmış yüzeyi değişik yöntemlerle tespit edilmektedir. Hasta başında uygulanması zor bir metot olup örneklerde buharlaşma meydana gelebilmektedir (Griffiths, 2003).

2- Kağıt şeritlerin tartılması

Bu yöntemde DOS elde edilmeden önce ve edildikten sonra kağıt şeritler hassas terazide tartılmaktadır. Sağlıklı bölgelerden örnek toplanırken dikkatli davranmak gerekmektedir. Kağıt şeritlerdeki sıvının buharlaşmaması için şeritlerin tartılması geciktirilmemelidir (Nakashima ve ark., 1994).

3- Periotron cihazı ile DOS hacminin belirlenmesi

Bu yöntemde DOS hacmi çok hızlı bir şekilde tespit edilebilmektedir. Cihazın mekanizması, sıvı miktarının artmasıyla birlikte artan elektriksel kapasitans değişimi prensibine dayanmaktadır. 3 farklı periotron cihazı (600, 6000 ve 8000) mevcuttur. İdeal ölçüm için toplanan sıvı hacminin 0.1 ile 1.2 µl arasında olması gerekmektedir. Periotron cihazının 1.0 µl'den daha fazla olan DOS hacmini ölçmede yetersiz olduğu bildirilmiştir. Cihazın kalibrasyonunun belirli aralıklarla yapılması önem teşkil etmektedir. Cihazın kalibrasyon eğrisi serum ile oluşturulabilmektedir (Chapple ve ark., 1999; Griffiths, 2003).

2.10.4. DOS toplanması üzerine etki eden faktörler

1- Kontaminasyon

DOS; tükürük, kan ve plaktan kontamine olmaktadır. Bölgedeki plağın uzaklaştırılması, DOS hacminin doğru bir şekilde ölçülmesi için önemlidir. Bazı araştırmacılara göre ise DOS plak kontaminasyonundan belirgin şekilde etkilenmemektedir (D'Aoust ve Landry, 1994; Griffiths, 2003). Bölgeyi tükürükten izole ederken, dişeti oluşunu etkilememek için hava su spreyi dişe dik bir şekilde 5 saniye tutulmaktadır (Mühlemann ve Son, 1971). Periotron cihazının kutupları

arasındaki bölge de kontamine olabilmektedir. Bunun için her ölçümden sonra saf etanolün ile temizlenmesi ve kurulanması önerilmektedir (Tözüm ve ark., 2004).

2- Zaman

Geçmişte, periotron kullanılarak yapılan ölçümlerde kağıt şeritin dişeti oluğunda 5 saniye kadar bekletilmesi önerilmiştir; ancak yeterli miktarda sıvı toplanamadığı için bu süre günümüzde 20-30 saniyeye uzatılmıştır. 30 saniyeden fazla dişeti oluğunda tutulan kağıt şeritlerde ise irritasyon ve kontaminasyon riski artmaktadır. Ayrıca örnekler toplandıktan sonra tüplere transfer edilme aşamasında 30-60 saniyeden daha uzun süreler geçirilirse sıvıda buharlaşma olabilmektedir. Şeritlerin koyulduğu tüplerin ağzının sıkıca kapatılması ve periotron cihazında hacim ölçümlerinin hemen yapılması gerekmektedir (Griffiths, 2003; Tözüm ve ark., 2004).

3- DOS miktarı

Analiz yapılabilmesi için toplanan DOS hacminin 0.2 µl'den az olmaması gerekmektedir (Griffiths, 2003).

4- Dental tedaviler

Restorasyonu veya çürüğü bulunan dişlerin, ölçüm değerini değiştirebileceği düşünüldüğünden DOS alınabilmesi için uygun olmadığına karar verilmiştir (Delima ve Van Dyke, 2003).

5- Sigara

Sigara kullanan bireylerde DOS miktarının azaldığı tespit edilmiştir (Apatzidou ve ark., 2005).

2.10.5. PİOS ve toplama yöntemleri

1989 yılında implantların etrafında da DOS'a benzer bir sıvı olduğu tespit edilmiş ve bu sıvı PİOS olarak adlandırılmıştır. PİOS'da DOS gibi, ozmotik basınç etkisinden oluşan enflamatuar bir eksuda olup, peri-implant dokuların durumu ile ilişkili olarak içeriği, hızı ve miktarı değişmektedir. PİOS analizi metabolik ve biyokimyasal

olayların erken dönemde tespit edilebilmesi ve implantların uzun dönem başarısı için önemlidir. PİOS analizi, osseointegrasyon sürecini ve yüklemeye karşı olan kemik cevabını incelemede olanak sağlamaktadır (Kaklamanos ve Tsalikis, 2000). PİOS, DOS ile mikroflora, akış hızı ve oluşum mekanizması açısından büyük oranda benzerlik göstermektedir. Ancak dişeti ve peri-implant mukozadaki yapısal ve damarsal farklılıklar sebebiyle oluk hacminde bazı farklılıklar görülebilmektedir (Lang ve Berglundh, 2011). İmplant çevresi dokuların sağlığını belirlemede PİOS içindeki biyokimyasal belirteçlerin oldukça önemli olduğu bildirilmiştir. $\alpha 2$ makroglobulin, alkalin fosfataz, enflamatuar sitokinler, MMP gibi katabolik enzimler, NE ve IL-1 β , PİOS içerisinde analiz edilerek hastalığın seyri hakkında fikir sahibi olunabilmektedir (Salcetti ve ark., 1997; Kivelä-Rajamäki ve ark., 2003; Lamster ve Ahlo, 2007).

PİOS, DOS ile benzer yöntemlerle toplanmaktadır. PİOS toplanırken implant etrafı pamuk rulolar yardımıyla tükürükten izole edilmekte ve implant yüzeyi hava su spreyi ile kurutulmaktadır. Kağıt şeritler oluk içi yöntem kullanılarak implant oluğu içerisine 1-2 mm yerleştirilmektedir. 30 saniye implant oluğunda bekletilen kağıt şeritlerin topladığı sıvı miktarı, periotron cihazında ölçülmektedir. Sıvı toplanmış kağıt şeritlerin, 400 μ l fosfatla tamponlanmış, tuz içeren 1.5 ml plastik tüpler içerisinde -20°C’de saklanması önerilmektedir (Ataoğlu ve ark., 2002).

2.11. Tam Dişsiz Hastalarda Dental İmplant Rehabilitasyonu

Ağız sağlığının korunabilmesi için ağızda kalan dişlerin sayısı önem teşkil etmektedir. Dişlerin kaybıyla sonuçlanan kısmi veya tam dişsizlik ise dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (Emami ve ark., 2014). Bununla birlikte yeni teknolojiler ve stratejiler sayesinde bu sorun azaltılabilmektedir. Eksik dişlerin yerine yapılan geleneksel protezler doğal dişlerin fonksiyonunu sağlayamadığından, dişsizlik vakalarının tedavisinde implant destekli protezler tercih edilmeye başlanmıştır (Gunne ve ark., 1982; Trulsson ve Gunne, 1998; Kapur ve Soman, 2006). İmplant destekli tam protezlerin geleneksel protezlere göre avantajları; kemik rezorbsiyon hızının azalması, protezin tutuculuğunun ve stabilitesinin artması, çiğneme etkinliğinin artması ve yumuşak doku travmasının azalmasıdır (Emami ve ark., 2014). Tam dişsiz hastalar dental implantlar yardımıyla sabit veya hareketli

restorasyonlarla tedavi edilebilmektedir. İmplant yüzey modifikasyonlarının geliştirilmesiyle hem üst çenede hem de alt çenede implant başarı yüzdeleri oldukça artmıştır (Jemt, 1994; Van Steenberghe ve Naert, 1998). Sabit tam protezlerde üst çenede tespit edilen başarı oranı, alt çeneye göre biraz daha düşük bulunmuştur (Adell ve ark., 1990). Bu farklılığın, üst çenedeki kemiğin kortikal tabakasının ve mineralize trabeküler kemik yapısının daha az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sebeple, başlangıç iyileşme safhasında primer stabilite ekilenebilmektedir (Van Steenberghe ve ark., 1995).

Alt çenede, implant ve doku destekli hareketli protezler 1980'lerin başında önerilmiştir (Naert ve ark., 1988; Naert ve ark., 1997). Tedavinin maliyeti hekimleri mental foramen'ler arasındaki bölgeye iki adet implant uygulamaya yöneltmiştir (Van Steenberghe ve Naert, 1998). Bu yöntem çeşitli çalışmalarla titizlikle incelenmiş olup, başarı oranının aynı bölgedeki tam sabit protezlere göre biraz daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Jemt ve ark., 1996; Naert ve ark., 1997). İmplant uygulanması planlanan optimal bölgenin seçiminde özgür olunması ve farklı üst yapı seçenekleri ile implantlara uygulanan yükün azaltılabilmesi bu sonucu açıklayabilmektedir. Sabit protezlerde implantların splintlenmesinin de sonucu değiştirmedigi tespit edilmiştir (Naert ve ark., 1997).

İmplant destekli hareketli protezlerin üst çenedeki başarısının, alt çeneye oranla oldukça düşük olduğu rapor edilmiştir (Jemt, 1993; Jemt ve ark., 1996). Bu durum üst çenede bulunan kemik rezorpsiyonuna ve kemiğin kalitesine bağlanmaktadır. Premaksillaya uygulanan rijit barla splintlenmiş 4 adet implantın daha öngörülebilir olduğu düşünülmektedir (Van Steenberghe ve Naert, 1998).

2.11.1. Tam dişsiz hastalarda implant destekli hareketli protezlerin avantajları

Tam dişsiz hastalarda estetiği ve fonksiyonu birlikte sağlamak oldukça önemlidir. Bazen tam dişsiz hastalarda, mevcut kemik sabit restorasyonu mümkün kılmamakta ve hasta açısından yüksek maliyetli olabilmektedir. Böyle durumlarda implant destekli hareketli protezler yapılmaktadır. Tam dişsiz hastalarda yapılan implant destekli hareketli protezlerin avantajları şunlardır:

- 1- Rezorbe olan kemiğe bağılı olarak azalan dudak desteğı ve fasial estetiğın yerine konulabilmesi,
- 2- Geceleri çıkarılabilir protezler olması sayesinde parafonksiyonel alışkanlıkların kontrol altına alınabilmesi ve dokulara daha az baskı yapılması,
- 3- Uygulanacak implant sayısının, sabit protezlere oranla daha az olması,
- 4- İmplant destekli sabit protezlere göre daha ucuz bir tedavi yöntemi olması,
- 5- Tedavi komplikasyonlarının uzun dönemde daha az olması,
- 6- Hastaların günlük hijyenlerini daha kolay sağlayabilmeleridir (Misch, 2011c).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Araştırmamızda, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na başvurmuş, protezlerinin retansiyonundan ve stabilitesinden şikayetçi, tam dişsiz ve Periodontoloji Anabilim Dalı'na konsülte edilmiş 19 bayan 21 erkek toplam 40 hastada bulunan 80 implant üzerinde çalışıldı.

Hasta gruplarımızdan birincisinde, yaş ortalaması $57,05 \pm 9,82$ olan 11'i kadın 9'u erkek 20 hasta implant tedavisi hakkında bilgilendirildi. Daha sonra, her hastaya ikişer adet olmak üzere, alt çene kanin diş bölgeleri hizasına, iki aşamalı cerrahi prosedürle, toplam 40 adet implant uygulandı. İmplantasyon sonrası, peri-implant dokularında klinik ve radyolojik olarak herhangi bir patoloji gözlenmeyen hastalar ilk gruba dahil edildi.

İkinci grubumuza ise, daha önceden tam dişsizlik şikayeti ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvurmuş ve alt çene kanin diş bölgeleri hizasına iki adet implant uygulaması yapılmış ancak peri-implant mukozitis gelişmiş hastalar dahil edildi. Bu grupta yaş ortalaması $58,7 \pm 7,85$ olan 8'si kadın 12'si erkek toplam 20 hasta üzerinde çalışıldı. Araştırmamız için, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Etik Kurul Kararı (EK 1) ile onay alındı.

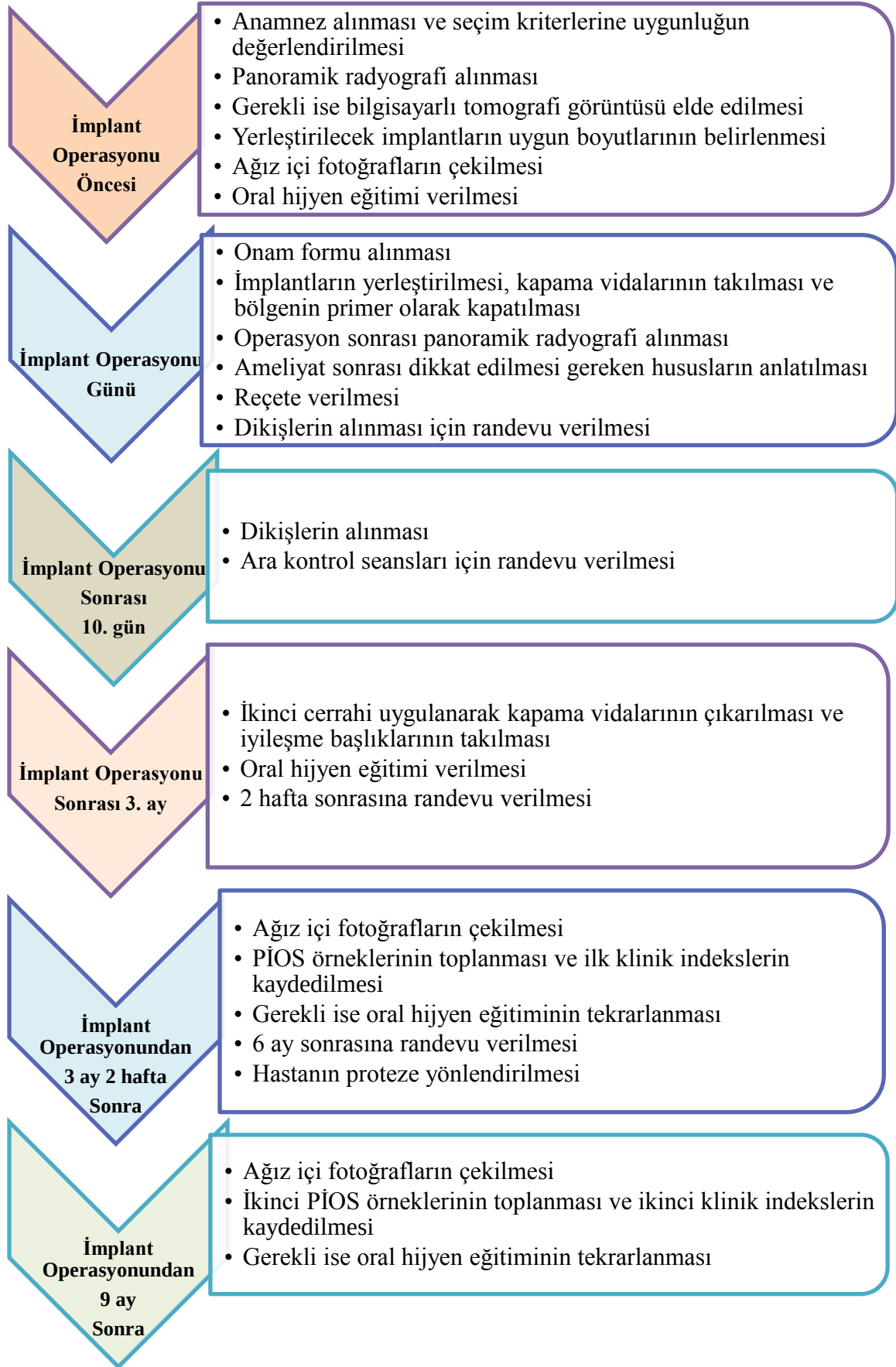
Hasta seçim kriterlerimiz;

- 1) Hastaların çalışma için gönüllü olmaları,
- 2) Tam dişsiz bireyler olmaları,
- 3) Diabet, kan hastalıkları, metabolik hastalıklar, bifosfanat kullanımı gibi sistemik olarak bir operasyon riski taşımamaları,
- 4) Baş ve boyun bölgesinden radyoterapi almamış olmaları,
- 5) İlerlemiş parafonksiyonel alışkanlıkları bulunmaması,
- 6) Alkol veya ilaç bağımlılıkları bulunmaması,
- 7) Sigara içmeyen bireyler olmaları,
- 8) Çene kemiklerinde, klinik ve radyolojik olarak tespit edilmiş bir patolojileri bulunmaması,

- 9) İmplant yerleştirilmesi planlanan alandaki diş çekimlerinin 6 ay veya daha önce yapılmış olması ve ilgili bölgede yeterli kemik desteği bulunması,
- 10) İmplant operasyonu için blok kemik grefti yerleştirilmesi gibi daha ileri bir cerrahi işleme gerek duyulmaması,
- 11) Gebelik veya emzirme durumlarının bulunmaması,
- 12) Son 6 aydır antibiyotik tedavisi görmemiş olmaları,
- 13) Peri-implant bölgenin sağlıklı olarak takip edildiği hastalarda, implant operasyonu sonrası 3. ve 9. aylarda plak indeksinin ≤ 1 olması, gingival enflamasyonun olmaması yada minimal olması, sondlama derinliğinin < 3 mm olması; peri-implant mukozitis teşhis edilmiş grupta ise sondlamada kanama bulunması, sondlama derinliğinin < 3 mm olması ve radyografik olarak peri-implant alanda kemik kaybı bulunmaması olarak belirlendi.

3.2. Cerrahi Operasyon Öncesi Değerlendirme

Seçim kriterlerine uyan hastalardan tedavi öncesinde, ayrıntılı anamnez alındı. Peri-implant hastalıklar, peri-implant hastalığa sebep olan mikrobiyal dental plak ve plaktan korunma yöntemleri, kendilerine uygulanacak olan tedaviler ve kullanılacak materyaller hakkında detaylı bilgi verildi. Hastaların tümü oral hijyen konusunda eğitilerek her birine hasta onam formu imzalatıldı. Mevcut çalışmamız için gerekli malzemelerin bütçesi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından karşılandı. Çalışmaya ilişkin uygulama planımız Şekil 1 ve Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Birinci grupta uygulama planı

**Peri-implant mukozitis teşhis edilmiş hastalar kliniğe
başvurduğunda**

- Anamnez alınması ve seçim kriterlerine uygunluğun değerlendirilmesi
- Panoramik radyografi alınması
- Ağız içi fotoğrafların çekilmesi
- PİOS örneklerinin toplanması ve klinik indekslerin kaydedilmesi
- Peri-implant mukozitis tedavisi için randevu verilmesi

Şekil 2. İkinci grupta uygulama planı

Gönüllü olarak araştırmaya katılan bireylerin implant uygulaması öncesinde, ağız içi muayeneleri yapıldı. Sert ve yumuşak dokuların durumu değerlendirildi. Ağız içi fotoğrafları (Şekil 3) ve panoramik radyografileri (Şekil 4) alındı. Gerekli görüldüğü durumlarda, implantların yerleştirileceği bölgelerin aksiyal, koronal ve sagittal yönde kesitlerini gösteren dental tomografi görüntüleri elde edildi. Bu şekilde kemik içerisindeki olası patolojik durumlar, anatomik bölgelerle implant yapılması planlanan alanın komşuluğu, ilgili kemiğin yüksekliği ve bukko-lingual kemik mesafesi tespit edildi. İmplant operasyonu için herhangi bir engel teşkil etmeyen hastalar için bu bilgiler ışığında, implant uygulaması planlanan bölgeye yerleştirilecek olan dental implantın uygun boyutları belirlenmiş oldu.



Şekil 3. Hastanın implant uygulaması öncesi ağız içi görüntüsü



Şekil 4. Hastanın implant uygulaması öncesi panoramik radyografi görüntüsü

3.3. Cerrahi Aşama

Gerekli klinik ve radyografik değerlendirmelerin yapılmasından sonra, implant uygulaması açısından bir engel tespit edilmeyen bireylerin cerrahi işlemleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda ameliyathane şartlarında, gereken sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyularak gerçekleştirildi. Operasyon öncesinde, hastaların ağız 1 dakika boyunca % 0.2'lik klorheksidin diglukonat¹ içeren gargara ile çalkatıldı. %10 Povidon İyodin içeren antiseptik solüsyon², steril gazlı bezler yardımıyla ağız çevresine dezenfeksiyon amacıyla uygulandı. Operasyon bölgesine, lokal infiltratif anestezi³ yapılarak bölgenin anestezisi sağlandı.

Daha sonra, 15 nolu bistüri⁴ kullanılarak alveolar kret üzerinden, krestal insizyonlar, gerekli görüldüğünde ek olarak vertikal insizyonlar da yapıldı. İnsizyonların ardından, periost elevatörü ile tam kalınlıklı mukoperiosteal flepler kaldırıldı. Flep kaldırıldıktan sonra kret üzerinde herhangi bir yumuşak doku kalmış ise, uzaklaştırılması sağlandı. Cerrahi öncesi yapılan tetkiklerle uygun implant boyutları tespit edilen hastalara implantların yerleştirilme işlemleri, üretici firmanın⁵ önerdiği protokole uygun olarak yapıldı. Başlangıç frezi ile ilk oluk açılmasının ardından, genişliklerine göre sırasıyla diğer implant frezleri kullanıldı. İmplantların paralelliği ve açılan yuvaların derinliği paralellik pinleri ve derinlik ölçer ile kontrol edildi. İmplant yuvaları oluşturulduktan sonra, bölge kan pıhtısı ve kemik talaşlarından arındırılması

¹ **Klorhex % 0.2**, Drog-San İlaçları San. ve Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye.

² **Batticon**, Adeka İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Samsun, Türkiye.

³ **Maxicaine Fort**, Vem İlaç San. ve Tic. Ltd.Ş., İstanbul, Türkiye.

⁴ **Beybi Surgical Blades**, Beybi Plastik Fabrikası Sanayi A.Ş., İstanbul, Türkiye

⁵ **İmplant Direct**, Sybron International, LLC., Calabasas Hills, California

amacıyla serum fizyolojik ile hafif bir basınçla yıkandı. Osteotomi işlemlerinden sonra, iki aşamalı cerrahisi olan Direct® implantları paketlerinden çıkarılarak, ameliyat masası üzerine düşürüldü. Taşıyıcı parça ile alınan implantlar, hazırlanmış olan yuvalara raşet yardımıyla osteotomi derinliğinde yerleştirildi. Kapama vidaları takıldıktan sonra bölge 3,0 ipek süturlarla⁶ tamamen kapatıldı. Operasyondan sonra hastalara, işlem sahasına denk gelen cilt bölgesine soğutma amacıyla buz uygulaması önerildi. Tüm hastalara işlem sonrası bir hafta boyunca kullanmaları için, antibiyotik (Amoksisilin-Klavulanik asit, 1000 mg, 2x1)⁷ ve analjezik (Naproxen Sodyum, 550 mg, 2x1)⁸ tablet ile dezenfektan gargara (Klorhex % 0.2®) reçete edildi. Hastalara ameliyat sonrası dikkat etmeleri gereken hususlar anlatıldı. Hastaların implant operasyonu sonrası panoramik radyografi görüntüleri alındı. Süturlar 7-10 gün sonra alındı. Hastalar rutin olarak kontrol seanslarına çağırıldı.

3.4. Cerrahi Operasyon Sonrası Klinik Değerlendirme

Kliniğimize tam dişsiz olarak başvurmuş ve implant uygulamaları yapılmış hastalar 3. ay kontrolüne çağırıldı. Lokal anestezi altında, ikinci cerrahi uygulanarak, kapama vidaları çıkarıldı. İmplant hareketliliği bulunmayan, ilgili bölgede ağrı, uyuşukluk, enfeksiyon gözlenmeyen, radyografide implant çevresinde radyolüsensi veya kemik kaybı olmayan, osseointegrasyonu sağlanmış hastalara iyileşme başlıkları takıldı. Oral hijyen hakkında bilgilendirilen hastalara, gingival iyileşmenin sağlanabilmesi için, 2 hafta sonrasına randevu verildi.

Gingival iyileşmesi tamamlanan hastaların (Şekil 5 ve Şekil 6) MPI verileri, plak formasyonunun bozulmaması için PİOS toplanmadan önce aynı tip Williams plastik periodontal sond⁹ kullanılarak kaydedildi. Daha sonra steril periopaperlar® yardımıyla¹⁰ PİOS örnekleri toplanarak (protetik yükleme öncesi, başlangıç) (Şekil 7) steril eppendorf tüplerindeki¹¹, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) solüsyonu içerisine yerleştirildi. Gİ, SCD, SK ve KDM gibi diğer klinik indekslerin kaydedilme

⁶ **3-0 Atravmatik ipek**, İpek Plastik Kimya- Boya ve Sağlık Ürünleri San. Tic. A.Ş. İstanbul, Türkiye

⁷ **Augmentin BID 1000mg**, Fako İlaçları A.Ş., Türkiye

⁸ **Apranax Fort 550 mg**, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye

⁹ **Premier® PerioWise®**, Premier Products Co., North America

¹⁰ **PerioPaper™ GCF Collection Strips**, Oraflow Inc., Smithtown, New York, USA

¹¹ **SealRite® 1.5 ml Microcentrifuge Tubes**, USA Scientific, Inc., Orlando, Florida

işlemi PİOS toplanmasından sonra gerçekleştirildi (Şekil 8). Hastalardan, implantasyon sonrası 9. ay kontrolleri, PİOS'larından ikinci örneklerinin (protetik yükleme sonrası 6. ay) toplanması ve 6. ay klinik indekslerinin kaydedilmesi için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na gelmeleri istendi. Hastalar, implant üstü protezlerinin yapılabilmesi için, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na yönlendirildi. 9. ay kontrolüne gelen hastalardan tekrar PİOS örnekleri toplandı (Şekil 9) ve 2. klinik verileri kaydedildi (Şekil 10). Gerekli olan hastalara oral hijyen eğitimi tekrarlandı.



Şekil 5. Hastanın gingival iyileşme sonrası iyileşme başlıkları takılıyken ağız içi görüntüsü



Şekil 6. Hastanın gingival iyileşmeyi takiben iyileşme başlıkları çıkarıldıktan sonraki ağız içi görüntüsü



Şekil 7. Başlangıç PİOS örneklerinin toplanması



Şekil 8. Başlangıç klinik parametrelerinin değerlendirilmesi



Şekil 9. 6. ay PİOS örneklerinin toplanması



Şekil 10. 6. ay klinik parametrelerinin değerlendirilmesi

Kliniğimize, önceden implant uygulaması için başvurmuş, cerrahi ve protetik tedavileri tamamlanmış ancak sonraki safhada peri-implant mukozitis gelişmiş ikinci gruptaki hastalardan da PİOS örnekleri toplanarak, klinik indeksleri kaydedildi (Şekil 11, Şekil 12 ve Şekil 13). Bu hastalara peri-implant mukozitis tedavisi için randevu verildi.



Şekil 11. Peri-implant mukozitis teşhis edilmiş bireyin ağız içi görüntüsü



Şekil 12. Peri-implant mukozitis grubundan PİOS örneklerinin toplanması



Şekil 13. Peri-implant mukozitis grubundaki klinik parametrelerin değerlendirilmesi

3.4.1. Klinik parametrelerin elde edilmesi

Çalışmamızda, uygulanmış olan implantların klinik değerlendirmesinde;

- 1) Modifiye plak indeksi,
- 2) Gingival indeks,
- 3) Sondlama cep derinliği,
- 4) Sondlamada kanama,
- 5) Keratinize dişeti miktarının değerlendirilmesi, gibi klinik parametreler incelendi.

Klinik parametrelerin ölçümleri; peri-implant bölgesi sağlıklı olan grupta implantasyon sonrası 3. ve 9. aylarda, ikinci grupta ise peri-implant mukozitis gelişmiş olarak kliniğimize başvurduğunda kaydedildi.

3.4.1.1. Modifiye plak indeksi (MPI)

Çalışmamızda modifiye plak indeksinin skorlanması için, Silness ve Loe'nin (1963) plak indeks sistemi baz alınıp, implantlar için düzenlenmiş şekli uygulandı (Mombelli ve ark., 1987). Bu yolla implantların ağız ortamına açık yüzeylerinin hijyen durumu belirlendi.

Tek bir hekim tarafından, aynı tip periodontal sond kullanılarak implantların mezial, bukkal, distal ve lingual yüzlerindeki plak değerlendirildi. Parametreler özel olarak hazırlanmış indeks formlarına aktarıldı. Elde edilen skorlar toplanıp dörde bölünerek, her bir implant için plak değeri kaydedildi.

MPI verileri kaydedilirken bölge, pamuk tamponlar yardımı ile tükürükten izole edildi. İmplant çevresi hava su spreyi yardımıyla kurutularak bölgedeki plak periodontal sond ile aşağıdaki kriterler ışığında değerlendirildi:

- a- Skor 0'da plak tespit edilmemektedir.
- b- Skor 1'de plak yalnızca implantın kenarında sond ucu gezdirildiğinde tespit edilebilmektedir. Bu bölgede titanyum spreyle pürüzlendirilmiş implant yüzeyi varsa değer “ 1 ” olarak skorlanmaktadır.
- c- Skor 2'de plak çıplak gözle görülebilmektedir.
- d- Skor 3'de bol miktarda yumuşak eklenti varlığı bulunmaktadır (Mombelli ve ark., 1987).

3.4.1.2. Gingival indeks (GI)

Çalışmamızda gingival dokular, Loe ve Silness'in (1963) uyguladığı indeks sisteminin implantlar üzerine uyarlanmış şekli ile değerlendirildi. İmplantlar etrafındaki yumuşak dokunun durumu, mezial, bukkal, distal ve lingual yüzeylerden skorlandı. Ölçümler hasta formuna kaydedildi. İmplantın dört yüzündeki kaydedilmiş değerler toplanıp, dörde bölündü ve her bir implant için bir değer elde edildi. İmplantların çevresindeki yumuşak doku enflamasyon derecesine göre aşağıdaki kriterler eşliğinde skorlandı:

- a- Skor 0'da gingival dokular sağlıklı olup enflamasyon belirtisi görülmemektedir.

- b- Skor 1’de hafif derecede enflamasyon bulunmakta olup mukoza renginde az bir kızarıklık mevcuttur. Sondlamada kanama görülmemektedir.
- c- Skor 2’de orta derecede enflamasyon bulunmakta olup çevredeki mukoza yüzeyi parlak görünümündedir. Sondlamada kanama mevcuttur.
- d- Skor 3’de şiddetli mukoza enflamasyonu görülmektedir. Kızarıklık şiddetlenmiş olup, doku büyümesi ve ülserasyonlar görülebilmektedir. Spontan kanamaya eğilim mevcuttur (Mombelli ve ark., 1987).

3.4.1.3. Sondlamada kanama (SK)

Çalışmamızda, peri-implant oluk bölgesinin değerlendirilmesi için, Ainamo ve Bay’ın (1975) gingival kanamayı değerlendirmek için uygulamış olduğu teknik implantlar üzerine uyarlanarak kullanıldı. Sondlamada kanama varsa pozitif (+), yoksa negatif (-) olarak değerlendirildi. Bu prosedür her bir implantın 4 yüzeyine uygulandı.

Sonlamada kanama skoru:

SK= (kanayan bölgelerin sayısı / ölçülen bölge sayısı) ×100 formülü ile hesaplandı.

3.4.1.4. Sondlama cep derinliği (SCD)

Peri-implant oluğun derinliği, periodontal sond yardımıyla her bir implantta, mezial, distal, bukkal ve lingual yüzeylerden ölçüldü. Ölçüm sırasında periodontal sondun kendi ağırlığı kadar kuvvet uygulanmasına ve implantın uzun aksına paralel olmasına özen gösterildi. Her bir implantın 4 noktasından elde edilen değerler toplanıp, ortalamaları alınarak o implantın ortalama SCD değeri belirlendi.

3.4.1.5. Keratinize dişetin değerlendirilmesi

Her bir implantın bukkal bölgesindeki keratinize diş eti periodontal sond yardımıyla marjinal diş etinden mukogingival hatta kadar olan mesafenin ölçülmesiyle değerlendirildi. Yapışık diş eti ve mukozanın ayrıldığı yer Rolling tekniğine göre tespit edildi (Arlin, 1986).

3.4.2. PİOS'un elde edilmesi

PİOS örnekleri toplanırken, plak kompozisyonunun etkilenmemesi amacıyla MPI ölçümü önce yapıldı. Diğer klinik parametrelerin ölçümü ise, PİOS'un hacim ve kompozisyonun değişmemesi açısından, PİOS toplanmasından sonraya bırakıldı. Örneklemeye öncesi bölge, pamuk rulolar yardımı ile tükürükten izole edildi. İmplantlar üzerindeki mikrobial dental plak uzaklaştırıldı. İmplantta dik bir şekilde hafifçe hava sıkılarak bölge kurutuldu. Örnekler kağıt şerit yönteminin oluk içi tekniği kullanılarak elde edildi (Özkavaf ve ark., 2001; Griffiths, 2003; Guentsch ve ark., 2011). Bu yöntemde, özel olarak üretilen periopaper®'lar bir presel yardımıyla implant oluğu içerisine 1-2 mm girecek şekilde yerleştirildi. Örneklemeye sırasında kanama olmamasına ve bölgenin tükürük ile kontaminasyonunun önlenmesine özen gösterildi. Kontaminasyon olan hastalarda ise örnekler araştırma kapsamından çıkarıldı. Her bir implantın mezial, distal ve bukkal olmak üzere üç yüzeyinden PİOS örnekleri toplandı. Tüm periopaperlar, oluk içerisinde 30 saniye bekletildikten sonra, yakın mesafede bulunan Periotron® 8000¹² cihazına yerleştirilerek PİOS hacimleri ölçüldü. Daha sonra PİOS toplanan kağıt şeritler, içinde 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) solüsyonu bulunan steril eppendorf tüplerine yerleştirilerek analiz işlemine kadar -20° C de saklandı. İlk grupta, PİOS örnekleri, osseointegrasyonun tamamlanmasının ardından, protetik yüklemekten hemen önce alınarak başlangıç değerleri olarak kaydedildi. İşlemler protetik yükleme sonrası 6. ayda (implantasyon sonrası 9.ay) tekrarlandı. Peri-implant mukozitis grubunun PİOS örnekleri ise bireyler kliniğe başvurduğunda elde edildi.

3.5. Laboratuvar Aşamaları

Elde edilen PİOS örneklerindeki total IL-1 β , TNF- α , AST ve MMP-8 düzeylerinin analiz işlemleri Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. IL-1 β , TNF- α , AST ve MMP-8 düzeylerinin belirlenmesi için; -20 °C saklanmış olan numuneler (Şekil 14) çözündürülüp, santrifüj edilip, vortexlendikten sonra, dereceli mikropipet yardımıyla 96 kuyucuklu plakaya yerleştirildi (Şekil 15). Örnekler enzime bağlı immünbağlayıcı sandwich tekniği

¹² Periotron® 8000-220 Volt, Oraflow Inc., Smithtown, New York, USA

(Enzyme-Linked Immunosorbent Sandwich Assay) (ELISA) kullanılarak okutuldu. ELISA testi üretici firmanın (Şekil 16) önerdiği protokole uygun olarak yapıldı. Her bir eppendorf tüpü içerisinde 3 adet kağıt şerit bulunmasından dolayı laboratuarda belirlenen sitokin veya enzim miktarı 3'e bölünerek ilgili belirtecin total değeri hesaplandı. Klinikte Periotron® cihazında ölçülen PİOS hacimleri de toplanıp 3'e bölünerek her bir eppendorf için PİOS hacim değeri hesaplandı.

3.5.1. PİOS örneklerinde IL-1 β seviyesinin değerlendirilmesi

İnsan IL-1 β (Hu IL-1 β) ELISA kiti¹³ insan serumunda, buffer solüsyonunda veya hücre kültürü medyumunda Hu IL-1 β 'nın sayısal tespiti için kullanılmaktadır. Test hem doğal hem rekombinant Hu IL-1 β 'nin tanınmasını sağlamaktadır. Kullanılan kitin en düşük saptama düzeyi 1 pg/ml' dir.

Uygulama aşamaları:

- 1) Donmuş olan kit bileşenleri kullanılmadan hemen önce oda sıcaklığına getirildi.
- 2) Eppendorf tüplerindeki PİOS örnekleri oda sıcaklığında uygulamaya hazır hale getirildi.
- 3) Kontrol mekanizması sağlanabilmesi için öncelikle belli konsantrasyonlarda standartlar hazırlandı.
- 4) Kromojen blank dışında her bir kuyucuğa 50 μ l standart veya örnek ilave edildi.
- 5) Kromojen blank dışında her bir kuyucuğa 100 μ l Biotin Conjugate solüsyonu ilave edildi.
- 6) Plakanın üstü sıkı bir şekilde bantla kapatılarak 2 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.
- 7) Dikkatli bir şekilde solüsyon kuyucuklardan aspire edilerek uzaklaştırıldı. Kuyucuklar 4 kez otomatik yıkama cihazı¹⁴ ile yıkandı (Şekil 17).
- 8) Kromojen blank dışındaki her bir kuyucuğa 100 μ l Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu koyuldu. Plakanın üstü sıkıca kapatılarak oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.

¹³Novex® by life technologies™, Invitrogen™ Human IL-1 β ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific Inc, Camarillo, California

¹⁴ Biokit ELx50 WASHER, Werfen Company, Barcelona, Spain

- 9) Solüsyon tekrar dikkatli bir şekilde kuyucuklardan aspire edilip uzaklaştırıldı. Kuyucuklar 4 kez otomatik yıkama cihazı ile yıkandı.
- 10) Her bir kuyucuğa 100 µl stabilize kromojen koyuldu. Kuyucuklardaki sıvı mavi renge dönüşmeye başladı (Şekil 18). Plakanın üzeri kapatılarak karanlıkta ve oda sıcaklığında 25 dakika inkübe edildi.
- 11) Her bir kuyucuğa 100 µl sonlandırıcı solüsyon (stop solution) eklendi. Kuyucuklardaki mavi renk sarı renge dönüştü (Şekil 19).
- 12) Reaksiyonun sonlandırılmasından hemen sonra absorbans değerleri 450 nm dalga boyundaki ELISA okuyucu¹⁵ ile okundu (Şekil 20 ve Şekil 21).
- 13) PİOS örneklerindeki IL-1β seviyelerinin saptanmasında standart eğri grafiği kullanıldı.

3.5.2. PİOS örneklerinde TNF-α seviyesinin değerlendirilmesi

İnsan TNF-α ELISA kiti¹⁶ insan serumunda, plazmada, buffer solüsyonunda veya hücre kültürü medyumunda Hu TNF-α'nın sayısal tespiti için kullanılmaktadır. Test hem doğal hem rekombinant Hu TNF-α'nın tanınmasını sağlamaktadır. Kullanılan kitin en düşük saptama düzeyi 1.7 pg/ml' dir.

Uygulama aşamaları:

- 1) Donmuş olan kit bileşenleri kullanılmadan hemen önce oda sıcaklığına getirildi.
- 2) Eppendorf tüplerindeki PİOS örnekleri oda sıcaklığında uygulamaya hazır hale getirildi.
- 3) Kontrol mekanizması sağlanabilmesi için öncelikle belli konsantrasyonlarda standartlar hazırlandı.
- 4) Kromojen blank dışında, standart veya örnekleri içeren her bir kuyucuğa 50 µl inkübasyon buffer'ı ilave edildi.
- 5) 100 µl standart veya örnek, kromojen blank dışında her bir kuyucuğa eklendi.
- 6) Plakanın üstü sıkı bir şekilde bantla kapatılarak 2 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.

¹⁵ **µQuant™ ELISA Microplate Reader**, BioTek® Instruments, Inc., Vermont, USA

¹⁶ **Novex® by life technologies™, Invitrogen™ Human TNF-α ELISA Kit**, Thermo Fisher Scientific Inc, Camarillo, California

- 7) Dikkatli bir şekilde solüsyon kuyucuklardan aspire edilerek uzaklaştırıldı. Kuyucuklar 4 kez otomatik yıkama cihazı ile yıkandı.
- 8) Kromojen blank dışındaki her bir kuyucuğa 100 µl Biotin Conjugate çalışma solüsyonu koyuldu. Plakanın üstü sıkıca kapatılarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.
- 9) Solüsyon tekrar dikkatli bir şekilde kuyucuklardan aspire edilip uzaklaştırıldı. Plaka, 4 kez otomatik yıkama cihazı ile yıkandı.
- 10) Her bir kuyucuğa (kromojen blank dışında) 100 µl Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu koyuldu. Plakanın üstü kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
- 11) Solüsyon aspire edilerek plaka yine 4 kez yıkandı.
- 12) Her bir kuyucuğa 100 µl stabilize kromojen koyuldu. Kuyucuklardaki sıvı, mavi renge dönüşmeye başladı. Plakanın üzeri kapatılarak karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
- 13) Her bir kuyucuğa 100 µl sonlandırıcı solüsyon (stop solution) eklendi. Kuyucuklardaki mavi renk sarı renge dönüştü.
- 14) Reaksiyonun sonlandırılmasından hemen sonra absorbans değerleri 450 nm dalga boyundaki ELISA okuyucu ile okundu.
- 15) PİOS örneklerindeki TNF-α seviyelerinin saptanmasında standart eğri grafiği kullanıldı.

3.5.3. PİOS örneklerinde AST seviyesinin değerlendirilmesi

AST ELISA kiti¹⁷ insan serumunda, plazmada, doku homojenatlarında, hücre lizatlarında ve diğer biyolojik sıvılarda AST'nin sayısal tespiti için kullanılmaktadır. Kullanılan kitin en düşük saptama düzeyi 0.125 ng/ml' dir.

Uygulama Aşamaları:

- 1) Tüm kitler, örnekler ve standartlar kullanım öncesi hazırlandı.
- 2) Her bir kuyucuğa 100 µl standart veya örnek eklendi. Plakanın üstü kapatılarak 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.

¹⁷ **USCN Human AST ELISA Kit**, Usn Life Science Inc., Wuhan, Hubei, China

- 3) Her bir kuyucuktan sıvı uzaklaştırıldı ancak yıkanmadı.
- 4) Her bir kuyucuğa 100 µl Detection Reagent A çalışma solüsyonu eklendi. Plakanın üstü kapatılarak 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.
- 5) Kuyucuklardaki sıvı aspire edildi ve plaka 3 kez yıkandı.
- 6) Kuyucuklara 100 µl Detection Reagent B çalışma solüsyonu yerleştirildi. Plakanın üstü kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
- 7) Kuyucuklardaki sıvı aspire edildi ve plaka 5 kez yıkandı.
- 8) Kuyucuklara 90 µl Substrate Solution koyuldu. Plakanın üstü kapatılarak karanlıkta ve oda sıcaklığında 15-25 dakika inkübe edildi. Sıvı mavi renge dönüşmeye başladı.
- 9) Her bir kuyucuğa 50 µl sonlandırıcı solüsyon eklendi. Sıvı sarı renge dönüştü.
- 10) Reaksiyonun sonlandırılmasından hemen sonra absorbans değerleri 450 nm dalga boyundaki ELISA okuyucu ile okundu.
- 11) PİOS örneklerindeki AST seviyelerinin saptanmasında standart eğri grafiği kullanıldı.

3.5.4. PİOS örneklerinde MMP-8 seviyesinin değerlendirilmesi

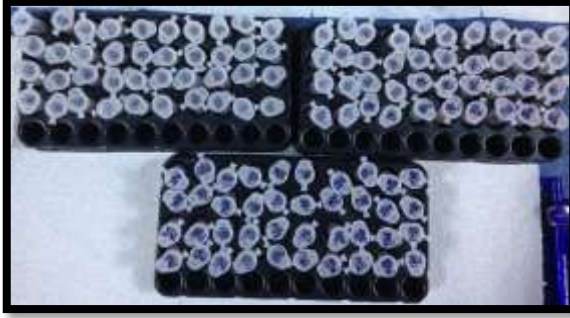
MMP-8 ELISA kiti¹⁸ insan serumunda, plazmada hücre kültürü medyumunda MMP-8'in sayısal tespiti için kullanılmaktadır. Kullanılan kitin en düşük saptama düzeyi 6 pg/ml' dir.

Uygulama Aşamaları:

- 1) Tüm kitler, örnekler ve standartlar kullanım öncesi hazırlandı.
- 2) Her bir kuyucuğa 100 µl standart veya örnek eklendi. Plaka oda sıcaklığında 2.5 saat inkübe edildi.
- 3) Kuyucuklardaki solüsyon uzaklaştırıldı ve plaka 4 kez yıkandı.
- 4) 100 µl Biotin antikoru plakadaki her bir kuyucuğa yerleştirilerek oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.
- 5) Solüsyon uzaklaştırıldı ve kuyucuklar yine 4 kez yıkandı.

¹⁸ RayBio® Human MMP-8 ELISA Kit, RayBiotech, Inc., Norcross, GA

- 6) Her bir kuyucuğa 100 µl Streptavidin solüsyonu koyuldu ve plaka oda sıcaklığında 45 dakika inkübe edildi.
- 7) Solüsyon uzaklaştırıldı ve kuyucuklarda tekrar 4 kez yıkama işlemi gerçekleştirildi.
- 8) Her bir kuyucuğa 100 µl TMB One-Step Substrate Reagent yerleştirildi. Plaka karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
- 9) Her bir kuyucuğa 50 µl sonlandırıcı solüsyon eklendi.
- 10) Reaksiyonun sonlandırılmasından hemen sonra absorbans değerleri 450 nm dalga boyundaki ELISA okuyucu ile okundu.
- 11) PİOS örneklerindeki MMP-8 seviyelerinin saptanmasında standart eğri grafiği kullanıldı.



Şekil 14. Toplanan PİOS örneklerinin bulunduğu eppendorf tüplerinin görüntüsü



Şekil 15. Eppendorf tüplerindeki PİOS örneklerinin kuyucuklara aktarılma görüntüsü



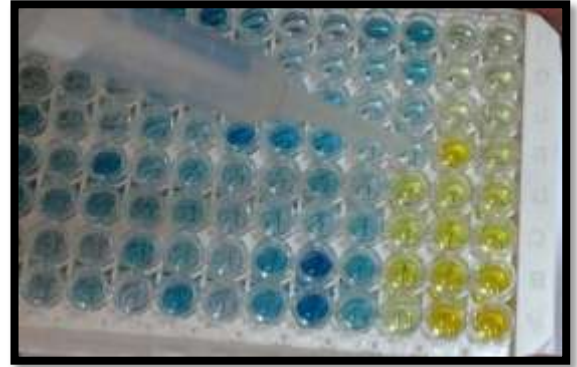
Şekil 16. Kullanılan ELISA kitlerinin görüntüsü



Şekil 17. Kuyucukların otomatik yıkama cihazında yıkanma görüntüsü



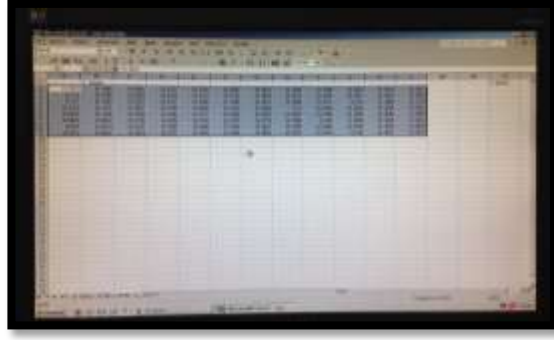
Şekil 18. Kuyucuklara stabilize kromojen eklenmesinden sonraki görüntü



Şekil 19. Kuyucuklara sonlandırıcı solüsyon eklenmesinden sonraki görüntü



Şekil 20. Örneklerin bulunduğu plakanın ELISA okuyucuya yerleştirilme görüntüsü



Şekil 21. ELISA reader'da okunan değerlerin bilgisayar programına aktarılma görüntüsü

3.6. Radyografik Değerlendirme

Hastalardan cerrahi işlem öncesi alınan panoramik filmlerle implant yapılması planlanan bölgedeki kemik ve bölgenin anatomik oluşumlarla ilişkisi değerlendirildi. Bu şekilde uygun implant boyu tespit edildi.

Gerekli görülen durumlarda dental tomografi çekilerek implant yapılması planlanan bölgenin 3 boyutlu olarak görüntülenmesi sağlandı. Panoramik radyografiler, işlem öncesi, operasyondan hemen sonra ve 6. ayda tekrarlandı. Peri-implant dokusu sağlıklı olmayan gruptaki hastalardan da peri-implantitis olasılığına karşı panoramik radyografiler alındı.

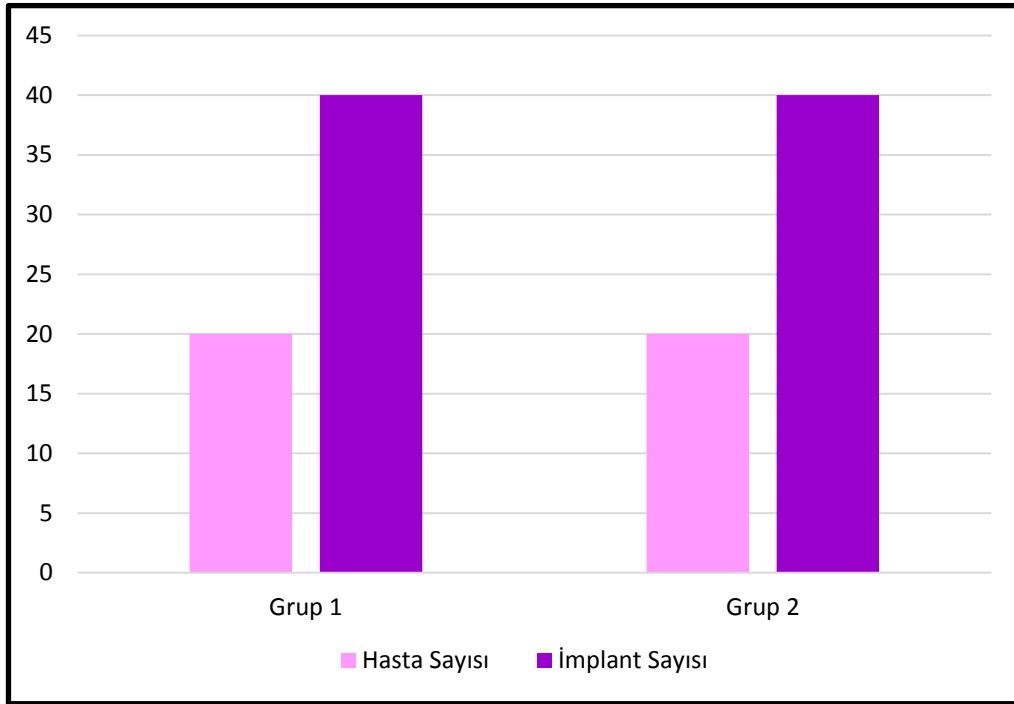
3.7. İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edildi. Bu özellikler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek Yönlü Varyans analizi yapıldı. Ayrıca, başlangıç ile altıncı ay değerlerinin karşılaştırılmasında Eş yapma t testi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Araştırmamıza katılan bireylere ait klinik ve biyokimyasal veriler 2 ayrı grupta analiz edilmiştir. İlk grupta peri-implant dokularında herhangi bir patoloji gözlenmeyen bireyler, ikinci grupta ise peri-implant mukozitis teşhis edilmiş bireyler bulunmaktadır. Birinci gruptaki hastaların 11'i kadın 9'u erkek olup, yaş ortalaması $57,05 \pm 9,82$, ikinci gruptaki hastaların ise 8'i kadın 12'si erkek olup, yaş ortalaması $58,7 \pm 7,85$ 'dir. İlk gruptaki veriler osseointegrasyon süreci tamamlandıktan hemen sonra (implantasyon sonrası 3.ay, başlangıç, Grup 1a) ve osseointegrasyon sonrası 6. ayda (implantasyon sonrası 9.ay, Grup 1b) takip zamanına bağlı olarak grup içerisinde karşılaştırılmıştır. Gruplar arası değerlendirmede ise ilk grubun 6. ay verileri ve ikinci gruptan elde edilen veriler baz alınmıştır.

Çalışmamıza ait veriler Şekil 22, Şekil 23 ve Tablo 1'de gösterilmiştir.

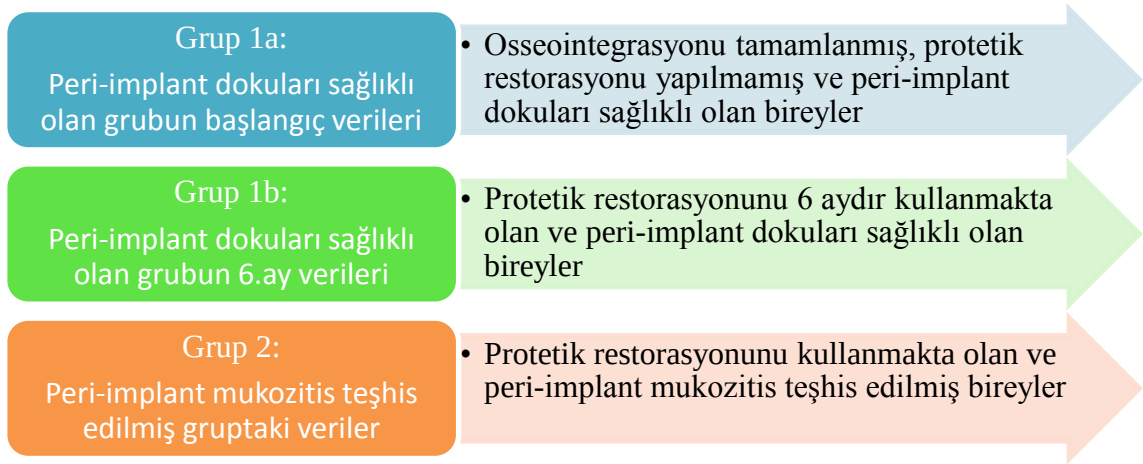


Şekil 22. Gruplara göre hastaların ve uygulanan implantların sayısı

Tablo 1. Araştırmaya katılan hastaların gruplara göre yaş ortalamaları

Grup 1			Grup 2			P
Ort. ± St. Sapma	Min.	Max.	Ort. ± St. Sapma	Min.	Max.	
57,05±9,82	40	70	58,7±7,85	43	70	0,808

(* p<0.05)



Şekil 23. Araştırma gruplarının içeriği

4.1. Klinik Bulgular

4.1.1. Klinik bulguların grup içi değerlendirilmesi

Birinci grupta takip edilen hastaların hiçbirinde ameliyat sonrası bir komplikasyon gözlenmemiştir. Hastalara ait klinik parametreler başlangıç (implantasyon sonrası 3.ay) ve 6. Ay (implantasyon sonrası 3.ay) için grup içerisinde istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Böylece hastaların protetik tedavi öncesi ve protetik tedavi sonrası peri-implant yumuşak dokularının durumu klinik olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlere ilişkin veriler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Grup 1a ve grup 1b’de elde edilen klinik parametrelerin istatistiksel değerlendirmeleri

	Grup 1a			Grup 1b			p
	Ort. $\pm$ St. Sapma	Min.	Mak.	Ort. $\pm$ St. Sapma	Min.	Mak.	
MPI	0,425 $\pm$ 0,501	0	1	0,25 $\pm$ 0,439	0	1	0,1
Gİ	1,031 $\pm$ 0,129	0,5	1,25	0,981 $\pm$ 0,164	0,5	1,5	0,134
SK %	5 $\pm$ 10,127	0	25	1,875 $\pm$ 8,748	0	50	0,144
SCD	1,813 $\pm$ 0,69	1	3	1,644 $\pm$ 0,725	1	3	0,29
KDM	2,075 $\pm$ 2,28	0	7	2,05 $\pm$ 2,241	0	7	0,961

Grup 1a: Sağlıklı grupta elde edilen başlangıç verileri (implantasyon sonrası 3.ay)

Grup 1b: Sağlıklı grupta elde edilen 6. ay verileri (implantasyon sonrası 3.ay)
(*p<0.05)

Grup 1a ve Grup 1b’de klinik parametrelerde elde edilen istatistik sonuçlarına göre;

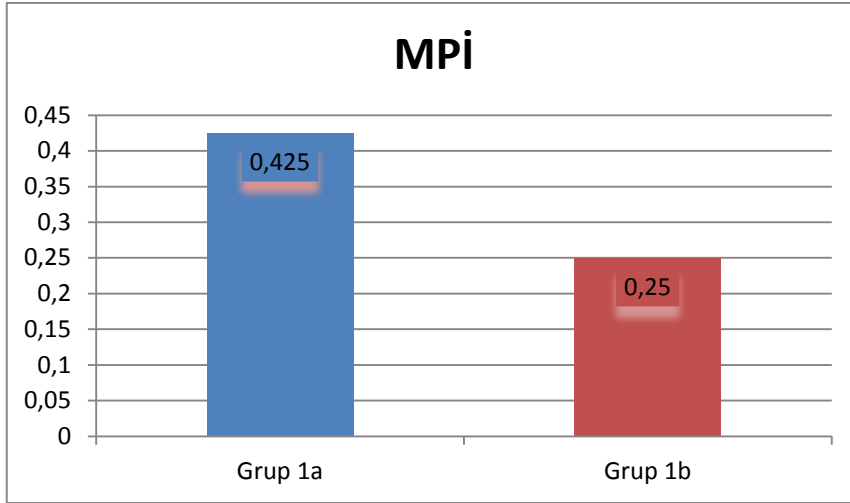
MPI değeri, başlangıçta 0,425 $\pm$ 0,501; 6. ayda 0,25 $\pm$ 0,439 olarak saptanmıştır. 6. ayda elde edilen verilerde başlangıç verilerine göre düşüş tespit edilmiş olup, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (şekil.24) (p>0.05).

Gİ değeri, başlangıçta 1,031 $\pm$ 0,129; 6. ayda 0,981 $\pm$ 0,164 olarak saptanmıştır. 6. ayda elde edilen verilerde başlangıç verilerine göre düşüş tespit edilmiş olup, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (şekil.25) (p>0.05).

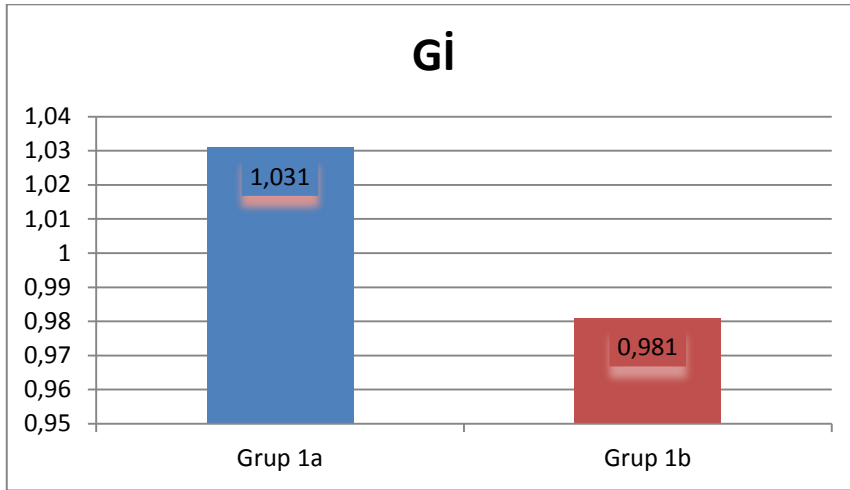
SK yüzdesi, başlangıçta 5 $\pm$ 10,127; 6. ayda 1,875 $\pm$ 8,748 olarak saptanmıştır. 6. ayda elde edilen verilerde başlangıç verilerine göre düşüş tespit edilmiş olup, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (şekil.26) (p>0.05).

SCD, başlangıçta 1,813 $\pm$ 0,69; 6. ayda 1,644 $\pm$ 0,725 olarak saptanmıştır. 6. ayda elde edilen verilerde başlangıç verilerine göre düşüş tespit edilmiş olup, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (şekil.27) (p>0.05).

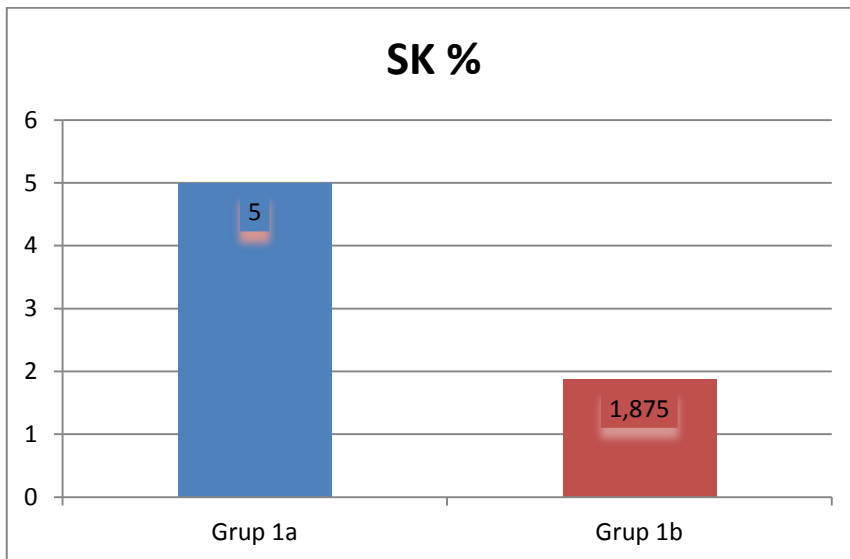
KDM, başlangıçta 2,075 $\pm$ 2,28; 6. ayda 2,05 $\pm$ 2,241 olarak saptanmıştır. Grup içi değerlendirmede her iki zaman periyodu arasında KDM miktarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).



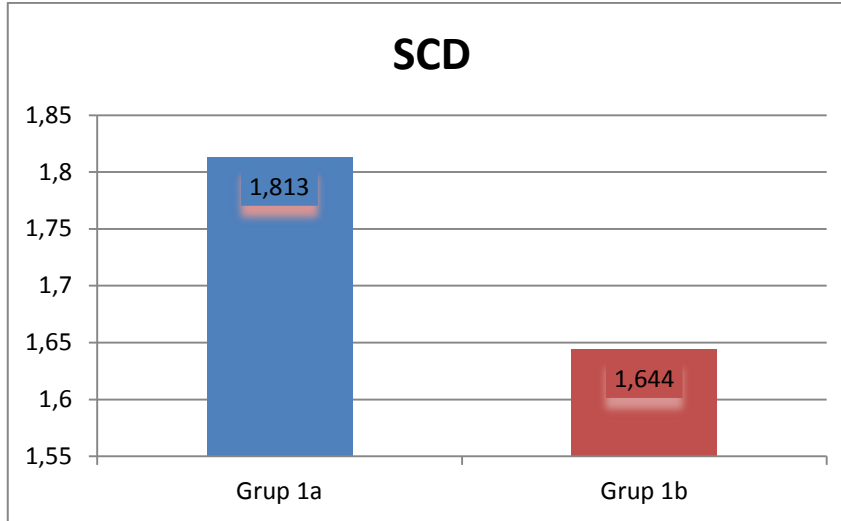
Şekil 24. MPI'nin takip zamanlarına bağlı değişimi



Şekil 25. GI'nin takip zamanlarına bağlı değişimi



Şekil 26. SK yüzdesinin takip zamanlarına bağlı değişimi



Şekil 27. SCD'nin takip zamanlarına bağlı değişimi

4.1.2. Klinik bulguların gruplar arası değerlendirilmesi

Birinci gruptaki sağlıklı peri-implant dokuya sahip hastaların 6. ay klinik parametreleri, ikinci grupta bulunan peri-implant mukozitisli bireylerin klinik parametreleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizlere ilişkin veriler Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Klinik parametrelerin iki ayrı gruptaki (grup 1b ve grup 2) istatistiksel değerlendirmeleri

	Grup 1b			Grup 2			P
	Ort. ± St. Sapma	Min.	Mak.	Ort. ± St. Sapma	Min.	Mak.	
MPI	0,25±0,439	0	1	1,188±0,63	0	2	0,001*
Gİ	0,981±0,164	0,5	1,5	1,669±0,364	1	2	0,001*
SK %	1,875±8,748	0	50	66,875±35,077	0	100	0,001*
SCD	1,644±0,725	1	3	2,225±0,713	1	4	0,001*
KDM	2,05±2,241	0	7	0,85±1,46	0	5	0,006*

Grup 1b: Sağlıklı grupta elde edilen 6. ay verileri

Grup2: Peri-implant mukozitis grubundaki verileri (*p<0.05)

Gruplar arasında klinik parametrelerde elde edilen istatistik sonuçlarına göre;

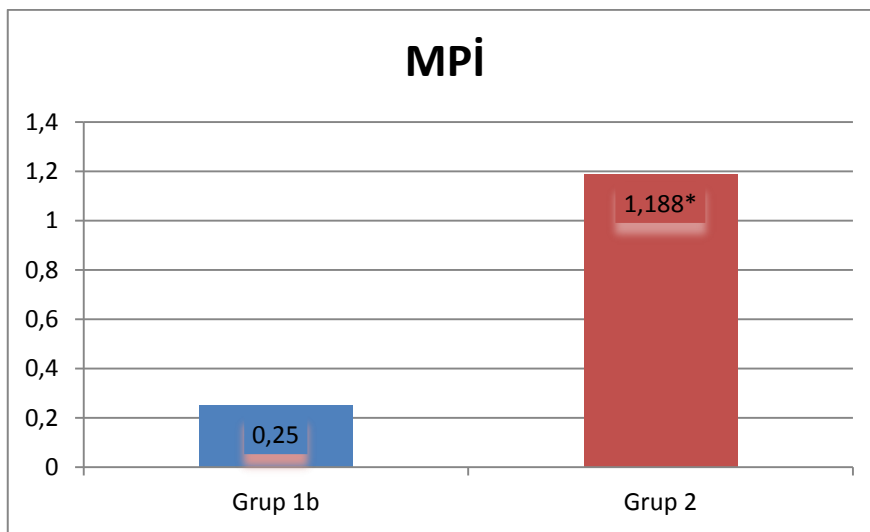
MPI değeri sağlıklı grupta $0,25 \pm 0,439$; peri-implant mukozitis grubunda ise $1,188 \pm 0,63$ olarak saptanmıştır. Peri-implant mukozitis grubunda elde edilen veriler, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Şekil-28) ($p < 0.05$).

Gİ değeri sağlıklı grupta $0,981 \pm 0,164$; peri-implant mukozitis grubunda ise $1,669 \pm 0,364$ olarak saptanmıştır. Peri-implant mukozitis grubunda elde edilen veriler, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Şekil-29) ($p < 0.05$).

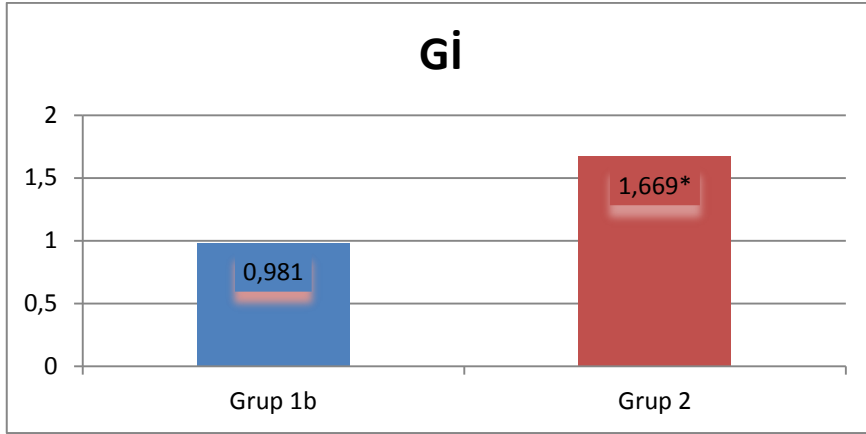
SK yüzdesi, sağlıklı grupta $1,875 \pm 8,748$; peri-implant mukozitis grubunda ise $66,875 \pm 35,077$ olarak saptanmıştır. Peri-implant mukozitis grubunda elde edilen veriler, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Şekil-30) ($p < 0.05$).

SCD, sağlıklı grupta $1,644 \pm 0,725$; peri-implant mukozitis grubunda ise $2,225 \pm 0,713$ olarak saptanmıştır. Peri-implant mukozitis grubunda elde edilen veriler, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Şekil-31) ($p < 0.05$).

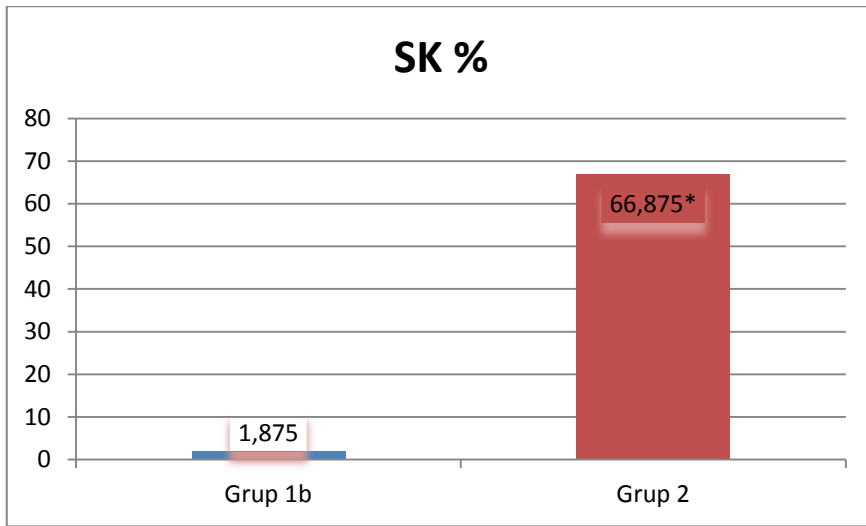
KDM, sağlıklı grupta $2,05 \pm 2,241$; peri-implant mukozitis grubunda ise $0,85 \pm 1,46$ olarak saptanmıştır. Peri-implant mukozitis grubunda tespit edilen KDM, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde az bulunmuştur (Şekil-32) ($p < 0.05$).



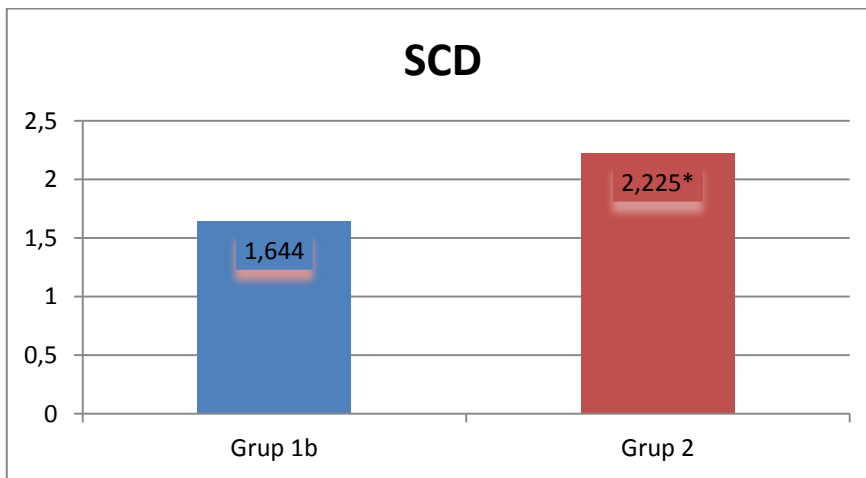
Şekil 28. MPI'nin gruplar arası analiz değerleri



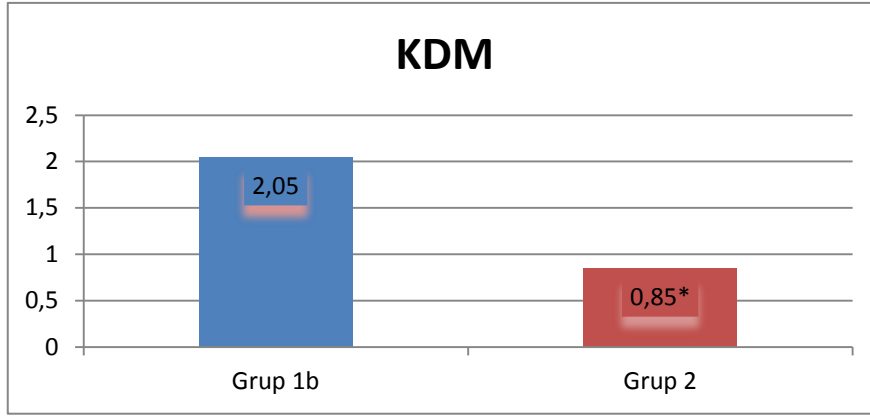
Şekil 29. Gİ' nin gruplar arası analiz değerleri



Şekil 30. SK yüzdesinin gruplar arası analiz değerleri



Şekil 31. SCD'nin gruplar arası analiz değerleri



Şekil 32. KDM'nin gruplar arası analiz değerleri

4.2. Laboratuvar Bulguları

4.2.1. Laboratuvar bulgularının grup içi değerlendirilmesi

Birinci gruptaki hastaların PİOS örneklerine ilişkin veriler başlangıç ve 6. ay için grup içerisinde istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Böylece hastaların protetik tedavi öncesi ve protetik tedavi sonrası PİOS hacimleri değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlere ilişkin veriler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Grup 1a ve grup 1b'de elde edilen PİOS verilerinin istatistiksel değerlendirmeleri

	Grup 1a			Grup 1b			p
	Ort. ± St. Sapma	Min.	Mak.	Ort. ± St. Sapma	Min.	Mak.	
PİOS Hacmi μl/30 sn	96,638±33,438	48,8	185	76,044±34,289	30,8	169	0,008*
IL-1β Total Değeri pg/30 sn	0,183±0,333	0,01	1,55	0,11±0,127	0,01	0,52	0,198
TNF-α Total Değeri pg/30 sn	0,465±0,495	0,06	2,02	0,462±0,447	0,07	1,47	0,979
MMP-8 Total Değeri pg/30 sn	1,321±0,73	0,07	2,83	1,078 ± 0,479	0,06	1,73	0,082
AST Total Değeri ng/30 sn	0,664±0,443	0,08	1,81	0,58±0,499	0,03	2,29	0,429

Grup 1a: PİOS değerlerinin sağlıklı gruptaki başlangıç verileri

Grup 1b: PİOS değerlerinin sağlıklı gruptaki 6. ay verileri (*p<0.05)

Grup 1a ve grup 1b’de PİOS verilerinde elde edilen istatistik sonuçlarına göre;

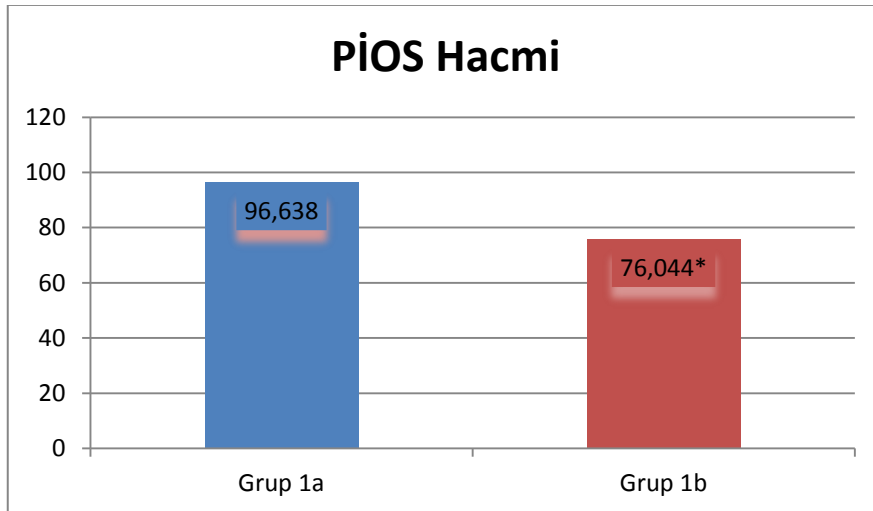
Klinikte ölçülen PİOS hacim değeri, başlangıçta $96,638 \pm 33,438$; 6. ayda $76,044 \pm 34,289$ olarak saptanmıştır. 6. ayda elde edilen verilerde başlangıç verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır (Şekil 33) ($p < 0.05$).

IL-1 β total değeri, başlangıçta $0,183 \pm 0,333$; 6. ayda $0,11 \pm 0,127$ olarak saptanmıştır. 6. ayda elde edilen verilerde başlangıç verilerine göre düşüş saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (Şekil 34) ($p > 0.05$).

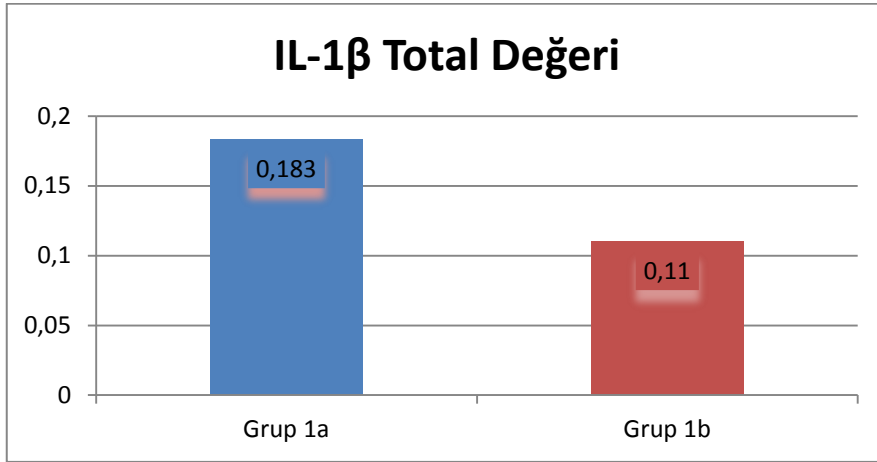
TNF- α total değeri, başlangıçta $0,465 \pm 0,495$; 6. ayda $0,462 \pm 0,447$ olarak saptanmıştır. 6. ayda elde edilen verilerde başlangıç verilerine göre düşüş saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (Şekil 35) ($p > 0.05$).

MMP-8 total değeri, başlangıçta $1,321 \pm 0,73$; 6. ayda $1,078 \pm 0,479$ olarak saptanmıştır. 6. ayda elde edilen verilerde başlangıç verilerine göre düşüş saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (Şekil 36) ($p > 0.05$).

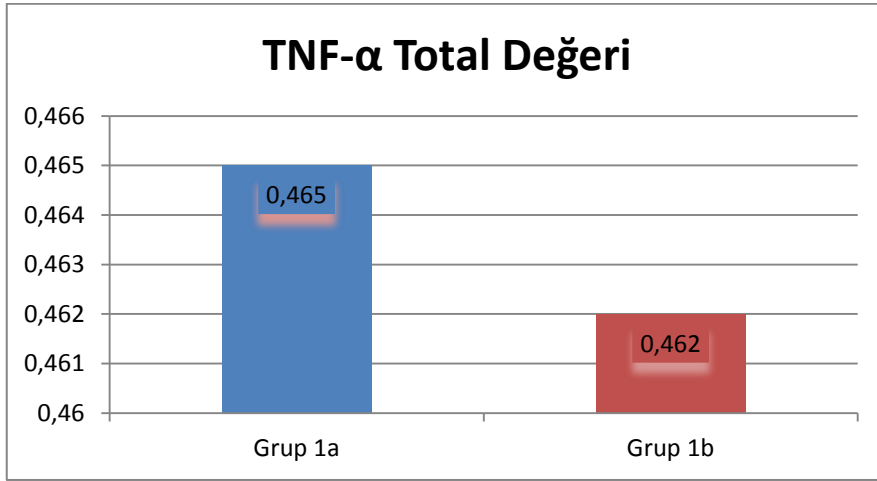
AST total değeri, başlangıçta $0,664 \pm 0,443$; 6. ayda $0,58 \pm 0,499$ olarak saptanmıştır. 6. ayda elde edilen verilerde başlangıç verilerine göre düşüş saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (Şekil 37) ($p > 0.05$).



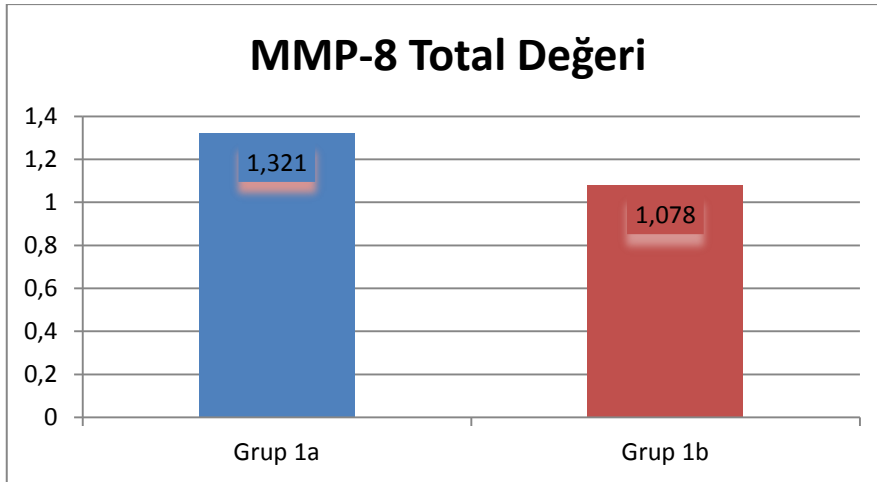
Şekil 33. PİOS hacminin takip zamanlarına bağlı değişimi



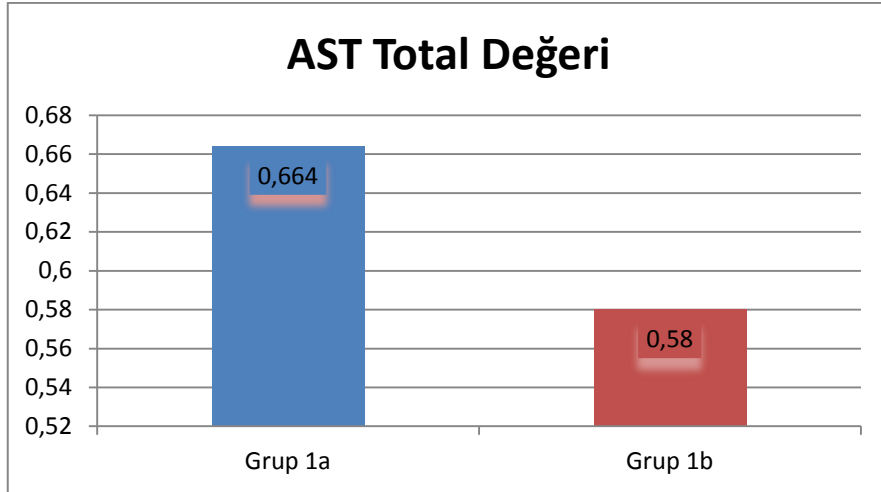
Şekil 34. IL-1 β total değerinin takip zamanlarına bağlı değişimi



Şekil 35. TNF- α total değerinin takip zamanlarına bağlı değişimi



Şekil 36. MMP-8 total değerinin takip zamanlarına bağlı değişimi



Şekil 37. AST total değerinin takip zamanlarına bağlı değişimi

4.2.2. Laboratuvar bulgularının gruplar arası değerlendirilmesi

Birinci gruptaki sağlıklı peri-implant dokuya sahip hastaların 6. ay PİOS örneklerine ilişkin veriler, ikinci grupta bulunan peri-implant mukozitisli bireylerin PİOS örneklerine ilişkin veriler ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizlere ilişkin veriler Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. PİOS verilerinin iki ayrı gruptaki (grup 1b ve grup 2) istatistiksel değerlendirmeleri

	Grup 1b			Grup 2			p
	Ort. $\pm$ St. Sapma	Min.	Mak.	Ort. $\pm$ St. Sapma	Min.	Mak.	
PİOS Hacmi μl/30sn	76,044 $\pm$ 34,289	30,75	169,3	100,664 $\pm$ 43,688	25,6	190,3	0,006*
IL-1β Total Değeri pg/30 sn	0,11 $\pm$ 0,127	0,005	0,516	0,544 $\pm$ 0,311	0,177	1,698	0,001*
TNF-α Total Değeri pg/30 sn	0,462 $\pm$ 0,447	0,07	1,474	1,568 $\pm$ 1,025	0,409	4,586	0,001*
MMP-8 Total Değeri pg/30 sn	1,078 $\pm$ 0,479	0,056	1,731	1,335 $\pm$ 0,683	0,042	2,544	0,054
AST Total Değeri ng/30 sn	0,58 $\pm$ 0,499	0,033	2,285	0,705 $\pm$ 0,62	0,034	2,442	0,326

Grup 1b PİOS değerlerinin sağlıklı gruptaki 6. ay verileri

Grup 2 PİOS değerlerinin peri-implant mukozitis grubundaki verileri (*p<0.05)

Gruplar arası PİOS verilerinde elde edilen istatistik sonuçlarına göre;

Klinikte ölçülen PİOS hacim değeri, sağlıklı grupta 76,044 $\pm$ 34,289; peri-implant mukozitis grubunda ise 100,664 $\pm$ 43,688 olarak saptanmıştır. Peri-implant mukozitis grubundaki veriler, sağlıklı grup verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Şekil 38) (p<0.05).

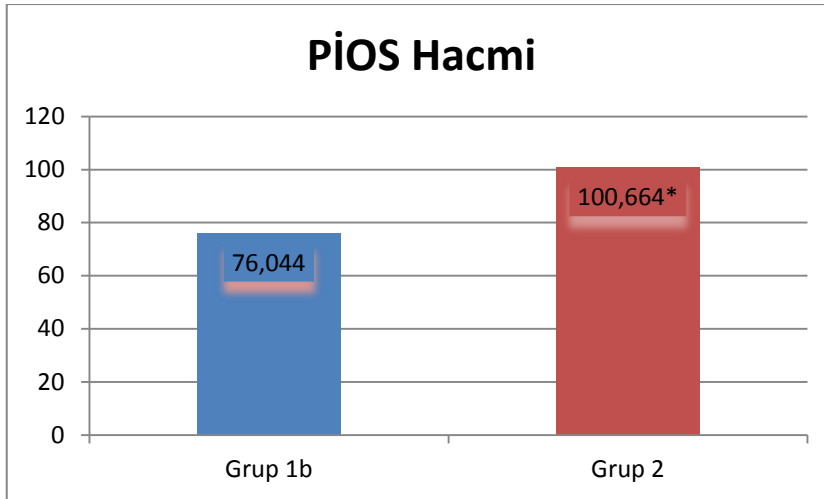
IL-1 β total değeri, sağlıklı grupta 0,11 $\pm$ 0,127; peri-implant mukozitis grubunda ise 0,544 $\pm$ 0,311 olarak saptanmıştır. Peri-implant mukozitis grubundaki veriler, sağlıklı grup verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Şekil 39) (p<0.05).

TNF- α total değeri, sağlıklı grupta 0,462 $\pm$ 0,447; peri-implant mukozitis grubunda ise 1,568 $\pm$ 1,025 olarak saptanmıştır. Peri-implant mukozitis grubundaki

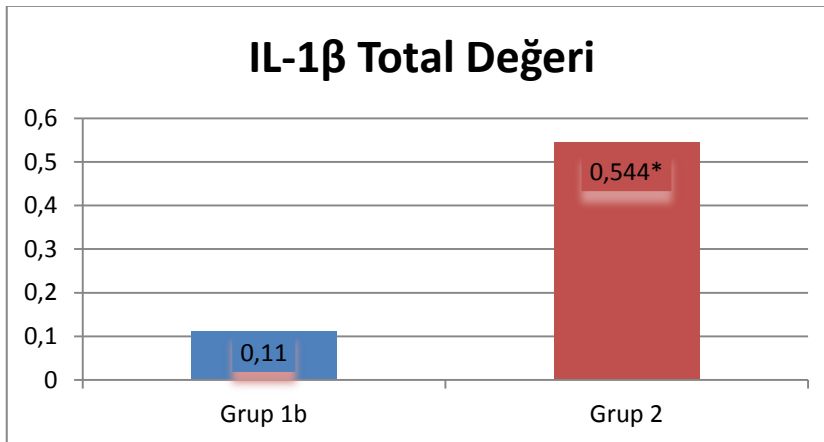
veriler, sağlıklı grup verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Şekil 40) ($p<0.05$).

MMP-8 total değeri, sağlıklı grupta $1,078\pm0,479$; peri-implant mukozitis grubunda ise $1,335\pm0,683$ olarak saptanmıştır. Peri-implant mukozitis grubundaki veriler, sağlıklı gruptaki verilere göre daha fazla belirlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 41) ($p>0.05$).

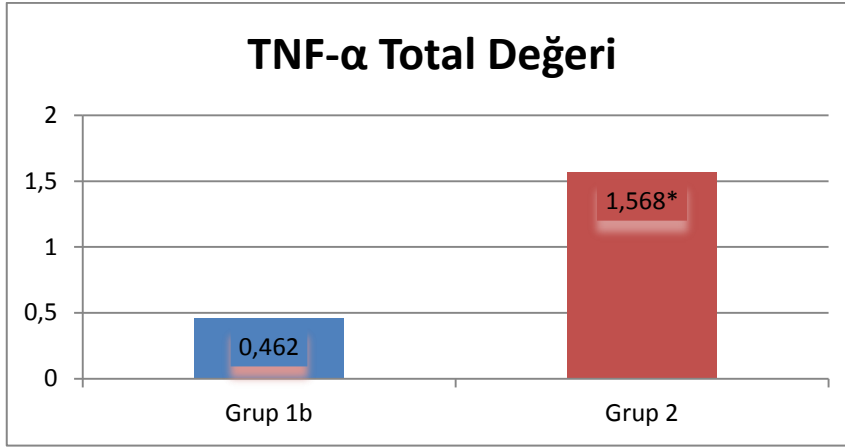
AST total değeri, sağlıklı grupta $0,58\pm0,499$; peri-implant mukozitis grubunda ise $0,705\pm0,620$ olarak saptanmıştır. Peri-implant mukozitis grubundaki veriler, sağlıklı gruptaki verilere göre daha fazla belirlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 42) ($p>0.05$).



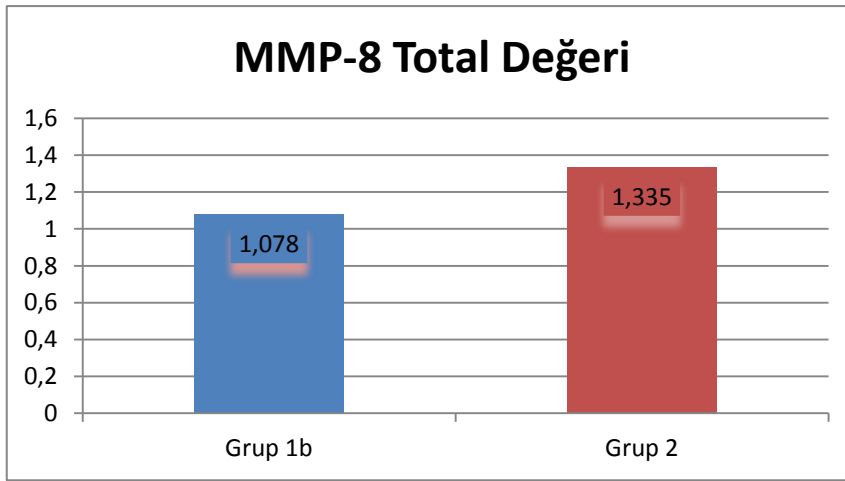
Şekil 38. PİOS hacim değerinin gruplar arası analiz verileri



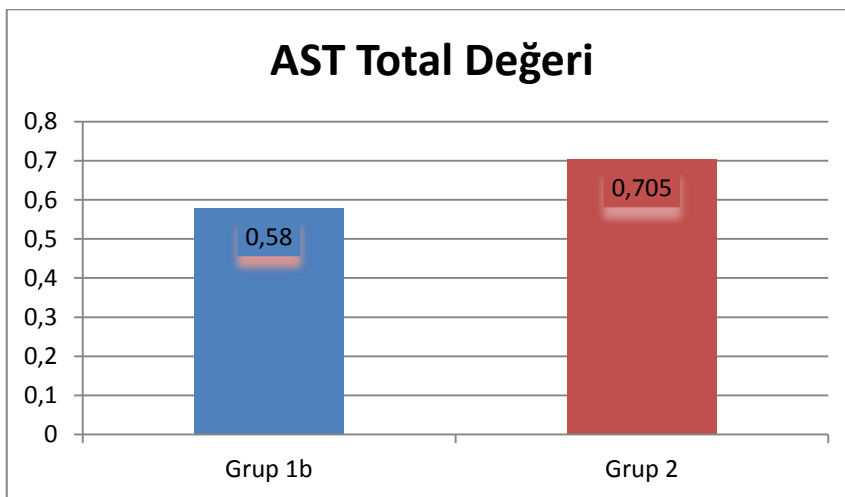
Şekil 39. IL-1β total değerinin gruplar arası analiz verileri



Şekil 40. TNF-α total değerinin gruplar arası analiz verileri



Şekil 41. MMP-8 total değerinin gruplar arası analiz verileri



Şekil 42. AST total değerinin gruplar arası analiz verileri

4.3. Gruplardaki Korelasyonlara Göre İstatistik Analizleri

Gruplardaki korelasyonlara ait istatistik analizleri Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Grup 1a’da grup içi özellikler arası korelasyon katsayıları

	MPI	Gİ	SK %	SCD	KDM	PİOS Hacmi	IL-1 β Total	TNF- α Total	MMP-8 Total	AST Total
MPI	1									
Gİ	-0,012	1								
SK %	-0,051	,736**	1							
SCD	0,218	-0,076	0,046	1						
KDM	-0,208	-,357*	-0,044	-0,19	1					
PİOS Hacmi	-0,27	0,09	0,033	0,085	-0,152	1				
IL-1 β Total	-0,234	-0,017	-0,04	,492**	-0,201	,523**	1			
TNF- α Total	-0,203	0,193	0,124	0,005	-0,071	,429**	,562**	1		
MMP-8 Total	0,235	-0,16	-,314*	-0,079	0,061	-0,28	-0,31	-0,291	1	
AST Total	0,002	-0,131	-0,052	0,005	-0,147	0,209	0,122	0,056	,340*	1

Grup 1a: Sağlıklı grupta elde edilen başlangıç verileri (*p<0.05; **p<0.01)

Grup 1a’da grup içi korelasyon katsayılarının istatistiksel sonuçlarına göre;

MPI değeri; parametrelerin hiçbirisi ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermemektedir.

Gİ değerinin; SK yüzdesi ile olan pozitif korelasyonu ve KDM değeri ile olan negatif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gİ değerinin, diğer parametrelerle olan korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

SK yüzdesinin; Gİ değeri ile görülen pozitif korelasyonu ve MMP-8 total değeri ile görülen negatif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SK yüzdesinin, diğer parametrelerle olan korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

SCD; IL-1 β total değeri ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon göstermektedir. SCD, diğer parametrelerle olan korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

KDM'nin Gİ değeri ile görülen negatif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. KDM'nin, diğer parametrelerle olan korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

PİOS hacmi; IL-1 β total değeri ve TNF- α total değeri ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon göstermektedir. PİOS hacminin, diğer parametrelerle olan korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

IL-1 β total değeri; SCD, PİOS hacim değeri ve TNF- α total değeri ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon göstermektedir. IL-1 β total değerinin, diğer parametrelerle olan korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

TNF- α total değeri; PİOS hacim değeri ve IL-1 β total değeri ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon göstermektedir. TNF- α total değerinin, diğer parametrelerle olan korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

MMP-8 total değerinin; SK yüzdesi ile olan negatif korelasyonu ve AST total değeri ile olan pozitif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. MMP-8 total değerinin, diğer parametrelerle olan korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

AST total değeri sadece MMP-8 total değeri ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon göstermektedir. AST total değerinin, diğer parametrelerle olan korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Tablo 7. Grup 1b’de grup içi özellikler arası korelasyon katsayıları

	MPI	Gİ	SK %	SCD	KDM	PİOS Hacmi	IL-1 β Total	TNF- α Total	MMP-8 Total	AST Total
MPI	1									
Gİ	,334*	1								
SK %	,376*	,584**	1							
SCD	,348*	0,158	-0,094	1						
KDM	-0,222	-,364*	-0,103	-,387*	1					
PİOS Hacmi	-,356*	-0,161	-0,239	-0,191	0,056	1				
IL-1 β Total	-0,16	0,038	-0,16	0,041	-0,108	0,086	1			
TNF- α Total	-0,164	0,024	0,087	-0,134	-0,086	,389*	-0,05	1		
MMP-8 Total	-0,099	0,096	0,112	-0,112	-0,087	0	-0,114	0,061	1	
AST Total	-0,018	-0,3	0,038	0,202	-0,034	-,326*	-0,191	0,067	,400*	1

Grup 1b: Sağlıklı grupta elde edilen 6. ay verileri (*p<0.05; **p<0.01)

Grup 1b’de grup içi korelasyon katsayılarının istatistiksel sonuçlarına göre;

MPI değerinin; Gİ, SK, SCD ile pozitif korelasyonu ve PİOS hacmiyle olan negatif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. MPI diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

Gİ değerinin; MPI ve SK ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon ve KDM ile göstermiş olduğu negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gİ diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

SK yüzdesinin; sadece MPI ve Gİ ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SK yüzdesi diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

SCD’nin; MPI ile gösterdiği pozitif korelasyon ve KDM ile gösterdiği negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SCD diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

KDM'nin; Gİ ve SCD ile göstermiş olduğu negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. KDM diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

PİOS hacminin; MPI ve AST total ile göstermiş olduğu negatif korelasyon, TNF- α total değeri ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. PİOS hacmi diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

IL-1 β total değeri parametrelerin hiçbirisiyle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

TNF- α total değerinin; sadece PİOS hacmiyle göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. TNF- α total değeri diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

MMP-8 total değerinin; sadece AST total değeri ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. MMP-8 total değeri diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

AST total değerinin; PİOS hacmiyle göstermiş olduğu negatif korelasyon ve MMP-8 total değeri ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. AST total değeri diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

Tablo 8. Grup 2’de grup içi özellikler arası korelasyon katsayıları

	MPI	Gİ	SK %	SCD	KDM	PİOS Hacmi	IL-1β Total	TNF-α Total	MMP-8 Total	AST Total
MPI	1									
Gİ	,648**	1								
SK %	,673**	,963**	1							
SCD	0,264	,461**	,427**	1						
KDM	0,115	0,133	0,138	0,052	1					
PİOS Hacmi	-0,22	-0,218	-0,212	-0,169	0,008	1				
IL-1β Total	-0,069	0,084	0,049	,439**	-0,069	0,097	1			
TNF-α Total	-0,295	-0,163	-0,153	0,154	0,236	-0,002	0,05	1		
MMP-8 Total	0,176	0,166	0,09	0,132	-0,164	-0,15	0,232	-0,104	1	
AST Total	-0,113	-0,113	-0,099	0,307	-0,235	,534**	0,221	0,145	-0,03	1

Grup 2: Peri-implant mukozitis grubunda elde edilen veriler (*p<0.05; **p<0.01)

Grup 2’de grup içi korelasyon katsayılarının istatistiksel sonuçlarına göre;

MPI değerinin; Gİ ve SK ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. MPI diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

Gİ değerinin; MPI, SK ve SCD ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gİ diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

SK yüzdesinin; MPI, Gİ ve SCD ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SK yüzdesi diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

SCD’nin; Gİ, SK yüzdesi ve IL-1β total değeri ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SCD diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

KDM parametrelerin hiçbirisiyle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

PİOS hacminin; sadece AST total değeri ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. PİOS hacmi diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

IL-1 β total değerinin; sadece SCD ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. IL-1 β total değeri diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

TNF- α total değeri parametrelerin hiçbirisiyle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

MMP-8 total değeri parametrelerin hiçbirisiyle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

AST total değerinin; sadece PİOS hacmiyle göstermiş olduğu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. AST total değeri diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde implant restorasyonları, kısmi ve tam dişsizlik vakalarında standart bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (Romeo ve ark., 2004; Cooper, 2009). Tam dişsizlik vakaları implant destekli sabit protezler ve implant destekli hareketli protezler ile tedavi edilebilmektedir. İmplant destekli sabit protezler, sadece hekim tarafından çıkarılabilen ve tamamen implantlardan destek alan protezlerdir. İmplant destekli hareketli protezler ise genellikle implantlardan ve yumuşak dokulardan destek almakta ve hastalar tarafından çıkarılabilmektedirler (Emami ve ark., 2014). İmplant sayısının artmasıyla tedavi maliyeti yükseldiğinden tam dişsiz hastalarda alt çeneye uygulanan iki implant destekli hareketli protezler gündeme gelmiştir (Feine ve ark., 2002; Thomason ve ark., 2009). Yapılan bir meta-analizde, 8 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Bu raporda alt çeneye uygulanan implant destekli hareketli protezlerin geleneksel tam protezlere göre klinik olarak daha başarılı olduğu bildirilmiştir (Emami ve ark., 2009). İmplant destekli sabit protezler, daha iyi çiğneme fonksiyonu sağlaması ve sabit restorasyonlar olmasından dolayı implant destekli hareketli protezlere göre daha avantajlıdır (de Grandmont ve ark., 1994). Ancak literatürde 50 yaş ve üzerindeki bireylerde kolay temizlenebilirliği sebebiyle implant destekli hareketli protezlerin önerildiği çalışmalar bulunmaktadır (Akoglu ve ark., 2011). Ayrıca yapılan çalışmalarda hareketli protezlerin kullanımıyla birlikte görülen marjinal kemik kaybının çok sınırlı olduğu bildirilmiştir (Jemt ve ark., 1996; Van Steenberghe ve ark., 2001; Meijer ve ark., 2009). İmplant üstü hareketli protezlerin bahsi geçen avantajları da dikkate alınarak çalışmamızda tam dişsizliği bulunan hastalarımızın alt çenelerine 2 adet implant uygulanmış ve implant üstü hareketli protezlerinin yapılabilmesi için protetik diş tedavisine yönlendirilmiştir.

İmplant tedavilerinde beklenen sonuç osseointegrasyonun başarılı bir şekilde sağlanmasıdır (Dilsiz ve ark., 2008). Osseointegrasyon, ışık mikroskobu altında direkt kemik implant teması olarak tanımlanmakta olup (Albrektsson ve ark., 1981) bir hayatta kalma kriteri olduğu bildirilmiştir. Osseointegrasyon 3 safhada gerçekleşmektedir. Bunlardan ilki; örgü kemik oluşumu olup kemik dokusunun ilkel halini temsil etmekte ve çevredeki kemikten implant yüzeyine doğru büyümektedir. Ameliyattan sonraki ilk 4-6 haftada örgü kemik oluşumu görülebilmektedir (Schenk ve Buser, 1998). İkinci

safhada ise lameller kemik oluşmaktadır. Lameller kemik, kemik iliği ve havers kanallarını bulunduran kollajen liflerin güçlü bir şekilde yer aldığı kemik dokusu olarak tanımlanmıştır (Listgarten, 1996; Albrektsson ve ark., 1994). Osseointegrasyonun son safhası ise remodeling olup implantasyon sonrası üçüncü ayda başlamakta ve hayat boyu devam etmektedir (Mombelli ve ark., 1987; Davies, 2003). Remodeling sürecinde yapım ve yıkım olayları bir denge içerisinde bulunmaktadır. Bu denge eski kemik ve yeni kemiğin devamlı olarak yer değiştirebilmesine olanak sağlamakta ve implantların uzun dönem ağızda kalabilmesine yardımcı olmaktadır (Schenk ve Buser, 1998). Kemik remodelasyonu lokal uyaranlar, büyüme hormonları ve çeşitli sitokinler tarafından düzenlenmektedir (Giannobile ve ark., 2008). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda implant uygulanmış hastaların osseointegrasyon sürecinden hemen sonra klinik parametreleri değerlendirilmiş ve PİOS'larında bulunan biyokimyasal belirteçlerin seviyeleri incelenmiştir.

Osseointegrasyonun sağlanabilmesi için implant materyalinin biyouyumluluğu, implant tasarımı, implantın yüzey kalitesi, kemiğin durumu, dikkatli bir cerrahi teknik ve kontrollü primer yükleme koşulları etkin rol oynamaktadır (Albrektsson ve ark., 1981; Albrektsson ve ark., 1994). Ayrıca; anatomik yapılara uygun yerleştirme, primer stabilite ve iyileşme periyodundaki uygun yükleme osseointegrasyon sürecinde önem teşkil etmektedir. Kullanılan materyalin biyoaktif veya biyoinert olmasının ve çeşitli yüzey yapılandırmalarının da osseointegrasyon sürecine etki eden diğer faktörler olduğu bildirilmiştir (Schenk ve Buser, 1998).

Başarılı bir osseointegrasyon için, çeşitli koşulların sağlanması önerilmiştir. Bunlar:

- a- Kemik iyileşmesinin etkilenmemesi için steril koşullar altında çalışmak,
- b- Normal kan dolaşımını koruyabilmek için kemiğin zarar görmesini veya aşırı ısınmasını önleyen atravmatik cerrahi,
- c- Herhangi bir mekanik veya mikrobiyolojik atak olmaması için uygulanan iki aşamalı cerrahi,
- d- Mikro pürüzlü yüzeye sahip işlenmiş ticari saf titanyumdan yapılmış vida şekilli implantların kullanılmasıdır (Van Steenberghe ve Naert, 1998).

Eriksson ve Albrektsson (1984) yapmış oldukları çalışmada, kemik yapısının 47 °C ve üzerinde bozulmaya başladığını ve bu ısının 1 dakika içerisinde geri dönüşümsüz hasara sebep olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca aşırı ısı ve kemik yapısının ezilmesine bağlı olarak, implantlar etrafında fibröz kapsül ve skar dokusu oluşabileceği de rapor edilmiştir (James, 1980).

Bu bilgiler ışığında, araştırmamızda, kemik içerisinde implant yuvaları açılırken, ameliyathane ortamında çalışılmış ve önerilen sterilizasyon kurallarına dikkat edilmiştir. Ayrıca travmatik çalışılmasına özen gösterilmiş ve aşırı ısınmayı önlemek açısından serum fizyolojik ile su soğutmalı olarak çalışılmıştır.

İmplantların etrafında bulunan kemik dokusunun iyileşme safhasında oluşabilecek bir mikro hareketliliğin, kemik ile implant yüzeyi arasında bir skar dokusu oluşturabileceği bildirilmiştir (Brunski ve ark., 1979). Bu gözlemlerle birlikte mikrobiyolojik bir atak olmasını da önleyebilmek için hekimler iki aşamalı cerrahiye yönelmiştir (Van Steenberghe ve Naert, 1998). Bizim çalışmamızda da, implant operasyonu yapılırken iki aşamalı cerrahi prosedür uygulanmıştır.

Ayrıca, çalışmamızda implant operasyonu, ilgili bölgenin anatomik yapılarla komşuluğu radyografik olarak tespit edildikten sonra gerçekleştirilmiştir. İşlem sırasında primer stabilitenin sağlanmasına ve üst yapı restorasyonu sırasında uygun yükleme yapılmasına dikkat edilmiştir. Literatürde implant tasarımının peri-implantitis insidansı ile önemli derecede ilişkili olabileceğine dair veriler bulunmaktadır (Karoussis ve ark., 2004). İmplantlar etrafında gelişebilecek biyolojik, patolojik ve immünolojik değişiklikleri tespit etmek için yapılacak çalışmalarda sonucun etkilenmemesi açısından implant tasarım farklarının ortadan kaldırılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda tüm hastalar aynı marka (Direct®) asitle pürüzlendirilmiş titanyum implantlarla tedavi edilmiştir. Araştırmamızda, ikinci cerrahi sonrası abutmentlerin takılması ve protetik üst yapının yapılabilmesi için osseointegrasyon sürecinin tamamlanması beklenmiştir. Standardizasyonun sağlanabilmesi için çalışmamıza total dişsizliğe sahip ve yalnızca alt çene kanin dişleri hizasına iki adet implant uygulanan bireyler dahil edilmiştir. Böylece farklı kemik yoğunluklarının da (Brånemark ve ark., 1985) çalışma sonuçlarımızı etkileme ihtimali elimine edilmeye çalışılmıştır.

Bilindiği üzere kemik içi implantlar etrafındaki iyileşme hem sert dokuda hem de yumuşak dokuda gerçekleşmektedir (Davies, 2003). İmplant etrafındaki kemik iyileşmesi farklı fazlarda tanımlanmaktadır. Bunlar; osseokondüksiyon, kemik oluşumu ve kemik remodelasyonudur (Davies, 1998). Yumuşak doku iyileşmesi ise enflamasyon, proliferasyon ve remodelasyon fazlarıyla gerçekleşmektedir (Gailit ve Clark, 1994; Witte ve Barbul, 1997). Bu fazlar arasında belirgin bir sınır görülmemektedir. Enflamatuvar fazda yara iyileşmesi başlamakta; hemoztas, koagülasyon, özelleşmiş hücreler için artmış damarsal geçirgenlik ve kemotaksisle devam etmektedir. Peri-implant dokulardaki iyileşmenin periodontal dokulardaki iyileşmeden farklı olduğu bildirilmiştir. Diş etrafında bulunan periodontal ligament ve kan desteğinin titanyum yüzey etrafında bulunmaması bu farklılığa sebep olabilmektedir (Listgarten ve ark., 1991). Peri-implant yumuşak doku iyileşmesi üzerine yapılan klinik çalışmalar bulunmaktadır (Pontoriero ve ark., 1994; Baron ve ark., 2000). Çalışmalarda iki aşamalı cerrahi prosedür sonrası gelişen enflamasyondan kaynaklanan klinik değişiklikler ve osseointegre olmuş implantlar etrafında deneysel peri-implant mukozitis oluşturulması sonrasındaki klinik değişiklikler incelenmiştir. Bizim çalışmamızda da osseointegrasyon sürecinin tamamlanmasının ardından yapılan ikinci cerrahi işlem sonrası gingival iyileşmeyi takiben (başlangıç) kaydedilen klinik parametreler ve PİOS'ta tespit edilen belirteçlerin miktarı değerlendirilmiştir. Böylece erken dönem yara iyileşmesi sonrası peri-implant dokuların durumu klinik ve biyokimyasal olarak incelenebilmiştir.

Osseointegrasyon sağlanması implant başarısı için önemli bir faktör olsa da peri-implant doku stabilitesinin sağlanması implant destekli restorasyonların uzun dönem başarısı için kilit role sahiptir (Lee ve ark., 2011). Bazı durumlarda osseointegre implantlar etrafındaki dokularda enflamasyon ve destek kemikte kayıp meydana gelebilmektedir. İmplant etrafında görülen krestal kemik kaybının ana nedeninin, peri-implant hastalık esnasında oluşan lokal enflamatuvar cevap olduğu bildirilmiştir. Peri-implant hastalıklar peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olmak üzere iki başlıkta değerlendirilmektedir (Clarke ve ark., 2008). Peri-implant mukozitis, implant etrafında bulunan mukoza ile sınırlıyken; peri-implantitis hem mukozayı hem de destek kemiği içeren enflamatuvar bir lezyondur (Lindhe ve Meyle, 2008). Her iki peri-implant hastalık da, enfeksiyöz karakterde olup, dental plakta bulunan bakteriler sebebiyle

oluşmaktadır (Lang ve Berglundh, 2011). Güncel bir derlemede, plağa bağlı peri-implant hastalığının karmaşık bir anaerobik enfeksiyon olduğu ve içerik açısından kronik periodontitisin subgingival mikrobiyotasıyla benzer olduğu sonucuna varılmıştır (Mombelli ve Decaillet, 2011). Yapılan başka çalışmalarda da peri-implantitis lezyonunun mikrobiyal kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sağlıklı ve başarısız implantlar etrafında mikroflora açısından belirgin farklılıklar olduğu bildirilmiştir (Mombelli ve Lang, 1998). Bu farklılıklar sağlıklı ve periodontitis teşhisi konmuş dişlerin etrafındaki mikrobiyata farklılığıyla benzerlik göstermektedir (Rams ve Link, 1983; Becker ve ark., 1990). Başarısız implantlar etrafındaki dokuda bulunan makrofaj akümüasyonu da, bir yabancı cisim reaksiyonu sonucu oluşan lokal kemik yıkımı sonrasında, krette kayıp olabileceğini düşündürmektedir (Olmedo ve ark., 2003; Olmedo ve ark., 2008; Albrektsson ve ark., 2014). Hastalık sürecinin ilk basamağı bakteriyel patojenlerin varlığına bağlı olsa da mevcut plağa karşı oluşan lokal enflamatuvar cevap ve konak ile parazit ilişkisi arasındaki dengesizlik peri-implant doku yıkımının gerçekleşmesinde kilit role sahiptir. Azalmış oral hijyen, geçirilmiş periodontitis hikayesi, peri-implant mukozitis mevcudiyeti, bireysel risk faktörleri, yaş, cinsiyet, kemiğin niceliği ve niteliği, diyabet, sigara ve alkol kullanımı da peri-implant hastalık gelişmesi için risk faktörleri olarak sayılmaktadır (Heitz-Mayfield, 2008; Swierkot ve ark., 2012). Genetik özellikler, implantın yüzey özellikleri ve keratinize mukozanın yetersiz olması gibi diğer risk faktörleri de araştırılmaktadır (Tomasi ve Derks, 2012).

Araştırmamızda peri-implant dokuları sağlıklı ve peri-implant mukozitis teşhis edilmiş implantlar üzerinde çalışılmış ve iki grup arasındaki klinik ve biyokimyasal parametreler karşılaştırılmıştır. Hastaların ölçüm sonuçlarını etkileyecek sistemik bir rahatsızlığının bulunmaması veya peri-implant dokuları etkileyebilecek bir ilaç kullanmaması, son 6 aydır peri-implant dokularına ilişkin bir tedavi görmemiş olmaları, sigara ve alkol (Galindo-Moreno ve ark., 2005) kullanmamaları gibi hasta seçim kriterlerinin belirlenmesinde ve ölçümlerin kaydedilmesinde standardizasyonun sağlanmasına önem gösterilmiştir. Tüm ölçümler literatüre uygun şekilde tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır (Ataoglu ve ark., 2002; Heitz-Mayfield, 2008). Tüm hastalara oral hijyen eğitimi verilmiş ve kontrol seanslarına çağırılmıştır (Roos-Jansaker ve ark., 2006).

Sigara kullanımının diş ve implant kayıpları açısından önemli bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Bergstrom ve Eliasson, 1987; Bergstrom, 1989; Weyant, 1994; Bergstrom ve Preber, 1994). Sigara kullanımının mikrosirkülasyon üzerine, sıvı akışını ve dolayısıyla dişeti ve kemik dokularının beslenmesini azaltıcı etkileri bulunmaktadır. Bain ve Moy (1993), nikotinin ağız mukozası tarafından lokal emiliminin vazokonstrüksiyona sebep olduğunu bildirmiş ve bu durumun açılan implant yuvalarının ilk iyileşme basamaklarını etkilediğini tespit etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada sigara içmeyen bireylerle, farklı miktarlarda sigara içen bireylerdeki implant sağ kalım oranları araştırılmıştır. Sigara içen grupta başarı oranı %84.2, sigara içmeyen grupta ise %98.6 olarak tespit edilmiştir. Çok sigara içen grup hiç sigara içmeyen veya az içen gruba göre istatistiksel olarak farklı şekilde implant kaybı göstermiştir. Sonuçlara göre sigara kullanımının implant kaybı açısından %15.8 oranında risk yarattığı tespit edilmiştir. Az veya orta dereceli sigara kullanımı %10.1 risk yaratırken, günde 20 adetten fazla sigara içen grupta risk oranı %30.8 olarak tespit edilmiştir (Sanchez-Perez ve ark., 2007). Bu veriler ışığında araştırmamızda sigara içmeyen bireyler üzerinde çalışılmıştır.

Peri-implant doku sağlığını değerlendirmek ve peri-implant hastalıkları teşhis edebilmek için farklı metotlar geliştirilmiştir. Peri-implant sondlama, PİOS analizi, tükürük analizi, peri-implant mikrobiyotanın değerlendirilmesi ve peri-implant kemik seviyesinin radyografik olarak tespiti gibi metotlar peri-implant dokuların durumunu değerlendirebilmek için kullanılabilmektedir (Heitz-Mayfield, 2008; Serino ve ark., 2013).

Bizim çalışmamıza katılan hastalar ise MPİ, Gİ, SCD, SK, KDM ve PİOS açısından değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda azalmış oral hijyen ve peri-implant kemik kaybı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Lindquist ve ark., 1997). Tüm ağız plak skoru ve peri-implant hastalık arasında bir ilişki olduğu ve azalmış oral hijyenin peri-implantitis ile yüksek derecede bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Ferreira ve ark., 2006).

İmplant yüzeyinde plak birikimi olduğunda, çok sayıda enflamatuvar hücre subepitelyal bağ dokusuna gelmekte, epitelyal hücre tabakası ülserasyona uğramakta ve

epitel implant bağlantısı azalmaktadır (Koth ve ark., 1987; Lindhe ve ark., 1992). Peri-implant doku hasarına mikrobiyotanın doğrudan sebep teşkil etmesi olasıdır ancak bununla birlikte gerçekleşen subepitelyal enflamatuvar yanıt şüphesiz hasarın ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (Brandes ve ark., 1988; Lindhe ve ark., 1992).

Tamamen dişsiz bireylerle kısmi dişsiz bireyler arasında bakteriyel morfotipler bakımından belirgin farklılıklar görülmüştür. Periodontal patojenler, tam dişsiz bireylerin PİOS'unda az miktarda tespit edilmektedir. Bu durum, kısmi dişsiz bireylerin peri-implantitise yatkınlığının daha fazla olabileceğini düşündürmektedir (Apse ve ark., 1989; Quirijnen ve Listgarten, 1990). Bireyler arasında mikrobiyal unsurlara bağlı farklılığın en aza indirgenebilmesi ve standardizasyon sağlanabilmesi amacıyla araştırmamıza dahil edilen hastalar tamamen dişsiz bireylerden seçilmiştir.

Berglundh ve ark. (1992) köpeklerde yaptıkları çalışmada plak oluşumunun implantlar ve dişler etrafındaki çiğneyici mukoza ve dişetine etkilerini araştırmışlardır. Araştırmanın sonucunda hem implant çevresindeki mukozanın hem de dişetinin plak oluşumuna benzer yanıt verdiğini ve diş ile implant çevresindeki enflamatuvar infiltratın da birbirine yakın olduğunu tespit etmişlerdir.

Ericsson ve ark. (1992) köpeklerde yaptıkları çalışmada dişetinde ve peri-implant mukozada uzun süreli plak varlığının etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmada implantlar etrafında abutment bağlantısından sonra 90 gün boyunca plak birikimine izin verilmiştir. Daha sonra mevcut plağın kontrol seansları başlamış ve 4 ay boyunca devam ettirilmiştir. Histolojik değerlendirme sonucu dişeti ve peri-implant mukozanın her ikisinin de enflamatuvar hücre infiltratı içerdiği ve bu enflamuar hücre infiltratının apikale göçünün peri-implant mukozada daha belirgin olduğu görülmüştür.

Literatürdeki bu verilere dayanarak çalışmamızda Mombelli ve ark.'nın (1987) yapmış olduğu MPI skoru kullanılarak plak miktarı değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda Gİ skorunun periodontal ve peri-implant doku sağlığını değerlendirmede önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir (Mombelli ve ark., 1987;

Gomi ve ark., 2014). Bu amaçla çalışmamızda L e ve Silness'in (1963) G  sistemi implantlar üzerine uyarlanarak peri-implant doku sağlığı değerlendirilmiştir.

SCD'nin artmış miktarları literatürde ataşman kaybıyla ilişkili bulunmuştur (Lang ve ark., 1993; Schou ve ark., 1993; Schou ve ark., 1993). Bu derinliğin ölçülmesinde hafif bir sondlama kuvveti (0.2-0.3 N) uygulanması gerektiği bildirilmiştir (Lang ve ark., 1994; Schou ve ark., 2002). Çalışmamızda peri-implant doku sağlığını belirlemek amacıyla sondun kendi ağırlığını geçmeyecek kadar bir kuvvet uygulanarak cep derinliği ölçülmüştür.

SK indeksi'nin hafif bir sondlama yapıldığında (0.25 N) mukozal enflamasyonu tespit etmekte uygun bir parametre olduğu bildirilmiştir (Heitz-Mayfield, 2008). Yapılan çalışmalarda sağlıklı peri-implant mukozada SK görülmezken, peri-implant mukozitis bulunan bölgelerde (%67) ve peri-implantitis bulunan bölgelerde (%91) kanama miktarının arttığı tespit edilmiştir (Lang ve ark., 1994). Bu bilgiler ışığında çalışma gruplarımızda peri-implant doku sağlığını belirlemek amacıyla SK indeksi değerlendirilmiştir.

Keratinize mukozanın peri-implant hastalıklar üzerindeki rolü literatürde bazı araştırmalarda gösterilmiştir. Çalışmaların bazıları keratinize dişeti miktarının peri-implant hastalıkla anlamlı bir ilişkisi olmadığını gösterirken (Roos-Jansaker ve ark., 2006) bir kısmı da peri-implant hastalık gelişmemesi için yeterli bir keratinize dişeti miktarı olması gerektiğini bildirmiştir (Young ve ark., 1979; Krygier ve ark., 1997; Chung ve ark., 2006; Mehta ve Lim, 2010). Yapılan literatür taramasında sağlıklı peri-implant dokuya sahip ve peri-implant mukozitis teşhis edilmiş hastaların KDM'sinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple mevcut çalışmamızda sağlıklı ve peri-implant mukozitisli hastalarda tespit edilen KDM karşılaştırılmış ve bu parametrenin peri-implant doku sağlığı açısından önemli olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Literatürde implantların durumunu değerlendirebilmek için klinik periodontal parametreler üzerinde kapsamlı olarak araştırmalar yapılmış olsa da belirgin bir fikir birliği bulunmamaktadır (Mombelli ve Lang, 1994). Peri-implant doku sağlığını değerlendirmek için kullanılan klinik parametreler subjektif olarak skorlanabilmektedir

(McClanahan ve ark., 2001). Bu sebeple, peri-implant patolojilerin erken safhalarda tespit edilebilmesi için PİOS'un teşhis amacıyla kullanımı gündeme gelmiştir (Kaklamanos ve Tsalikis, 2000; Basegmez ve ark., 2012; Fonseca ve ark., 2014).

Sağlıklı ve sağlıklı olmayan dokuların durumlarını düzenlemede kemokinler, sitokinler ve biyolojik mediatörlerin büyük rolü bulunmaktadır (Heitz-Mayfield, 2008). PİOS'ta tespit edilen IL-1 β , MMP-8, PGE₂, miyeloperoksidaz ve diğer kemik turn-over belirteçleri peri-implantitisin klinik bulgularıyla ilişkili bulunmuştur (Tözüm ve ark., 2007; Basegmez ve ark., 2012; Rakic ve ark., 2013; Fonseca ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda da peri-implant doku sağlığının değerlendirilebilmesi için klinik parametrelere ek olarak PİOS'ta tespit edilen çeşitli belirteçlerin miktarları sağlıklı bireyler ve peri-implant mukozitis teşhis edilen bireyler arasında karşılaştırılmıştır.

DOS; kompleks bir karışım olup, içerisinde serum, periodonsiyumun yapısal hücreleri ve bakteriler bulunmaktadır (Giannopoulou ve ark., 2003; Uitto ve ark., 2003). PİOS, DOS'la sıvı akışı ve mikroflora açısından benzerlik göstermektedir (Mombelli ve ark., 1995). PİOS'da DOS gibi, ozmotik basınç etkisinden oluşan enflamatuar bir eksuda olup, peri-implant dokuların durumu ile ilişkili olarak içeriği, hızı ve miktarı değişmektedir. PİOS analizi metabolik ve biyokimyasal olayların erken dönemde tespit edilebilmesi ve implantların uzun dönem başarısının sağlanabilmesi açısından önemlidir (Kao ve ark., 1995; Salcetti ve ark., 1997; Gamonal ve ark., 2000; Jin ve ark., 2000). İmplant çevresi dokuların sağlığını belirlemede PİOS içindeki biokimyasal mediatörlerin oldukça önemli olduğu bildirilmiştir. α 2 makroglobulin, alkalin fosfataz, enflamatuar sitokinler, MMP gibi katabolik enzimler, NE ve IL-1 β , PİOS içerisinde analiz edilerek hastalığın seyri hakkında fikir sahibi olunabilmektedir (Salcetti ve ark., 1997; Kivelä-Rajamäki ve ark., 2003; Lamster ve Ahlo, 2007).

Geçmişte DOS örneklerinde enflamasyon belirteçleri ve periodontal hastalığın klinik parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Lamster, 1997; Lamster ve Ahlo, 2007). Bu çalışmalarda seçilen biyomarkerlar ve periodontal enflamasyonun şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar enflamasyonun moleküler belirteçleri ile mevcut klinik durumun açıkça ilişkili olmadığını göstermiştir. Araştırmacılar klinik olarak bir belirti

görülmeden seviyeleri yükselen belirteçlerin periodontal yıkım sürecini tahmin etmekte önemli olabileceğini bildirmişlerdir (Reinhardt ve ark., 2010).

Çalışmamızda, bu bilgilerden yola çıkılarak implantlar etrafındaki mukozanın değerlendirilebilmesi amacıyla klinik parametrelere ek olarak PİOS örnekleri toplanmıştır. Araştırmamızda literatürde yapılmış olan çalışmalar baz alınarak (Ma ve ark., 2000; Kivela-Rajamaki ve ark., 2003; Roos-Jansaker ve ark., 2006) implantlar etrafında 4 bölgeden (mezial, distal, bukkal ve lingual) rutin klinik parametreler kaydedilmiştir. İmplantlar etrafında kullanılmak üzere geliştirilen plastik enstrümanların, implant yüzeyinden daha yumuşak olduğu ve implant yüzeyine zarar vermedikleri bildirilmiştir (Figuro ve ark., 2014). Bu sebeple, klinik parametreler aynı tip plastik sond kullanılarak değerlendirilmiştir. PİOS örneklerinin toplanmasında literatürde belirtilen şekilde (Chen ve ark., 2000; Ataoglu ve ark., 2002; Mantyla ve ark., 2003; Severino ve ark., 2011; Recker ve ark., 2015) oluk içi yöntem kullanılmıştır. PİOS steril kağıt şeritler oluk içerisinde 30 saniye bekletilerek toplanmış ve Periotron® cihazında ölçülerek, PBS içerisinde (Schierano ve ark., 2008) analiz edileceği güne kadar -20 °C saklanmıştır.

Literatürde periodontal ve peri-implant doku sağlığına etki ettiği düşünülen çeşitli belirteçler ve sitokinler üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (Offenbacher, 1996; Gemmell ve ark., 1997; Kornman ve ark., 1997). Bu belirteçlerden, özellikle IL-1 β , akut ve kronik periodontal enflamasyonda büyük rol oynamakta ve osteoklast oluşumu ile kemik yıkımını teşvik etmektedir (Gowen ve Mundy, 1986; Billingham, 1987; Tatakis ve ark., 1988). Yapılan çalışmalarda DOS'taki IL-1 β 'nın yüksek seviyeleri kronik periodontitis ile ilişkili bulunmuştur (Masada ve ark., 1990; Ishihara ve ark., 1997; Goutoudi ve ark., 2004; Orozco ve ark., 2006). PİOS'taki IL-1 β yüksek seviyelerinin de peri-implantitis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kao ve ark., 1995; Tsalikis ve ark., 2002).

Birçok özelliği bakımından IL-1 β 'ya benzemekte olan bir başka proenflamatuvar sitokinde TNF- α 'dır (Beutler ve Cerami, 1986; Sunderkotter ve ark., 1994). TNF- α kemik rezorpsiyonunu ve kollajenaz üretmeleri için fibroblastları uyarmaktadır (Bertolini ve ark., 1986; Meikle ve ark., 1989). Güncel bir derlemede insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda peri-implantitisten etkilenen dokuların PİOS'larında sağlıklı

olanlara oranla yüksek seviyelerde IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-8 tespit edildiği bildirilmiştir (Javed ve ark., 2011).

MMP'ler, doku tamiri ve yıkımı esnasında hücre dışı matriks ve bazal membran moleküllerini yıkmakla görevlidir. MMP-8, periodontitis varlığında DOS'da bulunan en büyük doku yıkıcı MMP'dir. Peri-implantitisli bölgelerde MMP seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir (Kivelä-Rajamäki ve ark., 2003).

Yapılan birçok çalışmada (Teronen ve ark., 1997; Ma ve ark., 2000; Kivela-Rajamaki ve ark., 2003) peri-implant hastalığı bulunan dokulardan toplanan PİOS'da artmış miktarda MMP-8 tespit edilmiş ve bu enzimin peri-implant hastalığın seyrini takip edebilmek için yararlı bir biyokimyasal belirteç olduğu bildirilmiştir. Nomura ve ark. (2000) implantasyon sonrası PİOS'taki artmış kollajenaz aktivitesinin mukozitisten peri-implantitise dönüşümün değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir. Peri-implant mukozitis ve sağlıklı gruptaki hastaların PİOS örnekleri ve klinik parametrelerini karşılaştırdığımız mevcut araştırmamızda savunduğumuz hipotez bu çalışmalarla desteklenmektedir.

AST normalde hücrelerin stoplazmaları içinde bulunmakta olup hücre ölümünden sonra ekstraselüler ortama salınmaktadır. Tıpta doku yıkımı değerlendirilirken, serumda ve diğer vücut sıvılarındaki (beyin omurilik sıvısı, eklem sıvısı) AST seviyeleri yıllardır teşhis amaçlı kullanılmaktadır (Magnusson ve ark., 1996). Sağlıklı ve hastalıklı periodontal ve peri-implant dokularda, oluk sıvısı içerisindeki AST varlığı ve aktivitesini araştıran çalışmalarda (Cohen ve ark., 1991; Paolantonio ve ark., 2000) AST miktarının yüksek seviyeleri hastalık durumuyla ilişkili bulunmuştur.

Tüm bu veriler ışığında araştırmamızda tam dişsiz hastalarda implant operasyonu sonrası elde edilen klinik ve biyokimyasal veriler peri-implant mukozitis grubunda elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda, klinik olarak MPI, Gİ, SK, SCD, KDM değerlendirilirken; biyokimyasal olarak PİOS içerisindeki IL-1 β , TNF- α , MMP-8 ve AST seviyeleri incelenmiştir. Çalışma sonuçlarımız literatür taraması yapılarak başka çalışmalarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır.

Peri-implant hastalıklarının risk faktörlerini inceleyen güncel bir çalışmada 186 hasta ve 597 implant klinik ve radyografik olarak değerlendirilmiştir. Araştırmaya katılan bireylerde %12.9 oranında peri-implantitis ve %64.5 oranında peri-implant mukozitis teşhis edilmiştir. Çoklu analizler sonucunda peri-implant mukozitis için tespit edilen yüksek plak skorunun önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Plak skorunun artmasının peri-implant mukozitis görülebilme olasılığını arttırdığı rapor edilmiştir (Konstantinidis ve ark., 2015). Bizim çalışmamızın sonuçları mevcut çalışma ile uyum göstermektedir. Çalışmamızda peri-implant mukozitis grubunda tespit edilen plak skoru sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Mikrobiyotanın peri-implant mukozitise sebep olabileceğini bildiren bir başka çalışmada ise tam dişsiz hastalardan sağlıklı ve peri-implant mukozitis teşhis edilen iki grup oluşturulmuştur. 30 gün süresince her iki gruba probiyotik tabletler kullanırılmıştır. 6 aylık takip süresi sonucunda her iki gruptaki PİOS hacimleri, MPI, SCD, Gİ, IL-1 β , IL-6 ve IL-8 değerleri karşılaştırılmıştır. Probiyotik tedavisinden sonra her iki grupta da hem klinik parametrelerde hem de sitokin seviyelerinde anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Araştırmacılar çalışma sonuçlarından yola çıkarak peri-implant mukozitisin tedavisi ve önlenmesi için probiyotik uygulanmasının iyi bir alternatif olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışma plakta bulunan bakterilerin peri-implant mukozitis gelişebilmesi için bir risk faktörü olduğunu gösteren araştırmaları destekler niteliktedir (Flichy-Fernandez ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda peri-implant mukozitis grubunda tespit edilen yüksek plak skoru bu çalışma ile uyum göstermektedir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda KDM'nin peri-implant doku sağlığının devam ettirilebilmesi için gerekli olduğu gösterilmiştir (Artzi ve ark., 1983; Basegmez ve ark., 2012). Lang ve Loe (1972) yapmış oldukları çalışmada 2 mm'den daha az KDM'ye sahip olan bireylerde klinik enflamasyonun daha yüksek olduğunu ve DOS miktarının arttığını bildirmişlerdir. Buna karşın başka çalışmalarda KDM miktarının doku sağlığının devam ettirilebilmesi için önemli bir rolü olmadığı rapor edilmiştir (Miyasato ve ark., 1977). Literatürde KDM ile ilgili çelişkili sonuçlara rastlanılmaktadır. Roos-Jansåker ve ark. (2006) 218 hastaya uygulanan implantlar üzerinde, biyolojik komplikasyonları değerlendirdikleri, 9-14 senelik uzun dönem bir çalışma yapmışlardır.

Peri-implant lezyonlarda implant ve hasta kaynaklı faktörleri değerlendirmişlerdir. Uzun dönem çalışmalarının sonucunda keratinize mukoza varlığının mukozitis ile ilişkili olduğunu ve keratinize mukoza olmayan alanlarda daha az cep oluşumu görülebileceğini bildirmişlerdir.

KDM ile PİOS hacmi arasındaki ilişki Boynuegri ve ark. (2012) tarafından değerlendirilmiştir. Araştırmacılar çalışmanın sonuçlarında yetersiz KDM bulunan grupta PİOS hacminde artış olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde KDM ve peri-implant mukozitis ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda peri-implant mukozitis grubunda tespit edilen KDM sağlıklı gruba oranla düşük bulunmuştur. Bu bulgu implantlar etrafında yeterli KDM olması gerektiği görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda sağlıklı grupta tespit edilen KDM ile Gİ arasında negatif anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Korelasyon sonucu bize KDM'nin yüksek olduğu durumda dişeti sağlığını gösteren bir parametre olan Gİ'nin düşük seviyelerde olduğunu düşündürmektedir. Bu istenen bir sonuçtur. Çalışmamızda KDM ile diğer parametreler arasında bir korelasyon tespit edilememiştir. Değerlendirmiş olduğumuz hasta sayısı ve kısa dönemli yapılmış bir çalışma olması araştırmamızın limitasyonlarıdır.

Sağlıklı, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis grupları bulunan bir başka çalışmada gruplar arasında klinik parametreler ve PİOS hacimleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarında PİOS hacminin klinik parametrelerle pozitif korelasyonu olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda PİOS hacmi peri-implant mukozitis grubunda sağlıklı gruba oranla yüksek bulunmuştur. PİOS hacmi ile klinik parametreler arasında ise gruplar içerisinde anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Çalışma süremiz, subjektif klinik parametrelerin yorumlanmasındaki farklılıklar, çalışma gruplarımızın oral hijyen düzeyi ve submukozal mikroflora virülansının değişkenliği gibi klinisyene veya konağa bağlı faktörlerin bu uyumsuzluğa sebep olmuş olabileceği düşünülmektedir (Bhardwaj ve Prabhuj, 2013).

Peri-implant mukozitis ve peri-implant dokuları sağlıklı olan bireylerde klinik parametreler ve biyokimyasal analizler üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Bu sebeple araştırmamızda elde ettiğimiz sonuçlar peri-implantitis üzerine yapılmış çalışmaların verileriyle de karşılaştırılmıştır.

Ata-Ali ve ark. (2015) 24 peri-implantitis ve 54 sağlıklı hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada klinik parametreleri, çeşitli bakterileri ve PİOS örneklerini incelemişlerdir. PİOS örnekleri içerisindeki IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre peri-implantitis grubunda tespit edilen Gİ ve SCD değerleri sağlıklı gruba oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Porphyromonas gingivalis ve Treponema denticola seviyeleri peri-implantitis grubunda yüksek bulunmuştur. IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α seviyeleri de peri-implantitis grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bizim araştırmamızda peri-implant hastalıklardan peri-implant mukozitis değerlendirilmiştir. Peri-implant mukozitis grubumuzda tespit edilen SCD ve Gİ değeri ile IL-1 β ve TNF- α seviyelerinin mevcut çalışmayla uyumlu olarak sağlıklı gruba göre yüksek bulunması düşündürücüdür.

Fonseca ve ark. (2014) 22 tam dişsiz hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada peri-implant mukozitis ve peri-implantitis bulunan iki grubu klinik ve biyokimyasal açıdan karşılaştırmışlardır. Plak indeksi, mukozitis grubunda, peri-implantitis grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. SK indeksi iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Mukozitis grubunda tespit edilen SCD, peri-implantitis grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. PİOS hacimlerinde iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. PİOS'ta tespit edilen total IL-1 β miktarı peri-implantitis grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. IL-1 β peri-implantitisin karakteristik bir özelliği olarak bildirilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, peri-implant mukozitis grubu ve peri-implant dokuları sağlıklı grup klinik parametreler ve biyokimyasal analizler eşliğinde karşılaştırılmıştır. Peri-implant mukozitis grubunda tespit edilen, MPI, Gİ, SK, SCD, PİOS hacmi ve IL-1 β seviyesi sağlıklı gruba oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak, hastalığın ilerlemesi dahilinde elde edeceğimiz klinik ve biyokimyasal verilerin daha da yükselebileceği söylenebilir.

Güncel bir derlemede insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda peri-implantitisten etkilenen dokuların PİOS'unda sağlıklı olanlara oranla daha yüksek seviyelerde IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-8 tespit edildiği bildirilmiştir (Javed ve ark., 2011). Yapılan bir vaka serisinde de peri-implantitisli bölgelerde yapılan anti-enfektif tedavi sonucu TNF- α seviyelerinde anlamlı şekilde azalma gözlenmiştir (de Mendonça ve ark., 2009). Literatür destekli sonuçlar PİOS'da seçilmiş belirteçlerin peri-implantitis

varlığında teşhis edilebilir bir değerde olduğunu gösterse de erken dönem değişiklikler konusunda yetersiz olabilmektedir (Javed ve ark., 2011). Enflamasyonun moleküler belirteç seviyelerindeki erken değişikliklerin etkilerini keşfedebilmek için bu belirteçlerin PİOS'daki bazal seviyelerinin tespit edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu amaçla çalışmamızda osseointegrasyon sonrası PİOS örnekleri toplanmış ve 6 ay sonra örneklemeye tekrarlanmıştır. Sağlıklı gruptaki hastalar başlangıçtan itibaren takip edilmiş olsa da, mukozitis grubundaki bireylerin sağlıklı dönemdeki PİOS seviyeleri ve klinik parametrelerinin alınamamış olması, implantlarının farklı zamanlarda yerleştirilmiş olması ve idamelerinin farklı olması çalışmamızın limitasyonlarıdır.

Literatürde birçok araştırmada IL-1 β seviyelerinin peri-implant hastalık bulunan bölgelerde sağlıklı olanlara kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir. Kao ve ark.(1995) 12 birey üzerinde yaptıkları kesitsel çalışmada IL-1 β seviyelerinin peri-implantitisli alanlarda sağlıklı bölgelere oranla 3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yine başka bir çalışmada PİOS'taki IL-1 β seviyelerinin peri-implantitisli alanlarda artmış seviyelerde olduğu gösterilmiştir (Panagakos ve ark., 1996). Salcetti ve ark. (1997) başarısız implantlar ve sağlıklı dokuya sahip implantlar etrafındaki PİOS'u değerlendirdikleri çalışmada IL-1 β , PGE₂ ve PDGF miktarlarının başarısız implantlar etrafında anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yine başka bir çalışmada erken peri-implantitis bulunan dokuların PİOS'unda tespit edilen IL-1 β miktarının sağlıklı bölgelerdekine oranla 6 kat fazla olduğu bildirilmiştir (Aboyoussef ve ark., 1998). Bu sonuçlar başka çalışmalarla da desteklenmektedir (Murata ve ark., 2002). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da peri-implant mukozitis grubundaki oluk sıvısında tespit edilen IL-1 β miktarı sağlıklı gruba oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Ataoğlu ve ark. (2002) sigara içen ve içmeyen bireylerde PİOS'ta bulunan IL-1 β , TNF- α ve NE aktivitesini değerlendirmişlerdir. Çalışmada PİOS'taki enzim ve sitokin düzeyleri total miktar ve konsantrasyon olarak değerlendirilmiştir. İmplant etrafında enflamasyon bulunan vakalarda PİOS içerisinde yüksek seviyelerde IL-1 β ve NE tespit edilmiş ve peri-implant gingival enflamasyonla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Literatürde gingival enflamasyon ve IL-1 β seviyesi arasında anlamlı ilişki tespit ederek ilgili çalışma sonuçlarını destekleyen çok sayıda araştırma mevcuttur (Eley

ve ark., 1991; Cox ve Eley, 1992; Hou ve ark., 1995; Rawlinson ve ark., 2000). Çalışmada IL-1 β ve NE seviyeleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki total miktara göre daha anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada PİOS'ta tespit edilen TNF- α seviyesi IL1- β seviyesinden daha az bulunmuş ve TNF- α seviyesinin klinik parametrelerle ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamız mevcut çalışmayı destekler niteliktedir. Peri-implant mukozitis grubunda tespit edilen TNF- α miktarı sağlıklı gruba oranla yüksek bulunsada klinik parametrelerle anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Khoury ve ark. (2008) 20 birey üzerinde yaptıkları araştırmada tek implant uygulaması sonrası erken dönem iyileşme sırasında, PİOS'da meydana gelen değişiklikleri incelemişlerdir. Bireylerin 8'ine antibiyotik profilaksisi uygulanmış, 12'si ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Klinik iyileşme, plak indeksi ve Gİ ile değerlendirilmiştir. Cerrahi alandaki DOS ameliyattan önce, PİOS ise ameliyattan 1 hafta sonra değerlendirilmiştir. ELISA testi ile oluk sıvılarındaki IL-1 β ve IL-8 konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Ameliyattan sonra plak indeksi ve Gİ çok az artmıştır. Total DOS ve PİOS hacimleri randevular arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. PİOS'taki IL-1 β ve IL-8 seviyesi ameliyattan sonra artmıştır. Bizim çalışmamızın implant operasyonu sonrası 3. ay (başlangıç) bulguları bu çalışma ile uyum göstermektedir. Araştırmamızda ikinci cerrahi operasyon sonrası, gingival iyileşmeyi takiben alınan klinik parametreler, PİOS hacmi, PİOS sitokin ve enzim değerlerinin protetik restorasyon sonrası 6. ay değerlerine göre fazla bulunmasının erken dönem yara iyileşmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Duarte ve ark. (2009) yapmış oldukları çalışmada peri-implant mukozitis ve peri-implantitis hastalarına mekanik, anti-enfektif tedavi uygulamışlar, tedavi edilen ve edilmeyen gruptaki hastaları sağlıklı grupla karşılaştırmışlardır. Plak akümüasyonu, marjinal kanama, SK, süpürasyon ve SCD başlangıçta ve tedaviden 3 ay sonra değerlendirilmiştir. IL-4, IL-10 ve IL-12, TNF- α , RANKL ve OPG, PİOS'da ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. 3 ay sonra anti-enfektif tedavi gören hastaların klinik parametreleri sağlıklı gruptaki hastalarla aynı seviyelere inmiştir. TNF- α 'nın total miktarı tedavi edilmemiş hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. OPG/RANKL oranı, sağlıklı peri-implant dokularda tedavi edilmemiş dokulara oranla daha fazla

bulunmuştur. Peri-implant hastalığı bulunan bireylerin PİOS'ları içerisinde tespit edilen TNF- α seviyeleri tedaviden 3 ay sonra anlamlı şekilde azalmış ve sağlıklı grupla aynı seviyelere gelmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda, peri-implant mukozitis teşhisi yapılmış grupta tespit edilen MPI, SK ve SCD değerleri ile TNF- α miktarı sağlıklı gruba oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada (Schierano ve ark., 2008) DOS'ta ve PİOS'ta bulunan TNF- α , TGF- β 2 ve IL-1 β miktarları plak birikimine göre değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmanın sonuçlarında TNF- α ve TGF- β 2 miktarları anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. IL-1 β miktarı ise DOS'ta anlamlı bir artış gösterirken, PİOS'taki artış anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızın sonuçlarında da IL-1 β ve TNF- α seviyeleri grup içerisinde plak miktarı ile korelasyon göstermemektedir. Bu durum hastaların kliniğe başvurmadan hemen önce oral hijyen sağlamış olabileceğini; ancak tespit edilen yüksek sitokin miktarlarının hijyen sağlanmasından önceki plak seviyesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Petkovic ve ark. (2010) sağlıklı ve peri-implant mukozitis bulunan bireyleri inceledikleri çalışmada PİOS içerisindeki IL-1 β , TNF- α , IL-8 ve makrofaj enflamatuar protein 1 alfa (MIP-1 α) seviyelerini incelemişlerdir. Tüm parametrelerde mukozitis grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. İlgili çalışmanın sonuçları bizim araştırmamızla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da IL-1 β ve TNF- α seviyeleri peri-implant mukozitis grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Yapılan başka çalışmalar da TNF- α 'nın periodontal hastalık varlığında DOS'ta yüksek seviyelerde olduğunu göstermiştir (Gamonal ve ark., 2003; Feng ve ark., 2006; Schulz ve ark., 2008).

Kivelä-Rajamäki ve ark. (2003) sağlıklı ve hastalıklı peri-implant dokularda yapmış olduğu çalışmada 72 implanttan oluk sıvısı örnekleri toplanmış, bu örneklerde MMP-8 ve MMP-7 seviyelerini incelemişlerdir. MMP-8 ve MMP-7 enzimlerinin düzeyleri hastalıklı peri-implant dokulardan toplanan PİOS'da sağlıklı peri-implant dokulardan toplanan örneklerle göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. MMP-8 ve MMP-7 seviyelerinin birbiriyle ve Gİ ile anlamlı şekilde korelasyonu olduğu tespit

edilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada MMP-8 düzeyleri peri-implant mukozitis grubunda sağlıklı gruba oranla yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Klinik parametrelerde tespit edilen Gİ skoru peri-implant mukozitis grubunda sağlıklı gruba oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Peri-implant mukozitis grubunda, grup içi MMP-8 seviyeleri Gİ skorlarıyla pozitif korelasyonlu bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda ortodontik diş hareketi esnasında periodontal ligamentin kollajenöz hücre dışı matriksinin ve alveolar kemiğin remodelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Nakagawa ve ark., 1994; Karimbux ve Nishimura, 1995). MMP'lerin periodontal ligamentin ve kemiğin remodelasyonunda fizyolojik ve patolojik durumlarda kilit bir rol oynadığı bilinmektedir. Apajalahti ve ark.'nın (2003) yapmış oldukları çalışmada ortodontik kuvvetlerin başlangıcında DOS'da yüksek miktarda MMP-8 enzimi tespit edilmiştir. Bu yükselişin yanında herhangi bir gingival enflamasyon belirtisi veya cep oluşumu görülmemiştir. Araştırmacılar MMP-8 seviyesinin yüksek olmasının ortodontik kuvvetler altında bulunan periodontal ligamentin ve kemiğin remodelasyonundan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın ışığında, çalışmamızın 1a grubundaki MMP-8 ve diğer belirteçlerin seviyelerinin 1b grubundan daha fazla tespit edilmiş olması ve herhangi bir gingival enflamasyon belirtisi göstermemesi, osseointegrasyonun remodelasyon evresinin aktif dönemde olabileceğini düşündürmektedir.

Ma ve ark.'nın (2000) implantlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada kollajenaz-2 ve kollajenaz-3 seviyeleri, 3 mm'den büyük kemik kaybı olan vakalarda, 3 mm'den daha az kemik kaybı olan vakalara göre anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. Gİ skorları kemik kaybının 3 mm'den fazla olduğu vakalarda, daha az kayıp görülenlere göre daha fazla bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Gİ skoruna göre enflamasyonun şiddeti kemik kaybıyla ilişkili bulunmamıştır. Araştırmacılar Gİ'nin kemik kaybı için önemli bir klinik belirteç olmadığını; ancak kollajenaz-2 ve kollajenaz-3 enzim seviyelerinin peri-implant osteoliz tespiti için oldukça önemli olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca diş hekimlerine çok düşük Gİ skorunda bile kemik kaybı görülebilme ihtimalini düşünmeleri önerilmiştir. Bizim çalışmamızda da ikinci grupta tespit edilen MMP-8 ve diğer belirteçlerin seviyeleri birinci gruba oranla yüksek

bulunmuştur. Klinik parametrelere bakıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Ancak grup içerisinde klinik parametrelerle enzim ve sitokin miktarları anlamlı bir korelasyon göstermemektedir.

Periodontitisli bireyler üzerinde yapılan başka bir çalışmada (Chen ve ark., 2000) tedavi öncesi ve tedavi sonrası DOS'ta bulunan MMP-8 ve elastaz enzim değerleri ile klinik parametreler değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası klinik parametrelerde ve enzim değerlerinde anlamlı şekilde azalma görülmüştür. Enzim değerleri Gİ ve kanama indeksi ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda peri-implant mukozitis grubunda tespit edilen MMP-8 seviyesi sağlıklı gruba oranla yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Çalışmamızda gruplar içerisinde MMP-8 seviyeleri ile klinik parametreler arasında da anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar bize hastalığın aktif dönemde olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca peri-implant mukozitis grubumuzda bulunan hastaların tedavisinden sonra klinik ve biyokimyasal parametrelerinde düşüş olması beklenmektedir.

Yapılan literatür taramasında PİOS içerisinde bulunan AST seviyeleri ile ilgili az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Çalışma sonuçlarımız daha çok periodontal hastalıklarla ilişkili olarak DOS'ta tespit edilen AST seviyeleriyle karşılaştırılmıştır.

Imrey ve ark. (1991) 60 hasta üzerinde yürüttükleri çalışmada, periodontal hastalık durumunda, AST seviyesi ve klinik indeksler arası ilişkiyi değerlendirmişlerdir. 30 saniye'lik DOS toplanması sonrasında hastalık derecesine göre, tespit edilen AST hacminin klinik indekslerle önemli derecede ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar klinik indekslerle hastalık tespiti yapılamayan ancak yüksek AST hacmi elde edilen durumları ise mevcut hastalığın farklı seviyelerde olabileceği şeklinde açıklamışlardır. Bizim araştırmamızda peri-implant mukozitis teşhis edilmiş grupta belirlenen klinik parametreler sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Peri-implant mukozitis grubunda tespit edilen AST miktarı sağlıklı gruba oranla yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Buna ek olarak, grup içerisinde klinik parametreler ve AST seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmemesi de hastalığın ilerlemiş safhada olmadığını düşündürmektedir.

Chambers ve ark. (1984) kalpte, karaciğerde ve böbrekte enflamatuar lezyonların tanımlanmasında yıllardır kullanılan AST seviyeleri üzerinde çalışmışlardır. Çalışmalarında av köpekleri üzerinde periodontal hastalığın ilerlemesini incelemişlerdir. Her bir köpeğin küçük azı dişlerine ligatür yerleştirilmiştir. AST seviyeleri ligatür yerleştirilmeden önce ve 2 hafta sonra değerlendirilmiştir. DOS'ta 2 hafta sonra tespit edilen AST seviyeleri işlemiden önceki değerlere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Geleneksel klinik parametrelerle AST düzeyi arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir. Artmış AST düzeylerine rağmen klinik olarak ayırt edilen bir enflamasyon yada Gİ skorlarında anlamlı bir artış görülmemiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmayla benzerlik göstermektedir. Araştırmamızda AST total değerlerinin tüm gruplarda grup içi Gİ skorları ile anlamlı bir korelasyon göstermediği görülmüştür. Bu durum bize standart klinik değerlendirme ile enflamasyonun tespitinden önce AST seviyesinin artmış olabileceğini düşündürmektedir (Imrey ve ark., 1991).

Persson ve ark. (1990) deneysel bir gingivitis modeli üzerinde çalışmışlardır. Çalışmada, periodontal enflamasyonun varlığı ve kapsamı ile AST enziminin seviyeleri arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Araştırmacılar, Gİ skorlarının kendiliğinden oluşan lezyonlarda ve deneysel olarak oluşturulan lezyonlarda AST seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Çalışmaya göre AST seviyelerinin periodontal enflamasyonun varlığı ve kapsamını değerlendirmede kullanılabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise AST değerleri grup içerisinde Gİ skorları ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir.

Cohen ve ark. (1991) köpekler üzerinde yürüttükleri bir araştırmada DOS'taki AST seviyesi ve periodontal hastalığın klinik belirtileri üzerinde çalışmışlardır. Her bir köpektaki 6 küçük azı dişi ligatürle bağlanmış ve 5 hafta kadar takip edilmiştir. DOS'un toplandığı formalinle fiske edilmiş dokular ışık mikroskobu altında epitelyal ülserasyon, kemik rezorpsiyonu ve enflamatuar hücre infiltratı açısından değerlendirilmiştir. DOS, AST seviyesi ve mikroskobik bulgular değerlendirildiğinde yüksek enzim konsantrasyonunun hastalık aktivitesinin mikroskobik tespitiyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları insanlarda yapılacak olan çalışmalarda periodontal hastalığın ilerlemesinde AST'nin bir belirteç olarak kullanılabileceğini

göstermektedir. Bizim çalışmamızda da peri-implant mukozitis grubunda tespit edilen oluk sıvısı AST değerleri sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre peri-implant mukozitiste tespit edilen yüksek AST değerlerinin peri-implantitis varlığında daha da artacağı düşünülmektedir.

Sağlıklı ve peri-implant hastalığı bulunan vakalarda PİOS içerisindeki AST varlığı ve aktivitesini araştıran bir çalışmada (Paolantonio ve ark., 2000) sağlıklı, mukozitis ve peri-implantitis grupları oluşturulmuştur. 30 saniye içerisinde toplanan örnekler spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, sağlıklı grup ile peri-implantitis grubu arasında ve peri-implant mukozitis ile peri-implantitis grupları arasında AST seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Mukozitis grubunda değerler daha fazla bulunmuş olmasına rağmen, sağlıklı grup ile mukozitis grubu arasında bulunan fark anlamlı kabul edilmemiştir. Araştırmacılar daha çok sayıda deneysel materyal üzerinde çalışıldığı takdirde sonuçların istatistiksel olarak anlamlı seviyelere gelebileceğini bildirmişlerdir. AST seviyesi SCD, kemik kaybı miktarı ve SK ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da peri-implant mukozitis bulunan gruptaki AST miktarı sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Ayrıca AST miktarı gruplar içerisinde klinik parametrelerle anlamlı bir korelasyon göstermemektedir. Gruplarımız içerisindeki AST seviyeleri ve klinik parametreler arasında bulunan korelasyonların uzun dönem takipte, daha fazla vaka üzerinde ve hastalığın ilerlemiş seviyelerinde incelenmesi durumunda istatistiksel olarak anlamlı fark gösterebileceği düşünülmektedir.

Yapılan araştırmalarda sağlıklı implantlar çevresinde tespit edilen AST aktivitesinin varlığı doku ve materyal arasında fizyolojik hücrel bir turn-over olabileceğini düşündürmektedir (Chambers ve ark., 1984). Çalışmamızın sağlıklı grubunda (grup 1b) az miktarda olsa da AST enzimi tespit edilmiş olmasının bu bilgiyle açıklanabileceği düşünülmektedir.

Tüm bu veriler ışığında çalışmamızda peri-implant mukozitis grubunda IL-1 β ve TNF- α seviyeleri sağlıklı gruba oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. MMP-8 ve AST seviyeleri ise peri-implant mukozitis grubunda sağlıklı gruba oranla yüksek bulunsada istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Yapılan araştırmalarda konak cevabının pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki denge ile

düzenlendiği gösterilmiştir. Bu sitokinler kemik rezorpsiyonu mekanizmasını yönettiğinden, hastalığın ilerlemesi veya ilerlememesi konusunda hayati öneme sahiptirler (Weitzmann ve Pacifici, 2005; Medzhitov, 2007). Bu bilgilere dayanarak peri-implant mukozitis teşhis edilen grubumuzda, dokularda bir enflamasyon bulunduğu ancak hastalığın ilerlemiş safhada ya da yıkım safhasında olmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızın bulgularından yola çıkarak;

- a- Peri-implant dokuların sağlığını değerlendirmede klinik parametrelere ek olarak yapılan PİOS analizi hastalığın erken teşhisi açısından diagnostik bir belirteç olarak kullanılabilir.
- b- Peri-implant mukozitiste yükselen biyokimyasal belirteçler enflamasyonun devam etmesi halinde doku yıkımına sebep olabilir.
- c- Sağlıklı peri-implant dokularda az miktarda da olsa tespit edilen sitokin ve enzim seviyeleri kemiğin remodelasyonuna bağlı olabilir.
- d- KDM'nin peri-implant mukozitis grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunması, peri-implant doku sağlığının devamı için yeterli bir KDM olması gerektiği görüşünü destekleyebilir.
- e- Gelecek dönemde geliştirilebilecek çeşitli sitokin ve enzim inhibitörleri enflamasyonun etkisini azaltabilir ve tedavi stratejisi oluşturulmasını sağlayabilir.
- f- Spesifik sitokin ve gen tedavileri enflamasyonun baskılanması açısından geliştirilebilir.
- g- Hastalığın ilerleme mekanizması ile biyokimyasal belirteçlerin ilişkisini tam olarak anlayabilmek için, uzun dönem prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Tam dişsiz hastalar üzerinde yapmış olduğumuz çalışmada, uygulanan implantlar sonrasında tespit edilen klinik ve biyokimyasal veriler, peri-implant mukozitis teşhis edilen bireylerle karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre;

- 1- Sağlıklı grupta klinik parametrelerde başlangıç (implantasyon sonrası 3.ay) ve 6. ay (implantasyon sonrası 9.ay) verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.
- 2- Peri-implant mukozitis bulunan bireylerde klinik parametrelerde elde edilen veriler, KDM dışında sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. KDM’de elde edilen veriler ise, peri-implant mukozitis grubunda, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.
- 3- Sağlıklı grupta biyokimyasal parametrelerde başlangıç ve 6. ay verileri arasında IL-1 β , TNF- α , MMP-8 ve AST değerlerinde anlamlı fark tespit edilmezken, PİOS hacminde 6. ay verilerinde tespit edilen değer başlangıç verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.
- 4- Sağlıklı ve peri-implant mukozitis bulunan bireylerde elde edilen biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında iki grup arasında AST ve MMP-8 değerlerinde anlamlı fark tespit edilmezken, IL-1 β , TNF- α ve PİOS hacmi peri-implant mukozitis grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

ÖZET

Alpaslan Yaylı N.Z., Peri-implant doku sağlığının değerlendirilmesinde enflamatuvar sitokinlerin ve enzimlerin önemi, YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2015. Bu çalışmanın amacı, tam dişsiz hastaların, peri-implant dokularında protetik restorasyon öncesi (implantasyon sonrası 3.ay) değerlendirilen klinik parametreler ile PİOS'larında bulunan biyokimyasal belirteçlerin birbiriyle ilişkisini ve 6 ay sonraki seviyelerini belirlemek ve bu verileri peri-implant mukozitis grubundaki bireylerin klinik ve biyokimyasal verileri ile karşılaştırmaktır. Araştırmada 40 bireyde bulunan 80 implant iki ayrı grupta değerlendirilmiştir. İlk grupta 11 kadın, 9 erkek toplam 20 hasta; ikinci grupta ise 8 kadın, 12 erkek toplam 20 hasta üzerinde çalışılmıştır. Birinci gruptaki hastaların tümüne alt çene kanin dişleri hizasına iki adet implant uygulanmıştır. İmplantasyon sonrası 3. ayda peri-implant oluk sıvısı (PİOS) örnekleri toplanan tüm hastaların modifiye plak indeksi (MPI), gingival indeks (Gİ), sondlamada kanama (SK), sondlama cep derinliği (SCD) ve keratinize dişeti miktarını (KDM) içeren klinik parametreleri de kaydedilmiştir. PİOS ve klinik parametreler, protetik restorasyondan 6 ay sonra (implantasyon sonrası 9.ay) tekrar değerlendirilmiştir. İkinci grupta bulunan peri-implant mukozitis teşhisi edilmiş bireylerden de PİOS örnekleri toplanarak klinik parametreleri kaydedilmiştir. Her iki grupta toplanan PİOS örneklerinde, ELISA testi kullanılarak İnterlökin-1 β (IL-1 β), Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α), Matriks Metalloproteinaz-8 (MMP-8) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) seviyeleri değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin istatistik analizlerinin yapılmasında SPSS paket programı kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, peri- implant mukozitis grubunda tespit edilen MPI, Gİ, SK, SCD, PİOS hacmi, IL-1 β , TNF- α , MMP-8 ve AST değerleri sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. KDM'nin ise peri-implant mukozitis grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu çalışmanın sınırları dahilinde, klinik parametrelere ek olarak PİOS içerisinde bulunan biyokimyasal belirteçlerin analizinin, peri-implant doku sağlığını değerlendirmede önemli bir yöntem olduğu ve hastalığın erken teşhisi açısından kullanılabileceği söylenebilir.

Anahtar sözcükler: IL-1 β , TNF- α , MMP-8, AST, peri-implant mukozitis, peri-implant oluk sıvısı

SUMMARY

Alpaslan Yayli N.Z., Importance of enflamatuar cytokines and enzymes on the evaluation of peri-implant tissue health, YYU Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences Department of Periodontology, Phd Thesis, Van, 2015. The aim of this study is determination of the relation between clinical parameters and biomarkers in peri-implant crevicular fluid (PICF) before (three months after implantation) and sixth months after prosthetic restorations in peri-implant tissues of totally edentulous patients and comparison with peri-implant mucositis patients. In this research 80 implants as two groups in 40 individuals were evaluated. In the first group there are 20 patients as 11 women and 9 men; in the second group there are 20 patients as 8 women and 12 men. In the first group all patients received two implants at the mandibular canine regions. 3 months after implantation, PICF samples were collected. Clinical parameters including modified plaque index (MPI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing depth (PD) and keratinised tissue (KT) were recorded. 6 months after prosthetic restorations (nine months after implantation), PICF samples and clinical parameters were evaluated. PICF samples and clinical parameters were analyzed in peri-implant mucositis patients too. In PICF samples which were collected from both groups, Interleukin-1 β (IL-1 β), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Matrix Metalloproteinase-8 (MMP-8) and Aspartat Aminotransferase (AST) were evaluated by ELISA. In the statistical analysis, SPSS pocket program was used. Results of this study indicated that MPI, GI, BOP, PICF value, PD, IL-1 β , TNF- α , MMP-8 and AST values were statistically higher in peri-implant mucositis group than the healthy group. Peri-implant mucositis group showed statistically lower KT scores than the healthy group ($p < 0,05$). Within the limitations of this study, the analysis of PICF in addition to the clinical parameters is a useful method for evaluating the peri-implant tissue health and early diagnosis.

Key words: IL-1 β , TNF- α , MMP-8, AST, peri-implant mucositis, peri-implant crevicular fluid

KAYNAKLAR

- Abe T, Hara Y ve Aono M (1991). Penetration, clearance and retention of antigen en route from the gingival sulcus to the draining lymph node of rats. *Journal of Periodontal Research*, 26, 5, 429–439.
- Aboyoussef H, Carter C, Jandinski J ve Panagakos F (1998). Detection of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases in implant crevicular fluid. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 13, 5, 689–696.
- Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Brånemark P ve Jemt T (1990). A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 5, 4, 347–359.
- Adell R, Lekholm U, Rockler B ve Brånemark P (1981). A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 10, 6, 387–416.
- Adibrad M, Shahabuei M ve Sahabi M (2009). Significance of the width of keratinized mucosa on the health status of the supporting tissue around implants supporting overdentures. *Journal of Oral Implantology*, 35, 5, 232–237.
- Agerbaek M, Lang NP ve Persson G (2006). Comparisons of bacterial patterns present at implant and tooth sites in subjects on supportive periodontal therapy. I. impact of clinical variables, gender and smoking. *Clinical Oral Implants Research*, 17, 18–24.
- Ainamo J ve Bay I (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 25, 4, 229–235.
- Airlia-Mansson S, Söder B, Kari K ve Meurman J (2006). Influence of combinations of bacteria on the levels of prostaglandin E2, interleukin-1 beta and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid and on the severity of periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 77, 6, 1025–1031.
- Akça K, Çehreli M ve İplikçioğlu H (2002). A comparison of three-dimensional finite element stress analysis with in vitro strain gauge measurements on dental implants. *The International Journal of Prosthodontics*, 15, 2, 115–121.
- Akça K ve İplikçioğlu H (2002). Finite element stress analysis of the effect of short implant usage in place of cantilever extensions in mandibular posterior edentulism. *Journal of Oral Rehabilitation*, 29, 4, 350–356.
- Akoglu B, Uçankale M, Ozkan Y ve Kulak-Ozkan Y (2011). Five-year treatment outcomes with three brands of implants supporting mandibular overdentures. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 26, 1, 188–194.

Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA ve Lindström J (1981). Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 52, 2, 155–170.

Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A ve Wennerberg A (2014). Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 16, 155–65.

Albrektsson T, Johansson CB ve Sennerby L (1994). Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. *Periodontology 2000*, 4, 58–73.

Albrektsson T, Zarb GA, Worthington P ve Eriksson AR (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 1, 1, 11–25.

Alexander DC, Martin J, King P, Powell J, Caves J ve Cohen M (1996). Interleukin-1beta, prostaglandin E2 and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *Journal of Periodontology*, 67, 8, 755–762.

Alfano M (1974). The origin of gingival fluid. *Journal of Theoretical Biology*, 47, 1, 127–136.

Anjard R (1981). Mayan dental wonders. *Journal of Oral Implantology*, 9, 3, 423–6.

Apajalahti S, Sorsa T, Railavo S ve Ingman T (2003). The in vivo levels of matrix metalloproteinase-1 and -8 in gingival crevicular fluid during initial orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research*, 82, 12, 1018–1022.

Apatzidou D, Riggio M ve Kinane D (2005). Impact of smoking on the clinical microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, 9, 973–983.

Apse P, Ellen R, Overall C ve Zarb GA (1989). Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: A comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *Journal of Periodontal Research*, 24, 96–105.

Araz M, Güven Y ve Aktören O (2013). The role of salivary biomarkers in early diagnostics. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 47, 2, 73–80.

Arend W, Malyak M, Guthridge C ve Gabay C (1998). Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annual Review of Immunology*, 16, 27–55.

Arlin M (1986). The periodontal examination and consultation. The diagnostic components. *Oral Health*, 76, 1, 37–42.

Artzi Z, Tal H, Moses O ve Kozlovsky A (1983). Mucosal considerations for osseointegrated implants. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 70, 5, 427–432.

Arvidson K (1998). A subsequent two-stage dental implant system and its clinical application. *Periodontology* 2000, 7, 96–105.

Ata-Ali J, Flichy-Fernandez AJ, Alegre Domingo T, Ata-Ali F, Palacio J ve Penarocha M (2015). Clinical, microbiological and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 15, 1, 43.

Ataoglu H, Alptekin NO, Haliloglu S, Gursel M, Ataoglu T, Serpek B ve Durmus E (2002). Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clinical Oral Implants Research*, 13, 5, 470–476.

Ayhan Alkan E ve Dikilitaş A (2014). Tükürük, kan ve ürünler, dişeti oluşu sıvısı ve peri-implant oluşu sıvısı toplama yöntemleri ve standardizasyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics*, 5, 1, 13–20.

Bain C ve Moy P (1993). The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 8, 6, 609–615.

Baldwin A (2001). Series introduction: the transcription factor NF-kappaB and human disease. *Journal of Clinical Investigation*, 107, 3–6.

Balkwill F ve Burke F (1989). The cytokine network. *Immunology Today*, 9, 299–304.

Baron M, Haas R, Dortbudak O ve Watzek G (2000). Experimentally induced peri-implantitis; a review of different treatment methods described in the literature. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 15, 4, 533–544.

Bartold B, Cantley M ve Haynes D (2010). Mechanism and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontology* 2000, 53, 1, 55–69.

Basegmez C, Ersanli S, Demirel K, Bolukbasi N ve Yalcin S (2012). The comparison of two techniques to increase the amount of peri-implant attached mucosa: free gingival grafts versus vestibuloplasty. One-year results from a randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology*, 5, 2, 139–145.

Basegmez C, Yalcin S, Yalcin F, Ersanli S ve Mijiritsky E (2012). Evaluation of periimplant crevicular fluid prostaglandin E2 and matirx metalloproteinase-8 levels from health to periimplant disease status: A prosoective study. *Implant Dentistry*, 21, 4, 306–310.

Baylink D, Finkelman R ve Mohan S (1993). Growth factors to stimulate bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8, 565–572.

- Becker W, Becker BE, Newman MG ve Nyman S (1990). Clinical and microbiologic finding that may contribute to dental implant failure. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 5, 31–38.
- Berglundh T, Gislason O, Lekholm U, Sennerby L ve Lindhe J (2004). Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, 31, 341–347.
- Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B ve Thomsen P (1991). The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clinical Oral Implants Research*, 2, 2, 81–90.
- Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K ve Ericsson I (1994). The topography of the vascular systems in the periodontal and periimplant tissues in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, 21, 189–193.
- Berglundh T, Lindhe J ve Lang NP (2008). Peri-implant mucositis and peri-implantitis, chapter 24, in “*Clinical Periodontology and Implant Dentistry*” Editors, J Lindhe, NP Lang and T Karring, 5. edition , Blackwell Munksgaard, 529-538.
- Berglundh T, Lindhe J, Marinello C, Ericsson I ve Liljenberg B (1992). Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*, 3, 1, 1–8.
- Berglundh T, Persson L ve Klinge B (2002). A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *Journal of Periodontology*, 29, 3, 197–212.
- Bergstrom J (1989). Cigarette smoking as a risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 17, 5, 245–247.
- Bergstrom J ve Eliasson S (1987). Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *Journal of Periodontal Research*, 22, 6, 513–517.
- Bergstrom J and Preber H (1994). Tobacco use as a risk factor. *Journal of Periodontology*, 65, 5, 545–550.
- Beriat N, Gülay G ve Ertan A (2009). Dental implant materyalleri. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 3, 2, 338–345.
- Bertolini DR, Nedwin G, Bringman T, Smith D ve Mundy G (1986). Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature*, 319, 6053, 516–518.
- Beutler B ve Cerami A (1986). Catechin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*, 320, 6063, 584–588.

- Bhardwaj S ve Prabhuj M (2013). Comparative volumetric and clinical evaluation of peri-implant sulcular fluid and gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 43, 5, 233–242.
- Billingham M (1987). Cytokines as inflammatory mediators. *British Medical Bulletin*, 43, 2, 350–357.
- Binder T, Goodason J ve Socransky S (1987). Gingival fluid levels of acid and alkaline phosphatase. *Journal of Periodontal Research*, 22, 1, 14–19.
- Birkedal-Hansen H (1993). Role of matrix metalloproteinases in human periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 64, 5, 474–484.
- Birkedal-Hansen H, Moore W, Bodden M, Windsor L, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A ve Engler J (1993). Matrix metalloproteinases: a review. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 4, 197–250.
- Blair H, Zaidi M and Schlesinger P (2002). Mechanisms balancing skeletal matrix synthesis and degradation. *Biochemical Journal*, 364, 2, 329–341.
- Blumenthal N, Koh-Kunst G, Alves M, Miranda D, Sorensen R, Wozney J ve Wikesjo U (2002). Effect of surgical implantation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a bioabsorbable collagen sponge or calcium phosphate putty carrier in intrabony periodontal defects in the baboon. *Journal of Periodontology*, 73, 12, 1494–1506.
- Bostanci N, İlgenli T ve Emingil G (2007). Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *Journal of Clinical Periodontology*, 34, 5, 370–376.
- Bothe R, Beaton L ve Davenport H (1940). Reaction of bone to multiple metallic implants. *The Journal of surgery, gynecology and obstetrics*, 71, 598–602.
- Boyce B, Li P ve Yao Z (2005). TNF-alpha and pathologic bone resorption. *The Keio Journal of Medicine*, 54, 3, 127–131.
- Boynuegri D, Nemli S ve Kasko Y (2012). Significance of keratinized mucosa around dental implants: a prospective comparative study. *Clinical Oral Implants Research*, 24, 8, 928–933.
- Bradley J (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of Pathology*, 214, 149–160.
- Brandes R, Beamer B ve Holt S (1988). Clinical-microscopic observation of ligature induced "peri-implantitis" around osseointegrated implants. *Journal of Dental Research*, 67, 287.

Branemark P, Hansson B, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallen O ve Ohman A (1977). Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: experience from a 10-year period. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, 16, 1–132.

Branemark P, Zarb GA ve Albrektsson T (1985). “*Tissue Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry*” Editors, U Lekholm and GA Zarb, Quintessence, Chicago, 283-292.

Branemark R, Ohnells L, Nilsson P ve Thomsen P (1997). Biomechanical characterization of osseointegration during healing: an experimental in vivo study in the rat. *Biomaterials*, 18, 969–78.

Brunski J, Moccia AFJ, Pollack S, Korostoff E ve Trachtenberg D (1979). The influence of functional use of endosseous dental implants on the tissue-implant interface.II. Clinical aspects. *Journal of Dental Research*, 58, 10, 1970–1980.

Buduneli E, Genel F, Atilla G ve Kutukculer N (2003). Evaluation of p53, bcl-2, and interleukin-15 levels in gingival crevicular fluid of cyclosporin A-treated patients. *Journal of Periodontology*, 74, 4, 506–511.

Buser D, Weber H, Donath K, Fiorellini J, Paquette D ve Williams R (1992). Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs. *Journal of Periodontology*, 63, 226–236.

Carter L ve Dutton R (1996). Type 1 and Type 2: a fundamental dichotomy for all T-cell subsets. *Current Opinion in Immunology*, 8, 3, 336–342.

Casado P, Canullo L, de Almeida F, Granjiero J, Barboza E ve Leite Duarte M (2013). Interleukins 1beta and 10 expressions in the periimplant crevicular fluid from patients with untreated periimplant disease. *Implant Dentistry*, 22, 143–150.

Chambers DA, Crawford JM, Mukherjee S ve Cohen RL (1984). Aspartate aminotransferase increases in crevicular fluid during experimental periodontitis in beagle dogs. *Journal of Periodontology*, 55, 9, 526–530.

Chapple I, Landini G, Griffiths G, Patel N ve Ward RS (1999). Calibration of the Periotron 8000(R) and 6000(R) by polynomial regression. *Journal of Periodontal Research*, 34, 2, 79–86.

Chen H, Cox S, Eley B, Mantyla P, Rönkä H ve Sorsa T (2000). Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 27, 5, 366–369.

Chung D, Oh T, Shotwell J, Misch C ve Wang H (2006). Significance of keratinized mucosa in maintenance of dental implants with different surfaces. *Journal of Periodontology*, 77, 8, 1410–1420.

- Clarke E, Polyzois I, Renvert S ve Claffey N (2008). Surgical treatment of peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 8, 316–332.
- Cochran D (2000). The scientific basis for and clinical experiences with Straumann implants including the ITI Dental Implant System: a consensus report. *Clinical Oral Implants Research*, 11, 33–58.
- Cochran DL (2008). Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 79, 8, 1569–1576.
- Coelho PG, Granjeiro J, Romanos GE, Suzuki M, Silva NRF, Cardarapoli G ve Lemons J (2009). Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research*, 88, 2, 579–596.
- Cohen RL, Alves M, Crawford J, McSwiggin T ve Chambers D (1991). Association of gingival crevicular fluid aspartate aminotransferase levels with histopathology during ligature-induced periodontitis in the beagle dog. *Journal of Dental Research*, 70, 6, 984–987.
- Cooper RL (2009). The current and future treatment of edentulism. *Journal of Prosthodontics*, 18, 2, 116–122.
- Cox S ve Eley B (1992). Cathepsin B/L-, elastase-, tryptase-, trypsin- and dipeptidyl peptidase IV-like activities in gingival crevicular fluid. A comparison of levels before and after basic periodontal treatment of chronic periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 19, 333–339.
- Çakmak H ve Marakoğlu İ (2002). İnterlökin-1 ve periodontal hastalık patogenezindeki rolü. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 12, 2, 70–81.
- D'Aoust P ve Landry R (1994). The effect of supragingival plaque on crevicular fluid measurements. *International Dental Journal*, 44, 2, 159–164.
- Davies J (1998). Mechanisms of endosseous integration. *The International Journal of Prosthodontics*, 11, 391–401.
- Davies J (2003). Understanding peri-implant endosseous healing. *Journal Of Dental Education*, 67, 8, 932–949.
- De Boever A ve De Boever J (2006). Early colonization of non-submerged dental implants in patients with a history of advanced aggressive periodontitis. *Clinical Oral Implants Research*, 17, 8–17.
- De Grandmont P, Feine J, Tache R, Boudrias P, Donohue W, Tanguay R ve Lund JP (1994). Within-subject comparisons of implant-supported mandibular prostheses: psychometric evaluation. *Journal of Dental Research*, 73, 1096–1104.

- De Mendonça A, Santos V, Cesar-Neto J ve Duarte P (2009). Tumor necrosis factor-alpha levels after surgical anti-infectivemechanical therapy for peri-implantitis: A 12-month follow-up. *Journal of Periodontology*, 80, 4, 693–699.
- Delaleu N ve Bickel M (2004). Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontology 2000*, 35, 6, 42–52.
- Delima A, Oates T ve Assuma R (2001). Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 28, 233–240.
- Delima A ve Van Dyke T (2003). Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31, 55–76.
- Digidi M, Piattelli A, Scarano A, Shibli J ve Iezzi G (2012). Peri-implant collagen fibers around human cone morse connection implants under polarized light: a report of three cases. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 32, 323–328.
- Dilsiz A, Zihni M ve Yavuz M (2008). Peri-implant hastalıklar. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 11, 59–65.
- Dinarello C (1996). Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood Journal*, 87, 2095–2147.
- Dinarello C (2000a). The role of interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *The New England Journal of Medicine*, 343, 732–734.
- Dinarello C (2000b). Proinflammatory cytokines. *CHEST Journal*, 118, 503–508.
- Dinarello C ve Pomerantz B (2001). Proinflammatory cytokines in heart disease. *Blood Purification*, 19, 314–321.
- Doreme J (1973). A bit of history and dental histoloji today. *Promot Dent*, 20, 12–8.
- Drake F, Dodds R ve James I (1996). Cathepsin-K, but not cathepsins B, L, or S, is abundantly expressed in human osteoclasts. *The Journal of Biological Chemistry*, 271, 21, 12511–12516.
- Duarte P, de Mendonça A, Maximo MB, Santos V, Bastos M ve Nociti Jr F (2009). Effect of Anti-Infective Mechanical Therapy on Clinical Parameters and Cytokine Levels in Human Peri-Implant Diseases. *Journal of Periodontology*, 80, 2, 234–243.
- Edgerton M ve Levine MJ (1993). Biocompatibility: its future in prosthodontic research. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 69, 406–15.

Eley B, Cox S ve Watson R (1991). Protease activities in peri-implant sulcus fluid from patients with permucosal osseointegrated dental implants. *Clinical Oral Implants Research*, 2, 2, 62–70.

Emami E, Heydecke G, Rompre P, de Grandmont P ve Feine J (2009). Impact of implant support for mandibular dentures on satisfaction, oral and general health-related quality of life: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clinical Oral Implants Research*, 20, 6, 533–544.

Emami E, Michaud PL, Sallaleh I ve Feine J (2014). İmplant-assisted complete prostheses. *Periodontology 2000*, 66, 119–131.

Ericksson R ve Albrektsson T (1984). The effect of heat on bone regeneration : an experimental study in the rabbit using the bone growth chamber. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42, 701–711.

Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B ve Lindhe J (1992). Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clinical Oral Implants Research*, 3, 99–103.

Eriksson RA (1984). The effect of heat on bone regeneration: an experimental study in the rabbit using the bone growth chamber. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42, 705–711.

Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U ve Thomsen P (1998). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *European Journal of Oral Sciences*, 106, 3, 721–764.

Esposito M, Thomsen P, Molne J, Gretzer J, Ericson L ve Lekholm U (1997). Immunohistochemistry of soft tissues surrounding late failures of Brånemark implants. *Clinical Oral Implants Research*, 8, 352–356.

Feine J, Carlsson GE, Awad M, Chehade A, Duncan W, Gizani S and Tawse- Smith A (2002). The McGill consensus statement on overdentures. Mandibular two-implant overdentures as first choice standard of care for edentulous patients. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 17, 601–602.

Feng J, Aboyoussef H, Weiner S, Singh S ve Jandinski J (2006). The effect of gingival retraction procedures on periodontal indices and crevicular fluid cytokine levels: a pilot study. *Journal of Prosthodontics*, 15, 2, 108–112.

Ferreira S, Silva G, Cortelli J, Costa J ve Costa F (2006). Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 33, 12, 929–935.

Figuerro E, Graziani F, Sanz I, Herrera D ve Sanz M (2014). Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 66, 28, 255–273.

Fiorellini J, Martuscelli G ve Weber H (1998). Longitudinal studies of implant systems. *Periodontology 2000*, 17, 125–131.

Flichy-Fernandez A, Ata-Ali J, Alegre-Domingo T, Candel-Marti E, Ata-Ali F, Palacio J ve Penarrocha-Diago M (2015). The effect of orally administered probiotic *Lactobacillus reuteri*-containing tablets in peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Periodontal Research*, 2, 22.

Foat F, Nascimento G, Bielemann A, Compao T, Leite FR ve Quirynen M (2015). Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 86, 5, 631–645.

Fonseca F, Moraes J, Lourenco E, Teles D ve Figueredo C (2014). Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease. *Clinical Oral Implants Research*, 25, 2, 68–72.

Furst M, Salvi G, Lang NP ve Persson G (2007). Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clinical Oral Implants Research*, 18, 501–508.

Gailit J ve Clark R (1994). Wound repair in the context of extracellular matrix. *Current Opinion in Cell Biology*, 6, 5, 717–725.

Galindo-Moreno P, Fauri M, Avila-Ortiz G, Fernandez-Barbero J, Cabrera-Leon A ve Sanchez-Fernandez E (2005). Influence of alcohol and tobacco habits on peri-implant marginal bone loss: a prospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 16, 5, 579–586.

Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O ve Silva A (2000). Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *Journal of Periodontology*, 71, 10, 1535–1545.

Gamonal J, Sanz M ve O’Conner A (2003). Delayed neutrophil apoptosis in chronic periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 30, 7, 616–623.

Ganales J, Zöllner A, Jackowski J, Bruggenkate CT, Beagle J ve Guerra F (2008). Immediate and early loading of Straumann implants with a chemically modified surface (SLActive) in the posterior mandible and maxilla: 1-year results from a prospective multicenter study. *Clinical Oral Implants Research*, 19, 11, 1119–1128.

Gargiulo A, Wentz F ve Orban B (1961). Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *Journal of Periodontology*, 32, 261–267.

Gemmell E, Marshall R ve Seymour G (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 14, 112–143.

Giannobile W, Beikler T, Kinney J, Ramseier C, Morelli T ve Wong D (2009). Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: Current state and future directions. *Periodontology 2000*, 50, 1, 52–64.

Giannobile W, Rios H ve Lang NP (2008). Bone as a Tissue, chapter 4, in “*Clinical Periodontology and Implant Dentistry*” Editors, J Lindhe, NP Lang and T Karring, 5. edition , Blackwell Munksgaard, Oxford, 86-98.

Giannopoulou C, Kamma J ve Mombelli A (2003). Effects of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of Clinical Periodontology*, 30, 2, 145–153.

Goldberg N ve Gershkoff A (1949). Implant lower dentures. *Dent Diges*, 55, 490–494.

Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T ve Giannobile WV (1997). A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflammation Research*, 46, 8, 310–319.

Gomi K, Matsushima Y, Ujiie Y, Shirakawa S, Nagano T, Kanazashi M ve Yashima A (2014). Full-mouth scaling and root planing combined with azithromycin to treat peri-implantitis. *Australian Dental Journal*, 10, 1111.

Gotfredsen K, Nimb L, Hjørtting-Hansen E, Jensen JS ve Holmen A (1992). Histomorphometric and removal torque analysis for TiO₂-blasted titanium implants. An experimental study on dogs. *Clinical Oral Implants Research*, 3, 2, 77–84.

Gould TR, Westbury L ve Brunette D (1984). Ultrastructural study of the attachment of human gingiva to titanium in vivo. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 52, 3, 418–420.

Goutoudi P, Diza E ve Arvantidou M (2004). Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *Journal of Dentistry*, 32, 7, 511–520.

Gowen M ve Mundy G (1986). Actions of recombinant IL-1 IL-2 and interferon- α on bone resorption in vivo. *The Journal of Immunology*, 136, 7, 2478–2482.

Graves D ve Cochran D (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*, 74, 3, 391–401.

Greenfield EJ (1913). Implantation of artificial crowns and bridge abutments. *Dental Cosmos*, 55, 364–430.

Griffiths GS (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31, 32–42.

Gualini F ve Berglundh T (2003). Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *Journal of Clinical Periodontology*, 30, 14–18.

- Guentsch A, Kramesberger M, Sroka A, Pfister W, Potempa J ve Eick S (2011). Comparison of gingival crevicular fluid sampling methods in patients with severe chronic periodontitis. *The Journal of Periodontology*, 82, 7, 1051–1060.
- Gunne H, Bergman B, Enbom L ve Hogstrom J (1982). Masticatory efficiency of complete denture patients. A clinical examination of potential changes at the transition from old to new denture. *Acta Odontologica Scandinavica*, 40, 5, 289–297.
- Haake S, Nisengard RJ, Newman M ve Miyasaki K (2002). Microbial Interactions with the Host in Periodontal Diseases, chapter 8, in “*Carranza’s Clinical Periodontology*” Editors, N Carranza, 9. edition , W.B Saunders Company, United States, 132-152.
- Hakkı S ve Ertuğrul A (2009). Dental implantların yüzey özellikleri ve osseointegrasyondaki önemi. *Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi dergisi*, 18, 336–341.
- Hammerle CH, Fourmouis I, Winkler J, Wiegel C, Bragger U ve Lang NP (1995). Successful bone fill in late peri-implant defects using guided tissue regeneration. A short communication. *Journal of Periodontology*, 66, 4, 303–308.
- Hansson H, Albrektsson T ve Branemark P (1983). Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 50, 108–113.
- Heitz-Mayfield L (2005). Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, 6, 196–209.
- Heitz-Mayfield L (2008). Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 292–304.
- Heitz-Mayfield L, Salvi G, Botticelli D, Mombelli A, Faday M and Lang NP (2011). Anti infective treatment of peri-implant mucositis: a randomised controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 22, 3, 237–241.
- Heitz-Mayfield LJ ve Lang NP (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 53, 167–181.
- Hisbergues M, Vendeville S ve Vendeville P (2009). Review zirconia: Established facts and perspectives for a biomaterial in dental implantology. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 88, 519–529.
- Hou L, Liu C ve Rossomando E (1995). Crevicular interleukin-1beta in moderate and severe periodontitis patients and effect of phase I periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 22, 2, 162–167.
- Imrey P, Crawford J, Cohen R, Alves M, McSwiggin T ve Chambers D (1991). A cross-sectional analysis of aspartate aminotransferase in human gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontal Research*, 26, 2, 75–84.

- Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M ve Noguchi T (1997). Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist level in periodontally healthy and diseased sites. *Journal of Periodontal Research*, 32, 6, 524–529.
- Isidor F (1996). Loss of osseointegration caused by occlusal load of oral implants: a clinical and radiographics study in monkeys. *Clinical Oral Implants Research*, 7, 143–152.
- James R (1980). Peri-implant considerations. *Dental Clinics of North America*, 24, 415–420.
- Jandinski JJ, Stashenko P, Feder L, Leung C, Peros W, Rynar L ve Deasy M (1991). Localization of IL-1beta in human periodontal tissue. *Journal of Periodontology*, 62, 1, 36–43.
- Janssens K, ten Dijke P, Janssens S ve Van Hul W (2005). Transforming growth factor-beta1 to the bone. *Endocrine Reviews*, 26, 743–774.
- Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K ve Romanos G (2011). Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine*, 53, 8–12.
- Jemt T (1993). Implant treatment in resorbed edentulous upper jaws. *Clinical Oral Implants Research*, 4, 187–194.
- Jemt T, Chai J, Harnett J, Heath M, Hutton J, Johns R ve Hermann I (1996). A 5-year prospective multi-centre follow-up report on overdentures supported by osseointegrated implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 11, 3, 291–298.
- Jin L, Soder B ve Corbet E (2000). Interleukin-8 and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid in relation to periodontopathogens in untreated adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, 71, 6, 929–939.
- Jividen G ve Misch C (2000). Reverse torque testing and early loading failures: help or hindrance. *Journal of Oral Implantology*, 26, 82–90.
- Joe B, Borke J, Keskin-tepe M, Hancs P ve Mailhot J (2001). Interleukin-1beta regulation of adhesion molecules on human gingival and periodontal ligament fibroblasts. *Journal of Periodontology*, 72, 7, 865–870.
- Kaklamanos E ve Tsalikis L (2000). A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses. *International Academy of Periodontology*, 4, 2, 49–59.
- Kanazawa K ve Kudo A (2005). Self-assembled RANK induces osteoclastogenesis ligand-independently. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20, 2053–2060.

- Kao RT, Curtis DA, Richards DW ve Preble J (1995). Increased interleukin-1 beta in the crevicular fluid of diseased implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 10, 6, 696–701.
- Karimbux N ve Nishimura I (1995). Temporal and spatial expressions of type XII collagen in the remodeling periodontal ligament during experimental tooth movement. *Journal of Dental Research*, 74, 1, 313–318.
- Karoussis I, Bragger U, Salvi G, Bürgin W ve Lang NP (2004). Effect of implant design on survival and success rates of titanium oral implants: a 10-year prospective study of the ITI dental implant system. *Clinical Oral Implants Research*, 15, 1, 8–17.
- Kelso A (1990). Cytokines in infectious disease. *The Australian Society for Microbiology*, 11, 372–376.
- Kent J ve Homsby C (1972). Pilot studies of a porous implant in dentistry and oral surgery. *Journal of Oral Surgery*, 30, 608.
- Khoury S, Thomas L, Walters J, Sheridan J ve Leblebicioğlu B (2008). Early wound healing following one-stage dental implant placement with and without antibiotic prophylaxis: a pilot study. *Journal of Periodontology*, 79, 10, 1904–1912.
- Kiili M, Cox S, Chen H, Wahlgren J, Maisi P, Eley B ve Chen H (2002). Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 224–232.
- Kinane D, Berglundh T ve Lindhe J (2008). Pathogenesis of Periodontitis, chapter 11, in “*Clinical Periodontology and Implant Dentistry*” Editors, J Lindhe, NP Lang and T Karring, 5. edition , Blackwell Munksgaard, 285-306.
- Kinney J, Ramseier C ve Giannobile W (2007). Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098, 230–251
- Kivelä-Rajamäki M, Maisi P, Srinivas R, Tervahartiala T, Teronen O, Husa V ve Sorsa T (2003). Levels and molecular forms of MMP-7 (matrilysin-1) and MMP-8 (collagenase-2) in diseased human peri-implant sulcular fluid. *Journal of Periodontal Research*, 38, 6, 583–590.
- Kivela-Rajamaki M, Teronen O, Maisi P, Husa V, Tervahartiala T, Pirila E ve Sorsa T (2003). Laminin-5 gamma2-chain and collagenase-2 (MMP-8) in human peri-implant sulcular fluid. *Clinical Oral Implants Research*, 14, 2, 158–165.
- Kjeldsen M, Holmstrup P ve Bendtzen K (1993). Marginal periodontitis and cytokins: A review of the literature. *Journal of Periodontology*, 64, 11, 1013–1022.
- Kohavi D, Klinger A, Steinberg D ve Sela M (1995). Adsorption of salivary proteins onto prosthetic titanium components. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 74, 531–534.

- Konstantinidis I, Kotsakis G, Gerdes S ve Walter M (2015). Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *European Journal of Oral Implantology*, 8, 1, 75–88.
- Kornman KS, Page RC ve Tonetti MS (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, 14, 33–53.
- Koth D, McKinney R ve Steflik D (1987). Microscopic study of hygiene effect on peri-implant gingival tissues. *Journal of Dental Research*, 66, 186.
- Koutsonikos A (1998). Implants: success and failure-a literature review. *Annals of the Royal Australasian College of Dental Surgeons*, 14, 75–80.
- Krygier G, Glick P, Versman K, Dahlin C ve Cochran D (1997). To minimize complications, is it essential that implant abutments be surrounded by keratinized tissue. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 12, 1, 127.
- Kurita-Ochiai T, Fukushima K ve Ochiai K (1997). Butyric acid-induced apoptosis of murine thymocytes, splenic T cells, and human Jurkat T cells. *Infection and Immunity*, 65, 1, 35–41.
- Lamster I (1997). Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Annals of Periodontology*, 2, 1, 123–137.
- Lamster I ve Ahlo J (2007). Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098, 216–229.
- Lang NP ve Berglundh T (2011). Periimplant diseases where are we now? - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 11, 178–181.
- Lang NP, Berglundh T, Heitz-Mayfield L, Pjetursson B, Salvi G ve Sanz M (2004). Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19, 150–154.
- Lang NP, Bragger U, Walther D, Beamer B ve Kornman K (1993). Ligature-induced peri-implant infection in cynomolgus monkeys. I. Clinical and radiographic findings. *Clinical Oral Implants Research*, 4, 1, 2–11.
- Lang NP, Wetzel A, Stich H ve Caffesse RG (1994). Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. *Clinical Oral Implants Research*, 5, 4, 191–201.
- Lang NP ve Berglundh T (2011). Working Group 4 of Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 11, 178–181.

- Lang NP ve Brex M (1986). Chlorhexidine digluconate: An agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. *Journal of Periodontal Research*, 21, 74–89.
- Lang NP ve Löe H (1972). The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. *The Journal of Periodontology*, 43, 10, 623–627.
- Lang NP, Mombelli A, Tonetti MS, Bragger U ve Hammerle C (1997). Clinical Trials on Therapies for Peri-Implant Infections, *Annals of Periodontology*, 2, 1, 343–356.
- Lee A, Fu J ve Wang H (2011). Soft tissue biotype affects implant success. *Implant Dentistry*, 20, 3, e38–e47.
- Lee W, Aitken S, Kulkarni G, Birek P, Overall CM, Sodek J ve McCulloch AG (1991). Collagenase activity in recurrent periodontitis: Relationship to disease progression and doxycycline therapy. *Journal of Periodontal Research*, 26, 6, 479–485.
- Lee W, Aitken S, Sodek J ve McCulloch CA (1995). Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 30, 1, 23–33.
- Legeros RZ ve Craig RG (1993). Strategies to affect bone remodeling: osteointegration. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8, 2, 583–96.
- Lehmann B, Bragger U, Hammerle CH, Fourmoussis I ve Lang NP (1992). Treatment of an early implant failure according to the principles of guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res*, 3, 1, 42–48.
- Leite FR, Aquino S ve Guimaraes M (2014). Relevance of the myeloid differentiation factor 88 (MyD88) on RANKL, OPG and nod expressions induced by TLR and IL-1R signaling in bone marrow stromal cells. *Inflammation*, 38, 1, 1–8.
- Leite FR, Aquino S, Guimaraes M, Cirelli J ve Junior C (2014). RANKL expression is differentially modulated by TLR2 and TLR4 signaling in fibroblasts and osteoblasts. *Immunology Innovation*, 2, 1, 1.
- Lekholm U, Adell R ve Lindhe J (1986). Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures. II.A cross-section retrospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 15, 53–61.
- Lemons J ve Natiella J (1986). Biomaterials, biocompatibility and periimplant considerations. *Dental Clinics of North America*, 30, 3–23.
- Lemons J (2004). Biomaterials, biomechanics, tissue healing, and immediate-function dental implants. *Journal of Oral Implantology*, 30, 5, 318–324.

Lemons J ve Misch-Dietsh F (2011). Dental İmplantlar İçin Biyomateryaller, chapter 24, in “*Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji*” Editors, C Misch, 3. edition , Atlas Kitapçılık, Ankara, 511-542.

Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, Wikstrom M ve Dahlen G (1993). A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clinical Oral Implants Research*, 4, 113–120.

Leonhardt A, Renvert S ve Dahlen G (1999). Microbial findings at failing implants. *Clinical Oral Implants Research*, 10, 339–345.

Lindemann R ve Economou J (1988). Actinobacillus actinomycetemcomitans and bacteriodes gingivalis activate human peripheral monocytes to produce interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Journal of Periodontology*, 59, 11, 728–730.

Lindhe J ve Berglundh T (1998). The interface between the mucosa and the implant. *Periodontology 2000*, 17, 47–54.

Lindhe J, Berglundh T ve Ericsson I (1992). Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clinical Oral Implants Research*, 3, 9–16.

Lindhe J, Karring T ve Araujo M (2008). The Anatomy of Periodontal Tissues, chapter 1, in “*Clinical Periodontology and Implant Dentistry*” Editors, J Lindhe, NP Lang and T Karring, 5. edition , Blackwell Publishing Company, Oxford, 3-49.

Lindhe J ve Meyle J (2008). Peri-implant diseases: consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 282–285.

Lindhe J, Wennstrom J ve Berglundh T (2008). The Mucosa at Teeth and Implants, chapter 3, in “*Clinical Periodontology and Implant Dentistry*” Editors, J Lindhe, NP Lang and T Karring, 5. edition , Blackwell Munksgaard, Oxford, 69-85.

Lindquist L, Carlsson G ve Jemt T (1997). Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *Journal of Dental Research*, 76, 10, 1667–1674.

Linkhart T, Mohan S ve Baylink D (1996). Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF beta and BMP. *Bone*, 19, 1, 1–12.

Linkow L ve Rinaldi A (1988). Evolution of the vent-plant osseointegrated compatible implant system. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 3, 109–122.

Listgarten M (1994). The structure of dental plaque. *Periodontology 2000*, 5, 52–65.

Listgarten M (1996). Soft and hard tissue response to endosseous dental implants. *The Anatomic Record*, 245, 2, 410–425.

Listgarten MA, Lang NP, Schroeder H ve Schroeder A (1991). Periodontal tissues and their counterparts around endosseous implants. *Clinical Oral Implants Research*, 2, 1, 1–19.

Liu YCG., Lerner UH ve Teng YT (2010). Cytokine responses against periodontal infection: Protective and destructive roles. *Periodontology 2000*, 52, 1, 163–206.

Löe H ve Silness J (1963). Periodontal disease in pregnancy. I. prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21, 533–551.

Löe H, Theilade E ve Jensen S (1965). Experimental Gingivitis in Man. *Journal of Periodontology*, 36, 177–187.

Loos B, van der Velden U ve Laine M (2008). Susceptibility, chapter 13, in “*Clinical Periodontology and Implant Dentistry*” Editors, J Lindhe, NP Lang and T Karring, 5. edition , Blackwell Munksgaard, 328-346.

Löe H, Anerud A, Boysen H ve Morrison E (1986). Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sir Lankan laborers 14 to 46 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 13, 5, 431–440.

Ma J, Kittu U, Teronen O, Sorsa T, Husa V ve Laine P (2000). Collagenases in different categories of peri-implant vertical bone loss. *Journal of Dental Research*, 79, 11, 1870–1873.

Magnusson I, Persson R ve Page R (1996). A multi-center clinical trial of a new chairside test in distinguishing between diseased and healthy periodontal sites. II. Association between site type and test outcome before and after therapy. *Journal of Periodontology*, 67, 6, 589–596.

Mantyla P, Stenman M, Kinane DF, Tikanoja S, Luoto H, Salo T ve Sorsa T (2003). Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 38, 4, 436–439.

Mariotti A (2008). Plaque-Induced Gingival Diseases, chapter 17, in “*Clinical Periodontology and Implant Dentistry*” Editors, J Lindhe, NP Lang and T Karring, 5. edition , Blackwell Munksgaard, 405-419.

Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC ve Allison AC (1990). Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 25, 3, 156–163.

Matarasso S, Quaremba G, Coraggio F, Vaia E, Cafiero C ve Lang NP (1996). Maintenance of implants: an in vitro study of titanium implant surface modifications

subsequent to the application of different prophylaxis procedures. *Clinical Oral Implants Research*, 7, 1, 64–72.

Maynard J ve Wilson R (1979). Physiologic dimensions of the periodontium significant to the restorative dentist. *Journal of Periodontology*, 50, 170–174.

McClanahan S, Bartizek R ve Biesbrock A (2001). Identification and consequences of distinct Löe-Silness gingival index examiner styles for the clinical assessment of gingivitis. *Journal of Periodontology*, 72, 3, 383–392.

Medzhitov R (2007). Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 449, 819-826.

Meffert R (1996). Periodontitis vs. periimplantitis: the same disease? the same treatment. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 7, 3, 278–296.

Mehta P ve Lim L (2010). The width of the attached gingiva-- much ado about nothing. *J Dent*, 38, 7, 517–525.

Meijer HJ, Raghoobar G, Batenburg R, Visser A ve Vissink A (2009). Mandibular overdentures supported by two or four endosseous implants: a 10-year clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 20, 7, 722–728.

Meikle M, Atkinson S, Ward R, Murphy J ve Reynolds J (1989). Gingival fibroblasts degrade type 1 collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and IL-1 evidence that breakdown is mediated by metalloproteinase. *Journal of Periodontal Research*, 24, 3, 207–213.

Meikle M, Hembry R, Holley J, Horton C, McFarlane C ve Reynolds J (1994). Immunolocalization of matrix metalloproteinases and TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases) in human gingival tissues from periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, 29, 2, 118–126.

Miller C, Foley J, Bailey A, Campbell C, Humphries R ve Christodoulides N (2010). Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Medicine*, 4, 1, 171–189.

Misch C (2011a). Kök Biçimli İmplantların Bileşenlerinin Geniş Kapsamlı Terminolojisi, chapter 2, in “*Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji*” Editors, C Misch, 3. edition , Atlas Kitapçılık, Ankara, 26-37.

Misch C (2011b). Tedavi Planlamasındaki Kilit Faktör: Kemik Yoğunluğu, chapter 7, in “*Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji*” Editors, C Misch, 3. edition , Atlas Kitapçılık, Ankara, 130-146.

Misch C (2011c). İmplant Diş Hekimliğinde Protetik Seçenekler, chapter 5, in “*Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji*” Editors, C Misch, 3. edition , Atlas Kitapçılık, Ankara, 92-104.

Misch CE (2011d). İmplant Diş Hekimliği İçin Stres Tedavi Teoremi, chapter 4, in “Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji” Editors, C Misch, 3. edition , Atlas Kitapçılık, Ankara, 68-91.

Mittrücker H, Raupach B, Kohler A ve SHK (2000). Cutting edge: role of B lymphocytes in protective immunity against Salmonella typhimurium infection. *Journal of Immunology*, 164, 4, 1649–1652.

Miyasato M, Crigger M ve Egelberg J (1977). Gingival condition in areas of minimal and appreciable width of keratinized gingiva. *Journal of Clinical Periodontology*, 4, 3, 200–209.

Mizuho F, Mori H, Deguchi S, Ogawa Y ve Hori T (1996). Aspartate aminotransferase (AST) levels in human periodontium-derived cells. *Journal of Periodontology*, 67, 8, 733–736.

Mogi M ve Ootogoto J (2007). Expression of cathepsin-K in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 52, 9, 894–898.

Mombelli A (2002). Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 28, 40, 177–189.

Mombelli A ve Decaillet F (2011). The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 11, 203–213.

Mombelli A ve Lang NP (1992). Anti-microbial treatment of peri-implant infections. *Clinical Oral Implants Research*, 3, 162–168.

Mombelli A ve Lang NP (1994). Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *Periodontology 2000*, 4, 81–86.

Mombelli A ve Lang NP (1998). The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 17, 63–76.

Mombelli A, Marxer M, Gaberthüel T, Grunder U ve Lang NP (1995). The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 22, 2, 124–130.

Mombelli A, Oosten MAC, Schürch E ve Lang NP (1987). The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiology and Immunology*, 2, 4, 145–151.

Moon I, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E ve Lindhe J (1999). The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, 26, 658–663.

Mosmann T ve Sad S (1996). The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunology Today*, 17, 3, 138–146.

- Murata M, Tatsumi J, Kato Y, Suda S, Nunokawa Y, Kobayashi Y ve Yoshie H (2002). Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1beta in peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 13, 6, 637–643.
- Mühlemann HR ve Son S (1971). Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica odontologica acta*, 15, 2, 107–113.
- Naert I, De Clercq M, Theuniers G ve Schepers E (1988). Overdentures supported by osseointegrated fixtures for the edentulous mandible: a 2.5-year report. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 3, 3, 191–196.
- Naert I, Gizani S, Vuylsteke M ve Van Steenberghe D (1997a). The reliability of implant-retained hinging overdentures for the fully edentulous mandible. An up to 9-year longitudinal study. *Clinical Oral Investigations*, 1, 3, 119–124.
- Naert I, Gizani S, Vuylsteke M ve Van Steenberghe D (1997b). A randomized clinical trial on the influence of splinted and unsplinted oral implants in mandibular therapy. A 3-year report. *Clinical Oral Investigations*, 1, 2, 81–88.
- Nakagawa M, Kukita T, Nakasima A ve Kurisu K (1994). Expression of the type I collagen gene in rat periodontal ligament during tooth movements as revealed by in situ hybridization. *Archives of Oral Biology*, 39, 4, 289–294.
- Nakashima K, Roehrich N ve Cimasoni G (1994). Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. *Journal of Clinical Periodontology*, 21, 5, 327–333.
- Nishihara T ve Koseki T (2004). Microbial etiology of periodontitis. *Periodontology 2000*, 36, 14–26.
- Nomura T, Ishii A, Shimizu H, Taguchi N, Yoshie H, Kusakari H ve Hara K (2000). Tissue inhibitor of metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-1 and -8, and collagenase activity levels in peri-implant crevicular fluid after implantation. *Clinical Oral Implants Research*, 11, 5, 430–440.
- Offenbacher S (1996). Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of Periodontology*, 1, 821–878.
- Oh T-J, Yoon J, Misch C ve Wang H-L (2002). The cause of early implant bone loss: Myth or science? *Journal of Periodontology*, 73, 322–333.
- Olmedo D, Duffo G, Cabrini R ve Guglielmotti M (2008). Local effect of titanium implant corrosion: an experimental study in rats. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37, 11, 1032–1038.
- Olmedo D, Fernandez M, Guglielmotti M ve Cabrini R (2003). Macrophages related to dental implant failure. *Implant Dentistry*, 12, 1, 75–80.

Oppenheim F (1970). Preliminary observations on the presence and origin of serum albumin in human saliva. *Helvetica odontologica acta*, 14, 1, 10–17.

Orban B (1948). Clinical and histologic study of the surface characteristics of the gingiva. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 1, 9, 827–841.

Orozco A, Gemmel E, Bickel M ve Seymour G (2006). Interleukin 1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 21, 4, 256–260.

Özkavaf A, Aras H, Huri C, Yamalık N, Kiliç A ve Caglayan F (2001). Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: Sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. *Journal of Oral Science*, 43, 1, 41–48.

Page RC (1992). Host response tests for diagnosing periodontal diseases. *The Journal of Periodontology*, 63, 4 Suppl, 356–366.

Page RC ve Schroeder HE (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 34, 3, 235–249.

Panagakos F, Aboyoussef H, Dondero R ve Jandinski J (1996). Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 11, 6, 794–799.

Paolantonio M, Di Placido G, Tumini V, Di Stilio M, Contento A ve Spoto G (2000). Aspartate aminotransferase activity in crevicular fluid from dental implants. *Journal of Periodontology*, 71, 7, 1151–1157.

Pashley D (197). A mechanistic analysis of gingival fluid production. *Journal of Periodontal Research*, 11, 2, 121–134.

Periodontology AA of (1999). The pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 70, 457–470.

Periodontology AA of (2000). Diabetes and periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 71, 664–678.

Persson G, DeRouen T ve Page R (1990). Relationship between levels of aspartate aminotransferase in gingival crevicular fluid and gingival inflammation. *Journal of Periodontal Research*, 25, 1, 17–24.

Persson L, Araujo M, Berglundh T, Gröndahl K ve Lindhe J (1999). Resolution of peri-implantitis following treatment. An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*, 10, 3, 195–203.

- Petkovic A, Matic S ve Stamatovic N (2010). Proinflammatory cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) and chemokines (IL-8 and MIP-1alpha) as markers of peri-implant tissue condition. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 39, 5, 478–485.
- Piattelli A, Scarano A, Piattelli M, Bertolai R ve Panzoni E (1997). Histologic aspects of the bone and soft soft tissues surrounding three titanium non-submerged plasma-sprayed implants retrieved at autopsy: a case report. *Journal of Periodontology*, 68, 694–700.
- Pihlstrom B, Ammons W, Cochran D, Blieden T, Cohen R, Greenstein G ve Jr.Young W (1997). Treatment of gingivitis and periodontitis. *Journal of Periodontology*, 68, 1246–1253.
- Pontoriero R, Tonelli M, Carnevale G, Mombelli A, Nyman S ve Lang NP (1994). Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 5, 254–259.
- Quirijnen M ve Listgarten M (1990). The distribution of bacterial morphotypes around natural teeth and titanium implants ad modum Branemark. *Clinical Oral Implants Research*, 1, 8–12.
- Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A ve Sanz M (2013). Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. *Clinical Oral Implants Research*, 24, 10, 1110–1116.
- Rams T and Link C (1983). Microbiology of failing dental implants in humans: electron microscopic observations. *Journal of Oral Implantology*, 11, 1, 93–100.
- Rams T, Roberts T, Tatum HJ ve Keyes P (1984). The subgingival microbial flora associated with human dental implants. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 51, 529–534.
- Rawlinson A, Dalati MH, Rahman S, Walsh T ve Fairclough A (2000). Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *Journal of Clinical Periodontology*, 27, 10, 738–743.
- Recker E, Avila-Ortiz G, Fischer C, Pagan-Rivera K, Brogden K, Dawson D ve Elangovan S (2015). A cross-sectional assessment of biomarker levels around implants versus natural teeth in periodontal maintenance patients. *Journal of Periodontology*, 86, 264–272.
- Reinhardt R, Stoner JA ve Golub LM (2010). Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, 81, 2, 251–259.
- Renvert S, Roos-Jansaker A ve Claffey N (2008). Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 8, 305–315.

- Roberts W, Turley P, Brezniak N ve Fielder P (1987). Bone physiology and metabolism. *Journal of the California Dental Association*, 54, 32–39.
- Romanelli R, Mancini S, Laschinger C, Overall C, Sodek J ve McCulloch C (1999). Activation of neutrophil collagenase in periodontitis. *Infection and Immunity*, 67, 5, 2319–2326.
- Romeo E, Lops D, Margutti E, Ghisolfi M, Chiapasco M ve Vogel G (2004). Long-term survival and success of oral implants in the treatment of full and partial arches: A 7-year prospective study with the ITI dental implant system. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19, 2, 247–259.
- Roos-Jansaker A, Renvert H, Lindahl C ve Renvert S (2006). Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with periimplant lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, 33, 296–301.
- Ryan ME ve Golub LM (2000). Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontology 2000*, 24, 226–238.
- Salcetti J, Moriarty J, Cooper L, Smith F, Collins J ve Socransky S (1997). The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 12, 1, 32–42.
- Sanchez-Perez A, Moya-Villaescusa M ve Caffesse R (2007). Tobacco as a risk factor for survival of dental implants. *Journal of Periodontology*, 78, 2, 351–359.
- Sanchez-Perez A, Moya-Villaescusa M ve Caffesse R (2012). Presence of aspartate aminotransferase in peri-implant crevicular fluid with and without mucositis. *Journal of Oral Implantology*, 38, 2, 115–123.
- Santavirta S, Takagi M, Gomez-Barrena E, Nevalainen J, Lassus J, Salo J ve Kontinen YT (1999). Studies of host response to orthopedic implants and biomaterials. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*, 9, 67–76.
- Schenk R ve Buser D (1998). Osseointegration: a reality. *Periodontology 2000*, 17, 22–35.
- Schierano G, Pejrone G ve Brusco P (2008). TNF-alpha TGF-beta2 and IL-1beta levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 6, 532–538.
- Schierano G, Ramieri G, Cortese M, Aimetti M ve Preti G (2002). Organization of the connective tissue barrier around long-term loaded implant abutments in man. *Clinical Oral Implants Research*, 13, 460–464.
- Schou S, Holmstrup P, Reibel J, Juhl M, Hjorting-Hansen E ve Kornman KS (1993). Ligature-induced marginal inflammation around osseointegrated implants and

ankylosed teeth: stereologic and histologic observations in cynomolgus (*Macaca fascicularis*). *Journal of Periodontology*, 64, 529–537.

Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, Fiehn N ve Skovgaard L (2002). Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva. A histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Clinical Oral Implants Research*, 13, 2, 113–126.

Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjørtting, -Hansen E ve Kornman KS (1993). Ligature-induced marginal inflammation around osseointegrated implants and ankylosed teeth. *Clinical Oral Implants Research*, 4, 12–22.

Schroeder A, van der Zypen E, Stich H ve Sutter F (1981). The reaction of bone, connective tissue and epithelium to endosteal implants with sprayed titanium surfaces. *Journal of Maxillofacial Surgery*, 9, 1, 15–25.

Schulz S, Machulla HK ve Altermann W (2008). Genetic markers of tumour necrosis factor-alpha in aggressive and chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 6, 493–500.

Serino G, Turri A ve Lang NP (2013). Probing at implants with peri-implantitis and its relation to clinical peri-implant bone loss. *Clinical Oral Implants Research*, 24, 1, 91–95.

Severino V, Napimoga M ve de Lima Pereira S (2011). Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Archives of Oral Biology*, 56, 8, 823–828.

Seymour G (1987). Possible mechanisms involved in the immunoregulation of chronic inflammatory periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 66, 1, 2–9.

Seymour G (1991). Importance of the host response in the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology*, 18, 6, 421–426.

Seymour G ve Gemmell E (2001). Cytokines in periodontal disease where to from here? *Acta Odontologica Scandinavica*, 59, 167–173.

Skapski H ve Lehner T (1976). A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *Journal of Periodontal Research*, 11, 1, 19–24.

Smedberg J, Lothhigius E, Bodin I, Frykholm A ve Nilner K (1993). A clinical and radiological two-year follow-up study of maxillary overdentures on osseointegrated implants. *Clinical Oral Implants Research*, 4, 39–46.

Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser M, Probst L, Haffajce A ve Socransky S (1991). Levels of IL-1beta in tissue from sites of active periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 18, 7, 548–554.

Stellingsma C, Vissink A, Meijer HJ, Kuiper C ve Raghoobar G (2004). Implantology and the severely resorbed edentulous mandible. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 15, 4, 240–248.

Sueda T, Bang J ve Cimasoni G (1969). Collection of gingival fluid for quantitative analysis. *Journal of Dental Research*, 48, 1, 159.

Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R ve Sorg C (1994). Macrophages and angiogenesis. *Journal of Leukocytic Biology*, 55, 410–422.

Swierkot K, Lottholz P, Flores-de-Jacoby L ve Mengel R (2012). Mucositis, peri-implantitis, implant success, and survival of implants in patients with treated generalized aggressive periodontitis: 3-to 16-year results of a prospective long-term cohort study. *Journal of Periodontology*, 83, 10, 1213–1225.

Sykaras N ve Opperman L (2003). Bone morphogenetic proteins (BMP's): how do they function and what can they offer the clinician? *Journal of Oral Science*, 45, 2, 57–73.

Tarnow D, Stahl S, Magner A ve Zamzok J (1986). Human gingival attachment: responses to subgingival crown placement marginal remodeling. *Journal of Clinical Periodontology*, 13, 563–569.

Tatakis D (1993). Interleukin-1 and bone metabolism: A review. *Journal of Periodontology*, 5, 416–431.

Tatakis D, Schneeberger G ve Dziak R (1988). Recombinant interleukin-1 stimulates prostaglandin E2 production by osteoblastic cells: synergy with parathyroid hormone. *Calcified Tissue International*, 42, 6, 358–362.

Teng Y-T (2006). Protective and destructive immunity in the periodontium: (Part 1) - Innate and humoral immunity and the periodontium. *Journal of Dental Research*, 85, 198–208.

Teronen O, Kontinen Y, Lindqvist C, Salo T, Ingman T, Lauhio A ve Sorsa T (1997). Human neutrophil collagenase MMP-8 in peri-implant sulcus fluid and its inhibition by clodronate. *Journal of Dental Research*, 76, 9, 1529–1537.

Teughels W, Van Assche N, Sliepen I ve Quirynen M (2006). Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clinical Oral Implants Research*, 17, 2, 68–81.

Theoleyre S, Wittrant Y, Tat S, Fortun Y, Redini F ve Heymann D (2004). The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 15, 6, 457–475.

Thomason J, Feine J, Exley C, Moynihan P, Muller F, Naert I ve Barclay C (2009). Mandibular two implant-supported overdentures as the first choice standard of care for

edentulous patients- the York Consensus Statement. *British Dental Journal*, 207, 4, 185–186.

Tomasi C ve Derks J (2012). Clinical research of peri-implant diseases--quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 39 Suppl 1, 207–23.

Tonetti MS (1998). Local delivery of tetracycline: from concept to clinical application. *Journal of Clinical Periodontology*, 25, 11, 969–977.

Tözüm T, Akman A ve Yamalik N (2007). Analysis of the inflammatory process around endosseous dental implants and natural teeth: Myeloperoxidase level and nitric oxide metabolism. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 22, 6, 969–979.

Tözüm T, Hatipoğlu H, Yamalik N, Gürsel M, Alptekin N ve Ataoğlu T (2004). Critical steps in electronic volume quantification of gingival crevicular fluid: The potential impact of evaporation, fluid retention, local conditions and repeated measurements. *Journal of Periodontal Research*, 39, 5, 344–357.

Trulsson M ve Gunne H (1998). Food-holding and -biting behavior in human subjects lacking periodontal receptors. *Journal of Dental Research*, 77, 4, 574–582.

Tsai C, Ho Y ve Chen C (1995). Levels of interleukin-1beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, 66, 10, 852–859.

Tsalikis L, Parapanisiou E, Bata-Kyrkou A, Polymenides Z ve Konstantinidis A (2002). Crevicular fluid levels of interleukin-1alpha and interleukin-1beta during experimental gingivitis in young and old adults. *Journal of International Academy of Periodontology*, 4, 1, 5–11.

Tunalı B (2000). “Multi-disipliner Bir Yaklaşımla Oral İmplantoloji”, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 9-17.

Türker M ve Yücetaş Ş (1999). “Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi”, 2. edition, Atlas Kitapçılık Tic. Ltd., Ankara, 501-533.

Uitto V, Overall C ve McCulloch C (2003). Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontology* 2000, 31, 77–104.

Uysal T (2005). İmplant ve ortodonti. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 8, 2, 146–155.

Uzun G ve Keyf F (2007). İmplantların yüzey özellikleri ve osseointegrasyon. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2, 43–50.

- Vacek J, Cher M, Assad D, Richardson A ve Giambarresi LI (1994). The dimensions of the human dentogingival junction. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 14, 155–165.
- Van Dyke T, Lester M ve Shapira L (1993). The role of the host response in periodontal disease progression: implication for future treatment strategies. *Journal of Periodontology*, 64, 8, 792–806.
- Van Steenberghe D ve Naert I (1998). The first two-stage dental implant system and its clinical application. *Periodontology 2000*, 17, 89–95.
- Van Steenberghe D, Quirynen M, Naert I, Maffei G ve Jacobs R (2001). Marginal bone loss around implants retaining hinging mandibular overdentures, at 4-, 8- and 12-years follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 28, 7, 628–633.
- Van Steenberghe D, Tricio J, Naert I ve Nys M (1995). Damping characteristics of bone-to-implant interfaces. A clinical study with the Periotest device. *Clinical Oral Implants Research*, 6, 1, 31–39.
- Vaught J (2006). Blood: collection, shipment, processing, and storage. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15, 9, 1582–1584.
- Wachi T, Shuto T, Shinohara Y, Matono Y ve Makihiro S (2015). Release of titanium ions from an implant surface and their effect on cytokine production related to alveolar bone resorption. *Toxicology*, 327, 1–9.
- Wallace SS (1994). Significance of the biologic width with respect to root form implants. *Dental implantology update*, 5, 25–29.
- Wetzel A, Vlassis J, Caffesse R, Hammerle CH ve Lang NP (1999). Attempts to obtain re-osseointegration following experimental peri-implantitis in dogs. *Clinical Oral Implants Research*, 10, 2, 111–119.
- Weitzmann MN ve Pacifici R (2005). The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunological Reviews*, 208, 154–168.
- Weyant R (1994). Characteristics associated with the loss and peri-implant tissue health of endosseous dental implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 9, 1, 95–102.
- Whyte W, Hodgson R ve Tinkler J (1982). The importance of airborne bacterial contamination of wounds. *Journal of Hospital Infection*, 3, 2, 123–135.
- Williamson S, Munro C, Pickler R, Grap M ve Elswick Jr R (2012). Comparison of biomarkers in blood and saliva in healthy adults. *Nursing Research and Practice*, 2012, 1–4.

Wilson M, Reddi K ve Henderson B. (1996). Cytokine-inducing components of periodonto-pathogenic bacteria. *Journal of Periodontal Research*, 31, 393–407.

Witte M ve Barbul A (1997). General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 77, 3, 509–528.

Yaghobee S, Khorsand A ve Paknejad M (2013). Comparison of interleukin-1beta levels in gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid and its relationship with clinical indexes. *J Dent (Tehran)*, 10, 1–9.

Young F, Kresch C ve Spector M (1979). Porous titanium tooth roots: Clinical evaluation. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 41, 5, 561–565.

Zechner W, Trinki N, Watzek G, Busenlechner D, Tepper G ve Haas R (2004). Radiographic follow-up of peri-implant bone loss around machine-surfaced and rough-surfaced interforaminal implants in the mandible functionally loaded for 3 to 7 years. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19, 216–222.

Zitzmann N ve Berglundh T (2008). Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 286–291.

Zitzmann N, Berglundh T, Marinello C ve Lindhe J (2001). Experimental peri-implant mucositis in man. *Journal of Clinical Periodontology*, 28, 517–523.

ÖZGEÇMİŞ

Nazlı Zeynep ALPASLAN YAYLI 20 Şubat 1984' te Ankara'da doğdu. Ortaokul ve lise eğitimini Ankara Süleyman Demirel Anadolu Lisesi'nde tamamladı. Üniversite eğitimini 2002-2007 yılları arasında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde aldı. 2007 yılında diş hekimi olarak mezun oldu. 2008-2010 yılları arasında Doğubayazıt Devlet Hastanesinde diş hekimi olarak görev yaptı. 2010 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak atandı. 2011 yılında doktora eğitimi başlayan Nazlı Zeynep Alpaslan Yaylı, halen aynı kurumda görevini sürdürmektedir.

EK-1



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
İlaç Dışı Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : B.30.2.YYU.0.01.00.00/

Tarih: 19.05.2014

Konu :Etik kurul Karar Yazısı

Sn. Yrd.Doç.Dr. Eylem AYHAN ALKAN

"Peri – implant doku sağlığının değerlendirilmesinde enflamatuvar sitokinlerin ve enzimlerin önemi" isimli çalışmanıza ait etik kurul kararı ekte sunulmuştur. Ayrıca çalışmanızın bitiş tarihi 01.03.2016 olarak belirtildiğinden 01.03.2015 tarihinde yıllık sonuç raporunun ve 01.03.2016 tarihinde de sonuç raporunun kurulumuza gönderilmesi ve söz konusu çalışmanıza ait Bilimsel Araştırmalar Proje Daire Başkanlığından alınan sözleşme örneği ve Faturaların 03.05.2014 tarihine kadar kurulumuza ibraz edilmesi gerekmektedir.

Gereğini bilgilerinize saygılarımla rica ederim.


Doç. Dr. Oğuz TUNCER
Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

EKİ:
Karar Yazısı (1 Adet)

Adres: 65080 Zeve Kampüsü - VAN Tel : (0432) 2150470 E-Posta: etikkurull@gmail.com
Fax : (0432) 2168352 Web: http://www.yyu.edu.tr

***KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Peri- implant doku sağlığının değerlendirilmesinde enflamatuvar sitokinlerinin ve enzimlerin önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kat:4 No:11
	TELEFON	0432 225 04 70
	FAKS	0432 216 83 52
	E-POSTA	etikkurull@gmail.com

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç.Dr. Eylem Ayhan ALKAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı		
	DESTEKLEYİCİ	Bilimsel Araştırmalar Proje Başkanlığına Başvurusu Yapıldı.		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☒	
		Diğer ise belirtiniz		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.12.2013	001	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	01.03.2014	001	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER	☒	Tüm Araştırmacılara Ait Özgüçmiş.Yılı Klinik Uygulamalar Teahhütname, Çıkar İlişkisi Olmadığına Dair Teahhütname,Mali Teahhütname, Görev Dağılımı ve Yetkilendirme Belgesi, 3 Adet Literatür			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Oguz TUNCER
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

***KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Peri- implant doku sağlığının değerlendirilmesinde enflamatuvar sitokinlerinin ve enzimlerin önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:05
	Tarih: 10.01.2014
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Doç.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr. Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Süddik KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Meriham KURDOĞLU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Hasan Ali GÜMRÜKÇÜOĞLU	Kardiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Uluk ÇOBANOĞLU	Göğüs Cerrahisi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. İlham GÜÇTİ	Üroloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Murat DOĞAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Yrd.Doç.Dr. Servet KAVAK	Biyo fizik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr. Bilal ÇEĞİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç.Dr. Hüseyin BEĞENİK	Dahiliye	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr. Fatih GARÇA	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm.Dr. Ersoy ÖKSÜZ	Farmakoloji Uzmanı	Malatya Devlet Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Fatma PEKER	Hukuk	Van Meslek Yüksek Okulu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Çiğdem ÖNER	Üniversite Müzumu	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Doç.Dr. Oğuz TUNCER
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.