

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**OSTEOİNTEGRE DENTAL İMPLANT YAPILMIŞ
HASTALARDA IL-1 B GENOTİPİ VE DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

FERHAT DİZEN

**DANIŞMAN
PROF. DR. MERAL ÜNÜR**

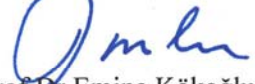
**AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI /
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI**

İSTANBUL-2008

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

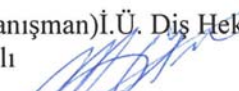
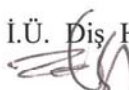
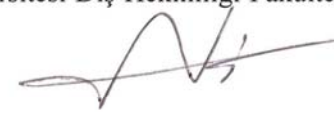
01 / 07 / 2008


Prof. Dr. Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Ağız, Diş, Çene, Hastalıkları
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Anabilim Dalı : Ağız, Diş, Çene, Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Ferhat Dizen
Tez Başlığı : Osteointegre Dental İmplant Yapılmış Hastalarda IL-1 B Genotipi ve Düzeylerinin İncelenmesi
Sınav Yeri : İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Altan Gülhan Özerkan Toplantı Salonu
Sınav Tarihi : 30 / 06 / 2008

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. Meral Ünür (Danışman) İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene, Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı 
2. Prof. Dr. Cengizhan Keskin (Jüri Üyesi) İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene, Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı 
3. Prof. Dr. Hakkı Tanyeri (Jüri Üyesi) İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene, Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı 
4. Prof. Dr. Turgay İsbir (Jüri Üyesi) İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı 
5. Prof. Dr. Kamil Göker (Jüri Üyesi) Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene, Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı 

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

“Ferhat Dizen”



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince danışmanlığımı üstlenen, her konuda bana destek olan ve pozitif düşünmemi sağlayan çok saygıdeğer danışman hocam İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız,Diş,Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Meral Ünür’e,

Doktora eğitimim süresince mesleğimi geliştirmemde yardımlarını ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız,Diş,Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Ağız,Diş,Çene Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hakkı Tanyeri’ye,

Doktora eğitimim süresince deneysel çalışmalarımı yapabilmem için gerekli olan tüm laboratuvar olanaklarının sağlanmasındaki katkılarından dolayı, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgay İsbir’e,

Tezim için gerekli hasta örneklerinin sağlanmasındaki katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız,Diş,Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gülsüm Ak’a ve İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Aslan Gökbuget’e,

Tez çalışmam süresince yardımları ve destekleri için, Doç. Dr. Bedia Ağaçhan, Dr. Arzu Ergen ve tezin laboratuvar aşamalarını büyük bir titizlikle ve özveri ile yürüten Özlem Timirci olmak üzere tüm Moleküler Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına,

Verdikleri destek nedeniyle asistan arkadaşlarıma ve kürsü çalışanlarımıza,

Hiçbir zaman desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen değerli aileme,

Gönülden sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği tarafından desteklenmiştir. (Proje no: T-2 / 15122006).

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Osteointegrasyon.....	4
2.1.1. Osteointegrasyonun Işık Mikroskopunda Değerlendirilmesi	6
2.1.2. Yumuşak Doku Ara yüzü.....	6
2.1.3. Kemik – İmplant Ara yüzü.....	7
2.2. Titanyum İmplant - Kemik İlişkisinde İyileşme	7
2.2.1. İmplantın Etrafında Kan Pıhtısının Oluşumu.....	9
2.2.2. İmplantın Etrafında Granülasyon Dokusunun Oluşumu.....	9
2.2.3. Primer (Woven) Kemik Oluşumu	10
2.2.4. Lameller Kemik Oluşumu.....	10
2.2.5. Kemiğin Yeniden Şekillenmesi	11
2.2.6. Kontakt ve Uzaklık Osteogenezisi	11
2.3. Titanyum ve Titanyum Oksit Tabakası.....	12
2.3.1. İmplantların Yüzey Özellikleri	13
2.4. Osteointegre Dental İmplantlarda Başarı ve Başarısızlık Kriterleri	14
2.4.1. Perküsyon ve Mobilite Testleri ile Değerlendirme	17
2.4.2. Radyografi ile Değerlendirme.....	18
2.4.3. Periotest ile Değerlendirme.....	19
2.5. İmplantın Yerleştirme Torku	20

2.5.1. Rigid Fiksasyon.....	20
2.5.2. Sondalama Derinliği	21
2.5.3. Kanama İndeksi.....	22
2.6. Periimplantitis	22
2.6.1. Klinik bulgular	23
2.6.2. Histopatoloji.....	23
2.6.3. Mikrobiyoloji	24
2.6.4. Teşhis	25
2.7. Sitokinler.....	25
2.7.1. Sitokinlerin görevleri	26
2.7.2. Periodontal hastalıkların patogeneğinde sitokinlerin rolü.....	28
2.8. İnterlökin 1(IL-1)	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı	32
3.1.1. Ağız İçi Muayenesinin yapılması	33
3.1.2. Sillness-Löe 1964 Plak İndeksi Metodunun Uygulanışı.....	34
3.1.3. Modifiye dişeti oluğu kanama indeksi	34
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
3.3. Kullanılan Gereçler	35
3.4. Çözeltiler.....	35
3.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler:.....	35
3.4.2. Agaroz Jel Elektroforezi'nde Kullanılan Çözeltiler.....	37
3.5. Yöntemler	38
3.5.1. DNA izolasyonu.....	38
3.5.2. DNA Saflık Tayini	38
3.5.3. DNA Konsantrasyonlarının Hesaplanması:	39
3.5.4. PCR İle IL-1 β +3953 Gen Polimorfizminin Saptanması.....	39
3.5.5. Serumda IL-1 β Düzeylerinin Tayini	39
3.5.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler	41
4. BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA	52
6. KAYNAKLAR	64
7. HAM VERİLER.....	79

8. FORMLAR.....	94
9.ETİK KURUL KARARI.....	96
10. PATENT HAKKI İZNİ.....	97
11. TELİF HAKKI İZNİ.....	98
12. ÖZGEÇMİŞ.....	99

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1. İNTERLÖKİNLER	27
Tablo 2-2: IL-1'İN SALGILANDIĞI KAYNAKLAR VE ETKİLERİ.....	30
Tablo 4-1. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT BİLGİLER	42
Tablo 4-2 ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT IL-1 β +3953 GENOTİP FREKANSLARI	44
Tablo 4-3 IL-1 β +3953 C TAŞIMA AÇISINDAN ÇALIŞMA GRUPLARININ İNCELENMESİ.....	44
Tablo 4-4. IL-1B+3953 T ALLELİ TAŞIMA AÇISINDAN ÇALIŞMA GRUPLARININ İNCELENMESİ.....	45
Tablo 4-5. IL-1B POZİTİF VE NEGATİF HASTALARA AİT VERİLER.....	45
Tablo 4-6. İMPLANT KAYBI OLAN HASTALARA AİT VERİLER	46
Tablo 4-7. İMPLANT KAYBINDA SİGARA İÇİMİNİN ETKİSİ.....	47
Tablo 4-8. SİGARA İÇEN HASTA GRUBUNA AİT VERİLER.....	47
Tablo 4-9. IL-1 β +3953 GENOTİPLERİNE GÖRE İMPLANT KAYBI.....	48
Tablo 4-10. İMPLANT KAYBINDA PLAK İNDEKSİ, KANAMA İNDEKSİ VE CEP DERİNLİĞİNİN ETKİSİ	48
Tablo 4-11. YAŞ, PLAK İNDEKSİ, KANAMA İNDEKSİ, CEP DERİNLİĞİ, IL1 DÜZEYİ VE IL I-II FARKI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KORELASYONLA İNCELENMESİ.....	49
Tablo 4-12. KONTROL GRUBUNDA GENOTİPLERE GÖRE IL1 DÜZEYLERİ....	50
Tablo 4-13. HASTA GRUBUNDA IL1 GENOTİPLERİNE GÖRE YAŞ, PLAK İNDEKSİ, KANAMA İNDEKSİ, CEP DERİNLİĞİ, IL1 DÜZEYİ VE IL I-II DÜZEYİ FARKLARININ İNCELENMESİ.....	50
Tablo 4-14. HASTA GRUBUNDA CİNSİYETE GÖRE IL1, IL II DÜZEYİ, IL I-II DÜZEY FARKLARI, PLAK İNDEKSİ, KANAMA İNDEKSİ, CEP DERİNLİĞİNİN İNCELENMESİ.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1. HASTA VE KONTROL GRUBUNDA IL-1B DÜZEYLERİ DAĞILIMI...	43
Şekil 4-2. IL-1 β +3953 GEN POLİMORFİZMINE AIT BİR ÖRNEK.....	51

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetikası
ELISA :Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
GM-CSF: Granulocyte Monocyte Colony-Stimulating Factor
HA : Hidroksiapatit
IFN γ : İnterferon gamma
IL-1 β : İnterlökin 1 beta
ISQ : Implant Stability Quotient
LPS : Lipopolisakkarit
mm : Milimetre
MMP : Matrix metaloproteinaz
MTXTM : Microtextured Titanium
Ncm : Newton santimetre
NK : Natural Killer
Pg : Pikogram
PGE2 : Prostaglandin E2
SLA : Sand-blasted, Large grit, Acid etched
TiO2 : Titanyum oksit
TPS : Titanyum plazma sprey

ÖZET

Dizen F. (2008). Osteointegre Dental İmplant Yapılmış Hastalarda IL-1 β Genotipi ve Düzeylerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Çalışmamızda osteointegre dental implant kayıplarında interlökin-1 β (IL-1 β) +3953 gen polimorfizminin serum interlökin düzeyleri ve sigara içimiyle ilişkisini araştırmayı amaçladık. İmplant yapılan 56 olgu ve 40 sağlıklı kontrolde polimeraz zincirleme reaksiyonu, restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmi ve agaroz jel elektroforezi teknikleri kullanılarak, IL-1 β +3953 polimorfizmleri araştırılmıştır. Serum örneklerinde IL-1 β seviyesi ELISA(EnzymeLinked Immuno Sorbent Assay)yöntemi ile saptanmıştır. Hasta grubunda implant öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde IL-1 β düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir. IL-1 β +3953 genotip dağılımı hasta ve kontrol grubunda birbirine benzer olarak tespit edilmiştir. IL-1 β pozitif hasta grubunda yaş, plak indeksi, kanama indeksi, cep derinliği ve serum IL-1 β düzeylerinin arttığı, sigara içme ve implant kaybı oranının yükseldiği fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). İmplant kaybı olan beş hastanın üçünde IL-1 β pozitif olduğu, hepsinin sigara kullandığı, implantların erken dönemde kaybedildiği, plak ve kanama indekslerinin ortalama değerlerden yüksek olduğu ve cep derinliklerinin normal sınırlar arasında olduğu görülmüştür. Sonuç olarak implant kaybında IL-1 β pozitif genotipe sahip olma ve sigara içiminin önemli bir etken olduğu izlenimi edinilmiş ancak olgu sayısının arttırılmasıyla istatistiksel anlamlılığa ulaşılabilceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler : İmplant, İnterlökin, polimorfizm, ELISA, sigara.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği tarafından desteklenmiştir. (Proje no: T-2 / 15122006)

ABSTRACT

Dizen F. (2008). The Investigation of IL-1 β Genotype and Levels on Patients Treated with Osseointegrated Dental Implants. Istanbul University, Institute of Health Science, Istanbul University Faculty of Dentistry Department of Oral Medicine and Oral Surgery. Doctoral Thesis. İstanbul.

In our study, we aimed to investigate the relationship between Interleukin-1 β (IL-1 β) +3953 gene polymorphism, the levels of this interleukin and smoking in osteointegrated dental implant loses. 56 implanted cases and 40 healthy control subjects were included; polymerase chain reaction, restriction fragment length polymorphism and agarose gel electrophoresis techniques were used and IL-1 β +3953 polymorphisms were investigated. Serum IL- 1 β levels were measured by ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).

Though there was an increment in IL-1 β levels in patient group than in control group, it was not statistically significant. IL-1 β +3953 genotype distributions were similar in both groups. There were not any staitstically significant relationship between age, plaque index, pocket deep size, serum IL-1 β levels smoking and level of implant loses in IL-1 β positive patient group ($p>0,05$). Three of the five patients that were having implant loss, were demonstrated as smoking, losing the implant earlier and having higher average plaque and bleeding indexes.

As a result, we can hypothesize that being IL-1 β positive and smoking can be effective on implant losses, but the study group must be enlarged to comment by using statistically significant results.

Key Words: Implant, Interleukin, polimorphism, ELISA, cigarette.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. (ProjectNo:T-2/15122006)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bazı implantlarda, başarı ve süreklilik oranının yüksek olmasına karşın, biyolojik ve teknik komplikasyonlar ve başarısızlık meydana gelebilir (1).

Biyolojik komplikasyonlar, fistül gelişimi, implant çevresi sulcusta iltihaplanma, marjinal kemik kaybının radyolojik belirtilerini de içeren periimplant (implant çevresi) mukozit ve periimplantitis dir (2).

Spesifik bakteriler, periodontitis başlamasında gerekli bir faktör olabilmektedir. Bunlar, periodontal dokularda inflamasyona neden olurlar. Bu durum, genetik polimorfizm varlığı/yokluğu gibi konak faktörler ve sigara içme gibi davranışsal faktörler tarafından değiştirilmiş olabilir (3).

Interlökin 1 (IL-1), prostoglandin E2 (PGE2) ve matrix metaloproteinler (MMP) ilerlemiş olan periodontal hastalığın şiddeti veya aktivitesi için inflamasyon mediatörleri olarak ilişkilendirilmiştir (4). Aynı zamanda IL-1 genotip pozitif hastalar diş kaybının riski açısından , IL-1 negatif hastalar ile karşılaştırıldığında 2.7 kat yüksek bulunmuştur (5).

Sigara içme ve pozitif IL-1 genotip, birbirlerinden bağımsız veya kombine olarak, periodontal tedaviden sonra diş kaybını etkilemiştir (7.7 kat). Aynı zamanda IL-1 genotipi bilinmeyen hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda , artmış orandaki implant başarısızlıkları yoğun sigara içimi ile ilişkilendirilmiştir (6).

Periodontal durumun korunması sırasında sondalamada kanamadaki (BOP) değişiklikler üzerinde yapılan retrospektif incelemede, IL-1 genotipi pozitif hastalarda sondalamada kanama yüzdesi anlamlı derecede yüksek çıkarak, IL-1 genotip durumunun sondalamada kanamayı anlamlı derecede etkilediği belirtilmiştir (7). Aynı zamanda bu spesifik genotip ve in vitro ve gingival sıvıdaki monositlerde artmış seviyesi arasında bir ilişki bulunmuştur (8).

Bu çalışmanın amacı; IL-1 β 3953 polimorfizm ve osteointegre dental implantların biyolojik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi incelemek, sigara içen ve içmeyen gruplardaki (sigara içilen veya içilmeyen durumlardaki) periimplant (implant çevresi) komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmak, aynı zamanda periodontal hastalıklar ile dental implantların başarısı arasındaki ilişkiyi incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

“İmplant” sözcüğü Latince “in = içersine, içersinde” ve “planto = ekme, dikme, yerleştirme” anlamına gelen sözcüklerin birleşiminden oluşmuştur. Anlam olarak ise “bir fonksiyon elde etme amacıyla, uygun bir yere yerleştirilen organik yada inorganik cisim”e verilen addır ve Fransızca’dan diğer dillere geçmiştir. İmplantasyon ise bu yerleştirme işlemine denir. Tıpta, implantasyon bir materyalin vücut içersine yerleştirilmesi anlamına gelir (9).

İmplant genel kelime anlamıyla tedavi amacı ile vücut içersine ve canlı dokulara, cansız maddelerin yerleştirilmesini ifade eder. Dental implantlar çene kemiğinin içine, üzerine veya mukozaya yerleştirilen ve dişin yerini tutması amaçlanan yapılardır (10).

Dental implant uygulamaları son yıllarda estetik ve fonksiyonel amaçla dişsiz boşlukların yerinin doldurulması amacıyla sıkça kullanılan bir tedavi yaklaşımı olup hekime ve hastaya pek çok avantaj sunmaktadır.

Diş hekimliğinde dental implant kullanım oranının geçmiş yıllarla karşılaştırıldığında büyük ölçüde arttığı görülmektedir. Dental implantlar özellikle eksik dişler nedeni ile çiğneme, konuşma ve estetik problemler yaşayan hastalar için öncelikle düşünülmesi gereken tedavi seçeneği olmuştur.

Diş hekimliğinde implant uygulamaları titanyumun biyolojik özelliklerinin keşfedilmesiyle başarılı sonuçlara ulaşmaya başlamıştır. Branemark’ın 1977 yılında osteointegrasyonu “ canlı kemik ile implant arasındaki ışık mikroskobu seviyesinde direkt temas” olarak tanımlamasıyla implant uygulamaları oral rehabilitasyon yöntemleri arasına girmiştir. Yine Branemark konvansiyonel iki aşamalı cerrahi prosedür içeren (kapalı iyileşme) protokolü tanımlamıştır. Branemark tarafından tanıtılan bu iki cerrahi aşama gerektiren prosedürün amacı bazı ön koşullardan oluşan bir protokol ile osteointegrasyonu sağlamaktadır. Bu ön koşullar (Branemark ve ark. 1977);

1. İmplantı krestal kemiğin altına yerleştirmek,
2. İmplantın etrafındaki yumuşak doku ile implantı primer olarak kapatmak ve bunun devamını sağlamak (3-6 ay arası),

3. İmplantın üzerine ve çevresine herhangi bir yük gelmesini önlemektir.

Bu protokole göre osteointegrasyonun gerçekleşebilmesi için kemik içine yerleştirilen dental implantların üst çenede 6 ay alt çenede ise 3 ay implantlar üzerine herhangi bir yükleme yapılmadan gerektiği belirtilmiştir.

Branemark, implantın kemik içine gömülmesini ve yumuşak doku ile kapatılmasını gerektiren bu protokoldeki ana amacı:

1. Bakteriyel enflamasyon riskini minimize etmek,
2. Oral epitelyumun implant gövdesi etrafına migrasyonunu önlemek,
3. İmplantın etrafındaki kemik remodelingi sırasında implantın üzerine yük gelmesini önlemek olarak açıklamıştır.

Branemark erken dönem kemik remodelingi sırasında implant üzerine gelebilecek fonksiyonel kuvvetlerin, implantın mikro hareketine sebep olabileceğini ve osteointegrasyonun gerçekleşmesi üzerine negatif etki yapacağını belirtmiştir. Araştırmacılar oluşabilecek bu mikro hareketlerin, implant ile kemik yüzeyi arasında fibröz doku oluşumuna neden olacağını, bunun da implantın kaybı ile sonuçlanacağını söylemiştir (11). Yapılan araştırmalarda, bu protokolün uygulandığı implantlarda başarı oranı oldukça yüksek bulunmuş ve uygun endikasyonda osteointegrasyonu garanti altına aldığı için kabul gören ve tercih edilen bir protokol olmuştur(11,12,13).

Osteointegrasyon kavramının Branemark tarafından geliştirilmesinden önce dental implantlar hemen yüklenmekteydi. Buna gerekçe olarak da hemen yüklemenin kemik rezorpsiyonunu önlediği düşüncesi gösterilmekteydi. Ancak, başarısızlık oranının oldukça yüksek bulunmasından dolayı sonuçlar bugünün kriterlerine göre kabul edilebilir değildi. Bu olumsuz sonuçlar implantların oklüzal yüke dayanma yeteneğinin az olmasına bağlanmaktaydı (14).

Osteointegrasyonun tanımlanması ile dental implantlar konusunda yeni bir çağ açılmıştır. Yaklaşık 25 yıl önce Branemark ve ark., dental implantlar üzerindeki ilk uzun dönem çalışmayı yayımlamıştır(11,15). Branemark cerrahi ve protetik bir protokol geliştirmiş ve bu tekniklerle çoğu implantın uzun süreli fonksiyonel kuvvetlere dayanabildiğini göstermiştir(11,15). Albrektsson, implantların yerleştirilmesinden sonraki ilk ayların özellikle kritik olduğunu ve bu dönemde yükleme yapılmaması gerektiğini bildirmiştir. Çünkü ilkel mezenkim hücrelerinin

kemik oluşturan hücelere farklılaşması ile kemiğin yeniden şekillendiği bu dönemde, implanta sekonder stabilite sağlayacak olan ilk kallus oluşumu henüz gerçekleşmediği için implanta gelen aşırı yükler bağ doku oluşumuna yol açabilir ve kemiğin iyileşme sürecine zarar verebilir. Branemark tarafından geliştirilen ve Albrektsson'un da savunduğu bu protokol günümüzde hala geçerliliğini korumaktadır (16).

2.1. Osteointegrasyon

Kemik-implant ilişkisi konusunda iki temel teori ortaya atılmıştır. Bunlardan biri *fibro - osseöz* entegrasyondur. İmplantoloji çalışmalarında ilk olarak kabul gören bu teori olmuştur. Fibro - osseöz entegrasyonda kemik ve implant yüzeyi arasında organize olmuş kollagen doku bulunmaktadır. Bu fibro-osseöz yapı periodontal membrane benzetilmiş ve özellikle ilk yapılan çalışmalarda olması gereken bir bağlantı şeklinde kabul görmüştür. Fakat oluşan bu fibro-osseöz yapının, periodontal ligamanlardan farklı olarak, implant yüzeyine paralel seyretmeleri sebebiyle kemik-implant ilişkisini zayıflattıkları düşünülmektedir. 1970'li yıllarda büyük bir araştırmacı grubunun Kabul ettiği bu bağlantı şekli, günümüzde geçerliliğini yitirmiştir (17,18,19). Dental implant uygulamalarında kabul gören diğer teori ise '*osteointegrasyon*' olarak adlandırılmaktadır. İlk olarak Branemark ve ark. (11) tarafından tanımlanan osteointegrasyon; canlı kemik dokusu ile implant yüzeyi arasında fibröz bağ dokusu olmaksızın oluşan ve ışık mikroskobu düzeyinde görülen direkt bağlantı olarak belirtilmiştir (20).

Branemark bu konsepti ortaya attığından beri pek çok osteointegrasyon tanımı yapılmıştır. Albrektsson ve ark., osteointegrasyonu 'canlı kemik ve yük taşıyan bir implant yüzeyi arasında direkt bir fonksiyonel ve yapısal bağlantı' olarak tanımlamıştır(21).

Zarb, 1991'de osteointegrasyonun bilimsel anlamda yeterince tanımlanmadığı gerçeğini ortaya atmıştır; ancak, Branemark'ın bildirmiş olduğu tanımlama klinik olarak güvenli ve rijit bir implant fiksasyonunu sağladığı için klinisyenler arasında popülerliğini korumuştur. Zarb ise osteointegrasyonu, alloplastik materyallerin fonksiyonel yükleme esnasında kemikte klinik olarak asemptomatik rijit fiksasyonunun elde edilmesi ve devam ettirilmesi işlemi olarak tanımlamıştır (22).

El Askary'n yapmış olduğu osteointegrasyon tanımında; osteointegrasyonun normal olarak yeniden şekillenmiş kemik ile implant yüzeyi arasında bağ dokusu olmaksızın kurulan direkt bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür. Bu tanım hala çok geneldir ve osteointegrasyonu her açıdan tanımlamamaktadır (23).

Bazı araştırmacılar, osteointegrasyonu farklı açılardan tanımlamaya çalışmışlardır. Biyouyumlu bir materyalin canlı dokuya az ya da sıfır direnç ile başarılı biçimde yerleştirilebilmesi gerçeği, tıp ve diş hekimliği açısından devrim niteliği taşımaktadır. Branemark 1960'larda hayvan modellerinde titanyumu kullanırken, bunun gelecekte tıp ve diş hekimliği alanında hastaların rehabilitasyonu üzerinde de etkili olabileceği düşüncesinden yola çıkarak bir fenomenle karşı karşıya kalmış; bunu da '*osteointegrasyon*' olarak tanımlamıştır(15). Osteointegrasyon, bir dizi klinik ve ultrastrüktürel gözlemlerle karakterize olup, implant ile kemik dokusu arasında yumuşak doku tabakası olmaksızın, canlı kemik ile biyouyumlu bir implantın dinamik etkileşimi olarak da tanımlanmıştır(15).

Klinisyenler, dental bir implantın başarılı osteointegrasyonunu belirleyebilme zorluğu ile karşılaşmaktadır. Klinik başarı, çoğunlukla mobilite olmaması ve implantın fonksiyonel yüklere gösterdiği direnç ile belirlenmiştir. Radyografik olarak ise, kemik ile implant yüzeyinin yakın konumda izlenmesi yeterli olmuştur. Fakat medikal görüntüleme cihazları ile elde edilen radyografik görüntülerin kalitesi, yumuşak doku hücresi izleyebilmek için gerekenden 10 kat daha azdır. Dolayısıyla, sadece radyografik değerlendirme yapılmasının yumuşak doku tabakası varlığını kesin olarak belirlemek için uygun bir yöntem olmadığı bildirilmiştir.

Osteointegrasyonun sağlanması için zamana ihtiyaç vardır. Roberts'a (24) göre kortikal kemikte tam bir ara yüz gelişimi için ortalama 54 hafta gerekmektedir. Bu zaman çerçevesi tavşan çalışmalarından alınan sonuçlara göre hesaplanmıştır. İyileşme zamanının, konak faktörleri ve implant yüzeyi ve geometrisi gibi sebeplere bağlı olarak farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Dolayısıyla, bu noktada tanımlamaya bir zaman sınırlaması koymanın mümkün olmadığına değinilmiş, ancak 'zaman'ın osteointegrasyonla ilgili olduğu belirtmiştir(15).

2.1.1. Osteointegrasyonun Işık Mikroskobunda Değerlendirilmesi

Osteointegrasyonu belirlemenin güçlüğü, başarı ve başarısızlık arasındaki çizgide yatmaktadır. Erken dönemdeki çalışmalarda bu fenomeni değerlendirmek ve sayısallaştırmak için ışık mikroskobu kullanımı denenmiş ama sıklıkla çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Işık mikroskobu ile yapılan analizler yeterli hassasiyette kesitlerin elde edilememesinden dolayı aşırı zor olmuştur(15).

Bir implantta in vivo koşullarda stabilite elde edilmesi için minimum miktarda kemiğin implanta her alanda sıkıca adapte olması gerektiği öne sürülmüştür. Hala akla şu soru gelmektedir: Hangi sınıra kadar kemik teması stabilite ve dolayısıyla osteointegrasyon ile ilişkilidir? Histolojik seviyede, osteointegrasyonun % 60'tan fazla kemik temasına ve her bir yivin % 70'ten fazlasının kemikle dolmasına karşılık geldiği bildirilmiştir. Kemik temasının bir implantın farklı bölgelerinde devamsızlık gösterdiği bilinmektedir. Yakın geçmişte, araştırmacılar, hidroksiapatit kaplı titanyum implantların kemik ile olan ara yüzünü 3 boyutlu olarak temsil etmek üzere seri kesitleri, CT ve bilgisayar grafikleri kullanmayı denemişlerdir. Kemik – implant temasının % 68,8 – 80,8 aralığında olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, kısmi entegrasyonun (kemik-implant teması) klinik başarı için yeterli olduğu şeklinde yorumlanmamıştır. Bunun yerine, en iyi şartlarda bile %100 osteointegrasyon elde edilmesinin zor olduğunu belirtilmiştir(15).

2.1.2. Yumuşak Doku Ara yüzü

Mikroskobik değerlendirmeler doğal dişin aksine implantlarda periodontal ligaman veya gingival sulkus bulunmadığını göstermiştir. Epitelin, dental plak yokken az miktarda inflamasyon olmak kaydıyla implantın boyun kısmı ile sıkıca adapte olduğu gözlenmiştir. Bağlantı epitelini ayırt edebilmek çoğunlukla zor olmaktadır; ancak epitelin implantı çevreleyen kemiğin koronalinde kaldığı belirlenmiştir (15). Alveol kemiği ve epitel arasında yoğun bir bağ doku tabakası yer alır. Bu tabaka genellikle implant yüzeyine paralel uzanan bağ doku fibrillerini içerir ve implant yüzeyine yaklaşırken vaskülarizasyonunda azalma eğilimi görülür. Ultrastrüktürel seviyede, implantlara komşu olarak görülen epitel hücrelerinde morfolojik açıdan hiçbir değişiklik yoktur. Sıklıkla titanyum yüzeye çok yakın bulunmasına rağmen amorf granüler bir madde ile dolu olan küçük bir rezidüel boşluk daima mevcuttur. Bu

koronal bölgede hücre membranı ve titanyum yüzey arasında hiçbir direkt temas gözlenmemiştir. Örnek hazırlanmasındaki sınırlamalar dolayısıyla implantı çevreleyen bağlantı epitelinin naturası başarılı olarak değerlendirilememiştir (15).

2.1.3. Kemik – İmplant Ara yüzü

Kemik ve titanyum yüzey arasındaki etkileşim, öncelikle sınırları kesin olarak belirlenmiş bir yapıdan ziyade bir *saha* olarak tanımlanmaktadır. Bu saha, titanyumun polikristal yüzeyine yakın olan ve pek çok hücre, proteinler ve moleküllerden oluşmuş kompozit bir bütünlük olduğu bildirilmiştir. Hücre seviyesinde, bir implantın çevre doku ile olan ilişkisi, titanyum implantın yüzeyinde oluşan pasif titanyum oksit ile kollagen, osteoblastlar, fibroblastlar ve kan elemanları arasındaki etkileşimden büyük ölçüde etkilenir. Dolayısıyla osteointegrasyon karmaşık bir süreç olup zamana bağımlıdır(15). Saf titanyum implantların atmosferle teması sonucu yüzey üzerinde bir metal oksidi oluşmaktadır. Saf titanyum implantların özellikleri ve biyolojik dokularla olan etkileşimleri bu titanyum oksit (TiO₂) tabakası aracılığıyla tanımlanır. Oksit tabakası çok stabildir, korozyona dirençlidir ve değişken bir kalınlığa sahip olması için manipüle edilebilir. Titanyum oksidin implantların başarılı osteointegrasyonunda anahtar bir role sahip olduğu düşünülmektedir (15).

2.2. Titanyum İmplant - Kemik İlişkisinde İyileşme

Kemik doku, değişen çevresel fiziki kuvvetlere göre kendi konfigürasyonunu veya özelliklerini değiştirebilen, kendini onaran, homojen olmayan, vücudun farklı bölgelerinde farklı yapısal özellikler gösteren özel bir dokudur. Kemiğin mekanik stress ve gerilme karakteristik özellikleri viskoelastik yapıdadır. Bütün bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda, iyileşme süreci oldukça karmaşıktır ve henüz tam anlamıyla ortaya konmamıştır(25,26). Branemark'ın 1960 yılında osteointegrasyonu tanımlamasından sonraki dönemde kemik - implant ilişkisinde ultrastrüktürel yapılar çok fazla dökümente edilmemiş ve tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu açıdan normal kemik iyileşmesini incelemek implant - kemik iyileşmesini anlamamız için önemlidir(25,26).

Kemik iyileşmesi, orijinal iskeletsel yapıların ve fonksiyonların devamlılığını sağlayan en karmaşık işlemlerden biridir. Biyomateryal ile kemik iyileşmesi ise bu

karmaşık iyileşme sürecini daha da anlaşılması zor bir hale getirir. Kemiğin iyileşme mekanizması, uzun kemiklerin epifiz plaklarında ve alt çene kondil boynunda olduğu gibi, sekonder iyileşme, yüz ve kafa kemiklerinde görüldüğü gibi direkt mezenkimal hücrelerin farklılaşması ve mineralizasyonu ile oluşan primer kemik iyileşmesi olmak üzere iki farklı şekilde görülmektedir. Osteointegrasyon ise bu mekanizmanın işleyişinin yanında kemiğin implantla olan ilişkisini de ifade eden bir tanımlamadır. İmplant-kemik iyileşmesi bazı önemli farklar dışında kemik iyileşmesinde görülen safhaları izler. Bu iyileşme modelinde, hemostazın bir sonucu olan osteointegrasyon, implant yüzeyi ile canlı kemiğin fonksiyonel ve yapısal bağlantısıdır ve bu da en önemli farkı oluşturur (25).

Osteointegrasyon, alloplastik materyallerin, kemik içinde klinik olarak asemptomatik rijit fiksasyonunun elde edildiği ve fonksiyonel yükleme esnasında devamlılığının sağlandığı süreçtir (27). Osteointegrasyonun bu tanımı, implant stabilitesi ile ilgili klinik gözlemleri doğru olarak tanıtırken kemiğin oluşumunu ve implant yüzeyindeki devamlılığını kontrol eden biyolojik işlemleri açıklamamaktadır. İmplant sahasının hazırlanması ve bunu takip eden implant yerleşimi ile karmaşık bir hücresel ve moleküler olaylar dizisi meydana gelir (Primer kemik iyileşmesi ve implant etrafında kemik depozisyonu). Bu işlem hem zamana hem de dinamiğe bağlıdır. Maksimum kemik depozisyonunun 3-4 ayda elde edildiği bildirilmiştir. Bu zamandan sonra, ara yüz devamlılığı hayat boyu süren sabit rezorpsiyon-apozisyon döngüsüyle sağlanır.

İlk 72 saat	: Kan pıhtısı oluşumu ve platelet aktivitesi,
ilk 4 hafta	:Granülasyon dokusu oluşumu; angiyojenez ve fibroplazi,
3 hafta – 2 ay arası	: Woven kemik oluşumu,
2 ay – 4 ay arası	: Lameller kemik ile yer değişimi,
4 aydan sonra	: Devam eden kemik yeniden şekillenmesi.

2.2.1. İmplantın Etrafında Kan Pıhtısının Oluşumu

İmplantasyon işleminden kaynaklanan travma sonucu hemoraji oluşur. İmplant yüzeyi ile cerrahi olarak hazırlanan implant sahası arasında kan ile dolan tipik bir boşluk oluşmaktadır. Temasa bağlı olarak, implant yüzeyi plazma proteinlerinden oluşan bir tabaka ile kaplanır; bunu platelet adezyonu, aktivasyonu ve degranülasyonu izler. Hızlı bir fibrin pıhtısı oluşumu, aktive olan koagülasyon mekanizmasından kaynaklanır (28). Pıhtı daha fazla kanama olmasını önleyen fiziksel bir bariyer görevi görmektedir. Platelet aktivasyonu, yara iyileşmesinde kritik önemi olan gelişim faktörleri ve sitokinlerin salınımına neden olur. Böylece, osteojenik hücrelerin implant yüzeyine doğru göçünü sağlayan kemotaktik bir olay oluşur. Hücreler, periimplant yara sahasında, fibrin ve diğer proteinlerden oluşan biyolojik bir matriks içinde hareket ederler. Pıhtı, gelişim faktörleri ve sitokinlerden oluşan bir rezervuar görevi görürken aynı zamanda hücre göçü için bir matriks sağlar.

İmplant yüzeyinin doğası, başlangıçtaki kan ve implant etkileşimleri üzerinde pek çok açıdan etkilidir. Protein ve platelet cevapları implantın fiziksel özelliklerindeki ufak değişimlere oldukça hassastır. Platelet aktivasyonu, fibrinojen adsorbsiyonu ve platelet adezyonu, düzgün bir yüzey ile karşılaştırıldığında, mikro pürüzlü bir yüzeyde daha fazladır (29).

Pıhtı oluşumunu takiben, yara sahasında enflamatuvar hücreler görülür. Monosit ve fibroblastlardan önce nötrofil infiltrasyonu olur. Monositler makrofajlara farklılaşır ve yara artıklarının fagositozunda görev alır. Hücresel aktivite, oksijen ihtiyacının kaynakları aştığı ve böylelikle anaerobik metabolizmanın başladığı pıhtı merkezinde en yüksek seviyededir. Pıhtının ortasındaki laktik asit birikimi pH'nin düşmesine neden olur ve azalan oksijen gradyanı endotelial ve mezenkimal hücreler için kemotaktiktir(29).

2.2.2. İmplantın Etrafında Granülasyon Dokusunun Oluşumu

Yeni kan damarlarının oluşumu (anjyogenez) kemik tamiri esnasındaki yüksek hücresel aktivite için çok önemlidir. Anjyogenez, öncelikle endotelial hücrelerin çukur kapiller tomurcuklar oluşturmak üzere kemotaktik gradyan boyunca göç ettiği post kapiller venüllerde başlatılır. Düşük oksijen gerilimi, yüksek metabolik aktivite ve makrofaj aktivasyonunun ilk 48-72 saatte oluşan iyileşme sürecinde

anjiyogenezi kolaylaştırdığı gösterilmiştir (30,31). Yeni kapillerler granülasyon dokusunun yaklaşık % 60'ını oluştururlar. Geri kalanı makrofajlar, fibroblastlar ve bir miktar gevşek bağ dokusundan ibarettir. Granülasyon dokusunun oluşumu 4. gün dolaylarında başlar ve 3 hafta boyunca devam eder. Kombine fibroplaziler ve anjiyogenez sürecince geçici bir bağ doku matriksi kurulur. Makrofajlar, fibroblastlar ve yeni kan damarları kendi aralarında bağımlıdır. Makrofajlardan salınan gelişim faktörleri, hücresel aktiviteyi devam ettirecek besinleri taşıyarak hücre ve damar gelişimine destek veren hücresel matriksi sentezlemek üzere fibroblastları uyarır. Yara iyileşmesi ilerledikçe, geçici matriksin yerini fibroblastlarca sentezlenen kollajenden zengin matriks alır. 7-10 gün dolaylarında, fibroblastların bir kısmı, yara büzülmesini sağlayan kontraktıl kuvvetleri üretmek üzere miyofibroblastlara dönüşür. İmplant çevresindeki kollajen ve zengin kapiller ağı oluşturduğu bu dokuya “granülasyon dokusu” adı verilir. Granülasyon dokusu, düşük oksijen saturasyonu ile karakterize bir dokudur (25).

2.2.3. Primer (Woven) Kemik Oluşumu

Kemik oluşumunun başlangıcı osteoblast polarizasyonu, protein üretimi ve sekresyonu ile belli olur. Başlangıçta, kollajenöz olmayan kemik proteinlerinin özellikle osteopontin ve kemik siyaloproteini implant yüzeyine adsorbsiyonu vardır. Daha sonra, proteinlerin kalsiyum bağlayıcı sahalarında kalsiyum nükleasyonu olur ve bunu kristal bir gelişim fazı takip eder. Sonuç olarak ta, interfasiyal matriks ve üzerini kaplayan kollajenöz matriks birleşir, olgunlaşır ve mineralize olur. Yeni oluşan bu kemiğe ”woven kemik” ya da ”primer kemik spongiyoza” adı verilir. Rastgele düzenlenmiş kolajen fibriller, düzensiz şekilli osteositler ve göreceli olarak düşük mineral yoğunluğu ile karakterizedir. Woven kemik oluşumu, implant yerleşiminden sonra ilk 4-6 hafta içinde belirgindir (27,30, 31, 32,33).

2.2.4. Lameller Kemik Oluşumu

Woven kemik ikinci aydan itibaren yavaş yavaş Havers yapılanması ve kemik iliği görülen lameller kemiğe dönüşür. Kolajen fibrillerin değişen bir seyir ile paralel tabakalar halinde paketlenmesi lameller kemiği güçlendirir. Yeni oluşan lameller

kemik, implantın yüklenmesi için gereken rijit fiksasyonu sağlayacak şekilde implant yüzeyi ile yakın temasta olan hem primer hem de sekonder osteonlara sahiptir (27,30, 31,32,33).

2.2.5. Kemiğin Yeniden Şekillenmesi

Yeniden şekillenme 3. ay dolaylarında başlar ve birkaç haftalık artan yüksek aktivite sonrasında tekrar düşer, ama yaşam boyu devam eder. Bu, destekleyici elemanların boyutunu ve oryantasyonu değiştirerek, kemik yapısının yüke olan fonksiyonel adaptasyonunu yansıtır (34). Yeniden şekillenme osteoklastik rezorpsiyon ile başlar ve lameller kemik depozisyonu ile devam eder.

2.2.6. Kontakt ve Uzaklık Osteogenezi

İmplant üzerindeki kemik depozisyonu iki ayrı mekanizmadan oluşur: Uzaklık osteogenezi ve kontakt osteogenezi. Her ikisi de yeni kemiğin oluşumunu içerir(33). Hazırlanan sahada kemiğin gördüğü mikro hasar bir tamir reaksiyonu olarak kemik oluşumunu uyarır (uzaklık osteogenezi) (35). Roberts'a göre osseöz yara sahasına komşu kompakt kemiğin yaklaşık 1 mm.'si ideal cerrahi tekniğine rağmen, operasyon sonrasında nekroze olmaktadır. Bu nekrotik kemiğin tamiri için gerçekleşen yeniden şekillenme yaklaşık 4 ay sürmektedir. Bu yeni matriksi oluşturan osteojenik hücreleri mevcut kemik yüzeyleri sağlar(24).

Kontakt osteogenezi implant yüzeyinde olur ve farklılaşan osteojenik hücrelerin göçüne (osteokondüksiyon) bağlıdır. Osteojenik hücrelerin farklılaşmamış perivasküler bağ doku hücreleri olan “perisit“lerden türediği düşünülmektedir. Farklılaşmamış mezenkimal hücreler fibrin ve kan pıhtısındaki diğer yapısal proteinlerden oluşan 3 boyutlu matriks içinde implant yüzeyinde göç ederler, farklılaşırlar ve kemik depozisyonunu başlatırlar. Osteoblastlar, doğrudan implant yüzeyi üzerine, “sement çizgisi“ adı verilen kolajensiz bir matriks salgırlar. Osteojenik hücrelerin metabolik aktivitesi yeterli kan sağlanmasına bağlıdır. Kontakt ve uzaklık osteogenezi beraberce kemik-implant temasını sağlarlar. İkisinin bir arada tüm implant yüzeylerinde oluşmasına rağmen, ideal kontakt osteogenezinin

sağlandığı bir implant ile olumlu bir sonuç elde edilmesi ve dolayısıyla implantın erken stabilitesinin sağlanması daha olasıdır (33).

2.3. Titanyum ve Titanyum Oksit Tabakası

Titanyum elementinin dış implantlarının ana maddesi olarak kabul edilmesi sahip olduğu fiziksel ve kimyasal özelliklere dayandırılmaktadır. Bunlardan ilki ve en önemlisi yüksek korozyon direncidir. Titanyuma bu özelliği üzerindeki oksit tabakası vermektedir. Hava ve suda birkaç milisaniyede oluşan bu tabaka titanyumu kimyasal olarak en dirençli metallere biri yapmaktadır. Titanyum farklı stoikiyometrilere TiO , TiO_2 ve TiO_3 gibi farklı oksitleri meydana getirebilmektedir. Bu oksitlerden en bilineni TiO_2 'dir.

Titanyumun bir başka önemli özelliği de yüksek dielektrik sabitidir. Bu sabit yardımıyla oksit tabakası diğer oksitlere göre yüzeyinde oldukça güçlü van der Waal's bağlarının oluşmasına neden olur ki bu da arayüz biyokimyası açısından büyük önem taşımaktadır. Buna ek olarak diğer birçok transisyon metal oksitlerinde olduğu gibi titanyum oksit de bir çok organik ve inorganik kimyasal reaksiyonlarda katalitik olarak aktif olarak yer almaktadır.

Titanyuma biyokompatibilite özelliğini veren bu eşsiz özelliklerin yanında mekanik açıdan yeterli dirence sahip olması titanyum elementinin bir başka önemli özelliğidir. Bunun yanında düşük yoğunluğu nedeniyle hafif olması da materyalin avantajlarından biridir (36).

İmplantasyonu takiben implant bölgesine gelen kan plazma proteinleri ve doku sıvılarından kaynaklanan proteinler, pasif titanyum oksit yüzeyinde bir film tabakası oluşturmaktadır. İmplant yüzeyinin proteinlere tutunmasıyla birlikte konak cevabının yanında implant yüzeyinde de değişiklikler olmaktadır. Titanyum materyalinin biyomateriyal olarak tercih nedenlerinin başında, oluşan oksit film tabakasının stabilitesi gelmektedir. Her ne kadar bu materyallerin stabil oksit tabakası olsa da fizyolojik ortamda materyal yüzeyinde birtakım elektro-fizyolojik değişiklikler gerçekleşmektedir. Sterilizasyon yöntemine de bağlı olarak, titanyum yüzey üzerinde implantasyon öncesinde 2–6 nı kalınlığında bir oksit tabakası oluşmaktadır. Kemik iliğinin, plazma sıvılarının, artan oksijen geriliminin, metabolik aktivitelerin ve süper oksitlerin etkisi altında oksit tabakasının implant yerleştirildikten sonra 2–3 katına çıktığı belirtilmektedir. Oksit tabakasının kalınlığı ayrıca ortamdaki Ca ve P gibi

iyonların konsantrasyonuna da bağlıdır. İmplant ve kemik ilişkisini, arada oluşan bu oksit film tabakası sağlamaktadır(37,38).

Araştırmalar, titanyum alaşımının (Ti-6AL-4V) vücuda yerleştirilmeden önce üzerinde bulunan oksit tabakasının yerleştirildikten sonra değiştiğini, oksit tabakasına Ca, P, S gibi organik ve inorganik yapıların katıldığını ve bunun sonucu olarak da titanyumun vücut içinde düşünüldüğü kadar inert olmadığını kanıtlamaktadır. İmplant çevresindeki lokal iltihabi hücrelerden salınan süper oksitler (H_2O_2) titanyum yüzeyinde yeşil - sarı transparan titanyum peroksit jeli oluşturur. İn vivo deneyler, bu jelin titanyum oksit tabakasının kalınlığını 10 kat artırdığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, oluşan bu jelin makrofaj sayısını ve enflamatuar reaksiyonları azalttığı ve materyale daha biyouyumlu bir yapı kazandırdığı ileri sürülmektedir. Bunun yanında peroksit jelin biyomateryalin yüzeyinde bakterisid bir koruma sağladığı da düşünülmektedir. Deneylerde titanyum alaşım yüzeylerin kan gibi fizyolojik sıvılar ile teması geçtiğinde plazma sıvılarını ve su minerallerini absorbe ettiği ve titanyum - fosfat ve kalsiyum ihtiva eden karmaşık hidroksil grupları oluştuğu gösterilmiştir(39,40).

2.3.1. İmplantların Yüzey Özellikleri

80’li yıllarda Branemark ve ark. 70’li yıllarda uygulamaya başladıkları saf titanyum diş implantlarını her yönüyle dökümanate ederek bu bilim dalının oluşmasına öncülük etmişlerdir (41). İmplantların modern diş hekimliğinde önemli bir yer edinmesi ve zaman içinde her türlü dişsizlik endikasyonunda kullanılabilmesi araştırmacıların bu dal üzerine yoğunlaşmasına öncülük ederken yüzey özellikleri ve ilgili çalışmalar implantların gelişim sürecine büyük katkıda bulunmuşlardır.

Branemark ve ark.’nın geliştirdiği saf titanyum implantlar cilalı yüzey olarak adlandırılmış implant yüzeyinde mikropürüzlülüğünün arttırılması için ekstra bir işlem gerçekleştirilmemiştir (42). Yüzey pürüzlülüğünün yüzey alanını arttırma prensibinden hareketle araştırmacılar saf titanyum implantları çeşitli tekniklerle kaplayıp yüzey alanlarını arttırmaya çalışmışlardır. Artan pürüzlülüğün histolojik olarak daha yüksek düzeyde osteointegrasyon değerleri vermesi konuya olan ilgiyi arttırmış ve çeşitli kaplama tekniklerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu tekniklerden titanyum plazma sprej (TPS) (43) ve hidroksiapatit (HA) (44)

kaplamalar en yaygın olarak kullanılan ve uygulanan teknikler olarak göze çarpmaktadır. TPS kaplamalar titanyum partiküllerinin yüksek ısıda kor haline getirildikten sonra neon veya argon gazları eşliğinde yüksek hız ve ısıda saf titanyum yüzeye püskürtülmesi esasına dayanmaktadır. HA kaplamaların çıkış noktası ise kemiğin inorganik yapısının temelini oluşturan bu apatit yapının kullanılarak implant yüzeyinin artırılmasıdır. Özellikle hidroksiapatit kaplamaların implant yüzeyinden ayrıldığını gösteren çalışmalar (45) kaplamalara olan ilgiyi yüzeyden aşındırıcı tekniklere yöneltmiştir. Her ne kadar kaplama teknikleri bir çok sistemde rutin olarak kullanılmakta ve yeni kaplama teknikleriyle ilgili çalışmalar ortaya atılsa da bugün birçok implant sistemi kumlama ve asitle pürüzlendirme tekniklerini genel yüzey özelliği olarak benimsemektedir (46,47).

2.4. Osteointegre Dental İmplantlarda Başarı ve Başarısızlık Kriterleri

Hemen yüklemenin osteointegrasyon üzerine olan etkisini belirlemek için osteointegrasyonun hangi faktörlerden etkilendiği bilinmelidir. Araştırmacılar “başarılı ve başarısız” terimlerini kullanarak klinik getiriye potansiyel başarısızlık sebepleri ile ilişkilendirmeye çalışmışlardır.

Literatürde dental implantların % 75’inin 5 yıl boyunca fonksiyonel hizmet görmesi, bir başarı kriteri olarak benimsenmiştir. Başarı için subjektif kriterler;

- Yeterli fonksiyon,
- Konforsuzluk olmaması,
- Gelişmiş estetik ve
- Psikolojik yaklaşım,

olarak bildirilirken ; objektif kriterler;

- İmplantın dikey yüksekliğinin 1/3’ ünden daha fazla olmayan kemik kaybı,
- İyi okluzal denge,
- İyi dikey boyut,
- Tedaviye cevap veren dişeti inflamasyonu,
- Herhangi bir yönde 1 mm.’den az mobilite,

- Semptom ve enfeksiyon olmaması,
- Komşu dişlere hasar verilmemiş olması,
- Anestezi veya parestezi olmaması,
- Mandibuler kanal, maksiller sinüs veya nazal geçiş tabanında harabiyet olmaması ve sağlıklı kollajen dokusu, olarak belirtilmiştir (48).

Ayrıca en son ve en çok kabul gören başarı kriterlerinden biri de, 1998'de Zarb ve Albrektsson tarafından yayımlanan bir Konsensüs Raporunda belirtilmiştir (49). Bu rapora göre başarı kriterleri şunlardır:

- Klinik olarak test edildiğinde implantlar mobilite göstermemelidir,
- Radyografide periimplant bölgede radyolüsent alanlar olmamalıdır,
- İmplantın yerleştirildiği ilk yıl için kemik kaybı en fazla 0.4 veya 0.5 mm, birinci yıl sonrası her yıl için yıllık dikey kemik kaybı 0.2 mm.'den az olmalıdır,
- İmplanttan kaynaklanan kalıcı ağrı, enfeksiyon, nöropati, parestezi gibi belirtiler olmamalıdır,
- İmplantın 5 yıllık başarı oranı % 85'ten, 10 yıllık başarı oranı ise % 80'den az olmamalıdır.

Bu raporda, başarının bazı belirleyicileri subjektif iken bazıları daha objektiftir. Hastalığın klinik işaret ve semptomlarının olmaması, implant mobilitesinin olmaması ve stabil kemik seviyesi, literatürde genellikle kabul edilen 3 başarı kriteri olarak belirtilmiştir (34,49,50,51,52,53,54,55).

Başarı kriterleri kabul görmüştür ama başarısızlık kriterleri hala açık değildir (50,56). Bir implant başarısızlığının doğru olarak belirlenmesinde hangi kriterler anahtar rol oynar? Başarı kriterleri, optimum sağlığa işaret eden rehberlerdir. 1 yılda 0.2 mm'yi aşan kemik kaybının implantın başarısızlığı ile ilişkilendirilmesini destekleyen bir literatür bulunmamaktadır (50,56). Literatürde bir implantı başarısız olarak nitelendirmek için hiçbir kriter veya eşik değeri bildirilememiştir. Ama genelde implant yüksekliğinin yarısından fazlasında krestal kemik teması kaybolmuşsa

implant önemli ölçüde risktedir ve orjinal kemik-implant kontakt miktarı dikkate alınmaksızın başarısızlık olarak görülmektedir. Ancak literatürde pekçok implant, özellikle de silindirik implantlarda aşırı kemik kaybı görülmektedir. Fakat bu implantların uzun yıllardır fonksiyonda olduğu bildirilmiştir. Kemik kaybının, implant sağlığının en önemli kriterlerinden biri olarak belirli periyotlar içinde takip edilmesinin gerekli olduğu belirtilmiştir (57).

İmplant çalışmalarının başarısı maksillofasiyal cerrah, protez uzmanı, periodontolog ve hasta arasındaki uyumun sonucuna bağlıdır. Yapılacak olan implantın başarılı olmasında pek çok faktör etkilidir. Bunlar;

- 1) İmplant endikasyonu ve planlamasının doğru yapılması,
- 2) Sert ve yumuşak dokuların implant tedavisi için uygunluğu,
- 3) Uygulama metodu ve ekibin yeterliliği,
- 4) İmplant materyalinin uygun özelliklere sahip olması,
- 5) Uygulanacak protetik tedavilerin planlama ve uygulamasının doğru yapılması,
- 6) Yüklemenin zamanında ve uygun şekilde yapılması,
- 7) Postoperatif dönemde hastanın göstereceği özen (58).

Bazı araştırmacılar implant sağlığını veya başarısızlığını kategorize etmek için bir takım rehberler ortaya koymuşlardır. El Askary ve ark., implantın başarısızlığını, “mekanik veya biyolojik nedenlerden ötürü işlevini (fonksiyonel, estetik ve fonetik) göremediği zaman“ olarak tanımlamışlardır. İmplant başarısızlığının işaretlerini aşağıdaki gibi belirtmişlerdir (59).

- Dayanak vidasının gevşemesi,
- Dayanak vidasının kırılması,
- Dişeti kanaması ve büyümesi,
- Geniş dişeti ceplerinden iltihabi eksüda gelmesi,
- Ağrı,
- Protetik parçaların kırılması,
- Radyografik olarak dikkat çeken açıl kemik kaybı,
- Birinci cerrahi sonrası iyileşme döneminde uzun süren enfeksiyon ve yumuşak doku kaybı.

Esposito ve ark., implant başarısızlığını birkaç kategoriye ayırmışlardır.

Biyolojik:

- Erken veya primer (yükleme öncesi) osteointegrasyon kurulmasında başarısızlık,
- Geç veya sekonder (yükleme sonrası) elde edilmiş osteointegrasyonun idame ettirilememesi.

Mekanik:

- İmplantlarda, kapatma vidalarında, dayanaklarda, köprü iskeletinde, kuronlarda v.s. kırık oluşumu.

İatrojenik:

- Sinirde harabiyet, implantların yanlış dizilimi, v.s.,
- Yetersiz hasta adaptasyonu: Fonetik, estetik, psikolojik problemler, v.s. (60).

2.4.1. Perküsyon ve Mobilite Testleri ile Değerlendirme

İlk yıllarda osteointegrasyonun implanta veya abutmenta metal bir aletle vurularak değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Böyle bir testin amacı, duyulabilecek sestten rezonansı ve titreşimi belirlemektir (15). Perküsyonda gelen az yoğun ses, yumuşak doku kapsülü oluşumunun ve başarısızlığın, berrak ve kristal ses ise başarılı integrasyonun göstergesi olarak değerlendirilmekteydi. Ancak kulağın, rezonans sıklığı ve oluşan tonun şiddetini birbirinden ayırt edecek hassasiyette olmadığı bildirilmiştir. İmplant ve dayanağın tıklatılması gerçekte kompleks olan bir sistemin baside indirgenmesidir (61).

Sağlıklı bir implantın 75 mikrondan daha az hareket ettiği gösterilmiştir. Gözler ve parmaklarla bir implantta hareket gözleniyorsa, kesinlikle implant-doku ara

yüzünde “başarısızlık” anlamına gelen bağ dokusunun varlığını göstermektedir. Diğer taraftan klinik olarak hiçbir mobilite görülmemesi ise implantın etrafında yumuşak doku bulunmadığı anlamına gelmemektedir; çünkü vida etrafındaki kemik temasının yüzdesini değerlendirmek mümkün değildir.

2.4.2. Radyografi ile Değerlendirme

Osteointegrasyon kaybı, implantta mobilite ve periimplant radyolüsensi olarak kendini gösterir. Doğru radyografik değerlendirme için, x-ışını demeti implantın uzun eksenine 90 derece açı ile gelmeli ve film implanta paralel yerleştirilmelidir. Yivlerin görülebilirliği doğru projeksiyonun elde edilip edilmediğini belirlemek için kullanılabilir. Postoperatif radyografilerdeki marjinal kemik seviyesi implant yerleşiminden hemen sonra alınan radyografilerle karşılaştırılır. Tüm implantı saran ince bir radyolüsenslik direkt kemik-implant teması olmadığına işaret eder. Artan marjinal kemik kaybı veya krater şeklinde kemik kaybı da başarısızlık göstergesi olabilir (60). Klinik değişimlerin çoğu fonksiyonun ilk yılında görülür. Dolayısıyla kontrol radyografileri restorasyonun yerleştirilmesinden 6-12 ay sonra alınmalıdır. Asemptomatik hastalardan da 2-3 yıllık düzenli aralıklarla kontrol amaçlı radyografiler alınması önerilmektedir. Osteointegrasyonun radyografik olarak doğru değerlendirilmesi için en önemli faktörler radyografilerin kalitesi ve gözlemcinin deneyimidir (62).

İmplant çevresindeki marjinal kemik rezorpsiyonu 1. yıldan sonraki yıllarda 0.2 mm.’den fazla olmamalıdır. Bu, implantın başarısını etkileyen en önemli kriterlerden biridir (53).

Standardizasyon, kemik seviyesini uzun dönem takip etmek için daha güvenlidir; ancak, radyografileri gerçek anlamda standardize etmek zordur. Zorluklar, anatomideki varyasyonlardan özellikle da düz bir palatal kavis ve yüksek ağız tabanından, radyografik ışın demetinin açısından, farklı radyografik incelemede film açısı bir miktar değiştiğinde oluşan yanlış açılanma hatasından, ölçüm hataları ve film banyosu kalitesinden kaynaklanır. Standardize edilmemiş radyografiler, çalışmalarda, kemik kaybında anlamlı bir fark olmasına rağmen kemik kaybı olmadığı sonucuna ya da tam tersi sonuçlara varılmasına yol açmıştır. Bu hatalar, klinik takiplerde radyografilerin kullanılamamasına yol açmaktadır (63,64). Malo ve ark. (65)

radyograflerin %52'sini, Jemt ve ark. (66) % 31.2'sini okunamadığı gerekçesiyle kullanmamışlardır.

Panoramik röntgenlerle kontroller yapılacaksa ilk filmin çekim açısı, dosyaya işlenerek kontrollerde de aynı açı kullanılmalıdır. Periapikal röntgenlerin de standardize edilebilmesi için özel film tutucular kullanılarak paralel teknik ile çekilmesi gerektiği bildirilmiştir (51,67).

Radyografik metotlar, periimplanter dokuları ve marjinal kemik yüksekliğindeki değişimleri bir dereceye kadar belirleyebilir. Bu metotlar, kemik kalitesinin cerrahi öncesi değerlendirilmesinde yararlıdır. İmplant ile kemik arasındaki yumuşak doku tabakası 0.01 mm kadar ince olabilir. Radyografik filmler bu kalınlığı belirleyecek kadar hassas değildirler. Bir değişimin radyografide görülebilmesi için kortikal kemiğin yoğunluğunda % 40 kadar bir azalma olmalıdır (50). Sunden ve ark.(68) radyografleri kullanarak klinik stabilite teşhisinin doğruluğunu ve kesinliğini değerlendirmişlerdir. Vida tipli implantların klinik olarak stabil olup olmadığını radyografik inceleme ile öngörme ihtimalinin düşük olduğu sonucuna varmışlardır (34,50). Bu dezavantajlarına karşın radyografik değerlendirme, klinik olarak implant etrafındaki kemik seviyesini değerlendiren tek tekniktir. İmplantolojideki uzun dönem takip çalışmalarında, klinik değerlendirmenin yanında periimplant kemik seviyesinin belirlenmesi için radyografik kayıtların da alınması şarttır (65,67,69,70).

2.4.3. Periotest ile Değerlendirme

Periotest, periodonsiyumun titreşme karakteristiklerini yeniden oluşturulabilir bir şekilde ölçebilen elektronik bir alettir. Manz. ve ark. periotesti mikrobilgisayarlarla elektronik olarak yönlendirilen bir perküsyon çubuğundan yararlanan bir alet olarak tanımlamıştır. Çubuk, dişe veya implanta 4 saniye boyunca saniyede 4 defa çarpma yapar. Periodonsiyum stabil oldukça perküsyon çubuğunun hızı daha çabuk azalır ve piyasemene geri döner. Alet, perküsyon çubuğunun diş veya implantla kontakta olduğu zamanı ölçer ve daha kısa kontakt zamanı daha stabil bir periodonsiyum göstergesidir (71). Meredith ve ark. değerlendirmeleri sonrasında (72) periotest'in implant stabilitesini ölçmek için klinik diagnostik bir araç olarak kullanımının, zayıf duyarlılık ve operatöre bağlı değişkenlere açık olması sebebiyle sınırlı olduğu sonucuna varmışlardır. Cranin ve ark. (73) periotest'in sadece osteointegrasyonu tamamlanmış vakalarda osteointegrasyonun miktarını belirleyebildiğini ve

radıyografının periservikal kemik kaybı belirlemede daha hassas bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır.

2.5. İmplantın Yerleştirme Torku

Johansson ve Strid (74) implantların kemiğe yerleştirilmesi esnasında elektronik bir motordan yararlanmışlar ve gereken tork miktarına göre implantın stabilitesi ve kemiğin kalitesi hakkında bilgi sahibi olabileceğimizi bildirmişlerdir. Bu metodun geliştirilmesini takiben hemen yükleme çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir metot olmuştur (75,76,77). Türkyılmaz'ın (78) 2006 yılında yapmış olduğu bir çalışmada yüksek kemik kalitesine sahip hastalara yerleştirilen implantlarda da yüksek tork miktarları elde edildiğini bildirmiştir. Ayrıca aynı araştırmacı yüksek tork değerleri elde ettiğı implantlarda da yüksek ISQ (Implant Stability Quotient) değerleri elde edildiğini bildirmiştir. Friberg ve ark. (76) Da Cunha ve ark. (75) yapmış oldukları çalışmalarda da aynı değerlendirmeyi yapmışlardır. Ancak Friberg ve ark çalışmasında ISQ ile yerleştirme torku arasında çok yakın bir korelasyon olmadığını bildirmiştir. Sullivan ve ark. (79), yerleştirme tork değerlerinin tip 2 ve tip 3 kemikte anlamlı bir fark olmazken tip 4 kemikte anlamlı bir şekilde daha düşük değerler elde edildiğini bildirmişlerdir. Ottoni ve ark. (77) yerleştirme torku 32 Ncm en yüksek olan implantlara hemen yükleme yapılabileceğini belirtirken 20 Ncm altında tork değeri olan implantlarda ise başarısız olma ihtilamının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yerleştirme torku implantların başlangıç stabilitesini değerlendirmemizde basit ve güvenilir bir test metodu olduğunu yapılan çalışmalarda görmekteyiz. Fakat bu test metodunu implantların zamana bağılı olarak stabilite değişimlerini ölçmek için kullanamayız(77).

2.5.1. Rigid Fiksasyon

İmplantın 1 ila 500 gramlık vertikal ya da horizontal yükler altında klinik mobilitesinin olmamasıdır. Bu direkt kemik-implant temasını göstermez. Ancak, klinik olarak rigid-fiksasyon ve anlamı implantın en az bir kısmının kemikle temasta olduğunu belirtir, kemik kontağı yüzdesi hakkında bilgi vermez. Çalışmalar klinik mobilitenin olmamasının implant çevresinde fibröz dokunun varlığı ya da yokluğu ile ilişkisi olmadığını göstermiştir. Doğal dişlerde oklüzal travmaya bağılı olarak mobilite ve periodontal aralıkta genişleme, lamina durada kalınlaşma görülür. Travma ortadan

kaldırıldığında diş klinik olarak sıfır mobiliteye ve normal radyografik görünümüne dönebilir. Bu durum implantlar için pek geçerli değildir. Ancak implant protez takıldığı zaman önce mobil değilse, protez takılmasını takiben mobilité başlamış ise travma ortadan kaldırılması ile tekrar sıfır mobiliteye ulaşabilir. Protez başlamadan bir horizontal mobilité varsa bu implantın çıkartılmasını gerektirir. Vertikal mobilité implantın uzaklaştırılması için primer endikasyondur. 1mm'den fazla vertikal veya horizontal mobilité, ileri dönemde oluşabilecek kemik kaybını önlemek için o implantın çıkartılmasını gerektirir(80).

Primer stabilite yani yerleştirilen implant materyalinin yerleştirme anında doku içinde hareketsiz veya minimal düzeyde hareketli olması dokunun materyale olan yanıtını birinci derecede etkilemektedir. Günümüz dişhekimliğinde ağız ortamına yerleştirilen implantların tümü titanyumdan üretilmektedir. Titanyumun sahip olduğu biokompatibilite özelliği bu seçimde etkin rol oynasa da diş implantlarının sahip olması gereken tek önemli özellik biokompatibilite değildir (80).

2.5.2. Sondalama Derinliği

Rijit bir implantın etrafındaki cep derinliği 2 ila 6 mm arasında değişir. Kısmi dişsiz hastaların çoğunda implant etrafındaki sondalama derinliği dişlerden daha fazladır. Bir diş için 3 mm'den az bir sondalama derinliği sağlıklı bir dişetini ve diş gösterirken, implant için bu derinlik bir kriter değildir. Özellikle maksillada yumuşak doku kalınlığının artması, sondalama derinliğini artırır(81).

Ancak 6 mm ve üzerindeki sulkus derinliği, kemik yıkımı için kritik gram negatif mikroorganizmalar için uygun bir ortam yaratabilir. Bu yüzden eğer estetik problem oluşmayacaksa, periimplant sulkus derinliğinin 3 mm'ye kadar indirilmesi gerekir. Gingivoplasti operasyonu yapılabilir. Çift aşamalı implant cerrahisinde ilk cerrahi safhada flebin inceltilmesi, implanta gelen yükü arttırabileceğinden, dikkatli olunması gereken bir durumdur(81).

Sondalama derinliğinin klinik takiplerde artması, gingival hiperplazi veya hipertrofi yoksa kemik kaybının belirtisidir. Sonda ucunun lokasyonu uygulanan basınca, iltihabın varlığına ve kemik doku ile temas açısına bağlı olarak değişebilir. Sondalama derinliği ile gingivitis ve plak birikimi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Ancak bu durum marginal kemik kaybı ile ilişkilendirilmemiştir(81).

Sondalamanın ataşman kaybına neden olabileceği ve implant yüzeyinde çizikler oluşturabileceği de bildirilmiştir.

Sondalama derinliğinin doğrulunu belirleyen en önemli faktör sondanın sulkusa yerleştirirken yaptığı açıdır. 4 mm çapındaki bir implant üzerine bir kuron bu implant çapına göre kontürlü olacağından sondayı abutment boyunca paralel tutmak mümkün değildir. Bu tip kısıtlamalara rağmen implant çevresindeki ataşman seviyesinin takip edilmesi klinisyene yardımcı olabilir. Belirli referans noktaları kullanılarak sondalama yapılması kemik kaybının takibine yardımcı olabilir. Ayrıca sondalama esnasında dokunun tipi, kanama ve eksuda gibi faktörler de belirlenir. Plastik sondaların kullanımı abutment üzerindeki çizikleri minimuma indirecektir. Sondalamanın klinik anlamı pek belirgin olmasa da, 3 ile 4 ay ara ile yapılması peri implantlar dokusundaki değişikliklerin belirlenmesinde önemli bir metod olabilir(81).

2.5.3. Kanama İndeksi

Kanama indeksi periimplant sulkusun sağlığı ile birebir ilişkilidir. Ancak implantın başarısı ile doğal dişe göre gingival sağlık arasında bir ilişki yoktur. Gingival inflamasyon kemik seviyesinin üzerinde kalabilir çünkü implant ve kemik arasında dişe benzer fibröz doku yoktur. En çok kullanılan kanama indeksi Löe ve Silness gingival indeksidir. Gingival indeksi implantın bukkal, lingual, mezial ve distal yüzlerin skorlanmasıyla yapılır(81).

Sulkus derinliği 5 mm'den az ancak kanama indeksi artmış ise hastaya oral hijyen talimatı ve klorheksidinli gargaralar verilir. Eğer kanama ile sulkus derinliği 5-6 mm'den fazla ise reentry yapılması gerekebilir. Radyografik olarak kemik kaybı ve artan cep derinliği kanama ile oldukça ilişkilidir. Klinik tedavide ilk senede kanamada artış, cep derinliğinin artması gibi faktörler protetik olarak implantın değiştirilmesi gerekliliğini gösterir(81).

2.6. Periimplantitis

Periimplantitis, fonksiyon gören osteointegre implantların etrafındaki destek kemiğin kaybı ile sonuçlanan, implant etrafındaki dokuların etkilendiği enflamatuvar süreç olarak tanımlanmaktadır. Periimplant mukozitis ise fonksiyon gören implantların etrafındaki yumuşak dokuların reversible enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır (81).

Krestal periimplant kemik dokunun rezorbsiyonuna neden olan iki major etyolojik faktör; bakteriyel enflamasyon ve aşırı yüke bağlı biyomekanik etkilerdir.

Aşırı biyomekanik kuvvetler, kemik-implant yüzleşmesinin koronal yarısında mikrofraktürlere veya yüksek strese ve implantın boynu etrafında osteointegrasyonun kaybına yol açmaktadır. İmplanta ulaşan aşırı biyomekanik kuvvetlerin rolü aşağıdaki kimi klinik durumlarda artabilir. Bunlar;

- İmplantın yerleştirildiği kemik kalitesinin düşük olması,
- İmplant pozisyonunun veya yerleştirilen implantların toplam sayısının ideal olmaması,
- Parafonksiyonlara bağlı olarak hastada aşırı oklüzal fonksiyon varlığı,
- Protetik üst yapının implantla uyumsuzluğudur.

Travmatik cerrahi teknik, implantın yerleştirileceği alanda kemiğin yetersiz olması, hastada sistemik problemlerin olması periimplanter hastalığın gelişmesinde yardımcı faktörler olarak rol oynayabilir(81).

2.6.1. Klinik bulgular

Kemikiçi implant yüzeyinde sement veya fibril insensiyonu olmadığından, epitelyal bağlantı çok önemlidir, bozulduğunda cep derinliği kemiğe kadar uzanabilir. Plak apikale doğru uzandıkça, implantlar etrafında, doku yıkımının klinik ve radyografik belirtileri görülür(81).

İmplant çevresinde kemik kaybı ilk yıl 1mm, sonrası ortalama 0.1 mm/yıl normal kabul edilmektedir. Ancak bazen kemiğin hızlı kaybı görülmekte ve bu durum iki temel teori ile açıklanmaktadır. Bunlar; krestal kemiğe mekanik olarak aşırı yükün gelmesi ve bakterinin neden olduğu periimplantitistir. Periimplantitis, implantın koronal yarısında başlarken, implantın daha apikal kısmı osteointegre durumunu korur. Kemik kaybının tüm implant yüzeyini kapladığı son aşamaya kadar implantın klinik olarak mobil olmadığı gözlenir(81).

2.6.2. Histopatoloji

İmplant yüzeyinde plak birikimi olduğunda, subepitelyal bağ dokusu, çok sayıda enflamatuar hücre tarafından infiltre edilir ve epitelyal hücre tabakasının ülser olduğu ve artık implanta gevşek yapıştığı görülür. Epitelyal hücre gelişimi ve

farklılaşmayı engelleyen etkinin periodontal ligament doku kaybı ile birlikte kaybolduğu ileri sürülmüştür. Enflamasyon sırasında sentez edilen sitokinler ye büyüme faktörlerinin periodontal ligamentin hemoeostazını bozarak epitelyal hücre gelişimi ve apikal migrasyona katkıda bulunduğu yolunda çok sayıda delil vardır. Osteointegre implantlarda periodontal ligament olmadığından, enflamasyon varlığında bu tip değişiklikler gözlenmez. Ancak enflamasyon ürünleri osteointegre implantların etrafındaki bağ dokusu metabolizmasını değiştirerek birleşim epitelinin migrasyonuna izin verebilir. Yapılan araştırmalarda, implantlarda enflamasyon ve sondalama derinliği arasında bir ilişkinin olmadığı ve osteointegre implantların epitelyal hücrelerin proliferasyonunu engelleyici bir etkisinin olduğu hipotezine destek sağlanmıştır. Ancak dişler ve implantlar etrafında plağın neden olduğu lezyonların karşılaştırıldığı çalışmalarda, implantlar etrafındaki lezyonun daha belirgin olduğu ve bağ dokusunun daha fazla etkilendiği görülmüştür(81).

2.6.3. Mikrobiyoloji

İmplantlar üzerindeki dental plak, periimplant sulkus ile ilişkisine göre, supramukozal ve submukozal olarak tanımlanabilir. Diş yüzeylerinde oluşan pelikül titanyum oksit yüzeylerinde oluşan pelikula benzerdir ve titanyum oksit yüzeylerinde de büyük bir olasılıkla benzer bir film oluşmaktadır. Titanyum yüzeyin düşük yüzey enerjisi, düşük afiniteli proteinleri bağladığından, plağın titanyum yüzeye diş yüzeyinden daha az yapıştığı şeklindeki klinik gözlemi açıklayabilir. Bununla birlikte, titanyum yüzey üzerindeki bakteri kompozisyonunun, diş yüzeyindekinden farklı olduğunu gösteren kanıt yoktur. Araştırmalar plak birikiminin titanyum yüzeylerden çok fazla etkilenmediğini göstermektedir(81).

Yapılan çalışmalarda, klinik olanak enflamasyonlu implantlarda submukozal bakteriyel floranın, sağlıklı implant etrafındaki floradan oldukça farklı, ancak doğal diş etrafında görülene benzer olduğu saptanmıştır. Ayrıca, erişkin periodontitisteki ve periimplantitisteki bakteriyel floranın büyük benzerlikler gösterdiği de belirtilmiştir. Tam ve kısmi dişsiz hastalarda bakteriyel morfolotipler açısından belirgin farklılıklar vardır. Tam dişsiz ağızlarda implant sulkusunda periodontal patojenler azalır. Ancak kısmi dişsiz hastalarda periimplantitise yatkınlığın artmasının nedeni ağızda az da olsa diğer dişlerin bulunması olabilir(81).

Periodontal sağlıklı alanlarda yüksek oranda kokoid hücreler ve düşük oranda hareketli çomak ve spiroketler görülürken, hastalıklı alanlarda çomaklar ve spiroketler görülmektedir. Başarısız implant alanları da benzer şekilde sağlıklı alanlardan önemli ölçüde farklı morfolojik mikroflora sergilerler. Mombelli ve ark. hareketsiz çomaklar, hareketli çomaklar ve spiroketlerin oranının başarısız implantlarda arttığını göstermiştir. Ayrıca başarısız implantların submukozal florasında periodontopatojen olarak kabul edilen *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Capnocytophaga*'nin varlığı saptanmıştır(81).

2.6.4. Teşhis

Periimplanter hastalıkları teşhis etmek için manuel veya otomatik sondlar kullanılarak yumuşak doku ölçümleri yapılabilir. Bazı çalışmalarda sondalamanın uygun olmadığının belirtilmesine rağmen, sondalama derinliği ve klinik ataşman seviyesinin dikkatli bir şekilde izlenmesi, periimplant dokudaki değişiklikleri tayin etmede faydalı görülmektedir. Periimplant kemik seviyesini belirlemek için genelde radyografi kullanılır. Periimplanter hastalıklarda cep formasyonu ve radyografik kemik yıkımının yanı sıra supürasyon, şişlik, renk değişimi ve sondalamada kanama diğer klinik belirtilerdir(81).

İmplantlarda üst yapı yerleştirildikten sonra erken ve geç dönem başarıyı belirlemek için mobilite değerlendirilebilir. Ancak değerlendirmede kullanılan elektronik aletler marjinal kemik kaybının olduğu osteointegre implantlarda mobilite değişimlerini belirleyebilecek kadar hassas olmadığından, mobilite sadece osteointegrasyonun olmadığı durumlarda kesin mikrobiyal kompozisyonu ve periimplant dokuların sağlık durumunu değerlendirmede, mikrobiyal yöntemler de faydalı olur (81).

2.7. Sitokinler

Sitokinler immün sistemi, enflamasyonu ve hematopoiezisi regüle etmek için salınan küçük proteinlerin genel adıdır. Lenfositler tarafından üretilen sitokinlere **lenfokin**, monositler tarafından üretilen sitokinlere **monokin**, lökositler tarafından üretilen sitokinlere ise **interlökin** denilmektedir. Sitokinlerin salındıkları hücrelere

etki etmesine *otokrin*, çok yakınındaki hücelere etki etmesine *parakrin*, uzaktaki hücelere etki etmesine ise *endokrin* etki denilmektedir(82,83).

Değişik hüceler aynı sitokinleri salgılayabilir ya da bir tür sitokin farklı birçok hüceye etki edebilir. Bir tür sitokinin birden fazla hüceye etki etmesine *pleiotropik* etki denilmektedir(82). Bir sitokin salındıktan sonra başka bir sitokinin hedef hücesini etkileyerek diğer bir sitokinin salınmasına neden olurlar. Sitokinler aynı zamanda birlikte sinerjistik etki ya da antagonist etki gösterebilirler(82). Kısa yaşam süreleri, plazma konsantrasyonlarının düşük olması ve bir çok sitokinin birçok hüceden salınıyor olması izolasyonlarını ve karakterlerinin anlaşılmasını zorlaştırmaktadır(82). Sitokinler bir immun stimulasyona cevap amacıyla her defasında yeniden üretilmek zorundadırlar(82). Genellikle çok düşük konsantrasyonlarda, çok kısa zamanda, çok kısa uzaklıklara etki ederler(82). Sıklıkla spesifik membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Bu membran reseptörleri ikinci messengerlar aracılığıyla, genellikle tyrosine kinas aracılığıyla hüceye sinyal gönderirler ve membran reseptörlerinin davranışlarını değiştirirler. Sitokine cevap membran reseptörlerinin ekspresyonunun artmasına ya da azalmasına neden olur aynı zamanda da dengeleyici (effector) moleküllerin proliferasyonunu ve sekresyonunu da etkiler(82).

2.7.1. Sitokinlerin görevleri

Sitokinler bir çok hüce tarafından üretilmektedirler. Ancak daha sıklıkla T helper (Th) hüceleri ve makrofajlar tarafından üretilmektedirler. Sitokinlerin büyük bir çoğunluğu immün hüce proliferasyonunu ve farklılaşmasını stimule eder. Bu grup T hücelerini aktive eden İnterlökin 1 (IL-1); antijenle aktive olmuş T ve B hücelerinin proliferasyonunu sağlayan IL-2; B hücelerinin diferensiyasyonunu ve proliferasyonunu stimule eden IL-4, IL-5, IL-6; makrofajları aktive eden interferon gamma (IFN γ), ve hematopoiezisi stimule eden IL-3, IL-7, Granulocyte Monocyte Colony-Stimulating Factor'ü (GM-CSF) içerir(83).

Sitokinler büyüme faktörlerinin (growth factor) en önemli ailesidir. Özellikle interlökinler sadece lökositlerden salınmalarına rağmen lökositlerin hücesel cevaplarına da etkili olurlar. İnterlökinlerin şu ana kadar tanımlanmış 22 çeşidi bulunmaktadır (Tablo 2.1). Bunların 13 tanesi aşağıdaki tabloda gösterilmektedir(83).

Tablo 2-1. İnterlökinler

İnterlökinler	Ana kaynağı	Birincil görevi
IL-1- α and - β	Makrofajlar ve diğer antijen sunan hücreler (APC antigen presenting cells)	APC lerin ve T hücrelerinin kostimulasyonu, enflamasyon ve ateş, akut faz cevabı, hematopoiezis
IL-2	Aktive olmuş TH ₁ hücreler ve Natural Killer (NK) hücreler	B hücrelerinin ve aktive olmuş T hücrelerinin proliferasyonu ve NK fonksiyonları
IL-3	Aktive olmuş T hücreleri	Hematopoietik progenitör hücrelerin büyümesi
IL-4	TH ₂ ve mast hücreleri	B hücreleri proliferasyonu, eozinofil ve mast hücreleri büyümesi ve fonksiyonu, B hücreleri üzerinde IgE ve classII MHC ekspresyonu, monokin üretiminin inhibisyonu
IL-5	TH ₂ ve mast hücreleri	Eozinofil büyümesi ve fonksiyonu
IL-6	Aktive olmuş TH ₂ hücreleri, APC ler, diğer somatik hücreler	Akut faz cevabı, B hücre proliferasyonu, trombopoiezis, IL-1 ve TNF ile T hücreleri üzerinde sinerjist etki yaratma

IL-7	Timik ve ilik stromal hücreler	T ve B lenfopoiezis
IL-8	Makrofajlar, diğer somatik hücreler	Nötrofiller ve T hücreleri için kemoatraktan
IL-9	T hücreleri	Hematopoietik ve timopoietik etkiler
IL-10	Aktive olmuş TH ₂ hücreler, CD8 ⁺ T ve B hücreleri, makrofajlar	Sitokin üretimini inhibe etmek, B hücrelerinin proliferasyonuna ve antibody üretimine yardımcı olmak
IL-11	Stromal hücreler	Sinerjist hematopoietik ve trombopoietik etkiler
IL-12	B hücreleri, makrofajlar	NK hücrelerinin proliferasyonu, INF- γ üretimi, hücrel immun fonksiyonları geliştirmek
IL-13	TH ₂ hücreleri	IL-4 gibi etki etmek

2.7.2. Periodontal hastalıkların patogeneğinde sitokinlerin rolü

Sitokinler enflamasyonu ve yara iyileşmesini yönlendiren ve düzenleyen moleküller oldukları için mediatör olarak anılırlar. Mediatörlerin bu grubu lökositler arasında iletişimi sağlayan interlökinleri kapsar(82).

Sitokinler, komşu hücrelerin fonksiyonlarını, farklılaşmalarını ve gelişimlerini düzenleyen sinyalleri taşıyan, bir hücreden diğerine bu bilgileri ve sinyalleri aktaran çözünebilir hücre proteinleridir. Hücreler arası önem taşıyan iletişim ağının bir parçasını oluştururlar. Sitokinler çeşitli olaylarda rol aldıkları gibi, doku turn-over'ı üzerinde de önemli role sahiptirler. Kontrol edilemeyen hücre aktivitesini stimüle

ettikleri için bazı sitokinler fazla miktarda bulunduklarında güçlü doku yıkıcılara dönüşürler. Doku yıkımının önlenmesi için feed-back mekanizmasıyla hızla inaktive edilirler(82).

Sitokinler bazı özellikleri ile periodontal hastalığın patogeneğinde direk rol oynarlar.

Bunlar:

- Sitokinler ve sitokin reseptörleri gen kopyalaması ve ayrımı ile gelişirler. Bunun sonucunda reseptör ve bağlanacak protein üst üste gelir ve sinyal iletilir. Bu aşırı üretim ve geri iletim ile karakterize karmaşık sitokin ağı ile sonuçlanır.
- Sitokinler genellikle dokuda lokal olarak üretilirler ve hücrel hedefler üzerinde lokal tetikleyici olarak rol oynarlar.
- Genellikle hücre içerisinde granüllerde saklanmazlar. Pekçok enflamatuvar sitokin, salgılanma ve hızlı dönüşüm için hazır moleküller halinde bulunurlar.
- Sitokinler çok az bir miktarı ile reseptörler üzerinde büyük etkiler yaratırlar.
- Hücreler, hücre reseptör seviyelerindeki değişimler ile çevreye yanıt olarak kendi iç davranışlarını değiştirirler.
- Patojenler konak uyarıcı mekanizmayı kullanırlar. Bazı taklit moleküller aracılığı ile sitokinleri taklit ederek ileri iltihabi yanıtı tetikleyebilirler.

İnterlökinler, immun sistemde yer alan, lökositler arasında karmaşık ve detaylı mesaj ve bilgileri taşıyan, sitokinlerin özel bir alt grubudur. Proenflamatuvar sitokin olan IL-1, periodontal doku yıkımında temel rollere sahiptir(82).

2.8. İnterlökin 1(IL-1)

İnterlökin 1, vücut tarafından salgılanan, tanımlanmış en eski sitokinlerdendir. Genellikle çekirdekli hücrelerden salınır. İyileşmenin düzenlenmesinde, immunitede ve enflamasyonda rol alan anahtar mediatördür. Periodontal dokularda makrofaj/monosit olarak bulunan çok sayıda hücreler tarafından salgılanmaktadır(83).

IL-1 ailesinin üç üyesi olan IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti, 2q14q21 kromozomu üzerinde bulunan IL genleri tarafından kodlanırlar. Bunlar, önceden osteoklast aktive edici faktör olarak bilinen molekülün ana bileşenlerini oluşturmaktadırlar. İki formu da benzer pro-enflamatuar özelliklere sahip olmalarına rağmen IL-1 β daha güçlüdür ve IL-1 periodontal dokularda daha fazla görülür. Ayrıca IL-1 ailesi özel bir inhibe edici protein olan IL-1Ra' yı kapsar. IL-1 α ve IL-1 β , potansiyel pro-enflamatuar sitokinler olmalarına rağmen, IL-1Ra önemli bir anti-enflamatuar sitokindir. IL-1' in 3 formu da, pek çok hücre tipinde bulunan reseptörlere bağlanırlar(82).

Dış yüz epiteli ve cep epitelinde bulunan, aktive olmuş keratinositlerden olan langerhans hücreleri, IL-1 α ve IL-1 β salgırlar. Enflame periodontal dokular içerisindeki monositik hücreler baskın olarak IL-1 β salgırlar. Bakteriler IL-1 β salgılanması için potansiyel stimulustur(82).

IL-1 üretimi özellikle periodontitisler gibi gr(-) enfeksiyonlarda önem taşır. Daha önceki çalışmalarda çok az bir miktardaki bakteriyel uyarının çok sayıda hücrenin salınımına yol açtığı belirtilmiştir(82).

IL-1, dokuya enflamatuar hücrelerin emigrasyonu ile artar, monosit ve nötrofilleri aktive eder, antibakteriyel etki sağlar ve lökotrien, PGE, ekstrasellüler matriksin çözünmesine yol açan matriks metalloproteinazların salgılanmasını da uyarır. IL-1 β , konnektif doku yıkımı için güçlü bir uyarandır. Bu molekül direkt olarak kemik rezorpsiyonunu uyarır ve fibroblast ve monositlerden yüksek oranda PGE2 salgılanmasını tetikler. PGE2 kemik rezorpsiyonu, ödem ve vazodilatasyon için orta düzeyde güçlü bir uyarıcıdır(82).

IL-1 immunositleri aktive eder. B hücre aktivasyonunu, proliferasyonunu ve klonal ekspansiyonunu artırır(82).

Tablo 2-2: IL-1'in salgılandığı kaynaklar ve etkileri

Kaynaklar
• Makrofajlar • Endotelial hücreler • Lenfositler • Fibroblastlar • Keratinositler

Etkileri

- Pek çok hücre tipinin PGE salgılamasını uyarırlar
- Kan damar çeperlerine lökosit adezyonunu arttıırırlar
- Fibroblast proliferasyonu
- Endotelyal hücre proliferasyonu
- Bakterisid etki yönünde nötrofil aktivasyonu
- İmmun yanıt için B ve T lenfositlerin aktivasyonu
- Pek çok hücre tipinin IL-1'i kapsayan sitokin salınımlarının uyarılması
- Fibroblast kollejenaz sentezlenmesi
- Kemik rezorpsiyonunu indükleme

Yapılan pek çok araştırmada, aktif ataşman kaybı gözlenen doku biyopsisinde, sağlıklı ile karşılaştırıldığında çok yüksek oranda IL-1 β seviyeleri gösterilmiştir. Periodontitis varlığında gingival oluk sıvısında çok yüksek oranda IL-1 β bulunur. Periodontitis şiddetinin artışı, IL-1 konsantrasyonunda artışla ve IL-1Ra konsantrasyonunda azalma ile ilişkili bulunmuştur. Başarılı olarak tedavi edilmiş bölgelerde, gingival oluk sıvısı IL-1 seviyesinde düşüş gözlenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

Bu çalışmadaki örnek grubu İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D., Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları B.D. ve Periodontoloji A.D. tarafından takip edilen dental implant yapılması planlanan olgulardan (26 erkek ve 30 kadın) oluşmaktadır. Kontrol grubu normal populasyonda herhangi bir rahatsızlığı bulunmayan 40 kişiden (11 erkek ve 29 kadın) oluşturulmuştur. Çalışmamızda MTX™ (Microtextured Titanium) yüzeyli Zimmer Dental Tapered Screw-Vent / Swiss Plus implantları kullanılmıştır. Kan örnekleri İ.Ü.DETAE (Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü) Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na gönderilmiştir. İlgili birimlerce hastaların seçiminde izlenen kriterler aşağıda özetlenmiştir.

Kontrol Grubu : Herhangi bir iskemik kalp hastalığı bulgusu, hipertansiyon, lipid anomalisi, metabolik rahatsızlık (DM, böbrek yetersizliği, KC yetersizliği vs.), alkol veya ilaç bağımlılığı, lipid metabolizma bozukluğu ve hipertansiyon bulgusu olmayanlar ile kemoterapi ve radyoterapi görmemiş olanlar kontrol grubuna alınmıştır.

Hasta Grubu : İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D., Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları B.D. ve Periodontoloji A.D. tarafından takip edilen dental implant yapılacak olgular ve aşağıdaki kriterlere sahip olan hasta grubu çalışma grubuna alınmıştır:

1. Kötü ağız hijyeni olmayan (oral hijyen seviyesi optimum derecede olmalı ve oral hijyen motivasyonuna uymalı),
2. Parsiyel veya total dişsizliğe sahip olan,
3. Aşırı brüksizm ve diş sıkma alışkanlığı bulunmayan,
4. Sistemik olarak cerrahi operasyon riski taşımayan (kontrol altında olmayan diyabet, bakteriyel endokardit v.b.)
5. Kemoterapi veya radyoterapi görmemiş olmayan,
6. Alkol ve ilaç bağımlılığı gibi alışkanlıkları bulunmayan,

7. Çene kemiğinde klinik veya radyografik olarak gözlenen patolojik bir durum olmayanlar hasta grubuna dahil edilmiştir.

Tüm cerrahi operasyonlar lokal anestezi altında gerçekleştirildi. İmplantlar standart Zimmer Dental Tapered Screw-Vent / Swiss Plus dental implant sisteminde belirtilen protokol içinde çene kemiğine yerleştirilmiştir. Toplam 56 hastaya 126 adet implant yerleştirilmiştir.

Hasta sterilizasyon kurallarına uygun şekilde hazırlandıktan sonra, lokal anestezi yapılmıştır. İmplant yapılacak alana uygun krestal insizyon yapıldıktan sonra mukoperiostal flep kaldırılarak implant yuvasının hazırlanması aşamasına geçilmiştir. Standart Zimmer Dental Tapered Screw-Vent / Swiss Plus cerrahi protokolünde uygulanması öngörülen frezleme sistemi genişlik sırasına göre (2.3 mm., 2.8 mm, 3.4 mm., 3.8 mm., 4.4 mm., 5.1 mm.,5.7 mm) uygulanmıştır. Kemikte minimum travma ile serum fizyolojik soğutması altında yuvalar hazırlanmıştır. İmplantların kemik içerisine yerleştirilmesinden sonra doku primer olarak sütüre edilmiş ve yara iyileşmesini takiben operasyondan 7-10 gün sonra dikişler alınmıştır.

Operasyon öncesi DNA analizi için steril EDTA'lı tüpe ve IL-1 β serum düzeyleri için kuru tüpe periferik kan örnekleri alınarak İ.Ü DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na gönderilmiştir. Ayrıca operasyon sonrası 8. haftada IL-1 β serum düzeyleri için ikinci kez kan örneği alınarak analizi yapılmıştır.

İ.Ü.DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nda kuru tüpe alınmış kan örnekleri serum interlökin 1 düzeylerinin tayini için 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serum örnekleri analizleri yapılana kadar -20 °C'de saklanmıştır. Steril EDTA'lı tüplere alınmış periferik kan örnekleri DNA saflaştırılması için en geç bir gün içinde çalışmak üzere oda ısısında saklanmıştır.

Çalışma İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 03/10/2006 tarihli, 041895 sayılı toplantısında onaylanmıştır.

Çalışma İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği tarafından desteklenmiştir. (Proje no: T-2 / 15122006)

3.1.1. Ağız İçi Muayenesinin yapılması

Çalışma grubundaki dental implant yapılacak hastaların ağız içi değerlendirmeleri İstanbul Üniversitesi Ağız,Diş,Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı'na bağlı iki dişhekimi

tarafından ortak değerlendirilmiştir. Hastaların ağız içi muayeneleri yapılırken bakteri plağının değerlendirilmesi için Silness ve Loe 1964 plak indeksi kullanılmıştır. Dişeti iltihabının değerlendirilmesi için Loe ve Silness 1963 gingival indeksi kullanılmıştır. Hastaların her birinde periodontal sondalama derinlikleri hesaplanmıştır. Hasta grubundaki kişilerin intraoral muayenelerinde rutin olarak diş hareketlilikleri manuel olarak ölçülmüştür. Sondalama derinliği, standart bir Hu-Friedy periodontal sond kullanılarak ölçüldü.

3.1.2. Sillness-Loe 1964 Plak İndeksi Metodunun Uygulanışı

Bu plak indeksi sistemi ile doğrudan marginal dişeti ile temasta olan bakteri plağı ve plak kalınlığı değerlendirilir. Bu indeks, özellikle bakteri plağının dişeti iltihabı üzerine olan etkisini incelemek için elverişlidir.

Dişin mesial, fasiyal, distal ve oral yüzleri olmak üzere dört yüzü değerlendirildi. İndeks uygulanacak bölgedeki dişler önce hava spreyi ile kurutuldu (20 saniye kadar) ve pamuk tamponlarla izole edildi. Dişlerin dört yüzü gözle ve normal dişhekimliği sondası ile değerlendirildi (84).

3.1.3. Modifiye dişeti oluğu kanama indeksi

Bu indekse göre dişlerin etrafındaki kanama, M, D, B ve L yüzeylerden ölçüldü. Ölçümler hasta formuna kaydedildi. Bu indeks, ağız hijyeni kapsamında değerlendirilmiştir. Bu indeksle sadece gingival dokular değerlendirilmiştir. Dişin her dört tarafındaki değerler toplanıp dörde bölünüp her diş için bir skor elde edildi. Her diş için elde edilen skorlar toplanıp diş sayısına bölündü. Böylece kişiye ait bir gingival indeks skoru elde edildi (85).

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Agaroz (Promega MBG), Amonyum asetat (Sigma A-8920), Amonyum klorür (Sigma A-5666), Asetik asit (Merck K-04134156), Borik asit (Sigma B-6768), Hidroklorik asit (% 37 Merck K-13190114), Brom fenol mavisi (Sigma B-6896), dNTP seti (MBI Fermentas), Dietileter (Merck), EDTA (dihidrat)(Merck K-90602121), Etanol (%99 Tekel), Etidyum bromür (Sigma E-8751), Hidrojen peroksit

(%35 Merck K-22035097), Mineral yağ (Sigma M-5904), Potasyum bikarbonat (Merck K-126223552), Sodyumbisülfat (Sigma S-9631), Sodyum doedasil (lauryl) sulfat (Sigma L-5750), Sodyum hidroksit (Merck C754962), Potasyumdihidrojenfosfat (Merck A-741071), Sodyum klorür (Carlo Erba 368257), Tris baz (Sigma T-1503), Taq polimeraz (Promega), Metaphor agaroz (FMC 50182), Xylene cyanol (Sigma X-4126), DNA marker (50-100 bp DNA size marker; MBI Fermentas), Proteinaz K (Merck), Potasyum hidroksit (Sigma P 1767), Amonyum sülfat (Sigma A 5132), Xylene orange (Sigma X 0127), Paraaxon (Sigma: D-9286), restriksiyon enzimi Taq I (MBI Fermentas), primer dizileri (MBI Fermentas).

Kullanılan Primerler:

IL-1 β +3953 gen bölgesi için kullanılan primer dizileri

5'-GTTGTCATCAGACTTTGACC-3',

5'-TTCAGTTCATATGGACCAGA-3'

3.3. Kullanılan Gereçler

Elektroforez için güç kaynağı (Titan plus Helena Laboratories), Hassas terazi (Mettler), Polaroid kamera (DS34 Direct screen instant camera), Isıticılı manyetik karıştırıcı (Elektromag), Mikrodalga fırın (Philco), Mikrosantrifüj (TDX), PCR aleti (MJ Research Techne), pH metre (Hanna), Pipet takımı (Brand), Falkon santrifüj (Hereaus), Spektrofotometre (Shimadzu UV-1208), Su banyosu (Elektromag), UV transilluminator (Stratagene UV/White light Transilluminator), Vorteks (Nuve mix), Elektroforez Sistemi (LKB 2013 miniphor electrophoresis, LKB 2012 maxiphor electrophoresis).

3.4. Çözeltiler

3.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler:

1. Eritrosit Parçalama Tamponu

8.74 gram Amonyum klorür, 1 gram Potasyum bikarbonat , 200 µl 0.5 molarlık Etilen diamine tetra asetat (EDTA)'nın tartımları yapılarak erlen içine alındı. 900 mililitre ddH₂O eklendi ve çözeltinin pH'sı bir normal sodyum hidroksit çözeltisi ile 7.4'e ayarlandı. Daha sonra balon joje içine alınarak bir litreye tamamlandı. Çözelti ısıya dayanıklı cam şişelere aktarılarak 120⁰C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra +4⁰C'de saklanmıştır.

2. 0.5 M Disodium Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) (pH:8.0)

186.1 gram Etilen diamin tetra asetat (EDTA) tartılarak beher içine alındı ve 800 ml ddH₂O eklendikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla çözündürüldü ve pH'sı sodyum hidroksid çözeltisi ile 8.0'e ayarlanarak ddH₂O ile 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

3. 4 Molar Sodyum Klorür (NaCl)

233.6 gram Sodyum klorür tartılarak erlene alındı. Üzerine 800 mililitre ddH₂O ilave edildikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürüldü. Balon jojeye aktararak 1 litreye tamamlandı. Hazırlanan çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

4. Lökositleri Parçalama Tamponu

25 mililitre 4 molar sodyum klorür ve 50 mililitre 0,5 molar 50 mililitre Etilen diamin tetra asetat (EDTA) direkt balon jojeye aktararak 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra oda ısısında saklandı.

5. 1 Molar Tris tamponu (stok)

121.1 gram Tris baz tartılarak bir behere alındı. Üzerine 42 mikrolitre hidroklorik asit ile yaklaşık 800 mililitre ddH₂O eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürüldü. Daha sonra balon jojeye aktarıldı ve 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra kullanılmıştır.

6. 9,5 Molar Amonyum asetat

73.22 gram amonyum asetat tartılarak beher içine alındı. Üzerine 80 mililitre ddH₂O eklenerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Balon jojeye aktarıldı ve ddH₂O ile 100 mililitreye tamamlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve +4⁰C'de saklandı.

7. %10'luk Sodyum dodesil sülfat (SDS)

10 gr sodyum dodesil sülfat tartıldı. SDS tozlarını kaldırmamaya dikkat ederek beher içine alındı ve üzerine 80 mililitre ddH₂O eklendi. Manyetik karıştırıcı yardımı ile çözündürüldü ve pH'sı 7.2'ye ayarlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

8. Proteinaz K (20 mg/ml)

20 miligram proteinaz K tartılarak steril bir gode içinde steril ddH₂O ile 1 mililitreye tamamlandı. -20 °C'de saklandı.

3.4.2. Agaroz Jel Elektroforezi'nde Kullanılan Çözeltiler

1. Etidyum Bromür(10 mg/ml)

10 gram etidyum bromür tartılarak steril ddH₂O ile 10 mililitreye tamamlandı.

2. Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5x)

20 gram Ficoll 400, 1 gram SDS, 0.2 mililitre 0.5 molarlık Etilen diamin tetraasetat, 1 mililitre 1 molarlık Tris (pH 8.0), 200 miligram Brom fenol blue, 200 miligram Xylen cyanol tartılarak steril ddH₂O ile 100 mililitreye tamamlandı. Oda ısısında saklandı.

3. 50x Tris - Asetik asit - Etilen diamin tetraasetat (TAE) Tamponu

242 gram Tris baz tartılarak bir behere alındı. Üzerine 57,1 mililitre Glasiyal asetik asit ve 100 ml 0,5 molarlık Etilen diamin tetraasetat ve 800 mililitre ddH₂O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Balon jojeye aktararak 1 litreye tamamlandı. 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

4. 5x Tris-Borik asit-Etilen diamin tetraasetat (TBE) Tamponu

54 gram Tris baz ve 27,5 gram Borik asit tartılarak beher içine aktarıldı. Üzerine 20 mililitre 0.5 molarlık EDTA (pH'sı 8.0) ve 800 ml ddH₂O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Çözelti balon jojeye aktararak 1 litreye tamamlandı ve 120 °C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Hazırlanan çözelti oda ısısında saklandı.

3.5. Yöntemler

3.5.1. DNA izolasyonu

DNA izolasyonu için kan örnekleri steril EDTA'lı tüplere alınmış ve en geç bir gün içinde çalışmak üzere oda ısısında saklanmıştır.

10 ml periferik kan örneği steril EDTA'lı tüplere alındıktan sonra çalışma için falkon tüpüne aktarıldı. Üzerine 1:3 oranında (30ml) eritrosit parçalama çözeltisi eklenerek karıştırıldı ve +4°C'de 15 bekletildi. +4°C'den çıkarılan örneklerin 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatant kısımları atıldı ve pelletleri tamamen süspanse edilerek üzerlerine tekrar 15-20 ml eritrosit parçalama çözeltisi eklendi. Örnekler +4°C'de 15 dakika bekletildikten sonra 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatantları atılarak pelletleri süspanse edildi. Süspanse olan pellet üzerine 500 µl %10'luk SDS 50µl proteinaz K (20 mg/ml) ve 9.4 ml lökosit parçalama çözeltisi eklenerek 56°C su banyosunda 1 gece inkübe edildi. Inkübasyon sonrası her 1 ml örnek başına 0.37 ml 9.5 M 'lık amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra yavaşça karıştırıldı ve 3000 rpm'de 25 dakika santrifüj edilerek proteinler çöktürüldü. Santrifüj sonrası süpernatant kısmı temiz bir falkona aktarılarak üzerine 1:2 oranında %99'luk absolü alkol eklendi ve böylece DNA'nın presipitasyonu sağlandı. Yoğunlaşan DNA'nın alkol yüzeyine çıkması beklendi ve DNA steril bir mikropipet ucuyla alındı. DNA %70'lik alkolde yıkanarak ve korunmak üzere Tris-EDTA çözeltisi içinde çözündürüldü. DNA örnekleri +4°C'de muhafaza edildi (86).

3.5.2. DNA Saflık Tayini

DNA örnekleri Tris-EDTA çözeltisi ile 1/100 oranında sulandırıldı. 260 nm'de DNA'nın ve 280 nm'de RNA ve proteinin vermiş olduğu absorbans Tris EDTA çözeltisi ile spektrofotometre sıfırlanarak ölçüldü.

260 nm'de okunan absorbans / 280 nm'de okunan absorbans oranından DNA saflığı saptandı. O.D.₂₆₀ / O.D.₂₈₀ oranı 1,7-1,8 olan DNA'lar temiz olarak kabul edildi. Bu oranın altında bir değere sahip olan DNA'lara temizleme işlemi uygulandı.

3.5.3. DNA Konsantrasyonlarının Hesaplanması

Çift iplikli DNA'nın 260 nm'de vermiş olduğu 1 absorbans 50 µg/ml (50ng/µl)' dir. Bu temel bilgiden faydalanarak DNA formülü aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

DNA Konsantrasyonu (ng/µl): Sulandırma katsayısı (100) x A_{260} x 50

3.5.4. PCR ile IL-1β+3953 Gen Polimorfizminin Saptanması

Genomik DNA örneklerinde IL-1β+3953 lokusuna ait aleller polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldı. DNA örneklerinin her birinin amplifikasyonu için toplam 25 µl'lik PCR karışımı hazırlandı. Bu PCR karışımı 100-200 ng DNA, herbir primerden 0.5µl, 0.2mM dNTP, 1.5mM MgCl₂ ve 1.0 U Taq DNA Polimeraz olacak şekilde hazırlandı Amplifikasyon reaksiyonları Thermal Cycler'da aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi.

IL-1β+3953 polimorfizmine ait amplifikasyon koşulu:

94 °C de 5 dakika başlangıç denatürasyonu,

94 °C de 1 dakika denatürasyon,

55 °C de 1 dakika bağlanma

72 °C de 1 dakika uzama olmak üzere 35 döngüden oluşan bir PCR programı kullanıldı.

PCR ürünleri Taq I restriksiyon endonükleaz ile (65°C'de 3 saat) kesilmiş ve % 2 lik agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur. DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip ve genotipleme yapılmıştır. C alleli 135 ve 114 bp, T alleli 249 bp de bant vermektedir (Şekil 4.2.)(87,88).

3.5.5. Serumda IL-1β Düzeylerinin Tayini

Serum örneklerinde IL-1β seviyesi tayini Sandviç ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

1- ELISA Yönteminin Genel Prensipleri

ELISA saptanmak istenen antijen (Ag) veya antikorların (Ab) tayininde kullanılan duyarlı bir laboratuvar yöntemidir.

ELISA iki 2 farklı yöntem ile ölçüm yapar:

- 1) Ortamdaki antijenleri tanıyabilen antikorların kullanımı ile antijenleri saptar.
- 2) Kullanılan antijenler sayesinde ortamdaki antikorları saptar.

Antikorlar kullanılan test kitindeki kuyucukların duvarına yapışarak reaksiyona girerler. Antikor veya antijen varlığında bir renk değişimi meydana gelir, bu renk değişimi ışığın kırılma ve emilimi kuralına dayanarak çalışan bir alet sayesinde bize yoğunlaşma ve emilme olarak sonuçlar verir.

ELISA yöntemi 5 basamakta yapılan bir işlemdir:

- 1) ELISA kabındaki kuyucuklar antijen ile kaplanır.
- 2) Yanlış pozitif sonucu önlemek için antijen ile kaplanmamış yerler kapatılır.
- 3) Kuyucuklara antikor eklenir.
- 4) Bir enzime bağlı olan fare veya tavşan karşıtı IgG kuyucuklara eklenir. Bu ortamdaki ikinci antikordur.
- 5) Substratın enzimle reaksiyonu sonucu beklenen renk değişimi olursa bu bir pozitif reaksiyondur ve renk değişiminin ışığı emilimine göre yoğunluk belirlenir.

Kullanılan ELISA kitleri ile hedef protein miktarı fotometrik okuyucu sayesinde saptanan renk değişikliğinin şablon eğriye (standard curve) olan oranından yararlanılarak bulunabilir.

2-Serum IL-1 β Düzeyi Tayininde Kullanılan ELISA Yönteminin Basamakları

Serum IL-1 β düzey tayininde kullanılan ELISA kiti Biosource firmasına ait olup, katalog numarası KHC0011dir. Kullanılan standart solüsyonlar 0, 3.9, 7.8, 15.6, 31.2, 62.5, 125, 250 pg/ ml olacak şekilde hazırlanmıştır. İşlem aşamaları aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

- a) Tüm ayıracılar ve örnekler oda sıcaklığına getirilip vortekslenip karıştırılmıştır
- b) ELISA için kullanılacak olan kitin mikrotitre kuyucukları açılıp, kuyucuklara 50 μ l standart ve örnekler eklenmiştir

- c) Her bir kuyucuğa 100 µl Biotin konjugatı eklenerek 2 saat inkübe edilmiş ve 4 kez yıkanmıştır
- d) Her bir kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP çalışma solusyonu eklenerek 30 dakika sıcaklığında bekletilmiş ve 4 kez yıkanmıştır
- e) Her bir kuyucuk içerisindeki sıvılar aspire edilip 100 µl stabilize kromojen ile 25 dakika inkübe edilmiştir
- f) Kuyucukların üzerine 100 µl stop solüsyonu eklenip, iyice karıştırılmıştır
- k) Referans olarak 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okuma yapılmıştır.

3.5.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatiksel analizinde SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

Genotip ve allelerin görülme sıklığının gruplararası farklılıklarının değerlendirilmesinde Ki kare, Fisher Kruskal Wallis ve Mann-Whitney testleri kullanılmıştır.

Genotip ve allellerin aktivite üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için Student's t-testi ve Anova kullanılmıştır. Allel frekansları gen sayma metoduna göre yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grubuna ait serum düzeylerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

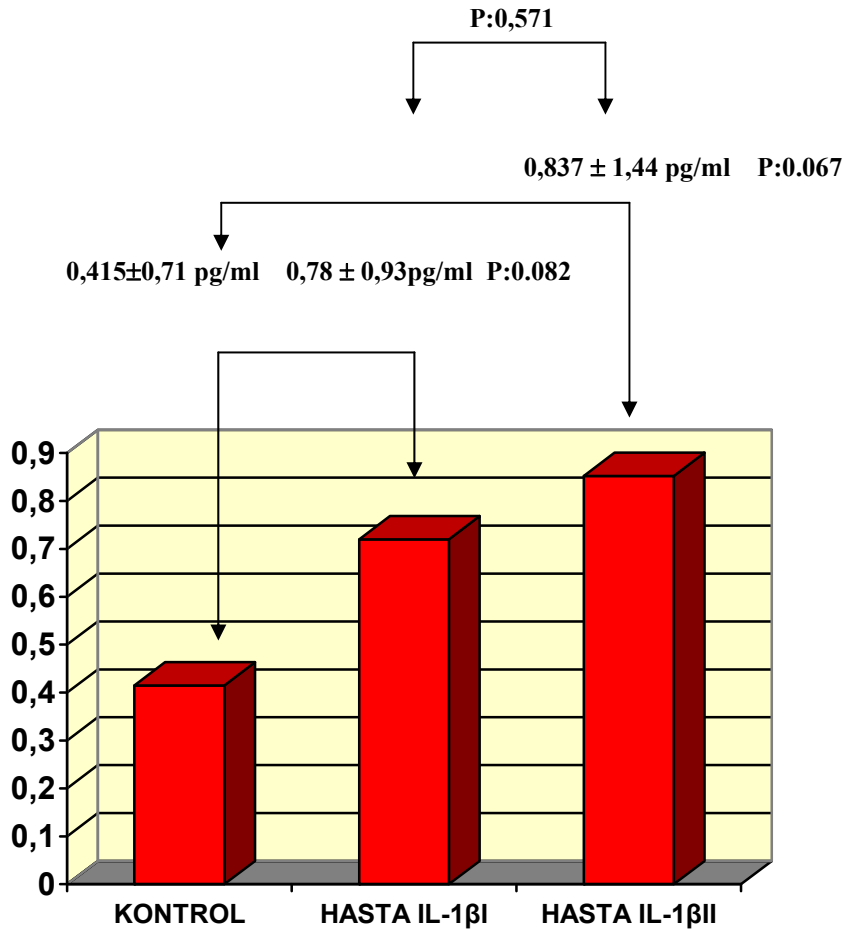
Çalışmamızda kullanılan sağlıklı ve implantlı olgulara ait bilgiler Tablo 1’de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve interleukin düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. ($p>0.05$)(Tablo4.1.).

Tablo 4-1. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT BİLGİLER

	<i>KONTROL</i>	<i>HASTA</i>
	<i>n=40</i>	<i>n=56</i>
<i>Örnek Sayısı (Kadın/Erkek)</i>	29/ 11	30 / 26
<i>Yaş Ortalamaları (yıl)</i>	55.58±8.04	46,46±12,00
<i>Plak indexi</i>		40,82± 17,39
<i>Kanama İndexi</i>		32,68± 18,69
<i>Cep Derinliği(mm)</i>		1,81± 0,45
<i>IL-1β I düzeyi (pg/ ml)</i>	0,415±0,71	0,780±,9340
<i>IL-1β II düzeyi(pg/ ml)</i>		0,837±1,4483

Tablodaki değerler $\bar{x} \pm SD$ olarak verilmiştir. n: örnek sayısı

Şekil 4.1.'de hasta ve kontrol grubunda IL-1 β düzeyleri görülmekte. Hasta grubunda IL-1 β düzeyleri kontrol grubundan yüksek fakat anlamlı değildir. Ayrıca hasta grubunda IL-1 β I ve IL-1 β II düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Wilcoxon Signed Ranks Test z:0,566, p:0,571)



Şekil 4-1. Hasta ve kontrol grubunda IL-1 β düzeyleri dağılımı

Tablo 4.2.'de çalışma gruplarındaki IL-1 β +3953 gen polimorfizmi sonuçlarının dağılımı görülmektedir. Hasta ve kontrol grubunda genotip dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (p:0,114 X²:4,33)

Tablo 4-2 ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT IL-1 β +3953 GENOTİP FREKANSLARI

	<i>KONTROL</i>	<i>HASTA</i>
IL-1β+3953 GENOTİPİ		
<i>CC</i>	13 (%33,3)	27 (%48,2)
<i>TT</i>	9 (%23,1)	5 (%8,9)
<i>CT</i>	17 (%43,6)	24 (%42,9)
ALLEL		
<i>C</i>	43 (%55,12)	78 (%69,64)
<i>T</i>	35 (%44,87)	111 (%30,35)

Tablo 4.3.'te IL-1 β +3953 C taşıma açısından çalışma grupları incelendiğinde C taşıyanlar hasta grubunda anlamlılığa yakın derecede artmış olarak gözlenmiştir. (P:0,056 X²:3,66 Odds oranı:3,06 %95 Güven Aralığı:0,93-9,98) (Tablo4.3.)

Tablo 4-3 IL-1 β +3953 C TAŞIMA AÇISINDAN ÇALIŞMA GRUPLARININ İNCELENMESİ

	<i>KONTROL</i>	<i>HASTA</i>
IL-1β+3953 C Taşıma		
<i>C-</i>	9 (%23,1)	5 (%8,9)
<i>C+</i>	30 (%76,9)	51 (%91,1)

Gruplararası farklılık Kikare testi ile gösterilmiştir.

IL-1 β +3953 T alleli taşıma açısından çalışma gruplarına ait bilgiler Tablo 4.4. te verilmiştir. T alleli taşıyanlar (IL-1 β +) olarak tanımlandığında frekansın hasta grubunda azaldığı fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlenmiştir (p:0,14 X²:2,08 Odds oranı: 1,28 %95 Güven Aralığı: 0,92-1,80) (Tablo 4.4.)

Tablo 4-4. IL-1B+3953 T ALLELİ TAŞIMA AÇISINDAN ÇALIŞMA GRUPLARININ İNCELENMESİ

IL-1β+3953 T Taşıma	KONTROL	HASTA
T- (IL-1β-)	13 (%33,3)	27 (%48,2)
T+ (IL-1β+) 	26 (%66,7)	29 (%51,8)

Gruplararası farklılık Kikare testi ile gösterilmiştir

IL-1 β Pozitif ve negatif hastalara ait veriler tablo 4.5'te verilmiştir. IL-1 β Pozitif hasta grubunda yaş, plak indeksi, kanama indeksi, cep derinliği ve serum IL-1 β düzeylerinin arttığı fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı tespit edilmiştir (p>0,05).

IL-1 β Pozitif hasta grubunda sigara içme ve implant kaybı oranının negatif gruba göre yükseldiği fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlenmiştir (p>0.05).

Tablo 4-5. IL-1B POZİTİF VE NEGATİF HASTALARA AİT VERİLER

	IL-1β(-)	IL-1β(+)
SAYI	27	29
CİNSİYET (KADIN/ERKEK)	14/13	16/13
SİGARA (VAR/YOK)(%)	12(37,5)/15(62,5)	20(62,5)/9(37,5)
KAYIP İMPLANT(VAR/YOK)(%)	2(40,0)/25(49,0)	3(60,0)/26(51,0)
YAŞ(yıl)	44,11 $\pm$ 13,80	48,66 $\pm$ 9,78
PLAK İNDEKSİ	39,58 $\pm$ 15,67	41,98 $\pm$ 19,06
KANAMA İNDEKSİ	30,00 $\pm$ 15,42	35,17 $\pm$ 21,27
CEP DERİNLİĞİ(mm)	1,73 $\pm$,37	1,89 $\pm$,51
IL1 DÜZEYİ(pg/ml)	0,65 $\pm$,72	0,77 $\pm$ 1,06
IL I-II FARKI	0,07 $\pm$ 1,47	0,03 $\pm$ 1,95

İmplant Kaybı Olan Vakalara Ait Bilgiler Tablo 4.6.'da verilmiştir. İmplant kaybı olan olgu sayısı az olması nedeniyle tablo üzerinde herhangi bir istatistiksel analiz yapılamamıştır. Tabloda implant kaybı olan hastaların üçünde IL-1 β pozitif olduğu, hepsinin sigara kullandığı, implantların erken dönemde kaybedildiği, plak ve kanama indekslerinin ortalama değerlerden yüksek olduğu cep derinliklerinin normal sınırlar arasında olduğu görülmüştür.

Tablo 4-6. İMPLANT KAYBI OLAN HASTALARA AİT VERİLER

Hasta NO	1	2	3	4	5
Genotip dağılımı	TT	TC	CC	TC	CC
IL-1β	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF
IL-1β I (pg/ml)	1,4	2,5	0,1	0,2	0,1
IL-1β II (pg/ml)	0,8	0,1	1,3	0,8	0,1
Sigara içim süresi (Yıl)	30	4	22	15	10
Adet/Gün	20	5	50	10	3
Kayıp zamanı (ay)	6	3,5	4	2	3
Plak indeksi(%)	33,33	100	21,42	64,70	72,22
Kanama indeksi(%)	38,09	100	14,28	52,94	55,55
Cep Derinliği (mm)	1,72	3,33	1,19	2,50	1,97

İmplant kaybında sigara içiminin etkisini incelediğimizde tüm kayıp implantlıların sigara içtiği fakat istatistiksel bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Fisher's Exact Test p:0,064). Ayrıca implant kaybında yaşın bir etkisine rastlanmamıştır. (Mann-Whitney z:0,331 p:0,741) (Tablo 4.7.).

Tablo 4-7. İMPLANT KAYBINDA SİGARA İÇİMİNİN ETKİSİ

<i>Kayıp İmplant</i>	<i>SİGARA YOK</i>	<i>SİGARA VAR</i>	<i>YAŞ(yıl)</i>
YOK	24 (%47,1)	27 (%52,9)	46,55± 12,37
VAR	0 (%0)	5 (%100)	45,60±8,14

Hasta grubunda sigara içiminde plak indeksi, kanama indeksi cep derinliği ve serum IL-1 β düzeylerinin arttığı fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı tespit edilmiştir (P>0,05).

Tablo 4-8. SİGARA İÇEN HASTA GRUBUNA AİT VERİLER

	<i>SİGARA YOK</i>	<i>SİGARA VAR</i>
Plak indeksi	37,47±13,39	43,31±19,70
Kanama indeksi	30,15±14,15	34,56±21,49
Cep Derinliği (mm)	1,71±0,40	1,89±0,48
IL-1β I (pg/ml)	0,56±0,64	0,83±1,06
IL-1β II (pg/ml)	0,47±0,68	1,09±1,76

IL-1 β +3953 genotiplerine göre implant kaybı incelendiğinde C alleli taşıyanların frekansının yüksekliği dikkati çekmekte fakat istatistiksel bir fark gözlenmemektedir (Fisher's exact test p:0,385). T alleli taşımanın implant kaybında herhangi bir etkisi tespit edilememiştir (Fisher's exact test p:1,00) (Tablo 4.9.)

Tablo 4-9. IL-1 β +3953 GENOTİPLERİNE GÖRE İMPLANT KAYBI

	KAYIP İMPLANT YOK(N=51)	KAYIP İMPLANT VAR(N=5)
IL-1β+3953 GENOTİPİ		
CC	25 (%49)	2 (%40)
TT	4 (%7,8)	1 (%20)
CT	22(%43,1)	2 (%40)
ALLEL		
C+	47 (%92,2)	4(%80)
C-	4(%7,8)	1(%20)
T+	26 (%51,0)	3(%60)
T-	25(%49,0)	2(%40)

İmplant kaybında plak indeksi, kanama indeksi ve cep derinliğinin arttığı fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı tespit edilmiştir (Mann Whitney Test P>0,05).

Tablo 4-10. İMPLANT KAYBINDA PLAK İNDEKSİ, KANAMA İNDEKSİ VE CEP DERİNLİĞİNİN ETKİSİ

	KAYIP İMPLANT YOK (N=51)	KAYIP İMPLANT VAR (N=5)
PLAK İNDEKSİ	39,04±14,71	58,33±31,45
KANAMA İNDEKSİ	30,69±16,14	52,17±31,35
CEP DERİNLİĞİ(mm)	1,78±0,40	2,1520±0,80

Tablodaki değerler $\bar{x} \pm SD$ olarak verilmiştir. n: örnek sayısı

Tablo 4.11.'de yaş, plak indeksi, kanama indeksi, cep derinliği, IL1 düzeyi ve IL 1-2 farkı korelasyon ilişkisi verilmiştir. Buna göre:

Yaş arttıkça cep derinliğinin anlamlı olarak arttığı, plak indeksi arttıkça kanama indeksi, cep derinliği ve IL1 düzeyinin anlamlı olarak arttığı, kanama indeksi arttıkça cep derinliği ve IL1 düzeyinin anlamlı olarak arttığı, cep derinliği arttıkça plak indeksinin, kanama indeksinin, IL1 düzeyinin anlamlı olarak arttığı ve IL I-II farkının ise azaldığı tespit edilmiştir.

IL1 düzeyinin plak indeksi, kanama indeksi ve cep derinliği ile anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir.

Tablo 4-11. YAŞ, PLAK İNDEKSİ, KANAMA İNDEKSİ, CEP DERİNLİĞİ, IL1 DÜZEYİ VE IL I-II FARKI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KORELASYONLA İNCELENMESİ

		<i>Yaş</i>	<i>Plak indeksi</i>	<i>Kanama indeksi</i>	<i>Cep derinliği</i>
<i>Plak indeksi</i>	r	,045			
	p	,749			
<i>Kanama indeksi</i>	r	,163	,872(**)		
	p	,238	,000		
<i>Cep derinliği</i>	r	,273(*)	,743(**)	,795(**)	
	p	,046	,000	,000	
<i>IL I-II farkı</i>	r	,063	-,180	-,247	-,317(*)
	p	,662	,208	,080	,023
<i>il1 düzeyi</i>	r	-,112	,399(**)	,406(**)	,415(**)
	p	,410	,003	,002	,002

*:p<0,05, **:p<0,001

Kontrol grubunda genotiplere göre IL düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Kruskal Wallis Test Chi-Square:0,305 p:0,858) (Tablo 4.12.). C alleli taşıyanlarda IL düzeyi artmış fakat anlamlılığa erişmemiştir. (Mann Whitney Test z:0,378 P:0,705). T alleli varlığına göre herhangi bir değişim gözlenmemiştir (Mann Whitney Test z:0,225 P:0,822).

Tablo 4-12. KONTROL GRUBUNDA GENOTİPLERE GÖRE IL1 DÜZEYLERİ

<i>IL genotipleri</i>	<i>IL-1 düzeyleri(pg/ml)</i>
<i>CC</i>	0,43±0,73
<i>TT</i>	0,51±1,12
<i>CT</i>	0,32±0,44
<i>C+</i>	0,51±1,12
<i>C-</i>	0,37±0,57
<i>T+</i>	0,39 ±0,73
<i>T-</i>	0,438±0 ,73

Tablodaki değerler $\bar{x} \pm SD$ olarak verilmiştir

Hasta grubunda IL1 genotiplerine göre yaş, plak indeksi, kanama indeksi, cep derinliği, IL1 düzeyi ve IL 1-2 farkı istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamaktadır (Kruskal Wallis Test $p > 0,05$) . Aynı parametreler C ve T aleli taşıma açısından incelendiğinde de herhangi bir fark gözlenmemiştir. (Mann Whitney Test $P > 0,05$).

Tablo 4-13. HASTA GRUBUNDA IL1 GENOTİPLERİNE GÖRE YAŞ, PLAK İNDEKSİ, KANAMA İNDEKSİ, CEP DERİNLİĞİ, IL1 DÜZEYİ VE IL I-II DÜZEYİ FARKLARININ İNCELENMESİ

<i>IL-1β GENOTİPİ</i>	<i>CC</i>	<i>TT</i>	<i>CT</i>	<i>C-</i>	<i>C+</i>	<i>T-</i>	<i>T+</i>
<i>YAŞ(yıl)</i>	44,11±13,80	46,40±10,35	49,13±9,82	46,40±10,3	46,47±1,24	44,11±1,38	48,66±9,78
<i>PLAK İNDEKSİ</i>	39,58±15,67	40,29±5,13	42,35±2,09	40,29±5,130	40,88±1,82	39,58±1,56	41,98±19,06
<i>KANAMA İNDEKSİ</i>	30,00±15,42	33,08±4,89	35,63±2,34	33,08±4,894	32,64±1,95	30,00±1,54	35,17±21,27
<i>CEP DERİNLİĞİ(mm)</i>	1,73±0,37	2,03±0,19	1,86±0,56	2,03±,195	1,79±,47	1,73±,37	1,89±,51
<i>IL1 DÜZEYİ(pg/ml)</i>	0,65±0,72	0,780±0,82	0,775±1,12	0,780±,82	0,714±,92	0,65±,72	0,77±1,06
<i>IL I-II FARKI</i>	0,07±1,47	-	0,13±2,13	-0,38±0,94	0,10±1,78	,07±1,47	,03±1,95
		0,38±0,94	3		78	7	
		94					

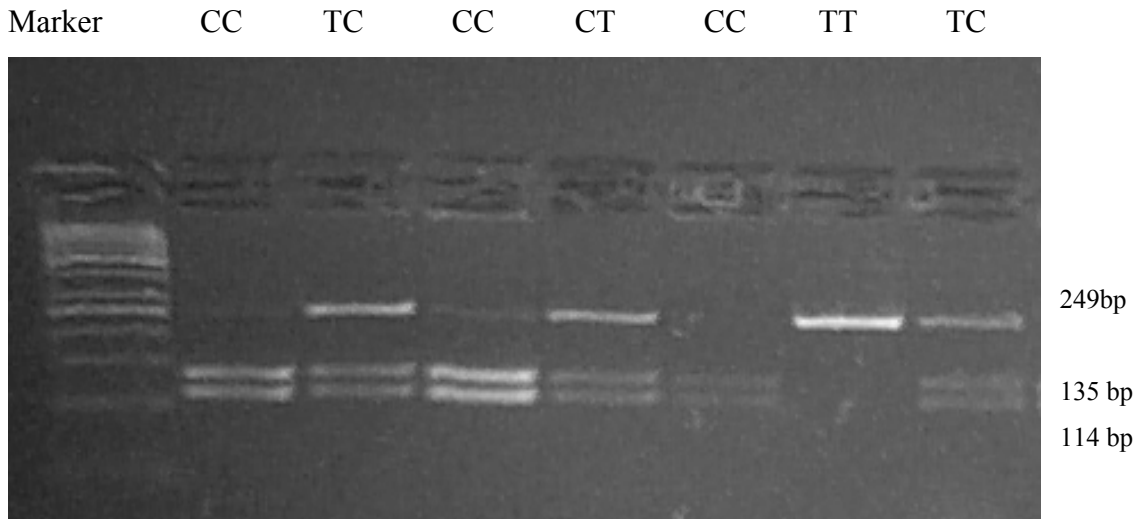
Tablodaki değerler $\bar{x} \pm SD$ olarak verilmiştir. n: örnek sayısı

Tablo 4.14.'de hasta grubunda cinsiyete göre IL1, IL II düzeyi, IL I-II düzey farkları, plak indeksi, kanama indeksi, cep derinliğini incelediğimizde kadınlarda erkeklere göre IL1 düzeyleri (p:0,037) ve plak indeksi (p:0.028) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 4-14. HASTA GRUBUNDA CİNSİYETE GÖRE IL1, IL II DÜZEYİ, IL I-II DÜZEY FARKLARI, PLAK İNDEKSİ, KANAMA İNDEKSİ, CEP DERİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

	<i>KADIN</i>	<i>ERKEK</i>
<i>IL1 DÜZEYİ(pg/ml)</i>	0,97±1,09	0,45±0,55
<i>IL II DÜZEYİ(pg/ml)</i>	0,68±1,19	1,00±1,70
<i>IL I-II FARKI</i>	0,35±1,63	0,51±1,73
<i>PLAK İNDEKSİ</i>	45,43±21,58	35,48±8,31
<i>KANAMA İNDEKSİ</i>	3,76±22,33	30,28±13,36
<i>CEP DERİNLİĞİ(mm)</i>	1,88±0,51	1,74±0,37

Tablodaki değerler $\bar{x} \pm SD$ olarak verilmiştir



Şekil 4-2. IL-1 β +3953 gen polimorfizmine ait bir örnek. C alleli 135 ve 114 bp, T alleli 249 bp de bant vermektedir.

5.TARTIŞMA

Günümüzde dental implant uygulamalarının başarıları % 95-99 arasında değişmektedir(89,90,91,92).

Dental implantların yüksek başarı oranlarında olmasına karşın, biyolojik ve teknik komplikasyonlar sonucunda implant kayıpları meydana gelebilmektedir (93,94).

Biyolojik komplikasyonlar genellikle, periimplanter mukozit ve periimplantitis belirtileri ile kendini göstermekte olup fistül gelişimi ve radyografide marjinal kemik kaybı da gözlemlenebilmektedir (95).

Spesifik bakteriler periodontitisin başlangıcında etkili faktör olmaktadır ve periodontal dokularda irritasyonu tetiklerler. Bu aynı zamanda hastaya bağlı genetik polimorfizm varlığı/yokluğu ve sigara içimi gibi faktörlere de bağlıdır (96). Genetik yatkınlık başlığı altında toplanan ve iltihabi araçlar olarak tanınan faktörler interleukin 1 (IL-1), prostoglandin E2 (PGE2) ve matrix metalloproteinaz (MMP) (97,98), periodontal hastalıkların şiddeti ve ilerlemesi ile yakından ilişkilidir. Lipopolisakkaritlerin (LPS) veya gram-negatif bakterilerin IL-1 üretimi için monositler ve makrofajları stimule ettiği bilinmektedir (99). IL-1 aynı zamanda kemik rezorpsiyonu ve ekstrasellüler matris yıkımında da rol oynamaktadır(99).

İmplant kaybı için iki major mekanizma olduğu bildirilmiştir:

1.İmplant yüzeylerinde oluşan bir biofilm tabakasının inflamatuvar reaksiyonlara sebep olması, böylece implant çevresinde kemik kaybına neden olan periimplanter reaksiyonların oluşması (100,101, 102, 103).

2. Bir diğer konsept ise biomekanik yüklemeyi içerir. Daha önce implant kaybı yaşanan hastalarda implant kaybı riskinin daha da arttığı gözlenmiş bu da araştırmacıları spesifik risk faktörlerini incelemeye itmiştir. Bu etkenler arasında genetik faktörler de bulunmaktadır (104).

Periodontal rahatsızlıkların oluşumunda bazı bakterilerin rol oynadığı bilinmektedir. Ancak periodontal, dolayısıyla periimplanter iltihabi cevabın

ciddiyetini pekçok faktör belirler. Bunlardan önemlileri, genetik polimorfizm ve sigara alışkanlığı olarak sıralanmaktadır.

Son zamanlardaki araştırmalar dişeti oluşu sıvısındaki artmış IL-1 seviyesi olan hastalarda sağlıklı hastalarla karşılaştırıldığında artmış periimplanter enfeksiyon bildirmektedir. IL-1 ayrıca osteoklast aktive edici faktör olarak ta bilinmektedir ve ekstrasellüler matriks ve kemik dokusunun degradasyonunu aktive etmektedir. Periodontitis başlangıcında IL-1' in rolü daha önceki çalışmalarla ortaya konmuştur. Çalışmalarla bu artmış sitokine sahip bireylerde artmış periodontal enfeksiyon ve 2.7 kat daha fazla diş kaybı bildirilmiştir(105).

Sitokinler kemik metabolizmasında fizyolojik role sahiptirler. Sitokinlerin yüksek seviyelerde olması kemik rezorpsiyonunda artışa ve bununla birlikte implant kaybına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda proinflatuar sitokin olan IL-1 β seviyelerinin sağlıklı bölgeyle kıyaslandığında periimplantitis olan bölgelerde anlamlı seviyede yüksek bulmuşlardır (106,107,108). Aynı zamanda periodontal hastalıklar ve periimplantitis olan bölgelerde yüksek dişeti konsantrasyonuna sahip olmasından dolayı klinik ve invitro çalışmalarda biokimyasal bir marker olarak kullanılmaktadır (106,107,108, 109, 110, 111, 112, 113).

IL-1 periodontitis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda majör mediatör olarak değerlendirilir(114) Daha önce yapılan birçok çalışma periimplanter enfeksiyon varlığı olan bölgelerde dişeti oluşu sıvısındaki IL-1 seviyesinin arttığını göstermiştir(106,107,108).

IL-1'in periodontitis varlığındaki rolü açıklığa kavuşturulmuş ve spesifik genetik polimorfizmler ortaya çıkarılmıştır(115,116).

Bu tez çalışmasında osteointegre dental implant yapılmış hastalarda ve sağlıklı bireylerde genetik risk faktörü olarak IL-1 β +3953 genotip ve düzeyi incelenmiş ve hastalığa yatkınlıkta oynadığı rol belirlenmeye çalışılmıştır.

Pietruski JK ve ark (117) proinflatuar sitokinlerden IL-1'in kan seviyesini değerlendirmek için normal oral hijyene sahip 10 sağlıklı olguyu incelemişler. Operasyonla aynı gün, bir gün sonra ve 4 ay sonra olmak üzere 3 adet kan toplanmış ve IL-1 seviyeleri ELISA yöntemiyle değerlendirilmiştir. IL-1 serum konsantrasyonları ikinci ölçümde anlamlı derecede artmış, 4 ay sonra ise ilk değerlendirmeye yakın bulunmuştur. Kan-serum seviyesinin bir gün sonra artmasını

implantasyon sonrası doku hasarına bağlamışlardır. Mengel ve ark. (118) ise implantasyondan 3 ay önce venöz kan örneği almışlardır. Biz çalışmamızda operasyonla aynı gün ve operasyonu takiben 8 hafta olmak üzere toplam iki farklı zamanda kan örneği aldık. Operasyonla aynı gün alınan örneklerdeki serum düzeyleri (IL-1 I) ile ikinci alınan örneklerin serum düzeyleri (IL-1 II) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemleyemedik.

Çalışmamızda cinsiyet ayrımı yapılmaksızın IL-1 β +3953 genotip ve allel frekanslarını (CC, CT, TT; C, T) dental implant yapılmış hastalarda sırasıyla 0.48, 0.42, 0.08; 0.69, 0.30 ve kontrol grubunda 0.33, 0.43, 0.23; 0.55, 0.44 olarak saptadık. Sakellari ve ark (119) Yunan popülasyonunda hasta grubunda (CC, CT, TT) sırasıyla 0.51,0.35,0.13 ve aynı zamanda kontrol grubunda sırasıyla 0.50, 0.41, 0.08 bulmuştur ve bu sonuçlar bizim çalışmamızda bulduğumuz değerlere oldukça yakındır. Bu sonuçlara göre IL-1 β +3953 gen polimorfizmi sonuçları karşılaştırıldığında Türk popülasyonu ile Yunan popülasyonunun genotiplerinin birbirine oldukça yakın olduğunu görmekteyiz. Ayrıca Laine ve ark (105) IL-1 β +3953 genotip ve allel frekanslarını Hollanda popülasyonu üzerinde incelemişler ve CC,CT,TT genotip frekanslarını sırasıyla 0.49, 0.44, 0.05 olarak bulmuşlardır. Buldukları sonuçlar da bizim bulgularla oldukça uyumlu ve yakındır.

IL-1 β +3953 gen polimorfizmi TT genotipi açısından değerlendirme yapıldığında hasta grubunun kontrol grubundan düşük fakat anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. Hasta grubu için olan bulduğumuz oran (% 8.9) du ve bu sonuç (119,120,121,122) ile oldukça yakın ve uyumludur.

Çalışmamızda IL-1 β +3953 genotiplerine göre implant kaybı incelendiğinde C alleli taşıyanların frekansının yüksekliği dikkati çekmekte fakat istatistiksel bir fark gözlenmemektedir ($p>0,05$). T alleli taşımanın implant kaybında herhangi bir etkisi tespit edilememiştir .

Çalışma grubu IL-1 β +3953 gen polimorfizmi CT genotipi açısından incelendiğinde kontrol grubu frekansının hasta grubundan yüksek fakat anlamlı olmadığını görmekteyiz (kontrol % 43,6 hasta %42,9). Bu sonuç Bioque ve ark. (123) Hollanda popülasyonu üzerinde , Galbraith ve ark. (120), Hodge ve ark. (122) in yaptıkları çalışmada buldukları sonuçlardan yüksek olmakla beraber (% 35), Sakellari

ve ark (119) te Yunan populasyonu üzerinde yaptıkları çalışmayla oldukça uyumludur (% 41.8).

Yaptığımız literatür çalışmasında bir çok yayında IL-1 β T alleli taşıma açısından bireylerin sınıflandırılması farklılık göstermektedir. Kornman ve ark. (124) ve De Boever (125) 2006 'da yaptıkları tanımlamada T allelinden en az bir kopya taşıyan kişileri IL-1 genotip pozitif olarak değerlendirmişlerdir. Ayrıca Greenstein ve ark 2002'de IL-1 pozitif tanımını yaparken spesifik olarak interlökin gen allellerinden T allellinin taşınmasının yeterli ve gerekli olduğunu bildirmişlerdir (126).

Bu araştırmaların ışığında IL-1 β +3953 T alleleline sahip olguların IL-1 pozitif olarak değerlendirildiğimizde IL 1 genotip pozitif olan hasta sayımız 29 (0.51) ve yapılan implant sayısı 67 (0.53)' dir. T taşımayan yani IL 1 genotip negatif olan hasta sayımız ise 27 (0.48) ve yapılan implant sayısı 59 (0.47)' dur. Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol grubunu incelediğimizde T pozitif hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4). Aynı zamanda hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve interlökin düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. (p>0.05)

Yaptığımız çalışmada bulduğumuz IL-1 T alleli taşıyanlar yani (IL-1 β +) olan genotip frekansı 0,51'dir. Bu oran Feloutzis ve ark(127)(% 31); Kornman 1997 (116)(% 38); Gruica ve ark(128) (%36) buldukları orana göre yüksek olmakla beraber Cullinan ve ark. (129) Avustralyalılar üzerinde yaptıkları çalışma ile uyumlu (% 40.6) fakat Walker ve ark (130) Afro-Amerikanlı hastalarla ve Armitage ve ark (131) 2000'de Çinlilerle (%3) yaptıkları çalışma ile uyumlu değildir. Bu kadar çok çalışmada bu kadar farklı sonuçların çıkma sebebinin hasta seçim grubundaki kriterlerin ve toplumun etnik yapısının farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Benzer olarak Walker 2000 'de yaptığı çalışmada bu oranı %14.5 bulmuş ve farklılığın seçtiği hasta grubunun Juvenil periodontitis olmasından kaynaklandığını belirtmiştir (130).

Rogers MA ve ark (132) IL-1 genotipinin periodontitis ve implant kaybı ile ilişkisinin anlamlılığını araştırmışlar fakat IL-1 genotip pozitif hastalarda dental implant kaybında anlamlı bir risk bulamamışlardır. Diğer taraftan kayıp implant çevresindeki dokuların incelenmesi sonucunda enflamasyon ve dişeti cebinde IL-1 seviyelerinde artma olduğunu tespit etmişlerdir.

Laine ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanan çalışmada 71 adet periimplanter enfeksiyon izlenen ve 49 adet sağlıklı implanta sahip bireyi değerlendirmişler ve IL-1 gen polimorfizmi sıklığını periimplantitis ile ilişkilendirmişlerdir. Araştırmacılar IL-1 gen polimorfizminin periimplanter enfeksiyon sıklığını arttırdığını bildirmişlerdir(105). Çalışmamızda IL-1 genotip pozitif hastalar negatif olanlarla kıyaslandığında kanama indeksi, plak indeksi ve cep derinliğinin arttığı; bunun sonucunda da periodontitis ve periimplantitis riskinin daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

Wilson ve Nunn (133) 1999'da yaptıkları bir çalışmada kayıp implantların % 50'sinden fazlasının erken dönemde kaybedildiğini belirtmişlerdir (ilk 1 sene). Erken kayıpların her ne kadar cerrahi travma ve cerrahi operasyon esnasındaki hatalardan kaynaklanma ihtimali yüksek olsa da bazı vakalardaki kayıpları genetik faktörlere (IL-1) bağlamışlardır. Bizim çalışmamızdaki tüm implant kayıpları da erken dönemde (ilk 6 ay) olmuştur.

Literatürdeki bir çok çalışmada, sigaranın periodontal dokular ve implant tedavileri üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir (134,135). İmplant başarısında ağız sağlığının üst düzeyde olması gerekir ve periodontal dokulardaki olumsuz değişiklikler implant tedavisini riske sokabilmektedir (127,136). Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen hasta gruplarının plak indeksi, kanama indeksi, cep derinliği ve serum IL-1 β düzeyleri karşılaştırıldığında tüm değerlerin sigara içen hastalarda artmış olduğunu fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını tespit ettik ($P>0,05$).

Feloutsiz ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları ve 90 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında artmış IL-1 gen polimorfizminin periimplanter enfeksiyon sıklığını arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmalar sigara kullanan hastalarda bu gen kompleksine ait polimorfizmin de arttığını bildirmişlerdir(127).

Gruica ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yayınlanan ve 180 hastadaki 292 adet implantın 8 yıllık takibini içeren çalışmalarında sigara kullanımı ve IL-1 gen polimorfizmi ile periimplantitis sıklığını karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda araştırmacılar sigara kullanan grupta periimplantitis görülme oranının anlamlı derecede fazla olduğunu, hem sigara kullanan hemde IL-1 genotipinde polimorfizm saptanan bireylerin yarısında periimplantitis geliştiğini bildirmişlerdir(128).

Feloutzis ve ark. 2003 yılında yaptıkları 90 hastaya yapılmış ve ortalama 5-6 yıllık fonksiyonda olan 182 implantın araştırıldığı bir çalışmada IL-1 negatif ve sigara içenlerle karşılaştırıldığında IL-1 pozitif ve sigara içen hastaların periimplanter kemik kaybının anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır(127).

Mc Guire & Nunn 1999' da yaptıkları bir çalışmada IL-1 negatif hasta grubu ile karşılaştırıldığında IL-1 pozitif hastalarda diş kaybı riskinin 2.7 kat daha fazla olduğunu, sadece sigara içiminde 2.9 kat, bu oranın sigara içimi ve IL-1 pozitif genotip ile birleştiğinde riskin 7.7 kat olduğunu bildirmişlerdir (137).

Jansson ve ark 2005'te IL-1 pozitif hasta grubunda implant düşme riskini anlamlı bulmazlarken, sigara içiminin sinerjist bir etkisi olduğunu ve sigara içimi ve IL-1 genotip pozitif taşımanın riski arttırdığını, sondalamada kanamanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını söylemişlerdir (138).

Bruyn ve ark., 117 hastada yaptıkları çalışmada sigara kullanımının implant başarı oranına etkisini araştırmışlardır. Maksillada yerleştirdikleri 244 implantın incelendiği çalışmada, yükleme öncesi dönemde sigara içmeyen grupta başarısızlık oranı %1 iken, sigara içen grupta bu değer %9 olarak gözlenmiştir(139).

Lang ve ark 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada sigara içmeyen fakat IL-1 pozitif hasta grubunun kontrol grubuna göre kanama indeksinin artmış olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda tüm implant kaybı olan hastalarda sigara içiminin var olduğu ve implant kaybı olan 5 hastanın 3 ünde (%60) IL-1 pozitif genotip varlığı görülmüştür. Çalışmamızda aynı zamanda sigara içiminin implant kaybında etkili olduğu (% 100) görülmüş ve sigara içmeyen hastaların hiç birinde implant kaybı yaşanmamıştır. Yeterli hasta sayısı olmaması nedeniyle bu bulgumuza ait istatistiksel anlamlı bir fark elde edilememiştir(6).

Çalışmamızda implant kaybında yaşın bir etkisine rastlanmamıştır (p:0,741). Meriske-Sternand Zarb (140) 1993'te 5 yıllık takipte yaş ortalaması 65.6 olan 59 erişkin hastada implant başarı oranını % 90'tan fazla bulmuşlardır. Roynesdal AK. (141) 2001'de 65-80 yaş arası 15 erişkin hastaya yaptıkları 35 implantın başarı oranını % 100 olarak bulmuşlardır. Cordioli G ve ark (142) 1997'de yaşları 67-86 arasında değişen hastalara yaptıkları 21 implantın 5 yıllık başarı oranını % 100 olarak bulmuşlardır. Tüm bu sonuçların ışığında çalışmamızla da uyumlu olarak; başarı oranı üzerinde yaşın herhangi bir ilişkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Feloutzis ve ark 2002 de Periodontal sağlıkta ve peri implant kemik kaybında sadece IL 1 genotipinin yeterli bir faktör olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da düşen implantların 3'ü IL 1 pozitif, 2'si IL 1 negatifken ortak payda tüm hastaların sigara içimine sahip olmasıydı. Bu bulgularımız aynı zamanda implant kaybı üzerinde bir çalışması olan Wilson&Nunn 1999 da yaptıkları çalışmayla da uyum göstermektedir (133,143).

Bain ve ark yaptıkları çalışmada 2194 Branemark implantın 6 yıllık başarı oranlarını incelemişlerdir (144). Bu çalışmada hastalar, sigara kullanan ve kullanmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Sigara kullanmayan gruba 1804 implant yerleştirilmiş ve 6 yıllık takip sonucu 86 implant kaybı tespit edilmiştir. Bu da yüzde olarak % 4.76' dır. Sigara içen hastalarda toplam 390 implantlık grupta 44 implant kaybı tespit edilmiş, bu da yüzde olarak % 11.28'dir.Yapılan bu çalışmada başarısızlık oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Karoussis ve arkadaşlarının yaptığı 10 senelik takip çalışmasında, implant uygulaması yapılmış sigara içen hastalarda başarı oranı % 82.14 iken, bu oran sigara içmeyen hastalarda % 92.86'dır. Hastaların kronik periodontal hastalığa sahip olması durumu daha anlamlı hale getirmektedir. Periodontal hastalık gözlenen sigara kullanan hastalarda başarı oranı %80 iken, içmeyen hastalarda başarı oranı % 100 olarak belirtilmiştir. Bu çalışma hem sigara kullanımının implant başarısını olumsuz yönde etkilediğini gösterirken, hem de sigara ve periodontal sağlığın implant üstüne etkilerini göstermektedir (145). Bizim çalışmamız da bu sonuçlarla uyumlu olup sigara içmeyen hastalarda başarı oranı % 100 iken sigara içen hastalardaki başarı oranı % 93.59 olarak bulunmuştur.

Kornman ve ark. (124), ciddi periodontal rahatsızlıkların polimorfik IL-1 genotipi olan erişkinlerde daha sıklıkla ortaya çıktığını bulmuşlardır. IL-1 genotip pozitif çıkan bireylerde, ki bu oran Avrupa kökenli insanlarda ortalama olarak %36 civarındadır, diş kayıpları da negatif olanlara göre 2,7 kere daha sık görülmektedir. Bu bilgiler ışığında, implant çevresi enfeksiyonların IL-1 polimorfizmine sahip bireylerde daha sık ortaya çıkıp çıkmadığı konusunu araştıran, IL-1 pozitif olan ve sigara kullanan bireylerde implant başarısızlığının veya en azından biyolojik komplikasyon diye nitelenebilecek periimplanter iltihabi durumların, istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla meydana geldiğini bulmuşlardır. Ayrıca sigara kullanmayanlarda,

bireyin IL-1 pozitif olmasının, implant başarısını fazlaca etkilemediğini bulmuşlardır. Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda sigara içen ve içmeyen hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde sigara içmeyen 24 hastanın 11'inde (%45.83) hastada IL-1 pozitif olmasına rağmen başarı oranı % 100 olarak bulunmuş, implant kaybı olan 5 hastanın 3'ünde (% 60) IL-1 pozitif çıkmıştır. Çalışmamızda aynı zamanda sigara içen 32 hastanın 20'sinde (% 62.5) IL-1 pozitif olarak bulunmuştur.

Kumar ve ark. 2002'de yaptıkları çalışmada 1183 adet asitlenmiş ve kumlanmış yüzey özelliklerine sahip implantın değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu çalışmada sigara içen hastalarda başarı oranı %97 iken, içmeyenlerde başarı oranı % 98.4'dür. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da araştırmacılar kullanılan yüzey özelliklerine bağlı olarak, sigara kullanımının implant başarısı üzerine etkisi olduğunu belirtmişlerdir (146). Bu çalışmaların ışığı altında, uzun dönemde sigara kullanımının implant kayıplarını arttıracığı gösterilmiştir.

Todisco ve ark. (147) farklı microtextured yüzey (MTX), Oksitlenmiş yüzey, Hidroksiapatit (HA), asitlenmiş-kumlanmış, Titanyum Plazma Sprey (TPS) özelliklere sahip implantları birbirleriyle kıyasladıkları bir çalışmada kemik-implant teması (BIC) ve osteokondüktif kapasiteleri (OC) arasındaki farklılıkları ortaya koymaya çalışmışlardır. BIC değerleri MTX % 94.08, oksitlenmiş yüzeyde % 77.32, HA % 74.51, aitlenmiş-kumlanmış yüzeyde % 51.85, TPS % 41.48; OC değerleri MTX %34.31, HA % 30.39, Asitlenmiş kumlanmış yüzeyde % 24 olarak bulunmuş. Bu çalışmaya göre MTX yüzeye sahip implantlar diğerlerine kıyasla yüksek başarı oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız implantların MTX yüzeyli olması ve yüksek başarı oranına sahip olması (%96) bu çalışmada ortaya çıkan değerlerle doğru orantılı olarak değerlendirilmiştir.

Tonetti 1998 ve Lindsquit ve ark 1997 de yaptıkları bir çalışmada sigara içimi ile IL 1 genotipi arasındaki bağlantıyı incelemişler ve sigara içiminin kronik periodontitis ve peri implant kemik kaybını arttırdığını ve bunun oldukça önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (148,149). Bizim çalışmamız tüm bulgularla uyum göstermekteydi. Aynı zamanda Bain&Moy 1993 ve Wilson&Nunn 1999 yaptıkları bir araştırmada sigara içiminin implant kaybı oranını oldukça anlamlı derecede arttırdığını göstermişlerdir (133,144).

Feloutzis ve ark yaptıkları çalışmada sadece IL 1 genotipinin implant kaybı ve peri implant kemik kaybı üzerinde etkili olmadığı ancak sigara içimi ile IL- 1 genotipinin beraber olduğu durumlarda peri implant kemik kaybının ve buna bağlı olarak implant kaybı için artmış bir risk olabileceğini ifade etmişlerdir. Rogers ve ark 2002’de yaptıkları çalışmalarında IL-1 genotipi ve implant kaybı arasında bir bağlantı bulamamışlardır (127,132).

Gruica ve ark 2004’te yaptıkları bir çalışmada IL-1 genotipi ve sigara içimi kıyaslandığında IL-1 negatif hastalarda sigara içiminin biyolojik implant komplikasyonlarına neden olmadığını buna karşın sigara içimi ile beraber IL-1 pozitif hastaların periimplant kemik kaybını arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca IL-1 genotipi ve sigara içimi karşılaştırıldığında yalnızca sigara içiminin periimplanter kemik kaybına sebep olmadığı fakat IL-1 genotipinin pozitif olmasının periimplanter kemik kaybına neden olduğunu açıklamışlar, IL-1 genotipleri kıyaslandığında pozitif ve negatif genotipler arasında klinik ataşman kaybında anlamlı değişiklikler bulamamışlardır (128).

Sigara içmenin implant kaybı ile ilişkisini incelemek için Crawford ve ark. yaptıkları çalışmada 78 hastada 223 Branemark implantın 3 yıllık başarı oranlarını araştırmışlardır. Çalışma için 3 grup belirlemişlerdir (150). Sigara kullanan, sigara kullanmayan ve sigara kesme protokolüne uyanlar (Operasyondan 1 hafta önce sigara kullanımı bırakılmış ve operasyondan 8 hafta sonrasına kadar sigara kullanılmamıştır). Gruplar arasındaki sonuçları incelediğinde; sigara kullananlarda yerleştirilen 13 implanttan 5 tanesi eksplante edilmiştir(%38.46), sigara kullanmayanlarda yerleştirilen 176 implanttan 10 tanesi eksplante edilmiştir (% 5.68)ve sigara kesme protokolüne uyanlarda yerleştirilen 34 implanttan 4 tanesi eksplante edilmiştir (% 11.76) .

Weyant RJ 1994’ te yaptıkları bir çalışmada tütün kullanımı ile implant kaybı arasında herhangi bir korelasyon bulamamış fakat sigara içiminin periimplant yumuşak doku komplikasyonu sıklığını arttırdığını belirtmişlerdir (151).

Bugüne kadar sigaranın implantlar üzerine olumsuz etkisi olduğu ve implant kaybının sigara içenlerde daha fazla olduğu konusunda birçok fikir ileri sürülmesine karşılık, çok az sayıda çalışma yapılmıştır (152,153,154,155). Bu tür çalışmalar yapmanın en büyük zorluklarından biri, hasta cinsiyeti, yaşı, implant uzunluğu, yeri ve

çapı, genel sağlık durumu gibi birçok faktörün implant başarısını etkilemesi ve bu nedenle başarısızlık nedeninin sigara olup olmadığının kesin olarak anlaşılamamasıdır. Tüm bu faktörleri dikkate alan bir doktora çalışması Toronto Üniversitesi'nde yapılmıştır (156) ve sigaranın implant başarısı üzerine olumsuz etkisi olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda düşen implanta sahip hastaların tümü sigara içmesine rağmen , oral hijyenlerinin, yaşlarının, cinsiyetlerinin, implant uzunluk ve çaplarının farklı olması, genotip allellerinin 3 hastada IL-1 pozitif olarak saptanması; implant kaybında tek faktörün sigara olmadığının bir kanıtı olarak değerlendirilmiştir.

IL-1'in periodontitis varlığındaki rolü açıklığa kavuşturulmuş ve spesifik genetik polimorfizmler ortaya çıkarılmıştır(15, 16). Artan IL-1 seviyesi ile birlikte iki majör periodontal patojen olan porphyromonas gingivalis ve actinobacillus actinomycetemcomitans' ın da arttığı bildirilmiştir. De Sanctis ve ark (157) 2000'de; Mc Guire ve ark 1999'da artık IL-1 genotipinin son yüzyılda periodontal hastalıklarla yakın ilişkide olduğunu söylemişlerdir(137).

IL-1 β düzeyleri periodontitis olan bölgelerde sağlıklı bölgeyle kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur . Feloutzis ve ark göre son çalışmalar sağlıklı periimplanter bölge ile kıyaslandığında, ileri derecede periimplanter enfeksiyona sahip hastalarda IL-1 seviyesinin anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır. Figueredo ve ark ve Salcetti'nin 1997'de yaptıkları çalışmada periimplantitise sahip hastalar incelendiğinde sağlıklı implant bölgelerine göre IL-1 β seviyelerinin daha yüksek çıktığını bildirmişlerdir (97,106,107,108,158,159).

Sondalamada kanama yüzdesini inceleyen Lang ve ark (103) IL-1 genotipe sahip hastalarda IL-1 negatif hasta grubuna göre IL-1 pozitif hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda kayıp implantların kanama indeksleri, plak indeksleri ve cep derinlikleri incelendiğinde T pozitif hasta grubunda her iki indeksin ortalamanın üzerinde olduğu ve cep derinliği miktarının artmış olduğunu gördük. Ayrıca İmplant kaybı olan (n=5) ve olmayan (n=51) hasta gruplarını kanama indeksi, plak indeksi ve cep derinliği ölçümleri için karşılaştırdığımızda; implant kaybı saptadığımız hastalarda tüm indeks ve ölçümlerin implant kaybı olmayan hastalardan yüksek fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı tespit ettik .

Berlungdh, Buser ve ark. cep derinliğinin < 3-4 mm olmasını ve sondalamada kanamanın olmamasını sağlıklı olarak değerlendirmişlerdir(160,161). Bizim

çalışmamızda hasta grubunda cep derinliği ortalaması $1,81 \pm 0,45$ olarak saptanmıştır, bulduğumuz değer de bu çalışmaya göre sağlıklı olarak değerlendirilen aralık içerisinde yer almıştır.

Kanama indeksi, plak indeksi ve cep derinliğinin IL-1 ve yaşla olan ilişkisine baktığımızda; yaş arttıkça cep derinliğinin anlamlı olarak arttığı, plak indeksi arttıkça kanama indeksi, cep derinliği ve IL1 düzeyinin anlamlı olarak arttığı, kanama indeksi arttıkça cep derinliği ve IL1 düzeyinin anlamlı olarak arttığı, cep derinliği arttıkça plak indeksinin, kanama indeksinin, IL1 düzeyinin anlamlı olarak arttığı ve IL I-II farkının ise azaldığı tespit edilmiştir.

Cinsiyete göre IL1, IL II düzeyi, IL I-II düzey farkları, plak indeksi, kanama indeksi, cep derinliğini incelediğimizde kadınlarda erkeklere göre IL-1 düzeyleri ($p:0,037$) ve plak indeksi ($p:0.028$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur .

Cullinan MP ve ark 2001’de IL-1 pozitif sigara içmeyen 50 yaş üstü hastalarda periodontal cep derinliğini IL-1 negatif olan hastalardan daha yüksek ölçmüşlerdir. (129). Bizim çalışmamızda da bulunan oran yüksek fakat istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca IL-1 β pozitif ve negatif hastalara ait veriler tablo 5’te verilmiştir. IL-1 β pozitif hasta grubunda yaş, plak indeksi, kanama indeksi, cep derinliği ve serum IL-1 β düzeylerinin arttığı fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). IL-1 β Pozitif hasta grubunda sigara içme ve implant kaybı oranının negatif gruba göre yükseldiği fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$).

Sigara kullanımı implant başarısızlığında ana faktörlerden biridir. Çalışmamızda İmplant kaybında sigara içiminin etkisini incelediğimizde tüm kayıp implantlıların sigara içtiği tespit edilmiştir.

Su andaki bilgiler, sigara içen hastalara implant tedavisi uygulanırken, klinisyenlerin hasta seçimine dikkat etmeleri gerektiğini, hastaların implant başarısını olumsuz etkileyebilecek sigara konusunda aydınlatılmaları ve mümkünse sigarayı bırakmaları yönündedir.

Yoğun sigara içicilerinin ve IL-1 genotip pozitif olan hastaların periimplantitis ve periodontitise yakalanma oranları yüksektir. Bu riskin mutlaka operasyon öncesi analizinin yapılması ve önerilerin bu sonuçlara göre anlatılması ileri dönem implant

başarısında büyük önem taşımaktadır. Yoğun sigara içen IL-1 pozitif genotip hastalarda, periimplantitis gelişimini beklemek uygun olacaktır.

Hasta seçiminde kısmi kontrendikasyon sayılan sigara içimi konusunda hastalara mutlaka sigara içimini bırakması gerektiği anlatılmalı eğer bırakamıyorsa implantın başarısının artması için sigara kesme protokolüne uyması gerektiği anlatılmalı(Operasyondan 1 hafta önce sigara kullanımı bırakmalı ve operasyondan 8 hafta sonrasına kadar sigara kullanılmamalı).

Tüm bu bulguların ışığında diyebiliriz ki IL-1 genotipinin varlığı periodontal hastalığın şiddeti, ataşman kaybı miktarında artış, kemik miktarında azalma, diş kaybı ve dolayısıyla da implant kaybında oldukça etkili bir faktördür.

Çoğu risk faktörü düzeltilebilir. Bu faktörlerin önüne geçmek için klinisyenin hastanın sigara içim alışkanlığını değiştirmesi veya sigara kesme protokolünü uygulaması, implant tipini, çapını, uzunluğunu vakaya göre seçmesi ve yükleme stratejilerini ve protez planlamasını prostodontist ile beraber planlaması ve değerlendirmesi dental implantların başarısında oldukça önem taşımaktadır.

Genetik markerların tespit edilmesinin hastalarda erken implant kaybını belirlemede klinik yönden oldukça yardımcı olacağına inanıyoruz, ayrıca olgu sayısının artması ile sonuçların daha sonraki dönemlerde yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

1. Buser, D., Mericske-Stern, R., Bernard, J.P., Behneke, A., Behneke, N., Hirt, H.P., Belser, U.C. & Lang, N.P. Long-term evaluation of nonsubmerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clinical Oral Implants Research*. 1997; 8: 161–172.
2. Mombelli, A., van Oosten, M.A., Schurch, E. & Lang, N.P. Themicrobiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiology and Immunology*. 1987; 2: 145–151.
3. Genco, R.J. & Lo¨ e, H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 1993; 2: 98–116.
4. Santamaria, P., Gehrz, R.C., Bryan, M.K. & Barbosa, J.J. Involvement of class II MHC molecules in the LPS-induction of IL-1/TNF secretions by human monocytes. Quantitative differences at the polymorphic level. *Journal of Immunology*. 1989; 143: 913–922.
5. McGuire, M.K. & Nunn, M.E. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *Journal of Periodontology*. 1999; 70: 49–56.
6. Lang, N.P., Tonetti, M.S., Suter, J., Sorrell, J., Duff, G.W. & Kornman, K.S. Effect of interleukin- 1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *Journal of Periodontal Research*. 2000; 35: 102–107.
7. Pociot, F., Molvig, J., Wogensen, L., Worsaae, H. & Nerup, J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1b (IL-1b) gene correlates with IL-1b secretion in vitro. *European Journal of Clinical Investigation*. 1992; 22: 396–402.
8. Engebretson, S.P., Lamster, I.B., Herrera-Abreu,M., Celenti, R.S., Timms, J.M., Chaudhary, A.G.A., di Giovine, F.S.&Kornman, K.S. The influence of interleukine gene polymorphism on expression of interleukin-1 beta and tumor necrosis factoralpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontology*. 1999; 70: 567–573.

9. Tunalı B.: Multi-disipliner Bir Yaklaşımla Oral İmplantolojiye Giriş, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1996.
10. Türker M., Yücetaş Ş.: Oral İmplantoloji, In; Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi, Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., Ankara, 1997.
11. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period.Scand J Plast Reconstr Surg Suppl. 1977;16:1-132.
12. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Int J Oral Surg. 1981 Dec;10(6):387-416.
13. van Steenberghe D, Quirynen M. [The implant/tissue interface in a clinical perspective] Parodontol. 1990 Nov;1(4):343-50.
14. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success.Int J Oral Maxillofac Implants. 1986 Summer;1(1):11-25.
15. Zarb GA, Zarb FL. Tissue integrated dental prostheses.Quintessence Int. 1985 Jan;16(1):39-42.
16. Albrektsson T. Direct bone anchorage of dental implants.J Prosthet Dent. 1983 Aug;50(2):255-61.
17. Hobo S., Ichida E., Garcia LT. Quintessence Publ. Co., Ltd., Tokyo, 1989 .
18. Lindhe J., Karring T.,Lang P.N.: Clinical periodontology and implant dentistry. Ed: 2000. Sweden.
19. Spiekermann H, Jansen VK, Richter EJ. A 10-year follow-up study of IMZ and TPS implants in the edentulous mandible using bar-retained overdentures.Int J Oral Maxillofac Implants. 1995 Mar-Apr;10(2):231-43.
20. Buser D, von Arx T, ten Bruggenkate C, Weingart D. Basic surgical principles with ITI implants.Clin Oral Implants Res. 2000;11 Suppl 1:59-68.
21. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man.Acta Orthop Scand. 1981;52(2):155-70.

22. Zarb GA.: Osseointegration: A requiem for the periodontal ligament. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant*, 11:88-91,1991.
23. el Askary AS, Meffert RM, Griffin T. Why do dental implants fail? Part II. *Implant Dent*. 1999;8(3):265-77.
24. Roberts WE. Bone tissue interface. *J Dent Educ*. 1988 Dec;52(12):804-9.
25. Ghali E., Peter E., Larsen, Peter D.W.: Peterson's principals of Oral and Maxillofacial Surgery. BC Decker Inc Hamilton, Sccond Edition, London, 2004.
26. Leize EM, Hemmerlé J, Leize M. Characterization, at the bone crystal level, of the titanium-coating/bone interfacial zone *Clin Oral Implants Res*. 2000 Aug;11(4):279-88.
27. Albrektsson T., Johansson C., Sennerby L.: Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. *Periodontology* 2000.2,58-73,2000.
28. Gemmell C., Park J.: Initial blood interactions with endosseous implant materials. *Bone engineering*. 1st edtn Toronto: Em Squared Incorporated. 2000 , 108-117.
29. Park JY, Davies JE. Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clin Oral Implants Res*. 2000 Dec;11(6):530-9.
30. Albrektsson T., Berglundh T. & Lindhe J.: Osseointegration: Historic background and current concepts. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 4th edition Blackwell. 2003. 809-820.
31. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2003 Sep;30(9):809-18.
32. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res*. 2003 Jun;14(3):251-62.
33. Davies J.: Mechanisms of endosseous integration. *Int J. of Periodontics*. 1998; 11,391-401.
34. Stanford CM, Brand RA. Toward an understanding of implant occlusion and strain adaptive bone modeling and remodeling. *J Prosthet Dent*. 1999 May;81(5):553-61.

35. Hoshaw S., Brunski J., Cochran G.: Mechanical loading of Branemark fixtures affect interfacial bone modeling and remodeling. *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* 1994;9:345-360.
36. Branemark P.I., Zarb G.A., Albrektsson T., Tissue Integrated Prosthesis. Quintessence Publishing. Chicago, London, Berlin, Sao Paulo; Tokyo. Chapter 4 Metal selection and surface characteristics; 1985; 99-111
37. O'Sullivan D.O., Sennerby L., Meredith N. Measurement comparing the initial stability of five designs dental implants: a human cadaver study, *Clinical Implant Dentistry and related Research* 2000; 2:85-92
38. Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B, Krol JJ. A histomorphometric and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. *Clin Oral Implants Res.* 1995 Mar;6(1):24-30.
39. Li DH, Liu BL, Zou JC, Xu KW. Improvement of osseointegration of titanium dental implants by a modified sandblasting surface treatment: an in vivo interfacial biomechanics study. *Implant Dent.* 1999;8(3):289-94.
40. Evans GH, Mendez AJ, Caudill RF. Loaded and nonloaded titanium versus hydroxyapatite-coated threaded implants in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996 May-Jun;11(3):360-71.
41. Branemark P.I., Adell R., Albrektsson T., Lekholm U., Lundkvist S., Rockler B. Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials* 1983; 4: 25-28.
42. Larsson C, Thomsen P, Aronsson BO, Rodahl M, Lausmaa J, Kasemo B, Ericson LE. Bone response to surface-modified titanium implants: studies on the early tissue response to machined and electropolished implants with different oxide thicknesses. *Biomaterials.* 1996;17(6):605-16.
43. Jones JD, Lupori J, Van Sickels JE, Gardner W. A 5-year comparison of hydroxyapatite-coated titanium plasma-sprayed and titanium plasma-sprayed cylinder dental implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;87(6):649-52.
44. Proussaefs P, Lozada J, Ojano M. Histologic evaluation of threaded HA-coated root-form implants after 3.5 to 11 years of function: a report of three cases. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2001 Feb; 21(1):21-9.

45. Jansen JA, van de Waerden JP, Wolke JG, de Groot K. Histologic evaluation of the osseous adaptation to titanium and hydroxyapatite-coated titanium implants. *J Biomed Mater Res.* 1991 Aug;25(8):973-89.
46. Scacchi M, Merz BR, Schar AR. The development of the ITI Dental Implant System. Part 2: 1998-2000: Steps into the next millennium. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11 Suppl 1:22-32.
47. Buser D., Broggini N., Wieland M., Schenk R.K., Denzer A.J., Cochran D.L., Hoffmann B., Lussi A., Steinemann S.G.. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res.* 2004; 83(7):529-553.
48. Portmann M, Glauser R. Report of a case receiving full-arch rehabilitation in both jaws using immediate implant loading protocols: a 1-year resonance frequency analysis follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2006;8(1):25-31.
49. Zarb GA, Albrektsson T. Consensus report: towards optimized treatment outcomes for dental implants. *J Prosthet Dent.* 1998 Dec;80(6):641
50. Misch CE. The implant quality scale: a clinical assessment of the health--disease continuum *Oral Health.* 1998 Jul;88(7):15-20.
51. Sennerby L, Roos J. Surgical determinants of clinical success of osseointegrated oral implants: a review of the literature. *Int J Prosthodont.* 1998 Sep-Oct;11(5):408-20.
52. Smith DE, Zarb GA. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent.* 1989 Nov;62(5):567-72.
53. Szmukler-Moncler S, Piattelli A, Favero GA, Dubruille JH. Considerations preliminary to the application of early and immediate loading protocols in dental implantology. *Clin Oral Implants Res.* 2000 Feb;11(1):12-25.
54. Tinsley O.,Walson CJ.,Ogden AR.: A survey of U.K. centers on implant failures. *Journal of Oral Rehabilitation.*26: 14-8,1999.
55. Tonetti MS. Determination of the success and failure of root-form osseointegrated dental implants. *Adv Dent Res.* 1999 Jun;13:173-80.
56. Gapski R, Wang HL, Mascarenhas P, Lang NP. Critical review of immediate implant loading. *Clin Oral Implants Res.* 2003 Oct;14(5):515-27.

57. Misch CE. Clinical indications for altering vertical dimension of occlusion. Objective vs subjective methods for determining vertical dimension of occlusion. *Quintessence Int.* 2000 Apr;31(4):280-2.
58. Türker M, Yüceataflı İ. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. Atlas Kitapçılık Ltd. Şti: Ankara, 1997.
59. el Askary AS, Meffert RM, Griffin T. Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dent.* 1999;8(2):173-85.
60. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci.* 1998 Jun;106(3):721-64.
61. Meredith N, Alleyne D, Cawley P. Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res.* 1996 Sep;7(3):261-7.
62. Sundén S, Gröndahl K, Gröndahl HG. Accuracy and precision in the radiographic diagnosis of clinical instability in Brånemark dental implants. *Clin Oral Implants Res.* 1995 Dec;6(4):220-6.
63. Payne AG, Solomons YF, Lownie JF. Standardization of radiographs for mandibular implant-supported overdentures: review and innovation. *Clin Oral Implants Res.* 1999 Aug;10(4):307-19.
64. Reddy MS, Wang IC. Radiographic determinants of implant performance. *Adv Dent Res.* 1999 Jun;13:136-45.
65. Maló P, Rangert B, Dvårsäter L. Immediate function of Brånemark implants in the esthetic zone: a retrospective clinical study with 6 months to 4 years of follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2000;2(3):138-46.
66. Jemt T, Chai J, Harnett J, Heath MR, Hutton JE, Johns RB, McKenna S, McNamara DC, van Steenberghe D, Taylor R, Watson RM, Herrmann I. A 5-year prospective multicenter follow-up report on overdentures supported by osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996 May-Jun;11(3):291-8.
67. Hollender L, Rockler B. Radiographic evaluation of osseointegrated implants of the jaws. Experimental study of the influence of radiographic techniques on the measurement of the relation between the implant and bone. *Dentomaxillofac Radiol.* 1980;9(2):91-5.

68. Sul YT, Johansson CB, Jeong Y, Wennerberg A, Albrektsson T. Resonance frequency and removal torque analysis of implants with turned and anodized surface oxides. *Clin Oral Implants Res.* 2002 Jun;13(3):252-9.
69. Hermann S.J., Cochran D.L., Nummikoski V.P.: Crestal bone changes around titanium implants. A radiographic evaluation of unloaded nonsubmerged and submerged implants in the canine mandible. *J. Periodontol*, 1997; 68 : 117-1130.
70. Leonhardt A, Gröndahl K, Bergström C, Lekholm U. Long-term follow-up of osseointegrated titanium implants using clinical, radiographic and microbiological parameters. *Clin Oral Implants Res.* 2002 Apr;13(2):127-32.
71. Manz MC, Morris HF, Ochi S. An evaluation of the Periotest system. Part II: Reliability and repeatability of instruments. Dental Implant Clinical Research Group (Planning Committee). *Implant Dent.* 1992 Fall;1(3):221-6.
72. Meredith N, Friberg B, Sennerby L, Aparicio C. Relationship between contact time measurements and PTV values when using the Periotest to measure implant stability. *Int J Prosthodont.* 1998 May-Jun;11(3):269-75.
73. Cranin AN, DeGrado J, Kaufman M, Baraoidan M, DiGregorio R, Batgitis G, Lee Z. Evaluation of the Periotest as a diagnostic tool for dental implants. *J Oral Implantol.* 1998;24(3):139-46.
74. Johansson P., Strid KG.: Assessment of Bone Quality from placement resistance during implant surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 9:279-288, 1994.
75. da Cunha HA, Francischone CE, Filho HN, de Oliveira RC. A comparison between cutting torque and resonance frequency in the assessment of primary stability and final torque capacity of standard and TiUnite single-tooth implants under immediate loading. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004 Jul-Aug;19(4):578-85.
76. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. A 20-month clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Aug;28(4):297-303.
77. Ottoni JM, Oliveira ZF, Mansini R, Cabral AM. Correlation between placement torque and survival of single-tooth implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005 Sep-Oct;20(5):769-76.

78. Turkeyilmaz I.A comparison between insertion torque and resonance frequency in the assessment of torque capacity and primary stability of Brånemark system implants. *J Oral Rehabil.* 2006 Oct;33(10):754-9.
79. Sullivan DY, Sherwood RL, Collins TA, Krogh PH. The reverse-torque test: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996 Mar-Apr;11(2):179-85.
80. Nickenig HJ, Schäfer C, Spiekermann H. Survival and complication rates of combined tooth-implant-supported fixed partial dentures. *Clin Oral Implants Res.* 2006 Oct;17(5):506-11.
81. Atakoğlu T., Gürsel M.: Peri-implant dokular ve Peri-implantitis, In; Periodontoloji. Damla Ofset, Konya, 1999.
82. Decker, J.M., Cytokines. <http://microvet.arizona.edu/Courses/MIC419/Tutorials/cytokines.html>. 2003.
83. King, M.W., The medical biochemistry page. <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/home.html>. 2004.
84. Tuncer, Ö., Bakteri plağının ölçülmesi., in Periodontoloji Propedötik. 1994: İstanbul. p.26-27.
85. Newman, M.G., H.H. Takei, and F.A. Carranza, Classification and epidemiology of periodontal diseases., in Carranza's Clinical Periodontology. 2002, W.B.Saunders Company: Philadelphia. p.80.
86. Miller SA, Dykes DD, Polesky HS. Simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Res* 1988; 16 / 3 : 1215.
87. Treszl A, Toth-Heyn P, Kocsis I, Nobilis A, Schuler A, Tulassay T, Vasarhelyi B: Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:713–717.
88. Rodney K. Edwards, Ronald J. Ferguson, Patrick Duff . The Interleukin-1b +3953 Single Nucleotide Polymorphism: Cervical Protein Concentration and Preterm Delivery Risk *American Journal of Reproductive Immunology.* 2006; 55: 259–264.
89. Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B. A 5-year longitudinal study of the clinical effectiveness of ITI solid-screw implants in the treatment of mandibular edentulism. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002 Nov-Dec;17(6):799-810.

90. Ferrigno N, Laureti M, Fanali S, Grippaudo G. A long-term follow-up study of non-submerged ITI implants in the treatment of totally edentulous jaws. Part I: Ten-year life table analysis of a prospective multicenter study with 1286 implants. *Clin Oral Implants Res.* 2002 Jun;13(3):260-73.
91. Hänggi MP, Hänggi DC, Schoolfield JD, Meyer J, Cochran DL, Hermann JS. Crestal bone changes around titanium implants. Part I: A retrospective radiographic evaluation in humans comparing two non-submerged implant designs with different machined collar lengths. *J Periodontol.* 2005 May;76(5):791-802.
92. Lemmerman KJ, Lemmerman NE. Osseointegrated dental implants in private practice: a long-term case series study. *J Periodontol.* 2005 Feb;76(2):310-9.
93. Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, Behneke A, Behneke N, Hirt HP, Belser UC, Lang NP. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res.* 1997 Jun;8(3):161-72.
94. Brägger U. Use of radiographs in evaluating success, stability and failure in implant dentistry. *Periodontol 2000.* 1998 Jun;17:77-88.
95. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E Jr, Lang NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol.* 1987 Dec;2(4):145-51.
96. Genco RJ, Löe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 1993 Jun;2:98-116.
97. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Probst L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1991 Aug;18(7):548-54.
98. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996 Nov;1(1):821-78.
99. García Núñez JA, Herrera I, Cerezo Lapiedra R, Santa María I. [Bacterial localization in apical cementum at the epithelial insertion using scanning electron microscopy] *Av Odontostomatol.* 1989 Feb;5(2):63-7.
100. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 1994 Dec;5(4):254-9.

101. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992 Mar;3(1):9-16.
102. Schou S, Holmstrup P, Reibel J, Juhl M, Hjørtting-Hansen E, Kornman KS. Ligature-induced marginal inflammation around osseointegrated implants and ankylosed teeth: stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Periodontol.* 1993 Jun;64(6):529-37.
103. Mombelli A, Lang NP. Antimicrobial treatment of peri-implant infections. *Clin Oral Implants Res.* 1992 Dec;3(4):162-8.
104. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci.* 1998 Jun;106(3):721-64.
105. Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansaker A-M, Pena AS, van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Renvert S. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin. Oral Impl. Res.* 17, 2006; 380–385
106. Kao, R.T., Curtis, D.A., Richards, D.W. & Preble, J. Increased interleukin-1 beta in the crevicular fluid of diseased implants. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants.* 1995; 10: 696–701.
107. Panagakos, F.S., Aboyoussef, H., Dondero, R. & Jandinski, J.J. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 1996; 11: 794–799.
108. Salcetti, J.M., Moriarty, J.D., Cooper, L.F., Smith, F.W., Collins, J.G., Socransky, S.S. & Offenbacher, S. The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 1997; 12: 32–42.
109. Ransjö M, Marklund M, Persson M, Lerner UH. Synergistic interactions of bradykinin, thrombin, interleukin 1 and tumor necrosis factor on prostanoid biosynthesis in human periodontal-ligament cells. *Arch Oral Biol.* 1998 Apr;43(4):253-60.
110. Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol.* 1999 Dec;70(12):1457-63.

111. Rawlinson A, Dalati MH, Rahman S, Walsh TF, Fairclough AL. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2000 Oct;27(10):738-43.
112. Ejeil AL, Gaultier F, Igondjo-Tchen S, Senni K, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol.* 2003 Feb;74(2):196-201.
113. Faizuddin M, Bharathi SH, Rohini NV. Estimation of interleukin-1beta levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease. *J Periodontal Res.* 2003 Apr;38(2):111-4.
114. Dinarello, C.A. The biological properties of interleukin-1. *European Cytokine Network.* 1994; 5: 517–531.
115. Gemmell, E., Marshall, R.I. & Seymour, G.J. (1997) Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000 14: 112–143.
116. Kornman, K.S., Crane, A., Wang, H.Y., di Giovine, F.S., Newman, M.G., Pirk, F.W., Wilson, T.G. Jr., Higginbottom, F.L. & Duff, G.W. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology.* 1997;24: 72–77.
117. Pietruski JK, Pietruska MD, Stokowska W, Pattarelli GM. Serum levels of interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in patients treated with dental implants. *Rocz Akad Med Bialymst.* 2001;46:28-37.
118. Mengel R, Stelzel M, Hasse C, Flores-de-Jacoby L. Osseointegrated implants in patients treated for generalized severe adult periodontitis. An interim report. *J Periodontol.* 1996 Aug;67(8):782-7.
119. Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol.* 2003 Jan;30(1):35-41.
120. Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1999 Nov;26(11):705-9.
121. Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000 Sep;27(9):682-9.

122. Hodge P, Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontol* 2000. 2001;26:113-34.
123. Bioque G, Crusius JB, Koutroubakis I, Bouma G, Kostense PJ, Meuwissen SG, Peña AS. Allelic polymorphism in IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) genes in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 1995 Nov;102(2):379-83.
124. Kornman KS. Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):475S-483S.
125. De Boever AL, De Boever JA. Early colonization of non-submerged dental implants in patients with a history of advanced aggressive periodontitis. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Feb;17(1):8-17.
126. Greenstein G, Hart TC. Clinical utility of a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis: a critical evaluation. *J Am Dent Assoc*. 2002 Apr;133(4):452-9; quiz 492-3.
127. Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, Bürgin W, Brägger U, Buser D, Duff GW, Kornman KS. IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Implants Res*. 2003 Feb;14(1):10-7.
128. Gruica B, Wang HY, Lang NP, Buser D. Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res*. 2004 Aug;15(4):393-400.
129. Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang NP, Seymour GJ. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol*. 2001 Dec;28(12):1137-44.
130. Walker DM. Methodological issues in the social cost of gambling studies. *J Gambl Stud*. 2003 Summer;19(2):149-84.
131. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent*. 2000 Nov-Dec;79(6):31-5.
132. Rogers MA, Figliomeni L, Baluchova K, Tan AE, Davies G, Henry PJ, Price P. Do interleukin-1 polymorphisms predict the development of periodontitis or the success of dental implants? *J Periodontal Res*. 2002 Feb;37(1):37-41.

133. Wilson TG Jr, Nunn M. The relationship between the interleukin-1 periodontal genotype and implant loss. Initial data. *J Periodontol*. 1999 Jul;70(7):724-9.
134. Johnson GK, Slach NA. Impact of tobacco use on periodontal status. *J Dent Educ* 2001; 65: 313-18.
135. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases etiology and management of disease. *Ann Periodontol* 1998; 3: 88-91.
136. Golec TS, Krauser JT. Long-term retrospective studies on hydroxyapatite-coated endosteal and subperiosteal implants. *Dent Clin North Am* 1992; 36: 39-47.
137. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol*. 1999 Jan;70(1):49-56.
138. Jansson H, Hamberg K, De Bruyn H, Bratthall G. Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2005;7(1):51-9.
139. Kerdvongbundit V, Wikesjö UM. Effect of smoking on periodontal health in molar teeth. *J Periodontol* 2000; 71 (3): 433-439.
140. Mericske-Stern R, Zarb GA. Overdentures: an alternative implant methodology for edentulous patients. *Int J Prosthodont*. 1993 Mar-Apr;6(2):203-8.
141. Røyndal AK, Amundrud B, Hannaes HR. A comparative clinical investigation of 2 early loaded ITI dental implants supporting an overdenture in the mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001 Mar-Apr;16(2):246-51.
142. Cordioli G, Majzoub Z, Castagna S. Mandibular overdentures anchored to single implants: a five-year prospective study. *J Prosthet Dent*. 1997 Aug;78(2):159-65.
143. Hämmerle CH, Jung RE, Feloutzis A. A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone regeneration) in partially edentulous patients. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:226-31; discussion 232-3.
144. Bain CA, Moy PK. The influence of smoking on bone quality and implant failure. *Int Oral Maxillofacial Implants* 1994; 9: 123-34.

145. Karoussis IK, Brägger U, Salvi GE, Bürgin W, Lang NP. Effect of implant design on survival and success rates of titanium oral implants: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res.* 2004 Feb;15(1):8-17.
146. Kumar A, Pang GH. Defect detection in textured materials using optimized filters. *IEEE Trans Syst Man Cybern B Cybern.* 2002;32(5):553-70.
147. Todisco M, Trisi P. Histomorphometric evaluation of six dental implant surfaces after early loading in augmented human sinuses. *J Oral Implantol.* 2006;32(4):153-66.
148. Tonetti MS. Risk factors for osseodisintegration. *Periodontol 2000.* 1998 Jun;17:55-62.
149. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *J Dent Res.* 1997 Oct;76(10):1667-74.
150. Crawford A, Bain. Smoking and implant failure-benefits of a smoking cessation protocol. *Int Oral Maxillofac Implants* 1996; 11:756-759-773.
151. Weyant RJ. Characteristics associated with the loss and peri-implant tissue health of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1994 Jan-Feb;9(1):95-102.
152. Bain CA., Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993; 8: 609-615.
153. De Bruyn H, Collaert B. The effect of smoking on early implant failure. *Clin Oral Implants Res.* 1994 Dec;5(4):260-4.
154. Gorman LM, Lambert PM, Morris HF, Ochi S, Winkler S. The effect of smoking on implant survival at second-stage surgery: DICRG Interim Report No. 5. Dental Implant CLinical Research Group. *Implant Dent.* 1994 Fall;3(3):165-8.
155. Lemons JE, Laskin DM, Roberts WE, Tarnow DP, Shipman C Jr, Paczkowski C, Lorey RE, English C. Changes in patient screening for a clinical study of dental implants after increased awareness of tobacco use as a risk factor. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997 Dec;55(12 Suppl 5):72-5.
156. Habsha E. Survival of Osseointegrated Dental Implants in Smokers and Non-smokers. Toronto, University of Toronto, 2000.

157. De Sanctis M, Zucchelli G. Interleukin-1 gene polymorphisms and long-term stability following guided tissue regeneration therapy. *J Periodontol.* 2000 Apr;71(4):606-13.
158. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol.* 1995 Oct;66(10):852-9.
159. Aboyoussef H, Carter C, Jandinski JJ, Panagakos FS. Detection of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases in implant crevicular fluid. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998 Sep-Oct;13(5):689-96.
160. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res.* 1991 Apr-Jun;2(2):81-90.
161. Buser D, Weber HP, Bragger U, Balsiger C. Tissue integration of one-stage ITI implants: 3-year results of a longitudinal study with Hollow-Cylinder and Hollow-Screw implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1991 Winter;6(4):405-12.

7. HAM VERİLER

Paired Samples Statistics					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	il1	,780	51	,9340	,1308
	il2	,837	51	1,4483	,2028
Paired Samples Test					
		Paired Differences			
		Mean		Std. Deviation	
		Lower		Upper	
Pair 1	il1 - il2	-,0569		1,7236	

Npar Tests

Wilkoxon Signed Ranks Test

Ranks		
		N
il2 - il1	Negative Ranks	22(a)
	Positive Ranks	16(b)
	Ties	13(c)
	Total	51
a il2 < il1		
b il2 > il1		
c il2 = il1		
Test Statistics		
	il2 - il1	
Z	-,566	
p	,571	

Descriptives

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
yas	56	15	73	46,46	12,00
Valid N (listwise)	56				

Crosstabs

Grup*cinsiyet

Crosstab					
			cinsiyet		Total
			0 kadın	1 erkek	0 kadın
grup	0 kontrol	Count	29	11	40
		% within grup	72,5%	27,5%	100,0%
	1 hasta	Count	30	26	56
		% within grup	53,6%	46,4%	100,0%
Total		Count	59	37	96
		% within grup	61,5%	38,5%	100,0%
Chi-Square Tests					
		Value	p		
Pearson Chi-Square		3,529	,060		

Grup*PCR

Crosstab						
			PCR			Total
			1 cc	2 tt	3 te	1 cc
grup	0 kontrol	Count	13	9	17	39
		% within grup	33,3%	23,1%	43,6%	100,0%
	1 hasta	Count	27	5	24	56
		% within grup	48,2%	8,9%	42,9%	100,0%
Total		Count	40	14	41	95
		% within grup	42,1%	14,7%	43,2%	100,0%

Pearson Chi-Square	4,335(a)	,114
a 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,75.		

Grup * c c taşıma

Crosstab					
			c e tasıma		Total
			0 e-	1 e +	0 e-
grup	0 kontrol	Count	9	30	39
		% within grup	23,1%	76,9%	100,0%
	1 hasta	Count	5	51	56
		% within grup	8,9%	91,1%	100,0%
Total		Count	14	81	95
		% within grup	14,7%	85,3%	100,0%

Chi-Square Tests		
	Value	p
Pearson Chi-Square	3,662(b)	,056
a Computed only for a 2x2 table		
b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,75.		

Grup * tt taşıma

Crosstab					
			t t tasıma		Total
			0 t-	1 t +	0 t-
grup	0 kontrol	Count	13	26	39
		% within grup	33,3%	66,7%	100,0%
	1 hasta	Count	27	29	56
		% within grup	48,2%	51,8%	100,0%
Total		Count	40	55	95
		% within grup	42,1%	57,9%	100,0%

Chi-Square Tests		
	Value	p
Pearson Chi-Square	2,088	,148
a Computed only for a 2x2 table		

Descriptives

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
plakindex	54	18,18	100,00	40,8283	17,39724
Kanamaindex	54	7,14	100,00	32,6872	18,69898
cepderinligi	54	1,19	3,33	1,8174	,45625
Valid N (listwise)	54				

Crosstabs

kayipimplant * sigara Crosstabulation					
			sigara		Total
			0 YOK	1 VAR	0 YOK
kayipimplant	0 yok	Count	24	27	51
		% within kayipimplant	47,1%	52,9%	100,0%
	1 kayip 1 adet	Count	0	5	5
		% within kayipimplant	,0%	100,0%	100,0%
Total		Count	24	32	56
		% within kayipimplant	42,9%	57,1%	100,0%

Chi-Square Tests		
	Value	p
Pearson Chi-Square	(b)	
Fisher's Exact Test		,064
a Computed only for a 2x2 table		
b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,14.		

Group Statistics					
	kayipimplant	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yas	0 yok	51	46,55	12,371	1,732
	1 kayip 1 adet	5	45,60	8,142	3,641

Npar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks		
	kayipimplant	N
yas	0 yok	51

1 kayıp 1 adet	5
Total	56

Test Statistics(b)	
	yas
Z	-,331
P	,741
b Grouping Variable: kayipimplant	

Crosstabs

Kayıp implant

Crosstab						
			PCR			Total
			1 cc	2 tt	3 tc	1 cc
kayipimplant	0 yok	Count	25	4	22	51
		% within kayipimplant	49,0%	7,8%	43,1%	100,0%
	1 kayıp 1 adet	Count	2	1	2	5
		% within kayipimplant	40,0%	20,0%	40,0%	100,0%
Total		Count	27	5	24	56
		% within kayipimplant	48,2%	8,9%	42,9%	100,0%

Kayıp İmplant * c c Taşıma

Crosstab					
			c c taşıma		Total
			0 c-	1 c +	0 c-
kayipimplant	0 yok	Count	4	47	51
		% within kayipimplant	7,8%	92,2%	100,0%
	1 kayıp 1 adet	Count	1	4	5
		% within kayipimplant	20,0%	80,0%	100,0%
Total		Count	5	51	56
		% within kayipimplant	8,9%	91,1%	100,0%

Chi-Square Tests	
	p
Fisher's Exact Test	,385

KAYIP IMPLANT * T T TASIMA

Crosstab					
			t t tasıma		Total
			0 t-	1 t +	0 t-
kayipimplant	0 yok	Count	25	26	51
		% within kayipimplant	49,0%	51,0%	100,0%
	1 kayıp 1 adet	Count	2	3	5
		% within kayipimplant	40,0%	60,0%	100,0%
Total		Count	27	29	56
		% within kayipimplant	48,2%	51,8%	100,0%

Chi-Square Tests	
	p
Fisher's Exact Test	1,000

Group Statistics					
	kayipimplant	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
plakindex	0 yok	49	39,0420	14,71631	2,10233
	1 kayip 1 adet	5	58,3340	31,45332	14,06635
kanamaindex	0 yok	49	30,6990	16,14127	2,30590
	1 kayip 1 adet	5	52,1720	31,35931	14,02431
cepderinligi	0 yok	49	1,7833	,40318	,05760
	1 kayip 1 adet	5	2,1520	,80828	,36147

Npar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks		
	kayipimplant	N
plakindex	0 yok	49
	1 kayip 1 adet	5
	Total	54
kanamaindex	0 yok	49
	1 kayip 1 adet	5
	Total	54

cepderinligi	0 yok	49
	1 kayip 1 adet	5
	Total	54

Test Statistics(b)

	plakindex	kanamaindex	cepderinligi
Z	-1,045	-1,672	-,926
p	,296	,094	,355

b Grouping Variable: kayipimplant

Correlations

Grup = 1 hasta

Correlations(a)							
		yas	plakindex	kanamaindex	cepderinligi	fark_il12	il1
yas	r				(*)		
plakindex	r	,045		(**)	(**)		(**)
	p	,749					
	N	54					
kanamaindex	r	,163	,872(**)		(**)		(**)
	p	,238	,000				
	N	54	54				
cepderinligi	r	,273(*)	,743(**)	,795(**)		(*)	(**)
	p	,046	,000	,000			
	N	54	54	54			
fark_il12	r	,063	-,180	-,247	-,317(*)		(**)
	p	,662	,208	,080	,023		
	N	51	51	51	51		
il1	r	-,112	,399(**)	,406(**)	,415(**)	(**)	
	p	,410	,003	,002	,002		
	N	56	54	54	54		
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).							
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).							
a grup = 1 hasta							

Grup = 0 kontrol

Descriptives(a)				
		N	Mean	Std. Deviation
		Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
il1	1 cc	13	,438	,7309
	2 tt	9	,511	1,1252

3 tc	17	,329	,4455
Total	39	,408	,7242
a grup = 0 kontrol			

Grup = 1 hasta

Descriptives(a)				
		N	Mean	Std. Deviation
		Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
yas	1 cc	27	44,11	13,802
	2 tt	5	46,40	10,359
	3 tc	24	49,13	9,826
	Total	56	46,46	12,001
plakindex	1 cc	26	39,5846	15,67852
	2 tt	5	40,2940	5,13024
	3 tc	23	42,3504	20,99305
	Total	54	40,8283	17,39724
kanamaindex	1 cc	26	30,0035	15,42246
	2 tt	5	33,0860	4,89408
	3 tc	23	35,6343	23,45364
	Total	54	32,6872	18,69898
cepderinligi	1 cc	26	1,7385	,37639
	2 tt	5	2,0320	,19512
	3 tc	23	1,8600	,56022
	Total	54	1,8174	,45625
fark_ill2	1 cc	25	,0760	1,47994
	2 tt	5	-,3800	,94974
	3 tc	21	,1381	2,13623
	Total	51	,0569	1,72363
ill1	1 cc	27	,659	,7271
	2 tt	5	,780	,8228
	3 tc	24	,775	1,1245
	Total	56	,720	,9118
a grup = 1 hasta				

Npar Tests

Grup = 0 kontrol

Kruskal- Wallis Test

Ranks(a)		
	PCR	N
il1	1 cc	13
	2 tt	9
	3 tc	17
	Total	39
a grup = 0 kontrol		

Test Statistics(a,b,c)	
	il1
Chi-Square	,305
p	,858
a Kruskal Wallis Test	
b Grouping Variable: PCR	
c grup = 0 kontrol	

Grup = 1 hasta

Kruskal-Wallis Test

Ranks(a)		
	PCR	N
plakindex	1 cc	26
	2 tt	5
	3 tc	23
	Total	54
kanamaindex	1 cc	26
	2 tt	5
	3 tc	23
	Total	54
cepderinligi	1 cc	26
	2 tt	5
	3 tc	23
	Total	54
fark_il12	1 cc	25
	2 tt	5
	3 tc	21
	Total	51
il1	1 cc	27

yas	2 tt	5
	3 tc	24
	Total	56
	1 cc	27
	2 tt	5
	3 tc	24
	Total	56
	a grup = 1 hasta	

Test Statistics(a,b,c)						
	plakindex	kanamaindex	cepderinligi	fark_il12	il1	yas
Chi-Square	1,443	1,707	2,959	,787	,104	1,559
p	,486	,426	,228	,675	,949	,459
a Kruskal Wallis Test						
b Grouping Variable: PCR						
c grup = 1 hasta						

Grup = 0 kontrol

Group Statistics(b)					
	c c tasıma	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
plakindex	0 c-				.
	1 c +				.
kanamaindex	0 c-				.
	1 c +				.
cepderinligi	0 c-				.
	1 c +				.
yas	0 c-				.
	1 c +				.
il1	0 c-	9	,511	1,1252	,3751
	1 c +	30	,377	,5776	,1054
fark_il12	0 c-		.	.	.
	1 c +		.	.	.
b grup = 0 kontrol					

Grup = 1 hasta

Group Statistics(a)				
	c c tasıma	N	Mean	Std. Deviation

--	--	--	--	--

plakindex	0 c-	5	40,2940	5,13024
	1 c +	49	40,8829	18,21991
kanamaindex	0 c-	5	33,0860	4,89408
	1 c +	49	32,6465	19,59744
cepderinligi	0 c-	5	2,0320	,19512
	1 c +	49	1,7955	,47052
yas	0 c-	5	46,40	10,359
	1 c +	51	46,47	12,241
il1	0 c-	5	,780	,8228
	1 c +	51	,714	,9274
fark_il12	0 c-	5	-,3800	,94974
	1 c +	46	,1043	1,78810
a grup = 1 hasta				

Npar Tests

Grup = 0 kontrol

Mann-Whitney Test

Ranks(a)		
	c c tasma	N
il1	0 c-	9
	1 c +	30
	Total	39
a grup = 0 kontrol		

Test Statistics(b,c)	
	il1
Z	-,378
p	,705
	(a)
a Not corrected for ties.	
b Grouping Variable: c c tasma	
c grup = 0 kontrol	

Grup = 1 hasta

Mann-Whitney Test

Ranks(a)		
	c c tasıma	N
plakindex	0 c-	5
	1 c +	49
	Total	54
kanamaindex	0 c-	5
	1 c +	49
	Total	54
cepderinligi	0 c-	5
	1 c +	49
	Total	54
yas	0 c-	5
	1 c +	51
	Total	56
il1	0 c-	5
	1 c +	51
	Total	56
fark_il12	0 c-	5
	1 c +	46
	Total	51
a grup = 1 hasta		

Test Statistics(b,c)						
	plakindex	kanamaindex	cepderinligi	yas	il1	fark_il12
Z	-1,075	-,941	-1,687	-,058	-,318	-,671
p	,282	,347	,092	,954	,750	,502
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)
a Not corrected for ties.						
b Grouping Variable: c c tasıma						
c grup = 1 hasta						

Grup = 0 kontrol

Group Statistics(b)					
	t t tasıma	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
plakindex	0 t-	0(a)	.	.	.
	1 t +	0(a)	.	.	.
kanamaindex	0 t-	0(a)	.	.	.
	1 t +	0(a)	.	.	.

0 t-	0(a)	.	.	.
1 t +	0(a)	.	.	.
0 t-	0(a)	.	.	.
1 t +	0(a)	.	.	.
0 t-	13	,438	,7309	,2027
1 t +	26	,392	,7348	,1441
0 t-	0(a)	.	.	.
1 t +	0(a)	.	.	.
a t cannot be computed because at least one of the groups is empty.				
b grup = 0 kontrol				

Grup = 1 hasta

Group Statistics(a)					
	t t tasima	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
plakindex	0 t-	26	39,5846	15,67852	3,07481
	1 t +	28	41,9832	19,06929	3,60376
kanamaindex	0 t-	26	30,0035	15,42246	3,02459
	1 t +	28	35,1793	21,27778	4,02112
cepderinligi	0 t-	26	1,7385	,37639	,07382
	1 t +	28	1,8907	,51562	,09744
yas	0 t-	27	44,11	13,802	2,656
	1 t +	29	48,66	9,784	1,817
il1	0 t-	27	,659	,7271	,1399
	1 t +	29	,776	1,0656	,1979
fark_il12	0 t-	25	,0760	1,47994	,29599
	1 t +	26	,0385	1,95920	,38423
a grup = 1 hasta					

Npar Tests

Grup = 0 kontrol

Mann-Whitney Test

Ranks(a)		
	t t tasima	N
il1	0 t-	13
	1 t +	26
	Total	39

a grup = 0 kontrol

Test Statistics(b,c)	
	il1
Z	-,225
p	,822
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	(a)
a Not corrected for ties.	
b Grouping Variable: t t tasima	
c grup = 0 kontrol	

Grup = 1 hasta

Mann-Whitney Test

Ranks(a)		
	t t tasima	N
plakindex	0 t-	26
	1 t +	28
	Total	54
kanamaindex	0 t-	26
	1 t +	28
	Total	54
cepderinligi	0 t-	26
	1 t +	28
	Total	54
yas	0 t-	27
	1 t +	29
	Total	56
il1	0 t-	27
	1 t +	29
	Total	56
fark_il12	0 t-	25
	1 t +	26
	Total	51
a grup = 1 hasta		

Test Statistics(a,b)							
	plakindex	kanamaindex	cepderinligi	yas	il1	fark_il12	
Z		-,840	-1,152	-,840	-1,206	-,147	-,333
p		,401	,249	,401	,228	,883	,739
a Grouping Variable: t t taşıma							
b grup = 1 hasta							

8. FORMLAR

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR (RIZA) FORMU ÖRNEĞİ

Sizden implantasyon öncesi ve sonrası alınacak 5-10 cc' lik kuru ve EDTA'lı kan örnekler IL-1 β 3953 gen polimorfizmlerinin ve IL-1 β 3953 düzeyinin araştırılması için kullanılacaktır. Dental İmplantların kaybı nadir de olsa olabilmektedir. Alınan kan dental implantlardaki olası başarısızlık konusunda sizi bilgilendirecektir.

Çalışmaya 50 hasta 70 kontrol olmak üzere 120 gönüllü katılacaktır.

Çalışmada gönüllünün sadece sizden alınacak kan kullanılacak olup gönüllü üzerinde başka herhangi bir çalışma yapılmayacaktır.

Bu kanlar, başka bir işlem için kullanılmayacak olup bu çalışmanın size hiçbir zararı yoktur.

İstenmeyen etki oluşturma riski yoktur.

Gönüllünün veya araştırıcının talebi halinde hiçbir mali ve hukuki yükümlülük olmaksızın çalışmadan ayrılabilir.

Bu çalışmada sizin hiçbir hukuki ve mali sorumluluğunuz bulunmayıp tüm sorumluluk araştırıcı ve destekleyiciye aittir. Bu işlemler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmada yer almanız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Bu işlemlerle ilgili karşılaşılabileceğiniz herhangi bir sorunda arayabileceğiniz kişi ve telefonu aşağıda belirtilmiştir. Etik kurullar ve resmi makamlar size ait tıbbi bilgilere gerekirse ulaşabileceklerdir.

Genetik bilgileriniz ve kişilik bilgileriniz, isminiz gizli tutulacaktır. Çalışmada hastalığınız ile ilgili önemli bir bilgiye ulaşırsa size bildirilecektir. Bu formu imzalarsanız bile istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz ve bu durum tedavinizi etkilemeyecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Doktor: Ferhat Dizen

Tel: 0 212 414 20 20 Faks: 0 212 531 22 30

Cep:0-532-488 42 99

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

FORMLAR

OSTEOİNTEGRE DENTAL İMPLANT YAPILMIŞ HASTALARDA IL-1 β GENOTİPİ VE DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Ad :

Soyad :

Cinsiyet / Yaş :

Olgu No :

1. Geçirmiş olduğu hastalıklar:

- Romatizma: ☐
- Diabetes Mellitus: ☐
- Hepatit: ☐
- Kan hastalıkları: ☐
- Solunum sistemi hastalıkları: ☐
- Sinir sistemi hastalıkları: ☐
- Üriner sistemi hastalıkları: ☐
- Kardiyak hastalıklar: ☐
- Diğer hastalıklar:

2. Geçirmiş olduğu ameliyatlar:

.....
.....

3. Devamlı kullandığı ilaçlar:

- Antikoagülan ilaçlar: ☐
- Hipertansiyon ilaçları: ☐
- Solunum sistemi ilaçları: ☐
- Sinir sistemi ilaçları: ☐
- Stereoidler: ☐
- Kalp ilaçları: ☐
- Diğerleri:

4. Allerji varlığı:

- Besin: ☐
- İlaç: ☐
- Diğerleri:

5. Radyoterapi / Kemoterapi görmüş ise süresi ve yılı:

.....

6. Sigara alışkanlığı:

- Kaç yıldır kullandığı: ☐
- Miktarı:
- Sigara içimi bırakıldı ise ne zaman bırakıldığı:

7. Alkol alışkanlığı:

- Kaç yıldır kullandığı: ☐
- Miktarı:
- Alkol içimi bırakıldı ise ne zaman bırakıldığı:

9. ETİK KURUL KARARI

10. PATENT HAKKI İZNİ

11. TELİF HAKKI İZNİ

12. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ferhat	Soyadı	Dizen
Doğ.Yeri	Ordu	Doğ.Tar.	01/07/1976
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	53104398542
Email	dizenferhat@yahoo.com	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İ.Ü. Diş Hek. Fak. Ağız,Diş,Çene Has. ve Cer A.D.	2008
Yük.Lis.	İ.Ü. Diş Hek. Fak.	2000
Lisans	İ.Ü. Diş Hek. Fak.	1997
Lise	İ.T.O. Anadolu Tic. Mes. Lis.	1995

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İng.	Çok iyi	Çok İyi	Çok İyi	52	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı		66	

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	Çok iyi

