

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**LED FOTOBİYOMODÜLASYONUN İMPLANT STABİLİTESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Ceren ERDOĞAN GÖKMENOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

ANKARA
ARALIK 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**LED FOTOBİYOMODÜLASYONUN İMPLANT STABİLİTESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Ceren ERDOĞAN GÖKMENOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

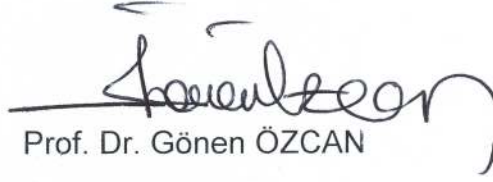
Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
03/2010-20 proje kodu ile desteklenmiştir.

ANKARA
ARALIK 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Periodontoloji Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/12/2011



Prof. Dr. Gönen ÖZCAN

Gazi Üniversitesi

Jüri Başkanı



Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

Gazi Üniversitesi



Prof. Dr. Berrin ÜNSAL

Gazi Üniversitesi



Prof. Dr. Aysen BODUR

Gazi Üniversitesi



Doç. Dr. Cem GÜRGAN

Erciyes Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
RESİMLER	IV
TABLolar	V
ŞEKİLLER	VII
SEMBOLLER, KISALTMALAR	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1. Osseointegrasyon	7
2.2. Primer ve Sekonder Stabilit�	10
2.3. Peri-implant Oluk sıvısı	13
2.3.1. Sitokinler	15
2.3.3.1.İnterlökin-1beta	17
2.3.1.2. Transform� edici büyüme faktörü-beta	18
2.3.2. Prostaglandinler	21
2.3.3. Nitrik oksit	23
2.4. Fotobiyomodülasyon	26
2.4.1. Fotobiyomodülasyonun etki mekanizması	28
2.4.2. Fotobiyomodülasyonun hücresel etkisi ve kemoterapötik kullanımı	33

2.4.3. Fotobiyomodülasyonun diş hekimliği uygulamalarındaki yeri ve implant stabilitesi üzerindeki etkisi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Cerrahi Operasyon	45
3.2. Klinik verilerin toplanması	49
3.3. İstatistiksel değerlendirme	57
4.BULGULAR	59
4.1. Genel Bulgular	59
4.2. Klinik Bulgular	59
4.2.1. Klinik bulguların kontrol ve deney grubunda grup içi karşılaştırılması	60
4.2.2.Klinik parametrelerin kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırılması	61
4.3. İmplant Stabilitate Değerleri	64
4.4. Biyokimyasal Bulgular	68
4.4.1. Biyokimyasal parametrelerin toplam miktarlarının grup içi karşılaştırılması	68
4.4.2. Biyokimyasal parametrelerin toplam miktarlarının gruplar arasında karşılaştırılması	69
4.4.3. Biyokimyasal parametre konsantrasyonlarının grup içi karşılaştırılması	69
4.4.4.Biyokimyasal parametre konsantrasyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması	70
4.5. Korelasyonlar	75

4.5.1. Kontrol grubunda parametrelerin korelasyonları	76
4.5.2. Deney grubunda parametrelerin korelasyonları	76
5.TARTIŞMA	80
6.SONUÇLAR	96
7.ÖZET	99
8.SUMMARY	101
9.KAYNAKLAR	103
10.EKLER	115
10.1. EK-1	115
10.2. EK-2	116
10.3. EK-3	118
11.ÖZGEÇMİŞ	120
12.TEŞEKKÜR	121

RESİMLER

Resim 1: Kontrol ünitesi (solda), LED dizisi (sağda)	47
Resim 2 a,b,c: LED cihazının implant uygulanan bölgeye göre konumlandırılması	48
Resim 3: İmplant bölgesinin iyileşme başlığı yerleştirilmiş görünümü	49
Resim 4: Aktarıcı parçayı yerleştirmeden önce iyileşme başlığının çıkartılması ve implant bölgesinin görünümü	50
Resim 5: Aktarıcı parçanın implantın içerisine yerleştirildikten sonraki görüntüsü	50
Resim 6: Osstell™ cihazı ile stabilitenin ölçülmesi	51
Resim 7: Örnek alınacak olan bölgenin pamuk rulo ile izole edilmesi	54
Resim 8: Periimplant oluğa kağıt şeridin yerleştirilmesi	54

TABLÖLAR

Tablo 1 : Çalışma Grupları	43
Tablo 2 : Çalışma Takvimi	44
Tablo 3 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda yer alan bireylerin demografik özellikleri	60
Tablo 4 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda implant boyu, implant çapı ve tüm ağız indeks ölçümleri	62
Tablo 5 : 4. hafta ve 12. haftada LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda kaydedilen klinik parametrelerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları	63
Tablo 6 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarında takip zamanları içerisindeki implant stabilite katsayısı ölçümleri	65
Tablo 7 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda takip zamanları arasında implant stabilite katsayısı değerlerindeki değişim miktarları	66
Tablo 8 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda kemik kalitesine göre takip zamanları arasındaki implant stabilite katsayısı ölçümlerinin grup içi değerlendirilmesi	67
Tablo 9 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda 4.hafta ve 12.haftada kaydedilen biyokimyasal parametrelerin toplam miktarları	73

Tablo 10 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda 4.hafta ve 12.haftada kaydedilen biyokimyasal parametre konsantrasyonları	74
Tablo 11 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplar içerisinde başlangıç implant stabilite katsayısı implant stabilite katsayısı düzey ile implant boyu ve çapı arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri (p)	75
Tablo 12 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplar içerisinde implant stabilite katsayısı düzeylerindeki değişim ile biyokimyasal parametreler ve implant çevresindeki klinik ölçümlerdeki değişim miktarları arasındaki korelasyon katsayıları(r) ve önemlilik düzeyleri (p)	77
Tablo 13 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplar içerisinde biyokimyasal parametrelerde izlenen değişim ile implant bölgesindeki klinik parametrelerin değişim arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri (p)	78
Tablo 14 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplar içerisinde konsantrasyon ölçümlerindeki değişim ile implant stabilite katsayısı ve implant bölgesindeki indekslerdeki değişim miktarları arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri (p)	79

ŞEKİLLER

Şekil 1: Elektromanyetik tayf . Kızıl ve kızıl ötesine yakın bölgedeki ışık	27
Şekil 2: Solunum zincirinde yer alan kompleksler ve sitokrom c oksidaz kompleksi (kompleks IV)	29
Şekil 3: Mitokondriyel solunumda yer alan sitokrom c oksidazın yapısal görüntüsü (Zn:Çinko, Mg: Magnezyum, Cu: Bakır)	30
Şekil 4: Elektronun, sitokrom c' den sitokrom c oksidaza aktarılması ve sitokrom c oksidaziçindeki döngüsü sonucunda oksijenin suya indirgenmesi	31
Şekil 5: Fotobiyomodülasyon ve siklooksijenaz inhibitörlerinin reaktif oksijen türleri yolağındaki etki noktaları	36
Şekil 6: Çalışma takvimi	44
Şekil 7: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda klinik parametrelerde zaman içinde görülen değişim	62
Şekil 8: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) zaman içinde implant stabilite katsayısı değerlerinin seyri	65
Şekil 9: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda interlökin-1 β miktarında zaman içinde görülen değişim	70
Şekil 10: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda transforme edici büyüme faktörü- β miktarında zaman içinde görülen değişim	71

Şekil 11: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda prostaglandin-E ₂ miktarında zaman içinde görülen değişim	71
Şekil 12: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda nitrik oksit miktarında zaman içinde görülen değişim	72
Şekil 13: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda peri-implant oluk sıvısı hacminde zaman içinde görülen değişim	72

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

FBM: Fotobiyomodülasyon

LED: Işık saçan diyot (light-emitting diode)

RFA: Rezonans sıklık analizi

ISQ: İmplant stabilite katsayısı

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin 6

TNF: Tümör nekrozis faktör

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü- β

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

PİOS: Peri-implant oluk sıvısı

PGE₂: Prostaglandin E₂

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

IL-1Ra: İnterlökin-1 reseptör antagonisti

IL-RI: İnterlökin reseptör I

IL-RII: İnterlökin reseptör II

MMP: Matriksmetalloproteinaz

COX 1: Siklooksijenaz 1

COX 2: Siklooksijenaz 2

NSAİ: Non-steroidal antiinflamatuvar

NIR: Kızıl ötesine yakın

SCO: Sitokrom c oksidaz

NASA: Ulusal Havacılık ve Uzay İdaresi

OH⁻: Hidroksil

O₂⁻: Süperoksit

¹O₂: Singlet oksijen

KGF: Keratinosit büyüme faktörü

HBO: Hiperbarik oksijen

ROS: Reaktif oksijen türleri

PLA₂: Fosfolipaz A₂

TTX: Tetradotoksin

KCN: Potasyum siyanit

HEKK: Hertwig epitelyal kök kını

GaAIs: Galyum alüminyum arsenit

PI: Plak indeksi

GI: Gingival indeks

CD: Cep derinliği

SK: Sondlamada kanama

GİRİŞ

Günümüzde oral implantlar fonksiyonel ve estetik rehabilitasyon için sıklıkla kullanılmaktadır. Branemark tarafından belirtilmiş olan orijinal protokole göre, dental implantların çevresinde mineralize kemik doku elde edilebilmesi için yükleme yapılmadan 4-6 ay beklenmesi gerekmektedir.¹ Ancak günümüzde hastaların kaybettikleri estetik ve fonksiyonlarını daha çabuk kazanma istekleri, bu bekleme süresinin kısaltılması ihtiyacını doğurmuştur.

Bu sürenin kısaltılması amacıyla implantın yüzey özelliklerinin geliştirilmesi, çekim soketine immediate olarak implant yerleştirilmesi ya da implantların immediate olarak yüklenmesi gibi çeşitli uygulamalar yapılmaktadır. Son zamanlarda implantların osseointegrasyonların daha hızlı gerçekleştirilebilmesi amacıyla 'fotobiyomodülasyon' (FBM) terapisi denenmektedir.^{2 3}

Lazerler ya da ışık saçan diyotlar (LED-light emitting diode) ile yapılan FBM günümüzde tıbbın bir çok alanında kullanılmaktadır. Bunun yanında implant tedavisinde de uygulama alanı bulmaktadır. FBM uygulamasının implant çevresinde bozulmuş olan vaskülarizasyona bağlı olarak oluşan iskemik durumu, bölgede ATP üretimini arttırarak düzelttiği ve bundan dolayı implant çevresindeki iyileşmenin daha kısa zamanda gerçekleştiği gösterilmiştir.³

İmplant çevresindeki iyileşmenin klinik olarak gözlenebilmesi klinik indekslerin kaydıyla ve implant stabilitesinin değerlendirilmesiyle mümkündür. İmplant stabilitesini invaziv olmayan bir yöntemle

değerlendirmek ve iyileşmeye olumsuz bir etki yapmamak için 'Rezonans Frekans Analizi' (RFA) kullanılmaktadır. RFA sisteminde, kilohertz olarak ölçülen birim 1-100 arasındaki implant stabilite katsayısına (implant stability quotient-ISQ) dönüştürülmekte⁴ ve implantın yüklemeye hazır olup olmadığına karar verilebilmektedir. 57-70 arasında değişen ISQ değeri implantın stabil olduğunu göstermektedir.⁵

Dişeti oluk sıvısı (DOS) serum, konak dokuları, periodonsiyumun yapısal hücreleri ve oral bakteri kaynaklı maddelerden oluşan teşhis amacıyla da kullanılan bir sıvıdır.⁶ Dişler ya da implantlar çevresinde meydana gelen fizyolojik ya da patolojik değişiklikler bu sıvı içindeki immunolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik mediatörlerin değerlendirilmesiyle belirlenebilmektedir. Peri-implant dişeti oluğu, oluk sıvı akışı ve mikroflora açısından periodontal oluk ile benzerdir.⁷ Hem DOS hem de peri-implant oluk sıvısı (PIOS) belli bir tedavinin ardından iyileşme aşamalarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir.⁸

İmplant yerleştirildikten sonra görülen iyileşme kırık sonrası oluşan iyileşmeye benzemektedir.⁹ Travma bölgesinde kan damarları zarar görmekte, yara içerisine kan akımı olmakta ve hematoma oluşmaktadır. Fibrin örtü yara bölgesini kapatarak bölgeye süzülen makrofaj, nötrofil ve mast hücreleri gibi farklı mediatörlerin [interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF- β)] salınımdan sorumlu olan inflamatuvar hücrelerle bir yapı oluşturmaktadır.¹⁰

İyileşme sırasında bir araşidonik asit metaboliti olan prostaglandinlerin salınımı artmaktadır. Dean ve ark.' ı¹⁰ prostaglandinlerin

iyileşme döneminde, özellikle ilk iki haftalık süreçte, çok yüksek miktarlarda salındıklarını bildirmiştir. Prostaglandinler, öncelikle prostaglandin E₂ (PGE₂), kemik metabolizmasında fizyolojik ve patolojik koşullara bağlı olarak hem stimulator hem de inhibitör etki göstermektedir.¹¹ Yeni matriks oluşumunda, oluşan bu matriksin remodelasyonunda, ardından kemik rezorpsiyon ve formasyon döngüsünde rol almaktadır.¹⁰

IL-1 β öncelikli olarak monositler tarafından üretilen; ancak yaralanmaya cevap olarak diğer hücrelerce de üretilebilen pro-inflamatuar bir sitokindir. Birçok hücre tipinde prostaglandin, lökotrien ve trombosit-aktif edici faktörün üretimine aracılık etmektedir.¹² Ayrıca, osteoklastları aktive ederek ve PGE₂ sentezini stimule ederek kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır.¹³ IL-1 β inflamasyon ve yara iyileşmesi sırasında plazminojen aktivator sistem tarafından ekstraselüler matriksin yıkımını kontrol etmektedir.¹⁴ Düzeyleri yaralanmayı takiben yaklaşık 3-4 hafta sonra, yani remodelasyon sürecinin erken aşamalarında, bir yükseliş göstermektedir.¹⁵ Ayrıca PIOS' da IL-1 β seviyesindeki artışın peri-implantitis ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁶

TGF- β çok fonksiyonlu polipeptit büyüme faktörlerinden oluşan ve beş izoformu bulunan bir sitokindir. En sık rastlanan formu olan TGF- β 1' in hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar özellikleri bulunmaktadır. Nötrofiller, mast hücreleri ve lenfositler için kemotaktik aktive göstererek pro-inflamatuar; hücre aracılı ve humoral immunitiyi baskılayarak anti-inflamatuar etki göstermektedir.¹⁷ Angiogenez ve kolajen oluşumunu arttırdığı için yara iyileşmesi sürecinde önemli rol oynamaktadır.¹⁸ Hem yumuşak dokuların hem de sert dokuların yara iyileşmesinde meydana gelen hücresel süreçte yer almaktadır.¹⁹ Kemik

metabolizması üzerinde kemik oluşumunu arttırması ve kırık iyileşmesinde rol alması gibi etkiler göstermektedir.²⁰

Lind ve ark.'²¹ trikalsiyum fosfat ile kaplanmış implantların yüzeyine rekombinan TGF- β 1 emdirerek, yeni oluşan kemikte ve trabeküler kemikteki remodelasyonu değerlendirmiştir. Bu çalışmanın sonucunda TGF- β 1' in implant çevresindeki kemikte kemik oluşumunu arttırdığını ve yeni oluşan örgü kemiğin rezorpsiyonunu aktive ettiğini belirlemişlerdir.

Nitrik oksit (NO), NO sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden oluşan ve kemik hücre metabolizmasında önemli etkiye sahip bir mediatördür. Kemik rezorpsiyonu ve formasyonunda yer kalmasının yanı sıra vasküler regülasyon, homeostazis, nörotransmisyon, immun sistem²² ve belli bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada²³ yer almaktadır. NO metabolizmasının hem implant hem de doğal dişler çevresinde, peri-implant dişeti inflamasyonun derecesi ve durumuyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁴ Yükleme altındaki implantlarda, mekanik uyarıya bağlı olarak PIOS' daki NO seviyelerinde değişiklik meydana gelmektedir.^{25 26}

Bu çalışmamızda implant operasyonunu takiben yapılan LED FBM' nin implant çevresinde meydana gelen iyileşme üzerindeki etkisini anlamak amacıyla PIOS örnekleri toplanmış ve bu sıvıdaki IL-1 β , TGF- β , PGE₂ ve NO düzeyleri incelenmiştir.

İmplant uygulaması yapıldıktan sonra implant yerleştirilen bölgeye FBM uygulaması yapıldığında, zaman içinde implantların

stabilitelerinde meydana gelen değişimleri incelemiş olan çalışmalar bulunmaktadır.^{2 3 27} Ancak LED FBM sonrasında PİOS' da meydana gelen biyolojik değişiklikler daha önce incelenmemiştir. LED uygulamasının ardından PİOS' daki biyolojik mediatörlerin incelenmesi, implantın osseointegrasyon sürecinde meydana gelen değişiklikleri anlamamız ve bu uygulamanın osseointegrasyon süreci üzerindeki etkisinin FBM yapılmadan gerçekleşen iyileşmeden farklı olup olmadığını belirleyebilmemiz açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız;

- Klinik indeksler ile implant çevresinde periodontal sağlığın değerlendirilmesi
- RFA ile osseointegrasyon sürecini klinikte gözlemleyip zaman içinde stabilitede meydana gelen değişikliklerin ve gruplar arasında ISQ değerlerinde gözlenen farklılıkların tespit edilmesi,
- PİOS' ta kemik iyileşmesinde yer alan IL-1 β , TGF- β , PGE₂ ve NO düzeylerini inceleyerek LED uygulamasının biyolojik mediatörler üzerindeki etkisini ve zaman içinde iki grup arasında bu mediatörlerin düzeylerinde görülen farklılıkların tespitiyle,

LED uygulamasının osseointegrasyon süreci üzerindeki etkisinin belirlenmesidir. Çalışmada klinik verilerden elde ettiğimiz bulguların desteklenebilmesi için kemik ve yumuşak doku iyileşmesi sırasında PİOS' ta seviyelerinde değişiklik görülen biyolojik mediatörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Titanyum implantlar kısmi ve tam dişsiz hastalarda dişsizliğin giderilmesi amacıyla kullanılmaktadır. İmplant uygulamalarında tek aşamalı ve iki aşamalı olmak üzere iki cerrahi yaklaşım bulunmaktadır. İki aşamalı uygulamada implant kemik içine yerleştirildikten sonra üzeri mukoza ile örtülerek kapatılmakta ve bu şekilde iyileşmeye bırakılmaktadır. Tek aşamalı uygulamada (transmukozal iyileşme) ise implant yerleştirildikten sonra mukoza implantın tepesini açıkta bırakacak şekilde kapatılmakta; yani implant mukozanın altına gömülmemektedir. Çalışmaların büyük çoğunluğunda implant uygulamasından sonra implantın mukoza altında gömülü olduğu iyileşme şekli tercih edilmiştir. Ancak transmukozal iyileşme şeklinin değerlendirildiği çalışmalar, iyileşmenin gömülü olan implantlardaki iyileşmeye benzer olduğu sonucuna varmıştır.^{28 29}

Albrektsson ve ark.³⁰ klinik ve radyografik kriterlere göre implant tedavisinin başarı kriterlerini tanımlamıştır. Sonrasında bu kriterler Buser ve ark.³¹ ve Karoussis ve ark.³² tarafından tekrar düzenlenmiştir. Buna göre bir implantın başarılı sayılması için aşağıdaki kriterler bulunmalıdır.³³

1. Mobilitenin olmaması
2. Devam eden şikayetlerin bulunmaması (ağrı, yabancı cisim duyarlılığı ve/veya parestezi)
3. Süpurasyonun olduğu rekürrent peri-implant enfeksiyonun bulunmaması
4. İmplant çevresinde radyolüsensinin olmaması

5. 5 mm ve üzerinde cep ve sondlamada kanamanın olmaması
6. İmplant yerleştirildiği ilk yıldan sonra yıllık 0,2 mm' yi geçen (mezial ya da distalde) vertikal kemik kaybı görülmemesi

İmplant çevresinde inflamasyon ciddi durumlara kolaylıkla ilerlemektedir²⁵; dolayısıyla klinik sağlığın korunması ve inflamasyonun engellenmesi uzun dönem başarı için büyük önem taşımaktadır.³⁴ Bu yüzden implant çevresindeki sağlığın ve iyileşmenin çeşitli parametrelerle incelenmesi, hem iyileşme sürecinin değerlendirilmesi hem de ortaya çıkacak problemin çözümünün erken dönemde sağlanabilmesi için gereklidir. Bu amaçla; plak birikimi, yumuşak doku inflamasyonu, cep derinliği ve kanamanın belirlendiği indeksler, alveol kemik seviyesinin izlendiği radyografik ve tomografik incelemeler, stabilite ölçümü ve PIOS içeriğinin analizi gibi değerlendirmeler yapılabilmektedir.

2.1.Osseointegrasyon

Branemark³⁵ osseointegrasyonu 'canlı kemik ve implant yüzeyi arasında direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantı' olarak tanımlamıştır. Zarb ve Albrektsson³⁶ ise klinik olarak değerlendirilen kriterlere göre yeni bir tanımlama yapmıştır. Buna göre; osseointegrasyon, alloplastik materyallerin klinik olarak asemptomatik rijit fiksasyonunun sağlandığı ve bu fiksasyonun fonksiyonel yükleme sırasında korunduğu bir süreç olarak tanımlanmıştır. İmplantın yerleştirilmesinin ardından gerçekleşen osseointegrasyon mekanizması kemikte oluşan kırığın iyileşmesine benzerdir ve çeşitli selüler ve ekstraselüler basamaklar içermektedir.³⁷ İmplant çene kemiği içine yerleştirildikten sonra cerrahi

travma ve implantın varlığına bağılı olarak başlangıç konak cevabı gelişmektedir.

İmplantın yerleştirildiğı kemik kretinin kompakt bölgesi periost ile örtölmüş kortikal kemikten oluşurken; kretin merkezinde ise kortikal kemiğın sardığı spongiyöz ya da kansellöz kemik ve kemik iliğı bulunmaktadır. Yeterli stabilitenin sağlanabilmesi için implantın marjinal ve/veya apikal bölgelerinde yeterli kompakt kemiğın mevcut olması ve spongiyöz (kansellöz) kemiğın de yeterli miktarda trabeköl içermesi gerekmektedir.

İmplant çevresindeki iyileşme karmaşık bir süreçtir ve implant yerleştirilen bölgedeki kortikal ve spongiyöz kemikte farklı iyileşme basamakları gerçekleşmektedir. Kortikal bölgede yeni kemik oluşmadan önce mineralize avasküler dokunun rezorbe olması gerekmektedir. Spongiyöz bölgede ise örgü kemik oluşumu görölmektedir.

Kemikte cerrahi sonucu oluşın hasarın hemen ardından kemik duvarları kan ile kaplanmaktadır.³⁸ Enflamatuar hücreler, ilk önce polimorfonökleer granüositler ve ardından monositler, post-kapiller venöllerden implantı çevreleyen dokulara migre olmaya başlamaktadır. Kan, implant yüzeyi ile temasa geçince, kan ve doku sıvılarından proteinler adsorbe edilmektedir. Birkaç gün içinde bu kan pıhtısı granölasyon dokusu ile yer değıştirmektedir.

Makrofajlar ve farklılaşmamış mezenşimal hücreler, implantın yerleştirilmesinden yaklaşık bir hafta sonra büyüme faktörlerini üretmeye ve salmaya başlamaktadır. Bu büyüme faktörleri fibrotik dokunun

oluşumunu stimule etmektedir. Bu aşamada osteoklastlar, kemik implant yüzeyinden daha uzakta kemik iliği boşluğunda görülmeye başlamakta ve nekrotik kemik kademeli olarak rezorbe olmaktadır.

Osteoklast aktivitesi 7. günden önce başlamamaktır. Bu zamanda, amorf matriks ve fibrin pıhtısı gevşek bağ doku stroması ile yer değiştirmektedir ve geniş osteoklastların olduğu rezorpsiyon lakünaları ilik kavitesine yakın korteks yüzeyinde gözlenmektedir. 14. günde, eski kemiğin intrakortikal remodelasyonu implant yüzeyinin 1 mm' lik alanı içinde gerçekleşmektedir. Kemik remodelasyonu 28 günlük süreç içinde çok sayıda alanda devam etmektedir ve implant yüzeyinde fibröz doku miktarında ve multinükleer dev hücrelerin sayısında azalma gözlenmektedir.³⁹

İmplant yüzeyinde yeni kalsifiye matriks oluştuktan sonra devamlılığı sağlamak için örgü kemik oluşmaktadır; ancak örgü kemikteki kolajen fibrilleri rastgele dizilim gösterdiği için mekanik dayanıklılığı düşüktür.⁴⁰ Örgü kemik implant yüzeyini iskelet olarak kullanarak gelişmektedir. Örgü kemiğin oluştuğu 'modelling' fazını, remodelling fazı takip etmektedir. Bu kemik 1-2 ay sonra kademeli olarak lameller kemik ile yer değiştirmekte ve bu aşamada kemik yüksek mineralizasyon göstermektedir.⁴¹ Hızlı gelişen örgü kemiğin aksine, lameller kemiğin apozisyonu yavaştır. İyileşme devam ederken, orijinal kemiğin tüm kısımları yeni kemikle yer değiştirmektedir.

Osseointegrasyon süreci implant çevresindeki kemiğin sertliğini arttırmaktadır ve kemiğin implant yüzeyi ile kilitlenmesi implantın

yüklenme zamanında mikro hareketliliği ve fibröz yara dokusunun oluşumunu azaltmaktadır.⁴²

2.2.Primer ve Sekonder Stabilite

Dental implantların stabilitesi klinik mobilitenin olmaması olarak tanımlanabilmektedir. Başarılı sonuçların elde edilebilmesi için implant stabilitesinin sağlanması ve korunması gerekmektedir.⁴²

Osseointegrasyon sürecinde öncelikle primer sonrasında ise sekonder stabilite görülmektedir.⁴³ Primer stabilite implant yerleştirildikten hemen sonra oluşan stabilitedir. Çoğunlukla implant ve kemik arasındaki temas olarak tanımlanmaktadır.⁴⁴ İmplantın başlangıç fiksasyonu için kortikal kemik büyük önem taşımaktadır.⁴⁵ Sekonder stabilite ise kemik ve implant arasında kemiğin formasyonu ve remodellingine bağlı olarak zaman içinde gelişmektedir.⁴ Primer stabilite ne kadar yükseksin, implant yüzeyi ve çevreleyen kemik arasındaki mikro hareketler o kadar küçük olmaktadır.⁴⁴

Rabel ve ark.' ı⁴⁴ primer stabilitenin hem materyal hem de çevre dokuya bağlı olan çeşitli faktörlerden etkilendiğini bildirmiştir. Bu faktörler; implantın çapı ve boyu, dizaynı, implant yüzeyinin mikro morfolojisi, yerleştirme tekniği ve implant ile çevreleyen kemik arasındaki uyum olarak belirtilmiştir. Quesada-Garcia ve ark.' ı⁴ kemiğin nicelik ve niteliğinin de primer stabiliteyi etkilediğini rapor etmiştir. Sekonder stabilitenin ise implant yüzeyinden ve yara iyileşme zamanından etkilendiğini belirtmişlerdir.

Tek aşamalı ve immediate olarak yüklenmiş implantlarda implant stabilitesinde başlangıçta bir azalma meydana gelmektedir. Ancak bu azalma üç ay sonra implant stabilitesinde görülen artışla tersine dönmektedir. Başlangıçta görülen bu azalma iyileşme ve remodelasyon sürecinin başlamasından kaynaklanmaktadır. Çünkü bu süreçte kemikte rezorpsiyon gerçekleşmekte ve kemik dirençsizleşmektedir.⁴⁶

Peri-implant yumuşak ve sert dokuların değerlendirilmesi için implant cerrahisi öncesi, cerrahi sırasında ve cerrahiden sonra çok sayıda teşhis yöntemi kullanılmaktadır. Cep derinliği, plak akümüasyon miktarı, peri-implant inflamasyon varlığı/yokluğu ve radyografik ve tomografik ölçümler gibi klinik ve görüntüleme parametreleri sıklıkla kullanılmaktadır. Tözüm ve ark.' ı³⁴ yaptıkları çalışmada, PIOS' un değerlendirilmesinin rutin bir yaklaşım olmadığını ancak bu biyolojik sıvının da teşhis değeri olduğu belirtmiştir.

İmplant stabilitesini değerlendirmek için farklı teşhis yöntemleri denenmiştir. Bunlar; implantın rotasyon direnci ve yerleştirilmesi sırasındaki kesme dayanıklılığı gibi klinik kriterlere dayanan ya da tersine tork ve histomorfometri gibi daha objektif ve ölçülebilir olan yöntemlerdir. Ancak tersine tork ve histomorfometri daha invaziv yöntemlerdir ve bu nedenle sadece hayvan çalışmalarında kullanılabilir.⁴⁷ İmplant stabilitesini ve osseointegrasyonu indirekt olarak değerlendiren ve invaziv olmayan iki yöntem mevcuttur. Bunlar; Periotest ve RFA' dır.⁴⁸

RFA ilk kez Meredith ve ark.' ı⁴⁹ tarafından klinikte implant stabilitesinin ve osseointegrasyonun ölçülmesi için kullanılabilecek bir

yöntem olarak tanımlanmıştır. RFA, implant-kemik yüzleşmesindeki eğilme testidir ve implant ve kemiğin temas noktasında meydana gelen salınımlara karşı oluşan reaksiyon ölçülmektedir.⁵⁰ Bu analiz klinik yükü ve yönlerini taklit etmektedir ve implant-kemik bağlantısının sertliği hakkında bilgi vermektedir.⁴² Bir aktarıcı (smart peg) implanta lateral kuvvet olarak iletilen bir eğilme kuvveti uygulamakta ve sonrasında implantın yer değiştirmesi ölçülmektedir. Sistem, implantın klinik yükleme altındaki durumunu taklit etmektedir.

Bu değerlendirmeyi yapmak için ticari olarak mevcut olan Osstell™ cihazı (Integration diagnostics AB, Göteborg, İsveç) kullanılmaktadır. İlk geliştirilen kablolu RFA cihazında aktarıcı ve rezonans sıklık analizcisi arasında kablo ile doğrudan bir bağlantı mevcuttur. Kablosuz tipi ise aktarıcı (manyetik peg) ve rezonans sıklık analizcisi arasındaki manyetik sıklıkların tespitini kullanmaktadır. Aktarıcı parça implanta ya da abutmenta vidalanmakta ve birbirine neredeyse dik olan iki yönde titreşmektedir. Titreşim en yüksek ve en düşük rezonans sıklığını veren yönlerde olmaktadır. Bundan dolayı biri düşük ve biri yüksek olan iki değer (meziodistal ve bukkolingual yönlerden ölçülen) bulunmaktadır.

Osstell ile ölçülen RFA değerleri nicel bir ölçüm olan ve 1' den 100' e kadar değişen implant ISQ değerlerine dönüştürülmektedir. Kemik anatomisinin farklılık göstermesinden dolayı farklı yönlerden değişik ISQ değerleri ölçülmektedir.⁵¹ Başarılı olmuş implantlarda bir yıl sonraki ISQ değerlerinin 57-82 (ortalama 69) arasında olması gerekmektedir.⁵²

2.3.Peri-implant Oluk Sıvısı

DOS diş eti oluğundan ya da periodontal cepten invaziv olmayan bir şekilde elde edilebilen ve içerdği hücrel ve biyokimyasal mediatörlerle periodontal dokuların durumunu yansıtabilen bir eksudadır.

Dişeti oluğunda ilk önce osmotik farka bağlı olarak hücreler arası sıvı oluşmaktadır. Bu oluşan pre-inflamatuar sıvı bir transudadır ancak stimule edildiğinde inflamatuvar eksudaya dönüşmektedir.⁵³ Sulkuler ve birleşim epitelinin altındaki bağ dokuda kan damarlarının geçirgenliğinin kimyasal ya da mekanik uyarılar sonucunda artmasıyla oluşmaktadır. Dişetine yapılan masajın da mekanik etkisi dolayısıyla DOS oluşumunu arttığı bilinmektedir.

DOS dokudaki inflamasyon ve yıkım ürünlerini yansıttığı gibi; doku yapımında ve yeniden şekillenmesinde yer alan komponentleri de barındırmaktadır.⁵⁴ İnflamasyon durumunda kan serumunda bulunan maddelerin neredeyse tümü DOS' ta daha seyreltik konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Ayrıca DOS' un içeriğinde kompleman sisteminin elemanları ve spesifik antikorlar da görülmektedir.⁵⁵

DOS' un toplanması için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin hepsinin çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu amaçla kullanılan üç temel teknik bulunmaktadır. Bunlar;

1. Dişeti yıkama yöntemi
2. Çok ince tüp ve mikropipetler

3. Emici kağıt şeritler.

Bu teknikler arasında uygulaması en kolay olan ve en kısa zaman alan emici kağıt şeritlerin kullanılmasıdır.

Toplanan sıvı hacminin ölçülmesi amacıyla da en çok tercih edilen yöntem elektronik ölçüm cihazının kullanılmasıdır. Bu yöntemde cihaz DOS hacminin belirlenmesini sağlamakta ve sonrasında örnek içeriğinin laboratuarda çalışılmasını engellemektedir.

Javed ve ark.' ı⁵⁶ PIOS' u dişeti pleksus damarlarından kaynak alan ve osmotik olarak düzenlenen inflamatuvar eksuda olarak tanımlamıştır. Bu sıvının içeriği DOS ile benzerdir ve konak kaynaklı enzimleri ve bunların inhibitörlerini, inflamatuvar mediatörleri, konak cevabı düzenleyicilerini ve doku yıkım ürünlerini içermektedir.⁵⁷

İmplant bölgesindeki inflamatuvar süreçte ve kemik remodelasyonunda yer alan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için PIOS içeriği incelenmektedir. Nowzari ve ark.' ı⁵⁸ klinik olarak sağlıklı peri-implant ve periodontal bölgeler çevresindeki bazı pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeylerini incelemiştir. Çalışma neticesinde implant çevresindeki sitokin seviyelerinin doğal diş çevresindekinden daha belirgin olduğunu ve bazı durumlarda yaklaşık iki katına ulaştığını belirlemişlerdir. Bu durumun spesifik bir açıklaması olmadığını ve implantın yabancı cisim gibi davranarak sitokin salınımına neden olduğu görüşüne varmışlardır.

2.3.1 Sitokinler

Sitokinler, farklı hücrelerden salınan ve birçok hücreyel fonksiyonu düzenleyen mediatörlerdir. Birçok hastalığın patogeneğinde hücreler arası haberci olarak fonksiyon görmektedir.⁵⁹ İmmun ve inflamatuvar cevabın başlaması ve korunması ayrıca hücrelerin büyümesinin ve farklılaşmasının düzenlenmesi gibi çok sayıda etkisi bulunmaktadır. Sitokinlerin salınmasını ve etkisini kontrol etmek karmaşıktır ve inhibitör ve reseptörler içermektedir.

Sitokinler geçmişte lenfokinler (lenfositler tarafından üretilen) ve monokinler (monositler tarafından üretilen) olarak sınıflandırılmaktaydı.⁶⁰ Ancak daha sonra sitokinlerin sadece lenfositler (özellikle T hücreler), monositler, makrofajlar ve granülositler tarafından değil; epitel hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar, T ve B hücreler gibi çeşitli hücreler tarafından da üretildiği anlaşılmıştır.

Sitokinler etkilerini üç yolla oluşturmaktadır. Bunlar;

1. Otokrin etki: Kendini üreten hücreler üzerine etki gösterirler
2. Parakrin etki: Yakın komşuluğunda bulunan diğer hücreler üzerinde etki gösterirler.
3. Endokrin etki: Hücreleri sistemik olarak etkileyebilmektedir.

Sitokinler;

- Büyüme faktörleri (Hemopoetik büyüme faktörleri, epidermal büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktör, transforme edici büyüme faktörü, insulin-benzeri büyüme faktörü)
- İnterlökinler
- İnterferonlar
- Diğerleri (Tümör nekrozis faktör,vb)

olarak sınıflandırılmaktadır.

Sitokinlerin bir kısmı (IL-1, TNF, IL-6, IL-8, IL-12) pro-inflamatuar etki gösterirken; diğerleri (interlökin-1 reseptör antagonisti [IL-1Ra], IL-4,IL-10, IL-11 ve TGF- β) anti-inflamatuar etki göstermektedir.

Sitokinler bir ağ şeklinde etkileşerek görev yapmaktadır. Dolayısıyla pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler ile reseptörlerinin düzenlenmesi ve sinyal yolları arasındaki denge periodontal doku yıkımının büyüklüğünü belirlemektedir.⁶¹

Periodontoloji ve implantolojide, sitokinler inflamasyonla ilişkili değişikliklerde ve periodontal ve peri-implant dokuların tamirinde yer almaktadır.⁶² Ayrıca, periodontal ve peri-implant kemik turn-over' ı rezorpsiyon ve formasyonu içeren dengeli dinamik bir süreçtir ve sitokinlerin üretiminden etkilenmekte ve üretimleriyle kontrol edilmektedir.⁶³

2.3.1.1.İnterlökin-1Beta

İnterlökinler sitokin grubunun önemli üyeleridir. Öncelikle lökositler ve immun ve inflamatuvar süreçte yer alan epitel, endotel ve fibroblastlar gibi diğer hücreler arasındaki iletişimde yer almaktadır. Bu moleküller az miktarlarda salınmakta ve belirli bir interlökin için spesifik reseptör taşıyan hücreler üzerinde çeşitli etkileri bulunmaktadır.

IL-1 çok fonksiyonlu bir proinflamatuvar sitokindir ve hemen hemen tüm hücre tiplerini etkilemektedir. Öncelikle aktive makrofaj ve lenfositler tarafından üretilmektedir. Ancak mast hücreleri, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleri gibi hücreler de bu sitokini salgılamaktadır.

IL-1 gen ailesinin IL-1 α , IL-1 β ve IL-1' in pro-inflamatuvar etkisini inhibe edebilen IL-1Ra olmak üzere üç üyesi bulunmaktadır. IL-1 β ve IL-1 α iki farklı gen tarafından kodlanmaktadır; ancak tipik olarak benzer aktivitelere sahiptirler.⁶⁴ Hedef hücrelerin yüzeyinde IL-1 reseptör-I (IL-1RI) ve IL-1 reseptör-II (IL-1RII) olmak üzere iki IL-1 reseptörü bulunmaktadır. IL-1' in cevaplarının genellikle IL-1RI' e bağlanınca ortaya çıktığı düşünülmektedir. Çünkü IL-1RI IL-1' e bağlandığında sinyal oluştururken; IL-1RII bağlandığında sinyal üretmemektedir.⁶⁵

Hem IL-1 α hem de IL-1 β hipotalamusun vasküler endoteli tarafından PGE₂ sentezini arttırarak ve T hücre proliferasyonunu uyararak vücut ısı artışını tetiklemektedir.⁶⁶ Kemik rezorpsiyonunun stimülasyonunda ve doku-yıkıcı proteinazların tetiklenmesinde yer almaktadır.⁶⁷ IL-1 β osteoklastları aktive ederek ve PGE₂ sentezini

uyararak kemik rezorpsiyonunu düzenlemektedir. Ayrıca matriksmetalloproteinazları (MMP) indükleyerek bağ doku yıkımında ve kemik rezorpsiyonunun uyarılmasında etkilidir.⁶⁸

IL-1 β ' nin periodontal hastalıklardaki esas rolü hastalığın patogenezesindedir. Figuerado ve ark.' ının⁶⁹ yaptıkları çalışmada IL-1 β konsantrasyonunun ve miktarının periodontitise sahip hastalarda, gingivitisi olan hastalara göre daha yüksek seviyelerde bulunduğu görülmüştür. Bu sitokinin DOS' taki konsantrasyonları tedavi sonrasında düşüş göstermektedir.⁷⁰

Petkovic ve ark.' ı⁶² üst yapısı yapılmış olarak 12-36 aydır fonksiyonda bulunan implanta sahip 90 hastadan PIOS örnekleri toplamıştır. Yaptıkları değerlendirme sonucunda implant bölgesinde mukozitis görülen bireylerin PIOS örneklerinde IL-1 β seviyelerinin sağlıklı olanlara göre daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Ayrıca IL-1 β seviyeleri plak indeksinin 0 olduğu bölgelerde 1 ya da 2 olanlara göre daha düşük bulunmuştur. Schierano ve ark.' ı¹² 21 günlük plak akümüasyonu sonucunda DOS ve PIOS' daki IL-1 β seviyesini araştırmış ve 21 günlük periyodun sonunda bu sitokinin seviyesinde bir artış gözlemlemiştir; ancak bu artışın DOS' ta anlamlıyken PIOS' da anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir.

2.3.1.2 Transforme edici büyüme faktörü-beta

TGF- β , farklı genler tarafından kodlanan ancak aynı reseptöre bağlanan beş isoformu bulunan ve bu isoformlardan üçü

(TGF- β 1, β 2 ve β 3) memeli dokuları tarafından eksprese edilen, hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar özellikler gösteren bir sitokindir.⁷¹

Pro-inflamatuar özellik gösterdiğinde nötrofiller, monositler, mast hücreleri ve lenfositler için kemoatraktandır. Ayrıca IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salımına neden olmaktadır.⁷² Hücre aracılı ve hümmoral immun cevabı baskılayarak anti-inflamatuar özellik göstermektedir.⁷³

TGF- β 1 lenfositler, monositler, trombositler ve nötrofiller gibi çeşitli hücrelerden salınmaktadır ve anjiogenez, immun supresyon, ekstraselüler matriks sentezi, apoptozis ve hücre büyümesinin inhibisyonunda yer almaktadır.⁷⁴ Yara iyileşmesinin başlangıç aşamalarında aktive makrofajlar ve nötrofiller tarafından salınmaktadır.⁷⁵ Ayrıca yara alanında bulunan trombositler de bu sitokini salmakta ve bölgede bulunan ve kronik inflamasyonun başlangıç aşamasında yer alan diğer monosit ve lökositleri etkilemektedir. Ardından kendi üretimini ve ekstraselüler matriks komponentlerinin üretimini düzenlemektedir.⁶⁶ Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında yer aldığı için yara iyileşmesi, rejenerasyon ve dokunun yeniden şekillenmesinde önemlidir. Bu sitokin kemik rezorpsiyonunu inhibe etmekte ve kemik oluşumunu uyarmaktadır.⁷⁶

Periodontal dokuların rejenerasyonu TGF- α ve β tarafından düzenlenmektedir. Ayrıca TGF- β ' nın dişeti ve periodontal ligament hücreleri üzerinde kemotaktik ve mitojenik aktivitesi bulunmaktadır.⁷⁷ Gürkan ve ark.' ı⁷³ kronik periodontitis, agresif periodontitis, gingivitis ve sağlıklı bireylerde gerçekleştirdikleri çalışma sonucunda bu sitokinin DOS' taki düzeylerinin periodontal yıkım arttığında yükseldiğini gözlemiştir. Bu

artışın periodonsiyumun tamirinin gerçekleşmesi ve yıkım ve yapım faktörleri arasında dengenin kurulmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Kuru ve ark.' ının⁷⁸ yaptıkları bir çalışmada TGF- β ' nın periodontal cerrahi sonrasında DOS' ta seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Bundan dolayı periodontal iyileşmenin ve rejenerasyonun izlenmesinde yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Schierano ve ark.' ı⁷⁹ implant uygulaması yaptıkları hastalarda implant çevrelerinden, iyileşme başlıklarının takıldığı seansta ve protetik ankraj sağladıktan 4, 8, 12 ay sonra yumuşak doku örnekleri toplamıştır. Tüm değerlendirme periyotlarında peri-implant dokulardaki TGF- β 1 ve β 2 düzeylerinde artış tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda başarılı bir osseointegrasyon süreci için osteoklastik ve osteoblastik aktiviteler aracılığıyla kemik remodelasyonunda yer alan faktörlerin dengesinin sağlanması gerektiği görüşüne varmışlardır. Ayrıca, bu dengenin sağlanmasını etkileyen faktörlerden birinin TGF- β ' nın implantasyon sürecinde ekspresyonunun artışı olduğunu ve bu sitokinin implant osseointegrasyonunda rol aldığını belirtmişlerdir.

Pürüzlü implant yüzeylerinde pürüzsüz yüzeye sahip olanlara göre kemik-implant temasının daha fazla olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁸⁰⁻⁸² Schierano ve ark.' ı⁸³ domuzlarda yaptıkları çalışmada pürüzlü ve pürüzsüz yüzeye sahip implantların çevresinde osseointegrasyon sürecini histomorfolojik ve biyomoleküler teknikler kullanarak değerlendirmiştir. 15, 30, 60 ve 90. günlerde alınan doku örneklerindeki TGF- β 1 seviyeleri hayvanların aynı dönemlerde tibialarından alınan doku örneklerindekiyle karşılaştırılmıştır. Pürüzlü

implant çevresinden alınan örneklerde TGF- β 1 seviyelerinin ilk 15 gün içinde artış gösterdiği, 30. günde azalıp kontrol seviyesinin altına düştüğü ve kontrolle kıyaslandığında 90. günde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Pürüzlü implantlarda daha yüksek olan TGF- β 1 seviyelerinin kemik oluşma sürecini düzenlediği ve tamamladığı sonucuna varılmıştır.

2.3.2.Prostaglandinler

Sitokinler etkilerini öncelikle spesifik reseptörlere bağlanarak göstermektedir; ardından ikinci mesaja bağlanarak sitokin ligandına bağlı olarak sinyal hücre içine iletilmektedir.⁸⁴ İkinci mesajcılardan bir tanesi membran fosfolipidlerinin hidrolizinden elde edilmektedir. Membranda bulunan fosfolipidlerden fosfolipaz yoluyla araşidonik asitler oluşmaktadır. Araşidonik asit birçok hücrenin plazma membranında bulunan bir yağ asididir ve iki yolla metabolize olmaktadır; siklooksijenaz ve lipooksijenaz. Lipooksijenaz yolunda hidroksieikosatetraenoik asitler ve lökotrienler oluşurken; siklooksijenaz yolu neticesinde prostanoidler (prostaglandin ve prostasiklin) ve tromboksan oluşmaktadır.

Araşidonik asit iki farklı siklooksijenaz enzimi aracılığıyla (COX-1 ve COX-2) prostaglandinlere dönüştürülmektedir. COX-1 değişik doku ve organlardan ekprese olan bir enzimdir ve prostaglandinlerin gastrointestinal mukozanın korunması, renal kan akışının ve homeostazisin kontrolü gibi fizyolojik fonksiyonlarının oluşmasını sağlamaktadır.¹¹ COX-2 ise pro-inflamatuar sitokinler tarafından üretilen uyarıcı bir enzimdir ve prostaglandinleri ödem oluşumu, ağrıya aşırı duyarlılık, ateş ve karsinogenez gibi patofizyolojik süreçte yer alması için oluşturmaktadır. COX-1 normal kemik tarafından ekprese edilmektedir;

ancak COX-2 ekspresyonunu kemik tamiri sırasında, inflamasyon ve neoplazi gibi patolojik durumlarda oluşmaktadır.¹¹

Prostaglandinler on sınıftan oluşmaktadır; ancak bunların en önemlileri D, E, F, G, H ve I' dir. Güçlü vazodilatörler ve çeşitli hücrelerden sitokin üretimini sağlayan uyarıcılardır. Sitokinler dışında fibroblast ve osteoklastlara etki ederek MMP üretimini indüklemektedir.⁸⁵

Proinflamatuvar sitokinler makrofajları ve diğer hücreleri uyarak yüksek miktarda prostaglandin, özellikle PGE₂, üretmelerini sağlamaktadır. PGE₂ fizyolojik ya da patolojik şartlara göre kemik metabolizması üzerinde uyarıcı ya da inhibe edici etki göstermektedir. Mekanik kuvvetler ve uzun kemiklerin iyileşmesi sırasında anabolik etki gösterirken; PGE₂ aracılı kemik rezorpsiyonu, inflamatuvar hastalıklarla ilişkili kemik kayıplarında ve kemiklerde uzun dönem hareketsizlik olduğunda görülmektedir.⁸⁶

Yalçın ve ark.' ı⁸⁷ PGE₂' nin hem periodontal hem de peri-implant dokularda pro-inflamatuvar etkisi bulunduğunu rapor etmiştir. Yaptıkları çalışmada cep derinliği 3 mm' nin üzerinde olan implantlar ile 3 mm' nin altında olan implantların çevresindeki PGE₂ seviyelerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda cep derinliği ve gingival indeks değerlerinde artış görülen implantların çevresinde PGE₂ seviyelerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir.

Aboyoussef ve ark.' ı⁸⁸ yaptıkları bir çalışmada periimplantitisli ve sağlıklı bölgeler arasında PGE₂ düzeylerinde anlamlı bir fark bulmamıştır. Bunun sonucunda PGE₂' nin hastalıklı ya da sağlıklı lokal

çevrede homeostazisi sağladığı ve hastalık aktivitesini belirleme amacıyla kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır. Ancak, Venza ve ark.'ı⁸⁹ bu çalışma sonuçlarının aksini rapor etmiştir. Yaptıkları çalışmada implantları iki farklı protokolle yerleştirmişlerdir. Hastaların bir kısmında implantın üstü mukoza ile örtülmüş; diğer grupta ise açık bırakılmıştır. Çalışma sonucunda implant çevresinde kemik kaybı olan alanlarda kayıp olmadan önce alınan PIOS örneğinde PGE₂ konsantrasyonunun artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Non-steroidal anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar COX aktivitesini inhibe ederek prostaglandin sentezini engellemektedir. Ancak verilen ilacın selektif COX-2 inhibitörü olması gerekmektedir; çünkü istenmeden yapılan COX-1 inhibisyonunun özellikle gastrointestinal sistem ve böbreklerde yan etkileri bulunmaktadır. Fracon ve ark.'ı¹¹ NSAİ ilaçların ilerleyici periodontitise bağlı oluşan alveoler kemik kaybını engelleyebileceğini ve periimplantitise bağlı implant kaybının kontrol edilebileceğini rapor etmiştir.

2.3.3.Nitrik Oksit

NO, oral dokulardaki enfeksiyona karşı konak savunma cevabında rol oynayan ve kardiyovasküler homeostazis, nörotransmisyon ve immun fonksiyonda yer alan kısa ömürlü bir mediatördür⁹⁰ ve NOS tarafından L-arjininin L-citruline dönüştürülmesinden oluşmaktadır.⁹¹ NOS' un üç isoformu bulunmaktadır; nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir (iNOS) form. nNOS ve eNOS kendi dokularında düşük seviyelerde ard arda eksprese edilmektedir. iNOS' un transkripsiyonu IL-1, TNF- α , gamma interferon gibi pro-inflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilirken; glukokortikoidler ve IL-4, IL-10 ve TGF- β gibi anti-inflamatuvar sitokinler ise inhibitör etki göstermektedir.⁹²

NO' nun dokuların patobiyolojisi üzerinde hem zararlı hem de yararlı etkileri bulunmaktadır. Çok sayıda hedef molekülü vardır ve trombosit adezyonunun ve agregasyonunun inhibisyonu, vazodilatasyon, mantar ve parazitlere karşı konak savunması ve hücreler arası iletişim gibi fizyolojik olayların düzenlenmesinde rol almaktadır.²⁵ Ayrıca kemik oluşumu ve rezorpsiyonunda önemli bir düzenleyici moleküldür. Mekanik uyarıya karşı kemiğin cevabında NO üretimi gereklidir.⁹³

Düşük seviyelerdeki NO, IL-1 aracılı kemik rezorpsiyonunu tetiklemektedir. Ayrıca NO' nun osteoblastlar üzerinde bifazik etkisi bulunmaktadır. NO' nun düşük seviyeleri osteoblastların gelişimi ve sitokin üretimi üzerinde uyarıcı etki göstermektedir.⁹⁴ Proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin ardından gözlenen yüksek konsantrasyonları ise osteoblast gelişimi ve farklılaşması üzerinde inhibitör etki göstermektedir.⁹⁵ Bu etkinin NO' nun osteoblastlar üzerindeki pro-apoptotik etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.⁹⁶ McAllister ve ark.' i⁹⁷ mekanik gerilme ve strese bağlı oluşan kemik remodelasyonunda osteoblastlar, preosteoblast, preosteoklast ve osteositlerden NO salınımı uyardığını bildirmiştir.

Hayashi ve ark.' i⁹⁰ tavşanlarda NO' nun ortodontik diş hareketleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla 21 gün süreyle üst sağ ve sol birinci molar dişleri bukkale hareket ettirmiştir. Bu süreçte bir tarafa kontrol amaçlı salin enjekte edilirken; diğer tarafa NOS inhibitörü enjekte edilmiştir. Çalışma sonucunda NOS inhibitörü enjekte edilen dişte hareketin belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Akın ve ark.' i⁹⁸ tavşanlarda gerçekleştirdikleri çalışmada benzer sonuçlar rapor etmiştir. Ortodontik kuvvet uygulandığı süreçte, NO prekürsörünün enjeksiyonunun diş hareketini ve osteoklast oluşumunu arttırırken; NOS inhibitör

enjeksiyonunun ise diş hareketini azalttığı görölmüştür. Bu alışmalar neticesinde lokal çevrede NO üretiminin ortodontik uyarıya periodontal dokuların en yüksek şekilde cevap vermesi için gerekli olduğu görüşüne varılmıştır.

Yükleme altındaki implantlarda PIOS içindeki NO seviyesi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir.^{24-26 99} Tözüm ve ark.' ı²⁵ erken ve geç dönemde yükledikleri implantların çevresinde NO metabolizmasını 18 aylık bir süreçte değerlendirmiştir. NO metabolizmasının izlediği seyir yükleme dönemine göre değişiklik göstermiştir. Sonuç olarak yükleme döneminin NO metabolizması üzerinde etkisi bulunduğu görüşüne varmışlardır. Güncü ve ark. ının⁹⁹ çalışmasında da benzer sonuçlar rapor edilmiştir. 12 aylık süreçte yapılan değerlendirmede, immediate ya da implant operasyonundan 3 ay sonra yüklenen implantların çevresinde NO metabolizmaları farklı bulunmuştur. Tözüm ve ark.' ı²⁴ yaptıkları başka bir çalışmada erken ve geç yüklenmiş implantlarda, implant çevresindeki inflamasyonun NO metabolizmasını etkilediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada inflamasyon varlığında NO üretimini arttığı görölmüştür. Bu alışmalar sonucunda NO' nun kemik turn-over' ı ve remodelling döngüsünde⁹⁸ ve ayrıca peri-implant inflamatuvar süreçte⁹² yer aldığı söylenebilmektedir.

PIOS' un NO içeriği doğrudan implant stabilitesini göstermez; bunun yerine kuvvet uygulaması ve yüklemeye karşı oluşan kemik cevabı ya da peri-implant yumuşak doku cevabının değerlendirilmesinde gereklidir.²⁴

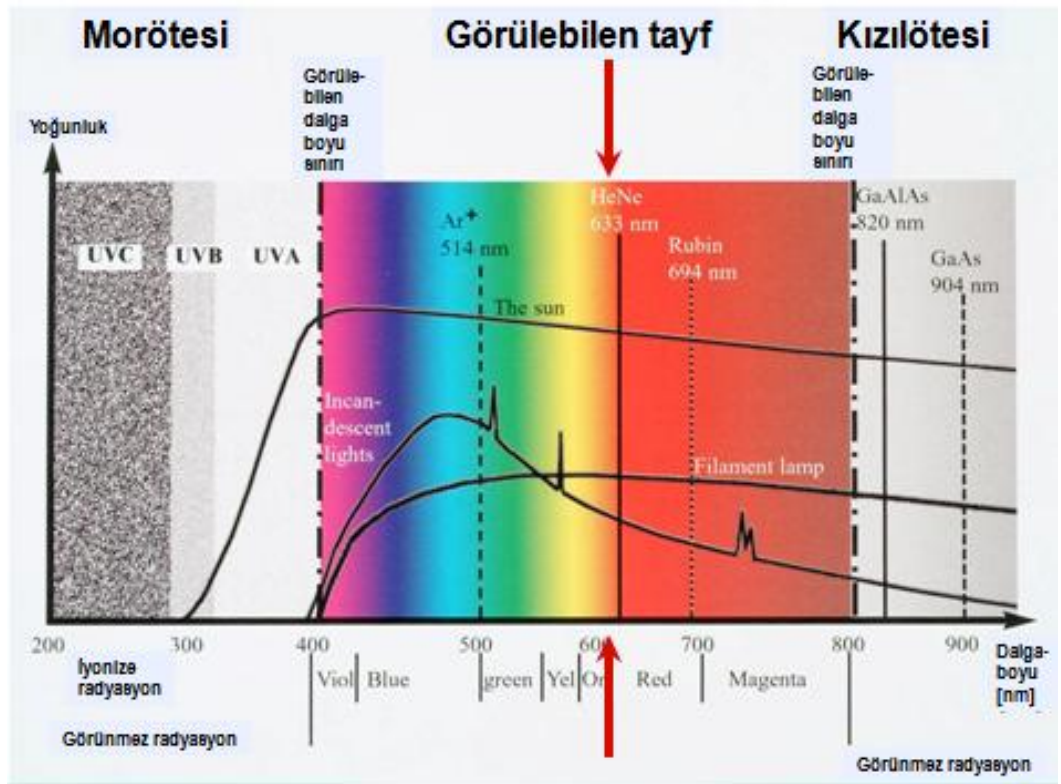
2.4.Fotobiyomodülasyon

FBM, düşük enerjili lazerler ya da LED dizileri kullanılarak spektrumun kızıl ya da kızıl ötesine yakın (NIR) bölgesindeki (630-1000 nm) ışık tarafından in vitro ve in vivo olarak çok sayıda hücresel fonksiyonun modüle edildiği düşük yoğunluklu ışık tedavisidir (Şekil 1).¹⁰⁰

Birçok cihaz FBM için ışık kaynağı olarak lazeri kullanmaktadır. Dokuların lazer ile düşük enerjili stimülasyonu yara iyileşmesi sırasında kolajen üretimini¹⁰¹ ve anjiogenezisi¹⁰² artırarak hücresel aktiviteyi hızlandırmaktadır. Lazer tedavisi sonucunda fibroblastlar, kolajen ve prokolajen, büyüme faktörleri, lenfositler ve ekstraselüler matriks üretimi artmaktadır.¹⁰³ Ayrıca lazerin, artmış epitelizasyon sonucunda yara kapanmasını sağladığı ve deri greftlerinin iyileşmesinin stimüle edildiği gösterilmiştir.¹⁰⁴ Monokromatik (tek renkli) kızıl ötesine yakın lazer biyostimülasyonu primer etkisini hücrelerin proliferasyon fazında göstermektedir.¹⁰⁵ Bu fazda sitokrom c oksidazın (SCO) stimülasyonu mitokondriyel solunum artmaktadır.¹⁰¹

Koherent (lazer) ve inkoherent (LED) ışık biyolojik dokular üzerinde benzer etki göstermektedir.¹⁰⁶ LED' ler elektrik akımını dar spektrumlu inkoherent (tutarsız) ışığa dönüştüren karmaşık yarı iletkenlerdir. İlk olarak Ulusal Havacılık ve Uzay İdaresi (NASA) tarafından uzayda bitki büyütme deneyleri için geliştirilmiştir. NASA tarafından yapılan deney sonucunda belirli bir dalga boyundaki ışığın kullanılmasıyla bitkilerin büyümesinin arttığı görülmüştür. Yer çekimin bulunmadığı uzay ortamında bulunan astronotlar ve denizaltında yüksek atmosferik basınç altındaki donanma askerlerinde yara iyileşmelerinin yetersiz düzeyde olduğunu gözlenmiştir. Bu nedenle, NASA LED tedavisinin yara iyileşmesi

üzerindeki etkisini araştırmış ve olumlu sonuçlar elde etmiştir.¹⁰⁷ Bu çalışmalar devam etmektedir ve günümüzde LED kozmetik durumlardan cilt kanserinin tedavisine kadar birçok değişik durum için kullanılmaktadır.¹⁰⁷ Ayrıca tedavi cihazı olarak FDA (gıda ve ilaç yönetimi) tarafından önemsiz risk grubuna dahil edilmiştir.¹⁰⁸⁻¹¹⁰



Şekil 1: Elektromanyetik tayf . Kızıl ve kızıl ötesine yakın bölgedeki ışık¹¹¹

Son zamanlarda LED' in çeşitli yönlerden lazerden daha yararlı olduğu bulunmuştur.¹¹² Kombine dalga boyları çok sayıda kromoforu etkilemekte; dolayısıyla çok sayıda biyokimyasal reaksiyonu

aynı anda tetiklemektedir ancak monokromatik lazerde bu gerçekleşmemektedir.¹⁰⁶ Lazerlerde kombine dalga boyları kolaylıkla üretilmemekte ve ışın genişliği geniş alanların tedavi edilmesini zorlaştırmaktadır.¹⁰⁰ LED' ler lazer ışınına göre daha geniş alanlarda bulunan yaraları tedavi edecek büyüklükteki diziler halinde üretilmektedir. Ayrıca lazerden farklı olarak, uygulama sırasında hemen hemen hiç ısı üretmediği için termal bir yaralanmaya neden olmamaktadır.¹¹⁰ Biyolojik dokular tarafından iyi tolere edilebilmesi dolayısıyla zararlı bir etkisi bulunmamaktadır. LED dizilerinden saçılan optimum dalga boyundaki ışık, deri ve dokularda yaklaşık 23 cm derinliğe kadar penetre olabilmektedir.^{101 112}

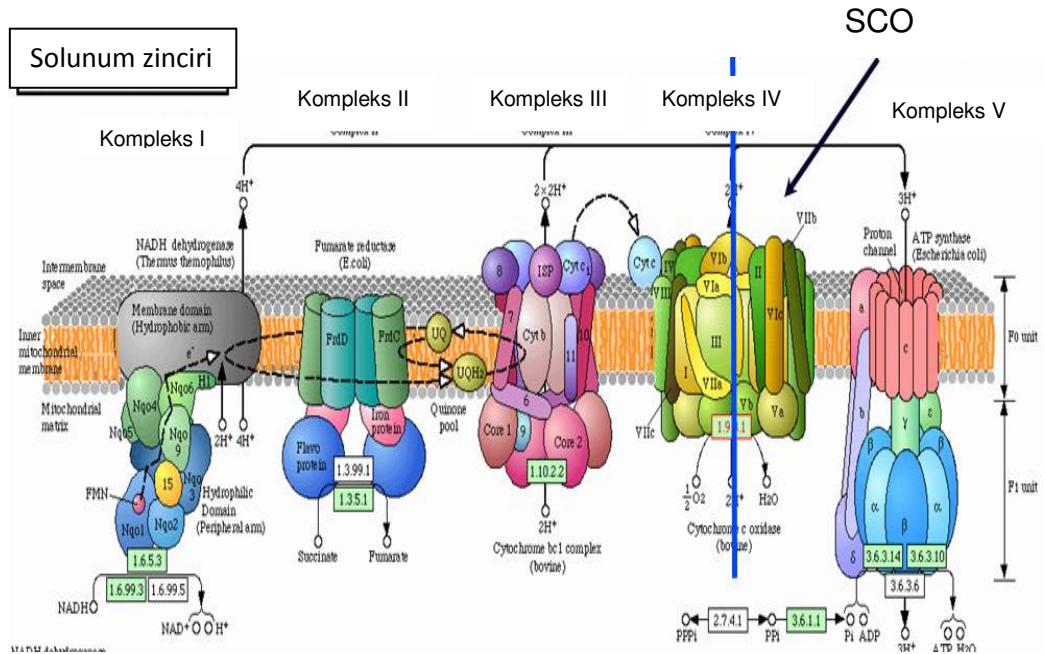
2.4.1.Fotobiyomodülasyonun etki mekanizması

FBM mekanizması hücresel reaksiyon basamaklarının başlaması sonucunda mitokondriyel solunum zincir komponentlerinin aktivasyonunu içermektedir. FBM, enerji metabolizmasını artırarak ve hücre canlılığını geliştirerek etki göstermektedir.¹⁰⁸

LED' in saçtığı fotonların canlı biyolojik sistem üzerinde etki gösterebilmesi için fotonların moleküler kromofor ya da fotoakseptörler tarafından emilmesi gerekmektedir.¹⁰⁷ Uygun doz ve dalga boylarındaki ışık, porfirin ve flavin gibi kromoforlar ve hücrelerin hücre membranı ve mitokondrisinde bulunan diğer ışığı emen birimler tarafından absorbe edilmektedir.¹⁰⁷ Işığı absorbe eden molekül enerjiyi başka bir moleküle aktarmakta ve aktive olmuş bu molekül çevresindeki dokuda kimyasal reaksiyona neden olmaktadır.¹¹³

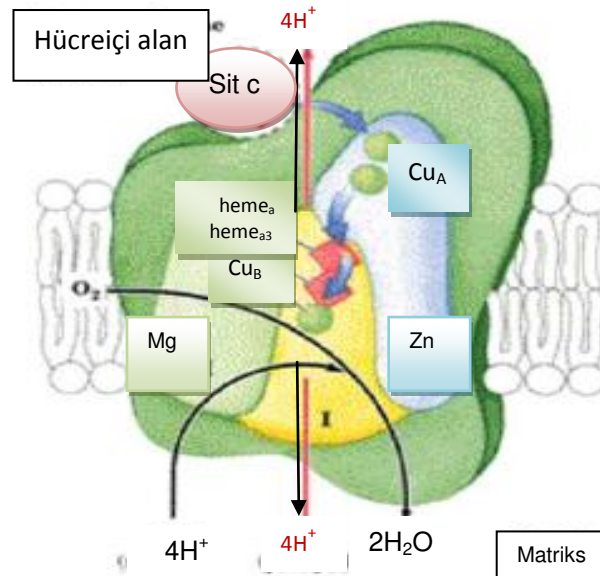
Dokularda üç ana fotoakseptör molekül bulunmaktadır: hemoglobin, miyoglobin ve SCO.¹⁰⁸ Üç fotoakseptör molekülden sadece membran proteini olan ve mitokondrideki elektron transport zincirinde yer alan SCO (kompleks IV) enerji metabolizması ve üretiminde yer almaktadır (Şekil2).¹⁰⁰ Kızıl ve NIR bölgesindeki bulunan fotoakseptörlerin solunum zincirinin terminal enzimi olan SCO olduğu düşünülmektedir.

SCO' yu, ilk kez Otto Warburg adlı Alman biyokimyacı mitokondriyel oksidatif respirasyon zincirinin terminal enzimi olarak tanımlamış ve 1931 yılında Nobel ödülü almıştır. Karbon monoksitin oksijen yerine SCO' ya bağlanarak solunumu inhibe edebileceğini ve bir ışık parlamasının karbon monoksitin yerini değiştirerek oksijenin tekrar bağlanmasını sağlayabileceğini ve böylece solunumun tekrar başlayacağını açıklamıştır.

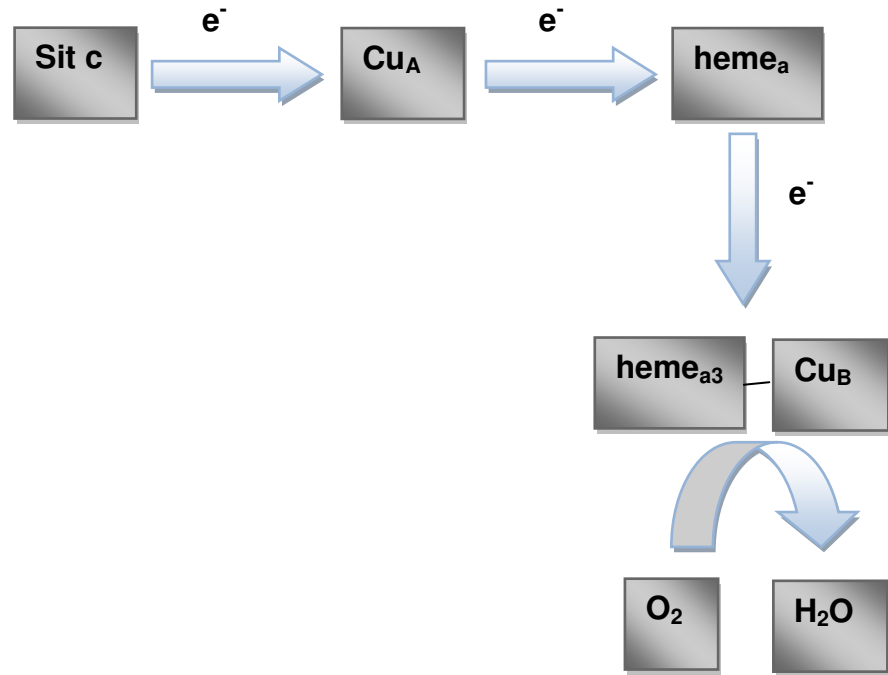


Şekil 2: Solunum zincirinde yer alan kompleksler ve SCO kompleksi (kompleks IV)¹¹⁰

SCO'nun yapısında demir içeren iki fonksiyonel grup (heme a ve heme a_3), iki redoks-aktif bakır bölge (Cu_A ve Cu_B), bir çinko ve bir magnezyum bulunmaktadır ve bu yapılar görünür ışık için olası emici moleküllerdir (Şekil 3). SCO, elektronun sitokrom c (sitc)' den moleküler oksijene transferine aracılık etmektedir. Elektron, SCO' nun katalitik döngüsünde suyla çözünebilir sit c' den Cu_A 'ya, ardından heme a 'ya ve a_3 - Cu_B 'nin binükleer merkezine transfer edilmekte ve oksijen suya indirgenmektedir (Şekil 4). Bu indirgenme oksijenin heme a_3 'e bağlanmasıyla bir dizi kısa zamanlı ara ürünün oluşması neticesinde gerçekleşmektedir. Bu ara ürünler en az yedi tanedir ve en iyi karakterize edilenleri ferröz-oksi kompleks ve peroksi türleridir.¹¹⁴ Ferrositokrom c oksidize olmakta, dioksijen indirgenmekte ve protonlar mitokondriyel matriksten sitozole pompalanmaktadır. Bu redoks kimyası sonucu oluşan serbest enerji mitokondrinin iç zarından elektrokimyasal potansiyele dönüştürülmekte ve ATP üretimi gerçekleşmektedir.¹¹⁴



Şekil 3: Mitokondriyel solunumda yer alan ve bir membran proteini olan SCO' nun yapısal görüntüsü (Zn: Çinko, Mg: Magnezyum, Cu: Bakır)¹¹⁰



Şekil 4: Elektronun, sitokrom c' den SCO' ya aktarılması ve SCO içindeki döngüsü sonucunda oksijenin suya indirgenmesi¹¹³

Mitokondriyel solunum durduğunda hücrelerin çevresine cevap verebilmesi için kimyasal sinyaller serbest radikaller ya da reaktif oksijen türleri (ROS) şeklinde oluşmaktadır.¹⁰⁷ Mitokondride NO sentezleyen bir enzim bulunmaktadır ve oksijenin sınırlı olduğu durumlarda NO üretilmektedir.¹¹⁵ NO, kompleks IV' ün (SCO) binükleer kısmı ile etkileşerek, mitokondriyel solunumu hızlı ve geri dönüşümlü olarak inhibe etmektedir.¹¹⁶ FBM uygulaması SCO' dan NO' nun ayrılmasını sağlamaktadır¹¹⁷; böylece oksijen tekrar SCO' ya bağlanarak bozulmuş olan oksijen tüketimi düzeltilmektedir.¹¹⁸ FBM uygulaması sırasında NO' nun biyoyararlanımı artmaktadır. SCO' dan ayrılan NO hem hücre içinde hipoksik sinyalde hem de hücre dışında vazodilatasyon ve diğer sinyal yollarında görev yapmaktadır.¹¹⁵

Lazer ve LED FBM benzer yolla etki göstermektedir. LED' in etki mekanizmasını daha ayrıntılı anlayabilmek için lazerin etki mekanizmasını incelemek gerekmektedir. Karu¹¹³, düşük enerjili lazerin hücreler üzerindeki primer ve sekonder etkilerini açıkladığı derlemede FBM' nin birincil etkisinin mitokondriyel sitokromların stimülasyonu ve ardından sırasıyla ikincil hücre sinyal yollarının başlaması olduğunu belirtmiştir. Bu derlemede dört olası primer etki mekanizması bulunduğu bildirilmiştir. Bunlar;

1. Fotostimülasyonun ardından redoks özelliklerinin değişmesinden dolayı solunum zincirindeki elektron transferinin artışı: SCO' daki Cu_A ve Cu_B ve heme *a* ve heme *a*₃ gibi reaksiyon merkezlerinin ışık ile uyarılması sonucunda bu merkezlerin redoks durumları etkilenmekte ve molekül içindeki elektron akışı değişmektedir.
2. Işık enerjisinin ısıya dönüştürülmesi sonucu ışık emen kromoforlarda sıcaklığın yükselmesi, moleküllerde yapısal değişikliklerin meydana gelmesi ve enzim aktivasyonu ve inhibisyonu gibi biyokimyasal reaksiyonların tetiklenmesi.
3. Solunum zincirindeki oksijenin kullanılması, oksijenin dört elektronunun suya indirgenmesini içerir. Tek elektronun indirgenmesi sonucunda OH⁻ (hidroksil) ve O₂⁻ (süperoksit) gibi serbest radikaller oluşur. Solunum zincirinde elektron akışının aktive edilmesi O₂⁻ anyon

üretimini de arttırmaktadır. Fotostimulasyon bir elektronun oto-oksidasyonunu ve O_2^- üretimini sağlar.

4. Işığın porfirin ya da flavoproteinler gibi moleküller tarafında emilmesi sonucu singlet oksijenin (1O_2) oluşması ve fotodinamik etki.

Ancak ışık uygulamasının etkili olabilmesi için solunum zincirindeki terminal enzimlerin redoks özelliklerinin değişmesi gereklidir.¹¹³ Işığın uygulanması saniyeler ya da dakikalar sürmekte ama hücrelerin biyolojik cevabı uygulama bittikten sonra oluşmaktadır. FBM ile indüklenmiş olan primer fiziksel ve kimyasal değişiklikler oluştuğundan sonra hücrelerde daha fazla ışık aktivasyonuna ihtiyaç duyulmayan biyokimyasal reaksiyon basamakları başlamaktadır ve buna sekonder reaksiyon denilmektedir.¹¹³

2.4.2.Fotobiyomodülasyonun hücresel etkisi ve kemoterapötik kullanımı

Hücresel düzeyde, FBM mitokondrideki enerji metabolizmasını geliştirerek; fibroblast proliferasyonu, atışmanı, kolajen ve prokolajen sentezini düzenlemekte, angiogenezi teşvik etmekte, makrofaj ve lenfositleri uyarmaktadır.¹⁰⁰ Ayrıca, keratinosit büyüme faktörü (KGF), TGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin üretimini arttırmaktadır.^{100 109} LED, hücrelerde apoptozisin önlenmesi ya da azaltılması, kan akımının artışı ve transkripsiyon faktörlerinin uyarılmasını sağlamaktadır.¹⁰⁷ Bu sinyal transdüksiyon yolları özellikle fibroblastlarda hücre proliferasyon ve migrasyonunu, sitokin, büyüme faktörleri ve inflamatuvar mediatörlerin

seviyelerinin düzenlenmesini ve anti-apoptotik proteinlerin artışını sağlamaktadır.¹¹⁹

Yara iyileşmesi üç aşamada gerçekleşmektedir: önce hücre inflamasyonunun azaldığı ve büyüme faktörlerinin salındığı inflamatuvar aşama, ardından hücre proliferasyonu ve son olarak da dokuların remodelasyonu.¹²⁰ Proliferasyon aşamasında endotel hücrelerinin stimülasyonu ile neovaskülarizasyon gerçekleşmekte¹²¹; fibroblast proliferasyonu ve kolajen birikimi artmaktadır.¹²² FBM biyolojik etkisini proliferatif aşamada göstermektedir.¹⁰⁰ İn vitro olarak değişik dalga boylarındaki NIR-LED ışık, sıçan fibroblastları, fare osteoblastları, iskelet kas hücreleri ve normal insan epitel hücrelerinde artış sağlamaktadır.¹¹²

Whelan ve ark.'ının¹⁰⁹ NIR-LED uygulamasının diyabetik farelerde bozulmuş yara iyileşmesi üzerindeki etkisi ve gen ekspresyonundaki değişiklikleri değerlendirdiği çalışmada, bazal membran ve belli doku rejenerasyon genlerinin LED uygulaması sonucunda arttığı görülmüştür. Yara iyileşmesi sırasında gerekli olan integrinler, nidojen, aktin ve kinezin motor proteinleri artış göstermiştir. Bu genlerin artışı yara kapanmasının hızlanmasını sağlamıştır.¹⁰⁰ Dall Agnol ve ark.'ının¹⁰⁶ diyabetik farelerde LED uygulamasının yara iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirdiği başka bir çalışmada; LED uygulanan farelerdeki yara boyutundaki azalmanın kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür. Histolojik değerlendirmede de FBM' nin iyileşme sürecini hızlandığı tespit edilmiştir.

Hiperbarik oksijen (HBO) terapisi iskemik, hipoksik ve enfekte yaralar için ortak bir tedavi şeklidir; ancak kronik rahatsızlığı ya

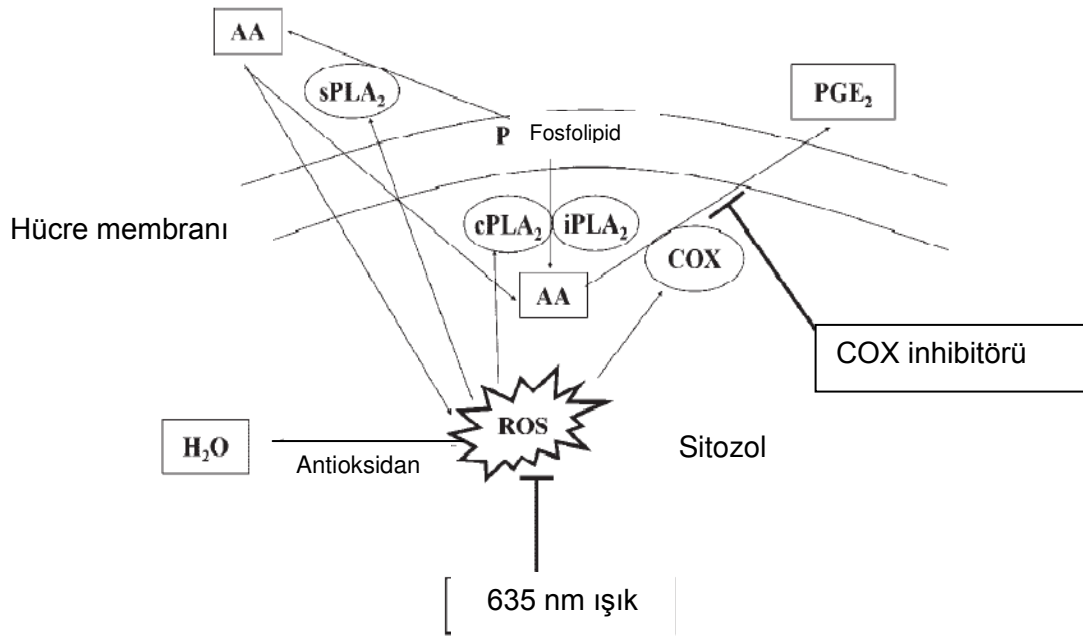
klostrifobisi olan hastalar için uygun değildir.¹¹² Bu durumda NIR-LED FBM uygun bir tedavi seçeneği olmaktadır.

Tüm canlı organizmalarda, oksijen radikalleri ya da ROS doğal olarak oluşmaktadır. İntraselüler ROS çok sayıda inflamasyonda kritik bir faktör olarak görülmektedir.¹²³ ROS' un inflamasyon sırasındaki en belirgin etkisi hücre membranı içinde fosfolipaz A₂' nin (PLA₂) aktivasyonu yoluyla fosfolipidlerin oksidatif modifikasyonu ve COX-2' nin mRNA ekspresyonunun stimulasıyondur.¹²⁴ Lim ve ark.' ı¹²⁴ ışık uygulamasının bazı moleküllerde elektron geçişi sağladığını ve görünür ışıkla oluşan elektron geçişiyle bir ROS olan O₂⁻ azaltılabildiğini rapor etmiştir. Yaptıkları çalışma sonucunda LED uygulamasının elektron geçişiyle ROS' u azalttığını, PGE₂ ve COX inhibisyonu gerçekleştirerek anti-inflamatuar etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.^{124 125} Bu çalışmada 635 nm dalga boyundaki ışık, antiinflamasyonda COX inhibitörü olan indometasin ve ibuprofen gibi NSAİ ilaçlara benzer etki göstermiştir. NSAİ' lerle karşılaştırıldığında, ışık uygulamasıyla COX-1 ve COX-2' nin mRNA ve protein ekspresyonu belirgin şekilde inhibe edilmiştir. LED, bu ilaçlardan farklı olarak ROS' un ayrışmasını sağlamıştır (Şekil 5).

Hipoksik koşullarda intraselüler ROS üretimi artmakta ve hücre canlılığı azalmaktadır. Lim ve ark.' ı¹²⁵ yaptıkları in vitro çalışmada LED' in hipoksik koşullarda hücre canlılığı ve anjiogenezik tüp formasyonu üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çalışma sonucunda LED uygulamasının ROS' un aşırı üretimini azaltıp, anjiogenezde yer alan bazı genlerin ekspresyonunu arttırarak hipoksik koşullarda anjiogenezik tüp formasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Vasküler fotomodülasyonun, inflammatuar hücrelerin azalması¹²⁶ ve makrofajlar, T-lenfositler, trombositler, endotel

hücreleri, fibroblastlar ve keratinositler yoluyla anjiojenik büyüme faktörlerinin stimülasyonu ile gerçekleştiği düşünülmektedir.^{112 127}

Dall Agnol ve ark.'ın¹²⁸ fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada 660 nm dalga boyundaki LED'lerin periferel sinir rejenerasyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. LED uygulamasının mitokondriyel oksidatif metabolizmayı teşvik ettiği, antioksidatif metabolizmayı aktive ettiği ve hücre hasarına karşı koruduğu tespit edilmiştir. Sinir hücrelerinde meydana gelen rejenerasyonun ise LED' in antioksidatif etkisinden kaynaklandığı görüşüne varılmıştır. LED, flep bölgesindeki serbest radikalleri baskılamış ve böylece hücre canlılığı artmıştır.¹²⁸



Şekil 5: FBM ve COX inhibitörlerinin ROS yolağındaki etki noktaları¹²⁴

Wong-Riley ve ark.' ı¹²⁹ LED uygulamasının tetradotoksin (TTX) üzerindeki etkisini araştırmıştır. TTX, primer kültür nöronları ve nöronal impulsları engelleyen, ATP ihtiyacını ve SCO' nun aktivitesini azaltan voltaj bağımlı sodyum kanal blokörüdür. Bu çalışmada LED uygulamasının TTX' in toksik etkisini tersine çevirdiği gözlenmiştir. Bu etkisini, TTX' e maruz kalmış nöronlarda SCO' yu kontrol seviyelerine geri getirerek ve nöronlardaki enzim aktivitesini artırarak gerçekleştirmiştir. Wong-Riley ve ark.' ı¹⁰⁸ başka bir çalışmalarında, NIR-LED uygulamasının 10-100 µM potasyum siyanite (KCN) maruz bırakılan primer kültür nöronlarında SCO aktivitesini kısmen düzelttiğini, 300 µM KCN' ye maruz bırakılan nöronlarda hücre ölümünü belirgin şekilde azalttığını ve 10 µM KCN uygulanan nöronlarda ATP seviyelerini düzenlediğini belirlemiştir.

Mitokondriyel fonksiyonda azalma çok sayıda retinal ve optik sinir hastalıklarının¹³⁰ ve ayrıca metanol zehirlenmesinin patogeneğinde¹³¹ yer almaktadır. Metanol zehirlenmesi sıklıkla körlükle sonuçlanan retina ve optik sinir hasarına yol açmaktadır. SCO, metanol zehirlenmesinin toksik metaboliti olan formik asit tarafından inhibe edilmektedir.¹¹⁰ LED uygulaması retinayı metanol türevi olan formatın neden olduğu histopatolojik değişikliklerden korumaktadır.¹¹⁰ Kızıl ve kızıl ötesine yakın ışık stimülasyonu ROS üretimini arttırmakta¹¹³ ve mitokondrideki ROS mitokondri, sitozol ve nukleus arasındaki iletişimde sinyal molekülü olarak görev yaparak LED tedavisini takiben retinayı koruyucu sürecin aktivasyonunda önemli bir rol oynamaktadır.¹¹⁰

LED FBM, kanser hastası olan bireylerde kemoterapötiklere bağlı olarak oluşan yan etkiler üzerinde olumlu etki göstermektedir. Çocukluk döneminde görülen kanserlerde kullanılan kematerapötik ilaçlar, hertwig epitelyal kök kını (HEKK) hücrelerinin proliferasyonu

sırasında uygulandıklarında seçici olmayan şekilde kök morfolojisini değiştirmektedir.¹³² Kemoterapötik olan vinblastin mikrotübül formasyonunu inhibe etmekte ve hücre proliferasyonunu engellemektedir. Ayrıca hücreleri serbest radikallerden koruyan bir antioksidan olan glutatyonun üretimini de azaltmaktadır. Hodgson ve ark.¹³³ FBM terapisinin vinblastin ile zehirlenmiş HEKK hücreleri üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çalışma neticesinde, vinblastinin HEKK hücrelerinin proliferasyonu ve glutatyon üretimi üzerindeki olumsuz etkilerinin belirgin şekilde azaldığı görülmüş ve FBM' nin HEKK hücrelerinin onarımında da olumlu etkisi bulunmuştur.

Kemik iliği nakli olacak lösemi hastalarında, nakilden önce verilen kemoterapötik ilaçların gastrointestinal yoldaki mukozaya zarar verdiği bilinmektedir. Bu tür hastaların büyük bir kısmının ağızda ülserler (oral mukozitis) gelişmektedir.¹¹⁰ Oral mukozitis ciddi ağrılara, kanamaya, artmış enfeksiyon riskine, çiğneme ve yutma güçlüğüne neden olmakta ve oral antiviral ve antifungal ajanlar ile enfeksiyon azaltılmaya çalışılmaktadır. Lazer uygulamasının oral mukozitiste yara iyileşmesini hızlandırdığı daha önce gösterilmiştir.¹³⁴ Whelan ve ark.¹³⁵ ise kemik iliği nakli olacak çocuk hastalarda LED FBM' nin oral mukozitisin gelişimini engellediğini tespit etmiştir.

2.4.3.Fotobiyomodülasyonun diş hekimliği uygulamalarındaki yeri ve implant stabilitesi üzerindeki etkisi

Kemik dokusu yüksek rejenerasyon kapasitesine sahiptir ve çoğunlukla normal yapı ve mekanik özelliklerini yeniden oluşturabilmektedir. Ancak, bu kapasitesinin belli sınırları vardır ve bozulmuş kan desteği, mekanik dayanıksızlık ve proliferasyon kapasitesi

daha yüksek olan dokuların varlığı nedeniyle tam bir iyileşme sağlanamayabilmektedir.¹³⁶

Diş hekimliğinde FBM, lazer ve LED cihazları ile gerçekleştirilmektedir. Kemik onarımını iyileştirmek için kullanılan kemik greftlerinin yanı sıra lazer uygulaması da günümüzde tercih edilen bir yaklaşımdır. Lazer ışınlarının kemik üzerindeki uyarıcı etkisi hem fibroblast ve osteoblastların proliferasyonlarının başlangıç fazında hem de mezenşimal hücrelerin ilk farklılaşmaları sırasında oluşmaktadır.¹³⁶

Diş hekimliğinde lazer terapisi kemik iyileşmesi amacıyla diş çekim soketi, kemik kırıkları, ortodontik tedavi süreci ve dental implant uygulamalarından sonra kullanılmaktadır.¹³⁶ Martinez ve ark.'ının¹³⁷ farelerde yaptıkları çalışmada, organik sığır kemiği ile greftlenmiş kemik defektlerine uygulanan lazerin, histolojik incelemelerde lazer uygulanmamış kontrollere göre iyileşmenin erken aşamalarında kolajen fiberlerinin birikimini ve iyi organize olmuş kemik trabeküllerinin miktarını arttırdığı görülmüştür. Bu etkinin lazer uygulanmış kemikte onarımın hızlanmasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Onarımın, hücre proliferasyonu ve matriks komponentlerini arttıran büyüme faktörlerinin, özellikle fibroblast büyüme faktörü, salınımı ya da kemik matriks sentezinin hızlanmasıyla gerçekleştiği düşünülmüştür.¹³⁶

Khadra ve ark.¹³⁸, 1.5 ya da 3 J/cm² galyum alüminyum arsenit (GaAlAs) diyot lazere maruz bırakılıp ardından titanyum implant diskleri üzerine ekilen insan osteoblast-benzeri hücrelerin ataşman, proliferasyon, farklılaşma ve TGF-β1 üretimini araştırmıştır. Lazer uygulaması hücresel ataşmanı belirgin şekilde arttırmış; ayrıca lazer

uygulamasından 96 saat sonra daha fazla hücre proliferasyonu görülmüştür. 3 J/cm² lazere maruz bırakılan hücrelerde TGF-β1 üretiminin belirgin şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir. Aynı araştırmacı lazer yerine LED kullandığı başka bir çalışmada, LED uygulamasının titanyum implant diskleri üzerine insan osteoblast-benzeri hücrelerin atışman ve proliferasyonlarını incelemiş ve 660 nm dalga boyundaki LED' in titanyum implant yüzeyine hücrelerin atışman ve proliferasyonları üzerine lazere benzer etki gösterdiğini bulmuştur. Ayrıca LED' in implant çevresindeki hücrelerin ve dokuların aktivitesini düzenleyebildiğini tespit etmişlerdir.¹³⁹

Brawn ve ark.²⁷, bilateral çekim bölgelerini sentetik hidroksiapatit ile greftlemiş ve bir tarafa 21 gün süreyle günde 10 dk LED uygularken diğer bölgeye uygulama yapmadan histolojik olarak iyileşmeyi değerlendirmiştir. Çekimden sonraki 35. günde hem deney hem kontrol bölgelerinden yumuşak ve sert dokuyu içeren biyopsi alınmıştır. Histolojik değerlendirmede deney bölgesinde içinde yer yer olgunlaşmamış kemik bulunan ve inflamasyon görülmeyen yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. LED uygulanan sokette greft daha çabuk rezorbe olmuştur. Kan akımının LED uygulamasıyla artışına bağlı olarak çekim soketinde oksijen ve besin konsantrasyonu yükselmiş; fibroblast, osteoblast, immun sistem hücreleri daha iyi fonksiyon görmüş ve yeni osteoid ve kemik oluşumu artmıştır.

FBM' nin implant stabilitesinin geliştirilmesi üzerindeki olumlu etkisi hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{3 140 141}

Uysal ve ark.' inin¹⁴², farelerde LED FBM terapisinin farklı ortodontik kuvvet seviyelerinde immediate olarak yüklenen mini vidaların

stabiliteleeri üzerindeki etkisini değerlendirdiği in vivo çalışmada; 10 gün süreyle günde 20 dk uygulanan 618 nm dalga boyundaki ışığın deney grubunda kontrol grubuna kıyasla ISQ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış sağladığı belirlenmiştir. Uygulanan ortodontik kuvvet arttırıldığında, kontrol grubundaki ISQ değerlerinde azalma gözlenmiştir.

İmplant yerleştirilen kemiğe LED uyguladığında, implantın yükleme için gerekli olan stabiliteye daha erken dönemlerde ulaştığı grlmektedir.³ Kwong-Hing ve ark.¹⁴³ bilateral indirekt sinüs lifting yaparak greftledikleri kemiğe implant yerleştirdikten sonra bir tarafa 21 gün süreyle LED uygulamıştır. LED uygulaması yapılan tarafta başlangıç ISQ değeri 39 iken; bu değer iki haftalık süreç içinde artmış ve üçüncü haftada 70' e ulaşarak son ölçümün yapıldığı üçüncü aya kadar plato çizmiştir. Kontrol bölgesinde ise başlangıç değeri 41 ölçülmüş ve ancak ikinci aydan sonra 64' e yükselmiştir. LED uygulaması stabilitenin daha hızlı artış göstermesini sağlamıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza Aralık 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı' na, kısmi veya total diş eksikliği bulunan ve bu dişsiz alanların implant uygulaması ile rehabilite edilmesi amacıyla başvuran bireyler dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen:

- 1 Yaşları 17-62 arasında değişen
- 2 Lekholm&Zarb' a göre kemik kalitesi Tip 2 ve 3 olan¹⁴⁴
- 3 Metabolik kemik hastalığı bulunmayan
- 4 İmplant uygulaması yapılacak olan bölgede en az 6 ay önce diş çekimi yapılmış
- 5 İmplant uygulanacak alanda yeterli kemik hacmi bulunan ve kret augmentasyonu gerekmeyen
- 6 Yeterli oral hijyene sahip
- 7 Bruksizm alışkanlığı bulunmayan toplam 15 hastanın 7' si deney, 8' i kontrol grubunda değerlendirildi (Tablo 1). Kontrol grubundaki hastalara 12 adet ve deney grubundaki hastalara 10 adet implant uygulaması yapıldı.

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Yerel Etik Kurulu' na sunularak alınan onay doğrultusunda çalışmaya başlandı (14.06.2011 tarihli 18/3 sayılı karar).

Tablo 1: Çalışma Grupları

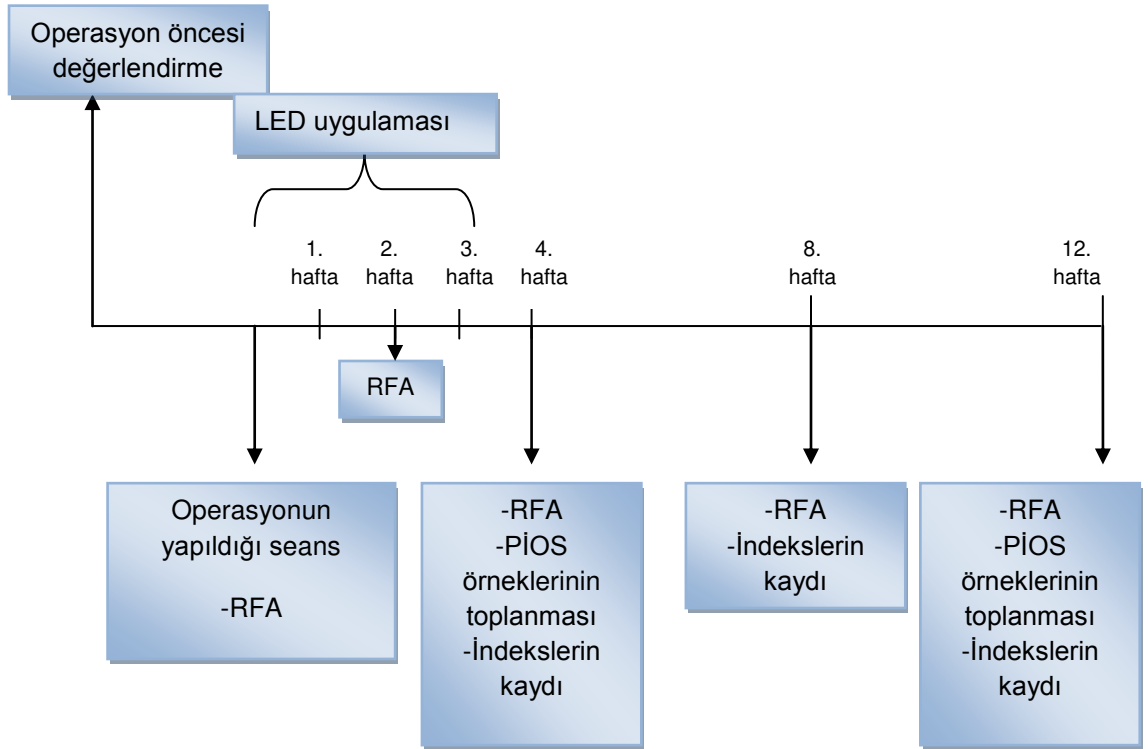
	Kontrol n₁=8	Deney n₁=7
Yaş	45,87±13,46	50,43±9,25
Cinsiyet	Kadın n ₁ =2 Erkek n ₁ =6	n ₁ =4 n ₁ =3
Sigara	n ₁ =2	n ₁ =2
Maksilla Mandibula	n=5 n=7	n=7 n=3
İmplant çapı 3,4 mm 3,8 mm 4,5 mm	n=3 n=4 n=5	n=0 n=4 n=6
İmplant boyu 9,5 mm 11 mm 13 mm	n=2 n=9 n=1	n=2 n=7 n=1
Kemik tipi Tip 2 Tip 3	n=8 n=4	n=4 n=6

n₁=hasta sayısı

n=implant sayısı

Tablo 2: Çalışma Takvimi

	Cerrahi öncesi	Başlangıç	2.hafta	4.hafta	8.hafta	12.hafta
İndeksler	X			X		X
RFA		X	X	X	X	X
PİOS örneklerinin toplanması				X		X



Şekil 6: Çalışma takvimi

Cerrahi operasyon öncesinde bütün hastalardan tüm ağız klinik indeksler kaydedildi. Ayrıca implant yapılacak bölgedeki kemiğin değerlendirilmesi amacıyla panoramik radyografiler alındı ve uygulama yapılması planlanan bölgenin uygun olduğu belirlendikten sonra operasyon aşamasına geçildi. Çalışma takvimi tablo 2 ve şekil 6' te gösterildi.

3.1.Cerrahi Operasyon

Bütün cerrahi operasyonlar Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı' na ait ameliyathanede gerçekleştirildi. Operasyonun gerçekleştirileceği bölgedeki hissizlik Artikain hidroklorür (Maxicaine fort) kullanılarak yapılan lokal ya da rejonel anestezi ile sağlandı. Operasyondan önce tüm hastalara klorhekzidin glukonat içeren gargara ile ağızları çalkalattırıldı.

İmplantın yerleştirileceği konumu belirlemek ve yerleştirilecek implant boyutuna karar vermek amacıyla panoramik radyografiler kullanıldı. Tüm hastalarda iyileşme ve stabilite değerlerinde farklılık olmaması amacıyla aynı implant sistemi, Xive (Dentsply-Friadent, Mannheim, Almanya) kullanıldı. İmplant yerleştirilecek dişsiz bölgede 15 numaralı bistüri kullanılarak krestal insizyon yapıldı; ardından periost elevatörü yardımıyla tam kalınlık mukoperiosteal flep kaldırıldı. Flep kaldırıldıktan sonra kemik üzerinde kalan yumuşak dokular uzaklaştırıldı. Periodontal sond yardımıyla implant konumu belirlendi ve rond frez kullanılarak bu konumlar kortikal kemik üzerinde işaretlendi. İşaretleme yapıldıktan sonra 2.0 mm çapında pilot drill ile implantın boyuna ve açısına uygun olacak şekilde kavite hazırlandı. Ardından kavite yerleştirilmesi

planlanan implantın çapına göre sırasıyla 3.0, 3.4, 3.8 ve 4.5 mm çapındaki frezlerle genişletildi. Her frezin ardından implant konumunun ve paralelliğinin kontrol edilmesi için rehber pinler kullanıldı ve ardından bir sonraki freze geçildi. İmplant kavitesi hazırlandıktan sonra uygun taşıyıcı parçalar yardımıyla implant sokete yerleştirildi.

Taşıyıcı parça çıkarıldı ve stabilite ölçümü için kullanılan implant sistemine uygun aktarıcı parça yerleştirildi. Osstell ISQ (Integrations Diagnostics AB, Göteborg, Sweden) yardımıyla implantların primer stabilitesi ölçüldü. Ölçümler cihaza bağlı bulunan prob' un, aktarıcı parçaya bukkal ve mezial yönlerden yaklaştırılmasıyla gerçekleştirildi. Biri yüksek diğeri düşük iki ISQ değeri kaydedildi ve bu iki değerin ortalaması alınarak implanta ait ortalama ISQ değeri hesaplandı. Ardından aktarıcı parça çıkarıldı ve implantların kapama vidaları yerleştirildi. Flep orjinal pozisyonuna getirilerek 3.0 ipek sütün kullanılarak kapatıldı.

Deney grubundaki hastalarda, flep kapatılarak operasyon tamamlandıktan sonra implantın yerleştirildiği bölgeye LED cihazı (Osseopulse™ AR 300, Biolux Research, Vancouver, British Colombia, Kanada) kullanılarak 20 dk süreyle 605-631 nm görünür kırmızı ışık spektrumunda 20 mW/cm² lik enerjiyle FBM terapisi uygulandı.

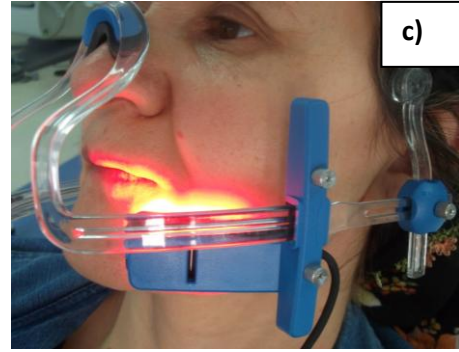
LED cihazı kulaklar ve burundan destek alan parçalarıyla yüze sabitlendi. Üzerinde bulunan ve hareket ettirilebilen LED dizisi implant bölgesine denk gelecek şekilde konumlandırıldı ve takılı bulunduğu ray üzerindeki vidalar sıkılarak sabitlendi. Böylece uygulama sırasında konumunun değişme olasılığı ortadan kaldırıldı. Uygulama süresini takip etmek için cihazın kontrol ünitesi üzerinde 20 dk' dan

başlayan geri sayım izlendi; süre bittiğinde cihaz ikaz verdi ve uygulama sona erdi (Resim 1). Cihaz kapatılarak ekstraoral başlık çıkartıldı. Bu uygulama üç haftalık süreç içinde ilki operasyon günü olmak üzere haftada üç kez (toplam dokuz kez) tekrarlandı (Resim 2 a, b, c).

Operasyon sonrasında tüm hastalara bir hafta süresince kullanmaları için 1000 mg amoksisilin-klavulonat (Augmentin® BID tb, 2x1, Fako) ve %0,12' lik klorheksidin glukonat-bendizamin hidroklorür içeren gargara (Kloroben® 3x1, Drog-san) reçete edildi. Hastalara oral hijyenlerini nasıl gerçekleştirecekleri anlatıldı ve tüm hastalar bir hafta sonra süturlarının alınması amacıyla tekrar çağrıldı.



Resim 1: Kontrol ünitesi (solda), LED dizisi (sağda)



Resim 2 a,b,c: LED cihazının implant uygulanan bölgeye göre konumlandırılması

3.2.Klinik verilerin toplanması

Operasyondan iki hafta sonra tüm hastalar tekrar çağrıldı. İmplantın konumu bir sond yardımıyla belirlendi ve 15 numaralı bistüri kullanılarak implantın kapama vidası açığa çıkacak şekilde mukozanın üstü açıldı. İmplantın kapama vidası çıkartıldı ve RFA cihazının aktarıcı parçası takılarak hem meziodistal hem de bukkolingual yönlerden iki ölçüm yapılarak ISQ değerleri kaydedildi. Aktarıcı parçayı uzaklaştırdıktan sonra periyodik ISQ ölçümlerinin yapılabilmesi amacıyla implantın üstü mukoza ile kapatılmadı ve implant çapına uygun iyileşme başlığı takıldı. Operasyondan sonraki 4, 8 ve 12. haftalarda bu ölçümler tekrarlandı ve stabilite değerleri kaydedildi (Resim 3-6). Çalışma sonunda her implant için kaydedilen iki ISQ değerinin ortalaması alınarak implantlara ait ortalama ISQ değeri hesaplandı.



Resim 3: İmplant bölgesinin iyileşme başlığı yerleştirilmiş görünümü



Resim 4: Aktarıcı parçayı yerleştirmeden önce iyileşme başlığının çıkartılması ve implant bölgesinin görünümü



Resim 5: Aktarıcı parçanın implantın içerisine yerleştirildikten sonraki görüntüsü



Resim 6: Osstell™ cihazı ile stabilitenin ölçülmesi

Operasyondan sonra 4. ve 12. haftada öncelikle PiOS örnekleri toplanmış ve ardından Williams sondu kullanılarak implant çevrelerinde klinik indekler [Sillness&Löe Plak İndeksi (PI), Löe&Sillness Gingival İndeks (GI), cep derinliği (CD) ve sondlamada kanama (SK)] kaydedildi.

Plak indeksi (PI)

Silness&Löe¹⁴⁵ plak indeksi kullanılarak implant çevresindeki plak miktarı değerlendirildi. Bu indekse göre;

0 Dişetine yakın implant yüzeyinde plak yok

1 İmplant yüzeyinde sond ile belirlenebilen ince film tabakası halinde plak varlığı

2 Dişeti kenarına komşu implant yüzeyinde çıplak gözle görülebilen orta derecede plak varlığı

3 Dişeti kenarına komşu implant yüzeyinde çıplak gözle görülebilen yoğun plak varlığı

Gingival İndeks (GI)

Löe&Silness¹⁴⁶ gingival indeksi kullanılarak implant çevresindeki mukozanın sağlığı 0-3 arasında skorlanarak değerlendirildi.

0 Sağlıklı dişeti

1 Hafif iltihap, renk değişikliği ve ödem varlığı, ancak sondlamada kanama yok

2 Orta derecede iltihap, kızamıklık, ödem ve sondlamada kanama varlığı

3 Şiddetli iltihap, belirgin kızamıklık, ödem ve sondlamada kanama varlığı

Cep derinliği (CD)

Her implantın çevresinde altı bölgeden (distobukkal, midbukkal, meizobukkal, distopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual) cep derinliği kaydedildi

Sondlamada kanama

Cep derinlikleri ölçüldükten sonra 30 sn beklendi ve kanama var/yok olarak kaydedildi.

PIOS örneklerinin toplanması ve laboratuvar işlemleri

Örnek bölgesi steril pamuk rulolarla izole edildikten sonra, supragingival plak uzaklaştırıldı, bölge plak ve tükrük kontaminasyonunu engellemek amacıyla hava ile kurutuldu. Standart kağıt şeritler (Periopaper, Oraflow Inc, New York, ABD) iyileşme başlığının çevresindeki peri-implant oluşun yaklaşık 1 mm içine yerleştirilerek 30 sn beklendi (Resim 5, 6). Tükrük ve kan ile kontamine olduğu görülen kağıt şeritler incelemeye alınmadı. Toplanan sıvı hacminin tespit edilmesi amacıyla Periotron 8000 (Oraflow, Inc, Smithtown, NY) kullanıldı. Cihaz ölçüm yapılmadan önce kalibre edildi ve 0' a ayarlandı. Sıvı hacmi ölçüldükten sonra kağıt şeritler Eppendorf tüplerinin içine yerleştirildi ve laboratuvar analizlerinin yapıldığı güne kadar -20°C' de saklandı.

Toplanan tüm PİOS miktarlarının periotron birimi olarak ölçümü tamamlandıktan sonra, ölçülen bu değerler MLCONVRT.EXE programı (Oraflow, Inc, Smithtown, NY) kullanılarak mikrolitre değerlerine çevrildi ve PİOS hacmi hesaplandı.



Resim 7: Örnek alınacak olan bölgenin pamuk rulo ile izole edilmesi



Resim 8: Periimplant oluğa kağıt seridin yerleştirilmesi

PİOS örneklerindeki IL-1 β , TGF- β , NO ve PGE₂ seviyelerinin tespiti için öncelikle tüm ependorf tüplerinin içerisine 1200 μ l' lik fosfat tamponunda albümin çözeltisi konuldu. Ardından tüpler 8600 rpm devirde +4°C' de 5 dk santrifüjlendi. Üretici firmaların belirttiği prosedürlere göre laboratuvar işlemleri yürütüldü.

TGF- β miktarının belirlenmesi için human TGF- β 1 Instant ELISA kiti (Bendermed Systems, Diagnostics, Viyana, Avusturya) kullanıldı. Mikrokuyucuklar anti-human TGF- β 1 monoklonal antikor ile kaplandı. Örnekte ya da standartta bulunan TGF- β 1 mikrokuyucuklara emdirilen antikorlara bağlandı; anti TGF- β 1 monoklonal antikor, ilk antikor tarafından yakalanan human TGF- β 1' e bağlandı. İnkübasyonu takiben, enzim bağlı anti-human TGF- β 1 yıkama işlemi sırasında uzaklaştırıldı ve anti-human TGF- β 1 ile reaksiyona giren substrat solüsyonu (15ml tetrametil benzidin) kuyucuklara eklendi. Örnekte bulunan çözünebilir TGF- β 1 miktarı doğrultusunda renkli bir ürün oluştu. Reaksiyon, 1M fosforik asit eklenerek sonlandırıldı ve emilim 450 nm' de ölçüldü. Yedi TGF- β 1 standart çözeltisinden bir standart eğrisi hazırlandı ve örnekte bulunan human TGF- β 1 konsantrasyonları belirlendi.

IL-1 β tayini için, human IL-1 β ELISA kiti (Bendermed Systems, Diagnostics, Viyana, Avusturya) kullanıldı. Anti-human IL-1 β kaplı antikor mikrokuyucuklara emdirildi. Örnekte ya da standartta bulunan IL-1 β mikrokuyucuklara emdirilen antikorlara bağlandı. Biotin-bağlı anti-human IL-1 β antikoru eklendi ve bu antikor ilk antikor tarafından yakalanan human IL-1 β ' ya bağlandı. İnkübasyonu takiben, biyotin bağlı anti-human IL-1 β yıkama işlemi sırasında uzaklaştırıldı. Anti-human IL-1 β monoklonal antikor eklendi ve biyotin bağlı anti-human IL-1 β antikoruna bağlandı. Anti-human IL-1 β monoklonal antikor, yıkama işlemi sırasında uzaklaştırıldı ve

anti-human IL-1 β monoklonal antikor ile reaksiyona giren substrat solüsyonu kuyucuklara eklendi. Örnekte bulunan çözünebilir IL-1 β miktarı ile orantılı olarak renkli bir ürün oluştu. Reaksiyon 1M fosforik asit eklenerek sonlandırıldı ve emilim 450 nm' de ölçüldü. Yedi IL-1 β standart çözeltisinden bir standart eğrisi hazırlandı ve örnekte bulunan human IL-1 β konsantrasyonları belirlendi.

Örneklerdeki PGE₂ seviyeleri, Prostaglandin E₂ EIA Kit Monoclonal (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI) kullanılarak belirlendi. Bu testin prensibi, PGE₂ monoklonal antikoruna için PGE₂ ve bir PGE₂ asetilkolinesteraz bileşiği arasındaki yarışa dayanmaktadır. PGE₂ asetilkolinesteraz bileşiğinin konsantrasyonu sabitken; PGE₂ konsantrasyonu değişiklik göstermektedir. PGE₂ monoklonal antikoruna bağlanabilen PGE₂ asetilkolinesteraz bileşiğinin miktarı, kuyucuklarda bulunan PGE₂ konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Bu antikor-PGE₂ kompleksi daha önceden kuyucuğa bağlanmış olan keçi poliklonal anti-fare IgG' ye bağlandı. Bu tabla, bağlı olmayan belirteçlerin uzaklaştırılması için yıkandı ve sonra Ellman belirteci (PGE₂ asetilkolinesteraz substratı içeren) kuyucuğa eklendi. Bu enzimatik reaksiyon sonucunda farklı bir sarı ürün oluştu ve 412 nm' de emildi. Spektroskopik olarak değerlendirilen rengin yoğunluğu, kuyucuğa bağlı olan PGE₂ asetilkolinesteraz bileşiğinin miktarı ile orantılıydı. Ayrıca rengin yoğunluğu, inkübasyon sırasında mevcut olan serbest PGE₂ miktarı ile ters orantılıydı.

PİOS örneklerindeki NO miktarını belirlemek amacıyla Colorimetrik Nitric Oxide Assay Kit (Oxford Biomedical Research, Inc. Oxford MI, ABD) kullanıldı. NO, son ürünleri olan nitrat ve nitrit birikiminin spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle belirlendi. Su içeren solüsyonlarda, NO hızlı bir şekilde nitratı nitrite dönüştürmektedir. Griess reaksiyonu ile

nitrit miktarı belirlenmeden önce, NADH-bağımlı nitrat redüktaz enzimi nitratın nitrite dönüştürülmesi amacıyla kullanıldı. Bu yolla toplam NO üretimi belirlendi. Reaksiyon 540 nm' de tamamlandı ve mikrotitre tabla okuyucusunda emilim değerleri okundu. Standart eğri oluşturulurdu ve bu eğriden örnek konsantrasyonları belirlendi.

Tüm parametrelerin hem toplam miktarları pikogram (pg) hem de PİOS içerisindeki konsantrasyonları pikogram/mikrolitre (pg/μl) olarak hesaplandı.

3.3.İstatistiksel değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (25. – 75. yüzdeler) olarak nominal değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Nominal değişkenler Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişki olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Gruplar içerisinde 4. hafta ve 12. hafta ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı normale yakın dağılan değişkenler için Bağımlı t testi ile, normale yakın dağılmayan değişkenler

ise Wilcoxon İşaret testi ile değerlendirildi. ISQ düzeylerinin takip zamanları arasında anlamlı değişiklik gösterip göstermediği Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi ile değerlendirildi. Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi sonucunda anlamlı fark görülen durumlarda farka neden olan takip zamanlarını tespit etmek amacıyla Bonferroni Düzeltmeli Çoklu Karşılaştırma testi uygulandı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmamızda kontrol grubu implant operasyonunun ardından LED uygulaması yapılmamış olan bireylerden oluşurken; deney grubu operasyon gününden sonraki üç hafta boyunca haftada üç kez LED uygulaması yapılan bireylerden oluşturuldu.

4.1.Genel Bulgular

Hastalara ait demografik bulgular tablo 3' te gösterildi. Hastalar cinsiyetlerine göre gruplar arasında homojen dağılım gösterdi. İmplant yerleştirilen bölgelerdeki kemik kalitesi (Tip 2 veya Tip 3 kemik) gruplar arasında farklı bulunmadı (Tablo 3). Yerleştirilen implantların boyları ($p=0,771$) ve çapları ($p=0,283$) göz önünde bulundurulduğunda iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 4).

4.2.Klinik Bulgular

Tedavi öncesinde tüm ağızdan alınan PI, GI, CD ve SK değerleri kontrol ve deney grubu arasında karşılaştırıldığında; gruplar arasında başlangıç klinik ölçümleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 3 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda yer alan bireylerin demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p-değeri
Yaş (ort±s.s)	45,9±13,5	50,4±9,2	0,466
Cinsiyet E/K (n)	6 (%75,0) / 2 (%25,0)	3 (%42,9) / 4 (%57,1)	0,315
Sigara Öyküsü (n)	2 (%25,0)	2 (%28,6)	1,000
Kemik Kalitesi 2/3 (n)	8 (%66,7) / 4 (%33,3)	4 (%40,0) / 6 (%60,0)	0,391

E/K: Erkek/Kadın, 2/3: Tip 2/Tip3.

4.2.1.Klinik bulguların kontrol ve deney grubunda grup içi karşılaştırılması

Kontrol grubunda implant çevresinde kaydedilen PI değerlerinde zaman içerisinde artış gözlemlendi; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,399$, Tablo 5). Deney grubunda ise iki dönem arasında PI ortalamalarında azalma oldu; ancak bu değişim anlamlı olmadı ($p=0,593$, Tablo 5).

Hem deney hem de kontrol gruplarında GI değerleri zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermedi ($p=0,336$;kontrol, $p=0,180$; deney, Tablo 5).

Kontrol grubunda 4. haftadan 12. haftaya kadar CD değerlerinde bir azalma görülürken; deney grubunda artış görüldü. Ancak bu değişimler iki grup içinde de anlamlı olmadı ($p=0,889$; kontrol, $p=0,271$; deney, Tablo 5).

Kontrol grubunda SK değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı olmadı ($p=0,655$, Tablo 5). Deney grubunda zaman içinde SK değerlerinde görülen değişim anlamlı görülmedi ($p=0,317$, Tablo 5).

4.2.2.Klinik parametrelerin kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırılması

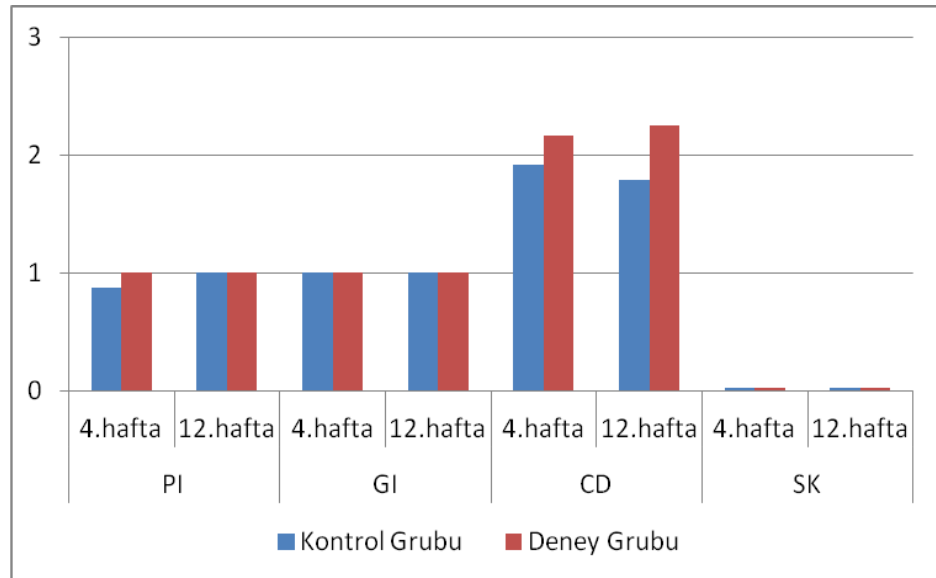
Klinik parametrelerde 4. ve 12. haftalarda kontrol ve deney gruplarında görülen değişimler Şekil 7' de gösterildi.

Kontrol ve deney grupları arasında 4. haftadan 12. haftaya kadar PI ($p=0,281$), GI ($p=0,281$), CD ($p=0,536$) ve SK ($p=0,779$) değerlerinde gözlenen değişimler arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 4 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda implant boyu, implant çapı ve tüm ağız indeks ölçümleri [median (min-max)]

Değişkenler	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p-değeri
İmplant Boyu	11,0 (11,0-11,0)	11,0 (10,6-11,0)	0,771
İmplant Çapı	3,8 (3,5-4,5)	4,5 (3,8-4,5)	0,283
PI	0,7 (0,6-0,9)	0,7 (0,5-0,9)	0,950
GI	1,0 (0,8-1,1)	1,1 (0,9-1,2)	0,345
CD	2,1 (1,9-2,4)	2,2 (2,0-2,7)	0,282
SK	0,1 (0,02-0,1)	0,1 (0,03-0,3)	0,345

PI: Plak İndeks, GI: Gingival İndeks, CD: Cep Derinliği, SK: Sondlamada kanama.



Şekil 7 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda klinik parametrelerde zaman içinde görülen değişim

Tablo 5 : 4. hafta ve 12. haftada LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda kaydedilen klinik parametrelerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları [median (min-max)]

Değişkenler	4.hafta	12.hafta	p-değeri *	Değişim	p-değeri **
Pi					0,281
<i>Kontrol Grubu</i>	0,87 (0,16-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,399	0,25 (-0,37 – 0,84)	
<i>Deney Grubu</i>	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (0,12-1,00)	0,593	0,0 (0,0 – 0,0)	
Gi					0,281
<i>Kontrol Grubu</i>	1,00 (0,22-1,00)	1,00 (0,72-1,00)	0,336	0,0 (-0,19 – 0,53)	
<i>Deney Grubu</i>	1,00 (0,75-1,00)	1,00 (0,50-1,00)	0,180	0,0 (-0,25 – 0,0)	
CD					0,536
<i>Kontrol Grubu</i>	1,92 (1,56-2,25)	1,79 (1,33-2,66)	0,889	-0,12 (-0,5 – 0,6)	
<i>Deney Grubu</i>	2,17 (2,08-2,42)	2,25 (2,00-2,83)	0,271	0,17 (-0,17 – 0,5)	
SK					0,779
<i>Kontrol Grubu</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,655	0,0 (0,0 – 0,0)	
<i>Deney Grubu</i>	0,0 (0,0-0,25)	0,0 (0,0-0,12)	0,317	0,0 (0,0 – 0,0)	

*Gruplar içerisinde 4.hafta ve 12.hafta ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar

**Gruplar arasında 4.haftaya göre 12.haftadaki değişim miktarları yönünden yapılan karşılaştırmalar

4.3.İmplant Stabilite Değerleri

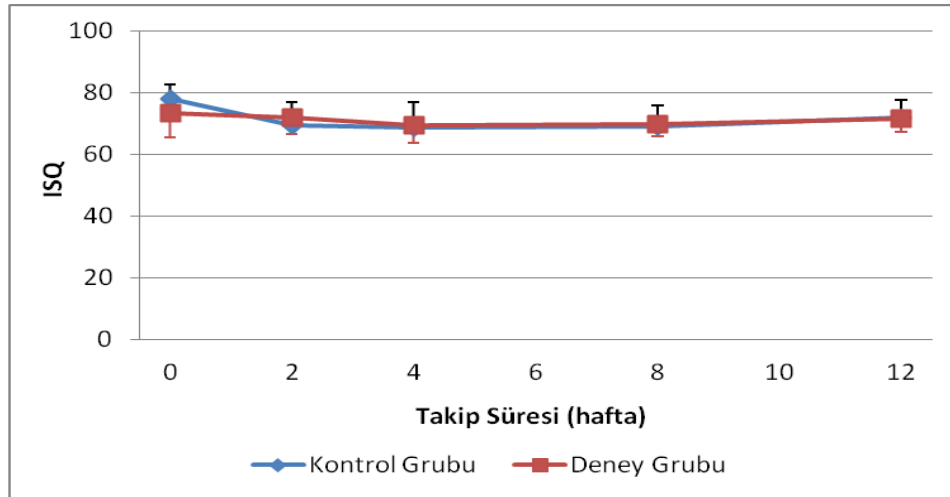
Kontrol ve deney gruplarında başlangıç ISQ değerleri sırasıyla $77,91 \pm 4,80$ ve $73,20 \pm 7,87$ oldu. Kontrol grubunda kaydedilen ISQ değerlerinde başlangıca göre 2. haftadan itibaren anlamlı düşüş görüldü ($p=0,005$, Tablo 6). Kontrol grubunda 8. hafta ve 12. hafta ISQ değerleri arasındaki değişim anlamlı bulunmadı ($p=0,005$, Tablo 6). Deney grubu içerisinde başlangıç ISQ düzeyleri çalışma süresi boyunca korundu ve anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p=0,156$, Tablo 6). Gruplar arası karşılaştırdığımızda ise deney ve kontrol grubu arasında ISQ değerleri bakımından bir fark görülmedi (Tablo 7). Kontrol ve deney grubunda ISQ değerlerinin izlediği seyir Şekil 8’ de gösterildi.

Kontrol grubunda ISQ değerlerinin zaman içindeki değişimleri ve kemik kalitesi (Tip 2 veya Tip 3) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 8). Deney grubunda da benzer sonuçlar elde edildi ve kemik kalitesi ile ISQ değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 6 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda takip zamanları içerisindeki implant stabilite katsayısı ölçümleri

Takip Zamanı	Kontrol Grubu (ort $\pm$ s.s)	Deney Grubu (ort $\pm$ s.s)
Başlangıç	77,9 $\pm$ 4,8 ^{a,b,c,d}	73,2 $\pm$ 7,9
2.Hafta	69,3 $\pm$ 7,4 ^a	71,8 $\pm$ 5,2
4.Hafta	68,7 $\pm$ 8,2 ^b	69,3 $\pm$ 5,5
8.Hafta	68,9 $\pm$ 6,7 ^{c,e}	69,7 $\pm$ 3,9
12.Hafta	71,7 $\pm$ 6,0 ^{d,e}	71,4 $\pm$ 4,2
p-değeri	0,005	0,156

a;Başlangıç ile 2.hafta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,018),
b;Başlangıç ile 4.hafta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001),
c;Başlangıç ile 8.hafta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001),
d;Başlangıç ile 12.hafta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,005),
e;8.hafta ile 12.hafta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,013).



Şekil 8: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) zaman içinde implant stabilite katsayısı değerlerinin seyri

Tablo 7 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda takip zamanları arasında implant stabilite katsayısının değerlerindeki değişim miktarları (ort. fark $\pm$ s.h)

Takip Zamanları	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p-değeri *
2.Hafta - Başlangıç	-8,6 $\pm$ 7,31	-1,4 $\pm$ 4,72	0,014
4.Hafta - Başlangıç	-9,3 $\pm$ 5,46	-3,9 $\pm$ 6,07	0,042
8.Hafta - Başlangıç	-9,0 $\pm$ 5,40	-3,5 $\pm$ 6,50	0,042
12.Hafta – Başlangıç	-6,2 $\pm$ 4,44	-1,8 $\pm$ 7,49	0,102
4.Hafta - 2.Hafta	-0,6 $\pm$ 5,74	-2,5 $\pm$ 5,06	0,431
8.Hafta - 2.Hafta	-0,3 $\pm$ 5,28	-2,1 $\pm$ 3,50	0,390
12.Hafta - 2.Hafta	2,4 $\pm$ 5,00	-0,4 $\pm$ 4,25	0,175
8.Hafta - 4.Hafta	0,3 $\pm$ 4,56	0,5 $\pm$ 2,87	0,925
12.Hafta - 4.Hafta	3,0 $\pm$ 3,77	2,1 $\pm$ 4,11	0,582
12.Hafta - 8.Hafta	2,8 $\pm$ 2,22	1,7 $\pm$ 2,03	0,243

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,005$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 8 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda kemik kalitesine göre takip zamanları arasındaki implant stabilite katsayısı ölçümlerinin grup içi değerlendirilmesi (ort $\pm$ s.s)

Takip Zamanları	Tip 2	Tip 3	p-değeri *
2.Hafta - Başlangıç			
<i>Kontrol Grubu</i>	-8,5 $\pm$ 7,9	-8,9 $\pm$ 7,1	0,938
<i>Deney Grubu</i>	-1,5 $\pm$ 2,3	-1,3 $\pm$ 6,1	0,960
4.Hafta - Başlangıç			
<i>Kontrol Grubu</i>	-8,6 $\pm$ 5,9	-10,5 $\pm$ 5,1	0,600
<i>Deney Grubu</i>	-4,6 $\pm$ 7,5	-3,4 $\pm$ 5,7	0,778
8.Hafta - Başlangıç			
<i>Kontrol Grubu</i>	-9,4 $\pm$ 6,2	-8,1 $\pm$ 3,9	0,725
<i>Deney Grubu</i>	-4,0 $\pm$ 4,6	-3,1 $\pm$ 7,9	0,841
12.Hafta - Başlangıç			
<i>Kontrol Grubu</i>	-6,4 $\pm$ 4,4	-5,8 $\pm$ 5,1	0,814
<i>Deney Grubu</i>	-1,5 $\pm$ 5,3	-2,0 $\pm$ 9,2	0,925
4.Hafta - 2.Hafta			
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,1 $\pm$ 6,5	-1,6 $\pm$ 4,5	0,690
<i>Deney Grubu</i>	-3,1 $\pm$ 8,1	-2,1 $\pm$ 2,5	0,817
8.Hafta - 2.Hafta			
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,9 $\pm$ 5,8	0,8 $\pm$ 4,5	0,638
<i>Deney Grubu</i>	-2,5 $\pm$ 5,0	-1,8 $\pm$ 2,6	0,761
12.Hafta - 2.Hafta			
<i>Kontrol Grubu</i>	2,1 $\pm$ 5,6	3,1 $\pm$ 4,2	0,746
<i>Deney Grubu</i>	0,0 $\pm$ 5,3	-0,7 $\pm$ 3,9	0,824
8.Hafta - 4.Hafta			
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,8 $\pm$ 4,8	2,4 $\pm$ 3,6	0,283
<i>Deney Grubu</i>	0,6 $\pm$ 3,3	0,3 $\pm$ 2,9	0,886
12.Hafta - 4.Hafta			
<i>Kontrol Grubu</i>	2,2 $\pm$ 3,0	4,8 $\pm$ 5,0	0,288
<i>Deney Grubu</i>	3,1 $\pm$ 3,2	1,4 $\pm$ 4,8	0,551
12.Hafta - 8.Hafta			
<i>Kontrol Grubu</i>	2,9 $\pm$ 2,5	2,4 $\pm$ 1,8	0,699
<i>Deney Grubu</i>	2,5 $\pm$ 1,9	1,1 $\pm$ 2,1	0,306

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.4.Biyokimyasal Bulgular

4.4.1.Biyokimyasal parametrelerin toplam miktarlarının grup içi karşılaştırılması

PİOS içeriğindeki IL-1 β miktarının zaman içindeki değişimi kontrol grubunda anlamlı bulunmadı (p=0,197, Tablo 9). Deney grubunda zaman içinde IL-1 β miktarında bir azalma görüldü; ancak bu azalma anlamlı olmadı (p=0,444, Tablo 9).

TGF- β miktarı kontrol grubunda 4. haftadan 12. haftaya artış gösterdi; ancak bu artış anlamlı bulunmadı (p=0,215, Tablo 9). Deney grubunda da TGF- β konsantrasyonunda gözlenen artış anlamlı olmadı (p=0,188, Tablo 9).

PGE₂ miktarının zaman içindeki değişimi kontrol grubunda anlamlı bulunmadı (p=0,761, Tablo 9). Deney grubunda da PGE₂ miktarı anlamlı bir değişim göstermedi (p=0,122, Tablo 9).

Kontrol grubunda NO düzeylerinde zaman içerisinde anlamlı bir değişim görülmedi (p=0,790, Tablo 9). Deney grubunda NO düzeylerinde zaman içinde artış gözlemlendi; bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,169, Tablo 9).

Kontrol grubunda toplam PİOS hacmi zaman içinde azalma gösterdi; ancak bu azalma anlamlı olmadı (p=0,594, Tablo 9). Deney

grubunda da toplam PİOS hacminde görülen değişim anlamlı bulunmadı (p=0,114, Tablo 9).

Biyokimyasal parametre düzeylerini ve toplam PİOS hacminin 4. ve 12. haftalarda kontrol ve deney grubu arasında karşılaştırılmaları Şekil 9-13' te gösterildi.

4.4.2.Biyokimyasal parametrelerin toplam miktarlarının gruplar arasında karşılaştırılması

Biyokimyasal parametrelerin zaman içindeki değişimleri Şekil 6-10' da gösterildi.

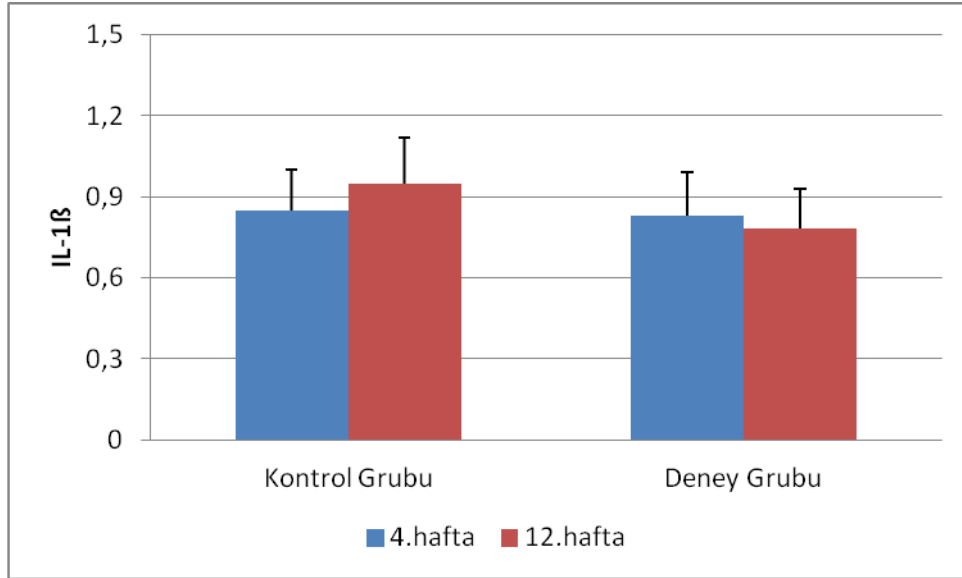
Kontrol ve deney grupları arasında IL-1 β (p =0,139), TGF- β (p =0,978), PGE₂ (p=0,582), NO (p=0,251) ve PİOS hacminin (p=0,251) zaman içinde gösterdikleri değişim benzer bulundu (Tablo 10).

4.4.3.Biyokimyasal parametre konsantrasyonlarının grup içi karşılaştırılması

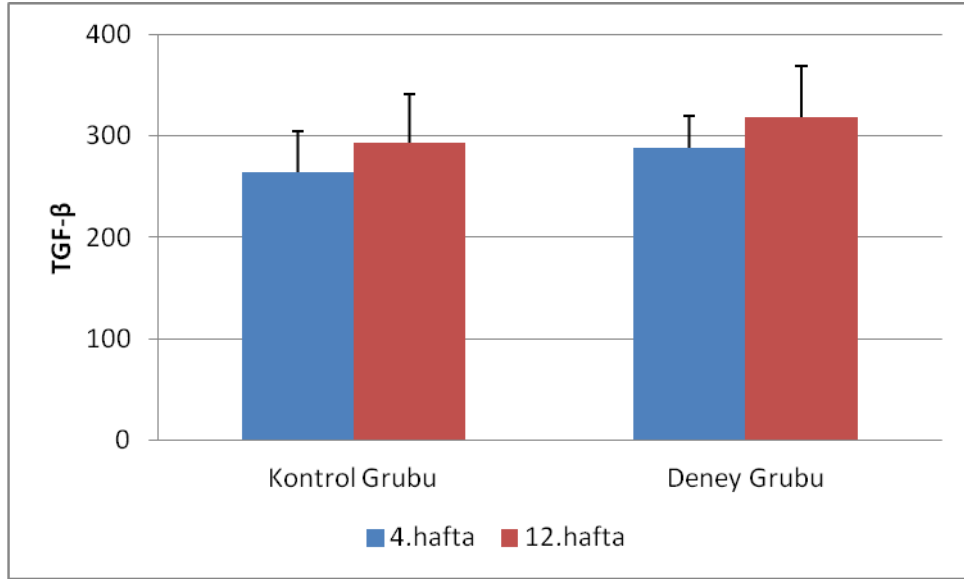
IL-1 β (kontrol;p=0,859, deney; p=0,515), TGF- β (kontrol; p=1,00, deney; p=0,169), PGE₂ (kontrol; p=0,859, deney; p=0,333) ve NO (kontrol; p=0,424, deney; p=0,333) konsantrasyonlarının zaman içindeki değişimleri hem kontrol grubu hem de deney grubu için anlamlı bulunmadı (Tablo 10).

4.4.4.Biyokimyasal parametre konsantrasyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması

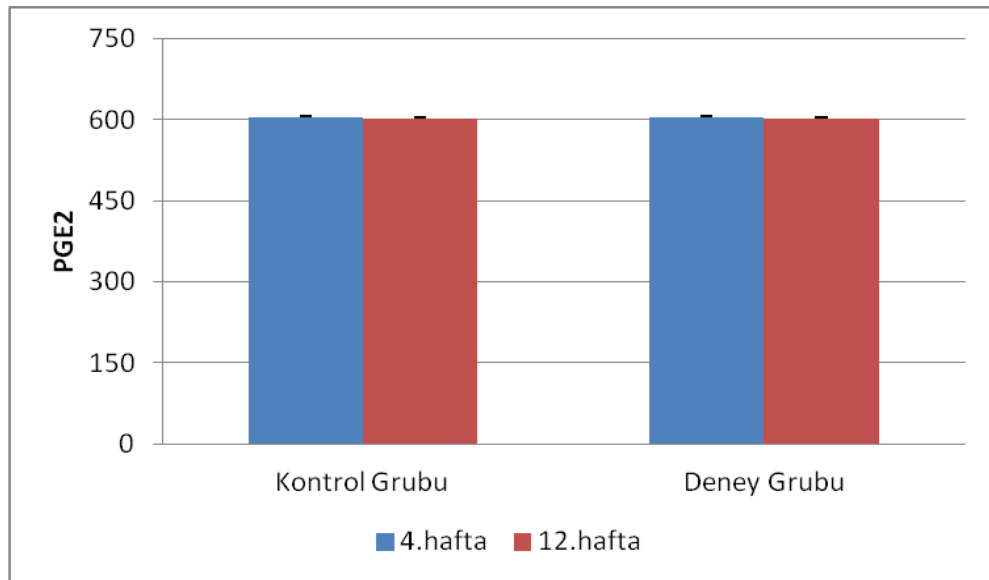
Kontrol ve deney grupları arasında IL-1 β (p=0,705), TGF- β (p=0,349), PGE₂ (p=0,468) ve NO (p=0,197) konsantrasyonlarının zaman içindeki değişimleri benzer bulundu (Tablo 10).



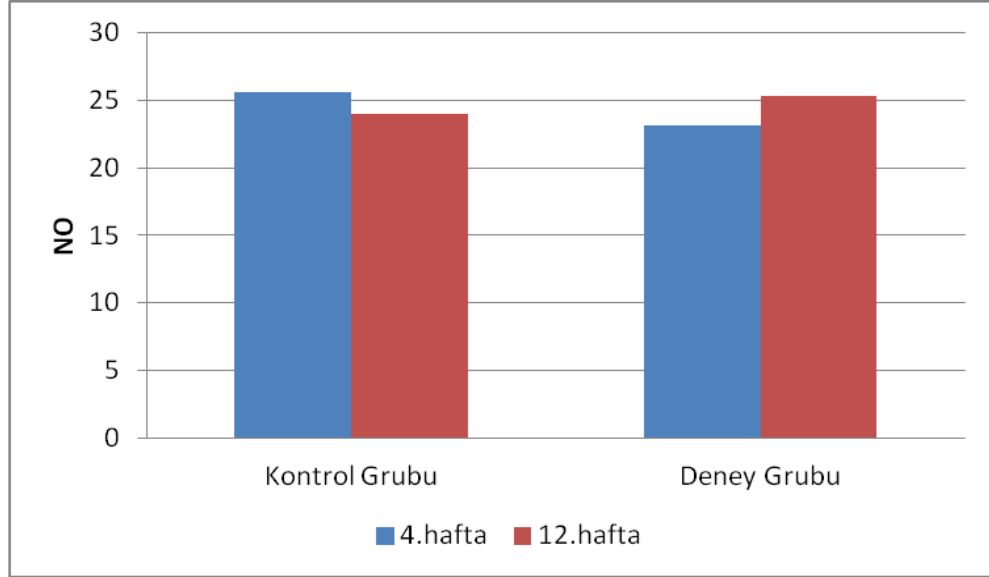
Şekil 9: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda interlökin-1 β miktarında zaman içinde görülen değişim



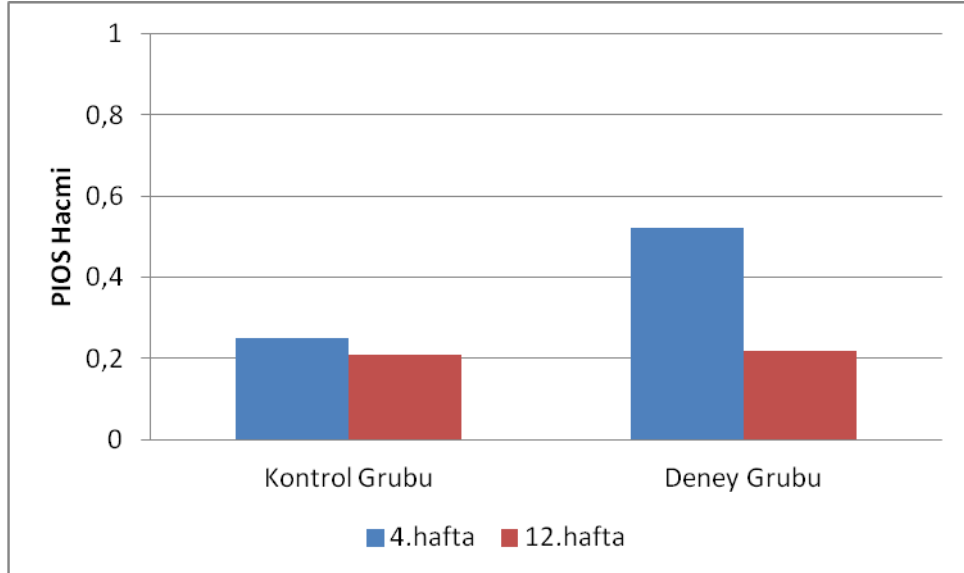
Şekil 10: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda transforme edici büyüme faktörü- β miktarında zaman içinde görülen değişim



Şekil 11: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda prostaglandin- E_2 miktarında zaman içinde görülen değişim



Şekil 12: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda nitrik oksit miktarında zaman içinde görülen değişim



Şekil 13: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda periimplant oluk sıvısı hacminde zaman içinde görülen değişim

Tablo 9: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda 4.hafta ve 12.haftada kaydedilen biyokimyasal parametrelerin toplam miktarları

Değişkenler	4.hafta	12.hafta	p-değeri *	Değişim	p-değeri **
IL-1β (ort $\pm$ s.s)					0,139
<i>Kontrol Grubu</i>	0,85 $\pm$ 0,15	0,95 $\pm$ 0,17	0,197	0,10 $\pm$ 0,24	
<i>Deney Grubu</i>	0,83 $\pm$ 0,16	0,78 $\pm$ 0,15	0,444	-0,05 $\pm$ 0,20	
TGF-β (ort $\pm$ s.s)					0,978
<i>Kontrol Grubu</i>	264,5 $\pm$ 39,6	293,5 $\pm$ 47,2	0,215	29,0 $\pm$ 72,9	
<i>Deney Grubu</i>	288,2 $\pm$ 31,3	318,2 $\pm$ 51,1	0,188	30,0 $\pm$ 66,4	
PGE₂ (ort $\pm$ s.s)					0,582
<i>Kontrol Grubu</i>	603,2 $\pm$ 2,5	602,9 $\pm$ 0,7	0,761	-0,3 $\pm$ 2,8	
<i>Deney Grubu</i>	603,7 $\pm$ 1,7	602,8 $\pm$ 1,3	0,122	-0,9 $\pm$ 1,6	
NO [median (min-max)]					0,251
<i>Kontrol Grubu</i>	25,6 (21,0-28,4)	24,0 (23,3-28,5)	0,790	0,2 (-3,5 – 2,3)	
<i>Deney Grubu</i>	23,1 (18,6-26,4)	25,3 (24,2-27,0)	0,169	3,9 (-0,9 – 7,7)	
PiOS Hacmi [median (min-max)]					0,251
<i>Kontrol Grubu</i>	0,25 (0,11-0,48)	0,21 (0,15-0,33)	0,594	0,01 (-0,27 – 0,14)	
<i>Deney Grubu</i>	0,52 (0,27-0,92)	0,22 (0,14-0,43)	0,114	-0,2 (-0,5 – 0,09)	

*Gruplar içersinde 4.hafta ve 12.hafta ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar

** Gruplar arasında 4.haftaya göre 12.haftadaki değişim miktarları yönünden yapılan karşılaştırmalar

Tablo 10: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplarda 4.hafta ve 12.haftada kaydedilen biyokimyasal parametre konsantrasyonları [median (min-max)]

Değişkenler	4.hafta	12.hafta	p-değeri *	Değişim	p-değeri **
IL-1β					0,705
<i>Kontrol Grubu</i>	2,9 (1,4-9,3)	5,1 (2,9-7,2)	0,859	0,6 (-1,6 – 2,2)	
<i>Deney Grubu</i>	1,8 (0,9-3,9)	3,6 (2,1-4,6)	0,515	1,4 (-2,1 – 2,9)	
TGF-β					0,349
<i>Kontrol Grubu</i>	1025,8 (465,8-2649,1)	1339,0 (732,8-2108,2)	1,000	84,7 (-1014,0 – 1244,6)	
<i>Deney Grubu</i>	635,3 (296,6-1139,6)	1362,4 (702,1-2468,4)	0,169	391,9 (-527,5 – 1596,1)	
PGE₂					0,468
<i>Kontrol Grubu</i>	2408,3 (1259,1-5474,7)	2868,2 (1827,0-4022,3)	0,859	-334,9 (-1377,3 – 1609,2)	
<i>Deney Grubu</i>	1213,1 (655,1-2461,8)	2687,4 (1493,6-4394,4)	0,333	835,3 (-1116,5 – 2815,1)	
NO					0,197
<i>Kontrol Grubu</i>	127,3 (38,8-280,1)	107,7 (85,2-162,6)	0,424	-26,8 (-128,9 – 74,3)	
<i>Deney Grubu</i>	44,1 (19,1-119,5)	101,3 (45,5-184,3)	0,333	46,6 (-69,5 – 130,3)	

* Gruplar içerisinde 4.hafta ve 12.hafta ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar,

** Gruplar arasında 4.hafta ve 12.haftadaki değişim miktarları yönünden yapılan karşılaştırmalar.

4.5.Korelasyonlar

Hem deney hem de kontrol grubunda yerleştirilen implantların boyu ($r=-,587$, $p=0,045$; kontrol ; $r=-,082$, $p=0,821$; deney) ve çapıyla ($r=0,583$, $p=0,047$;kontrol; $r=-,284$, $p=0,426$; deney) başlangıç ISQ değerleri arasında bir korelasyon bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplar içerisinde başlangıç implant stabilite katsayısı düzeyi ile implant boyu ve çapı arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri (p)

Başlangıç ISQ		
Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (r)	p-değeri ^a
İmplant Boyu		
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,587	0,045
<i>Deney Grubu</i>	-0,082	0,821
İmplant Çapı		
<i>Kontrol Grubu</i>	0,583	0,047
<i>Deney Grubu</i>	-0,284	0,426

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.5.1.Kontrol grubunda parametrelerin korelasyonları

Biyokimyasal ve klinik parametreler ile ISQ değerleri arasındaki ilişki hem deney hem de kontrol grubu için değerlendirildi.

Kontrol grubunda PI ve ISQ değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r=0,787$, $p=0,021$, Tablo 12).

Bunun dışında kontrol ve deney grupları içerisinde ISQ, değerleri biyokimyasal parametreler ve implant çevresindeki klinik ölçümlerdeki değişim miktarları arasında anlamlı korelasyonlar bulunmadı (Tablo 12-14)

4.5.2.Deney grubunda parametrelerin korelasyonları

Deney grubunda PGE_2 ve ISQ değerleri arasında negatif bir korelasyon bulundu ($r=-,709$, $p= 0,022$, Tablo 12).

Bunun dışında kontrol ve deney grupları içerisinde ISQ, değerleri biyokimyasal parametreler ve implant çevresindeki klinik ölçümlerdeki değişim miktarları arasında anlamlı korelasyonlar bulunmadı (Tablo 12-14)

Tablo 12. LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplar içerisinde implant stabilite katsayısı düzeylerindeki değişim ile biyokimyasal parametreler ve implant çevresindeki klinik ölçümlerdeki değişim miktarları arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri (p)

	ISQ 12.Hafta – Başlangıç		ISQ 12.Hafta – 4.Hafta	
	Korelasyon Katsayısı (r)	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı (r)	p-değeri ^a
IL-1β				
<i>Kontrol Grubu</i>	0,108	0,753	0,057	0,868
<i>Deney Grubu</i>	0,418	0,229	0,231	0,521
TGF-β				
<i>Kontrol Grubu</i>	0,224	0,508	0,014	0,968
<i>Deney Grubu</i>	0,055	0,881	-0,009	0,980
PGE₂				
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,452	0,163	0,210	0,536
<i>Deney Grubu</i>	-0,709	0,022*	-0,049	0,894
NO				
<i>Kontrol Grubu</i>	0,215	0,526	-0,055	0,873
<i>Deney Grubu</i>	0,612	0,060	-0,103	0,776
PİOS Hacmi				
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,185	0,585	-0,023	0,947
<i>Deney Grubu</i>	-0,333	0,347	0,006	0,987
PI				
<i>Kontrol Grubu</i>	0,787	0,021*	0,376	0,359
<i>Deney Grubu</i>	-0,267	0,562	0,535	0,216
GI				
<i>Kontrol Grubu</i>	0,272	0,515	0,282	0,498
<i>Deney Grubu</i>	0,267	0,562	0,401	0,373
CD				
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,211	0,616	-0,347	0,399
<i>Deney Grubu</i>	-0,090	0,848	-0,739	0,058
SK				
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,274	0,511	0,327	0,429
<i>Deney Grubu</i>	0,204	0,661	-0,408	0,363

a Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Tablo 13: LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplar içerisinde biyokimyasal parametrelerde izlenen değişim ile implant bölgesindeki klinik parametrelerin değişimleri arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri (p)

	IL-1 β		TGF- β		PGE ₂		NO		PİOS Hacmi	
	Korelasyon Katsayısı(r)	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı(r)	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı(r)	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı(r)	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı(r)	p-değeri ^a
PI										
<i>Kontrol Grubu</i>	0,546	0,205	0,327	0,474	-0,582	0,170	0,309	0,500	-0,073	0,877
<i>Deney Grubu</i>	-0,134	0,775	-0,135	0,773	-0,267	0,562	-0,401	0,373	0,401	0,373
GI										
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,187	0,688	-0,356	0,434	-0,187	0,688	-0,505	0,247	0,243	0,599
<i>Deney Grubu</i>	0,757	0,049	0,449	0,312	-0,045	0,924	0,401	0,373	-0,401	0,373
CD										
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,667	0,102	-0,054	0,908	0,703	0,078	-0,288	0,531	-0,306	0,504
<i>Deney Grubu</i>	0,054	0,908	0,555	0,196	0,342	0,452	0,396	0,379	0,270	0,558
SK										
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,535	0,216	-0,134	0,775	0,401	0,373	0,401	0,373	0,134	0,775
<i>Deney Grubu</i>	-0,612	0,144	-0,618	0,139	-0,612	0,144	-0,204	0,661	0,612	0,144

a Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 14 : LED uygulaması yapılmayan (kontrol) ve periyodik LED uygulaması yapılan (deney) gruplar içerisinde konsantrasyon ölçümlerindeki değişim ile implant stabilite katsayısı ve implant bölgesindeki indekslerdeki değişim miktarları arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve önemlilik düzeyleri (p)

	IL-1 β		TGF- β		PGE ₂		NO	
	Korelasyon Katsayısı (r)	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı (r)	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı (r)	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı (r)	p-değeri ^a
ISQ 12.Hafta – Başlangıç								
<i>Kontrol Grubu</i>	0,374	0,257	0,215	0,526	0,215	0,526	0,530	0,094
<i>Deney Grubu</i>	0,030	0,934	-0,103	0,777	-0,006	0,987	0,030	0,934
ISQ 12.Hafta – 4.Hafta								
<i>Kontrol Grubu</i>	0,128	0,709	0,355	0,284	0,355	0,284	-0,036	0,915
<i>Deney Grubu</i>	-0,347	0,327	-0,432	0,213	-0,316	0,374	-0,292	0,413
PI								
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,073	0,877	-0,309	0,500	-0,309	0,500	0,073	0,877
<i>Deney Grubu</i>	-0,535	0,216	-0,668	0,101	-0,668	0,101	-0,668	0,101
GI								
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,337	0,460	0,019	0,968	0,019	0,968	-0,767	0,044
<i>Deney Grubu</i>	0,223	0,631	0,045	0,924	0,045	0,924	0,045	0,924
CD								
<i>Kontrol Grubu</i>	0,036	0,939	0,144	0,758	0,144	0,758	0,144	0,758
<i>Deney Grubu</i>	0,054	0,908	0,162	0,728	0,108	0,818	0,108	0,818
SK								
<i>Kontrol Grubu</i>	-0,134	0,775	0,134	0,775	0,134	0,775	0,134	0,775
<i>Deney Grubu</i>	-0,612	0,144	-0,612	0,144	-0,612	0,144	-0,612	0,144

^a Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

5.TARTIŞMA

Günümüzde hastalar kaybedilen estetik ve fonksiyonlarını geri kazanma konusunda daha yüksek beklentilere sahiptir ve bu konuda daha sabırsız davranmaktadır. Bu durum implantın protetik aşamasının daha erken dönemde gerçekleştirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır. Osseointegrasyon sürecinin hızlandırılması implantın yüklenmesi için beklenen iyileşme sürecinin, dolayısıyla hastaların dişsiz kaldığı sürenin kısılmasını sağlayabilir.

İmplant ve kemik bağlantısının kuvvetlenmesi ve osseointegrasyonun daha kısa zamanda gerçekleştirilmesi amacıyla yüzey özelliklerinin geliştirilmesi uzun yıllardır üzerinde çalışılan bir konudur. İmplant yüzeyine yapılan uygulamalar ile çevre dokuların implant materyaline cevabı düzenlenmektedir.¹⁴⁷ Yüzey topografisinin ve pürüzlülüğünün osseointegrasyon sürecine olumlu etkisi bulunmaktadır.^{148 149} Pürüzlendirilmiş implant yüzeylerinin osteoblast ataşmanı, proliferasyon ve farklılaşma süreçlerine doğrudan etkisi bulunmakta¹⁵⁰ ve osteoblast benzeri hücreler pürüzlü yüzeylere pürüzsüz olanlara göre daha hızlı tutunmaktadır.¹⁵¹

İmplant çevresindeki iyileşmenin daha hızlı gerçekleştirilmesi ve uzun dönem başarının artırılması için yeni implant yüzeylerinin üretilmesi veya var olan yüzeylerin geliştirilmesi, üzerinde durulabilecek bir konudur. Ancak bunun gerçekleştirilebilmesi ve üretilen bu implantların klinikte kullanıma hazır hale gelmesi uzun yıllar alacak bir süreçtir. Böyle bir durumda pratik olarak bu iyileşme sürecini hızlandırabilmek büyük önem taşımaktadır.

Dermatolojide¹⁰⁷, kemoterapinin yan etkisi olarak oluřan oral mukozitisin engellenmesinde¹³⁵ ve bozulmuř yara iyileřmesinin dűzeltilmesinde¹⁰⁹ kullanılan LED bizim için bir tedavi yaklařımı olabilir. LED FBM ile hűcrelerin fonksiyonları dűzenlenmektedir. FBM terapisi lazerler ile de yapılmaktadır.¹¹⁰ Biz bu alıřmamızda, FBM uygulaması için lazer yerine LED cihazını tercih ettik. Bunun en bűyűk nedenlerinden biri, LED' in gűz hasarı yapmıyor olmasıdır.¹¹⁰ Diř hekimliėinde çalıřma alanımız aėız olduėu için kullandığımız cihazların evre dokulara zarar vermemesi çok bűyűk önem tařımaktadır. Ayrıca LED' ler geniř diziler halinde űretilibildikleri için geniř bűlgelerin tedavisine imkan tanımakta¹¹⁰ ve kullanıldıėı alanda ısıya baėlı bir yaralanma oluřturmamaktadır.¹⁰⁷

LED uygulamasının canlı dokular űzerinde olumlu etkileri bulunduėu gűsteren çok sayıda çalıřma bulunmaktadır.^{110 100 107 135} LED FBM' nin esas etki mekanizması mitokondrideki solunum zincir komponentlerinin aktivasyonu sonucunda sinyal yolaėının bařlamasıyla hűcresel proliferasyonun ve hűcre korunmasının artmasıdır.¹²⁹

Kemik dokusu yűksek rejenerasyon kapasitesine sahiptir ve çeşitli nedenlerle kaybettiği yapı ve mekanik özelliklerini çoėu zaman geri kazanabilmektedir.¹³⁶ Ancak bunu gerçekleştirebilmesi için bozulmuş kan desteği ve daha hızlı prolifere olan dokular gibi bazı olumsuz koşulların ortadan kaldırılması gerekmektedir.

LED uygulamasının kemik hűcreleri űzerinde etkisi bulunmaktadır. Brawn ve ark.' ı²⁷ hidroksiapatit ile greftlenmiş çekim soketlerinde LED uygulamasının kemik oluşumunu ve greftin daha çabuk rezorbe olmasını sağladığını bildirmiştir. Bu artışın fibroblast

metabolizmasının artması, yeni damarlanmanın oluşması ve lokal kan akımının artmasından kaynaklandığı görüşüne varmıştır. Kan desteğinin artması çekim soketinde oksijen ve besin konsantrasyonunu arttırmakta ve fibroblast, osteoblast, immun hücrelerin daha iyi fonksiyon görmesini ve yeni kemik oluşumunu sağlamaktadır.

Khadra ve ark.' ı¹³⁹ in vitro olarak gerçekleştirdikleri çalışmada osteoblast benzeri hücrelerin titanyum diskler üzerine tutunmasının ve proliferasyonunun LED uygulaması ile arttığını göstermiştir.

Bizim bu çalışmada esas amacımız LED uygulamasının implantın osseointegrasyon süreci üzerindeki etkisinin belirlenmesiydi. Bu amaçla LED uygulanan implantlarda zaman içinde görülen stabilite değişimleri, LED uygulanmadan iyileşmeye bırakılan implantlardaki stabilite değişimleriyle karşılaştırıldı.

İmplant uygulamasının ardından implant çevresindeki kemikte kan desteği bozulduğu için iskemik bir ortam oluşmaktadır. Kan desteği bozulan kemik dokuda osteoklastik aktivite artmakta ve implantlar 14. günde stabilite kaybı yaşamaktadır. Hawkins ve Abrahamse¹⁵² yaptıkları bir çalışmada FBM terapisinin yaralı ve iskemik ortamda hücre içinde ATP üretiminin yeniden başlamasını uyardığını göstermiştir. FBM ile bozulan kanlanma düzeltilerek stabilite değerlerinde görülen düşüş engellenebilmekte ve implantın yüklenmesi için gerekli olan stabilite değerlerine daha erken dönemde ulaşılması sağlanabilmektedir.³

Stabilite değişimini ve oseointegrasyon sürecini klinikte değerlendirebilmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Removal tork ve histomorfometrik analiz gibi invaziv biyomekanik deneyler oseointegrasyon sürecinde implantın kemik içindeki sağlamlığı ve kemik-implant yüzleşmesindeki morfolojik değişiklikler hakkında bilgi sağlamaktadır. Ancak bu teknikler kullanılacaksa implantın ağız içinde muhafaza edilme ihtimali ortadan kalkmaktadır. Ayrıca kemik ve implant arasındaki klinik değişiklikler izlenememektedir.¹⁵³ Bu yüzden klinik çalışmalarda, invaziv olmayan ve uygulama sırasında implant ile kemik arasındaki bağlantıya zarar vermeyen periotest ve RFA gibi teknikler tercih edilmektedir. Bu tekniklerle yapılan stabilite ölçümlerinden güvenilir ve objektif sonuçlar elde edilmektedir.¹⁵⁴ Aparacio ve ark.' ı¹⁵⁵ RFA' nın implant ve doku bağlantısına zarar vermeden implant stabilitesini objektif olarak ölçtüğünü rapor etmiştir. RFA daha güvenilir bir yöntem olarak görünmektedir; çünkü Periotest değerleri cihazın elde tutulan parçasının implanta horizontal uzaklığı ve açısından etkilenmektedir.¹⁵⁴ Ayrıca Rabel ve ark.' ı⁴⁴ bu yöntemin düşük hassasiyete sahip ve operatör değişkenine duyarlı olduğunu bildirmiştir. Bu yüzden çalışmamızda implant stabilitesini değerlendirmek için RFA tercih edildi. Böylece bu çalışmada diğer tekniklerin dezavantajlarından kaçınılarak daha güvenilir ölçümler yapıldığı düşünöldü.

Cihaz prob' unun aktarıcının oklüzal ya da lateralinde konumlandırılması ISQ değerini değiştirmemektedir; ancak bukkolingual ve meziodistal yönlerden yapılan ölçümler arasında fark bulunmaktadır.¹⁵⁶ Tözüm ve ark.' ı¹⁵⁷ yaptıkları in vitro çalışmada bukkolingual yönden yapılan ölçümlerde elde edilen ISQ değerlerinin, meziodistal yönden elde edilen değerlerden düşük olduğunu göstermiştir. Seong ve ark.' ı da¹⁵⁸ insan kadavrasına yerleştirilen implantların stabilitelerini değerlendirdikleri çalışmalarında Tözüm ve ark.' ının sonuçlarına benzer bulgular elde

etmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda her iki yönde de ölçüm yaparak ortalama ISQ değerleri hesaplandı.

Park ve ark.' ı¹⁵⁹ ISQ değerlerini cerrahi operasyon sırasında ve postoperatif 4. ve 10. haftada hem bukkolingual hem de meziodistal yönlerden kaydetmiştir. Sim ve Lang¹⁶⁰ ve Huwiler ve ark.' ı⁵ yaptıkları çalışmalarda 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 ve 12. haftalarda ISQ değerlerini ölçmüştür. Nedir ve ark.' ı¹⁶¹ ve Lang ve ark.' ı¹⁶² implant stabilite değişimleri benzer şekilde operasyon gününden 12. haftaya kadar olan süreçte kaydetmiştir. Brawn ve ark.' ı ise LED uygulamasının ISQ değerleri üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında 0, 14, 30, 60 ve 90. günlerde stabiliteyi değerlendirmiştir. Bizim çalışmamızda da operasyon günü, 2, 4, 8 ve 12. haftalarda değerlendime yapıldı. Bu süreç sonunda diğer çalışmalarda olduğu gibi implantların protetik aşamasına geçildi.

LED ya da lazer terapinin iyileşme üzerinde daha etkili olabilmesi için hücresel proliferasyonun hızlı gerçekleştiği erken aşamalarda uygulanması gerekmektedir.^{100 136} Brawn ve Kwong-Hing²⁷ çift taraflı diş çekimi yaptıkları bir hastada çekimin yapıldığı günden başlayarak 21 günlük süreçte günde 10 dk tek taraflı LED uygulaması yapmıştır. Brawn ve ark.' ı³ hastaların implant uygulaması yapılan bölgelerine operasyon gününden başlayarak 21 gün boyunca günde 20 dk 605-631 nm dalga boyunda LED uygulamıştır. Uysal ve ark.' ı¹⁴² farelerde yaptıkları çalışmada 618 nm dalga boyunda ve 20 mW/cm² güce sahip LED uygulamasının minivdaların stabilitesi üzerindeki etkisini araştırmıştır. Uygulama operasyonu takip eden 10 gün boyunca günde 20 dk yapılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde LED uygulaması daha iyi verim sağlamak amacıyla iyileşmenin erken dönemlerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda LED' in uygulama süresi daha önceki çalışmalarla benzer şekilde ilk üç haftalık süreç olarak belirlendi. Bu üç haftalık süreçte ilki implantın yerleştirildiği gün olmak üzere haftada üç uygulama gerçekleştirildi. Diğer çalışmalarda LED cihazı hastaya verilmiş ve uygulama evde hasta tarafından yapılmıştır. Ancak bizim çalışmamızda uygulama kliniğimizde gerçekleştirildi; böylece hastanın uygulamayı aksatma ihtimali ortadan kaldırılmış oldu.

İmplant çevresindeki dokuların değişik yüzey topografisine sahip olan implantlara cevapları farklı olmaktadır.¹⁶³ Bundan dolayı farklı implant sistemleri iyileşme süreci içerisinde farklı ISQ değerleri göstermektedir.¹⁵⁷ Sul ve ark.' ı¹⁶⁴ farklı yüzey özelliklerine sahip olan implantlarda implant stabilitesini değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda implant yüzey özelliklerinin ISQ değerlerini etkilediği rapor edilmiştir. Çalışmamızda standardizasyonu sağlamak için tek implant sistemi kullanıldı. Böylece implantın ISQ değerlerini etkileme olasılığı ortadan kaldırılmış oldu.

LED' in osseointegrasyon üzerindeki etkisini araştıran çok az çalışma bulunmaktadır.^{3 142} Lazer ya da LED ile yapılan FBM terapisinin NO, PGE₂, TGF- β ve IL-1 β gibi mediatörlerin metabolizmaları üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{107 109 124 165} Bu mediatörlerin implant sonrasında gerçekleşen kemik iyileşmesinde yer aldığı bilinmektedir. FBM uygulamasının osseointegrasyon süreci üzerindeki etkisini PIOS' taki biyolojik parametreleri inceleyerek değerlendiren bir çalışmaya ise literatür taramalarımızda rastlanmadı. Bundan dolayı LED uygulamasının bu süreçteki etkisini anlayabilmek amacıyla PIOS' da NO, PGE₂, TGF- β ve IL-1 β seviyelerinin değişimleri değerlendirildi. Ayrıca bu

parametrelerin hem toplam miktarları hem de konsantrasyonları tespit edildi.

NO, PİOS içeriğinde bulunmakta ve kemik turn-over ve remodelasyon sürecinde⁹⁸ ayrıca peri-implant inflamatuvar süreçte²⁴ yer almaktadır. LED uygulamasının NO metabolizması üzerinde de etkisi bulunmaktadır. Bu çalışmada NO' nun osseointegrasyon sürecindeki yeri değerlendirilirken; bir taraftan da LED' in NO üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çünkü NO' nun hücre solunumu üzerinde de etkisi bulunmaktadır. NO, karbonmonoksit gibi SCO' ya bağlanmakta ve solunumu engellemektedir. LED terapisi NO' yu SCO' dan ayırarak ekstraselüler ortama pompalamakta ve solunum tekrar başlamaktadır.¹⁰⁷ Bundan ötürü hücresel faaliyetler devam etmektedir.

Hayashi ve ark.' ı⁹⁰ fareler üzerinde yaptıkları çalışmada periodontal dokuların ortodontik mekanik uyarıya en yüksek derecede cevap vermesi için lokal çevrede NO' nun üretiminin gerektiğini tespit etmiştir. Bu durum NO' nun kemikte meydana gelen remodelasyonda önemli role sahip olduğunu göstermektedir. Güncü ve ark.' ı⁹⁹ immediate ve konvansiyonel olarak yüklenen implantlar çevresindeki NO metabolizmasını 12 aylık süreçte değerlendirmiştir. Bu çalışmada farklı zamanlarda yüklenen implantlardaki NO metabolizmasının zaman içinde izlediği seyir farklı olmuştur. Bu çalışmanın neticesinde NO' nun implant çevresindeki kemik metabolizmasında yer aldığı görüşü desteklenmiştir.⁹⁹ NO, LED' in kemik üzerindeki etkisinin belirlenmesinde önemli bir parametredir. Bu yüzden çalışmamızda PİOS içeriğindeki NO' nun seviye değişiklikleri incelendi.

İmplant uygulamasının ardından kemikte gerçekleşen iyileşme kırık iyileşmesine benzemektedir. Dekel ve ark.' ı¹⁶⁶ farelerde deneysel olarak oluşturdukları kemik kırıklarını incelemiş ve kırık sonrası PGE₂ sentezinin arttığını tespit etmiştir. Gerstenfeld ve ark.' ı da¹⁶⁷ benzer sonuçlar bulmuşlar ve yaralanmanın ardından prostaglandinlerin arttığını rapor etmiştir.

Lim ve ark.' ı¹²⁴ LED uygulamasının PGE₂ salınımını inhibe ettiğini ve böylece anti-inflamatuar etki gösterdiğini belirlemişlerdir. Yapılan LED uygulaması, anti-inflamatuar etki göstererek implantın yükleme için gereken stabilite değerlerine daha erken ulaşmasını sağlayabilir.

PGE₂ 'nin hem periodontal hem de peri implant dokular üzerinde pro-inflamatuar etkisi bulunmaktadır.⁸⁷ Bundan dolayı implant çevresindeki seviyelerin tayini implant sağlığının korunmasında önem taşımaktadır. Ayrıca yeni matriks sentezinde, remodelasyonunda ve kemik rezorpsiyon ve formasyon döngüsünde yer aldığı için¹⁰ PİOS' taki seviyelerinin tespiti bize implant çevresindeki kemikte meydana gelen olayları anlamamızı sağlayabilir. Böylece LED uygulamasının kemik metabolizmasında etkisini tespit etmemiz mümkün olabilir.

IL-1 β da PGE₂ gibi dental implantların çevresindeki inflamasyonun belirlenmesi için yararlanılan bir mediatördür.^{88 168} Menger ve Vollmar¹⁶⁹ cerrahi travma neticesinde oluşan hiperinflamatuar cevabın IL-1 β salınımına neden olduğunu belirtmiştir. Ataoglu ve ark.' ı¹⁶ ise IL-1 β 'nın implant sağlığının belirlenebilmesi için yararlanılabileceğini rapor etmiştir.

TGF- β fibroblastları stimüle ederek ve ekstraselüler matriksin yıkımını engelleyerek ekstraselüler matriks oluşumunu düzenlemektedir.¹⁷⁰ Cornellini ve ark.' ı¹⁷ TGF- β ' nın kaybedilen dental implantların çevresindeki yumuşak dokularda artmış seviyelerde olduğunu rapor etmiştir. TGF- β ' nın inflamatuvar infiltratın düzenlenmesinde ve doku onarımının gerçekleşmesinde önemli olduğu görüşüne varmışlardır. Whelan ve ark.' ı¹⁰⁹ diyabetik farelerde LED uygulamasının ardından yara iyileşmesini değerlendirmiştir. Bu uygulama sonucunda yara iyileşmesinde rol oynayan TGF- β ' nın sentezinin uyarılmasında artış olduğu görülmüştür. Hem IL-1 β hem de TGF- β iyileşme sürecinin uzayıp uzamadığının ve implant sağlığının değerlendirilmesinde önemli rol oynayabilir.

Sim ve Lang' ın¹⁶⁰ 32 hastayı değerlendirdikleri çalışmada 10 mm uzunluğundaki implantlarda ölçülen başlangıç ISQ değerleri, 8 mm uzunluğundaki implantlara göre yüksek bulunmuştur. Ancak implant uzunluğunun başlangıçta ölçülen ISQ değerlerine üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Yang ve ark.' ının¹⁷¹ yaptıkları çalışmada da ISQ değerlerindeki değişim implant uzunluğundan etkilenmemiştir. Ayrıca bu çalışmada sigara, implant çapı ve kemik kalitesi de sonuçları etkilememiştir. Bischof ve ark.' ı¹⁷² implant pozisyonu, uzunluğu, çapı ve implantın vertikal pozisyonunun ISQ değerlerini etkilemediğini rapor etmiştir. Ohta ve ark.' ı⁵⁰ domuzlarda gerçekleştirdikleri çalışma neticesinde implant çapının ISQ değerleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını tespit etmiştir. Bilhan ve ark.' ının¹⁷³ çalışmasında da bu çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiş ve yerleştirilen dar ve geniş çaplı implantların ISQ değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda çap, uzunluk ve başlangıç ISQ değerleri arasında korelasyon bulunmaması bu çalışmaların sonuçlarıyla benzer bulundu. Çalışmada yer alan hastalara farklı çap ve uzunlukta implantlar yerleştirilmiş olması ölçtüğümüz ISQ değerleri üzerinde bir etki

oluşturmadı. Sonuç olarak yaptığımız çalışmanın sonuçlarının bu değişkenlerden etkilenmediği düşünüldü.

Martinez ve ark.'¹⁷⁴ tip 1, tip 2 ya da tip 3 kemiğe yerleştirilen implantlarda iyi klinik sonuçlar elde edildiğini tespit etmiştir. Yang ve ark.'¹⁷¹ çalışmasında kemik kalitesinin ISQ değerlerini etkilemediği bildirilmiştir. Bischof ve ark.'¹⁷² primer stabilitenin kemik kalitesinden etkilendiğini; tip 1 ve tip 3 kemiğin stabilite değerleri arasında belirgin fark olduğunu belirtmiştir. Ancak benzer bir farkı tip 2 ve tip 3 kemik arasında kaydetmemiştir. Ayrıca değerlendirme periyodunun sonunda, 12. haftada, kemik kalitesinin stabilite üzerinde bir etkisi olmadığını tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda da hiçbir değerlendirme periyodunda kemik kalitesinin ISQ değerleri üzerine etkisi tespit edilmedi. Kemik kalitesi, ISQ değerlerinde meydana gelen değişimleri etkileyen bir faktör olarak görülmedi.

İmplant stabilitesini RFA ile değerlendiren bazı çalışmalarda, implantın yerleştirilmesinin ardından implant stabilitesinin belli bir zamana kadar azalma gösterdiği tespit edilmiştir.^{3 5 156 160 175} Huwiler ve ark.'⁵ ISQ değerlerinde başlangıçtan 1.haftaya kadar artış, 1.haftadan 3.haftaya kadar ise bir azalma tespit etmiştir. En düşük değerlere 4.haftada ulaşılmıştır. 4.haftadan itibaren 12.haftaya kadar ise artış gözlenmiştir. Ancak bu değişimleri anlamlı bulmamışlardır. Han ve ark.'¹⁷⁵ 12 haftalık süreçte iki farklı çapa sahip toplam 25 implantın stabilitelerini değerlendirmiştir. Daha düşük çaplı implantlarda en düşük ISQ değerlerini 3. ve 4.haftada kaydederken; geniş çaplı olanlarda en düşük değerler 3. haftada kaydedilmiştir. Her iki grupta da sonrasında artış gözlenmiştir. Bu çalışmada da stabilite değişimleri önemli olmamıştır. Park ve ark.'¹⁵⁶ implant stabilitesinde zaman içerisinde kademeli bir azalma gözlemlemiştir.

ve azalmayı anlamlı bulmuştur. Bu çalışmaların aksine Sim ve Lang¹⁶⁰ 32 implantı değerlendirdikleri çalışmada başlangıçtan 12.haftaya kadar ISQ değerlerinde artış belirlemiştir. Ayrıca 6. haftadan 12. haftaya kadar olan değişimi anlamlı bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki kaydedilen ISQ değerlerinde görülen değişim, Park ve ark.'ının¹⁵⁶ çalışmasında bildirdikleri değişimle paralellik gösterdi. Tüm değerlendirme periyotlarında başlangıca göre belirgin değişim görülmedi. Başlangıçta kontrol grubunda $77,91 \pm 4,80$ olarak tespit edilen ISQ değerlerinin, son değerlendirme periyodunda $71,70 \pm 6,03$ olduğu görüldü. En düşük değerler 4. haftada kaydedildi. Kontrol grubunda operasyon günü ölçülen stabilite değerlerine çalışma sonucunda ulaşamadı; zaman içinde ISQ değerlerinde anlamlı ölçüde azalma meydana geldi.

Uysal ve ark.'ı¹⁴² LED uygulamasının ortodontik minividaların stabiliteleri üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çalışma sonucunda LED uygulaması yapılmış olan minividalarda yüksek ISQ değerleri görülmüşken; kontrol grubunda başlangıca göre düşük ISQ değerleri tespit edilmiştir. Brawn ve ark.'ı³ LED uygulanan implantlarda yüksek ISQ değerlerine daha erken dönemde ulaşıldığını rapor etmiştir. Değerlendirdikleri implantlarda başlangıçtan 2. haftaya kadar geçen süreçte anlamlı olmayan bir azalma meydana gelmiştir. Ardından 12. haftaya kadar ISQ değerleri kademeli olarak artış göstermiştir. Çalışmamızda deney grubundaki implantlardan elde ettiğimiz veriler bu çalışmalardakilerle uyumlu bulundu. LED uygulaması yapılan implantlarda başlangıçta $73,20 \pm 7,87$ olan ISQ değerleri, 12. haftada $71,40 \pm 4,18$ olarak ölçüldü. Hiçbir zaman aralığında ISQ değerlerinde belirgin bir değişim olmadı. Deney grubunda başlangıçtan 2. haftaya kadar önemli düzeyde

olmayan bir azalma meydana geldi. Ancak bu azalma kontrol grubunda kaydedilen gibi anlamlı olmadı. Bu durum LED uygulamasında elde etmeyi beklediğimiz sonucun gerçekleştiğini bize göstermektedir. Çünkü LED uygulaması yapılan implantlarda zaman içerisinde stabilite korunmuştur. İmplantlarda stabilite kaybı yaşanmamış olması implantın güvenli bir şekilde hemen yüklenmesine imkan tanıyabilir. Bu durumda implantların primer stabilitelerinin korunması ve protetik aşama öncesinde bekleme süresinin kısalmasını sağlamak için LED uygulaması bir seçenek olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubunda IL-1 β düzeylerinin zaman içinde arttığı görüldü. Bu sonuç Schultze-Mosgau ve ark.'ının¹⁷⁶ yaptıkları çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Yaptıkları çalışmada 21 hastada implant uygulaması yapıldıktan 4 ay sonra, implantın üstünü örten mukozadan biyopsi alınarak IL-1 β konsantrasyonları incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda IL-1 β düzeylerinde belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. Petkowic ve ark.'ı⁶² implant çevresinde sağlıklı durum bozulduğunda IL-1 β düzeylerinde artış olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda PI düzeylerinin zaman içinde arttığı görüldü. IL-1 β artışının, PI seviyelerindeki artışla ilişkili olabileceği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{177 178} Murata ve ark.'ı¹⁷⁷ ve Curtis ve ark.'ının¹⁷⁸ yaptıkları çalışmalar bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Her iki çalışma sonucunda da PİOS' taki IL-1 β düzeylerinde PI artışına bağlı bir yükselme tespit edilmiştir.

Lazerler ve LED dizileri ile gerçekleştirilen FBM terapilerinin benzer etki mekanizmalarına sahip olduklarını daha önce belirtilmişti. Peplow ve ark.'ı¹⁶⁵ lazer ile gerçekleştirilen FBM' nin sitokin ve büyüme faktörleri üzerindeki etkisini değerlendiren insan ve hayvan çalışmalarını tarayarak bir derleme hazırlamıştır. Bu derlemede lazer uygulamasının IL-

1 β gen ekspresyonunu inhibe ettiğini belirlemiştir. Choi ve ark.'ı¹⁷⁹ 635 nm dalga boyundaki LED uygulamasının IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek antimikrobiyal etki gösterdiklerini bildirmiştir. Xavier ve ark.'ı¹⁸⁰ farelerde oluşturulan aşıl tendon iltihabında LED uygulamasının etkisini araştırmıştır. Bu araştırma sonucunda LED' in inflamatuvar hücre akışını ve IL-1 β için m-RNA ekspresyonunu azalttığını tespit etmişlerdir. Desmet ve ark.'ı¹⁰⁰ benzer olarak LED uygulamasının ardından IL-1 reseptörlerinde azalma rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda IL-1 β miktarı LED uygulanmamış olan kontrol grubunda çalışma periyotları arasında artış gösterirken; deney grubunda IL-1 β miktarının 12.haftada azaldığı görüldü. Bu azalma istatistiksel olarak önemli bulunmamış olsa da LED' in proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri üzerindeki etkisini doğrulamaktadır.¹⁷⁹

Çalışmamızda her iki grupta da TGF- β düzeylerinde artış tespit edildi. Bu sonuçlar daha önce gerçekleştirilen çalışmalarla uyumludur.^{83 176 181} Schierano ve ark.'ı⁸³ domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmada implant uygulamasının ardından TGF- β düzeylerinde 30.günden 90.güne bir artış gözlemiştir. Schierano ve ark.'ının¹⁸¹ insanlarda gerçekleştirdikleri başka bir çalışmada implant çevresindeki dokularda implant uygulamasının ardından TGF- β mRNA sentezinin arttığı görülmüştür. Schultze-Mosgau ve ark.'ı da¹⁷⁶ implant uygulamasının ardından implant çevresindeki yumuşak dokuda TGF- β düzeylerinin artmış olduğunu bildirmiştir.

Whelan ve ark.'ı¹¹² LED uygulamasının TGF- β düzeylerini arttırdığını rapor etmiştir. Bu artış farelerde bozulmuş olan yara iyileşmesini hızlandırmıştır. TGF- β ' nın kemik metabolizması üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır. TGF- β ekspresyonunun olmadığı farelerde

mineral içeriğinin azaldığı görülmüştür.¹⁸² LED uygulaması, kontrol grubuna göre belirgin bir TGF- β artışı sağlamamış olsa da; az miktarlarda artış bile implant çevresindeki iyileşmede olumlu etki yaratmış olabilir. Deney grubunda ISQ değerlerinde zaman içinde belirgin bir düşüşün olmama nedenlerinden bir tanesi de artmış TGF- β düzeylerinin olduğu söylenebilir.

Yalçın ve ark.'¹⁸⁷, cep derinliği 3mm' nin üzerinde olan implantların çevresinde PGE₂ düzeylerinin yükselmiş olduğunu belirlemiştir. Venza ve ark.'¹⁸⁹ belirgin bir kemik kaybı olmadan önce PİOS' ta PGE₂ düzeylerinde artış görüldüğünü rapor etmiştir. Bu çalışmaların aksine Aboyoussef ve ark.'¹⁸⁸ sağlıklı ve hastalıklı implant çevresi dokularda PGE₂ düzeyleri arasında fark olmadığını bildirmiştir. Çalışmamız neticesinde deney grubunda PGE₂ ' nin toplam miktarı ve ISQ değerlerinin zaman içindeki değişimi arasında negatif korelasyon bulundu, Benzer bir korelasyona kontrol grubunda rastlanmadı. PGE₂ değerlerindeki bir azalma, ISQ değerlerinde artış sağlamaktadır. Bu durum LED' in PGE₂ üzerindeki bildirilen etkisini doğrulamaktadır. Lim ve ark.'¹²⁴ 635 nm dalga boyundaki LED uygulamasının COX ekspresyonunu inhibe ettiğini, bunun sonucunda da PGE₂ salınımının inhibe olduğunu tespit etmiştir. LED uygulaması bu etkisiyle anti-inflamatuar özellik göstermiştir. LED uygulamasının bizim çalışmamızda da PGE₂ seviyesini belirgin olmasa da azalttığı düşünüldü. LED, implant çevresinde osseointegrasyonun daha hızlı sağlanması ve antiinflamatuar etki göstermesi amacıyla kullanılabilecek bir araçtır.

Çalışmamızda PİOS' taki PGE₂ düzeyleri ve klinik parametreler arasında bir korelasyon tespit edilmedi. Yalcın ve ark.'ının⁸⁷

yaptıkları çalışmada da bu parametreler arasında bir korelasyon olmadığı rapor edilmiştir.

Tözüm ve ark.'ı²⁵ implant uygulamasının ardından postoperatif 3, 6, 9 ve 12. aylarda NO metabolizmasında meydana gelen değişimleri belirlemek için nitrit miktarını ölçmüştür. Bu çalışmada nitrit miktarı 1. aydan 3. aya düşüş göstermiştir. Güncü ve ark.'ı⁹⁹ hem immediate olarak yüklenen hem de postoperatif 3.ayda yüklenen implantların çevresindeki NO metabolizmasını incelemiştir. Çalışma neticesinde immediate olarak yüklenen grupta yer alan implantların çevresinde de total nitrit miktarının 1. aydan 3. aya kadar azalma gösterdiğini rapor etmiştir. İki yükleme protokolü arasında nitrit miktarı bakımından fark bulunmamıştır. Güncü ve ark.'ının¹⁸³ yaptıkları başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda NO miktarı hem kontrol grubunda deney grubunda arttığı görüldü. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da deney grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla gerçekleşen artışın LED uygulamasına bağlı olarak olduğu söylenebilir. Barolet¹⁰⁷ LED uygulamasının mitokondriyel solunumun engellendiği durumlarda SCO' ya bağlı bulunan NO' nun SCO' dan ayrılmasını sağladığını belirtmiştir. Shiva ve Gladwin¹⁸⁴ lazer ve LED uygulamasının NO salınımını arttırdığını ve hücrelerin korunmasına aracılık ettiğini ve NO' nun hücre içi depolardan salındığını rapor etmişlerdir. LED' in bu etki mekanizmasının implant çevresindeki NO seviyelerinde artış sağladığı düşünüldü.

Kontrol ve deney gruplarında PİOS hacminde zaman içinde anlamlı bir değişim olmadı. Schierano ve ark.'ı¹² plak birikimi sonucu DOS ve PİOS hacminde artış görüldüğünü ve bu artışın dişeti ve peri-implant dokulardaki erken dönem inflamasyonun belirlenmesi için önemli bir

parametre olduğunu bildirmiştir. Her iki grupta PİOS hacimlerinde görülen azalma peri implant mukozada sağlığın korunduğunun bir göstergesidir. Niimi ve Ueda¹⁸⁵ DOS hacminin GI ya da PI değerlerinin yükseldiği durumlarda arttığını rapor etmiştir.

Çalışmamızda gruplar arasında klinik parametreler hem başlangıçta hem de değerlendirme periyodlarında benzer bulundu. Bu durum bize tüm implantların çevresindeki sağlığın korunduğunu ve istenmeyen bir iyileşme ile karşılaşmadığını göstermektedir. Böylece implantların çevresinde iltihabi bir duruma karşı oluşan bir cevap görülmediğinden; PİOS' ta incelediğimiz biyokimyasal parametrelerin yalnızca osseointegrasyon sürecini ve LED uygulamasının etkilerini yansıttığı düşünüldü. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasında bir korelasyon bulunmamış olması bu görüşümüzü desteklemektedir.

Bu çalışmada amacımız LED uygulamasının implantın osseointegrasyonu üzerindeki etkisinin belirlenmesiydi. Çalışmamız neticesinde implant yerleştirilen bölgeye LED uygulaması yapılmasının, başlangıçta implantın sahip olduğu stabilitenin korunmasını sağladığını tespit edidi. Biyokimyasal parametrelerde belirlediğimiz değişimler ise LED' in implant bölgesi üzerine etki gösterdiğini ve implant çevresinde kemik iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Osseointegrasyon süreci içinde ciddi stabilite kayıplarının yaşanmaması, implantın erken dönemde yüklenmesine imkan tanıyacaktır.

6.SONUÇLAR

LED ile gerçekleştirilen FBM terapisinin implant uygulamasının ardından 12 haftalık süreçte implant stabilitesi ve PİOS' ta bulunan IL-1 β , TGF- β , PGE₂ ve NO düzeylerine etkisinin değerlendirildiği bu çalışma sonunda bulunan sonuçlar şunlardır:

1. Hastaların gruplar arasında yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı bakımından dağılımları homojen dağılım gösterdi.
2. İmplant yerleştirilen kemik kaliteleri gruplar arasında benzer bulundu. Çalışma süresi boyunca ISQ değerlerinde meydana gelen değişimler kemik kalitesinden etkilenmediği görüldü (Tablo 8).
3. Yerleştirilen implantların çap ve boyları ile ISQ değerleri arasında bir korelasyon bulunmadı (Tablo 9). Ayrıca yerleştirilen implantların çap ve boyları gruplar arasında benzer oldu (Tablo 4).
4. Klinik parametrelerde çalışma süresi boyunca meydana gelen değişim gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı (Tablo 5). Gruplar kendi içlerinde incelendiğinde bu parametrelerin zaman içindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı olmadı (Tablo 5).

5. Kontrol grubunda kaydedilen ISQ deęerlerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir dūřūř görüldü (Tablo 6). Deney grubunda çalıřma süresi boyunca ISQ deęerlerinde belirgin bir deęiřiklik tespit edilmedi, bařlangıçta llen ISQ deęerleri çalıřma sonuna kadar korundu (Tablo 6). ISQ deęiřimleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı (Tablo 7).
6. Kontrol grubunda 4.haftaya göre 12.haftada IL-1 β miktarında artış görüldü. Bunun aksine deney grubunda IL-1 β miktarı azaldığı belirlendi. Ancak bu değişimler gruplar arasında benzer bulundu. TGF- β miktarında hem kontrol hem de deney grubunda artış gözlenirken; PGE₂ miktarının her iki grupta da azaldığı görüldü. NO miktarı her iki grupta arttı; ancak bu artış deney grubunda daha fazla bulundu. Biyokimyasal parametrelerin toplam miktarlarında meydana gelen değişimler gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı (Tablo 11).
7. Deney grubunda PGE₂ ile zaman içinde ISQ değerlerinde meydana gelen değişim arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-,709$, $p=0,022$).
8. Kontrol grubunda PI ve ISQ arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0,787$, $p=0,021$). Diğer klinik parametreler ile ISQ ve biyokimyasal parametreler arasında başka korelasyon görülmedi (Tablo 12).

9. Kontrol grubunda ISQ değerleri ile biyokimyasal parametrelerin konsantrasyonları arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 14). Deney grubunda hem klinik indeksler hem de ISQ değerleri ile biyokimyasal parametrelerin konsantrasyonları arasında korelasyon bulunmadı (Tablo 14).

Bu sonuçlar göz önüne alındığında implant yerleştirilen bölgeye LED uygulamasının osseointegrasyon sürecine olumlu katkı sağladığı, kontrol grubunda yer alan implantlarda zaman içinde stabilitede bir kayıp gözlenirken; LED uygulanan implantlarda başlangıçta kaydedilen stabilite değerlerinin korunduğu gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda LED uygulamasıyla protetik aşamaya kadar geçen sürenin azaltılabileceği ve implantlar erken dönemde güvenle yüklenebileceği düşünöldü. Çünkü deney grubunda hiçbir periyotta belirgin bir stabilite kaybı yaşanmadı. LED uygulaması PİOS' ta yer alan biyokimyasal parametrelerin miktarları üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak PGE₂ ve implant stabilitesi arasında görölen negatif korelasyon, ileride PGE₂' nin implant stabilitesini değerlendiren çalışmalarda güvenle kullanılabilecek bir mediatör olduğunu düşöndürdü.

7.ÖZET

LED FOTOBİYOMODÜLASYONUN İMPLANT STABİLİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Bu çalışmanın amacı, LED FBM' nin implantın osseointegrasyon süreci üzerine etkisinin ; implant stabilite değişikliklerinin RFA ile ölçülmesi ve PİOS' taki IL-1 β , TGF- β , PGE₂ ve NO düzeylerinin değerlendirilmesiyle belirlenmesidir.

15 birey (8 kontrol, 7 test) çalışmamızda yer almıştır. Çalışmaya başlamadan önce hastaların tüm ağız klinik indeksleri (PI, GI, CD, SK) kaydedilmiştir. Deney grubunda yer alan hastalarda, implant bölgesine implantın yerleştirildiği günden itibaren üç hafta süresince haftada üç kez 20 dk 605-631 nm görünür kızıl ötesine yakın spektrumda 20 mW/cm²'lik enerjiye sahip LED cihazı (Osseopulse™ AR 300, Biolux Research, Vancouver, British Colombia, Kanada) uygulanmıştır. Uygulama toplam dokuz kez tekrarlanmıştır. Operasyon gününde ve operasyon sonrası 2., 4., 8. ve 12. haftalarda ISQ değerleri kaydedilmiştir. Operasyondan sonraki 4. ve 12.haftalarda PİOS örnekleri toplanmış ve IL-1 β , TGF- β , PGE₂ ve NO düzeyleri incelenmiştir. Ayrıca 4. ve 12.haftalarda implant çevresinde klinik indeksler kaydedilmiştir.

Gruplar arasında klinik indekslerde anlamlı bir fark bulunmadı. Kontrol grubunda ISQ değerlerinde 2.haftadan itibaren anlamlı bir düşüş gözlemlendi (p>0,05). Deney grubunda başlangıçta kaydedilen ISQ değerleri çalışma süresince korundu ve anlamlı bir değişim gözlenmedi (p>0,05). Biyokimyasal parametrelerde zaman içinde

görülen değişim gruplar arasında benzer oldu ($p>0,05$) . Ancak, deney grubunda PGE_2 ve ISQ değerleri arasında negatif bir korelasyon bulundu ($r=-,709$, $p=0,022$).

Bu çalışma sonucunda implant yerleştirilen bölgeye LED uygulamasının osseointegrasyon sürecine olumlu katkı sağladığı ve implant stabilitesinin korunduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: LED, fotobiyomodulasyon, implant stabilitesi, peri-implant oluk sıvısı, IL-1 β , TGF- β , PGE_2 , NO

8.SUMMARY

THE EFFECT OF LED PHOTOBIMODULATION ON IMPLANT STABILITY

The aim of this study is to determine the effect of LED PBM on implant osseointegration by measuring implant stability changes by RFA and measuring IL-1 β , TGF- β , PGE₂ and NO levels in PICF.

Fifteen patients (8 control, 7 test) were participated in the study. Full-mouth clinical indices (PI, GI, PD, BOP) were recorded preoperatively. In test group, LED device (OsseopulseTM, Canada) at a wavelength of 605-631 nm in NIR region with an energy density of 20 mW/cm², was applied to surgical area during three weeks, three times in a week, starting from the operation day. Application was repeated nine times. ISQ values were recorded at the time of operation, 2., 4., 8. and 12.weeks postoperatively. PICF samples were collected in postoperative 4 and 12 weeks and IL-1 β , TGF- β , PGE₂ and NO levels were evaluated. Clinical indices were recorded around implants in postoperative 4 and 12 weeks.

No significant differences were found in clinical indices between both groups. In control group, significant reduction of ISQ values from week 2 were demonstrated ($p>0,05$). In test group, ISQ values recorded in the baseline were maintained during the study and no significant changes were observed ($p>0,05$). Changes in biochemical parameters were found similar between groups over time ($p>0,05$).

However, in the study group a negative correlation was found between PGE₂ and ISQ values ($r=-0,709$, $p=0,022$).

As result of this study, it was demonstrated that LED application to surgical area has a positive effect on osseointegration process and implant stability is maintained by LED.

Keywords: LED, photobiomodulation, implant stability, peri-implant crevicular fluid, IL-1 β , TGF- β , PGE₂, NO

9.KAYNAKLAR

1. Branemark P.I, Hansson BO, Adell R. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Reconstr Surg* 1977;11(16):1-132.
2. García-Morales JM, Tortamano-Neto P, Todescan FF, de Andrade JC Jr, Marotti J, Zezell DM. Stability of dental implants after irradiation with an 830-nm low-level laser: a double-blind randomized clinical study. *Lasers Med Sci* 2011.
3. Brawn P, Kwong-Hing A, Boeriu S.,Clokier C.M. Accelerated Implant Stability After LED Photobiomodulation. *IADR General Session* 2008;Toronto(July 2-5).
4. Quesada-García MP, Prados-Sanchez E, Olmedo-Gaya MV, Muñoz-Soto E, González-Rodríguez MP, Valllecillo-Capilla M. Measurement of dental implant stability by resonance frequency analysis: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(10):538-46.
5. Huwiler MA, Pjetursson B, Bosshardt DD, Salvi GE, Lang NP. Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(3):275-80.
6. Giannopoulou C KJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003;30(2):145-53.
7. Mombelli A MM, Gaberthüel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1995;22(2):124-30.
8. Khoury SB TL, Walters JD, Sheridan JF, Leblebicioglu B. Early wound healing following one-stage dental implant placement with and without antibiotic prophylaxis: a pilot study. *J Periodontol* 2008;79(10):1904-12.
9. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 2003;67(8):932-49.
10. Dean DD CC, Gruwell SF, Tindall JW, Chuang HH, Zhong W, Schmitz JP, Sylvia VL. Arachidonic acid and prostaglandin E2 influence human osteoblast (MG63) response to titanium surface roughness. *J Oral Implantol* 2008;34(6):303-12.
11. Fracon RN TJ, Satin RB, Lamano T. Prostaglandins and bone: potential risks and benefits related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry. *J Oral Sci* 2008;50(3):247-52.
12. Schierano G PG, Brusco P, Trombetta A, Martinasso G, Preti G, Canuto RA. TNF-alpha TGF-beta2 and IL-1beta levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation. *J Clin Periodontol* 2008;35(6):532-8.
13. Alexander DC MJ, King PJ, Powell JR, Caves J, Cohen ME. Interleukin-1 beta, prostaglandin E2, and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol* 1996;67(8):755-62.
14. Hannocks MJ OL, Gabilove JL, Wilson EL. Regulation of proteolytic activity in human bone marrow stromal cells by basic fibroblast growth factor, interleukin-1, and transforming growth factor beta. *Blood* 1992;79(5):1178-84.
15. Kon T CT, Aizawa T, Yamazaki M, Nooh N, Graves D, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand

- (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. *J Bone Miner Res* 2001;16(6):1004-14.
16. Ataoglu H AN, Haliloglu S, Gursel M, Ataoglu T, Serpek B, Durmus E. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(5):470-6.
 17. Cornelini R RC, Fioroni M, Favero GA, Strocchi R, Piattelli A. Transforming growth factor-beta 1 expression in the peri-implant soft tissues of healthy and failing dental implants. *J Periodontol* 2003;74(4):446-50.
 18. Wikesjö UM RS, Sigurdsson TJ, Tatakis DN, Lee MB, Ongpipattanakul B, Nguyen T, Hardwick R. Periodontal repair in dogs: effect of recombinant human transforming growth factor-beta1 on guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1998;25(6):475-81.
 19. Tyler LW MK, Todd R, Gallagher GT, White RR, Wong DT. Eosinophil-derived transforming growth factors (TGF-alpha and TGF-beta 1) in human periradicular lesions. *J Endod* 1999;25(9):619-24.
 20. Rosier RN, OKeefe R, Hicks DG. The potential role of transforming growth factor beta in fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 1998;355:294-300.
 21. Lin M OS, Glerup H, Søballe K, Bünger C. Transforming growth factor-beta1 adsorbed to tricalciumphosphate coated implants increases peri-implant bone remodeling. *Biomaterials* 2001;22(3):189-93.
 22. Brennan PA, Thomas G, Langdon JD. The role of nitric oxide in oral diseases. *Arch Oral Biol*. 2003;48(2):93-100.
 23. Liew F. Regulation of lymphocyte functions by nitric oxide. *Curr Opin Immunol* 1995;7(3):396-9.
 24. Tözüm TF, Turkyılmaz I, Yamalik N, Tümer C, Kiliç A, Kiliç K, Karabulut E, Eratalay K. Analysis of the possible impact of inflammation severity and early and delayed loading on nitric oxide metabolism around dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20(4):547-56.
 25. Tözüm TF, Turkyılmaz I, Yamalik N, Tümer C, Kiliç A, Kiliç K, Karabulut E, Eratalay K. The effect of delayed versus early loading on nitric oxide metabolism around dental implants: an 18-month comparative follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22(1):53-62.
 26. Tözüm TF, Akman A, Yamalik N, Tulunoglu I, Turkyılmaz I, Karabulut E, Kiliç K, Cehreli MC. Analysis of the inflammatory process around endosseous dental implants and natural teeth: myeloperoxidase level and nitric oxide metabolism. *J Oral Maxillofac Implants* 2007;22(6):969-79.
 27. Brawn PR, Kwong-Hing A. Histologic comparison of light emitting diode phototherapy-treated hydroxyapatite-grafted extraction sockets: a same-mouth case study. *Implant Dent* 2007;16(2):204-11.
 28. Chen ST, Darby I, Reynolds EC. A prospective clinical study of non-submerged immediate implants: clinical outcomes and esthetic results. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(5):552-62.
 29. Hämmerle CH, Lsng N. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clin Oral Implants Res* 2001;12(1):9-18.

30. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *J Oral Maxillofac Implants* 1986;1(1):11-25.
31. Buser D M-SR, 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;8(3):161-72.
32. Karoussis IK BU, 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;15(1):8-17.
33. Martin W LE, Nicol A. Local risk factors for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24:28-38.
34. Tözüm TF, Turkyılmaz I, Yamalik N, Karabulut E, Türkyılmaz AS, Eratalay K. Analysis of the possibility of the relationship between various implant-related measures: an 18-month follow-up study. *J Oral Rehabil* 2008;35(2):95-104.
35. Brånemark PI AR, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1969;3(2):81-100.
36. Zarb G.A., Albrektsson T. Osseointegration: a requiem for the periodontal ligament? *Int J Periodont Res Dent* 1991;11:88-91.
37. Marco F MF, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron* 2005;36(7-8):630-44.
38. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 2003;67(8):932-49.
39. Minkin C MV. Role of the osteoclast at the bone-implant interface. *Adv Dent Res* 1999;Jun(13):49-56.
40. Probst A, Spiegel H. Cellular mechanisms of bone repair. *J Invest Surg* 1997;10(3):77-86.
41. Chappard D AE, Huré G, Grizon F, Basle MF. The early remodeling phases around titanium implants: a histomorphometric assessment of bone quality in a 3- and 6-month study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14(2):189-96.
42. Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontol 2000* 2008;47:51-66.
43. Natali AN CE, Pavan PG. Investigation of viscoelastoplastic response of bone tissue in oral implants press fit process. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009;91(2):868-75.
44. Rabel A KS, Schmidt-Westhausen AM. Clinical study on the primary stability of two dental implant systems with resonance frequency analysis. *Clin Oral Investig* 2007;11(3):257-65.
45. Futami T FN, Ohnishi H, Taguchi N, Kusakari H, Ohshima H, Maeda T. Tissue response to titanium implants in the rat maxilla: ultrastructural and histochemical observations of the bone-titanium interface. *J Periodontol* 2000;71(2):287-98.
46. Glauser R SL, Meredith N, Rée A, Lundgren A, Gottlow J, Hämmerle CH. Resonance frequency analysis of implants subjected to immediate or early functional

- occlusal loading. Successful vs. failing implants. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(4):428-34.
47. Rodrigo D AL, Martin C, Sanz M. Diagnosis of implant stability and its impact on implant survival: a prospective case series study. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(3):255-61.
 48. Meredith N SF, Alleyne D, Sennerby L, Cawley P. The application of resonance frequency measurements to study the stability of titanium implants during healing in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res* 1997;8(3):234-43.
 49. Meredith N AD, Cawley P. Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res* 1996;7(3):261-7.
 50. Ohta K TM, Minami M, Shigeishi H, Hiraoka M, Nishimura M, Kamata N. Influence of factors related to implant stability detected by wireless resonance frequency analysis device. *J Oral Rehabil* 2010;37(2):131-7.
 51. Veltri M BP, Ferrari M. Influence of transducer orientation on Osstell stability measurements of osseointegrated implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2007;mar 9(1):60-4.
 52. Balleri P CA, Ghelli L, Momicchioli G, Varriale A. Stability measurements of osseointegrated implants using Osstell in partially edentulous jaws after 1 year of loading: a pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002;4(3):128-32.
 53. G.S G. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000 2003;31:32-42.
 54. Offenbacher S CJ, Arnold RR. New clinical diagnostic strategies based on pathogenesis of disease. *J Periodontol Res* 1993;28(6):523-35.
 55. Nakashima K GC, Andersen E, Roehrich N, Brochut P, Dubrez B. A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *J Clin Periodontol* 1996;23:832-38.
 56. Javed F A-HK, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine* 2011;53(1):8-12.
 57. Wennström JL EA, Gröndahl K, Karlsson S, Lindhe J. Oral rehabilitation with implant-supported fixed partial dentures in periodontitis-susceptible subjects. A 5-year prospective study. *J Clin Periodontol* 2004;31(9):713-24.
 58. Nowzari H BJ, DeGiacomo M, Villacres MC, Rich SK. Microbiology and cytokine levels around healthy dental implants and teeth. *Clin Implant Dent Relat Res* 2008;10(3):166-73.
 59. Pivodova V FJ, Ulrichova J. Osteoblast and gingival fibroblast markers in dental implant studies. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011;jun 155(2):109-16.
 60. Ikram N HK, Tufail S. Cytokines. *International Journal of Pathology* 2004;2(1):47-58.
 61. Preshaw PM TJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol* 2011;38(11):60-84.
 62. Petković AB MS, Stamatović NV, Vojvodić DV, Todorović TM, Lazić ZR, Kozomara RJ. Proinflammatory cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) and chemokines (IL-8 and MIP-1alpha) as markers of peri-implant tissue condition. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(5):478-85.

63. Arai KI LF, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem* 1990;59:783-836.
64. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003;74(3):391-401.
65. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87(6):2095-147.
66. Feghali CA, Wright T. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci* 1997;Jan 1(2):12-26.
67. Stashenko P, Dewhirst F, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol* 1987;138(5):1464-8.
68. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993;64(5):474-84.
69. Figueredo CM, Ribeiro M, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol* 1999;70(12):1457-63.
70. Howells GL. Cytokine networks in destructive periodontal disease. *Oral Dis.* 1995;1(4):266-70.
71. Saito H, Tsujitani S, Oka S, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. The expression of transforming growth factor-beta1 is significantly correlated with the expression of vascular endothelial growth factor and poor prognosis of patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999;86(8):1455-62.
72. Kiritsy CP, Lynch A, Lynch SE. Role of growth factors in cutaneous wound healing: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993;4(5):729-60.
73. Gürkan A, Emingil G, Cinarcik S, Berdeli A. Gingival crevicular fluid transforming growth factor-beta1 in several forms of periodontal disease. *Arch Oral Biol* 2006;51(10):906-12.
74. Prime SS, Pring M, Davies M, Paterson IC. TGF-beta signal transduction in oro-facial health and non-malignant disease (part I). *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(6):324-36.
75. Igarashi A, Okochi H, Bradham DM, Grotendorst GR. Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair. *Mol Biol Cell.* 1993;4(6):637-45.
76. Sporn MB, Roberts A. The transforming growth factor-betas: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci* 1990;593:1-6.
77. Nishimura F, Terranova V. Comparative study of the chemotactic responses of periodontal ligament cells and gingival fibroblasts to polypeptide growth factors. *J Dent Res* 1996;75(4):986-92.
78. Kuru L, Griffiths G, Petrie A, Olsen I. Changes in transforming growth factor-beta1 in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 2004;31(7):527-33.
79. Schierano G, Bassi F, Gassino G, Mareschi K, Bellone G, Preti G. Cytokine production and bone remodeling in patients wearing overdentures on oral implants. *J Dent Res* 2000;79(9):1675-82.
80. Cochran DL. A comparison of endosseous dental implant surfaces. *J Periodontol* 1999;70(12):1523-39.

81. Ogawa T, Nishimura I. Different bone integration profiles of turned and acid-etched implants associated with modulated expression of extracellular matrix genes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18(2):200-10.
82. Hayakawa T, Yoshinari M, Nemoto K, Wolke JG, Jansen JA. Effect of surface roughness and calcium phosphate coating on the implant/bone response. *Clin Oral Implants Res* 2000;11(4):296-304.
83. Schierano G, Canuto R, Navone R, Peirone B, Martinasso G, Pagano M, Maggiora M, Manzella C, Easton M, Davit A, Trombetta A, Amedeo S, Biolatti B, Carossa S, Preti G. Biological factors involved in the osseointegration of oral titanium implants with different surfaces: a pilot study in minipigs. *J Periodontol* 2005;76(10):1710-20.
84. Cosman D, Lyman SD, Idzerda R.L., Bechmann M.P, Park L.S., March C.I. A new cytokine receptor superfamily. *Trends Biochem. Sci* 1990;15:265-70.
85. Jan Lindhe TK, Niklaus P. Lang. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 2003.
86. Gajraj NM. The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone healing. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28(5):456-65.
87. Yalçın S, Basegmez C, Mijiritsky E, Yalçın F, Isik G, Onan U. Detection of implant crevicular fluid prostaglandin E2 levels for the assessment of peri-implant health: a pilot study. *Implant Dent.* 2005;14(2):194-200.
88. 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;13(5):689-96.
89. Venza M, Visalli M, Lo Giudice G, Cicciù M, Passi P, Teti D. Changes in inflammatory mediators in peri-implant fluid after implant insertion. *J Periodontol* 2009;80(2):297-306.
90. Hayashi K, Igarashi K, Miyoshi K, Shinoda H, Mitani H. Involvement of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002;122(3):306-9.
91. Uğar-Cankal D, Ozmeric N. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases. *Clin Chim Acta* 2006;apr 366(1-2):90-100.
92. van't Hof RJ, Ralston S. Nitric oxide and bone. *immunology* 2001;103(3):255-61.
93. Turner CH, Takano Y, Owan I, Murrell GA. Am J Orthod Dentofacial Orthop. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996;270:E634-9.
94. Riancho JA, Salas E, Zarrabeitia MT, Olmos JM, Amado JA, Fernández-Luna JL, González-Macías J. Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res* 1995;10(3):439-46.
95. Damoulis PD, Hauschka P. Cytokines induce nitric oxide production in mouse osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;201(2):904-31.
96. Damoulis PD, Hauschka P. Nitric oxide acts in conjunction with proinflammatory cytokines to promote cell death in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 1997;12(3):412-22.
97. McAllister TN, Du T, Frangos JA. Fluid shear stress stimulates prostaglandin and nitric oxide release in bone marrow-derived preosteoclast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270(2):643-8.
98. Akin E, Gurton A, Olmez H. Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;126(5):608-14.

99. Güncü GN, Turkyılmaz T, Güncü MB, Yamalik N, Tümer C. A 12-month evaluation of nitrite oxide metabolism around immediate and conventionally loaded dental implants. *Implant Dent* 2009;18(1):27-37.
100. Desmet KD, Paz DA, Corry JJ, Eells JT, Wong-Riley MT, Henry MM, Buchmann EV, Connelly MP, Dovi JV, Liang HL, Henshel DS, Yeager RL, Millsap DS, Lim J, Gould LJ, Das R, Jett M, Hodgson BD, Margolis D, Whelan HT. Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation. *Photomed Laser Surg*. 2006;24(2):121-28.
101. Beauvoit B, Kitai T, Chance B. Contribution of the mitochondrial compartment to the optical properties of the rat liver: a theoretical and practical approach. *Biophys J* 1994;67(6):2501-10.
102. Abergel RP, Lyon R, Castel JC, Dwyer RM, Uitto J. Biostimulation of wound healing by lasers: experimental approaches in animal models and in fibroblast cultures. *J Dermatol Surg Oncol* 1987;13(2):127-33.
103. Sommer AP, Pinheiro A, Mester AR, Franke RP, Whelan HT. Biostimulatory windows in low-intensity laser activation: lasers, scanners, and NASA's light-emitting diode array system. *J Clin Laser Med Surg* 2001;19(1):29-33.
104. Lipovsky A, Nitzan Y, Lubart R. A possible mechanism for visible light-induced wound healing. *Lasers Surg Med* 2008;40(7):509-14.
105. Yu W, Naim J, Lanzafame RJ. The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts. *Photochem Photobiol* 1994;59(2):167-70.
106. Dall Agnol MA, Nicalau R, de Lima CJ, Munin E. Comparative analysis of coherent light action (laser) versus non-coherent light (light-emitting diode) for tissue repair in diabetic rats. *Lasers Med Sci* 2009;24(6):909-16.
107. Barolet D. Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(4):227-38.
108. Wong-Riley MT, Liang H, Eells JT, Chance B, Henry MM, Buchmann E, Kane M, Whelan HT. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase. *J Biol Chem* 2005;280(6):4761-71.
109. Whelan HT, Buchmann E, Dhokalia A, Kane MP, Whelan NT, Wong-Riley MT, Eells JT, Gould LJ, Hammamieh R, Das R, Jett M. Effect of NASA Light-Emitting Diode (LED) Irradiation on Molecular changes for Wound Healing in Diabetic Mice. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery* 2003;21(2):67-74.
110. Eells JT, Wong-Riley M, VerHoeve J, Henry M, Buchman EV, Kane MP, Gould LJ, Das R, Jett M, Hodgson BD, Margolis D, Whelan HT. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *mitochondrion* 2004;september(4):559-67.
111. Turner PL, Mainster M. Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol* 2008;92(11):1439-44.
112. Whelan HT, Smiths RJ, Buchman EV, Whelan NT, Turner SG, Margolis DA, Cevenini V, Stinson H, Ignatius R, Martin T, Cwiklinski J, Philippi AF, Graf WR, Hodgson B, Gould L, Kane M, Chen G, Caviness J. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *J Clin Laser Med Surg* 2001;19(6):305-14.
113. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B* 1999;49(1):1-17.

114. Babcock GT, Wikström M. Oxygen activation and the conservation of energy in cell respiration. *Nature* 1992;356(6367):301-9.
115. Poyton RO, Castello P, Ball KA, Woo DK, Pan N. Mitochondria and hypoxic signaling: a new view. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1177:48-56.
116. Sarti P, Giuffrè A, Forte E, Mastronicola D, Barone MC, Brunori M. Nitric oxide and cytochrome c oxidase: mechanisms of inhibition and NO degradation. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;274(1):183-87.
117. Karu TI, Pyatibrat L, Kolyakov SF, Afanasyeva NI. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *J Photochem Photobiol B* 2005;81(2):98-106.
118. Poyton RO, Ball K. Therapeutic photobiomodulation: nitric oxide and a novel function of mitochondrial cytochrome c oxidase. *Discov Med* 2011;11(57):154-59.
119. Hamblin MR, Demidova T. Mechanisms of low-light therapy. *Proceedings of the SPIE* 2006;61:1-12.
120. Corazza AV, Jorge J, Kurachi C, Bagnato VS. Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources. *Photomed Laser Surg*. 2007;25(2):102-06.
121. Kipshidze N, Nikolaychik V, Keelan MH, Shankar LR, Khanna A, Kornowski R, Leon M, Moses J. Low-power helium: neon laser irradiation enhances production of vascular endothelial growth factor and promotes growth of endothelial cells in vitro. *Lasers Surg Med* 2001;28(4):355-64.
122. Reddy GK. Comparison of the photostimulatory effects of visible He-Ne and infrared Ga-As lasers on healing impaired diabetic rat wounds. *Lasers Surg Med* 2003;33(5):344-51.
123. Oltman CL, Kane N, Miller FJ Jr, Spector AA, Weintraub NL, Dellsperger KC. Reactive oxygen species mediate arachidonic acid-induced dilation in porcine coronary microvessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(6):2309-15.
124. Lim W, Lee S, Kim I, Chung M, Kim M, Lim H, Park J, Kim O, Choi H. The anti-inflammatory mechanism of 635 nm light-emitting-diode irradiation compared with existing COX inhibitors. *Lasers Surg Med* 2007;39(7):614-21.
125. Lim WB, Kim JS, Ko YJ, Kwon H, Kim SW, Min HK, Kim O, Choi HR, Kim OJ. Effects of 635nm light-emitting diode irradiation on angiogenesis in CoCl(2) -exposed HUVECs. *Lasers Surg Med* 2011;43(4):344-52.
126. Medrado AR, Pugliese L, Reis SR, Andrade ZA. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg Med* 2003;32(3):239-44.
127. Agaiby AD, Ghali L, Wilson R, Dyson M. Laser modulation of angiogenic factor production by T-lymphocytes. *Lasers Surg Med* 2000;26(4):357-63.
128. Ishiguro M, Ikeda K, Tomita K. Effect of near-infrared light-emitting diodes on nerve regeneration. *J Orthop Sci* 2010;15(2):233-39.
129. Wong-Riley MT, Bai X, Buchmann E, Whelan HT. Light-emitting diode treatment reverses the effect of TTX on cytochrome oxidase in neurons. *Neuroreport* 2001;12(14):3033-7.

130. Carelli V, Ross-Cisneros F, Sadun AA. Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: genetic and acquired optic neuropathies. *Neurochem Int* 2002;40(6):573-84.
131. Eells JT, Hensy M, Lewandowski MF, Seme MT, Murray TG. Development and characterization of a rodent model of methanol-induced retinal and optic nerve toxicity. *Neurotoxicology* 2000;21(3):321-30.
132. Heritier M, Robert J, Baille Y. Cellular behaviour in epithelial root sheath following vinblastine administration in mouse. *J Biol Buccale* 1987;15(1):11-22.
133. Hodgson BD, Pyszka B, Henry MM, Buchmann E, Whelan HT. Effect of photobiomodulation on vinblastine-poisoned murine HERS cells. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(4):233-37.
134. Barasch A, Peterson D, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, Franquin JC, Clive J, Tutschka P. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995;76(12):2550-6.
135. Whelan HT, Connelly J, Hodgson BD, Barbeau L, Post AC, Bullard G, Buchmann EV, Kane M, Whelan NT, Warwick A, Margolis D. NASA light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *J Clin Laser Med Surg* 2002;20(6):319-24.
136. Pinheiro AL, Gerbi M. Photoengineering of bone repair processes. *Photomed Laser Surg.* 2006;24(2):169-78.
137. Márquez Martínez ME, Pinheiro A, Ramalho LM. Effect of IR laser photobiomodulation on the repair of bone defects grafted with organic bovine bone. *Lasers Med Sci.* 2008;23(3):313-7.
138. Khadra M, Lynstadaas S, Haanaes HR, Mustafa K. Effect of laser therapy on attachment, proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells cultured on titanium implant material. *Biomaterials* 2005;26(17):3503-9.
139. Khadra M, Kasem N, Brawn P. Phototherapy Promotes Attachment and Subsequent Proliferation of Human Osteoblast-Like Cells. *J Dent Res* 2008;87(Spec Iss B):3308.
140. Khadra M, Lynstadaas S, Haanaes HR, Mustafa K. The effect of low level laser irradiation on implant-tissue interaction. In vivo and in vitro studies. *Swed Dent J Suppl* 2005;172:1-63.
141. Khadra M, Ronold H, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Haanaes HR. Low-level laser therapy stimulates bone-implant interaction: an experimental study in rabbits. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(3):325-32.
142. Uysal T, Ekizer A, Akcay H, Etoz O, Guray E. Resonance frequency analysis of orthodontic miniscrews subjected to light-emitting diode photobiomodulation therapy. *Eur J Orthod* 2010;Epub ahead of print.
143. Kwong-Hing A, Brawn P. Accelerated implant stability in indirect sinus lifts with bone grafts using LED phototherapy. *FDI Shenzhen* 2006.
144. Sakka S, Coulthard P. Bone quality: a reality for the process of osseointegration. *Implant Dent* 2009;sa18(6):480-5.
145. Silness J, Loen H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-35.
146. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalance and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533-51.

147. Sader MS, Balduino A, Soares Gde A, Borojevic R. Effect of three distinct treatments of titanium surface on osteoblast attachment, proliferation, and differentiation. *Clin Oral Implants Res* 2005;16(6):667-75.
148. Borsari V, Giavaressi G, Fini M, Torricelli P, Tschon M, Chiesa R, Chiusoli L, Salito A, Volpert A, Giardino R. Comparative in vitro study on a ultra-high roughness and dense titanium coating. *Biomaterials* 2005;26(24):4948-55.
149. Vandamme K, Naert I, Vander Sloten J, Puers R, Duyck J. Effect of implant surface roughness and loading on peri-implant bone formation. *J Periodontol* 2008;79(1):150-7.
150. Fini M, Giardino R, Borsari V, Torricelli P, Rimondini L, Giavaresi G, Nicoli Aldini N. In vitro behaviour of osteoblasts cultured on orthopaedic biomaterials with different surface roughness, uncoated and fluorohydroxyapatite-coated, relative to the in vivo osteointegration rate. *Int J Artif Organs* 2003;26(6):520-8.
151. Schwartz Z, Lohmann C, Vocke AK, Sylvia VL, Cochran DL, Dean DD, Boyan BD. Osteoblast response to titanium surface roughness and 1 α ,25-(OH)(2)D(3) is mediated through the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2001;56(3):417-26.
152. Hawkins D, Abrahamse H. Effect of multiple exposures of low-level laser therapy on the cellular responses of wounded human skin fibroblasts. *Photomed Laser Surg* 2006;24(6):705-14.
153. 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;6(1):24-30.
154. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont* 1998;11(5):491-501.
155. Aparicio C, Lang N, Rangert B. Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(2):2-7.
156. Park JC, Kim H, Kim SM, Kim MJ, Lee JH. A comparison of implant stability quotients measured using magnetic resonance frequency analysis from two directions: a prospective clinical study during the initial healing period. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(6):591-7.
157. Tözüm TF, Turkyılmaz I, Bal BT. Initial stability of two dental implant systems: influence of buccolingual width and probe orientation on resonance frequency measurements. *Clin Implant Dent Relat Res* 2010;12(3):194-201.
158. Seong WJ, Holte J, Holtan JR, Olin PS, Hodges JS, Ko CC. Initial stability measurement of dental implants placed in different anatomical regions of fresh human cadaver jawbone. *J Prosthet Dent* 2008;99(6):425-34.
159. Park JC, Kim H, Kim SM, Kim MJ, Lee JH. A comparison of implant stability quotients measured using magnetic resonance frequency analysis from two directions: a prospective clinical study during the initial healing period. *Clin Oral Implants Res* 2009;21(6):591-97.
160. Sim CP, Lang N. Factors influencing resonance frequency analysis assessed by Osstell mentor during implant tissue integration: I. Instrument positioning, bone structure, implant length. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(6):598-604.

161. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant primary stability. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(5):520-8.
162. Lang NP, Tonetti M, Suvan JE, Pierre Bernard J, Botticelli D, Fourmouis I, Hallund M, Jung R, Laurell L, Salvi GE, Shafer D, Weber HP. Immediate implant placement with transmucosal healing in areas of aesthetic priority. A multicentre randomized-controlled clinical trial I. Surgical outcomes. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(2):188-96.
163. Yamano S, Al-Sowaygh Z, Gallucci GO, Wada K, Weber HP, Sukotjo C. Early peri-implant tissue reactions on different titanium surface topographies. *Clin Oral Implants Res* 2011;22(8):815-9.
164. Sul YT, Jönsson J, Yoon GS, Johansson C. Resonance frequency measurements in vivo and related surface properties of magnesium-incorporated, micropatterned and magnesium-incorporated TiUnite, Osseotite, SLA and TiOblast implants. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(10):1146-55.
165. Peplow PV, Chung T, Ryan B, Baxter GD. Laser photobiomodulation of gene expression and release of growth factors and cytokines from cells in culture: a review of human and animal studies. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(5):285-304.
166. Dekel S, Lenthal G, Francis MJ. Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture. An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 1981;63(2):185-9.
167. Gerstenfeld LC, Cullinane D, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 2003;88(5):873-84.
168. Panagakos FS, Aboypussef H, Dondero R, Jandinski JJ. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11(6):794-9.
169. Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389(6):475-84.
170. Takata T, Miyauchi M, Ogawa I, Kudo Y, Takekoshi T, Zhao M, Sato S, Nikai H, Komiyama K. Immunoexpression of transforming growth factor beta in desmoplastic ameloblastoma. *Virchows Arch* 2000;436(4):319-23.
171. Yang SM, Shin S, Kye SB. Relationship between implant stability measured by resonance frequency analysis (RFA) and bone loss during early healing period. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(2):12-9.
172. Bischof M, Nedir R, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Implant stability measurement of delayed and immediately loaded implants during healing. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(5):529-39.
173. Bilhan H, Geckili O, Mumcu E, Bozdog E, Sünbülöğlu E, Kutay O. Influence of surgical technique, implant shape and diameter on the primary stability in cancellous bone. *J Oral Rehabil* 2010;37(12):900-7.
174. Martinez H, Davarpanah M, Missika P, Celletti R, Lazzara R. Optimal implant stabilization in low density bone. *Clin Oral Implants Res* 2001;12(5):423-32.
175. Han J, Lulic M, Lang NP. Factors influencing resonance frequency analysis assessed by Osstell mentor during implant tissue integration: II. Implant surface modifications and implant diameter. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(6):605-11.

176. Schultze-Mosgau S., Wehrman F, Wichmann M, Schlegel KA, Holst S, Thorwarth M. Expression of interleukin 1-beta, transforming growth factor beta-1, and vascular endothelial growth factor in soft tissue over the implant before uncovering. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(565-71):565-71.
177. Murata M, Tatsumi J, Kato Y, Suda S, Nunokawa Y, Kobayashi Y, Takeda H, Araki H, Shin K, Okuda K, Miyata T, Yoshie H. Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1beta in peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(6):637-43.
178. Curtis DA, Kao R, Plesh O, Finzen F, Franz L. Crevicular fluid analysis around two failing dental implants: a clinical report. *J Prosthodont* 1997;6(3):210-4.
179. Choi H, Lim W, Kim I, Kim J, Ko Y, Kwon H, Kim S, Kabir KM, Li X, Kim O, Lee Y, Kim S, Kim O. Inflammatory cytokines are suppressed by light-emitting diode irradiation of P. gingivalis LPS-treated human gingival fibroblasts : Inflammatory cytokine changes by LED irradiation. *Lasers Med Sci* 2011;Aug 4, [Epub ahead of print].
180. Xavier M, David D, de Souza RA, Arrieiro AN, Miranda H, Santana ET, Silva JA Jr, Salgado MA, Aimbire F, Albertini R. Anti-inflammatory effects of low-level light emitting diode therapy on Achilles tendinitis in rats. *Lasers Surg Med* 2010;42(6):553-8.
181. Schierano G Bellone G, Cassarino E, Pagano M, Preti G, Emanuelli G. Transforming growth factor-beta and interleukin 10 in oral implant sites in humans. *J Dent Res* 2003;82(6):428-32.
182. Geiser AG, Zeng Q, Sato M, Helvering LM, Hirano T, Turner CH. Decreased bone mass and bone elasticity in mice lacking the transforming growth factor-beta1 gene. *Bone* 1998;23(2):87-93.
183. Güncü GN, Turkyılmaz T, Güncü MB, Yamalik N. Relationships between implant stability, image-based measures and nitric oxide levels. *J Oral Rehabil* 2008;35(10):745-53.
184. Shiva S, Gladwin M. Shining a light on tissue NO stores: near infrared release of NO from nitrite and nitrosylated hemes. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46(1):1-3.
185. Niimi A, Ueda M. Crevicular fluid in the osseointegrated implant sulcus: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10(4):434-6.

10.EKLER

10.1.EK-1



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı



SAYI : B.30.2.ANK.0.21.63.00/824-02/9-8/88
KONU : Araştırma Hk.

05/07/2011

Sayın

Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

Fakültemiz Araştırma Etik Kurulunun 14.06.2011 tarihli toplantısında alınan 18/3 sayılı kararı aşağıya çıkarılmıştır.

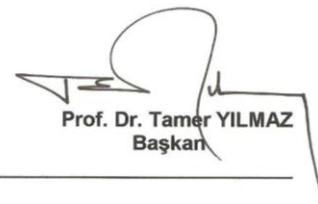
Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim


Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK
Dekan

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU KARARLARI

Karar tarihi : 14.06.2011
Toplantı sayısı : 18
Karar sayısı : 3

3- Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ Başkanlığında yürütülecek olan, "Çekim Soketlerine Yerleştirilen Implantların Stabilitesi Üzerine LED Fototerapinin Etkisi" konulu araştırmanın aydınlatılmış onam formundaki düzeltmelerden sonra, etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.


Prof. Dr. Tamer YILMAZ
Başkan

10.2.EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

G.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.'da yürütülmekte olan "LED fotobiyomolülasyonun implant stabilitesi üzerindeki etkisi" konulu çalışmaya katılmanız istenmektedir. Bu çalışma öncesinde gerekli olan dişeti tedaviniz tamamlanacaktır.

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeniz halinde, yapılan implant operasyonunuzun ardından operasyon bölgesine LED ışığı uygulanacaktır. LED ışığının yara iyileşmesini hızlandığı düşünülmektedir. İmplant operasyonu sonrasında LED ışığı uygulamasının, implantınızın kemik içindeki iyileşmesine ilave bir yarar sağlayıp sağlamayacağı ve protezinizin yapılabilmesi için gereken sürenin kısaltılıp kısaltılamayacağı değerlendirilecektir. Yapılan birçok çalışmada bu uygulamanın zararlı bir etkisinin olmayacağı gösterilmiştir. Güvenli bir uygulama olduğu Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanmıştır.

Bu uygulamayı kabul ettiğiniz takdirde bölgedeki iyileşmenin değerlendirilebilmesi için rutin kontrolleriniz dışında operasyondan sonraki 3 hafta içinde haftada 3 kez gelmeniz istenilecektir. Ayrıca operasyondan sonraki 4.,8. ve 12. haftalarda implantlarınızın kemik içindeki sabitliği değerlendirilecektir. Her aşamada elde edilen bilgiler sizinle paylaşılacaktır.

Bu klinik çalışmada yer almayı kabul ediyorum. Çalışmanın amacı ve sonuçları Dt. Ceren ERDOĞAN tarafından bana açıklanmıştır.

Hasta adı-soyadı:

İmza

Doktor adı soyadı:

İmza

10.3.EK-3

..../..../201..

HASTA TAKİP FORMU

Ad-Soyad:

Yaş:

Adres:

Telefon no:

Hastanın sistemik durumu:

Sigara alışkanlığı var mı? Evet ☐ Hayır ☐

İmplant yerleştirilen bölge:

Yerleştirilen implantın çapı:

Yerleştirilen implantın uzunluğu:

İmplantın markası:

Biolux uygulandı mı? Evet ☐ Hayır ☐

Kemik kalitesi (Lekholm&Zarb' ın sınıflandırmasına göre):

Tip 1 ☐ Tip 2 ☐ Tip 3 ☐ Tip 4

ISQ değeri: Meziodistal Bukkolingual

Başlangıç:

2. hafta :

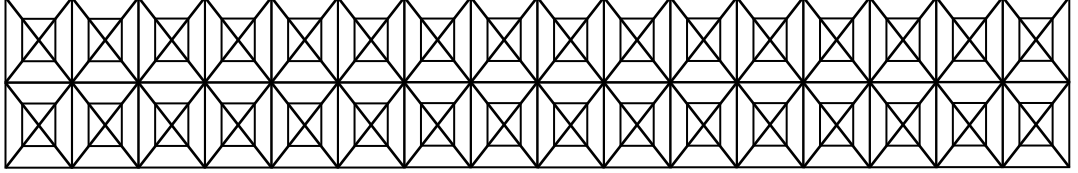
4. hafta :

8. hafta :

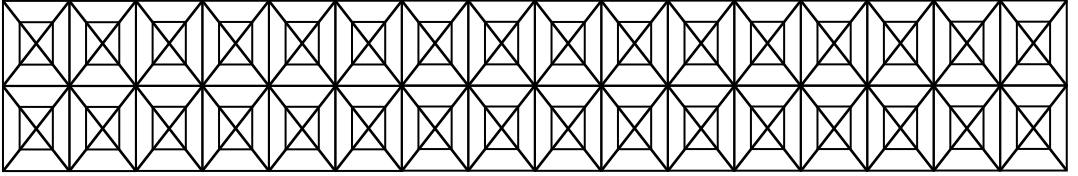
12. hafta :

Başlangıç □ **4.hafta** □ **12.hafta** □

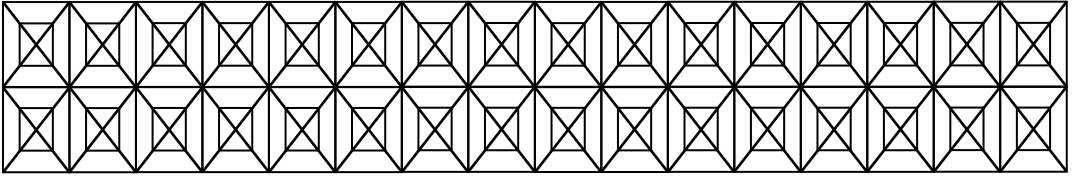
Plak İndeksi



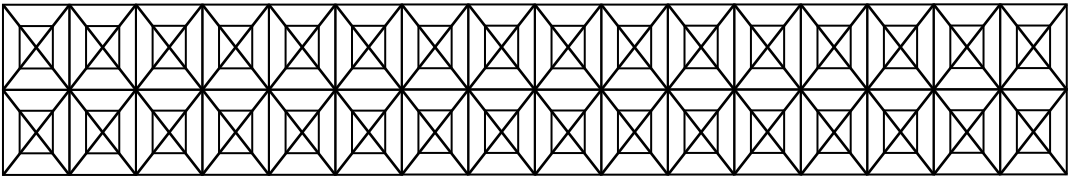
Gingival indeks



Cep derinliği



Sondlamada kanama



11.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ceren

Soyadı: ERDOĞAN (GÖKMENOĞLU)

Doğum Yeri ve Yılı: ANKARA-1984

Eğitimi:

Doktora: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı (2008-2011)

Üniversite: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2002-2007)

Ortaokul-Lise: Hacı Ömer Tarman Anadolu Lisesi-Ankara (1995-2002)

Yabancı Dil: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Periodontoloji Derneği

ITI (International Team for Implantology) Türk

Katıldığı Kongre Ve Seminerler

1- Türk Periodontoloji Derneği 38. Bilimsel Kongresi, 22-24 Mayıs 2008-İstanbul

2-Astra Tech 2nd Scientific Symposium 4D Aspect of IMPLANTOLOGY(4-5 Aralık 2009-Ankara)

3- 10.Yıl Straumann Batı Dental “Klinik Uygulamada Güncel Yaklaşımlar” Temalı Bilimsel Toplantı (11-13 Aralık 2009-Antalya)

- 4- Türk Peridontoloji Derneği 40. Bilimsel Kongresi, 14-16 Mayıs 2010-İzmir
- 5- Türk Peridontoloji Derneği 41. Bilimsel Kongresi, 20-22 Mayıs 2011-İstanbul
- 6- Türk Periodontoloji Derneği 21. Bilimsel Sempozyumu 21-22 Ekim, Trabzon
- 7- ITI Türk Section Toplantısı 29 - 31 Ekim 2010-Antalya
- 8- ITI Türk Section Toplantısı ve Genel Kurulu 02 – 04 aralık 2011-Antalya
- 9- 8.Uluslararası Quintessence Diş Hekimliği Sempozyumu 1-2 Nisan 2011-İstanbul
- 10- Friadent-Dentsply İmplant kursu-Temmuz 2010, Mannheim/Almanya

Posterler

- 1- Fibroepitelyal Hiperplazi: Bir Olgu Raporu. Dt.Şeyma BOZKURT, Dt. Ceren ERDOĞAN, Prof. Dr. Bülent KURTİŞ. Türk Peridontoloji Derneği 40. Bilimsel Kongresi, 2010-İzmir
- 2-İki Farklı Kanin Distalizasyon Tekniği Sirasında Proinflamatuvar Sitokin Seviyeleri. Öğr.Gör.Dr.Burcu ÖZDEMİR, Yrd.Doc.Dr.Ahu URAZ, Arş.Gör.Dt.Ceren ERDOĞAN, Dt.Şeyma BOZKURT, Öğr.Gör.Dr.Belma ASLAN, Doç.Dr.Burcu BALOŞ TUNCER, Prof.Dr.Müfide DİNÇER, Türk Peridontoloji Derneği 41. Bilimsel Kongresi-İstanbul

Yer Aldığı Projeler

- 1- 111S111 no' lu TUBİTAK projesi; Bor nitrür kaplanmış titanyum implantların yüzey özellikleri. Bursiyer

- 2- 03/2010-20 no' lu Gazi Üniversitesi araştırma projesi; Çekim soketlerine yerleştirilen implantların stabilitesi üzerinde LED fototerapinin etkisi. Yardımcı araştırmacı
- 3- 03/2011-06 no' lu Gazi Üniversitesi araştırma projesi; Flep operasyonunun takiben yapılan LED fotobiyomodülasyonun dişeti oluşu sıvısındaki IL-1 β , TGF- β , PGE₂ ve NO düzeyleri üzerindeki etkisi. Yardımcı araştırmacı

12.TEŞEKKÜR

Akademik hayatı bana sevdiren, çalışkanlığını ve tecrübelerini kendime örnek aldığım, sadece bilimsel olarak değil manevi olarak da desteğini her zaman arkamda hissettiğim ve tezimi tamamlamam konusunda sonsuz özveri gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ' a,

Doktora hayatım boyunca güleryüzünü ve tecrübelerini benden esirgemeyen, klinik tecrübelerinden çok şey öğrendiğim ve tez çalışmamda bana yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet YALIM' a ve Yrd. Doç. Dr. Ahu URAZ' a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum Prof. Dr. Gönen ÖZCAN başta olmak üzere anabilim dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine,

Doktora eğitimine beraber başladığım, yardımları ve manevi desteğini hissettiren başta Dt. Ayşenur FİDAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve bana destek veren dostum Dt. Nehir CANIGÜR BAVBEK' e,

Hayatım boyunca yanımda olan, umutsuzluğa kapılmama asla müsaade etmeyen ve benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım annem Semra ERDOĞAN' a, babam Fikret ERDOĞAN' a, kardeşim Can ERDOĞAN' a ve eşim Eren GÖKMENOĞLU' na

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum