T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

OBEZİTE VE PERİİMPLANTAL HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RADYOLOJİK, KLİNİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dt. Mine KESKİN

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ

RİZE
2023

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalında, Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ danışmanlığında, Araş. Gör. Dt. Mine KESKİN tarafından hazırlanan "Obezite ve Periimplant Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Radyolojik, Klinik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi" adlı bu tez çalışması, 05.01.2023 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	**Unvanı, Adı Soyadı**	**İmza**
Başkan	**: Prof. Dr. Turgut DEMİR (Atatürk Üniversitesi)**	
Üye	**: Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)**	
Üye	**: Doç. Dr. Oğuz KÖSE (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)**	

ETİK BEYAN

Periodontoloji Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim "Obezite ve Periimplant Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Radyolojik, Klinik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi" adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Usul ve Esaslarına uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılacak bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.
05/01/2023

Mine KESKİN

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve klinik tecrübelerini esirgemeyen her konuda desteğini hissettiğim kıymetli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ'a,

Yardımları ve desteği ile hep yanımızda olan, sonsuz tecrübeleriyle bizlere ışık tutan değerli hocalarım Doç. Dr. Oğuz KÖSE, Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU ve lisans eğitimimden bu yana her zaman yanımda olan sevgili arkadaşım Öğr. Gör. Semih Alperen BOSTAN'a,

Tezimin laboratuvar çalışmasında bilgi ve emekleriyle katkıda bulunan Sayın Dr.Öğr.Üyesi MEHTAP ATAK'a

Hayatıma girdikleri için kendimi şanslı hissettiğim, her zor anımda desteklerini hiçbir koşulda esirgemeyen sevgili Arş. Gör. Reyhan ŞENKAL ve Arş. Gör. Yağmur Saraç GÜL başta olmak üzere eş kıdemli arkadaşlarımın her birine

Her konuda desteklerini hissettiğim sevgili kıdemlilerim Uzm. Dt. Ahmet ALTIN ve Uzm. Dt. Büşra ÜNVER'e

Çalışma hayatımı keyifli bir hale getiren tüm asistan arkadaşlarım ve bölüm personelimizin her birine,

Hayatımın her anında gösterdikleri inanç ve özveri ile bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sonsuz sevgi ve saygı duyduğum, sevgili annem Esma KESKİN'e, sevgili babam Nejmi KESKİN'e ve canım abim Hasan Veysel KESKİN'e,

Hayattaki en büyük şansım olan sevgisini ve desteğini her an yanımda hissettiğim Ufuk ÖCAL'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: TDH-2022-1402 (This work was supported by the Research Fund of Recep Tayyip Erdoğan University. Project Number: TDH-2022-1402)

Mine KESKİN

2023

RİZE

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY iv
ÖNSÖZ I
İÇİNDEKİLER II
ÖZET IV
ABSTRACT V
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ VI
TABLOLAR DİZİNİ VII
ŞEKİLLER DİZİNİ VIII
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Periodonsiyum 3
2.2. Periodontal Sağlık ve Periodontal Hastalık 4
2.3. Periodontitisin Etyolojisi ve Risk Faktörleri 5
2.4. Periodontal Hastalıkların Patogenezi 6
2.4.1. Diş Etinin Doğal Savunması ve Başlangıç Lezyonu 6
2.4.2. Erken Lezyon 7
2.4.3. Yerleşik Lezyon 7
2.4.4. İlerlemiş Lezyon 7
2.5. Periodontal Hastalık Sınıflaması 7
2.6. Periimplanter Dokular 15
2.6.1. Periodontal ve Periimplanter Dokular Arasındaki Farklılıklar 15
2.7. Peri-implant Hastalıkar 16
2.7.1. Periimplant Mukozitis 16
2.7.2. Periimplantitis 16
2.8. Periimplant Hastalıkların Etiyolojik Risk Faktörleri 17
2.8.1. Kötü Ağız Hijyeni 17
2.8.2. Destekleyici Periodontal Tedaviye Hastanın Uyumu 17
2.8.3. Protez Tasarımı 17
2.8.4. Keratinize Periimplant Mukozanın Boyutları 18
2.8.5. Siman Artığı 18
2.9. Periodontal ve Peri-implantal Doku Yıkımı ve Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi 18
2.9.1. İnterlökin-1 βeta 19
2.9.2. Tümör Nekroz Faktör Alfa 20

2.9.3. Matrix Metalloproteinaz-8 20
2.10. Dişeti Oluğu Sıvısı – Periimplanter Oluk Sıvısı ve Enzim İçeriği 21
2.11. Obezite 21
2.11.1. Obezitenin Tanımı ve İnflamatuar Hastalıklarla İlişkisi 21
2.11.2. Obezite ve Periodontal Hastalık İlişkisi 22
2.11.3. Obezite Ölçüm Kriterleri 23
3. MATERYAL VE METOD 24
3.1. Hasta Seçimi 24
3.3. Klinik ölçümler 25
3.3.1. Plak İndeksi (Löe-Sillness) 25
3.3.2. Gingival İndeks(Löe-Sillness) 26
3.3.3. Sondalamada Kanama (Ainamo ve Bay 1976[121]) 26
3.3.4. Sondalanabilir Cep Derinliği 26
3.4. Periimplanter Oluk Sıvısı (PİOS) Örneklerinin Toplanması 26
3.5. PİOS Numune Analizleri 30
3.6. Verilerin Analizi 31
4. BULGULAR 33
4.1. Demografik Bulgular 33
4.3. Biyokimyasal Bulgular 38
4.4. Bulguların Korelasyonu 43
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇLAR 56
KAYNAKÇA 57
8. EKLER 67
EK-1. Etik Kurul Onayı 67
EK-2. Aydınlatılmış Onam Formları 68
EK-2.1. Obez Olmayan ve Periimplantal Olarak Sağlıklı Olan Grup 68
EK-2.2. Obez ve Periimplantal Olarak Sağlıklı Grup 73
EK-2.3. Obez Olmayan ve Periimplantitisli Grup 78
EK-2.4. Obez ve Periimplantitisli Grup 83

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı : Periodontoloji
Tez Türü : Klinik Çalışma
Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ
Hazırlayan : Araş. Gör. Dt. Mine KESKİN
Yıl : 2023
Sayfa Sayısı: 87

ÖZET

Obezite ve Periimplantal Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Radyolojik, Klinik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmada farklı obezite seviyelerine sahip hastaların peri-implant oluk sıvısındaki(PİOS) inflamatuar biyomarkerları(IL-1β, MMP-8 ve TNF-α), periimplant dokuların klinik ve radyografik parametrelerini karşılaştırarak obezitenin perimplant sağlık üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 44'ü erkek 36'sı kadın olmak üzere toplam 80 implant hastası dahil edildi. Hastalardan alınan anamnez ve yapılan klinik muayene sonuçlarına göre hastalar; her grupta 20 birey olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Hastalardan Pİ,SKİ,Gİ ve SCD gibi parametrelerin kilinik olarak ölçümleri yapıldı. Hem sağlıklı hem de periimplantitis gruplarında peri-implant oluk sıvısında ELISA yöntemiyle biyokimyasal analizler yapıldı. Bu analizlerde interlökin-1beta(IL-1β), tümör nekroz faktör-alfa(TNF-α) ve matriks metalloproteinaz(MMP-8) düzeylerine bakıldı.

İstatistisel analizler için Shapiro Wilk testi, Anova testi, Kruskal Wallis testi, Post Hoc Bonferroni testi, Pearson Ki Kare analizi ve Spearman korelasyonu kullanılmıştır.

Bulgular: Periimplantitis ve normal kilolu olan grup(PG) ile Periimplantitis ve obez olan(POG) grupların Pİ,Gİ,Kİ ve SCD ortalamalarının, sağlıklı periimplant ve obez olan grup(OG) ve kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). PİOS ölçümüne ait ortalamaların hasta gruplarına göre TNF-α, IL-1β ve MMP-8 ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). PG, OG ve POG gruplarının TNF-α ölçüm ortalamalarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. POG grubu IL-1β ölçüm ortalamasının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. PG grubunun MMP-8 ölçüm ortalaması OG ve POG gruplarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. PG ve POG gruplarının PİOS hacim ortalamalarının kontrol grubu PİOS hacim ortalamalarından daha yüksek olduğu ve POG grubunun PİOS hacim ortalamalarının OG grubu PİOS hacim ortalamalarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sonuç:.Obezite proinflamatuar sitokinlerin seviyelerini arttırarak periimplantal sağlığı olumsuz etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Peri-implantitis, obezite, matriks metalloproteinaz, interlökin, tümör nekroz faktör

Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies
Department: Periodontoloji
Thesis Type : Klinik Çalışma
Supervisor : Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ
Supervisor : Araş. Gör. Dt. Mine KESKİN
Year : 2023
Pages: 87

ABSTRACT

Radiological, Clinical and Biochemical Investigation of the Relationship Between Obesity and Periimplantal Diseases

Aim: In this study, we aimed to investigate the effect of obesity on periimplant health by comparing inflammatory biomarkers (IL-1β, MMP-8 and TNF-α) in the peri-implant sulcular fluid (PISF) of patients with different obesity levels, clinical and radiographic parameters of periimplant tissues.

Material and Method: A total of 80 implant patients, 44 male and 36 female, were included in our study. According to the anamnesis and clinical examination results of the patients; They were divided into 4 groups with 20 individuals in each group. Clinical of patients such as PIPI, PIBOP, GI and PIPD were recorded. Biochemical analyzes were performed with ELISA method in peri-implant groove fluid in both healthy and periimplantitis groups. In these analyzes, IL-1β (interleukin 1-Beta), TNF-α (tumor necrosis factor-alpha) and MMP-8 (matrix metalloproteinase) levels were measured.

Results: It was determined that the mean PIPI, GI, PIBOP and PIPD of the Periimplantitis and normal weight group (PG) and Periimplantitis and obese (POG) groups were higher than the healthy periimplant and obese group (OG) and control groups ($p<0, 05$). A statistically significant difference was found between the mean of GCF measurement, TNF-α, IL-1βand MMP-8 measurement averages according to the patient groups ($p<0.05$). TNF-α measurement averages of PG, OG and POG groups were found to be higher than the control group. It was observed that the mean of IL-1β measurement in the POG group was higher than the other groups. It was determined that the MMP-8 levels of the PG group was higher than that of the OG and POG groups. It was determined that the GCF volume averages of the PG and POG groups were higher than the PISF volume averages of the control group, and the GCF volume averages of the POG group were higher than the PISF volume averages of the OG group ($p<0.05$).

Conclusion: Obesity negatively affects periimplantal health by increasing the levels of proinflammatory cytokines.

Keywords: Peri-implantitis, obesity, matrix metalloproteinase, interleukin, tumor necrosis factor

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

µl : Mikrolitre
AGE : İleri glikasyon son ürünü
CRP : C reaktif proteini
DM : Diyabet
DOS : Dişeti Oluğu Sıvısı
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GI : Gingival indeks
GM-CSF : Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
IFN α : İnterferon Alfa
IFN β : İnterferon Beta
IFN-γ : İnterferon Gama
IL-12 : İnterlökin-12
IL-1β : İnterlökin-1β
IL-1α : İnterlökin-1 α
KVH : Kardiyovasküler Hastalıklar
LPS : Lipopolisakkarit
ml : Mililitre
MMP : Matriks Metallo Proteinaz
mRANKL : Membrana bağlı RANKL
OPG : Osteoprotegerin
PAMP : Patojenle İlişkili Moleküler Paternler
PGE2 : Prostaglandin E2
PI : Plak indeksi
PİOS : Periimplanter Oluk Sıvısı
PMNL : Polimorf nüveli lökosit
RANK : Reseptör aktivatör nüklear faktör kappa B
RANKL : Reseptör aktivatör nüklear faktör kappa B ligand
SCD : Sondalanabilir Cep Derinliği
TNF-α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1 Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması.....8
Tablo 2. 2 Periodontitisin Formları 9
Tablo 2. 3 Periodontitisin evrelendirilmesi.....9
Tablo 2. 4 Periodontitisin derecelendirilmesi 14
Tablo 4. 5 Tüm gruplar için klinik ve demografik özelliklerin birbirleri ve kendi aralarındaki ilişkiler 45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1 Periodonsiyum 4
Şekil 3. 1 Periotron Cihazı 27
Şekil 3. 2 Peiopaper 28
Şekil 3. 3 Ağız içi PİOS toplama örneği 28
Şekil 3. 4 PİOS toplanan kağıt şeritler 29
Şekil 3. 5 -80°C dondurucu 29
Şekil 3. 6 Pipetleme Aşaması 30
Şekil 3. 7 Yıkama Aşaması 31
Şekil 3. 8 Okuma ve Sonuç Alma 31
Şekil 4.1. Grupların Bel Çevresi değerleri 34
Şekil 4.2. Grupların VKİ değerleri 34
Şekil 4.3. Grupların Pİ değerleri 36
Şekil 4.4. Grupların Gİ değerleri 37
Şekil 4.5. Grupların Kİ değerleri 37
Şekil 4.6. Grupların SCD değerleri 37
Şekil 4.7. Grupların TNF-α değerleri 40
Şekil 4.8. Grupların IL-1β Değerleri 40
Şekil 4.9. Grupların MMP-8 değerleri 41
Şekil 4.10. Grupların PİOS Hacmi değerleri 41

1. GİRİŞ

Periodonsiyum dişi destekleyen dokuların bütünüdür. Alveol kemiği, sement, periodontal ligament ve diş etinden oluşur. Periodontal dokulardaki enflamatuar hastalıklar gingivitis ve periodontitis olmak üzere ikiye ayrılır. Gingivitis klinik ataçman seviyesi ve kemik kaybı olmadan dişetinde görülen eritem, ödem ve sondalamada kanama ile karakterize bir enflamasyondur. Periodontitis ise periodonsiyumun tüm kısımlarını etkileyen ve geri dönüşümsüz doku yıkımına neden olan kronik, inflamatuar, multifaktöriyel bir hastalıktır. Periodontitiste primer etyolojik faktör olan subgingival dental biyofilm, periodonsiyumun yıkımına yol açan konakçı inflamatuar ve immün cevaba neden olur.[1, 2] Sondalamada kanama, alveolar kemik kaybı ve periodontal cep oluşumu gibi belirtilerle başlayan periodontal hastalıklar tedavi edilmediği takdirde hastalığın şiddeti gittikçe artarak zamanla dişlerde fonksiyonel ve estetik problemlere neden olan mobilite ve diş kayıplarıyla sonuçlanır. Periodontal hastalıklarda etken patojen bakteriler ve onların virülans faktörleri kan dolaşımına katılıp çeşitli proinflamatuar mediatörlerin salınmasını sağlayarak dolaylı yoldan sistemik enflamasyona neden olmaktadır. Periodontitisin neden olduğu düşük dereceli sistemik kronik inflamasyon; diabetes mellitus, kronik kardiyovaskülar hastalıklar ve romatoid artrit gibi birçok hastalık üzerinde olumsuz etkilere sahiptir.[3, 4] Benzer şekilde literatürde obezite ile periodontal hastalıklar arasında da ilişki kurulmuştur.[5, 6] Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından, "sağlığı bozabilecek derecede anormal ve aşırı yağ birikimi" olarak tanımlanır ve esas olarak sistemik düşük dereceli inflamasyon ile karakterizedir.[7] Yağ dokusu miktarındaki artış proinflamatuar sitokinlerin ve hormonların aşırı salgılanmasına neden olarak sistemik enflamasyonu arttırır.[8] Artan proenflamatuvar sitokin ve hormonların birçok kronik enflamatuvar hastalığın patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir.[6] Periodontal ve periimplantal hastalıkların obez bireylerde artan görülme sıklığı yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin ve sitokinlerin etkilerine bağlanmaktadır.[9, 10]

Osseoentegrasyonunu tamamlamış ve fonksiyonel yükleme altında olan implantlar çevresinde gelişen, yumuşak ve sert dokuları etkileyen periimplanter hastalıklar, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olmak üzere ikiye ayrılır.[11] Peri-implanter hastalıklar başlangıçta yalnızca yumuşak dokuyu etkileyerek peri-implant mukozitis olarak başlar. Tedavi edilmediği takdirde destekleyici kemik kaybı ile

sonuçlanan peri-implantitise dönüşür.[12] Peri-implant hastalıkların etiyolojisi ve patogenezinin çoğu şu anda periodontitise benzer olarak kabul edilmektedir.[13]

Son yıllarda yapılan çalışmalarda periodontal ve periimplantal hastalıkların teşhisinde lokal ve sistemik biyobelirteçleri içerdiğinden DOSve PİOS örnekleri kullanılmaktadır.[14] Bu nedenle araştırmamızda, klinik ve radyografik peri-implant inflamatuar parametrelerini PİOS'ndaki IL-1β, MMP-8 ve TNF-a düzeyleri ile karşılaştırarak obezitenin periimplant hastalıkların gelişimindeki rolünü ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyum

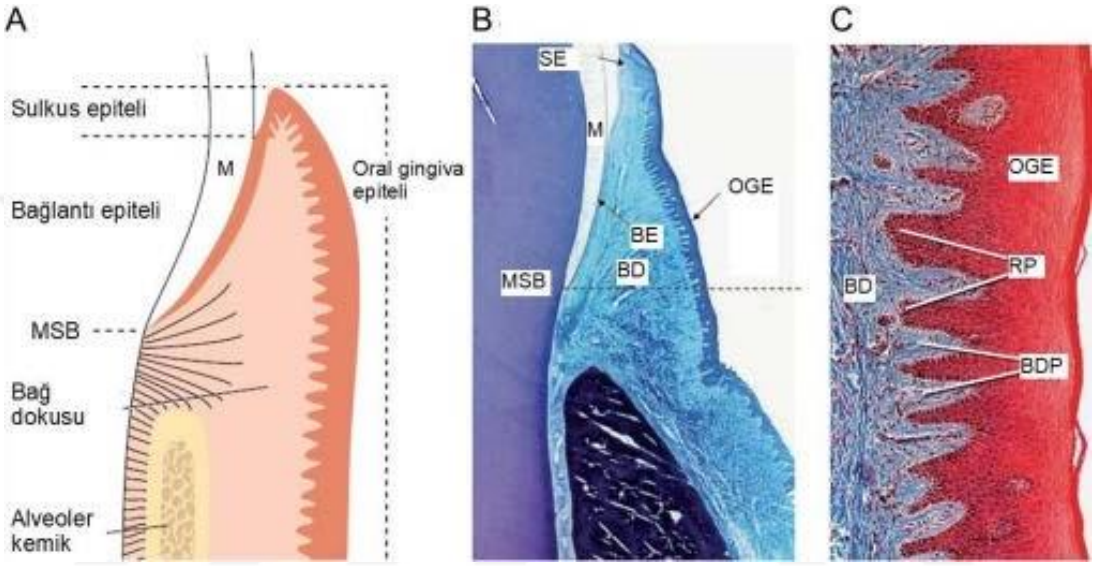
Temel fonksiyonu dişlerin kemik dokusuna bağlanması ve çiğneyici mukozanın devamlılığının sağlanması olan periodonsiyum, periodontal ligament, sement, alveol kemiği ve dişetinden(gingiva) oluşmaktadır. Çok katlı yassı epitel yapısında olan gingival epitel ve bağ dokusundan oluşan gingiva; serbest dişeti, interdental dişeti ve yapışık dişeti olmak üzere üç kısımdan meydana gelir. Serbest dişeti dişlerin vestibül ve lingual/palatinal yüzeylerindeki mercan pembesi renkte ve sıkı yapıda olan kısmıdır. Serbest dişeti, dişeti kenarından başlayıp apikale doğru uzanır ve yapışık dişetinden serbest dişeti oluğu sınırı ile ayrılır. Sağlıklı periodonsiyumda serbest dişetinde rete peg adı verilen parmaksı çıkıntıların bağ dokusuna tutunması sonucu oluşan portakal kabuğu görünümü mevcut olup dişetinde kanama, ödem ve periodontal cep varlığı gözlenmemektedir. Açık pembe renkli dişeti ile koyu kırmızı renkte ve hareketli yapıda olan alveol mukozasını birbirinden ayıran mukogingival hattan serbest diş etine kadar olan kısım yapışık diş eti olarak adlandırılır.[15, 16] İnterdental dişeti ise dişler arasındaki kontak bölgesinin yapısına göre şekillenir. Posterior dişlerde interdental papil yapısı daha düz formdayken, anterior bölgeye doğru gidildikçe piramidal form alır.[16] Gingival epitelin dişlere ve alveol kemiğine bağlantı bölgelerinde sulkus epiteli, bağlantı epiteli ve oral gingiva epiteli olmak üzere farklı kısımlar mevcuttur. Gingival epitel hücreleri fiziksel bariyer fonksiyonlarının yanı sıra enflamasyona karşı çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin ve antimikrobiyal peptidlerin üretimi gibi konak savunmasının farklı aşamalarında aktif rol oynarlar.[17]

Periodontal ligament kollagen liflerden, sinir, damar ve lenf ağlarından zengin bir yapıya sahip olup dişi alveol kemiğine ve semente bağlar. Periodontal ligament içerdiği damar yapıları ile beslenmeye, sinir sonlanmaları ile duyu fonksiyonuna, zengin kollagen lif, fibroblast, sementoblast ve osteoblast içeriği sayesinde tamir ve rejeneratif fonksiyonlara sahiptir. [16, 18]

Sement dişin kök yüzeyini örten sert bir dokudur. Periodontal ligamentlerin içeriğindeki kollagen fibriller sement yüzeyine tutunarak, sementin alveol kemiği ile bağlantısını sağlar. %65 hidroksiapatit içeren mineralize bir doku olan sementin alveol kemiğinin aksine remodeling özelliği, damar ve sinir yapıları yoktur. Buna karşın

hayat boyu devam eden tamir mekanizmasına sahiptir. Sementin beslenmesi periodontal ligament aracılığı ile olur.[18]

Alveol kemiği gelişimsel olarak oluşan diş soketlerinin etrafındaki dişi destekleyen kısımdır. Esas olarak dış yüzeyde ve alveol soketini döşeyen bölgede kortikal tabakadan oluşur. İnterdental ve interradikular bölgelerde bulunan damar, sinir ve lenf yapıları nedeniyle daha spongioz yapıya sahiptir.[18]



Şekil 2.1. Periodonsiyum A) Periodonsiyumun şematik gösterimi. B) Periodonsiyumun histolojik kesiti. C) Oral gingival epitel ve altındaki bağ dokusu. M; mine, MSB; mine sement birleşimi, SE; sulkus epiteli, BE; bağlantı epiteli, BD; bağ dokusu, OGE; oral gingival epitel, RP; retepeg, BDP; bağ dokusu papillası [16]

2.2. Periodontal Sağlık ve Periodontal Hastalık

Literatürde bozulmamış klinik sağlık ve klinik sağlık olmak üzere iki farklı terimden bahsedilir. Bozulmamış klinik sağlık ödem, eritem, püy varlığı gözlenmeyen, 3 mm den fazla cep derinliği olmayan, sondlamada kanama ve klinik ataçman kaybı olmayan ve histolojik olarak inflamasyon bulgularının görülmediği durumdur. Bozulmamuş klinik sağlık gerçekte pek mümkün olmamaktadır. Periodontal sağlık ise bireyin periodonsiyuma zarar veren herhangi bir periodontal hastalık hikayesinin ve klinik olarak herhangi bir inflamasyon belirtisinin olmaması olarak tanımlanmaktadır.[19] Fakat bu durumda daha önce periodontal hastalık hikayesi olup diş eti çekilmesi, ataşman kaybı ve kemik kaybı gibi durumlar meydana geldikten sonra, inflamasyonun klinik semptom ve belirtilerinin azaltıldığı durumlarda bu hastaların periodontal hastalık grubuna dahil edilip edilmeyeceği tartışmalı bir

konudur.[20] Bu nedenle Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Fedarasyonu tarafından 1999 periodontal hastalık sınıflandırması bir takım değişiklikler yapılarak yenilenmiştir. Bu bağlamda, 2017 yılında düzenlenen Dünya Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması Çalıştayında, sondlamada kanama, ataçman kaybı olmaksızın kemik seviyesi mine-sement seviyesinin en fazla 1-3 mm apikalinde olması durumu sağlam periodonsiyumda gingival sağlık, sondlamada kanama, ödem ve eritem olmaması ise azalmış periodonsiyumda gingival sağlık olarak tanımlanmıştır.[21]

2.3. Periodontitisin Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Dişlerin oral kaviteye açılması sonucu eksojen bakterilerin yol açtığı inflamatuar olaylar ilişkide oldukları kemik, bağ dokusu ve epitel gibi canlı dokularda konak cevabı gelişmesine neden olduğundan periodontal hastalıkların etyolojik faktörlerinin belirlenmesi zordur.[18] Periodontitis mikrobiyal dental plakla ilişkili patolojik bakteriler ve doku yıkımına sebep olan konak kaynaklı proteinazların aktivasyonu sonucu geri dönüşümü mümkün olmayan periodontal ataşman kaybı ile karakterize, periodontal desteğin azalmasına bağlı olarak ilerleyen dönemlerde diş kayıpları ile sonuçlanabilen kronik, inflamatuar bir hastalıktır.[22] İnflamatuar periodontal hastalıkların etiyolojisinde bakteriyel dental plağın birincil rol aldığı iyi bilinmektedir. Bir çok mikroorganizma tarafından meydana gelen oral mikrobiyata kompleks bir yapıya sahiptir. Hastalığa neden olma potansiyeli yüksek olan bakterilerin çoğunlukta olması periodontal sağlıktan periodontitise geçiş aşamasında önemli bir faktördür. Duyarlı bir konakçı için, subgingival dental biyofilmde periodontal patojenler, özellikle kırmızı kompleks olarak adlandırılan bir grup spesifik gram-negatif anaerobik tür tarafından mikrobiyal enfeksiyon, kronik iltihaplanma ile sonuçlanır. Bu kırmızı kompleks bakteriler, ağırlıklı olarak periodontitisli hastaların derin periodontal ceplerinde bulunan Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia ve Treponema denticola'yı içerir.[23-25] Bu periodontal patojenlerden gelen diğer virülans faktörleri ile birlikte lipopolisakkarit, konakçı makrofajları ve diğer enflamatuar hücreleri uyararak TNF-α, IL1-β ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi bir dizi pro-enflamatuar sitokin üretimine yol açar.[26] IL-1β ve TNF-α periodontal doku yıkımında merkezi bir role sahip proinflamatuar sitokinlerdir.[27] IL-1β'nın biyolojik etkileri, doku konsantrasyonuna bağlıdır. Doku yıkımı ile ilgili bu sitokinlerin

özellikleri, kemik rezorpsiyonunun uyarılmasını ve doku parçalayıcı proteinazların indüklenmesini içerir.[27] Bu proinflamatuar sitokinlerin ve virülans faktörlerinin varlığı makrofajlar, fibroblastlar, bağlantı epitel hücreleri ve nötrofillerden MMP'lerin üretimini uyarır. Ortaya çıkan MMP'ler daha sonra periodontal dokularda, özellikle periodontal ligamentlerde kollajen liflerinin yıkımına aracılık eder.[28, 29] Ek olarak, proinflamatuar sitokinler, osteoblastlar ve T yardımcı hücreleri üzerinde nükleer faktör κB ligandının (RANK-L) reseptör aktivatörünün ekspresyonunu indükler. Osteoblastlar ve T yardımcı hücreleri üzerinde ortaya çıkan RANK-L daha sonra osteoklast öncülleri üzerindeki nükleer faktör κB'nin (RANK) reseptör aktivatörü ile etkileşime girerek osteoklastların oluşumu ve olgunlaşması ile sonuçlanır. Olgun osteoklastlar alveoler kemik yıkımına aracılık eder.[30, 31]

Patojen bakterilere ek olarak, sigara kullanımı[32, 33] ve kontrolsüz diyabet[34, 35] de periodontitis için risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

2.4. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Periodontitis biyofilm içerisindeki patolojik bakterilerin varlığında doku yıkımına sebep olan proteinazların aktivasyonu sonucu gelişen kronik, inflamatuar bir hastalıktır. Periodontitis etyolojisinde mikrobiyal dental plak primer rol oynamaktadır fakat iyi bir oral hijyen alışkanlığı olan ve plak birikimi gözlenmeyen hastalarda dahi periodontitis gelişmesi araştırmacıları periodontal hastalıklara çok yönlü yaklaşmaya yönlendirmiştir. Burada durumu karmaşık hale getiren her hastanın verdiği konak cevabının farklı olmasından kaynaklanmaktadır.[36] Periodontitis histolojik olarak başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşmiş lezyon ve ilerlemiş lezyon olmak üzere 4 safhada incelenir.

2.4.1. Diş Etinin Doğal Savunması ve Başlangıç Lezyonu

Periodontal sağlık durumunda konak ile oral flora arasında denge hali mevcuttur. Fakat bu sağlıklı duruma rağmen biyofilm kaynaklı konağın savunma mekanizması olarak her zaman düşük düzey bir inflamatuar durum mevcuttur.[37] Klinik olarak sağlıklı periodonsiyumda sulkusta bakteriler ve onların bozunma ürünleri, epitel hücreleri, konak tarafından salınan enzim, nötrofil, monosit, lenfositler ve immünglobulinleri içeren dişeti oluğu sıvısı (DOS) bulunur.[38] İnflamasyonun erken safhasında konak tarafından üretilen nötrofil ve makrofajların fagositoz özelliği, konak tarafından salınan çeşitli sitokin ve kemokinlerin üretimi, bağlantı epitelinin bariyer

etkisi, DOS içeriğindeki antikorlar ve doğal yıkama etkisi bakterilerin dokuya invazyonunu engeller.[36]

Plak birikiminin 2-4. günlerinde düşük dereceli inflamasyona cevap olarak gelişen başlangıç lezyonu klinik olarak sağlıklı periodonsiyum durumunda izlenir. Dişetini besleyen damarsal yapılarda vazodilatasyon, proliferasyon ve permeabilitede artışa bağlı olarak gelişen damar dışına sıvı akışı nedeniyle DOS miktarında artış olur. Konağın immün hücreleri tarafından üretilen kemotaktik ajanların sayılarındaki artışa bağlı olarak polimorfonükleer nötrofillerin(PMNL) kemotaksisi artar.[36]

2.4.2. Erken Lezyon

Plağa bağlı olarak 4-7. Günlerde gelişen erken lezyonda DOS artışı ve vaskülarizasyondaki artışa bağlı olarak gingivitisin erken dönem klinik bulguları olan sondlamada kanama, eritem ve ödem görünmektedir. Bakterilerin dokuya invazyonu sonucu konağın verdiği inflamatuar yanıt şiddetlenerek lenfosit ve nötrofil sayısında artış olur.[37]

2.4.3. Yerleşik Lezyon

14-21 günlük plak akümülasyonu sonucu plazma hücrelerinin hakimiyeti görülen yerleşik lezyonda, matriks metalloproteinazların etkisi ile bağ dokusu yıkımı artar. Yerleşmiş lezyonda kemik yıkımı yoktur ve yeterli plak kontrolü sağlandığı durumda doku yıkımı geri dönüşümlü olmaktadır.[36]

2.4.4. İlerlemiş Lezyon

Plak kontrolünün sağlanamadığı durumlarda konağın verdiği yanıt şiddetlenerek zamanla hastalık gingivitisten periodontitise dönüşür. Alveolar kemikte kayıp ve epitelyal ataşmanın apikale migrasyonu sonucu derin periodontal cepler ve diş kaybı ile sonuçlanır.[37, 39]

2.5. Periodontal Hastalık Sınıflaması

Periodontal hastalık günümüze kadar bir çok farklı şekilde sınıflandırılmıştır. 2017 yılında düzenlenen Dünya Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması Çalıştayında verilen karara göre yapılan yeni periodontal hastalık sınıflandırması; periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer faktörler olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.[40] Bununla birlikte sınıflamada periodontal hastalıkların yanında peri-implant hastalıkar da ayrı bir başlık altında tanımlanmıştır.

Ağzın belirli bölgesinde gözlenen gingival inflamasyon ve gingivitis için ayrı tanımlar yapılmışır. Yeni sınıflamada agresif ve kronik periodontitis farklı hastalıklar olarak tanımlanması yerine periodontitis başlıkğı altında birleştirilerek hastalığın evrelendirme ve derecelendirme ile prognozunun belirlenmesi kabul görmüştür. Evrelendirme ile periodontal hastalıkların şiddeti, yayılımı ve komleksitesi; derecelendirme ile de hastalığın tedaviye verdiği yanıt, ilerleme durumu ve sistemik sağlığa etkisi değerlendirilir.[19, 21, 41, 42]

Tablo 2. 1 Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması

PERİODONTAL HASTALIKLAR VE DURUMLAR			
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar	Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık		
	Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis		
	Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingival Hastalıklar		
Periodontitis	Periodontitis		
	Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitis		
	Nekrotizan Periodontal Hastalıklar		
Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar	Periodontal Apse ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar		
	Mukogingival Deformiteler ve Durumlar		
	Diş ve Protez İlişkili Faktörler		
	Travmatik Okluzal Kuvvetler		
	Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalık ve Durumlar		
PERİ-İMPLANT HASTALIKLAR VE DURUMLAR			
Peri-implant Sağlık	Peri-implant Mukozitis	Peri-implantitis	Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Eksilikleri

Tablo 2. 2 Periodontitisin Formları

Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	Nekrotizan Gingivitis
	Nekrotizan Periodontitis
	Nekrotizan Stomatit
Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olarak Periodontitis	Bu durumların sınıflandırılmasında Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems(ICD)) dikkate alınır.
Periodontitis	a. Evreleme: Hastalığın şiddeti, yayılımı ve tedavisinin güçlüğüne göre yapılır. Evre 1: Başlangıç Periodontitis Evre 2: Orta Düzey Periodontitis Evre 3: İlave diş kaybı potansiyeli olan Şiddetli Periodontitis Evre 4: Tüm dişlenmenin kaybı ile sonuçlanabilecek, Şiddetli Periodontitis
	b. Yayılım ve Dağılım: Lokalize, Generalize, Molar-Kesici Diş Dağılımı
	c. Derecelendirme: Hastalığın ilerlemesina dair kanıt ya da risk ve tahmin edilen tedavi cevabına göre yapılır. Derece A: Yavaş İlerleme Derece B: Orta-Hızlı İlerleme Derece C: Hızlı İlerleme

2017 Periodontal Hastalık sınıflamasında periodontitisin tanımı; komşuluğu olmayan 2 veya daha fazla dişte interdental ataşman kaybının olması ya da 2 veya daha fazla dişte 3 mm'den fazla periodontal cep bulunmasıyla birlikte bukkal/lingual klinik atasman kaybının 3 mm veya daha fazla olması şeklinde tanımlanmıştır.[43] 2017 periodontal hastalık sınıflamasında periodontitis 3 başlık altında kategorize edilmiştir;

1-Nekrotizan periodontitis

2-Sistemik hastalıkların bulgusu olarak periodontitis

3-Periodontitis (kronik veya agresif form şeklinde ayrılmayıp tek çatı altında toplanmıştır.

2017 periodontal hastalık sınıflamasında periodontitis evreleme ve derecelendirma başlıkları altında sınıflandırılmıştır. Evreleme; sondlanabilir periodontal cep derinliği, klinik ataşman kaybı, alveolar kemik kaybı, furkasyon bölgesinin tutulumu, diş mobilitesi ve periodontal hastalık kaynaklı diş kayıpları gibi birçok faktör değerlendirilerek gerçekleştirilmektedir. Derecelendirmede ise hastanın sistemik sağlığı, periodontal hastalık hikayesi, periodontal hastalığın ilerleme durumu ve sigara kullanımı gibi faktörler değerlendirilir. Evreleme evre I, II, III ve IV olmak üzere 4 kategoriye, derecelendirme is A, B ve C olmak üzere 3 kategoriye ayrılmıştır.[40, 43, 44]

Evre I Periodontitis: Dental plak ve dişeti iltihabının eliminasyonunun sağlanamamasına bağlı olarak periodontal hastalığın gingivitisten periodontitise dönüşmesinin ilk aşamasıdır. Hastalık geleneksel mekanik enstrümantasyon yöntemleri ve oral hijyen eğitimi ile kontrol altına alınabileceğinden erken teşhis edilmesi önemlidir. Fakat erken klinik ataşman kaybının belirlenmesinde, periodontal hastalıkların teşhisinde altın standart olarak kabul edilen periodontal sondlama yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden evre I periodontitisin teşhisi zordur. [43]

Evre I periodontitis hastalarında; sondlanabilir cep derinliği en fazla 4 mm olup klinik ataşman kaybı 1-2 mm'dir. Radyografide alveolar kemiğin en koronalinde %15'i geçmeyen kemik kaybı vardır. Periodontal hastalık nedeniyle kaybedilmiş diş yoktur.[43]

Evre II Periodontitis: Yerleşik periodontitisi temsil eden bu evrede standart periodontal tedavi uygulamaları ve oral hijyen eğitimi verilerek hastanın düzenli ağız bakımını gerçekleştirmesi ile hastalık kontrol altına alınabilir. Hastaların cerrahisiz

periodontal tedaviye verdiği yanıt hekim tarafından değerlendirilip gerekli görülürse cerrahi periodontal tedavilere başvurulur.[43]

Evre II Periodontitis Hastalarında; interdental bölgede 3-4 mm kadar ataşman kayıpları mevcut olup, sondlanabilir cep derinliği en fazla 5mm'dir. Radyografide koronal bölgede %15-33 oranında horizontal kemik kaybı mevcuttur. Periodontal hastalık nedeniyle kaybedilmiş diş yoktur.[43]

Evre III Periodontitis: Periodontal hastalığın bu evresinde cidddi periodontal ataşman kaybı, furkasyon tutulumu, derin kemik içi defektler olduğundan gerekli periodontal tedaviler yapılmadığı taktirde diş kayıpları gözlemlenebilir. Ayrıca bu evrede implant yerleştirilmesini olumsuz yönde etkileyen kemik defektlerinin varlığı mevcuttur.[43]

Evre III periodontitis hastalarında 5mm veya daha fazla klinik ataşman kayıpları mevcuttur. Radyografide kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanan kemik kayıpları vardır. Evre II'ye göre daha fazla alveoler kemik defektleri vardır ve sınıf II, sınıf III furkasyon defektleri görülebilir. 6 mm veya daha fazla sondlanabilir cep varlığı, 3 mm veya daha az vertikal kemik kaybı mevcuttur. Diş kayıpları olmasına rağmen çiğneme fonksiyonu devam ettirilebilir.[43]

Evre IV Periodontitis; Bu evrede alveolar kemik kaybı neredeyse kökün apikaline kadar ilerlemiş ve çoklu diş kayıplarına neden olan derin periodontal lezyonların varlığı nedeniyle çiğneme fonksiyonunu büyük oranda etkilemiştir.

Evre IV Periodontitis hastalarında; 5 mm'den fazla ataşman kayıpları görülür. Radyografide kökün apikal üçlüsüne kadar uzanan kemik kayıpları gözlemlenir. Periodontal hastalık nedeniyle 5' den fazla diş kaybı gözlemlenir. Ağızda kalan diş sayısı 20 den azdır. Alveolar kemik defektleri ve okluzal travmaya bağlı olarak dişlerde hipermobilite görülür.[43]

Evresinden bağımsız olarak periodontal hastalıkların ilerleme hızı bireyden bireye farklılık göstermektedir.[43] Diabetes mellitus(DM), sigara, obezite, genetik faktörler ve beslenme gibi birçok faktör periodontal hastalıkların ilerleme hızını etkilemektedir.[45] Periodontal hastalıkları etkileyen bu risk faktörlerinin varlığı hastalığın ilerleme hızını ve diş kayıplarının artışını etkilemektedir.[43]

Tablo 2. 3 Periodontitisin evrelendirilmesi[40]

		Evre I	**Evre II**	**Evre II**	**Evre IV**
Şiddet	İnterdental klinik ataşman kaybı (Kaybın en çok olduğu yerde)	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal 1/3 <15%	Koronal 1/3 15%-33%	Kökün orta 1/3 üne uzanan ya da geçen	Kökün orta 1/3 üne uzanan ya da geçen
	Kayıp diş (Periodontitis sebepli)	Yok		≤4 diş	≥5 diş
Kompleksite	Lokal	Maksimum sondalanabilir cep derinliği ≤4 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Maksimum sondalanabilir cep derinliği ≤5 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	İlaveten: •Sondalanabilir cep derinliği ≥6 mm •Vertikal kemik kaybı ≥3 mm •Furkasyon tutulumu: Class II/III •Orta düzey kret defekti	İlaveten: • TME disfonksiyonu • Sekonder oklüzal travma (mobilite indeksi ≥2) • Ciddi kret defekti • Azalmış dikey boyut • Migrasyon • Ağızda kalan diş sayısı 20'den az (Birbirini karşılayan 10 ikili)
Yayılım ve Dağılım		Lokalize, Generalize, Molar/Kesici modeli			

Derece A: Periodontal hastalık yavaş seyirli olup uzun süreli takipte(5 yıldan fazla) radyografik kemik kaybı ve ataşman kaybı gözlenmemektedir. Sigara ve DM hikayesi olmayan bu bireylerde dental plak fazla olmasına rağmen periodontal yıkım azdır. Hastanın kemik kaybı yüzdesinin yaşına oranı 0.25'ten daha azdır.[43]

Derece B: Periodontal hastalık orta derecede ilerleme hızına sahip olup kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0.25 ile 1 arasında ölçülen hastanın uzun süreli takibinde radyografik olarak 2 mm'den daha az kemik kaybı ve klinik ataşman kaybı olduğu gözlenmektedir. Hastanın hikayesinde günde 10 adetten daha az sigara kullanımı olup DM hastalarında HbA1c %7 veya daha azdır.[43]

Derece C: Periodontal hastalığın seyri hızlı olup uzun süreli takipte radyografik olarak 2 mm veya daha fazla kemik kaybı ve klinik ataşman kaybı gözlenmektedir. Hastanın Kemik kaybı yüzdesinin yaşına oranı 1'den fazladır. Hastanın hikayesinde günde en az 10 sigara kullanımı olup DM hastalarında HbA1c % 7 veya daha fazladır.[43]

Derecelendirme, hastanın yaşı ile kemik kaybı arasındaki ilişkinin risk tayininin yapılıp, radyografide kemik kayıplarının dişlerin kök uzunluğuna göre yüzde olarak ölçülmesiyle belirlenmektedir.[45]

Tablo 2. 4 Periodontitisin derecelendirilmesi[40]

			Derece A Düşük İlerleme Hızı	Derece B Orta İlerleme Hızı	Derece C Yüksek İlerleme Hızı
Primer Kriter	Doğrudan ilerleme belirtisi	Son 5 yıla ait radyografik kemik kaybı/ klinik ataşman kaybı	Yok	<2 mm	≥2 mm
	Dolaylı ilerleme belirtisi	% Kemik kaybı/Yaş	<0.25	0.25-1	>1
		Vaka Fenotipi	Yüksek plak birikimine rağmen düşük düzey yıkım	Plak birikimi ile orantılı yıkım	•Plak Birikimine göre beklenenden fazla yıkım •Hızlı ilerleme ya da erken başlangıcı çağrıştıracak spesifik klinik model (Örn: keser/molar modeli); •Standart bakteriyel kontrol terapilerine beklenen cevabın alınamaması
Modifiye Edici Faktör	Risk Faktörler	Sigara	Hayır	<10 sigara/gün	≥10 sigara/gün
		Diyabet	Hayır	HbA1c<7%	HbA1c≥7%
Sistemik Sağlığa Etki Potansiyeli	İnflamatuar Yük	Yüksek Duyarlı CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyobelirteç	Kemik Yıkımı ve Ataşman Kaybının Belirteçleri	Tükürük, DOS, Serum	?	?	?

2.6. Periimplanter Dokular

Peri-implant dokular, osseoentegre dental implantların çevresinde oluşan dokulardır. Yumuşak ve sert doku olmak üzere iki kısımdan oluşur. Yumuşak doku kısmı "peri-implant mukoza" olarak adlandırılır ve implant/dayanak yerleşimini takip eden yara iyileşme sürecinde oluşur. Sert doku kısmı, implant stabilitesini sağlamak için implant yüzeyi ile kemik arasında bir temas ilişkisinden oluşur.[46] Sağlıklı periimplant mukoza implant veya abutment yüzeyi ile hemidezmozomlar ve nonkeratinize bağlantı epiteli aracılığıyla temas halindedir.[47].[48, 49]

2.6.1. Periodontal ve Periimplanter Dokular Arasındaki Farklılıklar

Literatürde periimplant hastalıklarla periodontal hastalıkların patogenezinin benzer olduğunu gösteren çalışmaların yanında bazı farklılıklar tespit edilen çalışmalar da mevcuttur. Her iki hastalık durumunda da biyofilm tabakasında kolonize olan bakterilerin benzer olduğu ve gram negatif anaerobik bakterilerin baskın olduğu gösterilmiştir. Periodontitis ve periimplantitiste biyofilme karşı gelişen konak cevabının benzer olduğu, her iki hastalıkta da kemik kaybı gözlendiği ve inflamatuar infiltrasyonun apikale göç ettiği gözlenmiştir.[1, 50] Periodontal lezyonlarda enflamasyonun apikale infiltrasyonunu sınırlandıran suprakrestal bağ dokusu periimplant mukozada mevcut olmadığından enflamasyonun apikale ulaşımı daha hızlı olur.[51] Periimplantitisli bölgeler ile deneysel periodontitis oluşturulmuş ankiloze dişler ankiloz olmayan dişlerle karşılaştırıldıklarında belirgin derecede artan osteoklast varlığı ve kemik yıkımı tespit edilmiştir.[52] Periodontoloji bilim alanında hastalıkların teşhisinin yapılabilmesi, koruyucu ve tedavi edici yaklaşımların geliştirilebilmesi için dişler ve çene kemiğine yerleştirilen dental implantların çevresindeki dokuların anatomisi, fizyolojisi ve histolojisinin bilinmesi zorunludur.[53]

Peri-implant mukoza olarak adlandırılan implant çevresi yumuşak dokular implantın ve abutmentın yerleştirilmesini takiben yara iyileşmesi süreci ile şekillenirler. Periodontal ve peri-implanter mukoza arasında prensipte klinik ve histopatolojik benzerlikler olmasına rağmen, bazı temel farklılıklar da vardır.[54]

Periimplanter dokuları periodontal dokulardan ayıran en önemli fark, sement ve periodontal ligamentlerinin olmamasına bağlı olarak doğal dişler çevresindeki periodontal ligament fibrillerinin ve dentogingival fibrillerinin olmamasıdır. Benzer şekilde, doğal dişlerin sementinin aksine, implant yüzeyine dik olarak giren Sharpey

liflerinin olmaması ve bunun yerine submukozal bağ dokusunun kollajen liflerinin implant yüzeyine paralel olarak düzenlenmesi nedeniyle periimplanter dişeti oluğunun, doğal diş çevresindeki dişeti oluğuna göre daha derin olması ve dentogingival fibrillerin olmaması nedeniyle bakterilerin mukoza altı dokulara ilerlemesini engelleyen fiziksel bariyer özelliğinin azalması bakteri penetrasyonu riskini arttırmaktadır. İmplantlarla doğal dişlerin kemik ile ilişkisi karşılaştırıldığında; doğal dişler periodontal ligament ve sharpey lifleri ile kemik yüzeyine tutunurken, implant ile kemik arayüzeyinde direk osseoentegrasyon gözlenmektedir. Periodontal ligamentin olmaması doğal dişlere kıyasla bir takım dezavantaj oluşturur. Periimplant dokular çevresindeki kanlanma periodontal ligaman aracılığıyla değil supraperiosteal damarlar ile sağlanır. Periodontal ligamentin olmamasına bağlı olarak implant hareketliliğinin azalması, implantın oklüzal ve çiğneme kuvvetlerine dayanma kapasitesini azaltır.[55]

2.7. Peri-implant Hastalıkar

Periimplanter hastalıklar periimplant mukozitis ve periimplantitis olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.[56] Osseoentegrasyonunu tamamlamış dental implantların çevresindeki sağlıklı periimplanter dokuların etrafında bakteriyal biyofilmin birikimi sonucu periimplant mukozitis gelişir ve zamanla ilerleyerek periimplantitise dönüşür.(27, 29)

2.7.1. Periimplant Mukozitis

Periimplant mukozitis, destekleyici periimplant kemiğin kaybı olmaksızın osseoentegre olmuş bir implantı çevreleyen mukozada, klinik olarak tesbit edilen inflamasyon belirtilerinin; eritem, ödem, süpürasyon ve sondlamada kanamanın olması ile karakterize inflamatuar bir lezyon olarak tanımlanmıştır.[57] Periimplant mukozitiste etken ortadan kaldırıldığında implant çevresi bakteriyel biyofilm kontrolünün yeniden sağlanmasıyla mukozanın eski haline dönebildiği bildirilmiştir.[58]

2.7.2. Periimplantitis

Periimplantitis implant çevresi mukozada enflamasyon ve ilerleyici kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır.[59-61] Periimplantitisin klinik belirtilerinde periimplant mukozitise benzer şekilde sondlamada kanama, enflamasyon, kızarıklık, ödem ve bunlara ek olarak cep derinliğinde artış ve radyografik olarak kemik kaybı gözlenmektedir.[61] Periimplantitiste sert dokulardaki yıkım miktarını implant

çevresindeki mikroorganizmalar ve onların virülans faktörlerine karşı konağın verdiği yanıt gibi bireye özgü faktörler etkilemektedir. Bunun dışında kötü ağız hijyeni, sigara kullanımı, diyabet ve obezite gibi bazı sistemik hastalıklar ve geçirilmiş periodontitis hikayesi hastalığın görülme sıklığını arttıran etkenler olarak kabul edilmektedir.[60] Periimplant mukozitis tedavi edilip etken ortadan kaldırılmadığında periimplant destekleyici kemiğin çepeçevre kaybı görülür ve ilerleyen aşamalarda implantın osseoentegtegrasyonunun kaybı ile sonuçlanabilmektedir.[60, 62, 63]

Periimplantitis gelişen hastalarda implant çevresi yumuşak dokular histolojik olarak incelendiğinde nötrofiller ve makrofajlar gibi proenflamatuar mediatörlerin sayısında ve vaskularizasyonda artış gözlendiği bildirilmiştir.[64]

İmplant çevresi dokulardan izole edilen periodontal patojen bakterilerin periimplantitisli bölgelerle sağlıklı implant çevresi dokular karşılaştırıldığında *P. Gingivalis* ve *T. Forsythia* başta olmak üzere birçok bakteri türünün sayıca daha fazla olduğu bildirilmiştir.[64, 65] Literatürde periimplant mukozitisin periimplantitise ilerlemesine etki eden klinik ve histopatolojik durumlar tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte gingivitisin periodontitise dönüşümü ile benzer yapıda olduğu gözlenmiştir.[66]

2.8. Periimplant Hastalıkların Etiyolojik Risk Faktörleri

2.8.1. Kötü Ağız Hijyeni

Yeterli ağız hijyeninin sağlanamadığı durumlarda, periodontal ve periimplantal hastalıkların primer etyolojik faktörü olan bakteriyal dental plağın diş, dişeti ve dental implantların yüzeyinde birikmesi sonucu oluşan biyofilm tabakasının içerisindeki patojen mikroorganizmaların virülan faktörleri ve onlara karşı konağın geliştirdiği yanıt sonucunda periodontal ve periimplantal dokuların çevresindeki mukozada enflamasyon gözlenmektedir.[12]

2.8.2. Destekleyici Periodontal Tedaviye Hastanın Uyumu

Periodontal ve periimplantal hastalıkların tedavisinde hastaya yeterli oral hijyen eğitiminin verilmesi ve düzenli diş hekimi kontrollerinin yapılması uzun dönem başarı açısından önem taşımaktadır. [57]

2.8.3. Protez Tasarımı

Restorasyon sınırı supramukozal olan implant üstü protezlerde, submukozal olanlara kıyasla periimplant mukozitis tedavisini takiben sondlama derinliğinde daha anlamlı azalma gözlendiği bildirilmiştir.[57]

2.8.4. Keratinize Periimplant Mukozanın Boyutları

Keratinize doku yetersizliğinin implant çevresi dokular için risk faktörü olup olmadığı birçok çalışmada araştırılmıştır. Yapılan çalışmalardan bazılarında 2 mm'den daha az keratinize mukoza varlığında periimplant mukozitis prevalansının daha yüksek olduğu bildirilirken bazı çalışmalarda implant çevresi dokularda yeterli biyofilm kontrolü sağlanabildiği durumlarda keratinize mukoza miktarının önemsiz olduğu bildirilmiştir.[47, 67]

2.8.5. Siman Artığı

İmplant üstü sabit protezler simantasyon veya vidalama yöntemiyle sabitlenebilmektedir. Simantasyon ile yapılan sabitleme işleminden sonra periimplant oluk içerisinde yeterli temizleme yapılmaması nedeniyle siman artığı kalıntılarına rastlandığı bildirilmiştir.[68] Siman artığı kalıntıları ile ilgili yapılan bir çalışmada tek üye implant üstü protezi olan hastalarda siman artığı bırakılanlarda daha fazla preiimplant mukozitis geliştiği bildirilmiştir.[59]

2.9. Periodontal ve Peri-implantal Doku Yıkımı ve Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi

Periodontitis ve periimplantitis enfeksiyöz hastalıklar olup, iki durumun önemli özellikleri, diş veya implant yüzeyinde bulunan biyofilme yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuar reaksiyonlar ve ilişkili doku yıkımıdır.[69] Doku yeniden şekillenmesi genellikle enzimlerin, aktivatörlerin, inhibitörlerin, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi düzenleyici moleküllerin üretimini içeren hücre-hücre ve hücre-matris yapılarının karmaşık etkileşimi tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Bu düzenleyici mekanizmadaki denge durumu bozulduğunda periodontal hastalık gibi patolojik durumlarda meydana gelen bağ dokusunun hızlandırılmış yıkımı meydana gelir.[70]

Yapılan çalışmalar sonucunda periodontitisin sungingival bölgede kolonize olan ağırlıklı olarak gram negatif, anaerobik veya mikroaerofilik bakterilerden oluşan mikroorganizmalar tarafından başlatıldığı gözlenmiştir. Bakteriler periodontal ve periimplantal bölgedeki dokuların yıkımındaki etkilerini daha çok konak yanıtını etkileyerek dolaylı yoldan göstermektedir. Bakterilere ve onların virülans faktörlerine karşı artan konak yanıtı sonucu IL1-β, IL-6, IL-8 ve TNF- ve PGE2 gibi sitokinlerin sayıca artışı sonucu aktiflenen fibroblast hücreleri hücre dışı matriks proteinlerinin parçalanmasında rol oynayan MMP ekspresyonunu arttırarak bağ dokusu ve kemik yıkımını tetiklemektedir.[71, 72]

Protein ve glikoprotein yapıda olan sitokin ve büyüme faktörleri hücre içi lokal ve sistemik düzenleyici olarak görev yapmaktadırlar. Proenflamatuar olarak salınan sitokinler, konak yanıtında görev alan monositler ve T hücreleri gibi bağışıklık sistemi hücreleri tarafından üretilmektedir. Periodontitisli hastalarda yapılan bir çok çalışma gibi periimplantitisli hastalarda da sitokinlerin belirteç olarak kullanılabilirlikleri araştırılmaktadır. Dişleri ve implantları çevreleyen dokuların değerlendirilmesi için mevcut kriterler klinik ve radyografik değişikliklere dayanmaktadır. Araştırmacılar, doku yıkımından önce peri implant hastalığı tespit etmek için oldukça hassas tanısal biyobelirteçler aramaktadır. Tükürük, serum ve DOS periodontal dokuların biyokimyasal ve immünolojik analizi için uygun ortamlar olarak değerlendirilmiştir. Periodontal ve periimplant hastalıkta inflamatuar ürünler oluk sıvısında bulunur. Dişlerin ve implantların etrafındaki oluk sıvısının analizi, periodonsiyumun ve iltihaplı dokuların konak tepkisini incelemek için invazif olmayan bir yöntemdir ve aktif hastalığın tespiti için erken bir gösterge olabilir.[73, 74]

2.9.1. İnterlökin-1 βeta

Proenflamatuar bir sitokin olan IL-1β, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, epitel hücreleri, keratinositler ve sinoviyal fibroblastlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanır ve inflamasyonda konak yanıtında önemli rol oynar. IL-1 sitokinleri birçok efektör protein, sitokin, nitrik oksit sentetaz ve MMP ekspresyonunu indükleyerek immün regülasyon ve inflamatuar süreçlerde önemli bir anahtar rol oynar. Bu aracıların aşırı veya düzensiz aktivitesi doku yıkımı ile ilişkilidir ve bu nedenle IL-1 sitokinlerinin sentezi, salgılanması ve biyolojik aktivitesi, romatoid artrit ve periodontitis gibi yaygın inflamatuar bozukluklar için terapötik hedefler olarak tanımlanmıştır. TNF-α'nın bloke edilmesinin romatoid artrit tedavisinde önemli bir etkinliğe sahip olduğu iyi bilinmesine rağmen IL-1 inhibisyonu henüz yaygın klinik uygulama elde etmemiş olsa da, IL-1 blokajının bazı inflamatuar bozuklukların tedavisinde ek fayda sağlayacağı öngörülmektedir. Çeşitli proinflamatuar mediatörler, IL-1 sitokin transkripsiyonunu indükler; bunlar, lipopolisakkaritler (LPS) gibi patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP'ler) ve TNF-α, İnterferon alfa(IFN-α) ve interferon beta(IFN-β) ve IL-1β'nin kendisi gibi proinflamatuar sitokinleri içerir.[75]IL-1β iltihaplanma ve yara iyileşmesi sırasında plazminojen aktivatör sisteminin hücre dışı matris bozunma aktivitesini kontrol eder.[76] Ek olarak, IL-1β sert doku yıkımının

indüklenmesinde de önemli bir rol oynadığı görülen PGE-2'nin üretimini kontrol eder.[77]

Periimplantal enfeksiyöz hastalıklarda yapılan in vitro ve klinik çalışmalarda, proinflamatuar sitokin olan IL1-β'nın PİOS'da yüksek konsantrasyonda olduğu gözlenmiştir.[74, 78, 79]

2.9.2. Tümör Nekroz Faktör Alfa

Periodontopatojen türler ve onların yıkım ürünleri, lokal bir inflamatuar yanıtı koordine eden interlökin IL-1β ve IL-6 ve TNF-α dahil olmak üzere bir dizi proinflamatuar sitokinin üretimini uyarabilir.[80, 81] Temel olarak makrofajlar tarafından üretilen ve immün inflamatuar bir mediatör olan TNF-α inflamatuar sitokinlerin üretimini uyarır, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır, IL-1α, IL-1β, IL-6 ve IL-8 gibi kemokinlerin ve metalloproteinlerin üretimini arttırır, nötrofillerin ve T hücrelerinin aktivasyonunu teşvik eder ve osteoklastojenezi indükleyerek ve osteoprotegerin(OPG) gibi temel osteoklast farklılaşma faktörlerinin üretimini etkileyerek lokal kemik yıkımını önemli ölçüde uyarır.[82-85] TNF-α'nın dişeti oluğu sıvısındaki varlığı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.[86-89]Bununla birlikte, periodontitisle karşılaştırıldığında peri-implant oluk sıvısında TNF-α varlığını değerlendiren daha az çalışma vardır.[27, 90-92]

2.9.3. Matrix Metalloproteinaz-8

MMP'ler doku yıkımından ve dokunun yeniden şekillenmesinden sorumlu proteazlardır. Esas olarak PMNL'lerde sentezlenen MMP8(kollajenaz 2)'ler subselüler granüllerde depo halinde bulunurlar.[93]

Herhangi bir inflamasyon durumunda sayılarında büyük oranda artış gözlemlenen MMP8'ler periodontitisin ve peri implantitisin akut evresi sırasında, hücre dışı kollajen matris yıkımında anahtar enzim olarak kabul edilir.[93-96] Konakçı hücre kaynaklı intertisyel kollajenazlar tarafından, gingival ve periodontal ligament kollajenlerinin parçalanması sonucu progresif periodontal yıkım gerçekleşir.[97] MMP'ler kemik oluşumu, yara iyileşmesi ve diş erüpsiyonu gibi fizyolojik olaylarda da rol aldığından normal sağlıklı dokularda da endojen inhibitörler tarafından kontrol edilen MMP aktivitesi mevcuttur.[98]

Çalışmamızda, obez ve sistemik olarak sağlıklı olan hastalarda, peri-implant sağlık veya hastalık durumunu teşhis etmek için hastalardan alınan PİOS örneklerinde

IL1-β, TNF-α ve MMP-8 ekspresyonunu analiz etmeyi ve bu seviyeleri klinik ve radyografik bulgularla ilişkilendirmeyi amaçladık.[99]

2.10. Dişeti Oluğu Sıvısı – Periimplanter Oluk Sıvısı ve Enzim İçeriği

Periodontal hastalıkların diagnozu için birçok vücut sıvısı klinik örnekler alınarak kullanılmaktadır. Kan, serum, idrar, tükürük ve DOS bunlardan bazılarıdır. DOS, periodontal sulkus veya cepten kaynaklanan bir serum eksüdasıdır ve periodontal hastalığın tespiti için umut verici bir biyolojik sıvı olarak kabul edilir. DOS temel olarak dokular, inflamatuar mediatörler, diş eti sulkusunda bulunan serum transüdası, subgingival mikrobiyal dental plak, hücre dışı proteinler, immünoglobulinler,, enzimler, lokal aracılar, toksin hücreleri, protein peptitleri, doku yıkım ürünleri ve mikroorganizmaları içeren değişken maddelerden oluşur. DOS'un bileşimi normal olarak seruma benzemekle birlikte ortodontik diş hareketi, çürük, eksternal kök rezorpsiyonu, dişeti iltihabı ve periodontitis gibi durumlarda hacminde değişiklikler gözlemlenir. Bu nedenle DOS birçok çalışmada da belirtildiği üzere gingivitis, periodontitis ve periimplantitis gibi inflamasyon durumlarında yaygın bir şekilde kullanılan invaziv olmayan bir teşhis aracıdır.[100-102]

Gingival sulkus sürekli olarak DOS ile yıkanır ve bu oluk sıvısının toplanması için kağıt şeritler, kılcal tüpler, mikropipet ve kağıt koniler gibi bir çok yöntem mevcuttur fakat son on yılda yapılan çalışmalarda araştırmacılar tarafından periodontal ceplerden kanama olmadan 1 mm derinliğe kadar dişeti oluğuna kolay yerleştirilmesi nedeniyle kağıt şerit kullanımı tercih edilmiştir.[101, 103, 104]

2.11. Obezite

2.11.1. Obezitenin Tanımı ve İnflamatuar Hastalıklarla İlişkisi

Küresel bir halk sağlığı problemi olan Obezite, düşük dereceli inflamasyon ile karakterize, sağlığı bozacak derecede artan yağ dokusu olarak tanımlanır. Obezite, tip 2 diyabet, felç, hipertansiyon, bazı kanser türleri ve koroner kalp hastalığı gibi birçok kronik hastalık riskini arttırır.[7] Dünya çapında neredeyse tüm ülkelerde yükselişte olan obezitenin gelecekte daha fazla artış göstereceği beklenmektedir. En yüksek obezite prevelansı Batı yüksek gelirli ülkelerde erkeklerde ve Orta Asya, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da kadınlarda görülmektedir.[105]

Obezite hem lokal hem de sistemik inflamasyonla bağlantılıdır.[106] Obez deneklerde adipositlerden, stromal vasküler fraksiyon hücrelerinden ve adipoz

dokudaki immün hücrelerden türetilen serumda proinflamatuar sitokinlerin salınımı yüksektir.[107] Obez bireylerde bu yüksek sitokin salınımı, hafif kilo kaybı bile serum sitokin seviyelerini azaltabileceğinden geri döndürülebilir bir durumdur.[108] Viseral yağ dokusunun endokrin işlevi ve buradan salgılanan çeşitli sitokinler ve adipokinler, obezite ve kronik hastalıklar arasında biyolojik bir bağlantı olduğunu düşündürmüştür. Obezite ile kronik hastalık riskini ilişkilendiren epidemiyolojik çalışmalarda biyobelirteçlerin ölçümü, obezite ile ilişkili hastalık etiyolojisi ve patofizyolojik yolaklarla ilgili önemli bilgiler verebilir.[109]

2.11.2. Obezite ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Obezite veya kilo alımı ile periodontitis arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren önemli kanıtlar vardır.[110] Obezite ve periodontitis arasındaki olası nedensel ilişki ve altta yatan potansiyel biyolojik mekanizmalar henüz belirlenmemiştir. Bununla birlikte yağ dokusu; obezite, periodontitis ve ilgili inflamatuar hastalıkların patofizyolojisinde, inflamatuar süreçte yer alan çeşitli sitokinleri ve hormonları aktif olarak salgılar. Yağ dokusundan salgılanan adipokinleri; sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve proinflamatuvar adipokinler olarak sınıflandırmak mümkündür. Daha önce yapılan çalışmalarda leptin, resistin ve adiponektin gibi adipokinlerin inflamatuar süreçlerde rol oynadığını gözlenmiştir. IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, leptin, rezistin, adiponektin ve C reaktif proteini(CRP) gibi adipokinler periodontal hastalıklarda en çok kullanılan biyokimyasal markerlardır.[6] Yağ dokusu, TNF-α ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinleri salgılar. TNF-α ve IL-6, CRP de dahil olmak üzere akut faz hepatik protein üretiminin ana indükleyicileridir. Hem TNF-α hem de IL-6'nın, insülin direncine yol açabilecek hücre içi insülin sinyalini bozduğu gösterilmiştir.[111] Tip 2 diyabet ve azalmış insülin duyarlılığı, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin(AGE) üretimi ile ilişkilidir. AGE, inflamatuar sitokin üretimini tetikler, böylece periodontitis gibi inflamatuar hastalıklara zemin hazırlar.[112] Bu bağlamda, periodontal tedavinin dolaşımdaki TNF-α ve glikosile edilmiş hemoglobinin serum seviyelerini azalttığının ve tip 2 diyabetin kontrolü üzerinde faydalı etkilerinin olduğunun gösterilmesi ilginçtir.[113] Bu gözlemler obezite, periodontitis ve kronik hastalık insidansı arasında potansiyel bir etkileşim olduğunu düşündürse de, bu tür ilişkilerin nedensel olup olmadığına karar vermek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. [114, 115]

2.11.3. Obezite Ölçüm Kriterleri

Klasik olarak obeziteyi sınıflandırmak için kullanılan; kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ), anormal veya aşırı vücut yağ birikiminin ölçümü için yeterli görülmemiştir. Çalışmalar, yağ dağılımının bir ölçüsü olarak bel çevresinin hastalık tahminini iyileştirebileceğini göstermiştir. Vücut yağ dağılımını değerlendirmek için manyetik rezonans görüntüleme gibi daha ayrıntılı teknikler giderek daha fazla kullanılabilir, ancak bu ölçümler rutin klinik uygulamada mevcut değildir ve sağlıkla ilgili eşikler henüz belirlenmemiştir. Artan hastalık riskinin altında yatan biyolojik mekanizmaları yansıtan biyobelirteçlerin ölçümü, ilgili obezite fenotipini karakterize etmek için alternatif bir yaklaşım olabilir.[109]

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine başvuran hastalar arasından yapılan klinik, radyolojik ve vücut kitle indeksi analizlerinden sonra periimplantitis ve obezite tanısı koyulan 20 hasta, periimplantitis tanısı koyulan ve obez olmayan 20 hasta, sağlıklı periimplanter dokulara sahip obez olan 20 hasta ve sağlıklı periimplanter dokulara sahip obez olmayan 20 hasta olmak üzere toplamda 80 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmamız Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 12.05.2022 tarih ve 117 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunmuştur.(Ek-1).

3.1. Hasta Seçimi

Gönüllü hastalar arasından çalışmaya dahil edilme kriterleri;

• Sigara kullanmama

• Sistemik herhangi bir hastalığı olmama

• Son 3 ay içerisinde antienflamatuar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olma

• Hamile ve laktasyon döneminde olmama

• Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olma

• Obez bireyler için;

• Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m2 veya bel cevresi: erkeklerde > 100 cm, kadınlarda > 90 cm).[116, 117]

•Yapılması düşünülen araştırmanın amaçları ve hastalara uygulanacak işlemler katılımcılara anlatıldıktan sonra, bilgilendirilen ve çalışmada yer almayı kabul eden bireylere Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (EK-2.1. (obez olmayan ve periimplantal olarak sağlıklı olan katılımcılar için), EK-2.2. (obez olan ve periimplantal olarak sağlıklı olan katılımcılar için), EK-2.3. (Obez olmayan ve periimplantitisli katılımcılar için), EK-2.4. (Obez olan ve periimplantitisli katılımcılar için)) imzalatılarak, araştırmaya dahil edildi.

3.2. Çalışma Grupları

2017 Periodontal Hastalık Sınıflandırması[41] ve 2017 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzunun[117] önerdiği tanı kriterleri esas alınarak çalışma grupları oluşturuldu. Bu sınıflamaya göre; klinik olarak iltihap

belirtilerinin olmaması, sondalamada kanama ve /veya süpürasyon olmaması, kemiğin yeniden şekillenmesi haricinde krestal kemik seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmaması periimplantal olarak sağlıklı, sondalamada kanama ve/veya süpürasyon varlığı, 6 mm sondalama derinliği, implantın intraosseöz bölümünün en koronal kısmının 3 mm apikalindeki izlenen kemik seviyeleri varlığı ise periimplantitis olarak kabul edilecektir.

1. Grup: VKİ $\leq$ 30 kg/m2 olan obez olmayan bireyler ve periimplantal olarak sağlıklı kontrol grubu (Grup 1, n=20),
2. Grup: VKİ $\geq$30 kg/m2 olan obez bireyler ve periimplantal olarak sağlıklı grup (Grup 2, n=20),
3. Grup: Obez olmayan bireyler ve periimplantitis grubu (Grup 3, n=20),
4. Grup: Obez bireyler ve periimplantitis grubu (Grup 4, n=20) olacak şekilde gruplandırılacaktır.[118, 119]

3.3. Klinik ölçümler

Kliniğimize başvuran gönüllü hastalar arasından çalışma kriterlerine uyan hastalara sözlü ve yazılı olarak gerekli bilgiler verilerek onay alınmıştır. Hastaların dental anamnezleri alınıp kişisel ve medikal bilgileri kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilmek için uygun bulunan hastalardan alınan klinik değerlendirme yöntemleri:

- Plak indeksi ölçümü[120]
- Gingival İndeks[120]
- Sondlamada kanama ölçümü[121]
- Sondlanabilir cep derinliği ölçümü[121]

Klinik ölçümler tek araştırmacı tarafından her implantın; mesio-bukkal, distobukkal, mid-bukkal, mesio-lingual, disto-lingual ve mid-lingual olmak üzere 6 farklı bölgesinden Williams tipi periodontal sond(Hu Friedy, Chicago, USA) ile yapılmıştır. Periimplanter oluk sıvısı örnekleri ise her hastada implantın mesio-bukkal ve distobukkal olmak üzere 2 farklı periimplanter bölgeden standardize filtre kağıtları (Periopaper ®, Proflow Inc.,NY, USA) kullanılarak yapılmıştır.

3.3.1. Plak İndeksi (Löe-Sillness)

İlgili implant ve implant üstü porselen üzerindeki mikrobiyal dental plak varlığını tespit etmek için ölçüm yapılacak bölgeler pamuk tamponlarla izole edildikten sonra hava su spreyi ile hafifçe kurutuldu. İmplantaların bukkal ve

palatinal/lingual yüzeylerinde sond ile ölçüm yapıldı. Plak indeksini belirlemek için yapılan ölçümlerin skorları toplanıp yüzey sayısına bölündü.[120]

Skorlar belirlenirken;

0 Plak yok

1 Diş yüzeyine komşu veya serbest dişeti kenarına yapışık olan plak varlığı

2 Gingival marjin ve dişeti oluğunda ve/veya komşu diş yüzeyinde orta miktarda gözle görülebilir plak varlığı

3 Gingival marjin ve/veya dişeti oluğunda ve komşu diş yüzeyinde fazla miktarda yumuşak plak varlığı

3.3.2. Gingival İndeks(Löe-Sillness)

Dişeti inflamasyonu hakkında bilgi edinebilmek için periodontal sond implantların uzun eksenine paralel olacak şekilde yerleştirilerek dişlerin bukkal ve lingual/palatinal yüzeylerinden ölçüm yapıldı. Bulunan skorlar toplam yüzey sayısına bölünerek gingival indeks(Gİ) skoru belirlendi.[120]

0 Sağlıklı dişeti

1 Dişetinde hafif ödem, enflamasyon ve renk değişikliği olup sondlamada kanama yoktur

2 Dişetinde orta derecede ödem, enflamasyon, kızarıklık ve sondlamada kanama vardır

3 Dişetinde ileri derecede enflamasyon, ödem, belirgin kızarıklık ve spontan kanama vardır.

3.3.3. Sondalamada Kanama (Ainamo ve Bay 1976[121])

Sondalamada kanama skoru değerlendirmesi için her implantın 4 farklı bölgesinde periodontal sond cep tabanında direnç hissedene kadar ilerletildi. 30-60 saniye beklendikten sonra kanama gözlemlenen bölgeler pozitif (=1), gözlemlenmeyen bölgeler (=0) olarak kaydedildi. Kanama görülen bölge sayısı toplam incelenen bölge sayısına bölündü ve 100 ile çarpılarak yüzde olarak skor belirlendi.[121]

3.3.4. Sondalanabilir Cep Derinliği

Her implantın 6 farklı bölgesinde implant çevresi dişeti kenarından cep tabanına kadar olan mesafe periodontal sond kullanılarak ölçüldü. Her implant için ortalama sond derinliği belirlendi.[121]

3.4. Periimplanter Oluk Sıvısı (PİOS) Örneklerinin Toplanması

Günümüzde PİOS'un elde edilmesinde en çok tercih edilen yöntem standardize filtre kağıtlarının kullanılmasıdır.(157) Bu nedenle her bir implantın mesio-vestibül ve disto-vestibül olmak üzere iki farklı periimplanter bölgesinden PİOS örnekleri alınması planlandı. Standardize filtre kağıtları(Periopaper, Proflow, Inc., Amityviile, NY) kullanılarak yapılacak ölçümler öncesi supraginival plak mevcutsa steril küret kullanılarak uzaklaştırıldı. PİOS örneği alınacak bölgeler tükrük kontaminasyonunu önlemek amacıyla pamuk tamponlarla izole edildikten sonra hava-su spreyi ile hafif kuvvette kurutuldu. Filtre kağıtlar periimplant oluk içerisine orifice tekniği kullanılarak 1 mm yerleştirilip 30 saniye oluk içerisinde bekletildi.

Periimplant oluk sıvısında bekletilen kağıt şeritlerdeki PİOS hacmini belirlemek için vakit kaybetmeden Periotron(Periotron 8010 Harco Electronics, Winnipeg, Canada) cihazında ölçülüp µl olarak kaydedildi. Ölçülen kağıt şeritler 250 µl fosfat tampon (Phosphate Buffer Saline; PBS, pH = 7.4) içeren eppendorf tüp içerisine yerleştirildikten sonra -80^{o}C'de(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) işlem görmek üzere bekletildi.

Her ölçümden önce periotron cihazı kalibre edildi.

Şekil 3. 1 Periotron Cihazı

Şekil 3. 2 Peiopaper(Kağıt Şerit)

Şekil 3. 3 Ağız içi PİOS toplama örneği

Şekil 3. 4 PİOS toplanan kağıt şeritler

Kağıt şeritler PBS(fosfatlı tampon çözeltisi) ile birlikte eppendorf tüplere konularak -80 °C dondurucuda saklandı.

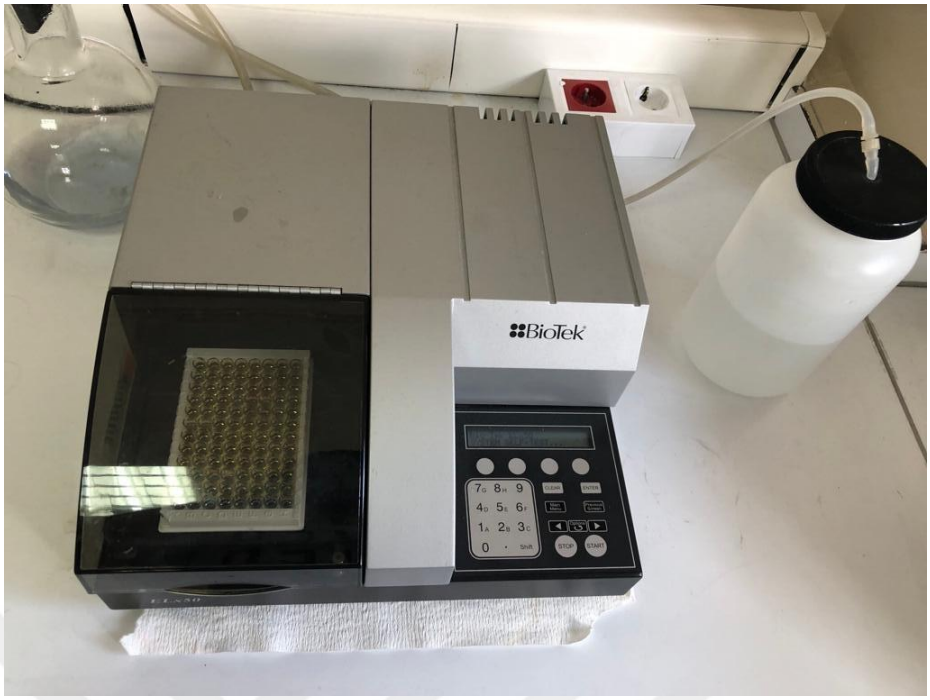
Şekil 3. 5 -80°C dondurucu

3.5. PİOS Numune Analizleri

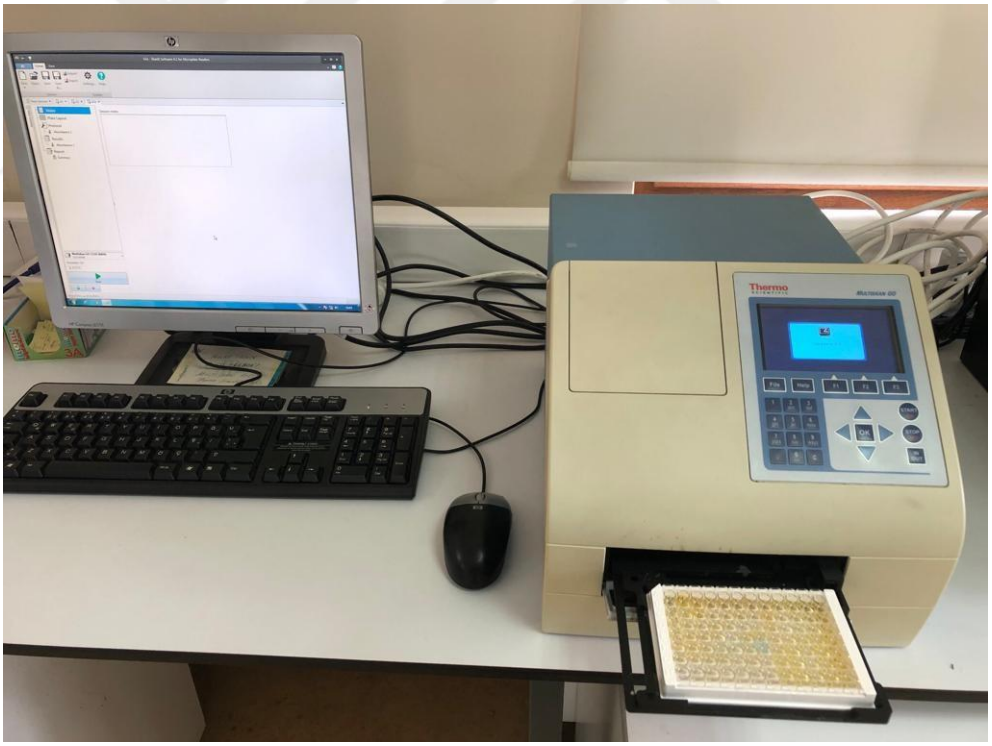
Analiz gününe kadar -80^{o} C buzdolabında(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) saklanan PİOS numunelerinde analizi IL1-β, TNF-α ve MMP-8 düzeylerinin ölçümü için Elabscience[1] ticari isimli ELİSA kitleri kullanılarak RTEÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı. Toplanan numuneler analiz öncesinde oda sıcaklığına(18-25^{o}C) getirildi. Üç belirteç için de analizler ELİSA yöntemi kullanılarak yapıldı. Kuyucuklara eklenen 100 µl standart örnekler 37^{o}C'de 90 dakika boyunca inkübe edildi. Sonrasında sıvı kısım çıkarılarak her kuyuya biyotinlenmiş 100 µl antikor belirleme çalışma solüsyonu eklenerek 37^{o}C'de 60 dakika daha inkübe edildi. Plaka 3 kez aspire edildi ve yıkandı. Daha sonra 100 µl HPR(*Streptavidin- Horseraddish Peroxidase*) konjuge çalışma solüyonu eklenerek 37^{o}C'de 15 dakika daha inkübe edildi. Son olarak 50 µl durdurucu solüsyon eklenmesinin ardından 450 nm'de plaka okunup sonuçlar hesaplandı.

Şekil 3. 6 Pipetleme Aşaması

[1] Elabscience® Houston, Teksas 77079



Şekil 3. 7 Yıkama Aşaması



Şekil 3. 8 Okuma ve Sonuç Alma

3.6. Verilerin Analizi

Bu çalışmada verilen tanımlayıcı istatistikleri (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum) verilmiştir. Araştırmada kullanılan ölçeklerin güvenilirlikleri güvenilirlik testi ile kontrol edilmiştir. İstatistiksel analizin ilk adımı

olarak normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Normallik varsayımının karşılandığı bağımsız üç ve daha fazla grubun ortalamaları arasındaki farkı incelenmesi için Anova testi; normal dağılım varsayımı karşılanmadığı durumda ise Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Farkı yaratan grup ya da grupların ortaya çıkartılması için Post Hoc Bonferroni testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi için örneklem boyutu varsayımı karşılandığı koşullarda (her grup için beklenen değer>5) Pearson Ki Kare analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenleri arasındaki ilişkinin test edilmesinde ve değişkenlerin tekrarlılarının kontrol edilmesinde normallik varsayımı karşılandığı durumlarda Pearson korelasyonu, varsayımın karşılanmadığı durumlarda ise Spearman korelasyonu kullanılmıştır. Analizler IBM SPSS 25 programında gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

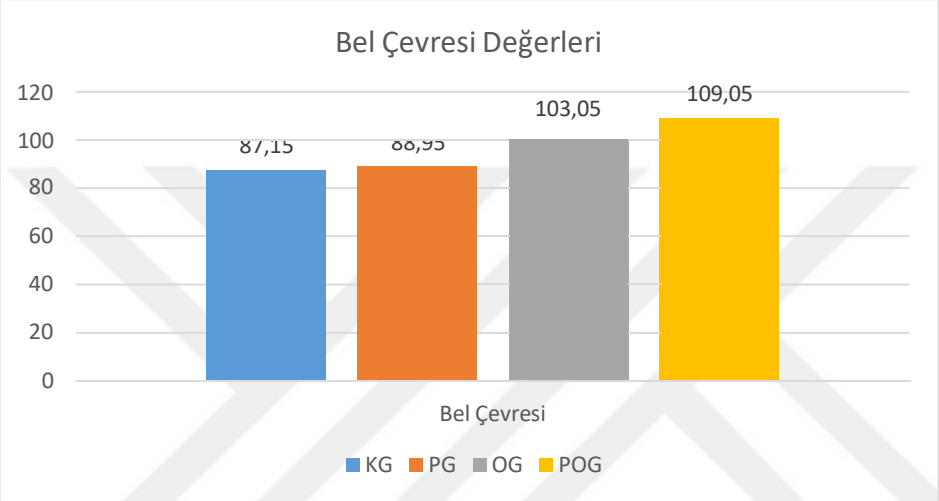
Tablo 4. 1 Hasta gruplarına göre demografik özelliklere ait ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması

	Gruplar	n	Min.	Maks.	Ortalama	Standart Sapma	Sıra Ortalaması	Test İstatistiği	p
Yaş	Kontrol	20	37,00	64,00	53,4500	7,83699	42,53	4,167	0,244
	PG	20	29,00	64,00	50,0000	8,49148	31,40		
	OG	20	47,00	62,00	54,7500	5,23023	44,33		
	POG	20	47,00	63,00	54,6000	4,88176	43,75		
VKİ	Kontrol[a]	20	19,60	29,72	25,2705	2,98953	19,55	58,931	0,000*
	PG[a]	20	21,56	29,30	25,9615	2,37580	21,70		
	OG[b]	20	30,01	37,50	31,9770	2,00774	58,33		
	POG[b]	20	29,20	41,34	33,5005	3,72644	62,43		
Bel Çevresi	Kontrol[a]	20	34,00	99,00	87,1500	14,75511	24,65	37,370	0,000*
	PG[a]	20	68,00	100,00	88,9500	10,11239	25,00		
	OG[b]	20	92,00	120,00	103,0500	8,10117	52,70		
	POG[b]	20	94,00	133,00	109,0500	12,63443	59,65		

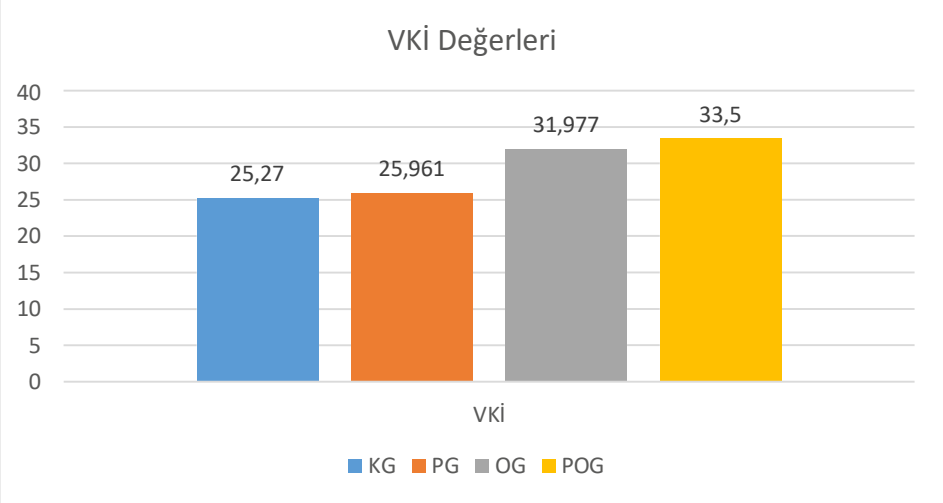
*p<0,05

Hasta gruplarına göre demografik özelliklere ait ortalamaların karşılaştırılması için varsayımlar kontrol edilmiş ve Kruskal Wallis testleri uygulanmıştır. Farkı yaratan grup ya da grupların analizi için Bonferroni testleri kullanılmıştır. Analizler sonucunda, hasta gruplarına göre beden kitle indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bonferroni testine göre kontrol ve PG ile OG ve POG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p=0,000$, $p=0,00$, $p=0,000$ ve $p=0,000$). OG ve POG gruplarının beden kitle indeksi ortalamalarının kontrol ve PG grubu beden kitle indeksi ortalamasından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Hasta gruplarına göre bel çevresi ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bonferroni testine göre kontrol ve PG ile OG ve POG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p=0,000$, $p=0,00$, $p=0,001$ ve $p=0,000$). OG ve POG gruplarının bel çevresi ölçüm ortalamalarının kontrol ve PG grubu bel çevresi ölçüm ortalamasından daha yüksek olduğu gözlenmiştir.Hasta gruplarına göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 4.1. Grupların Bel Çevresi değerleri



Şekil 4.2. Grupların VKİ değerleri

Tablo 4. 2 Hasta grupları ile cinsiyet arasındaki ilişki ve çapraz tablo

Gruplar		Cinsiyet		Test İstatistiği	p
		Kadın	Erkek		
Kontrol	n	7	13	0,965	0,810
	%	35,0	65,0		
	%Cins.	20,0	28,9		
PG	n	9	11		
	%	45,0	55,0		
	%Cins.	25,7	24,4		
OG	n	9	11		
	%	45,0	55,0		
	%Cins.	25,7	24,4		
POG	n	10	10		
	%	50,0	50,0		
	%Cins.	28,6	22,2		

Cinsiyetler ile hasta grupları arasındaki ilişkilerin incelenmesi için varsayımlar kontrol edilmiş ve Pearson Ki Kare testi uygulanmıştır. Analiz sonucunda hasta grupları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir ($p>0,05$). Hasta gruplarına göre cinsiyetlerin homojen dağılıma sahip olduğu görülmüştür.

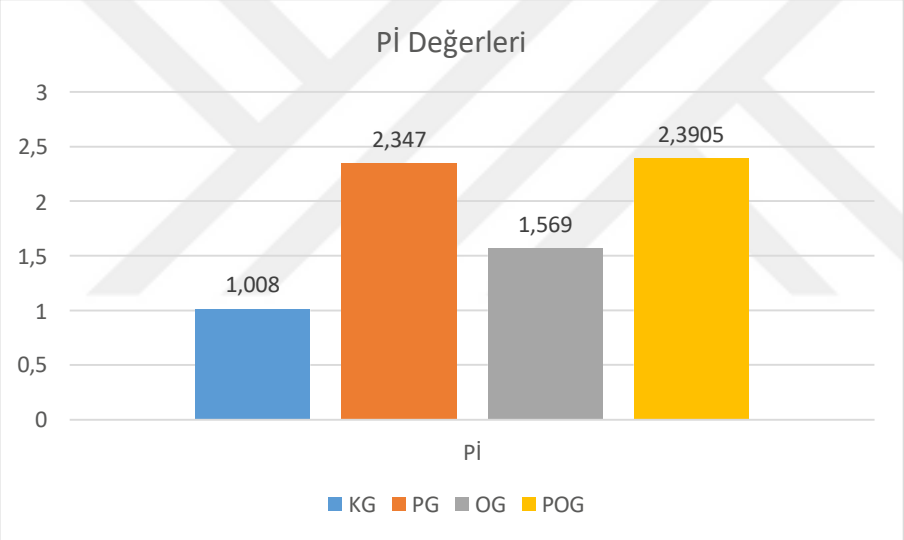
4.2. Klinik Bulgular

Araştırmada bulunan hasta gruplarına göre kişilerin indeks parametrelerine ait ortalamaların karşılaştırılması için varsayımlar kontrol edilmiş ve Kruskal Wallis testleri uygulanmıştır. Farkı yaratan grup ya da grupların analizi için Bonferroni testleri yapılmıştır. Analizler sonucunda, hasta gruplarına göre plak indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bonferroni testine göre kontrol ve OG ile PG ve POG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,019$ ve $p=0,013$). PG ve POG gruplarının plak indeksi ortalamalarının kontrol ve OG gruplarının plak indeksi ortalamalarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

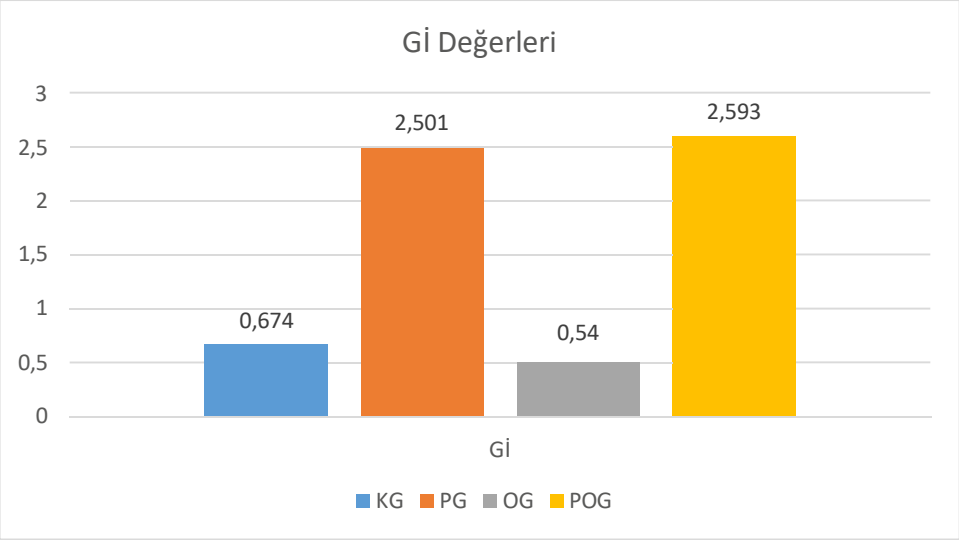
Hasta gruplarına göre Gİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bonferroni testine göre kontrol ve OG ile PG ve POG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$ ve $p=0,000$). PG ve POG gruplarının Gİ ortalamalarının kontrol ve OG gruplarının Gİ ortalamalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta gruplarına göre Kİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bonferroni testine göre kontrol ve OG ile PG ve POG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$ ve $p=0,000$). PG ve POG gruplarının Kİ ortalamalarının kontrol ve OG gruplarının Kİ ortalamalarından daha yüksek olduğu belirlemiştir.

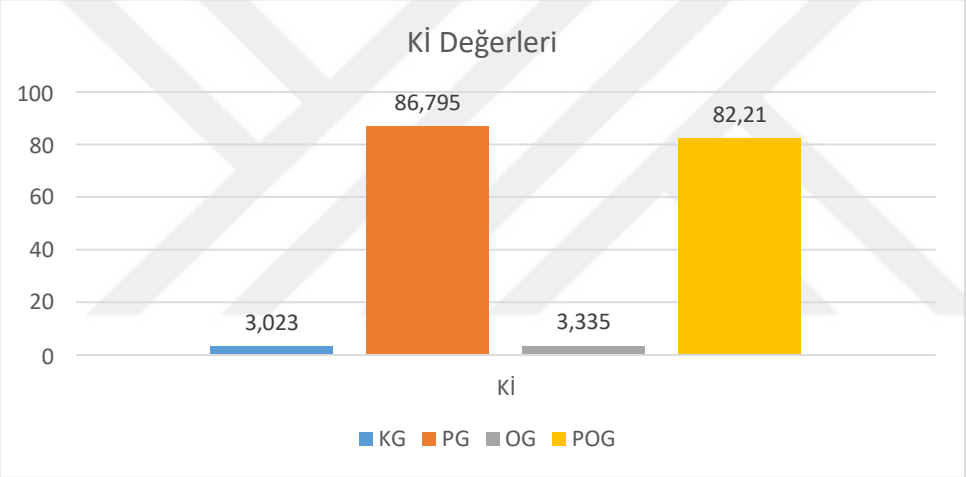
Hasta gruplarına göre sondalama cep derinliği ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bonferroni testine göre kontrol ve OG ile PG ve POG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$ ve $p=0,000$). PG ve POG gruplarının sondalama cep derinliği ortalamalarının kontrol ve OG gruplarının sondalama cep derinliği ortalamalarından daha yüksek olduğu görülmüştür.



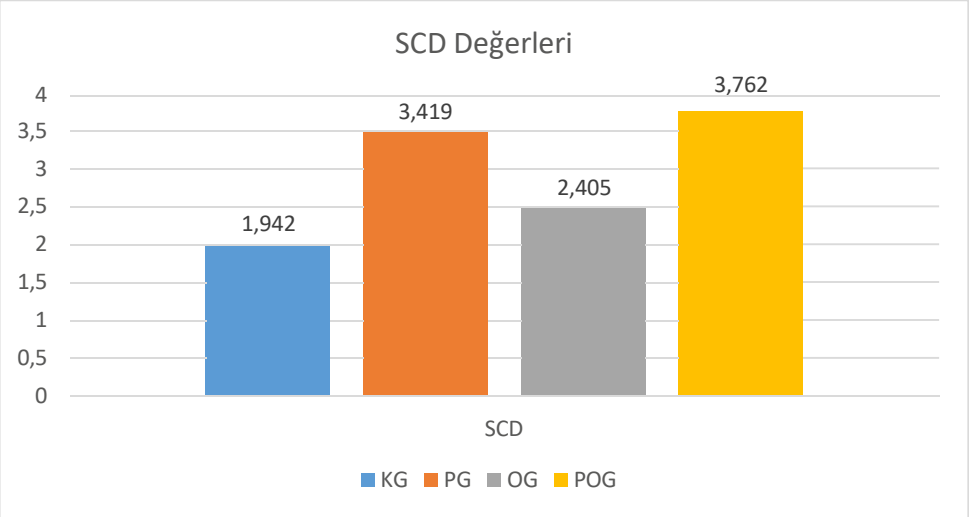
Şekil 4.3. Grupların Pİ değerleri



Şekil 4.4. Grupların Gİ değerleri



Şekil 4.5. Grupların Kİ değerleri



Şekil 4.6. Grupların SCD değerler

Tablo 4. 3 Hasta gruplarına göre indeks ortalamalarının karşılaştırılması

	Gruplar	n	Min.	Maks.	Ortalama	Standart Sapma	Sıra Ortalaması	Test İstatistiği	p
Pİ	Kontrol[a]	20	0,30	1,99	1,0080	0,42003	16,83	39,780	0,000*
	PG[b]	20	1,58	2,85	2,3470	0,38508	55,33		
	OG[a]	20	0,58	2,84	1,5690	0,77449	33,65		
	POG[b]	20	1,53	2,78	2,3905	0,31443	56,20		
Gİ	Kontrol[a]	20	0,22	1,86	0,6745	0,34243	22,80	59,424	0,000*
	PG[b]	20	1,83	2,95	2,5010	0,34331	59,55		
	OG[a]	20	0,23	0,88	0,5400	0,17119	18,30		
	POG[b]	20	1,70	2,95	2,5935	0,26878	61,35		
Kİ	Kontrol[a]	20	1,30	8,70	3,0230	1,52162	16,33	60,837	0,000*
	PG[b]	20	41,30	96,60	86,7950	12,72356	62,30		
	OG[a]	20	1,90	5,10	3,3350	0,85918	24,68		
	POG[b]	20	30,40	96,80	82,2150	15,55771	58,70		
SCD	Kontrol[a]	20	1,13	2,98	1,9425	0,54561	15,60	59,467	0,000*
	PG[b]	20	2,45	5,02	3,4190	0,55741	56,68		
	OG[a]	20	1,97	2,92	2,4055	0,29183	26,35		
	POG[b]	20	3,01	5,20	3,7620	0,68204	63,38		

*p<0,05

4.3. Biyokimyasal Bulgular

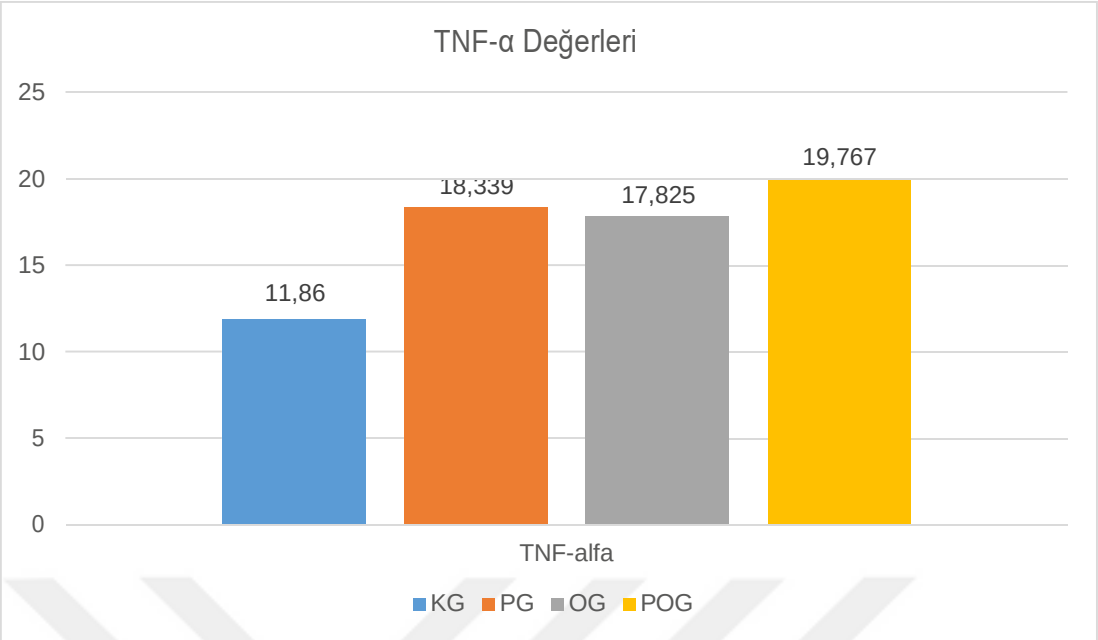
Hasta gruplarına göre PİOS ölçüm ait ortalamaların karşılaştırılması için varsayımlar kontrol edilmiş, Anova ve Kruskal Wallis testleri gerçekleştirilmiştir. Farkı yaratan grup ya da grupların analizi için Bonferroni testleri yapılmıştır. Analizler sonucunda, hasta gruplarına göre TNF-α ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Bonferroni testine göre kontrol ile PG,

OG ve POG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür (p=0,000, p=0,002 ve p=0,000). PG, OG ve POG gruplarının TNF-α ölçüm ortalamalarının kontrol grubu TNF-α ölçüm ortalamasından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

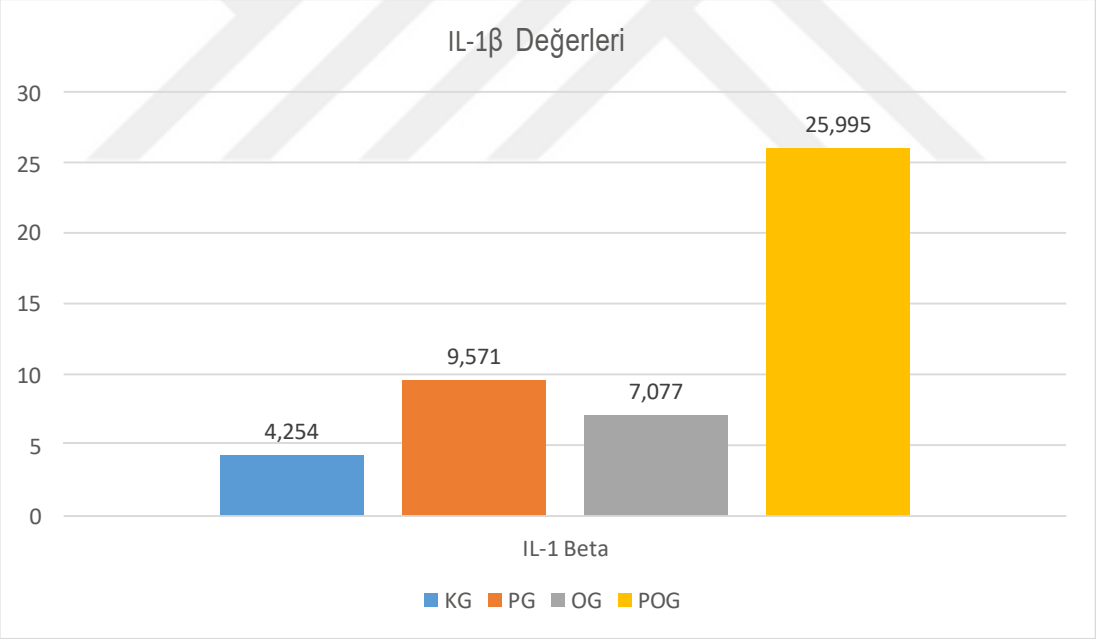
Hasta gruplarına göre IL-1β ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Bonferroni testine göre POG ile PG, OG ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür (p=0,000, p=0,003 ve p=0,000). POG grubunun IL-1β ölçüm ortalaması PG, OG ve kontrol grupları IL-1β ölçüm ortalamalarından daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Hasta gruplarına göre MMP-8 ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Bonferroni testine göre PG ile OG ve POG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür (p=0,007 ve p=0,037). PG grubunun MMP-8 ölçüm ortalaması OG ve POG grupları MMP-8 ölçüm ortalamalarından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

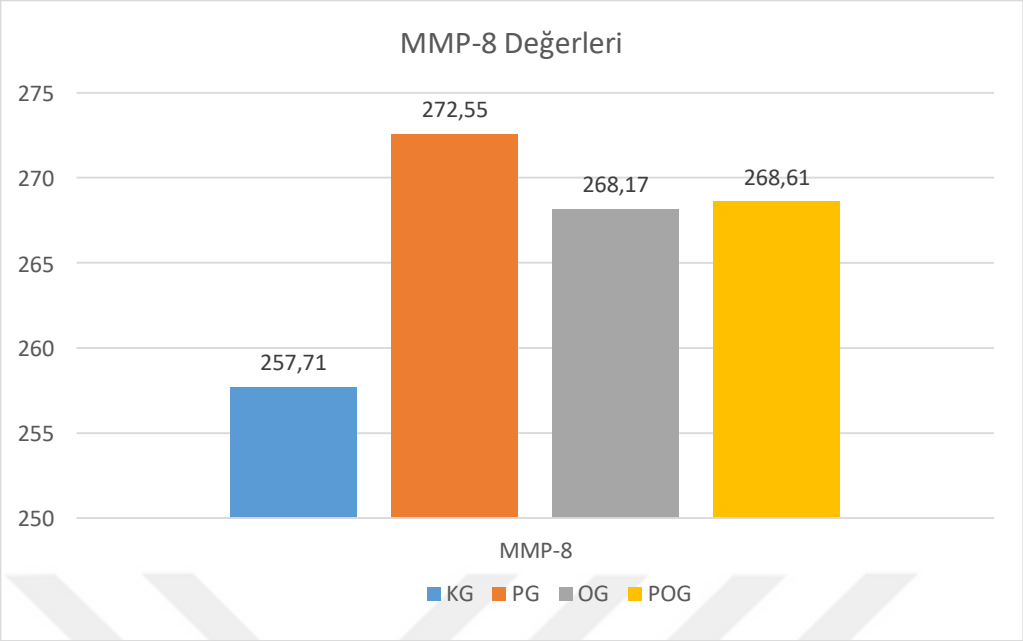
Hasta gruplarına göre PİOS hacim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Bonferroni testine göre kontrol ile PG ve POG grupları arasında ve OG ile POG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür (p=0,005, p=0,000 ve p=0,012). PG ve POG gruplarının PİOS hacim ortalamalarının kontrol grubu PİOS hacim ortalamalarından daha yüksek olduğu ve POG grubunun PİOS hacim ortalamalarının OG grubu PİOS hacim ortalamalarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.



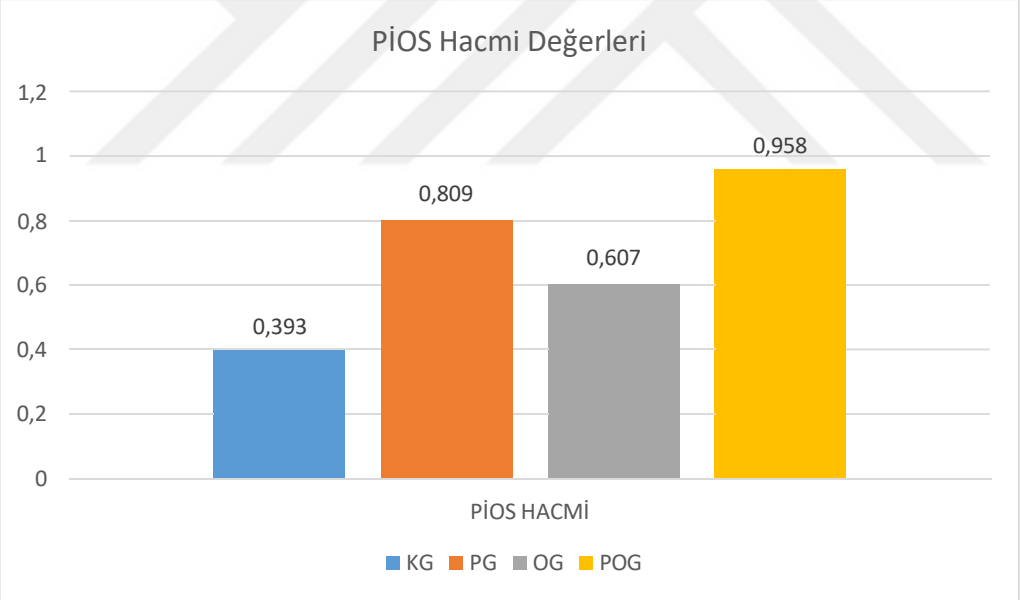
Şekil 4.7. Grupların TNF-α değerleri



Şekil 4.8. Grupların IL-1β Değerleri



Şekil 4.9. Grupların MMP-8 değerleri



Şekil 4.10. Grupların PİOS Hacmi değerleri

Tablo 4. 4 Hasta gruplarına göre PİOS ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması

	Gruplar	n	Min.	Maks.	Ortalama	Standart Sapma	Sıra Ortalaması	Test İstatistiği	p
TNF-α	Kontrol[a]	20	5,29	24,86	11,8607	5,99657		10,074***	0,000*
	PG[b]	20	9,29	26,07	18,3393	5,03675			
	OG[b]	20	8,64	23,00	17,8250	3,73674			
	POG[b]	20	8,50	26,14	19,7679	4,62898			
IL1-β	Kontrol[a]	11	0,33	9,23	4,2540	3,27867	20,23	25,450	0,000*
	PG[a]	19	0,16	28,16	9,5717	8,76190	30,26		
	OG[a]	18	0,85	30,14	7,0776	6,79085	26,31		
	POG[b]	18	4,82	61,45	25,9954	15,37244	52,22		
MMP-8	Kontrol[a,b]	20	138,31	275,87	257,7185	34,32408	38,00	12,465	0,006*
	PG[a]	20	266,98	276,83	272,5556	3,09399	55,98		
	OG[b]	20	261,79	274,53	268,1741	3,81011	32,20		
	POG[b]	20	254,24	275,20	268,6185	5,01683	35,83		
PİOS hacim	Kontrol[a]	20	0,12	0,86	0,3935	0,21122	22,45	25,722	0,000*
	PG[b,c]	20	0,25	1,49	0,8095	0,41500	47,08		
	OG[a,c]	20	0,17	1,49	0,6075	0,39037	34,85		
	POG[b]	20	0,53	1,65	0,9585	0,32328	57,63		

*p<0,05 ve ***Anova testi

4.4. Bulguların Korelasyonu

Çalışmadaki tüm kişilerin demografik ve klinik özelliklerinin kendi aralarındaki ve birbirleri aralarındaki ilişkilerin incelenmesi için varsayımlar kontrol edilmiş, Pearson ve Spearman korelasyonları uygulanmıştır. Analiz sonucunda Pİ ile Gİ arasında hesaplanan 0,647 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Pİ ile kanama indeks arasında hesaplanan 0,595 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki belirlenmiştir ($p<0,05$). Pİ ile SCD arasında hesaplanan 0,566 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Pİ ile PİOS hacmi arasında hesaplanan 0,341 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Gİ ile kanama indeks arasında hesaplanan 0,765 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve yüksek düzeyli bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$). Gİ ile SCD arasında hesaplanan 0,745 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve yüksek düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Gİ ile TNF-α arasında hesaplanan 0,288 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve düşük düzeyli bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Gİ ile IL-1β arasında hesaplanan 0,412 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Gİ ile PİOS hacmi arasında hesaplanan 0,511 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Kİ ile SCD arasında hesaplanan 0,783 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve yüksek düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Kİ ile TNF-α arasında hesaplanan 0,311 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Kİ ile IL-1β arasında hesaplanan 0,352 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Kİ ile MMP-8 arasında hesaplanan 0,228 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve düşük düzeyli bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Kİ ile PİOS hacmi arasında hesaplanan 0,495 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

SCD ile TNF-α arasında hesaplanan 0,357 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$). SCD ile IL-1Beta arasında hesaplanan 0,484 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). SCD ile PİOS hacmi arasında hesaplanan 0,443 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). SCD ile VKİ arasında hesaplanan 0,278 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve düşük düzeyli bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

TNF-α ile IL-1β arasında hesaplanan 0,525 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). TNF-α ile MMP-8 arasında hesaplanan 0,289 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve düşük düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). TNF-α ile PİOS hacmi arasında hesaplanan 0,355 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). TNF-α ile VKİ arasında hesaplanan 0,257 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve düşük düzeyli bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). TNF-α ile bel çevresi ölçümü arasında hesaplanan 0,222 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve düşük düzeyli bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$).

IL-1β ile PİOS hacmi arasında hesaplanan 0,380 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). IL-1β ile VKİ arasında hesaplanan 0,404 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

PİOS hacmi ile VKİ arasında hesaplanan 0,271 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve düşük düzeyli bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

VKİ ile bel çevresi ölçümü arasında hesaplanan 0,698 korelasyon katsayısı ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4. 5 Tüm gruplar için klinik ve demografik özelliklerin birbirleri ve kendi aralarındaki ilişkiler

		Gİ	Kİ	SCD	TNF-α	IL-1β	MMP-8	PİOS hacim	Yaş	VKİ	Bel Çevresi
Pİ	r	0,647	0,595	0,566	0,196	0,205	0,049	0,341	-0,156	0,149	0,158
	p	0,000*	0,000*	0,000*	0,081	0,098	0,666	0,002*	0,166	0,188	0,161
Gİ	r		0,765	0,745	0,288	0,412	0,105	0,511	-0,056	0,075	0,106
	p		0,000*	0,000*	0,010*	0,001*	0,354	0,000*	0,622	0,511	0,351
Kİ	r			0,783	0,311	0,352	0,228	0,495	-0,074	0,132	0,052
	p			0,000*	0,005*	0,004*	0,042*	0,000*	0,512	0,243	0,646
SCD	r				0,357	0,484	0,192	0,443	-0,028	0,278**	0,218
	p				0,001*	0,000*	0,088	0,000*	0,806	0,013*	0,052
TNF-α	r					0,525	0,289	0,355	0,030	0,257	0,222
	p					0,000*	0,009*	0,001*	0,790	0,021*	0,048*
IL-1β	r						0,042	0,380	0,073	0,404	0,165
	p						0,737	0,002*	0,558	0,001*	0,186
MMP-8	r							-0,024	-0,130	-0,245	-0,210
	p							0,832	0,251	0,028*	0,062
PİOS hacim	r								-0,159	0,271	0,140
	p								0,159	0,015*	0,217
Yaş	r									0,149	0,082
	p									0,188	0,471
VKİ	r										0,698
	p										0,000*

*p<0,05 ve **Pearson korelasyonu

5. TARTIŞMA

Dental implantlar diş eksikliklerinin rehabilitasyonu amacıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır. Tam veya kısmi dişsiz hastalara uygulanan hareketli protezlerin hastaların çiğneme ve tat alma fonksiyonlarını olumsuz etkilemesi ve sabit köprü protezlerin doğal dişte aşırı madde kaybına neden olmasından dolayı son yıllarda dental implant uygulamalarına yönelim artmaktadır.[12] Bununla birlikte dental implantların başarısızlığıyla sonuçlanan periimplant hastalıkların tanısı, teşhisi ve mevcut literatür bilgilerine ek olarak yapılacak yeni çalışmalar önem kazanmaktadır.[122]

Peri-implant hastalıkların etiyolojisi ve sınıflandırılması 2017 yılında düzenlenen Dünya Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması Çalıştayında hem periimplant mukozit hem de peri-implantitis için ayrıntılı olarak tarif edilmiştir. Periimplantal hastalıkların etiyopatogenezinde implant çevresi dokularda biriken bakteriyel biyofilm tabakası ile beraber konakçının bağışıklık yanıtı tepkisi arasındaki etkileşim rol oynamaktadır.[123] Peri-implant mukozitis yalnızca mukozayı ilgilendiren inflamatuar bir lezyon olarak tanımlanırken, peri-implantitis osseointegre olmuş implant çevresi dokuları etkileyen; sondalama sırasında kanama, süpürasyon, genellikle artmış cep derinliği ile birlikte krestal peri-implant kemiğinin kaybıyla sonuçlanan bakteriyel kaynaklı bir inflamatuar reaksiyon olarak tanımlanır.[13, 124, 125] Gingivitisin ilerleyerek periodontitise dönüşmesi ile ilgili mekanizma peri-implant mukozitis ile peri-implantitis arasında da kurulmuştur.[126]. Periimplantal sağlık klinik olarak gözlemlenebilen plak birikimi, inflamasyon belirtileri ve sondalamada kanama olmaması ile karakterizedir.[46] Sağlıklı periimplant dokularda sondalamada kanama beklenmezken periimplantitisli bölgelerde %91 oranına kadar sondalamada kanama görülebileceği bildirilmiştir. Periodontal dokularda klinik ataçman kaybı arttıkça SCD'de artış gözlenmesi patognomiktir. Benzer şekilde implant çevresi cep derinliğindeki artış periimplant hastalığın belirtisidir. Yapılan çalışmalarda implant çevresi yapışık dişeti yetersizliğinin plak birikimine ortam hazırladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte optimum ağız hijyeni sağlandığında implantların uzun dönem sağkalımlarını etkilemediği düşünülmektedir. Fakat bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde %12.9'dan %28'e kadar değişen oranlarda periiimplantitis prevalansları

bildirilmiştir. Periimplanter hastalıkların yüksek prevalansa sahip olması nedeniyle hastalığın tanısı ve teşhisi açısından daha kesin sonuçlar verebilecek yöntemlerin araştırılması kritik öneme sahiptir.[63]

Çalışmamızın ana ekseni periimplantitis kaynaklı doku yıkımı üzerine obezitenin etkilerini değerlendirmektir. Son on yılda obezite periodontal doku yıkımı için risk faktörlerinden biri olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmış, artan adipozite ile kötü periodontal sonuçlar arasındaki ilişki aydınlatılmaya çalışılmıştır. Obezitede peri-implant doku hasarına neden olan patolojik mekanizmalar, obezitenin periodontitisle olan ilişkisine benzer mekanizmalarla açıklanabilir. Yağ dokusundaki artışın, proinflamatuvar sitokinlerin (IL1-β, IL-6, TNF-α) kan dolaşımına aşırı ekspresyonu ve stimülasyonu ile generalize kronik inflamasyona yol açtığı ileri sürülmektedir. Buna bağlı olarak gelişen kronik iltihaplanma, bağışıklık yanıtını azaltarak obez hastaların enfeksiyöz hastalıklara karşı duyarlılığını arttırır. Ayrıca, obez bireylerde artan periodontal doku hasarı prevalansı, sağlıksız beslenme ile güçlenir. Yüksek kolesterol ve yağ asitleri açısından zengin diyetin, artan VKİ'den bağımsız olarak alveoler kemik kaybını modüle edebileceği öne sürülmüştür. Bu immünolojik ve metabolik bulgular, obez olan hastaların periimplant hastalıklara karşı artan duyarlılığını açıklayabilir.[127] Periodontal dokulardaki obezite ile ilişkili immün değişikliklerin, subgingival mikrobiyal kolonizasyonu etkileyerek cep ortamını ve/veya konak savunmasını değiştirdiği tahmin edilmektedir. Bu hipotezi doğrulamak için obez hastalarda periimplant bölgelerin mikrobiyolojik ve immün-inflamatuar yönünü değerlendiren ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Periimplant hastalıkların tanısında plak birikimi, sondalamada kanama, püy varlığı ve SCD klinik olarak değerlendirilebilen ölçümlerdir.[128] Daha önce yapılan klinik çalışmalar ve hayvan deneylerinde implant çevresi yumuşak dokularda enflamatuar sürecin başlamasında ana etkenin plak birikimi olduğu gösterilmiştir.[129, 130] Klinik olarak gözlemlenebilen plak brikimi sonucu subgingival biyofilm tabakasında mikrobiyolojik etkileşimler meydana gelir.[131] İmplant çevresi deneysel biyofilm oluşturulmasını takiben hastalardan alınan biyopsi örnekleri, klinik olarak sağlıklı dokularla karşılaştırıldığında deney grubunda T ve B lenfosit infiltrasyonunun artmış olduğu gözlenmiştir.[130] Literatürde periimplantitisin etkilerinin ve şiddetinin klinik parametreler ile değerlendirilmesinin yapıldığı birçok çalışma mevcuttur.[132-136]

Periimplant mukozitis ve periimplantitisli hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada periimplantitis hastalarına kıyasla periimplant mukozitiste önemli ölçüde daha düşük Pİ ve SCD gözlemlenirken SK'de gruplar arasında önemli bir fark bulunamamıştır.[132] Sarlati ve ark.[137] periimplant hastalıklarda Pİ,Gİ, ve SCD gibi yaptıkları klinik ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek fark olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada periimplantitis grubunda kontrol grubuna göre SCD anlamlı derecede yüksek bulunurken Pİ açısından bir fark bulunmadığı rapor edilmiştir.[134] Zhang ve ark.[135] yaptıkları çalışmada Pİ ve SCD'yi periimplantitis grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Başka bir çalışmada periimplantitis grubunda sağlıklı gruba oranla püy varlığı, Kİ ve SCD ölçümlerini anlamlı derecede yüksek bulmuştur .[136] Benzer şekilde obez hastalarda klinik olarak ölçülen Pİ, SK ve SCD gibi periimplant parametreleri, obez olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.[127] Günümüzde periimplant hastalıkların tanı, teşhis ve tedavi etkinliğinin ortaya konulabilmesi açısından klinik parametreler vazgeçilmez durumdadır. Bizim çalışmamızda da obez olan ve obez olmayan periimlantitis hastalarında, sağlıklı implanta sahip hasta gruplarına oranla Pİ, Gİ, Kİ ve SCD parametreleri literatüre benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, periimplantitis grupları içerisinde obez olan grupta obez olmayan gruba göre klinik parametre ölçümleri yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Periimplantitis teşhisinde kullanılan klinik parametrelerin ölçümü implant üstü restorasyon ve dayanak tasarımlarının farklılıkları nedeniyle zor olabilir ve ölçümler hastalığın ciddiyetini yansıtmayabilir. SCD, SK ve radyografik değerlendirme gibi geleneksel klinik tanı yöntemleri zayıf bir duyarlılık/özgüllük sergilediğinden sitokinler, kemokinler ve doku yıkım enzimleri gibi immünolojik konaktan türetilen moleküllerin peri-implant hastalığın teşhisini, tahminini ve yönetimini iyileştirmek için yardımcı parametreler olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle mevcut çalışmamızda peiimplantitisin obezite ile olan ilişkisinin değerlendirilmesinde klinik ölçümlere ek olarak PİOS'da IL1-β, TNF-α ve MMP-8 üzerine biyokimyasal ölçümler yapılmıştır.

1989 yılında Apse ve ark. tarafından osseoentegre implantlarda PİOS'un varlığı ve bu sıvıda bulunan konakçı kaynaklı immünolojik biyobelirteçlerin analiz

edilebileceği gösterildi. PİOS, lokal peri-implant sağlık durumunu yansıtabilecek, dişeti pleksusundaki vaskülariteden sızan, ozmotik olarak salınan inflamatuar bir sıvıdır. PİOS non-invaziv yöntemlerle elde edilir ve DOS'un içeriği ile benzerlik gösterir. Periimplantitis gelişen hastalarda genellikle PİOS hacminde artış gözlenir. İçeriğinde inflamatuar mediatörler, doku parçalanma ürünleri, konaktan türetilen enzimler gibi hastalığın tanı ve teşhisinde kullanılabilecek bir dizi enflamatuar biyobelirteç bulunmaktadır. PİOS'daki biyobelirteçlerin biyokimyasal analizinin gelecekte erken tanı konulması ve hasta duyarlılığının belirlenmesinde yol göstereceği düşünülmektedir. Ayrıca peri-implant hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde yer alan spesifik biyobelirteçlerin tanımlanması, etkilenen implantların prognozunun belirlenmesine katkıda bulunabilir.[138, 139] Proenflamatuar sitokinler, enflamatuar yanıt sırasında indüklenen ve kemik rezorpsiyonunun başlaması ve/veya ilerlemesi ile ilişkili bir sitokin grubu olarak tanımlanabilir. Bu tür proinflamatuar sitokinlerin, periodontitisli ve periimplantitisli hastalarda diş ve implant kaybına yol açabilecek osteoklastik aktiviteyi desteklediği gösterilmiştir. Bu nedenle PİOS'daki sitokin düzeylerinin analizi, erken aşamada inflamatuar lezyonların saptanmasına yardımcı olabilir. Aynı zamanda, PİOS analiziyle osseointegrasyon süreci ve oklüzal yükleme ile enfeksiyona karşı kemik tepkisi değerlendirilerek implantların uzun dönem başarısı iyileştirilebilir.[140, 141] PİOS'daki sitokin düzeylerinin araştırılmasında güvenilir ve doğru olduğu gösterilen standart teknikler arasında ELİSA, polimeraz zincir reaksiyonu ve western blot yer alır.[142] PİOS ve DOS üzerinde yapılan araştırmaların çoğunda biyokimyasal analizler ELİSA yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemin daha çok tercih edilmesinin nedeni alınan örneklerden biyokimyasal belirteçlerin saptanmasındaki etkinliğinin yüksek olması, pahalı ve karmaşık ekipmanlar gerektirmemesi nedeniyle maliyet ve zaman açısından uygun olmasıdır.[140, 141] Ayrıca alınan örneklerdeki sitokin seviyeleri ve numune hacimleri az olabileceğinden, sitokinlerin PİOS'daki kesin miktarının belirlenmesi için hassas yöntemler gereklidir. Bu nedenle ELISA tekniği bu incelemenin odak noktası olacaktır. ELISA'lar test antijeninin (veya bilinen miktardaki standartların) mikrotiter plakaların kuyucukları üzerine kaplanmış antikor tarafından yakalanmasına dayalı immünoanalizlerdir. ELISA'lar periodontal araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır ve periodontal hastalık patogenezinde önemi olan çok sayıda analit

için mevcuttur. Hastalardan elde edilen dişeti oluğu sıvısı hacimlerinin az olduğu ve numunelerdeki düşük sitokin seviyelerinin genellikle seri dilüsyonları engellediği göz önüne alındığında, tipik olarak tek bir diş eti oluğu sıvısı örneğini değerlendirmek için yalnızca tek bir ELISA kullanılabilir.[143] Periodontitiste olduğu gibi patojenler ve virülansları peri-implant hücrelerde çeşitli immünoinflamatuar biyobelirteçlerin salınmasını uyarır. Enflamasyonun en anlamlı mediatörleri periodontal ve periimplantal hastalıkların patogenezinde önemli bir rol alan sitokinlerdir.[80] Bakteriyel enfeksiyon açısından inflamatuar sürece kemokinler CXCL8 ve makrofaj inflamatuar protein (MIP)-1α, nötrofiller, lizozomal enzimler, reaktif oksijen türleri (ROS), eikosanoidler (prostaglandinler, lökotrienler) ve IL-1β, IL-6, IL-12, IL-17, TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin salınması aracılık eder. Bu aracılar osteoklast farklılaşmasını indükleyen nükleer faktör-kappa B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü ve kollajenazı uyararak doku yıkımını ve kemik rezorpsiyonunu ortaya çıkarır.[80, 144] Bu nedenle PİOS'daki bu tür sitokin seviyelerinin değerlendirilmesi, peri-implant dokuların sağlıklı veya hastalıklı durumlarının yanı sıra periimplantal dokuların lokal tepkisinin izlenmesi için invaziv olmayan bir yöntem olarak önerilmiştir.[140] PİOS analizinde sitokin testinin kullanılması, patogenez aşamasını daha verimli bir şekilde tanımlamaya ve yüksek riskli hastalarda peri-implantitisin erken teşhisini öngörmeye yardımcı olabilir. PİOS'daki çeşitli sitokinlerin seviyelerini belirlemeye yönelik araştırma çabalarına rağmen, bu parametrelerin peri-implantitis teşhisini tahmin etme veya buna katkıda bulunma etkinliği hala tam olarak belirlenememiştir.

IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IFN- γ, PGE-2 TNF-α ve MMP'ler gibi çok çeşitli biyobelirteçlerin ve enzimlerin peri-implant enflamasyonda yer aldığı bildirilmektedir.[145] MMP'ler, çeşitli hücre dışı matris proteinlerini parçalayabilen ve hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve apoptozda rol oynayan endopeptidazlardır. Peri-implantitisin periodontitis ile benzer bir yıkım paternine sahip olduğu gösterilmiştir ve MMP upregülasyonu geri dönüşümsüz peri-implant bağ dokusu yıkımı ile ilişkilendirilmiştir.[146] MMP ailesi üyeleri fizyolojik yeniden şekillenme sırasında tüm hücre dışı matris ve bazal membran proteinlerini parçalamaktan sorumlu olan enzimlerdir.[147] MMP8, periodontal ve periimplantal dokunun yıkımında ve ilerlemesinde yer alan majör kollajenolitik enzimlerden biridir.

MMP8'in seviyesi hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak belirgin şekilde artar. Bu da geçmiş, mevcut ve beklenen klinik durumu ölçmeyi ve doğru bir şekilde yansıtmayı potansiyel olarak mümkün kılar.[94, 136, 148, 149] MMP8 oral sıvılarda klinik olarak anlamlı oranda saptanabilir miktarlarda bulunur.[150] Ortodontik tedavi ve dental implantasyon sonrası ilk 2 hafta MMP-8 aktivitesinin hafifçe arttığı bildirilmiştir. İmplantasyondan sonra inflamasyonu değerlendirmede ve periimplant mukozitisin periimplantitise dönüşümünü değerlendirmede PİOS'da artan kollajenaz aktivitesinin uygun bir kriter olduğu bildirilmiştir.[151] MMP-1, MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 ve doku inhibitörleri dahil edildiği çalışmalarda, MMP'lerin implant çevresindeki klinik inflamatuar durumlarla pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.[146, 152-157] Yapılan bir çalışmada IL-1β, MMP-8, OPG, RANKL gibi biyokimyasal belirteçlerin periimplant hastalıkla periimplant sağlığın ayrımında umut verici sonuçlar göstermiştir.[158] Bununla birlikte Wang ve ark.[159] tarafından 34 sağlıklı ve 34 periimlantitisli hastadan oluşan toplamda 68 hasta üzerinde yapılan çalışmada PİOS'da IL-1β, VEGF, MMP-8 ve OPG düzeylerine bakılmıştır. Periimplantitis hastalarında sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde IL1-β ve OPG değerleri yüksek bulunurken MMP-8 için anlamlı bir fark bulunamamıştır. Obez bireyler ile normal kilolu bireyler arasında serum MMP-8 düzeylerinin obez bireylerde anlamlı derecede yüksek olduğu ve MMP-8'in obezitede sistemik subklinik inflamatuar yanıtta önemli bir aracı ve potansiyel bir ilaç hedefi olabileceği rapor edilmiştir.[160] Bildiğimiz kadarıyla literatürde daha önce periimplantitis ve obezitenin arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için PİOS'da MMP-8 düzeyinin bakıldığı başka çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu yönüyle bir ilki temsil etmektedir. Bizim çalışmamızda PG grubunun MMP-8 ölçüm ortalaması OG, POG ve kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. MMP-8 ölçüm ortalamasının PG grubunda POG grubuna göre daha yüksek bulunması nedeniyle daha fazla örneklem sayısı içeren çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

IL-1β ve TNF-α dahil edilen çalışmaların çoğu arasında en çok hedeflenen iki biyobelirteçtir. Osteoklast oluşumu ve kemik rezorpsiyonunda yer alırlar.[99, 158] İnterlökin (IL)-1β, enfeksiyona veya yaralanmaya karşı konak tepkisi için kritik olan güçlü bir enflamatuar aracıdır. Kronik veya akut hastalıklar veya yaralanmalar sırasında meydana gelen doku hasarının çoğu, esas olarak monositler ve makrofajlar tarafından salgılanan bu sitokine bağlanır.[161] IL-1β plazminojen sisteminin hücre dışı

matriks bileşenlerinin bozunmasını, inflamasyon ve yara iyileşmesindeki kollajenaz aktivitesini düzenler.[99] IL-1β inhibisyonunun doku yıkımını ve doku enflamasyonunun ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir.[162] IL1β periodontal hastalıkların patogenezinde yüksek oranda yer alan inflamatuar mediatörlerden biridir. Bireylerin periodontitis geliştirmeye yatkınlığının IL-1β geni (3953/4C>T) polimorfizmleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[163] Ayrıca IL-1β gen polimorfizmlerine sahip deneklerde, periodontal hastalıkların ana nedeni olarak kabul edilen "turuncu" ve "kırmızı" kompleks periodontal patojenlerin seviyelerinin arttığını gözlenmiştir.[164] IL1RN gibi diğer IL1 genlerinin polimorfizmlerinin *P. Gingivalis*, *T. Forsythia* ve *Prevotella* yükünü azaltarak agresif ve kronik periodontitise duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir.[165] Doğal dişlenme ile benzer şekilde IL1β + 3954C/T genetik polimorfizmlerinin artmış periimplantitis riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[166] IL-1β'nın peri-implant dokunun hastalık ve sağlık durumu arasında ayrım yapmak için biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılması, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.[74, 79, 167, 168] IL1β seviyesinin artan Kİ ile anlamlı ve pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur.[169] 12 ay boyunca 100 bireyden alınan PİOS numunelerinin analizleri, IL1β'nın periodontal hastalık ilerlemesini tahmin edebilen potansiyel bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir.[170] Faz I tedavisinden önce ve sonra periodontitis hastalarında tükürük IL1β'yı izleyen bir vaka-kontrol çalışması, başlangıçta sağlıklı kontrol grubu ile periodontitis grubu arasında IL1β seviyesinde anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir.[171] Miller ve ark. IL1β tükürük seviyesinin periodontal hastalık sırasında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermiştir.[96] Daha ileri çalışmalar, IL1β'nin progresif periodontitis geliştirme riski taşıyan hastaları belirleme yeteneğini ve artan kemik kaybı ile tükürükte artan IL1β konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır.[96, 172]Ek olarak, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında peri-implantitisli hastalardan toplanan tüm tükürük ve PİOS numunelerinde IL1β seviyeleri önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur.[173, 174] Periimplant mukozitisli hastalardan alınan PİOS örneklerinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda yüksek oranda IL1-β saptanmıştır.[74] Peri-implant mukoziti olan implantlarda klinik, mikrobiyolojik ve konak yanıt özelliklerinin bir analizi yapılarak, sağlıklı implantlarla karşılaştırmalar yapılmıştır. İncelenen hastalarda bakteri plağı, peri-implant mukozit gelişimine yol açarak inflamatuar yanıtı indüklemiştir. Bu nedenle yeterli plak kontrolü gelecekteki komplikasyon riskini önleyerek peri-implant

sağlığını artırabilir.[168] Periimplant mukozitisin erken ve ileri aşamalarıyla sağlıklı implantların karşılaştırıldığı bir çalışmada IL-1β, TNF-α, MIP-1α ve IL-8 ortalama PİOS değerleri ileri mukozitli grupta erken mukozitli gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.[74] Güncü ve ark.[79] tarafından periimplantitis ve sağlıklı implantlara sahip olmak üzere toplam 47 hasta arasında yapılan çalışmada klinik parametreler, PİOS hacimleri ve PİOS'daki IL-1β, IL-10 ve OPG seviyeleri kontrol grubuna göre periimplantitis grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu rapor edilmiştir. PİOS'da kemik rezorpsiyonu ile ilgili spesifik belirteçlerin analizi, peri-implant sağlığının uzun vadeli izlenmesi ve inflamasyonun saptanmasına hizmet edebileceği ileri sürülmektedir. İmplantların etrafındaki erken değişiklikleri değerlendirmek için yapılan bir çalışmada PİOS'da IL-1β, IL-10, OPG ve RANKL düzeylerini analiz ederek PİOS'un tanısal değerinin olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır. Toplam 47 implant çevresinden alınan klinik parametre ve PİOS örnekleri periimplantitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı dercede yüksek bulunmuştur. Bu veriler lokal olarak üretilen enflamatuar ve osteoklastogenez ile ilgili moleküllerin dengesinin enflamatuar peri-implant lezyonların gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.[79] Düşük IL-1β ve daha yüksek IL-10 seviyeleri, hastalık belirtileri olmayan bölgelerde anti-enflamatuar baskınlık sergileyen sağlıklı periimplant koşulları ile karakterize olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular, periimplant hastalığın erken teşhisi için IL'lerin biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılmasını önermektedir.[99] Mevcut verilerden elde edilen kanıtlar, IL1β'nin tanısal bir biyobelirteç, periodontal/periimplant hastalık ilerlemesinin öngörücüsü ve tedavi sonuçlarının izlenmesi için kullanılmasını desteklemektedir. Bununla birlikte, bu biyobelirteç kullanımı hala araştırma alanıyla sınırlıdır ve klinik uygulama için bir hasta başı testi olarak henüz kullanılmamaktadır.

Doğal dişlere benzer şekilde 12 ay boyunca PİOS'da IL1β seviyesi implantların çevresinde değerlendirildiğinde erken enflamasyonun saptanmasında klinik parametrelere ve radyografilere yardımcı olduğu gösterilmiştir.[167] 32 hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada 41 implant ve implantların kontralateralindeki 41 doğal dişten alınan klinik ve biyokimyasal ölçümler sonucu hem PİOS hem de DOS'da IL1-β miktarının, Pİ,Gİ,SKve kemik kaybı ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir.[175] Yapılan literatür taraması sonucu PİOS' da ölçülen IL1-β düzeyleri her

ne kadar periimplantitis ve periimplant mukozistisli bölgelerde sağlıklı implant bölgelerine göre yüksek bulanan çalışmalar olsa da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunamayan çalışmalar da mevcuttur.[134, 136, 176]

Bununla birlikte çeşitli araştırma çalışmaları, obez hastalarda periodontal ve peri-implant sağlığı araştırmıştır.[127, 177, 178] Örneğin, Alkhudairy ve ark. 5 yıllık değerlendirmelerinde, obez hastaların farklı zaman noktalarında obez olmayan hastalara kıyasla daha yüksek Kİ ve SCD gösterdiğini bildirdiler.[178] Benzer şekilde, Vohra ve ark. ayrıca obez hastalarda daha kötü peri-implant parametreleri göstermiştir.[127] Ayrıca, Abduljabbar ve ark. obez hastaların, sağlıklı hastalara göre peri-implant enflamasyon riskinin giderek daha yüksek olduğunu gözlemlemiştir.[177]

Obez hastalarda periimplant sağlığının kötüleşmesine neden olan potansiyel mekanizma, PİOS'da sistemik proinflamatuar sitokinlerin artan seviyelerine bağlanabilir. PİOS'daki bu sitokinler lokal peri-implant enflamasyonu ve doku yıkımını düzenleyebilir. Bizim çalışmamızda POG grubunun IL-1B ölçüm ortalaması PG, OG ve kontrol grupları IL-1B ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmamızda IL-1Beta ile Gİ, Kİ, SCD,PİOS hacmi, VKİve TNF-α arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bu da önceki çalışmalardan elde edilen bulguları destekler ve obeziteye bağlı olarak PİOS'da proinflamatuar sitokinlerin artan ekspresyonunun daha yüksek kemik yıkımına neden olabileceğini düşündürmektedir.

Lokal inflamasyonun artışında TNF-α önemli bir uyarandır ve lökositler, vasküler endotel hücreleri ve bağ dokusundaki farklı hücreler üzerinde geniş bir biyolojik etkiye sahiptir. TNF-α bağ dokusunun yıkımına neden olabilir ve osteoklast oluşumunu ve aktivitesini güçlendirerek periodontal dokunun onarımını sınırlayabilir.[179] TNF-α adipoz dokudan eksprese edilir ve salgılanır, seviyeleri adipozite derecesi ve insülin direnci ile ilişkilidir. Obezitede artan sitokin salınımının ilk göstergesi, 1990'ların başında obez farelerin adipoz dokusunda proinflamatuar bir sitokin olan TNF-α'nın artan ekspresyonunun tanımlanmasıyla sağlanmıştır. TNF-α ve/veya reseptörlerini hedeflemenin, insülin direnci ve tip 2 diyabet için umut verici bir tedavi olduğu öne sürülmüştür.[180].Ata-Ali ve ark.[181] yapmış oldukları prospektif kesitsel çalışmada 24 peri-implantitis bölgesinden ve 54 sağlıklı peri-implant bölgesinden elde ettikleri numunelerde peri-implantitis grubundaki GI, SCD skorları ve

IL-1β , IL-6 ve TNF-α ölçümleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken IL-8 için anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatür taraması sonucunda periimplant hastalık ve obesite ilişkisinin PİOS'daki TNF-α düzeyleri üzerinde yapılan kısıtlı sayıda çalışma olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda mevcut literatür bilgilerini destekler nitelikte TNF-α ile Pİ, Gİ, Kİ, SCD ,VKİ, IL1-β ve bel çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli bir ilişki bulunmuştur Bununla birlikte POG,PG ve PO grupları PİOS TNF-α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş fakat bu üç grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu nedenle TNF-α üzerine daha fazla örneklem sayısına sahip ve daha uzun dönem takipli çalışmalar yapılmasına gereksinim vardır.

6.SONUÇLAR

Bu klinik çalışma;

1. Periimplantitis durumunda PİOS' da IL1-β, MMP-8 ve TNF-α değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiğini,
2. VKİ ve bel çevresi ölçümleri ile periimplant klinik parametreleri, PİOS hacmi IL1-β ve TNF-α düzeyleri pozitif korelasyon gösterdiğinden obezitenin klinik ve biyokimyasal parametrelerin seviyelerini yükselterek periimplantitisin klinik tablosunu kötüleştirebileceğini,
3. Obezitede yağ dokusu tarafından salınan proinflamatuvar sitokin düzeylerinin PİOS'da artabileceğini,
4. POG grubunda IL-1β seviyesinin anlamlı derecede artmış olması nedeniyle obezitenin peri-implantal kemik yıkımına neden olabileceğini,
5. Klinik periimplantal parametreler değerlendirildiğinde, tüm klinik parametrelerin POG ve PG gruplarında yükseldiğini ve periotronda ölçülen PİOS hacminin de periodontal parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiğini,
6. Hastalardan alınan PİOS örneklerinden ELİSA yöntemi kullanılarak yapılan biyokimyasal analizlerin periimplanter hastalıkların erken tanı ve teşhisinde kullanılabileceğini,
7. Lokal olarak üretilen enflamatuar ve osteoklastogenez ile ilgili moleküllerin dengesinin, enflamatuar peri-implant lezyonların gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir.

Bu bulgularımızın ışığında; artmış yağ dokusundan salınan proinflamatuar sitokinlerin obez hastalarda implant kaybına yol açabilecek osteoklastik aktiviteyi destekleyerek periimplantal sağlığı bozabileceğini düşünmekteyiz. Obez hastalarda periimplant bölgelerin mikrobiyolojik ve immün-inflamatuar yönünü değerlendiren daha yüksek örneklem sayısına sahip ileri çalışmalar teşhis ve tedavilere farklı bakış açıları getirebilir.

KAYNAKÇA

1. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*, 2021, 71: 462-476.
2. Tomokiyo A, Wada N, Maeda H. Periodontal Ligament Stem Cells: Regenerative Potency in Periodontium. *Stem Cells Dev*, 2019, 28: 974-985.
3. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol*, 2013, 84: S51-69.
4. Falcao A, Bullón P. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontol 2000*, 2019, 79: 117-128.
5. Dahiya P, Kamal R, Gupta R. Obesity, periodontal and general health: Relationship and management. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16: 88-93.
6. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res*, 2007, 86: 400-409.
7. Strasser B. Immune-mediated inflammation as a driver of obesity and comorbid conditions. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25: 987-988.
8. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*, 2001, 60: 329-339.
9. Alshiddi IF, Alsahhaf A, Alshagroud RS, Al-Aali KA, Vohra F, Abduljabbar T. Clinical, radiographic, and restorative peri-implant measurements of narrow and standard diameter implants in obese and nonobese patients: A 3-year retrospective follow-up study. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2019, 21: 656-661.
10. de Oliveira P, Bonfante EA, Bergamo ETP, de Souza SLS, Riella L, Torroni A, Benalcazar Jalkh EB, Witek L, Lopez CD, Zambuzzi WF, Coelho PG. Obesity/Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus on Peri-implantitis. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31: 596-610.
11. Heitz-Mayfield LJ, Aaboe M, Araujo M, Carrión JB, Cavalcanti R, Cionca N, Cochran D, Darby I, Funakoshi E, Gierthmuehlen PC, Hashim D, Jahangiri L, Kwon Y, Lambert F, Layton DM, Lorenzana ER, McKenna G, Mombelli A, Müller F, Roccuzzo M, Salvi GE, Schimmel M, Srinivasan M, Tomasi C, Yeo A. Group 4 ITI Consensus Report: Risks and biologic complications associated with implant dentistry. *Clin Oral Implants Res*, 2018, 29 Suppl 16: 351-358.
12. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, 2008, 35: 282-285.
13. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, 2011, 38 Suppl 11: 178-181.
14. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*, 2016, 70: 53-64.
15. Li A, Thomas RZ, van der Sluis L, Tjakkes GH, Slot DE. Definitions used for a healthy periodontium-A systematic review. *Int J Dent Hyg*, 2020, 18: 327-343.
16. Lang NP, Lindhe J. *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set*. Baskı. John Wiley & Sons, 2015.
17. Dale BA. Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease. *Periodontol 2000*, 2002, 30: 70-78.
18. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Newman and Carranza's Clinical periodontology E-book*. Baskı. Elsevier Health Sciences, 2018.
19. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 2018, 89: S74-S84.

20. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*, 2018, 89 Suppl 1: S9-s16.
21. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 2018, 89 Suppl 1: S74-s84.
22. Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *Journal of clinical periodontology*, 2015, 42: S1-S4.
23. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 1998, 25: 134-144.
24. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*, 2005, 38: 135-187.
25. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 1994, 5: 78-111.
26. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol*, 1987, 138: 1464-1468.
27. Ataoglu H, Alptekin NO, 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: 470-476.
28. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*, 1997, 14: 216-248.
29. Birkedal-Hansen H. Role of Matrix Metalloproteinases in Human Periodontal Diseases. *J Periodontol*, 1993, 64 Suppl 5S: 474-484.
30. Taubman MA, Kawai T. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2001, 12: 125-135.
31. Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol*, 2005, 76: 2033-2041.
32. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J Clin Periodontol*, 2005, 32 Suppl 6: 180-195.
33. Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2000, 11: 356-365.
34. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7: 738-748.
35. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*, 2018, 45: 150-166.
36. Carranza F. Newman and Carranza's clinical periodontology. *Saunders*, 2019, 1: 944.
37. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 2014, 64: 57-80.
38. Bostanci N, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid and its immune mediators in the proteomic era. *Periodontol 2000*, 2018, 76: 68-84.
39. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 2001, 25: 8-20.
40. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and

peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*, 2018, 89 Suppl 1: S1-s8.
41. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, 2018, 89 Suppl 1: S159-s172.
42. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 2018, 89 Suppl 1: S173-s182.
43. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 2018, 89: S159-S172.
44. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 2018, 89: S173-S182.
45. Billings M, Holtfreter B, Papapanou PN, Mitnik GL, Kocher T, Dye BA. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *Journal of clinical periodontology*, 2018, 45: S130-S148.
46. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Periodontol*, 2018, 89 Suppl 1: S249-s256.
47. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*, 2018, 45 Suppl 20: S237-s245.
48. Seymour GJ, Powell RN, Davies WI. The immunopathogenesis of progressive chronic inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol*, 1979, 8: 249-265.
49. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000*, 2010, 53: 167-181.
50. Lang NP, Brägger U, Walther D, Beamer B, Kornman KS. Ligature-induced peri-implant infection in cynomolgus monkeys. I. Clinical and radiographic findings. *Clin Oral Implants Res*, 1993, 4: 2-11.
51. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T. Spontaneous progression of peri-implantitis at different types of implants. An experimental study in dogs. I: clinical and radiographic observations. *Clin Oral Implants Res*, 2008, 19: 997-1002.
52. Schou S, Holmstrup P, Reibel J, Juhl M, Hjørting-Hansen E, Kornman KS. Ligature-induced marginal inflammation around osseointegrated implants and ankylosed teeth: stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). *J Periodontol*, 1993, 64: 529-537.
53. Hassell TM. Tissues and cells of the periodontium. *Periodontol 2000*, 1993, 3: 9-38.
54. Heitz-Mayfield L, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 2010, 53: 167-181.
55. Belibasakis GN. Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases. *Arch Oral Biol*, 2014, 59: 66-72.
56. Albrektsson T In *Consensus report of session IV*, Proceeding of the 1st European Workshop on Periodontology, (editör).^(editörler). Quintessence Publishing Co.: 1985; 365-369.
57. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*, 2018, 45 Suppl 20: S1-s8.

58. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology*, 2008, 35: 286-291.
59. Wilson TG, Jr. The positive relationship between excess cement and peri-implant disease: a prospective clinical endoscopic study. *J Periodontol*, 2009, 80: 1388-1392.
60. Klinge B, Hultin M, Berglundh T. Peri-implantitis. *Dent Clin North Am*, 2005, 49: 661-676, vii-viii.
61. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*, 2008, 35: 286-291.
62. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol*, 2008, 35: 292-304.
63. Salvi GE, Cosgarea R, Sculean A. Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. *J Dent Res*, 2017, 96: 31-37.
64. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2014, 16: 783-793.
65. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Rutger Persson G. Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clin Oral Implants Res*, 2007, 18: 509-516.
66. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*, 2018, 45 Suppl 20: S246-s266.
67. Boynueğri D, Nemli SK, Kasko YA. Significance of keratinized mucosa around dental implants: a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res*, 2013, 24: 928-933.
68. Linkevicius T, Puisys A, Vindasiute E, Linkeviciene L, Apse P. Does residual cement around implant-supported restorations cause peri-implant disease? A retrospective case analysis. *Clin Oral Implants Res*, 2013, 24: 1179-1184.
69. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol*, 2011, 38 Suppl 11: 188-202.
70. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol 2000*, 1997, 14: 144-157.
71. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*, 1997, 14: 9-11.
72. Tanabe SI, Grenier D. Macrophage tolerance response to Aggregatibacter actinomycetemcomitans lipopolysaccharide induces differential regulation of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and matrix metalloproteinase 9 secretion. *J Periodontal Res*, 2008, 43: 372-377.
73. Candel-Martí ME, Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali J, Peñarrocha-Diago MA. Interleukins IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and periimplant disease. An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2011, 16: e518-521.
74. Petković AB, Matić SM, 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: 478-485.
75. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol*, 2007, 149: 217-225.
76. Madureira DF, Lucas De Abreu Lima I, Costa GC, Lages EMB, Martins CC, Aparecida Da Silva T. Tumor Necrosis Factor-alpha in Gingival Crevicular Fluid as a Diagnostic Marker for Periodontal Diseases: A Systematic Review. *J Evid Based Dent Pract*, 2018, 18: 315-331.
77. Kornman KS. Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clin Infect Dis*, 1999, 28: 520-526.

78. Toker H, Marakoglu I, Poyraz O. Effect of meloxicam on gingival crevicular fluid IL-1beta and IL1 receptor antagonist levels in subjects with chronic periodontitis, and its effects on clinical parameters. *Clin Oral Investig*, 2006, 10: 305-310.
79. Güncü GN, Akman AC, Günday S, Yamalık N, Berker E. Effect of inflammation on cytokine levels and bone remodelling markers in peri-implant sulcus fluid: a preliminary report. *Cytokine*, 2012, 59: 313-316.
80. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand*, 2001, 59: 167-173.
81. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 2007, 449: 819-826.
82. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, 22: 847-861.
83. Sinagra E, Perricone G, Romano C, Cottone M. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases. *Eur J Intern Med*, 2013, 24: 385-392.
84. Boyce BF, Li P, Yao Z, Zhang Q, Badell IR, Schwarz EM, O'Keefe RJ, Xing L. TNF-alpha and pathologic bone resorption. *Keio J Med*, 2005, 54: 127-131.
85. Wajant H, Pfeffer K, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factors in 1998. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1998, 9: 297-302.
86. Kurtiş B, Tüter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatli E, Bal B. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 2005, 76: 1849-1855.
87. Ikezawa I, Tai H, Shimada Y, Komatsu Y, Galicia JC, Yoshie H. Imbalance between soluble tumour necrosis factor receptors type 1 and 2 in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2005, 32: 1047-1054.
88. Silva N, Dutzan N, Hernandez M, Dezerega A, Rivera O, Aguillon JC, Aravena O, Lastres P, Pozo P, Vernal R, Gamonal J. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. *J Clin Periodontol*, 2008, 35: 206-214.
89. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2007, 34: 835-843.
90. Panagakos FS, Aboyoussef H, Dondero R, Jandinski JJ. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1996, 11: 794-799.
91. Schierano G, Pejrone G, 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: 532-538.
92. Nowzari H, Botero JE, DeGiacomo M, Villacres MC, Rich SK. Microbiology and cytokine levels around healthy dental implants and teeth. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2008, 10: 166-173.
93. Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1098: 230-251.
94. Sorsa T, Hernández M, Leppilahti J, Munjal S, Netuschil L, Mäntylä P. Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chair-side methods. *Oral Dis*, 2010, 16: 39-45.
95. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1098: 216-229.

96. Miller CS, King CP, Jr., Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc*, 2006, 137: 322-329.
97. Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *Faseb j*, 1991, 5: 2145-2154.
98. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci*, 2002, 115: 3719-3727.
99. Casado PL, Canullo L, de Almeida Filardy A, Granjeiro JM, Barboza EP, Leite Duarte ME. Interleukins 1β and 10 expressions in the periimplant crevicular fluid from patients with untreated periimplant disease. *Implant Dent*, 2013, 22: 143-150.
100. Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol*, 1997, 2: 123-137.
101. Khurshid Z, Mali M, Naseem M, Najeeb S, Zafar MS. Human Gingival Crevicular Fluids (GCF) Proteomics: An Overview. *Dent J (Basel)*, 2017, 5.
102. Lin P-H, Yeh S-K, Huang W-C, Chen H-Y, Chen C-H, Sheu J-R, Lin C-T, Huang Y-K. Research performance of biomarkers from biofluids in periodontal disease publications. *Journal of Dental Sciences*, 2015, 10: 61-67.
103. Egelberg J. Permeability of the dento-gingival blood vessels. 1. Application of the vascular labelling method and gingival fluid measurements. *J Periodontal Res*, 1966, 1: 180-191.
104. Waerhaug J, Steen E. The presence or absence of bacteria in gingival pockets and the reaction in healthy pockets to certain pure cultures; a bacteriological and histological investigation. *Odontol Tidskr*, 1952, 60: 1-24.
105. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet*, 2016, 387: 1377-1396.
106. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003, 112: 1796-1808.
107. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 85-97.
108. Chae JS, Paik JK, Kang R, Kim M, Choi Y, Lee SH, Lee JH. Mild weight loss reduces inflammatory cytokines, leukocyte count, and oxidative stress in overweight and moderately obese participants treated for 3 years with dietary modification. *Nutr Res*, 2013, 33: 195-203.
109. Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism*, 2019, 92: 61-70.
110. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*, 2010, 81: 1708-1724.
111. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-α, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278: 45777-45784.
112. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*, 2005, 76: 2075-2084.
113. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol*, 1998, 3: 51-61.
114. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*, 2005, 76: 2089-2100.
115. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*, 2005, 76: 2106-2115.
116. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2000, 894: i-xii, 1-253.

117. Tanı O, Kılavuzu T. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2017.
118. Artzi Z. *Bone Augmentation by Anatomical Region: Techniques and Decision-making*. Baskı. John Wiley & Sons, 2020.
119. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, Chen S, Cochran D, Derks J, Figuero E, Hämmerle CHF, Heitz-Mayfield LJA, Huynh-Ba G, Iacono V, Koo KT, Lambert F, McCauley L, Quirynen M, Renvert S, Salvi GE, Schwarz F, Tarnow D, Tomasi C, Wang HL, Zitzmann N. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 2018, 89 Suppl 1: S313-s318.
120. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol*, 1967, 38: Suppl:610-616.
121. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*, 1975, 25: 229-235.
122. Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol*, 2015, 42 Suppl 16: S1-4.
123. Sennerby L, Persson LG, Berglundh T, Wennerberg A, Lindhe J. Implant stability during initiation and resolution of experimental periimplantitis: an experimental study in the dog. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2005, 7: 136-140.
124. Fransson C, Wennström J, Berglundh T. Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clin Oral Implants Res*, 2008, 19: 142-147.
125. Muthukuru M, Zainvi A, Esplugues EO, Flemmig TF. Non-surgical therapy for the management of peri-implantitis: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*, 2012, 23 Suppl 6: 77-83.
126. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, Figuero E, Giovannoli JL, Goldstein M, Lambert F, Ortiz-Vigon A, Polyzois I, Salvi GE, Schwarz F, Serino G, Tomasi C, Zitzmann NU. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*, 2015, 42 Suppl 16: S152-157.
127. Vohra F, Alkhudhairy F, Al-Kheraif AA, Akram Z, Javed F. Peri-implant parameters and C-reactive protein levels among patients with different obesity levels. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2018, 20: 130-136.
128. Warreth A, Boggs S, Ibieyou N, El-Helali R, Hwang S. Peri-implant diseases: an overview. *Dent Update*, 2015, 42: 166-168, 171-164, 177-180 passim.
129. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol*, 2018, 89 Suppl 1: S267-s290.
130. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol*, 2001, 28: 517-523.
131. Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J Clin Periodontol*, 2003, 30: 14-18.
132. Fonseca FJ, Moraes Junior M, Lourenço EJ, Teles Dde M, Figueredo CM. Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res*, 2014, 25: e68-72.
133. Sarlati F, Sattari M, Gazar AG, Rafsenjani AN. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) levels in peri-implant crevicular fluid. *Iran J Immunol*, 2010, 7: 226-233.
134. Hultin M, Gustafsson A, Hallström H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*, 2002, 13: 349-358.
135. Zhang Y, Wang C, Jinbu Y, Itoh H, Kusama M. Increased IL-6 levels in peri-implant crevicular fluid correlate with peri-implantitis. *Oral Medicine & Pathology*, 2005, 10: 95-99.

136. Lachmann S, Kimmerle-Müller E, Axmann D, Scheideler L, Weber H, Haas R. Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*, 2007, 18: 212-223.
137. Sarlati F, Sattari M, Ghorbani Gazar A, Nabavizadeh Rafsenjani A. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) levels in peri-implant crevicular fluid. *Iranian Journal of Immunology*, 2010, 7: 226-233.
138. Alresayes S, Al-Askar M, Mokeem SA, Javed F, Vohra F, Abduljabbar T. Cortisol levels in the peri-implant sulcular fluid among patients with and without peri-implantitis. *J Periodontal Res*, 2021, 56: 746-752.
139. Zani SR, Moss K, Shibli JA, Teixeira ER, de Oliveira Mairink R, Onuma T, Feres M, Teles RP. Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. *J Clin Periodontol*, 2016, 43: 825-832.
140. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 2016, 70: 164-183.
141. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch Oral Biol*, 2018, 87: 115-124.
142. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine*, 2011, 53: 8-12.
143. Wassall RR, Preshaw PM. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol 2000*, 2016, 70: 65-79.
144. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci*, 2019, 11: 30.
145. Recker EN, Avila-Ortiz G, Fischer CL, Pagan-Rivera K, Brogden KA, Dawson DV, Elangovan S. A cross-sectional assessment of biomarker levels around implants versus natural teeth in periodontal maintenance patients. *Journal of Periodontology*, 2015, 86: 264-272.
146. Klinge B, Gustafsson A, Berglundh T. A systematic review of the effect of anti-infective therapy in the treatment of peri-implantitis. *Journal of clinical periodontology*, 2002, 29: 213-225.
147. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis*, 2004, 10: 311-318.
148. Sorsa T, Mäntylä P, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Gamonal J, Hernandez M. MMP activation in diagnostics of periodontitis and systemic inflammation. *J Clin Periodontol*, 2011, 38: 817-819.
149. Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, Hernandez M, Tervahartiala T, Leppilahti J, Gursoy M, Könönen E, Emingil G, Pussinen PJ, Mäntylä P. Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival creviclular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 2016, 70: 142-163.
150. Owen CA, Hu Z, Lopez-Otin C, Shapiro SD. Membrane-bound matrix metalloproteinase-8 on activated polymorphonuclear cells is a potent, tissue inhibitor of metalloproteinase-resistant collagenase and serpinase. *J Immunol*, 2004, 172: 7791-7803.
151. Janska E, Mohr B, Wahl G. Correlation between peri-implant sulcular fluid rate and expression of collagenase2 (MMP8). *Clin Oral Investig*, 2016, 20: 261-266.
152. Wang HL, Garaicoa-Pazmino C, Collins A, Ong HS, Chudri R, Giannobile WV. Protein biomarkers and microbial profiles in peri-implantitis. *Clinical oral implants research*, 2016, 27: 1129-1136.
153. Basegmez C, Yalcin S, Yalcin F, Ersanli S, Mijiritsky E. Evaluation of periimplant crevicular fluid prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-8 levels from health to periimplant disease status: a prospective study. *Implant dentistry*, 2012, 21: 306-310.

154. Ramseier CA, Eick S, Brönnimann C, Buser D, Brägger U, Salvi GE. Host-derived biomarkers at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res*, 2016, 27: 211-217.
155. Nomura T, Ishii A, Shimizu H, Taguchi N, Yoshie H, Kusakari H, Hara K. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-1 and -8, and collagenase activity levels in peri-implant crevicular fluid after implantation. *Clin Oral Implants Res*, 2000, 11: 430-440.
156. Ma J, Kitti U, Teronen O, Sorsa T, Husa V, Laine P, Rönkä H, Salo T, Lindqvist C, Konttinen YT. Collagenases in different categories of peri-implant vertical bone loss. *J Dent Res*, 2000, 79: 1870-1873.
157. Ma J, Kitti U, Hanemaaijer R, Teronen OP, Sorsa TA, Natah S, Tensing EK, Konttinen YT. Gelatinase B is associated with peri-implant bone loss. *Clin Oral Implants Res*, 2003, 14: 709-713.
158. Li JY, Wang HL. Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant Dent*, 2014, 23: 607-611.
159. Wang HL, Garaicoa-Pazmino C, Collins A, Ong HS, Chudri R, Giannobile WV. Protein biomarkers and microbial profiles in peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*, 2016, 27: 1129-1136.
160. Lauhio A, Färkkilä E, Pietiläinen KH, Åström P, Winkelmann A, Tervahartiala T, Pirilä E, Rissanen A, Kaprio J, Sorsa TA, Salo T. Association of MMP-8 with obesity, smoking and insulin resistance. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46: 757-765.
161. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, 140: 805-820.
162. Duarte PM, de Mendonça AC, Máximo MB, Santos VR, Bastos MF, Nociti FH. Effect of anti-infective mechanical therapy on clinical parameters and cytokine levels in human peri-implant diseases. *J Periodontol*, 2009, 80: 234-243.
163. Ma L, Chu WM, Zhu J, Wu YN, Wang ZL. Interleukin-1β (3953/4) C→T polymorphism increases the risk of chronic periodontitis in Asians: evidence from a meta-analysis of 20 case-control studies. *Arch Med Sci*, 2015, 11: 267-273.
164. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Duff GW. Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 2000, 27: 810-818.
165. Mesa F, Lanza E, García L, Marfil-Alvarez R, Magan-Fernandez A. Polymorphism IL-1RN rs419598 reduces the susceptibility to generalized periodontitis in a population of European descent. *PloS one*, 2017, 12: e0186366.
166. He K, Jian F, He T, Tang H, Huang B, Wei N. Analysis of the association of TNF-α, IL-1A, and IL-1B polymorphisms with peri-implantitis in a Chinese non-smoking population. *Clin Oral Investig*, 2020, 24: 693-699.
167. Kajale AM, Mehta DS. Interleukin-1β level in peri-implant crevicular fluid and its correlation with the clinical and radiographic parameters. *J Indian Soc Periodontol*, 2014, 18: 220-225.
168. Ata-Ali J, Flichy-Fernandez AJ, Ata-Ali F, Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Diago M. Clinical, microbiologic, and host response characteristics in patients with peri-implant mucositis. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2013, 28: 883-890.
169. Offenbacher S, Barros SP, Singer RE, Moss K, Williams RC, Beck JD. Periodontal disease at the biofilm-gingival interface. *J Periodontol*, 2007, 78: 1911-1925.
170. Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV, Giannobile WV. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol*, 2014, 41: 113-120.
171. Kaushik R, Yeltiwar RK, Pushpanshu K. Salivary interleukin-1β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *J Periodontol*, 2011, 82: 1353-1359.

172. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Lee HM, Nummikoski PV, Sorsa T, Payne JB. Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis. *J Periodontol*, 2010, 81: 251-259.
173. Al-Askar M, Ajlan S, Alomar N, Al-Daghri NM. Clinical and Radiographic Peri-Implant Parameters and Whole Salivary Interleukin-1β and Interleukin-6 Levels among Type-2 Diabetic and Nondiabetic Patients with and without Peri-Implantitis. *Med Princ Pract*, 2018, 27: 133-138.
174. Yaghobee S, Khorsand A, Rasouli Ghohroudi AA, Sanjari K, Kadkhodazadeh M. Assessment of interleukin-1beta and interleukin-6 in the crevicular fluid around healthy implants, implants with peri-implantitis, and healthy teeth: a cross-sectional study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 2014, 40: 220-224.
175. Yaghobee S, Khorsand A, Paknejad M. Comparison of interleukin-1β levels in gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid and its relationship with clinical indexes. *J Dent (Tehran)*, 2013, 10: 1-9.
176. Melo RF, Lopes BM, Shibli JA, Marcantonio E, Jr., Marcantonio RA, Galli GM. Interleukin-1β and interleukin-6 expression and gene polymorphisms in subjects with peri-implant disease. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2012, 14: 905-914.
177. Abduljabbar T, Al-Sahaly F, Kellesarian SV, Kellesarian TV, Al-Anazi M, Al-Khathami M, Javed F, Vohra F. Comparison of peri-implant clinical and radiographic inflammatory parameters and whole salivary destructive inflammatory cytokine profile among obese and non-obese men. *Cytokine*, 2016, 88: 51-56.
178. Alkhudhairy F, Vohra F, Al-Kheraif AA, Akram Z. Comparison of clinical and radiographic peri-implant parameters among obese and non-obese patients: A 5-year study. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2018, 20: 756-762.
179. Graves DT, Oskoui M, Volejnikova S, Naguib G, Cai S, Desta T, Kakouras A, Jiang Y. Tumor necrosis factor modulates fibroblast apoptosis, PMN recruitment, and osteoclast formation in response to P. gingivalis infection. *J Dent Res*, 2001, 80: 1875-1879.
180. Halle M, Berg A, Northoff H, Keul J. Importance of TNF-alpha and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise. *Exerc Immunol Rev*, 1998, 4: 77-94.
181. Ata-Ali J, Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali F, Palacio J, Peñarrocha-Diago M. Clinical, microbiological, and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 2015, 15: 43.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

K - Q TSE-ISO-EN 9000

Sayı : E-40465587-050.01.04-432 18.05.2022
Konu : Etik Kurul

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "**Obezite ve Peri-implantal Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Radyolojik, Klinik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi** " isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 12.05.2022 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2022/117 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU
Başkan

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : 606028d83878 ***Belge Takip Adresi: http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/elmzadogrulama***

Fener Mah. Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Rize / TÜRKİYE
Telefon No :+90 (464) 223 61 26 Faks No :+90 (464) 223 53 76
e-Posta : İnternet Adresi:http://www.erdogan.edu.tr/
Kep Adresi:
Bilgi için : BURAK HANKAYA

EK-2. Aydınlatılmış Onam Formları

EK-2.1. Obez Olmayan ve Periimplantal Olarak Sağlıklı Olan Grup

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ	**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU**	

Araştırmanın Adı: Obezite ve Periimplantal Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Radyolojik, Klinik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

Araştırmamıza katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

ÇALIŞMANIN AMACI: Bu çalışmada farklı obezite seviyelerine sahip hastaların peri-implant oluk sıvısındaki inflamatuar biyomarkerları, periimplant dokuların klinik ve radyografik parametrelerini karşılaştırarak obezitenin perimplant sağlık üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

- **KATILIM KOŞULLARI NELERDİR?**
  Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:
  - Sistemik olarak sağlıklı olma
  - Sigara kullanmama
  - Son 3 ay içerisinde antienflamatuvar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olma
  - Hamile ve laktasyon döneminde olmama
  - Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olma
  - Araştırmacı tarafından periimplantal olarak sağlıklı teşhisi konulmuş olması (klinik olarak iltihap belirtilerinin olmaması, sondalamada kanama ve /veya

süpürasyon olmaması, kemiğin yeniden şekillenmesi haricinde krestal kemik seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmaması).

- **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**
- Klinik periimplantal değerlendirme ve indeks kayıtlarının alınması (Yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucu araştırmaya dahil edilen bireylerin ağzındaki bütün implantlardan peri-implant sondalama cep derinliği (PİSCD), peri-implant plak indeksi (PİPİ) ve peri-implant gingival indeks (PİGİ) ve peri-implant sondalamada kanama indeksi (PİSKİ) ölçümleri yapılacaktır).
- Gönüllülerden standart boyutlarda hazırlanmış kağıt şeritler ile diş eti oluğu sıvısının alınması (Bu işlem girişimsel olmayan, anestezi gerektirmeyen bir işlemdir), aynı gün sol ön kol bölgesinden serum örneklerinin alınması.
- Gönüllülerden elde edilecek olan diş eti oluğu sıvısı periotron (periotron8010) adlı cihazda hacmi ölçüldükten sonra fakültemizdeki -80^{o}C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Aynı gün gönüllülerden alınacak venöz kandan elde edilecek serum fakültemizdeki -80^{o}C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Analiz edilecek örnekler Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda incelenecektir.
- **SORUMLULUKLARIM NELERDİR?**
  1- Araştırma planına ve araştırıcının önerilerine uymalısınız.
  2- Uygulama süresinde sigara, alkol ve antibiyotik kullanımı olmamalı. Zorunlu olarak ilaç almanız gerekirse mutlaka sorumlu araştırıcıyı bilgilendirmelisiniz.
  3-Çalışma süresinde gebe kalırsanız doktorunuzu bilgilendirmelisiniz.
  4- Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.
- **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**
  Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 80'dir.
- **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**
  Çalışmanın süresi 1 yıl planlanmakta olup, bir defaya mahsus olmak üzere sizden periimplant oluk sıvısı (PİOS) örneği almak istenecektir.
- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**
  Araştırma yalnızca bilimsel amaçlı olup, sizin doğrudan yarar görmeniz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar periimplantal problemi olan hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.
- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**
  Özellikle çalışmaya katılmakla herhangi bir risk beklenmemektedir.
- **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNEN İLAÇLAR/ BESİNLER NELERDİR?**
  Araştırma süresince, antibiyotik, immunsüpresif ilaç, alkol, sigara kullanılması çalışma sonuçlarını etkileyebilir.
- **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILABİLİRİM?**

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.
Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanabilir.

- **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**
Herhangi bir zararlanma beklenmemektedir.
- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**
Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırmayı etkileyebilecek bir ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.
İstediğinizde Günün 24 Saati Ulaşılabilecek Hekimin Adres ve Telefonları:

Meltem Zihni KORKMAZ

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi. İslampaşa Mah. Menderes Bulvarı No: 612 RİZE

İş: 04642220000-01 **Cep:** 05056787564

- **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**
Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

- **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**
Çalışmayı destekleyen sponsor bulunmamaktadır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**
Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

- **ARAŞTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**
Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.
Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

- **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**
  Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI & SOYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		
ADI &S OYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		
ADI & SOYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

EK-2.2. Obez ve Periimplantal Olarak Sağlıklı Grup

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ	**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU**	

Araştırmanın Adı: Obezite ve Periimplantal Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Radyolojik, Klinik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

Araştırmamıza katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

ÇALIŞMANIN AMACI:

Bu çalışmada farklı obezite seviyelerine sahip hastaların peri-implant oluk sıvısındaki inflamatuar biyomarkerları, periimplant dokuların klinik ve radyografik parametrelerini karşılaştırarak obezitenin perimplant sağlık üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

- **KATILIM KOŞULLARI NELERDİR?**
  Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

  - Obez olma (Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m2 veya bel cevresi: erkeklerde > 100 cm, kadınlarda > 90 cm).
  - Sistemik olarak sağlıklı olma
  - Sigara kullanmama
  - Son 3 ay içerisinde antienflamatuvar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olma
  - Hamile ve laktasyon döneminde olmama

- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olma
- Ağızında en az 20 diş bulunması.
- Araştırmacı tarafından periimplantal olarak sağlıklı teşhisi konulmuş olması (klinik olarak iltihap belirtilerinin olmaması, sondalamada kanama ve /veya süpürasyon olmaması, kemiğin yeniden şekillenmesi haricinde krestal kemik seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmaması).

- **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**
- Klinik periimplantal değerlendirme ve indeks kayıtlarının alınması (Yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucu araştırmaya dahil edilen bireylerin ağzındaki bütün implantlardan peri-implant sondalama cep derinliği (PİSCD), peri-implant plak indeksi (PİPİ) ve peri-implant gingival indeks (PİGİ) ve peri-implant sondalamada kanama indeksi (PİSKİ) ölçümleri yapılacaktır).
- Gönüllülerden standart boyutlarda hazırlanmış kağıt şeritler ile diş eti oluğu sıvısının alınması (Bu işlem girişimsel olmayan, anestezi gerektirmeyen bir işlemdir), aynı gün sol ön kol bölgesinden serum örneklerinin alınması.
- Gönüllülerden elde edilecek olan diş eti oluğu sıvısı periotron (periotron8010) adlı cihazda hacmi ölçüldükten sonra fakültemizdeki -80^{o}C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Aynı gün gönüllülerden alınacak venöz kandan elde edilecek serum fakültemizdeki -80^{o}C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Analiz edilecek örnekler Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda incelenecektir.
- **SORUMLULUKLARIM NELERDİR?**
  1- Araştırma planına ve araştırıcının önerilerine uymalısınız.
  2- Uygulama süresinde sigara, alkol ve antibiyotik kullanımı olmamalı. Zorunlu olarak ilaç almanız gerekirse mutlaka sorumlu araştırıcıyı bilgilendirmelisiniz.
  3-Çalışma süresinde gebe kalırsanız doktorunuzu bilgilendirmelisiniz.
  4- Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.

- **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**
  Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 80'dir.
- **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**
- Çalışmanın süresi 1 yıl planlanmakta olup, bir defaya mahsus olmak üzere sizden periimplant oluk sıvısı (PİOS) örneği almak istenecektir.
- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**
  Araştırma yalnızca bilimsel amaçlı olup, sizin doğrudan yarar görmeniz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar periimplantal problemi olan hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**
  Özellikle çalışmaya katılmakla herhangi bir risk beklenmemektedir.
- **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNEN İLAÇLAR/ BESİNLER NELERDİR?**
  Araştırma süresince, antibiyotik, immunsüpresif ilaç, alkol, sigara kullanılması çalışma sonuçlarını etkileyebilir.

- **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILABİLİRİM?**
  Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.
  Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanabilir.

- **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**
  Herhangi bir zararlanma beklenmemektedir.

- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**
  Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırmayı etkileyebilecek bir ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.
  İstediğinizde Günün 24 Saati Ulaşılabilecek Hekimin Adres ve Telefonları:

  Meltem Zihni KORKMAZ

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

- **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**
  Çalışmayı destekleyen sponsor bulunmamaktadır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**
  Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

- **ARAŞTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

- **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**
  Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI & SOYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		
ADI &S OYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		
ADI & SOYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

EK-2.3. Obez Olmayan ve Periimplantitisli Grup

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ	**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU**	

Araştırmanın Adı: Obezite ve Periimplantal Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Radyolojik, Klinik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

Araştırmamıza katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

ÇALIŞMANIN AMACI: Bu çalışmada farklı obezite seviyelerine sahip hastaların peri-implant oluk sıvısındaki inflamatuar biyomarkerları, periimplant dokuların klinik ve radyografik parametrelerini karşılaştırarak obezitenin perimplant sağlık üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

KATILIM KOŞULLARI NELERDİR?

Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

- Sistemik olarak sağlıklı olma
- Sigara kullanmama
- Son 3 ay içerisinde antienflamatuvar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olma
- Hamile ve laktasyon döneminde olmama
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olma
- Araştırmacı tarafından periimplantitis teşhisi konulmuş olması (sondalamada

kanama ve/veya süpürasyon varlığı, 6 mm sondalama derinliği, implantın intraosseöz bölümünün en koronal kısmının 3 mm apikalindeki izlenen kemik seviyeleri varlığı).

- **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**
- Klinik periimplantal değerlendirme ve indeks kayıtlarının alınması (Yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucu araştırmaya dahil edilen bireylerin ağzındaki bütün implantlardan peri-implant sondalama cep derinliği (PİSCD), peri-implant plak indeksi (PİPİ) ve peri-implant gingival indeks (PİGİ) ve peri-implant sondalamada kanama indeksi (PİSKİ) ölçümleri yapılacaktır).
- Gönüllülerden standart boyutlarda hazırlanmış kağıt şeritler ile diş eti oluğu sıvısının alınması (Bu işlem girişimsel olmayan, anestezi gerektirmeyen bir işlemdir), aynı gün sol ön kol bölgesinden serum örneklerinin alınması.
- Gönüllülerden elde edilecek olan diş eti oluğu sıvısı periotron (periotron8010) adlı cihazda hacmi ölçüldükten sonra fakültemizdeki -80^{o}C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Aynı gün gönüllülerden alınacak venöz kandan elde edilecek serum fakültemizdeki -80^{o}C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Analiz edilecek örnekler Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda incelenecektir.
- **SORUMLULUKLARIM NELERDİR?**
  1- Araştırma planına ve araştırıcının önerilerine uymalısınız.
  2- Uygulama süresinde sigara, alkol ve antibiyotik kullanımı olmamalı. Zorunlu olarak ilaç almanız gerekirse mutlaka sorumlu araştırıcıyı bilgilendirmelisiniz.
  3-Çalışma süresinde gebe kalırsanız doktorunuzu bilgilendirmelisiniz.
  4- Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.

- **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**
  Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 80'dir.
- **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**
- Çalışmanın süresi 1 yıl planlanmakta olup, bir defaya mahsus olmak üzere sizden periimplant oluk sıvısı (PİOS) örneği almak istenecektir.
- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**
  Araştırma yalnızca bilimsel amaçlı olup, sizin doğrudan yarar görmeniz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar periimplantitis problemi olan hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**
  Özellikle çalışmaya katılmakla herhangi bir risk beklenmemektedir.

- **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNEN İLAÇLAR/ BESİNLER NELERDİR?**
  Araştırma süresince, antibiyotik, immunsüpresif ilaç, alkol, sigara kullanılması çalışma sonuçlarını etkileyebilir.

- **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILABİLİRİM?**
  Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.
  Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanabilir.

- **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**
  Herhangi bir zararlanma beklenmemektedir.

- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**
  Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırmayı etkileyebilecek bir ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.
  İstediğinizde Günün 24 Saati Ulaşılabilecek Hekimin Adres ve Telefonları:

  Meltem Zihni KORKMAZ

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

- **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**
  Çalışmayı destekleyen sponsor bulunmamaktadır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**
  Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

- **ARAŞTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**
  Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz;

araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

- **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**
  Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI & SOYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		
ADI &S OYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		
ADI & SOYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

EK-2.4. Obez ve Periimplantitisli Grup

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ	**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU**	

Araştırmanın Adı: Obezite ve Periimplantal Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Radyolojik, Klinik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

Araştırmamıza katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

ÇALIŞMANIN AMACI:

Bu çalışmada farklı obezite seviyelerine sahip hastaların peri-implant oluk sıvısındaki inflamatuar biyomarkerları, periimplant dokuların klinik ve radyografik parametrelerini karşılaştırarak obezitenin perimplant sağlık üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

- **KATILIM KOŞULLARI NELERDİR?**
  Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:
  - Obez olma (Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m2 veya bel cevresi: erkeklerde > 100 cm, kadınlarda > 90 cm).
  - Sistemik olarak sağlıklı olma
  - Sigara kullanmama
  - Son 3 ay içerisinde antienflamatuvar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olma
  - Hamile ve laktasyon döneminde olmama
  - Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olma

- Araştırmacı tarafından periimplantitis teşhisi konulmuş olması (sondalamada kanama ve/veya süpürasyon varlığı, 6 mm sondalama derinliği, implantın intraosseöz bölümünün en koronal kısmının 3 mm apikalindeki izlenen kemik seviyeleri varlığı).

- **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**
- Klinik periimplantal değerlendirme ve indeks kayıtlarının alınması (Yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucu araştırmaya dahil edilen bireylerin ağzındaki bütün implantlardan peri-implant sondalama cep derinliği (PİSCD), peri-implant plak indeksi (PİPİ) ve peri-implant gingival indeks (PİGİ) ve peri-implant sondalamada kanama indeksi (PİSKİ) ölçümleri yapılacaktır).
- Gönüllülerden standart boyutlarda hazırlanmış kağıt şeritler ile diş eti oluğu sıvısının alınması (Bu işlem girişimsel olmayan, anestezi gerektirmeyen bir işlemdir), aynı gün sol ön kol bölgesinden serum örneklerinin alınması.
- Gönüllülerden elde edilecek olan diş eti oluğu sıvısı periotron (periotron8010) adlı cihazda hacmi ölçüldükten sonra fakültemizdeki -80^{o}C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Aynı gün gönüllülerden alınacak venöz kandan elde edilecek serum fakültemizdeki -80^{o}C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Analiz edilecek örnekler Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda incelenecektir.
- **SORUMLULUKLARIM NELERDİR?**
  1- Araştırma planına ve araştırıcının önerilerine uymalısınız.
  2- Uygulama süresinde sigara, alkol ve antibiyotik kullanımı olmamalı. Zorunlu olarak ilaç almanız gerekirse mutlaka sorumlu araştırıcıyı bilgilendirmelisiniz.
  3-Çalışma süresinde gebe kalırsanız doktorunuzu bilgilendirmelisiniz.
  4- Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.

- **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**
  Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 80'dir.
- **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**
- Çalışmanın süresi 1 yıl planlanmakta olup, bir defaya mahsus olmak üzere sizden periimplant oluk sıvısı (PİOS) örneği almak istenecektir.
- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**
  Araştırma yalnızca bilimsel amaçlı olup, sizin doğrudan yarar görmeniz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar periimplantal problemi olan hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Özellikle çalışmaya katılmakla herhangi bir risk beklenmemektedir.

- **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNEN İLAÇLAR/ BESİNLER NELERDİR?**
  Araştırma süresince, antibiyotik, immunsüpresif ilaç, alkol, sigara kullanılması çalışma sonuçlarını etkileyebilir.

- **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILABİLİRİM?**
  Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.
  Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanabilir.

- **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**
  Herhangi bir zararlanma beklenmemektedir.

- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**
  Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırmayı etkileyebilecek bir ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.
  İstediğinizde Günün 24 Saati Ulaşılabilecek Hekimin Adres ve Telefonları:

  Meltem Zihni KORKMAZ

- **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**
  Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

- **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**
  Çalışmayı destekleyen sponsor bulunmamaktadır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**
  Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

- **ARAŞTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

- **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

  Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI & SOYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		
ADI &S OYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		
ADI & SOYADI		**İMZASI**
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		