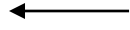


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, **YÜKSEK LİSANS TEZİ**;
Doktora ise **DOKTORA TEZİ** ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

(DOKTORA TEZİ)

**PERİİMPANTİTİSTE PERİİMPANTER OLUK
SIVISINDA BİYOKİMYASAL MEDIATÖR SEVİYELERİ
VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİLERİ**

OZAN BURAK İSKEFLİ

**DANIŞMAN
PROF DR HALİL ERHAN FIRATLI**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Periodontoloji Programında Doktora öğrencisi Ozan Burak İSKEFLİ tarafından Prof. Dr. H. Erhan FIRATLI'nın danışmanlığında hazırlanan "Periimplantitiste Periimplanter Oluk Sıvısında Biyokimyasal Mediator Seviyeleri ve Klinik Parametreler ile İlişkileri" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 12/07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Funda YALÇIN
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

**Jüri-Danışman**

Prof. Dr. H. Erhan FIRATLI
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Doç.Dr. Duygu YAMAN
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Dr. Öğr. Üyesi Caner ATALAY
Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YILMAZ
Biruni Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı



BEYAN

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

Ozan Burak İskefli (İmza)



İTHAF



Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. H. Erhan Fıratlı'ya,

Periodontoloji Anabilim Dalı değerli hocaları, araştırma görevlileri, doktora ve uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve çalışanlarına,

Beraber çalışmaktan büyük keyif duyduğum değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Gökhan Kasnak, Dr. Sema Özgen, Dr. Fatma Öner, Dr. Melis Soytürk Yurtbilir, Dt. Yiğit Biren, Dt. Sinan Kargı, Dt. Birke Koca, Dt. Merve Biçer, Dt. Deniz Çağlar, Dt. Mert Türkmen, Dt. Yiğit Fıratlı ve Dt. Cemresu Tabar'a,

Tezimin biyokimyasal analizleri ile ilgilili tecrübe ve emeğini esirgemeyen Dr. Şule Batu ve İslim Kaleler'e,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip sevgili annem, babam ve ağabeyime,

En değerli varlıklarım eşim ve çocuklarıma,

Teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 28360

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET.....	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Dental İmplantlar	2
2.2. Periodontal ve Periimplanter Dokular	2
2.2.1. Periodontal Dokular	2
2.2.2. Periimplanter Dokular	3
2.3. Periodontal ve Periimplanter Hastalıklar	4
2.3.1. Periodontal Hastalık Sınıflaması	4
2.3.2. Periimplanter Mukozitis	6
2.3.3. Periimplantitis.....	7
2.4. Periodontal ve Periimplanter Hastalıkların Etyolojisi ve Patogenezi.....	8
2.5. Periodontal Hastalık ve Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi	9
2.5.1. IL-1 Beta.....	9
2.5.2. IL-12.....	10
2.5.3. IL-17A.....	11
2.5.4. IL-23.....	12
2.5.5. MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein-1)(CCL-2)	12
2.5.6. OPG (Osteoprotegerin)	13
2.5.7. sRANKL.....	14
2.5.8. M-CSF (Makrofaj Koloni Stimulan Faktör).....	15

2.5.9. TRAF 6 (Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Faktör 6)	15
2.6. Dişeti Oluğu Sıvısı – Periimplanter Oluk Sıvısı ve Enzim İçeriği	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Hasta Seçimi	19
3.2. Klinik Ölçümler	20
3.2.1. Plak İndeksi (O’Leary 1972 ¹⁰⁵)	20
3.2.2. Sondalamada Kanama (Ainamo ve Bay 1976 ¹⁰⁶)	21
3.2.3. Sondalanabilir Cep Derinliği	21
3.2.4. Yapışık Dişeti Genişliği ¹⁰⁷	21
3.2.5. Püy Varlığı	21
3.3. Periimplanter Oluk Sıvısı (PİOS) Örneklerinin Toplanması	21
3.4. PİOS Örneklerinin Değerlendirilmesi	22
3.4.1. Standardize Filtre Kağıtlarından PİOS Ekstraksiyonu	22
3.4.2. PİOS Örneklerinde ELISA Yöntemi Uygulanması	23
3.4.2.1. IL-1 β , IL-12, IL-17A, IL-23	24
3.4.2.2. MCP-1	26
3.4.2.3. OPG, RANKL, M-CSF, TRAF 6	26
3.5. Verilerin Analizi	28
4. BULGULAR	29
4.1. Demografik Bulgular	29
4.2. Klinik Bulgular	30
4.3. Biyokimyasal Bulgular	30
4.4. Bulguların Korelasyonu	35
4.4.1. Klinik Bulguların Birbirleri ile Korelasyonu	35
4.4.2. Biyokimyasal Bulguların Birbirleri ile Korelasyonu	36
4.4.3. Biyokimyasal Bulguların Klinik Ölçümlerle Korelasyonu	38
5. TARTIŞMA	42
KAYNAKLAR	53
FORMLAR	69
ETİK KURUL KARARI	70
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	73
ÖZGEÇMİŞ	74

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Çalışma Kapsamındaki Bireylerin ve İmplantların Demografik Dağılımı....	29
Tablo 4-2: Sağlıklı ve Periimplantitisli Bireylerde Periimplanter Dokuların Klinik Özellikleri	30
Tablo 4-3: Sağlıklı Grup ve Periimplantitis Grubu- Biyokimyasal Bulgular	31
Tablo 4-4: IL-1 β Miktarı	32
Tablo 4-5: IL-12 Miktarı	32
Tablo 4-6: IL-17 Miktarı	32
Tablo 4-7: IL-23 Miktarı	33
Tablo 4-8: MCP-1 Miktarı.....	33
Tablo 4-9: M-CSF Miktarı.....	33
Tablo 4-10: RANKL Miktarı.....	34
Tablo 4-11: OPG Miktarı	34
Tablo 4-12: RANKL/OPG Oranı.....	34
Tablo 4-13: TRAF 6 Miktarı	35
Tablo 4-14: Klinik Ölçümlerin Korelasyonu.....	35
Tablo 4-15: Biyokimyasal Bulguların Korelasyonu	37
Tablo 4-16: Biyokimyasal Bulguların Klinik Ölçümlerle Korelasyonu (Kontrol grubu ve periimplantitis grubu birlikte).....	38
Tablo 4-17: Biyokimyasal Bulguların Klinik Ölçümlerle Korelasyonu (Kontrol grubu içinde).....	39
Tablo 4-18: Biyokimyasal Bulguların Klinik Ölçümlerle Korelasyonu (Periimplantitis grubu içinde)	40
Tablo 4-19: Tüm Bulguların Birbirleriyle Korelasyonu	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Periodontal ve Periimplanter Dokular (Histolojik Kesitlerle Beraber) ¹⁰	3
Şekil 2-2: Periodontal Hastalıklar İçin Pencere – DOS ¹⁰¹	17
Şekil 2-3: Emici Filtre Kağıdı ile DOS Elde Etme Yöntemleri ¹⁰³	18
Şekil 3-1: PİOS Örneklerinin Toplanması.....	22
Şekil 3-2: Vorteks Cihazı	22
Şekil 3-3: Santrifüj Cihazı	23
Şekil 3-4: Mikroplaka Okuyucu.....	23
Şekil 3-5: IL-1 β Mikroplakası	24
Şekil 3-6: Mikroplaka Yıkayıcı.....	25
Şekil 3-7: IL-12 Mikroplakası	25
Şekil 3-8: IL-17 Mikroplakası	25
Şekil 3-9: IL-23 Mikroplakası	25
Şekil 3-10: MCP-1 Mikroplakası.....	26
Şekil 3-11: OPG Mikroplakası.....	27
Şekil 3-12: RANKL Mikroplakası	27
Şekil 3-13: M-CSF Mikroplakası.....	28
Şekil 3-14: TRAF 6 Mikroplakası.....	28

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

μ l: Mikrolitre

CCL-2: Kemokin Ligand-2

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

EBD: Enflamatuar Bağ Dokusu

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

GM-CSF : Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör

H₂SO₄: Sülfürik Asit

HRP: Horse Radish Peroxidase

ICAM-1: İntersellüler Adhezyon Molekülü-1

IFN- γ : İnterferon Gama

IL: İnterlökin

L: Litre

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1

M-CSF: Makrofaj Koloni Stimülan Faktör

ml: Mililitre

MMP: Matriks Metallo Proteinaz

mRANKL: Membrana bağlı RANKL

ng: Nanogram

NK: Natural Killer

nm: Nanometre

OPG: Osteoprotegerin

PBS: Phospate Buffered Saline

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

pg: Pikogram

PİOS: Periimplanter Oluk Sıvısı

pmol: Pikomol

RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör- κ B

RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör- κ B Ligand

rpm: Dakikadaki Dönüş Sayısı

sRANKL: Solübl RANKL

Th1: T Helper 1

Ti: Titanyum

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TRAF 6: Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Faktör 6

ÖZET

İskefli, O.B. (2019). Periimplantitiste Periimplanter Oluk Sıvısında Biyokimyasal Mediatör Seviyeleri ve Klinik Parametreler ile İlişkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Dental implant uygulamaları diş hekimliğinde gün geçtikçe daha yaygın olarak yapılmaya başlanmıştır. Uygulama sayılarının artmasıyla beraber artmış implant çevresi hastalıkları da görülmektedir. Bu nedenle implant çevresi hastalıkların tanısında kullanılabilecek hızlı ve kesin sonuç veren yardımcı tanı yöntemleri önem kazanmıştır. Bu çalışmanın amacı periimplantitiste ve sağlıklı periimplanter durumdaki klinik ve biyokimyasal ölçümlerin birbirleriyle olan korelasyonlarını ortaya koymaktır. Çalışmaya 40 sağlıklı 40 periimplantitis olmak üzere toplam 80 implant dahil edildi. Demografik verilerin kaydedilmesiyle beraber plak indeksi, sondalamada kanama indeksi, yapışık dişeti miktarı, sondalanabilir cep derinliği miktarı ve püy varlığı verileri ölçüldü. Hem sağlıklı grupta hem periimplantitis grubunda PİOS'ta ELISA yöntemiyle biyokimyasal analizler yapıldı. Bu analizlerde IL-1 β , IL-12, IL-17, IL-23, MCP-1, M-CSF, RANKL, OPG ve TRAF 6 düzeyleri saptandı. Periimplantitis grubunda sağlıklı gruba göre plak indeksi, sondalamada kanama, sondalanabilir cep derinliği miktarı anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. Yapışık dişeti miktarı ise periimplantitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük olarak bulundu. Sağlıklı grupta IL-23 seviyesinin; periimplantitis grubunda ise IL-17, M-CSF ve TRAF 6 seviyelerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı. Periimplanter hastalıkların teşhis, tedavi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde PİOS analizi yardımcı yöntem olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Dental İmplant, Periimplantitis, Periimplanter Oluk Sıvısı, Sitokin, Biyokimyasal Mediatör

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 28360

ABSTRACT

İskefli, O.B. (2019). Correlation of Biochemical Mediators in Periimplant Crevicular Fluid and Clinical Parameters in Periimplantitis. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Periodontology. PhD Thesis. Istanbul.

Dental implant treatments becoming more popular in dentistry. We've seen increased number of applications together with periimplant diseases. In consequence, alternative diagnosis techniques, giving rapid and precise results become more of an issue. The aim of this study is to evaluate clinical and biochemical correlation between periimplantitis and periimplant health. 40 implants representing healthy periimplant tissues and 40 implants having periimplantitis, sum of 80 implants, included in our study. Demographic datas enrolled with plaque index, bleeding on probing, width of keratinized tissue, probing depth and presence of pus. Biochemical analysis have been performed in healthy and periimplantitis groups' periimplant crevicular fluids with ELISA. We have revealed periimplant crevicular fluid levels of IL-1 β , IL-12, IL-17, IL-23, MCP-1, M-CSF, RANKL, OPG and TRAF 6 with this analysis. The mean clinical data, plaque index, bleeding on probing and probing depth were found significantly higher in periimplantitis group. Width of keratinized mucosa was found significantly lower in periimplantitis group. IL-23 levels in healthy group and IL-17, M-CSF and TRAF 6 levels in periimplantitis group were significantly higher. Analysis of periimplant crevicular fluid can be considered as a contributory method for diagnosis, treatment and evaluation of treatment outcomes in periimplant diseases.

Key Words: Dental Implant, Periimplantitis, Periimplant Crevicular Fluid, Cytokine, Biochemical Mediator

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 28360

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periimplanter hastalıklar, osseoentegrasyonunu tamamlamış ve fonksiyonel yükleme altında olan implantlar çevresinde gelişen, yumuşak ve sert dokuları etkileyen, tedavi edilmediği takdirde implant kaybı ile sonlanabilecek, enfeksiyöz karakterde enflamatuvar hastalıklardır. Hastalık başlangıçta yalnızca yumuşak dokuyu etkileyen periimplanter mukozitis olarak başlar. Tedavi edilmediği takdirde risk faktörleri ve etyolojik faktörlerin etkisi ile destek kemik dokusunu etkileyerek periimplantitise dönüşür. Periimplantitisler, implant çevresinde yumuşak ve sert dokularda fonksiyonel ve estetik sorunlara neden olurlar. Periimplanter hastalıklarda riskin ve prognozun belirlenebilmesi hastalığın ilerleme hızı ve aşamaları konusunda bilgi verebilir.

Dişeti oluğu sıvısı veya periimplanter oluk sıvısı hastalık patogenezinde önemli rol oynayabilecek mediatörlerin varlığının ve düzeyinin belirlenmesine olanak vermektedir.

Bu araştırmada sağlıklı ve periimplantitisli implantların çevresindeki periimplanter oluk sıvısında bulunan farklı mediatörlerin düzeylerinin klinik parametreler ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Klinik ve biyokimyasal parametreler üzerinde etkili olabileceği için sistemik hastalığı olan ve sigara kullanan bireyler çalışma kapsamına alınmamıştır. Periimplanter oluk sıvısında IL-1 β , IL-12, IL-17, IL-23, MCP-1, M-CSF, RANKL, OPG, TRAF 6 düzeylerinin ve RANKL/OPG oranının belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dental İmplantlar

Eksik dişlerin implantlar ile rehabilitasyonu uzun yıllar boyunca uygulanan^{1,2} ve giderek yaygınlaşan bir tedavi yöntemidir³.

Dental implantların rutinde sıklıkla kullanılmasına ve uzun dönemde yüksek oranda sağ kalımlarına karşın biyolojik ve teknik birtakım komplikasyonların ortaya çıkmasıyla implantlarda başarısızlık ve kayıp gibi istenmeyen durumlar da yaşanabilmektedir⁴⁻⁶. İmplant kayıplarının ardında cerrahi travma, enfeksiyon, protetik aşırı yükleme ve bazı sistemik durumların olduğu düşünülmektedir^{7,8}.

2.2. Periodontal ve Periimplanter Dokular

2.2.1. Periodontal Dokular

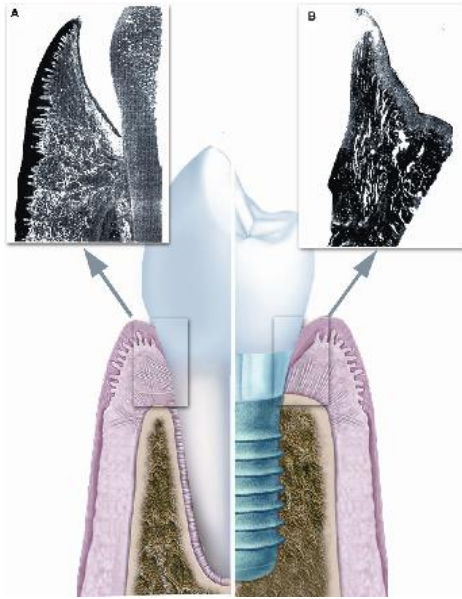
Periodonsiyum; dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden oluşmaktadır. Periodonsiyumun temel fonksiyonu dişlerin kemik dokusuna bağlanması ve ağız boşluğu çiğneyici mukozasının devamlılığının sağlanmasıdır. Periodontal dokuların gelişimi, dişlerin gelişim aşamaları sırasında meydana gelmektedir⁹.

Dişetinin makroskopik anatomisi incelendiğinde diş çevresinde serbest dişeti, interdental dişeti ve yapışık dişeti olarak üç bölümden oluştuğu görülmektedir. Serbest dişeti mercan pembesi renkte ve sıkı yapıdadır. Dişlerin vestibüler ve lingual/palatinal kısımlarındaki dişeti dokusunu içerir. Vestibül ve lingual diş bölgelerinde serbest dişeti, dişeti kenarından apikale doğru uzanarak serbest dişeti oluğu ile yapışık dişetinden ayrılır. İnterdental dişeti ise anterior dişlerde piramidal formdayken posterior dişlerde, papil tepesi daha düz yapıda olup, dişler arasındaki kontakt alanlarının ilişkisine bağlı olarak şekillenmektedir. Serbest dişeti mikroskopik olarak incelendiğinde ağız epiteli, oluk epiteli ve bağlantı epiteli olarak üçe ayrılmaktadır. Ağız epiteli, ağız boşluğuna bakan kısımdır. Rete peg adı verilen parmaksı çıkıntılarla bağ dokusuna tutunur. Oluk epiteli, diş yapısı ile temasta olmadan diş yüzeyine bakan kısımdır. Bağlantı epiteli ise dişeti ve diş arasındaki bağlantıyı oluşturan kısımdır. Altında yer alan bağ dokusu ataşmanı ile beraber mukozal bariyer olarak görev yapmaktadır^{9,10}.

2.2.2. Periimplanter Dokular

Periimplanter dokuların, periodontal dokulardan en önemli farkları sementin ve periodontal ligamentin olmamasıdır. Doğal dişler çevresinde dişeti bölgesinde bulunan dentogingival fibriller ve periodontal ligament fibrillerinin eksikliğidir. Bu sebeple implant çevresinde yer alan oluğun, dişeti oluğuna kıyasla daha derin olmasına ve bunun sonucunda bakteri penetrasyonunun artmasına yol açmaktadır. Yine doğal dişlerle karşılaştırıldığında implant kemik arayüzü de farklılıklar göstermektedir. İmplant ve kemik arasında direkt osseoentegrasyon bulunmakta iken doğal dişler Sharpey lifleri ve periodontal ligament sayesinde alveol kemiğine tutunmaktadırlar. İmplant çevresinde dentogingival fibrillerin bulunmaması sonucunda bakterilerin mukoza altındaki dokulara penetrasyonunu engelleyen fiziksel bariyer özelliği azalmaktadır¹¹.

Periimplant mukozanın dış yüzeyi, implant yüzeyine hemidesmozom ve bazal lamina ile tutunan bağlantı epitelinin devamı niteliğinde, çok katlı keratinize oral epitel ile sınırlıdır. 2 mm uzunluğunda non-keratinize bağlantı epiteli apikalde birkaç katmanlı hücre kalınlığına ulaşmakta ve alveol kemiğinden 1-2 mm kalınlığında kollajenden zengin bağ dokusuyla ayrılmaktadır. 3-4 mm'lik biyolojik bir bariyer görevi gören periimplant mukoza, osseoentegrasyon bölgesini mikrobiyal dental plak ve oral kaviteden korumaktadır^{11,12}.



Şekil 2-1: Periodontal ve Periimplanter Dokular (Histolojik Kesitlerle Beraber) ¹⁰

2.3. Periodontal ve Periimplanter Hastalıklar

2.3.1. Periodontal Hastalık Sınıflaması

1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından hem etyoloji, patogeneze ve hastalıkların tedavisinde bilimsel çalışmalara ana hatlar teşkil etmesi hem de klinisyenlere hastalarının ağız sağlıklarıyla ilgili yol göstermesi için periodontal hastalık sınıflaması ortaya konulmuştur. Bu sınıflamaya göre aşağıdaki başlıklar belirlenmiştir:

- 1- Dişeti hastalıkları
- 2- Kronik peridontitis
- 3- Agresif periodontitis
- 4- Sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitisler
- 5- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- 6- Periodonsiyum apseleri
- 7- Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitisler
- 8- Gelişimsel veya kazanılmış deformiteler ve durumlar¹³.

2017 yılında ise Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu çalışmaları sonucunda “Periodontal ve Periimplanter Hastalıklar ve Durumlar Sınıflaması” ortaya konulmuştur. Bu sınıflamaya göre ise tablo şu şekilde ortaya konulmuştur:

1- Periodontal Hastalıklar ve Durumlar

A – Periodontal sağlık, gingival hastalık ve durumlar

- Periodontal ve gingival sağlık
- Gingivitis – biyofilm oluşumuna bağlı
- Gingival hastalıklar – dental biyofilme bağlı olmayan

B – Periodontitis

- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Periodontitis
- Sistemik hastalıklara bağlı olarak gelişen periodontitis

C – Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar

- Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalık veya durumlar
- Periodontal apseler ve endo-perio lezyonlar
- Mukogingival deformiteler ve durumlar
- Travmatik oklüzal kuvvetler
- Diş ve protetik kaynaklı faktörler

2- Periimplanter Hastalıklar ve Durumlar

A- Periimplanter sağlık

B- Periimplanter mukozitis

C- Periimplantitis

D- Periimplanter yumuşak ve sert doku yetersizlikleri¹⁴.

Kronik periodontitis, dişeti kenarında renk, yapı ve hacim değişikliğine neden olan, sondalamada kanama belirtisi görülen, cep derinliğinde artış, ataşman seviyesinde kayıp ve alveol kemiğinde kemik rezorpsiyonu görülen etyolojisinde mikrobiyal dental plağın olduğu kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle yetişkinlerde görülür ve etkilenmiş bölgelerde değişen miktarda subgingival diştaşı varlığı izlenir.

Mevcut bölgelerin %30'undan daha azı etkilendiğinde lokalize kronik periodontitis; mevcut bölgelerin %30'u ve daha fazlası etkilendiğinde generalize kronik periodontitis olarak ikiye ayrılır.

Hastalığın şiddeti açısından ise üç şekilde sınıflandırılır:

- Hafif : 1-2 mm klinik ataşman kaybı
- Orta : 3-4 mm klinik ataşman kaybı
- Şiddetli : 4mm'den daha fazla ataşman kaybı⁹.

2.3.2. Periimplanter Mukozitis

Periimplanter hastalıklar, periimplanter mukozitis ve periimplantitis olarak tanımlanmıştır¹⁵.

Periimplanter mukozitis, osseoentegre olmuş bir dental implantın çevresinde destek kemiğin kaybı ve devam eden marjinal kemik kaybı olmadan, yumuşak dokuda görülen enflamatuvar bir lezyondur^{14,16-18}. Periimplanter mukozitis, etken ortadan kaldırıldığında yumuşak dokunun eski haline dönebildiği, geriye döndürülebilen bir enflamatuvar reaksiyondur¹⁹. Enflamasyon yumuşak dokuyla sınırlıdır ve osseoentegrasyonun ilk aşaması olan başlangıç remodellingi harici kemik kaybı görülmemektedir²⁰. Periimplanter mukozitis klinik inceleme sırasında mukozada enflamasyon veya eritem ve sondalamada kanama ile karakterize olarak görülmektedir. Ek olarak artmış sondalama derinliği, şişlik ve süpürasyon da görülebilir^{11,16}. Gingivitise benzeyen ancak daha büyük çapta bazı değişimler gözlenmektedir. Bunlar: epitel tabakasında ve bağ dokusunda kalınlaşma, mikrovasküler değişiklikler, T ve B hücrelerinin, nötrofillerin ve makrofajların artmış enfiltrasyonudur. Bunun dışında dişeti mukozası ile karşılaştırıldığında periimplanter mukozada daha az Langerhans hücresi ve daha fazla interstisiyel dendritik hücre bulunmaktadır¹¹.

Periimplanter mukozitis, bakteriyel biyofilmin osseoentegre olmuş olan dental implantların çevresinde birikimini takiben sağlıklı periimplanter mukozadan gelişmektedir. Titanyum dental implantların etrafında bakteriyel biyofilmin deneysel birikimi ve enflamatuvar doku cevabı oluşumu arasında neden sonuç ilişkisi ortaya konulmuştur^{16,21,22}. Yirmibir günlük deneysel bakteriyel biyofilm oluşturulmasından sonra implantlar çevresindeki dokulardan elde edilen biyopsi örnekleri, klinik olarak sağlıklı implantlar çevresinden elde edilen biyopsi örnekleri ile karşılaştırdıklarında bakteriyel biyofilm oluşturulan grupta artmış oranda T ve B lenfosit enfiltrasyonu saptanmıştır²². Periimplanter mukozitis lezyonunun çözülmesi ve geri dönebilir olma özelliği, konağın biyolojik belirteçleri düzeyindeki değişimlerle de ortaya konulmuştur²³. Enflamasyonun klinik belirtilerinin ortadan kaybolması, bakteriyel biyofilm kontrolünün yeniden oluşmasıyla birlikte, 3 haftadan daha uzun süre alabilmektedir¹⁸.

Periimplanter mukozitis'te risk faktörleri genel ve lokal olmak üzere ikiye ayrılmaktadır:

- Genel risk faktörleri: sigara/tütün kullanımı, radyoterapi, diyabet .
- Lokal risk faktörleri: oral hijyen eksikliği (bakteriyel biyofilm birikimi), implant destekli protezlerin dizaynı, taşkın siman¹⁶.

2.3.3. Periimplantitis

Periimplantitis, dental implantlar çevresinde meydana gelen, periimplanter mukozada enflamasyon ve ilerleyici destek kemik kaybı görülen bir hastalıktır^{6,12,19,24-26}. Periimplantitisin klinik belirtileri enflamasyon, kızarıklık, ödem, dişeti büyümesi, süpürasyon ile veya süpürasyon olmadan sondalamada kanama, sondalama derinliğinde artış ve radyografik olarak kemik kaybının görülmesidir²⁴.

Periimplanter mukozitisin, hastaların %79-90'ında ve implantların %50'sinde bulunduğu; periimplantitisin ise hastaların %28-56'sında ve implantların %12-43'ünde bulunduğu ortaya konulmuştur¹⁹. Periimplantitisin ilerlemesi ve düzeyi, implantla ilişkili olan sert ve yumuşak dokular ve etken mikroorganizmalar arasındaki savaşıma ve bireye özgü diğer etkenlere bağlıdır. Ağız bakımının zayıf olması, tütün kullanımı, bazı medikal durumlar (diyabet, hastanın periodontitis geçmişi gibi) hastalığın görülme sıklığını arttıran faktörler olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber periodontal fenotip ve periimplanter hastalıklar arasında kesin bir bağlantı kurulmamıştır²⁷. Radyografide sıklıkla implantın etrafındaki destek kemikte çepeçevre kemik kaybı görülmektedir¹². Periimplantitis tedavi edilmediğinde, osseoentegrasyonun ve implantın kaybı ile sonuçlanabilmektedir^{28,29}.

Periimplantitis lezyonları histolojik olarak incelendiğinde, artmış sayı ve yoğunlukta plazma hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller ile beraber lezyonların komşuluğunda damarsal yapıda artış görülmektedir³⁰. İncelenen periimplantitis lezyonlarının birçoğunda lezyonun, cep epitelinin hemen lateralinde yer aldığı ve krestal kemikten sağlıklı bir bağ dokusu bölgesi ile ayrıldığı görülmektedir^{24,31}.

Genel olarak periodontal patojen bakteriler, implant bölgelerinden izole edilebilmekte ve implantın sağlıklı olup olmasından bağımsız olarak mikrobiyal dağılım saptanmaktadır. Buna rağmen sağlıklı implant alanları ile periimplantitisli bölgenin karşılaştırılmasında *Porphyromonas gingivalis* ve *Tannerella forsythia* dahil olmak üzere 19 farklı bakteri türünün sayıca arttığı görülmüştür^{30,32}. Gingivitisin periodontitise ilerlemesine benzer olarak periimplanter mukozitisin de periimplantitise değişimi söz

konusu olmaktadır. Şu anki literatüre göre periimplanter mukozitisin periimplantitise değişmesine etki eden hem histopatolojik hem de klinik etken ve durumlar tam olarak aydınlatılamamıştır²⁴.

Periimplantitiste etkili olan risk faktörleri ve indikatörleri şu şekilde sıralanabilir: Periodontitis geçmişi, zayıf oral hijyen, tütün kullanımı, diyabet. Keratinize dişeti miktarı, taşkın siman varlığı, alkol kullanımı, genetik faktörler, iyatrojenik faktörler, sistemik hastalıklar (diyabet haricinde), aşırı oklüzal yükler gibi etkenlerin ise potansiyel risk faktörleri ve indikatörleri olabileceği belirtilmektedir^{24,25,28,31}.

2.4. Periodontal ve Periimplanter Hastalıkların Etiyolojisi ve Patogenezi

Periodontitisin çoğunlukla gram negatif, anaerobik bakterilerin subgingival alanda kolonize olması sonucunda başladığı ve devam ettiği yapılan çalışmalar sonucunda kabul görmüştür. Kalıtım, tütün kullanımı ve diğer risk faktörlerinin de içinde bulunduğu konak yanıtının da katılımı ile hastalık meydana gelip gelmeyeceği ve klinik sonuçların şiddeti etkilenmektedir. Bakterilerin doku yıkımındaki etkileri çoğunlukla dolaylı yoldan gerçekleşmektedir. Bu etkiler çeşitli konak bağışık yanıtı bileşenlerinin aktive olması sonucunda doku yıkımının ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Periodontitiste doku yıkımı ile; hastalığın devamı ve rekürrensi gibi durumlarda, abse gelişimi aşamasının ortaya çıkması ve son olarak diş kaybının görülmesine kadar ilerleyebilen şiddette olaylar meydana gelmektedir. Konak yanıtı sonucunda bağ dokusu ve kemik yıkımını tetikleyen sitokinler, eikasanoidler ve diğer enflamatuar mediatörlerin üretimi gerçekleşmektedir³³.

Deneyssel olarak ligatürle başlatılan (uyarılan) periodontitis ve periimplantitis karşılaştırıldığında histopatolojik olarak benzerlikler ve farklılıklar ortaya konulmuştur. Diş ve osseoentegre olmuş implantların çevresine subgingival olarak ligatür yerleştirilmesi sonucunda destek dokularda kayıp görülür ve enflamatuar bağ dokusu (EBD) enfiltratları diş ve implant çevresini sarmaktadır. Bununla birlikte diş çevresindeki ligatürün kaldırılmasıyla kendini sınırlayan bir proses gerçekleşmekte ve bağ dokusu enkapsülasyonu yoluyla EBD alveol kretinden ayrılmaktadır. Periimplanter dokularda ise EBD, alveol kretine doğru yayılmakta ve yüksek yoğunlukta osteoklast hücreleriyle birlikte görülmektedir³⁴.

Periimplanter mukozitis ve periimplantitise sahip hastalardan elde edilen yumuşak doku biyopsileri immunohistokimyasal olarak karşılaştırıldığında periimplantitis lezyonlarının anlamlı olarak daha fazla oranda B hücrelerine ve nötrofillere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında periimplanter mukozitis ve periimplantitis, yalnızca lezyonun büyüklüğü açısından farklılık göstermemektedir aynı zamanda her hastalık kendine özgü hücre profiline sahiptir³⁵.

Periodontitis ve periimplantitis her ne kadar ortak etiyolojik faktörlere sahip olsalar da karşılaştırmalı dişeti ve mukoza biyopsilerinde kritik histopatolojik farklılıklara rastlanmaktadır³⁶. Periodontitis lezyonları ile karşılaştırıldığında periimplantitis lezyonları oluk epitelinin apikeline uzanmaktadır ve sağlıklı bir bağ dokusu ile çevrelenmemiştir. Periimplantitis lezyonları, etkilenmemiş alanlarda etkilenmiş alanlara göre daha yüksek yoğunlukta damarsal yapıya sahiptir. Bu yüzden konak yanıtı hücrelerinin bakterilerle karşılaşabilmesi için daha uzun bir mesafe katetmeleri gerekmektedir³⁷.

Deneysel periimplantitiste meydana gelen kemik yıkımı hem daha hızlı hem de daha geniş yüzeyde etkili olmaktadır. Tedavi edilmediği durumda doku yıkımı ilerlemektedir. Klinik bakış açısıyla değerlendirildiğinde periodontitis lezyonuna göre daha agresif karakterde ortaya çıkmakta ve hastalığın ilerleme hızı da daha fazla olmaktadır³⁸.

2.5. Periodontal Hastalık ve Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi

Sitokinler ve büyüme faktörleri, lokal ve sistemik düzeyde hücre içi düzenleyici faktörler olarak görev yapan çok fonksiyonlu protein ve glikoproteinlerdir. Lokal enflamatuvar doku enfiltratlarında saptanan sitokinler, T lenfositleri ve monositler gibi bağışıklık sistemi hücreleri tarafından üretilmektedirler.

Fibroblastlar, epitel hücreleri ve endotel hücreleri gibi periodontal doku bileşenleri enflamatuvar yanıt sırasında sitokin sentezinde rol oynarlar. Sitokinlerin periimplanter mukozitis ve periimplantitis hastalıklarındaki belirteç olarak kullanılabilirlikleri araştırılmaktadır^{39,40}.

2.5.1. IL-1 Beta

IL-1 Beta (IL-1 β) kemik dokusunda rezorpsiyonu uyaran ve kemik oluşumunu sınırlayan en önemli sitokinlerden biri olmakla beraber periodonsiyumun çevresinde

kemik kaybına yol açan enflamatuar süreçlerde rol almaktadır⁴¹⁻⁴⁴. IL-1 β 'nın biyolojik etkileri dokudaki konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Periodontal dokularda kemik yıkımı ve doku yıkımına neden olan proteazların üretimini ve prostoglandin sentezini uyarmaktadır^{41,45}. Prostoglandin E2'nin sert doku yıkımında ana rol oynadığı düşünülmektedir²⁷.

IL-1 β diğer enflamatuar mediatörlerle birlikte çalışarak periodontal ve periimplanter dokulardaki enflamatuar yanıtı düzenleyen ve yükselten bir mediatördür. IL-1 β enflamasyon ve yara iyileşmesi sürecinde plazminojen aktivatör sisteminin ekstrasellüler matriks degradasyon aktivitesini kontrol etmektedir²⁷. IL-1 β 'nın matriks metalloproteinazların (MMP) uyarılması yoluyla nötrofil infiltrasyonu ve doku turnoverının artmasına sebep olduğu belirtilmiştir⁴⁶. Periodontal ligament fibroblastlarının IL-1 β ile in vitro inkübasyonu sonucunda RANKL (reseptör aktivatör nükleer kappa-B ligand) ekspresyonunda artış görülmektedir⁴².

Proenflamatuar sitokin olarak IL-1 β , klinik ve in vitro çalışmalarda periodontal hastalık biyokimyasal belirteci olarak kullanılmıştır ve periodontal hastalıkta yüksek oluk sıvısı konsantrasyonları ortaya konulmuştur^{27,45,47,48}. Periodontal hastalığın ilerlemesinin saptanmasında kullanılabilecek bir biyokimyasal marker olabileceği düşünülmektedir. Periodontal sağlıklı bireyler ile Kronik Periodontitis yada Generalize Agresif Periodontitise sahip bireyler arasında anlamı derecede IL-1 β konsantrasyon farkları saptanmıştır⁴⁹. Periodontitisle ilişkili olarak dişeti oluğu sıvısında artan IL-1 β konsantrasyon düzeyleri benzer olarak periimplantitiste periimplanter oluk sıvısında da artmış olarak bulunmuştur^{27,45,50}.

2.5.2. IL-12

IL-12 ailesi, IL-12, IL-23, IL-27 ve IL-35'ten meydana gelmektedir. Enfeksiyöz hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve kanserlere karşı immün sistem düzenlemesine katkıda bulunmaktadırlar⁵¹. IL-12 ve IL-23 arasında yapısal benzerlik olarak kendi reseptörlerine bağlanmayı sağlayan ortak bir alt ünite olan p40 yer almaktadır. IL-12 p40 alt ünitesine kovalen olarak bağlanan p35 alt ünitesinden oluşurken, IL-23 p40 alt ünitesine bağlı p19 alt ünitesinden oluşmaktadır. IL-12 immün sistem düzenlemesi yapan en önemli sitokinlerden biridir. Makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, granülositler ve B hücreleri, hücre kaynaklarıdır⁵².

IL-12 ve İnterferon gama (IFN- γ) arasında çift yönlü bir bağlantı bulunmaktadır. IL-12 sekresyonu sonucunda Natural Killer (NK) ve T hücrelerinden IFN- γ üretilmektedir. IL-12/IFN- γ eksenini immünolojik reaksiyonları düzenlemektedir. Bununla beraber IL-12 sitotoksik T hücrelerinin ve NK hücrelerinin sitotoksitesini artırır, T hücrelerini uyararak T helper 1 (Th1) hücrelerine farklılaşmasını sağlar⁵¹. Aynı zamanda IL-12, NK hücreleri ve lenfoid hücreler aracılığıyla IFN- γ için potansiyel indükleyici durumdadır⁵².

Oniki periimplanter mukozitis ve on periimplantitis hastasından alınan periimplanter oluk sıvısı örneklerinde⁵³ ve aynı hastanın periimplanter oluk sıvısı ile karşı çenedeki doğal dişin dişeti oluğu sıvısında⁵⁴ IL-12 düzeylerinde bir fark bulunamamıştır.

2.5.3. IL-17A

IL-17A, T hücreleri tarafından aktive edilmekte olan proenflamatuar bir sitokindir⁵⁵. IL-17 ailesinin ilk ortaya konulan üyesidir. IL-17 ailesi IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ve IL-17F'den oluşmaktadır. IL-17 ailesinin üyeleri edinilmiş bağışıklıktaki immün yanıtın çeşitli kollarında önemli konumdadırlar ve geniş bir yelpazedeki otoimmün hastalıklarda anahtar mediatörlerdendir. IL-17A'nın hücrel kaynakları Th17 hücreleri, CD8 T hücreleri, NK hücreleri, nötrofiller ve $\gamma\delta$ T hücreleridir⁵⁶.

IL-17A, RANKL'ı indüklemekte; intersellüler adhezyon molekül-1'in (ICAM-1), granülosit makrofaj koloni stimulan faktörün (GM-CSF) ve prostoglandin E2'nin ekspresyonunu arttırmaktadır⁵⁵. Yapılan çalışmalarda IL-17A'nın fibroblastlar aracılığıyla IL-6 ve IL-8 üzerine potansiyel indükleyici etkileri ortaya konulmuştur. IL-17A'nın hücrel hedefleri oldukça geniş olmakla beraber epitelyal hücreler, endotel hücreleri, osteoblastlar, fibroblastlar ve makrofajlar bu hedeflerdendir. Bununla beraber nötrofiller üzerinde de mobilite ve aktivasyon yönünden potansiyel etkileri bulunmaktadır⁵⁶.

IL-17A kemik yıkımına neden olan yıkıcı özellikteki sitokinlerin regülasyonunda önemli role sahiptir⁵⁷. Th17 hücrelerinin anahtar efektörü özelliktedir ve enflamasyonda hem patolojik hem de koruyucu anlamda proenflamatuar etkisini göstermektedir⁵⁴. Periimplanter oluk sıvısında, periimplantitiste periimplanter sağlık durumuna göre anlamlı ölçüde daha fazla IL-17A saptanmıştır⁵⁷.

2.5.4. IL-23

IL-12'nin bulunmasından 10 yıl sonra IL-12 ailesinin ikinci üyesi olan IL-23 bulunmuştur. IL-23, IL-12 ile benzerlik göstererek proenflamatuvar mekanizmalara aracılık etmektedir⁵². Patojenik mikroorganizmalar ile karşılaştıktan sonra aktive olmuş deri ve muköz membranlarda bulunan; B hücreleri, endotel hücreleri, makrofajlar, monositler ve dendritik hücreler IL-23'ün ana hücrel kaynaklarından bazılarıdır. IL-23'ün bilinen ana fonksiyonları Th17 hücreleri aracılığıyla IL-17'nin tetiklenmesi ve hafıza T hücrelerinin gelişimidir⁵¹.

IL-23, dokuda yıkıcı hasar yaratan, bağışık sistem ile ilişkili birçok hastalıkta rol alan Th17 üretimi için vazgeçilmez bir sitokindir⁵⁸. Yapılan çalışmalarda IL-23'ün Th17 hücrelerinin farklılaşmasında ve proliferasyonunda çok önemli rol oynadığı ve IL-22 sekresyonunun da IL-23'e bağımlı bir yolla Th17 hücrelerinden gerçekleştiği ortaya konulmuştur. IL-23 ile ilişkili otoimmün hastalıklar; Crohn Hastalığı, psoriasis, multipl skleroz, romatoid artrit, deneysel otoimmün ensefalomyelit ve ankilozan spondilit olarak tanımlanmıştır^{51,59}. IL-23 seviyesinin kısıtlanması primer bariyer fonksiyonunu etkilemekte ve deride, sindirim sisteminde ve akciğerde patolojilere yol açmaktadır⁵². Enfeksiyon esnasında kronik doku enflamasyonu ve granülasyon dokusu oluşumu IL-23 ile aktive edilmiş Th17 hücreleri tarafından organize edilmektedir⁶⁰.

Periodontal sağlıklı dişeti örnekleri ve periodontitis lezyonu gelişmiş dişeti örneklerinde biyopsi sonrası immünohistokimyasal analiz sonucunda IL-23 seviyesinin periodontitis olan vakalarda anlamlı derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir⁵⁸.

2.5.5. MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein-1)(CCL-2)

Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) (bilinen diğer adıyla CC kemokin ligand-2 (CCL-2)) monositler için potansiyel bir kemoatraktandır. Monositlerin kemotaksisini uyarır ve Ca^{++} akışı, integrin ekspresyonu gibi kemotaksis ile alakalı bazı hücrel aktivitelerle ilişkilidir⁶¹. MCP-1 ileri periodontal enflamasyon görülen aktif hastalık bölgelerinde monositlerin regülasyonu ve mobilizasyonunda önemli rol üstlenen bir kemokindir⁶².

MCP-1 ekspresyonu yapan ana hücre tipi yoğun kronik enflamasyonda mononükleer fagositlerdir. Buna rağmen orta düzeyde enflamasyon gözlenen bölgelerde ve enflamatuvar doku sıvılarının bulunduğu komşu bölgelerde ise hem mononükleer fagositler hem de fibroblastlar tarafından ekspresyonu gerçekleşmektedir. MCP-1

sentezleyen diğer hücreler ise keratinositler, lökositler ve osteoblastlardır⁶³. Kronik periodontitiste iltihaplı dişeti dokularında bulunan endotel hücreleri ve mononükleer fagositler tarafından sentezlendiği belirtilmiştir⁶⁴. IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinler varlığında monositlerden daha yoğun bir biçimde MCP-1 salgılanmaktadır^{65,66}.

Mononükleer fagosit enfiltrasyonu ile karakterize olan ateroskleroz, allerjik astım, enflamatuar böbrek hastalığı, allojenik transplant rejeksiyonu, idiopatik pulmoner fibrozis, romatoid artrit ve deride gecikmiş tipte allerjik reaksiyon gibi birçok kronik hastalıkta artmış MCP-1 sekresyonu saptanmıştır^{61,62,67-69}.

Kronik periodontitis ve agresif periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla dişeti oluğu sıvısında daha yüksek MCP-1 düzeyleri saptanmasına rağmen her iki hastalık arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır⁶⁶. Buna karşın dişeti oluğu sıvısında MCP-1 konsantrasyonunun sağlıklı durum ile periodontal hastalık karşılaştırıldığında yükseldiği ve hastalığının şiddeti ile korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür⁶¹.

2.5.6. OPG (Osteoprotegerin)

Osteoklastogenez, tümör nekroz faktör ailesinde yer alan RANKL, RANK ve osteoprotegerin (OPG) tarafından düzenlenmektedir^{70,71}. OPG çözünebilir bir moleküldür ve osteoklast farklılaşmasının doğal olarak bir inhibitörü görevini üstlenir. Osteoklastogenez inhibitör faktörü olarak da bilinmekle beraber, RANKL'in tuzak reseptörüdür. RANKL'e yüksek afinitesi sayesinde bağlanmaktadır. RANK-RANKL etkileşimini antagonize ederek osteoklastogenezi baskılar ve kemik oluşumunu destekler⁷².

TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-11, IL-17 ve prostoglandin E₂; osteoblastlarda ve stromal hücrelerde RANKL ekspresyonunu arttırken OPG üretimini azaltarak osteoklastogenezi indüklemektedir^{72,73}. Dişeti fibroblastları, epitel hücreleri ve periodontal ligament hücrelerinin OPG ürettiği bilinmektedir^{70,74,75}.

Periodontitisin şiddeti arttıkça DOS'ta daha düşük konsantrasyonda OPG bulunduğu belirtilmiştir^{73,76}.

Osteoklastik aktivitenin göreceli olarak RANKL ve OPG arasındaki dengeye bağlı olduğu ve RANKL/OPG sistemindeki dengesizlik durumunun kemik rezorpsiyonu

gözlenen osteoporoz, romatoid artrit ve periodontitis ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir^{76,77}. RANKL/OPG oranının hastalıklı olmayan bireylere göre periodontitisli bireylerde artış göstermesi, bu moleküler etkileşimin lokal kemik kaybında önemli olabileceğini göstermektedir. Periodontitisli bireyler ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında RANKL/OPG oranının periodontitisli bireylerin DOS'unda anlamlı derece arttığı saptanmıştır⁷⁸. RANKL/OPG arasındaki oran periodontal hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir⁷⁹.

2.5.7. sRANKL

RANK esas olarak osteoklast prekürsör hücrelerinden, olgun osteoklastlardan, fibroblastlardan, dendritik hücrelerden, T ve B hücrelerinden salgılanmakta olan bir transmembran bir proteindir. RANKL, RANK'a bağlanarak aktivitesini tetiklemekte ve kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır. Bu olay osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonu yolu ile gerçekleşmektedir^{71-73,76}. RANKL, sağlıklı durumda daha çok osteoblast kaynağından; hastalıklı durumda ise daha çok T ve B lenfosit kaynaklarından sentezlenmektedir⁸⁰. Preosteoklastların ve osteoklastların yüzeyinde bulunan RANK'a direkt olarak bağlanma göstermektedir⁷². RANKL, membrana bağlı molekül olarak (mRANKL) yada çözünebilir (solubl) bir molekül olarak (sRANKL) görülmektedir^{70,79,81}.

Kemik turnoverı kısmi olarak OPG-RANKL/RANK yolu tarafından düzenlenmektedir. Dokuda OPG konsantrasyonları, RANKL'a oranla görece olarak artmış olduğunda, RANK'ın RANKL ile bağlantısı engellenmiş olmaktadır. Bunun sonucunda ise osteoklast oluşumu azalmaktadır. IL-1 β ve IL-6 gibi bazı proenflamatuar sitokinler, RANKL ekspresyonunu arttırırken OPG üretimini azaltarak osteoklastogenezi başlatabilmektedir⁷¹. Periodontal ligament hücrelerinin IL-1 β ile inkübasyonu sonucunda RANKL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir⁸².

Periodontitisli bireylerde klinik ölçümler ve RANKL-OPG düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamış⁸¹, buna karşın periimplantitis hastaları ve sağlıklı denekleri karşılaştırdığında PİOS'da (Periimplanter oluk sıvısı) anlamlı olarak artmış oranda sRANKL düzeyleri saptanmıştır⁷².

2.5.8. M-CSF (Makrofaj Koloni Stimulan Faktör)

Başarılı bir osteoklastogenezin sağlanması için RANKL ve makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) mutlaka gereklidir^{83,84}. M-CSF (diğer ismiyle CSF-1), monosit/makrofaj ailesi prekürsör hücrelerinin hayatta kalması ve proliferasyonu ile beraber bunların olgun fagositlere farklılaşmasını düzenleyen bir molekül olarak tanımlanmaktadır^{82,85-87}. M-CSF, epitel hücrelerinden, stromal fibroblastlardan, osteoblastlardan ve aktif T lenfositlerinden sentezlenmektedir⁸³. Osteoklastogenez başlatmak adına periodontal dokularda bulunan dişeti epitel, dişeti fibroblastları ve periodontal ligament hücreleri tarafından da sekresyonu gerçekleştirilmektedir^{84,88}. Hematopoietik osteoklast öncülerinin çoğalmasında ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Bununla beraber M-CSF, osteoklast oluşumu ve kemik rezorpsiyonunda uyarıcı bir faktördür. M-CSF, TNF- α ile indüklendiğinde periodontal hastalıkla ilişkili kemik rezorpsiyonunda rol alır⁸⁹.

Agresif Periodontitis'li hastalarda DOS'ta, sağlıklı hastalara oranla anlamlı derecede yüksek seviyede M-CSF saptanmıştır⁹⁰.

2.5.9. TRAF 6 (Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Faktör 6)

RANK'in de dahil olduğu Tümör Nekroz Faktör (TNF) reseptör ailesi üyeleri, protein yapısındaki TNF reseptör ilişkili faktörler (TRAF) ile etkileşim halinde bulunmaktadır⁹¹. TRAF proteinleri ailesi hem IL-1 ailesiyle hem de TNF ailesiyle ilişkisi olan proteinlerdir^{92,93}. TRAF ailesinin en bilinen üyeleri TRAF 2, TRAF 5 ve TRAF 6'dır⁹¹. TRAF ailesi TNF reseptör ailesi ile eşleşme göstererek hücre içi sinyallerin taşınmasında görev almaktadır. Bunlardan TRAF 6, hücre içi sinyallerle ilgili rol oynamasının yanı sıra bağışıklık, enflamasyon ve osteoporoz gibi birçok hastalıkla ilişkili durumlarda da önemli role sahiptir⁹⁴. TRAF ailesi proteinleri sitoplazmik proteinlerdir ve belirli bir moleküler işlem serisi sonucunda gerçekleşen hücre ölümü olan apoptozun negatif kontrolünü yürütmektedir⁹².

RANK, TRAF ailesi üyelerinin birçoğu ile etkileşim gösterir ancak TRAF 6'nın özel bir yeri bulunmaktadır. TRAF 6, RANK tarafından düzenlenen osteoklast farklılaşmasında kritik bir rol oynamaktadır⁹¹. Yapılan çalışmalarda TRAF 6 proteinin kemik remodelingi ve osteoklast gelişimindeki rolü ortaya konulmuştur. TRAF 6 eksikliği bulunan fare modellerindeki araştırmalarda bu farelerin osteoporotik fenotipe sahip olduğu görülmüştür⁹⁴. Yine fareler üzerindeki bir araştırmada TRAF

moleküllerinin hedef alınarak yok edildiğinde TRAF 6'nın kemik metabolizmasının devamı ve RANK sinyal yolu için önemli olduğu saptanmıştır⁹⁵.

Her ne kadar osteoklast progenitör hücrelerin farklılaşması asıl olarak M-CSF ve RANKL üzerinden yürüyor olsa da TRAF 6'nın yokluğunda farklılaşmanın tamamen durduğu görülmüştür⁹⁴. Bununla birlikte TRAF 6 ve RANK ilişkisi osteoklastların hücre iskeleti oluşumu ve rezorpsiyonları için vazgeçilmezdir. Bu ilişkinin in vitro deneylerde ortadan kaldırılmasıyla osteoklast hücrelerinin hücre iskeleti yapısında bozukluklar meydana gelmektedir. Ayrıca TRAF 6'nın ekspresyonu fazla olduğunda osteoklast progenitör hücrelerinden RANKL'dan bağımsız olarak osteoklast oluşumu gözlenmiştir⁹⁴⁻⁹⁶.

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

Hastalıkların diagnozu ve hastalık durumunun ortaya konulması için birçok vücut sıvısı kanıtlanmış klinik örnekler olarak yaygınlıkla kullanılmaktadır. Kan, serebrospinal sıvı, serum, idrar, tükürük, dişeti oluğu sıvısı (DOS), vajinal salgılar, süt salgısı, semen, perikardiyal sıvılar, peritoneal sıvılar ve plevral sıvılar bunlardan bazılarıdır⁹⁷.

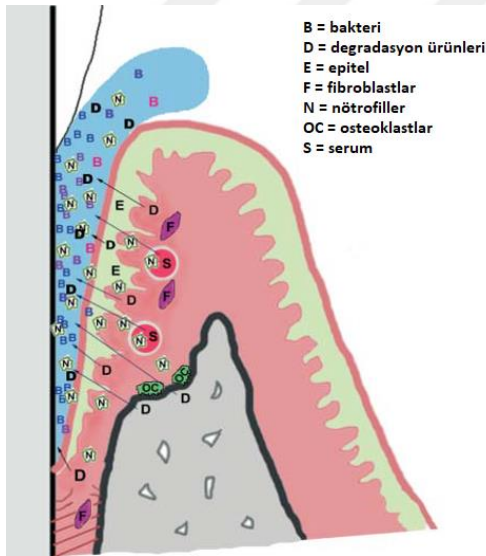
DOS'un içeriği ve ağız savunma mekanizmasındaki yeri çok uzun süredir bilinmektedir⁹⁸. Birçok araştırmacıya göre DOS, enflamatuar eksüdadan oluşan fizyolojik bir sıvı olarak düşünülürken, bazı araştırmacılara göre ise DOS'un sağlıklı durumda da görülebilen bir doku transüdası olduğu düşünülmektedir⁹⁷.

DOS'un iki mekanizmaya dayalı olarak dişeti oluğu içine salındığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan ilki sürekli olarak ozmotik bir değişimden kaynaklanan bir DOS sentezi ikincisi ise genel olarak kabul görmüş enflamasyon sürecinin uyarılması sonucu DOS sentezlenmesidir. Subgingival mikrobiyal plağın birikiminin artması sonucunda bakterilerin makromoleküler ürünleri de ortamda birikir ve osmotik değişime bağlı olarak dişeti dokusundan dişeti oluğuna doğru akış gerçekleştirir. Biriken bu moleküllerin zamanla artmasına bağlı olarak öncelikle dişeti oluğu epitelinde birikimi artar ve daha sonra penetrasyon ilerleyerek bağ dokusuna doğru devam eder. Bu bakteriyel ürünlerin enzimatik, toksik ve antijenik özellikleriyle ilişkili olarak dokuda enflamasyon süreci tetiklenir. Bütün bu olaylar sonucunda başlangıç olarak DOS'un ozmotik değişimlere bağlı olarak üretildiği sağlıklı durumdan;

DOS'un enflamatuar bir eksüda olarak üretildiği enflamatuar duruma geçiş söz konusu olmaktadır^{97,99}.

DOS'un primer kaynağının sıvı kısmını dişeti oluğundaki mikrodamarsal sızıntılar oluşturmaktadır. Bununla birlikte hücreler arası sıvı ve hücrel sitoplazma da yapısına katılmaktadır. DOS'un içeriğinde, dokudan dişeti oluğuna doğru akışı sırasında katettiği yolda bulunan serum, bağ dokusu ve epitel hücreleriyle birlikte dişeti oluğu içerisinde yer alan bakteriler ve enflamatuar hücreler de bulunmaktadır^{97,100}. DOS; serum, lökosit, periodonsiyumu oluşturan hücre ve oral bakteri ürünlerinden meydana gelmiş bir karışımdır. Bu ürünler periodontal hastalık ve tedavi sonrası hastalığın iyileşmesi için belirteç düzeyinde potansiyel olarak büyük öneme sahiptir. DOS'ta bulunan konak kaynaklı ürünler antikorlar, sitokinler, enzimler ve doku yıkım ürünleridir¹⁰¹.

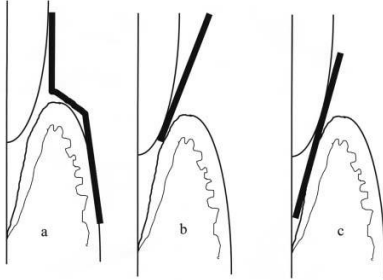
Periodonsiyumun antimikrobiyal savunmasında ve bağlantı epitelinin yapısının devamlılığının sağlanmasında DOS'un özel bir önemi bulunmaktadır. Dişeti oluğu bölgesinde bakterilere karşı savunmada lökositler anahtar rol oynar¹⁰².



Şekil 2-2: Periodontal Hastalıklar İçin Pencere – DOS¹⁰¹

Dişeti oluğu bakteriyel ürünlerin periodonsiyuma taşınmasında ve konak kaynaklı ürünlerin oluğa taşınmasında bir kanal görevi görmektedir⁹⁷. DOS toplanmasında birçok farklı yöntem izlenebilmektedir. Bu yöntemler: dişeti oluğunun yıkanması metodu, kapiller tüp ve mikropipetlerin kullanılması metodu, emici filtre kağıtlarının kullanılması metodudur. Bu yöntemler içerisinde ise en çok emici filtre

kağıtlarının kullanılması metodu tercih edilmektedir. Emici filtre kağıdının dişeti oluğu içerisindeki konumlandırılmasında ise üç farklı yöntem mevcuttur. Bunlar oluk dışı yöntem, oluk içi yüzeysel yöntem ve oluk içi derin yöntemdir¹⁰³. Şekil 2-3 a oluk dışı, b oluk içi yüzeysel, c ise oluk için derin yöntemleri temsil etmektedir:



Şekil 2-3: Emici Filtre Kağıdı ile DOS Elde Etme Yöntemleri¹⁰³

İnsan çalışmalarında istenilen yaş aralığında çalışma imkanı sağlaması ve ağız boşluğunda birden fazla alandan örneklenebilmesi, DOS örneği elde edilmesinin teknik açıdan non-invazif olmasına bağlıdır. Günümüze değin dişeti oluğu sıvısından sitokinler, proteinaz, fosfataz, proteinler ve lokal doku yıkım ürünleri de dahil olmak üzere pek çok enflamatuar faktör izole edilebilmiştir. DOS, periodontitis ve periimplantitis için diagnostik açıdan değerli bir belirteç olmakla birlikte bu hastalıkların ilerleme aşamalarını da ortaya koyması açısından önemlidir. Dişeti hastalıklarının klinik olarak erken teşhisleri hastalık aktivitesi üzerinde kontrol sağlanmasına ve hastalık ilerleyişine müdahale edilebilmesine olumlu yönde katkıda bulunmaktadır⁹⁷. Periodontal hastalık patogeneğinde konak yanıtının kritik bir determinant olduğu göz önünde bulundurulduğunda DOS içeriğinde bulunan enflamatuar mediatör seviyelerinin saptanması gelecekte hastalık riskinin de buna bağlı olarak ortaya konulabileceğini düşündürmektedir. Bu risk analizi bir dişe bağlı, bir implanta bağlı, belirli bir diş bölgesine bağlı olabilmekle beraber bireyin periodontal hastalık yatkınlığına bağlı da olabilecektir¹⁰⁴.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniklerine başvuran hastalarda klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucu periimplantitis tanısı koyulan 40 implant ve sağlıklı periimplanter dokulara sahip 40 implant üzerinde yapılmıştır. Çalışmamız başlangıcında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 16/03/2017 tarih ve 49 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunmuştur.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza hastaların gönüllü katılıma dahil edilmesi için aşağıdaki kriterler kullanılmıştır:

- Son 3 ay içerisinde herhangi bir sebep dolayısıyla antibiyotik ve/veya antimikrobiyal ilaç tedavisi görmemesi,
- Hayati durumu tehlikeye sokabilecek sistemik rahatsızlıkların bulunmaması (ör: ileri derecede kardiyak hastalıklar, kontrolsüz diyabet, kontrolsüz hipertansiyon),
- Kemik yıkım ve yapım metabolizması üzerine etki edecek sistemik rahatsızlığın veya düzenli kullanılan ilacın bulunmaması (diyabet hastaları, kortikosteroid, bifosfonat kullanımı, radyoterapi gören hastalar),
- Örnek alımı esnasında hastanın 18 yaşını doldurmuş olması,
- Kadınlarda gebelik olmaması ve laktasyon döneminde bulunulmaması,
- Sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanılmıyor olması,
- 1 yıldan uzun süreli protez yüklenmiş olarak implant destekli sabit ve/veya hareketli protez kullanıyor olması .

Bireylere sağlıklı implant ve periimplantitis teşhisleri, daha önceden belirlenen kriterlere göre klinik ve radyografik ölçümlerin değerlendirilmesi sonucunda konulmuştur. Bu kriterlere göre periimplantitis görülen deney grubu için “en az 1 periimplanter bölgede 4 mm’den fazla sondalanabilir cep derinliği bulunması ve en az 1 periimplanter bölgede 2 mm veya daha fazla kemik kaybı olması” gerekmektedir. Kontrol grubunda yer alacak periimplanter sağlıklı durumlarda ise “periimplanter

bölgede 4 mm'den fazla sondalanabilir cep derinliği olmaması ve 2 mm'den fazla kemik kaybı olmaması" gerekmektedir²⁴.

3.2. Klinik Ölçümler

Kliniklerimize başvuran çalışma kriterlerine uyan hastalara çalışma ile ilgili hem yazılı ve hem sözlü olarak bilgi verilmiştir. Gönüllü olmayı kabul eden hastaların öncelikle kişisel bilgileri alınmış, medikal ve dental anamnez bilgileri kaydedilmiştir. Dahil edilme kriterlerine uygun bulunan hastalarda kullanılmış olan klinik değerlendirme yöntemleri:

- Plak indeksi ölçümü¹⁰⁵
- Sondalamada kanama ölçümü¹⁰⁶
- Sondalanabilir cep derinliği ölçümü
- Yapışık dişeti genişliği ölçümü¹⁰⁷
- Püy varlığı

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

3.2.1. Plak İndeksi (O'Leary 1972¹⁰⁵)

Ölçüm yapılacak tüm implantların çevresi pamuk tamponlarla izole edilip nazikçe hava spreyi ile kurutulduktan sonra implant dayanak ve porselen protezlerin üzerinde bulunan mikrobiyal dental plak gözle ve periodontal sonda ile değerlendirildi. Ölçüm indekslemesinde dental plak varlığı pozitif (=1) ve negatif (=0) olarak değerlendirilmektedir. Her implant çevresinden 6 bölgeden ölçüm yapıldı böylece O'Leary plak indeksinde 4 bölge olarak yapılan ölçümler modifiye edildi. Plak bulunan bölge sayısı toplam incelenen bölge sayısına bölündü ve 100 ile çarpılarak yüzde olarak skor belirlendi.

3.2.2. Sondalamada Kanama (Ainamo ve Bay 1976¹⁰⁶)

Çalışmaya katılan bireylerde sondalanabilir cep derinliği ölçülürken sonda ile cebin tabanında direnç hissedilene kadar ilerlenildi. Periodontal sonda cep içinden çıkarılıp 15 saniye beklenildi. Kanama görülen bölgeler pozitif (=1), görülmeyen bölgeler negatif (=0) olarak kaydedildi. Ölçümler implant çevresinde 6 bölge olmak üzere yapıldı. Kanama görülen bölge sayısı toplam incelenen bölge sayısına bölündü ve 100 ile çarpılarak yüzde olarak skor belirlendi.

3.2.3. Sondalanabilir Cep Derinliği

İmplantların çevresinde dişeti kenarından cep tabanına kadar olan mesafe her bir implant için 6 bölgeden olmak üzere periodontal sonda ile mm cinsinden olacak şekilde ölçüldü. Her implant çevresi için ortalama sondalanabilir cep derinliği belirlendi

3.2.4. Yapışık Dişeti Genişliği¹⁰⁷

İmplant çevresindeki yapışık dişeti bandı genişliği mid-bukkalden olacak şekilde periodontal sonda ile mm cinsinden ölçüldü.

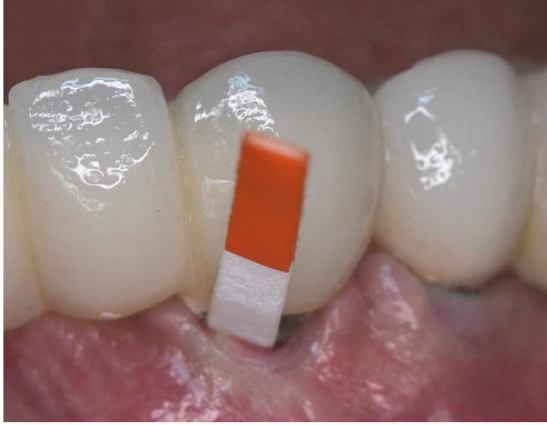
3.2.5. Püy Varlığı

Püy varlığı pozitif (=1) veya negatif (=0) olarak kaydedildi.

Klinik ölçümlerin tamamı aynı klinisyen tarafından ölçülerek kayıt altına alındı.

3.3. Periimplanter Oluk Sıvısı (PIOS) Örneklerinin Toplanması

Periimplanter oluk sıvısı örnekleri her hastada implantın mesio-vestibül ve disto-vestibül olmak üzere 2 farklı periimplanter dişeti oluğu bölgesinden standardize filtre kağıtları kullanılarak toplandı. Bu bölgeler pamuk tampon ile izole edilerek tükürük kontaminasyonunun önüne geçildi. Hafif kuvvette olacak şekilde hava spreyi uygulamasından sonra her filtre kağıdı periimplanter dişeti oluğu içerisine hafif direnç hissedilene kadar yerleştirilerek 30 saniye oluk içerisinde bekletildi. Kan ve tükürük ile kontamine olduğu tespit edilen örnekler çalışma dışında tutuldu. Filtre kağıtları her bir tüpte 2 adet olacak şekilde Eppendorf tüp içerisine aktarıldı. Eppendorf tüpler ölçüm öncesi ve sonrası hassas terazide (Kern GmbH, Balingen, Germany) tartıldı. Örnekler tartıldıktan sonra -80 C⁰'de işlem göreceği tarihe kadar bekletildi.



Şekil 3-1: PİOS Örneklerinin Toplanması

3.4. PİOS Örneklerinin Değerlendirilmesi

3.4.1. Standardize Filtre Kağıtlarından PİOS Ekstraksiyonu

Deney günü PİOS örnekleri oda sıcaklığında 1 saat kadar bekletildi. Sonrasında tüplerde bulunan her bir periopaper örneğine 760 µl fosfat tamponu (pH:7.4, PBS:Phosphate buffered saline) ilave edilip vortekslendi (Biosan Vortex V-1 plus, Litvanya)(Şekil 3-2), PİOS ekstraksiyonu için örnek içeren tüpler 9400 rpm’de 3 dakika santrifüj (Hettich Zentrifugen Mikro 200R, Almanya)(Şekil 3-3) edildikten sonra tüp içerikleri temiz bir tübe aktarıldı.



Şekil 3-2: Vorteks Cihazı



Şekil 3-3: Santrifüj Cihazı

3.4.2. PİOS Örneklerinde ELISA Yöntemi Uygulanması

Hastalardan elde edilen PİOS örneklerindeki sitokin düzeyleri üretici firmanın talimatları doğrultusunda ELISA yöntemiyle çalışıldı. Sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kitler kullanıldı ve mikrolaka okuyucusunda (ThermoFisher Multiskan Go, Finlandiya)(Şekil 3-4) absorbans değerleri okundu, sonuçlar hesaplandı. IL-1 β , IL-12, IL-17 ve IL-23 için “Diacclone ELISA Kit,Fransa” kullanılmıştır. MCP-1, OPG, RANKL, M-CSF ve TRAF 6 için “Abbkine ELISA Kit, Çin” kullanılmıştır.

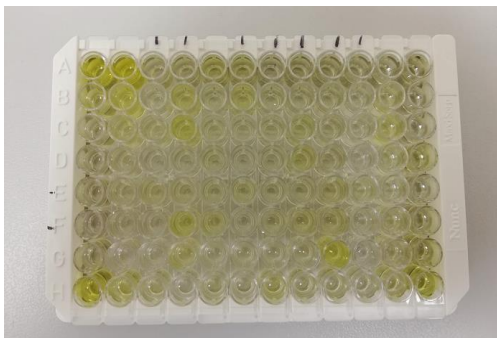


Şekil 3-4: Mikrolaka Okuyucu

3.4.2.1. IL-1 β , IL-12, IL-17A, IL-23

PİOS örneklerinde IL-1 β seviyeleri Diaclone Human IL-1 β ELISA KIT (katalog no: 850.006.096), IL-12 seviyeleri Diaclone Human IL-12 p40+p70 ELISA KIT (katalog no: 950.075.096), IL-17A seviyeleri Diaclone Human IL-17A ELISA KIT (katalog no: 850.940.192), IL-23 seviyeleri Diaclone Human IL-23 ELISA KIT (katalog no: 850.920.096) ile belirlendi.

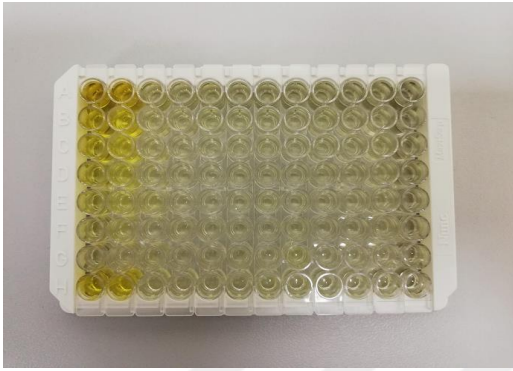
Belirteçlere özgün monoklonal antikorlarla kaplı olan kuyucuklar (Şekil 3-5, Şekil 3-7, Şekil 3-8, Şekil 3-9) üzerine konsantrasyonları bilinen standartlar, PİOS örnekleri, kontrol ve kör olarak standart seyreltici solüsyonu eklenildi. Daha sonra belirtece özgün olan biotinlenmiş monoklonal antikordan her bir kuyucuğa 50 μ l eklenildi. Oda sıcaklığında IL-1 β için 3 saat, IL-12 ve IL-17 için 1 saat, IL-23 için 2 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonunda fazla antikorun uzaklaştırılması amacıyla yıkama işlemleri (Biotek Instruments ELx50, ABD) (Şekil 3-6) gerçekleştirildi. 100'er μ l Streptavidin-HRP konjugat çözeltisi eklenerek yarım saatlik inkübasyon süreciyle yüzeyde tespit edilen antijen ile reaksiyona sokuldu. Tekrar yıkama yapılarak bağlanmamış enzimler uzaklaştırıldı. 100 μ l TMB substrat solüsyonu eklenip tekrar inkübe edildi. Daha sonra optik dansite değişikliğine temel teşkil eden kuyucuk renklenmesi gerçekleşti. Bu reaksiyonu sonlandırmak için tüm kuyucuklara 100 μ l H₂SO₄ eklenildi ve oluşan rengin optik dansitesi 450 nm'de ölçüldü (ThermoFisher Multiskan Go, Finlandiya). Sitokin konsantrasyon değerleri, firma tarafından belirlenmiş olan standartlar ile kalibrasyon eğrisi oluşturularak çalışılan PİOS örneklerindeki bilinmeyen konsantrasyonlar hesaplandı.



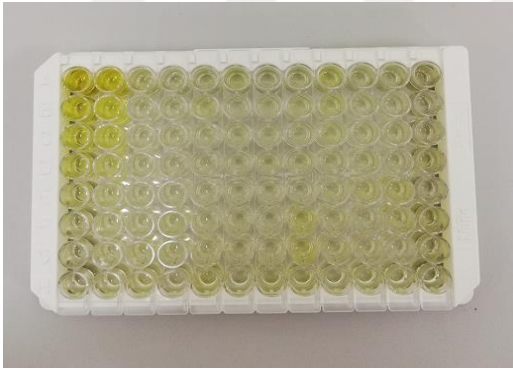
Şekil 3-5: IL-1 β Mikroplakası



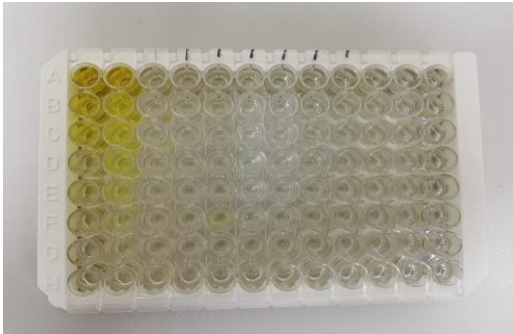
Şekil 3-6: Mikroplaka Yıkayıcı



Şekil 3-7: IL-12 Mikroplakası



Şekil 3-8: IL-17 Mikroplakası

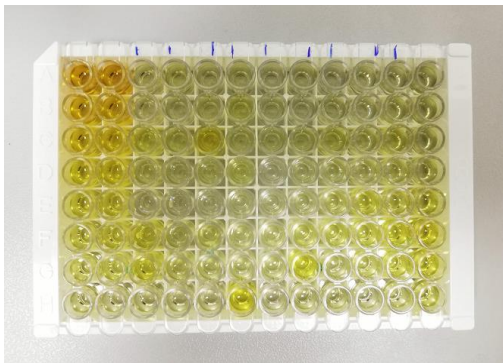


Şekil 3-9: IL-23 Mikroplakası

3.4.2.2. MCP-1

PİOS örneklerinde MCP-1 seviyeleri Abbkine Human CCL-2 (MCP-1) ELISA KIT (katalog no: KET6001) ile belirlendi.

MCP-1'e özgün monoklonal antikorlarla kaplı olan kuyucuklar (Şekil 3-10) üzerine konsantrasyonları bilinen MCP-1 standartları, PİOS örnekleri, kontrol ve kör olarak standart seyreltici solüsyonu eklenildi. Oda sıcaklığında 2 saat inkübasyon süreci gerçekleştirildi ve yıkama işlemi yapıldı. Daha sonra MCP-1'e özgün olan biotinlenmiş monoklonal antikordan her bir kuyucuğa 100 µl eklenildi . Oda sıcaklığında 1 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda fazla antikorun uzaklaştırılması amacıyla yıkama işlemleri gerçekleştirildi. 100'er µl Streptavidin-HRP konjugat çözeltisi eklenerek yarım saatlik inkübasyon süreciyle yüzeyde tespit edilen antijen ile reaksiyona sokuldu. Tekrar yıkama yapılarak bağlanmamış enzimler uzaklaştırıldı. 100 µl TMB substrat solüsyonu eklenip tekrar inkübe edildi. Daha sonra optik dansite değişikliğine temel teşkil eden kuyucuk renklenmesi gerçekleşti. Bu reaksiyonu sonlandırmak için tüm kuyucuklara 50 µl H₂SO₄ eklenildi ve oluşan rengin optik dansitesi 450 nm'de ölçüldü (ThermoFisher Multiskan Go, Finlandiya). Sitokin konsantrasyon değerleri, firma tarafından belirlenmiş olan standartlar ile kalibrasyon eğrisi oluşturularak çalışılan PİOS örneklerindeki bilinmeyen konsantrasyonlar hesaplandı.



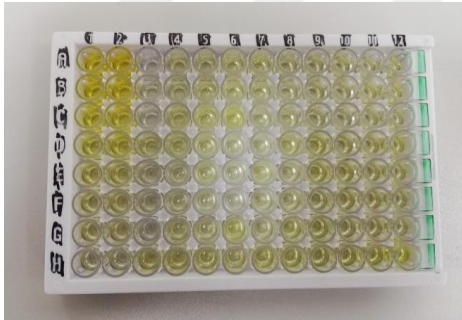
Şekil 3-10: MCP-1 Mikroplakası

3.4.2.3. OPG, RANKL, M-CSF, TRAF 6

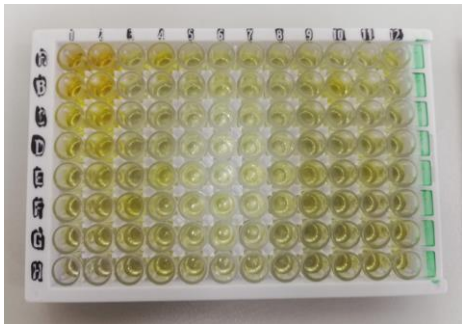
PİOS örneklerinde OPG seviyeleri Abbkine Human OPG ELISA KIT (katalog no: KET60224), RANKL seviyeleri Abbkine Human RANKL ELISA KIT (katalog no: KET62865), M-CSF seviyeleri Abbkine Human Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF) ELISA KIT (katalog no: KET62913), TRAF 6 seviyeleri Abbkine

Human Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) ELISA KIT (katalog no: KTE60138) ile belirlendi.

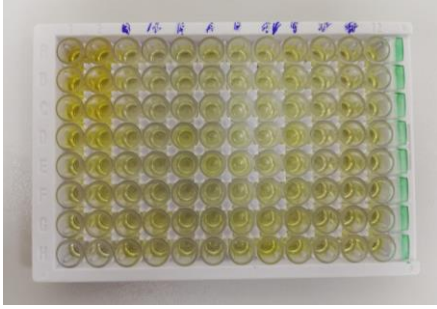
Belirtece özgün monoklonal antikorlarla kaplı olan kuyucuklar (Şekil 3-11, Şekil 3-12, Şekil 3-13, Şekil 3-14) üzerine konsantrasyonları bilinen standartlar, PİOS örnekleri, kontrol ve kör olarak standart seyreltici solüsyonu eklenildi. Oda sıcaklığında 45 dakika inkübasyon süreci gerçekleştirildi ve yıkama işlemi yapıldı. 50'şer µl Streptavidin-HRP konjugat çözeltisi eklenerek yarım saatlik inkübasyon süreciyle yüzeyde tespit edilen antijen ile reaksiyona sokuldu. Tekrar yıkama yapılarak bağlanmamış enzimler uzaklaştırıldı. 50 µl Kromojen A ve 50 µl Kromojen B solüsyonu eklenerek 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra optik dansite değişikliğine temel teşkil eden kuyucuk renklenmesi gerçekleşti. Bu reaksiyonu sonlandırmak için tüm kuyucuklara 50 µl H₂SO₄ eklenildi ve oluşan rengin optik dansitesi 450 nm'de ölçüldü (ThermoFisher Multiskan Go, Finlandiya). Sitokin konsantrasyon değerleri, firma tarafından belirlenmiş olan standartlar ile kalibrasyon eğrisi oluşturularak çalışılan PİOS örneklerindeki bilinmeyen konsantrasyonlar hesaplandı.



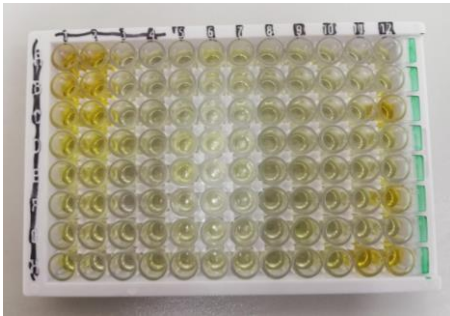
Şekil 3-11: OPG Mikroplakası



Şekil 3-12: RANKL Mikroplakası



Şekil 3-13: M-CSF Mikroplakası



Şekil 3-14: TRAF 6 Mikroplakası

3.5. Verilerin Analizi

Çalışmamızda istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Çalışmamızda elde edilen tüm verilerin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili gruplarının karşılaştırılmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili gruplarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Nitel verilerin karşılaştırılması için ki-kare testi, değişkenlerin birbiri ile olan ilişkilerinin belirlenmesinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ düzeyindeki tüm sonuçlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza hastaların 23'ü kadın ve 9'u erkek olmak üzere toplamda 32 birey dahil edildi. Bu bireylerden toplamda 80 adet implant seçildi. 40 sağlıklı implant ve 40 periimplantitis olarak iki gruba ayrıldı. Sağlıklı ve hastalıklı gruplara ait yaş, cinsiyet, implantın alt veya üst çenede yerleşimi ve implant üstünde sabit veya hareketli protez bulunmasıyla ilişkili tablo aşağıda verilmiştir:

Tablo 4-1: Çalışma Kapsamındaki Bireylerin ve İmplantların Demografik Dağılımı

		Sağlıklı Grup (n=40)	Periimplantitis Grubu (n=40)
Yaş (ort±ss)		62,32±7,82	60,6±10,81
Cinsiyet (K/E)		9/31	12/28
İmplantların Dağılımı	Üst Çene	2	18*
	Alt Çene	38	22
İmplantüstü Protez	Sabit	22	35**
	Hareketli	18	5
* p<0.001 **p<0.01			

Sağlıklı ve periimplantitis gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Periimplantitis grubunda üst çenede yer alan implantlar sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Periimplantitis grubunda üzerinde sabit protez varlığı bulunan implantlar sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).

4.2. Klinik Bulgular

Çalışmamızın sağlıklı ve periimplantitisin karşılaştırılmasını içeren klinik bulgular tablosu aşağıda verilmiştir:

Tablo 4-2: Sağlıklı ve Periimplantitisli Bireylerde Periimplanter Dokuların Klinik Özellikleri

		Sağlıklı Grup (n=40)	Periimplantitis Grubu (n=40)
Plak İndeksi (%) (ort±ss)		%67,92±39,29	%90,00±19,90*
Sondalamada Kanama (%) (ort±ss)		%40 ±40	%69±40*
Yapışık Dişeti Miktarı (mm) (ort±ss)		0,60±0,84	0,25±0,9*
Sondalanabilir Cep Derinliği (mm) (ort±ss)		2,15±0,65	5,81±1,94**
Püy Varlığı (n)	Yok	40	27
	Var	0	13**
*p<0.01 **p<0.001			

Sağlıklı gruba göre periimplantitisli grupta plak indeksi, sondalamada kanama değerleri, püy varlığı ve sondalanabilir cep derinliği anlamlı olarak yüksek, yapışık dişeti miktarı değeri düşük bulunmuştur.

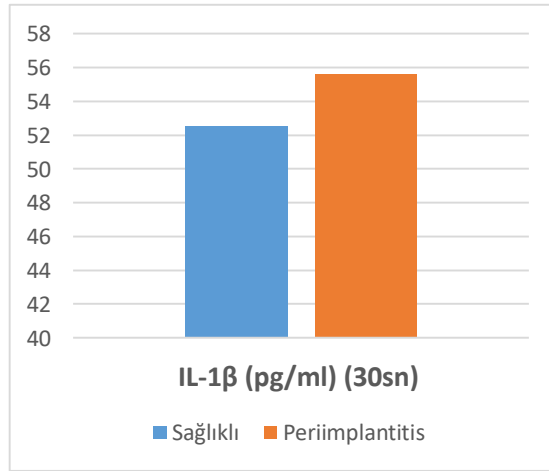
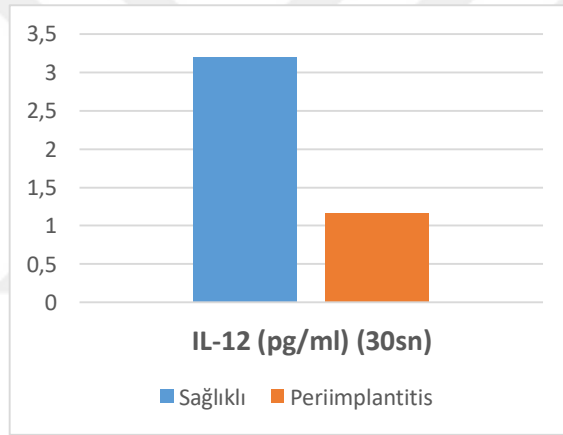
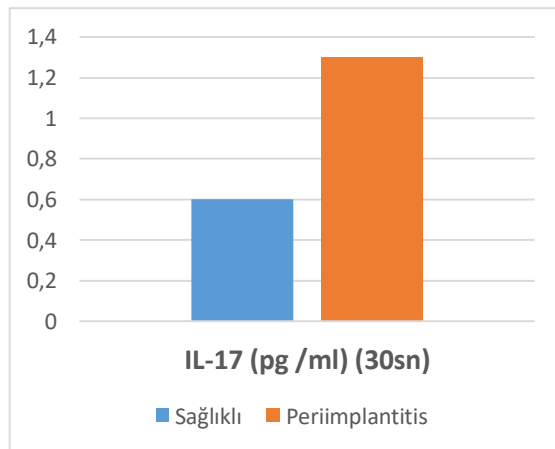
4.3. Biyokimyasal Bulgular

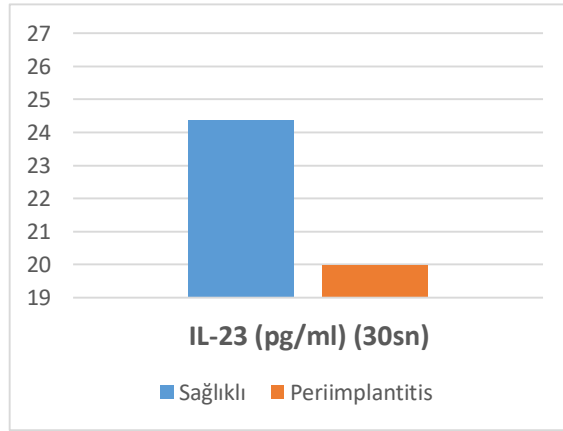
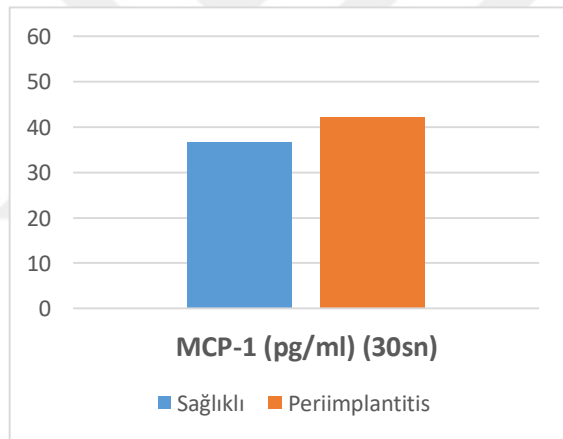
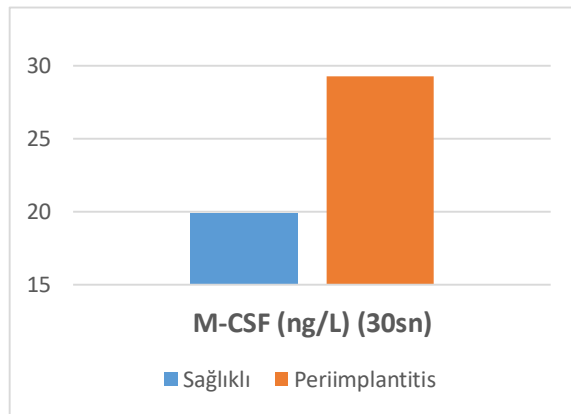
ELISA analizi sonucunda elde edilen verilerin sağlıklı grup ve periimplantitis grubu arasındaki karşılaştırılması aşağıdaki tabloda verilmiştir:

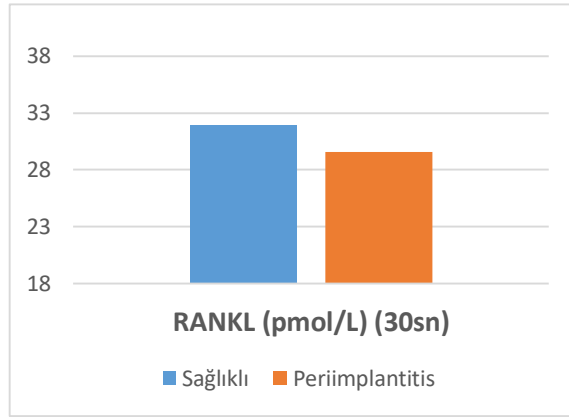
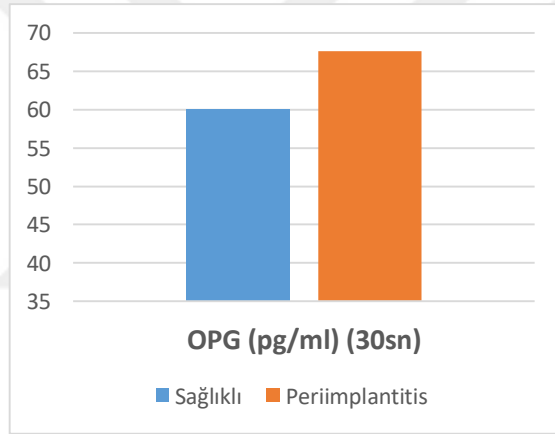
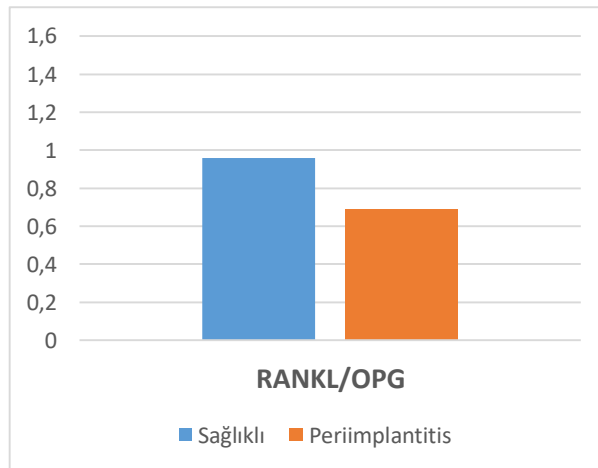
Tablo 4-3: Sağlıklı Grup ve Periimplantitis Grubu- Biyokimyasal Bulgular

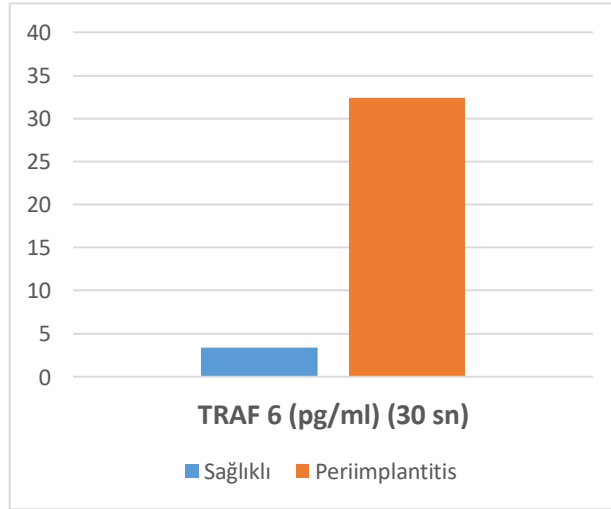
	Sağlıklı Grup	Periimplantitis Grubu
IL-1 β (pg/ml) (ort $\pm$ ss)	52,55 $\pm$ 25,07	55,59 $\pm$ 30,37
IL-12 (pg/ml) (ort $\pm$ ss)	3,20 $\pm$ 6,75	1,16 $\pm$ 3,21
IL-17 (pg/ml) (ort $\pm$ ss)	0,60 $\pm$ 0,96	1,30$\pm$1,67*
IL-23 (pg/ml) (ort $\pm$ ss)	24,38$\pm$9,74**	19,99 $\pm$ 6,41
MCP-1 (pg/ml) (ort $\pm$ ss)	36,64 $\pm$ 79,19	42,16 $\pm$ 58,34
M-CSF (ng/L) (ort $\pm$ ss)	19,94 $\pm$ 8,63	29,25$\pm$8,96**
RANKL (pmol/L) (ort $\pm$ ss)	31,87 $\pm$ 40,36	29,58 $\pm$ 27,97
OPG (pg/ml) (ort $\pm$ ss)	60,02 $\pm$ 39,72	67,66 $\pm$ 49,38
TRAF 6 (pg/ml) (ort $\pm$ ss)	3,39 $\pm$ 2,8	32,42$\pm$87,72**
RANKL/OPG (ort $\pm$ ss)	0,96 $\pm$ 1,54	0,69 $\pm$ 1,15
* p<0,05 **p<0,01		

Sağlıklı gruba göre periimplantitis grubunda IL-17, M-CSF ve TRAF 6 değerleri anlamlı olark yüksek, IL-23 değerleri düşük bulunmuştur. Diğer parametrelerde anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tablo 4-4: IL-1 β Miktarı**Tablo 4-5: IL-12 Miktarı****Tablo 4-6: IL-17 Miktarı**

Tablo 4-7: IL-23 Miktarı**Tablo 4-8: MCP-1 Miktarı****Tablo 4-9: M-CSF Miktarı**

Tablo 4-10: RANKL Miktarı**Tablo 4-11: OPG Miktarı****Tablo 4-12: RANKL/OPG Oranı**

Tablo 4-13: TRAF 6 Miktarı

4.4. Bulguların Korelasyonu

4.4.1. Klinik Bulguların Birbirleri ile Korelasyonu

Klinik ölçümlerin birbirleri arasındaki korelasyon tablosu aşağıda verilmiştir:

Tablo 4-14: Klinik Ölçümlerin Korelasyonu

		Plak İndeksi	Sondalamada Kanama	Yapışık Dişeti Miktarı	Sondalama Derinliği	Püy Varlığı
Plak İndeksi	r		0,557	-0,655	0,408	0,111
	p		0,0001	0,0001	0,0001	0,328
Sondalamada Kanama	r	0,557		-0,436	0,488	0,278
	p	0,0001		0,0001	0,0001	0,013
Yapışık Dişeti Miktarı	r	-0,655	-0,436		-0,304	-0,059
	p	0,0001	0,0001		0,006	0,604
Sondalama Derinliği	r	0,408	0,488	-0,304		0,646
	p	0,0001	0,0001	0,006		0,0001
Püy Varlığı	r	0,111	0,278	-0,059	0,646	
	p	0,328	0,013	0,604	0,0001	

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan elde edilen klinik verilerin değerlendirilmesinde birçok anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Plak indeksi, sondalamada kanama ve sondalanabilir cep derinliği arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Plak indeksi ve yapışık dişeti miktarı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Sondalamada kanama ve yapışık dişeti miktarı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Sondalamada kanama, sondalanabilir cep derinliği ve püy varlığı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Yapışık dişeti miktarı ve sondalanabilir cep derinliği arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

4.4.2. Biyokimyasal Bulguların Birbirileri ile Korelasyonu

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan elde edilen PİOS örneklerindeki biyokimyasal mediatör bulguları açısından birçok anlamlı korelasyon saptanmıştır.

IL-1 β ve OPG arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. IL-17 ve M-CSF arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. IL-23 ve M-CSF arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. M-CSF ve OPG arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. M-CSF ve RANKL/OPG arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. RANKL ve RANKL/OPG arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. OPG ve RANKL/OPG arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. OPG ve TRAF 6 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

Biyokimyasal bulguların birbirleri arasındaki korelasyon tablosu aşağıda verilmiştir:

Tablo 4-15: Biyokimyasal Bulguların Korelasyonu

	IL-1 β (pg/ml) (30sn)	IL-12 (pg/ml) (30 sn)	IL-17 (pg/ml) (30sn)	IL-23 (pg/ml) (30sn)	MCP-1 (pg/ml) (30sn)	M-CSF (ng/L) (30sn)	RANKL (pmol/L) (30sn)	OPG (pg/ml) (30sn)	RANKL/OPG	TRAF 6 (pg/ml) (30sn)
IL-1 β (pg/ml) (30sn)	r	0,014	0,041	0,137	-0,046	0,022	-0,083	0,27	-0,131	0,131
	p	0,9	0,717	0,225	0,686	0,843	0,466	0,015	0,245	0,246
IL-12 (pg/ml) (30 sn)	r	0,014	0,126	0,051	0,031	-0,165	0,018	-0,158	0,039	-0,101
	p	0,9	0,265	0,65	0,783	0,143	0,877	0,161	0,734	0,373
IL-17 (pg/ml) (30sn)	r	0,041	0,126	-0,045	0,159	0,279	-0,032	-0,041	-0,071	-0,024
	p	0,717	0,265	0,694	0,159	0,012	0,777	0,719	0,529	0,834
IL-23 (pg/ml) (30sn)	r	0,137	-0,045	-0,045	-0,015	-0,265	0,098	-0,095	0,135	-0,075
	p	0,225	0,65	0,694	0,895	0,017	0,388	0,402	0,232	0,51
MCP-1 (pg/ml) (30sn)	r	-0,046	0,031	0,159	-0,015	-0,173	-0,05	0,021	-0,054	0,034
	p	0,686	0,783	0,159	0,895	0,124	0,658	0,853	0,634	0,764
M-CSF (ng/L) (30sn)	r	0,022	-0,165	0,279	-0,173		-0,117	0,223	-0,221	0,045
	p	0,843	0,143	0,012	0,124		0,3	0,047	0,049	0,689
RANKL (pmol/L) (30sn)	r	-0,083	0,018	-0,032	-0,05	-0,117		-0,17	0,9	-0,073
	p	0,466	0,877	0,777	0,658	0,3		0,131	0,0001	0,521
OPG (pg/ml) (30sn)	r	0,27	-0,158	-0,041	0,021	0,223	-0,17		-0,365	0,342
	p	0,015	0,161	0,719	0,853	0,047	0,131		0,001	0,002
RANKL/OPG	r	-0,131	0,039	-0,071	-0,054	-0,221	0,9	-0,365		-0,106
	p	0,245	0,734	0,529	0,634	0,049	0,0001	0,001		0,348
TRAF 6 (pg/ml) (30sn)	r	0,131	-0,101	-0,024	0,034	0,045	-0,073	0,342	-0,106	
	p	0,246	0,373	0,834	0,764	0,689	0,521	0,002	0,348	

4.4.3. Biyokimyasal Bulguların Klinik Ölçümlerle Korelasyonu

Her iki gruptaki verilerin toplamına ait biyokimyasal bulgular ve klinik ölçümler arası korelasyon tablosu aşağıda verilmiştir:

Tablo 4-16: Biyokimyasal Bulguların Klinik Ölçümlerle Korelasyonu (Kontrol grubu ve periimplantitis grubu birlikte)

		Plak İndeksi	Sondalamada Kanama	Yapışık Dişeti Miktarı	Sondalama Derinliği
IL-1 β	r	0,210	0,242	-0,155	0,179
	p	0,061	0,031	0,171	0,111
IL-12	r	0,183	-0,164	-0,063	-0,088
	p	0,104	0,145	0,578	0,439
IL-17	r	0,247	-0,046	-0,094	0,316
	p	0,027	0,687	0,408	0,004
IL-23	r	-0,218	-0,046	0,210	-0,294
	p	0,052	0,683	0,061	0,008
MCP-1	r	-0,097	-0,038	0,035	0,049
	p	0,394	0,737	0,755	0,666
M-CSF	r	0,216	0,074	-0,276	0,322
	p	0,054	0,514	0,013	0,004
RANKL	r	-0,229	-0,107	0,101	-0,033
	p	0,041	0,344	0,373	0,769
OPG	r	0,069	0,152	-0,028	0,087
	p	0,54	0,178	0,803	0,442
TRAF 6	r	0,062	0,244	-0,102	0,328
	p	0,582	0,029	0,368	0,003
RANKL/OPG	r	-0,230	-0,116	0,116	-0,110
	p	0,04	0,305	0,307	0,329

Plak indeksi değerleri ile **IL-17** pozitif yönde ile **RANKL** ve **RANKL/OPG** değerleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Sondalamada kanama değerleri ile **IL-1 β** ve **TRAF 6** değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Yapışık dişeti miktarı değerleri ile **M-CSF** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Sondalama

derinliği değerleri ile **IL-17**, **M-CSF** ve **TRAF 6** değerleri arasında pozitif yönde **IL-23** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Püy varlığı değerleri ile **TRAF 6** değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

Sağlıklı implant grubuna ait verilere ait biyokimyasal bulgular ve klinik ölçümler arası korelasyon tablosu aşağıda verilmiştir:

Tablo 4-17: Biyokimyasal Bulguların Klinik Ölçümlerle Korelasyonu (Kontrol grubu içinde)

<i>Kontrol Grubu</i>		Plak İndeksi	Sondalamada Kanama	Yapışık Dişeti Miktarı	Sondalama Derinliği
IL-1 β	r	0,170	0,255	-0,156	0,184
	p	0,293	0,112	0,337	0,255
IL-12	r	0,291	-0,004	-0,128	0,218
	p	0,068	0,979	0,431	0,178
IL-17	r	0,294	0,080	-0,062	0,093
	p	0,066	0,624	0,704	0,569
IL-23	r	-0,115	-0,033	0,241	-0,091
	p	0,480	0,840	0,134	0,576
MCP-1	r	-0,165	-0,130	0,064	-0,196
	p	0,310	0,425	0,695	0,224
M-CSF	r	-0,063	-0,087	-0,042	-0,012
	p	0,700	0,593	0,796	0,941
RANKL	r	-0,319	-0,272	0,239	-0,108
	p	0,045	0,089	0,138	0,507
OPG	r	-0,003	0,097	-0,005	-0,098
	p	0,986	0,552	0,975	0,546
TRAF-6	r	-0,353	-0,197	0,322	-0,105
	p	0,025	0,222	0,043	0,519
RANKL/OPG	r	-0,303	-0,225	0,240	-0,086
	p	0,057	0,164	0,135	0,596

Kontrol grubunun plak indeksi değerleri ile **RANKL** ve **TRAF 6** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Kontrol

grubunun yapışık dişeti miktarı değerleri ile **TRAF 6** değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

Periimplantitis grubuna ait verilere ait biyokimyasal bulgular ve klinik ölçümler arası korelasyon tablosu aşağıda verilmiştir:

Tablo 4-18: Biyokimyasal Bulguların Klinik Ölçümlerle Korelasyonu (Periimplantitis grubu içinde)

Periimplantitis Grubu		Plak İndeksi	Sondalamada Kanama	Yapışık Dişeti Miktarı	Sondalama Derinliği
IL-1 β	r	0,307	0,225	-0,140	0,251
	p	0,054	0,163	0,389	0,118
IL-12	r	0,176	-0,340	-0,084	0,105
	p	0,278	0,032	0,605	0,520
IL-17	r	0,119	-0,282	-0,039	0,224
	p	0,463	0,078	0,809	0,165
IL-23	r	-0,233	0,172	0,074	-0,242
	p	0,149	0,287	0,649	0,132
MCP-1	r	0,004	0,043	0,021	0,140
	p	0,979	0,793	0,897	0,390
M-CSF	r	0,329	-0,127	-0,362	-0,132
	p	0,038	0,433	0,022	0,416
RANKL	r	0,007	0,137	-0,091	0,031
	p	0,964	0,401	0,578	0,848
OPG	r	0,127	0,159	-0,016	0,069
	p	0,435	0,327	0,921	0,670
TRAF 6	r	-0,015	0,260	-0,090	0,260
	p	0,927	0,106	0,581	0,106
RANKL/OPG	r	0,027	0,091	-0,076	-0,057
	p	0,870	0,576	0,640	0,729

Periimplantitis grubunun plak indeksi değerleri ile **M-CSF** değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Periimplantitis

grubunun sondalamada kanama değerleri ile **IL-12** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Periimplantitis grubunun yapışık dişeti miktarı değerleri ile **M-CSF** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

Tablo 4-19: Tüm Bulguların Birbirleriyle Korelasyonu

	Plak İndeksi	Sondalamada Kanama	Yapışık Dişeti Miktarı	Sondalama Derinliği	Püy Varlığı	IL-1β (pg/ml) (30sn)	IL-12 (pg/ml) (30sn)	IL-17 (pg/ml) (30sn)	IL-23 (pg/ml) (30sn)	MCP-1 (pg/ml) (30sn)	M-CSF (ng/L) (30sn)	RANKL (pmol/L) (30sn)	OPG (pg/ml) (30sn)	RANKL/OPG	TRAF 6 (pg/ml) (30sn)
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
Klinik Veriler	Plak İndeksi	0,557 0,0001	-0,655 0,0001	0,408 0,0001	0,111 0,328	0,21 0,061	0,21 0,183	0,247 0,031	0,218 0,052	-0,097 0,394	0,216 0,054	-0,229 0,041	0,069 0,54	-0,23 0,04	0,062 0,582
	Sondalamada Kanama		-0,436 0,0001	0,488 0,0001	0,278 0,0001	0,061 0,0001	0,104 0,031	0,027 0,687	0,052 0,683	0,394 0,737	0,054 0,514	0,041 0,344	0,54 0,178	0,04 0,305	0,582 0,029
	Yapışık Dişeti Miktarı			-0,304 0,0001	0,488 0,0001	0,061 0,0001	0,031 0,0001	0,687 0,0001	0,683 0,0001	0,737 0,0001	0,514 0,276	0,344 0,013	0,178 0,803	0,305 0,307	0,029 0,368
	Sondalama Derinliği				0,488 0,0001	0,061 0,0001	0,031 0,0001	0,0001 0,0001	0,008 0,008	0,666 0,666	0,004 0,007	0,769 0,068	0,442 0,023	0,329 0,12	0,003 0,368
	Püy Varlığı				0,646 0,0001	0,111 0,0001	0,039 0,0001	0,004 0,0001	0,008 0,008	0,126 0,266	0,007 0,953	0,068 0,548	0,023 0,84	0,12 0,287	0,368 0,001
Biyokimyasal Mediatorler	IL-1β (pg/ml) (30sn)	0,21 0,061	0,242 0,031	-0,155 0,171	0,179 0,111	0,009 0,94	0,014 0,9	0,041 0,717	0,137 0,225	-0,046 0,686	0,022 0,843	-0,083 0,466	0,27 0,015	-0,131 0,245	0,131 0,246
	IL-12 (pg/ml) (30 sn)	0,183 0,104	-0,164 0,145	-0,063 0,578	0,104 0,439	0,014 0,683	0,9 0,9	0,717 0,265	0,225 0,65	0,686 0,783	0,843 0,143	0,466 0,877	0,015 0,161	0,245 0,734	0,246 0,373
	IL-17 (pg/ml) (30sn)	0,247 0,027	-0,046 0,687	0,094 0,408	0,041 0,316	0,041 0,057	0,126 0,041		-0,045 0,159	0,159 0,159	0,279 0,012	-0,032 0,777	-0,041 0,719	-0,071 0,529	0,024 0,834
	IL-23 (pg/ml) (30sn)	0,218 0,052	0,218 0,052	0,137 0,051	-0,045 0,694	0,051 0,694	0,051 0,694		-0,015 0,895	0,895 0,895	-0,265 0,017	0,098 0,388	-0,095 0,402	0,135 0,232	-0,075 0,51
	MCP-1 (pg/ml) (30sn)	0,097 0,394	-0,038 0,737	0,035 0,666	0,049 0,666	0,126 0,266	-0,046 0,783	0,031 0,159	-0,015 0,895		-0,173 0,124	-0,05 0,3	0,021 0,047	-0,054 0,049	0,034 0,689
	M-CSF (ng/L) (30sn)	0,216 0,054	0,074 0,514	0,276 0,013	0,322 0,004	0,007 0,953	0,022 0,843	-0,165 0,143	-0,265 0,017	0,173 0,124		-0,117 0,3	0,223 0,047	-0,221 0,049	0,045 0,689
	RANKL (pmol/L) (30sn)	-0,229 0,041	-0,107 0,344	-0,033 0,769	-0,068 0,548	-0,083 0,466	0,018 0,877	-0,032 0,777	0,098 0,388	-0,05 0,658	-0,117 0,3		-0,17 0,131	0,9 0,0001	-0,073 0,521
	OPG (pg/ml) (30sn)	0,069 0,54	0,152 0,178	0,087 0,803	0,023 0,442	0,023 0,84	0,27 0,015	-0,158 0,161	-0,095 0,402	0,021 0,853	0,223 0,047	-0,17 0,131		-0,365 0,001	0,342 0,002
	RANKL/OPG	-0,23 0,04	-0,116 0,305	-0,11 0,329	-0,12 0,287	-0,12 0,245	-0,131 0,734	0,039 0,529	-0,071 0,135	-0,054 0,634	-0,221 0,049	0,9 0,0001	-0,365 0,001		-0,106 0,348
	TRAF 6 (pg/ml) (30sn)	0,062 0,582	0,244 0,029	-0,102 0,368	0,328 0,001	0,131 0,246	-0,101 0,373	-0,024 0,834	-0,075 0,51	0,034 0,764	0,045 0,689	-0,073 0,521	0,342 0,002	-0,106 0,348	

5. TARTIŞMA

Periimplantitis, sondalamada kanamanın görüldüğü krestal periimplanter kemik dokusunda kayıp yaşanan bir hastalıktır. Genellikle implant çevresinde dişeti çekilmeleri, sondalanabilir cep derinliğinde artış ve püy oluşumu ile birlikte görülmektedir¹⁰⁸. Gingivitis ve periodontitis arasındaki hastalık ilerlemesine bağlı ilişki periimplanter mukozitis ve periimplantitis arasında da kurulmuştur¹⁰⁹. Bakteriyel biyofilmin implant etrafında birikimi ile beraber bakteriyel endotoksinlerle hücre reseptörleri arasında karşılaşma gerçekleşir ve konakta hücresel düzeyde immün yanıt oluşmaya başlar¹¹⁰. Literatürde periimplantitis prevalansının %12.9'dan %28'e kadar farklı oranlarda olduğu belirtilmiştir²⁹. Periimplanter hastalıkların sık görülmesiyle beraber bu konu üzerinde yapılacak hastalığın tanı çalışmaları da hız kazanmıştır. Periimplanter hastalık tanısı açısından daha hızlı ve kesin sonuç verecek yöntemlerin dişhekimliği dünyasına sunulması önem arz etmektedir.

Periimplantitisin patogenezinde, implant çevresi subgingival alanda yer alan mikrobiyal biyofilmin en önemli etyolojik faktör olduğu hem klinik hem de deneysel çalışmalarla belirlenmiştir. Klinik olarak farkedilen plak birikimi varlığı ile subgingival biyofilmin mikrobiyolojik etkileri ortaya çıkmaktadır. Sondalamada kanama ile periimplanter dokuların durumu hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. Sağlıklı periimplanter bölgelerde kanama beklenmezken, periimplantitiste %91'e kadar sondalamada kanama görülebilmektedir. Doğal dişlerde sondalanabilir cep derinliği ortalamaları arttıkça klinik ataşman kaybı artmaktadır ve bu bulgular periodontal hastalık için patognomiktir. Periodontitis ve periimplantitis, periodontal ve periimplanter yumuşak dokular arasındaki farklılıklar, implant üzerinde yer alan protetik yapıların ve implant açılanmasının yarattığı sondalanabilir cep düzeyi arasındaki farklılıklar nedeniyle sondalanabilir cep derinliği açısından tamamen benzeşmemektedirler. Buna rağmen araştırmacılar cep derinliğinin klinik olarak artmasının bir alarm durumu olarak algılanabileceğini söylemişlerdir. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla periodontal sağlık için diş çevresinde yeterli yapışık dişeti miktarının ne kadar olması gerektiği ortaya konulamamıştır. İmplant çevresinde yapışık dişeti varlığı olmadığı durumlarda plak birikiminin artmasına karşı yatkınlık olduğu belirtilmiş ve yapışık dişeti eksikliğinin optimal yumuşak ve sert doku sağlığının tesis

edilememesi ile korelasyonu bildirilmiştir. Buna rağmen iyi ağız hijyeni mevcutsa implantların uzun dönem sağkalımlarında yapışık dişeti miktarının çok küçük bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapışık dişetinin implant çevresini sararak kapatıcı bir etki yapmasındaki potansiyel rolü hakkında daha kapsamlı ve uzun dönem çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İlerlemiş periimplanter hastalıklarda görülebilen püy oluşumunun yüksek sayıdaki polimorf nükleer granüositlerin bağ dokusuna yerleşmesiyle oluştuğu gözlemlenmiştir¹¹¹. Bu sebeplerden ötürü kontrol ve deney gruplarının klinik değerlendirilmesinde plak indeksi, sondalamada kanama indeksi, sondanabilir cep derinliği, yapışık dişeti miktarı ve püy oluşumunu kullandık.

PİOS, non-invazif tekniklerle elde edilebilen DOS'a içerik açısından benzerliği bulunan ve bölgesel olarak implant çevresi hakkında çeşitli durumları yansıtabilecek bir sıvıdır. PİOS, aktif periimplantitis görüldüğünde içerisinde enflamatuar mediatörleri barındırmaktadır. Gelecekte hastalık subklinik aşamadayken, periimplantitis latent olduğu durumlarda bile, PİOS'ta meydana gelebilecek biyokimyasal değişimlerin; hastalık yatkınlığı, erken tanı ve teşhiste son derece önemli olabileceği düşünülmektedir¹¹². Buna ek olarak PİOS'ta yer alan biyokimyasal mediatör değişimlerinin farklı bireylerde uygulanacak tedavi yöntemlerine de rehberlik edebileceği tartışılmaktadır⁴³. PİOS'un periimplantitis tanısında klinik ölçümlere ek olarak kullanılabileceğinden bahsedilmektedir¹¹³⁻¹¹⁵. PİOS'un non-invazif şekilde toplanabilmesi, bu işlemin hasta tarafından rahat tolere edilmesi, maliyet açısından avantaj sağlaması nedenleri ile çalışmamızda oluk sıvısı seçilmiştir.

PİOS'un standardize filtre kağıtlarıyla elde edilmesi günümüzde en yaygın kullanılmakta olan yöntemdir. Mikrokapiller pipet yöntemiyle PİOS toplanmasında yöntemin süresinin uzun olması nedeniyle bakteri ve tükürük kontaminasyonları gerçekleşebilmektedir. Yıkama yönteminde ise yöntemin yüksek hassasiyet gerektirmesi ve kanla kontaminasyonun yüksek oranda görülebilmesi yöntemin tercih edilmesinde dezavantaj yaratmaktadır⁴⁹. Çalışmamızda standardize filtre kağıtlarının tercih edilme sebebi sulkus içerisine kolay giriş sağlanması, emicilik özelliğinin yüksek olması, dişeti kapiller yatağının minimum şekilde etkilenmesi, PİOS'un mikrokapiller pipet ve yıkama yöntemlerindeki gibi dilüsyona ve uyarılmaya uğramamasıdır.

PİOS'ta bulunan sitokinlerin araştırılmasında ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), western blotting; güvenilir

ve kesin sonuçlar veren standart tekniklerdir¹¹³. Yapılan çalışmalara göre PİOS üzerindeki araştırmaların büyük çoğunluğunda ELISA yöntemi kullanılarak biyokimyasal analizler gerçekleştirilmektedir. ELISA yönteminin klinik çalışmalarda sıklıkla tercih edilmesinde biyokimyasal belirteçlerin saptanmasındaki etkinliği ve doğruluğu, yöntemin zaman, maliyet ve fizibilite açısından uygunlukları rol oynamaktadır⁴⁹. Periodontolojide tanı alanında yapılan çalışmalarda sıvı esaslı biyokimyasal analizlerde ELISA protokolü dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır^{116,117}. ELISA, karmaşık ve pahalı ekipmanlar gerektirmeden kullanılabilinen, analiz edilecek spesifik materyalin kalitatif ve kantitatif analizi ile biyokimyasal analizini yapan bir yöntemdir. Analiz edilecek materyal spesifik bir protein veya daha kompleks yapıdaki bir protein yapısı olabilmektedir¹¹⁸.

Sandviç tipi olan ELISA yöntemi, kuyucuklara önceden emdirilmiş olan monoklonal antikorlara bağlanacak antijenlerin varlığını saptamakta kullanılmaktadır. Birbirini takip eden belirli biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda, kuyucuklarda meydana gelen renk değişiklikleri optik dansiteyi okuyabilecek olan cihazlardan gelen verilerle okunarak sayısal olarak ifade edilmektedir. Sonrasında ise üretici firmanın standart eğrisi karşılaştırmada kullanılarak antijenin miktarı bulunmaktadır¹¹⁹.

ELISA yöntemi periodontal araştırma alanında kullanılan en hassas ve geniş erişim imkanı bulunan biyokimyasal analiz yöntemidir. Bu yöntemin en önemli avantajları yüksek verimlilik ve tekrarlanabilme olanağı sağlamasıyla birlikte çok küçük miktarlardaki örnek materyallerle dahi hassas sonuçlar verebilmesidir^{116,117}.

Periimplantitiste implant yerleşimi açısından alt çene ve üst çene arasında anlamlı farklılık ortaya konulamamıştır¹²⁰. Periimplantitisin alt çene-üst çene ve anterior-posterior bölgeler arasındaki istatistiksel farklılığı saptanamamıştır¹²¹. Buna karşın kayıtlı sağlık verileri üzerinden yapılan bir çalışmada 2127 hasta ve 6129 implantı değerlendirmiş, 204 stabil implant ve 204 periimplantitisin karşılaştırılması sonuçlarına göre üst çenedeki implant yerleşiminin periimplantitise karşı anlamlı derecede yüksek oranda koruyucu olduğunu ortaya koymuşlardır¹²². Bizim araştırmamızda ise üst çenede periimplantitis varlığı alt çenede periimplantitis varlığına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Araştırmamızı sınırlı sayıda hasta üzerinden yürütmemizin bu sonucun sebeplerinden biri olabileceğini, diğer bir sebebin ise üst çenede kemik sertliğinin azalması ve alt çeneye oranla spongioz kemik kısmının

dolayısıyla iltihabın daha kolay yayılabileceği alanların artması olabileceğini düşünmekteyiz.

İmplant üstü protezlerin sabit ya da hareketli olması ile ilgili değerlendirmelere bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır¹²⁰. Çok üyeli sabit protez varlığının periimplantitise karşı anlamlı derecede yüksek oranda koruyucu olduğunu belirtmişlerdir¹²². Bu çalışmadan farklı olarak periimplantitisin, implant üstü sabit protez varlığında hareketli protez ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede artmış olduğunu gözledik. Bunun nedenleri olarak hareketli protezlerin altında yer alan implantların çevresinde optimum seviyeye yakın ağız hijyeni sağlanabilmesini, sabit protezlerin dizaynına bağlı olarak mikrobiyal birikimin artmasını, sabit protez için gereken implant sayısının artış göstermesine bağlı olarak rezervuar bölgelerin artmasını ve implant yerleşimlerinin birbirine yaklaşması ile implantlar arası kemik kaybının artabilecek olmasını düşünmekteyiz.

Periimplantitiste sağlıklı implantlara göre plak indeksinde, kanama indeksinde ve sondalanabilir cep derinliğinde artış görülmektedir. Sağlıklı, periimplanter mukozitis ve periimplantitisli hastalar karşılaştırıldığında, periimplantitisli grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek oranda plak birikimi, sondalamada kanama ve sondalanabilir cep derinliği saptanmıştır¹²³. Periimplantitis ve kontrol grubu arasında görülebilir plak indeksi açısından anlamlı farklılık saptanamamış buna karşın periimplantitis grubunda kontrol grubuna göre sondalanabilir cep derinliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur¹²⁴. Plak indeksi ve sondalanabilir cep derinliği periimplantitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak gözlenmiştir¹²⁵. Sondalamada kanama, püy varlığı ve sondalabilir cep derinliği ölçümlerinin periimplantitis grubunda sağlıklı gruba oranla yüksek olduğu belirtilmiştir¹²⁶. Çalışmamızda da literatürdeki örneklerle benzer şekilde periimplantitis grubunda plak indeksi ve sondalamada kanama değerlerinde, sondalanabilir cep derinliği miktarında yüksek anlamlılık derecesinde artış saptanmıştır. Günümüzde periimplantitisin teşhisi, tedavisi ve tedavi etkinliğinin ortaya konulması açısından klinik değerlendirmeler vazgeçilmez durumdadır.

İmplant çevresinde yer alan yapışık dişeti miktarının yetersizliğinin periimplantitis üzerine etkisi hakkında şu anki literatürde kısıtlı kanıt bulunmaktadır^{24,127}. Yapılan sistematik derlemelerde 2 mm daha az olan yapışık dişeti

miktarının plak birikimini ve yumuşak dokudaki enflamasyonu arttıracakı belirtilmiştir¹²⁸. Yeterli oral hijyenin sağlanabildiği durumlarda bile yapışık dişeti eksikliğinde daha yüksek plak skorları gösterilmiştir¹²⁹. Bu araştırmalara benzer olarak sağlıklı grupta anlamlı oranda daha yüksek yapışık dişeti miktarı saptanmış bulunmaktayız. Bu sonuca göre periimplanter hastalığın şiddeti arttıkça yumuşak ve sert doku kayıplarına bağlı olarak yapışık dişeti miktarının da azalacağı çıkarımı yapılabilir. Yapışık dişeti miktarının periimplanter hastalık üzerine olan etkisinin daha iyi analiz edilebilmesi için daha fazla hasta sayısı, uzun süreli olarak yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Püy oluşumu, enfeksiyon ve enflamatuar lezyon gelişimi sonucunda görülmektedir¹³⁰. Periimplanter doku enflamasyonu durumunun saptanmasında, sondalamada kanama kriteri ile birlikte püy oluşumunun beraber kullanılması yaygındır¹³¹. Periodontal hastalık durumunda püy oluşumunun gözlemlenebilmesi için, amalgam düzeltilmesi ve parlatılmasında kullanılan brinsuvar aracılığı ile dişeti kenarına lateral yönde baskı uygulanması önerilmiştir. Dişeti oluşunda berrak olmayan bir eksüda görülüyorsa püy oluşumu pozitif olarak değerlendirilebilir¹³². 588 hasta üzerinde yapılan çalışmada, gruplar arası klinik tanı konulurken sondalamada kanama ve püy varlığı birlikte kullanılmıştır. Cep derinliği ölçüldükten sonraki 15 saniye içerisinde püy varlığının görülmesi pozitif olarak değerlendirilmiştir¹³³. 218 hastada yapılan bir çalışmada püy oluşumu görülmesinin periimplantitis için değerlendirme kriterlerinden olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte implant çevresinde kemik kaybı miktarının püy varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹³⁴. Çalışmamızda püy varlığını periimplantitis grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Ancak toplam örneklem sayısının düşük olması nedeniyle bu bulguların başkaca çalışmalarla desteklenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz. Gelecekte yapılacak çalışmalarda grup içi ve gruplar arası standardizasyonun artırılabilmesi için; aynı ağızda hem sağlıklı implantların hem de periimplantitise sahip implantların karşılıklı değerlendirmelerinin yapılması gerekmektedir.

IL-1 β kemik dokusunda rezorpsiyonu uyaran ve kemik oluşumunu sınırlayan enflamatuar süreçlerde rol almaktadır^{40,44}. IL-1 β sitokin miktarlarının periimplantitis ve sağlıklı kontrol grupları arasında karşılaştırıldığı birçok makale bulunmaktadır. Periimplanter mukozitis hastalarının PİOS'unda sağlıklı gruba göre istatistiksel

anlamda yüksek oranda IL1- β saptanmıştır⁴³. 32 hasta üzerinde yapılan klinik bir çalışmada implantlar ve orta hatta göre implantlara simetrik konumda bulunan doğal dişlerin çevresinde klinik ve biyokimyasal analizlerin sonucunda hem DOS hem de PİOS'ta IL1- β miktarının plak indeksi, gingival indeks, sondalamada kanama ve kemik kaybı ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır⁴⁵. Sağlıklı implantlar ve periimplantitis arasında IL1- β sitokin miktarları yönünden anlamlı olarak fark olmadığı bildirilmiştir^{124,126,135}. Her ne kadar yapılan literatür taramasında periimplantitis ve sağlıklı implant karşılaştırmalarında, periimplantitiste IL-1 β PİOS değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu çalışmalar^{43,45} bulunsa da anlamlı derecede farklılık saptanmayan çalışmalar^{124,126,135} da bulunmaktadır. Çalışmamızda deney ve kontrol grubu arasında IL-1 β sitokin miktarı açısından anlamlı düzeyde farklılık bulunmamaktadır. Bunun sebebinin farklı çalışmalarda kullanılan ELISA kitlerinin hassasiyet aralıkları ve minimum sitokin miktarı saptayabilme düzeyleri arasındaki farklılıklar olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla beraber sağlıklı grupta meydana gelmiş olabilecek subklinik enflamasyonun hastalıklı grupla arasındaki sitokin miktarı farkında etkili olabileceği hususu gözardı edilmemelidir.

IL-12, otoimmün hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar ve kanserlere karşı immün sistemin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır⁵¹. IL-12 miktarlarının periimplantitis ve sağlıklı implant gruplar arasında karşılaştırılmasında PİOS'ta^{53,136} ve tükürükte⁵⁴ anlamlı farklılık bulunamamıştır. Çalışmamızda bu araştırmalara benzer olarak IL-12 açısından anlamlı düzeyde farklılık saptanamamıştır ve önceki çalışmaların sonuçları nitelik olarak desteklenmiştir. IL-12'nin periimplantitisteki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi açısından daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

IL-17A, T hücreleri tarafından aktive edilmekte olan proenflamatuar bir sitokindir. IL-17 ailesinin ilk ortaya konulan üyesidir⁵⁵. Periimplantitisli gruplarda PİOS'da^{57,137} ve doku düzeyinde¹³⁸ sağlıklı gruplara göre IL-17 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda IL-17 seviyesinin periimplantitis grubunda sağlıklı gruba göre 2 kat arttığını ve bu artışın istatistiksel anlamlı olduğunu saptadık.

IL-23 , IL-12 ile benzerlik göstererek proenflamatuar mekanizmalara aracılık etmektedir⁵². Periimplanter mukozitis ve periimplantitis arasında PİOS IL-23 seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır¹³⁹. Doku örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda periimplantitisli gruplarda kontrol grubuna göre dokudaki IL-23

düzeyinin⁵⁹ ve IL-23 mRNA düzeyinin¹⁴⁰ anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda IL-23 seviyeleri periimplantitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. Bu durum periimplantitis grubundaki hastalarımızda ileri kemik kayıplarının gerçekleşmiş olup hastalık şiddetinin yüksek olmasına bağlıdır. Periimplantitisin ilerleme hızı, halihazırdaki sert doku yıkım miktarları ve hastalık şiddeti açısından periimplantitiste farklı alt formların olup olmadığı konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır. Periimplanter hastalığın farklı aşamalarında IL-23 sitokin düzeyleri arasında farklı sonuçlar bulunmuş olması, IL-23 üzerine daha fazla araştırmanın daha yüksek örneklem sayısı ile yapılmasını gerektirmektedir.

MCP-1 ileri periodontal enflamasyon görülen aktif hastalık bölgelerinde monositlerin regülasyonu ve mobilizasyonunda önemli rol üstlenen bir kemokindir⁶². Periimplantitis görülen grupta kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmiş seviyede MCP-1 saptanmıştır¹⁴¹. Başka bir çalışmada kronik periodontitis grubu sağlıklı grupla karşılaştırıldığında MCP-1 DOS seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur⁶². Doku kültürleri üzerine yapılan bir çalışmada periodontal sağlıklı bireylerden elde edilen fibroblastlarla karşılaştırıldığında periodontitisli ve periimplantitisli bireylerden elde edilen fibroblastlarda daha yüksek düzeyde MCP-1 ekspresyonu gerçekleştiğini ortaya koymuşlardır¹⁴². Periimplantitis grubu ve perimplanter sağlıklı grup karşılaştırıldığında MCP-1 tükürük sitokin seviyeleri açısından farklılık bulunamamıştır¹⁴³. Çalışmamızda periimplantitis grubunda MCP-1 sitokin miktarında artış görülmüş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Literatür incelemesi sonucunda periimplanter sağlık ve hastalık durumlarında MCP-1 düzeyleri üzerinde yapılan kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Periimplantitiste PİOS MCP-1 düzeyleri ile ilgili olarak daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

OPG, çözünebilir bir moleküldür ve osteoklast farklılaşmasının doğal olarak bir inhibitörü görevini üstlenir. Osteoklastogenez inhibitör faktörü olarak da bilinmekle beraber, RANKL'in tuzak reseptörüdür. RANKL'e yüksek afinitesi sayesinde bağlanmaktadır. RANK-RANKL etkileşimini antagonize ederek osteoklastogenez baskılar ve kemik oluşumunu destekler⁷². Periimplantitis ve sağlıklı implantlar PİOS OPG düzeyleri açısından karşılaştırıldığında sağlıklı implantların OPG miktarında

anlamalı artış görülen¹³⁶, periimplantitis grubu OPG miktarında anlamalı artış görülen^{72,80,144} ve istatistiksel olarak farklılık saptanmayan¹⁴⁵ farklı çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda total OPG miktarında periimplantitis grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel düzeyde anlamalı farklılık görülmemiştir. OPG düzeylerinin incelendiği çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Çalışmalarda ortaya çıkan bu farklılıkların enflamasyonun ilerlediği dönemlerde kemik kaybı arttıkça osteoklast sayısının azalmaya başlayabileceğini ve bu sebeple OPG miktarının da artabileceğini gösterdiğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte kemik yıkım ve yapım mekanizmalarının aynı anda devam etmesi dolayısıyla OPG miktarında farklı sonuçlara ulaşılmış olabilir.

RANK esas olarak osteoklast prekürsör hücrelerinden, olgun osteoklastlardan, fibroblastlardan, dendritik hücrelerden, T ve B hücrelerinden salgılanmakta olan transmembran bir proteindir. RANKL, RANK'a bağlanarak kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır. Bu olay osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonu yolu ile gerçekleşmektedir^{73,76}. Kemik turnover kısmi olarak OPG-RANK/RANKL yolu tarafından düzenlenmektedir. RANK'ın tuzak reseptörü olan OPG konsantrasyonları, RANKL'a oranla görece olarak artmış olduğunda RANK'ın RANKL ile bağlantısını inhibe etmektedir⁷¹. PİOS sRANKL düzeyleri üzerine yapılan çalışmalarda sağlıklı ve periimplantitis grupları arasında anlamalı farklılık saptamayan^{123,136}, periimplantitis grubunda anlamalı derecede artış saptayan^{72,80,144,146} farklı çalışmalar tespit edilmiştir.. Çalışmamızda her iki grup arasında sRANKL seviyeleri açısından anlamalı düzeyde farklılık saptamadık. Çalışmamızın dizaynı ile belirli bir zamandaki sitokin miktarları ölçüldüğünden statik durum saptanmıştır. sRANKL PİOS seviyelerinin periimplanter hastalık süresince dinamik değişimlerinin saptanabilmesi için farklı zamanlarda yapılan takiplerle desteklenen kapsamlı uzun süreli çalışmalar gerekmektedir.

Periodontitiste RANKL/OPG gen ekspresyonları oranındaki artışın bölgesel osteoklastogenezde ve osteoklastik kemik yıkımında karar verici olabileceği düşünülmektedir. Periodontal hastalık durumunda RANKL/OPG oranı sağlıklı duruma göre anlamalı derecede artış göstermektedir⁷³. Periimplantitis ve sağlıklı gruplar arasındaki analizlerde RANKL/OPG oranının perimplantitiste anlamalı derecede yüksek bulunduğu¹³⁶ ve iki grup arası istatistiksel anlamalı farklılık saptanamadığı çalışmalar^{72,144} mevcuttur. Biz çalışmamızda sRANKL/OPG oranının istatistiksel olarak anlamlılık göstermediğini saptadık. Bu sonucun farklı ticari ELISA kitlerinin

minimum hassasiyet düzeyleri arasındaki farklılıklardan ileri geldiğini düşünmekteyiz. sRANKL/OPG oranının hastalık tanısı düzeyinde gösterdiği farklılıkların daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi için daha büyük örneklem sayıları üzerinde yapılacak araştırmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

M-CSF (diğer ismiyle CSF-1), monosit/makrofaj ailesi prekürsör hücrelerinin hayatta kalması ve proliferasyonu ile beraber bunların olgun fagositlere farklılaşmasını düzenleyen bir molekül olarak tanımlanmaktadır^{82,85}. Periodontal sağlıklı ve periodontitisli deney gruplarının DOS'unda¹⁴⁷ ve tükürüğünde^{147,148} M-CSF düzeyleri karşılaştırıldığında periodontitiste M-CSF düzeyleri istatistiksel anlamlı düzeyde yükselmiştir. Agresif periodontitis ve sağlıklı grupların DOS ve serumda bulunan M-CSF düzeyleri karşılaştırıldığında agresif periodontitiste anlamlı derecede yüksek miktarda M-CSF saptanmıştır⁹⁰. Şu anki literatür taramasından elde ettiğimiz verilere göre PİOS örneklerinde M-CSF miktarını değerlendiren başkaca bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamız literatürde bu yönüyle bir ilk olarak gözükmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre periimplantitis grubunda sağlıklı gruba göre M-CSF seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış bulunmuştur. M-CSF'nin RANKL ile indüklenen osteoklast oluşumunu uyarmasının, periimplantitiste PİOS'ta sağlıklı gruba göre daha yüksek seviyede bulunmasını destekler nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

TRAF 6, hücre içi sinyallerle ilgili rol oynamasının yanı sıra bağışıklık, enflamasyon ve osteoporoz gibi birçok hastalıkla ilişkili durumlarda da önemli role sahiptir⁹⁴. TRAF ailesi proteinleri sitoplazmik proteinlerdir ve belirli bir moleküler işlem serisi sonucunda gerçekleşen hücre ölümü olan apoptozun negatif kontrolünü yürütmektedir⁹². Periapikal lezyonlarda TRAF 6'nın hücresel ekspresyonu ile osteoklast hücresi sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmış, TRAF 6'nın osteoklast farklılaşması, fonksiyonu ve sağkalımı üzerindeki etkilerinin periapikal lezyonlarda esansiyel olabileceğini belirtilmiştir⁹⁴. TRAF 6'nın NF-κB ve JNK sinyalleri aktivasyonunu regüle ederek proenflamatuvar sitokinleri arttırmakta olduğu ve insan periodontal ligament hücrelerinde IL-17 stimülasyonu sonucunda TRAF 6 ekspresyon düzeylerinin arttığı vurgulanmıştır⁹⁶. Çalışmamız sonucunda periimplantitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek miktarda TRAF 6 saptanmıştır. Periodontitiste ve periimplantitiste TRAF 6'nın oluk sıvısı düzeyleri ile ilgili olan

başkaca bir ELISA analizi saptanamamıştır. Çalışmamız literatürde bu yönden bir ilk olarak gözükmemektedir. Bu bulguların desteklenebilmesi amacıyla hem periodontal hem de periimplanter hastalıklarda TRAF 6 oluk sıvısı düzeyi açısından çalışma yapılması gerekmektedir.

SONUÇLAR

1. PİOS üzerinde ELISA ile yapılan biyokimyasal analizlerin periimplanter hastalıkta erken tanı için klinik verilere yardımcı bir yöntem olarak kullanılması düşünülebilir.
2. İmplantların dağılımı açısından periimplantitis varlığı üst çenede alt çeneye göre yüksek bulunmuştur. Sabit implant üstü protezlerde periimplantitis görülme sıklığı hareketli implant üstü protezlerdekine göre yüksek bulunmuştur.
3. Periimplantitis grubunda plak indeksi, sondalamada kanama, sondalanabilir cep derinliği ve püy varlığı istatistiksel anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur. Yapışık dişeti miktarı ise sağlıklı grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
4. Sağlıklı grupta PİOS IL-23 miktarı; periimplantitis grubunda ise IL-17, M-CSF ve TRAF 6 miktarı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
5. Plak indeksi, sondalamada kanama ve sondalanabilir cep derinliği arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sondalamada kanama ve sondalanabilir cep derinliği ile püy varlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Plak indeksi ve sondalamada kanama ile yapışık dişeti miktarı arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
6. Periimplantitis patogenezinde yer alan biyokimyasal mediatörlerin seviye değişikliklerinin incelenmesiyle hastalıkla ilgili yeni bakış açıları geliştirilebilmesi mümkündür.



KAYNAKLAR

1. Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontol 2000*. 2017;73(1):22–40. doi:10.1111/prd.12179
2. E. R. H. Letter to the Editor. *J Oral Implantol*. 2014;40(5):524. doi:10.1002/j.1834-4461.1991.tb02370.x
3. Al-Ekrish AA. Radiology of Implant Dentistry. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(1):141–156. doi:10.1016/j.rcl.2017.08.010
4. Gomes GH, Misawa MYO, Fernandes C, vd. A systematic review and meta-analysis of the survival rate of implants placed in previously failed sites. *Braz oral res*. 2018;32:e27–e27. doi:10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0027
5. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clin Oral Implants Res*. 1996;7(4):329–336. doi:10.1034/j.1600-0501.1996.070405.x
6. Daubert DM, Weinstein BF, Bordin S, Leroux BG, Flemmig TF. Prevalence and Predictive Factors for Peri-Implant Disease and Implant Failure: A Cross-Sectional Analysis. *J Periodontol*. 2015;86(3):337–347. doi:10.1902/jop.2014.140438
7. Lindahl C, Renvert H, Nine- RS, Roos-jansa AM, Lindahl C, Renvert H. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment . Part I: implant loss and associations to various factors. *J Clin Periodontol*. 2006:283–289. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00907.x
8. Albrektsson T, Canullo L, Cochran D, De Bruyn H. “Peri-Implantitis”: A Complication of a Foreign Body or a Man-Made “Disease”. Facts and Fiction. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(4):840–849. doi:10.1111/cid.12427
9. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 6.; 2015.
10. Ivanovski S, Lee R. Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):116–130.

doi:10.1111/prd.12150

11. Belibasakis GN. Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases. *Arch Oral Biol.* 2014;59(1be):66–72. doi:10.1016/j.archoralbio.2013.09.013
12. Klinge B, Hultin M, Berglundh T. Peri-implantitis. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):661–676. doi:10.1016/j.cden.2005.03.007
13. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):1–6. doi:10.1097/00006199-197401000-00014
14. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, vd. 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(March):S1–S8. doi:10.1111/jcpe.12935
15. Albrektsson T, Isidor F. Consensus Report of Session IV. In: Lang, N.P. and Karring, T., Eds., *Proceedings of the First European Workshop on Periodontology*. İçinde: London, Quintessence Publishing; 1994:365–369.
16. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol.* 2018;45(July 2016):S237–S245. doi:10.1111/jcpe.12953
17. Ribeiro F V., Casati MZ, Casarin RC, vd. Impact of a triclosan-containing toothpaste during the progression of experimental peri-implant mucositis: Clinical parameters and local pattern of osteo-immunoinflammatory mediators in peri-implant fluid. *J Periodontol.* 2018;89(2):203–212. doi:10.1002/JPER.17-0302
18. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, vd. 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 Clin Periodontol.* 2018;45(December 2017):S286–S291. doi:10.1111/jcpe.12957
19. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* 2008;35(SUPPL. 8):286–291. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01274.x

20. Bevilacqua L, Biasi M De, Lorenzon MG, Frattini C, Angerame D. Volumetric Analysis of Gingival Crevicular Fluid and Peri-Implant Sulcus Fluid in Healthy and Diseased Sites: A Cross-Sectional Split-Mouth Pilot Study. *Open Dent J*. 2016;10(1):131–138. doi:10.2174/1874210601610010131
21. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res*. 1994;5(4):254–259. doi:10.1034/j.1600-0501.1994.050409.x
22. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol*. 2001;28(6):517–523. doi:10.1034/j.1600-051x.2001.028006517.x
23. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(2):182–190. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02220.x
24. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2018;45(June 2016):S246–S266. doi:10.1111/jcpe.12954
25. Algraft H, Borumandi F, Cascarini L. Peri-implantitis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012;50(8):689–694. doi:10.1016/j.bjoms.2011.11.020
26. Schwarz F, Sculean A, Engebretson SP, Becker J, Sager M. Animal models for peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 2015;68(1):168–181. doi:10.1111/prd.12064
27. Casado PL, Canullo L, De Almeida Filardy A, Granjeiro JM, Barboza EP, Leite Duarte ME. Interleukins 1 β and 10 expressions in the periimplant crevicular fluid from patients with untreated periimplant disease. *Implant Dent*. 2013;22(2):143–150. doi:10.1097/ID.0b013e3182818792
28. Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant diseases: Diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol*. 2008. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x
29. Salvi GE, Cosgarea R, Sculean A. Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. *J Dent Res*. 2017;96(1):31–37. doi:10.1177/0022034516667484
30. Persson GR, Renvert S. Cluster of Bacteria Associated with Peri-Implantitis. *Clin*

- Implant Dent Relat Res.* 2014;16(6):783–793. doi:10.1111/cid.12052
31. Schwarz F, Mihatovic I, Golubovic V, Eick S, Iglhaut T, Becker J. Experimental peri-implant mucositis at different implant surfaces. *J Clin Periodontol.* 2014;41(5):513–520. doi:10.1111/jcpe.12240
 32. Renvert S, Roos-Jansåker A-M, 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(4):509–516. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01378.x
 33. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 1997;14:9–11. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00189.x
 34. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol.* 2011;38(SUPPL. 11):188–202. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01672.x
 35. Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J Clin Periodontol.* 2003;30(1):14–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12702106>. Erişim Mayıs 1, 2019.
 36. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2010;53:167–181. doi:10.1016/j.clml.2015.04.080
 37. Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res.* 2014. doi:10.1177/0022034514551754
 38. Salvi GE, Cosgarea R, Sculean A. Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. *J Dent Res.* 2017. doi:10.1177/0022034516667484
 39. 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(4):518–521. doi:10.4317/medoral.16.e518
 40. Petković AB, Matić SM, Stamatović N V., Vojvodić D V. 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.
41. Yaghobee S, Khorsand A, Rasouli Ghohroudi AA, Sanjari K, Kadkhodazadeh M. Assessment of interleukin-1 β 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(5):220–224. doi:10.5125/jkaoms.2014.40.5.220
 42. Huynh NCN, Everts V, Pavasant P, Ampornaramveth RS. Interleukin-1 β induces human cementoblasts to support osteoclastogenesis. *Int J Oral Sci.* 2017;9(12):e5-9. doi:10.1038/ijos.2017.45
 43. Petković AB, Matić SM, Stamatović N V., vd. Proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) and chemokines (IL-8 and MIP-1 α) as markers of peri-implant tissue condition. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(5):478–485. doi:10.1016/j.ijom.2010.01.014
 44. 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. doi:10.1196/annals.1384.027
 45. Yaghobee S, Khorsand A, Paknejad M. Comparison of interleukin-1 β Levels in Gingival Crevicular Fluid and Peri-implant Crevicular Fluid and Its Relationship with Clinical Indexes. *J Dent.* 2013;10(1):1–9.
 46. 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(2):217–225. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03441.x
 47. Faizuddin M, Bharathi SH, Rohini N V. Estimation of interleukin-1 β levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease. *J Periodontol Res.* 2003;38(2):111–114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12608903>. Erişim Mart 19, 2019.
 48. Rawlinson A, Dalati MH, Rahman S, Walsh TF, Fairclough AL. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2000;27(10):738–743. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034120>. Erişim Mart 19, 2019.

49. Majeed ZN, Philip K, Alabsi AM, Pushparajan S, Swaminathan D. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dis Markers*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/1804727
50. Ataoglu H, Alptekin NO, Haliloglu S, vd. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(5):470–476. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453123>. Erişim Mart 19, 2019.
51. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. IL-12 Family Cytokines: General Characteristics, Pathogenic Microorganisms, Receptors, and Signalling Pathways. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2016;63(1):1–25. doi:10.1556/030.63.2016.1.1
52. Croxford AL, Kulig P, Becher B. IL-12-and IL-23 in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(4):415–421. doi:10.1016/j.cytogfr.2014.07.017
53. Fonseca FJPO, Junior MM, Lourenço EJ, de Moraes Teles D, Figueredo CM. Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(2):68–72. doi:10.1111/clr.12052
54. Recker EN, Avila-Ortiz G, Fischer CL, vd. A Cross-Sectional Assessment of Biomarker Levels Around Implants Versus Natural Teeth in Periodontal Maintenance Patients. *J Periodontol*. 2015;86(2):264–272. doi:10.1902/jop.2014.140354
55. Kadkhodazadeh M, Ebadian AR, Amid R, Youssefi N, Mehdizadeh AR. Interleukin 17 Receptor Gene Polymorphism in Periimplantitis and Chronic Pe...: EBSCOhost. 2013;(8):2–7. <http://web.a.ebscohost.com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=1a686023-73ac-4061-9779-0a96dccc41ae%40sessionmgr4010>.
56. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 Family Cytokines and the Expanding Diversity of Effector T Cell Lineages. *Annu Rev Immunol*. 2007;25(1):821–852. doi:10.1146/annurev.immunol.25.022106.141557

57. Darabi E, Kadkhoda Z, Amirgazar A. Comparison of the Levels of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-17 in Gingival Crevicular Fluid of Patients with Peri-implantitis and a Control Group with Healthy Implants. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2013;12(1):75–80. doi:012.01/ijaai.7580
58. Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, vd. The involvement of IL-23 and the Th 17 pathway in periodontitis. *J Dent Res.* 2009;88(7):633–638. doi:10.1177/0022034509339889
59. Luo Z, Wang H, Sun Z, Luo W, Wu Y. Expression of IL-22, IL-22R and IL-23 in the peri-implant soft tissues of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 2013;58(5):523–529. doi:10.1016/j.archoralbio.2012.08.006
60. Gaffen SL, Jain R, Garg A V., Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: From mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):585–600. doi:10.1038/nri3707
61. Pradeep AR, Daisy H, Hadge P, Garg G, Thorat M. Correlation of Gingival Crevicular Fluid Interleukin-18 and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Levels in Periodontal Health and Disease. *J Periodontol.* 2009;80(9):1454–1461. doi:10.1902/jop.2009.090117
62. Gupta M, Chaturvedi R, Jain A. Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as an immune-diagnostic biomarker in the pathogenesis of chronic periodontal disease. *Cytokine.* 2013;61(3):892–897. doi:10.1016/j.cyto.2012.12.012
63. Tüter G, Kurtiş B, Serdar M, vd. Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *J Clin Periodontol.* 2005;32(9):1011–1015. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00816.x
64. Yu X, Antoniades HN, Graves DT. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in human inflamed gingival tissues. *Infect Immun.* 1993;61(11):4622–4628. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8406859>. Erişim Nisan 16, 2019.
65. Colotta F, Borré A, Wang JM, vd. Expression of a monocyte chemotactic cytokine by human mononuclear phagocytes. *J Immunol.* 1992;148(3):760–765. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1370516>. Erişim Nisan 16, 2019.

66. Firatli E, Bal B, Uygur C, vd. 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(11):1849–1855. doi:10.1902/jop.2005.76.11.1849
67. Rossi D, Zlotnik A. The Biology of Chemokines and their Receptors. *Annu Rev Immunol.* 2000;18(1):217–242. doi:10.1146/annurev.immunol.18.1.217
68. Daly C, Rollins BJ. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (CCL2) in Inflammatory Disease and Adaptive Immunity: Therapeutic Opportunities and Controversies. *Microcirculation.* 2010;10(3–4):247–257. doi:10.1038/sj.mn.7800190
69. Emingil G, Atilla G, Hüseyinov A. Gingival crevicular fluid monocyte chemoattractant protein-1 and RANTES levels in patients with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2004;31(10):829–834. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00584.x
70. Arikan F, Buduneli N, Kütükçüler N. Osteoprotegerin levels in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(3):283–288. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01463.x
71. Berker E, Günday S, Yamalık N, Akman AC, Güncü GN. Effect of inflammation on cytokine levels and bone remodelling markers in peri-implant sulcus fluid: A preliminary report. *Cytokine.* 2012;59(2):313–316. doi:10.1016/j.cyto.2012.04.024
72. Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A, Sanz M. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(10):1110–1116. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02518.x
73. Mogi M, Ootogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res.* 2004;83(2):166–169. doi:10.1177/154405910408300216
74. Sakata M, Shiba H, Komatsuzawa H, vd. Expression of Osteoprotegerin (Osteoclastogenesis Inhibitory Factor) in Cultures of Human Dental Mesenchymal Cells and Epithelial Cells. *J Bone Miner Res.* 1999;14(9):1486–

1492. doi:10.1359/jbmr.1999.14.9.1486
75. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Periodontal Ligament Cells Under Mechanical Stress Induce Osteoclastogenesis by Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand Up-Regulation via Prostaglandin E2 Synthesis. *J Bone Miner Res.* 2002;17(2):210–220. doi:10.1359/jbmr.2002.17.2.210
 76. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, vd. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: Implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol.* 2007;34(5):370–376. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01061.x
 77. Duarte PM, De Mendonça AC, Máximo MBB, Santos VR, Bastos MF, Nociti Júnior FH. Differential cytokine expressions affect the severity of peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(5):514–520. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01680.x
 78. Jin Q, Cirelli JA, Park CH, vd. RANKL Inhibition Through Osteoprotegerin Blocks Bone Loss in Experimental Periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78(7):1300–1308. doi:10.1902/jop.2007.070073
 79. Cochran D. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1569–1576. doi:10.1111/j.1600-051X.1979.tb01927.x
 80. Yakar N, Guncu GN, Akman AC, Pınar A, Karabulut E, Nohutcu RM. Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid levels of sclerostin, TWEAK, RANKL and OPG. *Cytokine.* 2019;113(March):433–439. doi:10.1016/j.cyto.2018.10.021
 81. Monov G, Strbac GD, Baron M, Kandler B, Watzek G, Gruber R. Soluble RANKL in crevicular fluid of dental implants: A pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2006;8(3):135–141. doi:10.1111/j.1708-8208.2006.00012.x
 82. Bloemen V, Schoenmaker T, De Vries TJ, Everts V. IL-1 β favors osteoclastogenesis via supporting human periodontal ligament fibroblasts. *J Cell Biochem.* 2011;112(7):1890–1897. doi:10.1002/jcb.23109
 83. Ross FP, Teitelbaum SL. α v β 3 and macrophage colony-stimulating factor: Partners in osteoclast biology. *Immunol Rev.* 2005;208:88–105. doi:10.1111/j.0105-2896.2005.00331.x

84. Rhim EM, Ahn SJ, Kim JY, vd. Cryopreservation induces macrophage colony stimulating factor from human periodontal ligament cells in vitro. *Cryobiology*. 2013;67(2):156–162. doi:10.1016/j.cryobiol.2013.06.006
85. Thomson AW, Lotze MT. *The cytokine handbook*. Academic Press; 2003.
86. Hofstetter W, Wetterwald A, Cecchini MC, Felix R, Fleisch H, Mueller C. Detection of transcripts for the receptor for macrophage colony-stimulating factor, c-fms, in murine osteoclasts. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;89(20):9637–9641. doi:10.1073/pnas.89.20.9637
87. Felix R, Cecchini MG, Hofstetter W, Elford PR, Stutzer A, Fleisch H. Rapid publication: Impairment of macrophage colony-stimulating factor production and lack of resident bone marrow macrophages in the osteopetrotic op/op Mouse. *J Bone Miner Res*. 1990;5(7):781–789. doi:10.1002/jbmr.5650050716
88. Kawabe M, Ohyama H, Kato-Kogoe N, vd. Expression of interleukin-34 and colony stimulating factor-1 in the stimulated periodontal ligament cells with tumor necrosis factor- α . *Med Mol Morphol*. 2015;48(3):169–176. doi:10.1007/s00795-014-0094-8
89. Yongchaitrakul T, Lertsirirangson K, Pavasant P. Human Periodontal Ligament Cells Secrete Macrophage Colony-Stimulating Factor in Response to Tumor Necrosis Factor-Alpha In Vitro. *J Periodontol*. 2006;77(6):955–962. doi:10.1902/jop.2006.050338
90. Martins ES, César-Neto JB, Albuquerque-Souza E, vd. One-year follow-up of the immune profile in serum and selected sites of generalized and localized aggressive periodontitis. *Cytokine*. 2019;116(November 2018):27–37. doi:10.1016/j.cyto.2018.12.019
91. Kim N, Kadono Y, Takami M, vd. Osteoclast differentiation independent of the TRANCE–RANK–TRAF6 axis. *J Exp Med*. 2005;202(5):589–595. doi:10.1084/jem.20050978
92. Bilir C. Kanser Kaşeksisinde Enflamasyon ve Hormonların Rolü, Prognostik Önemi ve Sağkalıma Etkileri. Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. 2013.

93. Ertürk Z. İntestinal Bariyer ve Fonksiyon Yetmezliğinin Kansere Kaşeksisindeki Rolü. Tıpta Uzmanlık Tezi. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. 2018.
94. Yang L, Zhang C, Peng B. Immunolocalization of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6 in Rat Periapical Lesions. *J Endod.* 2009;35(6):834–837. doi:10.1016/j.joen.2009.03.011
95. Darnay BG, Besse A, Poblenz AT, Lamothe B, Jacoby JJ. TRAFs in RANK signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2007;597:152–159. doi:10.1007/978-0-387-70630-6_12
96. Lin D, Li L, Sun Y, vd. Interleukin-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF- κ B pathways. *Immunology.* 2014;144(3):472–485. doi:10.1111/imm.12395
97. Khurshid Z, Mali M, Naseem M, Najeeb S, Zafar M. Human Gingival Crevicular Fluids (GCF) Proteomics: An Overview. *Dent J.* 2017;5(1):12. doi:10.3390/dj5010012
98. Brill N, Björn H. Passage of tissue fluid into human gingival pockets. *Acta Odontol Scand.* 1959;17(1):11–21. doi:10.3109/00016355909011229
99. Alfano MC. The origin of gingival fluid. *J Theor Biol.* 1974;47(1):127–136. doi:10.1016/0022-5193(74)90103-9
100. Lamster IB. Evaluation of Components of Gingival Crevicular Fluid as Diagnostic Tests. *Ann Periodontol.* 1997. doi:10.1902/annals.1997.2.1.123
101. Uitto V-J. Gingival Crevice Fluid -an Introduction. *Periodontol 2000.* 2003;31:9–11.
102. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003;31:55–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656996>. Erişim Mayıs 1, 2019.
103. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003;31:32–42.
104. Champagne CME, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for

- periodontal disease. 2003;31:167–180.
105. O’Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The Plaque Control Record. *J Periodontol.* 1972;43(1):38–38. doi:10.1902/jop.1972.43.1.38
 106. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229–235. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1058834>. Erişim Mayıs 5, 2019.
 107. Chung DM, Oh T-J, Shotwell JL, Misch CE, Wang H-L. Significance of Keratinized Mucosa in Maintenance of Dental Implants With Different Surfaces. *J Periodontol.* 2006;77(8):1410–1420. doi:10.1902/jop.2006.050393
 108. 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. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02542.x
 109. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, vd. Primary prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(S16):S152–S157. doi:10.1111/jcpe.12369
 110. Faot F, Nascimento GG, Bielemann AM, Campão TD, Leite FRM, Quirynen M. Can Peri-Implant Crevicular Fluid Assist Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol.* 2015;86(May):631–645. doi:10.1902/jop.2015.140603
 111. Salvi GE, Lang NP. Diagnostic Parameters for Monitorin Peri-implant Conditions. *Oral Maxillofac Implant.* 2004;19(SUPPL.):116–127.
 112. Zani SR, Moss K, Shibli JA, vd. Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. *J Clin Periodontol.* 2016;43(10):825–832. doi:10.1111/jcpe.12586
 113. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine.* 2011;53(1):8–12. doi:10.1016/j.cyto.2010.08.013
 114. Faot F, Nascimento GG, Bielemann AM, Campão TD, Leite FRM, Quirynen M. Can Peri-Implant Crevicular Fluid Assist in the Diagnosis of Peri-Implantitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol.* 2015. doi:10.1902/jop.2015.140603

115. Kaklamanos EG, Tsalikis L. A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses. *J Int Acad Periodontol*. 2002;4(2):49–59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12685808>. Erişim Mayıs 6, 2019.
116. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):164–183. doi:10.1111/prd.12117
117. 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. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.12.022
118. Kucharska E, Wróblewska B. Food allergens. *Toxins Other Harmful Compd Foods*. 2017;1592:337–368. doi:10.1201/9781315368535
119. Wassall RR, Preshaw PM. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):65–79. doi:10.1111/prd.12109
120. Canullo L, Peñarrocha-Oltra D, Covani U, Botticelli D, Serino G, Penarrocha M. Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(3):376–382. doi:10.1111/clr.12557
121. Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MAP, Renvert S, Bianchini MA. Risk indicators for Peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(2). doi:10.1111/clr.12772
122. Kordbacheh Changi K, Finkelstein J, Papapanou PN. Peri-implantitis prevalence, incidence rate, and risk factors: A study of electronic health records at a U.S. dental school. *Clin Oral Implants Res*. 2019;30(4):306–314. doi:10.1111/clr.13416
123. 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(4):226–233.
124. Hultin M, Gustafsson A, Hallström H, Johansson LÅ, Ekfeldt A, Klinge B.

- Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13(4):349–358. doi:10.1034/j.1600-0501.2002.130402.x
125. Zhang Y, Wang C, Jinbu Y, Itoh H, Kusama M. Increased IL-6 Levels in Peri-Implant Crevicular Fluid Correlate with Peri-Implantitis. *Oral Med Pathol.* 2008;10(3):95–99. doi:10.3353/omp.10.95
 126. 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-. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(2):212–223. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01322.x
 127. Wennström JL, Derks J. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clin Oral Implants Res.* 2012;23:136–146. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02540.x
 128. Lin G-H, Chan H-L, Wang H-L. The Significance of Keratinized Mucosa on Implant Health: A Systematic Review. *J Periodontol.* 2013;84(12):1755–1767. doi:10.1902/jop.2013.120688
 129. Rocuzzo M, Grasso G, Dalmaso P. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(4):491–496. doi:10.1111/clr.12563
 130. Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant diseases: Diagnosis and risk indicators. İçinde: *Journal of Clinical Periodontology.* ; 2008. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x
 131. Lin G-H, Kapila Y, Wang H-L. Parameters to Define Peri-implantitis : A Review And A Proposed Multi-Domain Scale. *J Oral Implantol.* 2017;43(6):491–496.
 132. Naito A, Azuma S, Tanaka S, Miyazaki T. Severe osteopetrosis, defective interleukin-1 signaling and lymph node organogenesis in TRAF6-deficient mice. *J Periodontol.* 1990;4(6):353–362. doi:10.1902/jop.1990.61.6.347
 133. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T.

- Effectiveness of Implant Therapy Analyzed in a Swedish Population: Prevalence of Peri-implantitis. *J Dent Res.* 2016;95(1):43–49. doi:10.1177/0022034515608832
134. Roos-Jansaker A-M, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol.* 2006;33(4):296–301. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00908.x
 135. Melo RF, Lopes BMV, Shibli JA, Marcantonio Junior E, Marcantonio RAC, Galli GMT. Interleukin-1 β and Interleukin-6 Expression and Gene Polymorphisms in Subjects with Peri-Implant Disease. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14(6):905–914. doi:10.1111/j.1708-8208.2010.00325.x
 136. Duarte PM, Máximo MBB, Nociti FH, Santos VR, de Mendonça AC, Bastos MF. Effect of Anti-Infective Mechanical Therapy on Clinical Parameters and Cytokine Levels in Human Peri-Implant Diseases. *J Periodontol.* 2009;80(2):234–243. doi:10.1902/jop.2009.070672
 137. Severino VO, Napimoga MH, De Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 2011;56:823–828. doi:10.1016/j.archoralbio.2016.08.021
 138. De Araújo MF, Filho AFL, Da Silva GP, vd. Evaluation of peri-implant mucosa: Clinical, histopathological and immunological aspects. *Arch Oral Biol.* 2014;59(5):470–478. doi:10.1016/j.archoralbio.2014.01.011
 139. Teixeira MKS, Lira-Junior R, Telles DM, Lourenço EJ, Figueredo CM. Th17-related cytokines in mucositis: is there any difference between peri-implantitis and periodontitis patients? *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(7):816–822. doi:10.1111/clr.12886
 140. Mardegan GP, Shibli JA, Roth LA, Faveri M, Giro G, Bastos MF. Transforming growth factor- β , interleukin-17, and IL-23 gene expression profiles associated with human peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(7):e10–e15. doi:10.1111/clr.12846
 141. Venza I, Visalli M, Cucinotta M, De Grazia G, Teti D, Venza M.

- Proinflammatory Gene Expression at Chronic Periodontitis and Peri-Implantitis Sites in Patients With or Without Type 2 Diabetes. *J Periodontol.* 2010;81(1):99–108. doi:10.1902/jop.2009.090358
142. Irshad M, Scheres N, Anssari Moin D, vd. Cytokine and matrix metalloproteinase expression in fibroblasts from peri-implantitis lesions in response to viable *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res.* 2013;48(5):647–656. doi:10.1111/jre.12051
 143. Marques Filho JS, Gobara J, Da Silva Salomao GV, vd. Cytokine Levels and Human Herpesviruses in Saliva from Clinical Periodontal Healthy Subjects with Peri-Implantitis: A Case-Control Study. *Mediators Inflamm.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/6020625
 144. Rakic M, Struillou X, Petkovic-Curcin A, vd. Estimation of Bone Loss Biomarkers as a Diagnostic Tool for Peri-Implantitis. *J Periodontol.* 2014;85(11):1566–1574. doi:10.1902/jop.2014.140069
 145. Wang HL, Garaicoa-Pazmino C, Collins A, Ong HS, Chudri R, Giannobile W V. Protein biomarkers and microbial profiles in peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(9):1129–1136. doi:10.1111/clr.12708
 146. Gürlek Ö, Gümüş P, Nile CJ, Lappin DF, Buduneli N. Biomarkers and Bacteria Around Implants and Natural Teeth in the Same Individuals. *J Periodontol.* 2017;88(8):752–761. doi:10.1902/jop.2017.160751
 147. Martinez GL, Majster M, Bjurshammar N, Johannsen A, Figueredo CM, Boström EA. Salivary Colony Stimulating Factor-1 and Interleukin-34 in Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2017;88(8):e140–e149. doi:10.1902/jop.2017.170081
 148. Lira-Junior R, Åkerman S, Gustafsson A, Klinge B, Boström EA. Colony stimulating factor-1 in saliva in relation to age, smoking, and oral and systemic diseases. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–8. doi:10.1038/s41598-017-07698-4

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Periimplantitiste Periimplanter Oluk Sıvısında Biyokimyasal Mediatör Seviyeleri ve Klinik Parametreler ile İlişkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/15

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.03.2017	2017/15	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒		Anabilim Dalı Başkanlığı'ndan Üst yazı ve Akademik Kurul karar, taahhütname, literatür örneği, BAP yazısı, Özgeçmiş, cd.
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:167	Tarih: 16.03.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. FARUK HAZNEDAROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu	Endodonti	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi(BAŞKAN)	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H ☐	
Prof. Dr. Gamze Aren	Pedodonti	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi(BAŞKAN Y.)	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H ☐	
Prof. Dr. Levent Ertuğrul	Fizyoloji	I.Ü İstanbul Tıp Fakültesi	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa Demirci	Restoratif Diş Tedavisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H ☐	
Prof. Dr. İlknur Özcan	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K X	E ☐	H X	E ☐	H X	
Prof. Dr. Funda Yalçın	Periodontoloji	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H ☐	
Prof. Dr. Nil Cura	Ortodonti	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H ☐	
Prof. Dr. Fatma Gülbahar Işık	Protetik Diş Tedavisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K X	E ☐	H X	E ☐	H X	
Doç. Dr. Yusuf Emes	Ağız, Diş-Çene Hastalıkları Cerrahisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E X	K ☐	E ☐	H X	E ☐	H X	
Op. Dr. Ahmet Kocaşak	Genel Cerrah	S.B Haseki Eğitim	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H ☐	

Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Periimplantitiste Periimplanter Oluk Sıvısında Biyokimyasal Mediator Seviyeleri ve Klinik Parametreler ile İlişkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/15

Y.Doç.Dr. Pembe Çağatay	Biyoistatistik	I.Ü. Sağlık Hizmetleri Mes.Yük Okulu	E ☐	KX	E ☐	H X	E X	H ☐	
Doç.Dr.Güçlü Akyürek	Hukuk	MEF.Ü.Hukuk Fak	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H ☐	
Y.Doç.Dr.Zeliha Pala Kara	Farmakoloji	I.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☐	KX	E ☐	H X	E ☐	H X	
Zahide Yonca Onur	Finansman	MDT Müh. LTD	E ☐	KX	E ☐	H X	E X	H ☐	

*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PERİİMLANTİİSTE PERİİMLANTER OLUK SIVISINDA BİYOKİMYASAL MEDİATÖR SEVİYELERİ VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİLERİ

ORIJİNALLIK RAPORU

% 6	% 3	% 2	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 2
2	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
4	astamuse.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to Izmir Katip Āelebi Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
8	www.ncbi.nlm.nih.gov	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ozan Burak	Soyadı	İskefli
Doğ. Yeri	İstanbul	Doğ. Tar.	20.12.1986
Uyruğu	TC	TC Kim No	38887592370
Email	burakiskefli@gmail.com	Tel	(532) 566 25 69

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2009
Lise	Vefa Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Diş Hekimi	Dentopia Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği	2017-....
2.	Diş Hekimi	Hospitadent Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği	2014-....
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	81.75	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office	İyi
Windows 10	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Spor yapmak , Davul çalmak

