



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

**DOKTORA
TEZİ**

**PERİODONTİTİS İLE PERİ-İMLANTİTİS
LEZYONLARININ APOPTOZİS VE OTOfAJİ
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZKAN ÖZKOÇER

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

EYLÜL 2021



**PERİODONTİTİS İLE PERİ-İMLANTİTİS LEZYONLARININ APOPTOZİS
VE OTOFAJİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Özkan ÖZKOÇER

**DOKTORA TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EYLÜL 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,

Tez olarak sunduğum bu araştırmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Özkan ÖZKOÇER

08/09/2021

PERİODONTİTİS İLE PERİ-İMLANTİTİS LEZYONLARININ APOPTOZİS VE OTOFAJİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

(Doktora Tezi)

Özkan ÖZKOÇER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2021

ÖZET

Periodontitis, doğal diş etrafındaki destek dokunun yıkımı nedeniyle diş kaybıyla sonuçlanabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Dental implantlar diş kaybının tedavisindeki başarıları nedeniyle gittikçe artan kullanıma sahiptir. İmplant etrafındaki destek dokuların yıkımıyla karakterize bir hastalık olan peri-implantitis, implant sağkalımını etkilemektedir. Periodontitis ve peri-implantitis inflamasyonla karakterize olmalarına karşın bu iki hastalığın patofizyolojisine ilişkin bilgiler sınırlıdır. Çalışmamızda doku yıkımında rol oynayan apoptozis ve otofaji mekanizmalarının periodontitis ile peri-implantitis hastalarındaki etkilerini detaylıca incelenmesi ve her iki grubun birbiri ile karşılaştırılması amaçlanılmıştır. 52 adet hastadan, 64 adet eksizyonel biyopsi materyali elde edilmiştir. Hastaların operasyon öncesinde plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği ve klinik ataşman kaybı değerleri kaydedilmiştir. Alınan biyopsi materyalleri; Hematoksilen eozin, Mason 3'lü boyama, İmmünohistokimyasal boyama, TUNEL boyama yöntemleri ile boyanmıştır. Boyama sonucu elde edilen preparatlar incelenmiştir. İnceleme sonucu elde edilen laboratuvar verileri ile hastalardan operasyon öncesi elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Hastaların plak değerleri arttığında periodontitis ve peri-implantitis seviyelerinin de arttığı gözlenilmiştir. Hastaların mesial, distal bölgelerinin bukkal, lingual / palatinal bölgelere göre daha çok plak birikimine ve temizlenmemeye yatkın olduğu bunun neticesinde aproksimal bölge inflamasyonunun, doku yıkımının daha fazla olduğu görülmüştür. Epitel bariyere sahip doğal diş yapısının hastalıktan korunmadaki etkinliğinin hastalık başladıktan sonra yıkımın artışı yönünde bir dezavantaj oluşturduğu görülmüştür. Otofajiyi gösteren belirteçlerden LC3 ve Beclin-1 moleküllerinin peri-implantitis hasta grubunda daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür. Otofajinin periodontal hastalıklar karşısında koruyucu etkisi gingival indeks ve ataşman kaybı değerleri ile olan negatif korelasyonuyla gösterilmiştir. Otofajini savunma hücreleri üzerinde olan etkisi sayesinde bağ doku ve kemik dokudaki yıkımın yavaşlatıldığı sonucuna varılmıştır. Apoptozisin, otofajiden farklı olarak doku yıkımı lehine etkinliği olduğu gösterilmiştir.

Bilim Kodu : 1048

Anahtar Kelimeler : Periodontitis, peri-implantitis, apoptozis, otofaji

Sayfa Adedi : 141

Danışman : Prof. Dr. Mehmet YALIM

COMPARISON OF PERIODONTITIS AND PERI-IMPLANTITIS LESIONS IN
TERMS OF APOPTOSIS AND AUTOPHAGY

(Ph. D. Thesis)

Özkan ÖZKOÇER

GAZI UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

ABSTRACT

Periodontitis is an inflammatory disease that can result in tooth loss due to the destruction of the supporting tissue around the natural tooth. Dental implants are in increasing use due to their success in treating tooth loss. Peri-implantitis, a disease characterized by the destruction of supporting tissues around the implant, affects implant survival. Although periodontitis and peri-implantitis are characterized by inflammation, information on the pathophysiology of these two diseases is limited. In our study, it was aimed to examine in detail the effects of apoptosis and autophagy mechanisms that play a role in tissue destruction in patients with periodontitis and peri-implantitis, and to compare both groups with each other. 64 excisional biopsy materials were obtained from 52 patients. Plaque index, gingival index, pocket depth and clinical attachment loss values of the patients were recorded before the operation. Biopsy materials taken; Stained with hematoxylin eosin, Mason 3-stain, Immunohistochemical staining, TUNEL staining methods. Preparations obtained as a result of dyeing were examined. The laboratory data obtained as a result of the examination and the data obtained from the patients before the operation were evaluated statistically. It was observed that when the plaque values of the patients increased, the levels of periodontitis and peri-implantitis also increased. It has been observed that the mesial and distal regions of the patients are more prone to plaque accumulation and non-clearance than the buccal, lingual / palatal regions, and as a result, the proximal region inflammation and tissue destruction are more common. It has been observed that the effectiveness of the natural tooth structure with epithelial barrier in preventing the disease creates a disadvantage in the direction of increased destruction after the disease starts. LC3 and Beclin-1 molecules, which are markers showing autophagy, were found to have higher values in the peri-implantitis patient group. The protective effect of autophagy against periodontal diseases was demonstrated by its negative correlation with gingival index and attachment loss values. It has been concluded that the destruction of connective tissue and bone tissue is slowed down thanks to its effect on autophagy defense cells. Unlike autophagy, apoptosis has been shown to be effective in favor of tissue destruction.

Science Code : 1048

Key Words : Periodontitis, peri-implantitis, apoptosis, autophagy

Page Number : 141

Supervisor : Prof. Dr. Mehmet YALIM

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca her türlü tecrübesini ve bilgisini içtenlikle paylaşan en büyük şansım Sayın Prof. Dr. Mehmet YALIM hocama,

Doktora sürecimi yardımları ve aktardıkları bilgiler ile kolaylaştıran çok kıymetli Sayın Doç. Dr. Burcu ÖZDEMİR ve Sayın Doç. Dr. Ahu URAZ hocama,

Doktora eğitimimin başlangıcında ve devamında her türlü desteği sağlayan değerli dostlarım Dr. Dt. Ezgi Sıla TAŞKALDIRAN, Dr. Dt. Nazife HAMURCU'ya ve Dr. Dt. Çise NAZIM'a

Varlıkları ile bana enerji ve mutluluk veren kıymetli dostlarım; Dt. Habibe AKKALE, Dt. Kemal BİNİCİ, Dt. Merve ALTIKAT, Dt. Ilgın MANAV, Dt. Cemre ALTAY, Dt. Seher ARSEVEN, Dt. Müge AYDOĞAN, Dt. Seyide YURDUSEVEN ve Dr. Dt. Samet TUNÇ'a ve bir kidedemide en üst nokta olan Dr. Dt. Alican BARAN'a,

Doktora sürecinde yol arkadaşlığı ile huzur bulduğum Dt. Ece GÜNER'e, yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım; Uzm. Dt. Büşra BELDAĞ, Dt. Memnune DİNÇ, Dt. Bejna BOZYEL, Dr. Dt. Göktuğ EBERLİKÖSE, Dr. Dt. Cansu GÜRSOY, Dt. Yousef TATO ve Dr. Öğr. Üyesi Cenkhan BAL'a

İyilik meleği, yardımsever, çok değerli; Fatma DÖNMEZTÜRK'e, Dilek ASGARİ'ye, Şeyma Er'e, Emine DEMİREZEN'e ve Erdoğan İBİŞ'e

Bu süreçte dertleştiğim ve hep yanımda olan babam Ali SAVARİ ve kardeşim Mehmet Utku SAVARİ'ye

Önümde her zaman güzel bir örnek ve rehber olan sevgili ablam Selen FİLİZGÖK ve ağabeyim Mehmet FİLİZGÖK'e,

Yaşamıma anlam katan mutluluk kaynağım oğlum Aras ÖZKOÇER ve bana bu hediyeyi veren en yakın arkadaşım, yoldaşım, eşim Süheyla Esra ÖZKOÇER'e,

Beni yetiştiren, her zaman yanımda olan, sahip olduğum her şeyin sebebi; mükemmel bir anne ve baba olan; Selma ÖZKOÇER ve Hüseyin ÖZKOÇER'e,

Tez çalışmama maddi destek sağlayan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Diş ve İmplant Çevresi Bağ ve Destek Dokuda Sağlık.....	5
2.2. Diş ve İmplant Çevresi Bağ ve Destek Dokuda Hastalık.....	7
2.3. Diş ve İmplant Çevresi Bağ ve Destek Doku Hastalıklarında Sınıflandırma.....	9
2.4. Peri-implant ve Periodontal Dokular Arasındaki Farklılıklar	11
2.5. Diş ve İmplant Çevresi Bağ ve Destek Doku Hastalıklarında Yıkım Mekanizmaları.....	11
2.5.1. Mikroorganizmaların dokudaki yıkım yöntemleri.....	14
2.5.2. Konak dokunun sebep olduğu yıkım	15
2.6. Konak Doku Yıkım Mekanizmalarından Apoptozis	17
2.7. Konak Doku Yıkım Mekanizmalarından Otofaji.....	20
2.8.Yıkım Mekanizmalarının Diş ve İmplant Çevresi Bağ ve Destek Doku Üzerindeki Etkileri	22
2.8.1. Yıkım mekanizmalarının doğal dişler etrafındaki etkileri.....	23
2.8.2. Yıkım mekanizmalarının implant etrafındaki etkileri	26
2.9. Doğal Dişler ve İmplantlar Etrafındaki Doku Yıkımında Farklılıklar	29

	Sayfa
2.10. Periodontal/Peri-implant Hastalıkların Tedavileri	33
2.10.1. Periodontitis Tedavisi	34
2.10.2. Peri-İmplantitis tedavisi.....	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Hasta Seçimi.....	41
3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenilmesi.....	42
3.3 Doku örneklerinin Alınması Öncesi Yapılan İşlemler	43
3.4. Cerrahi İşlem Öncesi Klinik Ölçümlerin Yapılması	43
3.5. Flap Operasyonu Esnasında Granülasyon Dokusunun Alınması Saklanması ve Transferi	45
3.6. Laboratuvar Aşamaları.....	45
3.6.1. Hemotoksilen eozin boyama aşamaları.....	46
3.6.2. Masson'un üçlü boyama aşamaları	46
3.6.3. İmmünohistokimyasal boyama	47
3.6.4. Tunel inceleme hazırlığı	48
3.7. Biyopsi Örneklerinin İncelenmesi	49
3.8. İstatistiksel Değerlendirme	49
4. BULGULAR	51
4.1. Genel Veriler	51
4.2 Hasta Tedavi Hikayesi ve Hijyen Alışkanlıklarına Yönelik Veriler	51
4.2.1 Hastaların tedavi geçmişlerine yönelik veriler.....	51
4.2.2 Hastaların Oral Hijyen Alışkanlıkları	53
4.3. Klinik Ölçümler	54
4.3.1. Plak indeks (PI) skorlarının değerlendirilmesi.....	54
4.3.2. Gingival indeks (GI) skorlarının değerlendirilmesi	56
4.3.3 Cep derinliği (CD) skorlarının değerlendirilmesi	58

	Sayfa
4.3.4. Sondlamada kanama (SK) skorlarının değerlendirilmesi.....	59
4.3.5. Atışman kaybı (AK) skorlarının değerlendirilmesi.....	60
4.4. Laboratuvar İncelemesi Sonucunda Elde Edilen Veriler	61
4.4.1. Hemotoksilen eozin tekniği ile inceleme sonucu elde edilen veriler .	78
4.4.2. Massonun üçlü boyama tekniği ile inceleme sonucu elde edilen veriler	80
4.4.3. İmmünohistokimya tekniği ile yapılan inceleme sonucu elde edilen veriler	80
4.4.4. TUNEL tekniği ile yapılan inceleme sonucu elde edilen veriler	82
4.5. Genel İstatiksel Hasta Verilerinin, Klinik ve Laboratuvar Verilerin Birbirleriyle Olan Korelasyon İlişkileri.....	83
5. TARTIŞMA.....	93
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	113
KAYNAKLAR.....	115
EKLER.....	133
EK-1. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı	134
EK-2. Biyoistatistiksel Öndeğerlendirme Sonucu	135
EK-3. Olgu Rapor Formu	136
EK-4. İndeksler	137
EK-5. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	138
ÖZGEÇMİŞ	141

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Silness ve Loe'nin plak indeksi skor ve kriterleri.....	44
Çizelge 3.2. Loe ve Silness'in gingival indeks skor ve kriterleri	44
Çizelge 4.1. İnceleme için alınan biyopsi materyallerinin ağız içindeki bölgelere göre dağılımı	51
Çizelge 4.2. Hastaların tedavi geçmişi değerlendirmesi	52
Çizelge 4.3. Hastaların oral hijyen eğitimi almış olma durumları	53
Çizelge 4.4. Hastaların diş fırçalama sıklıklarının değerlendirilmesi	53
Çizelge 4.5. Hastaların arayüz fırçası kullanma sıklıklarının değerlendirilmesi	53
Çizelge 4.6. Hasta gruplarının ortalama PI skorlarının istatistiksel değerlendirmesi.....	54
Çizelge 4.7. Hasta gruplarının mesial, distal, bukkal ve lingual/palatinal PI skorlarının istatistiksel değerlendirmesi	55
Çizelge 4.8. Hasta gruplarının GI skorlarının istatistiksel değerlendirmesi.....	56
Çizelge 4.9. Hasta gruplarının mesial, distal, bukkal ve lingual/palatinal GI skorlarının istatistiksel değerlendirmesi	57
Çizelge 4.10. Hasta gruplarının CD skorlarının istatistiksel değerlendirmesi	58
Çizelge 4.11. Hasta gruplarının mesial, distal, bukkal ve lingual/palatinal CD skorlarının istatistiksel değerlendirmesi	59
Çizelge 4.12. Hasta gruplarının SK skorlarının istatistiksel değerlendirmesi.....	60
Çizelge 4.13. Hasta gruplarının AK skorlarının istatistiksel değerlendirmesi.....	60
Çizelge 4.14. Hasta gruplarının mesial, distal, bukkal ve lingual/palatinal AK skorlarının istatistiksel değerlendirmesi	61
Çizelge 4.15. Hasta gruplarının Epitel dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi	78
Çizelge 4.16. Hasta gruplarının Bağ dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi	79
Çizelge 4.17. Hasta gruplarının nekrotik doku debris yoğunluğu seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi	79

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.18. Hasta gruplarının bağ dokudaki kolajen yoğunluğu seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi.....	80
Çizelge 4.19. Hasta gruplarının biyopsi materyallerindeki LC3 boyanma seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi	81
Çizelge 4.20. Hasta gruplarının biyopsi materyallerindeki kaspaz-3 boyanma seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi	81
Çizelge 4.21. Hasta gruplarının biyopsi materyallerindeki beclin-1 boyanma seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi	82
Çizelge 4.22. Hasta gruplarının biyopsi materyallerindeki TUNEL boyanma seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi	82
Çizelge 4.23. Tüm hasta popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u ilk kısım.....	84
Çizelge 4.24. Tüm hasta popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u devamı	85
Çizelge 4.25. Peri-implantitis hasta popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u ilk kısım	86
Çizelge 4.26. Peri-implantitis hasta popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u devamı	87
Çizelge 4.27. Periodontitis hasta Spearman'ın popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u ilk kısım.....	89
Çizelge 4.28. Periodontitis hasta popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u devamı	90

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Doğal diş ve implant etrafındaki anatomik yapılar [.....	5
Şekil 2.2. Periodontal hastalığı olan dişeti dokusu	8
Şekil 2.3. Apoptozisin moleküler mekanizması	18
Şekil 2.4. Otofajinin moleküler mekanizması	21



RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. Peri-implantitis grubundan hematoksilen ve eozinle boyanmış örnek mikrografı. Sağ üst bölgede yüzey epiteli görünmektedir. Epitel dokuda minimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Bağ doku içinde orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir.	62
Resim 4.2. Peri-implantitis grubundan hematoksilen ve eozinle boyanmış örnek mikrografı. Epitel dokuda şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Eozinofil lökosit infiltrasyonu akut inflamasyonu düşündürmektedir. Bağ doku içinde orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonuna ödem eşlik etmektedir.	63
Resim 4.3. Peri-implantitis grubundan hematoksilen ve eozinle boyanmış örnek mikrografı. Epitel dokuda minimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Bağ dokuda yaygın eritrosit ekstrasvazasyonuna eşlik eden şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir.	64
Resim 4.4. Periodontitis grubundan hematoksilen ve eozinle boyanmış örnek mikrografı. Epitel dokuda ve bağ dokuda inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmemektedir.	65
Resim 4.5. Periodontitis grubundan bir önceki örneğe ait hematoksilen ve eozinle boyanmış örnek mikrografı. Bağ dokunun daha derin kısmından alınan görüntüde orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir.	66
Resim 4.6. Peri-implantitis grubundan Masson'un üçlü boyamasına ait mikrograf. Epitel doku ve bağ dokuda şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir. Bağ dokudaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunun olduğu bölgelerde kollajen lifler azalmıştır.	67
Resim 4.7. Periodontitis grubundan Masson'un üçlü boyamasına ait mikrograf. Epitel dokuda inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmemektedir. Bağ dokuda orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir. Bağ dokudaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunun olduğu bölgelerde kollajen lifler azalmıştır.	68
Resim 4.8. Periodontitis grubundan anti-MAP1LC3A antikoru ile yapılmış immünohistokimya mikrografı. Antikorla oluşan pozitif reaksiyon kırmızı kromojenle görünür hale getirilmiştir. Fibroblast sitoplazmalarında kuvvetli pozitif reaksiyon görülmektedir. Yüzey epiteli ve bağ doku arasındaki sınır kesik çizgiyle, damar lümenleri yıldızla işaretlenmiştir.	69

Resim	Sayfa
Resim 4.9. Peri-implantitis grubundan anti-MAP1LC3A antikoru ile yapılmış immünhistokimya mikrogramı. Antikorla oluşan pozitif reaksiyon kırmızı kromojenle görünür hale getirilmiştir. Fibroblast sitoplazmalarında kuvvetli pozitif reaksiyon görülmektedir. Damar endotel hücrelerinin sitoplazmalarında hafif pozitiflik izlenmiştir. Yüzey epiteli ve bağ doku arasındaki sınır kesik çizgiyle, damar lümenleri yıldızla işaretlenmiştir.....	70
Resim 4.10. Peri-implantitis grubundan anti-MAP1LC3A antikoru ile yapılmış immünhistokimya mikrogramı. Antikorla oluşan pozitif reaksiyon kırmızı kromojenle görünür hale getirilmiştir. Fibroblast ve damar endotel hücrelerinin sitoplazmalarında kuvvetli pozitif reaksiyon görülmektedir. Makrofaj ve plazma hücresi gibi inflamatuvar hücrelerin sitoplazmalarında orta-kuvvetli şiddetli pozitif reaksiyon görülmektedir (oklarla işaretlenmiştir).Mikrografta ektstravaze olmuş (damar dışına çıkmış) eritrositler yaygın olarak görülmektedir.Çok sayıda piknotik çekirdekli hücre varlığı apoptozisi düşündürmektedir. Damar lümenleri yıldızla işaretlenmiştir.....	71
Resim 4.11. Periodontitis grubundan anti-beclin1 antikoru ile yapılmış immünhistokimya mikrogramı.İnflamatuvar hücrelerin sitoplazmalarında kuvvetli pozitif reaksiyon izlenmektedir.....	72
Resim 4.12. Peri-implantitis grubundan anti-beclin1 antikoru ile yapılmış immünhistokimya mikrogramı. Hafif pozitif reaksiyon sınırlı bölgelerde görülmüştür. Yüzey epiteli ve bağ doku arasındaki sınır kesik çizgiyle işaretlenmiştir.	73
Resim 4.13. Peri-implantitis grubundan anti-kaspaz3 antikoru ile yapılmış immünhistokimya mikrogramı. Bazı inflamatuvar hücrelerinin sitoplazmalarında kuvvetli pozitiflik, fibroblast sitoplazmalarında orta-kuvvetli pozitiflik görülmektedir. Yüzey epiteli ve bağ doku arasındaki sınır kesik çizgiyle işaretlenmiştir.....	74
Resim 4.14. Periodontitis grubundan anti-kaspaz3 antikoru ile yapılmış immünhistokimya mikrogramı. Fibroblast sitoplazmalarında orta-kuvvetli pozitiflik görülmektedir. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu minimaldir.Yüzey epiteli ve bağ doku arasındaki sınır kesik çizgiyle işaretlenmiştir.	75
Resim 4.15. Peri- implantitis grubundan tunel yöntemi kullanılmış mikrogram. Pozitif hücreler oklarla işaretlenmiştir.	76
Resim 4.16. Periodontitis grubundan tunel yöntemi kullanılmış mikrogram. Pozitif hücre okla işaretlenmiştir.....	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
°C	: santigrat derece
A.actinomycetemcomitans	: Agregatibakter actinomycetemcomitans
APAF-1	: apoptotik proteaz aktive edici faktör-1
BAK	: Bcl-2 homolog antagonist katil protein
BAX	: Bcl-2 ilişkili X protein
BCL-2	: B hücreli lenfoma
BDİHY	: Bağ Doku İnflamatuar Hücre Yoğunluğu
BDKY	: Bağ Doku Kolajen Yoğunluğu
CD	: Cep Derinliği
Dk	: dakika
EDİHY	: Epitel Doku İnflamatuar Hücre Yoğunluğu
F.nucleatum	: Fusobacterium nucleatum
FADD	: FAS'ın ölümle ilişkili proteini
FASL	: Fas Ligandı
GI	: Gingival indeks
Ig	: İmmünglobülin
IL	: İnterlökin
KAK	: Klinik Ataşman Kaybı
L. pneumophila	: Legionella pneumophila
LPS	: Lipopolisakkarit
M. tuberculosis	: Mycobacterium tuberculosis
MAP1LC3A	: mikrotübül ilişkili protein 1 hafif zincir 3 alfa/ LC3A
Mm	: milimetre
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MREG	: Melanoregülinin
mTOR	: rapamisin'in memeli hücredeki hedefi

Kısaltmalar**Açıklama**

N	: Newton
NDDY	: Nekrotik Doku Debris Yoğunluğu
NLR	: Nod benzeri reseptör
P.gingivalis	: Porphyromonas gingivalis,
PBS	: phosphate buffered saline
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PG	: Prostoglandin
PI	: Plak indeksi
PI3KIII	: sınıf III fosfatidilinositol 3-kinaz
PMN	: Polimorfonükleer
PRR	: Klasik patern tanıma reseptör
SK	: Sondlamada kanama
T.denticola	: Treponema denticola
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörünü
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TRAIL	: TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand
TZF	: Trombositten zengin fibrin
TZP	: Trombositten zengin plazma
YDR	: Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu
YKR	: Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu

1. GİRİŞ

Periodontal/Peri-implant hastalık, kemik ve bağ dokunun yıkımına sebep olabilen, tedavi edilmezse dişin/implantın kaybı ile sonuçlanan bir hastalık sürecidir [1]. Popülasyonda yapılan gözlemlerde oldukça yaygın görülen ve ilerleyişi hızlı olan bir hastalık türüdür. Periodontal bölge hastalıkları, doğal dişlerin varlığı için büyük bir tehlike olmakla birlikte implantların günümüzde uygulanmasındaki popülerlik sonucunda implant kayıpları için en büyük risklerden biridir.

Periodontal/Peri-implant hastalıklar zaman zaman tanı yöntemleri, tedavi yöntemleri ve hastalığın patogeneze göre farklı sınıflamalara tabi tutulmuştur [2, 3]. Bu sınıflama değişiklikleri hastalığın daha iyi anlaşılabilmesi ve tedavinin yönlendirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir.

Sınıflamalardaki çeşitliklere rağmen periodontal/peri-implant hastalıkların tedavisinde, sınıflamalarda olduğu kadar çok çeşitlilik yoktur. Sınıflamalar değiştikçe tedavi yöntemlerimizde değişiklik olmamaktadır. Birbirine çok yakın şekilde hastalıkların yapmış oldukları yıkımla bağlantılı olarak tedavi de benzer olarak ilerler [4, 5]. Örneğin başlangıç seviyesindeki sadece mukozanın, yani yumuşak dokuların etkilendiği bir periodontal hastalık varlığında, doğal diş etrafı ile sınırlı olarak yapılan tedavi işlemleri, implant etrafındaki mukozanın etkilendiği peri-implantitis mukozitis durumunda yapılan tedavi ile benzerdir. Temelde bakteri kaynağı olan mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması ve bölgede hijyen durumunun idamesini kolaylaştıracak tedavi yöntemleri uygulamaktadır. Şiddetli yıkımın olduğu vakalarda ise cerrahi prosedürlerle bölgenin debrislerden arındırılması amacı izlenir. Daha sonra ihtiyaca göre bölgede yumuşak ve sert doku ogmentasyon işlemleri yapılabilir. Çoğunlukla diş ve implant çevresi için bu prosedürler benzerdir.

Periodontal/Peri-implant hastalıkların yıkım süreci hem dış kaynaklı hem iç kaynaklı faktörlerin rol oynadığı karmaşık bir süreçle ilerler.

[6, 7]. Bu yüzden özellikle diş ve implant çevresi inflamatuvar hastalıkların tamamen aynı olduğunu düşünerek tedaviye yaklaşmak tedavi işleminin başında yapılabilecek büyük bir hatadır.

Karmaşık yıkım süreçlerini içeren bu hastalıkta konak dokunun sebep olduğu yıkım da kendi içinde birçok alt başlık ve yıkım araçlarına sahiptir. Nekrotik yıkım, otofaji ve apoptozis en bildiğimiz, ölüm yollarına verilebilecek örnekler olup, bu ölüm yöntemleri kendi içerisinde farklı moleküler mekanizmalarla görevlerini yerine getirirler [8].

Apoptozis; evrimsel süreçte, hücresel organizmaların gelişimlerini ve yaşam idamelerini sürdürebilmesi için çeşitli sebeplerle ölmesi gereken hücrelerin, yok edilmesine ve yeni hücrelere yer açılmasına yardım eden bir yoldur [9]. Bu yol sayesinde kimi zaman bir organı oluşturmak için kimi zaman var olan bir doku ya da organı korumak için hücreler programlanmış şekilde intihar eder.

Otofaji, apoptozis gibi metabolik faaliyetlerinin sürdürmeye çalışan organizmanın yaşam döngüsü için hayati bir fonksiyondur [10, 11]. Otofaji, tüm hücrelerin bağımsız olarak kendi içlerindeki eskiyen, yıpranan organelleri ve hatalı hücre içi yapılarını yine hücre içerisinde sindiren bir yoldur. Hücresel siklusun sürabilmesi için otofaji şarttır. Ancak bu sindirme süreci sonunda bazen otofajik hücre ölümü apoptozise benzer bir görüntüde ama apoptozisten tamamen bağımsız olarak gerçekleşebilir.

Hem apoptozis, hem otofaji birbirleriyle iç içe girmiş yöntemlerdir. Apoptozis, otofajinin oluşmasını; otofaji, apoptozisin oluşmasını etkileyebilir. İnflamasyon ortamında savunma hücrelerinin bu iki ölüm yolunu da etkileyerek hastalık tablosunu değiştirebilir. Hastalığın seyrini yıkım ve yapım olaylarının dengesini bu iki hücresel ölüm yolu doğrudan ya da dolaylı olarak değiştirebilir.

Tüm bu bilgiler ışığında apoptozis ve otofajinin oluşum şeklinin irdelenmesi periodontal/peri-implant hastalıkların yıkım karakterini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Apoptozis için ekstrinsik ve intrinsik olarak iki adet yol vardır. Bu yolları yöneten çeşitli hücrel moleküller bulunmaktadır. Tümör nekroz faktör (TNF) , Fas Ligandı (FASL) ve TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL) şeklindeki reseptörlere bağlanan yapılar bulunur. Bu yapılar yine kendi isimleri ile ilişkili reseptörlere bağlanır ve kaspaz-8, kaspaz-9 ve kaspaz-3 aracılığı ile hücreyi ölüm yoluna sokar [12]. İntrinsik yolda ise Bcl-2 ilişkili X protein (BAX), Bcl-2 homolog antagonist katil protein (BAK), BCL-2 molekülleri kaspaz-9 üzerinden en son kaspaz-3 aktivasyonu ile bir başka şekilde hücreyi ölüm yoluna sokar. Kaspaz-3'ün her iki yolda da görülmesi çeşitli çalışmalarla ispatlanabilmektedir [13].

Otofaji, Beclin-1 ve sınıf III fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3KIII) tarafından kontrol edilen otofagozom oluşma süreci ile ilerler. LC3-I ve LC3-II'nin konjüge olup olmaması kontrol altında tutulurken en son konjüge olan bu yapılar ile sırayla fagofor, otofagozom ve otofagolizozom yapıları oluşur ve nihayetinde organeller sindirilir [14].

Bu mikro düzeydeki ölümler klinik gözlemimizde saldırgan bir yıkımı veya kronik bir süreci oluşturabilir. Tedaviye cevap vermeyen ya da kolay cevap veren bir hastalığın mekanizmasını anlamamıza yardımcı olabilir. Tüm bunların anlaşılabilmesi sonucunda tedavi yöntemlerimizin şekillenmesine ve kemoterapötik yöntemleri geliştirmemizi sağlayabilir. Modern tedavi yöntemleri oluşturmamıza, konak modülasyonu ile bu ölüm yöntemlerini lehimize çevirebilmemize yardımcı olabilir.

İmplant-çene kemiği etrafındaki bağlantı ile diş-çene kemiği arasındaki bağlantının farklılıkları bu iki yapının farklı hücrel elemanlara sahip olmasına neden olur. İmplant ve diş etrafındaki hücrel elemanlardan tip olarak farklılıktan bahsettiğimiz gibi oransal farklılıklardan da bahsedilebilir [15, 16].

Örneğin kolajenlerin sayısı, yapısı doğal dişleri ve implantları çevreleyen dokularda farklılıklar gösterir. Bu yapılar etrafındaki lifler farklı seyir ve dizilim gösterir. Bu farklılık hem peri-implantitis hem periodontitis de karşı koyan bir fiziksel bariyer olan biyolojik genişliğin yapısını etkiler. Mikroskopik bu farklılık implant çevresindeki yumuşak dokuların inflamatuvar hastalığa olan direncini de

olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu durum implantın peri-implant hastalığına daha dayanıksız olmasına neden olabilir.

Periodontal ligament ve sement hücrelerinin sadece doğal dişlerdeki varlığı ile damarsal yapıların implant etrafında hem daha az yoğunlukta hem daha az çeşitte şekillenmesi periodontal/peri-implant hastalığına implant ile doğal dişlerin farklı cevap vermesine neden olabilmektedir [17].

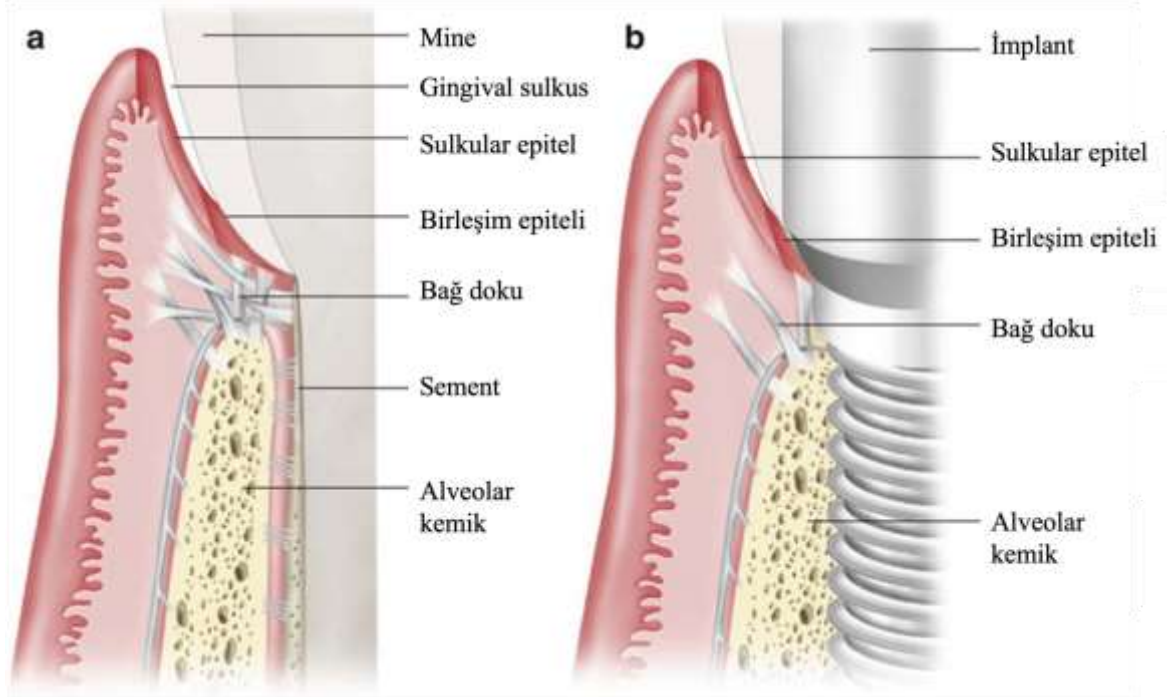
Bu bilgiler sonucunda öncelikle implant ve diş etrafındaki destek ve bağ dokunun anatomik farklılıkları hastalığın seyrini ve yıkım şeklini etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu anatomik farklılıkların sonucu olarak değişim gösteren hücresel farklılıklar ile hastalığa karşı verilecek hücresel cevapta hastalığın nasıl bir yola girebileceği düşünülmüştür.

Hastalığa karşı konağın anatomik ve hücresel yapı özelliklerinin sebep olduğu cevap farklılığı, tedavi sürecini ve prosedürlerini değiştirebilir. Bu tez çalışmasında; her iki hastalıktaki doku kaybına sebep olan yıkım yollarının etkinliği ve bu yolların arasındaki farklılıkların anlaşılması adına apoptozis ve otofaji açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş ve İmplant Çevresi Bağ ve Destek Dokuda Sağlık

Tam sağlıklı olarak söz edilebilecek bir insanda ağız içi dokularında tam bir iyilik hali beklenir. Periodontal/Peri-implant hastalık destek dokuyu yıkıma uğratarak diş ve implant çevresindeki kemik ve bağ dokuyu zayıflatır. Bu durumun ilerlediğinde implant veya dişin kaybına sebep olur. Periodontal hastalık yıkıcı birçok faktörün rol oynadığı bir hastalıktır [1, 18]. Hastalık bu yapısıyla kemik-diş ve kemik-implant bağlantısına zarar vererek bu yapıların fonksiyonlarını tam olarak getirememesine sebep olur.



Şekil 2.1. Doğal diş ve implant etrafındaki anatomik yapılar [19]

Biyofilm içersisindeki patojenler hem periodontal hem peri-implant hastalığın ana etkenidir [20]. Sağlıklı bir ağızda kişi temel ağız bakım uygulamalarını yerine getirerek patojen bakteri kolonizasyonunun hastalık yapıcı düzeylere ulaşmasına engel olabilir. Diş fırçalama ve uygun araçlar kullanılarak yapılacak bir ara yüz temizliği biyofilmin uzaklaştırılması için yeterli olacaktır.

Sağlıklı periodonsiyum doğal dişin ve implantların çevresini saran bir dizi doku bölgelerinden oluşur. Bu yapılardan belki de en önemlisi dişler ve yumuşak dokunun birleşim bölgesidir. Dentogingival birleşim denilen bu kısmın elemanları gingival epitel, sulkuler epitel ve birleşim epiteli olarak adlandırılır [21]. Sağlıklı dokunun savunulmasında birleşim epiteli en önemli fiziksel bariyerlerden biridir. Hastalanan dokuda öncelikli olarak bu bölgede nötrofil ve diğer savunma hücrelerinin yığılması görülmektedir [22]. Sağlıklı periodonsiyuma sahip kişilerde olası bir patojen saldırısına sağlıklı olan periyodonsiyum karşı koyabilir. Öncelikle birleşim epitelinin bariyer oluşturduğu diş ve çene kemiği bağlantısını korumaya çalışır. İmplant-çene kemiği bağlantısında da buna benzer bir bariyer yapı vardır. Ancak implant canlı bir yapı olmadığından bu bağlantı diş-epitel bağlantısı kadar kuvvetli ve dirençli değildir.

Periodontal/peri-implant hastalıklar da tüm patolojilerde olduğu gibi inflamasyon bulguları olan rubor, calor, dolor ve fonksiyon kaybı belirteçleri de görülür. Bunlar hastalığın inflamatuvar ve yıkıcı bir dizi faaliyetle ilerlediğini kanıtlar [23]. Tüm bu inflamasyon belirtilerine zıt olarak sağlıklı periyodonsiyumda bazı belirteçler kendini gösterir ve sağlıklı olarak tanımlanmasını kolaylaştırır.

Sağlıklı periodontal/peri-implant dokular stipling yapısının gözlenebildiği mercan pembesi bir renkte, sağlam ve kolajen açısından sıkı bir yapıdadır; bu belirteçlerin sağlıklı ilişkisi çok eskiden beri bilinmektedir [24]. Bu belirteçlerden herhangi bir sapma bize bölgede bir periodontal/peri-implant inflamasyon olduğunu gösterir. Sağlıklı periyodonsiyumun mikro düzeyde gösterdiği sağlıklı yapı, çıplak bir gözle yukardaki bulguları gözlemlememizi sağlar. Bu belirteçler sayesinde uzun ve zor testler yapılmadan bir periodontal/peri-implant yapının sağlıklı olduğundan emin olabiliyoruz.

Sağlıklı bir diş ya da implantın etrafındaki bağlantı epiteli bozulmamıştır. Buna bağlı bir periodontal cep varlığı yoktur. Bu dokuda diş eti büyümesine bağlı olarak yalancı bir periodontal cep varlığı da yoktur. Cep varlığı mikroorganizmaların sebep olduğu yıkımın en somut belirteci olmaktadır [25]. Periodontal cebin oluşması hem dokudaki inflamasyonun sonucudur aynı zamanda yeni yıkıcı kolonilerin yerleşebileceği ideal bir yaşam bölgesi oluşmasını kolaylaştırır.

Mikroorganizmalar hastalıklara direkt salgıları ile sebep oldukları gibi, savunma hücrelerinden bakterileri yıkarken hücrelerarası alana dağılan artıklar aracılığıyla da yıkıcı etkiler olmaktadır. Bakterilerin sahip olduğu lipopolisakkaridler, fimbrialar v.b saldırı araçlarıdır ve tüm bunlar konak için yıkıcıdır. Bakterilerin salgıları aynı zamanda kolonizasyonu da kolaylaştırabilir.



Şekil 2.2. Periodontal hastalığı olan dişeti dokusu [30]

Periodontal/peri-implant hastalık dokuda yıkım yaptığında klinik olarak öncelikle sondlamada kanama bulgusu ile bizleri uyarır [31]. Periodontal/peri-implant hastalığın patogenezi bu bulgu ile somutlaşır ve süreç ilerler. Patogenezin ilerleyişi 3 yolla olabilmektedir. İlk olarak mikroorganizmalar otofaji ile oluşabilen ya da kendi ürettikleri proteolitik enzimlerin yardımıyla doku yıkımına sebep olurlar.

Başka bir yolda mikroorganizmalar lipopolisakkaritler (LPS), çeşitli toksinler ve enzimler yardımıyla hücreleri doku yıkıcı enzimler salgılamaları için uyarabilirler. Son olarak ise mikroorganizmalar, makrofajlardan ve lenfositlerden sitokinlerin salımına neden olan bir immün cevap oluştururlar. Bu immün cevap bir dizi yıkıcı yolları aktive eder. Bu yıkımda sadece enflamatuar hücreleri değil fibroblastları, keratinositleri, endotelial hücreleri ve osteoblastları da hedef alır [32].

Periodontal/peri-implant hastalıkların dokunun cevabı sonucunda programlanmış hücre ölüm olaylarıyla daha şiddetli bir klinik durum sergilediği gözlenmektedir [12]. Bu yıkım olayları dokuyu korumak için çalışmaktadır ancak konak savunması savaşıırken agresif bir tarzda çalışarak sağlıklı dokularda da hızlı yıkımlara neden olabilmektedir.

2.3. Diş ve İmplant Çevresi Bağ ve Destek Doku Hastalıklarında Sınıflandırma

Diş ve implant çevresi bağ ve destek dokuda hastalıkları çeşitli faktörlere göre farklı gruplara alınarak sınıflandırılmaktadır. Her hastalıkta olduğu gibi sınıflandırma periodontal/peri-implant hastalıkların tanısını ve tedavisini hem kolaylaştırır hem de şekillendirir. 2018 yılına kadar çeşitli sınıflandırmalar yapılmış olup 2018 yılında yapılan Dünya Çalıştayı ile yeni ve son sınıflama yapılmıştır.

Bu sınıflamaya göre öncelikle 4 ana başlık oluşturulmuştur;

- Periodontal sağlık, dişeti hastalıkları/durumları
- Periodontitis formları
- Sistemik hastalıkların periodontal belirtileri ve gelişimsel ya da kazanılmış deformiteler
- Peri-implant hastalıklar ve durumlar

Periodontal sağlık ve dişeti sağlığı ise 3 ana başlıkta incelenmiştir. Periodontal sağlığın değerlendirildiği, gingivitisin sınıflanıldığı, biyofilm kaynaklı olmayan ağız içinde görülen bozuklukların izlenildiği bir sınıflama bölümüdür [2]. Bu grubu oluşturan periodontitis formları başlığında; [3]

- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Sistemik hastalıkların belirtisi olarak görülen periodontitis
- Periodontitis

Yeni sınıflamayla birlikte periodontitis hastalarında aranan kriterler; iki adet ya da daha fazla komşu olmayan dişte gözlenebilen dişler arası klinik ataşman kaybı veya bukkal ya da oral klinik ataşman kaybı aranmasıdır.

Ataşman kayıplarına sahip olmasına rağmen vertikal kök kırığı varlığı, 2.molar dişin distalinde diş varlığı olduğu durumlar, travma sebepli diş eti çekilmeleri, endodontik lezyonlarla ilişkili marjinal deformiteler ve servikal bölge diş çürüklerinin sebep olduğu periodontal kayıplar istisna olmaktadır ve periodontitis sınıfına dahil değildir.

Periodontitis grubunu detaylı olarak inceleyecek olursak 3 ana başlıkta hastalık sınıflanmıştır;

- Hastalığın şiddetinin ve tedavi zorluğunun seviyelendiği stage olarak 1-4 arasında numaralanan ve başlangıç, orta, şiddetli ve diş kaybının olduğu şiddetli form olarak sınıflanmıştır.
- Lokalize ve generalize olarak ağız içinde kapladığı alana göre sınıfa ayrıldığı bir başlık,
- Son olarak ilerleme hızına göre 3 hız sınıfı “grade” olarak sınıflanmış ve yavaş, orta, hızlı ilerleme sınıfı olarak gruplandırılmıştır.

Sınıflamada sistemik hastalıkların periodontal belirtileri ve gelişimsel ya da kazanılmış durumlar başlığında 5 ana başlık bulunmaktadır [33].

- Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar
- Apse ve endo-perio Lezyonları
- Mukogingival deformite ve durumları
- Dengesiz oklüzal kuvvetler
- Diş ya da protez sebepli lokal faktörler

Peri-implant hastalıklarını incelersek 4 ana başlıkla yeni sınıflamada, eski sınıflamadan çok uzaklaşılmamış bir sınıflamaya gidildiği gözlenilmektedir [34].

- Peri-implant sağlık durumu
- Peri-implant mukozitis
- Peri-implantitis
- Peri-implant sert doku ve yumuşak dokunun yetersiz olduğu durumlar

2.4. Peri-implant ve Periodontal Dokular Arasındaki Farklılıklar

Periodontal dokular peri-implant dokularından önemli farklılıklara sahiptir ve bu bağ ve destek doku hastalıklarının her iki konak üzerindeki ilerleyişine veya konakların hastalıktan korunabilmesine etki eder.

İmplant etrafında sement ve periodontal ligament dokusunun olmaması anatomik olarak diş ile implantın en önemli farklarıdır. Bu farklar sebebiyle kolajen lifler implant yüzeyine bağlanamaz ve implant yüzeyine paralel seyir gösterir. Diş dokusu için sement varlığı periodontal ligament ve kolajen liflerin diş ile bağlanabildiği daha korumacı bir destek dokuya zemin hazırlar [15].

Peri-implant ve diş dokusunun beslenmesinde de ciddi farklar vardır. Doku damarlanması ve inflamasyon ilişkili olduğu için bu fark önemli bir ayrımdır. İmplant etrafı damarlanma azdır ve bölge sadece periost kaynaklı terminal kapillerler ile beslenir. Periodontal mukoza, periost kaynaklı kapillere ek olarak gingival damarlar, periodontal ligament damarları ve alveolar kemiğin yan damarlarından beslenir [16].

Doğal dişlere göre implant etrafı daha zayıf olan damarlanma yapısı bölgenin enfeksiyonlara karşı doğal diş etrafı dokudan savunmasının daha zayıf olmasına sebep olur. Aynı zamanda doku onarımı için gerekli damarlanmanın da az olması doku iyileşmesi için dezavantajdır [17]. Biyolojik genişlik çeşitli faktörlere bağlı olarak değişim gösterir. İmplantın konumu ve yapısal özellikleri biyolojik genişlik miktarını etkiler ama biyolojik genişlik diş çevresi periodontal dokulardan fazladır [35].

2.5. Diş ve İmplant Çevresi Bağ ve Destek Doku Hastalıklarında Yıkım Mekanizmaları

Diş ve implant çevresi bağ ve destek doku hastalıklarında yıkım, içsel ve dışsal kaynaklı olarak ayrılabilir. Dış kaynaklı yıkımlar mikroorganizmalar tarafından salınan çeşitli enzimler ve doku eriticiler ile olabilmektedir.

Periodontal/peri-implant hastalıklarının patogenezinin ilerleyiş aşamaları kolonizasyon, invazyon, doku yıkımı, iyileşme ve fibrozistir. Kolonizasyonla başlayan süreçte bakteriler retansiyon bölgelerine toplanmaya başlarlar ve bu olay bakteri sayısının ve çeşitliliğinin artışı ile sonuçlanır. Kolonizasyon olayında bölgeye gelen mikroorganizmalar başlarda daha basit ve hastalık yapıcığı az iken koloni organizasyonu ilerledikçe daha karmaşık ve yıkıcı özellikteki türler bölgede toplanır. Bu kolonizasyon neredeyse büyük bir organizma gibi davranarak çevresiyle ilişki kurar. Bakterilerin yaşamsal ihtiyaçları için bazı kaynakların depolanmasını dahi sağlayarak bir bütün gibi çalışır.

Dokuya yerleşen mikroorganizmalar bölgede inflamasyonu başlatır var olan inflamasyonu ilerletir. Ayrıca sağlığını yitiren dokuda invazyon olayları daha kolay gerçekleşir. Bazı periodontal ve peri-implant bölgede hastalık yapıcı mikroorganizmaların invazyon özellikleri ileri düzeydedir. Bu bakteriler; *Agregatibakter actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*), *Treponema denticola* (*T.denticola*) olarak örneklenebilir [36]. Bu virülans faktörler sayesinde bakteriyel yıkım oluşmaktadır [37]. Mikroorganizmalar bu ürünleri doğal olarak kendiliğinden salgılayabildikleri gibi hücrel aktivitelerini kaybederek parçalanarak hücre iç ortamının dokular arası bölgeye dağılması ile de salgılayabilmektedirler. Bu ürünler genel olarak hücrel yapı taşları olan protein, karbonhidrat ve yağ moleküllerinin yapılarını bozarak işlevlerini yitirmelerine sebep olur. İşlevlerini yitiren moleküller yüzünden hücreler, hem bakteri istilasına karşı koyamaz hem de yaşamını sürdüremez.

Doku yıkımı aşamasına gelindiğinde dokuda mikroorganizmalar direkt ve indirekt etki gösterirler. Salgıladıkları proteazlar, kolajenazlar ve proteolitik enzimlerle dokuda tahribat yaparken, yine salgıladıkları lipopolisakkaritler(LPS) ve hücreden salgılanmaya sebep olunan sitokinler aracılığıyla hastalıklı hücre sayısını artırarak konakta immün sistemi aktive ederler. Bu yapılar ise hücrel haberleşmenin temellerini oluşturmaktadır. Bölgeye kemotaksisi arttırarak savunma hücrelerinin istila alanında çoğalmasına vesile olur. Bu ortam, büyük ölçekli olarak dokuya bakıldığında yıkımı hızlandıran kısır bir döngünün oluşmasına sebep olur.

İmmün sistem tüm bu uyarılar sonucunda bir aşırı duyarlılık reaksiyonuna benzer şekilde tepki verebilir. İç kaynaklı yıkım vücudumuzun savunma sisteminin agresif cevabı sonucunda kuvvetli savunma stratejisinin sonucu olarak konak dokuyu her nasıl korumak için faaliyet gösterse de bu faaliyet istenmeyen bir şekilde konak için yıkıcı olabilmektedir.

Apoptozis, otofaji ve nekrotik hücre ölüm yolları hem savunmanın hem de yıkımın aktörleridir [12]. İşte bu yıkım ve savunma faaliyetinin dengesizliği savunulmak istenen konakçının tahribatının sebebidir. Bazı hastalıkların daha yıkıcı seyreden hastalık tablosu sergilemesinin sebeplerinden biri de bu olabilir.

Bu aşırı duyarlılık sonucunda savunma hücrelerinin hızla artışları ve yok oluşları apoptozis mekanizmasıyla kontrol edilir. Aynı şekilde bölgedeki diğer hücre grupları da hasarlara ve homeostazise bağlı olarak onarım ya da ölüm yollarına girer bu karmaşık yıkım seçimleri dokuda tahribatı ve doğal olarak hastalığın ilerleyiş şeklini belirler.

Apoptozisin özellikle yetişkin periodontitisinde mikrobiyal etkilerle tetiklenerek hızlanmış bir doku tahribatına sebep olduğu gözlenilmiştir. Yapılan biyopsilerde hastalıklı dokularda sağlıklı dokulara göre apoptoz belirteçleri daha fazla görülmüştür [38]. Anne karnında perde yapısına sahip parmakların apoptozis sonucu normal bir parmak haline dönüşümü bu mekanizmanın ne kadar hızlı ve yok etme potansiyelin ne kadar fazla olduğunu gösterir.

Otofaji de yine apoptozisde olduğu gibi hastalıklı doku biyopsilerinde daha fazla gözlenmiştir. Ancak otofaji inhibisyonu ile apoptozisdeki artma görülmesi ile, otofajinin bu yıkımdaki korumacı rolünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Savunma hücrelerinin uğradığı otofaji, apoptozisi azaltarak yıkımı azaltabilmektedir [39]. Bu çıkan göstergeler, yıkımın sadece bir yolla kaynaklandığını açıklamasını engellediği gibi hastalığın ne kadar karmaşık bir yıkım mekanizması olduğunu bizlere göstermektedir. Hem otofaji, hem apoptozis birer yıkım mekanizması olmasına rağmen birbirlerine zıt eylemler yaparak, hatta birbirlerini direkt olarak engelleyerek bile karmaşık yıkım mekanizmalarının izlenmesini sağlamaktadır.

Ayrıca bu mikroorganizma ve hücrelerin oluşturduğu savaş ortamında dokuların vasküler olarak desteğini yitirmesi sonucunda beslenememesi de bir başka ölüm yolu olan nekroza sebep olmaktadır. Nekrotik yıkım faaliyetleri ise enfeksiyöz hastalıklarda kaçınılmaz bir son olmaktadır. Hücresel yıpranma nekroz ile sonuçlanmaktadır. Nekroz, apoptozis gibi ölüm yöntemleri ve otofaji hücrelerin içinde sürekli olarak değişen dengelerin sonucunda hücrenin kaderini belirleyen yolaklardır.

2.5.1. Mikroorganizmaların dokudaki yıkım yöntemleri

Her canlı gibi yaşamsal faaliyetlerini sürdürmeye çalışan mikroorganizmalar bunun için çeşitli gelişmiş yöntemlere evrimsel süreç sonucunda sahip olmuştur. Bu kazanılan yetenekler diğer mikroorganizmalara da aktarılmakta ve hatta geliştirilmektedir. Mikroorganizmalar doku üzerinde tutunabilmek hayatta kalabilmek çoğalabilmek için çeşitli yöntemler kullanırlar. Bu faaliyetler sonucunda hücresel ölümlere doku dekonstrüksiyonlarına sebebiyet verirler.

Bu konuda yapılan çoğu çalışma ve bu çalışmalar sonucunda oluşturulan derlemeler ile her mikroorganizmanın kendine has yöntemlerle konak ile ilişkilendiği hatta spesifik periodontitis türlerinin her birinde baskın mikroorganizmanın değiştiği gözlemlenilmiştir. Yani mikroorganizmalar sadece hastalık oluşturmakla kalmadığı gibi ayrıca hastalığın seyri ve yıkıcılığı açısından belirleyici ana unsurlar olmaktadır [40]. Örnek olarak *P. gingivalis* salgıladığı proteinaz ile protein yapıların tahribatını sağlayarak dokuyu parçalar. Ayrıca kendine has enzimleri ile sahip olduğu proteinaz aktivitesini savunmaya karşı sürekli korur [41]. Ayrıca invazyon kabiliyeti ile kolayca dokular arası alanda ilerleme gösterebilir konak dokunun savunmasından kaçabilir.

Hücre zarının sahip olduğu yapısal proteinler bu koruyucu zarın bu enzimlere karşı zayıf olmasına neden olmaktadır. Protein yapısını kaybeden zar artık işlevini yitirir ve hücre içi yapılar için koruyuculuk faaliyetini sürdüremez. Ayrıca invazyon özelliği ile doku içinde bakteri-savunma hücreleri savaşını daha derin doku katmanlarına yayan bu bakteri daha geniş alanda yıkım faaliyetlerine neden olur.

A.actinomycescomitans ise sitokinler ve yüzey özellikleri aracılığı ile dokuya, özellikle kemik dokuya, çok iyi geçebilir. Hücreler arası alana matriks salınmasına sebep olur, fibroblast faaliyetlerini de bozarak yıkıcı etkisine ek yapım faaliyetlerini de bozmaktadır [42]. Periodontal bölge hastalıklarının eski sınıflamasında *A.actinomycescomitans*'ın agresif periodontitis ile bağlantısı kemik dokuya geçişindeki kabiliyeti ile ilişkilendirilebilir.

Savunma hücreleri bulunduğu dokuya göre farklı isimler alır ve hemen hemen aynı işleri yaparlar. Kemikte makrofaj görevini üstlenen osteoklast da diş ve implant çevresi destek doku için çok değerli olan kemik dokusunun yıkımında faaliyet gösterir. Remodelasyonda osteoblastlar ve osteoklastlar bir arada çalışsa da hastalanmış bir dokuda zararlı organizmaların ilerleyişini engellemenin tek yolu bazen dokunun geri çekilmesidir.

Bu bakteriler proteolitik enzimler salgılayarak dokuyu direkt olarak yıkabilir. TNF, İnterlökin 1,6 (IL1,6) gibi sitokinlerin salgılanmasını sağlayarak bölgeye hem immün sistem hücrelerinin davet edilmesini hem hücrelerin proteolitik yıkımına neden olan bir dizi reaksiyonu tetikleyebilir. Hücre içindeki serbest radikallerin artışına sebep olarak onarılamayacak hücre hasarlarına sebep olabilir ve hücreyi ölüm yoluna sokabilir. Hücrenin bir kısım organellerinin fonksiyon kaybetmesine sebep olarak hücre içi yıkım yollarına da aracılık edebilir.

Subgingival ve supragingival flora, farklı tür bakterilerin özelleştiği ortamlardır. Bakteri kolonizasyonu hem bulunduğu ortama göre şekillenir hem bu şekillenme sonucu hastalık da buna göre klinik görüntü verir. Hastalıkların agresif ya da kronik seyretmesi, sistemik hastalıklarından faydalanarak ilerlemesi hep bu kolonizasyonun seçiciliği ile ilişkidir. Bu bakteri konumlanması bölgedeki oksijen varlığı, plak içeriği gibi faktörler sebebiyle değişkenlik gösterir.

2.5.2. Konak dokunun sebep olduğu yıkım

Konak doku mikroorganizma istilasına ile başa çıkabilmek için çeşitli yöntemler kullanır. Konak dokuyu istila eden mikroorganizmaları durdurmak için konak doğuştan ya da sonradan kazandığı savunma özelliklerini kullanabilir [43].

Periodontal/peri-implant hastalık varlığında savunma mekanizmalarının aktif olduğunun en büyük kanıtlarından biri gingival oluktan salgılanan gingival oluk sıvısıdır [6]. Bu sıvıda çeşitli sitokin, savunma hücreleri bakteri artıkları görülebilmektedir. Hatta bu belirteçlerin sayısının 90'dan fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır [7]. Bu çeşitlilik literatür çalışmalarında yapılan gingival oluk sıvısını inceleyen araştırma çeşitliliği ile de gözlemlenir.

- Lipopolisakkaridlere karşı CD-14 reseptörleri
- Kompleman sistemi aktivasyonu
- İmmünglobülinler (Ig'ler)
- Nötrofiller

Bunlar konak savunmasının elemanlarıdır [44]. Tüm bu yollarla bakteriler yok edilmeye çalışılır. Bu yok edilme sürecinde ortaya çıkan artıklar, hücreler veya bakterilerin çeşitli yok etme yolları ile uzaklaştırılmaya çalışılır. Hücre içinde veya dışında enzimler aracılığıyla ya da hücreSEL ölüm yolları ile bu artıklar ve normalden fazla artan hücreler azaltılabilir.

Mikroorganizmalar doku ile benzer bir hücre yapısında olduğunda onları saf dışı etmek daha güçleşir. Bu yapılarla savaşta konak cevabı belirleyicidir. Konak cevabı konak için de mikroorganizmalarda olduğu gibi yıkıcı bir güçtür. Her ne kadar konağı korumak amacıyla devrede olsa da bu güç aynı şekilde konağa da zarar vermektedir. Sonuç olarak etkilenen dokuların da ortamdan uzaklaştırılarak doku işlevini yeniden sağlayabilecek sağlıklı dokulara yer açılmalıdır.

Bölgede enflamasyona müdahalede bulunan nötrofillerin mikroorganizmaları yok etmek ve bölgeye yardımcı olmaları için daha çok immün sistem hücresi çekme görevi vardır. Nötrofillerin bu gereksiniminin sağlanabilmesi için çeşitli salgıları bulunur. Bu salgılar lizozomal enzimleri ve araşidonik asit metabolitlerini de içerir bu yapılar hücre ve doku yıkımına da sebebiyet verir.

Hastalığın başlangıcında nötrofiller etkili olmaktadır hastalığın ilerleyen dönemlerinde nötrofiller çoğunlukta oldukları sayıyı, makrofajlara bırakır. Kronik seyirli bir duruma dönüldüğünde ise artık lenfositler başrolde. Özellikle B

lenfositlerin etkinlikleri kronik seyrin sürmesinden ya da dokuda yıkımın ilerlemesinden sorumludur.

Savunma ve yapım faaliyetlerindeki hücreler, karmaşık dengelerle hem yapım hem yıkım olaylarında birbirlerine bağlıdır. Nötrofiller bir yandan fagositoz ile mikroorganizmaları yok ederken bir yandan Matriks Metalloproteinaz-8 (MMP-8) aracılığı ile doku yıkımına neden olur [45, 46]. Makrofajlar bir taraftan fagositoz yaparken bir taraftan da IL-1, Matriks Metalloproteinaz-1(MMP-1) ve Prostoglandin E2 (PGE 2) ile dokuda yıkıma neden olur. Fibroblastlar, PGE 2 ve MMP-1 salgılanması ile dokuda yıkıma neden olurken PGE 2, osteoklast aktivasyonu ile bir yandan da kemik yıkımına neden olur. T ve B lenfositlerde diğer savunma hücreleri gibi bir taraftan dokuyu korurken bir taraftan doku kaybına neden olur. B hücresi aktivasyonu ile dolaylı olarak B hücrelerinin PGE 2, TNF, IL-1 salgıları sonucu yıkımlardan T hücreleri de sorumlu tutulabilir. Ayrıca T lenfositlerden direkt olarak salgılanan IL-2,4,10 ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) salınmasıyla da yıkıma aracı olabilmektedir [45, 46]. Bunun yanında şiddetli doku harabiyeti olan periodontitis hastalarında apoptozis belirteçlerinin arttığı gözlenmiştir [38].

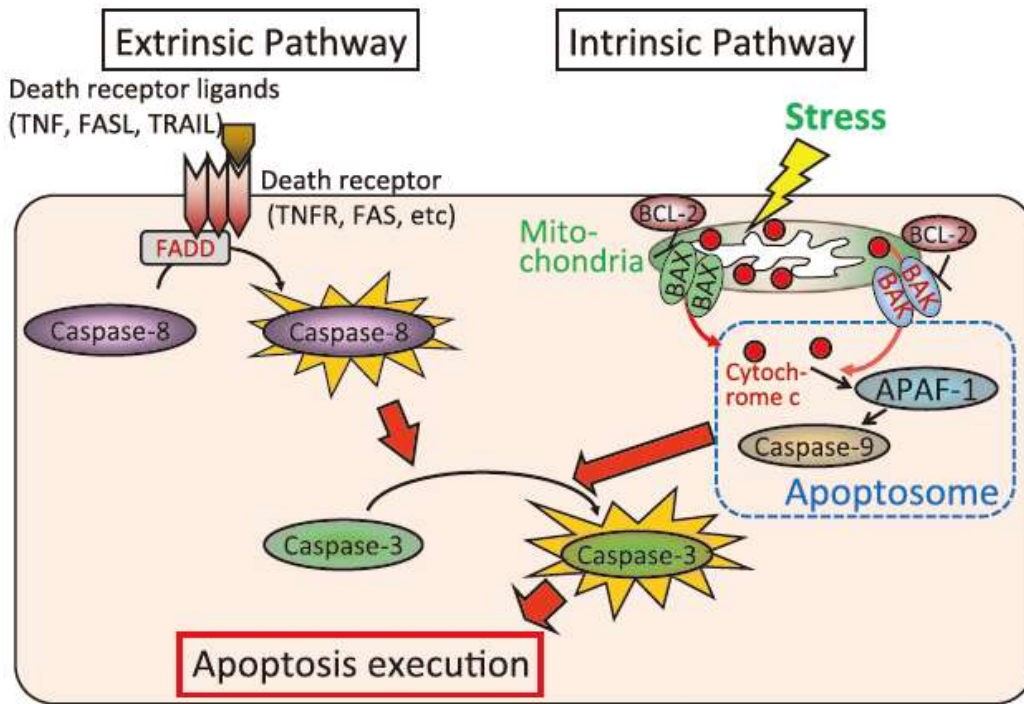
2.6. Konak Doku Yıkım Mekanizmalarından Apoptozis

Ökaryotik bir hücrenin yaşamının sonlanması için iki farklı yol vardır. Kan akışı kesildiğinde, belirli kimyasallara veya fiziksel yaralanmaya maruz kaldığında kazayla bir anda olan bir ölüm veya programlı olarak organizmanın çeşitli amaçları doğrultusunda bir ölüm [8]. Uzunlarımızın oluşmasını da sağlayan ikinci planlanmış ölüm türüne morfogenetik ölüm denilir. Bu zaman ve mekan olarak çok özel programlanmış bir ölümdür [9]. Hormonların ve çeşitli kimyasal habercilerin etkisiyle hücrelerin bu ölümü kontrol altındadır. Nekrozdaki farklı olarak bir kaza sonucu olmayan bu ölüme en güzel örnek doğadaki sonbahar döngüsüdür. Yaprakların dökülmesi bir apoptozis sonucudur.

Apoptoziste nükleer membran boyunca hücre hacminin kaybı, membranın geçirgenliğinin artışı, kromatin kalınlaşması ve ardından çekirdeğin kromatin yapısının değişmesi gözlemlenir. Nekrozdaki farklı olarak organeller bu değişimlerden programlanmış hücre ölümünde daha az etkilenir. Ama nekroz ve

programlanmış hücre ölümü arasındaki periodontal/peri-implant hastalığı da etkileyen en büyük fark membran yapısının bozulduğu nekrotik hücrelerin içeriklerinin dışarı çıkarak immün sistem kemotaksisini arttırışıdır. Bu sebeple fizyolojik bir ölümden inflamasyon miktarı nekrozdaki kadar görülmez. Bu gösterge agresif seyirli bir hastalıkta apoptozis etkisini ve inflamasyon bulgularının yıkıma oranla azlığını bize açıklayabilir.

Apoptozis için iki yolak vardır. Apoptozis olayının olabilmesi için içsel ya da dışsal yolak adını verdiğimiz bu yollardan biri aktive olmalıdır. İki ana apoptotik sinyal yoluna baktığımızda hücrenin içinden veya dışından çeşitli uyarılara yanıt olarak indüklenebilir. Dışsal yolda, ölüm ligandlarının “TNF, Fas, FASL ve TNF ile TRAIL ölüm reseptörlerine “TNF reseptörü (TNFR), Fas reseptörü” bağlanarak FAS’ın ölümle ilişkili proteini (FADD) ve kaspaz-8 adaptör molekülünün etkileşim haline geçmesi ile sonuçlanır. Bu aşamadan sonra kaspaz-8 aktive edilir ve kaspaz-3 gibi efektör kaspazların aktifleşmesi ile apoptoz başlatılır. Efektör kaspazlar asıl apoptozu başlatıcılardır [12].



Şekil 2.3. Apoptozisin moleküler mekanizması [12]

İntrinsik yolda ise mitokondri; onkogenler, ultraviyole radyasyon, γ -ışınlama, DNA hasarı, hipoksi, hayatta kalma faktörü yoksunluğu ve kemoterapötik ajanlar gibi çeşitli stres uyaranları tarafından tetiklenebilir ve kaspaz-3 aktivasyonu ile efektör kaspazların devreye girerek apoptozisin oluşmasına neden olur. Stresler ile aktif hale geçen BH3 proteinleri, BAX ve BAK'ı aktive eder. Aktif BAX ve BAK, mitokondriyal membranın geçirgenliğini artırır ve intermembran boşluğundan sitoplazmaya sitokrom c salınmasına yol açar. Serbest kalan sitokrom c, kaspaz-9'u aktive eden apoptozomların oluşumunu kolaylaştırmak için apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (APAF-1)'e bağlanır. Aktive edilmiş kaspaz-9, kaspaz-3'ü tetikler ve bir dizi apoptoza karışan akış olaylarına neden olur [12].

Anti apoptotik BCL-2 (B hücreli lenfoma) ailesi üyeleri (BCL-2 ve BCL-XL), BAX ve BAK'a bağlanarak sitokrom c salınımını önler. Bu şekilde apoptozisi önler.

Apoptotik hücreler daha sonra fagositoz ile ortamdan uzaklaştırılır. Dışsal yolda FAS ölüm reseptörüne FASL bağlanarak apoptozis sağlanmaktadır.

Tüm bu yolakların ortak noktası kaspaz-3 olmaktadır. İçsel veya dışsal tüm uyaranlar bir dizi reaksiyonun sonucunda en son kaspaz-3'ü aktive etmekte ardından apoptozisi sağlayan olaylar sıralanmakta en nihayetinde de apoptozis gerçekleşmektedir. Kaspaz-3'ün bu kritik önemi çeşitli çalışmalarla ispatlanabilmiştir [13].

Bu önemli programlama sayesinde konak dokunun regülasyonu özellikle yoğun geçen bir periodontal/peri-implant hastalıkta önemli hale gelir. Sitoplazmik ya da mitokondriyal hasara uğramış hücrelerin ortadan kaldırılarak sağlıklı hücrelere ortam açılması hücresel ölüm mekanizmalarıyla sağlanabilmektedir. Fizyolojik hücre ölümü için inflamasyon olmadan programlanmış bu yol ile sağlıklı hücreler yok edilerek yeni alanlar açılır [8].

Apoptozis kaspazlar aracılığıyla içsel ve dışsal yolakla ortaya çıkar. Apoptotik sitoplazma bozulmasıyla içsel bir yol daha vardır. Bu yolaklar hastalığın karakterine göre kronik ya da agresif seyirli olmasına bağlı olarak devreye girer [47].

Dışsal yol kaspazlara bağımlıdır ve hücre dışı uyaranlarla başlar. Bu dış uyaranlar, sırayla önce kaspaz-8'i sonra kaspaz-3'ün aktivasyonu ile görevini tamamlar [48]. İçsel yolda mitokondri geçirgenliğine bağlı ya da bağlı olmadan olabilmektedir. Mitokondriden salınan pro apoptotik faktörler aracılığı ile de bir apoptozis yolağı oluşabilir [49].

A.actinomicetemkomitans, epitel hücreleri ve makrofajlarda;. *P.gingivalis*, T hücrelerinde apoptozu indükler [50]. Bu bakteriler periodontal/peri-implant hastalıkta en sık etkenlerdir. Periodontal/peri-implant doku kaybında da apoptozisin etkisi gösterilmiştir [51].

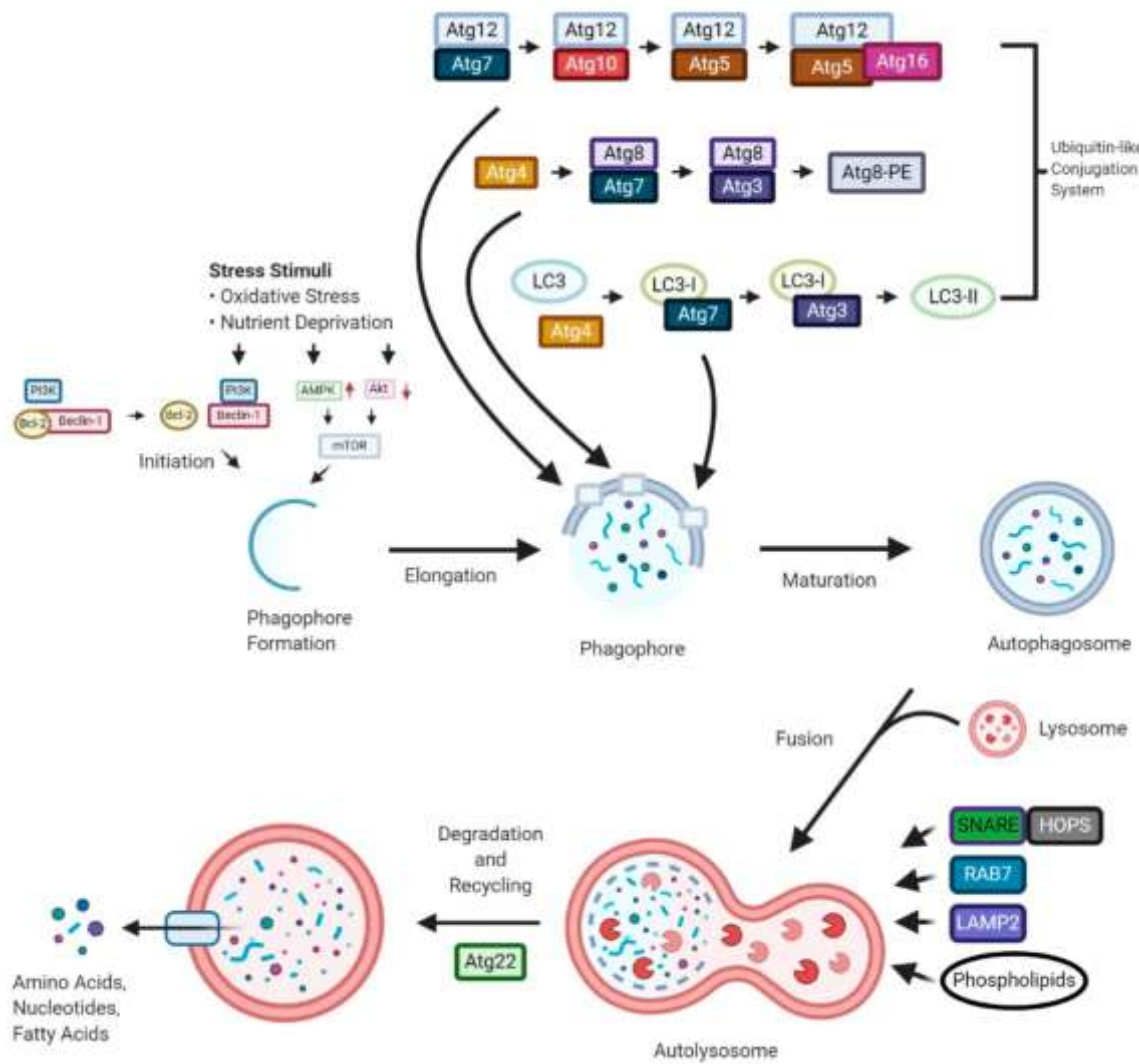
Apoptozis sinyal yolakları ile hücrelere ölüm emri verir ve hücreler intihar eder. Bu intihar sonucu doku artıkları hücresel lizozomal enzimler ile yok edilir. Mikro boyutta hücrenin yok oluşu gerçekleşirken makro boyutta dokunun hacmi azalır. Periodotal hastalıklarda görülen kemik kaybı ve yumuşak doku kaybı inflamasyon dışında, apoptozis ile de olmaktadır.

2.7. Konak Doku Yıkım Mekanizmalarından Otofaji

Otofaji sağlıklı hücrelerde sitoplazmik moleküllerin ve organellerin bozulmasından sorumlu olan ve besin yoksunluğu da dahil olmak üzere çeşitli uyaranlardan kaynaklanan evrimsel olarak korunan bir süreçtir [10]. Otofajide hücre içi bileşenler otofagozom adı verilen yapılarca yutulur sonra bu yapılar lizozomlarla birleşir ve enzimsel bir yıkıma uğrar. Yıkılan bu yapılar yine dönüşüme katılarak yapıtaşları olarak kullanılabilir [11].

Konak savunması görevini meydana getirmek için çalıştığı gibi mikroorganizmalar da hayatta kalmak için mücadele verir. Bazen bu mikroorganizmalar hücrelerin içine girerek konaktan kaçmaya çalışır. Bu faaliyetleri hücrenin fonksiyonlarını bozabilir ve hücreyi apoptozis ya da otofajiye sürükleyebilir [52].

Atg adı verilen gen ailesi öncelikle mayalarda izole edilmiş ve sonra memelilerde tespit edilebilmiş genlerdir. Bu genler otofaji olayının sürdürülmesinde etkin şekilde rol almaktadır [53].



Şekil 2.4. Otofajinin moleküler mekanizması [54]

Otofaji evrimsel olarak çeşitli uyarılarla değişime uğramış hücrelerin yok olma sürecine girmesidir [55]. Otofaji sitozoldeki problemlili organellerin yok edildiği bir yöntemdir. Hücre döngüsü için vazgeçilmez bir olaydır [56]. LC3-1 lipidasyonu bu süreci gösteren bir işaret olarak kabul edilir ve incelemelerde kullanılır [10]. Bu mekanizma yaşam döngüsünü korumak için evrimsel olarak gelişmiş olmakla birlikte mikroorganizmaların bu yol üzerinden ilerleyişleri de doku yıkımının otofajinin sonucu halini almasına neden olmaktadır [14].

Mekanizma olarak otofaji incelendiğinde bir dizi olay ve molekül tarafından kontrol edilir. Fagoforlar adı verilen otofaji birimlerinin oluşumu, besin yetersizliği ve rapamisin tedavisi ile inhibe edilebilir, rapamisin'in memeli hücredeki hedefi (mTOR) tarafından engellenebilir. Fagoforlardan sonra çift membranlı veziküllerin

oluşumu, 3-metiladenin ve wortmannin (membran çekirdeklenmesi) ile inhibe edilebilir bir olaydır. Bu olayın başlangıcı Beclin-1 ve PI3KIII konsantrasyonu tarafından kontrol edilir.

Sitozolik moleküllerin ve organellerin yutulması ve tam otofagozomun oluşumuna, iki Ubikitin benzeri konjugasyon sistemi aracılık eder: Bunlar; Atg12-konjugasyon (Atg 5, Atg 7, Atg 12, Atg 10 ve Atg 16 aracılığıyla) ve LC3-1 konjugasyonu Atg 3, Atg 4, Atg 7 ve LC3 (sekestrasyon) sistemleridir. Sekestrasyon sırasında LC3-I, fosfatidiletanolamin ile konjüge edilir ve membrana bağlı LC3-II'ye dönüştürülür. Üretilen otofagozom lizozom (otofagolizozom) ile kaynaşır ve içeriği lizozomal enzimlerle birleşince ayrışmaya başlar.

Otofaji ile apoptoz ayrımı incelenmesi için yapılan deneylerde apoptoz önleyici kimyasallar verilmesine rağmen otofaji olayının gerçekleştiği görülmüş bu hücrel yıkım yolunun apoptozdan tamamen ayrı bir yol olduğu artık kesin olarak bilinmektedir [57].

2.8.Yıkım Mekanizmalarının Diş ve İmplant Çevresi Bağ ve Destek Doku Üzerindeki Etkileri

Periodontal/peri-implant hastalıklar bağ ve destek dokuyu etkileyen inflamasyon ile ilerleyen hastalıklardır [58]. Periodontal/peri-implant dokuda kanlanmanın bozulmasına bağlı olarak doku yıkımı oluşabilmektedir [59]. Kanlanması bozulan doku hipoksiye uğrar bu durum değişikliği ile serbest radikaller ile hücrel hasar oluşur. Tüm bu değişimlerin neticesinde apoptozis ve otofaji de yıkım sürecinde aktif olarak izlenebilir. Diş, çevre dokuda yapılan transplantlarda sementoblastlara veya osteoblastlara dönüşebilen osteojenik özellikleri olan fibroblastlar içeren periodontal/peri-implant dokular şiddetli iskemi sırasında azalır [60]. Bu hücrelerin iskemi ile kaybedilmesi gözle görülebilen doku yıkımı oluşumu ile sonuçlanır.

Programlanmış hücre ölümülerinden, periodontal/peri-implant doku kaybında en iyi bilinenleri apoptoz ve otofajik hücre ölümüdür [61]. Nekrotik doku kaybı da bir hücre ölüm yöntemidir ancak nekroz, apoptozis ve otofajiden farklı olarak tamamen inflamasyona bağlıdır. Apoptoz, fosfatidilserin translokasyonu, hücrenin

büzülmesi, nükleer yapı ayrışmaları, kromatinin yoğunlaşması ve doğal hücre zarı yapısının kaybı gibi çeşitli morfolojik değişikliklere yol açan biyokimyasal olaylar ile karakterizedir [62].

Hücrel hipoksi sonucunda ortaya çıkan değişimler ile apoptozisin ve otofajinin arttığı çeşitli yöntemlerle ispat edilmiştir. Apoptozis ve otofajinin geri dönmesini sağlayan moleküler desteklerin, hücrelere sunulduğu durumlardaki dokularda dekstrüksiyonların azaldığı izlenilmiştir [63]. Otofaji homeostazi için çok önemlidir. Fazla ya da az olması patolojik durumlara sebep olur [64]. Çünkü her iki ölüm yolu da yeni hücrelere yer açmak, dokunun sağlıklı bir yaşam sürmesini sağlamak hastalıklı ve gereksiz olarak çoğalmış hücrelerin sayısını kontrol etmek amacına sahiptir.

Epitel hücrelerinin, fibroblastların kök hücreler dolayısı ile sementoblastların ve osteoblastların özetle tüm periodontal ve peri-implant destek doku elemanlarının apoptozis ve otofajiden yüksek etkilene potansiyelleri vardır. Bu hücrel ölüm yollarının hipoksiden faydalandığı ya da etkilendiği görülmektedir. Periodontal enflamasyonun damarlanmayı bozarak sebep olduğu hipoksi gibi okluzal travma ile de hipoksi ve serbest oksijen radikallerinde artış görülmektedir [65]. İşte bu yüzden özellikle agresif seyir gösteren periodontal ve peri-implant hastalıklarında bu hücrel ölüm yollarının etkin rol oynadığı düşünülebilir.

2.8.1. Yıkım mekanizmalarının doğal dişler etrafındaki etkileri

Doğal Dişler Etrafında Periodontal Hastalık ve Apoptozis

İnflamatuvar hücrelerde azalmış apoptozisin, kronik seyirli hastalık sürecine neden olabileceğini gözlenilmiştir [66]. Apoptoz, Fas ligand / Fas, TNF / TNF reseptörü ve RANKL / RANK hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanan birkaç ligand ile indüklenebilir. Önceki çalışmalar, periodontitisde apoptozun Fas ligand ekspresyonunun eksikliği nedeniyle T ve B lenfositlerinde inhibe edildiğini gösterdi [66]. Bu apoptozisin FAS reseptörüne bağlı olarak çalıştığını ispatlamaktadır.

TNF ve TNF reseptörleri periodontal hastalıkta fibroblastların apoptozunda da rol oynamıştır [67]. TNF reseptöre bağlanarak süreci başlatabilir. Bu nedenle hastalıklı dokudan alınan örneklerde bu ligand ya da reseptörü saptayabilmekteyiz. Çünkü hastalıklı dokudaki yıkım ve yapım faaliyetlerinde apoptozis aktif bir işlev gösterir.

İn vitro izole osteoblastların incelendiği bir çalışmada, periodontitisli bireylerde alveoler kemik kaybının TRAIL aracılı osteoblastların artan apoptozuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir [68]. Bu çalışmada da yine apoptozis etkisini ispatlayan bir reseptör TRAIL izlenilebilmektedir. Tüm bu reseptörlerin varlığı hastalıklı dokunun faaliyetlerinde bize apoptozis etkisini kanıtlamaktadır.

Reseptörler aracılığıyla mRNA ve proteinler aracılığıyla apoptozisin azaltılabileceği ve hastalık seyrinin yavaşlatılabileceğini gösteren çalışmalar vardır [69]. Yıkım ve yapım olaylarının agresif ilerleyiş bu gibi yönlendirmelerle kontrol edilmeye çalışılabilir.

Apoptozis olayının otofaji ile iç içe olduğu ve otofajinin apoptozis öncesi bir sigorta görevi gördüğü çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir. Bu sebeple apoptozis olayının otofajiden bağımsız olarak değerlendirmesi yanılmalara neden olabilir. Otofaji evrimsel süreçte kazanılmış, hücrel varlığın sürdürülmesini sağlayan hasarlı veya işlevsel kayba uğrayan organellerin sindirildiği bir mekanizmadır [70]. Tüm hücre içi düzenleyici yollarının aksine, otofaji, otofagozom adı verilen çift membranlı bir vezikül içindeki hücre içi materyali sunar ve otofagozom lizozomlarla kaynaşır; olay vezikülün parçalanmasıyla sonuçlanır [71].

Otofaji açısından hücre ölümü değerlendirildiğinde ise; fibroblast hücrelerinde apoptozis ve otofaji birbiriyle zıt ilişki halindedir. Apoptozisin baskılandığı tedavi veya çalışmalarda otofajinin arttığı ve bunun neticesinde fibroblast hücrelerinin ölümünün azaldığı görülmüştür [39].

Otofaji hücre yaşam faaliyetinin düzenlenmesiyle periodontal hastalıklara yapıcı yıkıcı şekilde farklı sonuçlarla belirleyici olabilir [72]. Özetle, otofaji aşağıdaki mekanizmalarla periodontitise katılabilir:

1. Periodontal hücrelerin apoptozdan korunması [73]
2. Periodontal patojen invazyonunun düzenlenmesi
3. Enflamatuvar bozukluklara ve periodontal doku hasarına yol açan bağışıklık sinyalinin düzenlenmesi

Doğal Dişler Etrafında Periodontal Hastalık ve Otofaji

Birçok çalışma periodontitisin mikrobiyal enfeksiyonla yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermiştir. Hücre içi doğuştan gelen bir bağışıklık savunma yolu olarak, otofaji enfekte hücrelerde artarak, antimikrobiyal savunma mekanizmalarına katkıda bulunur. Otofaji, *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) gibi hücre içi patojenleri yok edebilir [74].

Lizozomal öldürmeyi önlemek için, *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) olmak üzere birçok patojen, hücresel otofajiyi engellemeye yönelik stratejiler geliştirmiştir. Bununla birlikte, kültür ortamındaki hücrelerin bakterilere maruz bırakıldığı in vitro deneylerle elde edilen bulgular, *P. gingivalis* gibi periodontal patojenlerin otofajinin indüksiyonuna katıldığını düşündürmektedir [52].

Enflamasyona yanıt olarak hücresel otofajinin aktivitesinin periodontal bakteriyel türlerle bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. *P. gingivalis*'in LC3 lipidasyonuna sebep olarak otofajiyi etkilediği görülen çalışmalar vardır. LC3'ün otofajide kilit bir rol oynadığı çalışmalarda ispatlanılmıştır [75].

Çalışmamızda periodontitis için otofajinin bağışıklık sistemi üzerindeki sonuçlarına odaklanılıyor. Otofaji, bağışıklık sistemini düzenleyen Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), Nod benzeri reseptörler (NLR'ler) ve klasik patern tanıma reseptörlerinin (PRR'ler) bir modülatörü olarak işlev görür [76]. Otofajinin aktif bir bağışıklık sistemi yardımcısı olduğunu belirtmek de yanlış bir çıkarım olmaz [71, 76].

Otofaji, sitokin sekresyonunu inhibe ederek periodontal bağışıklık yanıtını baskılayabilir. Otofaji iltihap aktivasyonu ve IL-1 ve IL-18 salgılanmasında negatif rol oynar. Hayvan çalışmaları, LC3 içermeyen farelerin, içeren farelere göre daha yüksek seviyelerde Kaspaz-1'e bağlı sitokin ürettiğini göstermiştir. LC3 eksikliği

olan makrofajlarda benzer sonuçlar bulunmuştur [77]. LC3, otofagozom oluşumunda görevli Ubikuitin benzeri bir proteindir [78]. Otofaji, IL-1a'nın salgılanmasını negatif olarak etkileyerek daha az IL-1a ürettiğini görülmüştür. Tüm bu göstergelere göre, otofajinin, hem enflamasyona bağlı hem de bağımsız olarak periodontal inflamasyonu etkileyebileceğini düşünmek mantıklı görülmektedir [79].

Tüm bu veriler ışığında doğal dişlerde implantlardan farklı olarak bulunan periodontal ligamentlere odaklandığımızda ise otofajinin rolünü daha fazla araştırmak için periodontitis olan ve olmayan bireylerden periodontal ligament dokularında LC3 ekspresyonu ölçüldü ve otofajik vakuoller gözlemlendi. Sonuç olarak inflamatuvar periodontal ligament dokularında artan LC3 ekspresyonu ve otofagozom artışını birlikte izlememizi sağladı [80]. Ayrıca LC3 ve melanoregülinin (MREG), şiddetli periodontal hastalıktan etkilenen bireylerden izole edilen dişeti epitel hücrelerinde bulunurken, bu etki sağlıklı veya orta derecede etkilenen hücrelerde gözlemlenemedi [81]. Çalışmalar otofajinin apoptozu antagonize edebileceğini öne sürdüğünden, bu sonuçlar periodontal dokularda otofajinin koruyucu rolünü düşündürmektedir. Bununla birlikte, otofajinin bloke edilmesinin apoptoza etkisi bilinmemektedir.

2.8.2. Yıkım mekanizmalarının implant etrafındaki etkileri

Peri-implantitis, implant etrafı inflamatuvar lezyonlar ve destekleyici kemik kaybıyla karakterizedir [82]. İmplant etrafı doku yıkımı, doğal dişlerden doğası gereği farklı bir şekilde ilerler. Apoptozis ve otofaji mekanizmalarının farklı tepkiler vermesi beklenir.

İmplant Etrafın Bağ ve Destek Dokuda Hastalık ve Apoptozis Etkisi

İmplant osteointegrasyonunda büyük bir problem olarak, peri-implantitis, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *A. actinomycetemcomitans* enfeksiyonu gibi örnek verilebilen bir dizi mikrobik faktörler ve konakçı sebebiyle oluşan inflamasyonun neticesinde osseointegrasyonunu kaybeder [83].

Osteo-immünoinflamatuvar bir belirteç olan osteopontinin peri-implantitisin patogeneğinde aktif rol aldığı gözlemlenmiştir. Osteopontinin peri-implantitisdeki etkisi giderek daha çok anlaşılmaktadır [84]. Sağlıklı dokuya göre peri-implantitisli hastalarda salgılanan fosfoprotein-1 azalma göstermektedir [85].

Yapılan bir çalışmada peri-implantitli hastaların çoğunda peri-implant oluşu sırasında Osteopontin'in arttığı tespit edildi. *P. gingivalis*'in osteopontin üretimini indüklediği, buna bağlı olarak peri-implant oluşu sırasında hastalık yoğunluğu ile korelasyon içinde osteopontin artışı tespit edildi [84]. Osteopontin hücresel apoptozis ile doku yıkımına neden olmaktadır.

Peri-implantitisli dokular incelendiğinde çevre bağ dokusunun yaklaşık üçte ikisini, Makrofajlar, Plazma Hücreleri, Lenfositler ve genişlemiş kan damarlarının oluşturduğu bir hücre topluluğunun kapladığı gözlenilmektedir [86]. Hastalanmış dokuda makrofajların şiddetli inflamatuvar yanıtı ve artmış osteoklastogenezis peri-implant dokuların yıkımında etkilidir. Bu durum osteopontin ve makrofaj ilişkisini irdelleyen çalışmalara sebep olmuştur [87]. Yapılmış incelemelerde *P. gingivalis* lipopolisakkaritin (LPS) dental folikül hücrelerinde osteopontin, kemik sialoprotein ve periostin gen ekspresyonu arttırdığı görüldüğü gibi diş etinde ağrı mediyatörlerinin etkilerinden sonra osteopontin ekspresyonun arttığı gözlemlenildi. Sıçanlarda yapılan bir deneyde aortik düz kas hücrelerinde *P. Gingivalis* LPS etkileri bir üstteki cümlede anlatıldığı gibi gözlemlenildi [88].

İmmün sistem hücrelerinde bulunan LOX-1 yüzey reseptörü osteoklastogenezisi ile ilişkilidir [89]. Örüntü tanıma reseptörü LOX-1, C tipi lektin familyasındandır. Bir oxLDL reseptörüne ek LOX-1, aktive edilmiş trombositlere, apoptotik hücrelere, C-reaktif proteine ve bakterilerle bağlanan çok ligandlı bir reseptördür [90]. LOX-1'in makrofajlarla, osteopontin salınmasıyla ve bu olaylar sonucunda apoptozla olan ilgisi kanıtlanmış olup LOX-1 reseptörü olmayan farelerde osteopontin üretiminde değişim çok az gözlenmiştir [91].

Enflamatuvar yanıtın bir parçası olarak salınan IL-1b, makrofajlar Gram-pozitif bakterilere, Gram-negatif bakterilere veya mayaya maruz kaldıktan sonra hücre proliferasyonu, apoptozis ve farklılaşma gibi çeşitli hücresel aktivitelerde yer alır

[92]. IL-1b, IL-6 ve IL-10 konsantrasyonları, peri-implantitli implantlarda sağlıklı implantlardan daha yüksek orandadır [93, 94]. Bir çalışmada osteopontin'in *P. gingivalis* enfeksiyonu durumunda IL-1b üretimini düzenlediğini ve peri-implantitis de enflamatuar sitokin üretimini düzenleyerek anti-bakteriyel immün yanıtın önemli bir parçası olduğu sonucuna varılmıştır. İnflamasyon ve apoptoz, enfekte edici patojeni temizlemek ve enfeksiyon sırasında konakçı dokuda meydana gelen hasarı onarmak için en ideal yollardır [95]. Osteopontin'in *P. Gingivalis* sebebiyle artarak, THP-1 aracılı makrofajlardaki LOX-1 üretimini artırdığı ve mitokondriyal yolun apoptozunu artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular ile osteopontin, pro-inflamatuar sitokinleri azaltarak, peri-implantitisde apoptozu artırabilir ve inflamasyonu azaltmayı amaçlayan bir kemoterapötiktir [84].

İmplant Etrafındaki Bağ ve Destek Dokuda Hastalık ve Otofaji Etkisi

Periodontitis de olduğu gibi peri-implantitisde de yıkım mekanizmaları benzerdir. Yıkımdaki değişkenlik peri-implant doku ve doğal diş etrafı yumuşak doku farklılıklarından ortaya çıkan bir durumdur. Apoptozis ve otofaji mekanizmaları aynı şekilde çalışmaya devam eder ancak yoğunlukları farklıdır. Örneğin IL-17 osteoklastogenezde etkindir ve IL-17 konsantrasyonu bu süreçte belirleyicidir [96]. Ama doğal diş ve implant çevresi doku ve hücre yoğunluğu farklı olduğundan bu iki ortam arasında IL-17 yoğunluğunda farklılık görülebilir. Yapılan çalışmalarda IL-17'nin osteoklastogenez üzerinde etkisi ile düzenlenmesinin yanında; osteoklast popülasyonu azlığında, yükseltme çabasına veya çok olduğu durumlarda ise azaltılma çabasına dönüştüğü görüldü [97]. Bu bağlamda apoptoz, yüksek konsantrasyonlarda IL-17 ile desteklenirken, düşük konsantrasyonlarda IL-17 ile inhibe edildiği görüldü. IL-17'nin ayrıca apoptozisi azalttığı yüksek IL-17 seviyeleri altında Beclin-1'in aşırı ekspresyonu ile otofaji aktivasyonuna neden olduğu gözlenilmiştir [98]. Görüldüğü gibi apoptozis ve otofaji iç içe geçmiş bir etki zincirine sahiptir.

Beclin-1 baskılanması ile sadece otofaji değil, aynı zamanda düşük seviyelerde IL-17 varlığında up-regüle edilmiş apoptozun da inhibe olduğu izlenilmiştir [99]. Tüm bu veriler ile bir kez daha otofajinin apoptoz üzerindeki koruyucu etkisi doğrulanmıştır [100]. Birkaç çalışma osteoklastogenezisi düzenleyen TRAF3'ün

apoptozu düzenlemede doğrudan bir etkiye sahip olduğunu açıkladı [101]. Yine başka bir yoldan ilerleyişte RANKL'in indüklediği otofaji, TRAF3 molekülünü parçalayarak osteoklastogenez artışına sebep olduğu gözlemlendi [102]. Beclin-1'deki susturma yöntemi ile yapılan deneylerde TRAF3 faaliyetlerindeki engellenmenin ortadan kalktığı görüldü [103]. Beclin-1'in otofajinin yürütülmesindeki fonksiyonu ve otofajinin yıkım faaliyetlerindeki etkisi birçok çalışmada görüldü [104]. RANKL'in indüklediği osteoklastogenezde yüksek IL-17 seviyelerinin TRAF3 bozulmasına engel olurken, düşük IL-17A seviyelerinin buna engel olmadığı izlenmiştir [105].

Bazı çalışmalarda kaspaz-3'ün yüksek IL-17 varlığında otofaji yönünde ilerleme yaptığı; düşük IL-17 düzeyinin osteoklast artışını engelleyemeyerek apoptoz yoluna gidildiği görülmektedir. Apoptoz ve otofajinin tamamen iç içe çalışan mekanizmalar olduğu IL-17 tarafından düzenlenen osteoklastogenez sayesinde bu yolların hangisinin hücre tarafından seçileceğinin değişken olduğu görülmüştür [96].

Dental implant uygulamaları ve ortodontik tedavinin etkinliği kemik remodelasyonunun inflamatuvar yanıtlardan etkilenmesi ile şekillenir [106, 107].

2.9. Doğal Dişler ve İmplantlar Etrafındaki Doku Yıkımında Farklılıklar

Peri-implantitis ve periodontitisin klinik özellikleri ve etiyolojisi ile ilgili benzerliklerine rağmen, iki lezyon arasında kritik histopatolojik farklılıklar mevcuttur. Peri-implantitis ve periodontitis, ortak olarak birçok klinik özelliğe sahipken, implantlar ve dişler arasındaki dokuların desteklenmesinde yapısal farklılıklar enfeksiyona karşı konak yanıtını etkileyebilir. Periodontitis ve peri-implantitis lezyonları arasındaki farklılıkları anlamak tedavi protokollerini değiştirebilir.

Peri-implantitis tanılı deneklerden elde edilen biyopsi materyalleri analiz edilmiş. Hastalık bölgeleri sondlamada kanama ve 3 mm kemik kaybı ile başvuran hastalar. Sulküler / cep epitelinde transmigrasyon görülmüş ve lökositler, mononükleer hücreler, plazma hücreleri ve genişlemiş kan damarlarından oluşan

bir inflamatuvar hücre infiltratının bağ dokusu bölümünün yaklaşık % 65'ini işgal ettiği görülmüş [108].

Başka bir peri-implantitis bölgelerinden toplanan yumuşak doku biyopsilerinin olduğu çalışmada radyografik kemik kaybı, sondlamada kanama ve süpürasyon klinik verileriyle birlikte inflamatuvar lezyonlarda lenfosit, plazma hücresi ve az sayıda nötrofil, granülosit saptamıştır [109].

Bir diğer çalışmada ise peri-implantitis tanısı konulmuş hastalardan alınan biyopsilerde immünohistokimya tekniği ile yapılmış çalışmada, büyük oranda CD19 pozitif hücreler (B lenfositleri) içerdiğini ve B hücrelerinin, T hücrelerine göre sayıca fazla olduğunu bildirmiştir. Ayrıca elastaz pozitif hücrelerin, cep epitelyumuna yakın bölgelerde ve lezyonların merkezi kısımlarında yüksek sayılarda yığıldığı bildirilmiştir [110]. Ancak başka bir çalışmada bundan farklı sonuçlar görülmüş olup peri-implantitis ve periodontitis de inflamatuvar lezyonları incelendiğinde, her iki lezyonun T ve B lenfositleri, plazma hücreleri ve makrofajlar içerdiğini ayrıca T hücrelerinin B hücrelerinden daha yüksek sayılarda oluştuğunu bildirmişlerdir [111].

Şiddetli peri-implantitli sahalardan alınarak hazırlanan kesitlerin analiz edildiği bir başka deneyde cep epitelyumu apikal kısımda Rete Ridge yapılarında ince ve ülsere görüntü izlenmiş olup inflamatuvar hücre infiltratı neredeyse tüm bağ dokusu bölmesini işgal ettiği ve cep epitelinin apikale uzandığı görülmüştür. İnflamatuvar hücre infiltratının marjinal kısmı, küçük vasküler birimler, lenfositler ve plazma hücreleri ile birlikte kolajen lifleri içerdiği halde; apikal kısım, daha yüksek yoğunluklarda lenfositler, plazma hücreleri ve polimorfonükleer (PMN) hücreler sergilemiştir. PMN hücreleri sadece cep epitelyumu ile ilişkili alanlarda değil, aynı zamanda santral peri-vasküler kompartmanlarında da bulunduğu görülmüştür. Büyük boyutlu bakteriler, cebin karşı karşıya olduğu inflamatuvar hücre infiltratının apikal bölgesinde mevcudiyeti görülebilmektedir [112].

Periodontitis ve peri-implantitis'i temsil eden yumuşak doku örneklerinin immünohistokimyasal analizi yapılan bir başka çalışma sağlıklı dokuya göre İnterlökin IL-1a ve IL-6 için pozitif hücre sayısının daha fazla olduğu ve peri-

implantitisde TNF-a pozitif hücre sayısının periodontitis lezyonlarına göre daha küçük olduğu bildirilmiştir [113].

İmplant çevresi destek dokudaki canlı hücre miktarı doğal dişlerle karşılaştırıldığında hiçbir fark olmadığı düşünülse bile öncül hücreler açısından zengin periodontal dokunun varlığı ile ciddi bir fark oluşturmaktadır. Diş ya da implantın çeneden ayrılışı ile sonuçlanan bu hastalıkta en önemli fark çene-diş ve çene-implant bağlantısıdır.

Periodontitis açısından yapılan incelemelerde ise B hücrelerinin inflamatuvar hücreler arasında egemen olduğunu ortaya koyulmuştur. T yardımcı hücreleri, T sitotoksik hücrelerden daha büyük sayılarda tespit edilmişken, makrofajlar ve nötrofil granüositler, bu lezyonlarda hücre popülasyonunun %5'ten azını temsil etmektedir. periodontitisli deneklerden alınan biyopsilerle ilgili çalışmalarda, B hücrelerinin, T hücreleri üzerinde dominant olduğunu bildirmişlerdir [114, 115]. Benzer gözlemler diğer araştırmacılar tarafından da yapılmıştır. Şiddetli kronik periodontitisli 38 denekten biyopsileri analiz edilmiş ve B hücrelerinin T hücrelerinden ve plazma hücrelerinden daha büyük oranlarda oluştuğunu göstermişlerdir. Morfolojik kriterler kullanılarak plazma hücrelerinin tanımlandığı eski belgelerin aksine, IHC ve CD138 markerlarını uygulamışlardır [116-118].

Deneyssel çalışmalara bakıldığında köpeklerde diş ve implantların etrafında bağlanma modelini uygulanmıştır. Diş ve implant bölgelerinden blok biyopsileri, ligatürlerin çıkarılmasından 1 ay sonra incelenmiştir. Klinik ve radyografik doku yıkımı bulgularının daha belirgin olduğu ve bağ dokusunda inflamatuvar hücre infiltratının boyutunun implantlar etrafında dişlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yazarlar ayrıca periodontitis lezyonlarının aksine, peri- implantitis lezyonlarının kemik tepesine kadar ulaştığına dikkat çekti. Doğal dişler etrafındaki periodontal dokularda meydana gelen “kendi kendini sınırlayan” sürecin, periferik implant dokularında yer almadığı ileri sürülmüştür [119].

Sinomolgus maymunlarında yapılan deneyssel çalışmalarda implantlar ve ankilozan dişler etrafında ligatür uygulanmıştır. Kemik kaybının implantların etrafında normal

dişlere göre daha belirgin olduğu bildirilmiş, ayrıca kemik kaybında birçok osteoklast hücresi eşliğinin histolojik bulguları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [120].

Bir başka maymunlardaki deneysel çalışmada peri-implantitisli dokudaki, implantların etrafındaki mukoza türünün etkisi incelenmiştir. Keratinize ve keratinize olmayan mukoza bölgeleri arasında kalan kemik desteği ile ilgili farklılıklar küçük iken, keratinize olmayan mukoza ile implantlar etrafı kemik desteğindeki azalmanın daha belirgin olduğu bildirilmiştir [121].

Bir başka köpeklerin olduğu çalışmada, ligatür ile indüklenen deneysel yıkım 20 implant civarında gerçekleştirildi. Blok biyopsileri, sırasıyla iki ve üç köpekte çıkarma işleminden 1 ve 3 ay sonra elde edildi. 1. ayda örneklerde, kemik tepesine kadar uzanan yıkım tomografilerle gösterildi. Kemik tepesinde sıklıkla osteoklastlı Hawship Lakünaları bulundu. Ligatürün çıkarılmasından 3 ay sonra biyopsilerin elde edildiği üç köpekten ikisinde, peri-implantitis lezyonları yoğun bir bağ dokusu kapsülü ile kemik tepesinden ayrılırken, bu gruptaki üçüncü köpekte, dört implantın üçü ligatür sökülürken kaybedildi. Kalan implantlar geniş bir kemik kaybı gösterdi ve peri-implantitis lezyonu implant etrafındaki kemik iliği alanlarına kadar uzandı. Kemik krestinin yüzeyinde dahi osteoklastlar bulundu [122]. Bu çalışmalar peri-implant doku yıkımının genellikle kemiğe, periodontitisden daha yakın bir sınır çizdiğini göstermiştir.

Deneysel peri-implantitis hastası yapılmış köpeklerdeki bir çalışmada lateral statik yükün kemik kaybını artırmadığını bildirmişlerdir. Her iki tipte de, periferik dokudaki inflamatuvar hücre infiltratının genişlemesi, cep epitelyumunun apikalinde sonlanmaktadır [123]. Benzer bulgular periodontitis ve peri-implantitisli bölgelerdeki sond ucunun, mukozit/diş eti iltihabına sahip bölgelere daha fazla apikal olarak konumlandırıldığını ve cep epitelinin yaygın olarak kombine olarak apikal migrasyon sergilediğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca lakünalar ve osteoklastlar da görülmüştür [124].

İmplant yüzey özelliklerinin hastalığın kendiliğinden ilerlemesi üzerindeki etkisini değerlendirdiler. Pürüzlü bir yüzeye sahip implantlar, pürüzsüz bir yüzeye sahip implantların aksine, ligatürün çıkarılmasından sonra plak oluşumu ile 5 aylık bir

süre boyunca daha fazla kemik kaybı sergilerken, histolojik incelemede her iki tipte de ileri peri-implantitis lezyonları görüldü. Cep epitelyumunun ülserle olduğu tespit edildi ve cep bölgesi plak, diş taşı ve iltihap içeriyordu. Büyük inflamatuvar hücre infiltratı, cep epitelinin apikalinde izlendi ve bu nedenle lezyonların apikal kısmı, kontamine implant yüzeyine dönük olduğu görüldü. Lezyondaki hücre tiplerinin morfolojik olarak değerlendirilmesi, plazma hücrelerinin ve lenfositlerin baskın olduğunu ayrıca polimorfonükleer hücrelerinin yüksek sayılarda ortaya çıktığını ortaya koymuştur [125].

2.10. Periodontal/Peri-implant Hastalıkların Tedavileri

Periodontal hastalıkların tedavileri hastalıklar kadar çeşitlendirilmemiştir. Basit bir gingivitis ve peri-implant mukozitis vakasında bu yapılar etrafındaki sert veya yumuşak doku eklentileri uzaklaştırılır. Bölgenin retansiyon oluşturabilecek kapasitesi varsa bu olasılık ortadan kaldırılır. Ardından normal yara iyileşme süreci beklenir. Genellikle basit vakarın tedavisi için yapılan bu işlemler yeterli olmaktadır.

Kompleks doku yıkımına sebep olmuş destek dokuyu da kaybettiğimiz vakalarda ise durum değişiktir. Yeni sınıflamaya göre stage olarak seviyelenmiş doku yıkımlarında tedaviler gingivitis tedavilerinde olduğu gibi başlar ve çoğu zaman bu tedavi yöntemi bölgedeki yıkımı durdurmaya yetmez. Ayrıca bölgedeki doku kaybına bağlı olarak sadece yıkımı durdurmak da yeterli gelmez. Kayıp dokunun geri kazanılması için çeşitli işlemler de yapmak gerekebilir.

Periodontitis tedavisi basit gingivitis tedavisinde olduğu gibi eklentilerin uzaklaştırılması, retansiyon alanlarının veya hastalık etkenlerinin ortadan kaldırılmasıyla başlar. Bu tedavilerin ardından hastalık sebebiyle kaybedilmiş ataşmanı kazanmaya yönelik daha derin eklenti temizlikleri ve kök yüzeyi ve kemik dokusu arasında bağlantının yenilenmesini sağlayacak işlemlere geçilebilir. Bu işlemlere rağmen kazanılamayan ciddi doku kayıpları için de doku remodelasyonu amacıyla çeşitli cerrahi prosedürler uygulanabilir. Kaybolan yumuşak doku ya da sert dokunun yerine konması bu işlemlerle sağlanabilir. Tüm bunların sonucunda

ise hastanın takibi ve iyileşme sürecinin izlenmesi, bunun yanında hastanın kendi başına bakımlarını tam yapabilmesi önemlidir.

Peri-implantitis de yine basit bir mukoza iltihabında olduğu gibi eklemlerin uzaklaştırılması ve çevresel faktörlerin eliminasyonu ile tedaviye başlanır. İmplant üzerinde her zaman bir protez olduğundan çevresel faktör değerlendirmeleri daha hayati bir duruma dönüşür. İmplant etrafında öncül hücrelerin olmaması periodontal ligamente sahip olmaması implantın kökü üzerinde sadece retansiyon alanlarının eliminasyonu ve eklemlerin uzaklaştırılması şeklinde bir tedaviye izin verir. Aynı şekilde şiddetli kemik yıkımının hastalığı izlediği durumlarda remodelasyon için uygulanabilecek greft uygulamaları veya risk faktörü olan yumuşak doku kayıplarının yine çeşitli greftler ile yerine konulması tedavinin amaçları olabilir.

Hem periodontitis hem peri-implantitis benzer tedavi yöntemlerini uyguladığımız hastalıklardır. Birbirlerinden bu kadar farklı olan yapılarda bu benzer tedavilerin benzer zamanlarda uygulanması bazı avantaj veya dezavantajlara neden olabilir.

2.10.1. Periodontitis Tedavisi

Periodontitis yeni yapılan sınıflamayla birlikte yıkımın şiddetine göre seviyelere ayrılmıştır [26]. Bu seviyelemeye göre tedavide de farklılıklar olmaktadır yıkımın kemik düzeyinde ilerleyişi tedaviyi daha zor hale getirir. Eski sınıflamada agresif ve kronik olarak yapılan değerlendirmede yapılan tedavi birbirine çok benzerdir [126]. Periodontal cep konumlanmasına göre supragingival ve subgingival olarak artıklardan arındırılır. Hastalığın sebepleri primer ve sekonder olarak irdelenir ve elimine edilir [127].

Bu başlangıç tedavisinin başarısı çok yüksek oranda hastanın oral hijyen alışkanlıkları en iyi yerine getirebileceği şekilde rehabilite edilmesine bağlıdır. Hastayla bu konuda anlaşmanın başırlamadığı durumlarda tedavi açısından umut beklenilmemelidir.

Kemik içi ceplerin tedavisinde başlangıç tedavisinde olduğu gibi debrislerin uzaklaştırılması nekrotik dokuların kök yüzeyinden ve cep bölgesinden kaldırılması gerekir [5]. Tedavi büyük oranda bu işlemin başarılı yapılması ile pozitif yönde ilerleyebilir. Kemik içi ceplerin tedavisinde çoğu zaman bu başlangıç tedavisi olumlu sonuçlanmayabilir. Hastalığın seviyesinin de ileri düzeyde olması başlangıç tedavisini yetersiz bırakabilir. Bu durumda daha karmaşık tedavilere ihtiyaç duyulur.

Flep operasyonları, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu(YDR), kemik rejenerasyon yöntemleri ileri tedavide düşünülecek yöntemlerdir [64].

Flep operasyonları özellikle kemik içi defektlerin debrislerden ve nekrotik dokulardan arındırılmadığı durumlarda detaylı temizlik işlemlerinin yapılabilmesini sağlayan yöntemlerdir. Etkilenen bölgedeki yumuşak doku bir zarf şeklinde açılarak bölge görülebilir hale getirilir. Bölge bol serumla yıkanarak diş taşlarından, ölü ve hastalıklı sement dokusundan ve granülasyon dokusundan arındırılır böylece hem retansiyon alanlarından kurtulma sağlanır hem de sağlıklı dokunun doldurabileceği bir alan sağlanır.

Tüm temizlik ve granülasyon dokusu uzaklaştırma işlemlerinden sonra kaybolan dokuların geri kazanılması için uygulanan yönlendirilmiş doku rejenerasyonu; kemik içi cebin sement yüzeyine rejenerasyon kabiliyeti en fazla olan epitel hücresinin göçünü engellemek amacıyla çeşitli bariyerlerin yerleştirildiği bir yöntemdir. Bu işlemle hem epitel kaynaklı iyileşmenin olması engellenir hem kemik ve periodontal dokunun olduğu iyileşme modeli teşvik edilir [128]. Uzun birleşim epiteli ile olan iyileşme istemediğimiz bir iyileşme modelidir.

Bu işlemlere ek olarak bazı durumlarda kök yüzeyinde remodelasyonu teşvik edici işlemler de yapılabilir. Kök yüzeyine tetrasiklin, sitrik asit, fibronektin içeren veya bunların modifikasyonları ile yapılan ajanların uygulanması ile de remodelasyonun arttığını gösteren çalışmalar vardır [129]. Kök yüzeyi biyomodifikasyonu ile bu yüzeyin periodontal ligament ve kemik dokusu için birleşilebilir bir yüzey olması kolaylaştırılmaya çalışılmaktadır.

İleri bir tedavi yöntemi olarak da kemik greftleri ile yapılan ogmentasyon işlemleri düşünülebilir. Kayıp olan dokunun yine başka bir öncül dokudan oluşan materyallerle tedavisi olumlu sonuçlar verebilmektedir. Bölgenin otojen ve allojen kaynaklı öncüllerle rejenerasyonunu teşvik etmek ksenogreftlerle dolgunluğunu sağlamak ileri tedavi için başarılı olursa istenen amacı sağlar [64].

Bu materyallerin bölgeye konularak olağanüstü bir sonuç beklenilmesi ve materyallere kabiliyetlerini üstünde inanılması tedaviyi yapan ve uygulanan kişide hayal kırıklığına neden olabilmektedir. Bu materyallerin başarısı da birçok faktörden etkilenmektedir. Bölgede remodelasyonda öncül hücreler başrolü oynamaktadır. Büyüme faktörleri de bu materyallerin kaybolan dokunun yerini almasında hayati fonksiyona sahiptirler [130].

Son zamanlarda yaygınlaşan bir yöntem olarak trombositten zengin materyallerin yıkıma uğramış bölgedeki rejenerasyona katkıları görülmektedir. Trombositler büyüme faktörleri açısından zengin yapıda olup bölgede rejenerasyon kabiliyetini desteklerler [131].

Trombositten zengin plazma (TZP) makrofaj aktivasyonu, yeni damar oluşumu üzerinde söz sahibi olan büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), bağ dokusu ve kemik dokusundaki rejenerasyonu ile ilgili büyüme ve farklılaşmada önemli olan dönüştürücü büyüme faktörünü (TGF) bolca içeren ve hücrenin aktivitesini artırarak kemik ve yumuşak doku iyileşmesini indükleyen bir içeriğe sahiptir. Bu içeriğin, trombosit sayısını 3-4 kata kadar çıkardığı gözlenmiştir [132]. Bu materyalin periodontal ligament ve osteoblastik hücrelerdeki yapım olaylarını arttırdığı gibi epitelyum proliferasyonunu baskıladığı kanıtlanmıştır [133]. Diş yüzeyine yapışan bu materyal ile epitelyal öncü hücrelerin hastalıklı bölgeye en erken şekilde göç ederek onarımda öncü olması da önlenmiş olur. Bu fonksiyonu ile de yönlendirilmiş doku rejenerasyonu sağlayan bir kabiliyeti olduğundan söz edilebilir.

Trombositten zengin fibrin (TZF) bir başka yardımcı materyal olarak bölgeye yerleştirildiğinde inflamasyonun organizasyonuna etki eder. Bölgeye kemotaksis sağlayarak immün süreci stimüle eder [134]. Bu ucuz ve doğal materyal, yara

iyileşmesine hızlandırmanın yanında ayrıca kemik greftleriyle beraber kullanıldığında mezenşimal hücreler için taşıyıcı olduğundan yeni kemik oluşumuna yardım eder [135].

2.10.2. Peri-İmplantitis tedavisi

Peri-implantitis tedavisinde periodontitis tedavisinde olduğu gibi uygulamalar çok farklı değildir. Bu hastalıkta da temel amaç plak, diş taşı ve debrislerin uzaklaştırılmasıdır. Sonra hastalığa neden olabilecek diğer faktörler değerlendirilir. İmplantlar bir protez ile beraber olduğundan oklüzal sebepler göz ardı edilmemelidir.

Görülen bölgelerin debrislerden arındırılmasını periodontitis de olduğu gibi kemik içi cep bölgelerindeki debrislerin uzaklaştırılması işlemi izler. Bu işlem yapılırken implantın pürüzlü yapısı osteointegrasyon için özel tasarlanan pörözlü yüzey özellikleri işlemin efektifliğini etkiler. Bu işlem için çeşitli fırçalar geliştirilmiştir. Etkinlikleri hala tartışılmaktadır. Pürüzlü implant yüzey yapısı sebebiyle standart periodontitis tedavileri tek başına bölgenin plak kontrolünde yeterli olmamaktadır. Bu sebeple bölgede daha etkin bir temizlik için ilave antibakteriyel tedaviler uygulanmalıdır [4].

Peri-implantitis tedavisinde nasıl bir yol ile hareket edileceği belirlenirken planlama kriterleri bulunmaktadır bu kriterler tedavinin daha efektif seçilmesi yönünden yönlendirici olabilir [136].

- İmplant etrafı dental plağın miktarı
- İmplant etrafı cep derinliği
- Sondlama sonrası kanamanın gözlenmesi
- Radyografik olarak kemik kaybının gözlenmesi
- Apse ve süpürasyon

Yukardaki kriterlere göre belirlenen hastalık tedavisinde protokol belirlenmesi yapılır. Bu belirlemeye göre; mekanik debridman, antibakteriyel tedavi, antibiyotik

tedavisi ve rejeneratif tedavi ya da rezektif tedavi ana başlıkları altında belirlenen tedavi protokolleri uygulanır.

İmplant yüzeyi temizlendikten sonra hala temizlenemeyen alanlar varsa ya da kaybolmuş dokunun yerine konulması için greftleme yapılacaksa cerrahi tedavi düşünülebilir. YDR cerrahi tekniklerden başarılı sonuçlar verebilen ve önerilen yöntemlerden biridir. İyileşme bölgesinde istenen ideal iyileşme başarılı bir tedavi ile sağlanabilir [137]. Bu prosedürde kemik defektinin idealde periodontal ligament ve kemikle dolması beklenilmektedir. Ancak implant çevresinde bu mümkün olmadığı için bu işleme Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu (YKR) denilmektedir.

YKR tekniği ile amaçlanan epitelyal kaynaklı periodontal doku unsurlarının bölgeye göçünün engellenmesi ve asıl istenen kemik dokunun bölgeye göçünün yönlendirilmesidir [137].

Rejeneratif peri-implantitis tedavisinde greft materyalleri hayat kurtarıcı olabilir. Bu materyallerin çeşitli özellikleri taşıması kullanılabilirliklerini sağlar. Osteointegrasyon kemik ve greft arasında tam bir bağlanma olabilmesidir. Bu bağlantıda arada başka bir doku türü olması sağlam bir bağlantıyı engeller.

Osteokondüksiyon özellikteki greft materyalleri yeni oluşacak kemik yapıya bir çatı görevi görerek bölgede yeni kemik dokusuna alan açabilme özelliğidir. Osteoindüksiyon, greft içindeki hücresel yapıların mezenşimal kaynaklı olarak osteoblast yapabilecek kapasitede olmasıdır. Bu özellik sayesinde yeni kemik oluşumu artar. Osteogenezis, özelliği ise direkt olarak osteoblast hücreleri tarafından da greft materyalinin kemik yapabilme yetisidir [138].

Son zamanlarda doku rejenerasyonunu artırabilmek için çeşitli ek yöntemler belirlenmiştir. Trombosit kaynaklı çeşitli plazma ve fibrin ürünleri ile kan içerisindeki yararlı elemanlar santrifüj yöntemi ile seçilerek yaralı doku iyileştiricileri olarak kullanılabilmektedir.

TZF yara iyileşmesindeki fayda oluşturduğunu gösteren çalışmalar vardır. Fibrin ağı sayesinde trombosit kaynağıdır ve trombositler kök hücre gibi görev yaparak doku aktivasyonunu sağlar ve iyileşme sürecini hızlandırır [139].





3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu tez çalışmasına Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalar içinde çalışma kriterlerini karşılayanlardan, çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar dahil edilmiştir. Bu araştırma içindeki hastaların tümü çalışma konusunda bilgilendirilmiştir. Çalışmaya katılma tercihlerinin alacakları tedavide herhangi bir değişikliğe sebep vermeyeceği konusunda aydınlatılmışlardır. Etik kurulu onayı Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinden alınarak çalışmamıza başlanılmıştır.(Ek- 1)

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme şartları;

- Sistemik herhangi bir hastalığa sahip olmamak,
- Yapılacak tüm tedaviler ve işlemler için kontraendike bir durum taşımamak,
- Herhangi bir ilaç ya da tedavi almıyor olmak
- Aktif ortodontik bir tedavi görmüyor olmak,

Çalışmamıza dahil edilen gönüllülerin diş ve implantlarında aranılan şartlar;

- FAZ1 periodontal tedavi yapılmış, 4 haftalık iyileşme süreci beklenilmiş sonrasında istenilen periodontal/peri-implant bölge sağlığı sağlanılamadığı için cerrahi tedavi ihtiyacı olan diş ve implantlar,
- Sadece flap cerrahisi uygulanacak olan, granülasyon dokusu içeren diş ve implantlar,
- Biyopsisi alınan bölgenin 1 yıldan daha yakın bir süre içinde herhangi bir cerrahi işlem geçirmemiş olması,
- Cerrahi uygulanan bölgede süpürasyon, apse, kist ve tümör benzeri oluşum gözlenilmemesi, yukarıdaki şartları sağlayan hastalarımızdan doku örneği alınmıştır.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri olarak;

- Hastaların dahil edilme şartlarından herhangi birine sahip olmaması,
- Hastanın tedavi sürecini etkileyecek yeni öğrenilmiş herhangi bir sistemik hastalık, yeni başlanılan bir ilaç, kemoterapi, radyoterapi varlığı,
- Cerrahi esnasında gözlenen operasyon bölgesindeki apse, tümör, kist formasyonu, durumlarından birinin gözlemlendiği hastalar çalışma dışına çıkarılmıştır.

3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenilmesi

Çalışma grupları oluşturulurken; implant ve diş etrafı granülasyon dokusu içerikli biyopsi materyallerinin, otofaji ve apoptosis için her iki grubu en iyi şekilde ayırıp karşılaştırmayı sağlaması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda dokuların ait olduğu grubu tam olarak temsil edebilmesi amaçlandı. Peri-implantitis tanılı implant bölgelerinden alınan biyopsi içeriklerinin komşu bölgesinde diş varlığı olmamasına, periodontitis tanılı diş bölgelerinden alınan biyopsilerde ise komşu bölgede implant olmaması şartı aranmıştır. Aynı hastadan alınan biyopsi materyalleri birbirleri ile ilişkisi olmayan ağız bölgeleri olarak seçilmiştir.

Peri-implantitis olarak bir implantın dahil edilmesi için bazı şartlar aranılmıştır. İnflamasyon belirtilerine sahip olmak, sondlamada kanama olması, takipli bir hastanın önceki ölçümlerine göre artmış cep varlığı olması ve son olarak implantın ilk yerleştirildiğindeki krestal kemik seviyesinin varlığının değişmesi sağlıklı implantlarda olmaması gereken kriterler olarak aranmaktadır. Bu özellikleri taşımayan implantlar çalışmaya alınmıştır. Peri-implantitis denilebilmesi için yukarıdaki 4 durumun görülmesi, 6mm ve daha fazla cep varlığı, 3mm den fazla krestal kemik kaybı aranmaktadır.

Örneklerden elde edilen verilerin anlamlı sonuç verebilmesi için çalışma öncesi istatistiksel bir ön değerlendirme sonucunda her iki grubun en az 23'er tane örnek içermesi gerektiği sonucu elde edilmiştir.(Ek-2) Hasta grupları içindeki kayıp, gelmeme durumu ile laboratuvar aşamasında yaşanabilecek kayıplar öngörülerek daha fazla miktarda doku toplanılmıştır. 30 adet doku örneği içeren periodontitisli

diş bölgesi biyopsi materyali ve yine 30 adet peri-implantitis bölgesinden elde edilmiş biyopsi materyali içeren iki grup oluşturulmuştur.

3.3 Doku örneklerinin Alınması Öncesi Yapılan İşlemler

Hastalardan örnek alınmadan önce hastalara FAZ1 periodontal tedavi uygulanmıştır. Bu tedavide tüm periodontitisli ve peri-implantitisli hastaların supra gingival ve subgingival diş taşı temizliğinin yapılması ile başlanılmıştır. Hastalara oral hijyen eğitimi verilmiştir. Gerek duyuldukça seanslar tekrar edilmiştir. Kök yüzey temizliği ve düzenlenmesi yapılan ve 4 haftalık bağ doku iyileşme süreci için gerekli minimum süre beklenen hastalardan, azalmayan aktif 5 mm'den derin periodontal cep varlığı gösteren ve cerrahi tedavi ihtiyacı olan hastalar çalışmaya seçilmiştir. Seçilen hastalardan dahil edilme kriterlerine sahip olanlardan gönüllü olanlar belirlenmiştir.

3.4. Cerrahi İşlem Öncesi Klinik Ölçümlerin Yapılması

Gönüllülerde flap operasyonu öncesinde çeşitli klinik ölçümler yapılmıştır. Yapılan ölçümlerle çalışma gruplarının homojenliği, genel özellikleri, risk faktörleri konusunda bilgi toplanılmıştır.

Ölçümler 0,5 mm çapta, değerleri 1 mm'lik aralıklarda olan Williams tipi sond (Nordent Manufacturing Inc. Elk Grove Village, Illinois, USA) yardımıyla ve aynı çalışmacı tarafından gerçekleştirildi.

Plak İndeksi (PI): Tüm hastaların hastalıklı bölgelerinden alınan plak indeks değerleri Silness ve Loe'nin (1964) plak indeksi skorlamasına göre değerlendirildi [140]. Skorlama kriterleri aşağıdaki Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Silness ve Loe'nin plak indeksi skor ve kriterleri [140]

Skorlama Değeri	Skorlamanın Anlamsal Karşılığı
0	Diş veya implant etrafında plak yok
1	Diş veya implant etrafında, gözle görülemeyen ancak sond ucunda flim tabakası şeklinde izlenebilen plak varlığı
2	Diş veya implant yüzeyinde ve etrafındaki diş etinde gözle görülür, orta seviye plak varlığı
3	Diş veya implant yüzeyinde ve etrafındaki diş etinde çıplak gözle rahatça görülen ciddi şekilde plak varlığı

Gingival İndeks (GI): Diş veya implant çevresini saran yumuşak dokunun, sağlığının değerlendirilmesi için Loe ve Silness tarafından oluşturulan indeks baz alınmıştır [141].

Çizelge 3.2. Loe ve Silness'in gingival indeks skor ve kriterleri [141]

Skorlama Değeri	Skorlamanın Anlamsal Karşılığı
0	Diş veya implant etrafı doku inflamasyon göstermiyor, sağlıklı
1	Diş veya implant etrafı dokuda hafif düzeyde ödem, eritem, inflamasyon
2	Diş veya implant etrafı dokuda sondlama sonrası kanama ile orta düzey inflamasyon
3	Diş veya implant etrafı dokuda spontan kanama, ciddi kızarıklık, ödem,

Sondlamada Kanama (SK): Periodontal sondun uç kısmı diş eti cebinin iç tarafında 30 saniye ve hafif bir basınç (0,25 N) uygulanarak gezdirilmesi sonrasında kanama olan bölgeler pozitif kaydedildi [142].

Cep Derinliği(CD): Serbest dişetin en oklüzal kenarı ile cep tabanının en apikali arasındaki mesafedir. Periodontal destek dokunun yıkımı hakkında bilgi verir.

Klinik Ataşman Kaybı(KAK): İmplant için implant boynu ile diş eti kenarı arasındaki mesafe, diş için kronun servikal noktası ile diş eti kenarı arasındaki mesafe olarak ölçülüp kaydedilmiştir.

3.5. Flap Operasyonu Esnasında Granülasyon Dokusunun Alınması Saklanması ve Transferi

Operasyon öncesinde flap cerrahisi uygulanacak bölgeye lokal anestezi (Maxicaine Forte, Vem İlaç Sanayi, Türkiye) cerrahi alanın büyüklüğüne göre lokal infiltratif ve/veya rejyonel anestezi uygulandı. Anestezi sağlanmasının ardından 15 numaralı bistüri ucu ile vestibül ve palatinal/lingual bölgelerde intrasulkuler insizyon, papiller alanda vestibül ve palatinal/lingual papil bölgelerini ayıracak şekilde birleştirildi. Mukoperiosteal flep, periost elevatörü ile kaldırıldı. Açılan operasyon bölgesi küretler yardımı ile temizlendi ve bu bölgelerden çıkan granülasyon dokuları küretler ile flebe bağlı granülasyon dokuları da makasla operasyon bölgesinden alındı. Cerrahi alan bol serum ile yıkandı.

Granülasyon içerikli biyopsi materyalleri alınır alınmaz nötral formaldehit solüsyonu içeren biyopsi kaplarına alınarak laboratuvara transfer için hazırlandı.

3.6. Laboratuvar Aşamaları

Transfer edilen dokular akar su altında yıkanarak formaldehit solüsyonu dokudan uzaklaştırıldı. Yıkama işlemi tamamlanan dokular, artan alkol konsantrasyonlarından geçirilerek dokular dehidrate edildi. Suyunu kaybeden dokular ksilol yardımı ile şeffaflaştırıldı. Bu işlemin ardından parafine gömülerek bloklar haline getirildi. Parafin bloklardan 4µm kalınlığında kesitler mikrotom yardımıyla alındı. Ardından çalışmamızda önceden planlanan çeşitli boyama yöntemleri ile boyanarak mikroskop altında incelemeye hazır hale getirildi(5, 18, 19). Boyamada;

- Hematoksilen eozin,
- Masson'un 3'lü boyaması,
- Anti-MAP1LC3A, anti-beclin ve anti- active kaspaz 3 antikorları ile

immünohistokimyasal boyama

- TUNEL yöntemlerine uygun olarak prosedürler izlenildi.

3.6.1. Hemotoksilen eozin boyama aşamaları

- Parafin bloklardan alınan kesitler 56°C'lik bir etüvde 2 saat deparafinize edildi
- Parafinden arınan doku ksilol içeren solüsyona alındı 2 defa 20dakika bekletildi.
- Azalan alkol serilerinden (%100, %96, %80, %70, %50 10dk'lık sürelerle) geçirilerek yeniden rehidrate edildi.
- Akarsu altında örnekler 10dk süre ile tutularak fazla alkolden arındırıldı.
- Ardından hemotoksilen solüsyonunda 15dk boyanmaya bırakıldı.
- Akarsu altında fazla hemotoksilen temizlendi ve %1'lik glasiyal asetik asit uygulandı ve hemotoksilen boyaması işlemi bitirildi.
- Akarsu altında yeniden yıkanarak asit uzaklaştırdı ve eozin boyamasına geçildi.
- Dokuya eozin 15dk uygulandı.
- Akarsu ile 10dk yıkanarak dokudan fazla eozin uzaklaştırıldı.
- Doku inceleme için yeniden artan alkol serisinden 1-2sn süre ile geçirilerek dehidrate edildi.
- Entellan kullanılarak kesitler lamel ile kapatıldı.

Aşamaların ardından örnekler mikroskop altında incelemeye hazır hale geldi.

3.6.2. Masson'un üçlü boyama aşamaları

- Hemotoksilen eozin boyama uygulaması gibi başlandı. Parafin bloklardan alınan kesitler 56°C'lik bir etüvde 2 saat deparafinize edildi.
- Dokular ksilol içeren solüsyona 2 defa 20dk'lık süre oda sıcaklığında bekletildi.
- Azalan alkol serilerinden (%100, %96, %80, %70, %50 10dk'lık sürelerle) geçirilerek yeniden rehidrate edildi. Tek-Path Masson Tricrome kiti uygulama kullanım koşullarına göre basamaklar uygulandı.

- Weigert'in demirli hematoksileni ile 10 dk boyandı.
- Ardından boya uzaklaştırıldı ve 5dk havada kurutuldu
- Pikrik asit solüsyonuyla 5 dk bekletildi
- Distile suyla 1 dk süre yıkandı
- Ponceu asit fuksin ile 4 dk boyama yapıldı
- Distile sudan tekrar geçirildi
- Fosfotungstik asit solüsyonuyla 10 dk bekletildi ve anilin mavisiyle 5 dk boyandı
- Tekrar distile suyla boya uzaklaştırıldı ve artan alkol serisinden (%50, %70, %80, %96, %100) 1-2sn süre ile geçirilerek dehidrate edildi.
- Hemotoksilen boyamadaki gibi entellan kullanılarak kesitler lamel ile kapatıldı

İşlemlerin tamamlanmasıyla doku örnekleri mikroskop altında incelemeye hazır hale geldi.

3.6.3. İmmünohistokimyasal boyama

Doku örneklerine rehidratasyon aşamasında dahil olmak üzere ilk aşamalar hemotoksilen eosin ve mason 3'lü boyama işlemleri ile aynı şekilde uygulandı.

- Ardından farklı olarak kesitler sitratlı tampon çözeltisiyle mikrodalgada 10 dakika kaynatılarak antijen retrieval gerçekleştirildi
- Oda sıcaklığına gelen kesitler PBS (phosphate buffered saline) ile 3 defa 3'er dakika süre ile yıkandı.
- Hidrojen peroksit solüsyonu ile 15 dk oda sıcaklığında bekletildi ve yeniden PBS ile yıkandı (3x3dk).
- Özgül olmayan bağlanmaların engellenmesi için antijen bloklama solüsyonunda bekletildi (5 dk, nemli ortam).
- Primer antikor solüsyonuyla gece boyu +4°C'de bekletildi. Primer antikorlar: Beclin (ab114071, LOT: GR289434-36, 1:200), aktive kaspaz-3 (ab2302 LOT: GR3305960-2, 1:100) ve MAP1LC3A (mikrotübülle ilişkili protein 1 hafif zincir 3 alfa) / LC3A (ab52768 LOT: GR137724-4, 1:500)
- Kesitler PBS ile yeniden yıkanarak primer antikor uzaklaştırılır (3x3dk)

- Sekonder antikorla 10 dk bekletildi ve PBS ile yıkama yinelendi (3x3dk)
- Streptavidin peroksidaz ile 5 dk muamele edildi
- PBS ile tekrar yıkandı (3x3dk)
- AEC Kromojen ile 10 dakika bekletilerek immunreaksiyon görünür hale getirildi.
- Distile suyla reaksiyon bitirildi.
- Hematoksilen ile zemin boyaması yapılarak distile suyla yıkandı ve kesitler kapatıldı.

3.6.4. Tunel inceleme hazırlığı

Rehidratasyon aşaması da dahil olmak üzere boyama işlemi diğer boyamalarla aynı olarak ilerletildi.

- PBS ile 5 dakika yıkandı.
- Proteinaz K ile 20 dk permeabilizasyon yapıldı.
- PBS ile 5 dakika yıkandı.
- Hidrojen peroksit ile 5 dk bekletilerek endojen peroksidaz aktivitesi engellendi.
- Tdt equilibration buffer ile 30 dk bekletildi.
- Tdt işaretleme reaksiyon solüsyonu ile 37 °C'de 1,5 saat bekletildi.
- PBS ile 5 dk yıkandı.
- Stop buffer ile 5 dk bekletilerek reaksiyon durduruldu.
- PBS ile 5 dk yıkandı.
- Blocking buffer ile 10 dk bloklama yapıldı.
- 30 dk detection solüsyonu bekletildi.
- PBS ile 5 dk yıkandı.
- 15 dk DAB ile bekletilerek reaksiyon geliştirildi.
- 1 dakika metil green ile Zemin boyaması yapıldı.
- %100 etanolle yıkanarak ksilole alındı.
- Entellan ile kapatılarak incelemeye hazır hale getirildi.

3.7. Biyopsi Örneklerinin İncelenmesi

İnceleme sonrasında doku örneklerinin boyanan kesitler Leica DCM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde fotoğraflandı. Fotoğraflar ImageJ software programıyla bilgisayar ortamında değerlendirildi ve gerekli ölçümler yapıldı. Hematoksilen eozin ve Masson'un üçlü boyaması ile epitel dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu, bağ dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu, nekrotik doku debris yoğunluğu, bağ dokusu içindeki kolajen yoğunluğu 0-3 arası skorlandı (0:yok, 1:minimal, 2: orta, 3: şiddetli). İmmünohistokimyasal inceleme ile bağ dokuda birim alanda (mm^2) pozitif reaksiyon değerlendirilmesi yapıldı. Bağ dokuda tunel pozitif hücreler birim alanda (mm^2) değerlendirildi. Aktive kaspaz-3 ile apoptozis yoğunluğu ve MAP1LC3A / LC3A ile otofagolizozom yoğunluğu değerlendirildi.

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arasındaki farklılıkların dağılımlarına göre t test ya da Mann Whitney U testiyle, parametreler arası ilişkiler Pearson ya da Spearman korelasyon analiziyle değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme için SPSS21(IBM) programı kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Genel Veriler

Çalışmamızda yer alan tüm gönüllüler 36 kadın ve 16 erkek olmak üzere toplam 52 kişilik hasta popülasyonundan oluşmaktadır. Hastaların yaş aralığı 18 ve 75 yaş arasında değişmektedir. Hastaların yaş ortalaması 51 olarak hesaplanmıştır.

Peri-implantitis hastası olarak belirlenen ve biyopsi alınan hasta grubu 18 kadın ve 10 erkek hastadan alınan toplam 34 biyopsi materyalini içermektedir. Gruptaki hastaların yaş aralığı 22 ve 70 yaş aralığında değişmektedir ve grubun yaş ortalaması 47 olarak hesaplanmıştır.

Periodontitis tanılı biyopsi sağlayacak grubumuz 18 kadın ile 6 erkek hastadan oluşmuştur ve 30 biyopsi materyali sağlamıştır. Grubun yaş aralığı 18 ve 75 yaş aralığında değişmektedir. Bu grubun yaş ortalaması 54 olarak hesap tespit edilmiştir.

Dokuların alındığı bölgelerin dağılımı aşağıdaki çizelge 4.1'de gösterildiği şekildedir.

Çizelge 4.1. İnceleme için alınan biyopsi materyallerinin ağız içindeki bölgelere göre dağılımı

Dokunun Alındığı Diş Bölgesi	n	Keser	Premolar	Molar
Peri-İmplantitis Grubu	34	9	9	16
Periodontitis Grubu	30	10	6	14

4.2 Hasta Tedavi Hikayesi ve Hijyen Alışkanlıklarına Yönelik Veriler

4.2.1 Hastaların tedavi geçmişlerine yönelik veriler

Hastanın Geçmiş Tedavi Hikayelerine Yönelik Değerlendirmeler

Hastalardan tedavi öncesinde alınan bilgiler doğrultusunda peri-implantitis grubu

için tedavi geçmişi olan hastalıklı bölge sayısı 9 ve tedavi hikayesi olmayan hastalıklı bölge sayısı 25 olarak tespit edilmiştir. Periodontitis grubunun tedavi geçmişi olan hastalıklı bölge sayısı 22 ve tedavi hikayesi olmayan hastalıklı bölge sayısı 8 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.2. Hastaların tedavi geçmişi değerlendirmesi

Geçmiş Tedavi Hikayesi	n	pozitif	negatif
Peri-İmplantitis Grubu	34	9	25
Periodontitis Grubu	30	22	8

Tedavi hikayesi olan ve olmayan hastalara diş/implant bölgesi şeklinde bakılmayarak hasta bazında incelendiğinde; peri-implantitis tanılı hastalarından tedavi hikayesi olanların tüm peri-implantitis tanılı hastaların %25'i olduğu görülmüştür.

Periodontitis tanılı hastalardan tedavi geçmişi olanların tüm periodontitis tanılı hastaların %20'i olarak kaydedilmiştir. Tüm hasta grubundan periodontal tedavi geçmişi olanların sayısı popülasyonun %23'lük bölümünü oluşturmaktadır.

Hastaların Oral Hijyen Eğitimi Durumlarının Değerlendirilmesi

Hastaların oral hijyen eğitimi alıp almadıkları değerlendirildiğinde peri-implantitis grubundaki 20 hastanın oral hijyen eğitimi aldığı, 8 hastanın oral hijyen eğitimi almadığı görülmüştür. Periodontitis tanılı hastalardan ise 16 hastanın profesyonel birinden oral hijyen eğitimi aldığı, 8 hastanın ise profesyonel birinden oral hijyen eğitimi almadığı gözlenmiştir. Peri-implantitis tanılı hastalardan profesyonel birinden oral hijyen eğitimi alanların tüm peri-implantitis hastalarının %71'i ve periodontitis grubundaki hastalardan profesyonel birinden oral hijyen eğitimi alanların tüm periodontitis grubunun %66'sını oluşturduğu görülmektedir. Tüm hasta popülasyonunda profesyonel birinden oral hijyen eğitimi almış hastaların %69'luk bir paya sahip olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.3. Hastaların oral hijyen eğitimi almış olma durumları

Oral Hijyen Eğitimi	n	pozitif	negatif
Peri-İmplantitis Grubu	34	24	10
Periodontitis Grubu	30	22	8

4.2.2 Hastaların Oral Hijyen Alışkanlıkları

Hastaların Diş Fırçalama Alışkanlıklarına Yönelik Değerlendirmeler

Hastaların fırçalama alışkanlıklarına yönelik yapılan değerlendirmede peri-implantitis grubundaki 28 hastadan; 3 tanesi haftada bir, 14 tanesi günde bir, 10 tanesi günde iki ve 1 tanesi günde üç defa fırçalama yaptığını belirtmiştir.

Çizelge 4.4. Hastaların diş fırçalama sıklıklarının değerlendirilmesi

Diş Fırçalama Sıklığı	n	ayda 1 defa	haftada 1 defa	1x1	2x1	3x1	hiç
Peri-İmplantitis Grubu	34	0	5	15	11	2	1
Periodontitis Grubu	30	3	2	9	16	0	0

Periodontitis grubundaki 24 hastanın; 3 tanesi ayda bir, 2 tanesi haftada bir, 8 tanesi günde bir ve 11 tanesi ise günde iki defa fırçalama yaptığını belirtmiştir.

Hastaların Ara Yüz Temizliği Yapma Alışkanlıklarına Yönelik Değerlendirmeler

Hastaların ara yüz fırçası kullanma alışkanlıklarına yönelik yapılan değerlendirmede peri-implantitis grubundaki 28 hastanın 3 tanesinin haftada bir kez, 2 tanesinin günde bir, 2 tanesinin günde iki defa ara yüz fırçası kullanarak ara yüz temizliği yaptığı görülmüştür. 21 hastanın herhangi bir ara yüz temizliği yapmadığı tespit edilmiştir.

Çizelge 4.5. Hastaların arayüz fırçası kullanma sıklıklarının değerlendirilmesi

Arayüz Fırçası Kullanma Alışkanlığı	n	haftada 1 defa	1x1	2x1	hiç
Peri-İmplantitis Grubu	34	3	4	2	25
Periodontitis Grubu	30	2	3	0	25

Periodontitis grubunun ara yüz fırçası kullanma alışkanlığına yönelik değerlendirmede 24 hastadan; 1 tanesinin çok nadir, 2 tanesinin haftada bir, 2 tanesinin günde bir ara yüz temizliği yaptığı ve 19 hastanın herhangi bir ara yüz temizliği yapmadığı görülmüştür.

Tüm hastaların içinde ara yüz temizliği hiç yapmayanların %76'lık bir çoğunluğa sahip olduğu görülmektedir.

4.3. Klinik Ölçümler

4.3.1. Plak indeks (PI) skorlarının değerlendirilmesi

Hastaların biyopsi materyallerinin alınmasından önce yapılan PI ölçümlerinde; peri-implantitis grubu için ortalama PI değeri $0,89 \pm 0,69$ (ortalama $\pm$ standart sapma) olarak kaydedilmiştir. Periodontitis grubu için ortalama PI değeri $1,30 \pm 0,82$ olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 4.6. Hasta gruplarının ortalama PI skorlarının istatistiksel değerlendirmesi

Plak İndeks(PI)	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	0.8971	0.75	0	2.25	0.69934
Periodontitis Grubu	30	1.3083	1.25	0.25	2.5	0.8218

İki grubun ortalama PI skorları karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen ortalama PI değerleri, peri-implantitis grubundan yüksektir. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

PI skorları diş bölgeleri açısından ayrı olarak incelendiğinde; mesial bölgede implant için ortalama PI değeri $1,05 \pm 0,77$ olarak kaydedilmiştir. Mesial bölgede periodontitis grubu için ortalama PI değeri $1,40 \pm 0,81$ olarak kaydedilmiştir.

Distal bölgede implant için ortalama PI değeri $1,02 \pm 0,71$ olarak kaydedilmiştir. Distal bölgede periodontitis grubu için ortalama PI değeri $1,30 \pm 1,03$ olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 4.7. Hasta gruplarının mesial, distal, bukkal ve lingual/palatinal PI skorlarının istatistiksel değerlendirmesi

Plak İndeks(PI)	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu Mesial Bölge	34	1.059	1	0	3	0.7762
Periodontitis Grubu Mesial Bölge	30	1.4	1	0	3	0.8137
Peri-İmplantitis Grubu Distal Bölge	34	1,029	1	0	2	0.7171
Periodontitis Grubu Distal Bölge	30	1.367	1	0	3	1.0334
Peri-İmplantitis Grubu Bukkal Bölge	34	0.765	1	0	3	0.8896
Periodontitis Grubu Bukkal Bölge	30	1.267	1	0	3	1.0807
Peri-İmplantitis Grubu lingual/palatinal Bölge	34	0.735	1	0	2	0.7511
Periodontitis Grubu lingual/palatinal Bölge	30	1.2	1	0	2	0.8052

Bukkal bölgede implant için ortalama PI değeri $0,76 \pm 0,88$ olarak kaydedilmiştir. Bukkal bölgede periodontitis grubu için ortalama PI değeri $1,26 \pm 1,08$ olarak kaydedilmiştir.

Lingual/Palatinal bölgede implant için ortalama PI değeri $0,72 \pm 0,75$ olarak kaydedilmiştir. Lingual/Palatinal bölgede periodontitis grubu için ortalama PI değeri $1,20 \pm 0,80$ olarak kaydedilmiştir. Lingual bölge PI periodontitis hastalarında peri-implantitis hastalarından fazla olarak kaydedilmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Bölgelere göre PI değerleri peri-implantitis grubu için mesial ve distal bölge değerleri bukkal ve lingual/palatinal bölge PI değerlerinden yüksektir. Periodontitis grubunda değerler tüm bölgelerde birbirine yakındır.

4.3.2. Gingival indeks (GI) skorlarının değerlendirilmesi

Hastaların biyopsi materyallerinin alınmasından önce yapılan GI ölçümlerinde; peri-implantitis grubu için ortalama GI değeri $1,92 \pm 0,36$ olarak kaydedilmiştir. Periodontitis grubu için ortalama GI değeri $2,12 \pm 0,36$ olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 4.8. Hasta gruplarının GI skorlarının istatistiksel değerlendirmesi

Gingival İndeks(GI)	n	Ortalama	Ortanca	max	min	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	1.9265	2	1.25	2.75	0.36685
Periodontitis Grubu	30	2.125	2.25	1.5	2.75	0.36406

İki grubun ortalama GI skorları karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen ortalama GI değerleri, peri-implantitis grubundan yüksektir. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

GI skorları diş bölgeleri açısından ayrı olarak incelendiğinde; mesial bölgede implant için ortalama GI değeri $1,97 \pm 0,45$ olarak kaydedilmiştir. Mesial bölgede periodontitis grubu için ortalama GI değeri $2,23 \pm 0,43$ olarak kaydedilmiştir. Mesial bölge GI periodontitis hastalarında peri-implantitis hastalarından fazla olarak kaydedilmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Distal bölgede implant için ortalama GI değeri $1,02 \pm 0,71$ olarak kaydedilmiştir. Distal bölgede periodontitis grubu için ortalama GI değeri $1,30 \pm 1,03$ olarak kaydedilmiştir. Distal bölge GI periodontitis hastalarında peri-implantitis hastalarından fazla olarak kaydedilmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Çizelge 4.9. Hasta gruplarının mesial, distal, bukkal ve lingual/palatinal GI skorlarının istatistiksel değerlendirmesi

Gingival İndeks (GI)	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu Mesial Bölge	34	1.971	2	1	3	0.4596
Periodontitis Grubu Mesial Bölge	30	2.233	2	2	3	0.4302
Peri-İmplantitis Grubu Distal Bölge	34	2	2	1	3	0.5505
Periodontitis Grubu Distal Bölge	30	2.3	2	1	3	0.7022
Peri-İmplantitis Grubu Bukkal Bölge	34	1.882	2	1	3	0.5911
Periodontitis Grubu Bukkal Bölge	30	1.9	2	1	3	0.4807
Peri-İmplantitis Grubu lingual/palatinal Bölge	34	1.859	2	1	3	0.4357
Periodontitis Grubu lingual/palatinal Bölge	30	2.067	2	1	3	0.4498

Bukkal bölgede implant için ortalama GI değeri $1,88 \pm 0,59$ olarak kaydedilmiştir. Bukkal bölgede periodontitis grubu için ortalama GI değeri $1,90 \pm 0,48$ olarak kaydedilmiştir.

Lingual/Palatinal bölgede implant için ortalama GI değeri $1,85 \pm 0,43$ olarak kaydedilmiştir. Lingual/Palatinal bölgede periodontitis grubu için ortalama GI değeri $2,06 \pm 0,44$ olarak kaydedilmiştir.

Bölgelere göre GI değerleri peri-implantitis ve periodontitis grubu distal bölge değerleri mesial, bukkal ve lingual/palatinal bölge ortalama GI değerlerinden düşüktür.

4.3.3 Cep derinliği (CD) skorlarının değerlendirilmesi

Hastaların biyopsi materyallerinin alınmasından önce yapılan CD ölçümlerinde; peri-implantitis grubu için ortalama CD değeri $6,75 \pm 1,49$ olarak kaydedilmiştir. Periodontitis grubu için ortalama CD değeri $5,72 \pm 1,69$ olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 4.10. Hasta gruplarının CD skorlarının istatistiksel değerlendirmesi

Cep Derinliği(CD)	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	6.2353	6.125	2.75	8.75	1.49993
Periodontitis Grubu	30	5.725	5.625	2.75	10	1.69603

İki grubun ortalama CD skorları karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen ortalama CD değerleri, peri-implantitis grubundan düşüktür. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

CD skorları diş bölgeleri açısından ayrı olarak incelendiğinde; mesial bölgede implant için ortalama CD değeri $6,91 \pm 2,03$ olarak kaydedilmiştir. Mesial bölgede periodontitis grubu için ortalama CD değeri $6,10 \pm 1,90$ olarak kaydedilmiştir.

Distal bölgede implant için ortalama CD değeri $6,38 \pm 1,79$ olarak kaydedilmiştir. Distal bölgede periodontitis grubu için ortalama CD değeri $6,43 \pm 1,83$ olarak kaydedilmiştir.

Bukkal bölgede implant için ortalama CD değeri $5,06 \pm 2,27$ olarak kaydedilmiştir. Bukkal bölgede periodontitis grubu için ortalama CD değeri $5,06 \pm 2,27$ olarak kaydedilmiştir.

Lingual/Palatinal bölgede implant için ortalama CD değeri $5,30 \pm 2,39$ olarak kaydedilmiştir. Lingual/Palatinal bölgede periodontitis grubu için ortalama CD değeri $3,32 \pm 1,14$ olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 4.11. Hasta gruplarının mesial, distal, bukkal ve lingual/palatinal CD skorlarının istatistiksel değerlendirilmesi

Cep Derinliği (CD)	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu Mesial Bölge	34	6.912	7	1	12	2.0356
Periodontitis Grubu Mesial Bölge	30	6.1	6	2	10	1.9001
Peri-İmplantitis Grubu Distal Bölge	34	6.382	6.5	2	10	1.7925
Periodontitis Grubu Distal Bölge	30	6.433	7	3	11	1.8323
Peri-İmplantitis Grubu Bukkal Bölge	34	5.941	6	1	9	1.7571
Periodontitis Grubu Bukkal Bölge	30	5.067	5.5	2	11	2.2733
Peri-İmplantitis Grubu lingual/palatinal Bölge	34	5.706	6	2	9	1.6793
Periodontitis Grubu lingual/palatinal Bölge	30	5.3	5	2	11	2.3947

Bölgelere göre CD değerleri peri-implantitis ve periodontitis grubu lingual/palatinal bölge değerleri periodontitis grubunda düşük kaydedilmiştir. Mesial, distal ve bukkal bölge ortalama CD değerleri her iki grup için benzerdir.

4.3.4. Sondlamada kanama (SK) skorlarının değerlendirilmesi

Hastaların biyopsi materyallerinin alınmasından önce yapılan SK ölçümlerinde; peri-implantitis grubu için ortalama SK değeri $83 \pm 28,5$ olarak kaydedilmiştir. Periodontitis grubu için ortalama SK değeri $91,75 \pm 21$ olarak kaydedilmiştir.

İki grubun ortalama SK skorları karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen ortalama SK değerleri, peri-implantitis grubundan yüksektir.

Çizelge 4.12. Hasta gruplarının SK skorlarının istatistiksel değerlendirilmesi

Sondlamada Kanama(SK)	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	3.32	4	1	4	1.147
Periodontitis Grubu	30	3.67	4	1	4	0.844

4.3.5 Ataşman kaybı (AK) skorlarının değerlendirilmesi

Hastaların biyopsi materyallerinin alınmasından önce yapılan AK ölçümlerinde; peri-implantitis grubu için ortalama AK değeri 5.87 ± 2.80 olarak kaydedilmiştir. Periodontitis grubu için ortalama AK değeri 7.25 ± 1.92 olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 4.13. Hasta gruplarının AK skorlarının istatistiksel değerlendirilmesi

Ataşman Kaybı(AK)	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	5.875	5.375	0.5	10.5	2.80168
Periodontitis Grubu	30	7.2583	7.25	2.75	11.75	1.92139

İki grubun ortalama AK skorları karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen ortalama AK değerleri, peri-implantitis grubundan yüksektir. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

AK skorları diş bölgeleri açısından ayrı olarak incelendiğinde; mesial bölgede implant için ortalama AK değeri 6.44 ± 2.81 olarak kaydedilmiştir. Mesial bölgede periodontitis grubu için ortalama AK değeri 7.43 ± 2.69 olarak kaydedilmiştir.

Distal bölgede implant için ortalama AK değeri 6.11 ± 3.09 olarak kaydedilmiştir. Distal bölgede periodontitis grubu için ortalama AK değeri 8.10 ± 2.38 olarak kaydedilmiştir.

Bukkal bölgede implant için ortalama AK değeri 5.73 ± 3.10 olarak kaydedilmiştir. Bukkal bölgede periodontitis grubu için ortalama AK değeri 6.83 ± 2.50 olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 4.14. Hasta gruplarının mesial, distal, bukkal ve lingual/palatinal AK skorlarının istatistiksel değerlendirmesi

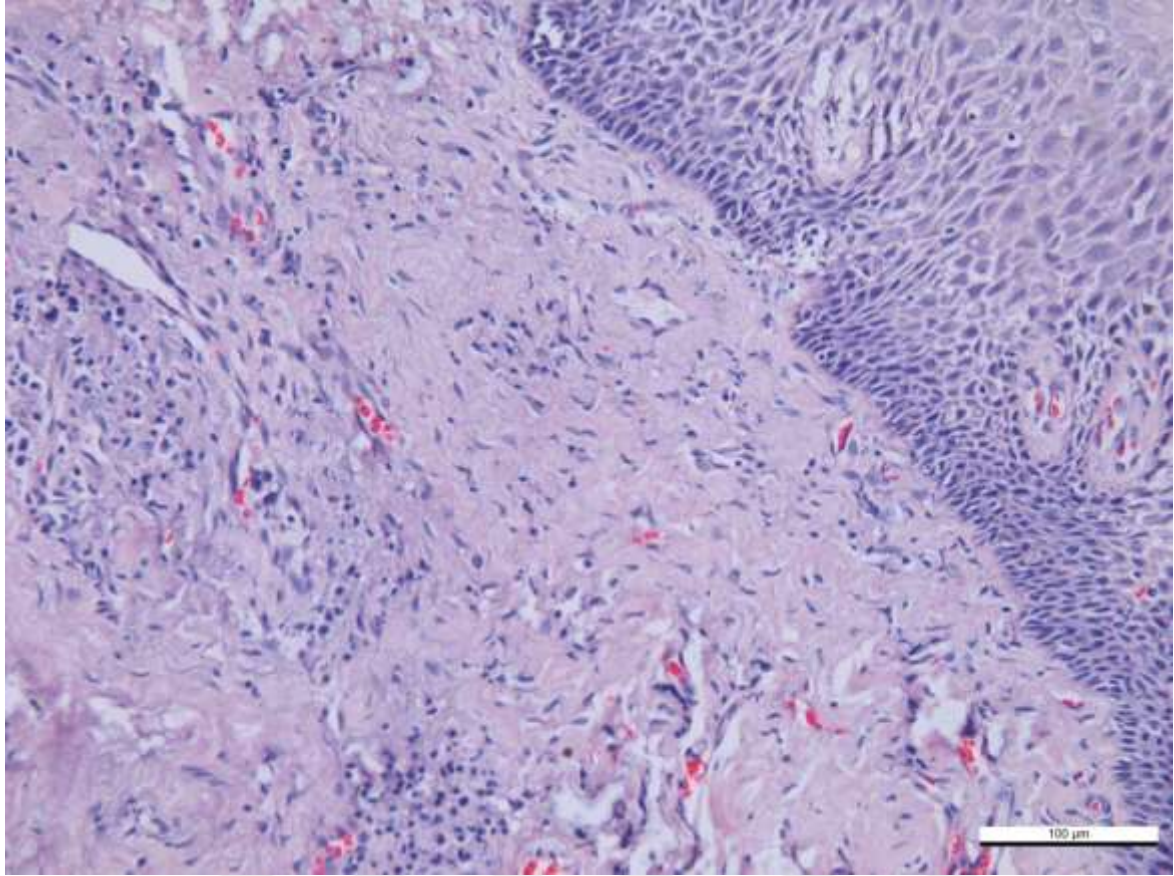
Ataşman Kaybı (AK)	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu Mesial Bölge	34	6.441	7	0	10	2.8197
Periodontitis Grubu Mesial Bölge	30	7.433	8	0	12	2.6997
Peri-İmplantitis Grubu Distal Bölge	34	6.118	6	0	12	3.0922
Periodontitis Grubu Distal Bölge	30	8.1	8	1	12	2.3831
Peri-İmplantitis Grubu Bukkal Bölge	34	5.735	6	0	10	3.1073
Periodontitis Grubu Bukkal Bölge	30	6.833	7	0	12	2.5063
Peri-İmplantitis Grubu lingual/palatinal Bölge	34	5.206	6	0	10	3.1506
Periodontitis Grubu lingual/palatinal Bölge	30	6.667	7	1	12	2.4117

Lingual/Palatinal bölgede implant için ortalama AK değeri $5,20 \pm 3,15$ olarak kaydedilmiştir. Lingual/Palatinal bölgede periodontitis grubu için ortalama AK değeri $6,66 \pm 2,41$ olarak kaydedilmiştir.

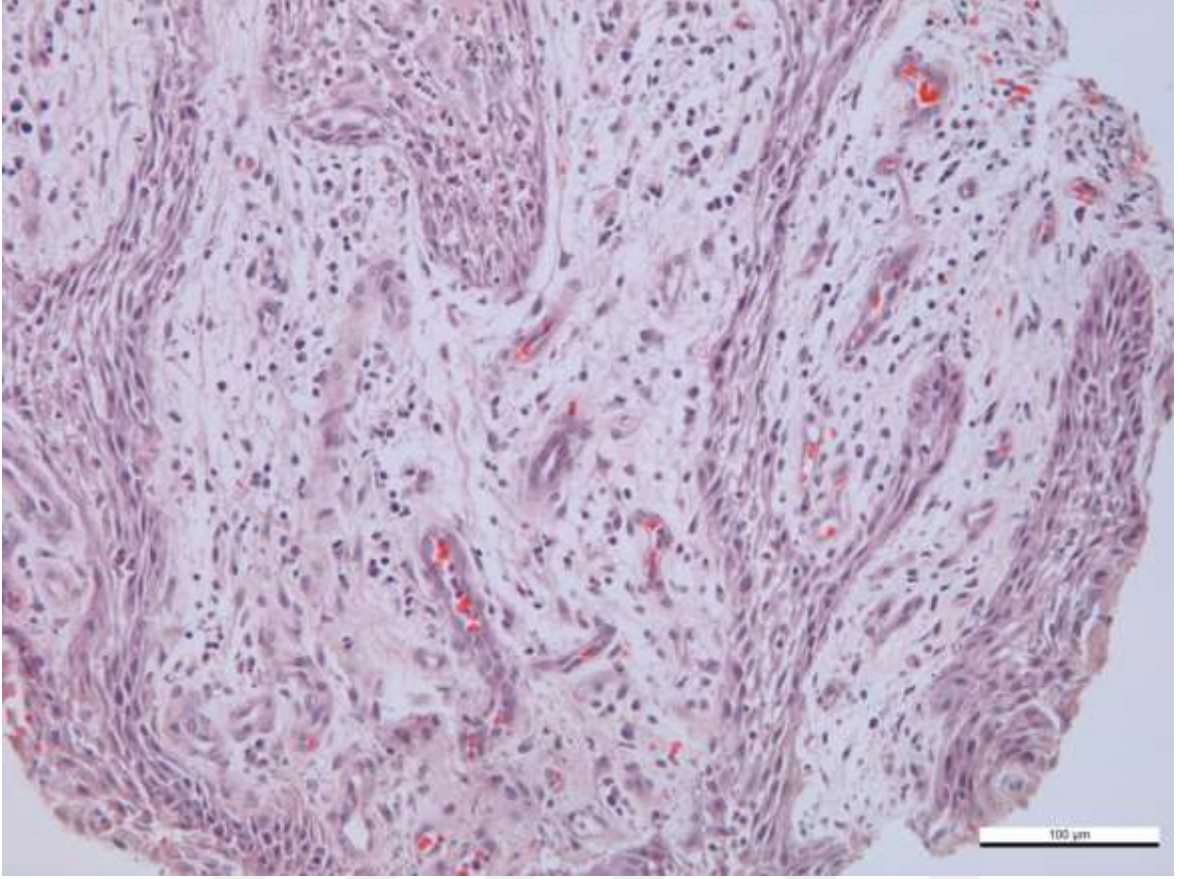
Bölgelere göre AK değerleri periodontitis grubunda peri-implantitis grubundan yüksek kaydedilmiştir.

4.4 Laboratuvar İncelemesi Sonucunda Elde Edilen Veriler

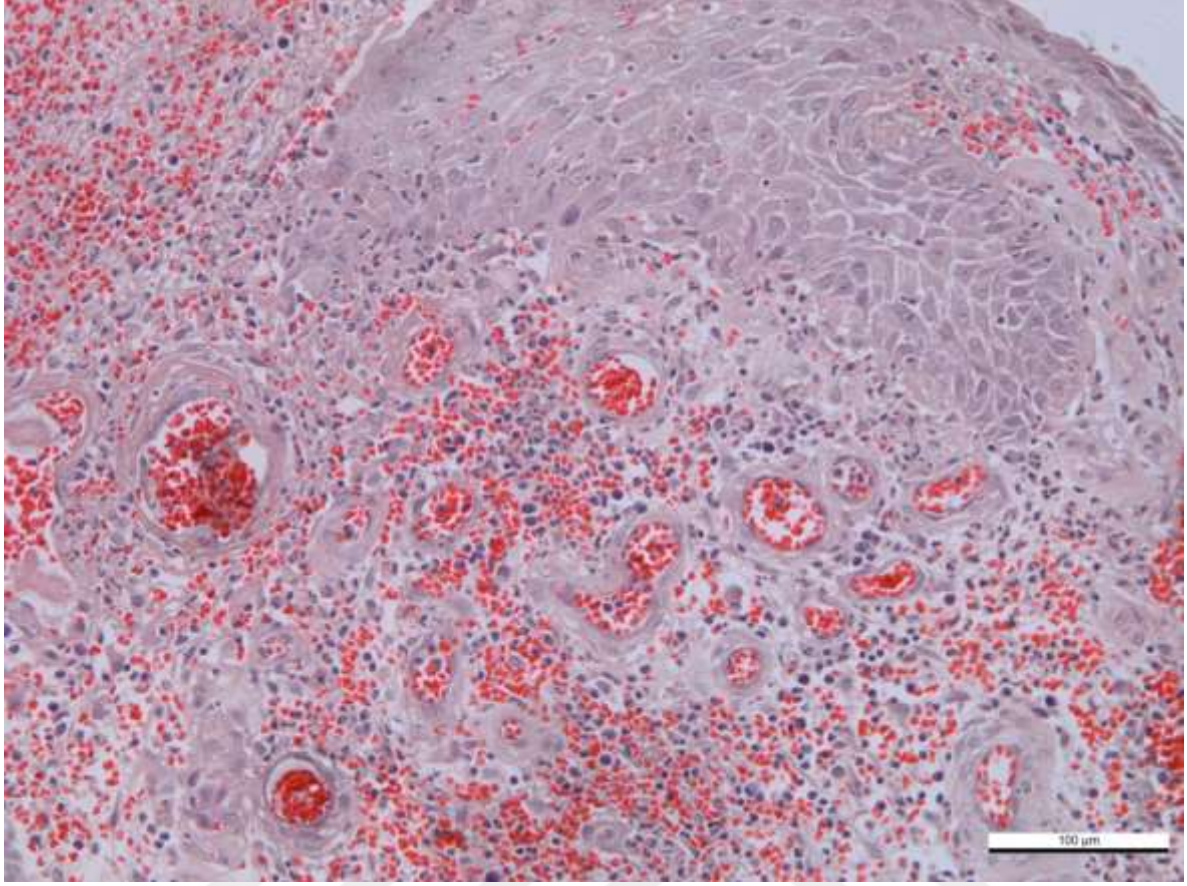
Histokimyasal, immunohistokimyasal ve tunel yöntemlerinden elde edilen mikrograf örnekleri resim 1-16 arasında verilmiştir.



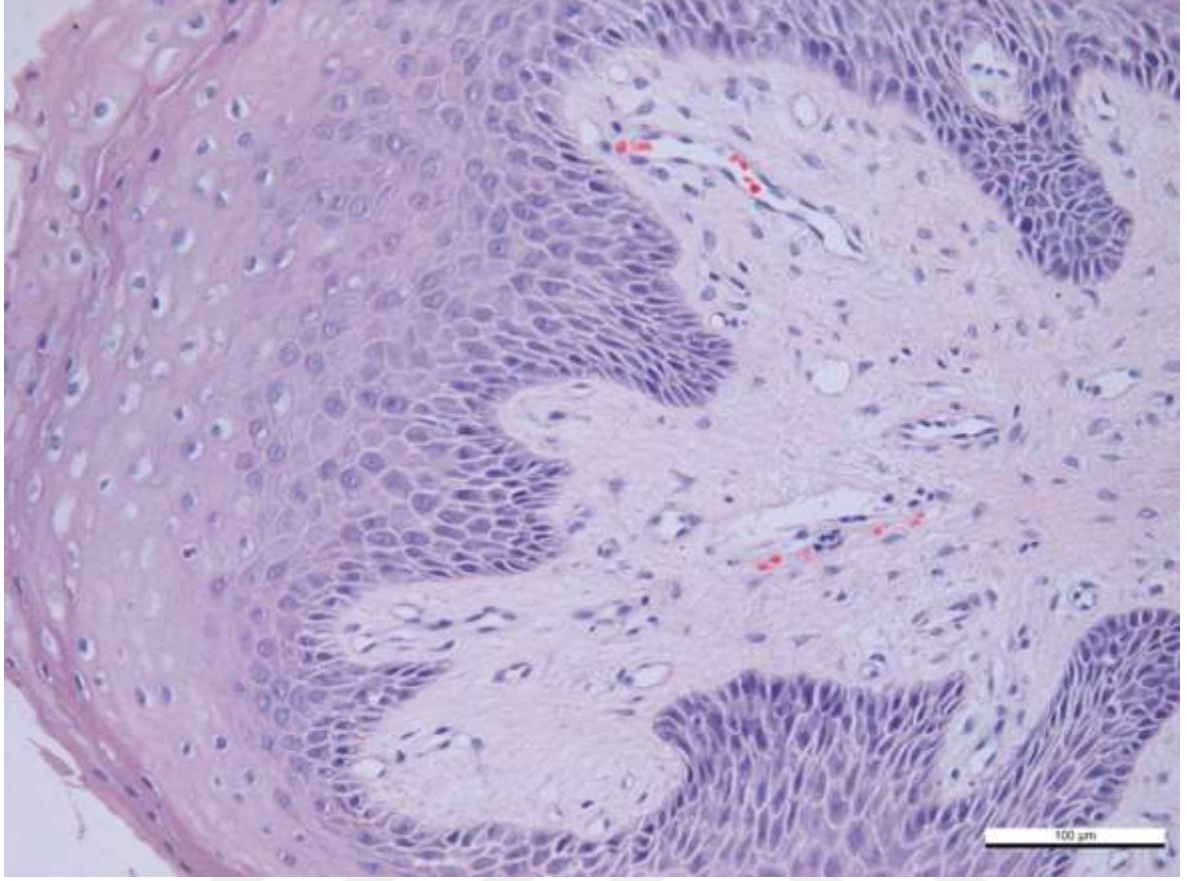
Resim 4.1. Peri-implantitis grubundan hematoksilin ve eozinle boyanmış örnek mikrogramı. Sağ üst bölgede yüzey epiteli görünmektedir. Epitel dokuda minimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Bağ doku içinde orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir.



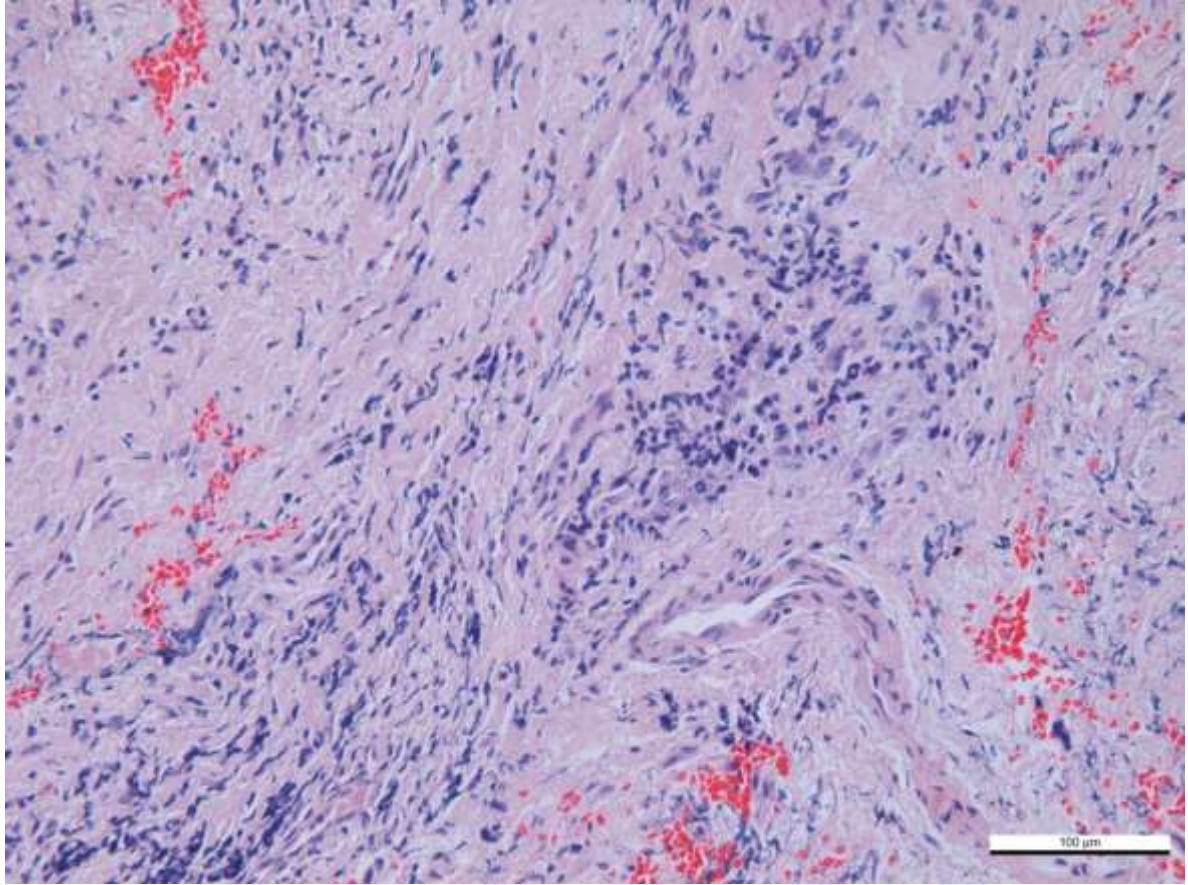
Resim 4.2. Peri-implantitis grubundan hematoksilin ve eozinle boyanmış örnek mikrografı. Epitel dokuda şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Eozinofil lökosit infiltrasyonu akut inflamasyonu düşündürmektedir. Bağ doku içinde orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonuna ödem eşlik etmektedir.



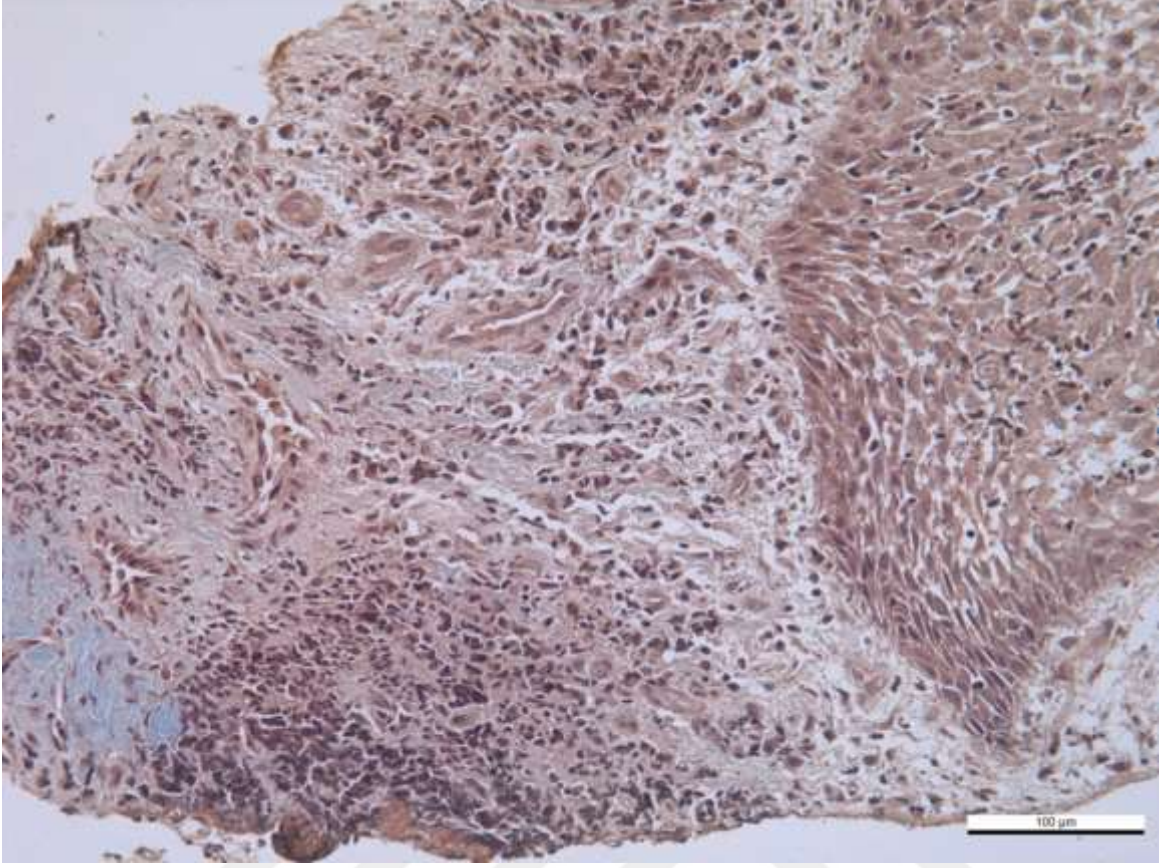
Resim 4.3. Peri-implantitis grubundan hematoksilin ve eozinle boyanmış örnek mikrografı. Epitel dokuda minimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Bağ dokuda yaygın eritrosit ekstrasvazasyonuna eşlik eden şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir.



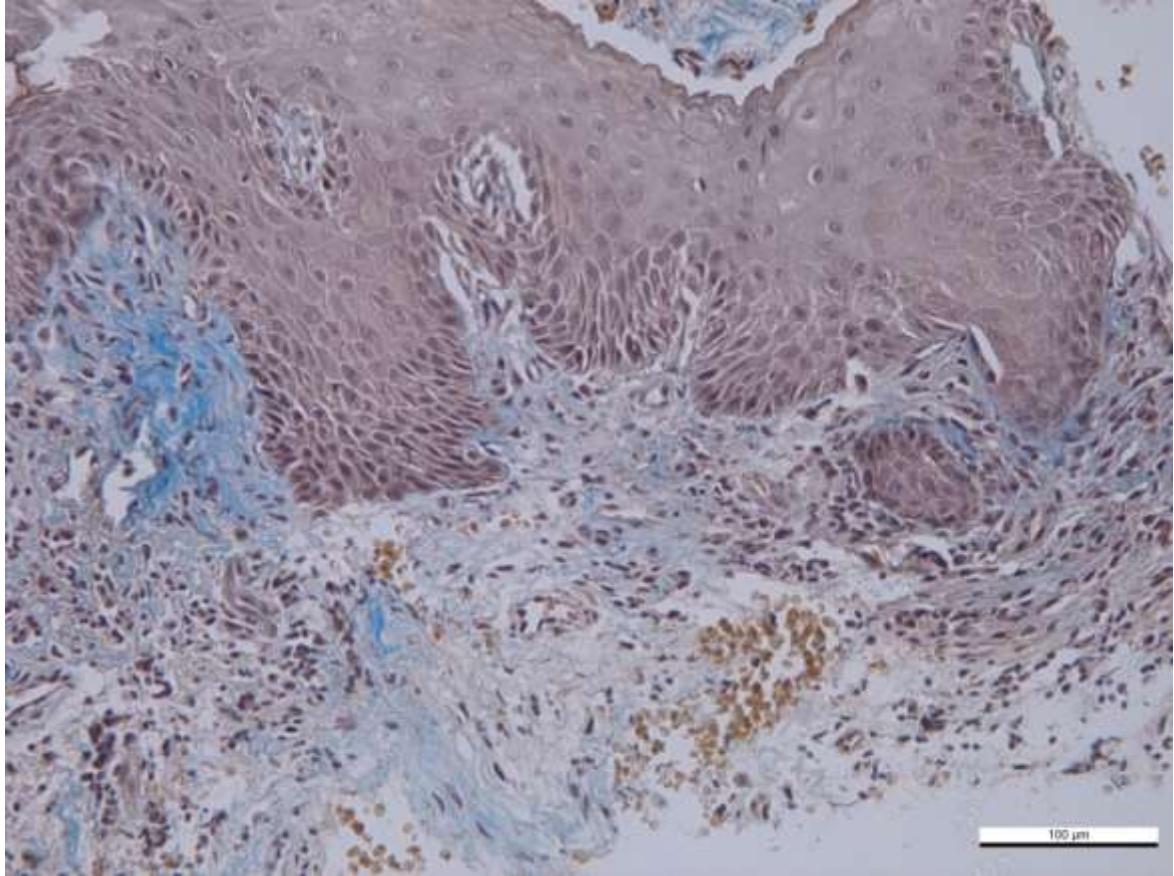
Resim 4.4. Periodontitis grubundan hematoksilin ve eozinle boyanmış örnek mikrografı. Epitel dokuda ve bağ dokuda inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmemektedir.



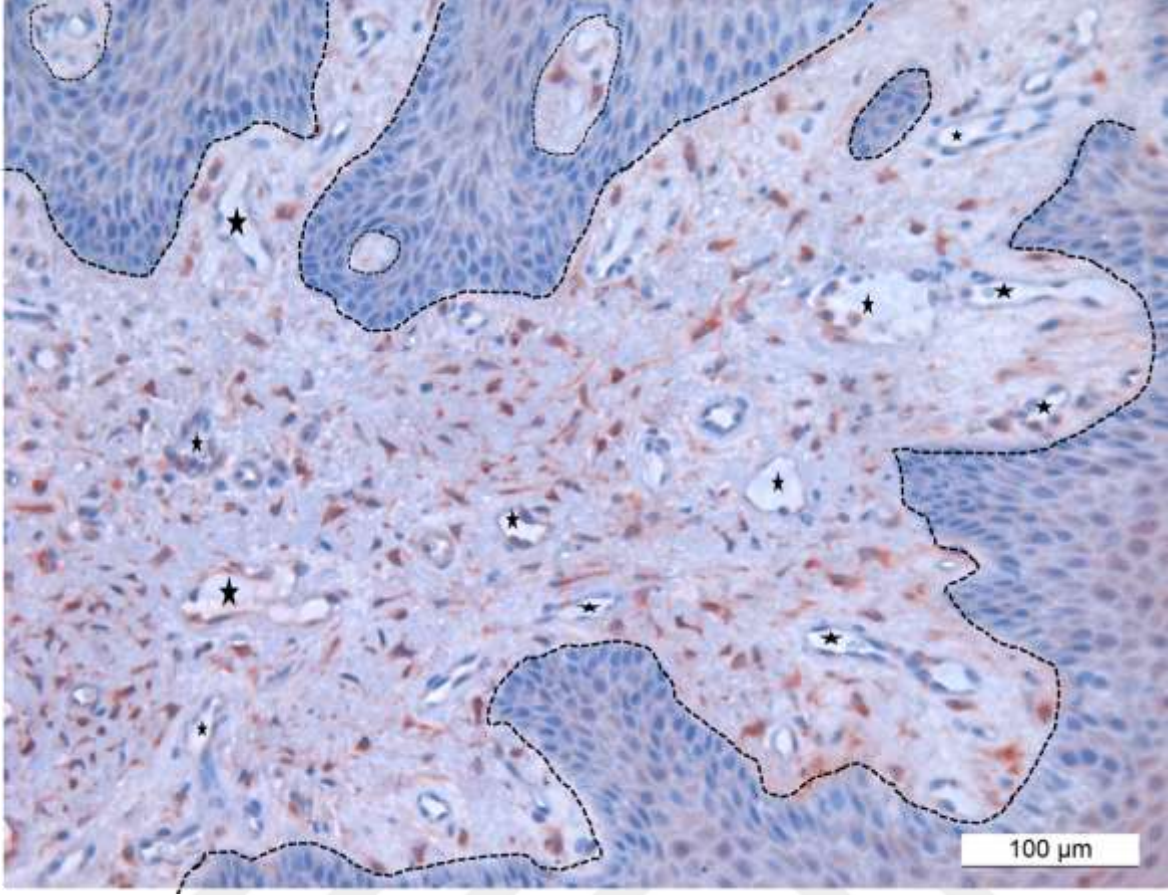
Resim 4.5. Periodontitis grubundan bir önceki örneğe ait hematoksilin ve eozinle boyanmış örnek mikrografı. Bağ dokunun daha derin kısmından alınan görüntüde orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir.



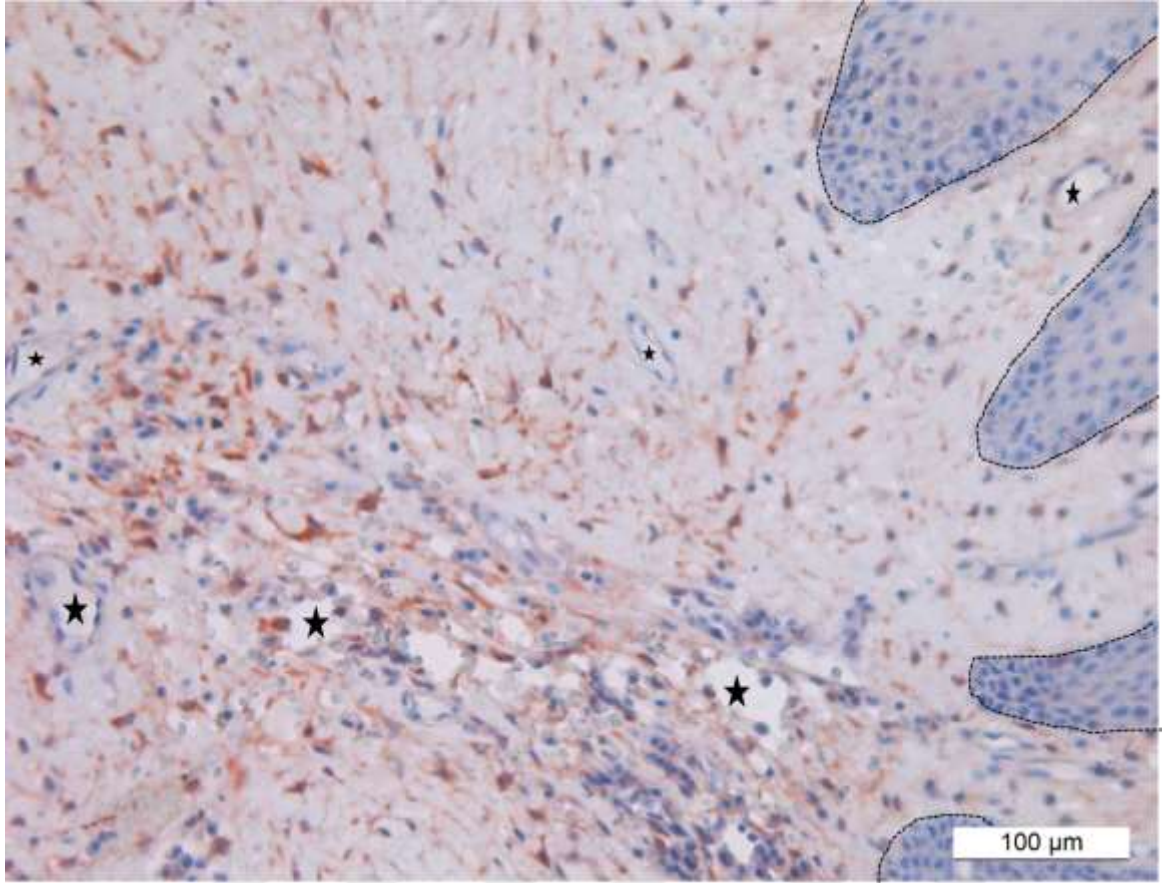
Resim 4.6. Peri-implantitis grubundan Masson'un üçlü boyamasına ait mikrogram. Epitel doku ve bağ dokuda şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir. Bağ dokudaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunun olduğu bölgelerde kollajen lifler azalmıştır.



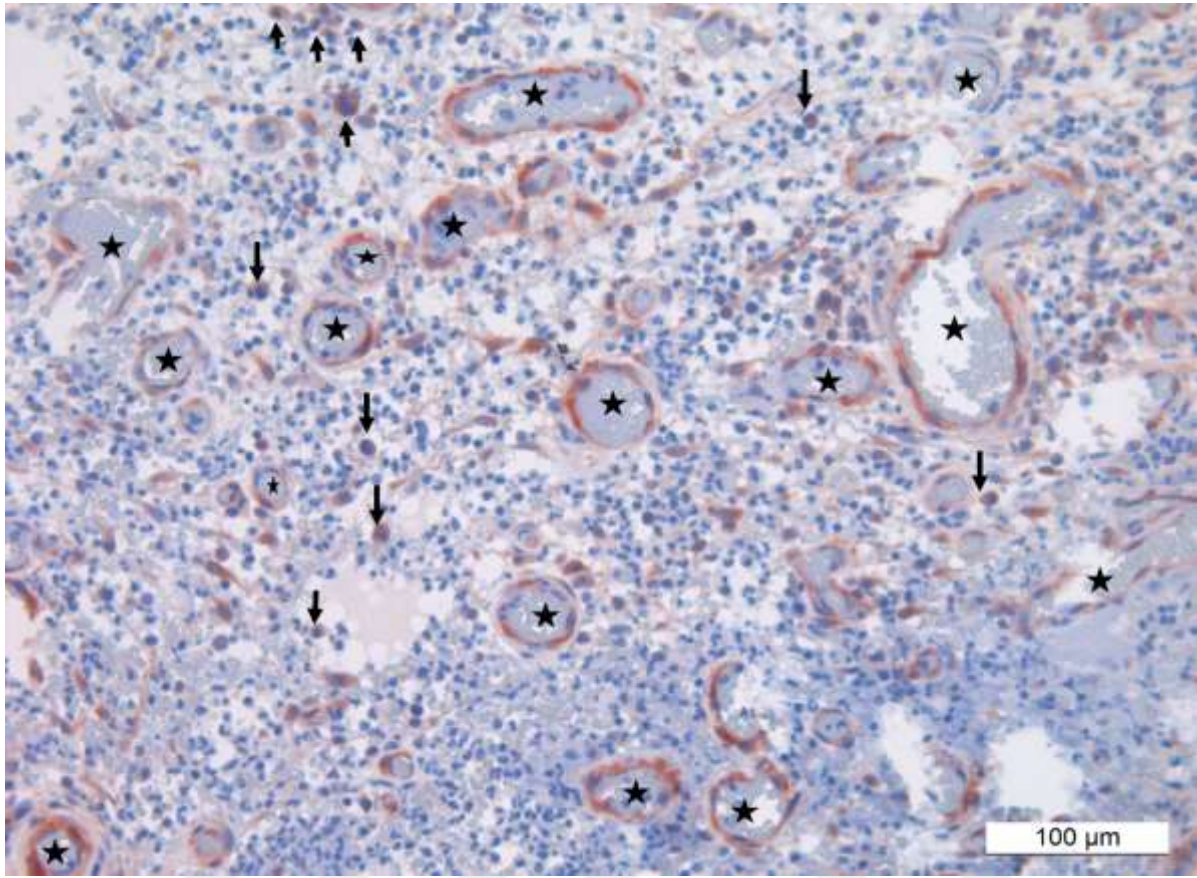
Resim 4.7. Periodontitis grubundan Masson'un üçlü boyamasına ait mikrograf. Epitel dokuda inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmemektedir. Bağ dokuda orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir. Bağ dokudaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunun olduğu bölgelerde kollajen lifler azalmıştır.



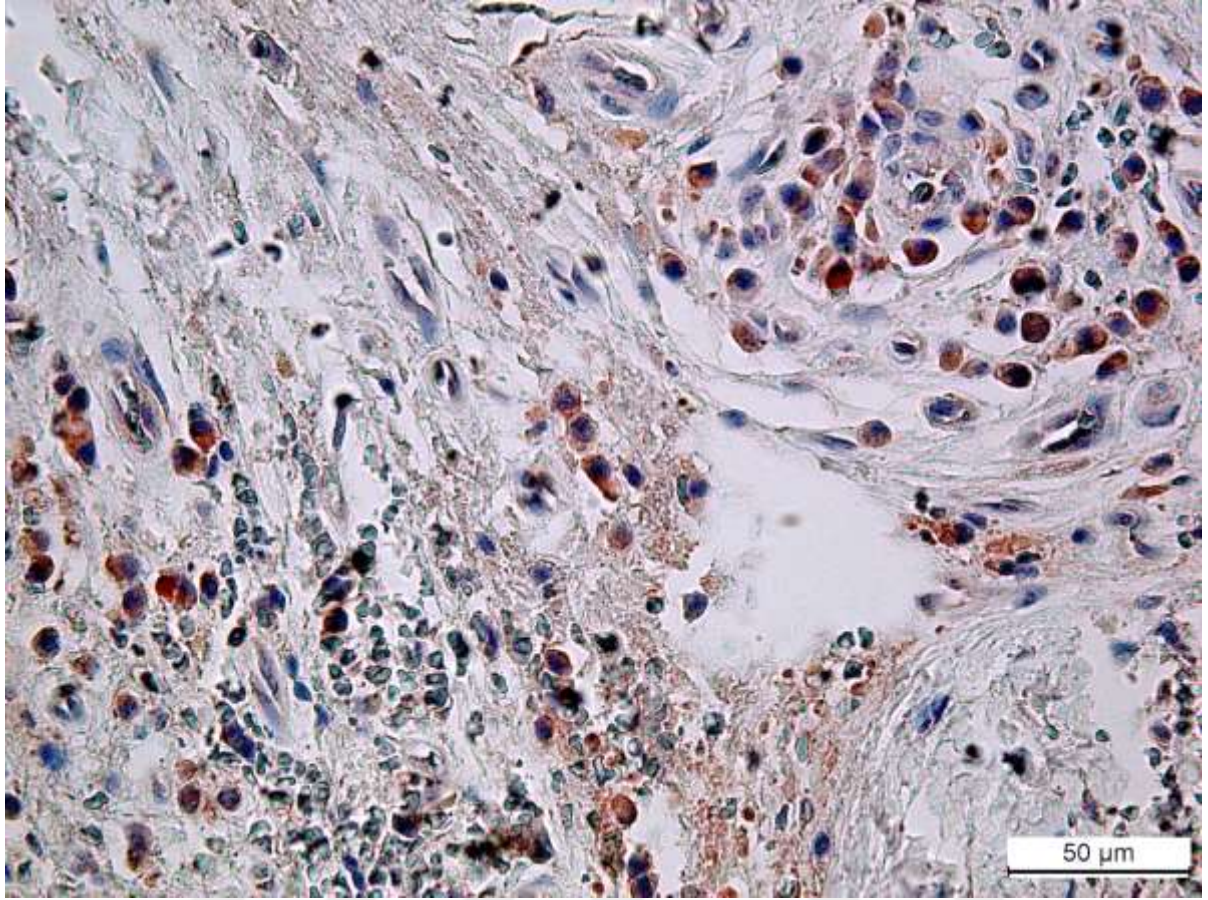
Resim 4.8. Periodontitis grubundan anti-MAP1LC3A antikoruna ile yapılmış immünohistokimya mikrofrafı. Antikorla oluşan pozitif reaksiyon kırmızı kromojenle görünür hale getirilmiştir. Fibroblast sitoplazmalarında kuvvetli pozitif reaksiyon görölmektedir. Yüzey epiteli ve bağ doku arasındaki sınır kesik çizgiyle, damar lümenleri yıldızla işaretlenmiştir.



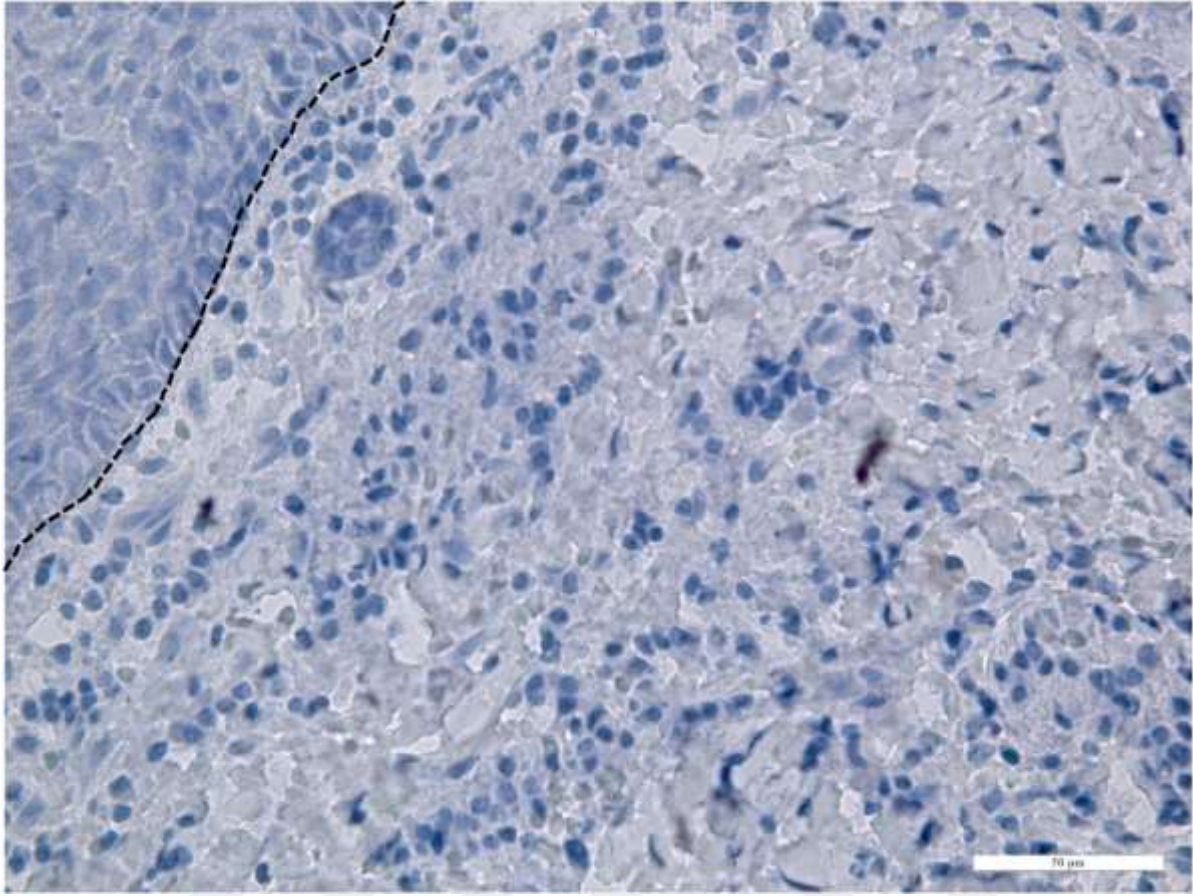
Resim 4.9. Peri-implantitis grubundan anti-MAP1LC3A antikoruna ile yapılmış immünohistokimya mikrofrafı. Antikora oluşan pozitif reaksiyon kırmızı kromojenle görünür hale getirilmiştir. Fibroblast sitoplazmalarında kuvvetli pozitif reaksiyon görölmektedir. Damar endotel hücrelerinin sitoplazmalarında hafif pozitiflik izlenmiştir. Yüzey epiteli ve baē doku arasındaki sınır kesik çizgiyle, damar lümenleri yıldızla işaretlenmiştir.



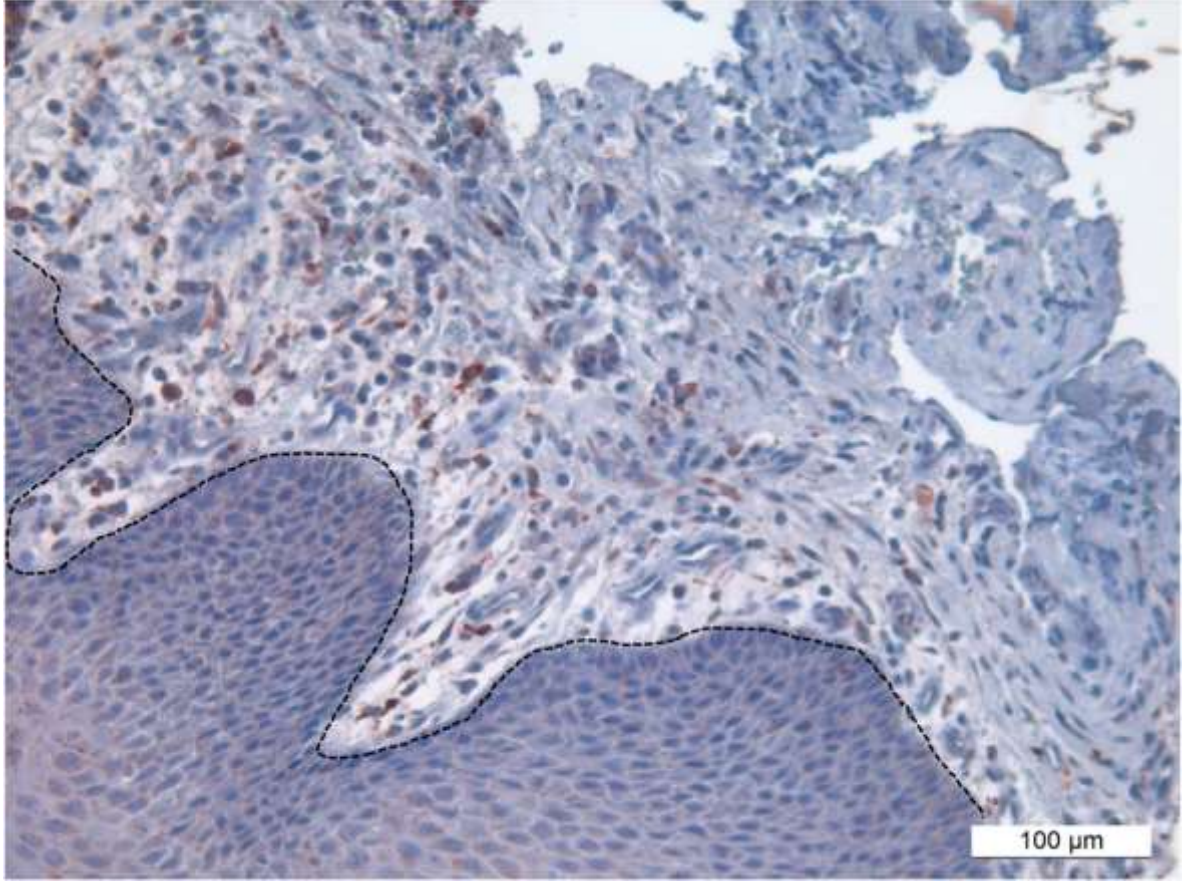
Resim 4.10. Peri-implantitis grubundan anti-MAP1LC3A antikoruna ile yapılmış immünohistokimya mikroyrafı. Antikora oluşan pozitif reaksiyon kırmızı kromojenle görünür hale getirilmiştir. Fibroblast ve damar endotel hücrelerinin sitoplazmalarında kuvvetli pozitif reaksiyon görölmektedir. Makrofaj ve plazma hücresi gibi inflamatuvar hücrelerin sitoplazmalarında orta-kuvvetli şiddetli pozitif reaksiyon görölmektedir (oklarla şaretlenmiştir). Mikroyrafta ekstravaze olmuş (damar dışına çıkmış) eritrositler yaygın olarak görölmektedir. Çok sayıda piknotik çekirdekli hücre varlığı apoptozisi düşündürmektedir. Damar lümenleri yıldızla şaretlenmiştir.



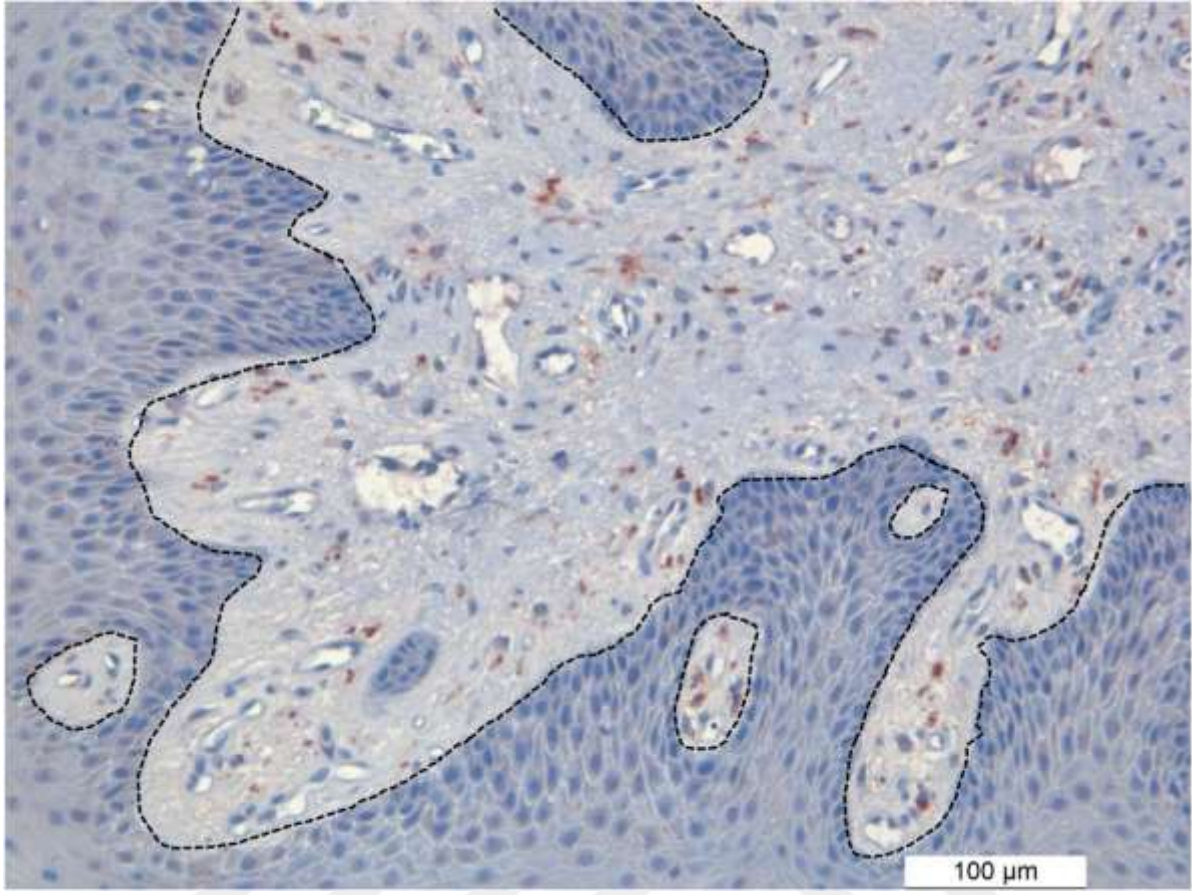
Resim 4.11. Periodontitis grubundan anti-beclin1 antikoruna ile yapılmış immünohistokimya mikroskobu. İnflamatuar hücrelerin sitoplazmalarında kuvvetli pozitif reaksiyon izlenmektedir.



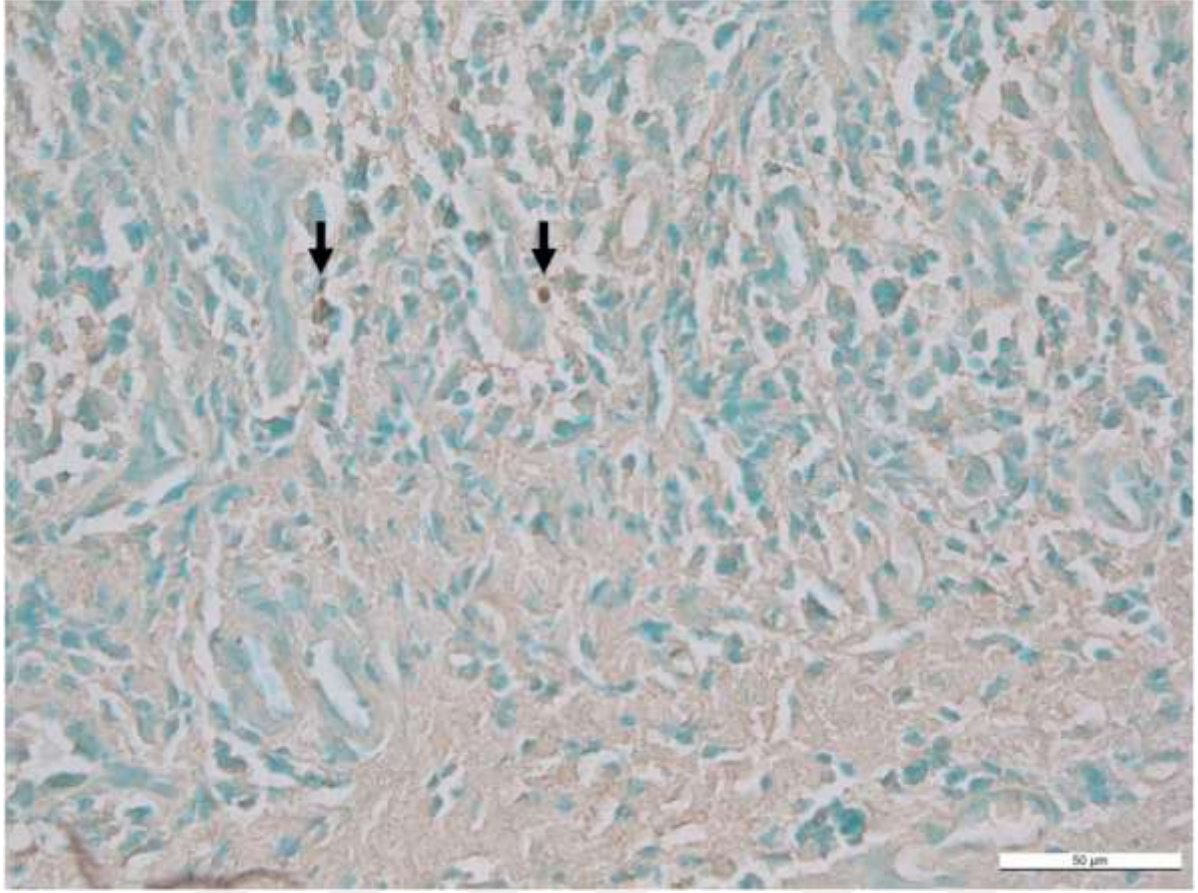
Resim 4.12. Peri-implantitis grubundan anti-beclin1 antikoruna ile yapılmış immünohistokimya mikrofotografı. Hafif pozitif reaksiyon sınırlı bölgelerde görülmüştür. Yüzey epiteli ve bağ doku arasındaki sınır kesik çizgiyle işaretlenmiştir.



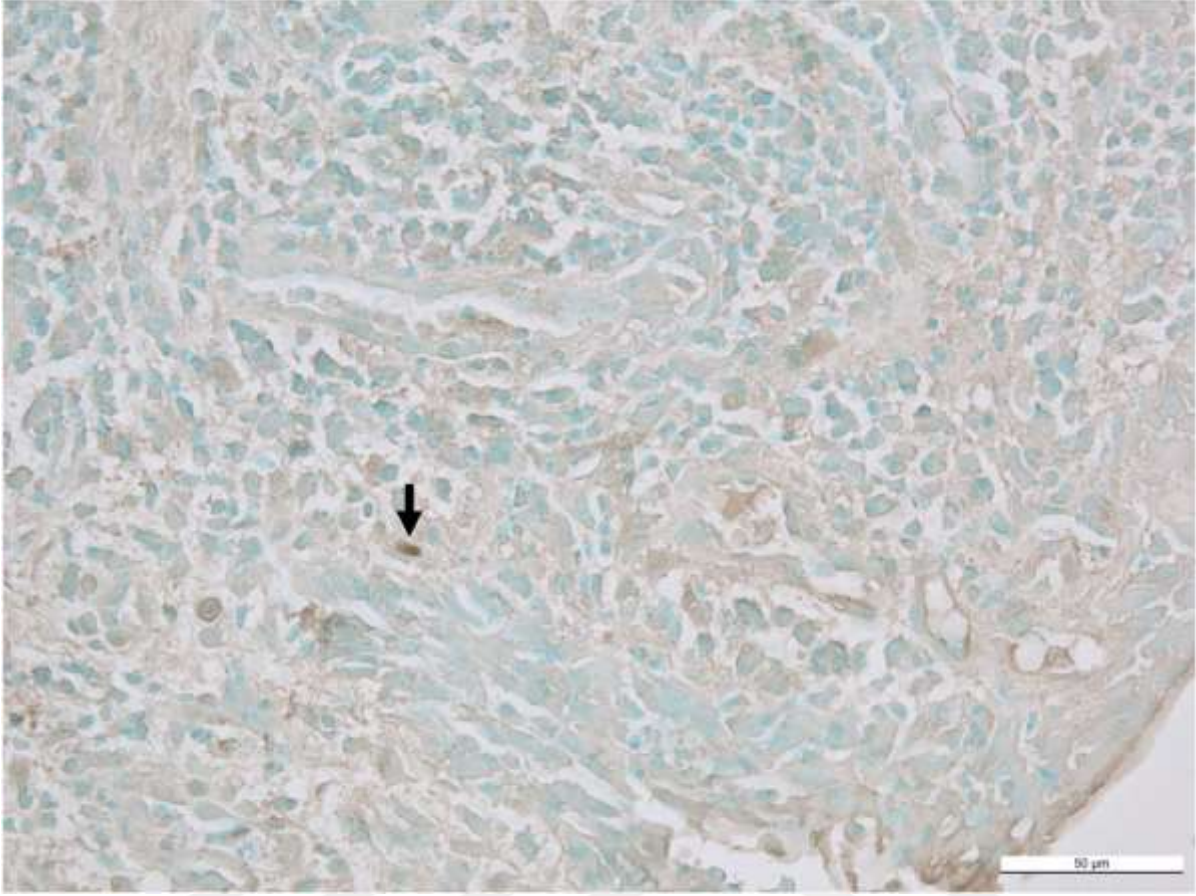
Resim 4.13. Peri-implantitis grubundan anti-kaspaz3 antikoruna ile yapılmış immünohistokimya mikrofotografı. Bazı inflamatuvar hücrelerinin sitoplazmalarında kuvvetli pozitiflik, fibroblast sitoplazmalarında orta-kuvvetli pozitiflik görülmektedir. Yüzey epiteli ve bağ doku arasındaki sınır kesik çizgiyle işaretlenmiştir.



Resim 4.14. Periodontitis grubundan anti-kaspaz3 antikoruna ile yapılmış immünohistokimya mikroyrafı. Fibroblast sitoplazmalarında orta-kuvvetli pozitiflik görölmektedir. İnflamatuar hücre infiltrasyonu minimaldir. Yüzey epiteli ve bağ doku arasındaki sınır kesik çizgiyle işaretlenmiştir.



Resim 4.15. Peri- implantitis grubundan tunel yöntemi kullanılmış mikrograf. Pozitif hücreler oklarla işaretlenmiştir.



Resim 4.16. Periodontitis grubundan tunel yöntemi kullanılmış mikrogram. Pozitif hücre okla işaretlenmiştir.

4.4.1 Hemotoksilen eozin tekniği ile inceleme sonucu elde edilen veriler

Epitel Dokudaki İnflamatuvar Hücre Yoğunluğu

Hastalardan alınan biyopsi materyallerinin hemotoksilen eozin tekniği ile boyanması sonucu elde edilen dokuda yapılan incelemede; peri-implantitis grubu için ortalama epitel dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu değeri $1,55 \pm 0,78$ olarak belirlenmiştir. Periodontitis grubu için ortalama epitel dokudaki hücre yoğunluğu değeri $1,63 \pm 0,61$ olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.15. Hasta gruplarının Epitel dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi

Epitel Dokuda İnflamatuvar Hücre Yoğunluğu	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	1.5588	1	0	3	0.78591
Periodontitis Grubu	30	1.6333	2	1	3	0.61495

İki grubun ortalama epitel dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu değerleri karşılaştırıldığında periodontitis grubu için görülen ortalama epitel dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu, peri-implantitis grubundan yüksektir. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Bağ Dokudaki İnflamatuvar Hücre Yoğunluğu

Hastalardan alınan biyopsi materyallerinin hemotoksilen eozin tekniği ile boyanması sonucu elde edilen dokuda yapılan incelemede; peri-implantitis grubu için ortalama bağ dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu değeri $2,17 \pm 0,71$ olarak belirlenmiştir. Periodontitis grubu için ortalama bağ dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu değeri $2,36 \pm 0,61$ olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.16. Hasta gruplarının Bağ dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi

Bağ Doku İnflamatuvar Hücre Yoğunluğu	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	2.1765	2	1	3	0.7165
Periodontitis Grubu	30	2.3667	2	1	3	0.61495

İki grubun ortalama bağ dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu değerleri karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen ortalama bağ dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu, peri-implantitis grubundan yüksektir. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Nekrotik Doku Debris Yoğunluğu

Hastalardan alınan biyopsi materyallerinin hemotoksilen eozin tekniği ile boyanması sonucu elde edilen dokuda yapılan ölçümlerde; peri-implantitis grubu için ortalama nekrotik doku debrisinin yoğunluk değeri $1,70\pm0,57$ olarak belirlenmiştir. Periodontitis grubu için ortalama epitel dokudaki hücre yoğunluğu değeri $1,66\pm0,66$ olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.17. Hasta gruplarının nekrotik doku debris yoğunluğu seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi

Nekrotik Doku Debrisi	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	1.7059	2	1	3	0.57889
Periodontitis Grubu	30	1.6667	2	1	3	0.66089

İki grubun ortalama nekrotik doku debrisinin yoğunluk değeri karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen ortalama nekrotik doku debrisinin yoğunluğu, peri-implantitis grubundan düşüktür. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

4.4.2 Massonun üçlü boyama tekniği ile inceleme sonucu elde edilen veriler

Bağ Dokusu İçindeki Kolajen Yoğunluğu

Hastalardan alınan biyopsi materyallerinin masson üçlü boyama tekniği ile boyanması sonucu elde edilen dokuda yapılan ölçümlerde; peri-implantitis grubu için ortalama bağ doku içindeki kolajen yoğunluk değeri $2,02 \pm 0,75$ olarak belirlenmiştir. Periodontitis grubu için ortalama bağ dokudaki kolajen yoğunluğu değeri $1,86 \pm 0,62$ olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.18. Hasta gruplarının bağ dokudaki kolajen yoğunluğu seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi

Bağ Dokudaki Kolajen Yoğunluğu	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	2.0294	2	1	3	0.7582
Periodontitis Grubu	30	1.8667	2	1	3	0.62881

İki grubun ortalama bağ doku kolajen yoğunluk değeri karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen ortalama bağ dokudaki kolajen yoğunluğu, peri-implantitis grubundan düşüktür. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

4.4.3 İmmünohistokimya tekniği ile yapılan inceleme sonucu elde edilen veriler

LC3 Boyaması Sonucu Elde Edilen Veriler

Hastalardan alınan biyopsi materyallerinin immünohistokimyasal boyama tekniği ile LC3 yoğunluğunun tespiti için boyanması sonucu elde edilen dokuda yapılan ölçümlerde; peri-implantitis grubu için LC3 yoğunluk değeri $10,83 \pm 9,96$ olarak kaydedilmiştir. Periodontitis grubu için LC3 yoğunluğu değeri $8,04 \pm 4,61$ olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 4.19. Hasta gruplarının biyopsi materyallerindeki LC3 boyanma seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi

LC3 boyanma seviyeleri	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	10.83214	9.7961284 2	0.002273 7	45.996732	9.96430762
Periodontitis Grubu	30	8.043076	7.0159834 1	1.378717 6	17.218811 7	4.61328089 5

İki grubun ortalama LC3 yoğunluk değeri karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen ortalama bağ dokudaki LC3 yoğunluğu, peri-implantitis grubundan düşüktür. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kaspaz-3 Boyaması Sonucu Elde Edilen Veriler

Hastalardan alınan biyopsi materyallerinin immünohistokimyasal boyama tekniği ile kaspaz-3 yoğunluğunun tespiti için boyanması sonucu elde edilen dokuda yapılan ölçümlerde; peri-implantitis grubu için kaspaz-3 yoğunluk değeri $2,18 \pm 2,49$ olarak kaydedilmiştir. Periodontitis grubu için kaspaz-3 yoğunluğu değeri $1,99 \pm 1,52$ olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 4.20. Hasta gruplarının biyopsi materyallerindeki kaspaz-3 boyanma seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi

Kaspaz-3 boyanma seviyeleri	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	2.188518	1.12174491	0.1538095	9.8214286	2.492415891
Periodontitis Grubu	30	1.994914	1.7036595	0.03715	7.1658283	1.522227834

İki grubun ortalama kaspaz-3 yoğunluk değeri karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen ortalama bağ dokudaki kaspaz-3 yoğunluğu, peri-implantitis grubundan düşüktür. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Beclin-1 Boyaması Sonucu Elde Edilen Veriler

Hastalardan alınan biyopsi materyallerinin immünohistokimyasal boyama tekniği ile Beclin-1 yoğunluğunun tespiti için boyanması sonucu elde edilen dokuda yapılan ölçümlerde; peri-implantitis grubu için Beclin-1 yoğunluk değeri $1,18 \pm 2,31$ olarak kaydedilmiştir. Periodontitis grubu için Beclin-1 yoğunluğu değeri $1,10 \pm 1,47$ olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 4.21. Hasta gruplarının biyopsi materyallerindeki beclin-1 boyanma seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi

Beclin-1 boyanma seviyeleri	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	1.181522	0.24471515	0.00453	10.926259	2.318262579
Periodontitis Grubu	30	1.104301	0.83027	0.0069723	5.8353831	1.47111533

İki grubun ortalama Beclin-1 yoğunluk değeri karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen ortalama bağ dokudaki Beclin-1 yoğunluğu, peri-implantitis grubundan düşüktür. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

4.4.4. TUNEL tekniği ile yapılan inceleme sonucu elde edilen veriler

Hastalardan alınan biyopsi materyallerinin TUNEL boyama tekniği ile apoptoz yoğunluğunun tespiti için boyanması sonucu elde edilen dokuda yapılan ölçümlerde; peri-implantitis grubu için apoptozis yoğunluk değeri $111,25 \pm 159,90$ olarak kaydedilmiştir. Periodontitis grubu için apoptoz yoğunluk değeri $114,82 \pm 125,57$ olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 4.22. Hasta gruplarının biyopsi materyallerindeki TUNEL boyanma seviyelerinin istatistiksel değerlendirmesi

TUNEL boyanma seviyeleri	n	Ortalama	Ortanca	en düşük değer	en yüksek değer	standart sapma
Peri-İmplantitis Grubu	34	111.2537	60.3445149	4.9861152	875.4789272	159.9026764
Periodontitis Grubu	30	114.825	70.4704857	4.0953497	538.4615385	80

İki grubun ortalama apoptoz yoğunluk değeri karşılaştırıldığında periodontitis grubu için ölçülen apoptoz yoğunluğu, peri-implantitis grubundan yüksektir. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

4.5 Genel İstatistiksel Hasta Verilerinin, Klinik ve Laboratuvar Verilerin Birbirleriyle Olan Korelasyon İlişkileri

Korelasyon durumlarının değerlendirildiği hastalarda; tüm hasta gruplarından kaydedilen ortalama PI değerlerinin, tüm hastalarda kaydedilen ortalama GI değerleri ile arasında yüksek derecede pozitif korelasyonu görülmüştür ($r<0,01$).

Tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama GI değerlerinin, tüm hastalardaki ortalama CD değerleri ile arasında yüksek derecede pozitif korelasyonu görülmüştür ($r<0,01$). Ayrıca peri-implantitis hasta grubu içinde ortalama GI değerleri ile yine peri-implantitis hasta grubu ortalama CD değerleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür ($r<0,05$).

Tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama AK değerlerinin, tüm hastalardaki ortalama PI değerleri ile arasında pozitif korelasyonu görülmüştür ($r<0,05$). Yine tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama AK değerlerinin, tüm hastalardaki ortalama CD değerleri ile arasında pozitif korelasyonu görülmüştür ($r<0,05$). Ayrıca peri-implantitis hasta grubu içinde ortalama AK değerleri ile yine peri-implantitis hasta grubu ortalama CD değerleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür ($r<0,05$).

Çizelge 4.23. Tüm hasta popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u ilk kısım

Tüm Hasta Popülasyonu için Korelasyon Değerlendirmesi	PI	GI	CD	AK	EDİHY	BDİHY
PI	1	0.627**	0.157	0.319*	0.237	0.054**
GI	0.627**	1	0.137**	0.201	0.025**	-0.065
CD	0.157	0.137**	1	0.635*	0.138	0.076
AK	0.319*	0.201	0.635*	1	0.285*	0.122
Epitel doku inflamatuvar hücre yoğunluğu (EDİHY)	0.237	0.025**	0.138	0.285*	1	0.477
Bağ doku inflamatuvar hücre yoğunluğu (BDİHY)	0.054**	-0.065	0.076	0.122	0.477	1
nekrotik doku debris yoğunluğu (NDDY)	0.105**	0.107	0.094	0.176	0.029	-0.146
bağ doku kolajen yoğunluğu (BDKY)	-0.238	-0.083**	-0.052	-0.237*	-0.385	-0.307
LC3	0	-0.131**	-0.202	-0.177*	0.016	0.026
Kaspaz-3	-0.075*	-0.079	-0.068	-0.011	-0.003	0.003
Beclin-1	0.155	0.014	-0.061	-0.095**	-0.079	-0.03
TUNEL	-0.13	-0.036**	-0.027	0.083*	-0.109	-0.066

** . Yüksek derece korelasyon $r < 0,01$

* . Normal derecede korelasyon $r < 0,05$

Epitel doku içindeki inflamatuvar hücre yoğunluğunun diğer veriler ile arasındaki korelasyonlar;

- Tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama epitel doku içindeki inflamatuvar hücre yoğunluğu değerlerinin, tüm hastalardaki ortalama GI değerleri ile arasında yüksek derecede pozitif korelasyon görülmüştür ($r < 0,01$).
- Peri-implantitis hasta gruplarında kaydedilen ortalama epitel doku içindeki inflamatuvar hücre yoğunluğu değerlerinin, peri-implantitis hasta grubu ortalama CD değerleri ile arasında pozitif korelasyonu görülmüştür ($r < 0,05$).
- Ayrıca tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama epitel doku içindeki inflamatuvar hücre yoğunluğu değerlerinin yine tüm hasta gruplarında

kaydedilen ortalama AK değerleri ile arasında pozitif korelasyon görülmüştür ($r<0,05$).

Çizelge 4.24. Tüm hasta popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u devamı

Tüm Hasta Popülasyonu için Korelasyon Değerlendirmesi	NDDY	BDKY	LC3	Kaspaz-3	Beclin-1	TUNEL
PI	0.105**	-0.238	0	-0.075**	0.155	-0.13
GI	0.107	-0.083**	-0.131**	-0.079	0.014	-0.036**
CD	0.094	-0.052	-0.202	-0.068	-0.061	-0.027
AK	0.176	-0.237*	-0.177*	-0.011	-0.095**	0.083*
Epitel inflamatuvar doku hücre yoğunluğu (EDİHY)	0.029	-0.385	0.016	-0.003	-0.079	-0.109
Bağ inflamatuvar doku hücre yoğunluğu (BDİHY)	-0.146	-0.307	0.026	0.003	-0.03	-0.066
nekrotik doku debris yoğunluğu (NDDY)	1	-0.283	-0.266	-0.264	0.083	-0.113
bağ doku kolajen yoğunluğu (BDKY)	-0.283	1	-0.063	-0.065	-0.105	-0.104
LC3	-0.266	-0.063	1	0.29	0.134	0.045
Kaspaz-3	-0.264	-0.065	0.29	1	-0.135	0.241
Beclin-1	0.083	-0.105	0.134	-0.135	1	0.034
TUNEL	-0.113	-0.104	0.045	0.241	0.034	1

** . Yüksek derece korelasyon $r<0,01$

* . Normal derecede korelasyon $r<0,05$

Bağ doku içindeki inflamatuvar hücre yoğunluğunun diğer veriler ile arasındaki korelasyonlara bakıldığında; tüm hastalar için kaydedilen bağ doku içindeki inflamatuvar hücre yoğunluğu değerleri ile tüm hastalar için kaydedilen PI değerleri arasında yüksek derecede korelasyon görülmüştür ($r<0,01$).

Çizelge 4.25. Peri-implantitis hasta popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u ilk kısım

Peri-implantitis Popülasyonu için Korelasyon Değerlendirmesi	PI	GI	CD	AK	EDİHY	BDİHY
PI	1	0.539	0.3	0.274	0.301	0.150
GI	0.539	1	0.245*	0.125	-0.175	-0.071
CD	0.3	0.245*	1	0.734*	0.186*	0.025
AK	0.274	0.125	0.734*	1	0.298	-0.002
Epitel doku inflamatuvar hücre yoğunluğu(EDİHY)	0.301	-0.175	0.186*	0.298	1	0.481
Bağ doku inflamatuvar hücre yoğunluğu(BDİHY)	0.150	-0.071	0.025	-0.002	0.481	1
nekrotik doku debris yoğunluğu(NDDY)	-0.059	-0.045	0.131	0.279	0.021	-0.153
bağ doku kolajen yoğunluğu(BDKY)	-0.090	0.025	-0.167	-0.295	-0.471	-0.352
LC3	0.138	0.15	-0.36*	-0.222	0.174	0.259
Kaspaz-3	-0.083	-0.078	-0.030	0.015	0.014	0.102
Beclin-1	0.167	0.197	-0.068	-0.262	0.165	0.038
TUNEL	-0.163*	0.041	-0.203*	0.067	-0.163	0.033*

**, Yüksek derece korelasyon $r < 0,01$

*, Normal derecede korelasyon $r < 0,05$

Nekrotik doku debris yoğunluğunun diğer veriler ile arasındaki korelasyonlara bakıldığında; tüm hastalar için kaydedilen nekrotik doku debris yoğunluğu değerleri ile tüm hastalar için kaydedilen PI değerleri arasında yüksek derecede korelasyon görülmüştür ($r < 0,01$).

Çizelge 4.26. Peri-implantitis hasta popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u devamı

Peri-implantitis Popülasyonu için Korelasyon Değerlendirmesi	NDDY	BDKY	LC3	Kaspaz-3	Beclin-1	TUNEL
PI	-0.059	-0.238	0.138	-0.083	0.167	-0.163*
GI	-0.045	-0.083**	0.015	-0.078	0.197	-0.036**
CD	0.131	-0.052	0.36*	-0.03	-0.068	-0.203*
AK	0.279	-0.237*	-0.222	0.015	-0.262	0.083*
Epitel doku inflamatuvar hücre yoğunluğu (EDİHY)	0.021	-0.385	0.174	0.014	0.165	-0.163
Bağ doku inflamatuvar hücre yoğunluğu (BDİHY)	-0.153	-0.307	0.259	0.102	0.038	0.033*
nekrotik doku debris yoğunluğu (NDDY)	1	-0.283	-0.223	-0.275	-0.078	-0.258*
bağ doku kolajen yoğunluğu (BDKY)	-0.152	1	-0.228	-0.091	0.119	-0.152
LC3	-0.223	0.228	1	0.263	0.114	0.204
Kaspaz-3	-0.275	-0.091	0.263	1	-0.132	0.367*
Beclin-1	-0.078	0.119	0.114	-0.132	1	-0.056
TUNEL	-0.258*	-0.152	0.204	0.367*	-0.056	1

** . Yüksek derece korelasyon $r < 0,01$

* . Normal derecede korelasyon $r < 0,05$

Bağ doku içindeki kolajen yoğunluğunun diğer veriler ile arasındaki korelasyonlar;

- Tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama bağ doku içindeki kolajen yoğunluğu değerlerinin, tüm hastalardaki ortalama GI değerleri ile arasında yüksek derecede negatif korelasyon görülmüştür ($r < 0,01$).
- Peri-implantitis hasta gruplarında kaydedilen ortalama bağ doku içindeki kolajen yoğunluğu değerlerinin, peri-implantitis hasta grubu ortalama CD değerleri ile arasında negatif korelasyonu görülmüştür ($r < 0,05$).

- Ayrıca tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama bağ doku içindeki kolajen yoğunluğu değerlerinin yine tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama AK değerleri ile arasında negatif korelasyon görülmüştür ($r<0,05$).

Otofaji belirteçleri olan LC3 ve Beclin-1 taramalarında kaydedilen değerler ile diğer veriler arasındaki korelasyona bakıldığında;

- Tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama LC3 değerlerinin, tüm hastalardaki ortalama GI değerleri ile arasında yüksek derecede negatif korelasyon görülmüştür ($r<0,01$).
- Peri-implantitis hasta gruplarında kaydedilen ortalama LC3 değerlerinin, peri-implantitis hasta grubu ortalama CD değerleri ile arasında negatif korelasyonu görülmüştür ($r<0,05$).
- Ayrıca tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama LC3 değerlerinin yine tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama AK değerleri ile arasında negatif korelasyon görülmüştür ($r<0,05$).

Bir diğer otofaji belirteci olan Beclin-1 ile ilgili korelasyon sonuçları;

- Periodontitis hasta gruplarında kaydedilen ortalama Beclin-1 değerlerinin, periodontitis hasta grubu bağ doku içindeki kolajen yoğunluğu ortalama değerleri ile arasında negatif korelasyonu görülmüştür ($r<0,05$).
- Ayrıca tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama Beclin-1 değerlerinin yine tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama AK değerleri ile arasında yüksek derecede negatif korelasyonu görülmüştür ($r<0,01$).

Çizelge 4.27. Periodontitis hasta Spearman'ın popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u ilk kısım

Periodontitis Popülasyonu için Korelasyon Değerlendirmesi	PI	GI	CD	AK	EDİHY	BDİHY
PI	1	0.698	0.147	0.264	0.103	-0.111
GI	0.698	1	0.208	0.255	0.189	-0.149
CD	0.147	0.208	1	0.688	0.142	0.284
AK	0.264	0.255	0.688	1	0.21	0.187
Epitel doku inflamatuvar hücre yoğunluğu (EDİHY)	0.103	0.189	0.142	0.21	1	0.446
Bağ doku inflamatuvar hücre yoğunluğu (BDİHY)	-0.111	-0.149	0.284	0.187	0.446	1
nekrotik doku debris yoğunluğu (NDDY)	0.258	0.286	0.005	0.086	0.042	-0.148
bağ doku kolajen yoğunluğu (BDKY)	-0.347	-0.255	0.031	0.011	-0.22	-0.193
LC3	-0.199	-0.25	-0.192	-0.1	-0.145	-0.179
Kaspaz-3	-0.144	-0.16	-0.039	-0.132	-0.073	-0.198
Beclin-1	0.164	-0.157	0.051	0.088	-0.308	-0.097
TUNEL	-0.148	-0.075	0.084	0.127	-0.053	-0.177

** . Yüksek derece korelasyon $r < 0,01$

* . Normal derecede korelasyon $r < 0,05$

Apoptozis belirteçleri olan kaspaz-3 ve TUNEL taramalarında kaydedilen değerler ile diğer veriler arasındaki korelasyona bakıldığında;

Tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama kaspaz-3 değerlerinin, tüm hastalardaki ortalama PI değerleri ile arasında yüksek derecede negatif korelasyon görülmüştür ($r < 0,01$).

Çizelge 4.28. Periodontitis hasta popülasyonuna ait verilerin Spearman Korelasyon'u devamı

Periodontitis Popülasyonu için Korelasyon Değerlendirmesi	NDDY	BDKY	LC3	Kaspaz-3	Beclin-1	TUNEL
PI	0.258	-0.347	-0.199	-0.144	0.164	-0.148
GI	0.286	-0.255	-0.25	-0.16	-0.157	-0.075
CD	0.005	0.031	-0.192	-0.039	0.051	0.084
AK	0.086	0.011	-0.1	-0.132	-0.262	0.127
Epitel doku inflamatuvar hücre yoğunluğu (EDİHY)	0.042	-0.22	-0.145	-0.073	0.165	-0.053
Bağ doku inflamatuvar hücre yoğunluğu (BDİHY)	-0.148	-0.193	-0.179	-0.198	-0.097	-0.177
nekrotik doku debris yoğunluğu (NDDY)	1	-0.467	-0.347	-0.22	-0.228	0.022
bağ doku kolajen yoğunluğu (BDKY)	-0.467	1	0.161	-0.011	0.381*	-0.046
LC3	-0.347	0.161	1	0.295	0.125	-0.081
Kaspaz-3	-0.22	-0.011	0.295	1	-0.223	0.106
Beclin-1	0.228	0.381*	0.125	-0.223	1	0.167
TUNEL	0.022	-0.046	-0.081	0.106	0.167	1

** . Yüksek derece korelasyon $r < 0,01$

* . Normal derecede korelasyon $r < 0,05$

Bir diğer apoptozis belirteci olan TUNEL ile ilgili korelasyon sonuçları;

- Peri-implantitis hasta gruplarında kaydedilen ortalama TUNEL değerlerinin, peri-implantitis hasta grubu ortalama PI değerleri ile arasında negatif korelasyonu görülmüştür ($r < 0,05$).
- Tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama TUNEL değerlerinin, tüm hasta grubu ortalama GI değerleri ile arasında yüksek derecede negatif korelasyonu görülmüştür ($r < 0,01$).
- Peri-implantitis hasta gruplarında kaydedilen ortalama TUNEL değerlerinin, peri-implantitis hasta grubu ortalama CD değerleri ile arasında negatif korelasyonu görülmüştür ($r < 0,05$).

- Tüm hasta gruplarında kaydedilen ortalama TUNEL değerlerinin, tüm hastalardaki ortalama AK değerleri ile arasında pozitif korelasyon görülmüştür ($r<0,05$).
- Peri-implantitis hasta gruplarında kaydedilen ortalama TUNEL değerlerinin, peri-implantitis hasta grubu ortalama bağ doku içindeki inflamatuvar hücre yoğunluğu değerleri ile arasında pozitif korelasyonu görülmüştür ($r<0,05$).
- Peri-implantitis hasta gruplarında kaydedilen ortalama TUNEL değerlerinin, peri-implantitis hasta grubu ortalama nekrotik doku debris yoğunluğu değerleri ile arasında negatif korelasyonu görülmüştür ($r<0,05$).
- Peri-implantitis hasta gruplarında kaydedilen ortalama TUNEL değerlerinin, peri-implantitis hasta grubu ortalama kaspaz-3 değerleri ile arasında pozitif korelasyonu görülmüştür ($r<0,05$).



5. TARTIŞMA

Peri-implantitis ve periodontitis hastalıklarının farklılıkları sürekli farklı yöntem ve başlıklar altında araştırılan bir konudur [143-145]. Yapılan çalışmaların birçoğunda periodontitis ve peri-implantitisin temelde etyoloji, patogeneze ve tedavi açısından çok büyük farklara sahip olmayan hastalıklar olduğu ortaya konmuştur [143, 145]. Ancak bu farkların detaylı olarak irdelenmesi ve bu farklılıklar üzerinden yeni tanı ve tedavi yolları geliştirilmesi her iki hastalığın daha iyi tanınmasına ve tedavi edilmesine fırsat verebilir.

Periodontitis ve peri-implantitis hastalıklarının ilerleyiş mekanizmalarını anlamak için hastalıklı dokular üzerinde çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir derleme ile her iki hastalığın insanlar ve hayvanlar üzerindeki çalışmalarla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Berglundh ve arkadaşlarının yaptığı derlemede peri-implantitis ve periodontitis lezyonlarının farklı olup olmadığı irdelenmiştir. Derlemenin sonuçlarına göre; insan kaynaklı biyopsilerden elde edilen veriler inflamatuvar hücre infiltratının periodontal cebin lateralinde yığılmaya meyilli olduğu ancak peri-implantitis için bu durumun cep apikaline yığılma şeklinde gözlemlendiği belirtilmiştir. Genel olarak her iki hastalığın ilerlemiş örneklerinde plazma hücreleri ve lenfositlerin sayıca fazla oldukları görülmüştür. Ancak makrofaj, nötrofil, plazma hücreleri ve lenfositlerin her iki hastalıkta görülmesine karşın nötrofil ve makrofajların peri-implantitis hastalarında, periodontitis hastalarından daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ayrıca nötrofillerin periodontitis hastalarında cep epiteli ile ilişkili alanlarda gözlenmesine rağmen peri-implantitis hastalarında derin bağ doku alanlarında da tespiti belirtilmiştir. Periodontitis hastalarında inflamasyonu sınırlayan bir süreç görülmüş ancak peri-implantitis hastalarının bu kendi kendini sınırlayan mekanizmaya sahip olmamasına bağlı olarak kemik krestine uzanan yıkımlar kaydedilmiştir. Ayrıca peri-implantitis sahalarında akut inflamasyon bulguları ve osteoklastlar daha fazla sayıda görülmüştür [146].

Tüm bu veriler ile hastalık bölgelerindeki aktif hücrelerin yoğunluğu, nekrotik alanların durumu incelenerek periodontitis ve peri-implantitis lezyonlarının aynı olup olmadığı anlaşılmaya çalışılmıştır. Ama yapılan derlemede aktif yıkımda rol oynayan hücreler incelense de yıkım yollarına dair bir irdeleme olmaması, lezyonlar

değerlendirilirken eksik gözlemlemeye sebep olmaktadır. Örneğin çalışmada peri-implantitis hastalarında osteoklast hücrelerinin sayıca daha fazla olduğu belirtilmiştir [146]. Ancak otofajinin osteoklast üzerinden etkinliğinin fazla olması kemik yıkımını azaltabilir. Sonuç olarak daha çok osteoklast daha çok kemik yıkımı demek yanıltıcı olabilir. Hatta daha fazla osteoklast otofaji ile daha çok engellenebilir kemik yıkımı anlamına da gelebilir. Tüm bu sorular ve literatürdeki çalışmalar üzerinde yaptığımız değerlendirme sonucunda yıkım yollarının her iki hastalık için karşılaştırıldığı çalışma eksikliği hatta tüm ölüm yollarının bir arada karşılaştırıldığı bir çalışmanın olmaması çalışmamıza gerekçe olmaktadır.

Etik sebeplerle deneysel peri-implantitis ve periodontitis çalışmaları maymunlar ve köpekler üzerinde sınırlı şekilde yapılabilmektedir. Bu çalışmalarda benzer şartların sağlandığı peri-implantitis ve periodontitis oluşturulmaya çalışılan deneklerin periodontal hastalığın oluşması için gerekli plak akümülyasyon miktarı ve zamanı çok büyük farklılıklar göstermemiştir [147]. Hastalığın ilerlemesine yönelik köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda ise peri-implantitis olan bölgelerdeki hastalık düzeyinin, periodontitis olan bölgelerden hem daha hızlı hem de kemik iliği düzeyine kadar yaygın yıkım oluşturacak şekilde ilerlediği izlenilmiştir [119]. Çalışmamızda bir eksiklik olarak bu durumun etkisi görülmektedir. Biyopsi alınan bölgelerin insan çalışmaları konservatif cerrahi anlayışı sebebiyle kısıtlı kalabildiği bir gerçektir.

Peri-implantitisin daha agresif bir seyir gösterdiği çoğunlukla görülmektedir. Peri-implantitis olan bölgenin implant sebebiyle temizlenmesi ve ulaşması güç bir alan olması ve bölgenin yapısal farklılıkları peri-implantitisin zaman kaybedilmeden tedaviye başlanması gereken bir hastalık olduğu düşüncesine sebep olur [144].

Periodontal hastalık sınıflamalarında yapılan yeni güncelleme öncesindeki bir çalışmada peri-implantitis olan bölgedeki hem B lenfosit, hem plazma hücre yoğunluğu görülmüştür. Bu bulgu peri-implantitisin, periodontitis hastalığının kronik ve agresif sınıfının her ikisi ile ortak özellikler taşıdığını göstermiştir [112]. Çalışmada kronik karakterli periodontitis sınıfına dahil olan hastalarda plazma hücrelerinin, agresif olarak tanımlanan periodontitis hastalarında da lenfositlerin fazla olduğu belirtilmiştir. Periodontal hastalıkların sınıflamasında yapılan değişikliklerle birlikte kronik ve agresif periodontitis tanımlaması son bulmuştur.

Hastalığın sınıflamasında yıkımının aktifliğine bağlı olarak bir periodontitis sınıflaması belirlenmiştir.

Çalışmamızda periodontitis hastalarımızı cerrahi tedavi ihtiyacı taşıyanlardan seçmek zorunda olduğumuz için 3 ve 4 grade periodontitis düzeyindeki hastalar seçildi. Bu sınıf genel olarak agresif seyirli periodontitis hastalarını anımsatmaktadır. Peri-implantitis hastaları için bir grade ayrımı bulunmaması peri-implantitis hastalarının yıkım seviyesi ne düzeyde olursa olsun aynı düzeyde değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda periodontitis ve peri-implantitis karşılaştırılırken oluşturulan çalışma gruplarının, değerlendirilme kolaylığı için benzer özelliklere sahip olması faydalı olmuştur. Grupların homojenliğine yönelik değerlendirmeler yapılmıştır. Periodontitis grubu için 51 olan yaş ortalaması, peri-implantitis için 54 olarak hesaplanmıştır. Amerikada yapılan bir araştırmada yaş gruplarının periodontal hastalık açısından önemli olabileceği gösterilmiştir. Özellikle 65 yaş üstü hastaların hastalık düzeyi %64'lük bir oranla orta ve şiddetli düzeyde periodontitis olarak izlenmiştir [148].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise periodontal hastalık ile artan yaş arasında ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca kadınlarda periodontal hastalığın insidansı daha yüksek görülmüştür [149]. Çalışmamıza rastgele seçilen gönüllülerin cinsiyet dağılımında da bu durum izlenilmiştir. Kadın hasta sayısı erkek hastaların 2 katından çok olarak kaydedilmiştir. Ayrıca çalışmaya rastgele dahil edilen diş veya implant bölgelerinin benzer bir dağılım gösterdiği izlenilmiştir. Her iki grubun keser, premolar ve molar bölge örneklem sayıları birbirlerine yakındır.

Hastalarla tedavileri öncesi yapılan tedavi hikayesi değerlendirmelerinde %23'lük bir kesimin daha önce tedavi hikayesi olduğu görülmüştür. Bu orana katılan çalışma gruplarından peri-implantitisli hastaların tedavi geçmişine sahip olanların çoğunluğu oluşturduğu görülmüştür. Peri-implantitisli hastaların implant yaptırmalarına sebep olarak periodontitis kaynaklı diş kaybının olabileceği düşünülebilir. Periodontitisin, peri-implantitis için yatkınlık oluşturabileceği ama %100'lük bir risk faktörü olmadığını gösteren bir çalışma vardır [144].

Hastaların hijyen bilgilerinin ve alışkanlıklarının değerlendirilmesinde ise çok küçük farklarla birlikte yakın sonuçlar görülmektedir. %69'luk bir oranla hastaların hayatlarının bir döneminde profesyonel birinden oral hijyen eğitimi aldığı ancak bu bilgiye sahip olmanın motivasyon açısından yeterli olmadığı düşünülebilir. Alınan indekslerin sonuçları motivasyonun yeterli olmadığı kanaatini oluşturur. Çalışmamızdaki 52 hastadan 30'unun günlük fırçalama alışkanlığının olduğu diğerlerinin düzenli bir fırçalama yapmadığı görülmüştür. Periodontal hastalıklarla oral hijyen alışkanlıkları arasındaki negatif bir ilişki olduğu bilinmektedir [149, 150]. Özellikle arayüz temizliği yapmayanların %76'lık bir oranda izlenmesi çalışmadaki grupların oral hijyen eğitimi ve motivasyon açısından yeterli bilgi beceri ya da isteğe sahip olmadığını düşündürmektedir. Oral hijyen bilgisinin ve motivasyonunun, diş eti sağlığı için önemi bilinmektedir [150-152].

Çalışmamıza katılan gönüllülerin oluşturduğu grupların özelliklerini daha iyi anlamak, bu özelliklerin periodontal hastalığın oluşma ve ilerlemesi üzerine etkilerini incelemek için çeşitli klinik ölçümler yapılmıştır. Yapılan bu ölçümler sonucunda elde edilen veriler ile histopatolojik verilerinin arasında bir korelasyon olup olmadığına bakılmıştır. Sonuç olarak klinik olarak gözlemleyebileceğimiz verilerin mikroskopik düzeydeki verilere bir ipucu olup olmayacağı konusunda değerlendirilme amaçlanılmıştır.

Çalışmamızda hastaların diş veya implant etrafındaki 4 farklı bölgesinden (mesial, distal, bukkal, lingual/palatinal) Plak İndeksi (PI) değerleri incelenmiştir. PI değerleri açısından periodontitisli hastaların PI değerlerinin, peri-implantitis hastalarının PI değerlerinden yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca peri-implantitis ve periodontitis hastalarının her ikisinde de en yüksek plak değerleri mesial ve distal bölgelerde izlenilmiştir. Aproksimal bölgedeki bu veriler arayüz temizliğinin önemini bir kez daha göstermektedir. Arayüz temizliği yapılmadan bitirilen günlük düzenli fırçalamanın tek başına yeterli olmayacağı çalışmada gösterilmiştir [153].

İmplant ve periodontitis arasındaki anatomik farklılığa rağmen ağız içindeki mikroorganizmalar benzerdir. Tam bir periodontal sağlık durumu için risk oluşturan mikroorganizma popülasyonundaki artış her iki hastalık içinde mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılmaması sonucunda artan patojen mikroorganizmalara bağlıdır.

Yapılan bir çalışmada periodontitis ile peri-implantitis mikrobiyolojik olarak karşılaştırmıştır. *Streptococcus spp* ve *Fusobacterium* tür olarak her iki hastalıkta da baskın görülmüştür ancak bazı bakteri türleri peri-implantitise özgü olarak tespit edilebilmiştir. Mikrobiyolojik olarak farklılık hastalığın gelişim ve ilerleyişinde farklılıklara sebep olmaktadır [154]. Periodontal hastalık için mikrobiyal dental plağın ana faktörlerden biri olduğunu bilmekteyiz. Ağız içi florada bir farklılık olmaması ve mikrobiyal dental plak içeriğinin de benzer floradan gelişerek oluşmasına rağmen hastalıklı implant dokusu etrafındaki bakteri çeşitliliğindeki ve sayısındaki farklılık periodontitis ve peri-implantitisin yıkım sürecinde farklılık olmasına zemin oluşturmaktadır.

Gingival İndeks (GI) değerlerinin periodontitis ve peri-implantitis grupları için grup içi değerlendirmelerine bakıldığında periodontitis tanılı hastaların ortalama GI değerlerinin 2'den yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuç periodontitis hasta grubunun inflamasyon belirtisini sonda sonrasında çok rahat gözlemlendiğimizi göstermektedir. Peri-implantitis hasta grubunun GI değerlerinin ortalaması periodontitis grubu kadar yüksek olmamakla birlikte bu grup için de değerlerin ortalaması 2'ye yakındır. Her iki grup karşılaştırılarak GI değerlerine bakıldığında PI değerlerinde olduğu gibi periodontitisli hastaların GI skorlarının peri-implantitisli hastaların GI değerlerinden yüksek olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu verilere göre inflamasyonun klinik olarak gözlemlenmesinde periodontitis tanılı hastaların, peri-implantitis tanılı hastalardan daha şiddetli inflamasyon gösterdiği görülmektedir.

Histopatolojik çalışmalarda peri-implantitis hastalarından alınan biyopsilerin, periodontitis hastalarının biyopsi materyallerine göre daha hacimli olduğu, granülasyon dokusu lateralindeki damarlanmanın ve inflamatuvar hücre yoğunluğunun daha fazla olduğu izlenilmiştir [81]. Geçmişte yapılan çalışmalarda peri-implantitis hastalarının inflamatuvar hücre infiltratının daha fazla olduğu hatta cebin apikaline doğru ilerlediği belirtilmiştir [146]. Ayrıca bu apikale ilerlemiş infiltratın hastalıklı bölgeden tamamen uzaklaştırılamaması insan çalışmalarının hayvanlar üzerindeki çalışmalara göre daha dezavantajlı olmasına sebep olabilir. Çalışmamızın bir dezavantajı olarak bu durum göz önünde bulundurulmaktadır.

Çalışmamıza benzer çalışmaların hayvan deneyleri ile de desteklenmesi daha net sonuçlara ulaşmamızı sağlayabilir.

Periodontitis tanılı diş bölgelerinden alınan GI değerlerine bakıldığında mesial bölge GI değerlerinin diğer bölgelere göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Peri-implantitisli hasta grubunda da mesial bölge değerleri yüksektir. PI değerlerinden farklı olarak aproksimal bölgede, distal bölge GI değerlerinin PI değerleri gibi yüksek olmaması GI değerindeki yüksek skorların üzerindeki etkili tek faktörün mikrobiyal dental plak olmadığını göstermektedir.

Tüm hastaların PI ve GI değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında yüksek bir ilişki ile pozitiflik görülmüştür. PI ve GI değerlerinin periodontitis ve peri-implantitis grupları içinde bakıldığında grup içi korelasyon görülmemiştir. Bu sonuç ile yüksek plak indeksi değerlerinin periodontal hastalık için risk faktörü olduğu çalışmamız ile bir kez daha görülmektedir [155, 156].

Cep derinliği açısından yapılan incelemede periodontitis grubu için ortalama CD değerleri peri-implantitis grubundan az kaydedilmiştir. Hasta gruplarında bölgelere göre yapılan cep derinliği değerlendirmelerinde PI değerlerinde olduğu gibi aproksimal bölge değerleri daha yüksektir. Bu durum temizlenemeyen ara bölgelerin daha uzun süre mikrobiyal dental plağa maruziyeti sonucu doku yıkımı olması olarak düşünülebilir. Ara yüz temizliğinin klinik olarak ortaya çıkan hastalık tablosunun şiddetinde ne kadar etkili olduğunu bir kez daha ispat edilmiştir.

Tüm hasta grubundaki GI değerleri ile CD değerleri arasında kuvvetli bir korelasyon vardır. Peri-implantitis grubu hastaların GI ve CD değerleri arasındada pozitif bir korelasyon vardır. GI skorlaması inflamasyonun seviyesini gösterdiği için CD değerleri ile GI değerleri arasındaki bu korelasyon doğal bir göstergedir [157]. Daha derin cep, daha fazla plak akümüasyonu, daha fazla inflamatuvar hücre ve daha fazla inflamasyon olarak kendini gösterir.

Yüksek inflamasyon göstergesine sahip periodontitisli hastaların yüksek PI ve GI değerlerine bağlı Sondlamada kanama (SK) değerlerinin de peri-implantitis tanılı hastalardan yüksek olduğu görülmektedir. Her iki grup için de çok yüksek SK değerleri inflamasyon bölgesindeki damarlanmanın ve savunma hücresi içeriğinin

artışına bağlanabilir. Bazı araştırmalarda peri-implantitis hastalarının daha büyük inflamatuvar dokuya ve vasküler içeriğe sahip olduğunu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda apikal bölgedeki hastalıklı dokunun tamamen ulaşılabilir olmaması ve insanlarda yapılan biyopsi çalışmalarının tam arzu edildiği gibi eksizyonel biyopsiye izin vermemesi gibi yetersizlikleri göz önünde bulundurulmalıdır [146].

Ataşman kaybı (AK) değerleride PI, GI ve SK değerlerinde olduğu gibi periodontitis hastalarında daha yüksek görülmüştür. Ataşman kaybının direkt olarak periodontal doku kaybının göstergesi olduğu düşünülürse periodontitis hasta grubunun periodontal doku yıkımı daha şiddetli izlenilmiştir. Ancak bu klinik indekslerde periodontitis grubu lehine yükseklik oluşu, klinik parametrenin histopatolojik değerlendirmeler olmadan her iki grubun yıkım göstergesi için anlam ifade etmeyeceğini düşündürebilir. Bu klinik veriler ve histopatolojik verileri değerlendirilirken grupların yapısı ile histopatolojik veriler arası ilişki kurulmasını sağlayabilir.

Tüm hastalar için yapılan PI ve CD ölçümleri ile AK değerleri arasında pozitif bir korelasyon vardır. Ayrıca peri-implantitis grubunun cep derinliği artışı ile AK değerleri arasında korelasyon vardır. CD ataşman kaybı ile ayrı düşünülmemeyeceği için bu korelasyon doğaldır. Ancak PI değerlerindeki artışın AK değerlerindeki artışla olan korelasyonu mikrobiyal dental plağın hastalığın gelişimindeki kritik önemini bir kez daha vurguladığı görülmektedir [158, 159]. Mikrobiyal yük ile artan yıkım ürünleri nihayetinde kemik kaybının en doğal sebebidir.

Periodontal hastalıklarda doku yıkımının birleşim epitelindeki yapısal bozulma ile başladığını biliyoruz [160]. Çalışmamızda yıkımın her iki hastalıktaki benzerlik ve farklarını anlayabilmek için her iki hasta grubumuzdan alınan örneklerin epitel dokularındaki inflamatuvar hücre yoğunluğu incelenmiştir. Histopatolojik incelemelerde, bakteriyel saldırı karşısındaki birleşim epiteli bariyerindeki inflamatuvar hücre yoğunluğunun arttığını biliyoruz [22].

İmmünohistokimyasal çalışmalarda hastalıklı epitelde artmış sayıda nötrofil görülmüştür. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hasta olanların epitel

dokusundaki inflamatuvar hücre yoğunluğu hasta olmayanlardan daha fazla olarak görülmüştür [22, 161].

Her iki grubun epitel dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu değerleri birbirine yakındır. Tüm hastalar için GI ve AK değerleri ile epitel doku hücre yoğunluğu değerleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bu korelasyon ile çalışmamızda da inflamasyon ile epitel bölge inflamatuvar hücre yoğunluğu arasındaki ilişki başka bir çalışmadaki sonuç gibi doğrulanmıştır [161]. Sonuçta en dış katman olan epiteldeki hastalık artışını sonucu olarak inflamatuvar hücre artışı gözlemekteyiz. Artan inflamasyonun en iyi klinik göstergesinin GI skorları olduğunu bilmekteyiz. Tüm bu bağlamda AK değerlerinin de artışı inflamasyonun konak üzerindeki etksi olarak izlenilmektedir.

Birleşim epitelinde bağlantı noktasının, dişin apeksine doğru olan göçünün klinik göstergesi AK değerleridir. Birleşim epitelinde görülen inflamatuvar hücre artışı ile ilişkilendirilebilir. Konak savunması agresif cevap vererek konağın şiddetli cevabına sebep olmaktadır. Peri-implantitis grubu için CD değerleri ile epitel doku inflamatuvar hücre yoğunluğu arasında da pozitif korelasyon ayrıca görülmüştür. Periodontitis hasta grubundan farklı olarak CD ile peri-implantitis hasta grubunun epitel doku inflamatuvar hücre yoğunluğu arasındaki pozitif korelasyon görülmüştür. Doğal dişlerden farklı olarak implant etrafı birleşim epiteli altında bulunan, bağ doku bariyerinin olmaması tüm cep epitelinin direkt bakteriyal invazyona maruz kalmasına sebep olur.

Bağ doku düzeyinde inflamatuvar hücre yoğunluğuna bakıldığında epitel dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğunda olduğu gibi periodontitis ve peri-implantitis grubu için değerler birbirine yakındır. Tüm hastalardan alınan PI değerleri ile bağ dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğu arasında pozitif korelasyon vardır. Bu korelasyon ile hastalık yapıcı mikroorganizmalar için hayati fonksiyonu olan mikrobiyal dental plağın ister diş, ister implant etrafı sulkusunda invaze olmuş mikroorganizmalara bir ayırım olmadan destek sağladığı görülmüştür.

Dokuya göç eden tüm savunma hücreleri ve invaze olan inflamatuvar hücreler konak bölgede savaşırken hem hücresel ölümler hem nekrotik ölümler gerçekleşir.

Çalışmamızda nekrotik ölüm dışındaki ölümler detaylı şekilde incelenmektedir. Her iki hasta grubunun hastalıklı bölgedeki nekrotik doku miktarı birbirinden çok farklı olmamakla birlikte peri-implantitis grubunda fazladır. Bu fark iki grup için anlamlı değildir. Tüm hastalardan alınan PI skorları ile nekrotik doku yoğunluğu arasında pozitif korelasyon vardır. Nekroza sebep olan etkenler mikrobiyal dental yerleşimli bakteriler ve onların ürünleridir. Mikrobiyal dental plak artışının bakteri popülasyonu ve ürün miktarını artırması beklenen bir sonuçtur.

Bağ dokuda yıkımla birlikte yapım faaliyetleri ve yapısal bir fark olarak kolajen yoğunluğu değerlendirildiğinde peri-implantitis hasta grubunda periodontitis hasta grubuna göre kolajen yoğunluğunun küçük bir farkla fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Kolajen yoğunluğu ile tüm hastalardan alınan GI ve AK değerleri arasında negatif korelasyon görülmüştür. Bağ dokunun temelini oluşturan kolajenin inflamasyonla meydana gelen doku yıkımı ile azaldığı düşünülebilir. Başka bir değerlendirme olarak apoptozis sonucu en çok etkilenen hücrelerin bağ doku hücreleri olduğu görülmüştür [162]. Peri-implantitis hasta grubunun CD değerleri ile kolajen yoğunluğu arasında negatif korelasyon ayrıca görülmektedir. Bu durum epitel dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğuna dair elde edilen verilerdeki sebep de olduğu gibi bağ doku bariyerinin implant etrafında, doğal dişlerin etrafındaki gibi olmamasına bağlanabilir.

Yapılan bir çalışmada doğal dişleri olan, normal peri-implant mukozaya sahip ve belirgin peri-implantitis olan 3 grup incelenmiştir. Bu hasta gruplarında kolajen I, III değerleri açısından benzer bir yapı görülmüştür. Çalışmada doğal diş ve sağlıklı peri-implant mukozasında benzer bir kolajen dağılımı modeli gösterilmiştir. Diş ve peri-implant mukozasının etrafındaki dişeti dokusunun benzer olduğunu ve erken dönemde plak oluşumuna benzer şekilde cevap verdiğini göstermiştir. Ancak Kolajen V, Matriks metalloproteinaz-13 (MMP-13) değerlerinde peri-implantitis grubu için bazı farklılıklar gözlenmiştir. Kolajen V'deki bu belirgin artış, diş eti homeostazını etkileyebilir ve daha fazla bakteriyel invazyona neden olabilir [163]. Kolajen V kollejenler arasında kollejenaza en dirençli olandır [164]. Bu farklılık peri-implantitisi kollejenaz kaynaklı yıkıma daha dirençli yapar [163]. Kolajen miktarlarının hem doku direncini hem fiziksel özelliklerini etkilediği bilinmektedir.

Kolajen I ve V miktarı arttığında gingival dokunun daha sıkı ve doku yıkımı karşısında dirençli olduğu görülmüştür [163].

Otofaji ağız hastalıklarında yıkım ve yapım faaliyetlerinde çok aktif rol oynamaktadır. Otofajinin periodontal hastalıklardaki önemi diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi görülmektedir [165]. Otofaji, problemli protein yapıların, hasarlı organellerin, hücre içi patojen bakteri ve virüslerin hücre içinde yok edilmesinden sorumlu fizyolojik bir olaydır [166, 167].

Yapılan bir derlemede otofajinin periodontal hastalıktaki rolüne bakılması amaçlanmıştır. Çalışmalarda otofaji ve periodontal patoloji arasındaki ilişkiye odaklanılmıştır. Ancak otofajinin moleküler mekanizmaları üzerine çalışmalar sınırlı bulunmuştur. Otofaji ile periodontal hastalık patogenezi arasındaki ilişkinin, otofajinin düzenleyici etkisi temelinde olduğu görülmüştür. Çalışmada hastalık için bir risk faktörü olarak, sigaranın otofaji seviyesiyle ilişkili olduğu kanıtlandığı bildirilmiştir [168]. Bizim çalışmamızda, literatürdeki çalışmaların eksikliklerinden yola çıkarak moleküler ve hücresel düzeydeki otofaji yoğunluğunun klinik etkisine odaklanmamız amaçlanılmıştır.

LC3 ve Beclin-1 otofaji basamaklarında yer alan belirteçlerdir. Bu belirteçlerin varlığı ve yoğunluğu otofaji açısından değerlendirmede ipucudur. LC3 pozitif noktaların otofajik yapılanmalar olan vakuoller sergilediği görülmüştür [80]. Aynı çalışmada (Tümör Nekroz Faktör-Alfa) TNF-a'nın otofajiyi indükleyerek apoptozisi de baskıladığı böylece inflamasyon alanında öncelikli koruyucu etki yaptığı gösterilmiştir. Ancak bu etkinin kısa süreli olduğu ve bu kısa sürenin sonunda tam ters bir etki olacak şekilde apoptozis indüklenmesi ve otofaji baskılanması ile yıkıcı faaliyetleri hızlandırdığı görülmüştür. Apoptozis ve otofaji birbiriyle ilişkili ancak karmaşık hücresel olaylardır. LC3 ve Beclin-1 değerlerinin otofaji tespiti için önemli moleküller olduğu bilinmektedir.

LC3 değerlerine bakıldığında peri-implantitis hasta grubunun LC3 değerlerinin periodontitis hasta grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür. Tüm hasta gruplarının LC3 değerleri ile GI değerleri arasında ilişki olup olmadığına bakıldığında negatif bir korelasyon vardır. Bu durum otofaji miktarındaki artış ile

savunma hücrelerinde azalma olması olarak değerlendirilebilir. GI değerlerinin inflamasyonun klinik göstergesi olması sebebiyle bu negatif ilişki otofajinin inflamasyonu azaltıcı yönde etkisi olduğunu göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada Maresin-1(MaR-1) isimli anti inflamatuvar etkili bir molekül tarafından tedavi edilen periodontal ligament hücrelerinin hayatta kalma oranlarının önemli ölçüde arttırdığı ve bunun büyük oranda apoptozisin inhibe olmasına bağlı olduğu tespit edilmiştir. MaR-1 ile tedavi edilen periodontal ligament hücrelerinde pro-inflamatuvar sitokinler olan IL-6, IL-8, TNF-a ve IL-1 β üretiminin çarpıcı bir şekilde azaldığı görülmüştür. MaR-1 molekülünün ayrıca LC3II / LC3I oranını, Beclin-1 seviyesi artırarak ve p62 ekspresyonunu azaltarak otofajiyi teşvik ettiği görülmüştür. Bu sonuçlara bağlı olarak hücrelerin hayatta kaldığı gösterilmiştir. MaR-1'in lipopolisakkaridlere maruz kalan periodontal ligament hücrelerinin etkilenmesine sebep olan inflamasyonu otofaji ve pro inflamatuvar mediatörlerin salınımının azaltılması ile frenlendiği gösterilmiştir [169]. Çalışmamızdaki GI değerlerinin LC3 değerleri ile negatif korelasyonu verisini bu çalışma ile anlamlandırabiliriz. Otofajinin inflamasyonun özellikle başlagıcında yavaşlatıcı yönde çalıştığını görebiliriz.

Bullon ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışma örneğinde periodontitisli hastaların periferik kan örnekleri alınmış ve incelenmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubundan farklı olarak periodontitisli hastalardan alınan periferik kan mononükleer hücrelerinde otofaji gen ekspresyonunun artmış olduğunun görüldüğü ve mitokondriyal reaktif oksijen metabolitlerinin artışı bildirilmiştir. Çalışma ile *P. Gingivalis* kaynaklı lipopolisakkaride maruz kalan insan gingival fibroblastlarının, otofajiyile ilişkili protein Atg12 ve mikrotübül ile ilişkili LC3'ün transkriptinde bir artış olduğu bildirilmiştir. Mitokondriyal reaktif oksijen türlerinde bir azalma, otofajide bir azalmaya neden olurken, enfekte hücrelerde otofajinin inhibisyonu ile apoptozis ve doğal olarak doku kaybının arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar otofajinin koruyucu rolünü göstererek inflamasyon sonucu çoğalan antiinflamatuvar hücre popülasyonunun otofaji ile azaltıldığını göstermektedir. Çalışmamızdaki LC3 değerleri ile GI değerleri arasındaki negatif korelasyon da bir kez daha bu sebeple açıklanabilir [170].

CD değerleri ile LC3 değerleri arasında peri-implantitis hasta grubunda negatif korelasyon vardır. Bu korelasyonun periodontitis hasta grubunda görülmeyip sadece peri-implantitis hasta grubunda görülmesi; sulkular bariyerin olmadığı peri-implantitis hastalarında daha az ölçülen cep derinliği değerlerinde dar alandaki savunma hücre yoğunluğunun daha fazla otofaji gösterdiğini düşündürülebilir. Başka bir çalışmada kronik inflamasyon ve hipoksinin aynı anda görüldüğü belirtilmektedir [171]. İnflamasyonlu bu periodontal bölge dokularındaki, anaerobik bakteri yoğunluğu artışı derin ceplerde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur ve bu durumun sonucunda hipoksi ortaya çıkar [60]. Hipoksinin LC3'ün miktarını ve dengesini değiştirdiği ayrıca LC3-II'nin LC3-I'e olan oranının artışı ile devreye giren lizozomların otofaji artışı yönündeki etkinliğine sebep olarak periodontal ligament hücrelerinin kaybıyla neticelenen bir durum görülmüştür [60]. Başka bir yol olarak periodontal ligament hücre kaybının bakterilerden kaynaklı protein modifikasyonu olan gelişmiş glikasyon son ürünlerinin periodontal ligament hücrelerinin otofajisi üzerine indükleyici etkisi de görülmüştür [172]. Artan cep derinliğine ve artan anaerobik bakteri kolonizasyonu ve bunun sonucunda görülen hipoksinin periodontal ligament hücreleri üzerindeki bu olumsuz etkisinin peri-implantitisde oluşmaması CD ile LC3 değerleri arasındaki negatif korelasyonu anlamlandırılabilir.

Tüm bu periodontal ligament otofajisi sonucu hücre ölümlerine rağmen farklı moleküler etkiler sayesinde periodontal ligamentlerdeki otofajinin artışı ile periodontal ligament hücrelerinin apoptozis sonucu ölümden korunabildiğini gösteren bir çalışma da bulunmaktadır [169]. Bu çalışmaların sonucunda yapılan bir derlemede periodontitis ile otofaji arasındaki pozitif ilişkinin kesin olarak bulunduğu, başlangıçtaki bu pozitif ilişkinin çok kısa bir süre içinde negatif yönde şekillendiği sonucuna varılmıştır [168]. Otofajinin bu değişken karakteri bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği sonucunu doğurur.

Periodontal ligament hücresinin otofajiden etkilenmeye çok daha açık olduğu bu sebeple periodontitis için otofajinin yıkım olayında daha aktif bir belirleyici olduğu söylenebilir. Çalışmamızda periodontitis ve peri-implantitis hasta gruplarında ölçülen LC3 değerlerinin, peri-implantitis grubunda daha fazla ölçülmesine rağmen hastalık düzeyinin her iki grup için benzer olması otofajinin peri-implantitis hastaları üzerinde

koruyucu etkisinin daha az olduğunu implant çevresi dokudaki hücreleri otofaji ile apoptotik ölümden korumayarak otofajik ölüme sürüklediğini düşündürebilir.

AK değerleri ile LC3 değerleri arasındaki tüm gruplar için negatif bir korelasyon görülmüştür. Bu korelasyon da otofajideki artışın kemik yıkımının klinik bir belirtisi olan AK için otofajinin koruyucu özelliğinin ağır bastığını düşündürür. Tüm bu göstergeler otofajinin inflamasyonu baskılayıcı bir yanı olduğunu ispatlar.

Osteoblastlar üzerinde yapılan bir çalışmada artan otofajinin osteoblastların apoptozisini baskılayabileceği ve alveolar kemikteki rezorbsiyonu yavaşlatabileceğini göstermiştir [173]. Çalışmamızda görülen LC3 değerleri ile AK değerleri arasındaki negatif korelasyonun sadece peri-implantitis hasta grubunda görülüp periodontitis hasta grubunda görülmemesinin sebebi olarak, ölçülen LC3 değerlerinin peri-implantitis grubunda daha fazla olmasına bağlı olarak otofajinin kemik dokusundaki koruyucu etkisi ile açıklanabilir.

AK değerlerinin kemik yıkımı ile yakın ilişkisi kesin olarak bilinmektedir. Otofajinin kemik metabolizması üzerinde koruyucu etkilerini gösteren çalışmalar vardır [174-177]. Yapılan çalışmada osteoblast hücrelerinin kemik mineralizasyonu üzerindeki etkilerinin otofajinin inhibe edildiği durumlarda azalmış bir kapasite gösterdiği tespit edilmiştir. Remodeling sürecinin aktif olarak sürdüğü, hastalıklı periodontal bölgede artmış otofaji ile yeni yapılan kemik dokusunun mineralizasyonu, otofajinin koruyucu yöndeki etkisi sayesinde sağlıklı sürdürülebilir [174]. Bir başka çalışmada ise osteoblast hücrelerinde Atg7 geninin silinmesine bağlı olarak, bu gen otofaji basamaklarının gerçekleşmesi için anahtar role sahiptir, osteoblast hücrelerinin hücre içi metabolizmasının endoplazmik retikulum organeli üzerinden etkilendiği ve bu hücresel olayın makro düzeyde kemik kütlesinde ve mineralizasyonunda azalma şeklinde sonuçların izlendiği bildirilmiştir [175].

Başka bir otofaji belirteci olarak Beclin-1 miktarını incelediğimizde; her iki grup için Beclin-1 değerinin çok yakın olduğu küçük bir farkla peri-implantitis hasta grubunun fazla olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada Beclin-1 molekülünün otofaji belirteci olduğu, otofajinin vaskülarizasyon üzerine de etkisi olduğunu ve Beclin-1 baskılanması ile vaskülarizasyonun da inhibe olduğu görülmüştür [172].

Çalışmamızda bu durumu gözlemleyebilmemizi sağlayacak GI değerleri ile Beclin-1 değerleri arasında anlamlı bir ilişki görülememiştir.

Tüm hastalar için AK değerleri ile Beclin-1 değerleri için negatif korelasyon görülmüştür. Periodontitis hasta grubu bağ dokudaki kolajen miktarı azaldığında Beclin-1 değerinde artış görülmüştür. Otofaji arttığında sağlıklı dokunun da daha fazla etkilendiği düşünülebilir. Kolajen ile sağlıklı gingival doku ilişkisini bilmekteyiz ve buna bağlı olarak düşük kolajen miktarının dokudaki hastalık düzeyinin artmasına sebep olabileceği ve hastalık karşısında otofajini artabileceği bu sonuçla gösterilmiştir.

Otofajinin apoptozisten hücreyi koruyarak doku yıkımını yavaşlattığını bilmemize rağmen kontrolsüz şekilde artan otofajinin hücreler için otofajik hücre ölümüne sebep olduğu da bilinmektedir. Otofajinin ölümüne sebep vermesini sağlayan yol hipoksi üzerinden olabilmektedir. Chung ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Beclin-1'in reaktif oksijen metabolitleri aracılığı ile RANKL reseptörünü ve reseptör aktivasyonu sonunda osteoklast farklılaşmasını arttırdığını göstermişlerdir [178]. Osteoklast kemiğin temel emici hücresidir. Kemik yıkımından direkt olarak sorumlu olan bu hücrenin otofaji ile olan yakın ilişkisi çalışmada gösterilmiştir.

Apoptozis açısından yapılan değerlendirmelere baktığımızda; apoptozis hücresel ölümü otofajiden farklı olarak periodontal hastalıklarda doku hasarında aktif rol oynar. Bu rolünün en büyük göstergesi kaspaz molekül ailesidir. Bu nedenle birçok çalışma hem dişeti oluşu sırasında hem de periodontal dokularda kaspaz-3 değerlendirmesi yapmıştır [51, 69, 179]. Kaspaz-8 ve kaspaz-9 un değerlendirildiği bir çalışmada bu başlatıcı kaspazların yarı ömürlerinin kısa olması tespitlerini zor hale getirdiği belirtilmiştir. Yarı ömürdeki bu dezavantajlı durum tespitlerini zor hale getirmektedir. Çalışmamızda hem kaspaz-8 ve kaspaz-9 un kısa ömürlü olması hem de kaspaz-3'ün içsel ve dışsal yolun ortak aracısı olması sebebiyle daha doğru sonuçlar sağlayabileceği düşünülerek, apoptozis incelememizin kaspaz-3 molekülü üzerinden değerlendirilmesi tercih edilmiştir. Yapılan çalışmada eski periodontal hastalık sınıflamasına göre olan ve 2017 yılında değişen kronik ve agresif periodontitis hastalarının kaspaz seviyeleri karşılaştırılmış küçük farklılıklar bulunmuştur. Ancak tüm periodontitis tablosunda kaspaz-3 değerleri yükselmiştir.

[47]. Bu sonuç da göstermektedir ki çalışmamızda periodontal hastalıkların apoptotik yıkım düzeylerinin karşılaştırılmasında ortak ve son ürün olan kaspaz-3 incelenmesi doğru sonuçları bize sağlayabilecek bir seçim olmuştur.

Kaspaz belirteçleri periodontitis hastalarında hep artış göstermiş olup sağlıklı hastalarda neredeyse hiç yok denecek düzeydedir [179]. Yapılan çalışmalarda deneysel bütirata maruz kalan fibroblast hücrelerinden periodontitis tanılı hastaların fibroblastları mitokondriyal kaynaklı apoptozis ajanlarının etkilerine sağlıklı olan fibroblastlardan daha hassas tepki verdiği gözlenmiştir [180]. Fibroblastların apoptozis konusundaki hassas yapısı peri-implantitis hastalarının periodontitis hastalarından daha az periodontal destek dokuya sahip olması ve en önemlisi periodontal ligament içermemesi nedeniyle çalışmamız için oluşturulan hipoteze dayanak oluşturmuştur. Çünkü periodontal ligament içermeyen implant etrafı doku apoptotik fibroblast ölümü karşısında periodontitis hastası diş çevresi dokusundan daha savunulabilir durumdadır.

Kaspaz-3 değerleri dokudaki apoptozis durumunun değerlendirilmesinde farklı yollarla tespit edilebilir olan önemli bir belirteçtir. Yapılan bir çalışmada gingival sulkus ve tükürükten alınan sıvı örneklerinde kaspaz-3 miktarının periodontal açıdan sağlıklı hastalarda periodontal hastalığı olanlardan düşük seviyede kaydedilmiştir. Ayrıca çalışmada hastaların klinik ataşman seviyelerindeki kayıp miktarı ile kaspaz-3 miktarı arasında korelasyon görülmüştür. Yapılan çalışmadaki cep derinliği 5 mm üzerindeki hastaların ölçülen kaspaz-3 miktarları 5 mm'den az derinlikteki cebi olan hastalardan fazla olduğu bir başka sonuçtur [181]. Tüm bu veriler özellikle şiddetli periodontal hastalığa sahip hastalarda apoptozisin aktif bir yıkım olduğunu ve doku kaybındaki hızlı ilerleyişi açıklayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda apoptozis belirteci olan kaspaz-3 granülasyon dokusunda da rahatça tespit edilebilinmiştir.

Kaspaz-3 değerleri arasından her iki hasta grubuna bakıldığında peri-implantitis hasta grubunun değerlerinin daha yüksek görüldüğü fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Ama tüm hastaların PI değerleri ile kaspaz-3 ölçümü sonucu elde edilen değerler arasında negatif korelasyon görülmüştür. PI değerlerinin mikrobiyal dental plak miktarı göstergesi

olması sebebiyle bu korelasyon bakteri popülasyonu arttığında apoptozisde düşüş olduğunu gösterir. Apoptozis ile bu negatif korelasyona rağmen dokudaki kaybın fazla miktarda olmasının açıklaması nekrotik doku ölümü olarak söylenebilir. PI artışı periodontal hastalık bölgesinin mikrobiyal açıdan zengin olduğunu gösterir. Bu zengin mikroorganizma miktarı zengin salgıları ile dokuda direnci hemen kırarak nekrotik ölümü artırabilir.

PI değerlerinin apoptozis değerleriyle negatif korelasyonu yapılan bir çalışmanın verilerine göre değerlendirildiğinde; çalışmada periodontojenik patojenlerin direkt olarak apoptozisin artışına sebep olduğu ve bu yolla dokudaki yıkımı arttırdığı görülmüştür. PI değerlerinin artışı bakteriyel yükün de arttığını gösterir [182]. Bu çalışma verileri ile bizim çalışma verilerimiz benzer görülmemektedir. Bu yönde daha detaylı bir inceleme yapılması önerilebilir.

Karmaşık bir şekilde apoptozisin yıkıcı bağ dokusu yaklaşımına ek olarak savunma hücreleri üzerinde de yıkıcı etkisi bulunmaktadır. Apoptoz geçiren hücrelerin çoğu fibroblastlar olduğunu bilmekteyiz ancak lökositlerin de apoptozise ciddi maruziyeti bilinmektedir. Bakteriyel etkileşimlerin bir sonucu olarak apoptotik hale gelen polimorfonükleer hücreler apoptozis ile azalır. Eski periodontal hastalık sınıflamasında agresif periodontitis tanısının etkeni kabul edilen *A. actinomicetemkomitans*, lenfositlerde apoptozu indükleyebilen ancak fibroblastları koruyabilen lökotosin ürettiği gösterilmiştir [183].

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada apoptotik yıkımın kemikte rezorbsiyonu arttırabileceği gösterilmiştir [184]. Otofajinin kemik metabolizması üzerindeki koruyucu etkisinin apoptozis de olmaması kemik yıkımının şiddetli görüldüğü hastalarda apoptozisin daha aktif rol aldığını düşündürür.

Epitel hücrelerinin apoptozisi gingival sulkustaki bariyerin kaybolmasına neden olur. Gingival sulkusun koruyucu etkisi bilinmektedir ve bu doğal bariyerin kaybı ile özellikle invaziv karakter gösteren bakterilerin daha aktif olduğu yıkımlı bir süreç oluşur [185]. Peri-implant sulkusunun epitelyal bariyeri olmaması apoptozisin epitel hücresi üzerindeki bu olumsuz etkisinin implant için bir dezavantaj oluşturmamasını sağlar. Fibroblastların apoptozisten etkilenen birinci hücre tipi olması ve epitel doku

hücreleri üzerindeki apoptozis etkisi periodontitis hastalığına apoptozis etkisinin peri-implantitis hastalığından daha fazla olması sonucunu doğurur [186].

Gelişmiş organizmalarda apoptozisin, neoplastik hücreleri öldürmek, viral ve bakteriyel yükleri kontrol altında tutmak gibi organizma için koruyucu özellikleri vardır [187]. DNA hasarına uğramış hücrelerin yok edilmesinde apoptozis çok önemli bir yoldur. TUNEL sonuçlarına bakıldığı apoptozis için bir gösterge olan bu değerin periodontitis hastalarında daha fazla ölçüldüğü fakat iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bir diğer apoptozis belirteci olan kaspaz-3 değerindeki peri-implantitis lehine olan yüksek değer her iki hasta grubu için apoptozis yoğunluğu için bir değerlendirme yapmamıza izin vermemiştir.

Yapılan çalışmada implant yapımı esnasındaki aşınma partikülleri hücreler tarafından emilerek apoptozisi arttırdığı da görülmüştür [187]. Özellikle bu çalışmada da TUNEL taraması yapılmıştır ve bizim çalışmamızda da peri-implantitis grubu periodontitis grubundan TUNEL değerlerinde daha fazla anlamlı sonuçlar göstermiştir.

TUNEL değerleri hasta grupları arasında istatistiksel olarak ayırma izin vermese de TUNEL değerleri ile peri-implantitis grubu klinik göstergeleri arasında bir çok korelasyon görülmüştür. PI değerlerindeki artış ile TUNEL değerlerinde düşüş görülmüştür. Apoptozis oluşumunun virüs ve bakterilerin hücrede oluşturduğu DNA hasarı ile artması beklenirken bu sonuç nekrotik hücre ölümünün yoğun bakteriyel yük ile artarak apoptotik hücre ölümünün oluşmasından önce hücrenin yok olmasına neden olduğunu düşündürür.

Tüm hasta gruplarının GI değerleri de TUNEL değerleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Apoptozisin sessiz bir yıkım olduğunu hücreyi sindirerek arkasında hemen hemen hiç iz bırakmadığını düşünürsek bu ilişki açıklanabilir. Makrofajların apoptozise daha elverişli oluşu da inflamasyon göstergesi olan GI değerlerinin daha az oluşunu açıklayabilecek başka bir özelliktir.

AK değerleri ile TUNEL değerleri arasındaki pozitif korelasyon ilişkisi LC3 ve Beclin-1 değerleri ile AK arasında olduğundan farklı olarak izlenilmiştir. Kemik yıkımının

klirik göstergelerinden olan AK değerindeki bu ilişki apoptozis ve otofajinin kemik remodelasyonunda farklı yönde etkileri olduğunu düşündürebilir. Wistar tipi sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada sıçanlar 4 gruba ayrıldı ve bu gruplar sağlıklı ve periodontitisli hasta grubunu da içeriyordu. Periodontitisli hasta grubunun sağlıklı grubuna göre kaspaz-3 değeri açısından nde olduğu gösterilmiştir. Bu durum kemik metabolizması ve apoptozis arasındaki yıkım lehine olan ilişkiyi göstermektedir [188]. Çalışmamızdaki en önemli sonuçlardan biri olarak apoptozisin kemik metabolizmasındaki yıkıcı rolünün otofajinin koruyucu rolü ile çekişme halinde olduğudur. Belki bu otofaji ve apoptozis dengesindeki bozulma, hızlı ilerleyen kemik yıkımı ile karakterize periodontitis ve peri-implantitis hastaların prognozunu açıklayabilir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Peri-implantitis hasta grubu içinde CD değerlerinin az olduğu hastalarda TUNEL değerleri yüksektir. CD ile apoptozis arasındaki ilişki mikrobiyal populasyon miktarı ve eşitiliğine bağlı bir ilişkide olabilir. Ya da aktif yıkımın olmadığı, duraksama aşaması yaşayarak apoptotik hücre ölümünün yavaşladığı, derin ceplerin sebep olduğu bir veri olarak değerlendirirlebilir. Bakteri türlerinin apoptozis ve otofaji yollarını indükleyen ya da yavaşlatan etkilerinin olduğunu bilmekteyiz [189]. Bu dönemsel değişikliğin tam olarak anlaşılabileceği ileri tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile konak modülasyonu yapılabilir apoptozisin dönemsel farklı etkilerinden faydalanılabilir. Apoptotik hücre ölümünün aşırı reaksiyon veren savunma hücrelerine yönlendirileceği ve osteoblast, fibroblast üzerindeki yıkıcı karakterinin baskılanması periodontal hastalıkla mücadelede yeni yollardan biri olabilir.

Peri-implantitis hasta grubunda bağ dokudaki inflamatuvar hücre sayısı artışında TUNEL değerleri de artmıştır ancak bağ doku nekrotik hücre yoğunluğu az olarak kaydedilmiştir. TUNEL değerlerindeki inflamatuvar hücre popülasyon artışı ile doğru orantılı ilişki başka bir çalışmada da gözlendiği gibi makrofajların apoptozise yatkınlığı ile açıklanabilir. Apoptozis ölümünde nekrotik hücre ölümünün azaldığı da bilinen bir gerçektir. GI değerleri ve apoptozis arasındaki negatif korelasyon da bu sebebe bağlı olabilir [187].

TUNEL ve kaspaz-3 değerleri arasında peri-implantitis hastalarında pozitif korelasyon görülmüştür. Bu sonuç apoptozis belirteçlerinin peri-implantitis için tutarlı veriler sağladığını düşündürür.

Periodontitis üzerinde yapılan bir çalışmada hastalığın otofaji ve apoptozisi kontrol eden genlerle nasıl bir yol aldığı incelenmiştir. Hastalık olmayan bölgede otofajinin arttığını gösteren genlerin fazla miktarı hastalığın başlaması, hatta ilerlemesi ile azalma göstermiştir. Bu mekanizmanın sonucu olarak konakçı hasta olmadan korunmasına yardımcı olan otofaji, periodontitis sırasında hücresel stresten kurtulmak konusunda çok iyi performans göstermediği belirtilmiştir [189]. Bu çalışmada ayrıca mikrobiyal kültür ile otofaji, apoptozis ilişkisi incelenmiştir. *Leptotrichia*, *Veillonella*, *Capnocytophaga*, *Prevotella*, *T. socranskii* bakterilerinden oluşan bir kompleks, hem apoptozis hem otofajik yolla çok aktif bir ilişkide olduğu söylenilmektedir. Bu veriler hastalık yapan patojenlerin konak homeostazisini nasıl bozarak yıkıma neden olduğunu bir kez daha gösterir [189].

Çalışmamızda hastaların apoptozis ve otofaji olaylarına periodontitis ve peri-implantitis bölgelerinin farklı cevapları irdelenmeye çalışılmıştır. Daha net bir sonuç görebilmek ve standart sağlayabilmek açısından hem periodontitis, hem peri-implantitis tanılı fakat birbirinden uzak çene bölgelerinin karşılaştırılması yoluyla aynı apoptozis ve otofaji kapasitesine sahip ve yine aynı konakta yapılacak deneysel çalışmalar daha kesin sonuçlar sağlayabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Periodontal hastalık türlerinden periodontitis ve peri-implantitisin genel karakteristik farklılıkları ile birlikte, dokuda yaptıkları yıkımdaki aracı yollar olan apoptozis ve otofajinin etkinliklerini karşılaştırdığımız çalışmamızda;

- Hastaların plak değerleri arttığında periodontitis ve peri-implantitis seviyelerinin de arttığı gözlenilmiştir. Mikrobiyal dental plağın hastalık yapıcılığı ve gingival indeks değerlerindeki artışın plak miktarı ile güçlü ilişkisi olduğu görülmüştür. Mikrobiyal dental plağın, inflamasyonu arttırıcı olarak etkili olduğu gerçeği tekrar gösterilmiştir.
- Periodontitis ve peri-implantitis hasta gruplarının cep derinliği değerlerinin fazla olduğu durumlarda, inflamasyon göstergesi olan gingival indeks değerlerinin de fazla oluşu, hatta ataşman kaybı olarak bu inflamasyonun neticelendiği verilerle gösterilmiştir.
- Hastaların mesial, distal bölgelerinin bukkal, lingual / palatinal bölgelere göre daha çok plak birikimine ve temizlenmemeye yatkın olduğu bunun neticesinde aproksimal bölge inflamasyonunun, doku yıkımının daha fazla olduğu görülmüştür. Sonuç olarak arayüz temizliğinin ekstra bir bakım yöntemi değil bir zorunluluk olduğu görülmüştür.
- Epitel dokudaki inflamatuvar hücre yoğunluğunun inflamasyonla, oluşan cep derinliği ve ataşman kaybıyla direkt ilişkide olduğu görülmüştür. Epitel bariyere sahip doğal diş yapısının hastalıktan korunmadaki etkinliğinin hastalık başladıktan sonra yıkımın artışı yönünde bir dezavantaj oluşturduğu görülmüştür.
- Mikrobiyal dental plak miktarında artışın, bağ dokudaki inflamatuvar hücre popülasyonunun artışına ve nekrotik doku debrisini yoğunluğunun fazlalığına etkisi çalışmamızda görülmektedir.
- Bağ dokudaki kolajen yoğunluğunun inflamasyon sebebiyle oluşan cep ve ataşman kayıpları ile ters orantılı ilişkisini gösteren sonuçlar implant için dezavantajlı bir durum olduğunu göstermiştir. Özellikle epitel bariyerine sahip olmayan implant etrafı sulkusun tek koruyucusu olan kolajen kaynaklı savunmanın da kolayca kırılabilir bir karakterde olduğunu göstermektedir.

- Otofajiyi gösteren belirteçlerden LC3 ve Beclin-1 moleküllerinin peri-implantitis hasta grubunda daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür. Ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir. Otofajinin periodontal hastalıklar karşısında koruyucu etkisi gingival indeks ve ataşman kaybı değerleri ile olan negatif korelasyonu gösterilmiştir. Ancak literatürdeki verilere göre bu koruyucu etki dönemsel olarak değişkenlik göstermektedir. Otofajini savunma hücreleri üzerinde olan etkisi sayesinde bağ doku ve kemik dokudaki yıkımın yavaşlatıldığı sonucuna varılabilir.
- Çalışmamızda apoptozisin, otofajiden farklı olarak doku yıkımı lehine etkinliği olduğu gösterilmiştir. Periodontitis ve peri-implantitis hasta grupları arasındaki apoptotik belirteçlerin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.
- Peri-implantitis grubunda, TUNEL yöntemiyle değerlendirilen apoptozisin anlamlı korelasyonlar gösterdiği veriler, bakterilerin artışına sebep olan mikrobiyal dental plak varlığının apoptozis ile ters ilişkili olduğu ve nekrozun apoptozisin önüne geçtiği şeklinde yorumlanmıştır. Peri-implantitis hasta grubundaki inflamasyon miktarı ile apoptozis miktarı arasındaki negatif korelasyon bu bilgiyi kanıtlar niteliktedir.

Bu veriler ışığında periodontal hastalıklar için apoptozisin doku yıkıcı etkinliğinin daha fazla görüldüğü bunun tam tersi olarak otofajinin doku için koruyucu yönünün daha fazla olduğu görülmüştür. Otofajinin spesifik olarak daha fazla etkilediği savunma hücre tiplerinin peri-implantitisde daha ön planda olmasına bağlı olarak otofajinin peri-implantitis üzerine daha etkin olduğu söylenebilir. Apoptozis etkinliğinin daha çok olduğu fibroblastların ve periodontal ligament hücrelerinin doğal dişlerde olduğu fakat implant üzerinde bulunmaması sebebiyle de apoptozisin doğal dişler için daha önemli bir yıkım aracı olduğunu düşündürür.

Çalışmamız her iki hastalık tipini, her iki hücresel ölüm yolu açısından karşılaştırması açısından önemlidir. İleride yapılacak detaylı çalışmalar ile hücresel ölüm yollarının yıkıcı etkilerinin konak savunmasına fayda sağlayacak şekilde kullanılabilecek bir araca dönüştürülmesi sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Highfield, J. (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian dental journal*, 54, 11-26.
2. Chapple, I.L. Mealey, B.L. Van Dyke, T.E. Bartold, P.M. Dommisch, H. Eickholz, P. Geisinger, M.L. Genco, R.J. Glogauer, M. and Goldstein, M. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, 74-84.
3. Papapanou, P.N. Sanz, M. Buduneli, N. Dietrich, T. Feres, M. Fine, D.H. Flemmig, T.F. Garcia, R. Giannobile, W.V. and Graziani, F. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, 173-182.
4. Schou, S. Holmstrup, P. Jørgensen, T. Skovgaard, L.T. Stoltze, K. Hjørting-Hansen, E. and Wenzel, A. (2003). Implant surface preparation in the surgical treatment of experimental peri-implantitis with autogenous bone graft and ePTFE membrane in cynomolgus monkeys. *Clinical oral implants research*, 14, 412-422.
5. Kornman, K.S. and Robertson, P.B. (2000). Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontology 2000*, 22, 22-43.
6. Ebersole, J.L. (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology 2000*, 31, 135-166.
7. Kinney, J.S. Ramseier, C.A. and Giannobile, W.V. (2007). Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098, 230-251.
8. Cohen, J.J., (1991). Programmed cell death in the immune system. *Advances in immunology*, 50, 55-85.
9. Saunders, J.W. (1966). Death in embryonic systems. *Science*, 154, 604-612.
10. Shen, H.-M. and Codogno, P. (2011). Autophagic cell death: Loch Ness monster or endangered species? *Autophagy*, 7, 457-465.
11. Degterev, A. and Yuan, J. (2008). Expansion and evolution of cell death programmes. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9, 378-390.
12. Tsuda, H. Ning, Z. Yamaguchi, Y. and Suzuki, N. (2012). Programmed cell death and its possible relationship with periodontal disease. *Journal of oral science*, 54, 137-149.

13. Woo, M. Hakem, R. Soengas, M.S. Duncan, G.S. Shahinian, A. Kägi, D. Hakem, A. McCurrach, M. Khoo, W. and Kaufman, S.A. (1998). Essential contribution of caspase 3/CPP32 to apoptosis and its associated nuclear changes. *Genes & development*, 12, 806-819.
14. Kroemer, G. Galluzzi, L. Vandenabeele, P. Abrams, J. Alnemri, E.S. Baehrecke, E. Blagosklonny, M. El-Deiry, W. Golstein, P. and Green, D. (2009). Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell death & differentiation*, 16, 3-11.
15. Çomut, A.A. Weber, H.P. Shortkroff, S. Spector, M. and Cui, F. (2001). Connective tissue orientation around dental implants in a canine model. *Clinical oral implants research*, 12, 433-440.
16. Berglundh, T. Lindhe, J. Jonsson, K. and Ericsson, I. (1994). The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *Journal of clinical periodontology*, 21, 189-193.
17. Gargiulo, A.W. Wentz, F.M. and Orban, B. (1961). Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *The Journal of Periodontology*, 32, 261-267.
18. Dumitrescu, A.L. (2016). Periodontal disease—a Public Health Problem. *Frontiers in public health*, 3, 278.
19. Rose, L.F. Mealey, B.L. Genco, R. and Cohen, D. (2004). *Periodontics: medicine, surgery, and implants* (331). Saint Louis: Elsevier Mosby, 131-133.
20. Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15, 30-44.
21. Marakoğlu, İ. Demirer, A.G.S. Özdemir, U.P.D. ve Sezer, H. (2003). Periodontal Tedavi Öncesi Durumluk ve Süreklik Kaygı Düzeyi. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakülte Dergisi*, 6, 74-79.
22. Tsukamoto, Y. Usui, M. Yamamoto, G. Takagi, Y. Tachikawa, T. Yamamoto, M. and Nakamura, M. (2012). Role of the junctional epithelium in periodontal innate defense and homeostasis. *Journal of Periodontal Research*, 47, 750-757.
23. Freire, M.O. and Van Dyke, T.E. (2013). Natural resolution of inflammation. *Periodontology 2000*, 63, 149-164.
24. Greene, A.H. (1962). A study of the characteristics of stippling and its relation to gingival health. *The Journal of Periodontology*, 33, 176-182.
25. Socransky, S.S. and Haffajee, A.D. (1992). The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of periodontology*, 63, 322-331.

26. Caton, J.G. Armitage, G. Berglundh, T. Chapple, I.L. Jepsen, S. Kornman, K.S. Mealey, B.L. Papapanou, P.N. Sanz, M. and Tonetti, M.S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*, 89, 1-8.
27. Listgarten, M. (1988). The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 15, 485-487.
28. Moore, W. and Moore, L.V. (1994). The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5, 66-77.
29. Lovegrove, J. (2004). Dental plaque revisited: bacteria associated with periodontal disease. *Journal of the New Zealand Society of Periodontology*, 7-21.
30. Preshaw, P. Alba, A. Herrera, D. Jepsen, S. Konstantinidis, A. Makrilakis, K. and Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55, 21-31.
31. Lang, N.P. Joss, A. Orsanic, T. Gusberti, F.A. and Siegrist, B.E. (1986). Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *Journal of clinical periodontology*, 13, 590-596.
32. Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of periodontal research*, 28, 500-510.
33. Jepsen, S. Caton, J.G. Albandar, J.M. Bissada, N.F. Bouchard, P. Cortellini, P. Demirel, K. de Sanctis, M. Ercoli, C. and Fan, J. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology*, 45, 219-229.
34. Berglundh, T. Armitage, G. Araujo, M.G. Avila-Ortiz, G. Blanco, J. Camargo, P.M. Chen, S. Cochran, D. Derks, J. and Figuero, E. (2018). 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. *Journal of Periodontology*, 89, 313-318.
35. Todescan, F.F. Pustiglioni, F.E. Imbronito, A.V. Albrektsson, T. and Gioso, M. (2002). Influence of the microgap in the peri-implant hard and soft tissues: a histomorphometric study in dogs. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 17, 467-472.
36. Offenbacher, S. (1996). Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of periodontology*, 1, 821-878.
37. Dahlen, G. Basic, A. and Bylund, J. (2019). Importance of virulence factors for the persistence of oral bacteria in the inflamed gingival crevice and in the

- pathogenesis of periodontal disease. *Journal of clinical medicine*, 8, 1333-1339.
38. Gamonal, J. Bascones, A. Acevedo, A. Blanco, E. and Silva, A. (2001). Apoptosis in chronic adult periodontitis analyzed by in situ DNA breaks, electron microscopy, and immunohistochemistry. *Journal of periodontology*, 72, 517-525.
 39. Bullon, P. Cordero, M.D. Quiles, J.L. del Carmen Ramirez-Tortosa, M. Gonzalez-Alonso, A. Alfonsi, S. García-Marín, R. de Miguel, M. and Battino, M. (2012). Autophagy in periodontitis patients and gingival fibroblasts: unraveling the link between chronic diseases and inflammation. *BMC medicine*, 10, 122-130.
 40. Holt, S.C. and Bramanti, T.E. (1991). Factors in virulence expression and their role in periodontal disease pathogenesis. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2, 177-281.
 41. Travis, J. Pike, R. Imamura, T. and Potempa, J. (1997). Porphyromonas gingivalis proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *Journal of periodontal research*, 32, 120-125.
 42. Wilson, M. and Henderson, B. (1995). Virulence factors of Actinobacillus actinomycetemcomitans relevant to the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *FEMS microbiology reviews*, 17, 365-379.
 43. Kornman, K.S. Page, R.C. and Tonetti, M.S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, 14, 33-53.
 44. Bascones-Martínez, A. Muñoz-Corcuera, M. Noronha, S. Mota, P. Bascones-Ilundain, C. and Campo-Trapero, J. (2009). Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. *Medicinal Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 14, 680-685.
 45. Gemmell, E. and Seymour, G.J. (2004). Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 35, 21-41.
 46. Schenkein, H.A. (2006). Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontology 2000*, 40, 77-93.
 47. Aral, K. Aral, C.A. and Kapila, Y. (2019). The role of caspase-8, caspase-9, and apoptosis inducing factor in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 90, 288-294.
 48. Reno, F. Sabbatini, M. Massè, A. Bosetti, M. and Cannas, M. (2003). Fibroblast apoptosis and caspase-8 activation in aseptic loosening. *Biomaterials*, 24, 3941-3946.

49. Norberg, E. Orrenius, S. and Zhivotovsky, B. (2010). Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-inducing factor (AIF). *Biochemical and biophysical research communications*, 396, 95-100.
50. Arakawa, S. Nakajima, T. Ishikura, H. Ichinose, S. Ishikawa, I. and Tsuchida, N. (2000). Novel Apoptosis-Inducing Activity in *Bacteroides forsythus*: a Comparative Study with Three Serotypes of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infection and immunity*, 68, 4611-4615.
51. Das, P. Chopra, M. Sun, Y. Kerns, D.G. Vastardis, S. and Sharma, A.C. (2009). Age-dependent differential expression of apoptosis markers in the gingival tissue. *Archives of oral biology*, 54, 329-336.
52. Bélanger, M. Rodrigues, P.H. Dunn, J., William A and Progulske-Fox, A. (2006). Autophagy: a highway for *Porphyromonas gingivalis* in endothelial cells. *Autophagy*, 2, 165-170.
53. Stromhaug, P.E. and Klionsky, D.J. (2001). Approaching the molecular mechanism of autophagy. *Traffic*, 2, 524-531.
54. Lee, X.C. Werner, E. and Falasca, M. (2021). Molecular Mechanism of Autophagy and Its Regulation by Cannabinoids in Cancer. *Cancers*, 13, 1211.
55. Bergmann, A. (2007). Autophagy and cell death: no longer at odds. *Cell*, 131, 1032-1034.
56. Kirkegaard, K. Taylor, M.P. and Jackson, W.T. (2004). Cellular autophagy: surrender, avoidance and subversion by microorganisms. *Nature Reviews Microbiology*, 2, 301-314.
57. Yu, S.W. Baek, S.H. Brennan, R.T. Bradley, C.J. Park, S.K. Lee, Y.S. Jun, E.J. Lookingland, K.J. Kim, E.K. and Lee, H. (2008). Autophagic death of adult hippocampal neural stem cells following insulin withdrawal. *Stem cells*, 26, 2602-2610.
58. Sun, Y. Shu, R. Zhang, M.-Z. and Wu, A.-P. (2008). Toll-like receptor 4 signaling plays a role in triggering periodontal infection. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 52, 362-369.
59. Ohuchi, M. and Fujimura, A. (2004). Changes of blood flow in pressure side of periodontal ligament tooth movement. *Dental Journal of Iwate Medical University*, 29, 15-23.
60. Song, Z.C. Zhou, W. Shu, R. and Ni, J. (2012). Hypoxia induces apoptosis and autophagic cell death in human periodontal ligament cells through HIF-1 α pathway. *Cell Proliferation*, 45, 239-248.
61. Lockshin, R.A. and Zakeri, Z. (2004). Apoptosis, autophagy, and more. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36, 2405-2419.

62. Wyllie, A. Kerr, J.R. and Currie, A., (1980). Cell death: the significance of apoptosis. (editörler). *International review of cytology*. Elsevier, 251-306
63. Bhogal, R.H. Weston, C.J. Curbishley, S.M. Bhatt, A.N. Adams, D.H. and Afford, S.C. (2011). Variable responses of small and large human hepatocytes to hypoxia and hypoxia/reoxygenation (H–R). *FEBS letters*, 585, 935-941.
64. Chen, F.-M. Zhang, J. Zhang, M. An, Y. Chen, F. and Wu, Z.-F. (2010). A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. *Biomaterials*, 31, 7892-7927.
65. Cheng, R. Choudhury, D. Liu, C. Billet, S. Hu, T. and Bhowmick, N. (2015). Gingival fibroblasts resist apoptosis in response to oxidative stress in a model of periodontal diseases. *Cell death discovery*, 1, 1-8.
66. Sawa, T. Nishimura, F. Ohyama, H. Takahashi, K. Takashiba, S. and Murayama, Y. (1999). In vitro induction of activation-induced cell death in lymphocytes from chronic periodontal lesions by exogenous Fas ligand. *Infection and immunity*, 67, 1450-1454.
67. Alikhani, M. Alikhani, Z. Raptis, M. and Graves, D.T. (2004). TNF- α in vivo stimulates apoptosis in fibroblasts through caspase-8 activation and modulates the expression of pro-apoptotic genes. *Journal of cellular physiology*, 201, 341-348.
68. Mori, G. Brunetti, G. Colucci, S. Ciccolella, F. Coricciati, M. Pignataro, P. Oranger, A. Ballini, A. Farronato, D. and Mastrangelo, F. (2007). Alteration of activity and survival of osteoblasts obtained from human periodontitis patients: role of TRAIL. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 21, 105-114.
69. Lucas, H. Bartold, P. Dharmapatni, A. Holding, C. and Haynes, D. (2010). Inhibition of apoptosis in periodontitis. *Journal of Dental Research*, 89, 29-33.
70. Filomeni, G. De Zio, D. and Cecconi, F. (2015). Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell death & differentiation*, 22, 377-388.
71. Shibutani, S.T. Saitoh, T. Nowag, H. Münz, C. and Yoshimori, T. (2015). Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system. *Nature immunology*, 16, 1014.
72. Song, B. Zhou, T. Yang, W. Liu, J. and Shao, L. (2017). Programmed cell death in periodontitis: recent advances and future perspectives. *Oral Diseases*, 23, 609-619.
73. Liu, C. Mo, L. Niu, Y. Li, X. Zhou, X. and Xu, X. (2017). The role of reactive oxygen species and autophagy in periodontitis and their potential linkage. *Frontiers in Physiology*, 8, 439.

74. Kim, J.-J. Lee, H.-M. Shin, D.-M. Kim, W. Yuk, J.-M. Jin, H.S. Lee, S.-H. Cha, G.-H. Kim, J.-M. and Lee, Z.-W. (2012). Host cell autophagy activated by antibiotics is required for their effective antimycobacterial drug action. *Cell host & microbe*, 11, 457-468.
75. Park, M. Jeong, S. Na, H. and Chung, J. (2017). Porphyromonas gingivalis induces autophagy in THP-1-derived macrophages. *Molecular oral microbiology*, 32, 48-59.
76. Deretic, V. Saitoh, T. and Akira, S. (2013). Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 13, 722-737.
77. Nakahira, K. Haspel, J.A. Rathinam, V.A. Lee, S.-J. Dolinay, T. Lam, H.C. Englert, J.A. Rabinovitch, M. Cernadas, M. and Kim, H.P. (2011). Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nature immunology*, 12, 222.
78. Antón, Z. Landajuela, A. Hervás, J.H. Montes, L.R. Hernández-Tiedra, S. Velasco, G. Goñi, F.M. and Alonso, A. (2016). Human Atg8-cardiolipin interactions in mitophagy: Specific properties of LC3B, GABARAPL2 and GABARAP. *Autophagy*, 12, 2386-2403.
79. Castillo, E.F. Dekonenko, A. Arko-Mensah, J. Mandell, M.A. Dupont, N. Jiang, S. Delgado-Vargas, M. Timmins, G.S. Bhattacharya, D. and Yang, H. (2012). Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, 3168-3176.
80. An, Y. Liu, W. Xue, P. Zhang, Y. Wang, Q. and Jin, Y. (2016). Increased autophagy is required to protect periodontal ligament stem cells from apoptosis in inflammatory microenvironment. *Journal of Clinical Periodontology*, 43, 618-625.
81. Blasi, I. Korostoff, J. Dhingra, A. Reyes-Reveles, J. Shenker, B. Shahabuddin, N. Alexander, D. Lally, E. Bragin, A. and Boesze-Battaglia, K. (2016). Variants of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide alter lipidation of autophagic protein, microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3. *Molecular oral microbiology*, 31, 486-500.
82. Zitzmann, N.U. and Berglundh, T. (2008). Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology*, 35, 286-291.
83. Carcuac, O. and Berglundh, T. (2014). Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *Journal of Dental Research*, 93, 1083-1088.
84. Che, C. Liu, J. Yang, J. Ma, L. Bai, N. and Zhang, Q. (2018). Osteopontin is essential for IL-1 β production and apoptosis in peri-implantitis. *Clinical implant dentistry and related research*, 20, 384-392.

85. Schminke, B. Vom Orde, F. Gruber, R. Schliephake, H. Bürgers, R. and Miosge, N. (2015). The pathology of bone tissue during peri-implantitis. *Journal of dental research*, 94, 354-361.
86. Tang, H. Mattheos, N. Yao, Y. Jia, Y. Ma, L. and Gong, P. (2015). In vivo osteoprotegerin gene therapy preventing bone loss induced by periodontitis. *Journal of periodontal research*, 50, 434-443.
87. Guo, S. Kang, J. Ji, B. Guo, W. Ding, Y. Wu, Y. and Tian, W. (2017). Periodontal-derived mesenchymal cell sheets promote periodontal regeneration in inflammatory microenvironment. *Tissue Engineering Part A*, 23, 585-596.
88. Cao, C. Ji, X. Luo, X. and Zhong, L. (2015). Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* promote the transformation and proliferation of vascular smooth muscle cell phenotypes. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8, 18327.
89. Nakayachi, M. Ito, J. Hayashida, C. Ohyama, Y. Kakino, A. Okayasu, M. Sato, T. Ogasawara, T. Kaneda, T. and Suda, N. (2015). Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 abrogation causes resistance to inflammatory bone destruction in mice, despite promoting osteoclastogenesis in the steady state. *Bone*, 75, 170-182.
90. Wu, Z. Sawamura, T. Kurdowska, A.K. Ji, H.-L. Idell, S. and Fu, J. (2011). LOX-1 deletion improves neutrophil responses, enhances bacterial clearance, and reduces lung injury in a murine polymicrobial sepsis model. *Infection and immunity*, 79, 2865-2870.
91. Hu, C. Dandapat, A. Sun, L. Chen, J. Marwali, M.R. Romeo, F. Sawamura, T. and Mehta, J.L. (2008). LOX-1 deletion decreases collagen accumulation in atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knockout mice fed a high-cholesterol diet. *Cardiovascular research*, 79, 287-293.
92. Che, C. Liu, J. Ma, L. Xu, H. Bai, N. and Zhang, Q. (2017). LOX-1 is involved in IL-1 β production and extracellular matrix breakdown in dental peri-implantitis. *International immunopharmacology*, 52, 127-135.
93. Shimada, T. Park, B.G. Wolf, A.J. Brikos, C. Goodridge, H.S. Becker, C.A. Reyes, C.N. Miao, E.A. Aderem, A. and Götz, F. (2010). *Staphylococcus aureus* evades lysozyme-based peptidoglycan digestion that links phagocytosis, inflammasome activation, and IL-1 β secretion. *Cell host & microbe*, 7, 38-49.
94. Ata-Ali, J. Flichy-Fernández, A.J. Alegre-Domingo, T. Ata-Ali, F. Palacio, J. and Peñarrocha-Diago, M. (2015). Clinical, microbiological, and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective cross-sectional study. *BMC oral health*, 15, 43.

95. Torchinsky, M.B. Garaude, J. and Blander, J.M. (2010). Infection and apoptosis as a combined inflammatory trigger. *Current opinion in immunology*, 22, 55-62.
96. Xue, Y. Liang, Z. Fu, X. Wang, T. Xie, Q. and Ke, D. (2019). IL-17A modulates osteoclast precursors' apoptosis through autophagy-TRAF3 signaling during osteoclastogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 508, 1088-1092.
97. Yago, T. Nanke, Y. Ichikawa, N. Kobashigawa, T. Mogi, M. Kamatani, N. and Kotake, S. (2009). IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potently inhibited by anti-TNF- α antibody: A novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. *Journal of cellular biochemistry*, 108, 947-955.
98. He, W. Wang, Q. Xu, J. Xu, X. Padilla, M.T. Ren, G. Gou, X. and Lin, Y. (2012). Attenuation of TNFSF10/TRAIL-induced apoptosis by an autophagic survival pathway involving TRAF2-and RIPK1/RIP1-mediated MAPK8/JNK activation. *Autophagy*, 8, 1811-1821.
99. Hou, W. Han, J. Lu, C. Goldstein, L.A. and Rabinowich, H. (2010). Autophagic degradation of active caspase-8: a crosstalk mechanism between autophagy and apoptosis. *Autophagy*, 6, 891-900.
100. Wu, Y.-T. Tan, H.-L. Huang, Q. Kim, Y.-S. Pan, N. Ong, W.-Y. Liu, Z. Ong, C.-N. and Shen, H.-M. (2008). Autophagy plays a protective role during zVAD-induced necrotic cell death. *Autophagy*, 4, 457-466.
101. Gu, H. Yu, J. Dong, D. Zhou, Q. Wang, J.-Y. and Yang, P. (2015). The miR-322-TRAF3 circuit mediates the pro-apoptotic effect of high glucose on neural stem cells. *Toxicological Sciences*, 144, 186-196.
102. Force, W.R. Cheung, T.C. and Ware, C.F. (1997). Dominant negative mutants of TRAF3 reveal an important role for the coiled coil domains in cell death signaling by the lymphotoxin- β receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 272, 30835-30840.
103. Xiu, Y. Xu, H. Zhao, C. Li, J. Morita, Y. Yao, Z. Xing, L. and Boyce, B.F. (2014). Chloroquine reduces osteoclastogenesis in murine osteoporosis by preventing TRAF3 degradation. *The Journal of clinical investigation*, 124, 297-310.
104. Kang, R. Zeh, H. Lotze, M. and Tang, D. (2011). The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell death & differentiation*, 18, 571-580.
105. Ke, D. Fu, X. Xue, Y. Wu, H. Zhang, Y. Chen, X. and Hou, J. (2018). IL-17A regulates the autophagic activity of osteoclast precursors through RANKL-JNK1 signaling during osteoclastogenesis in vitro. *Biochemical and biophysical research communications*, 497, 890-896.

106. Javed, F. Al-Hezaimi, K. Salameh, Z. Almas, K. and Romanos, G.E. (2011). Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine*, 53, 8-12.
107. Derringer, K. Jagers, D. and Linden, R. (1996). Angiogenesis in human dental pulp following orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*, 75, 1761-1766.
108. Sanz, M. Alandez, J. Lazaro, P. Calvo, J. Quirynen, M. and van Steenberghe, D. (1991). Histo-pathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Brånemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clinical oral implants research*, 2, 128-134.
109. Cornelini, R. Artese, L. Rubini, C. Fioroni, M. Ferrero, G. Santinelli, A. and Piattelli, A. (2001). Vascular endothelial growth factor and microvessel density around healthy and failing dental implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 16.
110. Gualini, F. and Berglundh, T. (2003). Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *Journal of clinical periodontology*, 30, 14-18.
111. Bullon, P. Fioroni, M. Goteri, G. Rubini, C. and Battino, M. (2004). Immunohistochemical analysis of soft tissues in implants with healthy and peri-implantitis condition, and aggressive periodontitis. *Clinical oral implants research*, 15, 553-559.
112. Berglundh, T. Gislason, Ö. Lekholm, U. Sennerby, L. and Lindhe, J. (2004). Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, 31, 341-347.
113. Konttinen, Y.T. Ma, J. Lappalainen, R. Laine, P. Kitti, U. Santavirta, S. and Teronen, O. (2006). Immunohistochemical evaluation of inflammatory mediators in failing implants. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 26.
114. Nakajima, T. Amanuma, R. Ueki-Maruyama, K. Oda, T. Honda, T. Ito, H. and Yamazaki, K. (2008). CXCL13 expression and follicular dendritic cells in relation to B-cell infiltration in periodontal disease tissues. *Journal of periodontal research*, 43, 635-641.
115. Cardoso, C. Garlet, G. Crippa, G. Rosa, A. Junior, W. Rossi, M. and Silva, J. (2009). Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral microbiology and immunology*, 24, 1-6.
116. Donati, M. Liljenberg, B. Padyukov, L. and Berglundh, T. (2008). Local expression of interleukin-10 and mCD14 in relation to the- 1087 IL-10 and- 159 CD14 gene polymorphisms in chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 79, 517-524.

117. Donati, M. Liljenberg, B. Zitzmann, N. and Berglundh, T. (2009). B-1a cells and plasma cells in periodontitis lesions. *Journal of periodontal research*, 44, 683-688.
118. Kim, Y. Ko, Y. Hong, S.D. Kim, K. Lee, Y. Chae, C. and Choi, Y. (2010). Presence of Porphyromonas gingivalis and plasma cell dominance in gingival tissues with periodontitis. *Oral diseases*, 16, 375-381.
119. Lindhe, J. Berglundh, T. Ericsson, I. Liljenberg, B. and Marinello, C. (1992). Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clinical Oral Implants Research*, 3, 9-16.
120. Schou, S. Holmstrup, P. Stoltze, K. Hjørting-Hansen, E. and Kornman, K. (1993). Ligature-induced marginal inflammation around osseointegrated implants and ankylosed teeth. Clinical and radiographic observations in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Clinical oral implants research*, 4, 12-22.
121. Warrer, K. Buser, D. Lang, N. and Karring, T. (1995). Plaque-induced peri-implantitis in the presence or absence of keratinized mucosa. An experimental study in monkeys. *Clinical oral implants research*, 6, 131-138.
122. Marinello, C. Berglundh, T. Ericsson, I. Klinge, B. Glantz, P. and Lindhe, J. (1995). Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. *Journal of clinical periodontology*, 22, 475-479.
123. Gotfredsen, K. Berglundh, T. and Lindhe, J. (2002). Bone reactions at implants subjected to experimental peri-implantitis and static load: A study in the dog. *Journal of clinical periodontology*, 29, 144-151.
124. Schou, S. Holmstrup, P. Stoltze, K. Hjørting-Hansen, E. Fiehn, N.E. and Skovgaard, L.T. (2002). Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva: a histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Clinical oral implants research*, 13, 113-126.
125. Berglundh, T. Gotfredsen, K. Zitzmann, N. Lang, N.P. and Lindhe, J. (2007). Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface roughness: an experimental study in dogs. *Clinical oral implants research*, 18, 655-661.
126. Teughels, W. Dhondt, R. Dekeyser, C. and Quirynen, M. (2014). Treatment of aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 65, 107-133.
127. Albandar, J.M. (2014). Aggressive and acute periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 65, 7-12.
128. Villar, C.C. and Cochran, D.L. (2010). Regeneration of periodontal tissues: guided tissue regeneration. *Dental Clinics*, 54, 73-92.

129. Büyüközdemir, D.S. ve Demiralp, B. (2007). Periodontal problemli dişlerde replantasyon ve replantasyonda kullanılan ajanlar Replantation of periodontally involved teeth and the materials used in replantation. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 31(3), 88-101.
130. Nevins, M. Giannobile, W.V. McGuire, M.K. Kao, R.T. Mellonig, J.T. Hinrichs, J.E. McAllister, B.S. Murphy, K.S. McClain, P.K. and Nevins, M.L. (2005). Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *Journal of periodontology*, 76, 2205-2215.
131. Lekovic, V. Camargo, P.M. Weinlaender, M. Vasilic, N. Djordjevic, M. and Kenney, E.B. (2001). The use of bovine porous bone mineral in combination with enamel matrix proteins or with an autologous fibrinogen/fibronectin system in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Journal of periodontology*, 72, 1157-1163.
132. Marx, R.E. Carlson, E.R. Eichstaedt, R.M. Schimmele, S.R. Strauss, J.E. and Georgeff, K.R. (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 85, 638-646.
133. Okuda, K. Kawase, T. Momose, M. Murata, M. Saito, Y. Suzuki, H. Wolff, L.F. and Yoshie, H. (2003). Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *Journal of periodontology*, 74, 849-857.
134. Dohan, D.M. Choukroun, J. Diss, A. Dohan, S.L. Dohan, A.J. Mouhyi, J. and Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101, 37-44.
135. Perut, F. Filardo, G. Mariani, E. Cenacchi, A. Pratelli, L. Devescovi, V. Kon, E. Marcacci, M. Facchini, A. and Baldini, N. (2013). Preparation method and growth factor content of platelet concentrate influence the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Cytotherapy*, 15, 830-839.
136. Lang, N.P. Wilson, T.G. and Corbet, E.F. (2000). Biological complications with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment Note. *Clinical Oral Implants Research: Chapter 9*, 11, 146-155.
137. Karring, T. Nyman, S. Gottlow, J. and Laurell, L. (1993). Development of the biological concept of guided tissue regeneration—animal and human studies. *Periodontology 2000*, 1, 26-35.
138. Moore, W.R. Graves, S.E. and Bain, G.I. (2001). Synthetic bone graft substitutes. *ANZ journal of surgery*, 71, 354-361.

139. Dohan Ehrenfest, D.M. Del Corso, M. Diss, A. Mouhyi, J. and Charrier, J.B. (2010). Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of periodontology*, 81, 546-555.
140. Silness, J. and Loe, H. (1966). Periodontal disease in pregnancy: lii. Response to local treatment. *Acta Odontologica Scandinavica*, 24, 747-759.
141. Loe, H. and Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21, 533-551.
142. Ainamo, J. and Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 25, 229-235.
143. Heitz-Mayfield, L. and Lang, N.P. (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 53, 167-181.
144. Renvert, S. and Persson, G.R. (2009). Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 36, 9-14.
145. Klinge, B. Hultin, M. and Berglundh, T. (2005). Peri-implantitis. *Dental Clinics*, 49, 661-676.
146. Berglundh, T. Zitzmann, N.U. and Donati, M. (2011). Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *Journal of clinical periodontology*, 38, 188-202.
147. Lang, N. Bragger, U. Walther, D. Bearnar, B. and Kornman, K. (1993). Ligature-induced peri-implant infection in cynomolgus monkeys. Clinical and radiographic findings. *Clinical Oral Implants Research*, 4, 2-11.
148. Eke, P.I. Dye, B. Wei, L. Thornton-Evans, G. and Genco, R. (2012). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research*, 91, 914-920.
149. Oktay, C. (1975). Periodontal hastalıkların Erzurum yöresindeki prevalansları ve bunlara tesir eden faktörler. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 9, 5-27.
150. Loe, H. (2000). Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. *International Dental Journal*, 50, 129-139.
151. Greene, J.C. (1963). Oral hygiene and periodontal disease. *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 53, 913-922.
152. Silness, J. and Loe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 22, 121-135.

153. Kiger, R.D. Nylund, K. and Feller, R.P. (1991). A comparison of proximal plaque removal using floss and interdental brushes. *Journal of Clinical Periodontology*, 18, 681-684.
154. Koyanagi, T. Sakamoto, M. Takeuchi, Y. Maruyama, N. Ohkuma, M. and Izumi, Y. (2013). Comprehensive microbiological findings in peri-implantitis and periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 40, 218-226.
155. Lovegrove, J.M. (2004). Dental plaque revisited: bacteria associated with periodontal disease. *Journal of the New Zealand Society of Periodontology*, 7-21.
156. Anand, P.S. Nandakumar, K. and Shenoy, K. (2006). Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection? *Journal of Periodontology*, 77, 692-698.
157. Chaves, E.S. Wood, R.C. Jones, A.A. Newbold, D.A. Manwell, M.A. and Kornman, K.S. (1993). Relationship of "bleeding on probing" and "gingival index bleeding" as clinical parameters of gingival inflammation. *Journal of Clinical Periodontology*, 20, 139-143.
158. Page, R.C. and Eke, P.I. (2007). Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *Journal of Periodontology*, 78, 1387-1399.
159. Armitage, G.C. (1996). Periodontal diseases: diagnosis. *Annals of Periodontology*, 1, 37-215.
160. Page, R.C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 26, 230-242.
161. Scott, D.A. and Krauss, J. (2012). Neutrophils in periodontal inflammation. *Periodontal disease*, 15, 56-83.
162. Koulouri, O. Lappin, D. Radvar, M. and Kinane, D. (1999). Cell division, synthetic capacity and apoptosis in periodontal lesions analysed by in situ hybridisation and immunohistochemistry. *Journal of clinical periodontology*, 26, 552-559.
163. Borsani, E. Salgarello, S. Mensi, M. Boninsegna, R. Stacchiotti, A. Rezzani, R. Sapelli, P. Bianchi, R. and Rodella, L.F. (2005). Histochemical and immunohistochemical evaluation of gingival collagen and metalloproteinases in peri-implantitis. *Acta histochemica*, 107, 231-240.
164. Liotta, L.A. Abe, S. Robey, P.G. and Martin, G.R. (1979). Preferential digestion of basement membrane collagen by an enzyme derived from a metastatic murine tumor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76, 2268-2272.
165. Yaman, D. Verdi, H. and Ataç, F.B. (2020). Autophagy and the potential linkage with the human oral diseases. *Journal of Dental Problems and Solutions*, 7, 010-019.

166. Mizushima, N. Yoshimori, T. and Levine, B. (2010). Methods in mammalian autophagy research. *Cell*, 140, 313-326.
167. Hagio-Izaki, K. Yasunaga, M. Yamaguchi, M. Kajiya, H. Morita, H. Yoneda, M. Hirofuji, T. and Ohno, J. (2018). Lipopolysaccharide induces bacterial autophagy in epithelial keratinocytes of the gingival sulcus. *BMC Cell Biology*, 19, 1-13.
168. Jiang, M. Li, Z. and Zhu, G. (2020). The role of autophagy in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Diseases*, 26, 259-269.
169. Du, L. Li, Y. and Liu, W. (2018). Maresin 1 regulates autophagy and inflammation in human periodontal ligament cells through glycogen synthase kinase-3 β / β -catenin pathway under inflammatory conditions. *Archives of Oral Biology*, 87, 242-247.
170. Bullon, P. Cordero, M.D. Quiles, J.L. del Carmen Ramirez-Tortosa, M. Gonzalez-Alonso, A. Alfonsi, S. García-Marín, R. de Miguel, M. and Battino, M. (2012). Autophagy in periodontitis patients and gingival fibroblasts: unraveling the link between chronic diseases and inflammation. *BMC medicine*, 10, 1-12.
171. Karhausen, J. Haase, V.H. and Colgan, S.P. (2005). Inflammatory hypoxia: role of hypoxia-inducible factor. *Cell Cycle*, 4, 255-257.
172. Wang, W. Li, L. Lin, D. Xia, Y. Xu, L. Xu, Y. and Sun, Y. (2014). Effects of advanced glycation end product on autophagy of human periodontal ligament cells. *Stomatology*, 34, 561-565.
173. Lai, E.H.-H. Hong, C.-Y. Kok, S.-H. Hou, K.-L. Chao, L.-H. Lin, L.-D. Chen, M.-H. Wu, P.-H. and Lin, S.-K. (2012). Simvastatin alleviates the progression of periapical lesions by modulating autophagy and apoptosis in osteoblasts. *Journal of Endodontics*, 38, 757-763.
174. Nollet, M. Santucci-Darmanin, S. Breuil, V. Al-Sahlanee, R. Cros, C. Topi, M. Momier, D. Samson, M. Pagnotta, S. and Cailleateau, L. (2014). Autophagy in osteoblasts is involved in mineralization and bone homeostasis. *Autophagy*, 10, 1965-1977.
175. Li, H. Li, D. Ma, Z. Qian, Z. Kang, X. Jin, X. Li, F. Wang, X. Chen, Q. and Sun, H. (2018). Defective autophagy in osteoblasts induces endoplasmic reticulum stress and causes remarkable bone loss. *Autophagy*, 14, 1726-1741.
176. Thomas, N. Choi, H.K. Wei, X. Wang, L. Mishina, Y. Guan, J.-L. and Liu, F. (2019). Autophagy regulates craniofacial bone acquisition. *Calcified tissue international*, 105, 518-530.
177. Onal, M. Piemontese, M. Xiong, J. Wang, Y. Han, L. Ye, S. Komatsu, M. Selig, M. Weinstein, R.S. and Zhao, H. (2013). Suppression of autophagy

- in osteocytes mimics skeletal aging. *Journal of Biological Chemistry*, 288, 17432-17440.
178. Chung, Y.H. Jang, Y. Choi, B. Song, D.H. Lee, E.J. Kim, S.M. Song, Y. Kang, S.W. Yoon, S.Y. and Chang, E.J. (2014). Beclin-1 is required for RANKL-induced osteoclast differentiation. *Journal of cellular physiology*, 229, 1963-1971.
 179. Bantel, H. Beikler, T. Flemmig, T.F. and Schulze-Osthoff, K. (2005). Caspase activation is involved in chronic periodontitis. *FEBS Letters*, 579, 5559-5564.
 180. Kurita-Ochiai, T. Seto, S. Suzuki, N. Yamamoto, M. Otsuka, K. Abe, K. and Ochiai, K. (2008). Butyric acid induces apoptosis in inflamed fibroblasts. *Journal of dental research*, 87, 51-55.
 181. Abuhussein, H. Bashutski, J.D. Dabiri, D. Halubai, S. Layher, M. Klausner, C. Makhoul, H. and Kapila, Y. (2014). The role of factors associated with apoptosis in assessing periodontal disease status. *Journal of periodontology*, 85, 1086-1095.
 182. Guggenheim, B. Gmür, R. Galicia, J.C. Stathopoulou, P.G. Benakanakere, M.R. Meier, A. Thurnheer, T. and Kinane, D.F. (2009). In vitro modeling of host-parasite interactions: the subgingival biofilm challenge of primary human epithelial cells. *BMC microbiology*, 9, 1-12.
 183. Tsai, C. McArthur, W. Baehni, P. Hammond, B. and Taichman, N. (1979). Extraction and partial characterization of a leukotoxin from a plaque-derived Gram-negative microorganism. *Infection and Immunity*, 25, 427-439.
 184. Kang, J. de Brito Bezerra, B. Pacios, S. Andrianakaja, O. Li, Y. Tsiagbe, V. Schreiner, H. Fine, D.H. and Graves, D.T. (2012). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection enhances apoptosis in vivo through a caspase-3-dependent mechanism in experimental periodontitis. *Infection and Immunity*, 80, 2247-2256.
 185. Liu, R. Bal, H.S. Desta, T. Krothapalli, N. Alyassi, M. Luan, Q. and Graves, D.T. (2006). Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *Journal of dental research*, 85, 510-514.
 186. Dickinson, B.C. Moffatt, C.E. Hagerty, D. Whitmore, S.E. Brown, T.A. Graves, D.T. and Lamont, R.J. (2011). Interaction of oral bacteria with gingival epithelial cell multilayers. *Molecular oral microbiology*, 26, 210-220.
 187. Stea, S. Visentin, M. Granchi, D. Cenni, E. Ciapetti, G. Sudanese, A. and Toni, A. (2000). Apoptosis in peri-implant tissue. *Biomaterials*, 21, 1393-1398.
 188. Taskan, M.M. and Gevrek, F. (2020). Quercetin Decreased Alveolar Bone Loss and Apoptosis in Experimentally Induced Periodontitis Model in Wistar

Rats. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 19, 436-448.

189. Ebersole, J. Kirakodu, S. Neumann, E. Orraca, L. Gonzalez-Martinez, J. and Gonzalez, O.A. (2020). Oral Microbiome and Gingival Tissue Apoptosis and Autophagy Transcriptomics. *Frontiers in immunology*, 11, 2516.







EK-1. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.09.2019-E.30645



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayın Prof. Dr. Mehmet YALIM
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığına

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna, etik açıdan değerlendirmek üzere göndermiş olduğunuz "Periodontitis ile Peri İmplantitis Lezyonlarının Apoptozis ve Otofaji Açısından Karşılaştırılması" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
Kurul Başkanı

Ek: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 Sayfa)/Elden Teslim Edilecektir.

19.09.2019 Birim Evrak Sorumlusu

N. Cihan ÜNAY

EK-2. Biyoistatistiksel Öndeğerlendirme Sonucu

Biyoistatistik Öndeğerlendirme

“Periodontitis ile peri implantitis lezyonlarının apoptozis ve otofaji açısından karşılaştırılması” isimli projede, Student’s t testi analizine göre **her bir grupta en az 23 hasta** olmak üzere bu iki hasta grubu için toplamda gerekli örneklem genişliği **en az 46 hasta** olarak belirlenmiştir. Bu durumda testin gücünün yaklaşık % **81,398** olarak elde edilmesi beklenmektedir. Simülasyon sonuçları ve örneklem genişliğinin hesaplanmasında dikkate alınan parametreler aşağıda yer almaktadır. İlgili satır renklendirilerek belirtilmiştir. Veri analizinde; kategorik veriler için Ki-kare analizi, Fisher’in Kesinlik Testi (Fisher’s Exact Test) ve Binary Lojistik Regresyon yöntemlerinin kullanılması öngörülmektedir. Ölçüm değişkenleri bakımından gruplar parametrik test ön şartları sağlandığında Bağımsız iki grup t testi (Student’s t-test) ile sağlanmadığında ise Mann Whitney-U testi ile karşılaştırılacaktır.

Selçuk Üniversitesi
Biyoistatistik Anabilim
Dalı
10/07/2019

Two-Sample T-Test Power Analysis

Numeric Results for Two-Sample T-Test

Null Hypothesis: Mean1=Mean2. Alternative Hypothesis: Mean1≠Mean2

The standard deviations were assumed to be unknown and unequal.

Power	Allocation			Alpha	Beta	Mean1	Mean2	S1	S2
	N1	N2	Ratio						
0,52062	12	12	1,000	0,05000	0,47938	9,6	16,1	5,7	9,0
0,55646	13	13	1,000	0,05000	0,44354	9,6	16,1	5,7	9,0
0,59041	14	14	1,000	0,05000	0,40959	9,6	16,1	5,7	9,0
0,62246	15	15	1,000	0,05000	0,37754	9,6	16,1	5,7	9,0
0,65260	16	16	1,000	0,05000	0,34740	9,6	16,1	5,7	9,0
0,68086	17	17	1,000	0,05000	0,31914	9,6	16,1	5,7	9,0
0,70728	18	18	1,000	0,05000	0,29272	9,6	16,1	5,7	9,0
0,73192	19	19	1,000	0,05000	0,26808	9,6	16,1	5,7	9,0
0,75484	20	20	1,000	0,05000	0,24516	9,6	16,1	5,7	9,0
0,77610	21	21	1,000	0,05000	0,22390	9,6	16,1	5,7	9,0
0,79579	22	22	1,000	0,05000	0,20421	9,6	16,1	5,7	9,0
0,81398	23	23	1,000	0,05000	0,18602	9,6	16,1	5,7	9,0
0,83076	24	24	1,000	0,05000	0,16924	9,6	16,1	5,7	9,0
0,84620	25	25	1,000	0,05000	0,15380	9,6	16,1	5,7	9,0
0,86039	26	26	1,000	0,05000	0,13961	9,6	16,1	5,7	9,0
0,87341	27	27	1,000	0,05000	0,12659	9,6	16,1	5,7	9,0
0,88533	28	28	1,000	0,05000	0,11467	9,6	16,1	5,7	9,0
0,89623	29	29	1,000	0,05000	0,10377	9,6	16,1	5,7	9,0
0,90619	30	30	1,000	0,05000	0,09381	9,6	16,1	5,7	9,0

References

Machin, D., Campbell, M., Fayers, P., and Pinol, A. 1997. Sample Size Tables for Clinical Studies, 2nd Edition. Blackwell Science. Malden, MA.
 Zar, Jerrold H. 1984. Biostatistical Analysis (Second Edition). Prentice-Hall. Englewood Cliffs, New Jersey.

EK-3. Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU

Gönüllü

Kodu

Tarih:

Çalışma Grubu:

Fakülteye başvuru nedeni:

Daha önce periodontal tedavi görmüş/ En son ne zaman?

☐ Evet☐ Hayır

OHE verilmiş :

☐ Evet☐ Hayır:

Diş fırçalama sıklığı:

Diş ipi/ Arayüz fırçası kullanma sıklığı?

Sistemik Anamnez:

- ☐ Kalp hastalığı:
- ☐ Diabet:
- ☐ Hepatit:
- ☐ İlaç alerjisi:
- ☐ Tiroid problemi:
- ☐ Epilepsi:
- ☐ Kanser:
- ☐ Hamilelik:
- ☐ Doğum kontrol hapi:
- ☐ Diğer:

- ☐ Hipertansiyon:
- ☐ Kanama problemi:
- ☐ HIV:
- ☐ Endokrin hastalıklar:
- ☐ Kortizon Tedavisi:
- ☐ Lösemi:
- ☐ İmmün yetmezlik durumları:
- ☐ Emzirme:
- ☐ Sigara:

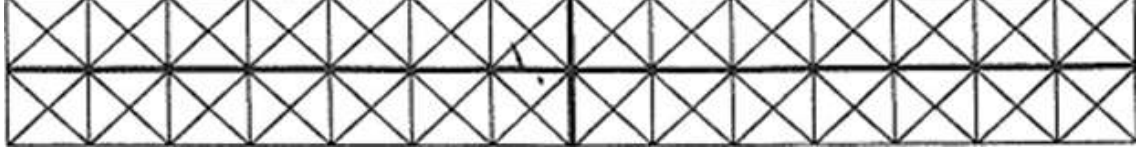
Kullanılan İlaçlar :

İlaç kullanım Süresi:

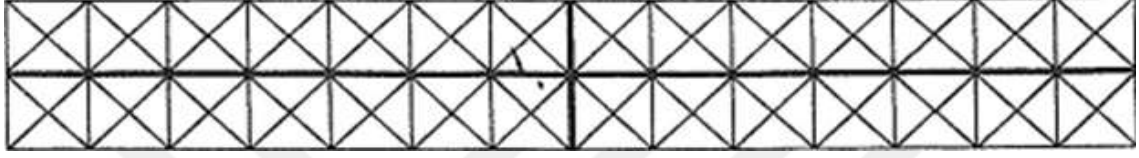
Kullanılan İlaç Dozu:

EK-4. İndeksler

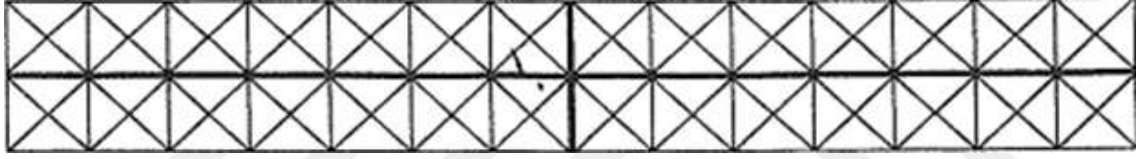
PLAK İNDEKSİ



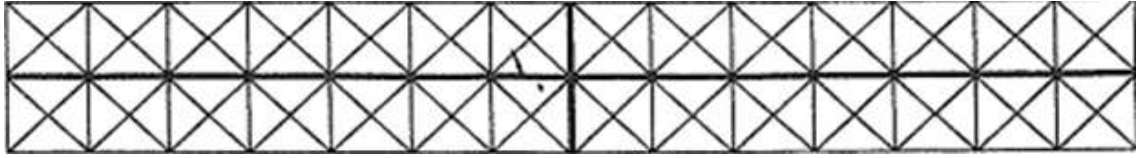
GİNGİVAL İNDEKS



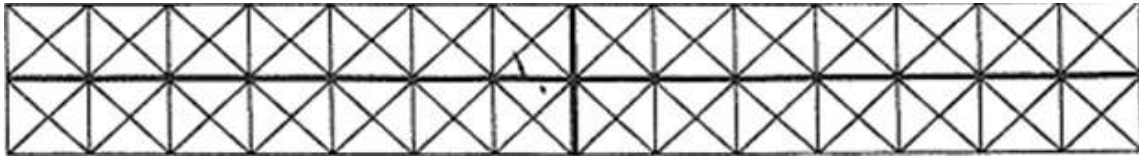
CEP DERİNLİĞİ



SONDLAMADA KANAMA



ATAÇMAN KAYBI



Gingival Doku Örnek Bölgesi:
Gingival Doku Tüp No:

EK-5. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Araştırmanın adı: Periodontitis ile peri implantitis lezyonlarının apoptozis ve otofaji açısından karşılaştırılması

Sorumlu araştırmacının adı : Prof. Dr. Mehmet YALIM

Diğer araştırmacıların adı : Dt. Özkan ÖZKOÇER, Öğr. Gör. Dr. Süheyla Esra ÖZKOÇER

Periodontitis ile peri implantitis lezyonlarının apoptozis ve otofaji açısından karşılaştırılması isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, **araştırma** amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu katıldığınız çalışmanın öncelikli amacı periodontitis ve peri implantitis hastalıklarında apoptozis ve otofaji arasından farkları araştırmaktır. Periodontitis diş çevresindeki destek dokuların iltihaplanmasıdır, peri implantitiste ise bu iltihap implant çevresi destek dokuda görülür. İki hastalık da ağrı, kızarıklık, şişlik, kanama ve diş eti çekilmesi gibi belirtilere sahiptir. Tedavisinde hastalığın şiddetine göre iltihaplı dokuların ameliyatla temizlenmesi gerekebilir. Bu ameliyat kararını doktorunuz verir. Araştırma tek seans ölçümlerden oluşup, bu ölçümler planlanan ameliyatınızdan hemen önce yapılacak olup ameliyatınız esnasında ortaya çıkan tıbbi atık niteliğindeki doku artıklarınız tarafımdan alınıp incelenecektir. Ayrıca başka bir seans gelmeniz gerekmemektedir.

EK-5. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Çalışmaya tek merkezde (Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği) 18-70 yaşları arasında diş eti hastalığı şikayetiyle müracaat eden hastaların alınması planlanmaktadır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu çalışmaya 46” hastanın dahil edilmesi öngörülmüştür.

Katılacağınız bu çalışmada 2 farklı grup bulunmaktadır:

1: Periodontitis

2: Peri-implantitis

Katılacağınız bu çalışmaya ait yukarıda belirtilen gruplara hekiminiz karar verecek sizi bilgilendirecektir.

Çalışmaya katılmanız durumunda tarafımızdan belirlenen belirli klinik ölçümler (Plak İndeksi, Gingival İndeks, Klinik Ataçman Kaybı) klinikte kullanılan rutin bir sond yardımıyla yapılacaktır.

Yapılan ölçümlerden sonra oluşabilecek şişlik, ağrı, kanama, enfeksiyon gibi komplikasyonlar beklenmemektedir.

Çalışmaya katılmanız durumunda herhangi bir mali yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışmaya katılımınız sizin isteğinize bağlı olup, istediğiniz zaman herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteler orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimi bulunabilir; ancak bu bilgileriniz gizli tutulacak, bu formun kanuni temsilci tarafında imzalaması durumunda temsilci söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.

EK-5. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılma devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edilmesi durumunda siz veya kanuni temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Bilgilendirmeden sonra aklınıza takılan herhangi bir soru için temasa geçebileceğiniz kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları aşağıda belirtilmiştir:

ADI: Dt. Özkan ÖZKOÇER Telefon: 05439152678

Katılımcı/ Hasta Beyanı

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün ADI SOYADI:
İMZASI:
TARİH:

Araştırmacının ADI SOYADI:
İMZASI:
TARİH:

(Gerekliyse) olur işlemine tanık olan kişinin ADI SOYADI:

İMZASI:

TARİH:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÖZKOÇER Özkan

Uyruğu : T.C.

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi/ Diş Hekimliği	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Diş Hekimliği	2012

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2014- devam ediyor	Gölbaşı Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi	Diş Tabibi
2013- 2014	Ağrı Eleşkirt Devlet Hastanesi	Diş Tabibi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

ARAS, D. K., ÖZKOÇER, Ö., Ahu, U. R. A. Z., & YALIM, M. Efficacy of Collagen Matrix (Mucograft® and Mucoderm®) Versus Free Gingival Graft to Enhance the Width of Keratinized Tissue Around Implants. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 10(2), 77-84.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

