



T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**PERİODONTİTİS VE PERİ-İMLANTİTİS OLGULARINDA DİŞETİ
OLUĞU SIVISINDA VE PERİ-İMLANTER OLUK SIVISINDA
İMMÜNOLOJİK BİOMARKERLARIN İNCELENMESİ**

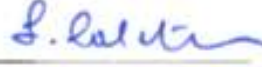
UZMANLIK TEZİ

Esra KEKLİK

Danışman: Doç.Dr.Tuba TALO YILDIRIM

Elazığ- 2020

ONAY SAYFASI



Prof. Dr. Fahrettin GÖKTAŞ

Diş Hekimliği Fakültesi Dekan Vekili

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Doç. Dr. Tuba TALO YILDIRIM

Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Tuba TALO YILDIRIM

Danışman



Uzmanlık Tez Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

Doç. Dr. Tuba TALO YILDIRIM





ETİK BEYAN

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

17/09/2020

Esra KEKLİK

İmza

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "E. Keklík", with a stylized flourish underneath.

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde, her konuda desteğini esirgemeyen ve özellikle teorik ve pratik olarak yetişmemde büyük emeği olan aynı zamanda böyle bir tezin ortaya çıkmasında büyük yardımlarını gördüğüm danışmanım, Değerli Hocam Doç. Dr. Tuba Talo YILDIRIM'a sonsuz teşekkür, saygı ve şükranlarımı sunarım. Uzmanlık eğitimimde her konuda bilgi ve tecrübelerini benden hiçbir zaman esirgemediği gibi kendisinden çok şey öğrendiğim sayın ve Değerli Hocam Doç. Dr. Serkan DÜNDAR'a ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyesi Dr. Öğr. Gör. Alihan BOZOĞLAN'a teşekkür ve saygılarımı sunarım. Çalışmam sırasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Hastahanesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sayın hocam Doç. Dr. Selda TELO'ya ve Biyokimya laboratuvarı personellerine yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Son olarak tez çalışmam sırasında maddi ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam, kardeşim ve kıymetli dostlarım Neşe İSPEKTER ve Tuğçe DÖNMEZER'e sonsuz teşekkür ederim.

Arş. Gör. Esra KEKLİK

İTHAF

Annem, Babam, Kardeşim

ve Gelecekteki Kendime



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İTHAF	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
RESİM LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Biyofilm İle İlişkili Gingivitis	8
4.2. Biyofilm İle İlişkili Olmayan Gingivitis	9
4.3. Periodontitis	9
4.4. Periodontal Hastalığın Etyolojisi	9
4.5. Periodontal Hastalığın Patogenezi	10
4.6.1. Periodontal Hastalıklar ve Durumlar	12
4.6.1.1.Periodontitis	13
4.6.2. Peri-İmplanter Hastalıklar ve Durumlar	13

4.7. Dental İmplantlar	18
4.7.1. Dental İmplantların Tarihsel Gelişimi	18
4.7.2. Dental İmplantların Sınıflandırılması	19
4.7.3. Dental İmplantların Yüzey Özellikleri	20
4.7.4. Osteoentegrasyon	21
4.7.4.1. Osteoentegrasyonu Etkileyen Faktörler	22
4.7.5. Dental İmplantlarda Başarı Kriterleri	23
4.7.6. Dental İmplantlarda Başarısızlık	25
4.7.6.1 Dental İmplantların Başarısızlığına Etki Eden Faktörler	25
4.7.6.2. Dental İmplantlarda Görülen Komplikasyonlar	25
4.7.7. Peri-İmplant Dokular	27
4.8. Peri-İmplant Hastalıkların Tanımı, Prevalansı Ve Sınıflandırılması	29
4.8.1. Peri-İmplant Mukozitis	29
4.8.2. Peri-İmplantitis	30
4.9. Dişeti Oluğu Sıvısı - Peri-İmplanter Oluk Sıvısı	33
4.9.1. DOS'un İçeriği	34
4.9.1.1. Hücresel Bileşenleri	35
4.9.1.2. Elektrolitler, Organik Bileşenler, Bakteriyel Ürünler, Metabolik Ürünler, İmmünoglobulinler ve Sitokinler	36
4.9.1.3. Enzim ve Enzim İnhibitörleri	37
4.9.1.4. Diğer Bileşenler	37
4.9.1.5. İlaçlar	37
4.9.2. DOS'un Görevleri	37
4.9.3. DOS Hacmini Etkileyen Faktörler	38

4.9.4. DOS Toplama Yöntemi	38
4.10. Tükürük	41
4.10.1. Tükürük Antibodileri	43
4.10.2. Tükürük Tamponları ve Koagülasyon Faktörleri	44
4.10.3. Tükürüğün Periodontal Patolojideki Rolü	44
4.11. Periodontal Hastalık ve Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi	45
4.11.1. Glutasyon Peroksidaz	45
4.11.2. Prokalsitonin C	49
4.11.3. Neopterin	51
5. GEREÇ VE YÖNTEM	55
5.1. Hasta Seçimi	55
5.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	55
5.3. Hastaların Klinik ve Periodontal Durumların Değerlendirilmesi	56
5.3.1. Sondlama Cep Derinliği (SCD)	56
5.3.2. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	57
5.3.3. Sondlama Kanama İndeksi (SKİ)	57
5.3.4. Plak İndeksi (PI)	58
5.3.5. Gingival İndeks (Gİ)	58
5.4. Peri-İmplant Oluğu Sıvısı ve DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	59
5.5. Tükürük Örneklerinin Toplanması	60
5.6. Labaratuvar Çalışmaları	60
5.6.1. ELİSA Yöntemi ile Örneklerin Okunması	61
5.6.2. İstatistiksel İncelemeler	61

6. BULGULAR	63
7. TARTIŞMA	80
8. SONUÇLAR	110
9. KAYNAKLAR	112
10. EKLER	144
11. ÖZGEÇMİŞ	146



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İmplant Sağlık Kalite Skalası	24
Tablo 2. Sondlama Kanama İndeksi	58
Tablo 3. Plak İndeksi	58
Tablo 4. Gingival İndeks	59
Tablo 5. Gruplar Arası Demografik Verilerin Değerlendirilmesi	63
Tablo 6. Gruplar Arası Oral Hijyen Parametrelerinin Değerlendirilmesi	64
Tablo 7. Gruplara Arası Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	69
Tablo 8. Gruplara Arası Periodontal Klinik Parametrelerin Değerlendirilmesi	70

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Periodontitis olgusunun radyografik ve ortopantografik görüntüsü	14
Resim 2. Dental implantların kemik ile olan ilişkilerine göre sınıflandırılması	20
Resim 3. Dental implantlar ve doğal dişin karşılaştırılması	28
Resim 4. Doğal diş ve dental implantlarda kollojen fibrillerin seyri	29
Resim 5. Peri-implantitisin ağız içi ve periapikal filmi	31
Resim 6. Birleşim epiteli	35
Resim 7. Emici filtre kağıdı ile DOS elde etme yöntemleri	40
Resim 8. Numunelerin toplanması	60

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hidrojen Peroksidin Detoksifikasyonu	47
Şekil 2. Neopterin Üretimi	52
Şekil 3. Gruplara Göre Yaş Dağılımı	65
Şekil 4. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı	66
Şekil 5. Gruplara Göre Fırçalama Sıklığı	67
Şekil 6. Gruplara Göre Ek Temizleme Aracı Kullanım Dağılımı	68
Şekil 7. Gruplara Göre GSH-Px Tükürük Dağılımı	71
Şekil 8. Gruplara Göre Neopterin Tükürük Dağılımı	72
Şekil 9. Gruplara Göre PCT-DOS Dağılımı	73
Şekil 10. Gruplara Göre PCT-Tükürük Dağılımı	74
Şekil 11. Gruplar Arası Plak İndeks Dağılımı	75
Şekil 12. Gruplara Göre Gingival İndeks Dağılımı	76
Şekil 13. Gruplara Göre Klinik Ataçman Seviyesi Dağılımı	77
Şekil 14. Gruplara Göre Sondlama Cep Derinliği Dağılımı	78
Şekil 15. Gruplara Göre Sondlama Kanama İndeksi	79

KISALTMALAR

A.a. :	Aragatibacter actinomycescomitans
Ca⁺²:	Kalsiyum
CAT:	Katalaz
CO₂:	Karbondioksit
COX-2:	Siklooksijenaz 2
CPITN:	Community Periodontal Index of Treatment Needs
CRP:	C-reaktif Protein
C3:	Kompleman 3
C4:	Kompleman 4
Dk:	Dakika
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DOS:	Dişeti Oluğu Sıvısı
EGF:	Epitelyal Growth Factor
ELİSA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay testi
F. nucleatum:	Fusobacterium nucleatum
Gi:	Gingival İndeks
GSH:	Glutasyon
GSSG:	Yükseltgenmiş Glutasyon
GSH-Px:	Glutasyon Peroksidaz
GTP:	Guanozin Trifosfat
GSSGRed:	Glutasyon Redüktaz
HA:	Hidroksiapatit
HbA1c:	Hemoglobin A1c
HIV:	Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
H₂O₂:	Hidrojen Peroksil
IFN-α:	İnterferon Alfa
IFN-β:	İnterferon Beta

IFN-γ:	İnterferon Gamma
IgA:	İmmunglobullin A/alfa Ağır Zincir
IgG:	İmmunglobullin G/gamma Ağır Zincir
IgM:	İmmunglobullin M/mu Ağır Zincir
IL-1α:	İnterlökin 1 alfa
IL-1β:	İnterlökin 1 beta
IL-2:	İnterlökin 2
IL-6:	İnterlökin 6
IL-8:	İnterlökin 8
KAS:	Klinik Ataçman Seviyesi
kDa:	Kilodalton
KOAH:	Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
LPS:	Lipopolisakkarit
MMP:	Matriksmetaloproteinaz
mm:	Milimetre
ml:	Mililitre
MDA:	Malondialdehit
N:	Newton
NSAİ:	Non-steroid Anti-İnflamatuar
NH₂TP:	Dihidroneopterin Trifosfat
NT:	Neopterin
NK:	Natural Killer
OPG:	Osteoprotegrin
Ort$\pm$SS:	Ortalama Değer $\pm$ Standart Sapma
Örn:	Örneğin
PCT:	Prokalsitonin
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDGF:	Platelet Türevli Büyüme Faktörü
PGE₂:	Prostaglandin E ₂

P. gingivalis:	Porphyromonas Gingivalis
Ph:	Hidrojen İyon Konsantrasyonu
Pİ:	Plak İndeksi
PİOS:	Peri-implanter Oluk Sıvısı
PİS:	Peri-implant Sulkus
PMNL:	Poli Morf Nüveli Lökositler
PTA:	Protrombin A
RANK:	Nükleer Kappa Faktör Aktivatör Reseptörü
RANKL:	Nükleer Kappa Faktör Aktivatör Reseptör Ligandı
ROH:	Hidroksil Radikali
ROOH:	Hidroperoksil Radikali
ROT:	Reaktif Oksijen Türleri
SCD:	Sondlamada Cep Derinliği
SKİ:	Sondlamada Kanama İndeksi
sn:	Saniye
SOD:	Süperoksit Dismutaz
T. forsythia:	Tannerella forsythia
Th:	T helper
Th 1:	T helper 1
Th 2:	T helper 2
TGF-α:	Transforming Büyüme Faktörü Alfa
TGF-β:	Transforming Büyüme Faktörü Beta
TPS:	Titanyum Plazma Sprey yüzeyler
TNF-α:	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
vs:	Vesayre

1. ÖZET

Periodonsiyumun destekleyici dokularının multifaktöriyel etkenlerle enflamasyonu sonucu oluşan hastalıklara periodontal hastalıklar denir. Periodontal dokularda oluşan enflamasyonun giderilmesi için tanı, tedavi ve prognoz önemlidir. Bu çalışmanın amacı, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), prokalsitonin (PCT) ve neopterin gibi biyokimyasal parametrelerin periodontal hastalıkların tanı ve prognozuna etkisini incelemektedir.

Çalışmamızda, her grupta 30 kişi olacak şekilde hastalar 4 alt gruba (1.grup sağlıklı diş, 2.grup periodontitis, 3.grup peri-implantitis ve 4.grup sağlıklı implant) ayrıldı. Hastalardan örnekler alınmadan önce onam formu alındı. Hastalara ait dişeti oluğu sıvısı (DOS), peri-implanter oluk sıvısı (PIOS) numuneleri alt 6 nolu diş ve implantlardan alınmıştır. Ayrıca tüm gruplardan tükürük numuneleri toplandı. Tükürük sıvısı, 6000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edilerek, -80 derecede analiz gününe kadar saklandı. Aynı zamanda hastalardan sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS), plak indeksi (PI) ve gingival indeks (GI) ve sondlamada kanama indeksi (SKI) ölçümleri yapılmış ve tüm değerler kaydedildi. Toplanan numunelerin biyokimyasal analizi ELİSA yöntemi yapıldı. Elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS 23 paket programı kullanılarak değerlendirildi.

Çalışma sonucunda glutatyon peroksidaz-DOS-PIOS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememişken ($p>0,05$) glutatyon peroksidaz tükürük değeri en yüksek peri-implantitis grubunda tespit edilmiştir ve diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$).

PCT-DOS-PİOS ve tükürük değerleri peri-implantitis ve periodontitis grubunda sağlıklı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). PCT-tükürük değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Gruplar arası neopterin-DOS-PİOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Peri-implantitis ve periodontitis gruplarında neopterin-tükürük değerleri sağlıklı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Klinik periodontal parametreler değerlendirildiğinde ise peri-implantitis ve periodontitis gruplarındaki değerler sağlıklı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

Çalışmamızın sonuçlarına göre, enflamasyon tablosunun görüldüğü gruplarda GSH-Px, PCT, neopterin düzeyleri periodontal hastalıklarla birlikte artış göstermektedir. Periodontal hastalıkların erken tanısında biyokimyasal parametrelerin kullanılması faydalı olabilir. Bu konuyla ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: glutatyon peroksidaz, prokalsitonin C, neopterin, peri-implantitis, periodontitis

2. ABSTRACT

Diseases caused by inflammation of the supporting tissues of the periodontium by multifactorial factors are called periodontal diseases. The diagnosis, treatment and prognosis of periodontal diseases are important for the elimination of inflammation. The aim of this study is to examine the effects of biochemical parameters such as glutathione peroxidase (GSH-Px), procalcitonin (PCT) and neopterin on the diagnosis and prognosis of periodontal diseases.

In our study, patients were divided into 4 subgroups (1.group healthy tooth, 2.group periodontitis, 3.group peri-implantitis and 4.group healthy implant), with 30 persons in each group. Consent form was obtained before samples were taken from the patients. Samples of patients' gingival groove fluid (DOS), peri-implanter groove fluid (PIOS) were taken from the lower 6th teeth and implants. In addition, saliva samples were collected from all groups. Saliva fluid was centrifuged at 6000 rpm for 10 minutes and stored at -80 degrees until analysis day. At the same time, probing pocket depth (SCD), clinical attachment level (CAS), plaque index (PI) and gingival index (GI) and probe bleeding index (SCI) were measured from the patients and all values were recorded. Biochemical analysis of the collected samples was carried out by ELISA method. Statistical analysis of all data obtained was evaluated using the SPSS 23 package program.

As a result of the study, no statistically significant difference was found in glutathione peroxidase-DOS-PIOS values ($p > 0.05$), while glutathione peroxidase saliva value was the highest in the peri-implantitis group and there

was a statistically significant difference between the other groups ($p < 0.05$). . PCT-DOS-PIOS and saliva values were statistically significantly higher in the peri-implantitis and periodontitis groups compared to the healthy groups ($p < 0.05$). It is statistically significant between PCT-saliva values ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the neopterin-DOS-PIOS values between the groups ($p > 0.05$). In the peri-implantitis and periodontitis groups, neopterin-saliva values were found to be statistically significantly higher than the healthy groups ($p < 0.05$). When the clinical periodontal parameters were evaluated, the values in the peri-implantitis and periodontitis groups were found to be statistically significantly higher than the healthy groups ($p < 0.05$).

According to the results of our study, GSH-Px, PCT, neopterin levels increase with periodontal diseases. It may be useful to use biochemical parameters in the early diagnosis of periodontal diseases. More comprehensive studies are needed on this subject.

Keywords: glutathione peroxidase, procalcitonin C, neopterin, peri-implantitis, periodontitis

3.GİRİŞ

Periodonsiyum, dişleri saran ve destekleyen dokulardan oluşmaktadır. Bunlar; periodontal ligament, sement, dişeti, alveoler mukoza ve destekleyici kemiktir (1). Bu dokulardan herhangi birinin enflamasyonu *'periodontal hastalık'* olarak adlandırılmaktadır.

Periodontal hastalıklar, günümüzde diş kayıplarının en önemli faktörleri arasında gösterilmektedir. Bu hastalıklar, birçok mikropatojen tarafından oluşturulmaktadır. Mikropatojenler, gingival dokunun kendini koruyabilmesi için gerekli olan enflamatuvar cevabın ortaya çıkmasını tetikler (2). Bu mekanizma, karmaşık bir konak-mikroorganizma ilişkisi içerisinde ilerler. Sonuç olarak, periodontal hastalıklar, destek dokuların enflamasyonu ile birlikte periodontal ligamentin harabiyetini gösteren hastalıklardır (3).

Periodontal hastalıklar, sürekli olarak aynı hızda ve karakterde ilerlemezler. Periodontal bağ dokusu ile alveoler kemik yıkımının aktif ve pasif olduğu epizodik karakterde, birbirini takip eden dönemleri içerirler (4, 5). Periodontal hastalıklar, doğası gereği bireyden bireye farklılık gösterirken, aynı bireyde, ağız içerisinde, ayrı diş gruplarındaki yaygınlığı ve şiddeti farklı olabilmektedir.

Periodontal dokuların enflamasyonunun ağız içerisinde görülen ilk bulgusuna *'gingivitis'* denilmektedir. Gingivitiste, primer etyolojik faktör bakteri plağıdır ve klinik ataçman kaybı gözlenmez. Oral hijyen prosedürleri yerine getirildiği takdirde geri dönüşümlü bir hastalıktır (6). Bu tablonun önlenemediği durumlarda, enflamasyonun ilerlemesi ve periodontal dokuların harabiyetinin artması ile birlikte alveoler kemik ve ataçman kaybı meydana gelmektedir (7). Dişleri destekleyen tüm dokuların enflamasyonu *'periodontitis'* olarak adlandırılmaktadır (8). Kronik, enfeksiyöz, multifaktöriyel enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis, periodontal cep oluşumu, ataçman kaybı ve alveoler kemik yıkımı ile karakterize, konak kaynaklı immunoenflamatuvar bir hastalıktır (9).

Peri-implanter hastalıklar ise, osteoentegrasyonunu tamamlamış ve fonksiyonel yükleme altında olan implantların çevresinde gelişen, yumuşak ve sert dokuları etkileyen, tedavi edilmediği takdirde, implant kaybına sebebiyet veren, enfeksiyöz karakterde enflamatuvar hastalıklardır. Hastalık başlangıçta, kemik kaybının görülmediği, sadece yumuşak dokuyu etkileyen '*peri-implanter mukozitis*' olarak başlar. Tedavi edilmediği takdirde, risk faktörleri ve etyolojik faktörlerin etkisi ile destek kemik dokusunu etkileyerek peri-implantitise dönüşür. Peri-implantitisler, implant çevresinde, yumuşak ve sert dokuların yıkımı sonucu, fonksiyonel ve estetik sorunlara neden olurlar. Peri-implanter hastalıklarda riskin ve prognozun belirlenebilmesi, hastalığın ilerleme hızı ve aşamaları konusunda bilgi verebilir.

Periodontal hastalıkların temel etyolojik sebebi, dişler üzerine organize olan ve doğasında birçok yararlı ve zararlı bakteri suşlarını içeren dental plaktır (10). Hastalık durumunun oluşması için ana etken mikrobiyal dental plaktaki gram negatif anaerobik veya fakültatif bakterilerdir. Patojenik bakterilere ve ürünlerine karşı konak savunma sisteminin cevabı sonucunda doku hasarı ve kaybı oluşmaktadır (10). Doku kaybının hızlı olması için mikrobiyal dental plak tek başına yeterli değildir. Çevresel ve genetik faktörler, hastalığın oluşması ve ilerlemesine sebep olan etyolojik faktörler arasında yerini almaktadır (5).

Konak ve bakteri arasındaki etkileşimle tetiklenen immunoenflamatuvar olaylar zincirinde, interlekin (IL-1, IL-6, prostaglandin E₂ (PGE₂)) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi proenflamatuvar sitokinler ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi endopeptidazların, konak dokuları tarafından fazla miktarda üretilmesi periodontal yıkıma yol açmaktadır (11). Lokal yaralanmalar ve enflamasyonlar sitokin, prostogalandin ve MMP'ler gibi biyolojik markerların, ilgili dokular ve sistemik dolaşımdaki seviyelerinin belirli oranlarda artmasına neden olmaktadır (12, 13).

Gingival sulkus, gingival bağ dokusundan ince sulkuler epitele sızan dişeti oluğu sıvısını (DOS) içermektedir. Dental implantlar çevresinde ise peri-implanter oluk sıvısı (PIOS) bulunur. Damarlardaki sıvının mikrosirkülasyonu

sırasında enflame dokuya, gingival sulkusa ya da periodontal cep içerisine sızması ile oluşmaktadır. DOS ve PİOS, periodontal cepten veya gingival sulkustan kağıt strip ya da yıkama yöntemi kullanılarak toplanır. Bu sıvı eksuda veya transuda niteliğinde olabilir. İçinde barındırdığı birçok kimyasal parametre, hastalık-sağlık açısından belirteç niteliğindedir (14). İçeriği hem konak hem de subgingival/supragingival plak bileşenlerinden oluşmaktadır. Konak kaynaklı, sitokinler, enzimler ve interlökinler gibi enflamasyon belirteçleri DOS'da belirlenebilmektedir (14).

Tükürük; oral dokuların fizyolojik olarak sağlıklı kalmasını, oral yüzeylerde biriken bakteri plağının mekanik olarak uzaklaştırılmasını, bakterilerin açığa çıkardığı ekzotoksin ve endodoksin ürünlerinin nötralize edilmesini ve bakteriyel aktivitenin kontrol altına alınmasını sağlar. Tükürükteki değişikliklerin, hastanın genel sağlığı hakkında bilgi verdiği düşünülmektedir (15).

Vücudumuzda *'antioksidan savunma sistemleri'* olarak tanımladığımız veya kısaca *'antioksidanlar'* olarak bahsedilen temel enzimler bulunmaktadır. Bunlardan GSH-Px; ROT'un, konak dokuya verdiği hasarı engellemeye çalışır. ROT'un oksidatif stresi artırarak, kronik periodontal patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir (16).

Tiroid bezinde üretilen, peptid türevinde bir hormon olan PCT, enfeksiyon durumlarında, salgısının arttığı gözlenmiştir. Enfeksiyon esnasında yapılan intraselüler boyamalarda çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonu gözlenmiştir (17).

Enfeksiyon esnasında, monosit ve makrofajlardan, haber aracılığı sağlamak amacıyla INF- γ benzeri kararlı bir ürün meydana gelir. INF- γ ile eşdeğer üretimin artması enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (18).

Yaptığımız bu çalışmada, diş (sağlıklı ve periodontitis) ve dental implantlarda (sağlıklı ve peri-implantitis) DOS, PİOS'da ve tükürükte bulunan GSH-Px, PCT ve neopterin düzeylerinin klinik parametreler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

4.GENEL BİLGİLER

Sağlık, klinik ve histolojik düzeyde görülen bazı belirteçlerle değerlendirilebilir. Periodontal olarak sağlıklı olma durumu klinikte, çok sık rastladığımız bir durum değildir, ancak nadir olarak görülebilir. Periodontal sağlığın sağlanması halinde; sondlamada kanama, ödem, renk değişikliği dişeti kaynaklı püy yoktur ve sondlama cep derinliği (<3mm) olacak şekildedir. Klinik olarak sağlıklı terimi, DOS'da enflamatuvar belirteçler gibi klinik enflamasyon göstergelerinin olmadığını veya bu belirtiler varsa çok düşük seviyede olan dokuyu belirtmektedir (19). Periodontal sağlık; bozulmamış periodonsiyum varlığında gingival sağlık ve azalmış periodonsiyum varlığında gingival sağlık olarak iki grupta incelenir. Azalmış periodonsiyum varlığında gingival sağlık durumu; non-periodontitis ve stabil periodontitis hastalar olarak ikiye ayrılır Non-periodontitis; dişeti çekilmesi olan ve kron boyu yükseltmesi yapılan kişileri içerir. Stabil periodontitis ise periodontitisin tedavi edildiği, sondlamada kanama, ödem, eritem, derin ceplerin olmadığı, ancak ataçman ve kemik kaybının olduğu durumu ifade eder (20).

Gingivitis; dişeti ile sınırlı enflamasyon belirtileri olan ve ataçman, alveoler kemik kaybının olmaması ile karakterize klinik ve patolojik durumdur.

4.1. Biofilm ile ilişkili gingivitis; dental biyofilm tabakasının dişler üzerinde birikimi ile başlayan, dişetinde kızarıklığın, eritemin ve ödemin, spontan kanama veya sondlama sonrasında kanamanın mevcut olduğu, DOS'da artışın meydana geldiği ve radyografik kemik kaybının olmadığı periodontal bir hastalıktır. Sondlamada kanama ve DOS artışı, hastalığın fizyolojik olarak görülen en erken iki bulgusudur (21). Biyofilme bağlı gingivitis, oral hijyen prosedürleri uygulandığında, geri dönüşümü olan iltihabi bir süreçtir. Ancak dişeti enflamasyonu kronikleşir ve tedavi edilmez ise; geri dönüşümü olmayan periodontitis aşamasına geçerek, nihayetinde fonksiyon ve diş kaybına yol açabilir (22). Ayrıca, bakteri kaynaklı gingival enflamasyon belirteçlerinde artışa neden olabilir (23). Dental plak birikimi ve mikrobiyal biyofilm tabakasında görülen değişiklikler gingivitisin temel etkeni olarak kabul edilir,

bu nedenle, dişeti enflamasyonunu önlemek ve dental plağı kontrol etmek için ağız hijyeni uygulamaları gereklidir (24).

4.2. Biyofilm ile ilişkili olmayan gingivitis; biyofilm ile ilişkisi olmayan gingival bulgular, plak kaynaklı olmayan ve plak uzaklaştırıldıktan sonra çözölmeyen çeşitli durumları içermektedir. Bu hastalıklar; bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar, kontakt alerji, plazma hücreli gingivitis, herediter gingival fibromatozis, eritema multiforme, pemfigus vulgaris, pemfigoid, lupus eritematosus, liken planus, Crohn hastalığı, sarkoidoz, epulis, periferel dev hücreli granöloma, dişetlerindeki malign durumlar, vitamin C yetersizliğı, travmatik lezyonlar, fiziksel, kimyasal ve termal yaralanmalar, gingival pigmentasyon gibi sistemik durumlardır (20).

4.3. Periodontitis; enflamasyonun ilerlemesi ile ataçman kaybına neden olan ve bu sürecin sonunda diş kaybı ile sonuçlanan, geri dönüşümü olmayan doku yıkımı nedeniyle kronikleşen periodontal hastalıktır (25). Periodontitis, biyofilm ile ilişkili ve diş destek dokularının kademeli olarak artan yıkımı ile karakterize, multifaktöriyel, kronik, enflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca bulguları; klinik ataçman kaybı ile ortaya çıkan periodontal doku desteğı ve alveoler kemik kaybı, periodontal cep varlığı, dişeti kanamasıdır (26).

4.4. Periodontal Hastalığın Etiyolojisi

Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde; çeşitli sistemik hastalıklar, genetik faktörler, stres ve sigara gibi birçok etken olmasına rağmen etiyojisindeki ana faktör mikrobiyal dental plaktır (27).

Lokal faktörler: Dişin anatomik özellikleri, yumuşak doku ile ilişkileri, okluzal travma, ağız solunumu, gıda birikimi ve restoratif etkenlerdir.

Genetik faktörler: Hematolojik hastalıklar, diabetes mellitus, hormonal durum, fagositik hücrelerdeki defektler, yaşlılık, Down sendromu, stres, Papillon le fevre sendromu gibi sistemik hastalıklar da etiyojide rol alan faktörlerdir (28).

4.5. Periodontal Hastalığın Patogenezi

Periodontal hastalık terimi, mikrobiyal dental plağın meydana getirdiği biyofilm sonucu belirli mikroorganizmalara veya mikroorganizma topluluklarına karşı gelişen, diş destek dokuların enflamasyonu ile karakterize, kronik seyirli bir tablodur (7, 29). Patojenik bir biyofilm, dengenin bozulması için gerekli önkoşuldur; fakat periodontal hastalığa neden olması için yeterli değildir. Hastalık oluşumu, biyofilm tabakası ve enflamasyona karşı savunma sistemi arasındaki komplike etkileşimlerden kaynaklanır ve periodontal doku hasarının % 80' ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (30). Periodontal hastalığa neden olan faktörler, ana hatlarıyla, genetik veya değiştirilebilir faktörler olmak üzere ikiye ayrılabilir.

Periodontal hastalık '*multibakteriyel enfeksiyon*' olarak da tanımlanmaktadır. Bazı bakteriler, patojenite göstermese de patojeniteyi artırıcı etkileri olabilmektedir. Temel patolojiye sahip kırmızı kompleks bakteriler; *P.gingivalis*, *T.forsythia* ve *A.a.*'dır (29). Periodontal hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde, bakteriyel kolonizasyonun gram-pozitiften gram-negatifte kaydığı süreçte kommensal bakterilerin de rol aldığı varsayılmaktadır (5, 31, 32). Biyofilm tabakasının birikmesi ve bozulmaması durumunda, gram negatif mikroorganizmalardan '*F. nucleatum*' sayısı artmaya başlar. *F. nucleatum*, başlangıç ve sekonder kolonize olan mikroorganizmalar arasında köprü görevi görmektedir. Bu mikroorganizmalar, *P. gingivalis* gibi, dişeti iltihabının gelişmesine yol açan patojenlerin çoğalmasını teşvik ederek daha güçlü bir konak yanıtı ortaya çıkmasına sebep olur. Duyarlı hastalarda başlangıçta ortaya çıkan disbiyozis; sitokinlerin, oksidatif strese neden olan ROT'un ve MMP'nin fazla miktarda üretilmesine sebep olur. Antioksidanların, sitokinlerin ve periodontal doku hasarı ile sonuçlanan MMP'nin salınımı, konakçı savunmasını tetikler. Enflamatuvar cevabın artmasını sağlayan hasarla ilişkili moleküler peptidler serbest bırakılır ve doğal enflamasyonu çözme gibi mekanizmaların başarısızlığı, enflamatuvar lezyonun akut durumdan kronik hale geçmesine sebep olur. Kronik enflamatuvar durum, enflamasyonla birlikte başlayan iyileşme, anjiyogenezis, fibrozis ile bakteriyel

ürünlerin artmasına sebep olan ve dolayısıyla patojenik biyofilmin sürdürülmesi için zengin bir beslenme ortamı yaratılması ile karakterizedir. Akut duruma hakim olan hücreler plazma hücreleri ve nötrofillerdir (33).

Denge durumunun bozulduğu, hastalığın ilerlediği ve kronik hale geldiği durumlarda, RANKL(nükleer kappa faktör aktivatör reseptör ligandı) seviyesinde artış meydana gelir. Periodontal dokularda, RANKL seviyeleri, kronik periodontitisli bireylerde daha yüksek değerler göstermektedir. RANKL; osteoblastlar, periodontal ligament hücreleri, lenfositler ve osteositler dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde eksprese edilir (34).

Epitel hücreleri, fibroblastlar ve lenfositler gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen, düşük molekül ağırlıklı proteinler ise sitokinler olarak adlandırılmaktadır. Mikrobiyal invazyon sonrası, doğal immün yanıtın bir parçası olan sitokinler salınmaya başlar ve periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynarlar (35). Sitolinlerden IL-1; monositler, makrofajlar, lenfositler, vasküler hücreler ve fibroblastlar tarafından üretilmektedir. IL-1 sitokin grubundaki üyeler, çoğunlukla, enflamasyonun yıkıcı yönüyle bağlantılıdır. Bununla birlikte, enflamasyona karşı, spesifik olmayan bağışıklık sisteminin gelişmesini ve direncinin artmasını sağlarlar. Spesifik olmayan bağışıklık sistemi doğuştan gelen doğal bağışıklık sistemi olarak adlandırılır. IL-1, doğal bağışıklık sisteminin ana mediatörüdür (36).

IL-1 β , periodontitiste görülen doku yıkımının lokal mediyatörüdür. Aynı zamanda, antijen aracılı stimölasyonunun uyarılmasında da görev alır. Enflamasyon ve periodontal doku yıkımının olduğu bölgelerde DOS'da, IL-1 β yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Dokuda kemik rezorpsiyonunu ve bakteri ürünü olan lipopolisakkaritlerin (LPS) üretimini artırır. PGE₂ ve tromboksan sentezi ile kollajenaz ve proteinaz üretimini stimüle eder. IL-8 ise kemokin özelliğine sahiptir (37).

Bu etkileşimler sonucunda, hastalığın ilerlemesinde farklılıklar mevcuttur. Buna bağlı olarak, her gingivitis periodontitise dönüşmez fakat her periodontitis öyküsünün öncesinde, tedavi edilmemiş ya da tedaviye cevap vermeyen gingivitis tablosu vardır (38). Birçok çalışmada gözleendiği üzere;

periodontal hastalıkların, aynı bireyde, hastalığın şiddetinin dişten dişe, hatta aynı dişte yüzeyden yüzeye değişiklik gösterdiği izlenmiştir. Bazı bölgelerde enflamasyon, lokalize olarak gingivitis şeklinde kalabilirken, bazı bölgelerde ise gingivitis şiddetlenerek ataçman kaybı oluşması sonucunda periodontitise dönüşmektedir (29, 39, 40). Nötrofil miktarında ve fonksiyonunda azalma olması gibi enflamatuvar sisteme ait ve genetik kaynaklı problemlerde gingivitisin periodontitise geçişi hızlanmaktadır (29, 38, 41, 42). Bu irreversibl dönüşüm, yukarıda bahsedilen konağın enflamatuvar yanıtı ile ilişkidir (40).

Bu veriler ışığında, periodontal hastalıklarla ilgili günümüzdeki sınıflama yenilenmiştir.

4.6.1. Periodontal Hastalıklar ve Durumlar

A – Periodontal sağlık, gingival hastalık ve durumlar

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

B – Periodontitis

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

C – Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar

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

4.6.2. Peri-implanter Hastalıklar ve Durumlar

- A- Peri-implanter sağlık
- B- Peri-implanter mukozitis
- C- Peri-implantitis
- D- Peri-implanter yumuşak ve sert doku yetersizlikler

4.6.1.1. Periodontitis

1. Nekrotizan periodontal hastalıklar

- Nekrotizan gingivitis
- Nekrotizan periodontitis
- Nekrotizan stomatitis

2. Sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis

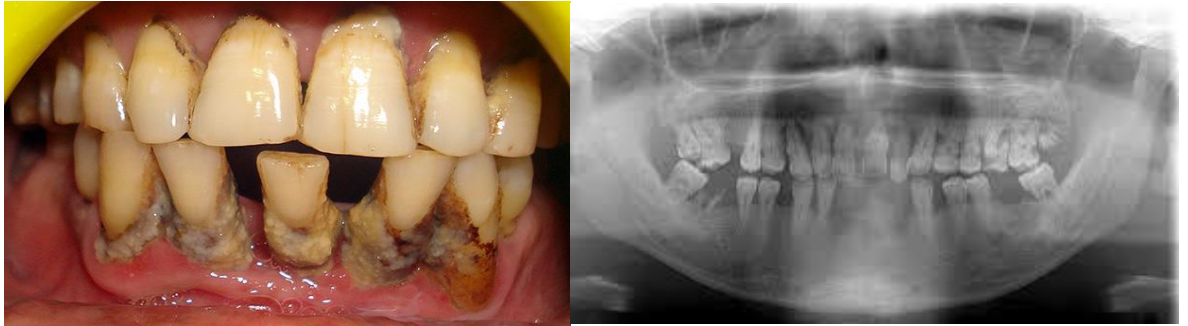
3. Periodontitis(kronik ve agresif periodontitis)

- **Şiddetine ve karmaşıklığına dayalı periodontitis**
 - ✓ Başlangıç periodontitis
 - ✓ Orta seviye periodontitis
 - ✓ Ek diş kaybı potansiyeli olan şiddetli periodontitis
 - ✓ Diş kaybı olan şiddetli periodontitis
- **Lokalizasyonlarına göre periodontitis**
 - ✓ Lokalize
 - ✓ Generalize
 - ✓ Molar ve insizör dağılımı
- **İlerleme hızlarına göre periodontitis**
 - ✓ Derece A - düşük risk,
 - ✓ Derece B - orta risk,
 - ✓ Derece C - yüksek ilerleme riski

Önceden *kronik* veya *agresif* olarak tanımlanan hastalık formlarının, artık tek bir kategori altında (periodontitis) gruplandırıldığı ve ayrıca çok boyutlu bir evreleme ve derecelendirmeye göre karakterize edildiği yeni bir periodontitis sınıflandırma şeması kabul edilmiştir. Farklı periodontitis

tanımının yapılabilmesi için etiyoloji ve patofizyolojide farklılıklar gereklidir. Klinik görünüm açısından varyasyonlara sahip olması ile kapsamı ve şiddetinin ayrı olması, hastalığın farklı sınıflandırmasını desteklemez (43). Benzer şekilde, genç bireylerde jeneralize periodontitisin gelişimini açıklayan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Lokalize erken başlangıçlı periodontitis belirgin, iyi bilinen bir klinik tabloya (erken başlangıç, molar / kesici dağılım, ataçman kaybının ilerlemesi) sahip olmasına rağmen, bu farklı durumu açıklayan spesifik etiyolojik ve patolojik unsurlar yeterince tanımlanmadığı için son sınıflamada tekrar değerlendirilmiştir ve tanımı aşağıda yenilenmiştir.

Periodontitis; bakteriyel plaktaki mikroorganizma gruplarının ve bunlar içindeki spesifik mikroorganizmaların neden olduğu, dişetinde enflamasyon, cep oluşumu ve/veya çekilme, klinik ataçman ve alveoler kemik kaybının geliştiği ve dişin destek dokularını etkileyen enflamatuvar bir hastalıktır (8) (Resim 1). İlerleyen olgularda, dişlerde mobilitateye ve rotasyonlara neden olmaktadır ve tedavi edilemediği takdirde dişin kaybı ile sonuçlanmaktadır.



Resim 1. Periodontitis Olgusunun Radyografik ve Ortodontograf Görüntüsü

Periodontitisin şiddeti (interdental klinik ataçman kaybı, radyografik kemik kaybı ve diş kaybı düzeyine göre), karmaşıklık, kapsam ve dağılım düzeylerine göre sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

Periodontitisin Şiddeti:

- **Aşama 1:**

- ✓ Klinik ataçman kaybı 1-2 mm
- ✓ Koronal üçlüde radyografik kemik kaybı(%15≤)
- ✓ Periodontitise bağlı kemik kaybı yok
- ✓ Sondlamada cep derinliği ≤4 mm
- ✓ Çoğunlukla horizontal kemik kaybı

- **Aşama 2:**

- ✓ Klinik ataçman kaybı 3-4 mm
- ✓ Koronal üçlüde radyografik kemik kaybı (%15-%33)
- ✓ Periodontitise bağlı kemik kaybı yok
- ✓ Sondlamada cep derinliği ≤ 5 mm
- ✓ Çoğunlukla horizontal kemik kaybı

- **Aşama 3:**

- ✓ Klinik ataçman kaybı ≥5 mm
- ✓ Radyografik incelemelerde orta üçlü ve kök yüzeyine kadar kemik kaybı
- ✓ Periodontitise bağlı diş kaybı ≤4
- ✓ Aşama 2'ye ek olarak sondalamda cep derinliği ≥6 mm
- ✓ Vertikal kemik kaybı ≥3 mm
- ✓ Furkasyon defekti sınıf 2 ve 3 olabilir.
- ✓ Birçok farklı kemik defekti mevcut olabilir.

- **Aşama 4:**

- ✓ Klinik ataçman kaybı ≥5 mm
- ✓ Radyografik incelemelerde orta üçlü ve kök yüzeyinde kemik kaybı
- ✓ Periodontitise bağlı diş kaybı ≥5
- ✓ Aşama 3'e ek olarak daha kompleks yapıya sahiptir.
- ✓ Çiğneme disfonksiyon ve sekonder okluzal travma mevcuttur.
- ✓ Mobilite sınıflaması Miller 2 ve üzeri olabilir.
- ✓ Farklı şekillerde kemik defekti, rotasyonlar ve artan flaring söz konusudur.
- ✓ 10'dan fazla dişin periodontitis nedeniyle kaybı

Periodontitisin primer kaynağı, mikrobiyal dental plaktır. Temelde, gingivitis bulgusu olmadan periodontitis olgusu gelişmesi beklenmez (44, 45). Bununla beraber, hastalığın başlaması ve ilerlemesine sebep olan etkenler; hatalı restarasyonlar, dişin anatomik yapısındaki malformasyonlar, çürük ve kök yüzeyindeki abrazyon alanlarıdır. Bunlar, plak birikimini arttıran lokal faktörler arasındadır. Buna ek olarak; osteoporoz (46), diyabet (47), hamilelik gibi hormonal değişimler (48), çeşitli genetik faktörler ve AIDS (32, 49, 50) hastalığın oluşumuna neden olan sistemik ve genel faktörler arasında sayılabilir. Sigara kullanımı gibi kötü alışkanlıklar (51), beslenme alışkanlığı (52), stres (53), yaş (29) gibi faktörler hastalığın başlaması ve ilerlemesi için risk faktörü olarak rol almaktadır.

Periodontitiste; birleşim ve cep epitelinde, histolojik olarak bazı değişiklikler olmaktadır. Birleşim epiteli çevresinde, polimorf nüveli lökositler (PMNL), plazma hücreleri, lenfositler ve makrofajlardan oluşan yoğun bir enflamatuar hücre infiltrasyon alanının olduğu, birleşim epitelinin mine-sement sınırından daha apikale doğru ilerlediği, cep epiteli çevresinde, şiddetli bir şekilde kollajen ve alveol kemik yıkımı gerçekleştiği gözlenmektedir (54).

Radyografik olarak incelenen alveol kemikte yatay ve dikey kemik yıkımları gözlenmektedir (55). Kret tepesinde lamina dura devamlılığının bozulduğu, dişlerin birbirine bakan yüzlerinde triangulasyon alanlarının ortadan kalktığı ve interdental septum yüksekliğinin azaldığı gözlenmiştir (29, 55).

Hastalık, genelde yavaş ilerler fakat bazı durumlarda hızlı ilerlediği görülmüştür (8). Periodontitisin ilerleme hızı, bireyden bireye, bölgeden bölgeye farklılık gösterir (44, 56). Hastalık bazı bölgelerde pasif kalırken, bazı bölgelerde aktivitesini arttırıp yıkımın fazla olmasına sebebiyet verir. Hastalığın aktif olduğu bölgelerde mikrobiyal dental plak konsantrasyonunun fazla olduğu tespit edilmiş ve bu bölgelerde, plağın uzaklaştırılmasının güç olduğu rapor edilmiştir (57). Dişeti dokusundaki mikroorganizmalar ile konak savunma mekanizması arasında çoğu zaman bir denge mevcuttur. Bu denge, mikroorganizma lehine bozulduğu zaman, hastalığın aktivitesi artmakta

periodontal dokulardaki yıkım şiddetlenmektedir. Tedavi edilemeyen bu durum nihayetinde diş kaybı ile sonuçlanmaktadır (58).

Yıkımın şiddeti, mikrobiyal dental plak kalitesi ve kantitesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (57, 59, 60). Etkilediği bölgenin büyüklüğüne göre, lokalize ve generalize olarak iki gruba ayrılır.

1. Lokalize periodontitis: Ataçman kaybı %30 dan az ise
2. Generalize periodontitis: Ataçman kaybı %30 dan fazla ise bu grupta sınıflandırılmaktadır.
3. Molar ve insizör dağılımı: Sadece molar ve kesici dişleri içeren periodontitis

Periodontitisin, ilerleme hızı, beklenen tedavi yanıtı ve sistemik sağlık üzerindeki etkilerinin kanıtlanmasına veya riskleri de dahil olmak üzere hastalığın biyolojik özelliklerini yansıtan derecelere göre sınıflandırılması aşağıdaki gibidir.

- **Aşama A (Yavaş ilerleyen):**

- ✓ Son 5 yılda radyografik kemik kaybı ve klinik ataçman kaybı yok
- ✓ Yıllık kemik kaybı $\leq$ %25
- ✓ Düşük yıkım seviyesine sahip ağır biyofilm tabakasına sahip hastalar
- ✓ Risk faktörü olarak nitelendirilen sigara kullanımının ve diabet rahatsızlığının olmaması

- **Aşama B (Orta derecede ilerleyen):**

- ✓ Son 5 yılda radyografik kemik kaybı veya klinik ataçman kaybı <2
- ✓ Yıllık kemik kaybı 0,25-1 mm arasındadır.
- ✓ Biyofilm miktarı ile orantılı yıkım
- ✓ Risk faktörlerinden sigara günlük <10 ve HbA1c <7 olması

- **Aşama C (Hızlı ilerleyen):**

- ✓ Son 5 yılda radyografik kemik kaybı ve klinik ataçman kaybı ≥ 2 mm
- ✓ Yıllık kemik kaybı 1 mm'den fazla

✓ Risk faktörlerinden sigara 10≤ ve HbA1c 7≤ ise

4.7. Dental implantlar

İmplant sözcüğü 'in' içerisinde, içerisinde ve 'planto' ekme, dikme, yerleştirme anlamına gelen sözcüklerin birleşiminden oluşmuştur. Anlam olarak ise bir fonksiyon elde etmek amacıyla, uygun bir alana yerleştirilen, organik veya inorganik cisme verilen isimdir (61). İmplantasyon ise bu yerleştirme işlemine verilen addır. Tıpta implantasyon, bir materyalin vücut içerisine yerleştirilmesi anlamına gelir.

Dental implant ise; eksik olan dişlerden dolayı kaybedilen estetiğin ve fonksiyonun tekrar sağlanması amacıyla, alveoler kemik içerisine, üzerine veya mukozaya cerrahi olarak yerleştirilen, üzerine protetik üst yapının yapıldığı, doku uyumlu malzemelerden üretilen materyallerdir (61).

4.7.1. Dental İmplantların Tarihsel Gelişimi

Dental implantlara ait ilk bulgu, milattan sonra 600 yıllarında yaşayan Mayalara ait olup alt çene kemiği üzerinde, eksik dişlerin yerine implante edilmiş inorganik materyaller varlığı, bir mezar kazısında tespit edilmiştir (62). Yapılan arkeolojik çalışmalarda, oyulmuş taş ve öküz kemiklerinin, ilk çağlarda Mısır, Arap ve Çin uygarlıklarında diş implantasyonlarında kullanıldığı ve transplantasyon yapılan birçok çene kemiğiyle karşılaşılmıştır. Eski Mısır uygarlıklarında, deniz kabukları şekillendirilip çene kemiğine yerleştirilmiş ve kalsiyum karbonat içerdikleri için kemikle bütünleştikleri görülmüştür (62).

19. yüzyılın başlarında, kemik içi implantların ilk şekilleri ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (63). Oral implantolojide, ilk kayıtlı çalışma, 1809 yılında, *Maggiolo* tarafından yapılmış ve taze çekim boşluğuna immedat tek aşamalı altın implantlar yerleştirilmiştir (64). Greenfield, 1913'te klinik olarak ilk defa uygulanan endosteal implant sistemi olan, iridyum-platin (Ir-Pt) kafes şeklinde olan implantın memnun edici sonuçları olduğunu bildirmiştir (65).

Dental implantların, klinik olarak ilk olarak uygulanması vital mikroskop yöntemiyle *Per-ingvar Branemark* tarafından, 1965 yılında gerçekleştirilmiştir.

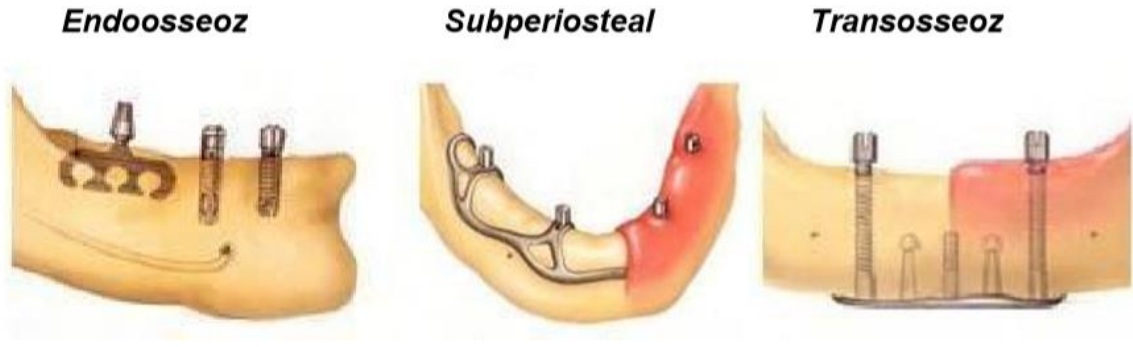
Branemark grubunun çalışmaları, oral implantolojide uzun sureli, bilimsel ve klinik araştırmaları gidermesi bakımından çok önemli olmuştur (66). Bugün; minimum risk ve komplikasyon bildirimiyle, yılda yaklaşık 450.000 dental implant, %95 başarı oranıyla hastalara uygulanmaktadır (67).

1980'lerde, osteointegrasyon, diş hekimliğinde kısmi ve total dişsizliğin yol atığı kaybın tedavisine temel bir boyut kazandırmıştır (68). Dental implantlar, parsiyel ve total dişsizlik durumlarında hareketli ve sabit protezlere alternatif olarak son yıllarda başarılı ve yaygın olarak kullanılmaktadır (69).

4.7.2. Dental İmplantların Sınıflandırılması

Dental implantlar kemik ile olan ilişkilerine göre şu şekilde sınıflandırılır:

- 1. Endosseoz implantlar:** Endosseoz implantlar, yani kemik içi implantlar, dişsiz alanda alveol kemik içerisine açılan yuvaya yerleştirilen implantlardır. Günümüzde en çok kullanılan implant tipidir. Endosseoz implantlar kendi içinde; kök (silindirik), blade (bıçak şeklinde) ve screw (vida) şeklinde formlara sahiptir (70).
- 2. Subperiosteal implantlar:** Subperiosteal implantlar, alveoler kret yüzeyi ile mukoza arasına yerleştirilen, hastaya özel olarak tasarlanan implantlardır. Bu tip implantlar, enfeksiyon oluşturma riskinin yüksek olması nedeniyle günümüzde pek fazla tercih edilmemektedir (70, 71).
- 3. Transosseoz implantlar:** Transosseoz implantlar, mandibulanın alt kenarından girip, oral mukozadan çıkan implantlardır. Zor ve kapsamlı cerrahi tekniğe sahip olmaları nedeniyle çok yaygın kullanım alanına sahip değillerdir (71) (Resim 2).



Resim 2. Dental implantların kemik ile olan ilişkilerine göre sınıflandırılması

4.7.3. Dental İmplantların Yüzey Özellikleri

Dental implant ve kemik arasındaki bağlantının sağlanmasında, kemiğin kalitesi, implant materyalinin doku uyumu ve dizaynı gibi özelliklerin yanı sıra, implant yüzey özelliklerinin de önemli bir rolü bulunmaktadır (72). Cerrahi olarak uygun alana yerleştirilen implantın ankraj sağlayabilmesi için yüksek oranda kemik-implant bağlantısına ihtiyacı vardır. Yapılan birçok çalışma, osteoblastik hücrelerin, pürüzlü yüzeylere daha kolay ve fazla tutunduğunu göstermiştir (73-75).

İmplantlar, tarihsel gelişimini tamamlarken, ilk üretilen implantlar düz yüzeyli olarak tasarlanmış ve mikroporozitesini artırıcı ekstra bir işlem uygulanmamıştır. Yüzey pürüzlülüğünün, yüzey alanını artırarak kemik-implant temasını arttıracak prensibinden yola çıkılarak, mikroporoziteyi artırıcı yüzey kaplama teknikleri geliştirilmiştir.

İmplantlar yüzey özelliklerine göre şu şekilde sınıflandırılır (76).

- Titanyum Plazma Sprey Yüzeyler (TPS Yüzeyler)
- Asitle Pürüzlendirilmiş Yüzeyler
- Kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş yüzeyler
- Hidroksiapatit kaplı yüzeyler (HA Yüzeyler)
- Okside edilmiş yüzeyler

4.7.4. Osteoentegrasyon

Biyolojik bir terim olan osteoentegrasyon, ilk olarak, Branemark tarafından *‘ışık mikroskobu büyütmesi düzeyinde yaşayan kemiğin bir implantın yüzeyi ile doğrudan teması’* olarak tanımlanmıştır (77). Albrektsson, osteoentegrasyonu *‘canlı kemik ile yük taşıyan bir implant yüzeyi arasında direkt, fonksiyonel ve yapısal bağlantı’* şeklinde tariflemiştir (78). Zarb’ın osteoentegrasyon tanımı ise *‘alloplastik materyallerin fonksiyonel yüklemesi esnasında, kemikte klinik olarak asemptomatik rijit fiksasyonunun elde edilmesi ve devam ettirilmesi işlemi’* şeklindedir (79). El Askary’e göre osteoentegrasyon; *‘normal olarak yeniden şekillenmiş kemik ile implant yüzeyi arasında bağ dokusu olmaksızın kurulan direkt bağlantı’* olarak tanımlamıştır (80).

Osteoentegrasyon, zamansal bir kavramdır. Albrektsson ve Johansson, yaptıkları çalışma sonucunda; implant yerleştirildikten birkaç hafta sonra, osteoentegrasyonun yeterli olduğuna ait bulgu bulamamışken, implant yerleşimini takiben birkaç ay sonra, yüksek oranda kemik-implant teması olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu veriler, osteoentegrasyonun, zamanla dereceli olarak artan ve gelişen biyolojik bir süreç olduğunu göstermiştir (81).

Cerrahi olarak hazırlanmış bir sokete implant yerleştirildiğinde, vasküler ve immünolojik bir dizi olay gerçekleşir. Zamanla, kemik ve implant arasında, reperatif osteogenez ile yeni kemik oluşumu gerçekleşmekte ve bu durum, implantın klinik olarak fiksasyonunu sağlamaktadır (82).

Dental implantın kemiğe yerleştirilmesinden sonra çevre kemikte gerçekleşen iyileşme süreci zamana bağlı olarak şu şekilde sıralanabilir.

- **İlk 3 gün:** İnflamasyon fazı
- **İlk 1 ay:** Granülasyon dokusu oluşumu, anjiogenez ve fibroplazi
- **4 hafta–2 ay:** Primer kemik oluşumu
- **2 ay–4 ay:** Sekonder kemik oluşumu
- **3. aydan sonra:** Kemiğin yeniden şekillenmesinin devam etmesi (83-85).

4.7.4.1. Osteointegrasyonu Etkileyen Faktörler

Osteoentegrasyonu Olumlu Etkileyen Faktörler

- İmplant dizaynı ve kimyasal kompozisyonu,
- İmplant yüzey topografisi,
- İmplant materyali,
- İmplant şekli,
- İmplant uzunluğu ve çapı,
- İmplant yüzey tabakaları,
- Mevcut kemiğin durumu ve kemiğin iyileşme potansiyeli,
- Primer mekanik stabilizasyon,
- Yükleme koşulları,
- Osteojenik biyolojik tabakalar,
- Kemik greftleme gibi tedavilerin uygulanması,
- Biyolojik stimülasyon,

Osteoentegrasyonu Olumsuz Etkileyen Faktörler

- Aşırı implant mobilitesi ve mikrohareketler,
- Uygun olmayan implant yüzey pürüzlülüğü,
- Radyasyon terapisi,
- Farmakolojik ajanlar (bisfosfonatlar, siklosporin A, methotrexate, cis-platinum, warfarin, heparin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI) ve özellikle COX-2 inhibitörleri),
- Hastayla ilgili faktörler (osteopöroz, romatoid artrit, ileri yaş, besin yetersizlikleri, renal yetmezlik ve sigara kullanımı vb.) (86-89).

4.7.5. Dental İmplantlarda Başarı Kriterleri

Dental implantların yaygın olarak kullanılmaya başlamasının ardından, uygulanan tedavilerin ne kadar başarılı olduğu ve bunların değerlendirilmesi büyük önem kazanmıştır. Bu kriterler şu şekilde belirlenmiştir:

- Diş veya diğer dental implantlara bağlı olmayan cerrahi olarak yerleştirilen implant, klinik olarak test edildiğinde mobil olmamalıdır.
- Radyografta, implant ile kemik arasındaki alanda hiçbir radyolusensi görülmemelidir.
- Dental implantın yerleştirildiği ilk yıl için kemik kaybı en fazla 0,4 mm veya 0,5 mm, birinci yıl sonrası her yıl için yıllık dikey kemik kaybı 0,2 mm' den az olmalıdır.
- Dental implant klinik olarak incelendiğinde; ağrı, enfeksiyon, nöropati, parestezi veya mandibular kanalın ihlal edilmesi gibi sürekli devam eden semptom veya irreversible belirti olmamalıdır.
- Hastaların 5 yıllık takip sonuçlarında başarı oranı en az %85, 10 yıllık takip sonrası başarı oranı en az %80 olmalıdır (90, 91).

Albrektsson ve ark.'nın 2019 yılında yaptığı meta-analiz sonucunda, kabul edilen implant sağlık kalite skalası, dental implantların olası diağnozuna göre sınıflandırılmasına, uygun prognoz ve tedavi alternatiflerinin belirlenmesine olanak sağlamıştır (92) (Tablo1).

Tablo 1. İmplant Sağlık Kalite Skalası

GRUP	KLİNİK DURUMLAR	YÖNETİM (TEDAVİ)
1. BAŞARI	Fonksiyonda ağrı veya hassasiyet yok Mobilite yok Radyografik kemik kaybı<2mm Sondlamada kanama yok Eksuda öyküsü yok	Rutin Takip Prosedürü
2.SURVİVAL(TATMİN KAR SAĞLIK)	Ağrı yok Mobilite yok 2-4 mm radyografik kemik kaybı Eksuda öyküsü yok	Stres azaltılması Kontrol randevuları arasında daha kısa aralıklar Gingivoplasti Yıllık radyograflar
3.SURVİVAL (BOZUK SAĞLIK)	Fonksiyonda ağrı yok Mobilite yok Radyografik kemik kaybı>4mm Sondlama Derinliği>7mm Eksuda hikayesi olabilir	Stres azaltılması Medikal tedavi(antibiyotikler,klorheksidin) Cerrahi müdahale ve revizyon Protez veya implantlarda değişim
4.BAŞARISIZLIK (KLİNİK veya MUTLAK BAŞARISIZLIK)	Aşağıdakilerden herhangi birisi: Fonksiyonda ağrı Mobilite İmplantın boyunun yarısında fazla radyografik kemik kaybı Kontrol edilemeyen eksuda Ağızda artık bulunmaması	İmplantın çıkarılması

4.7.6. Dental İmplantlarda Başarısızlık

Dental implantların başarıları kadar başarısızlıkları da önemlidir. İmplant başarısızlıklarını dönemlerine göre üçe ayırabiliriz (93).

- **Erken Dönem Başarısızlıklar:** Osteoentegrasyondan önce gerçekleşen başarısızlıklar, birincil olarak cerrahi ve postoperatif komplikasyonlar sonucu oluşmaktadır. Kemikğin niteliğinin yetersiz oluşu erken dönem kayıplar için zemin oluşturur.
- **Ara Dönem Başarısızlıklar:** İmplantın işlev gördüğü ilk yıldan itibaren 5 yıla kadar olan dönemdeki başarısızlıkları kapsar.
- **Geç Dönem Başarısızlıklar:** Osteoentegrasyon periyodundan sonra gerçekleşen başarısızlıklar, genellikle restoratif safha ya da sonrasında ortaya çıkmaktadır. 5-10 yıl ve daha fazla bir süreci kapsamaktadır. Peri-implanter hastalıklar ve yorulmaya bağlı kırıkların görülmesi bu dönemi kapsamaktadır.

4.7.6.1. İmplantların Başarısızlığına Etki Eden Faktörler (94)

- Travmatik cerrahi,
- Asepsi ve antisepsi şartlarına uyulmaması,
- Hekimin cerrahi, protez ve diğer aşamalarda yaptığı hatalar,
- İmplant üzerinde stres meydana getirilebilecek aşırı protez yükü,
- Psikolojik sorunlu hastalar,
- İmplant yüzeyinde oluşabilecek organik ve inorganik kontaminasyon,
- Yetersiz kemik kalitesi ve kantitesi olarak gruplandırılmıştır.

4.7.6.2. Dental İmplantlarda Görülen Komplikasyonlar

1) Intraoperatif komplikasyonlar

- Maksiller ya da nazal sinüs perforasyonları,
- Hemoraji, kanama alanlarının olması,
- Sinir hasarı,
- Atrofik çenelerde kırıkların meydana gelmesi,
- Primer stabilitenin sağlanmaması,

- Uygunsuz yerleştirilen dental implantın meydana getirdiği sonuçlar,
 - ✓ Kemikte meydana gelen perforasyon alanları,
 - ✓ Kemik dehisensleri,
 - ✓ Komşu dişlerin kök yüzeylerinin zedelenmesi,
 - ✓ İmplantın kemiğin içerisine yeterince gömülmemesi (boyun kısmının açık kalması),
 - ✓ İmplantın kemiğin içine gereğinden fazla gömülmesi,
 - ✓ İmplantın fazla açılı yerleştirilmesi,
 - ✓ İmplant frezlerinin dental implantla boy ve çap uyumunu sağlamaması.

2) Postoperatif komplikasyonlar

- Erken dönem komplikasyonlar
 - ✓ Ödem,
 - ✓ Hemoraji,
 - ✓ Hematom,
 - ✓ Erken enfeksiyon,
 - ✓ Cerrahi amfizem,
 - ✓ İmplant mobilitesi,
 - ✓ Yara kenarı mobilitesi ve mukozal perforasyon,
 - ✓ Kapatma vidalarının gevşek kalması veya düşmesi,
- Geç dönem komplikasyonlar
 - ✓ Yumuşak doku patolojileri,
 - ✓ Sert doku patolojileri,
 - ✓ Peri-implantitis,

3) Protetik komplikasyonlar

- Estetik fonksiyon eksikliği,
- Fonksiyonel komplikasyonlar,
- İmplantların uygunsuz yerleşimi ve eksen yönü,
- Protetik postun kaybı ve kırık oluşumu,
- Okluzal vidaların kaybı ve kırığı,
- İmplant vida kırığı,

- İmplantın kaybı (95, 96).

Başarılı bir osteointegrasyondan sonra görülen, implantın mobilitisine, estetik ve fonksiyon kaybına neden olabilecek en önemli komplikasyonlardan biri peri-implantitistir (97, 98).

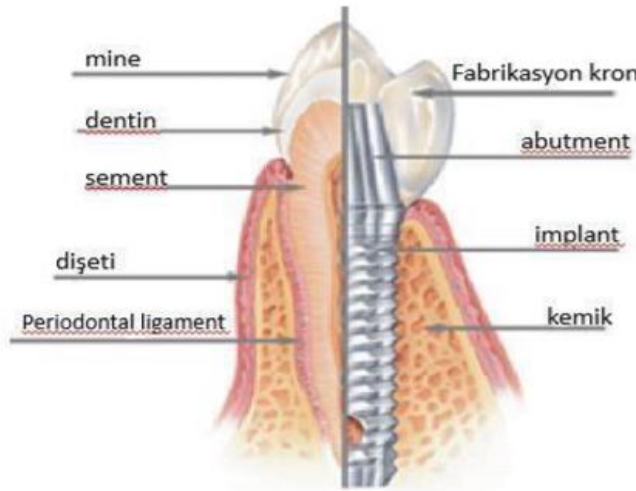
4.7.7. Peri-implant Dokular

Doğal diş çevresi ve dental implant çevresindeki dokular incelendiğinde, birbirlerine birçok yönden benzer olmalarına rağmen, aralarında anatomik ve histolojik olarak belirgin farklılıklar mevcuttur (99). Peri-implanter dokuları, periodontal dokulardan ayıran temel farklardan birincisi, implantın çevresinde periodontal ligament ve sementin olmamasıdır. Doğal dişlerin çevresindeki dişeti bölgesinde bulunan dentogingival fibriller ve periodontal ligament fibrilleri, peri-implanter dokuların çevresinde bulunmamaktadır. İmplant çevresinde dentogingival fibrillerin bulunmaması sonucunda, bakterilerin mukoza altındaki dokulara penetrasyonunu engelleyen fiziksel bariyer özelliği azalmaktadır. Bakteri penetrasyonunun artması sebebiyle, implant çevresinde bulunan oluk, dişeti oluşuna kıyasla daha derindir ve sulkusun derin olması, bakterilerin ortamdaki dokulara penetrasyonunu engelleyen fiziksel bariyer özelliği azalmaktadır. Bakteri penetrasyonunun artması sebebiyle, implant çevresinde bulunan oluk, dişeti oluşuna kıyasla daha derindir ve sulkusun derin olması, bakterilerin ortamdaki dokulara penetrasyonunu engelleyen fiziksel bariyer özelliği azalmaktadır. Bakteri penetrasyonunun artması sebebiyle, implant çevresinde bulunan oluk, dişeti oluşuna kıyasla daha derindir ve sulkusun derin olması, bakterilerin ortamdaki dokulara penetrasyonunu engelleyen fiziksel bariyer özelliği azalmaktadır. Yine doğal dişlerle karşılaştırıldığında, implant-kemik arayüzü de farklılıklar göstermektedir. İmplant ve kemik arasında direkt osteoentegrasyon ile bağlantı sağlanırken, doğal dişler, periodontal ligament ve sharpey lifleri sayesinde alveol kemiğine tutunmaktadırlar. Doğal diş destekleyen 0,25 mm kalınlığında periodontal ligament aralığı mevcuttur. Dental implantta doğal dişin aksine böyle bir aralık mevcut değildir. İmplant ve kemik arasındaki temas lifler aracılığı ile değil doğrudan doğruya sağlanır. Direkt oluşan bu temas ile boşluğun olmaması implantın ankiloz durumuna katkı sağlar (Resim 3). Dental implantlar, kemiğe direkt bağlantı sağladığı için uygulanan kuvveti süspanse edememektedir. Bunlara ek olarak, peri-implant doku çevresinde peridontal ligament içerisinde bulunan mekanoreseptörler de bulunmamaktadır (99, 101).

Dental implantlar çevresindeki supraalveoler bağ dokusu, doğal dişlere benzer şekilde 1-1,5 mm vertikal yüksekliğe sahiptir. Her iki doku da

çevresindeki dokulara hemidesmozomlar aracılığı ile tutunmaktadır. Bu benzer özelliklerinin yanı sıra, implant çevresindeki bağ dokusu, doğal diş çevresiyle kıyaslandığında, daha yüksek lif oranı içermekte ve daha düşük yoğunlukta hücre barındırmaktadır. Bu durum, histomorfolojik açıdan skar dokusunu andırmaktadır. Bu skar benzeri doku yapısı, liflerin sert dokuya tutunmasında zorluk yaşamasına ve mevcut zayıf kan dolaşımı, implant çevresi dokuları doğal dişe göre daha savunmasız bırakmaktadır (101).

Dental implant çevresindeki yumuşak doku, sağlıklı dental dokulardaki gibi keratinize olan ve keratinize olmayan epitelden meydana gelmektedir. Hem doğal diş çevresindeki hem de dental implant çevresindeki epitel 2 mm keratinize bariyer içermektedir (99).

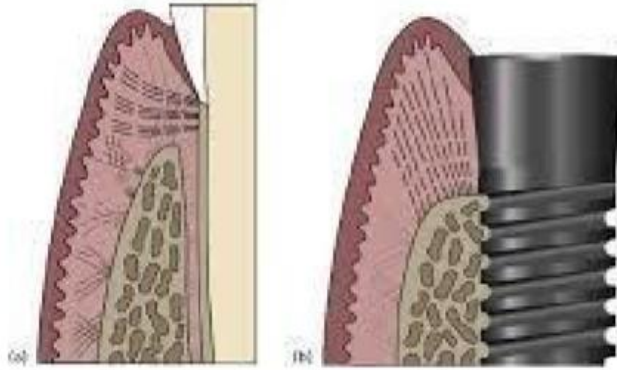


Resim 3. Dental implant ve doğal dişin karşılaştırılması

Dental implantlarda, kollajen lif demetleri doğal dişlerden farklı olarak, implant yüzeyine paralel seyretmektedir (Resim 4) (99).

Doğal diş yapılarının ve dental implantların ağız ortamına açılıyor olması, epitelyal tabakanın bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Dişeti ve dental implant etrafındaki mukozanın temel görevi, içerdiği anatomik yapıları mekanik ve biyolojik etkilerden korumaktır. Mukozanın koruyucu etkisi yeterli biyolojik genişlik ile orantılıdır. Biyolojik genişlik, doğal dental yapılarda bağ dokusu ve epitelyal bağlantılardan oluşur. Epitelyal ataçmanın koruyucu

işlevini, bağ dokusu fiziksel bir mekanoreseptör işleviyle tamamlar. Bu iki yapı birlikte '*biyolojik genişliği*' meydana getirir. Doğal dişler çevresindeki boyutu ortalama 2,04 mm'dir. Bu yapı dental implant çevresinde de aynı işlevi görmektedir. Her ne kadar içerdiği bağ dokusu lifleri implant gövdesi ve dayanak kısmına paralel seyreitse de, epitel ve bağ dokusunun toplam boyutu diş çevresine benzer düzeydedir (102).



Resim 4. Doğal dişte ve implantta kollajen fibrillerin seyri

4.8. Peri-implant Hastalıkların Tanımı, Prevelansı ve Sınıflandırılması

Kullanımları esnasında, dental implantlar çevresinde birçok duruma bağlı olarak komplikasyonlar, estetik ve fonksiyonel kayıplar meydana gelmektedir. Bu biyolojik komplikasyonlar; peri-implant mukozitis, peri-implantitis, yumuşak ve sert dokunun tümüyle ortadan kalkması gibi durumları içermektedir (103).

4.8.1. Peri-İmplant Mukozitis; osteoentegre olmuş dental implant çevresindeki yumuşak dokuda gözlenen, geri dönüşümlü enflamatuvar bir durumdur. Osteoentegrasyon esnasında meydana gelen remodeling safhasında rezorbsiyon dışında kemik kaybı gözlenmez (104). Klinik incelemede, mukozada enflamasyon, eritem ve sondlamada kanama ile karakterize bir tablo çizer. Tedavi edilemediği takdirde, sondlamada artış, ödem ve süpürasyon meydana gelir (100, 105).

Peri-implanter mukozitis, osteoentegre olmuş dental implant çevresinde, bakteriyel biofilm tabakası birikimini takiben sağlıklı peri-implanter

mukozada meydana gelen enflamatuvar bir süreçtir. Yapılan çalışmalarda, dental implant çevresindeki biyofilmin deneysel olarak birikiminin artması sonucu, peri-implanter dokularda enflamatuvar cevabın arttığı görülmüştür. (105-107).

21 günlük deneysel olarak biyofilm oluşturulmuş implant çevresi ile sağlıklı implant dokusundan elde edilen biyopsi örneklerinde, biyofilm oluşturulmuş dokunun çevresinde artmış T ve B lenfosit oranı gözlenmektedir (107). Enflamasyonun klinik belirtilerinin ortadan kaybolması, bakteriyel biyofilm kontrolünün sağlanması ile birlikte üç haftadan daha uzun sürebilmektedir (108).

4.8.2. Peri-İmplantitis: Dental implant çevresindeki dokuyu destekleyen yumuşak ve sert dokunun kaybı ile karakterize periodontal durumdur (106). Peri-implantitisin klinik belirtileri; enflamasyon, kızarıklık, ödem, dişeti büyümesi, süpürasyon, süpürasyon olmadan sondlamada kanama artışı, sondlama derinliğinde artış ve klinik ataçman kaybıdır (109). Yapılan klinik çalışmalarda, peri-implanter mukozitis, dental implant uygulanan hastaların % 50'sinde ve implantların %79-90'ında, peri-implantitis ise dental implant uygulanan hastaların %12-43'ünde ve implantların %28-56'sında görülmüştür (110).

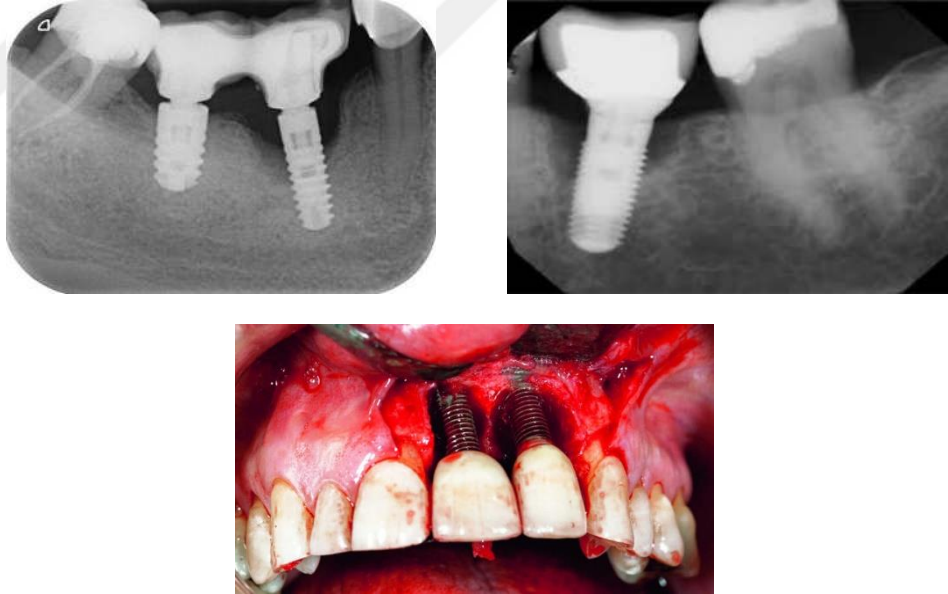
Peri-implantitis düzeyi ve ilerlemesi; konak cevabına, mikroorganizma patogeneze ve bireye bağlı faktörlere, hekimin cerrahi işlem esnasındaki sterilizasyona dikkat etmesine göre şekillenir. Oral hijyen eksikliği, dental plağın yeterince uzaklaştırılamaması, hastanın medikal geçmişi (diabet, osteoporoz, daha önceden mevcut olan periodontitis hikayesi, kullandığı ilaçlar, radyoterapi, kemoterapi öyküsü, alkol kullanımı, sigara kullanımı) hastalığın görülme sıklığını ve şiddetini arttıran önemli durumlar arasında yer almaktadır. Bununla beraber, periodontal fenotip ile peri-implanter hastalık arasında kesin bir bağlantı kurulamamıştır (111).

Radyografik incelemelerde, sıklıkla, dental implant çevresinde çepeçevre bir kemik kaybı gözlenmiştir (112). Peri-implantitis tedavi edilmediği

takdirde, osteoentegrasyonun bozulması ve bunun sonucunda, implantın kaybı ile sonuçlanmaktadır (113, 114) (Resim 5).

Peri-implantitis lezyonları incelendiğinde, artmış sayı ve yoğunlukta plazma hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller ile lezyonların komşuluğunda damarsal anastomozun arttığı gözlenmiştir (115). İncelenen peri-implantitis olgularının birçoğunda, lezyonların cep epitelinin hemen lateralinde yer aldığı ve krestal kemikten sağlıklı bir bağ dokusu ile ayrıldığı görülmektedir (109, 116).

Genel olarak, periodontal patojen bakteriler, implant bölgelerinden bağımsız şekilde izole edilebilmektedir. İmplantın periodontal sağlığından bağımsız olarak mikrobiyal dağılım saptanmaktadır. Buna rağmen, sağlıklı implant ve peri-implantitisli alanlar karşılaştırıldığında, *P. gingivalis* ve *T. forsythia* çoğunlukta olmakla birlikte buna ek 19 türün mevcut olduğu gözlenmiştir (115, 117).



Resim 5. Peri-İmplantitisin Ağız İçi ve Periapikal Filmi

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, dental implantların çevresinde destek kemik kaybı gözlenen peri-implantitis bulgularının, başlamasından ilerlemesine kadar temel faktörün, submukozal biyofilm tabakası olduğu ileri

sürülmüştür (106, 118). Çalışmalar, periodontal ceplerdeki suşların, dental implant çevresindeki mikrobiyal dental plaktaki suşlarla benzer olduğunu göstermektedir (119). Sağlıklı implant ve peri-implant mukozitise sahip bireylerde, peri-implant sulkus (PİS) florasının, sağlıklı ve gingivitise sahip sulkus florasına, peri-implantitis florasının ise ileri yıkıma uğramış derin periodontal ceplerdeki flora ile benzer olduğu gözlenmiştir. Gingivitisin periodontitise ilerlemesi gibi peri-mukozitis de tedavi edilmediğinde peri-implantitise dönüşmektedir. Fakat bugünkü elimizde bulunan literatürlerle bu durum tam olarak aydınlatılamamıştır.

Peri-implantitis'in etyolojik faktörleri ise; mikrobiyal dental plak, yetersiz ağız hijyeni, sigara (günde 10 taneden fazla içmek), sistemik hastalıklar (diabet vs.), mevcut dentisyonda periodontal hastalık bulunup bulunmaması, hastanın periodontitis geçmişinin olması, keratinize dişeti miktarının yetersiz olması (119), aşırı ve hatalı okluzal yükleme, biyolojik genişlik ihlali ve travmatik implant cerrahisidir (113, 120-122).

Froum ve Rosen 2012 de yayınladıkları makalede, peri-implantitis teşhisinde kullanılan diagnostik kriterlerde standardizasyonun olmaması fikrinden yola çıkarak; peri-implantitisin klinik sınıflamasını 'erken evre', 'orta evre' ve 'ilerlemiş evre' olarak 3 kategoride sınıflamıştır (123).

- **Erken Evre:**

- ✓ Sondlama derinliği $\geq 4\text{mm}$,
- ✓ İmplant etrafında iki veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı,
- ✓ İmplant uzunluğu boyunca kemik kaybı %25' den az.

- **Orta Evre:**

- ✓ Sondlama derinliği $\geq 6\text{mm}$,
- ✓ İmplant etrafında iki veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı,
- ✓ İmplant uzunluğu boyunca kemik kaybı %25 ile %50 arasında.

- **İlerlemiş Evre:**

- ✓ Sondlama derinliği $\geq 6\text{mm}$,

- ✓ İmplant etrafında iki veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı,
- ✓ İmplant uzunluğu boyunca kemik kaybı %50' den fazla.

Peri-İmplantitisin Lokal Etyolojik Faktörleri :

- ✓ Kötü oral hijyen,
- ✓ İmplant yüzey özellikleri,
- ✓ Yetersiz kemik miktarı ve/veya kalitesi,
- ✓ Keratinize dişeti eksikliği (şüpheli),
- ✓ Cerrahi teknik,
- ✓ Periost travması,
- ✓ Frezleme esnasında kemiğin aşırı ısınması,
- ✓ İmplant yüklemesi sırasında aşırı kemik ısınması,
- ✓ İmplant yerleştirildikten sonra kemikteki biyomekanik stress,
- ✓ Temizlenemeyen siman artıkları,
- ✓ Yükleme zamanının gecikmesi,

Peri-İmplantitisin Sistemik Etyolojik Faktörleri:

- ✓ Sigara kullanımı,
- ✓ Alkol bağımlılığı,
- ✓ Genetik yatkınlık,
- ✓ Geçmişte periodontitis hikayesi,
- ✓ Diabetes mellitus,
- ✓ Kortikosteroid kullanımı,
- ✓ Osteoporoz hastaları,
- ✓ Kemoterapi ve radyoterapi tedavisi,
- ✓ Bifosfonat kullanımı.

4.9. Dişeti Oluğu Sıvısı – Peri-implanter Oluk Sıvısı

Hastalıkların diagnozu ve hastalık durumunun ortaya konulması için birçok vücut sıvısı, kanıtlanmış klinik örnekler olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Kan, serebrospinal sıvı, serum, tükürük, idrar, DOS, vajinal salgılar, peritoneal

sıvılar ve plevral sıvılar bunlardan sadece bazılarıdır (124). DOS, dişeti oluğunda bulunan ve bu oluktan oral kavite içine akış gösteren bir sıvıdır.

DOS'un içeriği ve birçok savunma mekanizmasında yer alması uzun süredir araştırılmaktadır (125). Birçok araştırmacı, DOS'un, enflamasyon durumlarında artan bir sıvı olduğunu düşünse de yapılan çalışmalar, sağlıklı gingival dokularda çok az varolan doku transudası olduğunu düşünmektedir (126).

DOS'un iki mekanizmaya göre salgılandığı düşünülmektedir: Bunlardan birincisi, osmotik değişimlerden kaynaklanan bir DOS sentezidir. İkinci ve kabul gören mekanizma ise; enflamasyonun uyarılması sonucu meydana geldiği yönündedir.

Subgingival mikrobiyal plağın birikmesi sonucu, bakterilerin ortama salgıladıkları ürün miktarında artış olur. Meydana gelen osmotik değişime bağlı olarak, dişeti dokusundan dişeti oluğuna doğru bir akım gerçekleşir. Biriken bu dokuların artışına bağlı olarak, önce dişeti epitelinde bir kalınlaşma meydana gelir ve ilerlemesi halinde bağ dokusuna doğru devam eder. Bu mikrobiyal bakteri ürünlerinin enzimatik, toksik ve antijenik özelliklerine ilişkin olarak dokuda enflamasyon süreci tetiklenir. Bütün bu olaylar sonucunda, sağlıklı meydana gelen DOS'dan, enflamasyon sürecinde meydana gelen DOS içeriğine geçiş söz konusudur (124, 125, 127).

4.9.1. DOS'un İçeriği

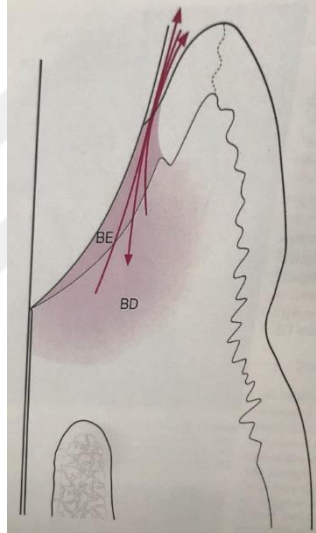
DOS'un primer kaynağının sıvı kısmını, dişeti çevresindeki mikrosızıntı meydana getirmektedir. DOS'un içeriği, dokudan dişeti oluğuna doğru akışı sırasında katettiği yoldaki serum, bağ dokusu, enflamatuar hücreler ve DOS'daki bakterilerden oluşur (124, 128).

DOS içeriği genel olarak; hücresel bileşenler, elektrolitler, organik bileşenler, bakteriyel-metabolik ürünler, endotoksinler, antibakteriyel faktörler, enzim ürünleri, enzim-inhibitörleri, immünoglobülinler, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, sitokinler ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır. DOS'un organik içeriği ise, seruma benzer ve lokal olarak üretilen ürünleri (örn:

immünoglobulinler, kompleman bileşenleri) de içinde taşır. Bu ürünler, periodontal hastalıkların teşhis ve tedavisinde, biyobelirteç düzeyinde, çok önemli bir potansiyele sahiptir. Ayrıca DOS'da, normal olarak serumda bulunmayan metabolik ürünler de bulunur ve bazı bakteriyel ürünler DOS'un karakteristik özelliklerini oluştururlar.

Peridonsiyumun savunma mekanizmalarından birisi birleşim epitelidir. DOS aynı zamanda, birleşim epitelinin devamlılığının sağlanmasına katkıda bulunur. İçeriğinde barındırdığı lökositler ve makrofajlar ile dişeti oluğundaki savunmada anahtar rol üstlenmiştir (129).

BE: Birleşim Epiteli **BD:** Bağ Dokusu



Resim 6. Birleşim Epiteli

4.9.1.1. Hücresel Bileşenleri

DOS içeriği; diş yüzeyine tutunmuş bakteriyel biyofilm ile periodontal dokulardaki hücreler arasında etkileşim sonucunda belirlenir. Hücresel içeriğini; deskuamasyona uğrayan epitel hücreleri, bakteriler, virüsler, savunma hücreleri (PMNL, monosit/makrofaj, lenfositler, lökositler) ve eritrositler oluşturur (46, 129-131).

Tüm epitelyal yüzeylerde olduğu gibi, birleşim epitelinde ve sulkuler epitelde bir yapım-yıkım mekanizması vardır. Bu siklus *turn-over* olarak adlandırılır (132). DOS içerisindeki epitel hücrelerinin artışı bu siklusun

hızlandığını kanıtlar niteliktedir. Aynı zamanda bu birleşim epiteli ve sulkuler epiteldeki hücreler, sürekli deskuamasyona uğrayıp, bakterilerin tutunmasını engelleyerek bunların ortamdan uzaklaşmasına katkı sağlar.

Lökositlerin çıkış kaynağının DOS olduğu düşünülmektedir. DOS'da; %95 oranında PMNL, %2-3 oranında monosit veya makrofaj, %1-2 oranında lenfosit bulunduğu rapor edilmiştir. Eritrosit ve kan yapıcı ürünlerin bulunması ise ilerleyici nitelikte bir enflamasyonun ve o bölgede mikrodamarsal bir hasarın söz konusu olduğunu göstermektedir (129).

4.9.1.2. Elektrolitler, Organik Bileşenler, Bakteriyel Ürünler, Metabolik Ürünler, İmmüoglobulinler ve Sitokinler

DOS'da saptanan başlıca elektrolitler; sodyum, kalsiyum ve potasyumdur. Yoğunluğu az olmakla birlikte flor, fosfat ve magnezyumda bulunmaktadır (133).

Karbonhidratlardan glukozun varlığının yanı sıra (134), protein yapıda maddeler bulunmaktadır (132). DOS içerisinde protein konsantrasyonu sabit değildir. Genel kanı, başlangıçtaki sıvının protein içeriğinin düşük düzeyde olduğu ve osmotik fark yarattığı yönündedir. Dişetindeki enflamasyonda, artan damarlanma ile sıvının protein ağırlığında artış meydana gelir (132). İlerlemiş enflamasyon alanlarında, PGE₂ gibi, vazodilastasyona, kemik rezorbsiyonuna yol açan ve kollajen sentezini inhibe eden mediyatörlere de rastlanılmıştır (135).

DOS'daki antikorlar, bölgesel enfeksiyonun immünregülasyonunda görev almaktadır. Antikorların sayısındaki artış, enfeksiyonun düzeyini ve potansiyel olarak hastalığın ilerlemesini yansıtmaktadır (136). Cep sıvısında baskın olan antibodi ise IgG'dir. DOS'da birçok serum ve bölgesel kompleman bileşeni (sağlıklı durumda C3 ve C4) de bulunmaktadır. DOS'da, laktoferrin ve myeloperoksidaz gibi, PMNL'den, enflamasyon varlığında salınan antibakteriyel faktörler de bulunmaktadır (137).

Sitokinler, DOS içeriğinin önemli bir bölümünü oluştururlar. İnterlökinler, TNF- α ve INF- γ ; DOS'da yer alan ve periodontal hastalıkların

patogenezinin daha iyi tanımlanması için yoğun şekilde incelenme alanı bulan bileşenlerdir (138).

4.9.1.3. Enzimler ve Enzim İnhibitörleri

DOS'da yukarıda sayılan ürünlerin yanında, matriksi oluşturan proteoglikanlar, lipitler, proteinler ve karbonhidratları yıkıma uğratan enzimler de vardır. Bu enzim ve inhibitörlerin, gingivitis ve periodontitis patogenezinin açıklamada yardımcı olduğu düşünülmektedir. Enzimler, konak kaynaklı ya da mikrobiyal dental plaktaki bakteriler kaynaklı olabilir (139). Bu enzimler arasında; kollajenaz, elastaz asit, alkalin fosfataz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz ve myeloperoksidaz sayılabilir (140).

4.9.1.4. Diğer Bileşenler

DOS içeriğinde birçok büyüme faktörü bulunmaktadır. DOS'da; epidermal büyüme faktörü (EGF), TGF- α (transforming büyüme faktörü- α) ve TGF- β (transforming büyüme faktörü- β), platelet türevli büyüme faktörü (PDGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) bulunmaktadır (141).

4.9.1.5. İlaçlar

Sistemik olarak uygulanan ilaçların DOS'a geçişi uzun zamandır bilinen ve oldukça iyi tanımlanmış bir mekanizmadır. Doksisiklin, minosiklin ve tetrasiklin, DOS'da varlığı tespit edilen başlıca antibiyotiklerdir (142). Spiramisin ve metronidazolün, DOS'daki düzeylerinin periodontopatojenik bakteri inhibisyonuna karşı gerekli olan konsantrasyon düzeyinin üzerine çıktığı ve bu düzeyi uzun süre devam ettiği görülmüştür. Spiramisin, DOS'daki konsantrasyonunun seruma göre daha yüksek bir düzeye ulaştığı bildirilmiştir (143).

4.9.2. DOS'un görevleri (127)

- Dişeti oluşunun sürekli yıkanarak temizlenmesini sağlamak.
- İçerdiği plazma proteinleri ile dişeti dokusunun dişin yüzeyine adezyonunu sağlamak.

- İçerdiği enzimler (lizozim, peroksidaz, laktoferrin gibi) sayesinde antibakteriyel aktivite sağlayarak konak savunmasına katkı sağlamak.
- Dişeti dokusunun korunmasını sağlamak (defans faktörleri arasında sayılmaktadır).
- Periodontal dokudaki yıkım enzimlerini kontrol ederek biyolojik biyobelirteç olarak incelenmesini sağlamak.

4.9.3. DOS Hacmini Etkileyen Faktörler

DOS hacmi her zaman sabit değildir ve bunu etkileyen faktörler vardır:

Seks hormonları: Kadın seks hormonları, vasküler permeabilityi arttırdıklarından dolayı DOS'u artırır. Hamilelik, ovulasyon ve hormonal kontraseptifler cep sıvısı miktarını artırır.

Mekanik stimülasyon: Çiğneme ve basınçlı diş fırçalama, cep sıvısı miktarını artırır. Cep içerisine yerleştirilen kağıt şeritlerin oluşturduğu çok küçük stimülasyonlar bile sıvı akışını artırır.

Sigara içmek: Sigara içmek, kısa süreli bir olay olmasına rağmen cep sıvısında belirgin bir artışa neden olur.

Günün saati: Cep sıvısı miktarında, sabah 6 akşam 10 arası saatlerde artış görülürken, günün diğer zamanlarda azalış meydana gelir (sirkadiyen ritm).

Periodontal tedavi: Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında ve iyileşme esnasında periodontal cep sıvısında artış meydana gelir.

4.9.4. DOS Toplama Yöntemleri

DOS'un toplanmasında birçok farklı yöntem mevcuttur. Dişeti oluşunun yıkanması, kapiller tüp/mikropipetlerin kullanılması, emici filtre veya kağıtların kullanılması gibi metodlarla DOS sıvısı toplanmaktadır. Bu yöntemler içerisinde en çok tercih edilen yöntem emici filtre veya kağıtların kullanımudur.

Dişeti oluşu yıkama yöntemi:

Bu teknikte, dişeti cebine, Hanks' in dengeli tuz çözeltisi gibi, genellikle sabit hacimli, izotonik bir solüsyon perfüze edilir. Buradan toplanan sıvı, seyreltilmiş DOS'u temsil etmekte ve hem hücreler hem de plazma proteinleri gibi çözülebilir bileşenleri içermektedir (132). Dişeti oluşu yıkama yönteminde

iki farklı yöntem kullanılmıştır. En basit yöntem, interdental papillaya 10 ml Hanks'ın dengeli tuz çözeltisinin damlatılması ve yeniden emilmesinin sağlanmasıyla gerçekleştirilen yöntemdir (144). İki enjeksiyon iğnesi kullanılmaktadır. Toplama iğnesi, vakumlama süresince sıvıyı örnekleme tüpünün içerisine dolumunu gerçekleştirir (140).

Diğer bir yöntem, dişeti dokularını ağzın geri kalan bölgelerinden izole eden özel bir akrilik stentin yapımını içermektedir. Bu yöntemde, dokular, peristaltik bir pompa ve bir tuz çözeltisi kullanılarak 15 dakika boyunca yıkanmaktadır. Daha sonra seyreltilmiş DOS elde edilmektedir (132). Bu tekniğin en büyük dezavantajı, aspirasyon ve yeniden aspirasyon prosedürleri sırasında, sıvıların tamamının geri dönüşüm miktarında azalma olasılığının bulunmasıdır. Diğer bir dezavantajı da seyreltme faktörü kesin belirlenemediğinden, DOS hacminin doğru bir şekilde ölçülmesinin mümkün olmamasıdır (132).

Mikropipetler (kapiller tüp):

İzolasyonu sağlanmış cep içerisine yerleştirilen, çap ve uzunlukları standart olan kapiller tüpler ile elde edilen sıvı, santrifüj edildikten sonra değerlendirilmeye alınmaktadır. Oluktan gelen DOS, kılcal etki ile boruya göç eder ve iç çap bilindiği için toplanan sıvının hacmi, DOS'un hareket ettiği mesafenin ölçülmesiyle doğru bir şekilde hesaplanabilmektedir (132).

Bu teknik, hacmi doğru olarak belirleyebilmesi ve DOS'un seyreltilmemiş bir örneğini elde etmeye olanak sağlaması açısından ideal bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu teknikte; DOS toplanacak alanlarda, DOS miktarını artıracak etkenler olmadığı sürece (enflamasyonun olmadığı), kısa bir süre içinde yeterli miktarda DOS miktarı elde etmenin zor olduğu bildirilmiştir (132).

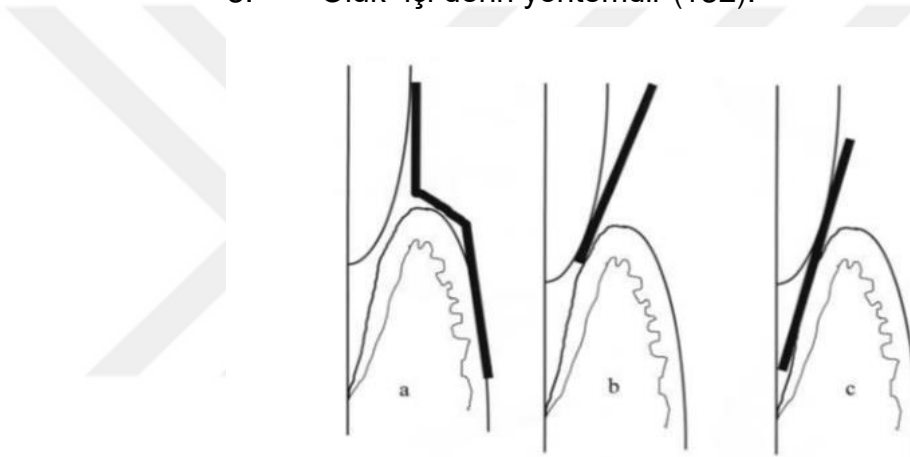
Kağıt stripler:

Ekstrasellüler ve intrasellüler methodla, sulkus içine veya dışına yerleştirilir. Loe ve Holm Petersen ilk uygulamalarında, iç kenar epitelini irite etmemek için; kağıt stripleri sulkusun ağzına 1 mm girecek şekilde

yerleştirmişlerdir. Bu amaçla, ucu yuvarlatılmış kağıt stripler kullanılabilir (145). Brill ise uyguladığı teknikte, filtre kağıtlarını cep içerisine hafif dirençle karşılaşıncaya kadar yerleştirmiştir. Bu metod, cep epiteline bir miktar irritasyon yapabilir ki bu da sıvı akışını etkileyebilir (146) (Resim 7).

Emici filtre ve kağıtlarının dişeti oluğu içerisinde konumlandırılmasında ise üç farklı yöntem mevcuttur. Bunlar ;

1. Oluk içi yüzeysel yöntem,
2. Oluk dışı yöntem,
3. Oluk içi derin yöntemdir (132).



Resim 7. Emici Filtre Kağıdı ile DOS Elde Etme Yöntemleri

İnsan çalışmalarında istenilen yaş aralığında çalışma imkanı sağlaması ve ağız boşluğunda birden fazla alandan örneklenebilmesi, DOS örneği elde edilmesinin teknik açıdan non-invaziv olmasına bağlıdır. Günümüze gelene kadar, DOS'dan, sitokinler, interlökinler, proteinaz, fosfataz, proteinler ve lokal doku yıkım ürünleri dahil olmak üzere pek çok enflamatuvar parametre izole edilebilmiştir. DOS, periodontitis ve peri-implantitis için diagnostik açıdan değerli bir belirteç olmakla birlikte, bu hastalıkların ilerleme aşamalarını da ortaya koyması açısından önemlidir. Dişeti hastalıklarının; klinik olarak erken teşhisinin yapılması, hastalık aktivitesinin belirlenmesi, hastalığın kontrol altına alınması ve ilerleyişinin engellenmesine olumlu yönde katkı sağlamaktadır (124).

Periodontal hastalık patogenezinde, konak yanıtının kritik belirleyici faktör olduğu göz önünde bulundurulduğunda, DOS içeriğinde bulunan enflamatuvar mediatör seviyelerinin saptanması, gelecekte hastalık riskini de açıklar nitelikte olacaktır. Bu risk analizi, dişe, implanta, belirli bir diş bölgesine ve bireyin periodontal hastalık yatkınlığına bağılı olabilir (46).

4.10.Tükürük

Tükürük, ağız dokuları ile aracısız ilişkili olan ve ağız sağılığının idamesi için gerekli olan yapılar arasında yer alır. Tükürüğün temel fonksiyonları; oral dokuların fizyolojik olarak sağılıklı kalmalarında, oral yüzeylerde biriken bakteri plağının mekanik olarak uzaklaştırılmasında, bakterilerin açığa çıkardığı ekzotoksin ve endotoksin ortamının nötrale edilmesinde ve bakteriyel aktivitenin kontrol edilmesinde görev alır. Aynı zamanda; diştaşı oluşumu, diş çürükleri ve bazı periodontal hastalıklar salya akışından ve yapısından etkilenmektedir. Tükürük, bezlerden salgılanan (parotis, submaksiller (submandibular), sublingual ve minör tükürük bezlerin) sıvı ile bakteri hücre döküntüleri, cep sıvısı ve yiyecek artıklarının karışmasıyla meydana gelir. Günlük total salgınım 1000-1500 ml'dir. Sekresyonun büyük bir kısmı (%90) parotis ve submandibular bezden eşit oranda salgılanmaktadır. Kalan kısmı ise (%5) sublingual bezden ve diğler minör salgı bezlerinden salgılanır. Parotis bez içeriğı seröz, diğler tükürük bezleri ise serömüközdür. Uyarılmamış salyanın salgılanma hızı 0,05 ml'den az, uyarılmış salyanın ki ise 0,5 ml'den fazla olmaktadır.

Tükürüğün fonksiyonları:

- Plak oluşumunda, gelişiminde ve metabolizmasında çok önemli bir yeri vardır.
- Diştaşı oluşumu, periodontal hastalıklar ve bazı diş çürükleri salyanın içeriğinden ve yapısından etkilenmektedir.
- Oral dokuları mekanik olarak yıkar ve temizler.
- Bakterilerin oluşturdukları asitleri tamponlar ve bakteriyel aktiviteyi kontrol altında tutar.
- Yiyeceklerin topak haline getirilerek yutulmasını kolaylaştırır.

- İçerisinde bulundurduğu amilaz ve pityalin sayesinde nişastanın sindirimine çok az miktarda katkı sağlar.

Tükürük akışını değiştiren faktörler:

- Stimülasyonun (çiğneme) tipi ve süresi: Parçaların büyüklüğü arttıkça artar.
- Diyet: Ekşi şeyler salya akım hızını artırır.
- Cinsiyet: Erkeklerde daha fazladır
- Yaş: Yaş arttıkça azalmaktadır.
- Günlük değişimler (sirkadiyen ritim): Gece istirahat minimum düzeydedir.
- Sistemik durumlar

Tükürüğün Yapısı

Tükürük, %99 su ve %1 oranında organik ve inorganik maddelerden oluşur. Salgılanmadan önce hafif asidik, salgılandıktan sonra bazikleşmeye başlar. Ph değeri ortalama 7,8'dir. Tükürük miktarı az olan kişilerde daha asidiktir. Tükürük, oral bakteriler ve ürünleri ile etkileşime giren birçok organik ve inorganik faktörleri içerir.

İnorganik faktörler:

İnorganik faktörler; iyonlar, gazlar, bikarbonat, sodyum, potasyum, kalsiyum, floridler, amonyak, tiyosiyonat ve CO₂ 'den oluşur.

- ✓ En fazla bulunan katyonlar sodyum ve potasyumdur. Sodyum miktarı salgılanma oranı ile aynı hızda artar.
- ✓ Potasyum ise salgılanma düzeyinden bağımsızdır ve sabit olarak kalır.
- ✓ En önemli anyon ise klordur. Salya akış hızının artması ile düzeyi artmaktadır.
- ✓ Bikarbonat salyada tampon görevi görür. Uyarılmamış salyada çok düşük düzeyde bulunur. Salgının artması tamponlama görevine katkı sağlar.

✓ Tiyosiyonatin ise bakteristatik etkisi vardır.

Organik faktörler:

Organik faktörler ise; enzimler (lizozim, amilaz), proteinler, immunoglobulinler, glikoproteinler, glikoz, laktoferrin, müsin, b₂-makroglobulinler, fibronektin ve antibodilerdir.

Lizozim: Bazı bakterilerin hücre duvarındaki glikopeptid, muramik asit yapılarının parçalanmasını sağlar. Gram(-) ve gram(+) bakteriler üzerinde etkilidir.

Laktoferrin: Özellikle aktinobasil türleri üzerinde antibakteriyel etkiye sahip maddedir.

Laktoperoksidaz-tiyosiyonat sistemi: Özellikle streptokoklar ve laktobasiller üzerinde etkili olup lizin ve glutamik asit gibi spesifik ajanların inhibe olmasını sağlar.

Miyeloperoksidaz: Aktinobasil türlerine antibakteriyel etkilidir. Lökositler tarafından açığa çıkartılan tükürük peroksidazına benzer enzimdir. Aynı zamanda *A.a*'nın hidroksiapatit üzerine tutunmalarını inhibe eder (147).

IgA: Salyada bulunun IgA, serum ve dokularda bulunan IgA' dan farklıdır.

4.10.1. Tükürük Antibodileri (148)

Tükürük içerisinde, cep sıvısında olduğu gibi birçok oral bakterilere karşı antipodi mevcuttur. IgA, bu türler içerisinde en baskın olanıdır. IgG ve IgM mevcut olan diğer antipodilerdir. Salyada bulunan IgA, plazmadakinden farklı bir yapıya sahiptir. Bu farklılık, tükürük yapısında polipeptid zincir ve ilave olarak J zincirinin bulunmasından gelir. Parotisteki IgA'nın, streptokokların epitel hücrelerine ataçmanını engellediği ve proteolitik enzimlere dirençli olduğu gösterilmiştir.

Tükürük içerisindeki proteolitik enzimler hem bakteri hem de konak kaynaklıdır. Bu enzimler, hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde etkili rol oynar. Bu enzimlerin etkilerini indirmek için tükürük içerisinde antiproteaz

enzimler bulunur. Periodontal hastalıkta, belirli enzimlerde artış meydana gelmektedir. Bu enzimlerden bazıları; hyaluronidaz, lipaz, katalaz, GSH-Px, kollajenazdır.

4.10.2.Tükürük Tamponları ve Koagülasyon Faktörleri

Tükürük tamponlarının esas işlevi, hidrojen iyon konsantrasyonunu(ph) dengede tutmaktır. Tükürüğün tamponlayıcı etkisi, dişlerin çürümesini engellemek için büyük önem arz eder. Tükürük içerisindeki en önemli tampon, bikarbonat-karbonik asit sistemidir. Tükürük, tamponlayıcı etkiye ek olarak pıhtılaşma faktörlerini de içerir. Faktör 8, faktör 9, faktör 10, PTA (protrombin A) ve Hageman faktörleri bu faktörlerden bazılarıdır. Bunlar yaralanma bölgelerinde dokulara bakterilerin girişini engeller (149).

Lökositler

Tükürük içerisinde, deskuame olmuş epitel hücrelerinin yanı sıra çeşitli türde lökositler bulunur. Bunların içerisinde en önemli grup PMNL'dir. Lökositlerin miktarı, kişiden kişiye ve aynı kişide, günün farklı saatlerinde bile değişiklik gösterir. Gingivitis gibi belirli enflamasyon durumlarında artış gösterir. Oral kaviteye geçişleri, bağ dokusundan cep epiteli boyunca migre olarak cep içerisine ulaşır. Bu migrasyon enflamasyonla artar ve tükürük içerisinde lökosit varlığı, gingivitisin saptanması için yararlı bir belirteç olarak kullanılır (150).

4.10.3.Tükürüğün Periodontal Patolojideki Rolü

Tükürük, plağın olgunlaşmasına ve metabolizmasına katkı sağlar. Diştaşı oluşumu, periodontal hastalık, çürük oluşumu ve ilerlemesi, tükürüğün akış hızı ve kompozisyonu ile alakalıdır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, tükürük bezlerinin çıkarılması; yara yerlerinin geç iyileşmesine, çürüğe yatkınlığın artmasına ve periodontal hastalıkta belirli düzeyde artışa neden olur. İnsanlarda tükürük salgısının azalması *xerostomia* olarak adlandırılmaktadır. Sarkoidozis, Sjörger's sendromu, Mikulicz hastalığı, radyasyon tedavisi, sialolithiasis gibi durumlarda gözlenmektedir. Bununla

birlikte, tükürüğün az salgılanması, gingival hastalıklara, diş çürüklerinde hızlı doku kaybına (sement ve servikal çürüklerin artması) neden olur.

4.11. Periodontal Hastalık ve Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi

Periodontal hastalıklar, konak immün cevabı ve patojenik bakteriler arasındaki kompleks dengenin konak doku aleyhine değişmesi sonucu, doku hasarı ve kaybına neden olan enflamatuvar etkiyle ortaya çıkan bozukluklardır. PMNL, periodontal patolojiler gibi enflamatuvar hastalıklar sürecinde proliferen olan patojenik mikroorganizmalara karşı konak cevabının primer mediatörlerindendir (151). Periodontal hastalık durumunda, PMNL'lerden, ROT içeren birçok antimikrobiyal faktörün üretildiğine işaret edilmektedir (152).

Bakteriyel antijenlerin stimülasyonunun bir sonucu olarak, PMNL'lerin üretip salgıladığı yüksek miktarda ROT'un, gingival dokuda, periodontal ligamentte ve alveol kemikte artmış oksidatif hasara neden olduğu gösterilmiştir (153).

Glutayon peroksidaz gibi antioksidanlar, doku hasarını önler. Enflamatuvar/immünolojik serum belirteçlerinden olan PCT'nin, bakteriyel ekzotoksinler, endotoksinler, TNF- α , IL-6 ve IL-2 gibi sitokinler tarafından üretimi uyarılabilmektedir (154).

Neopterin, hücreler arası ilişkiyle ve immün sistemin aktivasyonu ile ilgili bilgi vermektedir (155). Neopterin son zamanlarda, periodontal hastalıkların teşhisinde önemli bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Neopterin konsantrasyonu, hücresel bağışıklık sisteminin aktivasyonunu tespit etmek için kullanılabilir. Neopterin sentezi, INF- γ ile aktive edilen makrofaj/monosit popülasyonlarındaki aktif T lenfositleri tarafından esas olarak üretilen tüm negatif ve pozitif düzenleyici faktörlerin toplamıdır (156).

4.11.1. Glutayon peroksidaz

Vücutta, ROT oluşumunu ve bu oksijen türlerinin oluşturduğu hasarları önlemek için birçok savunma mekanizması vardır. Bunlara '*antioksidan savunma sistemleri*' veya kısaca '*antioksidanlar*' denilmektedir (157, 158).

Antioksidanlar, ROT oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için 4 farklı mekanizma gerçekleştirir.

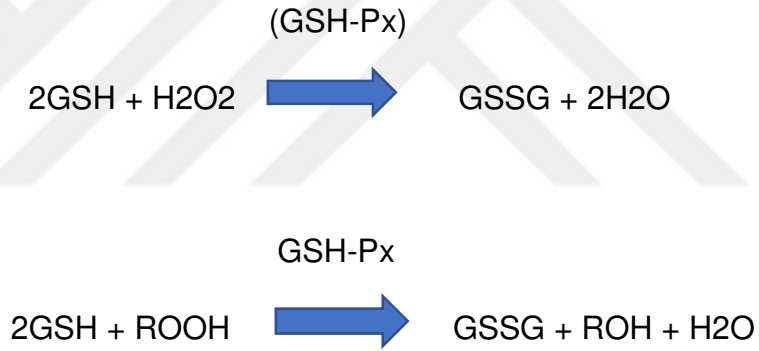
1. ROT oluşumunun engellenmesi.
2. Serbest radikal oluşum reaksiyonlarının metal iyonlarına bağlanması ile engellenmesi.
3. Antioksidan enzimatik reaksiyonlarla veya doğrudan ROT'un temizlenmesi.
4. ROT'un oluşturduğu hasarın tamir edilmesi şeklindedir (159).

Antioksidanlar aşağıdaki sınıflara ayrılmaktadır.

- **Fonksiyonlarına göre;**
 - Koruyucu olanlar
 - Radikallerin dokudaki etkilerini azaltan veya önleyen
- **Etkilerini gösterdikleri yere göre;**
 - Hücre içi
 - Hücre dışı
 - Hücre membranı
- **Çözünürlüklerine göre;**
 - Suda
 - Yağda
- **Korudukları yapılara göre;**
 - DNA
 - Protein
 - Lipit
- **Kaynaklarına göre;**
 - Endojen
 - Eksojen
- **Yapısına göre;**
 - Enzimatik
 - Non-enzimatik

Glutasyon (γ -glutamil sisteinil glisin, GSH), sistein ve glisin ile glutamik asitten oluşan, serbest sülfhidril gruplu tripeptid olup, hücre sitoplazmasında bulunan temel antioksidandır. Hücrede, indirgenmiş (GSH) ve yükseltgenmiş olarak (GSSG) bulunur. Hidrojen peroksitlerin detoksifikasyonunu sağlayan esas enzimdir. 4 selenyum atomu ihtiva eder ve tetramerik yapıdadır. Sitozol ve mitokondride bulunur. Fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır (160). Bu fonksiyonları, diğer antioksidanlarla beraber, solunum sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engellemektir (161). Eritrositler üzerinde en etkili antioksidan enzimdir.

Gsh-Px, glutasyonun indirgeyici özelliğinden faydalanarak, hidrojen peroksidin ve doymamış yağlardan meydana gelen organik hidroperoksitlerin deaktivasyonunu katalizler.



Şekil 1. Hidrojen Peroksitin Detoksifikasyonu

Peroksitlerin indirgenmesini katalizleyen GSH-Px enzimi, hücredeki indirgenmiş glutasyonu(GSH) yükseltgenmiş glutatyona (GSSG) dönüştürmektedir. Glutasyonu hidrojen donörü olarak kullanarak hidrojen peroksiti elimine etmektedir. Bu reaksiyonlar, hücre membranını, canlı organizmadaki oksidatif stresin hasarlarından korumak içindir.

GSH-Px, 2 formda bulunmaktadır .

- Selenyum bağlı GSH-Px, hem hidrojen peroksiti detoksifiye eder hem de lipid hidroperoksitleri zararlı olmayan alkollere dönüştürür.

- Selenyum bağılı olmayan GSH-Px enzimi ise, sadece lipid peroksidlerin metabolizmasından sorumludur (162).

GSH-Px enzimi, hem normal koşullar hem de oksidatif stres koşulları altında organizmada antioksidan sisteminde anahtar bir enzim olarak görülmektedir. GSH-Px aktivitesi, ilk kez sıgır eritrositinde bulunmuştur.

Periodontal Doku Hasarında ROT'un Varlığı ve Rolü

Organizmada, ROT'un oluşumu ile yok edilme hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak bilinmektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da yıkım hızında bir azalma oksidatif dengenin bozulmasına neden olur ve bu durum '*oksidatif stres*' olarak adlandırılır. Oksidatif stres, kısaca, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliğin göstergesidir. Oksidatif hasara duyarlı hücresel makromoleküllere zarar vererek, doku hasarına yol açmaktadır (16). ROT'un artmasının, birçok kronik periodontal hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir (163).

Periodontitisli bireylerin nötrofillerinde artmış serbest radikal üretimi, periodontal hastalıklarla ilişkili *F.nucleatum*, *A.a* gibi bakterilerle stimule edilebilir (164). Sağlıklı bireylerden elde edilen nötrofillerde, fusobakterilerin, ROT üretimini, sitokin (IL-1 β , TNF- α gibi) ve elastaz üretimini uyardığı gösterilmiştir (165). *F.nucleatum* plazmada olmasa bile ROT üretimini ve lipid peroksidasyonunu indüklediği yapılan in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (166). Birçok pro-enflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-8, granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör, granülosit, koloni stimule edici faktör, IL-1, IL-6), büyüme faktörlerinin (trombosit aktive edici faktör), LPS'lerin, hem in vitro hem de in vivo olarak nötrofillerin respiratuvar aktivitelerini module edebildiği ve dokularda, lokal olarak oksidatif stresi belirlemede rol oynadığı gösterilmiştir (167, 168). Bunların dışında, periodontal dokularda, yerleşik hücrelerde lokal olarak oksidatif strese neden olabilir. Sitokinler ve LPS'ler gibi uyarılar varlığında da fibroblastlar tarafından ROT üretimi olduğu gösterilmiştir (169).

Periodontal hastalıklarda, ROT'un kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, süperoksit, hidrojen peroksit gibi belirgin ajanların, osteoklastları aktive ettiği ve osteoklast ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (170, 171). Buna ek olarak, osteoklastlar tarafından üretilen ROT'un, rezorpsiyonda direkt rol oynadığı da gösterilmiştir (172, 173). In vitro olarak hidroksil radikallerinin ve hidrojen peroksitin alveoler kemik proteoglikanlarını yıkması, ROT'un, periodontitiste kemik rezorpsiyonundaki direkt etkilerini desteklemektedir (174).

ROT'un, Tip-1 kollajen üzerinde bazı etkileri bulunmaktadır (175). Süperoksit ve hidroksil radikallerinin, hidroksiprolin içeren peptitler ve kollajende, prolinleri serbestleştirerek, kollajeni ayırdığı gösterilmiştir (176). DOS'un incelendiği bir çalışmada, konak ve bakteriyel kollajenazlar tarafından kollajen proteolizine bağlı olarak, metabolit seviyelerinin arttığı ve oksidatif stresin, bu artışı direkt ya da indirekt olarak etkilediği belirtilmiştir (177).

4.11.2. Prokalsitonin C

PCT, yaklaşık 12 kDa ağırlığında, polipeptid yapısında bir hormondur. Calc-1 geni tarafından kodlanan 116 aminoasitten oluşur. Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasit içeren kalsitoninin prekürsörü olarak preprokalsitonin adı verilen öncü bir peptitten sentezlenir. Kalsitoninin kısa yarı ömrüne karşılık (10 dakika), PCT'nin yaklaşık yarı ömrü 24 saattir. Sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0,1 ng/ml'nin altındadır (178-180). Normalde, sağlıklı insanlarda serum konsantrasyonu <0,1 ng/ml olması ölçüm yöntemlerinin tespit edebileceği seviyenin çok altındadır. Serum konsantrasyonu 0,5 ng/ml'nin üstü patolojik olarak kabul edilmektedir (181).

Enfeksiyon sırasında PCT değeri 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Sistemik bulguları olan, ciddi bakteriyel, paraziter veya fungal enfeksiyonlarda 1,000 ng/ml'nin üzerinde serum PCT düzeyleri ölçülebilmektedir. Enfeksiyonlar sırasında PCT; karaciğerde, akciğerde, pankreasta ve bağırsaklarda bulunan nöroendokrin hücreler tarafından salgılanmaktadır (182, 183). Oberhoffer ve ark., intraselüler antikor boyası kullanarak çeşitli

lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir (184).

Bakteriyel ekzotoksinler, endotoksinler ayrıca TNF- α , IL-6 ve IL-2 gibi sitokinler tarafından PCT'nin üretimi uyarılabilmektedir. PCT salgılanmasını indükleyen en potent ürün endotoksindir, ikinci ürün ise TNF- α 'dır (154). Bakteriyel uyarıya verdiği yanıt, PCT'yi ağır bakteriyel enfeksiyonun erken ve duyarlı bir göstergesi haline getirmiştir (185). Yapılan bir çalışmada, gönüllü-sağlıklı insanlara endotoksin verilmesinden sonra 4-6 saat içerisinde PCT seviyesinin arttığı, 6-8 arası pik yaptığı görülmüştür. 25-30 saatlik uzun yarılanma süresi nedeniyle maksimum değerine 12 ve 48. saatler arasında ulaştığı ve iki gün sonra enjeksiyon öncesi seviyesine indiği belirtilmiştir. CRP'nin aksine, serum PCT düzeyleri, sadece ciddi sistemik enflamatuvar durumlarda artar ve septik odağın ortadan kaldırılmasından hemen sonra CRP'den daha hızlı bir şekilde normale döner (185). Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda PCT düzeylerinde hafif bir artış olsa bile, bu artış belirgin değildir. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, enflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, bu nedenle PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgü olduğu kabul edilmektedir (180).

Yenidoğan döneminde, ağır travmada, sıcak çarpmasında ve akut yanık sonrasında PCT'nin yükselmesi, endotoksin olmaksızın TNF- α , IL-6 ve IL-2 tarafından da PCT salınımının uyarıldığını göstermektedir. Mantar enfeksiyonlarında, menenjitte, sistemik ciddi enfeksiyona sebep olan sepsis ve bakteriyemide PCT-serum düzeyi yüksek bulunmuştur. Fakat lokal enfeksiyonlarda, viral, onkolojik ve otoimmün hastalıklarda ise PCT seviyesinde artış olmaz. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonların ayırıcı tanısında PCT kullanılabilir (178, 179, 181).

Sepsiste, PCT'nin esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Aktif kalsitonin, sepsis gibi bakteriyel enfeksiyonlarda hormonal olarak anlamlı düzeyde artmazken, PCT-plazma seviyesi yüksek bulunmuştur (186). Tiroidektomize hastalarda, kalsitonin üretimi olmamasına karşın, bu hastaların

kalsitonin benzeri immün reaktivite göstermeleri, kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dışı üretimini akla getirmektedir. Tiroidektomi yapılmış hastalarda da ciddi bakteriyel enfeksiyonlar sırasında serumda yüksek PCT seviyeleri saptanmıştır. Bu da enfeksiyon sırasında PCT'nin tiroid bezindeki C hücrelerden salgılanmadığını göstermektedir (154).

PCT'nin eliminasyonu için özgül bir yol tanımlanmamıştır. Diğer plazma proteinleri gibi proteoliz yolu ile parçalandığı düşünülmektedir. PCT'nin eliminasyonunda, böbrekten atılımı küçük bir rol oynar. Klinik veriler, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT'nin birikmediğini göstermiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, PCT-plazma konsantrasyonundaki azalma, böbrek işlevi normal olan hastalarinkinden farklı değildir (187).

4.11.3. Neopterin

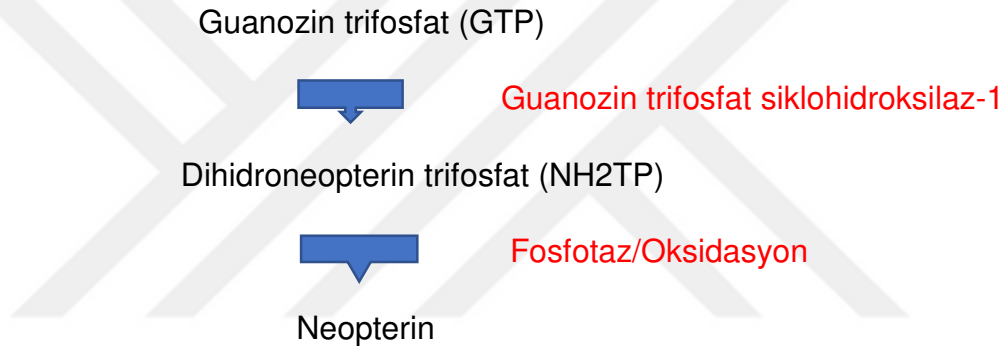
İlk olarak 1963 yılında, işçi arılardan, arı sütü ve larvalarından izole edilen neopterin, insanda, ilk kez 1967 yılında idrardan elde edilmiştir. Takip eden araştırmalarda, kanser hastalarında ve viral enfeksiyon geçiren hastalarda, IFN- γ 'nın, monosit ve makrofajlardan, çok miktarda neopterin salınımını indüklediği görülmüştür (188-190).

Literatürdeki çalışmalarda, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, maligniteler, allogreft rejeksiyonları, kardiyak ve renal yetmezlik, koroner arter hastalıkları ve miyokard enfarktüsünde vücut sıvılarında neopterin düzeyi yüksek bulunmuştur (189, 191-193).

Bununla birlikte neopterin, monositlerdeki intrasellüler Ca^{+2} düzeyini artırarak, T hücrelerinden IFN- γ salınımı düzenler. Ayrıca bakterilere karşı T hücre aracılı sitotoksik reaksiyonlarda, H_2O_2 (hidrojen peroksit), hipoklorit ve kloramin gibi ROT'un etkisini artırır (182, 194).

Neopterinin dolaşım sistemindeki yarılanma ömrü ortalama 90 dakikadır (195). Metabolize olmadan böbrekler aracılığı ile atılır. Neopterin klirensi, inülin klirensinden yüksek olduğu için, atılımı sadece glomerüler filtrasyonla değil, tubuler sekresyonla gerçekleşir.

T lenfosit, yabancı bir madde ile karşılaştığında lenfokin denen, INF- γ benzeri farklı haberci araçlar üretmeye başlar. INF- γ , pteridin yapısında olan neopterin üretmeleri için, makrofajları ve monositleri uyarır. Aktif monosit ve makrofajlardan, Guanozin Trifosfat'tan(GTP) biopterin sentezinde, GTP siklohidrolaz-1 enzimi aracılığı ile sentezlenir. Biopterin ise nörotransmitter sentezinde gerekli olan tirozin hidroksilaz enziminin doğal bir kofaktörüdür. Tetrahidrobiopterin, fenilalanin, tirozin ve triptofanın enzimatik hidroksilasyonunun kofaktörü olup, lenfosit aktivasyonunun kostimulatörü olarak da bilinmektedir. Bu enzimin aktivitesi, T lenfosit tip 1 ve natural killer hücrelerinden salınan IFN- γ stimülasyonu ile büyük oranda artar. Bu nedenle, vücut sıvılarındaki neopterin konsantrasyonları INF- γ varlığını da gösterir (18).



Şekil 2. Neopterin Üretimi

Neopterinin, vücutta ortalama serum konsantrasyonu $5,3 \pm 2,7$ nmol/l olarak tespit edilmiştir. Normal neopterin düzeyleri yaşa göre artış göstermekle birlikte, cinsiyetin bu düzeylere etkisi yoktur.

Neopterin düzeylerinin menstrüel siklustaki değişimi incelendiğinde, neopterin-serum düzeylerinin bu siklusun son günlerinde en yüksek düzeylere ulaştığı, fakat tüm siklus boyunca hep normal sınırlar içerisinde kaldığı bildirilmiştir (191). Uzun süreli egzersiz ile neopterin düzeylerinin arttığı, anksiyete ve stres ile azaldığı gösterilmiştir (196). Sigara kullanımının neopterin düzeylerine etkisi incelendiğinde, sigara içen kişilerde, içmeyenlere göre daha düşük konsantrasyonlara sahip olduğu saptanmıştır (197, 198).

Neopterin, hücreler arası ilişkiyle ve immun sistemin aktivasyonu ile ilgili bilgi vermektedir. NK ve lenfositlerce üretilen IFN- γ ; GTP siklohidroksilaz-1

enzim aktivitesinin en güçlü uyarıcı olup, neopterin sentezini de arttırmaktadır (199). Neopterin konsantrasyonu, IFN- γ aktivitesini gösterdiği için; T lenfositleri ve NK hücrelerinin de aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. Endotel hücreleri, B lenfositler ve böbrek hücrelerinde de neopterin üretimi gösterilmiş olmakla birlikte, monosit ve makrofajlar ile kıyaslandığında oldukça az miktardadır (192). IFN- α , IFN- β , TNF- α , bakteriyel pirojenler ve toksinlerin de neopterin üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Fakat IFN- γ ile kıyaslandığında, IFN- α ve IFN- β 'nın daha yüksek konsantrasyonları ile bu uyarımın gerçekleştiği; TNF- α 'nın ise tek başına indükleyici olmadığı, ancak IFN- γ ile birlikte neopterin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (18).

IL-2 ve özellikle IFN- γ , Tip-1 Th1 tarafından üretilen sitokinlerdir ve bu hücreler, sitotoksik T lenfositlerce yürütülen immün yanıtın düzenleyicisidir; bu nedenle vücut sıvılarında artmış neopterin miktarı, hücrel immünite aktivasyonunun takibi için kullanılmaktadır.

Hücrel immün yanıtın baskın olduğu viral enfeksiyonlarda, neopterin üretimi belirgin artarken, bakteriyel enfeksiyonlarda Tip-2 yardımcı T hücreleri (Th2) aracılığı ile oluşan humoral immün yanıtın baskın olması nedeni ile akut bakteriyel enfeksiyonlarda sadece az miktarlarda üretildiği gösterilmiştir. Th1 yanıtını gösteren neopterin-serum konsantrasyonu ile Th2 yanıtını gösteren serum antikor konsantrasyonları karşılaştırıldığında, neopterin ve antikor konsantrasyonları arasında ters ilişki bulunmuştur (18).

Hücrel immün sistem göstergesi olan neopterin; enfeksiyon, kanser ve otoimmün hastalıkta, klinik seyir, prognoz ve tedaviye yanıt açısından araştırılmış, hücrel immün sistemin aktive olduğu hastalıkların neredeyse tamamında neopterin-kan ve idrar düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Birçok enfeksiyonda, malignitede, sindirim sistemi, endokrin sistem, romatizmal ve nöropsikiyatrik sistem hastalıklarında, üriner sistem hastalıklarında neopterin-serum ve/veya idrar düzeylerinde artış tespit edilmiştir (189, 193, 195, 200, 201). Vücut sıvılarında neopterin ölçümü, hücrel immün yanıt düzeyi hakkında bilgi verir ve hastalığın progresyonunu önceden tahmin etmeye yardımcı olabilir.

Neopterin üretimi, T lenfosit proliferasyonu maksimum seviyeye ulaşmadan üç gün önce başlamakta; spesifik antikorlar pozitifleşmeden yaklaşık bir hafta önce neopterin düzeyleri artmaktadır. Bu sebeple, neopterinin erken dönemde enflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği varsayılmaktadır.

İntraselüler yerleşimli bakterilerce oluşturulan ve IFN-γ'nın patogeneğinde önemli rolü olan tuberküloz ve lepra gibi mikobakteri enfeksiyonlarında neopterin düzeylerindeki artış dikkat çekicidir (202).

Organ transplantasyonları sonrası gelişen organ reddi ve enfeksiyöz komplikasyonların takibi açısından neopterin düzeylerinin izlenmesinin yararlı olduğu düşünülmektedir. Kemik iliği transplantasyonu sonrasında gelişen enfeksiyon ve greft reddi gibi komplikasyonlarda neopterin düzeyleri artmaktadır (189).

T lenfositlerin aktive olduğu durumlarda ve otoimmünite ilişkili hastalıklarda, neopterin ölçümünün, hastalıkların aktivitesini ve prognozunu belirlemede yararlı olacağı kabul edilmektedir. Artmış neopterin düzeylerinin; enfeksiyon hastalıklarında, malignitelerde, koroner arter hastalıklarında, böbrek hastalıklarında ve astım gibi alerjik hastalıklarda, hastalığın şiddeti ve prognozunu belirlemede güvenilir bir parametre olduğu düşünülmektedir (191)

5.GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Hasta seçimi

Çalışmamız, Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine, 25.02.2018-25.08.2019 tarihleri arasında başvuran toplamda 120 kişi üzerinden yürütüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalar, klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucu 4 alt gruba ayrıldı (sağlıklı diş, periodontitis, peri-implantitis ve sağlıklı implant). Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak gerçekleştirildi (25.02.2018-04/28). Çalışmaya dahil edilmeden önce hastalara araştırma hakkında bilgi verildi ve kabul eden hastalardan yazılı ve sözlü onam alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir;

- Kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi bir hastalığı olmayan,
- Sistemik rahatsızlığı ve akut enfeksiyonu olmayan,
- Sigara, alkol ve ilaç kullanımı olmayan,
- Kemoterapi ve radyoterapi tedavisi almamış olan,
- Tükürük akışını değiştiren ve tükürük bezi fonksiyon bozukluğuna sebep olan rahatsızlığı olmayan,
- Hamilelik ve laktasyon döneminde bulunmayan,
- Son 6 ay içerisinde antibiyotik ve anti-inflamatuar ilaç kullanmamış olan,
- Ağızda en az 1 yıldır fonksiyonda dental implanta sahip olan,
- Daha önce peri-implantitis nedeniyle tedavi almamış olan,
- Yaş aralığı 18-65 olan bireyler çalışmaya dahil edildi.

5.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Kriterlere uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 120 hastadaki; 30 periodontal problemi olmayan, 30 periodontitisli birey, 30 peri-implantitisli ve 30 sağlıklı toplam 60 implant dahil edildi ve gruplar şu şekilde oluşturuldu.

Grup 1 (n:30): Sağlıklı diş grubu, alt 6 numaralı (1.büyük azı) dişte periodontal açıdan hiçbir problemi olmayan sağlıklı dişler dahil edildi.

Grup 2 (n:30): Periodontitis grubu, alt 6 numaralı (1.büyük azı) dişte periodontitis olgusu bulunan dişler dahil edildi.

Grup 3 (n:30): Peri-implantitis grubu, en az 1 yıldır fonksiyonda olan alt 6 (1. büyük azı) numaralı bölgedeki peri-implantitis olgusu bulunan (Sondlamada cep derinliği minimum 4 mm olan ve İmplant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı olan) dental implantlar dahil edildi.

Grup 4 (n:30): Sağlıklı dental implant grubu, alt 6 numaralı (1.büyük azı) bölgedeki periodontal açıdan hiçbir problemi olmayan (Sondlamada cep derinliği maksimum 2 mm ve implant etrafında herhangi bir bölgede marjinal kanama görülmeyen) sağlıklı implantlar dahil edildi.

Aynı ağızda hem sağlıklı hemde peri-implantitis olgusu varsa sadece peri-implantitise sahip implanttan örnek alındı.

5.3. Hastaların Klinik Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki hastaların, çalışmaya dahil edilen dişler-implantlarından SCD, KAS, Pİ, Gİ ve SKİ ölçümleri yapıldı. Hastaların değerlendirmeleri sadece birer kez yapıldı.

5.3.1. Sondlama cep derinliği (SCD)(203)

Periodontal sond, periodontal hastalık ve peri-implant hastalık teşhisinde kullanılan klinik bir diagnoz aletidir. 0,25 Newton gibi hafif bir kuvvetle sondlamanın, periodontal ve peri-implanter dokulara zarar vereceği düşünülsede, aksine, hastalık değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır. Sondlamada cep derinliğinde artış, ataçman ve destek kemik kaybı ile ilişkilidir. Ancak unutulmaması gereken bir nokta, implant etrafında konnektif dokudaki suprakreasteal fiberler, implant yüzeyine paralel uzandığı için, sondlama esnasında daha az dirençle karşılaşılır ve bu durum sondlama ölçümlerini etkileyebilir. Peri-implant cep bölgesinin sondlanmasında, esneklik özelliği ve implantın üst yapısı etrafında gezinebilme kolaylığından dolayı, titanyum Williams sondlar kullanılmıştır (110). Ölçümler, sondun kendi ağırlığı ile dişin ve implantın uzun aksına paralel olarak kullanılarak yapıldı. Çalışmaya katılan

tüm bireylerin ilgili dişinin; mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesio-lingual, mid-lingual, disto-lingual 6 noktasından, 0,5 mm çapında Williams tipi periodontal sond ile (Nordent Manufacturing Inc, Elk Grove Village, IL, USA) cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar sond yerleştirilip, cep/sulkus tabanından serbest dişeti kenarına kadar olan mesafe milimetre cinsinden ölçülmüş ve hasta kartlarına kaydedilmiştir.

İlgili diş için sondlanabilen cep derinliği değeri, ölçümü yapılan dişin sondlanabilen cep derinliği değerleri toplamının, diş yüzey sayısına (6) bölünmesi ile hesaplandı.

$$SCD = 1. molar dişteki SCD değerleri toplamı \div 6$$

5.3.2. Klinik ataçman seviyesi (KAS)(204)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin, örnek alınan dişin; mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesio-lingual, mid-lingual, disto-lingual 6 noktasından, 0,5 mm çapında Williams tipi periodontal sond ile (Nordent Manufacturing Inc, Elk Grove Village, IL, USA) cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar sond yerleştirilip, cep/sulkus tabanından mine-sement sınırına olan mesafe, vestibul ve lingualde, mezial, orta ve distal olmak üzere, dişin 6 noktasından milimetrik olarak ölçüldü. Dişin 6 noktasından ölçülen değerler toplanıp, 6'ya bölünerek dişe ait ortalama KAS hesaplandı.

$$KAS = 1. molar dişteki KAS değerleri toplamı \div 6$$

5.3.3. Sondlamada kanama indeksi (SKİ) (1)(205)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin, örnek alınan dişin; mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesio-lingual, mid-lingual, disto-lingual) 6 noktasından 0,5 mm çapında Williams tipi periodontal sond ile (Nordent Manufacturing Inc, Elk Grove Village, IL, USA) cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar sond yerleştirilip, cep/sulkus tabanından serbest dişeti dokusu içerisinde gezdirildi. Sond cepten/sulkustan çıkarıldıktan 30 saniye SKİ sondlamada kanama varsa pozitif, kanama yoksa negatif olarak skorlanmıştır.

Tablo 2. Sondlama Kanama İndeksi

+	Sondlamada Kanama Var
-	Sondlamada Kanama Yok

5.3.4. Plak indeksi (Pİ) (204, 206)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin, ağız hijyen düzeylerinin belirlenmesi amacı ile oral kavitede bulunan, örnek alınan dişin 6 yüzeyinden (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, lingual, midfasiyal ve midlingual) 0,5 mm çapında Williams tipi sond (Nordent Manufacturing Inc, Elk Grove Village, IL, USA) kullanılarak Pİ skorları kaydedildi. Alınan klinik ölçümler içerisinde en yüksek skor değer olarak kabul edildi.

Tablo 3. Plak İndeksi

Plak İndeksi

0	Dişeti bölgesinde plak yok
1	Çıplak gözle fark edilemeyen, ancak sond ucunun diş çevresinde gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı
2	Gözle görülür tarzda, dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı
3	Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun plak varlığı

5.3.5. Gingival indeks (Gİ) (3)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin, dişeti sağlığı durumlarını belirlemek için, 0,5 mm çapında Williams tipi sond kullanılarak, sondun dişeti kenarında gezdirilmesi ile her dişin 6 bölgesinden (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, lingual ve mid-bukkal/lingual) Gİ değerleri ölçülüp hasta kartlarına işlendi. Alınan klinik ölçümler içerisinde en yüksek skor değer olarak kabul edildi.

Tablo 4. Gingival İndeks

Gingival İndeks	
0	Sağlıklı dişeti
1	Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize dişeti, sondlamada kanama yok
2	Orta dereceli enflamasyon, dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondlamada kanama vardır.
3	Şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanamaya meyil mevcuttur.

5.4. Peri-implant Oluğu Sıvısı ve DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

Klinik periodontal parametrelerin (sondlama derinliği, sondlamada kanama) ölçülmesi sırasında, peri-implant oluşunda oluşacak kanama, DOS ve PİOS alınacak örneklerin kanla kontamine olmasına neden olacağı için çalışma iki safhada gerçekleştirildi.

İlk randevuda, detaylı anamnez alınmasının ardından, SCD ve SKİ kaydedildi ve bir hafta sonra DOS ve PİOS'dan örnek alma işlemi gerçekleştirildi. Örnek alma işlemi kağıt şerit yöntemi kullanılarak yapıldı.

Örnekleme bölgesi rulo pamuk ile izole edildikten sonra bölge, salya kontaminasyonunun önlenmesi amacıyla hava ile nazikçe kurutuldu. Kağıt şeritler (Periopaper strips, Pro flow, Amityville, NY) mekanik travma yaratmamaya özen göstererek 1-2 mm peri-implant oluğa ve dişeti cebi içerisine yerleştirilerek 30 saniye bekletildi (Resim 8). Alınan örnekler, eppendorf tüpler içinde -80°C derecede inceleme öncesi saklandı. Kan ile kontamine olan numuneler çalışma dışı bırakıldı (97, 207, 208).



Resim 8. Numunelerin Toplanması

5.5. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Stimüle edilmemiş tükürük örneklerinin toplanmasında standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla, çalışmaya dahil edilen bireylerin ağız bakımını bir gece öncesinden gerçekleştirmeleri rica edildi. Minimum sekiz saatlik açlık halinde, sabah 09.00–10.00 saatleri arası kliniğimizde olmaları sağlandı. Tükürük örneği alınırken; bireylerin dik pozisyon almaları, başları hafif ön bölgeye doğru eğik ve gözler açık olarak oturmaları sağlandı. Tükürük örneği almadan önce ağızlarını distile suyla çalkalamaları rica edildi. Çalışmaya dahil edilen bireyler, toplamda beş dakika süresince ağızlarında birikmiş tükürüğü hekim kontrolünde propilen tüplere tükürdü. Toplanan tükürük örnekleri, kullanılacak kitlerin kullanım talimatları takip edilerek, 6000 rpm’de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Daha sonra ependorflara aktarılıp, çalışma gününe kadar Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği laboratuvarında -80°C ’de muhafaza edildi.

5.6. Laboratuvar Çalışmaları

Çalışmanın laboratuvar aşaması; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı’nda gerçekleştirildi. Elde edilen bütün örneklerin biyokimyasal incelenmesinde ELİSA (Enzyme-linked immunosorbent assay) sistemi kullanılmıştır.

5.6.1. ELİSA Yöntemi ile Örneklerin Okunması

Antijen antikor reaksiyonlarını gösterebilmek için enzim kullanılan tüm tekniklere ve tahlil yöntemlerine genel olarak enzim immunotest (enzyme immunoassay, EIA, ELİSA) denmektedir.

ELISA testinde antijen ya da antikor bir enzimle işaretlenmekte ve immunolojik reaksiyon, enzimatik bir aktivite sonucu ölçülmektedir (209, 210).

GSH-Px, PCT ve neopterin seviyeleri, Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda üretici firmanın belirttiği prosedürlerde ELİSA kiti kullanılarak ölçülmüştür.

Çalışma için DOS ve tükürük sıvıları alındı. Alınan numuneler 6000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, -80°C derecede çalışma gününe kadar saklandı. DOS, PİOS ve tükürük numunelerinde, GSH-Px, (Sunred marka, Katalog No: YLA0208HU, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, China), PCT (Sunred marka, Katalog No: YLA04401HU, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, China) ve neopterin (Sunred marka, Katalog No: YLA0711HU, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, China) düzeyleri sandviç ELISA (Enzyme-linked immuno sorbent assay) yöntemi ile ticari kitler kullanılarak prosedürlerine uygun şekilde tayin edildi.

5.6.2. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tamhanes T2 testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



6. BULGULAR

Çalışma; 15.02.2018 ile 25.08.2019 tarihleri arasında, 19-65 yaş aralığında, 79'u (%65,8) kadın ve 41'i (%34,2) erkek olmak üzere toplam 120 olgu üzerinden yürütüldü. Olguların yaşları ortalaması $39,78 \pm 13,60$ 'dır. Çalışmaya dahil edilen 30 (%25) sağlıklı diş, 30 (%25) periodontitis olgusu olan diş, 30 (%25) peri-implantitis ve 30 (%25) sağlıklı implant incelendi.

Tablo 5. Gruplar Arası Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

	Sağlıklı diş grubu	Periodontitis grubu	Peri-implantitis grubu	Sağlıklı implant grubu	P
YAŞ	$24,03 \pm 4,68^{a,b,c}$	$43,93 \pm 11,27^a$	$49,77 \pm 8,33^{b,d}$	$41,37 \pm 12,68^{c,d}$	¹ 0,000*
CİNSİYET	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Kadın	26 (%86,7) ^{a,b}	17 (%56,7) ^a	16 (%53,3) ^b	20 (%66,7)	² 0,029*
Erkek	4 (%13,3)	13 (%43,3)	14 (%46,7)	10 (%33,3)	

¹Oneway Anova Test ²Ki-Kare Test * $p < 0,05$

Tablo 6. Gruplar Arası Oral Hijyen Parametrelerinin Değerlendirilmesi

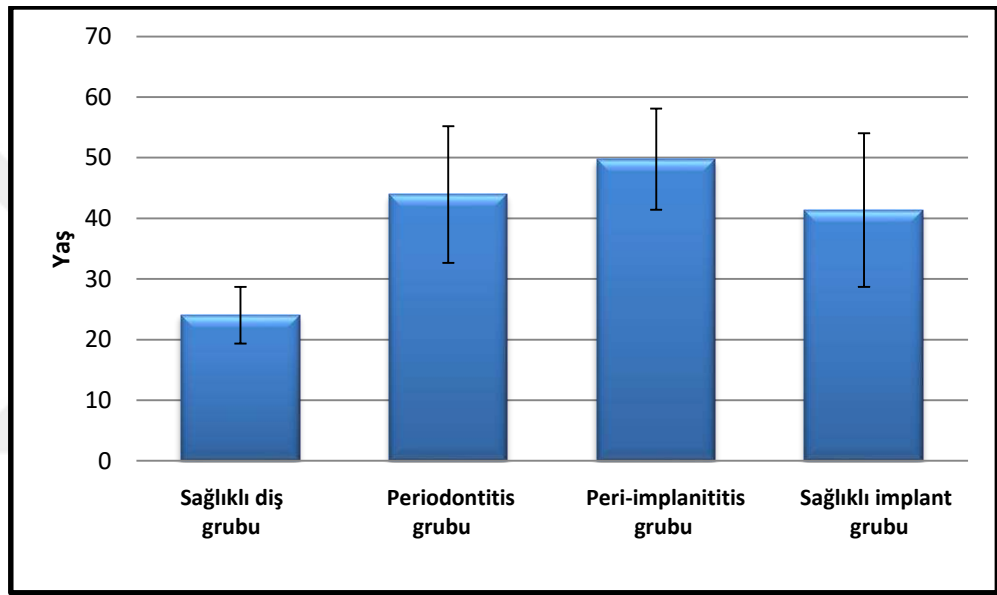
	Sağlıklı diş grubu	Periodontitis grubu	Peri-implantitis grup	Sağlıklı implant grubu	P
FIRÇALAMA SIKLIĞI	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Hiç fırçalamıyor	0(%0)	18 (%60)	10(%33,3)	0(%0)	² 0,000*
Günde 1	4 (%13,3)	9(%30)	17(%56,7)	4 (%13,3)	
Günde 2	15(%50) ^{a,d,f}	3(%10) ^{b,d}	3(%10) ^{c,f}	24(%80) ^{a,b,c}	
Günde 3	11 (%36,7)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%6,7)	
İLAVE AĞIZ BAKIM YÖNTEMİ	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Kullanmıyor	8(%26,7)	30(%100)	20(%66,7)	18(%60)	² 0,000*
Diş ipi, gargara, arayüz fırçası sadece birini kullanıyor	20(%66,7) ^{a,b,c}	0(%0) ^{a,d,e}	10(%33,3) ^{b,d}	12(%40) ^{c,e}	
Diş ipi, gargara, arayüz fırçası iki tanesini kullanıyor	2(%6,7)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	

¹Oneway Anova Test

²Ki-Kare Test

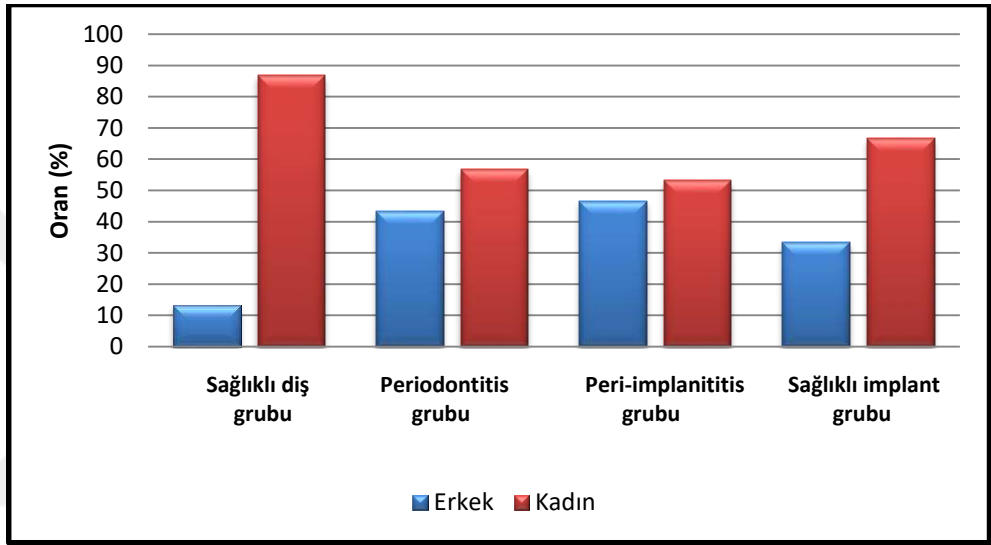
* $p < 0,05$

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; sağlıklı diş grubun yaş ortalaması, periodontitis, peri-implantitis ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Sağlıklı implant grubunun yaş ortalamaları, peri-implantitis grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,023$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



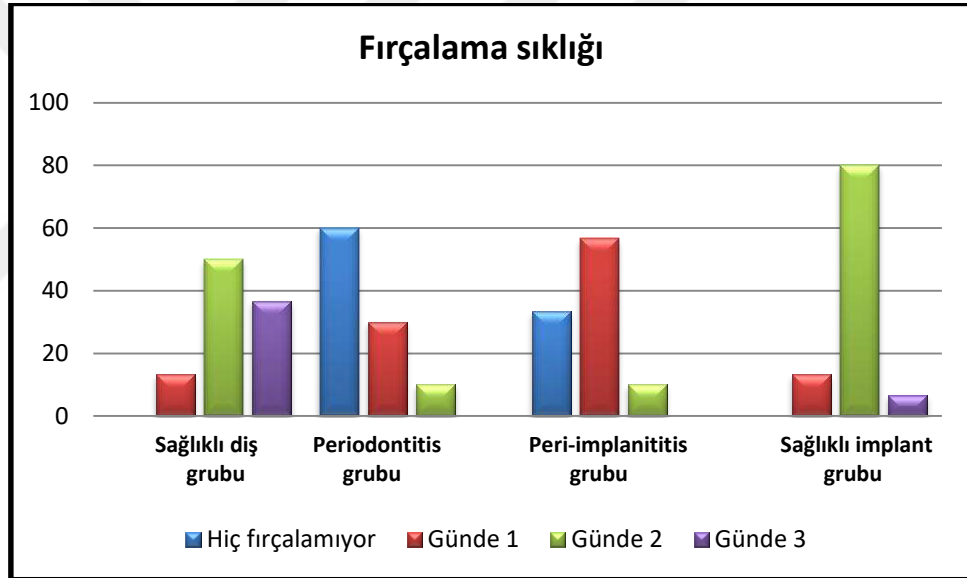
Şekil 3. Gruplara Göre Yaş Dağılımı

Gruplar arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,029$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Sağlıklı diş grubunun kadın olma oranı (%86,7), periodontitis (%56,7) ve peri-implantitis (%53,3) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1=0,022$; $p_2=0,011$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



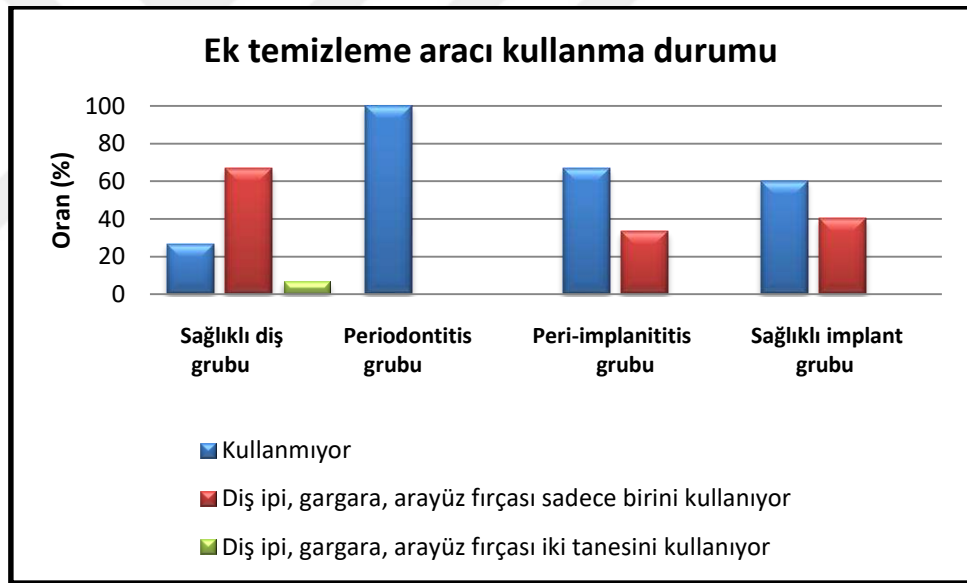
Şekil 4. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

Gruplar arasında fırçalama sıklığı dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; sağlıklı implant grubunun dişlerini günde 2 defa fırçalama oranı (%80), sağlıklı diş (%50), periodontitis (%10) ve peri-implantitis (%10) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1=0,016$; $p_2=0,000$; $p_3=0,000$; $p<0,05$). Sağlıklı diş grubun dişlerini günde 2 defa fırçalama oranı (%50), periodontitis (%10) ve peri-implantitis (%10) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Periodontitis ve peri-implantitis grupları arasında fırçalama sıklığı dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$)



Şekil 5. Gruplara Göre Fırçalama Sıklığı

Gruplar arasında ek temizleme aracı kullanma durumu dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; sağlıklı diş grubun ek temizleme araçlarından sadece birini kullanma oranı (%66,7), periodontitis (%0) ve peri-implantitis (%33,3) ve sağlıklı implant (%40) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1=0,000$; $p_2=0,004$; $p_3=0,011$; $p<0,05$). Periodontitis grubunun ek temizleme araçlarından sadece birini kullanma oranı (%0), peri-implantitis (%33,3) ve sağlıklı implant (%40) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1=0,002$; $p_2=0,000$; $p<0,05$). Peri-implantitis ve sağlıklı implant grupları arasında ek temizleme aracı kullanma durumu dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 6. Gruplara Göre Ek Temizleme Aracı Kullanımı

Tablo 7. Gruplar Arasında Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Sağlıklı diş grubu	Periodontitis grubu	Peri-implantitis grup	Sağlıklı implant grubu	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
GSH-Px DOS	52,98±15,89	60,08±18,57	69,02±30,77	55,77±15,61	¹ 0,125
GSH-Px Tükürük	32,27±16,36 ^{a,d}	44,22±36,27 ^b	63,66±22,92 ^{a,b,c}	44,82±20,67 ^{c,d}	¹ 0,000*
Neopterin DOS	2,49±1,75	3,15±0,88	2,94±1,17	2,99±0,83	¹ 0,801
Neopterin tükürük	1,85±0,92 ^{a,d}	2,66±1,02 ^{b,d,e}	3,65±1,17 ^{a,b,c}	1,99±0,72 ^{c,e}	¹ 0,000*
PCT-DOS	149,37±77,79 ^{a,c}	304,59±132,71 ^{c,d}	415,95±247,16 ^{a,b}	145,05±44,32 ^{b,d}	¹ 0,000*
PCT-Tükürük	137,64±55, ^{a,d,e}	193,77±70,7 ^{b,d}	537,4±286,73 ^{a,b,c}	184,47±94,11 ^{c,e}	¹ 0,000*

¹Kruskal Wallis Test

²Ki-Kare Testi

* $p<0.05$

Tablo 8. Gruplar Arasında Periodontal Klinik Parametrelerin Değerlendirilmesi

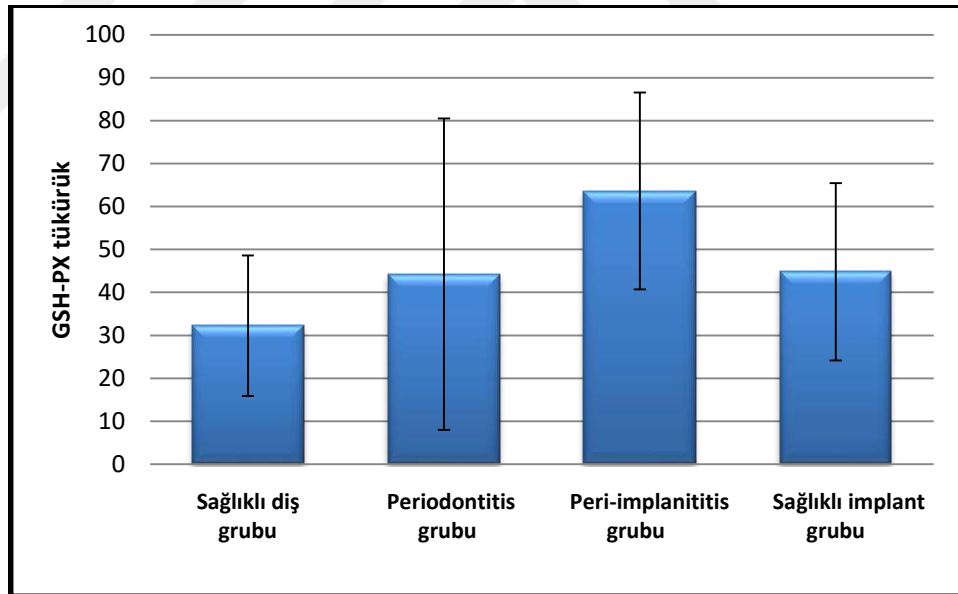
	Sağlıklı diş grubu	Periodontitis grubu	Peri-implantitis grup	Sağlıklı implant grubu	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Pİ	0,8±0,71 ^{a,d,f}	2,77±0,43 ^{a,b,c}	2,3±0,53 ^{b,d,e}	1,37±0,49 ^{c,e,f}	¹ 0,000*
Gİ	0,43±0,5 ^{a,d,f}	2,97±0,18 ^{a,b,c}	2,5±0,51 ^{b,d,e}	1,43±0,5 ^{c,e,f}	¹ 0,000*
KAS	0±0 ^{a,d}	10,6±2,88 ^{a,b,c}	7,03±2,3 ^{b,d,e}	0±0 ^{c,e}	¹ 0,000*
SCD	1,47±0,68 ^{a,d}	5,7±1,32 ^{a,b,c}	4,77±2,01 ^{b,d,e}	1,43±0,5 ^{c,e}	¹ 0,000*
SKD	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Negatif	17(%56,7)	0(%0)	0(%0)	16(%53,3)	² 0,000*
Pozitif	13(%43,3) ^{a,b}	30(%100) ^{a,c}	0(%0) ^{b,d}	14(%46,7) ^{c,d}	

¹Kruskal Wallis Test ²Ki-Kare Testi *p<0.05

***Pİ**: Plak İndeksi, **Gİ**: Gingival İndeks, **KAS**: Klinik Ataçman Seviyesi, **SCD**: Sondlamada Cep Derinliği, **SKD**: Sondlama Kanama Değeri

Gruplar arasında GSH-Px-DOS-PIOS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

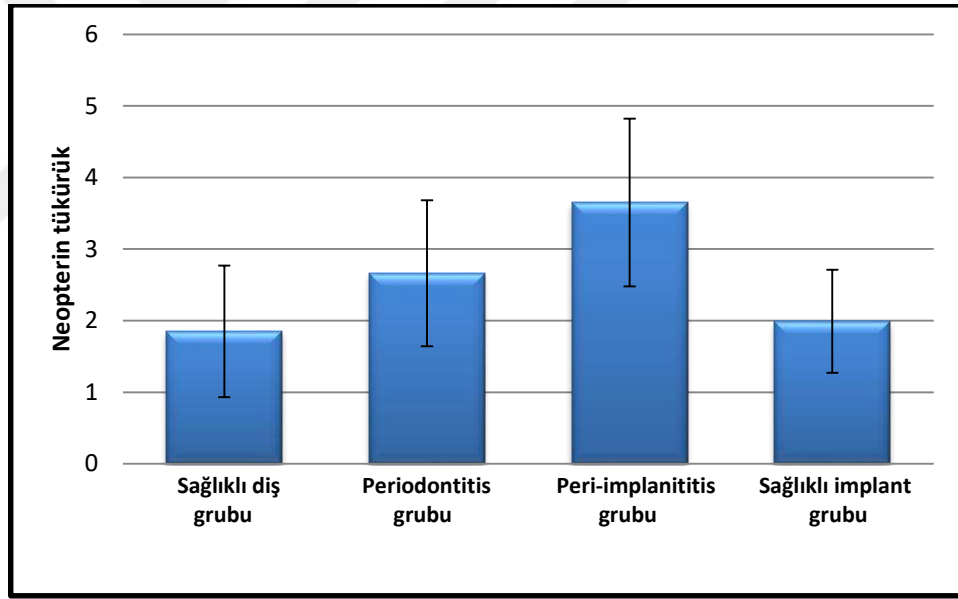
Gruplar arasında GSH-Px tükürük düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; peri-implantitis grubunun GSH-Px tükürük düzeyleri, sağlıklı diş grubu, periodontitis ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1=0,000$; $p_2=0,000$; $p_3=0,003$; $p<0,05$). Sağlıklı implant grubunun GSH-Px tükürük düzeyleri, sağlıklı diş grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,007$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında GSH-Px tükürük düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 7. Gruplara Göre GSH-Px Tükürük Düzeyi

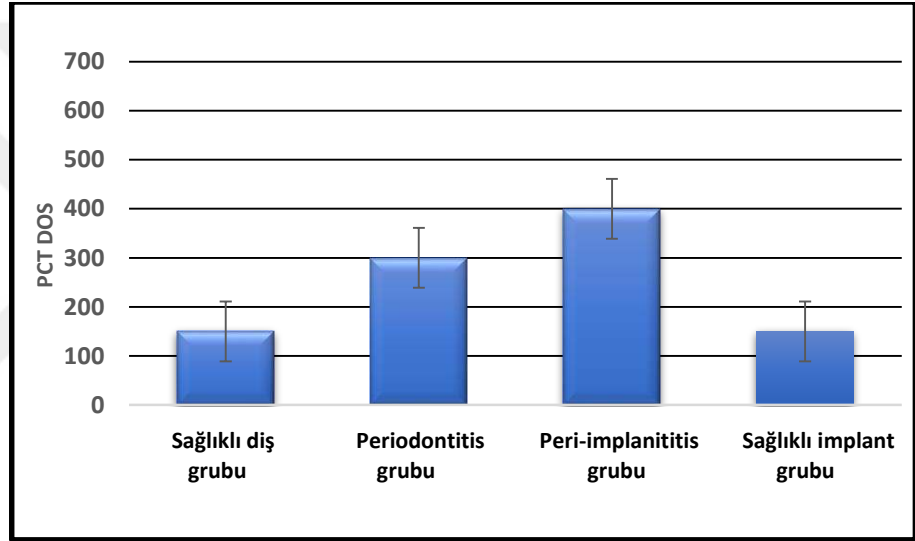
Gruplar arasında neopterin-DOS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında neopterin tükürük düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; peri-implantitis grubunun neopterin tükürük düzeyleri, sağlıklı diş, periodontitis ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$; $p<0,05$). Periodontitis grubunun neopterin tükürük düzeyleri, sağlıklı diş ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1=0,001$; $p_2=0,008$; $p<0,05$). Sağlıklı diş ve sağlıklı implant grupları arasında neopterin tükürük düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



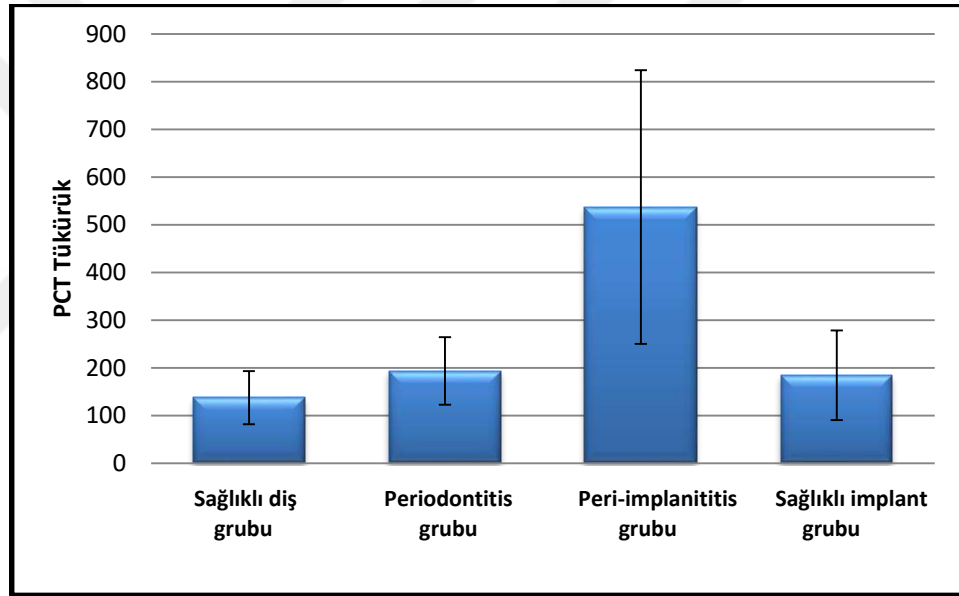
Şekil 8. Gruplara Göre Neopterin-Tükürük Düzeyi

Gruplar arasında PCT-DOS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; peri-implantitis grubunun PCT-DOS düzeyleri, periodontitis, sağlıklı diş ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Periodontitis grubunun PCT-DOS düzeyleri, sağlıklı diş ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında PCT-DOS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



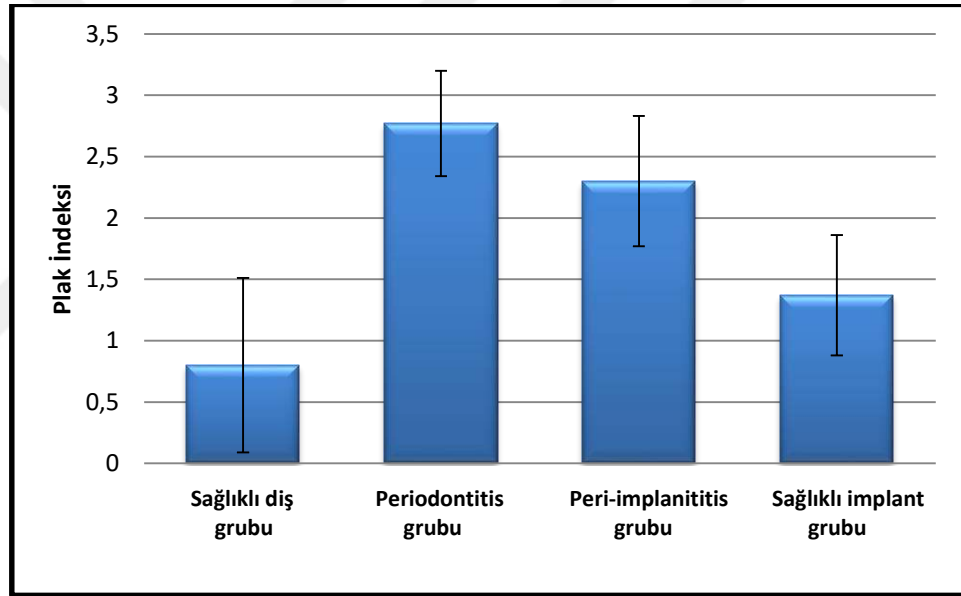
Şekil 9. Gruplara Göre PCT-DOS Düzeyi

Gruplar arasında PCT-tükürük düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; peri-implantitis grubunun PCT-tükürük düzeyleri, sağlıklı diş grubu, periodontitis ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Sağlıklı diş grubunun PCT tükürük düzeyleri, periodontitis ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1=0,001$; $p_2=0,029$; $p<0,05$). Sağlıklı diş ve sağlıklı implant grupları arasında PCT tükürük düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



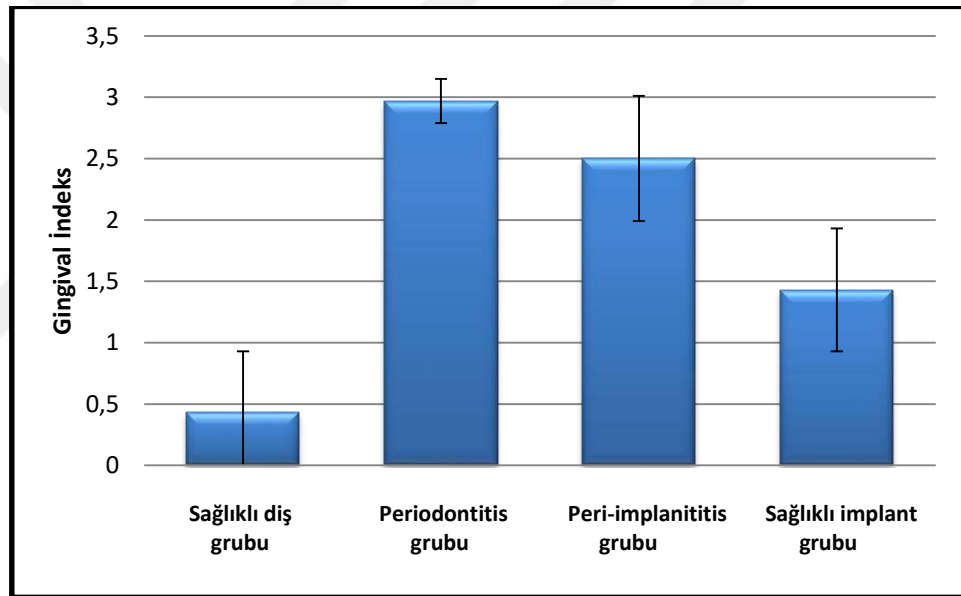
Şekil 10. Gruplara Göre PCT-Tükürük Düzeyi

Gruplar arasında Pİ düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; periodontitis grubunun Pİ düzeyleri, sağlıklı diş grubu, peri-implantitis ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$; $p<0,05$). Peri-implantitis grubunun Pİ düzeyleri, sağlıklı diş ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Sağlıklı implant grubunun Pİ düzeyleri, sağlıklı diş grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,05$).



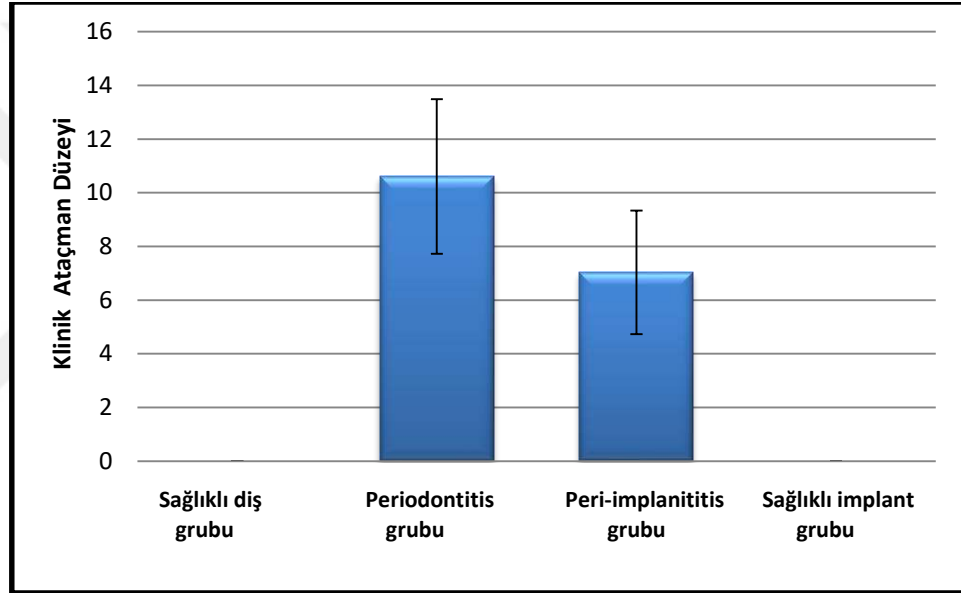
Şekil 11. Gruplar Arası Plak İndeksi Düzeyi

Gruplar arasında Gİ düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; periodontitis grubunun Gİ düzeyleri, sağlıklı diş, peri-implantitis ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Peri-implantitis grubunun Gİ düzeyleri, sağlıklı diş ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Sağlıklı implant grubunun Gİ düzeyleri, sağlıklı diş grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$).



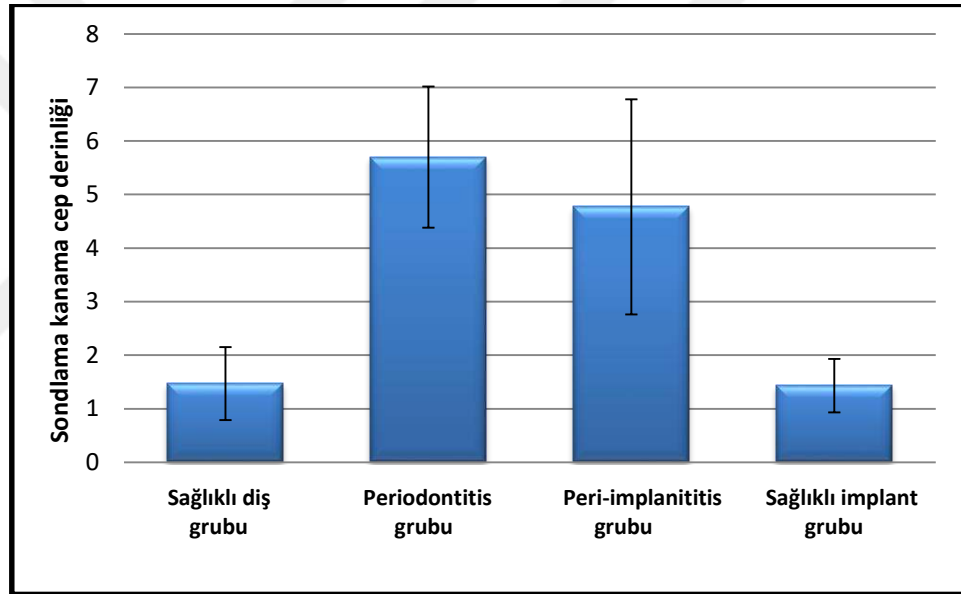
Şekil 12. Gruplara Göre Gingival İndeks Düzeyi

Gruplar arasında KAS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; periodontitis grubunun KAS düzeyleri, sağlıklı diş, peri-implantitis ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Peri-implantitis grubunun KAS düzeyleri, sağlıklı diş ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Sağlıklı diş ve sağlıklı implant grupları arasında KAS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



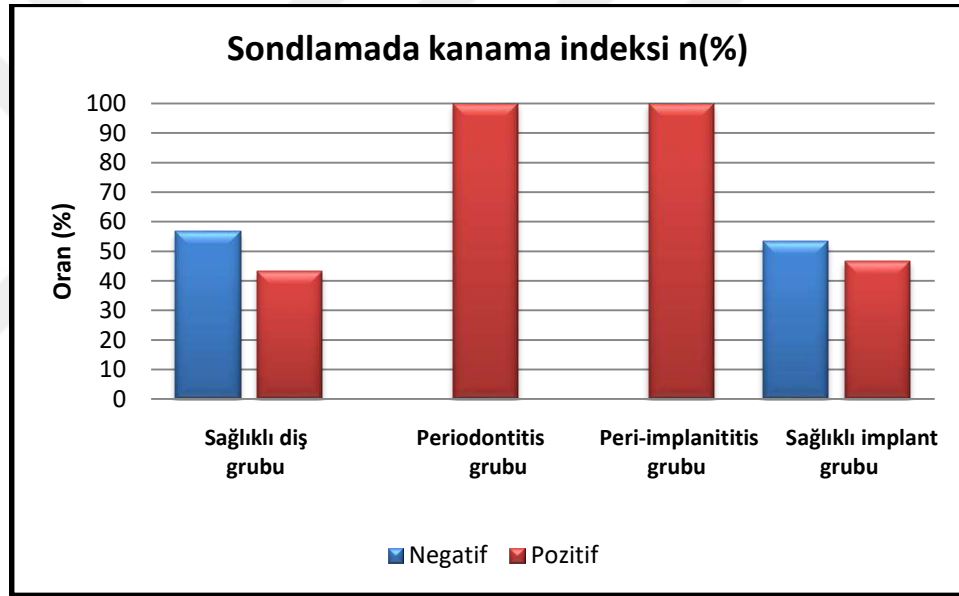
Şekil 13. Gruplara Göre Klinik Ataçman Düzeyi

Gruplar arasında SCD düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; periodontitis grubunun SCD düzeyleri, sağlıklı diş, peri-implantitis ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1=0,000$; $p_2=0,005$; $p_3=0,000$; $p<0,05$). Peri-implantitis grubunun SCD düzeyleri, sağlıklı diş ve sağlıklı implant gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Sağlıklı diş ve sağlıklı implant grupları arasında SCD düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 14. Gruplara Göre Sondlama Cep Derinliği Düzeyi

Gruplar arasında SKİ pozitif olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Sağlıklı diş grubun SKİ pozitif olma oranı (%43,3), periodontitis (%100) ve peri-implantitis (%100) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Sağlıklı implant grubunun SKİ pozitif olma oranı (%46,7), periodontitis (%100) ve peri-implantitis (%100) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında SKİ pozitif olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 15. Gruplara Göre Sondlama Kanama İndeksi Düzeyi

7. TARTIŞMA

Periodonsiyum; dişeti, alveoler kemik, periodontal ligament ve sement dokularından oluşan, yapım ve yıkım süreçlerinin eş zamanlı yer aldığı dinamik bir yapıdır. Periodontal dokular, ağız ortamında bulunan mikroorganizmalar ile sürekli olarak karşılaşmakta ve bu mikroorganizmaların sayısındaki artış, türlerindeki çeşitlilik ve/veya değişiklik, periodontal bağ dokusunda mikroorganizmalara karşı enflamatuvar bir yanıt gelişmesine neden olmaktadır (211).

Periodontal hastalık, dişler üzerinde biyofilm gelişimi ile başlayan, mikroorganizma-konak etkileşimleri sonucu, diş çevreleyen ve destekleyen dokularda yıkımla sonuçlanan çok faktörlü enfeksiyöz bir grup hastalıktır (212, 213).

Periodontal hastalıkların patogenezinde yer alan temel etiyolojik faktör, mikrobiyal dental plaktır. Hastalığın gelişmesi ve doku yıkımının gerçekleşmesi için mikroorganizma-konak savunması arasındaki etkileşimlerin kilit rol oynadığı iyi bilinmektedir. Dişler üzerindeki mikrobiyal dental plak birikimi ile patojen bakterilerin periodontal cep bölgesinde sayıca artması konak dokuda yıkıcı etkileri başlatmaktadır (214).

Periodontal hastalık patogenezindeki sitokin yanıtının hastalığın ilerlemesinde kilit role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Uygun olmayan sitokin yanıtının; immün dengeyi, doku yıkımını arttıracak yönde değiştirerek periodontal hastalığın ilerlemesine neden olacağı düşünülmektedir (215). Periodontal hastalıkların patogenezi ile ilgili olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda, immunoenflamatuvar cevabın düzenlenmesinde rol alan sitokinler, prostoglandinler, enzimler ve bunların birbirleri üzerine etkilerine odaklanılmıştır (216, 217). Fakat diğer kronik enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi periodontal hastalıklarda da konak yanıtını etkileyen mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır (218).

Bu çalışmada, DOS, PİOS ve tükürükte GSX-Px, PCT, neopterin seviyelerinin değerlendirilmesi ve aynı zamanda klinik parametrelerin araştırılması amaçlandı. Bu bağlamda, DOS, PİOS ve tükürükte tespit

edilecek biyolojik belirteç miktarlarının çeşitli faktörlerden etkilenme ihtimali göz önünde bulundurularak, çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri belirlendi. Periodontal dokuların sistemik hastalıklardan etkilenebileceği ve bireyin sistemik durumunun periodontal hastalık görülme sıklığına ve şiddetine etki edebileceği bildirilmektedir (219-221). Bu nedenle çalışmaya dahil edilmesi planlanan tüm bireylerin öncelikle sistemik olarak sağlıklı olmalarına dikkat edilerek, DOS, PİOS ve tükürükte tespit edilebilecek biyokimyasal parametrelerin bu faktörlerden etkilenme olasılığı elimine edildi. Kadın bireyler için hamilelik ve laktasyon döneminde olmama koşulu arandı.

Periodontal hastalıklarda, sigara kullanımının; konak yanıtını etkilediği, bakteriyel etkenlere karşı konak savunma sisteminde defektlere neden olduğu araştırmalarda gösterilmiştir (222-224). Sigara kullanan bireylerde, periodontal hastalıklara yatkınlık artmış ve periodontitis şiddetinde artış gözlenmektedir (225). Ayrıca sigara kullanımının lokal ve sistemik olarak üretilen sitokin seviyelerini etkilediği de düşünülmektedir (226). Bununla birlikte, DOS miktarının sigara kullanımından etkilendiği tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, sigara kullanan bireylerin, kullanmayan bireylere göre daha düşük DOS miktarına sahip oldukları bildirilmiştir (227). Bu veriler göz önünde bulundurularak çalışmaya sigara kullanmayan bireyler dahil edilmiştir.

Sistemik anti-inflamatuar ve antibiyotik ilaç kullanımının, konak hücrelerin sitokin yanıtını ve periodontal patojen bakterilerin sayısını etkilediği bildirilmiştir (228). DOS ve PİOS hacminin ve içeriğinin anti-enflamatuvar ilaçlar (229) ve antibiyotiklerden (142) etkilendiği bilinmektedir. Bizim çalışmamıza katılacak olan bireylerin son 6 ay içerisinde antibiyotik, son 3 ay içerisinde anti-inflamatuar ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olmasına dikkat edildi. Çalışmamıza dahil edilen bireylerin yaş aralığı en düşük 18 ve en yüksek 65 olarak belirlendi.

Güncel sınıflamaya göre, periodontal hastalıklar, dişeti hastalıkları ve periodontitisler olarak iki ayrı grupta incelenmektedir. Dişeti hastalıklarından plağa bağlı dişeti hastalığı grubuna giren gingivitis, dişler üzerinde plak birikimi ile başlayan; klinik olarak dişetlerinde kızarıklık, ödem ve fizyolojik bıçak sırtı

şeklinin değişimi ile karakterize olan, periodontal ataçman kaybı ve cep oluşumunun gözlenmediği hastalık olarak tanımlanmaktadır (48). Periodontitis ise; mikrobiyal plaktaki spesifik mikroorganizmaların veya mikroorganizma gruplarının neden olduğu, dişetinde enflamasyon, cep oluşumu, dişeti çekilmesi, klinik ataçman ve alveoler kemik kaybı ile karakterize olan, diş destek dokularının enflamatuvar hastalığıdır. İlerleyen dönemlerde, dişlerde mobilite, patolojik migrasyon ve diş kaybı ile sonuçlanabilmektedir (48). Klinik olarak periodontitis; artmış cep derinliği, klinik ataçman kaybı ve radyografik kemik kaybının izlenmesi ile kendini göstermektedir (214).

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin periodontal durumları; SCD, KAS, SKİ, Pİ, Gİ değerleri ölçülerek kaydedildi. Kullanılan bu indeksler, yaygın olarak kullanılmaları ve diğer çalışmalar ile karşılaştırma olanağı vermesinden dolayı tercih edildi.

Gingivisten periodontitise geçiş mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Gingival enflamasyonun, periodontitis için uygun ortam hazırladığı düşünülmektedir (10). Gingivitisin uzun süre devam ettiği alanlarda periodontitis gelişiminin gözlenmesi, periodontitis oluşumu için gingivitisin öncül bir faktör olduğunun göstergesidir (5).

Peri-implantitis; sondlamada kanama ve krestal peri-implanter kemik dokusunda kayıp gözlenen bir hastalıktır. Genellikle, implant çevresinde sondlama cep derinliğinde artış, dişeti çekilmeleri ve püy oluşumu ile birlikte görülmektedir (230). Periodontitis ve gingivitis arasındaki hastalık ilerlemesine bağlı ilişki peri-implanter mukozitis ve peri-implantitis arasında da meydana gelmektedir (231). Bakteriyel biyofilmin, implant çevresinde birikimi ile beraber bakteriyel endotoksinler hücre reseptörleri ile karşılaşır ve konakta hücresel düzeyde immün yanıt oluşmaya başlar (232). Literatürde, peri-implantitis prevalansının %12,9 ile % 28 arasında farklı oranlarda olduğu belirtilmiştir. Peri-implanter hastalıkların sık görülmesiyle beraber bu konu ile ilgili yapılan tanı ve tedavi çalışmaları hız kazanmıştır. Peri-implanter hastalık tanısı açısından daha hızlı ve kesin sonuç verecek yöntemlerin dişhekimliği dünyasına sunulması önem arz etmektedir (110).

Peri-implantitisin patogeneğinde, implant çevresi subgingival alanda yer alan mikrobiyal biyofilmin en önemli etyolojik faktör olduğu hem klinik hem de deneysel çalışmalarla belirtilmiştir. Sondlamada kanama ile peri-implanter dokunun durumu hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. Sağlıklı peri-implanter bölgelerde kanama beklenmezken, peri-implantitiste %91'e kadar sondlamada kanama görülebilmektedir. Doğal dişlerde SCD ortalamaları arttıkça, klinik ataçman kaybı artmaktadır ve bu bulgular periodontal hastalık tanısı için bir belirteçtir. Periodontitisteki sondlama cep derinliği arasındaki ilişki ile peri-implantitisteki sondlama cep derinliği arasındaki ilişki her zaman orantılı değildir. Bu durum, implant üzerinde yer alan protetik yapılara ve implantların açılı yerleşimi gibi faktörlere bağlıdır. Buna rağmen araştırmacılar iki durumda da cep derinliğinin klinik olarak artmasının bir hastalık belirtici olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (110, 233).

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla, periodontal sağlık için diş çevresinde yeterli yapışık dişeti miktarının ne kadar olması gerektiği ortaya konulamamıştır. İmplant çevresinde yapışık dişeti varlığı olmadığı durumlarda, plak birikiminin artmasına yatkınlık olduğu belirtilmiş ve yapışık dişeti varlığı, optimal yumuşak ve sert doku sağlığının tesis edilmesi için gerekli olduğu vurgulanmıştır. Buna rağmen iyi ağız hijyeni mevcutsa, implantların uzun dönem sağkalımlarında yapışık dişeti miktarının çok az bir etkisi olduğu düşünülmektedir (234).

Çalışmamızda, GSH-Px, PCT, neopterin seviyelerindeki farklılıkları, periodontal hastalıkların yıkım şiddetinin değerlendirilmesinde kullanmayı amaçladık. Yapılan çalışmalarda, klinik periodontal ölçümlerin, periodontal hastalığa yatkınlığı ve hastalık aktivitesini değerlendirmede yetersiz kaldığı, periodontal hastalığın sadece o anki durumu ile ilgili bilgi verdiği tespit edilmiştir. Periodontal hastalık tanısının, sert doku kaybı henüz ortaya çıkmadan önce konulabilmesi ya da var olan doku kaybının zaman içindeki değişiminin tam anlamıyla izlenebilmesi, laboratuvar yöntemleri ile konak doku yanıtının analiz edilmesiyle sağlanabilmektedir. Günümüzde, tıp ve diş hekimliği alanındaki araştırmacılar, klinik hasar oluşmadan önce hastalık

sürecinin varlığını gösterebilecek, yüksek özgünlük ve duyarlılığa sahip, hasta başı kullanıma uygun ideal bir tanı belirteci arayışı içindedirler (235).

PİOS, non-invazif tekniklerle elde edilmektedir. DOS'a içerik açısından benzerliği bulunan ve bölgesel olarak implant çevresi hakkında hastalıklı-sağlıklı durumlarını yansıtabilecek bir sıvıdır. PİOS, aktif peri-implantitis görüldüğünde, içerisinde enflamatuvar mediatörleri barındırmaktadır. İlerleyen dönemlerde, peri-implanter hastalıklar, subklinik aşamada veya latent olduğu durumlarda, PİOS'ta meydana gelebilecek biyokimyasal değişimlerin; erken tanı, teşhis ve hastalığa yatkınlığının anlaşılmasında son derece önemli olabileceği düşünülmektedir (236). Buna ek olarak, PİOS'ta yer alan biyokimyasal mediatör değişimlerinin, farklı bireylerde uygulanacak tedavi yöntemlerine de rehberlik edebileceği tartışılmaktadır (98, 237, 238). PİOS'un, non-invazif şekilde elde edilmesi, işlemin hasta tarafından rahat tolere edilmesi, maliyet açısından avantaj sağlaması nedenleri ile çalışmamızda kullanılması tercih nedeni olmuştur.

DOS, PİOS ve serumdaki enflamatuvar konak yanıtı ile ilişkili parametreleri inceleyen çok sayıda çalışma literatürlerde mevcuttur (125, 127, 233). Birçok sitokinin mevcut periodontal durumun tanısında yararlı olabileceği gösterilmiştir (226, 239). Bizim çalışmamızda; enflamasyonla ilişkili GSH-Px, PCT ve neopterinin, DOS, PİOS ve tükürükteki seviyeleri değerlendirilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, DOS'un ve PİOS'un, periodontal hastalık aktivitesinde enflamatuvar belirteç seviyelerinin tespiti için, ideal biyolojik sıvılar olduğu vurgulanmıştır (240-243). DOS; dişeti oluğunda farklı kompozisyonlarda bulunan (244), kan plazmasından köken alan (136) ve dişeti oluğunun ekolojisini belirleme özelliğine sahip eksuda özelliklerini taşıyan biyolojik sıvıdır. Yapılan çalışmalarda, DOS'un, bağ dokusundan periodontal dokulara, oradan da dişeti oluğuna geçerek, doku yıkım enzimlerini, sitokinleri ve bakteri ürünlerini içerdiği rapor edilmiştir (129). DOS, içeriğindeki hücresel bileşenler (epitel, bakteri, lökositler, eritrositler, virüsler ve yan ürünleri), bakteriyel-metabolik ürünler, sitokinler, elektrolitler, konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri (asit fosfataz, alkalen fosfataz, aspartat

aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, aril sülfataz vb.) ve immünoglobulinler nedeniyle enflamatuvar bir hastalık olan periodontal hastalığın lokal durumunun saptanmasında önemli role sahiptir (129).

DOS ve PİOS'un biyodinamik özelliklerinin günümüzde daha iyi anlaşılması amacıyla DOS ile ilgili çalışmalar artmıştır. Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada DOS kullanılmış, DOS içeriği ve miktarının periodontal hastalıkla birlikte değişime uğradığı gösterilmiştir (235).

Çalışmamızda, klinik parametrelerin ölçülmesi sırasında oluşan mekanik travma ve hastalıklı gruplarda, enflamasyona bağlı sondlamada kanama oluşması nedeniyle, DOS örnekleri klinik ölçümlerin yapılmasından en az 1 gün sonra alınmıştır (245). Konuyla ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde, literatürde, ideal DOS örnekleme süresinin henüz saptanmamış olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda DOS örnekleme süreleri farklılık göstermektedir (246-248). Ancak genel görüş; örnekleme süresinin uzatılmasının, kontaminasyon ve mekanik irritasyon riskini arttıracak yönündedir (249). Bölgede, DOS akışında artışa yol açan irritasyon yaratmaksızın yeterli miktarda örnek toplamak için uygun olan süre 30 sn olarak bildirildiğinden, DOS örnekleri için örnekleme süresi 30 sn olarak belirlendi (250).

DOS ve PİOS'un, standardize filtre kağıtlarıyla elde edilmesi, günümüzde en yaygın kullanılmakta olan yöntemdir. Mikrokapiller pipet yöntemiyle, DOS ve PİOS'un toplanmasında, yöntem süresinin uzun olmasından dolayı bakteri ve tükürük kontaminasyonları gerçekleşebilmektedir. Yıkama yönteminde ise hassasiyet gerektirmesi ve kanla kontaminasyonun yüksek oranda görülebilmesi yöntemin tercih edilmesinde dezavantaj yaratmaktadır (251). Sulkus içerisine kolay giriş sağlanması, emicilik özelliğinin yüksek olması, dişeti kapiller yatağının minimum şekilde etkilenmesi, DOS ve PİOS'un mikrokapiller pipet ve yıkama yöntemlerindeki gibi dilüsyona ve uyarılmaya uğramamasından dolayı çalışmamızda filtre kağıt yöntemi kullanılmıştır (146).

Dental plaktaki periodontal patojenler, periodontitis ve peri-implantitisin temel etyolojisini oluşturmaktadır. Bu tür periodontal patojenlerin erken tespit edilmesi, bu hastalığın tanı ve tedavisinde önemli rol oynar. İto ve ark., tükürükteki periodontal patojen düzeylerinin implant tedavisi gören hastaların periodontal durumu ile ilişkisini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada, tükürük örneklerinde hedeflenen periodontal patojenlerin saptanma düzeyleri, periodontal durumla paralel seyir göstermiştir. Patojenik bakterileri saptamak için tükürük kullanımının, periodontitis ve peri-implantitisin tanı ve tedavisinde, DOS ve PİOS toplama yönteminden klinik olarak daha kullanışlı olduğunu göstermektedir (252).

DOS, PİOS ve tükürükte bulunan sitokinlerin araştırılmasında ELISA, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), western blotting; güvenilir ve kesin sonuçlar veren standart tekniklerdir (251). Yapılan çalışmalarda PİOS ile ilgili araştırmaların büyük çoğunluğunda ELISA yöntemi kullanılarak biyokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. ELISA yönteminin klinik çalışmalarda sıklıkla tercih edilmesinde, biyokimyasal belirteçlerin saptanmasındaki etkinliği ve doğruluğu, yöntemin zaman, maliyet ve fizibilite açısından uygunluğu rol oynamaktadır (251). Periodontolojide tanı alanında yapılan çalışmalarda, sıvı esaslı biyokimyasal analizlerde ELISA protokolü dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır (253). ELISA, karmaşık ve pahalı ekipmanlar gerektirmeden kullanılabilen, analiz edilecek spesifik materyalin kalitatif ve kantitatif analizi ile biyokimyasal analizini yapan bir yöntemdir. Analiz edilecek materyal spesifik veya daha kompleks bir protein yapısı olabilmektedir (253-255).

Periodontal durumun değerlendirilmesinde kullanılan SKİ, enflamasyon varlığını işaret eden klinik bir parametredir (256). SKİ, periodontal cep tabanındaki iltihabi lezyonun varlığının, objektif olarak belirlenmesinde kullanılan bir indekstir (256, 257). Periodontal sulkusta, mekanik uyarı (0.25 N) ile kanama meydana gelmesi, birleşim epiteli ve bağ dokusundaki var olan enflamasyonu ve cebin yumuşak doku duvarında oluşan ülserasyonu gösteren önemli bir bulgudur. Sondlamada kanama görülen inatçı gingivitis alanlarının, periodontal ataçman ve diş kaybı için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, kanamanın, renk değişimi veya diğer görsel

enflamasyon bulgularından daha erken ortaya çıktığı gösterilmiştir. Sondlamada kanama, erken gingival enflamasyonun tanısında, renk değişimine göre daha objektif bir işaret olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, SKİ, klinisyenler ve epidemiyologlar tarafından hastalığın prevelansını ve ilerlemesini ölçmek, tedavinin sonuçlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır (203).

Sondlamada kanama varlığının, klinik ataçman kaybını belirlemede kesin tanısal gösterge olarak kabul edilemeyeceği bildirilmiştir. Ancak sondlamada kanama yokluğu ilerleyen dönemlerde ataçman kaybının gözlenmeyeceğinin işaretidir. Periodontitis, etkilenen tüm bölgelerde eşit şiddette ilerlememektedir. Hastalık, bazı bölgelerde uzun zaman aralığında durgun kalabilir, bazı bölgelerde ise daha hızlı ilerleyebilir. Aktif doku yıkımının bir işareti olan sondlama sırasında kanama olması orta veya ileri dereceli periodontitis lezyonlarında gözlenmektedir (56).

Periodontal ceplerin sondlanmasından sonra, kanama varlığının *"aktif"* bir hastalık sürecini temsil ettiğini ve kanamanın yokluğu ise *"pasif"* hastalık göstergesi olabileceği bildirilmektedir. SKİ ile birlikte SCD, KAS, Gİ ve Pİ değerleri kaydedilmiştir (258).

Peri-implantitise yatkınlık oluşturduğu düşünülen bazı durumlar mevcuttur. İmplant yerleşimi açısından alt ve üst çene arasında anlamlı farklılık ortaya konulmamıştır. Peri-implantitisin alt-üst çene ve anterior-posterior bölgeler arasındaki istatistiksel farklılığı saptanamamıştır. Buna karşın, kayıtlı sağlık verileri üzerinden yapılan bir çalışmada, 2127 hasta ve 6129 implantı değerlendirmiş, 204 stabil implant ve 204 peri-implantitisin karşılaştırılması sonuçlarına göre, üst çeneye yerleştirilen implantların anlamlı derecede peri-implantitise daha dirençli olduğu ortaya konulmuştur. Bizim araştırmamızda bu verilere dayanarak alt mandibular molarlardan (36-46) örnek toplanmıştır.

İmplant üstü protezlerin sabit ya da hareketli olmasının, peri-implantitis oluşumuna etkisi ile ilgili değerlendirmelere bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (259). Çok üyeli sabit protez varlığının hastalık oluşumuna karşı koruyucu olduğu anlamlı derecede tespit edilmiştir (260). Bu

çalışmadan farklı subjektif bir gözlemde peri-implantitisin, implant üstü sabit protez varlığında hareketli protez ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede artmış olduğunu gözlenmiştir. Bunun nedenleri; hareketli protezlerin altında yer alan implantlarda optimum seviyede ağız hijyeni sağlanabilmesi, sabit protezlerin dizaynına bağlı olarak mikrobiyal birikimin artması ve yerleştirilen iki implant arasındaki mesafenin azalması ile kemik kaybının artabilecek olması düşünülmüştür. Çalışmamızda bu nedenlere dayanarak, sabit protezler destek alınmıştır.

İmplant çevresinde yer alan yapışık dişeti miktarının yetersizliğinin peri-implantitis üzerine etkisi hakkında şu anki literatürlerde kısıtlı kanıt bulunmaktadır (109, 261). Lin GH ve ark.'larının düzenlediği sistematik derlemede, 2 mm'den daha az olan yapışık dişeti miktarının, plak birikimini ve yumuşak dokudaki enflamasyonu arttıracakı belirtilmiştir (262).

Roccuzzo M ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada, yeterli oral hijyenin sağlanabildiği durumlarda bile yapışık dişeti eksikliğinde daha yüksek plak skorları gösterilmiştir (263). Roccuzzo M, keratinize alanın eksikliği durumlarında hastaların o bölgeleri rahat temizleyemediklerini tespit etmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların uzun dönem hastalar olması ve ilk implant yapıldığı andan itibaren takip edilememesinden dolayı için yapışık dişeti miktarını dahil edilmemiştir.

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin yaş ortalaması; sağlıklı diş grubunda $24,03 \pm 4,68$, periodontitis grubunda $43,93 \pm 11,27$, peri-implantitis grubunda $49,77 \pm 8,33$ ve sağlıklı implant grubunda $41,37 \pm 12,68$ tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre; gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). Sağlıklı diş grubun yaş ortalaması diğerlerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Sağlıklı implant grubunun yaş ortalaması da diğer iki gruptan daha düşük bulunmuştur. Periodontitis ve peri-implantitis grupları arasında anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$) (Tablo5, Şekil 3).

Marrone A ve ark. yaş ortalamaları $68,2 \pm 8,7$ olan 172 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, yaşın peri-implantitis için bir risk faktörü olduğunu

belirtmişlerdir. Toplam 103 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada, 65 yaşından daha büyük hastalarda peri-implantitis görülme ihtimalinin daha fazla olduğu bulunmuştur (264). Aynı şekilde, Mombelli A ve ark.'nın yaptığı sistematik derlemede 320 makale incelemişlerdir ve yaştan peri-implantitis ve peri-mukozitis için risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (265).

Yapılan başka bir çalışmada, sağlıklı implant, peri-implantitis, peri-mukozitis hastalarında hastaların yaşları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (266). Peri-implantitis defekt morfolojisi ile yaş arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada, defektlerin yaş ile ilişkisinin olmadığı ortaya konulmuştur (267).

Yaşla birlikte, osteoprotegrin (OPG), RANKL ve nükleer kappa faktör aktivatör reseptöründeki (RANK) salınımının arttığı bilinmektedir. İto T ve ark. yaptığı bir çalışmada, bu parametrelerin peri-implantitis ve peri-mukozitis üzerine etkisini incelemişlerdir. Peri-implantitis ve peri-mukozitis şiddetinin yaş ile birlikte arttığını gözlemlemişlerdir (268).

Yapılan sistematik derlemede, Lang NP ve ark., son 5 yıl içerisindeki tüm dergi ve makaleleri incelemişlerdir. Yaştan, ilerleyen zamanlarda periodontitis için bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (269). Bouchard P ve ark., periodontiti bulaşıcı olmayan en karmaşık hastalık olarak nitelendirir. Risk ve nedensellik arasındaki ilişkiyi netleştirmeyi amaçlayan bu makalede, ilerleyen yaştan periodontitis prevalansını arttırdığı ve buna bağlı olarak risk faktörü olarak düşünülmesi gerektiği gözlenmiştir (270).

Çalışmamızda, peri-implantitis ve periodontitis grubunun yaş ortalamasının sağlıklı gruplara göre yüksek olmasının nedeni; yaş artışına bağlı olarak bireylerin immün cevabının azalması, peri-implantitise ve periodontitise neden olan lokal veya genel etyolojik faktörlere maruz kalma süresinin uzun olması olarak açıklanabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, genç bireylerin ağız hijyeni prosedürlerini daha dikkatli uyguladıkları tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin 79'u (%65,8) kadın ve 41'i (%34,2) erkek hastalardan oluşmaktadır. Sağlıklı diş grubunun, kadın cinsiyet

prevelansı diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer 3 grup arasında belirli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo5, Şekil 4). Ioannidou E yaptığı çalışmada, periodontitisin, erkekleri daha fazla etkilediğini bulmuştur (271). Periodontitisin endotelial disfonksiyondan kaynaklandığını düşünen Govorunova T; endotel yapışma moleküllerini incelemiş, cerrahi ve cerrahi olmayan tedavinin moleküller üzerinde etkilerini gözlemlemiştir. Çalışma sonucunda, bu moleküllerin, erkek bireylerde daha fazla bozulmaya uğradığını, kadınlarda, cerrahi olmayan tedavide bile, bu moleküllerin eskisi gibi fonksiyona hızlı cevap verdiğini bulmuştur (272). Dreyer H ve ark.'nın yaptığı meta analizde, peri-implantitis için risk faktörleri araştırılmıştır. Hastanın cinsiyetinin, peri-implantitis ile ilişkili olmadığına dair orta düzeyde kanıt olduğunu düşünmektedir (273).

Sosyoekonomik ve davranışsal faktörler, cinsiyetin ağız sağlığına etkisi üzerinde önemli rol oynar. Hastalık oluşumunda, biyoloji, davranış ve çevre gibi birçok faktör etkilidir. Cinsiyetin, bağışıklık üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda kadınların immün sisteminin erkeklere göre daha güçlü olduğu gösterilmiştir.

Gruplar içerisinde fırçalama sıklığı arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağlıklı implant grubunda, fırçalama sıklığı diğer hasta gruplarından daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Sağlıklı diş grubun diğer iki gruptan (peri-implantitis, periodontitis) daha sık dişlerini fırçaladığı görülmüştür. Periodontitis ve peri-implantitis grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6, Şekil 5).

Arpağ OF ve ark.'nın peri-implantitise sahip hasta grupları üzerinde yapmış oldukları çalışmada, cep içerisinden PİOS ve diş yüzeyinden plak toplayıp, *Trichomonas tenax* ve *Entamoeba gingivalis* seviyesini incelemişlerdir. Fırçalama sıklığı fazla olan hastalarda bu bakterilerin bulunma oranı daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (274).

Yıldırım TT ve ark.'nın 294 kişi üzerinde yapmış olduğu çalışmada, düzenli diş fırçalayan bireylerde hiç fırçalamayan bireylere göre CPITN

(Toplumda peridontal tedavi ihtiyaç indeksi) skoru daha düşük tespit edilmiştir (275).

Bilindiği üzere, periodontal hastalıkların primer etyolojik faktörü dental plaktır. Periodontal hastalığın engellenmesinde veya şiddetinin azaltılmasında etkin fırçalama ile dental plak eliminasyonu önemli rol oynar.

Gruplar arası ek temizleme aracı kullanma oranı; sağlıklı grupta 20, periodontitis grubunda 0, peri-implantitis grubunda 10 ve sağlıklı implant grubunda 12 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında ek temizleme aracı kullanma alışkanlığı açısından anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$). Sağlıklı grubun ek temizlik aracı kullanma oranı diğer üç gruptan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Periodontitis grubunun ise ek temizleme aracı kullanma alışkanlığı en düşük bulunmuştur (% 0) ($p<0,05$). Sağlıklı implant ve peri-implantitis grubu arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 6, Şekil 6).

Dental plak bakteriyel bir biyofilm olup, sadece oral kaviteyi etkilemekle kalmaz, çeşitli mekanizmalar ile sistemik sağlık üzerinde de önemli etkiler gösterir. Uygun oral hijyenin sağlanması, dental plak birikimini kontrol etmek için kullanılır. Sälzer S ve ark.'ı 395 makale incelenmesi ile yaptıkları meta-analizde, diş ipi, oral irigatörlerin ve gargaraların periodontal sağlık için gerekli olduğunu tespit etmişlerdir (276).

Etkili ağız hijyeni, ağız sağlığının iyileştirilmesinde, genel sağlığın sağlanmasında ve bununla ilgili olarak yaşam kalitesinin sürdürülmesinde çok önemli bir faktördür. Poklepovic T ve ark.'ı, 354 hasta üzerinden yürüttükleri çalışmada diş ipi kullanımının, periodontitis, çürükler, ağız kokusu ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini incelemiştir. Diş ipi kullanan hastalarda, enflamasyon görülme riskinin azaldığını ve yaşam kalitesinin arttığını tespit etmişlerdir (277).

İnterproksimal alanlar yaş, periodontal sağlık veya diş tedavisi ile değişiklik gösterir. Bourgeois D ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, her hastanın kendine uygun ağız hijyeni motivasyonuna sahip olması gerektiğini savunmuşlardır. Bu çalışma sonucunda, hastaların kendilerine uygun

interdental fırçaları kullandıktan sonra objektif bulguların ortadan kalktığı tespit edilmiştir (278).

Luís H ve ark.'nın yaptığı çalışmada iki haftalık incelemeler sonucunda, interproksimal gingivitisin tedavisinde, ağız gargaralarının diş iplerine göre belirgin bir şekilde daha başarılı olduğunu göstermişlerdir. İkisinin birlikte kullanılmasının ağız hijyenini artırdığı tespit edilmiştir (279).

De Jongh A, 1006 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada, dil kazıyıcısı kullanan bireylerin daha az ağız kokusu şikayeti ile kliniğe başvurdıklarını tespit etmiştir (280). Aynı şekilde, ağız duşlarının ise implant üstü protezi olan hastalarda daha faydalı olduğu tespit edilmiştir (281, 282).

Bilindiği üzere, sadece fırçalama ile dental plağın tamamının uzaklaştırılamadığı literatürlerle desteklenmektedir. Ek temizleme araçları kullanıldığında, dental plak eliminasyonu maksimum düzeye ulaştığı için sağlıklı grupta ilave temizlik araçlarının kullanımının yüksek çıkması beklenen bir durumdur.

Peri-implantitis ve periodontitis grupları, sağlıklı diş ve sağlıklı implant grupları ile karşılaştırıldığında Pİ, Gİ, KAS, SCD ve SKİ düzeylerinde artış görülmektedir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo2).

Gruplar arası ortalama Pİ sağlıklı grupta $0,8\pm0,71$, periodontitis grubunda $2,77\pm0,43$, peri-implantitis grubunda $2,3\pm0,53$ ve sağlıklı implant grubunda $1,37\pm0,49$ bulunmuştur. Pİ düzeylerini değerlendirdiğimizde ise, en yüksek skorun periodontitis grubunda mevcut olduğu, bunu peri-implantitis grubunun izlediği, sağlıklı implant ve sağlıklı diş grup şeklinde ilerlediği gözlenmiştir. Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 8, Şekil 11).

Sarlatti F ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, sağlıklı, peri-implanter mukozitis ve peri-implantitisli hastalar karşılaştırıldığında, peri-implantitisli grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek oranda plak birikimi olduğu saptanmıştır (283). Hultin M ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise peri-implantitis ve sağlıklı grup arasında Pİ açısından anlamlı farklılık

saptanamamıştır (284). Peri-implantitisin ve sağlıklı grubun değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise Pl'nin, peri-implantitis grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (285).

Periodontal enflamasyonlarda plak, primer etyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. Literatüre uyumlu olarak enflamasyon şiddetinin artışı ile Pl'nin artması tahmin edilebilir bir sonuçtur.

Gruplar arası ortalama Gİ değeri, sağlıklı grupta $0,43 \pm 0,5$, periodontitis grubunda $2,97 \pm 0,18$, peri-implantitis grubunda $2,5 \pm 0,51$ ve sağlıklı implant grubunda $1,43 \pm 0,5$ bulunmuştur. Periodontitis grubunda, diğer gruplara göre Gİ skoru anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,05$). Bunun yanı sıra, peri-implantitis grubunda Gİ skoru, sağlıklı implant ve sağlıklı diş grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Sağlıklı implant ve sağlıklı diş grubu arasında da Gİ skoru anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 8, Şekil 12).

Stadler AF ve ark., periodontitise sahip bireylerde sitokin ve kemokin ölçümündeki değişiklikleri ölçmek için cerrahi olmayan tedavi uygulamışlardır. DOS'dan daha sonra örnek alınmıştır ve Gİ değerleri kaydedilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin gingival sağlığa katkı sağladığı gözlenmiş ve Gİ skorları düşmüştür (286).

Martin-Cabezas R ve ark.'nın periodontitisli hastalar üzerinde yürüttükleri meta analizde, cerrahi tedaviye ek olarak hastalara probiyotik desteği sağlanmıştır. Probiyotik destek ile birlikte cerrahi olmayan periodontal tedavi gören hastalarda Gİ skorunda iyileşme meydana gelmiştir (287).

Jepsen S ve ark. peri-implantitisli, peri-mukozitisli ve sağlıklı ağızlarda yürüttükleri meta analiz sonucunda, düzenli oral hijyenin Gİ skorları üzerine etkisini incelemişlerdir. Hastaların düzenli oral hijyen eğitimi verilmeden önce ve sonra değerleri kaydedilmiştir. Oral hijyenini idame ettiren bireyler arasında enflamasyonun azaldığı ve Gİ skorunun düştüğü gözlenmiştir (231).

Renvert S ve ark.'nın yürüttükleri çalışmada, periodontitise yatkınlığı olan bireylerde peri-implantitis olgusunun oluşması için risk faktörü olduğunu

tespit etmişlerdir. Aynı zamanda peri-implantitise sahip bireylerde sağlıklı dental implantlara oranla daha yüksek Gİ skorları tespit etmişlerdir (288).

Enflamasyon artışına paralel olarak Gİ skorundaki artış beklenen bir durumdur. İmmün cevabın ilk aşaması olan vazodilatasyona bağlı olarak gingival dokularda ödem meydana gelir. Enflamasyonun şiddetine bağlı olarak gingival skorda artış meydana gelir.

Gruplar arası ortalama KAS; sağlıklı grupta 0 ± 0 , periodontitis grubunda $10,6\pm2,88$, peri-implantitis grubunda $7,03\pm2,3$ ve sağlıklı implant grubunda 0 ± 0 bulunmuştur. KAS düzeyleri kıyaslandığında periodontitis grubunun en yüksek skora sahip olduğu, bu tabloyu peri-implantitis grubunun takip ettiği gözlenmiştir. Periodontitis grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Peri-implantitis grubu ile sağlıklı diş ve sağlıklı implant grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Sağlıklı implant ve sağlıklı diş grubu arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8, Şekil 13).

Periodontitis, periodontal koşul stabilitesinin bozulması, bakteriyel tehdit ve konakçı tepkisi arasındaki dinamik dengenin bozulması sonucu meydana gelmektedir. Kim E-H ve ark. yürüttükleri çalışmada, 64 sağlıklı, 106 periodontitisli hastayı incelemişlerdir. Periodontitisin şiddeti arttıkça KAS'ın azaldığını gözlemlemişlerdir (289).

Graziani F ve ark. yüksek, orta ve düşük şiddetteki periodontitis hastaları üzerinden yürüttükleri çalışmada, cerrahi olmayan tedavi sonucunda KAS'ın arttığını, diğer skorların bu değerlere paralel olarak gelişim gösterdiğini tespit etmişlerdir (290).

Heitz-Mayfield LJ ve ark. orta ve yüksek şiddetteki periodontitisli bireyler üzerinden yürüttükleri araştırmada, cerrahi ve cerrahi olmayan tedaviler uygulamışlardır. Hastaların klinik parametrelerini kaydetmişlerdir. Tedavi sonucunda iki grupta da hem cerrahi olmayan tedaviden hem de cerrahi tedaviden sonra KAS artmıştır (291).

Schwarz F yürüttüğü meta analiz sonucunda, periodontitise yatkın bireylerde peri-implantitis olgusuna yatkınlığın arttığını, buna bağlı olarak KAS'ın azaldığını tespit etmiştir. Aynı zamanda, sigara içen (günde 10'dan fazla) ve diabete sahip bireylerde peri-implantitis tablosunun daha hızlı ilerlediği ve daha fazla klinik ataçman kaybının gözlemlendiğini tespit etmiştir (109).

French D ve ark. 4,591 hasta üzerinden yürüttükleri çalışmada, otoimmün hastalık, yoğun sigara içme, bifosfonat tedavisi, implant konumu, çap ve tasarım ve implantasyon yerinde bir kemik defektinin varlığını risk faktörü olarak kabul etmişlerdir. Bu hasta gruplarında, klinik ataçman kaybının daha hızlı olduğunu, geri dönüşün daha zor olduğunu tespit etmişlerdir (292).

Klinik ataçman kaybı, enflamasyon şiddetine bağlı olarak yumuşak ve sert dokuda meydana gelen yıkımdır. Enflamasyon şiddetinin arttığı periodontitis ve peri-implantitis gruplarında diş destekleyen peridonsiyumda yıkım gözlenir. Bu yıkıma bağlı olarak da klinik ataçman kaybı artar. Bizim sonuçlarımızda da peri-implantitis ve periodontitis grubunda da sağlıklı gruplara göre klinik ataçman kaybının yüksek olması öngörülebilir bir sonuçtur.

Gruplar arası ortalama SCD değeri sağlıklı grupta $1,47 \pm 0,68$, periodontitis grubunda $5,7 \pm 1,32$, peri-implantitis grubunda $4,77 \pm 2,01$ ve sağlıklı implant grubunda $1,43 \pm 0,5$ bulunmuştur. Periodontitis grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Periodontitis grubu ile sağlıklı diş ve implant grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). Sağlıklı implant-sağlıklı diş grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 8, Şekil 14).

Sağlıklı, peri-implanter mukozitis ve peri-implantitisli hastalar üzerinden yürütülen bir çalışmada, peri-implantitisli grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek oranda SCD saptanmıştır (283). Hultin M ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, peri-implantitis ve sağlıklı grup arasında SCD, peri-implantitis grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (284). Zhang Y ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, Pİ ve SCD, peri-implantitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak

gözlenmiştir (285). Lassman S ve ark.'nın yaptığı bir çalışma, sondlamada kanama, püy varlığı ve SCD ölçümlerinin peri-implantitis grubunda sağlıklı gruba oranla yüksek olduğu belirtilmiştir (293).

Periodontal hastalıklarda, SCD ile enflamasyon şiddeti ile paralel şekilde ilerler. Enflamasyona bağlı olarak periodontal yumuşak dokularda oluşan hipertrofi cep derinliği artışına neden olur. Genellikle cep derinliğindeki artış alveoler kemik kaybına bağlı olarak gözlenir. Sonuç olarak, cep derinliğindeki artış ile enflamasyonun şiddeti arasında doğru orantı vardır. Çalışmamızda, grupların klinik ataçman kayıp düzeyi ile cep derinliği arasında benzer sonuçlar gözlenmiştir.

Gruplar SKİ, sağlıklı grupta 13, periodontitis 30, peri-implantitis 30 ve sağlıklı grupta 30 olarak tespit edilmiştir. SKİ düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$) . Sağlıklı diş ve implant grubu ile periodontitis ve peri-implantitis grubu arasında SKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Sağlıklı diş ve implant grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8, Şekil 15).

Eberhard J ve ark. periodontitis hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalara cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulamışlardır. Tedavi öncesi ve sonrasında kanama indeksleri kaydedilmiştir. Tedavi öncesinde ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Cerrahi olmayan tedavi sonrasında kanama azalmıştır (294).

Jepsen S ve ark.'nın yürüttükleri meta analizde, peri-mukozitis ve peri-implantitis hastalarında kanama skorları sağlıklı dental yapılara göre pozitif olduğu tespit edilmiştir. Peri-mukozitisin tedavi edilmesinden sonra spontan kanama değerlerinde düşme meydana gelmiştir fakat kanama, sondlama yapıldığında tekrardan pozitif olduğu tespit edilmiştir (294).

Enflamasyon artışına bağlı olarak dokularda vazodilatasyon meydana gelir. Aynı zamanda turn-over hızındaki azalmaya bağlı olarak dokunun frajilitesi artar. Bütün bunlara bağlı olarak da kanamaya yatkınlık artar.

Çalışmamızda, literatürdeki örneklerle benzer şekilde, peri-implantitis grubunda Pİ, SKİ, SCD ve KAS değerlerinde anlamlı derecede artış saptanmıştır. Günümüzde, peri-implantitisin teşhisi, tedavisi ve tedavi etkinliğinin ortaya konulmasında klinik değerlendirmeler altın standarttır.

Oksidatif stres koşullarında ROT; lipid, protein, DNA gibi biyolojik makromoleküllere hasar vermektedir. Bu durumun önüne geçilmesinin önemi gittikçe daha iyi farkedilmekte ve bu ROT'u etkisiz hale getiren antioksidan bileşiklere olan ilgi büyümektedir (295).

Yapılan birçok çalışmada; periodontal hastalıkta, doku yıkımı, asıl olarak konağa ait yıkıcı ve koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (296). Dokuları, bu hasardan koruyabilmek için serbest radikallerin etkisiz duruma getirilmesi önemlidir. Vücutta, ROT oluşumunu ve bunların oluşturduğu hasarları önlemek için birçok savunma mekanizması geliştirilmiştir. Bunlara '*antioksidan savunma sistemleri*' veya kısaca '*antioksidanlar*' denilmektedir. ROT'un zararlı etkileri enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar ile dengelenmektedir. Enzimatik antioksidanlar; CAT, GSH-Px, SOD ve GSSGRed'dan oluşmaktadır (297). GSH-Px, indirgeyici ajan olarak glutasyonu kullanarak, çeşitli hidroperoksitlerin ve hidrojen peroksitlerin indirgenmesini katalizler. Glutasyon metabolizması, en önemli antioksidan savunma mekanizmalarından biridir ve GSH-Px oksidatif strese karşı korunmada majör kaynaklardan biridir (157, 160).

Elde edilen biyokimyasal analiz sonuçlarına göre GSH-Px, DOS ve PİOS değeri sağlıklı grupta $52,98 \pm 15,89$, periodontitis grubunda $60,08 \pm 18,57$, peri-implantitis grubunda $69,02 \pm 30,77$ ve sağlıklı implant grubunda $55,77 \pm 15,61$ olduğu tespit edilmiştir. GSH-Px-DOS-PİOS'ta ise değerler için, gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemesine rağmen, GSH-Px değeri en yüksek peri-implantitis grubunda tespit edilmiştir. GSH-Px-tükürükte değeri sağlıklı grupta $32,27 \pm 16,36$, periodontitis grubunda $44,22 \pm 36,27$, peri-implantitis grubunda $63,66 \pm 22,92$ ve sağlıklı implant grubunda $44,82 \pm 20,67$ olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7, Şekil 7). GSH-Px-tükürükte değerine

bakıldığında, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). GSH-Px düzeyi en yüksek peri-implantitis grubunda, daha sonra periodontitis grubunda olduğu tespit edilmiştir. En düşük değer ise sağlıklı diş grubundadır. Tükürükte; GSH-Px değeri peri-implantitis grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,05$). Sağlıklı implant grubu ile sağlıklı diş grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Battino ve ark., periodontal hastalığın patogeneğinde, oksidatif stres ve periodontitis arasında güçlü bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (298). Doku kaybının gerçekleşmesi ve şiddetlenmesinde rol oynayan konak cevabı, değiştirilemez genetik faktörler, sistemik hastalıklar, değiştirilebilir davranışsal ve durumsal faktörlerin etkisi altındadır. Aynı şekilde, Chen ve ark.'nın yaptığı meta analiz sonucunda, oksidatif stres ile ilgili belirteçlerin periodontitis hastalarında arttığını gözlemlenmiştir (294).

Bizim çalışmamıza benzer olarak, Borges ve ark. dokuz sağlıklı, dokuz periodontitisli hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, GSH-Px-DOS değerine bakmışlardır. GSH-Px değeri periodontitis hasta grubunda $2,09\pm0,34$, sağlıklı hasta grubunda $0,80\pm0,11$ olduğunu tespit etmişlerdir. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; oksidatif stres biyobelirteçleri ile periodontal hastalık arasında önemli bir korelasyon olduğunu göstermiştir (299).

Sakallioğlu U ve ark. köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, mukoperiosteal kesilerden sonra enflamasyon alanlarında GSH-Px'in etkilerini incelemişlerdir. Değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmişlerdir ($p<0,05$). GSH-Px seviyelerinin 3. Güne kadar maximum değere ulaştıktan sonra enflamasyonun çözülmesi ile birlikte ilk değerinden daha düşük seviyelere indiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, GSH-Px'in enflamasyon alanlarında ROT eliminasyonunu detoksifiye etmeye yardımcı olduğunu göstermektedir (300).

Panjamurthy K ve ark., 25 periodontitisli birey üzerinden yürüttükleri çalışmada, DOS'dan topladıkları örneklerde, sağlıklı dental yapılara sahip bireylere oranla GSH-Px seviyelerini daha yüksek tespit etmişlerdir. Enflamatuvar bölgelerde, lipid peroksidasyon ürünlerinin aşırı üretimine bağlı olarak, endojen antioksidan savunma sisteminde bozukluk meydana gelmektedir. Bu çalışma antioksidan savunma sisteminin bozulması daha yüksek oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir (301)

Tripathi V ve ark., 40 kronik periodontise sahip, 40 agresif periodontitis ve 40 sağlıklı birey üzerinden yürüttükleri bir çalışmada, periodontitisli bireylerde DOS'da MDA (Malondialdehit) değerlerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. MDA ile birlikte GSH-Px seviyelerinin yüksek olması, oksidatif parametrelerin periodontitisin patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir (302).

Periodontitisli 13 hasta, sağlıklı 9 hasta üzerinden yürütülen başka bir çalışmada, hastalara faz 1 tedavisi uygulanmıştır. DOS ve tükürük örnekleri toplanan hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında GSH-Px değerleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası GSH-Px-tükürük değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). GSH-Px-DOS değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (303). Aynı şekilde, Guentsch A ve ark., periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol gruplarına göre artmış GSH-Px-tükürük aktivitesi olduğunu rapor etmişlerdir (304).

Daha önceki çalışmalara benzer şekilde, Wei PF ve ark.'nın 19 periodontitisli 9 sağlıklı birey üzerinden yaptıkları çalışmada, periodontitisli bireylerde GSH-Px-DOS seviyesinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (305). Arana C ve ark.'ları, 19 sağlıklı, 24 kontrol altında olan tip 2 diyabetes mellitus ve 27 kontrol altında olmayan tip 2 diabeti olan hastaların tükürük oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Ayrıca hastaların periodontal durumları kaydedilmiştir. Kontrol altında olmayan tip 2 diabetik hastalarda GSH-Px-tükürük seviyesi diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca GSH-Px-

tükürük değeri ile periodontal durum arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (306).

Canakci ve ark.'nın periodontitisli ve pre-eklampsili kadınlar üzerinden yürüttükleri bir çalışmada, serum, tükürük ve DOS örneklerinde total antioksidan durum ve antioksidanları değerlendirmişlerdir. Periodontitisli ve pre-eklampsili olan kadınlarda kontrol grubuna göre DOS ve serum SOD seviyesinin ve GSH-Px aktivitesinin; ayrıca serum, DOS ve tükürükteki total antioksidan durumun daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Fakat, DOS ve serum örneklerinde MDA konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu da göstermişlerdir (307). Moore S ve ark. da periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerde, tükürükte total antioksidan miktarını ölçmüşler ve iki grup arasında herhangi bir fark olmadığını rapor etmişlerdir (308).

Aziz AS ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; sigara içen ve içmeyen periodontise sahip erkek bireylerde, biyokimyasal oksidatif stres belirteçlerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Periodontise sahip bireylerde daha yüksek oksidatif stres meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, GSH-Px seviyelerinin sigara içen periodontise sahip bireylerde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,05$) (309).

Akpınar ÖÜA ve ark. yaptıkları çalışmada, sigara içen ve içmeyen bireylerde faz 1 tedavi sonucunda oksidatif stres parametrelerini değerlendirmişlerdir. Faz 1 tedavi sonucunda iki hasta grubunda toplam antioksidan değerlerini ölçmüşlerdir. Veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmanın sonucunda edinilen bilgiler göstermiştir ki; cerrahi olmayan periodontal tedavinin oksidatif stresi azaltabileceğini doğrulamaktadır (298)

Patel SP ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında DOS ve serumda GSH-Px değerlerini araştırmışlardır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda enflamasyonun ve oksidatif stresin azalmasına bağlı olarak GSH-Px değerlerinde azalma meydana

gelmiştir. Bu değerlere ek olarak serum ve DOS değerleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (310).

GSH-Px ile ilgili en güncel çalışma ise 60 hasta üzerinden yürütülmüştür. Gruplar, sağlıklı (20), gingivitis (20), periodontitisli (20) hastada ve bu hastaları tedavi sonrasında tekrardan kontrol edilmek suretiyle 4. grubu oluşturulmuştur. DOS'daki GSH-Px düzeylerinin periodontal hastalıkların şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Periodontal hastalıklarda GSH-Px'in yüksek değerlerde olması, oksidatif stresin bir belirteci olarak düşünülebilir (310).

Bulgularımız bu konu ile ilgili yapılmış diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Bu bulgular, dokularda koruyucu ve adaptif mekanizmaların bir sonucu olarak açıklanabilir. Yani; periodontitisli ve peri-implantitisli bireylerde artmış GSH-Px aktivitesinin enflame periodontal dokularda oksidatif strese karşı yanıt oluşturduğu şeklinde ifade edilebilir. Patojenik bakteriler ve konak immün yanıt arasındaki ilişkiye bağlı olarak, sitokin salınımında ve immünolojik aktivitedeki artış görülmektedir. İmmünolojik aktivite artışı ile ortamda PMNL hücrelerin sayısında artış meydana gelir. Bakteriyel antijenlerin stimülasyonu PMNL, büyük miktarlarda ROT üreterek ve salarak, dişeti dokuları, periodontal ligament ve alveoler kemiğin artmış oksidatif hasarına neden olmaktadır. ROT üretiminin artması nötrofillerin adezyon integrinlerini uyarır ve bu da dokularda artmış akümülyasyonlarına ve antioksidan enzimlerin lokal olarak salınımına neden olur. Bunu takiben, temel maddelerin ve kollajenin yıkımı, aşırı proenflamatuvar sitokinlerin artmış stimülasyonu, lipid peroksidasyonu ve süperoksit salınımı prostaglandin E₂'nin artmasına neden olur ve tüm bunlar kemik rezorpsiyonu ile ilişkili olduğu için kemik kaybının çok olduğu yerlerde antioksidan enzimlerin sayısının artışı meydana gelir. GSH-Px enzim artışı, dişeti dokularında oksidatif stres boyunca üretilen organik peroksitlerin detoksifikasyon reaksiyonlarında olası antioksidan kompensasyonu göstermektedir. Patolojilerdeki antioksidan cevap, hastalığın şiddetine ve boyutuna bağlı olarak artmaktadır.

PCT, enfeksiyonlar sırasında TNF- α ve bakteriyel endotoksinler tarafından güçlü bir şekilde uyarılan, daha çok karaciğerde ve akciğerde salgılanan polipeptid yapısında bir hormondur (186, 311). Enfeksiyonlar sırasında PCT karaciğerde, akciğerde, pankreasta ve bağırsaklarda bulunan nöroendokrin hücreler tarafından salgılanmaktadır (181, 312). Ayrıca bakteriyel ekzotoksinler, endotoksinler, TNF- α , IL-6 ve IL-2 gibi sitokinler tarafından PCT'nin üretimi uyarılabilmektedir (154). PCT salgılanmasını indükleyen en potent ürün endotoksindir, ikinci ürün ise TNF- α 'dır. Bakteriyel uyarıya verdiği yanıt, PCT'yi ağır bakteriyel enfeksiyonun erken ve duyarlı bir göstergesi haline getirmiştir (313).

Gruplar arası, PCT sonuçları değerlendirildiğinde PCT-DOS değeri sağlıklı grupta $149,37 \pm 77,79$, periodontitis grubunda $304,59 \pm 132,71$, peri-implantitis grubunda $415,95 \pm 247,16$ ve sağlıklı implant grubunda $145,05 \pm 44,32$ olduğu tespit edilmiştir. PCT-tükürük değeri, sağlıklı grupta $137,64 \pm 55$, periodontitis grubunda $193,77 \pm 70,7$, peri-implantitis grubunda $537,4 \pm 286,73$ ve sağlıklı implant grubunda $184,47 \pm 94,11$ olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında PCT-DOS seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Peri-implantitis grubunda PCT-DOS değeri en yüksek bulunmuştur. Peri-implantitis grubunu ise periodontitis grubu takip etmiştir. Sağlıklı diş ve sağlıklı implant grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 7, Şekil 9). Gruplar arasında, PCT-tükürük değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). PCT-tükürük değerleri peri-implantitis grubunda en yüksek bulunmuştur. Sağlıklı grupta ise diğer bütün gruplardan farklı olarak en düşük değerler saptanmıştır. Sağlıklı diş ve sağlıklı implant grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 7, Şekil 10).

Leira Y ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada, kronik migren hastalığı olan periodontitisli bireyler, kronik migren hastalığı olan dental olarak sağlıklı olan bireylerin ile sistemik ve dental olarak sağlıklı bireylerin PCT-serum seviyeleri değerlendirilmiştir. PCT-serum değerlerinin kronik migren hastalığı olan periodontitisli bireylerde, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (314).

Redman R ve ark.'nın yürüttüğü benzer bir çalışmada, romatoid artrit ve osteoartrit hastalığı olan bireylerde, serum ve uyarılmamış tükürükte PCT değerleri kıyaslanmıştır. Ağız içi muayenelerinde hastalar, periodontitis şiddetine göre hafif, orta, şiddetli ve dental olarak sağlıklı olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Osteoartrit hastalarında yapılan değerlendirme sonucunda, PCT-serum seviyeleri; orta ve şiddetli periodontitise sahip bireylerde, hafif periodontitisli olan ve periodontitise sahip olmayan bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Romatoid artritli hastalarda yapılan değerlendirmede ise, periodontitise sahip bireylerdeki PCT-tükürük seviyesi ile diğer gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Çalışma sonucunda; PCT-serum-tükürük seviyelerinin osteoartritli bireylerde periodontitis için ayırt edici bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (315).

Hendek MK ve ark.'nın yaptığı çalışmada, farklı periodontal hastalıkları olan bireylerde PCT-tükürük düzeylerini değerlendirmişlerdir. 35 periodontitisli hasta, 18 gingivitisli hasta ve 19 periodontal olarak sağlıklı birey üzerinde yürütülmüştür. PCT-tükürük değerlerini sağlıklı grupta diğer gruplara oranla istatistiksel olarak düşük düzeyde bulunmuştur ($p<0,05$). PCT-tükürük değerleri periodontitis grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (316).

Aynı şekilde Redman R'nin sunduğu başka bir olguda, metastatik medüller karsinomaya sahip erkek bireyde gingival kist, periferik fibroma ve hiperplastik gingivitisinde karsinomaya eşlik ettiği görülmüştür. Redman R dişeti hiperplazilerinin metastatik medüller karsinomadan ziyade kötü ağız hijyeni ile ilişkili olduğunu düşünmüştür. Dental hijyenin iyileştirilmesine rağmen hiperplastik dişeti iltihabı ve periferik fibromanın tekrarladığı gözlenmiştir. Bu durum medüller karsinoma PCT, kalsitonin ve büyüme faktörlerinin etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Periodontitis tablosunun şiddeti ile PCT-serum-tükürük seviyeleri arasında bağlantı olup olmadığı araştırmıştır. PCT-tükürük seviyeleri değerlendirilmiştir. PCT-tükürük seviyesinin, PCT-serum seviyesinden bağımsız olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, medüller tiroid karsinom hastalarında orta ve şiddetli periodontitis teşhisi için PCT'nin yararlı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. PCT-tükürük-serum değerlerinin

korelasyonu, medüller tiroid karsinom ile hiperreaktif dişeti arasında pro-inflamatuar bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Medüller tiroid karsinomaya sahip bireylerde hiperplastik dişeti iltihabı, fibromlar ve kistler gibi dişeti büyümelerinin olağandışı sıklıkta meydana gelip gelmediğini belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (317).

Ziebolz D ve ark., kan bağıışı yaparken ağızdaki enfeksiyonların sadece yüzeysel değerlendirildiğini düşünerek, serumda belirli enzimlere bakmaya karar vermiştir. Hastaları ise sağlıklı, gingivitis, periodontitis olarak gruplara ayırmış ve PCT-serum değerlerini kaydetmişlerdir. İstatistiksel analizler sonucunda sağlıklı grup ile periodontitis grubu arasında rutin kan parametrelerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$). Periodontitise sahip bireylerde PCT-serum değerleri daha yüksek tespit edilmiştir. Periodontal dokulardaki enflamasyonun, kan bağıışı sırasında donörleri ekarte etmek için yeterli bir neden olup olmadığı veya bu durumdaki potansiyel bağıışçıların hariç tutulması gerekip gerekmediği henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte, kan donörlerinin tıbbi muayenesinde en azından şiddetli periodontitis tablosunu ortaya çıkarmak için bir tarama yönteminin entegre edilmesi makul görünmektedir (318).

Łyczek J ve ark.'nın ortodontik mikro-implantların çevresindeki enflamasyonu değerlendirmek üzere yapmış oldukları çalışmada, hastaları iki gruba ayırmışlardır. Birinci gruba işlemten önce antibiyotik profilaksisi verilmiştir. Diğer gruba ise plasebo ilaç verilmiştir. Hastaların implantasyon öncesi ve implantasyon sonrası 1., 3. ve 7. Günlerdeki PCT-serum değerleri incelenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark olmamakla birlikte her iki grupta 7. Günde PCT-serum seviyesi en yüksektir ($p>0,05$) (319).

Galhardo LF ve ark.'ları ise enflamasyon durumunda, PCT-tükürük seviyesini değerlendirmek için sepsis tablosu olan ve olmayan iki hasta grubu üzerinden çalışma yürütmüşlerdir. Enflamatuar ve immünolojik serum belirteçlerinin serum dışında benzer şekilde tükürükte artacağını düşünmüşlerdir. Buna bağılı olarak sepsisi olan ve sepsisi olmayan hastalarda

PCT değerleri karşılaştırılmıştır. Sepsis grubunda PCT-tükürük değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (320).

Vaikjärv R. ve ark.'nın yürüttüğü diğer bir çalışmada, peritonsiller apsesi olan bireylerde sepsis için risk faktörlerini araştırmışlar ve PCT değerlerini kıyaslamışlardır. Sepsis tablosuna sahip bireylerde PCT değerlerinin normal olduğu görülmüştür. Peritonsiller apse tanısında CRP proteinin PCT'den daha iyi tanı markeri olduğu düşünülmüştür (321).

Patel ve ark., tükürüğün kan için alternatif bir teşhis aracı olduğunu düşünmüşlerdir ve solunum yolları rahatsızlıkları ile bağlantısını araştırmışlardır. Sistemik durumu sağlıklı olan ve KOAH'a sahip bireylerde yürütülen çalışmada PCT değerlerinin KOAH alevlenmeleri sırasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmanın sonucunda tükürüğün KOAH izleniminde ve alevlenme dönemindeki parametreleri değerlendirmek için uygun bir numune olduğu ortaya çıkmıştır (321).

Bizim çalışmamızın sonuçları da enflamasyon durumunda PCT seviyesini değerlendiren diğer çalışmalarla uyumludur. Periodontal hastalıklar, polimikrobiyal enfeksiyöz durumlarıdır. PCT, enflamatuar hastalıklar için iyi bilinen, değeri değişen biyolojik belirteçlerden biridir. PCT-serum değerleri bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak yükselirken, tükürük ve DOS'daki değer değişimleri için halen araştırmalar devam etmektedir. Enflamasyon durumu ile ilişkili olarak enflamasyonun şiddetine paralel olarak PCT seviyesinin artması beklenen bir durumdur.

Neopterin, pteridin grubuna ait bir pirazino-pirimidin bileşiğidir. Hücre aracılı bağışıklık ile ilişkili bir biyokimyasal bir parametredir. Aktifleştirilmiş lenfositler Th tarafından salınan IFN γ ile stimülasyon sonucu GTP, insan monositleri-makrofajları ve dendritik hücreler tarafından üretilir. Neopterin, çok önemli bir klinik parametredir, ancak fizyolojik olarak rolü şu ana kadar tam olarak tanımlanmamıştır. Neopterin seviyesi, çeşitli hastalıkların patogenezi ve ilerlemesinde önemli olan hücresel bağışıklık sisteminin aktivasyon aşamasını yansıtır. Vücut sıvılarındaki konsantrasyonunun ölçülmesi, bulaşıcı hastalık,

gastroenteroloji, transplantoloji ve transfüzyoloji, romatoloji veya onkoloji gibi modern tıbbın birçok farklı alanında kullanılır. Nörolojik, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarda, bu markerin yüksek seviyesi ile kanıtlanan hücre aracılı bağışıklık da aktive edilir. Neopterin konsantrasyonlarının ölçümleri, HIV virüsü ile enfekte olan veya immünmodülatör tedavi kullanılarak tedavi edilen hastaların tedavisinin izlenmesinde de yardımcı olur. Sindirim sistemi neoplazmları olan hastalarda neopterin düzeylerinin ölçülmesi sonucunda artan konsantrasyonu kanıtlanmıştır, ancak günlük klinik uygulamalarda rutin olarak kullanılmamaktadır (322).

Elde edilen biyokimyasal analiz sonuçlarına göre gruplar arası neopterin-DOS değeri, sağlıklı grupta $2,49 \pm 1,75$, periodontitis grubunda $3,15 \pm 0,88$, peri-implantitis grubunda $2,94 \pm 1,17$ ve sağlıklı implant grubunda $2,99 \pm 0,83$ olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda gruplar arası neopterin-DOS değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Neopterin-tükürük değeri sağlıklı grupta $1,85 \pm 0,92$, periodontitis grubunda $2,66 \pm 1,02$, peri-implantitis grubunda $3,65 \pm 1,17$ ve sağlıklı implant grubunda $1,99 \pm 0,72$ olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arası neopterin-tükürük değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Peri-implantitis grubunun değerleri en yüksek bulunmuştur. Bu değeri periodontitis grubu takip etmiştir. Sağlıklı implant ve sağlıklı grupta anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 8, Şekil 8).

Fiorillo L ve ark. yaptıkları meta analizde, 359 vakayı incelemişlerdir. Periodontitis patogeneğinde, IFN- γ 'nın baskın rol oynadığını ve IFN- γ 'nın neopterin üretimini uyardığını göstermiştir. Klinik insan in vitro ve in vivo çalışmaları, interferon ve periodontitis arasında bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Periodontitise sahip bireyler ile neopterin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir (323).

Özmeriç N ve ark.'nın yaptığı çalışmada, sistemik olarak sağlıklı 13 periodontitis hastası ve dental olarak sağlıklı 13 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerden idrar, DOS ve tükürük toplanmıştır. Neopterin-tükürük- DOS seviyeleri periodontitis grubunda, kontrol

grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Fakat idrar-neopterin seviyelerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktur (324).

Mahendra L ve ark.'nın 20 kişi üzerinde yürüttükleri çalışmada, periodontitise sahip bireylerden elde edilen stimüle edilmemiş tükürükteki neopterin düzeylerini belirlemeyi ve bunları periodontal olarak sağlıklı kişilerle karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak periodontitise sahip bireylerden elde edilen uyarılmamış tükürükte kontrol grubuna göre daha yüksek neopterin seviyesi kaydedilmiştir (155).

Bodur A ve ark.'nın periodontitise sahip bireylerde yürüttükleri diğer bir çalışmada, katılan hastalardan idrar, tükürük ve DOS sıvısı toplanmıştır. Hastalara cerrahi olmayan tedavi uygulanmış olup neopterin değerleri kaydedilmiştir. Periodontal tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hastalarda neopterin-tükürük-DOS-idrar seviyesinde azalma meydana geldi fakat değerler istatistiksel anlamlı değildi ($p>0,05$) (325). Bizim çalışmamızın sonuçlarında bu çalışmaya benzer olarak; peri-implantitis grubunda neopterin-DOS değeri sağlıklı diş ve sağlıklı implant grubuna göre daha yüksek bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (326).

Pradeep A ve ark.'nın 60 kişi üzerinde yürüttüğü çalışmada, sağlıklı, hafif, orta ve şiddetli seviyede periodontitis olmak üzere hastaları dört alt gruba ayırmıştır. Çalışmaya dahil edilen her bireyden DOS toplanarak ve neopterin değerleri analiz edilmiştir. Neopterin-DOS seviyeleri enflamatuvar hastalığın şiddetine paralel olarak artmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Neopterin-DOS seviyesi, periodontal enflamasyonun ve konakçı cevabının bir belirteci olarak kabul edilebilir (327).

Vrecko K ve ark.'nın periodontitisten etkilenen 29 birey üzerinde yürüttükleri çalışmada, neopterin-tükürük-idrar düzeylerini değerlendirmişlerdir. İdrardaki neopterin konsantrasyonları, etkilenen dişlerin sayısının artmasıyla paralel olarak hafif ancak anlamlı olmayacak şekilde artarken, neopterin-tükürük seviyeleri, hastalıklı diş sayısı ile anlamlı ve pozitif

bir korelasyon göstermiştir. Bu pilot çalışma, neopterin-tükürük konsantrasyonlarının, sistemik aktivasyonun tespit edilemediği durumlarda bile lokal immün aktivasyonu yansıtabileceğini göstermektedir (199).

Kanser hastalarında olduğu gibi bağışıklık sisteminin etkilendiği birçok hastalıkta Th 1 aktivasyonu artmaktadır. Buna bağlı olarak neopterin seviyesi artarken, neopterinin üretiminde rol oynayan triptofan düzeyi azalmaktadır. Lanser L ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada, kanser hastalarında triptofan metabolizmasıyla ilişkili olarak neopterin-serum düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (328).

Neopterin, dişlerin destekleyici yapılarının tahrip edilmesi ile karakterize edilen periodontitis gibi enflamatuvar durumlarda yükselen değerli bir teşhis biyobelirteçidir. Biyobelirteçler arasında neopterin, vücut sıvılarında oluşur, şimdiki ve gelecekteki hastalık aktivitesi için bir tanı aracı olarak işlev görür. Prasanna JS ve ark. bu veriler ışığında, 30 periodontitise sahip bireyi çalışmaya dahil etmiştir. Bu bireyleri, menopoz öncesi ve sonrası olarak ikiye ayırmışlardır. Hastalara cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında tükürük toplanmış ve neopterin seviyeleri değerlendirilmiştir. Her iki grupta da neopterin düzeylerinin cerrahi olmayan tedavi sonucunda azaldığı, cerrahi olmayan periodontal tedavinin enflamasyonu azaltmak için altın standart olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmadan edinilen bilgiler, neopterin-tükürükteki düzeylerinin periodontal enflamasyon ve yıkımı tanımlamak için bir gösterge olarak kullanılabileceğini kanıtlar niteliktedir (329).

Bodur A ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, sağlık, gingivitis ve periodontitise sahip bireylerde neopterin-DOS seviyelerini kıyaslamak için düzenlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarında, neopterin-DOS düzeylerinin, periodontal hastalık şiddetinin artması ile paralel olarak değişkenlik gösterdiği ortaya konmuştur. Periodontitise sahip bireylerin ortalama neopterin seviyesi sağlıklı ve gingivitis gruplarından anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$). Sağlıklı ve gingivitis gruplarında ise anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (325).

Neopterin, hücre aracılı bağışıklık ile ilişkili olan pteridin sınıfına ait bir markerdir. İnterferonla uyarılan makrofajlar tarafından üretilir. Vücut sıvılarındaki neopterin seviyeleri enfeksiyonlarda, otoimmün hastalıklarda, malignitelerde ve allogreft reddi gibi durumlarda yükselir. Periodontitis ise, biyofilmin konakçı immünoenflamatuar yanıtı ile karmaşık etkileşimlerini ve daha sonra kemik ve bağ dokusu homeostazındaki değişiklikleri içerir. DOS, PİOS ve tükürük analizi, periodontal hastalıkta konakçı yanıtının rolünü değerlendirmek için invazif olmayan bir yol sağlar. Periodontal enflamasyonun ve konakçı tepkisinin bir göstergesi olarak potansiyel olarak kabul edilen neopterin düzeylerinin periodontitis ve peri-implantitiste artması doğal karşılanabilecek bir durumdur. Bizim sonuçlarımıza göre; peri-implantitis ve periodontitis gruplarına ait neopterin-DOS değerlerinde artış gözlenmiştir. Bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, DOS miktarındaki yetersizlik, alınan numunenin buffer solüsyonu ile dilüe edilmesiyle ve örnek sayısının azlığı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

8.SONUÇLAR

1. DOS, PİOS ve tükürükten elde edilen numuneler kullanılarak ELISA yöntemi kullanılarak yapılan biyokimyasal analizler peri-implanter ve periodontal hastalıklarda erken tanı için klinik periodontal parametrelere yardımcı bir yöntem olarak kullanılması düşünülebilir.
2. Peri-implantitis grubunda; Pİ, SKİ, SCD, KAS ve Gİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede sağlıklı diş ve sağlıklı implant grubuna göre yüksek bulunmuştur.
3. Periodontitis grubunda: Pİ, SKİ, SCD, KAS ve Gİ değerleri derecede sağlıklı diş ve sağlıklı implant grubuna istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
4. Peri-implantitis ve periodontitis grubunun yaş ortalaması sağlıklı diş ve sağlıklı implant grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Periodontal sağlığın bozulması yaşla birlikte plağa ve diğer etyolojik faktörlere maruziyetin artması sonuç arttığı düşünülmüştür.
5. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Peri-implantitis ve periodontitis vakaları erkek hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür.
6. Gruplar arasında diş fırçalama sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Sağlıklı diş ve implant grubundaki hastaların fırçalama sıklığı daha yüksektir.
7. Gruplar arasında ek temizlik malzemeleri kullanılması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Peri-implantitis ve periodontitis grubunun ek temizlik malzemesi kullanma alışkanlığı yok denecek kadar az bulunmuştur. Bu grupta patojenik plağa maruziyetin artması hastalık tablosunun oluşmasını kolaylaştırmıştır.
8. GSH-Px-DOS ve neopterin-DOS düzeyleri, peri-implantitis ve periodontitis grubunda artış göstermesine rağmen diğer gruplar ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.
9. GSH-Px-tükürük seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Peri-implantitis grubunda en yüksek bulunmuştur. Bunu sağlıklı implant grubu ve periodontitis grubu takip etmiştir.

10. PCT-DOS değerleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Peri-implantitis grubu en yüksek seviyeye sahipken, bu değeri periodontitis grubu takip etmiştir.
11. PCT-tükürük seviyeleri değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Gruplar içerisinde en yüksek değer peri-implantitis grubuna aittir. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
12. Neopterin tükürük değerleri arasında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Peri-implantitis grubu en yüksek değere sahip iken ve onu periodontitis grubu takip etmiştir.
13. Peri-implantitis ve periodontitis patogeneğinde yer alan biyokimyasal mediatörlerin seviye değişikliklerinin incelenmesiyle hastalıklarla ilgili yeni bakış açıları geliştirilebilmesi mümkündür. Bu parametrelerin periodontal hastalıkların erken tanısında kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Fakat daha ileri düzey çalışmalar ile desteklenmesinin gerekliliği kanısındayız.

9.KAYNAKLAR

1. Cohen R, Mariotti A, Rethman M, Zackin S. Glossary of periodontal terms. Chicago: The American Academy of Periodontology. 2001.
2. Delima AJ, Karatzas S, Amar S, Graves DT. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. The Journal of infectious diseases. 2002;186(4):511-6.
3. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. Journal of periodontal research. 1991;26(3):230-42.
4. Goodson J, Tanner A, Haffajee A, Sornberger G, Socransky S. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. Journal of clinical periodontology. 1982;9(6):472-81.
5. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. Journal of periodontology. 1992;63:322-31.
6. Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. The Journal of periodontology. 1965;36(3):177-87.
7. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. Clinical microbiology reviews. 2001;14(4):727-52.
8. Tonetti M, Claffey N, C EWiPg. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research: Group C Consensus report of the 5th European workshop in periodontology. Journal of clinical periodontology. 2005;32:210-3.
9. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. Annals of periodontology. 1996;1(1):821-78.
10. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontology 2000. 1997;14(1):9-11.
11. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. Journal of periodontology. 2008;79:1569-76.

12. Makela M, Salo T, Uitto V-J, Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. *Journal of dental research*. 1994;73(8):1397-406.
13. Konttinen YT, Ainola M, Valleala H, Ma J, Ida H, Mandelin J, et al. Analysis of 16 different matrix metalloproteinases (MMP-1 to MMP-20) in the synovial membrane: different profiles in trauma and rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(11):691-7.
14. Hatipoğlu H. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Elde Etme Sürecine Etki Eden Potansiyel Faktörler. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*. 2010;31(2):69-81.
15. Streckfus C, Bigler L. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral diseases*. 2002;8(2):69-76.
16. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*. 2007;43(1):160-232.
17. Oberhoffer M, Vogelsang H, Rußwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 1999;37(3):363-8.
18. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Current drug metabolism*. 2002;3(2):175-87.
19. Colombo APV, Boches SK, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, et al. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *Journal of periodontology*. 2009;80(9):1421-32.
20. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*. 2018;89:S74-S84.

21. Geng S, Zhou C, Chen W, Yu S, Huang W, Huan T, et al. Fatty acid and sterol composition reveal food selectivity of juvenile ark shell *Tegillarca granosa* Linnaeus after feeding with mixed microalgae. *Aquaculture*. 2016;455:109-17.
22. Sheiham A. Impact of dental treatment on the incidence of dental caries in children and adults. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1997;25(1):104-12.
23. Eberhard J, Grote K, Luchtefeld M, Heuer W, Schuett H, Divchev D, et al. Experimental gingivitis induces systemic inflammatory markers in young healthy individuals: a single-subject interventional study. *PLoS One*. 2013;8(2).
24. Haraszthy VI, Zambon JJ, Sreenivasan PK. The antimicrobial efficacy of commercial dentifrices. *Gen Dent*. 2010;58(1):50-5.
25. Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, Van Der Velden U, Armitage G, et al. Principles in prevention of periodontal diseases: consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42:S5-S11.
26. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*. 2018;89:S173-S82.
27. Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Clinical periodontology and implant dentistry*: Blackwell Munksgaard Oxford; 2003.
28. Sangeetha S, Mitra K, Yadalam U, Narayan SJ. Current concepts of trauma from occlusion-A review. *Journal of Advanced Clinical and Research Insights*. 2019;6(1):14-9.
29. Lang NP, Lindhe J. *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set*: John Wiley & Sons; 2015.
30. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of periodontology*. 1994;65(3):260-7.

31. Ebersole JL, Dawson III D, Emecen-Huja P, Nagarajan R, Howard K, Grady ME, et al. The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontology 2000*. 2017;75(1):52-115.
32. Amano A. Host–parasite interactions in periodontitis: microbial pathogenicity and innate immunity. *Periodontology 2000*. 2010;54(1):9-14.
33. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*. 2015;69(1):7-17.
34. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature medicine*. 2011;17(10):1231.
35. Zekeridou A, Giannopoulou C, Cancela J, Courvoisier D, Mombelli A. Effect of initial periodontal therapy on gingival crevicular fluid cytokine profile in subjects with chronic periodontitis. *Clinical and experimental dental research*. 2017;3(2):62-8.
36. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological reviews*. 2018;281(1):8-27.
37. Oduncuoglu B, Kayar N, Haliloglu S, Serpek B, Ataoglu T, Alptekin N. Effects of a Cyclic NSAID Regimen on Levels of Gingival Crevicular Fluid Prostaglandin E 2 and Interleukin-1 β : A 6-month Randomized Controlled Clinical Trial. *Nigerian journal of clinical practice*. 2018;21(5):658-66.
38. Brown LJ, LÖE H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 1993;2(1):57-71.
39. Lappin DF, Apatzidou D, Quirke AM, Oliver-Bell J, Butcher JP, Kinane DF, et al. Influence of periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(10):907-15.
40. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG, Periodontology WGotSEWo. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions–Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38:44-8.

41. Vitkov L, Klappacher M, Hannig M, Krautgartner W. Extracellular neutrophil traps in periodontitis. *Journal of periodontal research*. 2009;44(5):664-72.
42. Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE. Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 1994;65:521-9.
43. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*. 2018;89:S1-S8.
44. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38(6):727-35.
45. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century—the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dentistry and oral epidemiology*. 2003;31:3-24.
46. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):167-80.
47. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology*. 1991;62(2):123-31.
48. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The lancet*. 2005;366(9499):1809-20.
49. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1098(1):216-29.
50. Zambon JJ, Reynolds HS, Genco RJ. Studies of the subgingival microflora in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of periodontology*. 1990;61(11):699-704.

51. Gonzales JR. T-and B-cell subsets in periodontitis. *Periodontology* 2000. 2015;69(1):181-200.
52. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2000;71(8):1215-23.
53. Vettore M, Leão A, Monteiro Da Silva A, Quintanilha R, Lamarca G. The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(5):394-402.
54. Tokoro Y, Matsuki Y, Yamamoto T, Suzuki T, Hara K. Relevance of local Th2-type cytokine mRNA expression in immunocompetent infiltrates in inflamed gingival tissue to periodontal diseases. *Clinical & Experimental Immunology*. 1997;107(1):166-74.
55. Saglie F, Pertuiset J, Smith C, Nestor M, Carranza F, Newman M, et al. The presence of bacteria in the oral epithelium in periodontal disease. *Journal of periodontology*. 1987;58(6):417-22.
56. Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontology* 2000. 2004;34(1):109-19.
57. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of periodontology*. 1999;4(1):7-17.
58. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology* 2000. 2012;60(1):15-39.
59. Marsh P. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries research*. 2004;38(3):204-11.
60. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in dental research*. 1994;8(2):263-71.
61. Chattman R. Implantology: history and review. *Bulletin Of The Plainfield Dental Society*. 1970;2(2):15.
62. Searson LJ, Gough M, Hemmings K. *Implantology in general dental practice*: Quintessence Publishing; 2019.

63. Yüzeyinin GOİFİ. Kemik İçi Stabilité ve Krestal Kemik Kayıpları Üzerine Etkilerinin; İki Farklı Abutment Tipinin ve Hasta Memnuniyetlerinin Karşılaştırılması. İst Üni Sağ Bil Ens Protetik Diş Ted AD Doktora Tezi. 2007:6-44.
64. Hupp JR, Tucker MR, Ellis E. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2013.
65. Misch CE. Contemporary implant dentistry. Implant Dentistry. 1999;8(1):90.
66. Bra-nemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T, Rosen HM. Tissue-integrated prostheses. osseointegration in clinical dentistry. LWW; 1986.
67. Sullivan RM. Implant dentistry and the concept of osseointegration: a historical perspective. Journal of the California Dental Association. 2001;29(11):737-45.
68. Albrektsson T, Zarb GA. Current interpretations of the osseointegrated response: clinical significance. International Journal of Prosthodontics. 1993;6(2).
69. Huynh-Ba G, Lang NP, Tonetti M, Zwahlen M, Salvi G. Association of the composite IL-1 genotype with peri-implantitis: a systematic review. Clinical oral implants research. 2008;19(11):1154-62.
70. Spiekermann H. Color atlas of dental medicine. Implantology. 1995:305-16.
71. English C. An overview of implant hardware. The Journal of the American Dental Association. 1990;121(3):364.
72. Buser D, Schenk R, Steinemann S, Fiorellini J, Fox C, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. Journal of biomedical materials research. 1991;25(7):889-902.
73. Triplett RG, Frohberg U, Sykaras N, Woody RD. Implant materials, design, and surface topographies: their influence on osseointegration of dental implants. Journal of long-term effects of medical implants. 2003;13(6).
74. Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface modifications and their effects on titanium dental implants. BioMed research international. 2015;2015.

75. Rupp F, Liang L, Geis-Gerstorfer J, Scheideler L, Hüttig F. Surface characteristics of dental implants: A review. *Dental Materials*. 2018;34(1):40-57.
76. Misch CE. *Contemporary Implant Dentistry-E-Book: Arabic Bilingual Edition*: Elsevier Health Sciences; 2007.
77. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Brånemark P-I, Jemt T. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1990;5(4).
78. Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson H-A, Lindström J. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1981;52(2):155-70.
79. Zarb G, Schmitt A. Osseointegration and the edentulous predicament. The 10-year-old Toronto study. *British dental journal*. 1991;170(12):439.
80. El Askary AS, Meffert RM, Griffin T. Why do dental implants fail? Part I. Implant dentistry. 1999;8(2):173-85.
81. Johansson C, Albrektsson T. Integration of Screw Implants in the Rabbit: A 1-yr Follow-up of Removal Torque of Titanium Implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1987;2(2).
82. Tøndevild E, Eliassen P. Blood flow rates in canine cortical and cancellous bone measured with ⁹⁹Tcm-labelled human albumin microspheres. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1982;53(1):7-11.
83. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*. 2005;36(7-8):630-44.
84. Roberts WE. Bone tissue interface. *Journal of Dental Education*. 1988;52(12):804-9.
85. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. *Contemporary oral and maxillofacial surgery*: Mosby St. Louis; 1988.
86. Cooper LF. Biologic determinants of bone formation for osseointegration: clues for future clinical improvements. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1998;80(4):439-49.

87. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants,(II). Etiopathogenesis. *European journal of oral sciences*. 1998;106(3):721-64.
88. Olmedo-Gaya MV, Manzano-Moreno FJ, Cañaveral-Cavero E, de Dios Luna-del Castillo J, Vallecillo-Capilla M. Risk factors associated with early implant failure: A 5-year retrospective clinical study. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2016;115(2):150-5.
89. Guimaraes M, Bueno R, Blaya M, Shinkai R, Marques L. Influence of the local application of sodium alendronate gel on osseointegration of titanium implants. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2015;44(11):1423-9.
90. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson A. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int j oral maxillofac implants*. 1986;1(1):11-25.
91. Smith DE, Zarb GA. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1989;62(5):567-72.
92. Karl M, Albrektsson T. Clinical Performance of Dental Implants with a Moderately Rough (TiUnite) Surface: A Meta-Analysis of Prospective Clinical Studies. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2017;32(4).
93. Rosenberg ES, Evian CI, Stern JK, Waasdorp J. Implant failure: prevalence, risk factors, management, and prevention. *Dental Implant Complications: Etiology, Prevention and Treatment*. 2010:110-8.
94. Linkow LI, Rinaldi AW, Weiss Jr WW, Smith GH. Factors influencing long-term implant success. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1990;63(1):64-73.
95. Froum SJ. *Dental implant complications: etiology, prevention, and treatment*: John Wiley & Sons; 2015.
96. Baumgarten HS, Chiche GJ. Diagnosis and evaluation of complications and failures associated with osseointegrated implants. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*. 1995;16(8):814, 6, 8 passim-, 6, 8 passim.

97. Arakawa H, Uehara J, Hara ES, Sonoyama W, Kimura A, Kanyama M, et al. Matrix metalloproteinase-8 is the major potential collagenase in active peri-implantitis. *Journal of Prosthodontic Research*. 2012;56(4):249-55.
98. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine*. 2011;53(1):8-12.
99. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello C, Liljenberg B, Thornsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clinical oral implants research*. 1991;2(2):81-90.
100. Belibasakis GN. Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases. *Archives of oral biology*. 2014;59(1):66-72.
101. Buser D, Weber HP, Donath K, Fiorellini JP, Paquette DW, Williams RC. Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs. *Journal of periodontology*. 1992;63(3):225-35.
102. Padbury Jr A, Eber R, Wang HL. Interactions between the gingiva and the margin of restorations. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(5):379-85.
103. Dilsiz A, Zihni M, Yavuz M. Peri-implant hastalıklar. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2008;11(1):59-65.
104. Bevilacqua L, De Biasi M, Lorenzon MG, Frattini C, Angerame D. Volumetric analysis of gingival crevicular fluid and peri-implant sulcus fluid in healthy and diseased sites: a cross-sectional split-mouth pilot study. *The open dentistry journal*. 2016;10:131.
105. Heitz-Mayfield LJ, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *Journal of clinical periodontology*. 2018;45:S237-S45.
106. Pontoriero R, Tonelli M, Carnevale G, Mombelli A, Nyman S, Lang N. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clinical oral implants research*. 1994;5(4):254-9.
107. Zitzmann N, Berglundh T, Marinello C, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(6):517-23.

108. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. 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*. 2018;89:S313-S8.
109. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *Journal of clinical periodontology*. 2018;45:S246-S66.
110. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35:286-91.
111. Casado PL, Canullo L, de Almeida Filardy A, Granjeiro JM, Barboza EP, Duarte MEL. Interleukins 1 β and 10 expressions in the periimplant crevicular fluid from patients with untreated periimplant disease. *Implant dentistry*. 2013;22(2):143-50.
112. Klinge B, Hultin M, Berglundh T. Peri-implantitis. *Dental Clinics*. 2005;49(3):661-76.
113. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35:292-304.
114. Salvi GE, Cosgarea R, Sculean A. Prevalence and mechanisms of peri-implant diseases. *Journal of dental research*. 2017;96(1):31-7.
115. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clinical implant dentistry and related research*. 2014;16(6):783-93.
116. Schwarz F, Mihatovic I, Golubovic V, Eick S, Iglhaut T, Becker J. Experimental peri-implant mucositis at different implant surfaces. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(5):513-20.
117. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Rutger Persson G. Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clinical oral implants research*. 2007;18(4):509-16.
118. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clinical oral implants research*. 1992;3(1):9-16.

119. Mombelli A, Marxer M, Gaberthüel T, Grander U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1995;22(2):124-30.
120. Lekholm U, Adell R, Lindhe J, Brånemark P-I, Eriksson B, Rockler B, et al. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures:(II) A cross-sectional retrospective study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1986;15(1):53-61.
121. Tonetti MS, Schmid J. Pathogenesis of implant failures. *Periodontology* 2000. 1994;4(1):127-38.
122. Klinge B. Peri-implant marginal bone loss: an academic controversy or a clinical challenge? *European journal of oral implantology*. 2012;5.
123. Froum SJ, Rosen PS. A proposed classification for peri-implantitis. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2012;32(5):533.
124. Khurshid Z, Mali M, Naseem M, Najeeb S, Zafar MS. Human gingival crevicular fluids (GCF) proteomics: an overview. *Dentistry journal*. 2017;5(1):12.
125. Brill N, Björn H. Passage of tissue fluid into human gingival pockets. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1959;17(1):11-21.
126. Lin D, Li L, Sun Y, Wang W, Wang X, Ye Y, et al. Interleukin-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF 6/TBK 1-JNK/NF- κ B pathways. *Immunology*. 2015;144(3):472-85.
127. Alfano MC. The origin of gingival fluid. *Journal of theoretical biology*. 1974;47(1):127-36.
128. Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Annals of Periodontology*. 1997;2(1):123-37.
129. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology* 2000. 2003;31(1):55-76.

130. Bass BD, Andors L, Pierri LK, Pollock JJ. Quantitation of hepatitis B viral markers in a dental school population. *The Journal of the American Dental Association*. 1982;104(5):629-32.
131. Matičič M, Poljak M, Kramar B, Seme K, Brinovec V, Meglič-Volkar J, et al. Detection of hepatitis C virus RNA from gingival crevicular fluid and its relation to virus presence in saliva. *Journal of periodontology*. 2001;72(1):11-6.
132. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):32-42.
133. Giannobile WV, Riviere GR, Gorski JP, Tira DE, Cobb CM. Glycosaminoglycans and periodontal disease: analysis of GCF by safranin O. *Journal of periodontology*. 1993;64(3):186-90.
134. Ciantar M, Spratt D, Newman H, Wilson M. Development of an in vitro microassay for glucose quantification in submicrolitre volumes of biological fluid. *Journal of periodontal research*. 2002;37(2):79-85.
135. Preshaw PM, Heasman PA. Prostaglandin E2 concentrations in gingival crevicular fluid: observations in untreated chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(1):15-20.
136. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):135-66.
137. Buchmann R, Hasilik A, Van Dyke TE, Lange DE. Resolution of crevicular fluid leukocyte activity in patients treated for aggressive periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2002;73(9):995-1002.
138. Mathur A, Michalowicz B, Castillo M, Aeppil D. Interleukin-1 alpha, interleukin-8 and interferon-alpha levels in gingival crevicular fluid. *Journal of periodontal research*. 1996;31(7):489-95.
139. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):77-104.

140. AKPINAR DA, MARAKOĞLU İ. DİŞETİ OLUĞU SIVISI ve TOPLAMA YÖNTEMLERİ.
141. Giannobile WV, Al-Shammari KF, Sarment DP. Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontology* 2000. 2003;31(1):125-34.
142. Sakellari D, Goodson J, Socransky S, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(1):53-60.
143. Rotzetter PA, Le Liboux A, Pichard E, Cimasoni G. Kinetics of spiramycin/metronidazole (Rodogyl®) in human gingival crevicular fluid, saliva and blood. *Journal of clinical periodontology*. 1994;21(9):595-600.
144. Skapski H, Lehner T. A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *Journal of Periodontal Research*. 1976;11(1):19-24.
145. Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *The Journal of Periodontology*. 1967;38(6):610-6.
146. Brill N, Krasse B. The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1958;16(3):233-45.
147. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scandinavian journal of immunology*. 2009;70(6):505-15.
148. Macpherson A, McCoy K, Johansen F, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal immunology*. 2008;1(1):11-22.
149. Brandtzaeg P. Homeostatic impact of indigenous microbiota and secretory immunity. *Beneficial microbes*. 2010;1(3):211-27.
150. Brandtzaeg P, Farstad I, Haraldsen G, Jahnsen F. Cellular and molecular mechanisms for induction of mucosal immunity. *Developments in biological standardization*. 1998;92:93-108.
151. AKMAN DS, ÇANAKÇI V. DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ PERİODONTİTİSLİ RATLARDA ALFA LİPOİK ASİT KULLANIMININ PERİODONTAL DOKULARDA OKSİDATİF STRES VE HİSTOPATOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ.

152. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1999;10(4):458-76.
153. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2002;61(1):137-43.
154. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiological Research*. 2000;49:S57-S62.
155. Mahendra L, Mahendra J, Borra SK, Nagarajan A. Estimation of salivary neopterin in chronic periodontitis. *Indian Journal of Dental Research*. 2014;25(6):794.
156. Plata-Nazar K, Kozielska E, Łuczak G. Clinical value of neopterin. Part I. *Medycyna wieku rozwojowego*. 2004;8(2 Pt 2):433-7.
157. Rice-Evans C, Miller N, Paganga G. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in plant science*. 1997;2(4):152-9.
158. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları, Konya*. 1995;1.
159. Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik gelişim*. 1998;11(342-346).
160. Knapen MF, Zusterzeel PL, Peters WH, Steegers EA. Glutathione and glutathione-related enzymes in reproduction: a review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1999;82(2):171-84.
161. Batcioglu K, Ozturk C, Karagozler A, Karatas F. Comparison of the selenium level with GSH-Px activity in the liver of mice treated with 7, 12 DMBA. *Cell biochemistry and function*. 2002;20(2):115-8.
162. Cnubben NH, Rietjens IM, Wortelboer H, van Zanden J, van Bladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2001;10(4):141-52.
163. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.

164. Whyte G, Seymour GJ, Cheung K, Robinson MF. Chemiluminescence of peripheral polymorphonuclear leukocytes from adult periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*. 1989;16(2):69-74.
165. Sheikhi M, Gustafsson A, Jarstrand C. Cytokine, elastase and oxygen radical release by *Fusobacterium nucleatum*-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(10):758-62.
166. Sheikhi M, Bouhafs R, Hammarström KJ, Jarstrand C. Lipid peroxidation caused by oxygen radicals from *Fusobacterium*-stimulated neutrophils as a possible model for the emergence of periodontitis. *Oral diseases*. 2001;7(1):41-6.
167. Khwaja A, Carver JE, Linch DC. Interactions of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (CSF), granulocyte CSF, and tumor necrosis factor alpha in the priming of the neutrophil respiratory burst. 1992.
168. Elbim C, Bailly S, Chollet-Martin S, Hakim J, Gougerot-Pocidalo M. Differential priming effects of proinflammatory cytokines on human neutrophil oxidative burst in response to bacterial N-formyl peptides. *Infection and immunity*. 1994;62(6):2195-201.
169. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochemical Journal*. 1990;265(3):659-65.
170. Garrett IR, Boyce BF, Oreffo R, Bonewald L, Poser J, Mundy GR. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *The Journal of clinical investigation*. 1990;85(3):632-9.
171. Bax BE, Alam AT, Banerji B, Bax CM, Bevis PJ, Stevens CR, et al. Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochemical and biophysical research communications*. 1992;183(3):1153-8.
172. Key Jr L, Wolf W, Gundberg C, Ries W. Superoxide and bone resorption. *Bone*. 1994;15(4):431-6.
173. Steinbeck MJ, Appel Jr WH, Verhoeven AJ, Karnovsky MJ. NADPH-oxidase expression and in situ production of superoxide by osteoclasts actively resorbing bone. *The Journal of cell biology*. 1994;126(3):765-72.

174. Moseley R, Waddington R, Embury G, Rees S. The modification of alveolar bone proteoglycans by reactive oxygen species in vitro. *Connective tissue research*. 1998;37(1-2):13-28.
175. Ekuni D, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Azuma T, Yamanaka R, et al. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Archives of Oral Biology*. 2008;53(4):324-9.
176. Monboisse J, Borel J. Oxidative damage to collagen. *Free Radicals and Aging: Springer*; 1992. p. 323-7.
177. Petersen SV, Oury TD, Ostergaard L, Valnickova Z, Wegrzyn J, Thøgersen IB, et al. Extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) binds to type I collagen and protects against oxidative fragmentation. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(14):13705-10.
178. Meisner M. Procalcitonin (Pct): Georg Thieme Verlag; 2000.
179. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *British journal of anaesthesia*. 1999;83(4):602-7.
180. Ghillani PP, Motté P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Le Chevalier T, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer research*. 1989;49(23):6845-51.
181. Carrol E, Thomson A, Hart C. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International journal of antimicrobial agents*. 2002;20(1):1-9.
182. Weiss G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Werner-Felmayer G, et al. Neopterin modulates toxicity mediated by reactive oxygen and chloride species. *FEBS letters*. 1993;321(1):89-92.
183. Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora*. 1999;4:151-5.

184. Oberhoffer M, Vogelsang H, Rußwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 1999;37(3):363-8.
185. Oczenski W, Fitzgerald R, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European journal of anaesthesiology*. 1998;15(2):202-9.
186. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection: CME review article. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(8):679-88.
187. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European journal of anaesthesiology*. 2001;18(2):79-87.
188. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Advances in clinical chemistry*. 27: Elsevier; 1989. p. 81-141.
189. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflammation Research*. 2003;52(8):313-21.
190. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *International archives of allergy and immunology*. 1993;101(1):1-6.
191. Duggan S, Rait C, Platt A, Giese SP. Protein and thiol oxidation in cells exposed to peroxy radicals is inhibited by the macrophage synthesised pterin 7, 8-dihydroneopterin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2002;1591(1-3):139-45.
192. Melichar B, Solichova D, Freedman R. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2006;16(1):240-52.

193. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1992;29(3-4):307-44.
194. Schwaighofer H, Kernan NA, O'Reilly RJ, Brankova J, Nachbaur D, Herold M, et al. SERUM LEVELS OF CYTOKINES AND SECONDARY MESSAGES AFTER T-CELL-DEPLETED AND NON-T-CELL-DEPLETED BONE MARROW TRANSPLANTATION: Influence of Conditioning and Hematopoietic Reconstitution¹. *Transplantation*. 1996;62(7):947-53.
195. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2001;26(5):319-29.
196. van Amsterdam JG, Opperhuizen A. Nitric oxide and biopterin in depression and stress. *Psychiatry research*. 1999;85(1):33-8.
197. Schennach H, Murr C, Gächter E, Mayersbach P, Schönitzer D, Fuchs D. Association between neopterin production and other parameters in a population of blood donors. *Pteridines*. 2002;13(4):133-9.
198. Diamondstone LS, Tollerud DJ, Fuchs D, Wachter H, Brown LM, Maloney E, et al. Factors influencing serum neopterin and β 2-microglobulin levels in a healthy diverse population. *Journal of clinical immunology*. 1994;14(6):368-74.
199. Vrecko K, Staedtler P, Mischak I, Maresch L, Reibnegger G. Periodontitis and concentrations of the cellular immune activation marker neopterin in saliva and urine. *Clinica chimica acta*. 1997;268(1-2):31-40.
200. Godai K, Uemasu J, Kawasaki H. Clinical significance of serum and urinary neopterins in patients with chronic renal disease. *Clinical nephrology*. 1991;36(3):141-6.
201. Kip AE, Wasunna M, Alves F, Schellens JH, Beijnen JH, Musa AM, et al. Macrophage activation marker neopterin: a candidate biomarker for treatment response and relapse in visceral leishmaniasis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2018;8:181.
202. Brown A, Webster H, Teja-Isavadharm P, Keeratithakul D. Macrophage activation in falciparum malaria as measured by neopterin and interferon-gamma. *Clinical & Experimental Immunology*. 1990;82(1):97-101.

203. Ataoğlu H. Kemikiçi dental implantların klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesi: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 1995.
204. Mombelli A, Van Oosten M, Schürch Jr E, Lang N. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral microbiology and immunology*. 1987;2(4):145-51.
205. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*. 1975;25(4):229-35.
206. Tuncer Ö, Çintan S, Gökbüget A, Gücüm S, Kırac K. DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE PERİODONTOLOJİ PROPEDEÜTİK UYGULAMALARI*-PRACTICE OF PERIODONTOLOGY PROPEDEUTIC BY A STUDENT GROUP. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*.27(4):315-9.
207. Luo Z, Wang H, Sun Z, Luo W, Wu Y. Expression of IL-22, IL-22R and IL-23 in the peri-implant soft tissues of patients with peri-implantitis. *Archives of oral biology*. 2013;58(5):523-9.
208. Darabi E, Kadkhoda Z, Amirzargar A. Comparison of the levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2013:75-80.
209. Svahn A, Magnusson M, Jägdahl L, Schloss L, Kahlmeter G, Linde A. Evaluation of three commercial enzyme-linked immunosorbent assays and two latex agglutination assays for diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection. *Journal of clinical microbiology*. 1997;35(11):2728-32.
210. Gärtner BC, Hess RD, Bandt D, Kruse A, Rethwilm A, Roemer K, et al. Evaluation of four commercially available Epstein-Barr virus enzyme immunoassays with an immunofluorescence assay as the reference method. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(1):78-82.
211. Potempa J, Banbula A, Travis J. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontology 2000*. 2000;24(1):153-92.

212. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2004;34(1):9-21.
213. Kinane D, Attström R, B EWiPg. Advances in the pathogenesis of periodontitis: group B consensus report of the fifth European workshop in periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005;32:130-1.
214. Smith M, Seymour GJ, Cullinan MP. Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*. 2010;53(1):45-54.
215. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontologica Scandinavica*. 2001;59(3):167-73.
216. Bodet C, Andrian E, Tanabe Si, Grenier D. Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide regulates matrix metalloproteinase, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, and plasminogen activator production by human gingival fibroblasts: a potential role in connective tissue destruction. *Journal of cellular physiology*. 2007;212(1):189-94.
217. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour G. Interleukin-1 β , interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral microbiology and immunology*. 2006;21(4):256-60.
218. Ambili R, Santhi W, Janam P, Nandakumar K, Pillai MR. Expression of Activated Transcription Factor Nuclear Factor- κ B in Periodontally Diseased Tissues. *Journal of periodontology*. 2005;76(7):1148-53.
219. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 2006;77(8):1289-303.
220. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000*. 2001;25(1):21-36.
221. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontology 2000*. 2013;62(1):271-86.

222. Özçaka Ö, Bıçakçı N, Pussinen P, Sorsa T, Köse T, Buduneli N. Smoking and matrix metalloproteinases, neutrophil elastase and myeloperoxidase in chronic periodontitis. *Oral diseases*. 2011;17(1):68-76.
223. Leite FR, Nascimento GG, Scheutz F, Lopez R. Effect of smoking on periodontitis: a systematic review and meta-regression. *American Journal of Preventive Medicine*. 2018;54(6):831-41.
224. Mokeem SA, Alasqah MN, Michelogiannakis D, Al-Kheraif AA, Romanos GE, Javed F. Clinical and radiographic periodontal status and whole salivary cotinine, IL-1 β and IL-6 levels in cigarette-and waterpipe-smokers and E-cig users. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2018;61:38-43.
225. Calsina G, Ramón JM, Echeverría JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(8):771-6.
226. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-6 and interleukin-8 levels in chronic periodontitis. *International journal of dentistry*. 2012;2012.
227. Persson L, Bergström J, Gustafsson A, Asman B. Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *Journal of clinical periodontology*. 1999;26(1):9-13.
228. Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2013;84(1):84-93.
229. Sekino S, Ramberg P, Lindhe J. The effect of systemic administration of ibuprofen in the experimental gingivitis model. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(2):182-7.
230. Muthukuru M, Zainvi A, Esplugues EO, Flemmig TF. Non-surgical therapy for the management of peri-implantitis: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2012;23:77-83.
231. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, et al. Primary prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42:S152-S7.

232. Faot F, Nascimento GG. Can Peri-Implant Crevicular Fluid Assist Systematic Review and Meta-Analysis. 2015.
233. Lee C-T, Huang Y-W, Zhu L, Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry*. 2017;62:1-12.
234. Salvi GE, Lang NP. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19(7).
235. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of periodontology*. 2005;76:2106-15.
236. Zani SR, Moss K, Shibli JA, Teixeira ER, de Oliveira Mairink R, Onuma T, et al. Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(10):825-32.
237. Petković A, Matić S, Stamatović N, Vojvodić D, Todorović T, Lazić Z, et al. Proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) and chemokines (IL-8 and MIP-1 α) as markers of peri-implant tissue condition. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2010;39(5):478-85.
238. Kaklamanos E, Tsalikis L. A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2002;4(2):49-59.
239. Kurtis B, Tüter G, Serdar M, Pinar S, Demirel I, Toyman U. GCF MMP-8 levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following scaling and root planing accompanied by systemic use of flurbiprofen. *Journal of periodontology*. 2007;78(10):1954-61.
240. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in patients with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(2):99-104.
241. Eley B, Cox S. Advances in periodontal diagnosis. 5. Potential inflammatory and immune markers. *British dental journal*. 1998;184(5):220-3.

242. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(2):145-53.
243. Rawlinson A, Grummitt JM, Walsh TF, Ian Douglas C. Interleukin 1 and receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid in heavy smokers versus non-smokers. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(1):42-8.
244. Pöllänen MT, Salonen JJ, Uitto VJ. Structure and function of the tooth–epithelial interface in health and disease. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):12-31.
245. Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 2012;83(10):1304-13.
246. Persson GR, Page RC. Effect of sampling time and repetition on gingival crevicular fluid and aspartate aminotransferase activity. *Journal of periodontal research*. 1990;25(4):236-42.
247. Golub LM, Kleinberg I. Gingival crevicular fluid: a new diagnostic aid in managing the periodontal patient. *Oral sciences reviews*. 1976(8):49-61.
248. Lamster I, Oshrain R, Celenti R. Gingival crevicular fluid analysis as an adjunct in periodontal diagnosis: case review. *Periodontal case reports: a publication of the Northeastern Society of Periodontists*. 1989;11(2):13.
249. Özkavaf A, Aras H, Huri CB, Mottaghian-Dini F, Tözüm TF, Etikan I, et al. Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *Journal of oral science*. 2000;42(4):231-8.
250. Haerian A, Adonogianaki E, Mooney J, Docherty J, Kinane D. Gingival crevicular stromelysin, collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases levels in healthy and diseased sites. *Journal of clinical periodontology*. 1995;22(7):505-9.
251. Majeed ZN, Philip K, Alabsi A, Pushparajan S, Swaminathan D. Identification of gingival crevicular fluid sampling, analytical methods, and oral biomarkers for the diagnosis and monitoring of periodontal diseases: A systematic review. *Disease markers*. 2016;2016.

252. Ito T, Yasuda M, Kaneko H, Sasaki H, Kato T, Yajima Y. Clinical evaluation of salivary periodontal pathogen levels by real-time polymerase chain reaction in patients before dental implant treatment. *Clinical Oral Implants Research*. 2014;25(8):977-82.
253. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2016;70(1):164-83.
254. Kaczmarek M, Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E, Cudowska B, Zur E, Matuszewska E, et al. Polish statement on food allergy in children and adolescents. *Postepy Dermatologii i Alergologii*. 2011;28(5):331.
255. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Archives of oral biology*. 2018;87:115-24.
256. Silness J, L  e H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*. 1964;22(1):121-35.
257. Joss A, Adler R, Lang NP. Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *Journal of clinical periodontology*. 1994;21(6):402-8.
258. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*. 1975;25(4):229.
259. Canullo L, Pe  arrocha-Oltra D, Covani U, Botticelli D, Serino G, Penarrocha M. Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: a cross-sectional study. *Clinical oral implants research*. 2016;27(3):376-82.
260. Kordbacheh Changi K, Finkelstein J, Papapanou PN. Peri-implantitis prevalence, incidence rate, and risk factors: A study of electronic health records at a US dental school. *Clinical oral implants research*. 2019;30(4):306-14.
261. Wennstr  m JL, Derks J. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clinical oral implants research*. 2012;23:136-46.

262. Lin GH, Chan HL, Wang HL. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *Journal of periodontology*. 2013;84(12):1755-67.
263. Roccuzzo M, Grasso G, Dalmaso P. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clinical oral implants research*. 2016;27(4):491-6.
264. Marrone A, Lasserre J, Bercy P, Brex MC. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clinical Oral Implants Research*. 2013;24(8):934-40.
265. Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clinical oral implants research*. 2012;23:67-76.
266. Lucarini G, Zizzi A, Rubini C, Ciolino F, Aspriello SD. VEGF, microvessel density, and CD44 as inflammation markers in peri-implant healthy mucosa, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: impact of age, smoking, PPD, and obesity. *Inflammation*. 2019;42(2):682-9.
267. Monje A, Pons R, Insua A, Nart J, Wang HL, Schwarz F. Morphology and severity of peri-implantitis bone defects. *Clinical implant dentistry and related research*. 2019;21(4):635-43.
268. Reis MBL, Arid J, Flores EKB, Cruz GV, Marañón-Vásquez GA, Souza LKFd, et al. Association between Genetic Polymorphisms in RANK, RANKL and OPG and Peri-Implant Diseases in Patients from the Amazon Region. *Brazilian Dental Journal*. 2020;31(1):63-8.
269. Lang NP, Suvan JE, Tonetti MS. Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42:S59-S70.
270. Bouchard P, Carra MC, Boillot A, Mora F, Rangé H. Risk factors in periodontology: a conceptual framework. *Journal of clinical periodontology*. 2017;44(2):125-31.
271. Ioannidou E. The sex and gender intersection in chronic periodontitis. *Frontiers in public health*. 2017;5:189.

272. Govorunova T, Popykhova E, Shirokov V, Ivanov A. Soluble forms of adhesive molecules in blood serum as a marker of endothelial dysfunction in chronic generalized parodontitis. *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika*. 2019;64(12):747.
273. Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen S, et al. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *Journal of periodontal research*. 2018;53(5):657-81.
274. Arpağ OF, Kaya ÖM. Presence of *Trichomonas tenax* and *Entamoeba gingivalis* in peri-implantitis lesions. *Quintessence International*. 2020;51(3).
275. YILDIRIM TT, KAYA FA, UYSAL E. Diş Hekimi Korkusu ile Cinsiyet, Yaş, Medeni Durum, Diş Hekimine Gitme Sıklığı, Eğitim, Sosyo-Ekonomik ve Periodontal Durum Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*. 2013;19(2):77-85.
276. Sälzer S, Slot DE, Van der Weijden FA, Dörfer CE. Efficacy of inter-dental mechanical plaque control in managing gingivitis—a meta-review. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42:S92-S105.
277. Poklepovic T, Worthington HV, Johnson TM, Sambunjak D, Imai P, Clarkson JE, et al. Interdental brushing for the prevention and control of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(12).
278. Bourgeois D, Carrouel F, Llodra JC, Bravo M, Viennot S. A colorimetric interdental probe as a standard method to evaluate interdental efficiency of interdental brush. *The open dentistry journal*. 2015;9:431.
279. Luís H, Luís L, Bernardo M, Dos Santos N. Randomized controlled trial on mouth rinse and flossing efficacy on interproximal gingivitis and dental plaque. *International journal of dental hygiene*. 2018;16(2):e73-e8.
280. De Jongh A, Van Wijk A, Horstman M, De Baat C. Attitudes towards individuals with halitosis: an online cross sectional survey of the Dutch general population. *British Dental Journal*. 2014;216(4):E8-E.
281. Swierkot K, Brusius M, Leismann D, Nonnenmacher C, Nuesing R, Lubbe D, et al. Manual versus sonic-powered toothbrushing for plaque reduction in patients with dental

implants: an explanatory randomised controlled trial. *European journal of oral implantology*. 2013;6(2).

282. Sharma NC, Lyle DM, Qaqish JG, Schuller R. Comparison of two power interdental cleaning devices on the reduction of gingivitis. *Journal of Clinical Dentistry*. 2012;23(1):22.

283. Sarlati F, Sattari M, Ghorbani Gazar A, Nabavizadeh Rafsenjani A. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) levels in peri-implant crevicular fluid. *Iranian Journal of Immunology*. 2010;7(4):226-33.

284. Hultin M, Gustafsson A, Hallström H, Johansson LÅ, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clinical oral implants research*. 2002;13(4):349-58.

285. Zhang Y, Wang C, Jinbu Y, Itoh H, Kusama M. Increased IL-6 levels in peri-implant crevicular fluid correlate with peri-implantitis. *Oral Medicine & Pathology*. 2005;10(3):95-9.

286. Stadler AF, Angst PD, Arce RM, Gomes SC, Oppermann RV, Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(9):727-45.

287. Martin-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(6):520-30.

288. Renvert S, Polyzos I. Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontology 2000*. 2018;76(1):180-90.

289. Kim E-H, Joo J-Y, Lee YJ, Koh J-K, Choi J-H, Shin Y, et al. Grading system for periodontitis by analyzing levels of periodontal pathogens in saliva. *PloS one*. 2018;13(11):e0200900.

290. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontology 2000*. 2017;75(1):152-88.

291. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. *Learned and unlearned concepts*. *Periodontology 2000*. 2013;62(1):218-31.

292. French D, Grandin HM, Ofec R. Retrospective cohort study of 4,591 dental implants: Analysis of risk indicators for bone loss and prevalence of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Journal of periodontology*. 2019;90(7):691-700.
293. Lachmann S, Kimmerle-Müller E, Axmann D, Scheideler L, Weber H, Haas R. Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A-889 and IL-1B+ 3954 genotype: A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis. *Clinical oral implants research*. 2007;18(2):212-23.
294. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015(4).
295. Sies H. Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klinische Wochenschrift*. 1991;69(21-23):965-8.
296. Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*. 1997;14(1):202-15.
297. Kopáni M, Celec P, Danišovič L, Michalka P, Biró C. Oxidative stress and electron spin resonance. *Clinica chimica acta*. 2006;364(1-2):61-6.
298. Akpınar ÖÜA, Toker H. Agresif periodontitisli hastalarda periodontal tedavinin oksidan ve antioksidan seviyeleri üzerine etkisi.
299. Borges Jr I, Moreira EAM, De Oliveira TB, da Silva MBS, Fröde TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators of inflammation*. 2007;2007.
300. Sakalioğlu U, Aliyev E, Eren Z, Akşimşek G, Keskiner İ, Yavuz Ü. Reactive oxygen species scavenging activity during periodontal mucoperiosteal healing: an experimental study in dogs. *Archives of Oral Biology*. 2005;50(12):1040-6.
301. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett*. 2005;10(2):255-64.

302. Tripathi V, Singh ST, Sharma V, Verma A, Singh CD, Gill JS. Assessment of Lipid Peroxidation Levels and Total Antioxidant Status in Chronic and Aggressive Periodontitis Patients: An in vivo Study. *The journal of contemporary dental practice*. 2018;19(3):287-91.
303. Tsai C, Chen H, Chen S, Ho Y, Ho K, Wu Y, et al. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*. 2005;40(5):378-84.
304. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clinical oral investigations*. 2008;12(4):345.
305. Wei PF, Ho KY, Ho YP, Wu YM, Yang YH, Tsai CC. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1 β in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *Journal of Periodontal Research*. 2004;39(5):287-93.
306. Arana C, Moreno-Fernández AM, Gómez-Moreno G, Morales-Portillo C, Serrano-Olmedo I, de la Cuesta Mayor MC, et al. Increased salivary oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes: relation with periodontal disease. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)*. 2017;64(5):258-64.
307. Canakci V, Yildirim A, Canakci CF, Eltas A, Cicek Y, Canakci H. Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2007;78(8):1602-11.
308. Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free radical research*. 1994;21(6):417-25.
309. Aziz AS, Kalekar MG, Suryakar AN, Benjamin T, Prakashan MJ, Ahmed BMN, et al. Assessment of some biochemical oxidative stress markers in male smokers with chronic periodontitis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2013;28(4):374-80.
310. Patel SP, Rao NS, Pradeep A. Effect of nonsurgical periodontal therapy on crevicular fluid and serum glutathione peroxidase levels. *Disease markers*. 2012;32(1):1-7.

311. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Annals of laboratory medicine*. 2014;34(4):263-73.
312. Günal Ö, Barut H. Sepsis ve prokalsitonin. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2009;31(4):502-12.
313. Oczenski W, Fitzgerald R, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European journal of anaesthesiology*. 1998;15(2):202-9.
314. Leira Y, Ameijeira P, Domínguez C, Leira R, Blanco J. High serum procalcitonin levels in patients with periodontitis and chronic migraine. *Journal of periodontology*. 2018;89(9):1069-74.
315. Redman R, Kerr G, Payne JB, Mikuls TR, Huang J, Sayles H, et al. Salivary and serum procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of periodontitis in United States veterans with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Biotechnic & Histochemistry*. 2016;91(2):77-85.
316. Hendek MK, Erdemir EO, Kisa U. Evaluation of salivary procalcitonin levels in different periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 2015;86(6):820-6.
317. Redman R, Bayley N, Nylén E. Salivary and serum biomarkers of inflammation in a man with metastatic medullary thyroid carcinoma and hyperreactive gingiva: a fourteen year odyssey. *Biotechnic & Histochemistry*. 2019;94(6):389-97.
318. Ziebolz D, Jäger GC, Hornecker E, Mausberg RF. Periodontal findings and blood analysis of blood donors: a pilot study. *J Contemp Dent Pract*. 2007;8(5):43-50.
319. Łyczek J, Kawala B, Antoszewska-Smith J. Influence of antibiotic prophylaxis on the stability of orthodontic microimplants: A pilot randomized controlled trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2018;153(5):621-31.
320. Galhardo LF, Ruivo GF, de Oliveira LD, Parize G, Soléo Ferreira Dos Santos S, Pallos D, et al. Inflammatory Markers in Saliva for Diagnosis of Sepsis in hospitalized patients: A Cross-Sectional Study. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020:e13219.

321. Vaikj  r   R, M  ndar R, Kasen  mm P. Peritonsillar abscess is frequently accompanied by sepsis symptoms. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276(6):1721-5.
322. Michalak  , Bulska M, Str  ba   K, Szcz  niak P. Neopterin as a marker of cellular immunological response. *Postepy higieny i medycyny doswiadczonej (Online)*. 2017;71(1):727.
323. Fiorillo L, Cervino G, Herford AS, Lauritano F, D'Amico C, Lo Giudice R, et al. Interferon crevicular fluid profile and correlation with periodontal disease and wound healing: A systemic review of recent data. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(7):1908.
324. Ozmeri  N, Baydar T, Bodur A, Engin AB, Uraz A, Eren K, et al. Level of neopterin, a marker of immune cell activation in gingival crevicular fluid, saliva, and urine in patients with aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*. 2002;73(7):720-5.
325. Bodur A, Baydar T, Ozmeric N, Engin AB, Uraz A, Eren K, et al. Neopterin profile to evaluate the effectiveness of treatment in aggressive periodontitis. *Pteridines*. 2003;14(3):77-81.
326. Arjunkumar R, Sudhakar U, Jayakumar P, Arunachalam L, Suresh S, Virupapuram P. Comparative analysis of gingival crevicular fluid neopterin levels in health and periodontal disease: a biochemical study. *Indian Journal of Dental Research*. 2013;24(5):582.
327. Pradeep A, Kumar MS, Ramachandraprasad M, Shikha C. Gingival crevicular fluid levels of neopterin in healthy subjects and in patients with different periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 2007;78(10):1962-7.
328. Kurz K, Lanser L, Kink P, Egger EM, Willenbacher W, Fuchs D, et al. Inflammation-induced tryptophan degradation is related with anemia, fatigue and depression in cancer. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:249.
329. Prasanna JS, Sumadhura C, Karunakar P, Rohini N. Comparative evaluation of salivary neopterin levels and its effects to periodontal therapy in pre-and post-menopausal women. *Journal of menopausal medicine*. 2017;23(1):32-41.

11. ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Konya’da doğdum. İlköğrenimim Özel Akansu Koleji, Mustafa Yazar İlköğretim Okulu ve Osman Düşünel İlköğretim Okulunu 2006 yılında tamamladım. 2006 yılında Sami Yangın Anadolu Lisesi’ne, 2008 yılında ise Nuh Mehmet Küçükçalık Lisesi’ne geçiş yaptım ve lise eğitimimi tamamladım. 2010 yılında girdiğim Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinden 2015 yılında mezun oldum. 2016’da Diş Hekimliğinde Uzmanlık Sınavı sonucu kazandığım, Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.